

MODIFICARI IMUNOLOGICE IN HEPATITELE CRONICE CU VIRUS HEPATITIC B ȘI D - IMPLICAȚII TERAPEUTICE

Florica Stăniceanu*, Sabina Zurac*, A. Streinu Cercel**

REZUMAT

Capacitatea virusurilor de a induce autoimunitate este cunoscută; aceasta se realizează prin activarea de limfocite T autoreactive, fie prin stimularea eliberării de citokine, fie prin mimare antigenică, fie acționând ca un superantigen care stimulează și limfocite autoreactive. Hepatita autoimună este caracterizată prin prezența serică a unor niveluri crescute de autoanticorpi (antinucleari, antimușchi neted, antimicrozomali hepatici și renali, anti antigen solubil hepatic, anti GOR (GOR – o proteină de fuziune a gazdei obținută din cADN provenit de la un cimpanzeu infectat cu VHC)), histopatologic tabloul fiind acela al unei hepatite cronice de severitate mare și fibroză minimă în stadiile inițiale.

Modificările autoimune documentate în infecția cu VHB sunt mai puțin pronunțate decât cele din infecția VHC. 5% din pacienții cu crioglobulinemie mixtă esențială au infecție VHB. Asocierea cu glomerulonefrita membranoproliferativă primitivă, inițial raportată într-un număr foarte mare de cazuri, s-a dovedit a fi un rezultat fals pozitiv. Cu infecția VHB au fost corelate apariția de artrite, artralгии, poliartrită nodoasă, acrodermita papuloasă. Apariția de autoanticorpi (ANA, SMA) în hepatita cronică cu VHB este consecința existenței de secvențe aminoacidice comune între ADN polimeraza VHB și proteine nucleare (transactivator MHC clasa II, proteina porului nuclear, aparatul mitotic, antigenul sclerozei polimiozite) și musculare (caldesmina și miozina), în acest proces fiind implicat răspunsul celular de tip Th CD4 pozitiv (prezența de anticorpi IgG). Tot fenomene de mimare moleculară sunt implicate în apariția de anticorpi cu reacție incrușată cu proteina bazică a mielinei (autoantigenul din scleroza multiplă) via epitopul 66-75 al ADN polimerazei VHB.

Cuvinte cheie: hepatite cronice cu virus B și D; manifestări imunologice

ABSTRACT

Imulologic changes in B and D virus chronic hepatitis. Therapeutical implications

The capacity of the viruses to induce autoimmunity is well known; this is accomplished by autoreactive T cell activation either by cytokine release stimulation, by antigen mimicry or by superantigen activity with autoreactive lymphocytes stimulation. Autoimmune hepatitis is characterized by the seric presence of high levels of autoantibodies (antinuclear ANA, smooth muscle SMA, liver kidney microsomal antibody, soluble liver antigen, anti GOR (GOR – a host fusion protein expressed by a cDNA derived from HCV infected chimpanzee)); the histopathologic picture is that of a chronic hepatitis with severe necroinflammatory activity and mild fibrosis in the initial stages.

The autoimmune disorders documented in HBV infection are less important as those in HCV infection. 5% of the patients with essential mixed cryoglobulinemia have HBV infection. The association with the primary membranoproliferative glomerulonephritis, previously reported in large series, proved to be a false positive result. The occurrence of arthritis, arthralgia, polyarteritis nodosa, papulous acrodermitis was correlated with HBV infection. The presence of the autoantibodies (ANA, SMA) in chronic hepatitis B is the consequence of the existence of common aminoacidic sequences between the HBV DNA polymerase and nuclear proteins (MHC II transactivator, nuclear pore core protein, nuclear mitotic apparatus, polymyositis sclerosis antigen) and muscular proteins (caldesmon, myosin); in this process is implicated the CD4 positive Th type cellular response (presence of IgG antibodies). Molecular mimicry phenomena are also implicated in the production of cross/reactive antibodies with myelin basic protein (the autoantigen in multiple sclerosis) via 66-75 epitope of HBV-DNA polymerase.

Key words: chronic hepatitis with HBV and HDV; autoimmune disorders

Ficatul primește în mod constant antigene absorbite din intestin prin intermediul circulației porte, motiv pentru care echilibrul între toleranța și inițierea unui răspuns imun este deosebit de delicat. Dezechilibrele acestor mecanisme conduc la apariția de afecțiuni hepatice cronice, așa cum este cazul în hepatitele cronice postvirale sau hepatitele autoimune.

În ficatul uman se găsește un număr variabil de limfocite rezidente la acest nivel; ele reprezintă aproximativ 10 la 9-10 la 11 celule (numărul total de limfocite din organism este de circa 10 la 12 celule). Numărul limfocitelor intrahepatice (celule pit) crește în afecțiunile hepatice. Limfocitele

intrahepatice sunt celule de tip NK, limfocite T d și, majoritatea, limfocite T aș. Dintre acestea din urmă, jumătate sunt CD3 intens pozitive, CD4 sau CD8, iar cealaltă jumătate sunt CD3 slab pozitive, CD4-CD8- (1).

Virusurile pot induce autoimunitate prin activarea de limfocite T autoreactive. Acest fapt se poate realiza fie prin stimularea eliberării de citokine (care activează limfocitele T autoreactive și modifică procesarea și prezentarea autoantigenelor), fie prin mimarea autoantigenelor (stimulând astfel apariția de limfocite T autoreactive), fie acționând ca un superantigen care stimulează un număr foarte mare de

*Conf.dr. Florica Stăniceanu, dr. Sabina Zurac, Laboratorul de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic „Colentina”, București.

**Dr. Adrian Streinu-Cercel, medic primar șef de secție Institutul de Boli Infecțioase „Prof. dr. Matei Bals”, șef de lucrări UMF „Carol Davila”, București.

limfocite T, printre care și limfocitele autoreactive. Deși niciunul dintre mecanismele propuse nu a fost confirmat cu certitudine, teoria cea mai larg acceptată este cea a mimării antigenice (2).

Hepatita autoimună este o formă de afectare hepatică considerată cronică prin definiție, deși manifestările clinice și histopatologice ar subscrie pentru o afecțiune mai degrabă subacută decât cronică; evoluția afecțiunii este variabilă – de la forme subclinice până la forme de boală severe. Indiferent de gravitatea afecțiunii răspunsul la corticoterapie este spectaculos.

Hepatita autoimună afectează de obicei femeile tinere și în premenopauză și este caracterizată prin prezența serică a unor niveluri crescute de autoanticorpi (anticorpi antinucleari – antinuclear autoantibodies ANA, anticorpi antimitocondriali – antimitocondrial autoantibodies AMA, anticorpi antimușchi neted – anti-smooth muscle autoantibodies SMA, anticorpi antimicrozomiali hepatici și renali – anti-liver and kidney microsome autoantibodies LKM, anticorpi anti antigen solubil hepatic – anti soluble liver antigen SLA); pozitivitatea pentru celule lupice justifică denumirea de hepatită lupoidă (lupică) (3). Recent au fost identificați în unele hepatite autoimune anticorpi anti GOR (GOR este o proteină de fuziune GRRGQKAKSNPNRPL, produs de translație și ulterior transcriptie al cADN provenit de la un cimpanzeu infectat cu hepatită nonAnonB; nu este produsul unei gene a VHC, ci a unei gene a gazdei) (4); în cadrul anticorpilor anti LKM (anticorpi anti citocrom P450) au fost identificate mai multe tipuri:

- Ac LKM 1: Ac anti citocrom P450 2D6
- Ac LKM 2: Ac anti citocrom P450 2C9 (HAI indusă de acidul tienilic)
- Ac LKM 3: Ac anti UDP glucuronid transferaza (recunoaște epitopul conformațional 264-373); 10-13% din pacienții italieni cu infecție VHD
- Ac LM: Ac anti citocrom P450 1A2 (hepatita hidralazică)

În ser nu se evidențiază antigene virale; IgG sunt crescute. Hepatita autoimună se asociază mai frecvent cu fenotipul HLA B8 și DR w3. Pacienții pot prezenta și alte manifestări autoimune cum ar fi poliartrita reumatoidă, tiroidita autoimună, rectocolita ulcerativă, sindrom Sjogren etc (3, 5).

Clasificarea hepatitelor autoimune:

HAI tip 1 („hepatita lupică”) – 80% din totalul HAI; asociată frecvent cu HLA B8, HLA DR3

- Ac ANA

HAI tip 2: Ac LKM 1+

HAI tip 2a: 10% din cazuri; este frecventă la copii, se asociază cu alte afecțiuni autoimune

- Ac LKM 1+
- Ac anti VHC-

HAI tip 2b:

- Ac LKM 1+
- Ac anti GOR+
- Ac anti VHC+

HAI tip 3: Ac SLA+

HAI tip 4: Ac SMA+

Histopatologic se caracterizează printr-o hepatită cronică de severitate mare (de obicei activitate necroinflamatorie medie – severă) cu bridging necrosis importantă mergând până la necroza panacinară și fibroza minimă (cel puțin în stadiile inițiale). Infiltratul inflamator este bogat în plasmocite.

Patogenia autoimunității este încă departe de a fi elucidată. În apariția hepatitei autoimune au fost implicate

mai multe mecanisme citotoxice, mediate umoral și celular.

Citotoxicitatea anticorp dependentă

Prezența autoanticorpilor în ser (ANA, SMA, LKM, SLA) nu poate fi implicată în patogenie (deși aceștia au rol în diagnostic) pentru că, pe de o parte nu au specificitate de organ, iar pe de alta, antigenele împotriva cărora sunt desenați sunt localizați în interiorul celulelor.

La 50% din pacienții cu HAI se identifică, pe suprafața celulelor hepatice, un receptor pentru asialo-glicoproteina umană, în special cu distribuție periportală (practic suprapus pe zona la nivelul căreia apare hepatita de interfață); de acest receptor se leagă un anticorp (anti receptor pentru asialo-glicoproteina umană – anti human asialo glycoprotein receptor ASGP-R) care, prin legare de o celula killer via receptor Fc determină distrugerea hepatocitului (2).

Citotoxicitatea celulară

Citotoxicitatea celulară este mecanismul cel mai probabil de apariție a fenomenelor autoimune, rolul central avându-l limfocitele T CD4 pozitive. În HAI, în infiltratul inflamator din ariile de hepatita de interfață, raportul T CD4:CD8 = 1:1 (numărul de limfocite T CD4 este crescut, iar numărul de limfocite T CD8 este scăzut față de hepatitele cronice postvirale). Hepatocitele exprimă pe suprafață un număr crescut de HLA clasa I, CD2, ICAM 1, LFA 1, LFA 3. ASGP-R intervine ca receptor și pentru citotoxicitatea T celulară.

Linfocitele T CD4 pozitive helper autoreactive determină răspuns imun celular (Th1) și producție de anticorpi (Th2). Este posibil că stimularea limfocitelor Th CD4 pozitive să se realizeze direct de către hepatocite (hepatocitele să prezinte autoantigene limfocitelor Th CD4 pozitive via HLA clasa a II-a) (6).

Modificările autoimune care au fost documentate în infecția cu VHB sunt mai puțin pronunțate decât cele din infecția VHC. Astfel doar 5% din pacienții cu crioglobulinemie mixtă esențială au infecție VHB (7). Inițial, hepatita cronică cu VHB a fost corelată cu un număr impresionant de mare din glomerulonefritele membranoproliferative primitive; ulterior s-a dovedit că depistarea inițială a antigenelor VHB în depozitele imune de la nivel glomerular este un rezultat fals pozitiv, datorită unei imperfecțiuni de proiectare a metodei de diagnosticare. Cu infecția VHB au fost corelate apariția de artrite, artralгии, poliarterita nodoasă, acrodermita papuloasă (8, 9).

În hepatitele cronice ce VHB au fost identificați autoanticorpi (ANA, SMA). Apariția lor este consecința existenței de secvențe aminoacidice comune între ADN polimeraza VHB și proteine nucleare (transactivator MHC clasa II, proteina porului nuclear, aparatul mitotic, antigenul sclerozei polimiozite) și musculare (caldesmina și miozina). La unii pacienți cu infecție VHB se constată prezența unei reactivități duble a anticorpilor serici de tip IgG atât cu ADN polimeraza VHB cât și cu antigenele self, în aceste cazuri pacienții respectivi prezentând în ser autoanticorpi. Prezența de anticorpi IgG presupune implicarea răspunsului celular de tip Th CD4 pozitiv (10).

Astfel proteina aparatului mitotic are în comun cu ADN polimeraza VHB secvența aminoacidică 15-34, reacția încrucișată a anticorpilor fiind prezentă la pacienții care au anticorpi ANA; antigenul sclerozei polimiozite are în comun secvența 99-118. Proteinele musculare caldesmina și miozina au în comun cu ADN polimeraza VHB secvența aminoacidică

99-118, reacția încrucișată a anticorpilor fiind prezentă la pacienții care au anticorpi SMA. Epitopul 99-118 al ADN polimerazei VHB este liniar (este recunoscut de anticorpi încrucișati pentru miozina și caldesmina în teste ELISA – care nu păstrează conformația sterică a epitopilor, dar și în reacții Western blot – în care se denaturează proteinele).

Mutațiile în regiunea aminoacizilor 99-118 a polimerazei VHB pot determina apariția anticorpilor anti mușchi neted (regiunea aa 99-118 a polimerazei VHB este omoloagă cu antigenul recunoscut de autoanticorpii ASMA – miozina și caldesmina – dau reacții încrucișate în vitro) (10).

Apariția de autoanticorpi în hepatita cronică cu VHB ridică probleme în ceea ce privește oportunitatea tratamentului cu interferon. Studii în acest sens, efectuate pe loturi umane, au obținut rezultate diferite în ceea ce privește frecvența apariției autoanticorpilor în hepatita cronică cu VHB. Unii autori au constatat ca toți pacienții cu hepatită cronică VHB tratați cu interferon dezvoltă pe parcursul terapiei autoanticorpi (ANA, SMA, AMA, LKM, antitireoglobulină, anti celulă endotelială, antisarcolema, anti celulă parietală gastrică, anti laminină etc), putând fi detectați în unele cazuri și la sfârșitul terapiei (11). Alți autori au constatat că apariția de autoanticorpi nu este influențată de tratamentul cu interferon a – prevalența acestora fiind similară cu cea din loturile tratate cu interferon și steroizi sau din lotul martor (12). În nici un studiu nu s-a evidențiat apariția de manifestări clinice ale autoimunității consecutiv tratamentului cu interferon.

De asemenea, studii experimentale pe șoareci, au demonstrat că, prin mimare moleculară, epitopul 66-75 al ADN polimerazei VHB determină apariția de anticorpi cu reacție încrucișată cu proteina bazică a mielinei (autoantigenul din scleroza multiplă), consecutiv, la animalele respective, apărând leziuni SNC (regiunea 82-100 a proteinei bazice a mielinei este epitopul imunodominant recunoscut de autoanticorpi sau de limfocite T) (13).

Virusul hepatitic D

În infecțiile VHD, în aproximativ 13% din cazuri, au fost identificați anticorpi LKM3 (recunoaște epitopul conformațional 264-373 al uridin difosfat glucuronosiltransferazei-UGT1) (14). Anticorpii anti UGT1 au fost identificați și în hepatite autoimune sau în rare cazuri în hepatita cronică cu VHC, în aceste cazuri serul pacienților respectivi fiind capabil să blocheze activitatea UGT în vitro (blochează glucuronizarea); in vivo, acțiunea acestor anticorpi este insuficientă pentru blocarea glucuronizării, o dovadă în acest sens fiind și prezența unor niveluri serice normale de bilirubină (15).

BIBLIOGRAFIE

1. Bertolino P., Klimpel G., Lemon S.M. „Hepatic inflammation and immunity”: a summary of a conference on the function of the immune system within the liver.

Hepatology, 2000; 31: 1374-8

2. Czaja A.J., Manns M.P., McFarlane I.G., Hoofnagle J.H. „Autoimmune hepatitis: the investigational and clinical challenges”, Hepatology, 2000; 31: 1194-200

3. McSween R.N.M., Anthony P.P., Scheuer P.J., Burt A.D., Portman B.C. „Pathology of the liver”, Churchill Livingstone, 1994

4. Mishiro S., Takeda K., Hoshi Y., Yoshikawa A., Gotanda T., Itoh Y. „An autoantibody cross-reactive to hepatitis C virus core and a host nuclear antigen”, Autoimmunity, 1991; 10: 269-73

5. Meyer zum Buschenfelde K.M., Manns M. „Autoimmune reactions and hepatitis”, Eur J Rheumatol Inflamm, 1982; 5: 432-438

6. Vergani D., Gregorio G.V., Choudhuri K., Ma Y., Vegnente A., Miele-Vergani G. „Hepatitis virus induced autoimmunity”, Acta Gastroenterol Belg., 1998; 61: 217-218

7. Ferri C., Zignego A.L. „Relation between infection and autoimmunity in mixed cryoglobulinemia”, Curr Opin Rheumatol, 2000; 12: 53-60

8. Csepregi A., Rojkovich B., Nemesanszky E., Poor G., Hejjas M., Horanyi M. „Chronic seropositive polyarthrititis associated with Hepatitis B virus-induced chronic liver disease: a sequel of virus persistence”, Arthritis Rheum, 2000; 43: 232-233

9. Pysopoulos N.T., Reddy K. „Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis”, Curr Gastroenterol Rep., 2001; 3: 71-8

10. Gregorio G.V., Choudhuri K., Ma Y., Vegnete A., Miele-Vegani G., Vergani D. „Mimicry between the hepatitis B virus DNA polymerase and the antigenic targets of nuclear and smooth muscle antibodies in chronic hepatitis B virus infection”, J Immunol, 1999; 162: 1802-1810

11. Weber P., Wiedmann K.H., Klein R., Walter E., Blumj H.E., Berg P.A. „Induction of autoimmune phenomena in patients with chronic hepatitis B treated with gamma-interferon”, J Hepatol, 1994; 20: 321-328

12. Gregorio G.V., Jones H., Choudhuri K. et al. „Autoantibody prevalence in chronic hepatitis B virus infection: efect in interferon alfa”, Hepatology, 1996; 24: 520-523

13. Wucherpfennig K.W., Catz I., Hausmann S. et al. „Recognition of the immunodominant myelinic basic protein peptide by autoantibodies and HLA DR2 restricted T cell clones from multiple sclerosis patients. Identity of key contact residues in the B-cell and T-cell epitopes”, J Clin Invest, 1997; 100: 1114-1122

14. Obermayer-Straub P., Manns M.P. „Hepatitis C and D, retroviruses and autoimmune manifestations”, J Autoimmun, 2001; 16: 275-85

15. Bachrich T., Thalhammer T., Jager W., Haslmayer P., Alihodzic B., Bakos S., Hitchman E., Senderowicz A.M., Penner E. „Characterization of autoantibodies against uridine-diphosphate glucuronosiltransferase in patients with inflammatory liver diseases”, Hepatology, 2001; 33: 1053-9