

# Respuesta a la vacunación contra Hepatitis B en pacientes pediátricos con enfermedad celíaca

**Autores** Maryraida Canónico,<sup>1</sup> Gabriela Manzanilla,<sup>1</sup> Vanessa Araujo,<sup>1</sup> María T Arrieché,<sup>2</sup> Domingo Jaen<sup>2</sup>

**Afiliación** <sup>1</sup>Residentes del postgrado de Gastroenterología Pediátrica. Hospital General del Oeste. "Dr. José Gregorio Hernández". Caracas, Venezuela  
<sup>2</sup>Adjuntos del servicio de Gastroenterología Pediátrica. Hospital General del Oeste. "Dr. José Gregorio Hernández". Caracas, Venezuela

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2012;66(2):114-117. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Maryraida Canónico. Residente del postgrado de Gastroenterología Pediátrica. Hospital General del Oeste. "Dr. José Gregorio Hernández".

Correo-e: maryraida@hotmail.com

Fecha de Recepción: Marzo 2012. Fecha de Revisión: Marzo 2012. Fecha de Aprobación: Mayo 2012.

## Resumen

**Objetivo:** Determinar la respuesta inmunológica a la vacunación contra virus de hepatitis B en pacientes pediátricos con enfermedad celíaca. **Pacientes y Métodos:** Se revisaron 25 historias clínicas de celíacos diagnosticados entre 2001-2010 por estudios serológico, histopatológicos, genético y esquema de vacunación hepatitis B completo, de los cuales se excluyeron 11 pacientes. Se solicitó anticuerpo contra antígeno de superficie virus hepatitis B. El grupo de celíacos no respondedores fue evaluado posterior a revacunación bajo apego a dieta sin gluten. **Resultados:** Se estudiaron 14 pacientes (35,7% hembras, 64,3% varones). 8 pacientes se vacunaron al nacer y 6 después de los 8 años de edad. De los cuales 28,6% tuvieron baja respuesta a la vacunación y 71,4% sin respuesta. La respuesta fue positiva en 3/8 (37,5%) de los pacientes vacunados al nacer y en 1/6 de los mayores de 8 años (16,7%). 4 no respondedores fueron revacunados cumpliendo dieta libre de gluten, evidenciándose respuesta inmunológica positiva en el 75%. **Conclusión:** Existe una disminución en la respuesta a la vacunación contra hepatitis B en pacientes celíacos, asociado a HLA DQ2 y que la dieta libre de gluten puede mejorar la respuesta inmunológica.

**Palabras clave:** Enfermedad celíaca, vacuna hepatitis B, HLA.

## HEPATITIS B VACCINATION IN CHILDREN WITH CELIAC DISEASE, IMMUNOLOGICAL RESPONSE

### Summary

**Aim:** To determine the immune response to the vaccination against hepatitis B virus in pediatric patients with celiac disease. **Patients and methods:** Reviewed 25 medical histories of celiac diagnosed between 2001-2010 by serological, histopathological, genetic studies and full hepatitis B vaccination scheme, of which 11 patients were excluded. Also ask antibody against hepatitis B virus surface antigen The group of non-responder celiac was evaluated after revaccination under attachment to diet without gluten. **Results:** 14 Patients were studied (35.7% females, 64.3% boys). 8 patients vaccinated at birth and 6 after eight years of age. Of which 28.6% had low response to vaccination and 71.4% unanswered. The answer was positive in 3/8 (37.5%) of patients vaccinated at birth and 1/6 of the 8 older (16.7%). not answering. 4 were fulfilling gluten-free diet, showing response immunological positive in 75%. **Conclusion:** There is a decrease in the response to vaccination against hepatitis B in celiac patients, conditional primarily by HLA DQ2 and that the gluten-free diet can improve the immune response.

**Key words:** Disease celiac, vaccine hepatitis B, HLA.

## Introducción

La infección por virus de Hepatitis B (VHB) es un problema de salud pública mundial importante, pero la vacunación puede prevenir la morbilidad y la ocurrencia de enfermedad hepática crónica que incluye la cirrosis y el carcinoma hepatocelular. La vacuna contra la hepatitis B se introdujo en el año 1980 inicialmente en personas de alto riesgo para adquirir la infección. Con la introducción de la vacuna, recomendada por la OMS en 1991, en los programas de inmunización a nivel mundial desde 1997, ha descendido dramáticamente la incidencia de la infección en lactantes, escolares y adolescentes en todo el mundo. No obstante, cerca del 4-10% de individuos saludables vacunados e inmunocompetentes no producen niveles de anticuerpos a la vacuna de hepatitis B después de la inmunización estándar. Varios factores no genéticos que incluyen edad, obesidad, tabaco, abuso de drogas, alcoholismo, infecciones, inmunosupresión y vía de vacunación parecen estar asociados con la ausencia de respuesta. Sin embargo estudios previos han demostrado que existe una predisposición genética a la ausencia de respuesta a la vacuna de Hepatitis B y estudios subsecuentes demostraron que algunas moléculas de Antígeno Leucocitario Humano (HLA) tales como haplotipos HLA DR3, HLA DR7, HLA DQ2 Y HLA B8 están asociados con pobre o nula respuesta.<sup>1,2</sup>

La Enfermedad Celíaca (EC) es una enfermedad inmunológica caracterizada por una intolerancia permanente al gluten la cual resulta en un daño inflamatorio a la mucosa del intestino delgado luego de la ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles. Es una enfermedad multifactorial en la cual genes HLA y genes no-HLA en asociación con gluten y factores ambientales adicionales están involucrados con la patogénesis de la enfermedad. La EC está fuertemente asociada con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), haplotipos B8, DR3 y DQ2 y más específicamente con DQ2 como HLA-DQ2 encontrado en 90-95% de los pacientes con enfermedad celíaca.<sup>1-4</sup>

Se ha demostrado una disminución en la respuesta a la vacunación contra VHB condicionada genéticamente en pacientes celíacos. Estudios recientes han investigado la respuesta a la vacuna y el posible rol de la dieta libre de gluten (DLG) en el desarrollo de la respuesta inmune subnormal, sin embargo hay pocos estudios dirigidos a la relación entre EC y la falta de respuesta a la vacuna de hepatitis B en niños celíacos.<sup>2,3</sup>

El objetivo de este estudio fue determinar la respuesta inmunológica a la vacunación contra VHB en pacientes pediátricos con EC.

## Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, transversal. Se revisaron 25 historias clínicas de niños celíacos diagnosticados en el servicio de gastroenterología pediátrica del Hospital "Dr. José Gregorio Hernández", entre 2001-2010 mediante estudios serológicos (anticuerpos anti-transglutaminasas tipo IgG e IgA), evaluación histopatológica (criterios de MARSH) obtenida endoscópicamente por biopsia de intestino delgado y estudio genético (HLA), a quienes se les solicitó previo consentimiento de sus padres anticuerpo contra antígeno de superficie de VHB (Ac antiHBs) entre enero 2010 y abril 2011. Se excluyeron 11 pacientes con inmunocompromiso (incluyendo déficit de IgA) y sin registro de vacunación o con esquema de inmunización incom-

pleto. Se estudiaron 14 pacientes quienes recibieron 3 dosis de vacuna recombinante a quienes se les determinaron los títulos de Ac antiHBs por técnica de ensayo por inmunoabsorción ligada a enzimas, siendo clasificados en no respondedores aquellos con Ac antiHBs <10UI/L, pacientes con baja respuesta entre 10-100 UI/L y buena respuesta a valores superiores a 100UI/L.

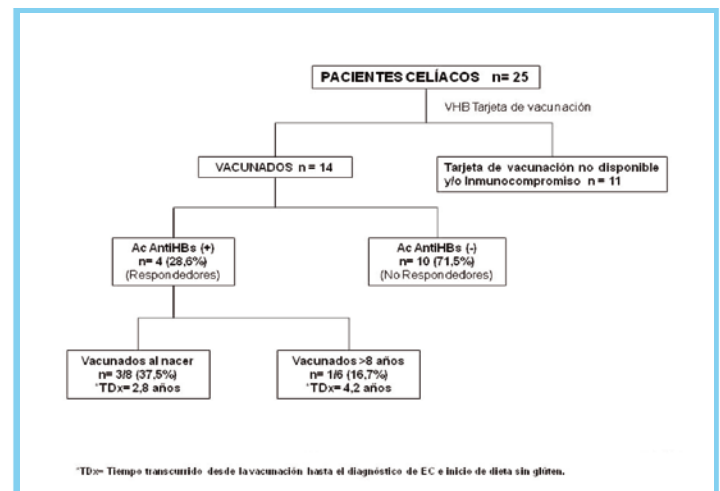
A aquellos pacientes que no tenían niveles de Ac antiHBs protectores se les ofreció 3 dosis de vacuna recombinante VHB a los 0, 1 y 6 meses. 4 semanas posterior a la última dosis se obtuvo muestra sérica para medir títulos de Ac antiHBs del subgrupo de celíacos no respondedores con apego a DLG confirmado por niveles normales de anticuerpos anti-transglutaminasas, de los cuales solo 4 pacientes completaron el esquema de inmunización.

El ADN obtenido de muestras de sangre periférica fue genotipificado para HLA DQB1 por reacción en cadena de polimerasa.

El análisis de los datos obtenidos se realizó con técnicas de estadística descriptiva e inferencial. Las medidas de resumen fueron el porcentaje y desviación estándar. La técnica utilizada para la verificación estadística de los resultados se basó en las medidas de tendencia central.

## Resultados

De 25 pacientes celíacos se estudiaron 14 pacientes que cumplieron criterios de inclusión (**Figura 1**). 9 pacientes fueron del sexo masculino (64.3%) y 5 pacientes del sexo femenino (35.7%). La media de edad al momento de realizar la determinación serológica de Ac antiHBs fue de  $9.9 \pm 3.9$  años y la edad media del diagnóstico de EC fue de  $6.2 \pm 4.8$  años (**Tabla 1**).

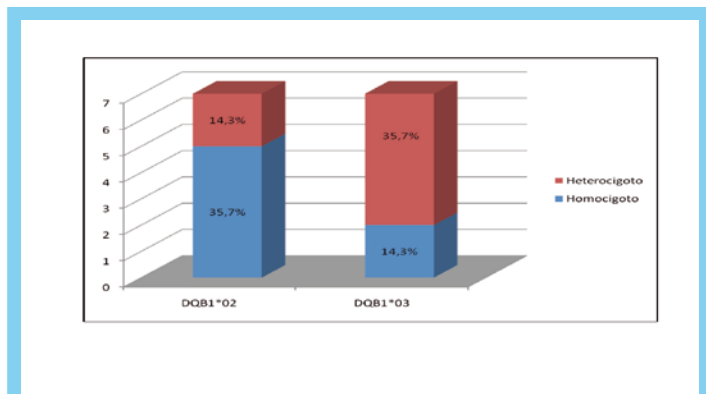


**Figura 1** Estado de vacunación y serología Ac AntiHBs en pacientes pediátricos con diagnóstico de EC.

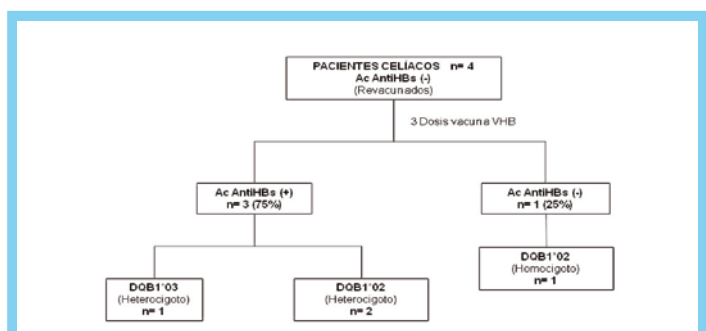
En la **Figura 2** se describieron los haplotipos presentes en los pacientes estudiados, siendo los más frecuentes HLA DQB1\*02 y DQB1\*03 (50% ambos), distribuidos de la siguiente forma: 5 pacientes HLA DQB1\*02 homocigotos (35.7%) y 2 HLA DQB1\*02 heterocigotos (14.3%), 2 celíacos HLA DQB1\*03 homocigotos (14.3%) y 5 pacientes HLA DQB1\*03 heterocigotos.

**Tabla 1** Características de los pacientes estudiados

Características	n=14
Sexo n (%)	
Masculino	9 (64,3)
Femenino	5 (35,7)
Edad, años, media (DE) al momento de serología Ac Anti-HBs	9,9 ± 3,9
Edad, años, media (DE) al diagnóstico	6,2 ± 4,8

**Figura 2** Frecuencia de alelos HLA DQB1 en niños con EC

Se revacunaron 4 pacientes celíacos no respondedores a la vacuna VHB cumpliendo dieta libre de gluten, evidenciándose respuesta inmunológica positiva en el 75% de los pacientes (n=3), con haplotipos HLA DQB1\*03 y DQB1\*02 heterocigotos. El haplotipo del paciente no respondedor a la revacunación fue DQB1\*02 homocigoto (**Figura 3**).

**Figura 3** Respuesta de los pacientes celíacos vacunados prospectivamente con 3 dosis de vacuna VHB

## Discusión

Investigaciones recientes ponen de manifiesto la falta de respuesta en más de la mitad de los pacientes celíacos vacunados frente VHB, condicionada genéticamente por la existencia del HLA DQ2; en nuestro estudio se constata esta disminución de la respuesta inmunológica en el 71.4% de los niños celíacos, lo que concuerda con lo descrito por Ortega P, Torres P, Deniz E, Zingone, Park, Ahislali E, entre otros.<sup>2,4,8</sup>

El fenotipo HLA es considerado el factor genético más importante a la falta de respuesta a la vacuna contra hepatitis B en EC, se ha descrito la relación con alelos HLA DQ2, DR3, DR7.2 Los haplotipos más frecuentes de los pacientes estudiados fueron HLA DQB1\*02 y DQB1\*03 tanto homocigotos como heterocigotos, (DQ2) lo cual explica el gran porcentaje de pacientes no respondedores a la vacuna.

Esta claramente establecido que casi todos los receptores de la vacuna contra hepatitis B responden con inmunidad celular y humoral específica contra el antígeno de superficie de hepatitis B sin embargo esto no ocurre en población enferma. Además la respuesta anti-hepatitis B esta inversamente correlacionada con la edad y se ha demostrado que individuos más jóvenes tienen una mejor respuesta a la vacuna contra la hepatitis B que los más adultos.<sup>6,14-15</sup> Nuestra investigación mostró que el mayor porcentaje de celíacos respondedores a la inmunización estuvo en el grupo de pacientes vacunados al nacer con un porcentaje de 37.5%. Observándose además que el diagnóstico e inicio de DLG fue más tardío en los pacientes inmunizados después de los 8 años, con una media de 4,2 años y una respuesta más baja a la vacunación de 16.7% (**Figura 1**).

Aunque la causa de la falta de respuesta a la vacuna contra hepatitis B no está claramente identificada, la activación disfuncional de signos coestimuladores los cuales son cruciales para la activación, diferenciación de linfocitos T específicos contra antígeno de superficie de hepatitis B y mutación del isotipo linfocito B podría ser responsable de una pobre o nula respuesta a la vacuna contra hepatitis B. Además, se han publicado investigaciones controversiales sobre el posible efecto de la DLG en el desarrollo de la respuesta inmune en los pacientes celíacos. Si bien, no hay suficientes estudios que soporten la evidencia de que repetir la inmunización pueda incrementar en la respuesta a la vacuna de VHB, se han encontrado tasas de respuesta a la vacuna hasta de 97.3% en grupos de niños prospectivamente vacunados siendo la respuesta primaria 74.1% antes del apego a la dieta, lo cual sugiere que el HLA DQ2 no es un indicador exclusivo de pobre respuesta y existen otros factores a ser considerados. Nemes et al explica que la ingesta de gluten está implicada en la falla a la respuesta a vacuna de VHB porque los fragmentos de proteína de Ac antiHBs y los péptidos de gliadina se unen a las moléculas de HLA DQ2 e inducen la proliferación de linfocitos T y su competencia puede resultar en una respuesta de anticuerpo defectuosa.<sup>2,9-13</sup>

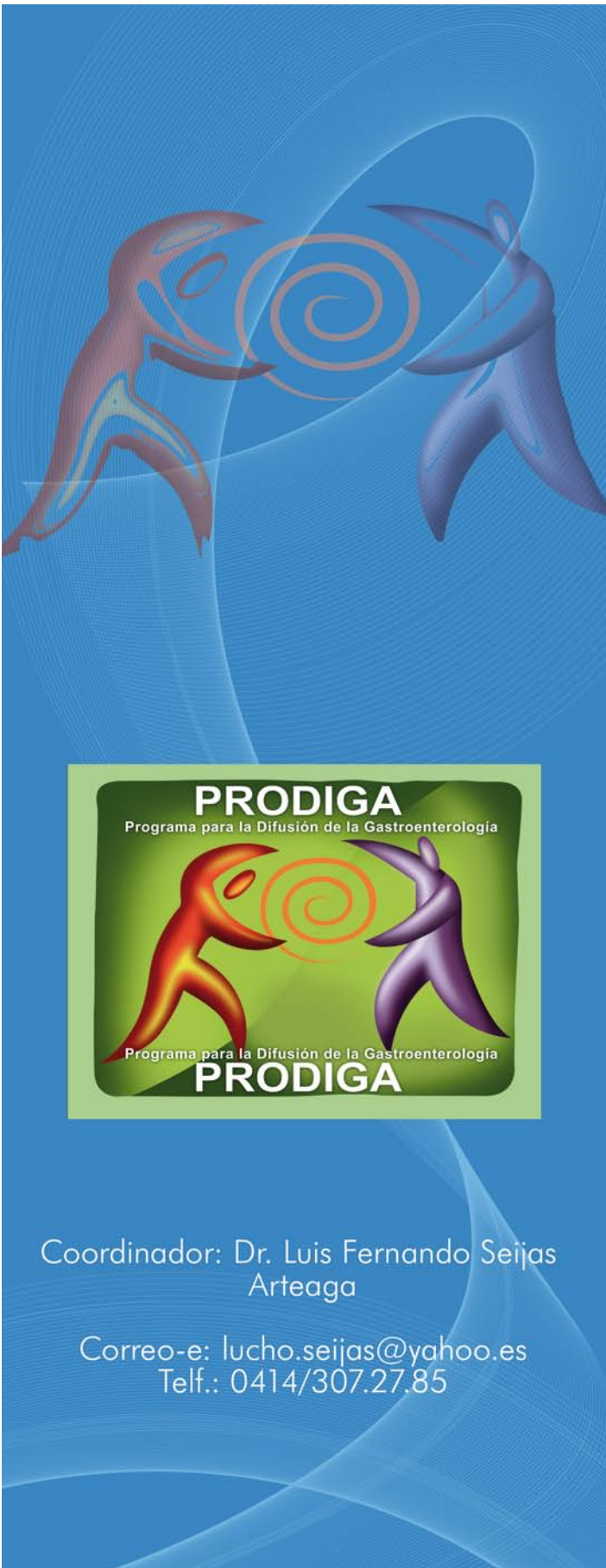
Solo 4 pacientes de los 10 celíacos no respondedores a la vacuna de VHB completaron el esquema de inmunización y la determinación serológica lo que resultó ser una limitación de la muestra estudiada, no obstante se observó que el 75% de los celíacos no respondedores con apego a DLG tuvieron buena respuesta a la revacunación con títulos superiores a 100UI/L, 4 semanas después de la última dosis administrada, lo cual debe considerarse para investigaciones futuras.

## Conclusión


En nuestro estudio observamos disminución en la respuesta a la vacunación contra VHB en pacientes celíacos, asociado a HLA DQ2 y que la dieta libre de gluten puede mejorar la respuesta inmunológica en estos pacientes; por lo que sugerimos que se realicen futuros estudios para obtener más firme evidencia y corroboren nuestros resultados. Finalmente, la ausencia de respuesta a la vacuna recombinante de VHB aunado a signos clínicos relacionados con intolerancia al gluten pueden alertar la presencia de EC subyacente esperando por ser diagnosticada.

## Referencias Bibliográficas

1. S. Leonardi, M. Spina, L. Spicuzza, N. Rotolo, M. La Rosa. Hepatitis B vaccination failure in celiac disease: Is there a need to reassess current immunization strategies?. *Vaccine* 2009;27(43):6030-6033.
2. Deniz E, Gonen I, Tanidir C, et al. The response to hepatitis B vaccine: does it differ in celiac disease? *European Journal of Gastroenterology & hepatology* 2010;22(7):787-793.
3. Kyung Noh, Poland G, Murray J. Hepatitis B Vaccine Nonresponse and Celiac Disease. *The American Journal of Gastroenterology* 2003;98(10):2289-2292.
4. Ortega E, Bonillo A. Los pacientes celíacos podrían tener menor respuesta a la vacunación de la hepatitis B que los sujetos sanos. *Evid Pediatr* 2010;6(1):16-20.
5. Torres R, Grande A, de Manueles J, et al. Respuesta a la Vacunación frente a Hepatitis B en enfermos celíacos. XV Congreso Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica. Córdoba, 2008. Disponible en: [www.aagastropediatria.com/COMUN\\_HEPAT.pdf](http://www.aagastropediatria.com/COMUN_HEPAT.pdf).
6. Zingone F, Morisco F, zanetti A, et al. Long-term antibody persistence and immune memory to hepatitis B virus in adult celiac patients vaccinated as adolescents. *Vaccine* 2011;29(5):1005-1008.
7. Park SD, Markowitz J, Pettei M, et al. Failure to respond to Hepatitis Vaccine in children with celiac disease. *JPGN* 2007;44(4):431-435.
8. Ahishali E, Boztas G, Akyus F, et al. Response to Hepatitis B Vaccination in Patients with celiac disease. *Dig Dis Sci* 2008;53(8):2156-2159.
9. Nemes E, Lefler E, Szegedi L, et al. Gluten intake interferes with the humoral immune response to recombinant hepatitis B vaccine in patients with celiac disease. *Pediatrics* 2008;121(6):1570-1576.
10. Caillat-Zucman S. Molecular mechanisms of HLA association with autoimmune diseases. *Tissue antigens* 2009;73(1):1-8.
11. Godkin A, Davenport M. Molecular analysis of HLA ClassII association with hepatitis B clearance and vaccine nonresponsiveness. *Hepatology* 2005;41(6):1383-1390.
12. Shokrgozar MA, Shokri F. Enumeration of hepatitis B surface antigen-specific B lymphocytes in responder and non-responder normal individuals vaccinated with recombinant hepatitis B surface antigen. *Immunology* 2001;104(1):75-79.
13. Goncalves L, Albarran B, Salmen S, et al. The nonresponse to hepatitis B vaccination is associated with impaired lymphocyte activation. *Virology*. 2004;326(1):20-28.
14. Fisman DN, Agrawal D, Leder K. The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2002; 35(11):1368-1375.
15. McMahon BJ, Bruden DL, Petersen KM et al. Antibody levels and protection after hepatitis B vaccination: results of a 15 years follow up. *Ann Intern Med* 2005;142(5):333-341.



**PRODIGA**  
Programa para la Difusión de la Gastroenterología



Programa para la Difusión de la Gastroenterología  
**PRODIGA**

Coordinador: Dr. Luis Fernando Seijas  
Arteaga

Correo-e: [luchoseijas@yahoo.es](mailto:luchoseijas@yahoo.es)  
Telf.: 0414/307.27.85