

Hepatite B em Adolescente com IgM anti-HBc Positivo: Reativação de Infecção Crônica ou Falência Vacinal?

Hepatitis B in an Adolescent With Positive anti-HBc IgM: Reactivation of Chronic Infection or Vaccine Failure?

Rosa Martins¹, Sofia Ferrito², Bruno Sanches², Maria G. Ferreira²

1. Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar de Lisboa Norte, Centro Académico de Medicina de Lisboa, Lisboa, Portugal

2. Serviço de Pediatria, Hospital Garcia de Orta, Almada, Portugal

Acta Pediatr Port 2017;48:163-7

Resumo

A infecção pelo vírus da hepatite B está associada a importante morbidade e mortalidade, representando um problema de saúde pública mundial. Os autores apresentam o caso clínico de uma adolescente com o esquema vacinal completo aos 11 anos, que apresentou astenia, anorexia e tonturas, aumento das transaminases e serologia compatível com hepatite B replicativa. A presença de imunoglobulina M anti-HBc, marcador de infecção aguda por excelência, levantou a possibilidade de se tratar de um caso de hepatite B aguda por falência vacinal. No entanto, a mãe apresentava imunoglobulina G anti-HBc positivo, sugerindo uma possível transmissão vertical, não podendo excluir-se uma reativação que se apresenta como uma hepatite B aguda. Este caso representou um desafio, pois a presença de imunoglobulina M anti-HBc nem sempre permite a distinção entre infecção aguda e crônica, o que é relevante uma vez que tem implicações no prognóstico e seguimento do doente.

Palavras-chave: Adolescente; Anticorpos Anti-Hepatite B; Hepatite B/prevenção & controlo; Hepatite B Crônica; Imuglobulina M/análise; Vacinas contra Hepatite B; Vírus da Hepatite B

Abstract

Hepatitis B virus infection is associated with significant morbidity and mortality and is a worldwide public health concern. The authors report the case of a teenager who, despite having completed the vaccination schedule at the age of 11, presented with asthenia, anorexia and dizziness, as well as elevated transaminases and serological markers suggestive of replicative hepatitis B. The presence of anti-HBc immunoglobulin M (IgM) antibodies, a marker of acute infection, raised the possibility of a case of acute hepatitis B resulting from vaccine failure. However, the mother had positive anti-HBc immunoglobulin G, suggesting possible vertical transmission, and therefore reactivation presenting as acute hepatitis B could not be excluded. This case represents a diagnostic challenge because the presence of anti-HBc IgM does not always enable acute and chronic infection to be distinguished, an important distinction due to its implications for prognosis and follow-up.

Keywords: Adolescent; Hepatitis B Antibodies; Hepatitis B/prevention & control; Hepatitis B, Chronic; Hepatitis B Vaccines; Hepatitis B virus; Immunoglobulin M/analysis

Introdução

A infecção pelo vírus da hepatite B (VHB) está associada a importante morbidade e mortalidade. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 240 milhões de pessoas estejam infetadas pelo VHB e que as complicações da hepatite B, nomeadamente a cirrose e o carcinoma hepatocelular (CHC), sejam responsáveis por 686 mil mortes por ano a nível mundial.¹ Portugal, embora seja um país de baixa endemicidade, conta com cerca de 100 mil pessoas infetadas pelo VHB.² A infecção pelo VHB pode associar-se ao desenvolvimento de doença aguda, estado de portador inativo, doença crônica e respetivas complicações como cirrose e CHC. A presença de manifestações clínicas de hepatite aguda e o risco de progressão para a cronicidade é inversamente proporcional à idade.¹

A OMS recomenda a vacinação universal¹ por se tratar da melhor forma de prevenção da hepatite B. Desde a sua implementação em 1982, assistiu-se a uma redução significativa na incidência desta infecção, sendo a eficácia da vacina estimada em 90% na prevenção de infecção crônica.¹ Em 1992, a vacinação contra o VHB estava incluída no esquema vacinal de 31 países e em 2014 passou a estar incluída em 184 países.¹ O esquema vacinal em Portugal, em vigor desde o ano 2000, inclui três doses administradas ao nascimento, dois e seis meses de idade, bem como aos indivíduos não vacinados pre-

viamente. A vacina é capaz de prevenir doença durante pelo menos 15 a 25 anos.³ Apesar da redução de anticorpos ao longo dos anos após a vacinação, a imunidade persiste mesmo com níveis de anticorpos indetectáveis,⁴ pelo que não está recomendada a administração de doses de reforço em indivíduos imunocompetentes.^{1,5} Têm sido descritos casos de falência vacinal,⁶⁻⁸ contudo são raros em idade pediátrica e não se conhecem casos publicados em Portugal.

A imunoglobulina (Ig) M anti-HBc é considerada o marcador de infeção aguda por excelência.⁹ Contudo, têm sido publicados casos de reativação de hepatite B crónica que se apresentam serologicamente como infeção aguda, incluindo com IgM anti-HBc positivo.¹⁰⁻¹² Assim, a presença deste marcador nem sempre permite a distinção entre hepatite B aguda e crónica, pelo que a história clínica é fundamental. Os autores depararam-se com este dilema, pelo que consideram este caso didático na interpretação dos marcadores serológicos.

Caso Clínico

Adolescente do sexo feminino, de 15 anos, raça negra, natural de Cabo Verde, residente em Portugal desde os 9 anos. Os pais e os três irmãos (já adultos) são saudáveis. Gestação vigiada em Cabo Verde, parto eutócico de termo no domicílio e período neonatal sem intercorrências. Programa Nacional de Vacinação atualizado, com três doses da vacina anti-VHB aos 11 anos de idade. Menarca aos 11 anos, ciclos regulares, fluxo não abundante. Sexualmente ativa, tendo referido relações desprotegidas. Negou o consumo de drogas injetáveis. Sem tatuagens ou *piercings*. Sem história de transfusões sanguíneas nem cirurgias prévias.

Por apresentar astenia, tonturas, anorexia e palpitações com cinco meses de evolução recorreu ao médico assistente. Negou febre, icterícia, dor abdominal, alteração da cor das fezes ou da urina. Realizou avaliação laboratorial, incluindo hemoglobina 7,1 g/dL (11,5-18 g/dL), hematócrito 25,2% (37-54%), volume globular médio (VGM) 59,2 fL (76-96 fL), hemoglobina globular média (HGM) 16,7 pg (27-32 pg), índice de dispersão eritrocitária (RDW) 24,5% (11,5-15%), leucócitos 6,78 x 10⁹/L (4-11 x 10⁹/L), neutrófilos 59,6% (40-74%), linfócitos 29,5% (19-48%), plaquetas 650 x 10⁹/L (130-400 x 10⁹/L), aspartato aminotransferase (AST) 138 UI/L (< 32 UI/L), alanina aminotransferase (ALT) 153 UI/L (< 35 UI/L), bilirrubina total 0,78 mg/dL (< 1,2 mg/dL), bilirrubina direta 0,13 mg/dL (< 0,3 mg/dL); gama glutamiltransferase (GGT) 52 U/L (< 40 U/L), *international normalized ratio* (INR) 1,05 (1-1,3). Iniciou ferro oral (105 mg/dia)

e foi referenciada à consulta de pediatria, não se objetivando alterações relevantes no exame físico. Repetiu avaliação laboratorial com hemograma e bioquímica sobreponíveis e realizou serologias para vírus da hepatite A, B e C: IgG anti-HAV positivo, IgM anti-HAV negativo, anticorpos anti-HCV negativos, antigénio (Ag) HBs positivo, anticorpos anti-HBs negativo, IgM anti-HBc positivo, AgHBe positivo. Não foi requisitado o anticorpo anti-Hbe. Eletroforese das hemoglobinas sem alterações, *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), vírus da imunodeficiência humana (VIH) 1 e 2 negativos. Foi admitida uma hepatite B aguda replicativa. Manteve-se um tratamento de suporte e vigilância clínica, constatando-se melhoria progressiva. A serologia aos seis meses de *follow-up* revelou AgHBs positivo, anticorpos anti-HBs negativo, IgG anti-HBc positivo, IgM anti-HBc negativo, AgHBe positivo. Pela persistência de positividade para o AgHBs e AgHBe foi referenciada à consulta de gastroenterologia. Aos 12 meses de *follow-up* apresentava AST 219 UI/L (< 32 UI/L), ALT 331 UI/L (< 35 UI/L), o mesmo perfil serológico e carga viral alta, de 4 855 467 UI/mL (< 10 UI/mL).

Foram pedidas serologias aos conviventes, todos vacinados (os pais em idade adulta e os irmãos em idade pediátrica), que apresentavam AgHBs negativo e anticorpo anti-HBs positivo. A mãe apresentava também IgG anti-HBc positivo. Este novo dado obrigou a questionar o diagnóstico de infeção aguda e a reconsiderar a via de transmissão do vírus.

Discussão

No caso descrito, o diagnóstico de hepatite B replicativa é suportado pelo perfil serológico encontrado (AgHBs, IgM anti-HBc e AgHBe positivos). Para identificar a fonte da infeção é importante refletir sobre a via de transmissão mais provável. A positividade para IgM anti-HBc, marcador de infeção aguda por excelência,⁹ poderia levar a excluir a possibilidade de uma reativação de uma hepatite B crónica. No entanto, o perfil serológico de uma reativação de infeção crónica pode ser semelhante ao de uma hepatite B aguda, incluindo a presença de IgM anti-HBc positivo.¹⁰⁻¹² Foi assim difícil distinguir se este caso se trata de uma hepatite B aguda ou de uma reativação de infeção crónica, dado que uma reativação também se pode apresentar com IgM anti-HBc positivo. O anticorpo anti-Hbe, não pedido neste caso, também poderia ser útil nesta distinção pois a sua positividade seria a favor de uma infeção crónica. Contudo, nos casos de reativação este marcador pode ser negativo, como resultado de uma reversão serológica. Assim, numa

reativação de infeção crónica podem ser encontrados os seguintes marcadores serológicos: AgHBs positivo, IgM anti-HBc positivo (menos frequente), AgHBe positivo (não obrigatório), anti-HBe positivo ou negativo (em caso de reversão serológica).

Neste caso, devido à presença de IgG anti-HBc positivo na mãe, indicador de infeção antiga, a hipótese de uma infeção crónica de transmissão vertical reativada deve ser considerada como mais provável.

Nos países de elevada endemicidade, a transmissão vertical é a principal forma de transmissão do VHB em idade pediátrica, sendo o risco de infeção e evolução para a cronicidade maior nas mães com AgHBe positivo.¹³ A transmissão horizontal ocorre sobretudo por contacto sexual,¹³ sendo o risco superior nos indivíduos com maior número de parceiros ou relações homossexuais.¹⁴ A transmissão pode também ocorrer por via parentérica¹³ através da exposição acidental a sangue ou agulhas contaminadas, nomeadamente partilha de seringas nos toxicod dependentes, tatuagens e acupuntura. Embora menos comum, têm sido descritos casos de transmissão intrafamiliar.^{15,16} O mecanismo exato não é conhecido, mas especula-se que resulte de exposição a sangue / fluidos corporais que inoculam em escoriações da mucosa como resultado do contacto muito próximo com pessoas infetadas.¹⁷ O risco de transmissão é maior quando o familiar afetado é a mãe, especulando-se que o contacto mais próximo entre mãe e filho justifique este achado.¹⁸ O risco também parece superior entre irmãos com menos de 5 anos de idade, faixa etária em que são mais frequentes as escoriações e há maior tendência para partilha de objetos como escova de dentes ou talheres.¹⁸ O vírus é capaz de sobreviver durante mais de uma semana em superfícies secas, pelo que foi sugerido que a transmissão pode ocorrer de forma indireta através de superfícies contaminadas.¹⁷

Tendo em conta a proveniência de um país de elevada endemicidade, poderia equacionar-se uma reativação de infeção crónica de transmissão horizontal nos primeiros anos de vida, embora esta seja uma hipótese menos provável do que a infeção perinatal de transmissão vertical. A transmissão intrafamiliar parece pouco provável uma vez que as serologias dos conviventes demonstram que nenhum é portador crónico. Não se apurando qualquer dado a favor da transmissão por via parentérica, outra hipótese teria sido a transmissão por via sexual, tendo em conta a história de relações sexuais desprotegidas.

A hipótese de falência vacinal foi também considerada. Nesse caso, a adolescente teria desenvolvido a doença quatro anos depois de completar o esquema de vacinação. Da pesquisa bibliográfica realizada não

foi encontrado nenhum caso publicado de doença, de transmissão não vertical, num período pós-vacinal tão curto. É sabido que 5-10% dos vacinados são “não respondedores”, ou seja não produzem anticorpos anti-AgHBs em níveis adequados (< 10 UI/mL).^{19,20} As possíveis causas envolvidas²⁰ podem ser relacionadas com a vacina (más condições de armazenamento, administração incorreta) ou com o indivíduo que apresenta imunidade comprometida (por exemplo, tabagismo, obesidade, alcoolismo, cirrose, diabetes, doença renal crónica e hemodialisados, transplantados, toxicod dependentes), condições que resultam numa baixa produção de anticorpos em resposta à vacina. A presença de polimorfismos em genes que codificam citocinas ou recetores de citocinas envolvidos na resposta imune também pode condicionar uma não responsividade à vacina,²¹ bem como polimorfismos nos genes que codificam as células apresentadoras de antígenos.²² Está até descrita uma hiporresponsividade genética à vacina com padrão hereditário em algumas famílias.²³ Foram também apontadas formas mutantes do vírus como possível causa de falência vacinal. O VHB pode sofrer mutações, nomeadamente no gene S, que codifica o antígeno de superfície, pelo que os indivíduos portadores de vírus mutantes são resistentes aos anticorpos induzidos pela vacina, escapando assim ao sistema imunitário.^{8,13,24} A mutação mais conhecida resulta da substituição da glicina pela arginina na posição 145 do gene S e é mais frequente nas regiões endémicas.²⁰ Foi especulado que estas formas mutantes podem resultar do aumento da resistência aos fármacos antivirais utilizados.²⁵ Contudo, a prevalência destas mutações ainda é baixa e estável ao longo dos últimos anos e não parece afetar a eficácia da vacina.²⁴

Tratando-se de uma adolescente saudável e admitindo que o lote da vacina administrado não tinha qualquer problema de qualidade e que a administração foi correta, o caso descrito poderia tratar-se de uma falência vacinal relacionada com uma suscetibilidade genética do hospedeiro. Os autores especulam que, no caso de se tratar de uma falência vacinal, esta adolescente poderia ser não respondedora à vacina por eventuais polimorfismos genéticos que resultam numa inadequada resposta imune, não sendo por isso capaz de produzir anticorpos na presença do antígeno viral. A hipótese de uma forma mutante do vírus é pouco provável, tendo em conta a ausência de anticorpos anti-HBs, sendo que não está descrita a perda de resposta vacinal num tão curto espaço de tempo.

Para haver infeção é necessário um hospedeiro suscetível, uma fonte de infeção e uma via de transmissão. Esclarecer os dois últimos fatores é importante para o

controlo da propagação da infeção. O marcador serológico IgM anti-HBc não é fiável na distinção entre infeção aguda e crónica reativada, pois pode estar presente nos dois casos, pelo que a história clínica e os marcadores serológicos completos do caso índice e familiares são fundamentais para ajudar neste esclarecimento. Neste caso, a hipótese mais provável é a de uma reativação de infeção crónica por transmissão vertical, tendo em conta a história materna de infeção antiga. A OMS recomenda a administração da vacina e da imunoglobulina específica ao nascimento, pois permite reduzir drasticamente o risco de infeção perinatal (em até 90% dos casos e 98% se a mãe for AgHBe negativa).¹³ Neste caso, estas medidas preventivas não foram instituídas no país de origem da adolescente aquando do nascimento, uma vez que a infeção materna não tinha sido diagnosticada. Torna-se assim evidente a necessidade de melhoria dos cuidados sobretudo nos países de elevada endemicidade. A infeção por transmissão horizontal também é uma possibilidade, tendo em conta que, apesar da excelente cobertura vacinal em Portugal, nem todos serão vacinados. Assim, a hipótese de uma infeção aguda por transmissão sexual, resultado de uma falência vacinal, foi considerada, embora seja uma hipótese menos provável.

Independentemente da forma de transmissão e da fase da doença ao diagnóstico, atualmente esta adolescente tem uma hepatite B crónica replicativa, sendo por isso uma fonte de infeção. Apesar da elevada taxa de cobertura vacinal, Portugal recebe um número significativo de imigrantes provenientes de países em que a infeção pelo VHB é endémica, pelo que a infeção por transmissão vertical e horizontal ainda é uma realidade. Os autores propõem o rastreio destes imigrantes e a vacinação oportuna, após verificação prévia do estado vacinal dos doentes. Além disso, são várias as possíveis causas de falência vacinal, pelo que as medidas de prevenção de transmissão não devem ser descuradas. É por isso importante manter o investimento na educação da população para a evicção de comportamentos de risco.

O QUE ESTE CASO ENSINA

- O perfil serológico de uma hepatite B aguda pode ser semelhante ao de uma reativação de hepatite crónica, incluindo o marcador serológico IgM anti-HBc positivo.
- Apesar da vacinação, a hepatite B crónica em idade pediátrica é uma realidade em Portugal.
- É importante identificar a fonte de infeção e via de transmissão para o controlo de propagação da infeção.
- As medidas de prevenção de transmissão do VHB não devem ser descuradas.
- Os autores propõem o rastreio dos imigrantes provenientes de países de elevada endemicidade.

Conflitos de Interesse

Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Correspondência

Rosa Martins
rmmartins16@gmail.com
Serviço de Pediatria Médica, Departamento de Pediatria,
Hospital de Santa Maria, Avenida Professor Egas Moniz,
1649-035 Lisboa, Portugal

Recebido: 27/09/2016

Aceite: 02/12/2016

Referências

1. World Health Organization. Hepatitis B [consultado em 15 de outubro de 2015]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
2. Mota A, Guedes F, Areias J, Pinho L, Cardoso MF. Perfil epidemiológico e genotípico da infeção pelo vírus da hepatite B no Norte de Portugal. *Rev Saúde Pública* 2010;44:1087-93.
3. Hammit LL, Hennessy TW, Fiore AE, Zanis C, Hummel KB, Dunaway E, et al. Hepatitis B immunity in children vaccinated with recombinant hepatitis B vaccine beginning at birth: A follow-up study at 15 years. *Vaccine* 2007;25:6958-64.
4. Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, et al. Long term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: An Italian multicentre study. *Lancet* 2005;366:1379-84.
5. Leuridan E, Van Damme P. Hepatitis B and the need for a booster dose. *Clin Infect Dis* 2011;53:68-71.
6. Griffiths E, Reeve C, Marley JV. Hepatitis B notifications in a vaccinated cohort of Aboriginal people in the Kimberley region. *Med J Aust* 2014;201:343-6.
7. Dent E, Selvey CE, Bell A, Davis J, McDonald MI. Incomplete protection against hepatitis B among remote Aboriginal ado-

lescents despite full vaccination in infancy. *Commun Dis Intell Q Rep* 2010;34:435-9.

8. Luongo M, Critelli R, Grottola A, Gitto S, Bernabucci V, Bevinini M, et al. Acute hepatitis B caused by a vaccine-escape HBV strain in vaccinated subject: Sequence analysis and therapeutic strategy. *J Clin Virol* 2015;62:89-91.

9. Raimondo G, Pollicino T, Squadrito G. Clinical virology of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2003;39:S26-30.

10. Davis GL, Hoofnagle JH. Reactivation of chronic type B hepatitis presenting as acute viral hepatitis. *Ann Intern Med* 1985;102:762-5.

11. Puri P. Acute exacerbation of chronic hepatitis B: The dilemma of differentiation from acute viral hepatitis B. *J Clin Hepatol* 2013;3:301-12.

12. Park JW, Kwak SE, Kim SE, Jang MK, Kim DJ, Lee MS, et al. Differentiation of acute and chronic hepatitis B in IgM anti-HBc positive patients. *World J Gastroenterol* 2015;21:3953-9.

13. Ni YH. Natural history of hepatitis B virus infection: Pediatric perspective. *J Gastroenterol* 2011;46:1-8.

14. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: Epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006;28:112-25.

15. Zervou EK, Gatselis NK, Xanthi E, Ziciadis K, Georgiadou SP, Dalekos GN. Intrafamilial spread of hepatitis B virus infection in Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:911-5.

16. Lobato C, Tavares-Neto J, Rios-Leite M, Trepo C, Vitvitski L, Parvaz P, et al. Intrafamilial prevalence of hepatitis B virus in Western Brazilian Amazon region: Epidemiologic and biomolecular study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:863-8.

17. Gupta S, Gupta R, Joshi YK, Singh S. Role of horizontal trans-

mission in hepatitis B virus spread among household contacts in North India. *Intervirology* 2008;51:7-13.

18. Hatami H, Salehi M, Sanei E, Khosravi S, Alavian SM. Intrafamilial transmission of hepatitis B virus infection in Zahedan. *Iran Red Crescent Med J* 2013;15:4-8.

19. Lavanchy D. Viral hepatitis: Global goals for vaccination. *J Clin Virol* 2012;55: 296-302.

20. Meireles L, Marinho RT, Damme PV. Three decades of hepatitis B control with vaccination. *World J Hepatol* 2015;7:2127-32.

21. Li ZK, Nie JJ, Li J, Zhuang H. The effect of HLA on immunological response to hepatitis B vaccine in healthy people: A meta-analysis. *Vaccine* 2013;31:4355-61.

22. Duan Z, Chen X, Liang Z, Zeng Y, Zhu F, Long L, et al. Genetic polymorphisms of CXCR5 and CXCL13 are associated with non-responsiveness to the hepatitis B vaccine. *Vaccine* 2014;32:5316-22.

23. Kruskall MS, Alper CA, Awdeh Z, Yunis EJ, Marcus-Bagley D. The immune response to hepatitis B vaccine in humans: Inheritance patterns in families. *J Exp Med* 1992;175:495-502.

24. Hsu HY, Chang MH, Ni YH, Chiang CL, Chen HL, Wu JF, et al. No increase in prevalence of hepatitis B surface antigen mutant in a population of children and adolescents who were fully covered by universal infant immunization. *J Infect Dis* 2010;201:1192-200.

25. Sheldon J, Ramos B, Garcia-Samaniego J, Rios P, Bartholomeusz A, Romero M, et al. Selection of hepatitis B virus (HBV) vaccine escape mutants in HBV-infected and HBV/HIV-coinfected patients failing antiretroviral drugs with anti-HBV activity. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;46:279-82.