

## Cartas al Director

Tomás García-Lozano<sup>1</sup>  
Eduardo Aznar-Oroval<sup>1</sup>  
Ángel Guerrero-Zotano<sup>2</sup>

### Patrón serológico anómalo de reactivación del virus de la hepatitis B en 2 pacientes en tratamiento con alemtuzumab

<sup>1</sup>Servicio de Análisis Clínicos y Microbiología, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España

<sup>2</sup>Servicio de Oncología Médica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, Valencia, España.

Sr. Editor: El virus de la hepatitis B es un *Hepadnaviridae*, de doble cadena circular de ADN, que se organiza en 4 zonas de lectura: C, P, S y X. La región C consta de dos partes, pre-C y el core. Ambas regiones, codifican el HBeAg, que es el componente más inmunogénico<sup>1,2</sup>. La región genética P codifica la replicación y síntesis de la polimerasa viral y ARNasa. La región S (pre-S1 y pre-S2) codifica las señales de iniciación de la transcripción y la región genética X interviene en la regulación y transcripción del virus<sup>3</sup>. Es un virus con una tasa de mutación elevada y esta peculiaridad viral, desencadena variantes y estados de infección anómalos. Algunas de estas variantes, no detectables por sistemas comerciales, pueden ser más proclives al desarrollo de un hepatocarcinoma<sup>3</sup>.

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado (*IgG1k*) que se une específicamente al antígeno de superficie CD52 expresados en los linfocitos T y B normales o anómalos. Es el tratamiento de primera, segunda o tercera línea o en tratamientos refractarios, en función de la patología hematológica (leucemia o linfoma) y de las características clínicas (ej. edad, tamaño tumoral) o moleculares (ej. delección gen p53) del paciente.

Definimos reactivación viral del virus de la hepatitis B (según la AASLD, Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas) como la reaparición de la enfermedad necroinflamatoria hepática en una persona conocida por haber presentado una hepatitis B resuelta o que se encontraba en situación de portador asintomático.

La reactivación viral de la hepatitis B se considera una complicación en pacientes sometidos a quimioterapia por cáncer. Esta circunstancia puede desencadenarse en un paciente en estado de infección crónica y en fase de resolución [perfil HBsAg (+), Anti-HBc IgM/G (+), HBeAg (+), HBeAc (+) ADN-VHB (-)] o en pacientes con infección por el virus de la hepatitis B resuelta [HBsAg(+), Anti-HBc IgG/M (+), HBeAg (-), Anti-HBe

(+), ADN-VHB (-)] . En ambos casos, se detectan anticuerpos contra el antígeno nuclear o core, con o sin anticuerpos contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (Anti-HBs).

Los dos casos que presentamos son pacientes con patologías hematológicas (síndrome Sézary y leucemia linfocítica crónica, respectivamente) en tratamiento con alemtuzumab y HBsAg (+), Anti-HBs (+), HBeAg (+), Anti-HBe (-), Anti-Core Total VHB (-), Anti-HBc IgG (-), Anti-HBc IgM (-) y ADN-VHB (+).

**Primer caso:** mujer de 71 años diagnosticada en 2004 de linfoma no Hodgkin (síndrome de Sézary). El inmunofenotipo leucocitario en sangre periférica por citometría de flujo fue CD3+, CD2+, CD4+, CD8-, CD7-, CD5+ y CD25+. Estuvo en tratamiento con alemtuzumab durante 12 semanas. Acude a urgencias por fiebre y es ingresada por neutropenia febril y pancitopenia. Durante el ingreso se solicita estudio serológico, en el que se objetiva un patrón anómalo [Anti-Core total VHB (-)] de probable reactivación viral por VHB: Anti-HBs (+), Anti-HBc (IgM/IgG) (-), HBsAg (+), HBeAg (+), Anti-HBe (-) y ADN-VHB (+) con 129517399 copias UI/mL. El genotipo D fue determinado por secuenciación y análisis comparativo de secuencias depositadas en el NCBI (n-Blast), con un 98,41% de probabilidades de tipo D2, sin resistencias detectables a la lamivudina, adefovir, entecavir, tenofovir o telbivudina, pero con presencia de mutaciones del dominio RT: H126R, K154N, K239N y proteína SHB: T118A, N146T, Q181QR y F220CF.

**Segundo caso:** mujer de 80 años de edad diagnosticada en 2007 de leucemia linfocítica crónica, de predominio linfocitario tipo B y con el gen delección p53+. En un control rutinario del estado de la enfermedad se objetiva un patrón serológico anómalo [Anti-Core total VHB (-)] sospechoso de probable reactivación viral por el virus de la hepatitis B [Anti-HBs (+), Anti-HBc (IgM/IgG) (-), HBsAg (+), HBeAg (+), Anti-HBe (-) y ADN-VHB (+) con >100000000 UI/mL copias, genotipo D, identificado mediante hibridación molecular mediante PCR (reacción en cadena de la polimerasa)] En la anamnesis, la paciente refiere estar en tratamiento con alemtuzumab.

Actualmente se conoce que existe la posibilidad de reactividad cruzada de HBsAg (+) en ausencia de Anti-HBc<sup>1</sup>. Estas situaciones o reacciones inespecíficas, se han asociado generalmente a errores de laboratorio, a serologías atípicas durante

Correspondencia:  
Tomás García Lozano  
Servicio de Análisis Clínicos y Microbiología, Fundación Instituto Valenciano de Oncología  
C/ Gregorio Gea, 31, C.P:46009, Valencia, España.  
Tel: 961114073 - Fax: 961114036.  
E-mail: tgimicro@gmail.com

el periodo de gestación y a pacientes en hemodiálisis. Otras alternativas que podrían explicar el perfil serológico que hemos expuesto son: la contaminación de la muestra, la extracción durante el periodo de los 21 días tras vacunación, en un estadio precoz de infección aguda, en infecciones crónicas con variantes anómalas (variante pre-core, gen X y virus VHB tipo 2) e inmunotolerancia extrema con cepas salvajes con respuesta inmunitaria humoral deficiente. Si bien es cierto, aunque poco habitual, se han detectado reactivaciones virales en pacientes trasplantados, en pacientes en tratamiento con inmunosupresores (rituximab)<sup>4</sup> o tras un alo o autotransplante de médula ósea, pero pocos casos se han asociado a alemtuzumab. Existe la posibilidad de que los pacientes hematológicos en tratamiento con alemtuzumab (*pre-emptive therapy*) puedan reactivar una hepatitis B oculta o latente o asintomática<sup>5</sup> y aumentar el riesgo de infecciones como por ejemplo, *Pneumocystis jiroveci*, adenovirus o Parvovirus B19<sup>6</sup>. Esto es posible, cuando usamos tratamientos con anticuerpos monoclonales, antagonistas de TNF- $\alpha$ <sup>7</sup> o quimioterapia muy agresiva<sup>8</sup>. Se han descrito casos de reactivación viral del virus de la hepatitis B crónica o latente en pacientes con leucemia linfática crónica en tratamiento con alemtuzumab (CAMPATH-1H<sup>®</sup>) en combinación con lamivudina<sup>9</sup>, pero ningún caso Anti-Core total VHB negativo. Otras series han demostrado como la negatividad de los Anti-HBc se han detectado durante la fase temprana a la infección aguda<sup>10,11</sup>, pero pocas series han objetivado un patrón serológico similar. En nuestro país, se realizó un estudio<sup>12</sup> donde se observó que del total de los pacientes infectados por el virus de la hepatitis B, 1,9% fueron VHB tipo 2. En algunos casos por variantes X-defectivas o mutaciones en el gen core o pre-core, pero ambas situaciones podrían explicarse por la falta de expresión de epítopos de las células T o B y por déficits humorales asociados.

En los dos casos presentados, los marcadores serológicos previos no indicaron infección crónica o activa y mantuvieron la negatividad para Anti-Core total VHB negativo. Entre las causas atribuibles a los dos casos expuestos podrían ser: déficits inmunológicos de tipo humoral o variantes del virus de la hepatitis B, tipo 2. Todas estas razones, argumentan la falta de reactividad humoral del antígeno core o en parte, podrían explicar la negatividad del patrón serológico explícito expuesto y CORE negativo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Echevarría JM, León P, Pozo F. Reactividad para antígeno de superficie del virus de la hepatitis B en ausencia de anticuerpos frente al antígeno de la cápsida del virus de la hepatitis B: un patrón serológico atípico de significado diverso. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004; 22:6-12.
2. Hoofnagle JH, Gerety RJ, Barker LF. Antibody to hepatitis-B-virus core in man. *Lancet* 1973; 2:869-73.
3. García Bermejo I. Anomalías y patrones serológicos infrecuentes de los marcadores diagnósticos de virus de la hepatitis B. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; 25 Supl 3:21-8
4. Winnie Y, Tung C.C, Nancy W.Y L, Wai Y. L, Frankie K.F. M, Miu Ting C, et al. Reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes con linfomas y una hepatitis B resuelta previa sometidos a tratamiento antineoplásico con o sin rituximab. *J Clin Oncol* 2009; 24: 605-11.
5. Iannitto E, Minardi V, Calvaruso G, Mulè A, Ammatuna E, Di Trapani R, et al. Hepatitis B virus reactivation and alemtuzumab therapy. *Eur J Haematol* 2005; 74:254-8.
6. Mastroianni C.M, Lichtner M, Citton R, Del Borgo C, Rago A, Martini H, et al. Currents trends in management of hepatitis B virus reactivation in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol* 2011; 17:3881-7.
7. Ferri C, Govoni M, Calabrese L. The A, B, Cs of viral hepatitis in the biologic era. *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22:443-50.
8. Marzano A, Agelucci E, Andreone P, Brunetto M, Bruno R, Burra P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis* 2007; 39:397-408.
9. Heider U, Fleissner C, Zavrski I, Jakob C, Dietzel T, Eucker J, et al. Treatment of refractory chronic lymphocytic leukemia with Campath-1H in combination with lamivudine in chronic hepatitis B infection. *Eur J Haematol* 2004; 72:64-6.
10. Courouce AM, Drouet J, Le Marrec N, Drouet A, Souldier JP. Blood donors positive for HBsAg and negative for anti-HBc antibody. *Vox Sang* 1985; 49:26-3.
11. Laperche S, Guitton C, Smilovici W, Courouce AM. Blood donors infected with the hepatitis B virus but persistently lacking antibodies to the hepatitis B core antigen. *Vox Sang* 2001; 80:90-4.
12. Echevarría JM, León P, Domingo CJ, López JA, Echevarría JE, Contreras G, et al. Characterization of the HBV2-like infection in Spain. *J Med Virol* 1991; 33:240-7.