

# HEPATITIS B. HISTORIA NATURAL. MANEJO DEL NIÑO PORTADOR ASINTOMÁTICO

MARIA CRISTINA GALOPPO, M.D.<sup>1</sup>

## RESUMEN

La hepatitis B es aún un problema de salud pública a nivel mundial. Según datos del CDC el 42% de las hepatitis B crónicas del adulto han sido adquiridas durante la infancia. La historia natural de la infección crónica por el VHB se caracteriza por tres fases: inicial de tolerancia inmune al virus; de “*clearance*” inmune de variable duración, y de remisión. Durante la infancia y sobre todo la adolescencia más del 80% de los pacientes con VHB seroconvierten a antiHBe. La historia natural de la infección crónica actualmente puede ser modificada por la indicación del tratamiento apropiado el que, en un porcentaje de pacientes, evita la progresión de la enfermedad y sus secuelas.

*Palabras claves:* Hepatitis b crónica, Manejo, Portador asintomático, Niños

## INTRODUCCIÓN

La hepatitis B es aún un problema de salud pública a nivel mundial. Existen en el mundo 350 millones de portadores crónicos y se producen alrededor de un millón de muertes por año por este virus. Es además responsable del 80% de los casos de hepatocarcinoma. Estas devastadoras consecuencias pueden evitarse a través de la prevención con el uso de la vacuna antihepatitis B.

## EPIDEMIOLOGÍA

Según datos del CDC el 42% de las hepatitis B crónicas del adulto han sido adquiridas durante la infancia. La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en los niños raramente se manifiesta como una hepatitis aguda sintomática. Esta forma de presentación se observa en niños mayores y adolescentes o en lactantes del primer trimestre de vida nacidos de madres antiHBe positivas en los que también puede manifestarse como hepatitis fulminante<sup>1-3</sup>. La cronicidad de la infección por el virus B

## SUMMARY

Hepatitis b is still a public health problem worldwide. According to the CDC for 42% of adult chronic hepatitis B have been acquired during childhood. The natural history of chronic HBV infection is characterized by three phases: initial immune tolerance to the virus; “*clearance*” immune of variable duration, and referral. During childhood and adolescence, especially more than 80% of patients seroconverted to HBV antiHBe. The natural history of chronic infection can now be modified by appropriate treatment indicating that, in a proportion of patients, prevents the progression of the disease and its sequelae.

*Key words:* Hepatitis b infection, Management, Asymptomatic carriers, Children

en niños depende del modo de transmisión y el momento de la infección. Cuanto menor es la edad en la adquisición de la infección mayores son las posibilidades de evolución a la cronicidad. La infección adquirida perinatalmente progresa a la cronicidad en el 90% de los casos y entre el 20% y el 30% si se produce antes de los cinco años de vida<sup>3</sup>.

## HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

La historia natural de la infección crónica por el VHB se caracteriza por tres fases: 1) Fase inicial de tolerancia inmune al virus, la que puede durar pocos meses a varios años. El paciente tolerante presenta Age VHB positivo, altos niveles circulantes de VHB-ADN y aminotransferasas normales o levemente aumentadas. 2) Fase de “*clearance*” inmune de variable duración, caracterizada por aumento en las aminotransferasas, lo que pone de manifiesto el desarrollo de la respuesta inmune del huésped frente a los hepatocitos infectados. No está claro aún si el pasaje de la fase inmunotolerante al desarrollo de la competencia inmune se debe a factores del virus o del huésped. Esta fase concluye con la negativización del Age VHB y la seroconversión a anti HBe; la que es generalmente precedida por un aumento del VHB-ADN y un pico de aminotransferasas, en ocasiones mimetizando una hepatitis aguda. 3) Fase de remisión, asociada con el *clearance* del VHB-ADN, por técnicas de

<sup>1</sup>Docente Universidad de Buenos Aires, Jefe Unidad 4-Hepatología. Directora Médica del Hospital de Niños “R. Gutiérrez” de Buenos Aires, Argentina

hibridización, la persistente seropositividad del antiHBe y la normalización de las aminotransferasas. Ésta fase persiste a través de los años, a lo largo de la vida, en hasta ahora un porcentaje variable y desconocido de los casos<sup>3,4</sup>. El “*clearence*” del Ags VHB es infrecuente. El “*clearence*” del Age VHB es menor al 2% durante los primeros tres años de la vida, pero aumenta posteriormente<sup>3,5</sup>. Chang et al.<sup>6</sup>, demostraron en 111 niños infectados al nacimiento que sólo 33% hicieron *clearence* al Age VHB durante los primeros 10 años de vida. Es probable que la mayoría de estos pacientes mantengan la replicación viral hasta la vida adulta<sup>6</sup>. Los mismos resultados fueron publicados por Kelly et al.<sup>7</sup>, donde sólo el 30% de 74 niños infectados perinatalmente seroconvirtieron a antiHBe con una mediana de seguimiento de 10,24 años. Los pacientes con Age VHB positivo eran asintomáticos con función hepática y aminotransferasas normales. Se efectuaron biopsias hepáticas en 34 de ellos, el 62% con hepatitis crónica activa leve, 60% con fibrosis leve pero en el 18% de los casos la fibrosis fue moderada o severa lo que sugiere progresión de la enfermedad, aún en la infancia. Observaron además una débil correlación entre la evidencia histológica de hepatitis y el aumento en el valor de las aminotransferasas, lo que implica que el monitoreo bioquímico no es un marcador confiable de daño hepático. Como conclusión, estos niños portadores asintomáticos persisten con infección en el mediano a largo plazo con notable patología hepática. Los niños infectados postnatalmente llegan a la consulta en la fase de “*clearence*” inmune. Sólo 20-30% presentan síntomas inespecíficos, tales como astenia o anorexia, la ictericia es rara. La mayoría son detectados durante intercurrencias o después de un control de rutina por adopción, o por la convivencia con portadores o por chequeos de rutina. Las aminotransferasas son variables y la histología muestra hepatitis crónica leve a moderada. En el 3-4% de los casos existe cirrosis a la presentación; éstos son generalmente varones, infectados tempranamente en la vida y con comienzo agudo de la enfermedad<sup>8</sup>.

Durante la infancia y sobre todo la adolescencia más del 80% de los pacientes con VHB seroconvierten a antiHBe (media 15% por año, seguimiento a 10 años), con remisión bioquímica y permanecen como portadores asintomáticos del Ags VHB, sin viremia aparente ni alteraciones enzimáticas<sup>9,10</sup>. La histología hepática muestra disminución del índice de Knodell y en ocasiones sólo fibrosis residual. En consecuencia, el

pronóstico de la VHB adquirida en la infancia debería ser favorable durante ésta edad de la vida. Sin embargo, 90% de los pacientes son portadores del Ags VHB hasta la vida adulta y 50% son todavía VHB-ADN positivos diez años después de la seroconversión antiHBe, cuando la viremia es determinada por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)<sup>11</sup>. Éste hallazgo publicado por Bortolotti explicaría la persistencia de signos de inflamación y necrosis en las biopsias realizadas en pacientes a más de un año de la seroconversión con remisión bioquímica, la reaparición de leves elevaciones de las aminotransferasas y en algunos casos, la reactivación de la replicación viral y la enfermedad hepática<sup>12,13</sup>. En el 10% de estos pacientes seguidos por 10 años o más después de la seroconversión antiHBe, pueden ser detectados aumentos leves de aminotransferasas en una o más ocasiones. La reactivación, definida como la reaparición del VHB-ADN y de daño hepático después de la remisión bioquímica, ocurre en el 3-5 % de los casos. Generalmente la reactivación es un evento transitorio pero subsecuentes episodios pueden observarse en el mismo paciente, con lo que el pronóstico de la enfermedad es reservado<sup>3</sup>. La cirrosis hepática es una complicación temprana de la VHB en niños más que el estadio final de una enfermedad hepática de larga evolución. Durante las primeras dos décadas de la vida, solamente 3 a 5% de los niños con hepatitis B crónica presentan cirrosis, diagnosticada en la presentación de la enfermedad o pocos meses más tarde. El pronóstico es severo, dado que 30 a 50% de estos pacientes pueden desarrollar carcinoma hepatocelular durante la edad pediátrica. La determinación periódica de alfafetoproteína y la realización de ecografía hepática son indispensables en la evaluación de estos pacientes<sup>3</sup>. En nuestra experiencia de la Unidad de Hepatología del Hospital de Niños de Buenos Aires 89 de 110 niños Ags VHB positivo fueron estudiados. Al ingreso 52/89 (58.4%) fueron antiHBe positivos, 34/89 (38.2%) Age VHB positivo y 3/89 sólo portadores del Ags VHB. Los 52 niños antiHBe positivos presentaban aminotransferasas y función hepática normales, en 38 de ellos se pudo determinar viremia por técnica de PCR y carga viral. El VHB-ADN fue positivo en 33 con valores entre 60 y 27400 UI/ml, promedio de carga viral 1040 UI/ml. En seis de estos pacientes se efectuó biopsia hepática: 3 con hepatitis crónica moderada, 2 con hepatitis crónica leve y una con cambios mínimos.

La historia natural de la infección crónica actualmente puede ser modificada por la indicación del tratamiento apropiado el que, en un porcentaje de pacientes, evita la progresión de la enfermedad y sus secuelas. A los efectos de su indicación debe evaluarse, en cada caso individual en qué fase del curso natural se ubica un paciente determinado: tolerancia inmune, “*clearence*” inmune, estado de portador inactivo o reactivación. La determinación del VHB ADN es hoy el marcador más importante para evaluar actividad de la enfermedad. Ha sido demostrado que a mayores niveles de VHB ADN circulantes, existe un riesgo aumentado de progresión a la cirrosis y al hepatocarcinoma<sup>14</sup>.

## REFERENCIAS

1. Shiraki K, Yoshihara N, Sakurai M. Acute hepatitis B in infants born to carrier mothers with the antibody to hepatitis B e antigen. *J Pediatr* 1980; 97: 768-770
2. Bortolotti F, Cadrobbi P, Bertaggia A. A seven-year survey of acute hepatitis type B. *Arch Dis Child* 1983; 58: 993-996
3. Bortolotti F, Faggion S, Con P. Natural history of chronic viral hepatitis in childhood. *Acta Gastroenterol Belga* 1998; LXI
4. Vo Thi Diem, H, Bourgeois A, Bontems P. Chronic hepatitis B infection: long term comparison of children receiving interferon alpha and untreated controls. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 141-145
5. Lee PI. Natural history and response to Interferon of childhood chronic HBV infection in the Far East. *Proceedings International Simposio: chronic viral hepatitis in childhood: natural history and interferon treatment. Sorrento 1997*: 31
6. Chan CY, Lee SD, Yu MI. Long term follow up of hepatitis virus carrier infants. *J Med Virol* 1994; 44: 336-339
7. Boxall EH, Sira J, Standish RA. Natural history of hepatitis B in perinatally infected carriers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2004; 89: F456-F460
8. Bortolotti F, Calzia R, Cadrobbi P. Liver cirrosis associated with chronic hepatitis B virus infection in childhood. *J Pediatr* 1986, 108: 224-227
9. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C. Long term outcome of chronic type B hepatitis in patients who acquired hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology* 1990; 99: 805-810
10. Ruiz-Moreno M, Camps T, García Aguado. A serological and histological follow up of chronic hepatitis infection. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1165-1169
11. Bortolotti F, Wirth S, Crivellaro C. Longterm persistence of hepatitis B virus DNA in the serum of children with chronic hepatitis B after hepatitis B e antigen to antibody seroconversion.
12. Bortolotti F. Chronic hepatitis B in childhood. Unanswered questions and evolving issues. *J Hepatol* 1994; 21: 904-909
13. Bortolotti F. Chronic viral hepatitis in childhood. *Bailliere's Clin Gastroenterol* 1996; 10: 185-206
14. Pawlowska M. Influence of the treatment of chronic hepatitis B on HBV DNA suppression and prevention of disease progression. *Przegl Epidemiol* 2008; 62: 139-142