

Virus GB-C: ausencia de asociación con niveles de transaminasas, CD4 y carga vírica en pacientes con sida

S. LÓPEZ CALVO, A. VELA¹, A. CASTRO, A. CID¹, A. AGUILERA¹, P. VEGA, M. HERMIDA², B. J. REGUEIRO¹, J. D. PEDREIRA

Servicio de Medicina Interna. Departamento de Medicina. Hospital Juan Canalejo. Universidad de A Coruña. A Coruña. ¹Servicio de Microbiología. Departamento de Microbiología. Hospital Provincial de Conxo. Universidad de Santiago de Compostela. ²Instituto de Ciencias de la Salud. Universidad de A Coruña

GB VIRUS C: LACK OF ASSOCIATION WITH AMINOTRANSFERASE LEVELS, CD4 AND HIV VIRAL LOAD IN AIDS PATIENTS

RESUMEN

Objetivo: Conocer la prevalencia del RNA-GBV-C en pacientes VIH positivos y determinar si existen diferencias entre VHG positivos y negativos en cuanto a situación inmunológica y afectación hepática.

Métodos: Se determinó la presencia de RNA-GBV-C en el suero de 222 pacientes VIH positivos mediante una RT-PCR semi-automatizada. Se compararon los pacientes RNA-GBV-C positivos con los negativos en relación a una serie de parámetros clínicos y analíticos. La misma comparación se realizó de forma particular entre aquellos coinfectados con el VHC y GBV-C y los que sólo presentaban el GBV-C

Resultados: La prevalencia del RNA-GBV-C fue del 28,8%. El virus hepatotropo más frecuente fue el VHC con el 71,6% de los casos. El 17% presentaban coinfección VHC y GBV-C y el 8,6% sólo tenían el GBV-C. Los pacientes con RNA-GBV-C positivo tenían características clínicas y analíticas similares a los RNA-GBV-C negativos. Entre coinfectados VHC-GBV-C y los que presentaban el GBV-C como único virus se observó que el grupo de coinfectados presentó alteración de transaminasas y predominio de la transmisión parenteral como factor de riesgo para la infección VIH, frente al grupo GBV-C que presentó transaminasas normales y predominio de la transmisión sexual. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto a la media de CD4 y cifras de RNA-VIH.

Conclusiones: La positividad del RNA-GBV-C en pacientes VIH no influye en la presencia de enfermedad hepática que viene determinada en estos pacientes por la frecuente coinfección con otros virus hepatotropos. Tampoco parece influir en la viremia del VIH ni en la cifra de CD4.

PALABRAS CLAVE: GBV-C. VIH. Carga vírica. CD4. Enfermedad hepática. Coinfección VHC-GBV-C.

ABSTRACT

Objective: To study the prevalence of GBV-C-RNA in sera of HIV-infected patients and determine whether differences in immunological condition and hepatic disease exist between GBV-C positive and negative patients.

Methods: The presence of GBV-C-RNA was determined in sera of 222 HIV-positive patients by semi-automated RT-PCR. A comparison of GBV-C-RNA positive and negative patients was made by studying a series of clinical and analytical parameters. This same comparison was made in particular between those coinfecting with HCV and GBV-C and those who only presented GBV-C.

Results: Prevalence of GBV-C-RNA was 28.8%. The most frequent hepatotropic virus was HCV, appearing in 71.6% of cases. Coinfection with HCV and HGV was present in 17% and 8.6% only had GBV-C. Patients positive for GBV-C-RNA showed clinical and analytical characteristics similar to those found in GBV-C-RNA negative patients. Among the HCV-GBV-C coinfecting and those presenting HGV as the only virus it was observed that the coinfecting group presented alterations in transaminases and predominance of parenteral transmission as a risk factor for HIV, whereas the GBV-C group presented normal transaminases and predominance of sexual transmission. No differences were perceived in mean CD4 and HIV-RNA values in both groups.

Conclusions: Being positive for GBV-C in HIV-positive patients does not influence the presence of hepatic disease that in these patients is frequently accompanied by coinfection with other hepatotropic viruses. Moreover, it does not seem to influence the viremia of the HIV nor the CD4 cell counts.

KEY WORDS: GBV-C. HIV. Viral load. CD4. Hepatic disease. HCV-GBV-C coinfection.

López Calvo S, Vela A, Castro A, Cid A, Aguilera A, Vega P, Hermida M, Regueiro BJ, Pedreira JD. Virus GB-C: ausencia de asociación con niveles de transaminasas, CD4 y carga vírica en pacientes con sida. An Med Interna (Madrid) 2003; 20: 175-178.

INTRODUCCIÓN

El virus GB-C (GBV-C) es un virus RNA de la familia de los flavivirus al igual que el VHC, identificado entre 1995 (1) y 1996 (2). La prevalencia del RNA-GBV-C en donantes sanos se estima en un 1-5% siendo del 25-57% en

inmunocomprometidos. Aunque inicialmente se identificó con casos de hepatitis crónica y aguda, estudios posteriores ponen en duda la capacidad patógena de este virus (3,4), en realidad, el papel etiológico de la infección por GBV-C en enfermedades humanas y las consecuencias a largo plazo de la infección persistente no han sido demostrados. Reciente-

Trabajo aceptado: 5 de diciembre de 2002

Correspondencia: María Soledad López Calvo. C/ Ángela B. de Soto, 1-9º. 15009 La Coruña. e-mail: lopez_calvo@cemiga.es.

mente se ha descrito una asociación entre la viremia por GBV-C y prolongación de la supervivencia en pacientes que estaban coinfectados con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (5-8). El objetivo de nuestro estudio fue investigar la prevalencia del RNA-GBV-C en nuestros pacientes VIH positivos y ver si existían diferencias en la situación inmunológica y la afectación hepática entre pacientes GBV-C positivos y negativos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizó el suero más reciente en nuestra seroteca de pacientes VIH positivos seguidos habitualmente en las consultas externas del Servicio de Medicina Interna del Hospital Juan Canalejo, determinándose en el mismo la presencia de RNA-GBV-C mediante PCR. Las muestras se obtuvieron en tubos con gel y tras su centrifugado a 3000 r.p.m. se procedió a la separación del suero y a su almacenamiento a -80° C. El virus GBV-C fue detectado en muestras de suero mediante una RT-PCR semi-automatizada usando el sistema Abbot LCx, en el Laboratorio de Virología de la Universidad de Santiago de Compostela. El ensayo fue realizado de acuerdo con las recomendaciones del fabricante. El GBV-C-RNA fue extraído del suero usando el Kit QIAamp Viral RNA (QIAGEN, California, USA). El ensayo LCx GBV-C (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA) emplea el método RT-PCR para amplificación de ácidos nucleicos generando producto amplificado (amplicon) GBV-C específico a partir de GBV-C-RNA en muestras clínicas. El amplicon es hibridado a un "primer" GBV-C específico (complejo de detección). Este complejo es detectado en un LCx Analyzer, que está basado en el uso del inmunoen ensayo enzimático de micropartículas. El ensayo utiliza un "primer" que es específico para la región UTR 5' del genoma del GBV-C. Esta región es específica para el virus GBV-C y ha sido detectada en todas las secuencias de virus GBV (9,10).

La determinación del RNA-VIH se realizó en el Laboratorio de Microbiología de Juan Canalejo mediante la técnica Amplicor de Roche.

La información clínica se obtuvo de las historias clínicas de los pacientes recogiendo datos referentes a: sexo, edad, factor de riesgo para el VIH, categoría clínica, otros virus hepatotropos concomitantes, consumo de alcohol, presencia de hepatopatía crónica definida por criterios clínicos y analíticos. Se consideraron los datos de laboratorio referentes a CD4, RNA-VIH en plasma, transaminasas, FA y bilirrubina coincidentes con la fecha del suero analizado.

Para el cálculo estadístico se empleó el paquete estadístico SPSS 9.0 analizándose las variables continuas mediante la t de Student y las cualitativas mediante el Chi-cuadrado y test de Fisher.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 222 sueros en los que se detectó RNA-GBV-C positivo en 64 (28,8%). El 71,2% de los pacientes eran hombres siendo la edad media de 34,3 años (rango: 18-69). El 70,3% eran adictos a drogas por vía parenteral y el 27% adquirieron la infección VIH por vía sexual. La duración

de la infección por VIH fue superior a 10 años en el 28,8% de los pacientes y el 49% de los mismos tenían una categoría clínica compatible con sida. El 68,9% presentaban una hepatopatía crónica con una media de ALT de 65 UI/L (7-545). La media de CD4 fue de 391,5 células/mm³ (10-1184) y la de la carga vírica fue de 34.498 copias/ml (rango: <400-750000). El 77,6% de los pacientes seguían tratamiento antirretrovírico. El 39% de los pacientes tenían al VHC como único virus hepatotropo, el 17% eran VHC+ GBV-C positivos y 19 pacientes (8,6%) presentaban infección por GBV-C exclusivamente. Solo 13 (5,9%) pacientes presentaban infección por el VHB, bien como único agente o bien asociado a otros virus, y el 16% de los pacientes no tenían ninguna infección por virus hepatotropos.

Al comparar los dos grupos de pacientes GBV-C positivos y GBV-C negativos (Tabla I) sólo encontramos diferencia estadísticamente significativa al considerar la presencia de hepatopatía. Se observó mayor porcentaje de pacientes con hepatopatía crónica en el grupo de GBV-C negativos (115 de 158; 72,8%) que en pacientes GBV-C positivos (38 de 64; 59,4%). La diferencia fue estadísticamente significativa en el análisis univariado pero no se confirmó en el multivariado ya que el odds ratio fue 1,77 (95% intervalo de confianza (IC), 0,9-3,2; p < 0,073). Al analizar en detalle la ALT no hubo diferencia de medias significativa entre uno y otro grupo. Para el resto de parámetros considerados y que se detallan en la Tabla I no se observaron diferencias relevantes entre ambos grupos.

Como la hepatitis C constituía el virus hepatotropo más frecuente (71,6%), comparamos el grupo de pacientes que presentaban únicamente infección con el virus GBV-C y aquellos que presentaban coinfección GBV-C-VHC y cuyos datos se resumen en la Tabla II. Observamos que existen diferencias significativas en cuanto a los niveles de transaminasas ya que en el grupo GBV-C positivo los valores medios se mantienen en cifras normales, mientras que en el grupo de coinfectados las cifras están elevadas. También hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto

TABLA I

DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO EN PACIENTES GBV-C POSITIVOS Y NEGATIVOS CON INFECCIÓN POR VIH

	GBV-C Positivos	GBV-C Negativos	Valor DE p
Nº pacientes	64	158	
Sexo (hombre)	44 (68,7%)	114 (72,2%)	0,626
Edad (años) ^a	33,2±6,7	34,7±7,7	0,165
Riesgo ADVP	45 (70,3%)	111 (70,2%)	0,718
Sexual	18 (28,1%)	42 (26,6%)	
VIH > 10 años	17 (26,6%)	46 (29,1%)	0,485
SIDA	32 (50%)	77 (48,7%)	0,883
Hepatopatía	38(59,4%)	115 (72,8%)	0,053
Anti-VHC positivo	43(67,2%)	116 (73,4%)	0,623
HbsAg positivo	4 (6,3%)	9 (5,7%)	0,214
ALT (UI/L) ^a	62,1±57,1	66,3±70,9	0,673
CD4 (cél/mm ³) ^a	388,7±205,4	392,6±265,8	0,917
RNA-VIH (cop/ml) ^a	24.507,7±96435,6	37.670,8±115.466,2	0,422
Trat. antirretrovírico	48 (75%)	104 (65,8%)	0,07

^aMedia ± desviación estándar. ADVP: Adicto a drogas por vía parenteral; ALT: alanina aminotransferasa.

TABLA II

DATOS EPIDEMIOLÓGICOS Y DE LABORATORIO EN PACIENTES SÓLO GBV-C POSITIVOS Y COINFECTADOS CON VHC

	Sólo GBV-C positivo	Coinfectados GBV-C +VHC	p
Nº pacientes	19	37	
ALT (UI/L) ^a	23,2±12,6	70,6±50,7	0,000
AST (UI/L) ^a	22,4±13	56,3±45,4	0,003
GGT (UI/L) ^a	32,8±28,2	74,8±86,3	0,045
CD4 (cél/mm ³) ^a	430±238,1	363,8±177,5	0,245
RNA-VIH (cop/ml) ^a	5.626,2±12.724,8	35.031±125.823,5	0,316
Transmisión: ADVP	5 (26,3%)	33 (89,2%)	0,000
Sexual	14 (73,7%)	3 (8,2%)	0,000

^aMedia ± desviación standard

ADVP: Adicto a drogas por vía parenteral; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transferasa.

al factor de riesgo para la adquisición de la infección VIH ya que en el grupo de coinfectados predominó la transmisión por vía parenteral (33 pacientes en los coinfectados vs 3 en GBV-C) y en el de solo GBV-C predominaron los pacientes con transmisión sexual (14 en GBV-C vs 5 coinfectados). No hubo diferencias en la media de CD4 ni en la de RNA-VIH.

DISCUSIÓN

La prevalencia cercana al 30% del RNA-GBV-C en nuestra serie es similar a la de otros estudios realizados en pacientes VIH (11,12). Esto demuestra que la infección por el GBV-C es frecuente pero aún así esta cifra puede infravalorar la frecuencia real de esta infección en este grupo de pacientes inmunocomprometidos pues al igual que en estos estudios, nosotros analizamos la presencia de RNA-GBV-C, es decir, infección persistente, en una muestra puntual para cada individuo y no hemos determinado la presencia de anticuerpos anti-E2, por lo que es posible que muchos pacientes hayan tenido una respuesta inmune satisfactoria y consecuentemente no presenten virus en plasma. El virus hepatotropo más frecuente fue el VHC, presente en el 71,6% de los casos, lo cual es esperable en las cohortes de pacientes VIH positivos donde predomina la población ADVP como es nuestro caso (70,3%), ya que la prevalencia de virus VHC en estos pacientes es superior al 75% (13).

El GBV-C ha demostrado ser transmisible por diferentes vías, parenteral incluida la transfusional, sexual y vertical (14); en el presente estudio en el que la principal vía de contagio para la infección VIH fue la parenteral (ADVP) seguida a distancia de la sexual, observamos que no hay diferencias significativas entre los pacientes GBV-C positivos y negativos. En el análisis detallado entre pacientes

coinfectados con GBV-C y VHC frente a los únicamente infectados con GBV-C sí se detectan diferencias significativas a favor de la vía parenteral (89,2%) en coinfectados y a favor de la vía sexual (73,7%) en los portadores de GBV-C como único virus. Esta diferencia puede deberse a la alta prevalencia del VHC en ADVP y a la escasa transmisibilidad por vía sexual de este virus pero debe interpretarse con cautela debido al pequeño número de pacientes incluidos en cada grupo.

El 73% de los pacientes GBV-C negativos presentaban datos de hepatopatía crónica frente al 59% de los pacientes GBV-C positivos. La diferencia fue estadísticamente significativa en el análisis univariado pero no se confirmó en el multivariado, lo que concuerda con los valores medios de ALT de ambos grupos, que no ofrecieron diferencias significativas. Al comparar el grupo de pacientes coinfectados con el VHC/ GBV-C con el que sólo presenta GBV-C en relación con las cifras de transaminasas, observamos como los pacientes infectados por el GBV-C exclusivamente tenían transaminasas completamente normales frente al de coinfectados que presentaba cifras medias elevadas. Por estos datos podemos deducir que la presencia del GBV-C no solo no parece influir en el grado de enfermedad hepática de estos pacientes sino que es improbable la capacidad de este virus para elevar la cifra de transaminasas. Y esto ocurre en pacientes infectados por el VIH (11,12) y en pacientes no inmunodeprimidos transfundidos con sangre infectada por el GBV-C (3,4,15).

Un aspecto menos estudiado son las consecuencias a largo plazo de la coinfección del VIH y el GBV-C. En 1998, Heringlake y cols. encontraron un efecto beneficioso del GBV-C sobre el curso de la infección por VIH ya que el ser portador del GBV-C-RNA se asoció a una más lenta progresión de la enfermedad VIH (5). Este efecto fue posteriormente confirmado por otros autores (6-8), pero los mecanismos por los que el GBV-C puede influir en la replicación del VIH y demorar el desarrollo a SIDA no son aparentes y por esta razón una relación causal entre coinfección y supervivencia prolongada de personas con VIH no puede ser de momento asumida (16). En nuestro estudio, al igual que en otros (11,12), no encontramos diferencias significativas en las cifras de CD4 entre pacientes positivos y negativos. Tampoco se observaron en el RNA del VIH por lo que en nuestro estudio no se demuestra influencia por parte del GBV-C en la evolución de la infección por VIH, teniendo en cuenta que no existían diferencias en el tratamiento anti-retrovírico administrado ni en la duración de la infección por VIH.

En conclusión, al igual que en otros estudios realizados en VIH positivos, observamos que la presencia del GBV-C no influye en el desarrollo de enfermedad hepática que viene determinada en estos pacientes por la frecuente coinfección con otros virus hepatotropos, y que sin la concurrencia de los mismos las enzimas hepáticas permanecen en rangos normales. Tampoco parece influir significativamente en la viremia del VIH ni en el grado de supresión inmunológica aunque las consecuencias a largo plazo de una infección persistente por GBV-C están por definir.

Bibliografía

1. Simons JN, Leary TJ, Dawson GJ, Pilot-Matias TJ, Muerhoff AS, Schlauder GG, et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nature Med* 1995; 1: 564-569.
2. Linnen J, Wages J, Zhang-Keck ZY, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter H, et al. Molecular cloning and disease associations of hepatitis G virus: a transfusion transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505-508.
3. Alter HJ, Nakatsuji Y, Metpolder J, Wages J, Wesley R, Wai-Kuo Shih J, et al. The incidence of transfusion-associated hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 747-754.
4. Alter MJ, Gallagher M, Morris T, Moyer LA, Meeks EL, Krawczynski K, et al. Acute non-A-E hepatitis in the United States and the role of hepatitis G infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 741-746.
5. Heringlake S, Ockenga J, Tillman HL, Trautwein C, Meissner D, Stoll M, et al. GB virus C/hepatitis G virus infection: a favorable prognostic factor in human immunodeficiency virus-infected patients?. *J Infect Dis* 1998; 177:1723-26.
6. Lefrere JJ, Roudot-Thoraval F, Morand-Joubert L, Petit JC, Lerable J, Thauvin M, et al. Carriage of GB virus C/hepatitis G virus RNA is associated with a slower immunologic, virologic, and clinical progression of human immunodeficiency virus disease in coinfecting persons. *J Infect Dis* 1999; 179: 783-9.
7. Xiang J, Wunschmann S, Diekema DJ, Klinzman D, Patrick K, George S, et al. Effect of coinfection with GB virus C on survival among patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 707-14.
8. Tillman HL, Heiken J, Knapik-Botor A, Heringlake S, Ockenga J, Wilber J, et al. Infection with GB virus C and reduced mortality among HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 715-24.
9. Marshall RL, Cockerill J, Friedman P, Hayden M, Hodges S, Holas C, et al. Detection of GB virus C by the RT-PCR LCx system. *J Virol Methods* 1998; 73: 99-107.
10. García F Jr, García F, López I, Bernal C, Hernandez J, Garcia-Valdecasas J, et al. Evaluation of two reverse transcription polymerase reaction assays (GEN ETI-K HGV-RNA and LCx GBV-C assay) for the detection of GB virus C/hepatitis G virus RNA in clinical samples. *J Basic Microbiol* 2000;40(1):25-32.
11. Woolley I, Valdez H, Walker C, Landay A, Zdunek D, Hess G, et al. Hepatitis G Virus RNA is common in AIDS patients' plasma but is not associated with abnormal liver function tests or other clinical syndromes. *J Acquir Immune Def Syndr and Hum Retrov* 1998; 19: 408-412.
12. Bonacini M, Qian D, Govindarajan S, Valinluck B. Prevalence of Hepatitis G Virus RNA in the sera of patients with HIV infection. *J Acquir Immune Def Syndr and Hum Retrov* 1998; 19: 40-43.
13. Horvath J, Raffanti S. Clinical aspects of the interactions between HIV and the hepatotropic viruses. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 339-347.
14. Allain JP. Emerging viruses in blood transfusion. *Vox Sang* 2000; 78 (Suppl 2): 243-248.
15. Saulea S, Esteban JL, Hernández JM, Reesink H, Castella D, Quer J, et al. Evaluation of RNA and E2 antibodies in prospectively followed recipients of hepatitis G virus-infected blood. *Transfusion* 1999; 39: 633-638.
16. Stosor V, Wolinsky S. GB virus C and mortality from HIV infection. *N Engl J Med* 2001; 345: 761-62.