

Depuração do vírus C após infecção aguda por vírus B

Clearence of C virus after acute hepatitis B

Marta Sousa¹, Margarida Correia², Joana Moreira³, Eduardo Eiras⁴, Margarida Mota⁵, Vitor P Dias⁶, Manuel Gonçalves⁷, Rosas Vieira⁸

Resumo

Introdução: O mecanismo de replicação dos vírus B e C e de lesão hepática, nomeadamente o papel do sistema imune, suscitam ainda curiosidade por não estarem totalmente esclarecidos.

Caso Clínico: Os autores apresentam um caso de um doente de 34 anos, toxicodependente de drogas injectáveis em abstinência há 5 anos, com diagnóstico de hepatite C há 1 ano (genótipo 3a) que, em Dezembro 2004, desenvolveu quadro de hepatite B aguda grave. Durante o internamento apresentou alterações graves da coagulação e do estado de consciência com encefalopatia grau IV. Iniciou estudo pré-transplante, mas houve melhoria significativa do estado de consciência e da coagulação. Decidido início de Lamivudina 100mg por dia, que manteve durante 3 meses. Verificou-se cura da hepatite B ao fim de 1 mês e carga viral do VHC indetectável desde então e durante 9 meses consecutivos.

Discussão e Conclusão: O tratamento clássico da hepatite B aguda é de suporte. Contudo existem estudos a decorrer sobre a aplicação de determinados anti-víricos com o objectivo de melhorar tanto a taxa de cura como o prognóstico a curto e a longo prazo. São raros os casos descritos de vírus C indetectável após hepatite B aguda. Os autores fazem uma revisão sobre a fisiopatologia e interações entre o vírus B, o vírus C e o sistema imunológico, bem como do possível efeito da Lamivudina nesta situação.

Palavras chave: hepatite B, hepatite C, sistema imunológico.

Abstract

Introduction: The replication of Hepatitis B (HBV) and C (HCV) virus and the immune response involved in the mechanism of hepatic lesion in viral hepatitis remains unknown.

Case report: The authors present a 34 year-old male patient, an intravenous drug addict in abstinence for 5 years, with Hepatitis C diagnosed for a year, genotype 3a. In December 2004 he had acute hepatitis B with stage 4 encephalopathy and a severe coagulation disorder. He started Lamivudine 100mg per day and was proposed for hepatic transplant, but there was a significant neurological, clinical and analytic improvement. One month after acute hepatitis, serologic tests showed cured hepatitis B and the quantitative RNA HCV test was not detectable for the next nine months.

Discussion and Conclusion: Supportive treatment is the classical management of acute Hepatitis B. However, there are some studies concerning the use of some antiviral agents, to improve the cure rate and prognosis. There are a few published cases of clearance of HCV after acute Hepatitis B. The authors carried out a literature search of the pathophysiology and interactions of HBV, HCV, immunologic system and the effect of Lamivudin in this situation.

Key words: hepatitis B, hepatitis C, immune response.

Introdução

Existem poucos casos publicados de sobreinfecção de hepatite B aguda em doentes com hepatite C crónica.¹ Em alguns destes casos foi verificada *clearence* transitória ou mesmo persistente do RNA (Ácido

Ribonucleico) do vírus C após infecção aguda B.² Apesar de ter sido postulada uma interferência directa do vírus da hepatite B (VHB) na replicação do vírus C,² pouco se sabe acerca da fisiopatologia destas infecções. O mecanismo de replicação de ambos os vírus, a sua interacção, o papel do sistema imune e a lesão hepática subsequente suscitam ainda curiosidade por não estarem totalmente esclarecidos.

O caso clínico apresentado neste artigo tem como objectivo retratar uma situação pouco frequente de infecção aguda pelo vírus B em doente com hepatite C crónica e rever os conceitos até agora conhecidos acerca da responsabilidade da interacção viral, imu-

¹ Interna Complementar de Medicina Interna

² Assistente Hospitalar de Medicina Interna

³ Assistente Graduado de Medicina Interna

⁴ Chefe de Serviço de Medicina Interna

Serviço de Medicina do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia

Recebido para publicação a 08.05.06

Aceite para publicação a 31.10.07

nológica e farmacológica na clearance dos genomas virais.

Caso clínico

Um doente de 34 anos, sexo masculino, casado, residente em Vila Nova de Gaia, armador de ferro, foi enviado à consulta de Medicina/Doenças Infecciosas em 2003, por seropositividade para o vírus da hepatite C (VHC) detectada em análises de rotina.

Tratava-se de um doente toxicodependente de heroína injectável, em abstinência desde há 5 anos, e hábitos alcoólicos marcados. A esposa era portadora de hepatite B.

Apresentava-se assintomático e sem alterações ao exame objectivo, nomeadamente estigmas de doença hepática crónica.

Foi realizado o estudo analítico (hemograma, fórmula leucocitária, plaquetas, função renal, ionograma, função hepática, perfil lipídico e estudo da coagulação), que foi normal, à excepção das transaminases, que se apresentavam aumentadas (ALS 39U/L e ALT 81 U/L). A análise serológica para os vírus VHB, VHC e da imunodeficiência humana (VIH) revelaram anticorpos dos VIH1 e 2 negativos, AchHBs e AgHBs negativos, e Ac VHC positivo. O estudo molecular do vírus C por *Polymerase Chain Reaction* (PCR) foi de 442000 cópias/mL, genótipo 3a. A ecografia abdominal não revelou alterações. Perante estes resultados, diagnosticou-se hepatite C crónica e foi decidida vigilância e seguimento em 6 meses. Foi aconselhada a evicção das drogas de abuso (álcool e heroína), cuidados de prevenção de contágio e vacinação para a hepatite B.

Na consulta seguinte, o doente referia evicção total de álcool nos últimos 6 meses e manutenção da evicção de drogas de abuso. Não cumpriu vacinação da hepatite B. Mantinha-se assintomático. O estudo analítico foi sobreponível ao anterior, com excepção das transaminases (ALS 49 U/L ALT 114U/L). A ecografia abdominal era normal. Foi decidida terapêutica com Interferon, com início programado para 2 meses depois.

Um mês após a segunda consulta, iniciou subitamente quadro de dor epigástrica, astenia e anorexia. Recorreu ao serviço de urgência, onde se apresentava consciente, orientado e colaborante, com discurso e comportamento coerentes, eupneico, hemodinamicamente estável, apirético, icterico, corado e hidratado, sem gânglios palpáveis, sem alterações à auscultação

QUADRO I

Evolução analítica durante o internamento

	D ₀	D ₈	D ₁₅
Plaquetas (/mm ³)	68000	117000	144000
TGO (U/L)	4847	97	70
TGP (U/L)	7000	561	130
BrbT (mg/dL)	12,3	20,57	27,45
INR	5,08	1,38	1,21
APTT (s)	53,7	51,7	39,9

pulmonar ou cardíaca, sem ascite ou hepatomegalia palpável e sem edemas periféricos. Os exames complementares de diagnóstico revelaram trombocitopenia (Plaquetas 77000/mm³), sem leucocitose, alterações das provas hepáticas (ALS 4847 U/L; ALT 7000 U/L; Bilirrubina Total 12,3 mg/dL) e da coagulação (INR 5,08; APTT 53,7s). A ecografia abdominal mostrou adenomegalias múltiplas e ascite de pequeno volume, sem hepatomegalia.

Foi realizado estudo serológico que revelou AgHBs positivo, AchHBs negativo, AchBc IgM positivo, AgHBe positivo; AchBe negativo. O doente foi internado na Unidade de Cuidados Intermédios de Medicina (UCIM) com o diagnóstico de hepatite B aguda. Em algumas horas, verificou-se degradação progressiva do estado de consciência até encefalopatia grau 4. Nesta altura, iniciou Lamivudina 100mg por dia por via oral e foi proposto e transferido para uma unidade de transplante hepático. No dia seguinte verificou-se uma recuperação súbita do estado de consciência e melhoria clínica progressiva. O doente foi reenviado para a UCIM e o transplante foi protelado. A evolução clínica e analítica (*Quadro I*) foi favorável, tendo alta 15 dias depois.

Ao 12º dia de internamento, a serologia do vírus B revelou seroconversão e cura da hepatite B: AgHBs negativo, AchHBs positivo, AchBc positivo, AgHBe negativo e AchBe positivo. A serologia do vírus Delta foi negativa.

Na consulta de seguimento, 3 meses depois da infecção aguda pelo vírus B, o estudo PCR do vírus C foi negativo. Nesta altura foi suspensa a Lamivudina. Durante 12 meses, o doente manteve função hepática normal e carga vírica do vírus C persistentemente negativa (*Fig. 1*).

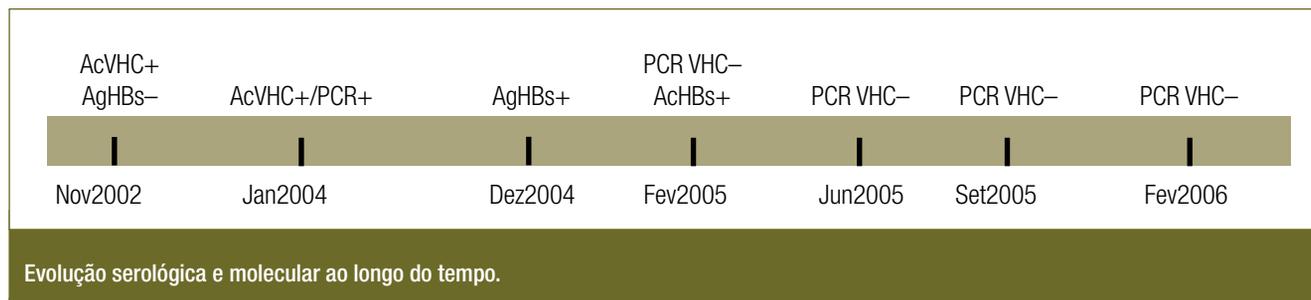


FIG. 1

Discussão

A clearance do RNA do vírus C após infecção aguda por vírus B em doentes com hepatite C crónica não é frequente. Em 1999 foi publicado um caso de um doente com hepatite C crónica e sobreinfecção pelo vírus B em que se verificou que o RNA VHC diminuiu e o AcVHC aumentou na fase aguda.³ Este doente apresentou AchBs positivo aos 7 meses e RNA VHC negativo até 2 anos pós-infecção aguda pelo vírus B. Em 2002 *Sagnelli et al.* publicaram um estudo com 44 doentes, em que compara a clínica e o estudo molecular de doentes com hepatite C crónica e sobreinfecção B e doentes com hepatite B aguda.¹ Concluiu que os valores do ácido desoxirribonucleico (DNA) do VHB são sobreponíveis na fase aguda, mas na sobreinfecção a clínica é mais severa e existe maior taxa de seroconversão (AchBe). Demonstrou ainda que, na população estudada, o RNA do VHC não foi detectado em fase aguda e que o RNA do VHC foi negativo aos 6 meses em 50% dos doentes sobreviventes.

Estas observações levantaram questões acerca do mecanismo responsável pela aparente melhoria dos marcadores de actividade das duas infecções destes doentes. Vários estudos foram desenvolvidos no sentido de apurar qual o papel da interacção viral e do sistema imunológico nesta situação.^{4,5} Na hepatite B aguda, os linfócitos T citotóxicos (LTc) activados pelo vírus B estão normofuncionantes. Por outro lado, na hepatite C há aumento da produção de LTc CD8, mas que não produzem Interferon gamma (IFNy) e que não são eficazes na citotoxicidade. Em 2004 foi publicado na revista *Hepatology* um estudo que demonstra que, na sobreinfecção, a resposta dos LTc específicos VHB mantém-se, assim como a produção de citocinas e que, apesar do RNA VHC diminuir na fase aguda, não se verifica melhoria da função LTc específicos do VHC.²

Orientação do doente

A decisão de propor Interferon para tratamento da hepatite C crónica não é linear, sendo essencial pesar as indicações, contra-indicações e o risco/benefício. Na primeira consulta, o doente tem um genótipo 3a, carga vírica detectável e aumento das transaminases duas vezes superior ao normal. Segundo as *guidelines CDC 2005*,⁶ tem indicação terapêutica, mesmo sem estudo hepático histológico, pois o genótipo 3a tem taxas de remissão altas com o tratamento com Interferon. Neste caso, o doente mantinha hábitos alcoólicos que contra-indicam o tratamento, pelo que foi recomendada a sua evicção. Na segunda consulta as transaminases mantinham-se elevadas e a carga vírica detectável. Como o doente tinha feito evicção etílica, foi proposto tratamento.

Durante a fase aguda da hepatite B, o tratamento aconselhado pelas *guidelines* internacionais é de suporte. Contudo, neste doente, a infecção pelo vírus B teve um curso clínico e analítico grave, provavelmente influenciado pelo facto de ser uma sobreinfecção. Por ter sido de carácter evolutivo rápido, com encefalopatia grau IV, alterações graves da coagulação e valores de bilirrubinas superiores a 10mg/dL, foi iniciada Lamivudina 100mg/dia. Esta decisão terapêutica baseou-se em estudos não controlados e não randomizados, ainda sem significado estatístico ou clínico suficiente, que sugerem que a Lamivudina pode ser útil no tratamento agudo desta infecção.⁷ De facto, *Schmilovitz-Weiss et al*⁸ publicaram um estudo-piloto, em 2004, que sugere que a Lamivudina poderá induzir uma melhoria clínica, bioquímica, serológica e virológica nos doentes imunocompetentes com infecção VHB aguda. Os autores reforçam que poderá mesmo prevenir a progressão da doença aguda severa para hepatite fulminante ou crónica e que deverá ser considerada para doentes seleccionados (encefalopatia,

bilirrubina total maior que 10 mg/dL ou INR maior que 1,6). Neste estudo, a Lamivudina foi mantida durante 3-6 meses.

Na hepatite B crônica, a Lamivudina parece induzir os linfócitos T citotóxicos e, portanto, aumentar a produção de INF γ .⁹ Neste caso, este aumento de produção do INF γ pode ter tido influência tanto na evolução clínica favorável e na rápida seroconversão da hepatite B como na inibição da replicação do vírus C.

Existem vários aspectos a considerar em relação à orientação *a posteriori* deste doente, começando pela definição do diagnóstico.

O doente apresentou hepatite B aguda com seroconversão e aparente evolução para cura. Existem vários estudos que demonstram a existência DNA do VHB detectável em doentes sem AgHBs e com AchBc (com ou sem AchBs)¹¹. Esta situação é definida como hepatite B oculta e tem uma prevalência significativa em doentes co-infectados pelo VIH¹⁰ ou pelo VHC¹¹.

Em relação à hepatite C, apresentou RNA indetectável durante 1 ano. Além disso apresenta, desde há um ano, transaminases normais, sem qualquer sinal clínico, analítico ou imagiológico de doença hepática. A hipótese de cura da hepatite C crônica não pode ser afirmada, pois é sabido que o RNA do VHC pode persistir no hepatócito, nos linfócitos e nas células dendríticas, apesar de não ser detectado no soro.¹² De facto, a existência de cura da hepatite C é um tema cada vez mais polémico.

Perante todas estas incertezas, discute-se a possibilidade e o interesse de um estudo histológico hepático. É uma técnica com riscos, em que se deve ponderar qual o benefício neste caso. O grau de fibrose hepática é orientador na indicação do tratamento, se considerarmos (o que é mais provável) que o doente mantém a sua hepatite C crônica. Além disso, permitir-nos-ia esclarecer se o RNA do VHC se encontra ou não no hepatócito. Mas o doente não apresenta carga vírica significativa, o que aponta para uma replicação muito baixa e, por isso, sinal de baixa actividade viral capaz de provocar lesão hepática, sendo a indicação para tratamento muito duvidosa. Devido a todas estas considerações, foi decidido realizar *Fibroscan*, uma técnica não invasiva que fornece uma estimativa do grau de fibrose hepática, protelando a biopsia, e novo estudo quantitativo do RNA do VHC.

Conclusões

Os estudos publicados apontam para um efeito de supressão do vírus C na sobreinfecção induzido pelo vírus B. Mas o mecanismo pelo qual esta supressão se evidencia e os factores virais e imunológicos nela implicados não foi ainda definido. Devido a esta limitação de conhecimentos, a orientação terapêutica destes doentes é muitas vezes difícil, pois o papel dos antivíricos em determinado tipo de infecções permanece obscuro. A investigação nesta área é um desafio que permitirá adquirir estratégias para tratar estes doentes o melhor possível. ■

Bibliografia

1. Sagnelli E, Copolla N, Messina V et al. HBV Superinfection in Hepatitis C Virus Chronic Carriers, Viral Interaction, and Clinical Course. *Hepatology* 2002;36:1285-1291.
2. Boni C, Amadei B, Urbani S et al. Antiviral CD8-mediated responses in chronic HCV carriers with HBV superinfection. *Hepatology* 2004;40:289-299.
3. Wietzke P, Schott P, Braun F et al. Clearance of HCV RNA in Chronic HCV Infected Patient During Acute HBV Superinfection. *Liver* 1999;19(4):348-53.
4. Bertolotti A et Ferrari C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. *Hepatology* 2003;38:4-13.
5. Gruener N, Jung MC, Ulsenheimer A et al. Hepatitis C virus eradication associated with hepatitis B virus superinfection and development of a hepatitis B virus specific T cell response". *Journal of Hepatology* 2002;37 6:866-869.
6. Guidelines for the Prevention and Treatment of Viral Hepatitis. Federal Bureau of Prisons 2005.
7. In: Hepatites Viricas. Núcleo de Gastroenterologia dos Hospitais Distritais. Schering-Plough Farma 2003.
8. Schmilovitz-Weiss H, Ben-Ari Z, Sikuler E et al. Lamivudine Treatment for Acute Severe Hepatitis B: A Pilot Study. *Liver Intern* 2004.
9. Kondo Y, Asabe S, Kobayashi K et al. Recovery of functional cytotoxic T lymphocytes during lamivudine therapy by acquiring multi-specificity. *J Med Virol* 2004; 74:425-433.
10. Mphahlele M, Lukhwareni A, Burnett R et al., High risk of occult hepatitis B virus infection in HIV-positive patients from South Africa *J Clin Virol* 2006; 40: 14-20.
11. Keffe E, Lok A, McMahon B, Min A, Tong M, Tsai N, Tung B, Review on occult Hepatitis B *Hepatology Watch* Jun 2003.
12. Blackard J, Kemmer N, Sherman K, Extrahepatic replication of HCV: Insights into clinical manifestations and biological consequences *Hepatology* 2006; 44:15-22.