

# Historia natural y manifestaciones clínicas de la hepatitis B crónica

Miguel Carneiro de Moura y Rui Marinho

Clínica Universitária de Gastroenterología. Faculdade de Medicina de Lisboa e Hospital de Santa Maria. Lisboa. Portugal.

**La infección por virus de la hepatitis B (VHB) representa un importante problema de salud pública en todo el mundo. En las últimas décadas se han producido importantes progresos que han contribuido a una mayor comprensión de la historia natural y las manifestaciones clínicas de esta infección. La fluctuación entre la replicación viral y la respuesta inmunológica del huésped tiene implicaciones en la patogenia y la evolución de la lesión hepática. En el adulto inmunocompetente, la mayor parte de infecciones por VHB se resuelven de forma espontánea, en comparación con una evolución hacia una infección crónica en la mayoría de los recién nacidos. Los pacientes con hepatitis crónica por VHB o hepatitis B crónica pueden presentarse en cuatro fases evolutivas: a) fase de tolerancia inmunológica o inmunotolerancia; b) hepatitis B crónica HBeAg positivo; c) estado de portador inactivo de HBsAg, y d) hepatitis crónica HBeAg negativo. La hepatitis crónica HBeAg positivo o negativo puede evolucionar hacia una cirrosis, una insuficiencia hepática y un carcinoma hepatocelular. Una progresión hacia estas complicaciones es más frecuente en las formas HBeAg negativo, asociadas con mutaciones que afectan a la región pre-core y que mantienen la replicación viral activa. Los factores de riesgo son unos valores altos de ADN-VHB, el aumento de la concentración sérica de transaminasas y algunos genotipos. Estos factores subrayan la necesidad de evaluar y supervisar a todos los portadores del VHB para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de un tratamiento antiviral precoz, evitando de este modo la progresión hasta formas más avanzadas de hepatopatía. Estas medidas pueden contribuir a una mejor prevención y a un tratamiento más eficaz de la hepatitis B.**

**Palabras clave:** Hepatitis B. Estado de portador crónico de virus de la hepatitis B. Manifestaciones extrahepáticas. Historia natural.

Natural history and clinical manifestations of chronic hepatitis B virus

**Hepatitis B virus (HBV) infection is a serious public health problem worldwide. In the last few decades, major advances have been achieved that have contributed to greater understanding of the natural history and clinical manifestations of this infection. The fluctuation between viral replication and the host's immune response has implications in the pathogenesis and progression of the hepatic lesion. In immunocompetent adults, most HBV infections resolve spontaneously in contrast with progression to chronic infection in most infants. Patients with chronic hepatitis due to HBV or chronic hepatitis B can present at four phases: 1) the immune tolerance phase, 2) HBeAg-positive chronic hepatitis B, 3) inactive HBsAg carrier state, and 4) HBeAg-negative chronic hepatitis. HBeAg-positive or -negative chronic hepatitis can progress to cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma.**

**Progression to these complications is more frequent in HBeAg-negative forms, associated with mutations that affect the pre-core region and maintain active viral replication. Risk factors are HBV-DNA positive serum levels, an increase in serum transaminase levels and some genotypes. These factors highlight the need to evaluate and monitor all HBV carriers to identify those who could benefit from early antiviral treatment, thus avoiding progression to more advanced forms of liver disease. These measures could improve prevention and treatment of hepatitis B.**

**Key words:** Hepatitis B. Chronic HBV carrier state. Extrahepatic manifestations. Natural history.

## Introducción

A pesar de los numerosos esfuerzos emprendidos en todo el mundo para erradicar la infección por medio de programas de educación, cribado y vacunación, la hepatitis B sigue representando un importante problema de salud pública. Se estima que, en la actualidad, en todo el mundo, alrededor de 400 millones de individuos presentan una infección crónica por virus de la hepatitis B (VHB)<sup>1</sup>. La inmigración no controlada, los viajes aéreos de bajo coste y la globalización son factores emergentes que contribuyen a la diseminación del VHB<sup>2</sup>. El paciente con hepatitis B cróni-

Correspondencia: Dr. M. Carneiro de Moura. Clínica Universitária de Gastroenterología e Instituto de Medicina Molecular. Faculdade de Medicina de Lisboa. Avda. Prof. Egas Moniz 1649-028 Lisboa. Portugal. Correo electrónico: hsm.cm@mail.telepac.pt

nica (HBC) tiene un riesgo un 15-40% mayor de evolución hacia una cirrosis, insuficiencia hepática o carcinoma hepatocelular (CHC)<sup>2,3</sup>. El CHC es uno de los cánceres más frecuentes, en particular en varones, y este virus se ha implicado en el 50-80% de los casos<sup>4</sup>. En los 10 últimos años, en Portugal se ha duplicado la mortalidad atribuida a este tumor en pacientes ingresados en hospitales del Sistema Nacional de Salud<sup>5</sup>.

La progresión hacia complicaciones graves es más frecuente en los pacientes con HBC HBeAg negativo, en los que se han detectado mutaciones en la región del pre-core<sup>6</sup> que mantienen la replicación activa<sup>7</sup>. Estos factores respaldan la recomendación de implementar un tratamiento antiviral precoz para evitar la progresión de la HBC hacia cirrosis y CHC<sup>8,9</sup>. El descubrimiento reciente de nuevos tratamientos más eficaces para la hepatitis B conlleva la necesidad de identificar a todos los pacientes con una enfermedad hepática activa que pueden beneficiarse de ellos. Hoy día se han hecho importantes progresos en los métodos de biología molecular para evaluar la replicación viral, identificar los diferentes genotipos del VHB y controlar la aparición de mutaciones espontáneas o inducidas por el tratamiento. Unos mejores conocimientos sobre la historia natural de la hepatitis B y sus manifestaciones clínicas pueden contribuir de manera decisiva a la prevención y el tratamiento más eficaces de estos pacientes.

## Historia natural de la hepatitis B (tabla 1)

Como se ha mencionado previamente, la infección crónica por el VHB constituye un grave problema de salud pública en todo el mundo. En los últimos años, con la introducción de la vacuna en más de 150 países en los programas nacionales de vacunación, junto con otras medidas, como el cribado de las mujeres embarazadas, las

**TABLA 1. Datos relacionados con la historia natural de la infección por virus de la hepatitis B**

Segundo carcinógeno después del tabaco
2.000 millones de infectados en todo el mundo
400 millones de portadores crónicos do VHB
500.000-1.000.000 de muertes relacionadas con el VHB
Período de incubación de 6 semanas a 6 meses
Ictericia presente en alrededor del 30% de casos
Evolución a curación en el 95-99% de adultos, el 30% de niños de 1-5 años de edad y apenas el 10% de recién nacidos
Hepatitis B aguda con evolución a hepatitis fulminante en un 0,1-0,5%
La mortalidad de la hepatitis fulminante se acerca al 90%
El paciente portador de HBsAg corre un riesgo 100 veces mayor de desarrollar CHC
La incidencia anual de CHC en pacientes HBsAg negativo es del 0,1%, en la hepatitis B crónica es del 1% y en aquéllos con cirrosis hepática es del 3-10%
Hepatitis B crónica HBeAg positivo: seroconversión espontánea en el 20-30%
Edad media de la seroconversión a HBeAg: 35 años
Tasa anual de desaparición espontánea de HBsAg en portadores inactivos: 0,5 al 2%
Hepatitis B crónica con cirrosis hepática: 25-40%
Incidencia anual de cirrosis hepática del 2-6% en la hepatitis B crónica HBeAg positivo y 8-10% en hepatitis B crónica HBeAg negativo
Riesgo de descompensación hepática en la cirrosis: 3% anual
CHC: carcinoma hepatocelular; VHB: virus de la hepatitis B.

recomendaciones para la utilización de material inyectable desechable y las campañas que recomiendan las relaciones sexuales con protección (uso de preservativo), parece haberse modificado el patrón epidemiológico de la infección. Otra situación que parece haber cambiado en los últimos años es la prevalencia cada vez mayor de mutaciones que afectan a la región pre-core, que bloquean la transcripción y la síntesis de HBeAg pero que no interfieren en la replicación del virus. Su presencia en el suero se asocia con formas de infección crónica en las que el HBeAg es negativo<sup>10,11</sup>. Por otra parte, en relación con la historia natural, en la última década se han desarrollado nuevos fármacos (lamivudina, interferón, adefovir, entecavir y telbivudina), algunos de los cuales se ha demostrado que interfieren en la evolución de esta enfermedad crónica. Además, puesto que estos fármacos antivirales controlan la replicación del VHB y estabilizan el curso de la enfermedad, en algunos pacientes con hepatopatía crónica puede plantearse un trasplante hepático con tasas de supervivencia muy satisfactorias<sup>12</sup>, similares a las documentadas para otros grupos patológicos. Comprender la patogenia y la historia natural no sólo es decisivo para establecer un pronóstico del paciente a corto, medio y largo plazo de base sólida, sino también para utilizar los diversos tratamientos disponibles, tanto médicos como quirúrgicos. Estas intervenciones modificarán de algún modo la historia natural de la infección por VHB.

## Hepatitis B aguda

Con frecuencia, la hepatitis B aguda es asintomática y en el 95% de los casos evoluciona hacia una resolución espontánea. En casos excepcionales puede evolucionar hasta una insuficiencia hepática fulminante. En los casos asociados con inmunodeficiencia (quimioterapia, inmunodepresión diferente de la generada por los fármacos administrados para un trasplante), el virus adquiere características citopatogénicas y reactiva su replicación con una evolución más rápida de la lesión hepática, en ocasiones mortal<sup>10</sup>. En los países occidentales, la principal vía de transmisión es la sexual, al contrario que lo observado en los países del sudeste asiático y en el continente africano, donde la mayor parte de pacientes contrae la infección por transmisión vertical o en los primeros años de vida. Por consiguiente, esto explica la elevada prevalencia del estado de portador crónico de VHB en estos países. El riesgo de evolución hacia una HBC varía en función de la edad del individuo afectado: es del 90% en recién nacidos, del 30% en niños de 1-5 años de edad y del 1-5% en adultos inmunocompetentes.

La mortalidad inmediata de la hepatitis B aguda es muy baja y, en general, la muerte acontece en el contexto de una hepatitis fulminante<sup>13</sup>. El trasplante hepático por una insuficiencia hepática fulminante también modifica la historia natural de la enfermedad. En individuos que obtienen un trasplante hepático, la supervivencia es cercana al 60-70% en el primer año<sup>14</sup>.

## Hepatitis B crónica

Los pacientes con HBC pueden presentarse en 4 fases evolutivas<sup>11</sup>: tolerancia inmunológica, portador inactivo de

HbsAg, hepatitis crónica HBeAg negativo y hepatitis crónica HBeAg positivo.

### Tolerancia inmunológica

La fase de tolerancia inmunológica o inmunotolerancia corresponde a un período de la historia natural en el que se asocian diversas características: HBeAg positivo y concentraciones séricas muy elevados de ADN-VHB<sup>15</sup>. La concentración sérica de alanino-aminotransferasa (ALT) también se encuentra dentro de los valores normales y las lesiones histológicas detectadas en la biopsia hepática son mínimas o incluso inexistentes. Esta fase se observa en particular en individuos que adquieren la infección por transmisión vertical o en la primera infancia, pero también puede identificarse en pacientes infectados más tarde<sup>16</sup>. Esta fase puede durar de 10 a 40 años, y el riesgo de aparición de una cirrosis es de alrededor del 5%. La seroconversión espontánea o inducida por el tratamiento es del orden del 5%.

No se han dilucidado por completo los mecanismos implicados en esta fase, pero se considera que está relacionada con una tolerancia inmunológica a HBeAg y HBcAg debido a la exposición intrauterina a los antígenos maternos. Esta tolerancia da lugar a una actividad antiviral mínima debida supuestamente a la ineficacia de los linfocitos T citotóxicos<sup>17,18</sup>. La desaparición espontánea del HBsAg del suero es del orden del 1% anual. Aunque, en general, el pronóstico de esta fase es favorable, puede progresar hasta un CHC, en particular en presencia de cirrosis.

### Hepatitis B crónica HbeAg positivo/«aclaramiento inmune»

En esta fase, el sistema inmunológico empieza a reconocer el VHB y la concentración de ADN-VHB disminuye. La fase se caracteriza por la presencia de HBeAg, valores elevados o fluctuantes de ADN-VHB, aumento persistente o intermitente de la concentración sérica de aminotransferasas, y alteraciones histológicas del hígado con actividad inflamatoria y fibrosis. Entre esta fase y la previa de tolerancia inmunológica no se observan diferencias en la sintomatología, y esta fase se describe en los casos en los que la infección se adquirió perinatalmente o en la segunda o tercera décadas de la vida. En general, los pacientes se encuentran asintomáticos, aunque en ocasiones presentan un cuadro similar al de una hepatitis aguda. Una de las características de esta fase es la presencia de exacerbaciones o reactivaciones, en ocasiones, con una evolución hacia una hepatitis fulminante o una descompensación hepática. De vez en cuando, este período de reactivación da lugar a la detención de la replicación del VHB, con una disminución de las concentraciones séricas de ADN-VHB hasta que se vuelven indetectables, junto con la aparición de anti-HBe, por lo que puede considerarse una seroconversión. Las exacerbaciones, que característicamente se traducen en un aumento de la concentración sérica de aminotransferasas, parecen relacionarse con la destrucción de los hepatocitos infectados por el sistema inmunológico del huésped en el contexto de la respuesta de los linfocitos T citotóxicos a HBeAg y HBcAg<sup>19</sup>.

En un 10-20% de casos se produce una seroconversión espontánea, aunque en algunos estudios se documentan tasas del 7% al año<sup>20</sup> y parece más frecuente en pacientes con concentraciones más elevadas de transaminasas, in-

dicativo de una respuesta inmunitaria más vigorosa. En comparación, en pacientes en los que la concentración de aminotransferasas está dentro de los límites normales o apenas se detecta un aumento, la seroconversión espontánea sólo se produce en un 5% de casos<sup>21</sup>. La edad media en la que acontece la seroconversión ronda los 35 años<sup>22</sup>. Los principales factores relacionados con la seroconversión espontánea son la edad, una concentración elevada de ALT en el momento del diagnóstico y los episodios de exacerbación aguda. Además, es más probable en algunos genotipos; así, es mayor en el genotipo B en comparación con el C y es menos frecuente en pacientes del sudeste asiático. Los pacientes HBeAg positivo continúan corriendo un riesgo de desarrollar complicaciones, caso de la cirrosis hepática o el carcinoma hepatocelular<sup>23</sup>, cuya tasa es del 12-20%<sup>24</sup>. No obstante, en un estudio reciente efectuado en individuos de raza blanca seguidos durante 25 años, sus autores demostraron que, en pacientes con hepatitis crónica, la evolución está más relacionada con el mantenimiento de la replicación viral y que es independiente de un estado HBeAg positivo o negativo<sup>25</sup>. La duración de esta fase de eliminación inmunológica, así como la intensidad y la frecuencia de reactivaciones, se correlacionan con el riesgo de evolución hasta una cirrosis o un CHC. Las exacerbaciones son más frecuentes en varones.

### Estado de portador inactivo de HBsAg

Después de la seroconversión de HBeAg a anti-HBe hay un período caracterizado por la normalización de la concentración sérica de ALT y una disminución de la concentración de ADN-VHB hasta un valor < 1.000 copias/ml o no detectable en función de la sensibilidad de la prueba de laboratorio utilizada. En esta fase, las lesiones histológicas son de carácter leve. No obstante, algunos pacientes pueden presentar cirrosis, ya desarrollada antes de la seroconversión. Este estado de portador inactivo puede persistir indefinidamente y, en general, su pronóstico es bueno. En algunos estudios efectuados en el norte de Italia con un seguimiento de 30 años de este grupo de pacientes, en comparación con un grupo de individuos sanos de control HBsAg negativo, no se identificaron diferencias con respecto a la evolución a un proceso hepático avanzado<sup>26</sup>. No obstante, en una minoría de pacientes se detecta una reactivación de la replicación viral, espontánea o debida a un estado de inmunodepresión (p. ej., leucemia o linfoma) o por un tratamiento de quimioterapia<sup>27,28</sup>. En algunos pacientes, el proceso evoluciona hacia una cirrosis hepática o un CHC, en particular si se comprueba actividad de la enfermedad después de la seroconversión o si ya estaba presente antes de ésta. La desaparición de anti-HBe y la aparición de HBeAg se denominan seroinversión. En la seroinversión (o exacerbación aguda) puede detectarse un aumento de la concentración de ALT y puede evolucionar hacia una cirrosis. En un pequeño porcentaje de portadores inactivos de HBsAg se produce su desaparición espontánea con una tasa anual del 0,5-2% en países occidentales y del 0,1-0,8% en los del sudeste asiático<sup>29,30</sup>. En términos generales, cuando se comprueba la desaparición de HbsAg, el pronóstico a largo plazo es favorable, aunque los pacientes en los que ya está presente una cirrosis no pueden considerarse curados<sup>31</sup>. Es preciso que en ellos se realice una supervisión clínica y ecográfica, puesto que la ci-

rrosis puede descompensarse o evolucionar hacia un CHC<sup>32</sup>.

### Hepatitis crónica HBeAg negativo/reactivación de la replicación del VHB

Esta fase se caracteriza por HBeAg negativo, anti-HBe positivo, concentraciones de ADN-VHB detectables, aumento de la concentración de ALT, y actividad inflamatoria y necrosis celular persistentes<sup>6</sup>. Esta fase representa un estadio más tardío en la historia natural de la hepatitis B, la edad del paciente es más avanzada, en general, las concentraciones de ADN-VHB son inferiores a las detectadas en la HBC HBeAg positivo y las lesiones histológicas están más avanzadas. Una de las características de esta fase es su evolución fluctuante, con aumentos y normalizaciones de la concentración sérica de ALT<sup>33</sup>. Esta fluctuación se observa en cerca de dos tercios de pacientes, de modo que es necesario determinar de forma seriada la ALT y el ADN-VHB. Por consiguiente, se podrá diferenciar el portador inactivo de HbsAg de un paciente con hepatitis crónica B HBeAg negativo. En general, ésta representa una forma potencialmente más grave y progresiva de hepatopatía crónica. Se estima que el 25-40% de pacientes presenta una cirrosis en el momento del diagnóstico. De otro modo, la desaparición espontánea de HBeAg es poco frecuente, con una incidencia anual del 0,5-1%. En la actualidad, en los países occidentales, la HBC HBeAg negativo representa cerca del 70% de los casos de infección crónica por VHB<sup>34</sup>.

#### *Infección crónica por VHB y cirrosis*

La incidencia anual de cirrosis es del 2-6% en la HBC HBeAg positivo y del 8-10% en la forma HBeAg negativo. En pacientes con HBC HBeAg positivo, la probabilidad de evolución hacia una cirrosis es más alta que en pacientes en los que tiene lugar una seroconversión a anti-HBe. En la historia natural, además del estado del paciente en relación con el HBeAg, los factores con mayor influencia en la evolución a una cirrosis son el genotipo y la replicación del VHB. En un estudio reciente efectuado en Taiwán se demostró que el factor más importante relacionado con la progresión hasta una cirrosis es la concentración de ADN-VHB, describiéndose una tasa de progresión del 4,5% en pacientes con valores < 300 copias/ml y del 36,2% en los que tienen valores superiores a un millón de copias/ml<sup>35</sup>. En cuanto a los genotipos, a pesar de que los datos no justificaban un control de los pacientes, la cirrosis hepática fue más prevalente en el genotipo C que en el B<sup>36</sup>. Además del consumo de alcohol, la obesidad, la diabetes mellitus y el sexo masculino, otros factores de riesgo son la edad, y una coinfección por virus de la hepatitis C (VHC) o D (VHD), o por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Por lo que respecta a la coinfección viral, en un estudio reciente efectuado en Taiwán se demostró que la probabilidad acumulativa de experimentar cirrosis a los 10 años es del 9% en pacientes sin coinfección, del 48% en los que presentan una coinfección por VHD y del 21% en pacientes con una coinfección por VHC<sup>37</sup>. El riesgo también es mayor en pacientes portadores de VIH<sup>38</sup>.

La decisión terapéutica debe basarse en la concentración de ALT, las lesiones histológicas y las concentraciones de ADN-VHB. Sin embargo, el factor más importante es el valor de ADN-VHB, que es el elemento decisivo en las op-

ciones terapéuticas<sup>9</sup>. Cuando el proceso evoluciona hacia una cirrosis, el riesgo de descompensación hepática es del 3% anual. Uno de los factores que influyen en la descompensación es el grado de replicación. Por otra parte, la inhibición de la replicación con antivirales, como lamivudina, aumenta la supervivencia de los pacientes<sup>39</sup>, lo que también se documenta para los nuevos fármacos antivirales, como adefovir y entecavir, cuyas tasas de resistencia son inferiores a las de lamivudina<sup>40,41</sup>.

#### *Carcinoma hepatocelular*

Algunos pacientes experimentan una progresión hacia un CHC. Los portadores de HBsAg tienen un riesgo 100 veces mayor de desarrollarlo. En pacientes HBsAg negativo, la incidencia anual de este tumor es del 0,1%, en pacientes con HBC es del 1% y en los que tienen cirrosis hepática, del 3-10%<sup>42</sup>. Otros factores que influyen en la evolución hacia un CHC como cofactores son la duración de la infección, la edad avanzada, la raza (africanos y asiáticos), la infección por un mutante o una variante del VHB promotor del *core*, la transactivación del gen X, la coinfección por VHC, VHD, VIH, los antecedentes familiares de CHC, el consumo excesivo de alcohol<sup>43</sup>, el aumento de la concentración de ALT, el tabaquismo, la obesidad, la diabetes mellitus, el sexo masculino, la contaminación alimentaria por aflatoxina, la positividad para HBeAg, el genotipo C comparado con el genotipo B y, en particular, las concentraciones elevadas de ADN-VHB<sup>44</sup>. En algunos estudios se ha documentado que el tratamiento con interferón parece reducir el riesgo de desarrollar un CHC, en particular en pacientes que manifiestan una respuesta al tratamiento<sup>45</sup>.

## Manifestaciones clínicas de la hepatitis B

### Hepatitis B aguda

La hepatitis B aguda es similar a otras formas de hepatitis viral aguda y no puede diferenciarse por la anamnesis, la exploración física o las pruebas de laboratorio habituales. El período de incubación fluctúa entre 6 semanas y 6 meses. La infección aguda por VHB puede producir una fase de pródromos en el 10-20% de pacientes con fiebre, artralgias y/o artritis, mialgias y exantema cutáneo. Su duración varía desde algunos días hasta 2-4 semanas. Estos síntomas se resuelven cuando se presentan los de la lesión hepática aguda y se detecta el mayor aumento de la concentración sérica de aminotransferasas. Los síntomas iniciales son inespecíficos, como cansancio, malestar general, anorexia, náuseas y, más rara vez, dolor en el hipocondrio derecho. Sólo un 30% de pacientes presenta ictericia. Ésta puede persistir desde algunos días hasta varios meses (media de 2-3 semanas). En general, el cansancio es el último síntoma en desaparecer y puede persistir varios meses. La exploración física de un paciente con una hepatitis aguda típica proporciona escasa información. Puede detectarse una ligera hepatomegalia, que es dolorosa. Rara vez se palpa el bazo o se detectan adenopatías. Desde un punto de vista del laboratorio, el hallazgo más importante es el aumento destacado de la concentración sérica de ALT y AST (10-50 veces el valor normal). El incremento de ALT no se correlaciona con el pronóstico, que guarda mayor relación con la presencia

de una alteración de los factores de coagulación. La concentración sérica de albúmina sólo disminuye excepcionalmente y cuando la disminución persiste, indica una evolución crónica. En la mayor parte de casos, las aminotransferasas y el HBsAg séricos disminuyen de forma simultánea, con una normalización de los valores de ALT y la desaparición de HBsAg también simultánea. En cerca del 80% de casos, el HBsAg desaparece alrededor de 12 semanas después del inicio de los síntomas. En el 5% de casos el HBsAg puede ser eliminado de manera más precoz y no es detectable en la presentación inicial del paciente. El diagnóstico se establece esencialmente por la identificación de anticuerpos antiantígeno del *core* del VHB, de clase IgM (IgM anti-HBc) y de las concentraciones de ADN-VHB. En la mayor parte de pacientes con hepatitis B aguda se detectan valores de HBsAg circulantes. Su persistencia 6 meses después del inicio del proceso indica la posibilidad de evolución hacia la cronicidad. En menos del 1% de casos con infección aguda se produce una hepatitis fulminante. En general, acontece en las primeras 4-6 semanas del inicio de los síntomas y, de no llevarse a cabo un trasplante hepático, se asocia con una mortalidad muy elevada. El desarrollo de una coagulopatía (aumento del tiempo de protrombina, disminución de los factores V y VII) indica una transición de la hepatitis aguda hacia una forma más grave. El inicio de insuficiencia hepática se manifiesta con una encefalopatía, que fluctúa rápidamente desde una simple falta de concentración y somnolencia hasta el coma. La hepatitis fulminante sigue siendo un problema clínico importante en los hospitales de referencia<sup>46</sup>, en particular en países donde la hepatitis B es endémica y es posible la coinfección por el virus de la hepatitis D. Los mecanismos patogénicos de la hepatitis fulminante no se han dilucidado, pero parece relacionarse con una destrucción masiva de los hepatocitos infectados por linfocitos T citotóxicos, en ocasiones asociada con una activación y una desregulación de citocinas proinflamatorias. De hecho, en estos pacientes, al ser ingresados en el hospital, es bien conocido que las concentraciones de HBeAg o de ADN-VHB son indetectables y que la tasa de recidiva de la infección por VHB después del trasplante es muy baja<sup>47</sup>.

### Hepatitis B crónica

En la mayor parte de pacientes con infección crónica por VHB no se identifican antecedentes indicativos de una hepatitis aguda o síntomas que señalen una infección viral previa. En un estudio multicéntrico efectuado en Portugal en el que se analizó a 735 pacientes con HBC, seguidos en 44 hospitales del Servicio Nacional de Salud, en el 62% no se detectaron factores de riesgo ni que indicaran el modo de transmisión<sup>48</sup>. En este estudio, el 76% de casos era HBeAg negativo y anti-HBe positivo. En la hepatitis crónica, muchas veces asintomática, la astenia es el síntoma más frecuente, asociada en ocasiones con anorexia o malestar.

El paciente con HBC puede permanecer asintomático durante muchos años<sup>3,10</sup>. Con frecuencia, el diagnóstico se establece por azar mediante un examen habitual o la evaluación de otro proceso. En general, la exploración es normal, aunque raras veces puede detectarse hepatomegalia. Por el contrario, en pacientes con cirrosis hepática se identificarán los estigmas de una hepatopatía

crónica. En general, las pruebas de laboratorio son normales en pacientes con infección crónica en fase inactiva. En el estudio multicéntrico portugués mencionado previamente realizado en pacientes con hepatitis crónica B HBeAg negativo y ADN-VHB detectable, en el 31% la concentración sérica de ALT era normal y sólo el 18% presentaba valores superiores al doble del límite superior de lo normal<sup>48</sup>. Entre pacientes con actividad inflamatoria, incluso asintomáticos, se detectó un aumento ligero de la concentración sérica de aminotransferasas. En las fases de exacerbación de la hepatitis, la concentración de aminotransferasas y, en particular de ALT, puede alcanzar valores superiores a 1.000 U/l. Algunos brotes de reactivación pueden asociarse con una disminución pasajera del ADN-VHB sérico que no se acompaña de la desaparición de HBeAg. En ocasiones, después de estos brotes, puede desarrollarse un cuadro de insuficiencia hepática grave.

Es preciso sospechar una progresión hacia la cirrosis en pacientes en los que se observa una disminución progresiva del recuento de plaquetas o que presentan hipalbuminemia o una prolongación del tiempo de protrombina. Un aumento de la concentración de gammaglobulina (IgG) o de las inmunoglobulinas en general constituye un signo de gravedad de la fibrosis, pero se observa en las formas más avanzadas. La fibrosis puede evaluarse con otros marcadores, como el propéptido del colágeno tipo III (P-III-P) o el ácido hialurónico<sup>49,50</sup>. Se están investigando otros métodos para identificar a los pacientes con mayor riesgo de progresión hacia formas más avanzadas de la hepatopatía<sup>51</sup>. Los marcadores de apoptosis parecen proporcionar información sobre la actividad de la respuesta inmune. En un estudio reciente<sup>52</sup>, sus autores documentaron que unos valores séricos elevados de citoqueratina 18, un marcador de apoptosis, se asociaron con la presencia de una lesión hepática necroinflamatoria, lo que contribuyó a diferenciar a los portadores inactivos de VHB sin hepatopatía de los que tienen una hepatitis crónica activa. La elastografía hepática es un nuevo método que examina la elasticidad del hígado con un valor clínico en la evaluación no cruenta de la fibrosis hepática<sup>53</sup>. Chang et al<sup>54</sup> documentaron que esta técnica tiene un valor predictivo elevado (92%) para identificar los casos de fibrosis significativa (F3 y F4) en pacientes con HBC. Su valor en el control de la progresión del proceso HBeAg negativo no está bien definido por la interferencia de episodios de reactivación, frecuentes en estas formas de HBC<sup>55</sup>.

La importancia de la carga viral de ADN-VHB para identificar a los pacientes con HBC con mayor riesgo de progresión también se ha analizado en estudios recientes<sup>35,44</sup>. Akthar et al<sup>56</sup> presentaron los resultados de un estudio efectuado en una pequeña serie de pacientes con necroinflamación hepática significativa y fibrosis en presencia de cargas reducidas de ADN-VHB, en contraposición con los resultados de estudios previos en los que se indicaba que las viremias bajas son un factor pronóstico de la ausencia de progresión de la hepatopatía. Estas investigaciones destacan que ningún paciente portador de una HBC está indemne de complicaciones futuras y que no se dispone de ningún parámetro fiable para identificar al subgrupo de pacientes que no requiere seguimiento.

## Manifestaciones extrahepáticas

En la HBC se describen manifestaciones extrahepáticas en el 10-20% de pacientes (tabla 2). Es importante reconocer estas manifestaciones porque pueden presentarse sin que el proceso hepático sea evidente desde un punto de vista clínico, y se atribuyen por error a otra enfermedad. No se ha dilucidado por completo la patogenia de las manifestaciones extrahepáticas<sup>57</sup>. La respuesta inmunitaria del huésped, la tentativa de eliminar el virus, puede provocar una lesión vascular o tisular, tanto por el depósito de inmunocomplejos circulantes como por efecto directo del virus o de algunos de sus antígenos, con la formación local de inmunocomplejos y la activación posterior de la inmunidad celular<sup>58</sup>.

Las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes de la hepatitis B son las lesiones cutáneas, las lesiones articulares, la glomerulonefritis y la poliarteritis nudosa. Otras menos frecuentes son la polimialgia, el síndrome seco, la mononeuritis múltiple, la polineuropatía, la encefalitis, el síndrome de Guillain-Barré, la miocarditis, la anemia aplásica, la agranulocitosis, la trombocitopenia y, más rara vez, la pericarditis y la pancreatitis. Estudios más recientes revelan que no hay una asociación entre las manifestaciones extrahepáticas y cualquiera de los 8 genotipos del VHB<sup>59</sup>. En pacientes en los que los síntomas son persistentes o discapacitantes está indicado un tratamiento antiviral<sup>60</sup>.

### Glomerulonefritis

Se han descrito diversos tipos de glomerulonefritis, aunque los más frecuentes son la membranosa y la membranoproliferativa. El síndrome nefrótico es una presentación clínica predominante<sup>61</sup>. En general, la lesión renal remite por completo después de meses o años, sobre todo en niños. Rara vez puede aparecer insuficiencia renal. Se han obtenido respuestas al tratamiento con interferón alfa (IFN $\alpha$ ), que puede asociarse con la supresión de la replicación viral<sup>62</sup>. También se han obtenido resultados a

largo plazo con la administración de análogos de los nucleosídos, que son de elección porque el interferón produce efectos inmunomoduladores que pueden ser lesivos en estos pacientes.

### Lesiones cutáneas

Los pacientes con HBC presentan lesiones cutáneas diferentes de las descritas en la hepatitis aguda, en general, una púrpura palpable cuya histología es similar a la de las vasculitis necrosantes de vasos de pequeño calibre. El síndrome de Gianotti-Crosti, también conocido como acrodermatitis papular de la infancia, es un proceso poco frecuente asociado con la infección por VHB en niños de 2-6 años de edad.

### Artropatía/poliarteritis nudosa

Los síntomas articulares pueden aparecer de manera aislada o formar parte de un síndrome por inmunocomplejos antes del inicio de los síntomas hepáticos, pero también pueden aparecer durante o después de una curación aparente. La artropatía puede ser difícil de diferenciar de la artritis reumatoide, porque afecta a las mismas articulaciones y puede asociarse con rigidez matutina. En general, los síntomas articulares remiten antes de la aparición de la ictericia y no provocan deformación articular.

La poliarteritis nudosa (PAN) es una vasculitis sistémica que afecta a varios órganos y se asocia con una elevada morbilidad. Se ha identificado una asociación clara entre la PAN y la HBC, detectándose una serología positiva para el HBsAg en un 30-70% de casos de PAN<sup>63</sup>. Al igual que acontece con otras manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis B, no se detectado una relación entre la gravedad de la hepatopatía y el cuadro de vasculitis. También se han obtenido respuestas satisfactorias a la administración de antivirales, solos o combinados con plasmaférésis<sup>64</sup>.

## Exacerbaciones agudas de la hepatitis B

En ocasiones, la evolución de la hepatitis crónica B acontece con exacerbaciones súbitas de la actividad necroinflamatoria (denominadas también brotes de reactivación) que se acompañan de un aumento de la concentración sérica de aminotransferasas que pueden alcanzar valores similares a los observados en la hepatitis aguda<sup>10</sup>. Se han descrito principalmente en la hepatitis B HBeAg negativo y anti-HBe positivo. El 45-60% de pacientes infectados por un mutante pre-core de VHB presenta exacerbaciones episódicas de la concentración sérica de aminotransferasas, manteniendo valores normales entre episodios<sup>65</sup>. Las mutaciones en la región basal de promotor del core en el genoma del VHB se asocian con un aumento de la replicación viral<sup>66</sup>. En estos pacientes también se han descrito múltiples episodios de exacerbación. En estudios más recientes se indica que los pacientes HBeAg negativo con 2 mutaciones, la pre-core y el promotor del core, parecen más predispuestos a desarrollar reactivaciones agudas después de suspender la quimioterapia de un cáncer<sup>67</sup>. En la mayor parte de casos, el acontecimiento inicial que desencadena la exacerbación no se identifica y la mayoría de brotes se consideran espontáneos. Las exacerbaciones asociadas con el tratamiento antiviral son bien conocidas y

TABLA 2. Manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis B

Manifestaciones cutáneas
Exantema maculopapular, urticaria (hepatitis aguda)
Exantema maculopapular
Exantema purpúrico
Acrodermatitis papular de la infancia (Gianotti-Crosti)
Manifestaciones articulares
Poliartralgia, poliartritis, tenosinovitis
Poliarteritis nudosa
Manifestaciones renales
Glomerulonefritis membranosa y membranoproliferativa
Manifestaciones poco frecuentes*
Síndrome de Guillain-Barré
Encefalitis
Mononeuropatía periférica, mononeuropatía múltiple
Polimiositis, dermatomiositis, miocarditis
Líquen plano, eritema nudoso, pioderma gangrenoso
Artritis reumatoide, polimialgia reumática
Crioglobulinemia mixta (tipo II y III)
Anemia aplásica
Pancitopenia
Trombocitopenia
Pericarditis
Pancreatitis aguda

\*Basado en series reducidas o casos clínicos aislados.

tienen un importante significado clínico, observándose principalmente al suspender los análogos de los nucleósidos y asociadas con el desarrollo de mutantes resistentes a lamivudina.

Otro tipo de exacerbación aguda es la observada en pacientes tratados por otro proceso con corticoides y/o inmunodepresores que interrumpen bruscamente el tratamiento<sup>68</sup>. La supresión de la respuesta inmune frente al VHB provocada por estos fármacos aumenta la replicación viral y es probable que facilite una propagación intrahepática del VHB. Al suspender el tratamiento inmunodepresor (en trasplantes, quimioterapia del cáncer o corticoides), se reconstituye una respuesta inmunitaria y los hepatocitos infectados son destruidos rápidamente por los linfocitos T citotóxicos<sup>69,70</sup>. En la mayor parte de casos, estas exacerbaciones acontecen en pacientes HBsAg positivo antes del tratamiento, pero en estudios recientes se indica la posibilidad de que afecte a pacientes que inicialmente sólo son anti-HBc positivo. Son las situaciones descritas actualmente como hepatitis B oculta<sup>71</sup>. Diversas observaciones indican que también puede afectar a individuos negativos para todos los marcadores serológicos de VHB. Los casos de exacerbaciones de la hepatitis B relacionados con la quimioterapia de un cáncer y otros fármacos inmunodepresores en general se detectan tarde y en algunos estudios más recientes se destaca la necesidad de un diagnóstico y un tratamiento precoces<sup>72,73</sup>. La administración de tratamiento antiviral frente a VHB durante la exacerbación no produce el efecto deseado porque la destrucción celular ya está en curso y la posibilidad de interrumpirla es muy baja. Las directrices actuales aconsejan que el tratamiento con análogos de los nucleótidos/nucleósidos se administre en el momento en que se inicie el tratamiento citostático o inmunodepresor, y que se mantenga como mínimo hasta 6 meses después de su conclusión.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11:97-107.
2. Williams R. Global challenges in liver disease. *Hepatology.* 2006;44:521-6.
3. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med.* 1997;337:1733-45.
4. Liaw Y-F, Leung N, Guan R, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: an update. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:239-45.
5. Marinho R, Giria J, De Moura M. Rising costs and hospital admissions for hepatocellular carcinoma in Portugal (1993-2005). *World J Gastroenterol.* 2007;13:1522-7.
6. Hadziyannis SJ, Vassilopoulou D. Hepatitis e antigen negative chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2001;34:617-24.
7. Manesis EK. HBeAg-negative chronic hepatitis B: from obscurity to prominence. *J Hepatol.* 2006;45:343-6.
8. Hoofnagle JH. Hepatitis B- Preventable and now treatable. *N Engl J Med.* 2006;354:1074-6.
9. Lock AS, McMahon B. Chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2007;45:507-39.
10. Pungpapong S, Kim WR, Poterucha JJ. Natural history of hepatitis B virus infection: an update for clinicians. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:967-75.
11. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *Hepatology.* 2006;43 Suppl 1:S173-81.
12. Kim WR, Poterucha JJ, Kremers WK, et al. Outcome of liver transplantation for hepatitis B in the United States. *Liver Transpl.* 2004;10:968-74.
13. Chan PC, Chen HL, Kong MS, et al. Factors affecting the mortality of pediatric fulminant hepatic failure in relation to hepatitis B virus infection. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;20:1223-7.
14. Montalti R, Nardo B, Beltempo P, et al. Liver transplantation in fulminant hepatic failure: experience with 40 adult patients over a 17-year period. *Transplant Proc.* 2005;37:1085-7.
15. Hui CK, Leung N, Yuen ST, et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology.* 2007;46:395-401.
16. Lok ASF, Lai C-L. Longitudinal follow-up of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive Chinese children. *Hepatology.* 1988;8:1130-3.
17. Chen M, Sällberg M, Hughes J, et al. Immune tolerance split between hepatitis B virus precore and core proteins. *J Virol.* 2005;79:3016-27.
18. Boni C, Fisicaro P, Valdatta C, et al. Characterization of hepatitis B virus (HBV)-specific T-cell dysfunction in chronic HBV infection. *J Virol.* 2007;8:4215-25.
19. Chu CM, Liaw YF. Intrahepatic distribution of hepatitis B surface and core antigens in chronic hepatitis B virus infection. *Hepatocyte with cytoplasmic/membranous hepatitis B core antigen as a possible target for immune hepatocytolysis.* *Gastroenterology.* 1987;92:220-5.
20. McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med.* 2001;135:759-68.
21. Lok AS, Lai CL, Wu PC, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 1987;92:1839-43.
22. Yuen MF, Yuan HJ, Hui CK, et al. A large population study of spontaneous HBeAg seroconversion and acute exacerbation of chronic hepatitis B infection: implications for antiviral therapy. *Gut.* 2003;52:416-9.
23. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, et al; Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2002;347:168-74.
24. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. *Hepatology.* 1995;21:77-82.
25. Fattovich G, Olivari N, Pasino M, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B in caucasian patients: mortality after 25 years. *Gut.* 2007. En prensa.
26. Manno M, Camma C, Schepis F, et al. Natural history of chronic HBV carriers in northern Italy: morbidity and mortality after 30 years. *Gastroenterology.* 2004;127:756-63.
27. Liaw YF, Sheen IS, Chen TJ, et al. Incidence, determinants and significance of delayed clearance of serum HBsAg in chronic hepatitis B virus infection: a prospective study. *Hepatology.* 1991;13:627-31.
28. Lok AS, Liang RH, Chiu EK, et al. Reactivation of hepatitis B virus replication in patients receiving cytotoxic therapy: report of a prospective study. *Gastroenterology.* 1991;100:182-8.
29. Chu CM, Liaw YF. HBsAg seroclearance in asymptomatic carriers of high endemic areas: appreciably high rates during a long-term follow-up. *Hepatology.* 2007;45:1187-92.
30. Lok AS, Lai CL, Wu PC, et al. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 1987;92:1839-43.
31. Yuen MF, Wong DK, Sablon M, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. *Hepatology.* 2004;39:1694-701.
32. Huo TI, Wu JC, Lee PC, et al. Sero-clearance of hepatitis B surface antigen in chronic carriers does not necessarily imply a good prognosis. *Hepatology.* 1998;28:231-6.
33. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol.* 2002;36:263-70.
34. Zarski JP, Marcellin P, Leroy V, et al. Characteristics of patients with chronic hepatitis B in France: predominant frequency of HBe antigen negative cases. *J Hepatol.* 2006;45:355-60.
35. Iloeje UH, Yang HI, Su J, et al. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer-In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group.* *Gastroenterology.* 2006;130:678-86.
36. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology.* 2003;37:19-26.
37. Thio CL, Seaberg EC, Skolasky R Jr., et al. Multicenter AIDS Cohort Study. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet.* 2002;360:1921-6.
38. Hoffmann CJ, Thio CL. Clinical implications of HIV and hepatitis B co-infection in Asia and Africa. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:402-9.
39. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med.* 2004;351:1521-31.
40. Lai CL, Rosmawati M, Lao J, et al. Entecavir is superior to lamivudine in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection. *Gastroenterology.* 2002;123:1831-8.
41. Marcellin P, Chang TT, Lim S, et al. Adefovir Dipivoxil 437 Study Group. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med.* 2003; 348:808-16.

42. Chu CM. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000;15 Suppl:E225-30.
43. Ohnishi K, Iida S, Iwama S, et al. The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: relation to hepatitis B surface antigen carriage. *Cancer.* 1982;49:672-7.
44. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al, REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA.* 2006;295:65-73.
45. Van Zonneveld M, Honkoop P, Hansen BE, et al. Long-term follow-up of alpha-interferon treatment of patients with chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2004;39:804-10.
46. Ostapowicz GA, Fontana RJ, Schioldt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med.* 2002;137:945-54.
47. Samuel D, Mulledr R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med.* 1993;320:1842-7.
48. Carneiro de Moura M, Gameiro R, Matos L, et al. Chronic hepatitis B in Portugal: a retrospective study of patients attending National Health System Hospitals. 2007 [en prensa].
49. Schupan D, Stickel F. Markers of progression. En: Blum HE, Maier KP, Rodes J, Sauerbruch T, editors. *Diagnosis of liver diseases.* Lancaster: Kluwer; 2004. p. 15-25.
50. Serejo F, Costa A, Carneiro de Moura M, et al. Alfa interferon improves liver fibrosis in chronic hepatitis C. Clinical significance of the serum-N-terminal propeptide of Procollagen type III. *Dig Dis Sci.* 2001;46:1684-9.
51. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology.* 2004;127:1704-13.
52. Papatheodoridis G, Hadziyannis E, Tsouchatzis E, et al. Serum apoptotic caspase activity as diagnostic marker in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology.* 2007;132:A760.
53. Castera L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005;128:343-50.
54. Chang J, Tan HH, Yew BS, et al. Diagnostic accuracy and clinical utility of transient elastography (Fibroscan®) in the evaluation of hepatic fibrosis in an Asian population with chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2007;132:A761.
55. Coco B, Oliveri F, Mans AM, et al. Transient elastography : a new surrogate marker of liver fibrosis influenced by major changes of transaminases. *J Viral Hepat.* 2007;14:360-70.
56. Akhtar RY, Dieterich DT, Carriero D. Low viral load chronic hepatitis B and liver histology. *Gastroenterology.* 2007;132:A761.
57. Han SH. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B. *Clin Liver Dis.* 2004;8:403-18.
58. Mason A, Theal J, Bain V, et al. Hepatitis B virus replication in damaged endothelial tissues of patients with extrahepatic disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:972-6.
59. Cacoub P, Saadoun D, Bourlière M, et al. Hepatitis B genotypes and extrahepatic manifestations. *J Hepatol.* 2005;43:764-70.
60. Kim JD, Sherker AH. Antiviral therapy: role in the management of extrahepatic diseases. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004;33:303-708.
61. Lai KN, LI PK, Lui SF, et al. Membranous nephropathy related to hepatitis B virus in adults. *N Engl J Med.* 1991;324:1457-63.
62. Conjeevaram HS, Hoofnagle JH, Austin HA, et al. Long term outcome of hepatitis B virus related glomerulonephritis after therapy with interferon alpha. *Gastroenterology.* 1995;109:540-6.
63. Guillemin L, Mahr A, Callard P, et al. Hepatitis B virus related polyarteritis nodosa: clinical characteristics, outcome, and impact of treatment in 115 patients . *Medicine ( Baltimore )* 2005; 84:313-22
64. Onay S, Baskin E, Ozçay F, et al Successful treatment of hepatitis B-associated leukocytoclastic vasculitis with lamivudine treatment in a child patient. *Rheumatol Int.* 2007;27:869-72.
65. Bonino F, Brunetto MR. Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, anti-HBe positive hepatitis B: an overview. *J Hepatol.* 2003;39 Suppl 1:160-3
66. Gerner F, Lausch E, Friedt M, et al. Hepatitis B virus core promoter mutations in children with multiple anti-HBe/HBeAg reactivations result in enhanced promoter activity. *J Med Virol.* 1999;59:415-23.
67. Steinberg JL, Yeo W, Zhong S, et al. Hepatitis B virus reactivation in patients undergoing chemotherapy for solid tumours: precore/core mutations play an important role. *J Med Virol.* 2000; 60:244-55.
68. Xunrong L, Yan AW, Liang R, et al. Hepatitis B virus (HBVC) reactivation after cytotoxic or immunosuppressive therapy: pathogenesis and management. *Rev Med Virol.* 2001;11:287-99.
69. Visvanathan K, Lewin DR. Immunopathogenesis: role of innate and adaptive immune responses. En: Locarnini S, editor. *The control of chronic hepatitis B: the role for chemoprevention.* Sem Liver Dis. 2006;26:104-15.
70. Perrillo RP. Acute flares in chronic hepatitis B: the natural and unnatural history of an immunologically mediated liver disease. *Gastroenterology.* 2001;120:1009.
71. Raimondo G, Balsano C, Craxi A, et al. Occult hepatitis B virus infection. *Dig Liver Dis.* 2000;32:822-6.
72. Lau GK, Yiu HH, Fong DY, et al. Early is superior to deferred preemptive lamivudine therapy for hepatitis B patients undergoing chemotherapy. *Gastroenterology.* 2003;125:1742-9.
73. Marzano A, Angeluci F, Andreoni P, et al. Prophylaxis and treatment of hepatitis B in immunocompromised patients. *Dig Liver Dis.* 2007;39:397-408.