



Revisión

Manifestaciones extrahepáticas en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C

Manuel Ramos-Casals

Laboratorio de Enfermedades Autoinmunes Josep Font, IDIBAPS, Servicio de Enfermedades Autoinmunes, Hospital Clínic, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 28 de marzo de 2008
Aceptado el 15 de mayo de 2008

Palabras clave:

Virus de la hepatitis C
Enfermedad autoinmunitaria sistémica
Crioglobulinemia

Keywords:

Hepatitis C virus
Systemic autoimmune disease
Cryoglobulinemia

RESUMEN

Existe una estrecha relación entre los procesos autoinmunitarios y las infecciones virales, un hecho que ha originado que se propusiera diversos virus como posibles agentes etiológicos o desencadenantes de las enfermedades autoinmunitarias sistémicas (EAS). El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN de cadena única identificado en 1989, y que en la actualidad se considera uno de los agentes virales más relacionados con el desarrollo de manifestaciones autoinmunitarias. La relación del VHC con las diversas EAS ha generado un interés creciente en los últimos años, ya que las manifestaciones extrahepáticas, que a menudo presentan los pacientes con infección crónica por el VHC (tanto clínicas como inmunológicas), pueden ocasionar el cumplimiento de los criterios clasificatorios vigentes de diversas EAS.

© 2008 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Extrahepatic manifestations in patients with chronic infections due to the hepatitis C virus

ABSTRACT

Autoimmunity and viral infections are closely related, and viruses have been proposed as possible etiologic or triggering agents of systemic autoimmune diseases (SAD). The hepatitis C virus (HCV), a linear, single-stranded RNA virus, identified in 1989, is recognized as one of the viruses most often associated with autoimmune features. The association between HCV and SAD has generated growing interest in recent years. The extrahepatic manifestations often observed in patients with chronic HCV infection (both clinical and immunological) may lead to the fulfilment of the current classification criteria for some SAD.

© 2008 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC), causante del 90% de las anteriormente denominadas «hepatitis noA noB» de nuestro medio, fue aislado en 1988 de un chimpancé infectado. Es un virus ARN de cadena única con una envoltura lipídica, perteneciente a la familia *Flaviviridae*, pero a un género que ha quedado separado de *Flavivirus* (*Hepocivirus*). Su genoma, formado por algo más de 9.400 nucleótidos, consta de varias regiones.

Los pacientes con infección crónica por el VHC pueden tener manifestaciones autoinmunitarias cuya relevancia clínica es muy variable¹. En algunos pacientes se observa una alteración subclínica o la aparición de alteraciones inmunológicas, mientras que otros pueden tener manifestaciones clínicas que pueden ser de una importante gravedad. Cacoub et al² han descrito, en la mayor serie de pacientes VHC comunicada, alguna manifestación clínica o inmunológica extrahepática en el 70% de los pacientes. Por otra parte, la afección autoinmunitaria en relación con el VHC, en

ocasiones, puede ser la condición que lleve finalmente al diagnóstico de infección por VHC, debido a la escasa traducción clínica o biológica que habitualmente se observa en la infección crónica por VHC, con viremia en ausencia de datos de afección hepática.

El VHC es uno de los virus con un mayor índice de variabilidad genómica. El motivo de esta gran variabilidad es la «infidelidad continua» de la ARN polimerasa del virus, que ocasiona la introducción de sustituciones nucleotídicas en el genoma del virus con elevada frecuencia. Mediante varios mecanismos (mimetismo molecular y/o producción de autoantígenos), la infección viral produce un estímulo crónico en el sistema inmunitario.

Manifestaciones extrahepáticas

Afección cutánea

Aunque se ha descrito la relación de la infección por el VHC con determinadas enfermedades cutáneas, como la porfiria cutánea



Figura 1. Púrpura palpable en una paciente con crioglobulinemia e infección por el virus de la hepatitis C.

tarda o el liquen plano, la manifestación cutánea observada con más frecuencia en pacientes con infección crónica por el VHC es la púrpura cutánea, que afecta habitualmente a las extremidades inferiores (fig. 1). En la mayoría de las ocasiones se trata de una vasculitis leucocitoclástica relacionada con crioglobulinemia, aunque se ha descrito vasculitis cutánea en ausencia de crioglobulinas. Excepcionalmente, se han descrito otros tipos de vasculitis cutáneas, como vasculitis linfocitarias en relación con anticuerpos anticitoplasmáticos de neutrófilos (ANCA), eritema nudoso o eritema multiforme. En la serie de Cacoub et al², se observó afectación cutánea en 55 (17%) de los 321 pacientes con VHC analizados, incluidos fenómeno de Raynaud en 21 (7%) casos, vasculitis cutánea en 19 (6%), prurito en 20 (6%), porfiria cutánea tarda en 3 (1%) y liquen plano en 3 (1%).

Afección de mucosas

La sequedad de mucosas, especialmente xerostomía y xerofthalmia, se ha descrito en cerca de un 20% de los pacientes con VHC. La mayoría de estos pacientes presentan pruebas diagnósticas compatibles con síndrome de Sjögren, como pruebas oculares positivas (test de Schirmer, tinción con rosa de bengala) o infiltrados linfocitarios en la biopsia de glándulas salivales³. Recientemente, se ha conseguido aislar el VHC en las biopsias salivales de pacientes con síndrome de Sjögren e infección por el VHC, lo que demuestra la capacidad del VHC para infectar las glándulas salivales⁴.

Afección del aparato locomotor

La afección articular es una de las principales manifestaciones extrahepáticas en pacientes con VHC, puede aparecer en un paciente con infección por el VHC ya conocida o puede ser la manifestación clínica inicial de dicha infección. Por orden de frecuencia, suelen afectarse las articulaciones metacarpofalángicas, muñecas, interfalángicas proximales, caderas, metatarsofalángicas, hombros, rodillas y tobillos. Los estudios que han analizado la prevalencia de la afección articular en pacientes con infección por el VHC muestran resultados diversos. Cacoub et al² detectaron artralgiyas en 60 (19%) y artritis en 6 (2%) de los 321 pacientes estudiados, mientras que Buskila et al⁵ describieron poliartrosis no erosiva ni deformante en 4 pacientes de una serie de 90 con infección crónica por el VHC; las articulaciones afectadas con más frecuencia fueron las metacarpofalángicas,

interfalángicas proximales, muñecas, hombros y metatarsofalángicas. Ya que muchos de los pacientes con VHC y afección articular presentan factor reumatoide positivo, en la práctica clínica se puede producir un difícil diagnóstico diferencial con la artritis reumatoide (AR), especialmente en los pacientes con transaminasas normales.

Se han descrito diversas afecciones de partes blandas en pacientes con infección crónica por el VHC. Buskila et al⁵ describieron mialgias en 22/90 (24%) pacientes, aunque otros estudios describen síndrome del túnel carpiano y tenosinovitis palmar. Hay un interés creciente por la relación entre la fibromialgia (FM) y el VHC. Buskila et al diagnosticaron FM en 14 (16%) de sus pacientes con VHC, un porcentaje similar a otros trabajos. La mayoría de los pacientes con VHC-FM eran mujeres (13/14). Otros estudios, en cambio, han encontrado resultados contradictorios, por lo que la relación entre la infección crónica por el VHC y la fibromialgia no está aún bien definida.

Afección pulmonar

Estudios realizados a principios de los años noventa describieron una alta frecuencia (cercana al 30%) de anticuerpos anti-VHC en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Dichos resultados no han sido confirmados con posterioridad. Trabajos recientes, con técnicas más específicas, no han confirmado esta relación, al detectar infección por VHC en sólo 1 (2%) de 62 pacientes con FPI. Se ha postulado una posible relación entre la fibrosis pulmonar y la crioglobulinemia, ya que se ha descrito alveolitis pulmonar en el contexto de un síndrome crioglobulinémico (fig. 2). El hecho de que la crioglobulinemia pueda ocasionar alveolitis pulmonar y, posteriormente, fibrosis pulmonar indica que la relación entre FPI y VHC pueda ser indirecta, y que se observe especialmente en pacientes con crioglobulinemia.

Nefropatía

La afección renal más frecuente es la glomerulonefritis (GN), en muchas ocasiones, en relación con síndrome crioglobulinémico. Los tipos de nefropatía relacionados con más frecuencia con la infección por el VHC son la GN membranoproliferativa, la GN segmentaria y focal y la GN membranosa. Los pacientes con VHC y GN membranoproliferativa suelen presentar, en un 50% de los casos, alteración del sedimento urinario y/o insuficiencia renal; en



Figura 2. Alveolitis pulmonar en un paciente con crioglobulinemia en relación con el virus de la hepatitis C.

un 25%, síndrome nefrítico y en el restante 25%, síndrome nefrótico. En cambio, la mayoría de los pacientes con GN membranosa presentan síndrome nefrótico. Por otra parte, algunos pacientes con infección por el VHC pueden presentar afección renal en ausencia de otros signos o síntomas crioglobulínicos. Finalmente, cabe la posibilidad de que en algunos pacientes con VHC, la afección renal esté más directamente relacionada con una hepatopatía de base ya muy evolucionada (en que aparece el denominado síndrome hepatorenal) que con fenómenos inmunitarios.

Afección del sistema nervioso

La afección neurológica más frecuente suele ser la polineuropatía, habitualmente sensitivomotriz, seguida de la multineuritis múltiple. En la mayoría de las ocasiones, la afección del sistema nervioso periférico (SNP) forma parte del síndrome crioglobulínico, y se suele observar poca respuesta al tratamiento con interferón. Más raramente, se han descrito otros tipos de afección neurológica, como infartos cerebrales o afección de pares craneales. Cacoub et al describieron neuropatía periférica sensitiva en 28 (9%) pacientes y motriz en 15 (5%), sin encontrar ningún caso de afección del sistema nervioso central (SNC).

Alteración tiroidea

Diversos estudios han encontrado una prevalencia de alteración tiroidea en pacientes con VHC, que oscila entre el 1,5 y el 12%, y se ha descrito a pacientes tanto con hipertiroidismo como con hipotiroidismo. Recientemente se está replanteando esta posible asociación, ya que en muchos casos la alteración tiroidea podría estar relacionada con la administración de interferón.

Diversos estudios han detectado anticuerpos antitiroideos en pacientes con VHC, con prevalencias que oscilan entre el 3 y el 20%, y que pueden aumentar hasta el 31% en pacientes que habían recibido tratamiento con interferón. Estas grandes variaciones seguramente se deben a los diversos perfiles epidemiológicos y étnicos de las distintas poblaciones analizadas y a las distintas técnicas utilizadas. En las grandes series de pacientes con VHC, se detectaron anticuerpos antitiroglobulina en 46 (11%) y anticuerpos antiperoxidasa tiroidea en 27 (6%) de los 423 pacientes analizados. En la serie de Cacoub et al, por ejemplo, se detectaron anticuerpos antitiroglobulina en 36/287 (13%) pacientes y antiperoxidasa en 10/287 (3%).

Alteraciones inmunitarias

Según un metaanálisis realizado en 2.367 pacientes con infección por el VHC (fig. 3), podemos dividir la frecuencia en la positividad de los distintos autoanticuerpos según el porcentaje, y clasificar los anticuerpos en: frecuentes, con más del 30% (crioglobulinas y factor reumatoide); relativamente frecuentes, con el 10-20% (anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, anticuerpos antifosfolípidicos y antitiroideos), y, finalmente, infrecuentes, con menos del 5% (anticuerpos anti-LKM, anti-ADN, antimitocondriales y anti-ENA)⁶.

- Autoanticuerpos frecuentes. La presencia de crioglobulinas en pacientes con VHC suele observarse en un 30-50% de los casos. En la serie de Cacoub et al se detectaron crioglobulinas en 110/196 (56%) pacientes. La presencia de crioglobulinas conllevó una mayor frecuencia de vasculitis, púrpura, glomerulonefritis, anticuerpos anticardiolípidicos y factor reumatoide, y una menor frecuencia de síndrome seco. En el total de los estudios realizados en pacientes con VHC, se han detectado crioglobu-

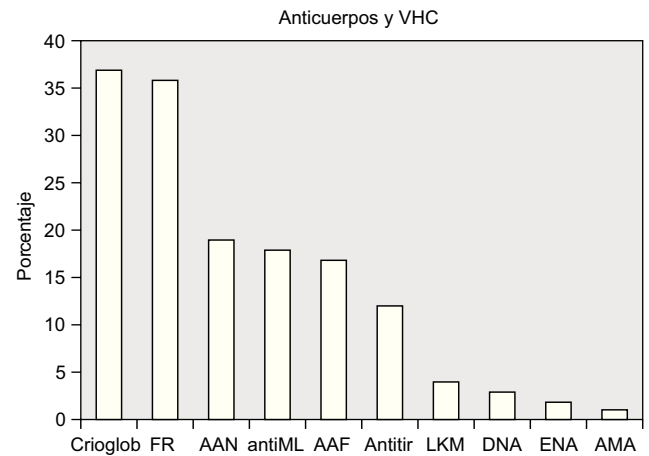


Figura 3. Prevalencia de diversos autoanticuerpos en pacientes con el virus de la hepatitis C: resultados de un metaanálisis realizado en 2.367 pacientes. AAF: anticuerpos antifosfolípidicos; AAN: anticuerpos antinucleares; AMA: anticuerpos antimitocondriales; antiMIL: anti-músculo liso; Antitir: antitiroideos; Crioglob: crioglobulinas; ENA: anticuerpos contra antígenos extraíbles del núcleo (Ro, La, Sm, RNP); FR: factor reumatoide.

linas en 213 (37%) de 570 pacientes estudiados. Por otra parte, la detección de FR oscila entre el 12 y el 76% según los estudios. De 794 pacientes analizados, un total de 288 (36%) fueron positivos para FR. En la serie de Cacoub, se detectó FR en 107/280 (38%). Es más que posible que la positividad del FR esté relacionada con las crioglobulinas. Aunque el porcentaje de anticuerpos antinucleares (AAN) en pacientes con VHC varía mucho según los diversos estudios, debido a las distintas técnicas y al título considerado como positivo, el análisis de los principales trabajos revela que, sobre un total de 2.367 pacientes con VHC analizados, 450 (19%) presentaban títulos de AAN \geq 1:40. El estudio de los anticuerpos antifosfolípidicos (AAF) en los pacientes con VHC es un tema controvertido y de reciente actualidad. Del total de 1.073 pacientes analizados en 8 estudios, 183 (17%) presentaban anticuerpos anticardiolípidicos (aCL), aunque los porcentajes varían mucho según los estudios (entre el 8 y el 37%).

- Autoanticuerpos infrecuentes. Los anticuerpos antimitocondriales (AAM) suelen ser muy infrecuentes en pacientes con VHC y su evaluación en las grandes series muestra que sólo 4 de 1.128 (<1%) pacientes estudiados fueron positivos. Finalmente, el estudio de anticuerpos anti-ADN se ha realizado en un total de 464 pacientes con VHC, con positividad en 12 (3%), y el de anticuerpos anti-ENA se ha realizado en un total de 444 pacientes con VHC, con positividad en 11 (2%).

Relación del VHC con las enfermedades autoinmunitarias sistémicas

Un aspecto novedoso es la relación del VHC con las enfermedades autoinmunitarias sistémicas definidas⁷. La aparición de manifestaciones extrahepáticas y resultados inmunológicos positivos en un determinado paciente puede ocasionar el diagnóstico de una determinada enfermedad autoinmunitaria sistémica tras la aplicación de los criterios correspondientes⁸. De todas formas, la infección por el VHC presenta ciertas características clínicas e inmunitarias que plantean un diagnóstico diferencial sólo con determinadas enfermedades autoinmunitarias sistémicas (como síndrome de Sjögren [SS], lupus eritematoso sistémico [LES] o AR)^{9,10}) y no con otras (como esclerosis sistémica, enfermedad de Behçet o vasculitis sistémicas¹¹). Encontramos situaciones

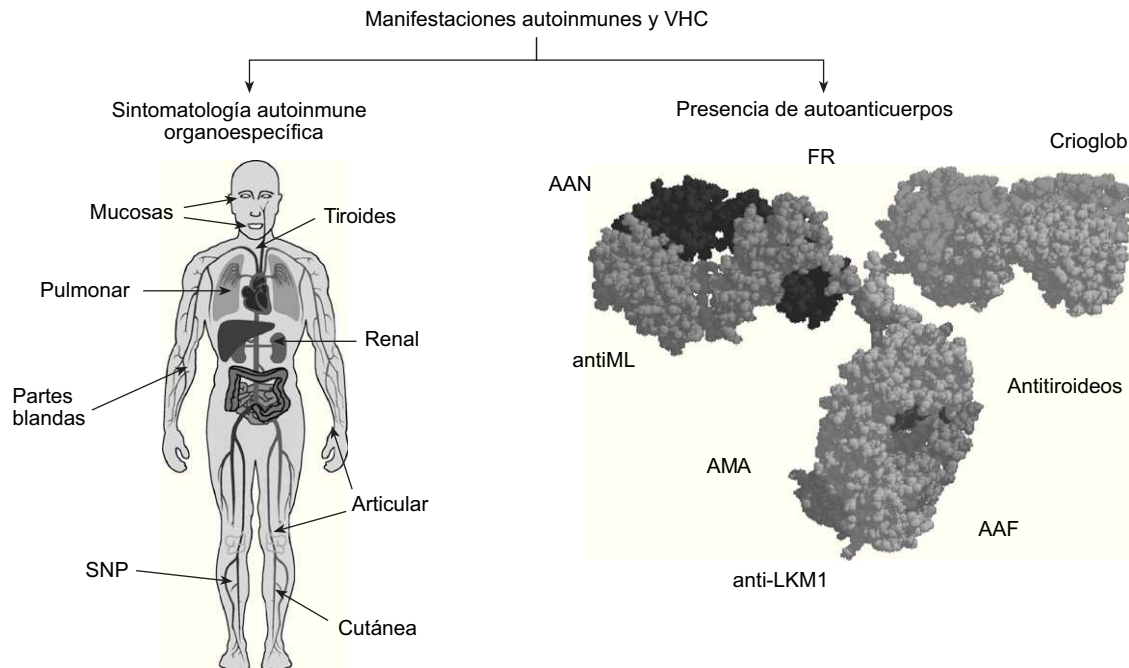


Figura 4. Manifestaciones autoinmunitarias clínicas y serológicas en relación con la infección crónica por el virus de la hepatitis C. AAF: anticuerpos antifosfolipídicos; AAN: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoide; SNP: sistema nervioso periférico.

intermedias con el síndrome antifosfolipídico¹² o con la sarcoidosis¹³. Los casos más claros son el SS (paciente con VHC y sequedad de mucosas e inmunología positiva), el LES (cuadro articular, citopenias, afección renal, hipocomplementemia y AAN) y la AR (afección articular con FR positivo). También se ha descrito que hay pacientes con VHC que presentan características clínicas o inmunológicas específicas de la EAS y que no se observan habitualmente en la infección por el VHC, como anticuerpos anti-ENA en el caso del SS, clínica cutánea lúpica, anti-dsADN o anti-Sm en el caso del LES, o erosiones articulares o rigidez articular en el caso de la AR. En estos pacientes cabe plantearse si se trata de una combinación casual o causal, aunque la hipótesis de una relación etiopatogénica en algunos pacientes con una base genética que predisponga al desarrollo de la enfermedad autoinmunitaria es ciertamente atractiva.

Conclusiones

No cabe duda que la infección por el VHC debe valorarse desde un contexto sistémico y no exclusivamente hepático. La aparición de manifestaciones extrahepáticas y resultados inmunológicos positivos en un paciente puede conllevar el diagnóstico de una determinada enfermedad autoinmunitaria sistémica tras la aplicación de los criterios correspondientes. De todas formas, no hay duda de que los datos acumulados durante estos 10 años de investigación del VHC apuntan a dos hechos claros. El primero es que la crioglobulinemia se relaciona con muchas de las manifestaciones de tipo autoinmunitario (sean clínicas o serológicas) que presentan los pacientes con VHC, y que el síndrome crioglobulinémico parece ser el gran «simulador» de enfermedad autoinmunitaria sistémica en pacientes con infección por el VHC. El segundo es que hay determinadas enfermedades autoinmunitarias, como LES, SS o AR, que son más fácilmente «simulables» por la infección por el VHC que otras.

Las manifestaciones clínicas extrahepáticas en relación con el VHC pueden observarse en numerosas localizaciones (fig. 4), las más frecuentes son la afección articular (artralgias y/o artritis), la

Tabla 1

Prevalencia de las manifestaciones extrahepáticas en el paciente con infección crónica por el virus de la hepatitis C.

| | Relación con crioglobulinemia |
|---|-------------------------------|
| <i>Manifestaciones frecuentes (10-20%)</i> | |
| Artralgias | + |
| Xerostomía | - |
| Xerofalmia | - |
| Astenia, cansancio crónico | - |
| <i>Manifestaciones relativamente frecuentes (5-10%)</i> | |
| Vasculitis cutánea | +++ |
| Polineuropatía | +++ |
| Glomerulonefritis | +++ |
| Tiroiditis | - |
| <i>Manifestaciones infrecuentes (<5%)</i> | |
| Artritis | + |
| Fibrosis pulmonar | +/- |
| Liquen plano | - |
| Úlceras de Mooren | - |

cutánea (púrpura), la neurológica (polineuropatía), la renal (glomerulonefritis), la pulmonar (alveolitis), la tiroidea (tiroiditis), la ocular, la de mucosas (sequedad) y la de partes blandas (fibromialgia). Podríamos considerar como manifestaciones extrahepáticas «frecuentes» (con prevalencias que oscilan entre el 10 y el 20% de los pacientes con VHC) las artralgias, la sequedad de mucosas y la fibromialgia, y como relativamente frecuentes (entre el 5 y el 10%), la vasculitis cutánea, la polineuropatía y la glomerulonefritis (relacionadas directamente con la crioglobulinemia) (tabla 1).

Bibliografía

- Zignego AL, Bréchet C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. J Hepatol. 1999;31:369-76.

2. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P, Louri I, Loustaud-Ratti V, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'hepatite C. *Medicine (Baltimore)*. 2000;79:47–56.
3. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Rosas J, Trejo O, De la Red G, et al. Hepatitis C virus infection mimicking Sjögren's syndrome. Clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2001;80:1–8.
4. Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Font J. Is hepatitis C virus a sialotropic virus? *Am J Pathol.* 2001;159:1593–4.
5. Buskila D, Shnaider A, Neumann L. Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum.* 1998;28:107–13.
6. Ramos-Casals M, Font J, Ingelmo M. Prevalencia y significado clínico de la infección crónica por el VHC en las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:701–9.
7. Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, Mellor J, Ben Yahia MB, André C, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med.* 1995;122:169–73.
8. Rivera J, García Monforte A, Millán J. Afectación extrahepática como primera manifestación de la infección por el virus de la hepatitis C. *Med Clin (Barc)*. 1998;111:667–9.
9. Ramos-Casals M, Loustaud-Ratti V, De Vita S, Zeher M, Bosch JA, Toussirot E, SS-HCV Study Group, et al. Sjogren syndrome associated with hepatitis C virus: a multicenter analysis of 137 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:81–9.
10. Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, Cervera R, Jiménez S, Trejo O, et al. HCV Infection Mimicking Systemic Lupus Erythematosus. Study of hepatitis C virus infection in a series of 134 Spanish patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2801–6.
11. Ramos-Casals M, Jara LJ, Medina F, Rosas J, Calvo-Alen J, Mañá J, et al. Systemic autoimmune diseases co-existing with chronic hepatitis C virus infection (the HISPAMEC Registry): patterns of clinical and immunological expression in 180 cases. *J Intern Med.* 2005;257:549–57.
12. Ramos-Casals M, Cervera R, Lagrutta M, Medina F, García-Carrasco M, De la Red G, HISPAMEC, et al. Clinical features related to antiphospholipid syndrome in patients with chronic viral infections (hepatitis C virus/HIV infection): description of 82 cases. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1009–16.
13. Ramos-Casals M, Mana J, Nardi N, Brito-Zeron P, Xaubet A, Sanchez-Tapias JM, HISPAMEC Study Group, et al. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005;84:69–80.