

Infección por virus de hepatitis C y esteatosis hepática

Francisco Bosques-Padilla,*

Resumen

Los mecanismos por los cuales el virus de la hepatitis C (VHC) causa daño hepático crónico y progresivo son en buena medida desconocidos. Han sido implicados otros factores diferentes al virus per se. El papel de la esteatosis hepática ha recibido atención en fecha reciente. La esteatosis hepática es un hallazgo histológico común, está presente en más de 50 % de los pacientes con hepatitis crónica por virus C. Se han demostrado que algunos factores del hospedero y del virus tienen un papel importante en los individuos infectados con el genotipo 1, donde la esteatosis parece que se debe a la coexistencia de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) con el virus C y guarda correlación con el aumento del índice de masa corporal (IMC). Observaciones recientes sugieren que la esteatosis puede ser consecuencia directa del virus C, asociado con el genotipo 3. Se ha sugerido la posibilidad de un efecto directo de secuencias virales específicas en la patogenia de la acumulación de lípidos. Se ha observado que la esteatosis hepática asociada con el genotipo 3 correlaciona directamente con los títulos en suero e intrahepático del RNA del VHC. La resolución de la esteatosis posterior a el tratamiento antiviral exitoso, así como la aparición de esteatosis como un signo de infección recurrente por VHC en pacientes con genotipo 3 agregan evidencia convincente de que la esteatosis está relacionada con el virus. El mecanismo patogénico de la esteatosis inducido por el VHC genotipo 3 es especulativo. Una correlación directa entre la esteatosis, el RNA del VHC intrahepático y la expresión de la proteína core hacen pensar que se trata de un efecto directo. Existe evidencia de que estos hallazgos se relacionan con la proteína core del VHC, induciendo esteatosis en modelos experimentales transgénicos de ratas. Otra posibilidad sugiere una interacción con el recambio hepático de los triglicéridos. En conclusión, los pacientes infectados con el genotipo 1, el IMC tiene un papel en la patogenia de la esteatosis, en tanto que aquellos infectados con el genotipo 3, la esteatosis se debe a un efecto citopático específico del virus. Independientemente de la etiología, la contribución de uno y otro factores, VHC y esteatosis en la progresión de la fibrosis hepática parece un hecho plenamente aceptado.

Palabras clave: esteatosis, infección VHC, Genotipo 1, Genotipo 3, IMC, fibrosis hepática.

Summary

The mechanism by which hepatitis C virus (HCV) causes chronic, progressive liver damage is unknown. Factors other than the virus itself have been implicated. The role of liver steatosis has been recently studied. Hepatic steatosis is a common histologic finding occurring in >50% of patients with chronic hepatitis C. Both host and viral factors have been demonstrated to play an important role in its development. In patients infected with genotype 1, steatosis appears due to co-existence of Non-alcoholic steatohepatitis (NASH) with HCV and associated with increased body mass index (BMI). Some recent observations suggest that steatosis may be of viral origin and related to genotype 3. This fact raises the possibility of a direct effect of specific viral sequences on the pathogenesis of lipid accumulation. Furthermore, hepatic steatosis attributed to genotype 3 correlates directly with serum and intrahepatic titers of HCV RNA. Resolution of steatosis after successful antiviral therapy as well as steatosis being a sign of recurrent HCV infection in patients with genotype 3 add convincing evidence that steatosis is viral-related. The pathogenic mechanism induced by genotype 3 is speculative. Correlation between steatosis, intrahepatic HCV RNA, and core protein expression suggest a direct effect. Further support is provided by the finding that HCV core protein induces steatosis in transgenic mice. Another possibility relates to interaction with hepatic triglyceride turnover. In conclusion, for patients infected with genotype 1 BMI plays a role in the pathogenesis of steatosis, while in those infected with genotype 3 steatosis may be due to a virus-specific cytopathic effect. Regardless of etiology, the contribution of both to liver fibrosis progression appears to be accepted.

Key words: Steatosis: HCV infection, Genotype 1, Genotype 3, BMI, Liver fibrosis.

* Profesor Asociado C. Secretario de Investigación. Facultad de Medicina UANL, Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Francisco Javier Bosques-Padilla, Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Av. Madero y Gonzalitos s/n Colonia Mitras Centro. Monterrey Nuevo León MÉXICO. CP. 64460. Tel: (52+) 81 83 46 23 10 Fax: (52+) 81 83 48 59 81 Correo electrónico.: fbosques58@hotmail.com

Los mecanismos mediante los cuales el virus de la hepatitis C (VHC) causa el daño hepático crónico y progresivo no están completamente dilucidados. Se ha descrito que sólo 30 % de los pacientes infectados con el VHC en un lapso prolongado, de 20 a 30 años, progresaran a una etapa de cirrosis hepática,¹ lo que sugiere que otros factores diferentes al virus aceleran el daño hepatotóxico y favorecen la capacidad fibrogénica del VHC. Factores como la edad de infección,² el género,³ el contenido de hierro hepático,⁴ y el genotipo del VHC^{5,6} han sido implicados como cofactores en el desarrollo de la cirrosis. Se ha observado una falta de correlación entre los niveles intrahepáticos del RNA del VHC y el grado de inflamación en el material de biopsias de pacientes con hepatitis crónica por virus C, lo que sugiere que el daño está mediado principalmente por mecanismos inmunes.⁷ Está bien fundamentado que la ingesta de alcohol contribuye en este daño.⁸ El papel relativo de la esteatosis y su contribución a la progresión de la fibrosis hepática ha sido estudiado en fecha reciente. La presencia de esteatosis hepática representa un hallazgo histopatológico común en los pacientes con hepatitis crónica C.^{9,10} Las causas que se han implicado en la patogenia de la esteatosis hepática guardan relación con la presencia de infecciones concomitantes, la obesidad, el uso de fármacos, presencia de dislipidemia, ingesta de alcohol, diabetes mellitus tipo 2, además de la esteatohepatitis no-alcohólica (EHNA). No obstante, cuando estas causas se excluyen de manera cuidadosa, una proporción importante de pacientes con hepatitis crónica C tienen el hígado graso, lo que ha sugerido la posibilidad de un efecto citopático directo del virus per se. Los trabajos realizados en esta área han podido elucidar algunos de los aspectos de la interrelación entre el VHC y la esteatosis. Se ha observado que los pacientes infectados con el VHC y que muestran esteatosis en su biopsia, es más probable que tengan factores de riesgo para desarrollar EHNA, particularmente un alto índice de masa corporal (IMC) y niveles de colesterol sérico elevados.¹¹ En muchos de estos pacientes, en particular en aquellos infectados con el VHC genotipo 1, la presencia de esteatosis parece estar asociado a la coexistencia de EHNA. Además y de mayor relevancia, es el hecho de que en estos enfermos, la presencia de esteatosis se asoció con el desarrollo de fibrosis subsinusoidal y en correlación estrecha con un elevado IMC como quedó evidenciado por Clouston et al¹² y Hourigan et al.,¹³ información que sugiere que la esteatosis tiene un papel importante en la progresión de la hepatitis C. La asociación de un IMC elevado, NASH y virus C puede tener implicaciones de tipo pronóstico y de terapéutica importantes.

Varias líneas de investigación nos indican que existe una asociación directa entre el VHC y la esteatosis hepática. La relación con el VHC genotipo 3, inicialmente

sugerida por Mihm et al.,¹⁴ fue confirmada posteriormente por Rubbia-Brandt et al.¹⁵ De igual manera, Adinolfi et al.,¹⁶ observó asociación entre la presencia de esteatosis y el IMC en los pacientes infectados con el genotipo 1 y en aquellos individuos infectados con el genotipo 3 la relación fue con los niveles de RNA del VHC (Figuras 1 y 2). De mayor relevancia fue el hecho de que, al ajustar la variable del tiempo de duración de la infección se estableció que la esteatosis de grados 3 y 4 se asoció con mayor velocidad de progresión de la fibrosis. Por otro lado, la prevalencia de esteatosis entre los diferentes genotipos del VHC fluctúa de manera significativa. De acuerdo a la experiencia de Serejo et al.,¹⁷ en 106 pacientes consecutivos con hepatitis crónica por VHC observó, después de excluir variables como la obesidad, ingesta de alcohol, presencia de dislipidemia y diabetes, que la prevalencia de esteatosis fue notablemente más alta en aquellos pacientes infectados con el genotipo 2 y 3, comparado con los de genotipo 1 (80.1% y 88.9% versus 37%; $P=0.0001$). Además, de acuerdo a la información comunicada por Rubbia-Brandt et al.,¹⁵ en los individuos infectados con el genotipo 3, el grado de esteatosis correlacionó con los niveles de replicación intrahepático del VHC. Tomado en forma global, los datos disponibles sugieren que en los pacientes infectados con el genotipo 3 y quizás en aquellos con genotipo 2a/c, la presencia y magnitud de la esteatosis está relacionada al menos en parte con el VHC. En fecha reciente, la información publicada por Kumar et al.,¹⁸ agrega evidencia que sustenta que la esteatosis está relacionada directamente con el genotipo 3. Al estudiar a 52 pacientes infectados crónicamente con el VHC, en presencia del genotipo 1 no se observaron cambios en el grado de esteatosis después del tratamiento, independientemente del resultado del mismo. En contraste, en los pacientes infectados con el genotipo 3 los que alcanzaron una respuesta viral sostenida tuvieron una reducción significativa en el grado de esteatosis. Los pacientes que no respondieron al tratamiento no tuvieron cambio en la presencia y la magnitud de la esteatosis. La pregunta generada en este estudio sería ¿cuál es el mecanismo patogénico de la esteatosis inducida por el genotipo 3? Se ha sugerido que el genotipo 3 ejerce un efecto directo y que el grado de esteatosis tiene correlación con los niveles intra-hepáticos del RNA del VHC, así como con la expresión de la proteína core.^{19,15} Además, en estudios *in vitro* se ha mostrado que la expresión de la proteína core se asocia con gotas de lípidos intracitoplásmicas.²⁰ De igual manera, la expresión de esta proteína core es capaz de inducir esteatosis en un modelo de rata transgénica.²¹

La observación de que en los pacientes infectados crónicamente con el VHC disminuyen los niveles de las beta lipoproteínas,²² ha llevado a pensar que está alterado

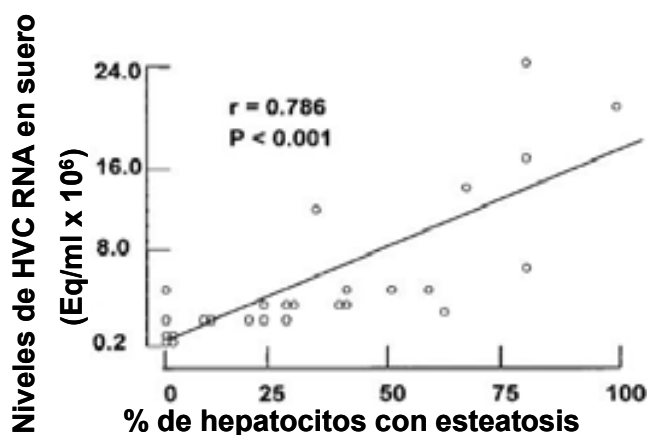


Figura 2. Correlación entre niveles de HCV- RNA en suero y el grado de esteatosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C (genotipo 3a.). Modificado de *Hepatology* 2001;33:1358-64.

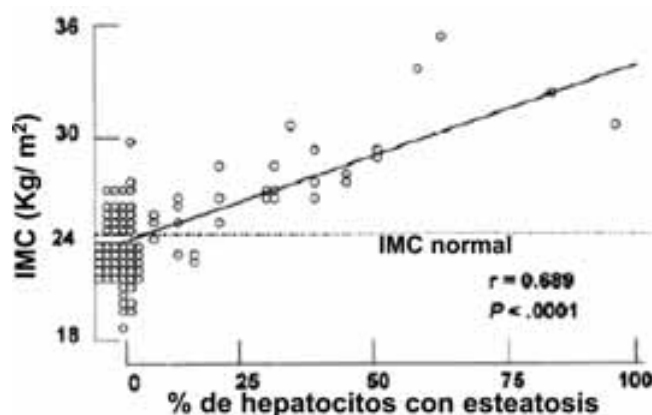


Figura 1. Correlación entre IMC y el grado de esteatosis hepática en pacientes con hepatitis crónica C (genotipo 1). Modificado de *Hepatology* 2001;33:1358-64.

el proceso de ensamblaje de las lipoproteínas de muy baja densidad (LMVD). Este proceso de interferencia es congruente con las observaciones de que la proteína core del VHC reduce la actividad de la proteína de transferencia de triglicéridos microsomal y modifica la secreción hepática de las LMVD, con el subsiguiente desarrollo de esteatosis.

La esteatosis puede estar asociada con cambios inflamatorios hepáticos y con el desarrollo de fibrosis. Varios estudios han demostrado una interrelación entre la hepatitis crónica por virus C, la esteatosis y la fibrosis.^{11,16,23}

Otros estudios han mostrado la ocurrencia de estrés oxidativo y peroxidación lipídica en la hepatitis crónica por virus C y el desencadenamiento del fenómeno de activación de las células estelares y la posterior síntesis de colágeno tipo I.^{24,25,26}

Se podría formular la hipótesis de que en presencia de una infección crónica por virus C, la presencia de esteatosis es un cofactor importante que acelera el desarrollo de fibrosis en el hígado y que factores del hospedero (obesidad central, diabetes mellitas, ingesta de alcohol) y factores virales (genotipo 3 y/o genotipo 2) juegan un papel clave en la patogenia de la esteatosis en la hepatitis crónica por virus C (Figura 3).

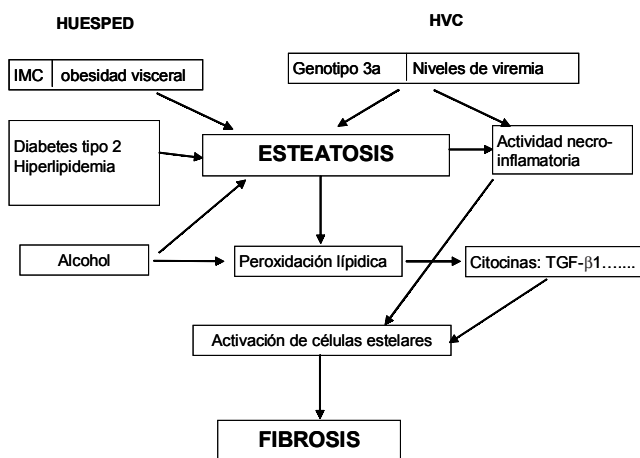


Figura 3. Explicación unificadora.

En conclusión, la esteatosis hepática ocurre con frecuencia en la infección crónica por el VHC y la patogenia puede estar relacionada con un trastorno metabólico o por un efecto directo del VHC. Independientemente de la causa, su papel en la progresión de la enfermedad hepática parece ser un hecho aceptado.

Referencias

1. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschlamp M, Hurter D, Nawrocki M, Kruska L, Hensel F, Petry W, Haussinger D. Progression of chronic hepatitis C: results of a large prospective cohort study. *Hepatology* 1998;28:1687-95.
2. Ramalho F, Costa A, Pires A, Cabrila P, Serejo F, Correia AP, Fatela N, Cloria H, Lopes J, Pinto HC, Marinho R, Raimundo M, Velosa J, Batista A, De Moura MC. Correlation of genotypes and route of transmission with histological activity and disease stage in chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2000;45:182-7.
3. Poynard T, Bedossi P, Opson P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-32.
4. Haque S, Chranda B, Gerber M, Lok A. Iron overload in patients with chronic hepatitis C: a clinicopathological study. *Hum Pathol* 1996;27:1377-81.
5. Silini E, Bono F, Cividini A, Cerino A, Bruno S, Rossi S, Belloni G, Brugnetti R, Civardi E, Salvaneschi L, Mondelli

- MU.** Differential distribution of hepatitis C genotypes in patients with and without liver function abnormalities. *Hepatology* 1995;2:285-90.
6. **Mangia I, Cascavilla G, Lezzi F, Spirito G, Maertens L, Parlatore G, Saracco N, Rizzetto N, Andriulli A.** HCV genotypes in patients with liver disease of different stages and severity. *J Hepatol* 1997;26:1173-8.
7. **Negro F, Krawczynski K, Quadri R, Rubbia-Brandt L, Mondelli M, Zarski JP, Hadengue A.** Detection of genomic and minus-strand of hepatitis C virus RNA in the liver of chronic hepatitis C patients by strand-specific semi-quantitative RT-PCR. *Hepatology* 1999;29:536-42.
8. **Ostapowicz G, Watson KJR, Locarnini SA, Desmond PV.** Role of alcohol in the progression of liver disease caused by hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1998;27:1730-5.
9. **Goodman ZD, Ishak KJ.** Histopathology of hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis* 1995;15:70-81.
10. **Fischer HP, Willsch E, Bierhoff E, Pfeifer U.** Histopathologic finding in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;24:35-42.
11. **Czaja AJ, Carpenter HA, Santrach PJ, Moore SR.** Host and disease specific factors affecting steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998;29:198-206.
12. **Clouston AD, Jonsson JR, Purdie DM, Macdonald GA, Pandeya N, Shorthouse C, Powell EE.** Steatosis and chronic hepatitis C: analysis of fibrosis and stellate cell activation. *J Hepatol* 2001;34:314-20.
13. **Hourigan LF, MacDonald GA, Purdie GM, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston AD, Powell EE.** Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. *Hepatology* 1999;29:1215-9.
14. **Mihm S, Fayyazi A, Hartman H, Ramadori G.** Analysis of histopathological manifestations of chronic hepatitis C virus infection with respect to virus genotype. *Hepatology* 1997;25:735-9.
15. **Rubbia-Brandt L, Quadri R, Abid K, Giostra E, Male PJ, Mentha G, Spahr L, Zarski JP, Borisch B, Hadengue A, Negro F.** Hepatocyte steatosis is a cytopathic effect of hepatitis C virus genotype 3. *J Hepatol* 2000;33:106-15.
16. **Adinolfi L, Gambardella M, Andreana AAA, Tripodi M, Utili R, Ruggiero G.** Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotypes and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33:1558-64.
17. **Serejo F, Costa A, Ramalho F, et al.** Liver steatosis and HCV infection. Liver fibrosis. In: *Proceedings of Cell Biology to Clinical Targets*. Florence, Italy, 2001.
18. **Kumar D, Farrel G, Fung C, George G.** Hepatitis C virus genotype 3 is cytopathic to hepatocytes: reversal of hepatic steatosis after sustained therapeutic response. *Hepatology* 2002;36:1266-72.
19. **Fujie H, Yotsuyanagi H, Murya K, Shintani Y, Tsutsumi T, Takayama T, Makuuchi M, Matsura Y, Miyamura T, Kimura S, Koike K.** Steatosis and intrahepatic hepatitis C virus in chronic hepatitis. *J Med Virol* 1999;59:141-5.
20. **Abid K, Rossi C, Latorre P, Rubbia-Brandt L, Hadengue A, Negro F.** The core protein of HCV genotype 3a, 3b and 1b induces lipid accumulation in Huh 7 cells. In: *Proceedings of the 9th International Meeting on HCV and Related Viruses*. San Diego, CA, USA. July 7-11, 2002.
21. **Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani H, Fujie H, Ishibashi K, Matsuura Y, Miyamura T, Koike K.** Hepatitis C virus core protein induces steatosis in transgenic mice. *J Gen Virol* 1997;78:1527-31.
22. **Serfaty L, Andreani T, Giral P, Carbonnel N, Chazovillieres O, Poupon R.** Hepatic virus induced hypobetalipoproteinemia: a possible mechanism for steatosis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2001;34:428-31.
23. **Ong JP, Younossi ZM, Speer C, Olano A, Gralmich T, Bopara N.** Chronic hepatitis C and superimposed non alcoholic fatty liver disease. *Liver* 2001;21:266-271.
24. **Emerit I, Serejo F, Filipe P, Alaoui Youseefi A, Fernández, Costa A, Freitas J, Ramalho F, Baptista A, Carneiro de Mura A.** Clastogenic factors as biomarkers of oxidative stress in chronic hepatitis C. *Digestion* 2000;62:200-7.
25. **DeMaria N, Calantroni A, Faginoli S, Guang-Jun L, Rogers BK, Farinati F, Van Thiel DH, Floyd RA.** Association between reactive oxygen species and disease activity in chronic hepatitis C. *Free Radic Biol Med* 1996;21:291-5.
26. **Lee KS, Buck M, Houghlum K, Chojkier M.** Activation of hepatic stellate cells by TGF alpha and collagen type I mediated by oxidative stress through c-myc expression. *J Clin Invest* 1995;96:2461-8.