

## Revisión Bibliográfica

# Nueva sorpresa nos depara la Enfermedad Celíaca en su relación con la vacuna contra la Hepatitis B

### *A surprise for Celiac Disease in relation to the vaccine against Hepatitis B*

AUTORA

**OD. NORA M. CASTRO**

#### INTRODUCCIÓN

En los pacientes con Enfermedad Celíaca (EC) se ha descrito cierta relación de interferencia en la presentación antigénica entre los péptidos gliadínicos y los péptidos del Antígeno de superficie presente en la vacuna para Hepatitis B (HBsAg).

La EC, es una Enfermedad Sistémica caracterizada por una Inflamación Crónica Autoinmune que afecta especialmente al intestino delgado en individuos genéticamente susceptibles y es desencadenada por la ingesta de gluten.

Varios estudios han reportado una respuesta inadecuada a la vacuna para **virus de la hepatitis B (VHB)** en pacientes afectados por la EC. Desafortunadamente, las causas de esta respuesta alterada son desconocidas<sup>1</sup>.

La vacunación anti-VHB es una protección eficaz contra la infección por este virus. La población presenta una respuesta favorable aproximadamente del 90 a 95%. Se reconoce que varios factores influyen en la producción de niveles protectores de anticuerpos contra VHB, después de un esquema de vacunación estándar (0; 30 y 180 días). Modificadores de esta respuesta incluye: la **edad**, la **obesidad**, el **tabaquismo**, la **drogadicción**, el **alcoholismo**, las infecciones que conllevan a una inmunosupresión (HIV y otros). Además, se ha asociado la respuesta a la vacuna

de la hepatitis B, a la presencia de antígeno específico del genotipo de antígenos leucocitarios humanos (HLA) 2.

Se estima que más de un tercio de la población mundial ha sido infectada con el VHB, causando enfermedades hepáticas agudas y crónicas, que van desde hepatitis fulminante a cirrosis y carcinoma hepatocelular, con una incidencia de 620.000 muertes por año<sup>4</sup>.

En un comienzo las investigaciones se realizaron en niños con EC, los que presentaban una respuesta alterada a la vacuna del VHB, a pesar de haber recibido una dosis de refuerzo de la vacuna, pero esto no fue efectivo para lograr una respuesta inmune adecuada<sup>5</sup>.

Se originó una controversia sobre si la falla de respuesta a la vacunación para VHB, era debida a la ingesta de gluten o no, ya que anteriores publicaciones afirmaban que: "en los pacientes con dieta libre de gluten, la respuesta de anticuerpos era similar a los pacientes no celíacos"<sup>5</sup>.

**"La falta de respuesta al antígeno de superficie de la hepatitis B recombinante puede ser un signo de enfermedad celíaca no diagnosticada"**<sup>6</sup>.

Antígenos específicos leucocitarios humanos (HLA), se consideran marcadores genéticos importantes para la identificación de pacientes que no responden a la vacuna

VHB. Los alelos HLA-B8, DR3, DQ2, se encontraron presentes en el grupo de los **no respondedores a la vacuna**.

Aunque el mecanismo para el fracaso de la vacunación contra la hepatitis B en pacientes con EC no está claro, se proponen hipótesis. Es bien sabido que en la EC la lesión intestinal es causada por la interacción entre los residuos específicos de glutamina deamidadas de la molécula de gliadina, y los **HLA-DQ2** o **DQ8**. Se cree que fragmentos de proteínas de HBsAg, se unirían a las moléculas **HLA-DQ2**, estableciéndose en este caso, una competencia por el **HLA-DQ2**, que llevaría a una respuesta defectuosa a la vacuna HBsAg recombinante en aquellos pacientes con EC activos<sup>7</sup>.

Ambos fragmentos de proteína, las de HBsAg y los péptidos de gliadina se unirían a la molécula HLA-DQ2 y en su competencia potencial, podrían llevar a la falta de desarrollo de anticuerpo contra el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg). La observación de que aproximadamente el 90% de los pacientes con EC portan el haplotipo HLA DQ2, esta relación podría explicar la alta tasa de falta de respuesta a la vacuna en pacientes con EC<sup>8</sup>.

Los no respondedores a la vacuna de la Hepatitis B, puede tener un fracaso de la inducción de la respuesta Th2 necesaria para la di-

## Nueva sorpresa nos depara la Enfermedad Celiaca en su relación con la vacuna contra la Hepatitis B

Nora M. Castro

ferenciación de células B, para la formación anticuerpos específicos y de las células B de memoria necesarios para una inmunización efectiva.

La misma falta de respuesta Th2 necesaria para regular la reacción inflamatoria mediada por células modulada por la respuesta Th1 que se ve en el desarrollo de la enfermedad celiaca. Esta falta de respuesta Th2 se cree que es un resultado del genotipo HLA particular del individuo<sup>9</sup>.

Zingone F. plantea **"que los factores inmunológicos y/o genéticos, estarían implicadas en la respuesta alterada a la vacunación contra el VHB en pacientes con EC y no la exposición al gluten, como consideraban otras investigaciones"**<sup>10</sup>.

Leonardi S. y col. sostienen que **Una sola dosis de refuerzo de la vacuna contra la hepatitis B no es suficiente para lograr una respuesta inmune adecuada**, observado esto en su estudio con 72 niños con EC que fueron vacunados en el primer año de vida y cuyos niveles de anticuerpos estaban debajo de 10 mIU/ml. 11.

### Investigación en Argentina

Una nueva investigación que se presentó en el Congreso Argentino de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva (setiembre

2015), se presentó un estudio de Ahumarán G y col<sup>12</sup>, quienes evaluaron la respuesta inmune a la vacuna en pacientes con enfermedad celiaca. El estudio evaluó 65 pacientes con enfermedad celiaca y 62 pacientes de control, realizándose un emparejamiento entre ambos grupos por sexo, edad e índice de masa corporal. Fueron excluidos pacientes con causas conocidas de fallas a la vacunación. El diagnóstico de enfermedad celiaca fue basado en el cuadro clínico, serología e histología. Los pacientes recibieron un esquema estándar de vacunación (a los 0; 30 y 180 días) dosis de 20 mcg por vía IM vacuna (Engerix B).

Los títulos de anticuerpos se midieron en cada paciente para determinar la respuesta a la vacuna. La falta de respuesta se define como un nivel de anticuerpo de superficie de la hepatitis B por debajo de 10 mIU / ml. La evaluación serológica fue realizada 4 semanas después de la última dosis de vacunación. Todos los pacientes con EC estaban bajo una estricta dieta sin gluten por lo menos durante 1 año previo al estudio y su cumplimiento fue controlado por entrevista clínica y dosaje de anticuerpos ATTG Y EMMA.

Los pacientes con EC tratados (con dieta estricta libre de gluten) alcanzaron títulos pro-

ectores en el 78% (51/65). En los pacientes controles fue del 96% (60/62). La diferencia entre los pacientes con EC y los controles, los resultados fue estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) i.c 95% (0,66-0,87).

Los pacientes celiacos no respondedores recibieron dosis de un refuerzo (booster) y en 7 de 8, seroconvirtieron.

De los pacientes no respondedores del grupo control respondieron a la aplicación de un booster 2/2(100%)<sup>12</sup>.

### CONCLUSIONES

De acuerdo a lo observado, se recomienda que en todo paciente con EC que haya recibido el esquema completo de vacunación anti-VHB, se investigue rutinariamente el nivel de anticuerpos para HBsAg alcanzado. En los individuos que componen el equipo de salud y que padezcan EC se los deberá estudiar y controlar para que lleven una dieta estricta libre de gluten, se investigarán los anticuerpos para HBsAg y aquellos que no hayan obtenido títulos adecuados, deberán recibir su correspondiente dosis de refuerzo (booster).

**"La falta de respuesta al antígeno de superficie de la hepatitis B recombinante puede ser un signo de enfermedad celiaca no diagnosticada"**<sup>6</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. PARK SD, ET AL. Failure to respond to hepatitis B vaccine in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 431-435.
2. LIN HH. HLA and response to booster hepatitis B vaccination in anti-HBs-seronegative adolescents who had received primary infantile vaccination. *Vaccine*, 2008, 26:3414–3420
3. BLASCO ALONSO J. ET AL. Hepatitis B vaccine non response in healthy and celiac children. Efficacy of single booster dose. *Pediatrics Online August 3*, 2009.
4. BOZORGI SH, ET AL. Risk factors of viral hepatitis: yet to explore. *Transfus. ApherSci*, 2012; 47: 145-149.
5. PARK SD, ET AL. Failure to respond to hepatitis B vaccine in children with celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 431-435.
6. NEMES, ÉVA. Gluten Intake Interferes With the Humoral Immune Response to Recombinant Hepatitis B Vaccine in Patients With Celiac Disease. *Pediatrics* 2008, 121, 6:e1570-e1576.
7. ERTEKIN V. ET AL. Is There Need for a New Hepatitis B Vaccine Schedule for Children with Celiac Disease? *HepatMon*. 2011; 11(8):634-7
8. DOROTAWALKIEWICZ-JEDRZEJCZAK Evaluation of the response to vaccination with hepatitis B vaccine in pediatric patients diagnosed with celiac disease. *SAGE Open Medicine January-December 2014 vol. 2* 2050312114563346.
9. NOH KW. Hepatitis B Vaccine Nonresponse and Celiac Disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2289–2292.
10. ZINGONE F. Role of Gluten Intake at the Time of Hepatitis B Virus Vaccination in the Immune Response of Celiac Patients. *Clinical and Vaccine Immunology*; 2013, 20,5:660–662.
11. LEONARDI S. Hepatitis B vaccination failure in celiac disease: is there a need to reassess current immunization strategies? *Vaccine*. 2009; 27(43):6030-3.
12. AHUMARAN G; LAUDANNO O ; GOLLO P; GINI G; BOURBON L; HAIEK, S; GUMA C. LASAGNA, R. Tasa de respuesta a la vacunación para hepatitis B en pacientes celiacos vs población general: resultados de un estudio comparativo y controlado. *Htal Bocalandro, Sanatorio Gral Sarmiento; Sanatorio Gral Sarmiento; Htal. Eva Peron S.Martin. Argentina (2015)*