

El virus de la hepatitis C como agente causal de enfermedad autoinmune

La autoinmunidad y las infecciones virales han estado siempre muy relacionadas, tanto en la práctica clínica como en estudios experimentales, en la etiopatogenia de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Diversos agentes virales se han implicado como posibles agentes etiológicos o desencadenantes de dichas enfermedades, y de todos los virus conocidos, el de la hepatitis C (VHC) es el que se asocia a la presencia de fenómenos autoinmunes con más frecuencia. Es un virus ARN de cadena única que pertenece a la familia *Flaviridae* y que fue identificado en 1989 como el principal agente causal de la hepatitis no A no B. La infección crónica por el VHC provoca una enfermedad hepática insidiosa pero progresiva que en ocasiones se asocia con diversas manifestaciones extrahepáticas, entre las que se incluyen enfermedades autoinmunes. Su prevalencia en la población sana del área mediterránea oscila entre el 1 y el 2% de la población general, por lo que en España podrían existir entre 300.000 y 500.000 infectados.

A principios de la década de los noventa, diversos autores describieron la asociación de la infección por el VHC con un grupo heterogéneo de alteraciones «no hepáticas» como la fibrosis pulmonar, la crioglobulinemia, la glomerulonefritis, la úlcera corneal de Mooren, la porfiria cutánea tarda o el liquen plano. Todas estas alteraciones se han considerado clásicamente como manifestaciones «extrahepáticas» de la infección por el VHC, aunque estudios recientes han demostrado que en algunas de ellas (fibrosis pulmonar, úlcera corneal de Mooren o liquen plano) el grado de asociación con el VHC es dudoso. Recientemente, diversos estudios se han centrado en la relación entre la infección por el VHC y las enfermedades autoinmunes sistémicas (EAS), principalmente con el síndrome de Sjögren (SS), la artritis reumatoide (AR), el lupus eritematoso sistémico (LES) y la panarteritis nudosa (PAN), aunque la mayoría de la información disponible se basa en pequeñas series de pacientes y en casos aislados. En estos últimos años también se ha corroborado el papel predominante de la crioglobulinemia en las principales características inmunológicas asociadas con la infección por el VHC. Tal como se ha comentado, la infección por el VHC se

ha investigado en numerosas enfermedades autoinmunes, aunque se han encontrado grados variables de asociación. Las EAS con un mayor grado de asociación son el SS, el LES, la PAN y la AR. Otras EAS como las miopatías inflamatorias, el síndrome antifosfolípídico, la sarcoidosis o la esclerosis sistémica son menos comunes en pacientes con VHC, lo que sugiere un menor grado de asociación.

Existe un solapamiento considerable entre los criterios europeos para el diagnóstico de SS con algunas de las manifestaciones autoinmunes asociadas a la infección por VHC. La extrapolación de los resultados obtenidos en grandes series de pacientes con VHC demuestra que la xerostomía se observa en el 18% del total de los pacientes; la xeroftalmia, en el 15%; exámenes oculares positivos, en el 17-24%; una biopsia de glándula salival positiva (grado 3-4 de la clasificación de Chisholm-Mason), en un 22%; anticuerpos antinucleares positivos, en un 19%, y factor reumatoide positivo en el 36%. En cambio, la existencia de anticuerpos anti-Ro/SS-A y/o anti-La/SS-B se ha descrito en menos del 2% de los pacientes con VHC. Sin duda, la coexistencia de varias de estas manifestaciones en un paciente con infección por el VHC originará el diagnóstico de síndrome de Sjögren tras aplicar los criterios clasificatorios correspondientes, aunque dicho SS deberá considerarse «secundario» a la infección por el VHC o asociado con ésta. Por tanto, la infección por el VHC debe considerarse un criterio de exclusión para el diagnóstico de un SS «primario».

La infección crónica por el VHC también puede inducir manifestaciones clínicas y analíticas que, si coinciden en el mismo paciente, ocasionan el cumplimiento de los criterios diagnósticos de LES propuestos en 1982 por el Colegio Americano de Reumatología. Sin embargo, mientras que la presencia de algunos criterios como la artritis, la afección renal, la plaquetopenia, la leucopenia, los anticuerpos antinucleares (ANA) o los anticuerpos antifosfolípidicos (AAF) es relativamente frecuente en pacientes con infección por el VHC, otros criterios no se han descrito (eritema malar, lupus discoide, fotosensibilidad, anticuerpos anti-Sm) o son poco frecuentes (úlceras orales, afectación del sistema nervioso cen-

tral, anemia hemolítica, serositis o títulos incrementados de anticuerpos anti-dsADN) como manifestaciones autoinmunes asociadas con el VHC. Recientemente hemos descrito a un grupo de 13 pacientes con infección por el VHC con un LES de «bajo voltaje» caracterizado principalmente por la presencia de afectación articular, alteraciones hematológicas, títulos moderados de ANA o anti-ADNs, AAF positivos y una elevada frecuencia de crioglobulinemia asociada. En este subgrupo de pacientes es posible que la infección crónica por el VHC (en la mayoría de los casos asociada a crioglobulinemia) pueda producir un síndrome *lupus-like* que en algunos casos puede llegar a cumplir los criterios clasificatorios para el diagnóstico de LES.

Se han descrito diversos casos de PAN en pacientes con infección por el VHC, aunque la mayoría presentaba una coinfección por el VHB. Estos pacientes pueden presentar varios de los criterios de 1990 para la clasificación de la PAN, como pérdida de peso, mialgias o debilidad, neuropatía periférica, una proporción BUN/creatinina elevada o marcadores positivos para el VHB, especialmente en aquellos con crioglobulinemia. Un aspecto que permite la diferenciación de ambos tipos de vasculitis sistémica (PAN y crioglobulinemia) es el tamaño del vaso afectado (mediano tamaño en la PAN, pequeño tamaño en la crioglobulinemia). Se ha descrito de forma excepcional la coexistencia de la infección por el VHC con otras vasculitis sistémicas como la arteritis de células gigantes, la granulomatosis de Wegener o la púrpura de Henoch-Schönlein. De todas formas, los criterios clasificatorios de 1990 para estas tres enfermedades presentan un escaso solapamiento con la afección extrahepática de la infección por el VHC, por lo que su diagnóstico en estos pacientes podría considerarse como una asociación casual de dos procesos independientes.

En la práctica clínica, una infección por el VHC con poliartritis y factor reumatoide (FR) positivo fácilmente puede clasificarse como una AR. De los criterios clasificatorios de 1988 del Colegio Americano de Reumatología, un total de cuatro (artritis de tres o más áreas de articulación, artritis de las articulaciones de las manos, artritis simétrica y FR sérico) puede observarse con relativa frecuencia en pacientes con infección por el VHC. Diversos estudios han analizado las características de los pacientes con infección por el VHC y artritis. Del total de 75 casos descritos, 36 (48%) cumplieron los criterios clasificatorios para la AR y 25 (33%) pre-

sentaban crioglobulinemia. La existencia de rigidez matutina, nódulos reumatoides y artritis erosiva se puede considerar criterios altamente específicos de AR primaria, ya que la mayoría de autores describen la ausencia de nódulos subcutáneos o artritis erosiva, o la existencia ocasional de erosiones en los pacientes con infección por el VHC con artritis. Por tanto, debe recomendarse una aplicación estricta de los criterios clasificatorios de la AR en la afectación articular de los pacientes con VHC.

¿Existe una clara asociación entre la infección por el VHC y las enfermedades autoinmunes sistémicas o su existencia es un hecho puramente casual? Los resultados de la mayoría de los estudios demuestran que el VHC es capaz de inducir características autoinmunes que pueden manifestarse como una determinada enfermedad autoinmune sistémica. Por ejemplo, un síndrome seco secundario al VHC puede clasificarse como un síndrome de Sjögren primario si se aplican los criterios europeos de 1993, mientras que el síndrome crioglobulinémico asociado con el VHC puede contribuir al cumplimiento de varios de los criterios clasificatorios para el diagnóstico del LES, la AR o la PAN. Sin embargo, no podemos descartar la coexistencia de dos enfermedades independientes en algunos de los pacientes, debido a una asociación epidemiológica casual. De todas formas, con independencia del carácter casual o causal de la asociación entre el VHC y enfermedad autoinmune sistémica, su coexistencia en un determinado paciente exige un cuidadoso seguimiento clínico, que debe permitir el diagnóstico temprano y un tratamiento óptimo de las manifestaciones autoinmunes relacionadas con el VHC.

M. Ramos Casals

Servicio de Enfermedades Autoinmunes.
Hospital Clínic. Barcelona.

Bibliografía recomendada

- Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C. A multifaceted disease. Review of extrahepatic manifestations. *Ann Intern Med* 1995;123: 615-20.
- Lovy MR, Starkebaum G, Uheroi S. Hepatitis C infection presenting with rheumatic manifestations: a mimic of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996;23:979-83.
- McMurray RW, Elbourne K. Hepatitis C virus infection and autoimmunity. *Semin Arthritis Rheum* 1997;26:689-701.
- Trejo O, Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Yagüe B, Jiménez S, de la Red G. Cryoglobulinemia: study of etiologic factors and clinical and immunologic features in 443 patients from a single center. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:252-62.