

Hepatitis C e hipertensión

Y. Morales Marín, C. Carrión García, E. Muñoz Pérez, M. P. Ramos Hernández,
A. M. Montoya Peris, B. García López, C. Alfonso Cano y J. Abellán Alemán

Centro de Salud Docente de Murcia. S. Andrés. Murcia. España

Caso clínico

Se trata de una mujer de 61 años con hipertensión de larga evolución y difícil control farmacológico.

No refiere antecedentes familiares de interés. Entre sus antecedentes personales no presenta alergias medicamentosas conocidas, diabetes mellitus ni dislipidemias. Se encuentra en tratamiento por hipertensión arterial desde 5 años atrás con malos controles. Síndrome ansioso-depresivo de larga evolución. No tiene hábitos tóxicos.

Entre los antecedentes quirúrgicos destacan: histerectomía y ooforectomía derecha en 1968 que precisó varias transfusiones; exéresis de masa ovárica izquierda compatible con cistoadenoma seromucinoso en 1995; colecistectomía laparoscópica en 1996 (en cuyo ingreso se objetiva serología positiva para el virus de la hepatitis C y se diagnostica de gastritis antral con *Helicobacter pylori* positivo).

Precisa múltiples ingresos por diversas patologías: en enero de 1998 por fiebre y dolor abdominal en el que se objetiva hipertensión arterial (HTA), proteinuria de 1,4 g/24 horas, creatinina 0,9, banda monoclonal IgM tipo Kappa y crioglobulinas positivas, por lo que se envía a nefrología, realizándose biopsia renal con resultado de glomerulonefritis membranoproliferativa compatible con crioglobulinemia secundaria al virus C; en febrero de 1999 sufrió disminución de la agudeza visual con diagnóstico de trombosis de la vena central de la retina en ojo izquierdo (proteinuria 2,2 g/24 h, creatinina 1,5 mg/dl y hepatoesplenomegalia, por lo que se realiza biopsia hepática con imagen morfológica de hepatitis crónica grado 1 de actividad necroinflamatoria y grado 3 de fibrosis, compatible con etiología de virus de la he-

patisis [VHC]); en abril de 1999 padece brote purpúrico en miembros inferiores que se trata con corticoides (se objetiva HTA, hemoglobina 7,5 g/dl e hipertensión portal) y dada la anemia secundaria a púrpura vasculopática precisa varias transfusiones; en agosto de 1999 presenta crisis hipertensiva (proteinuria 7,8 g/24 h y hemoglobina 9,2 g/dl); en febrero de 2001 ingresa por disnea con diagnóstico al alta de insuficiencia cardíaca grado II, miocardiopatía hipertrófica con fracción de eyección (FE) normal (PSAP [presión de enclavamiento en arteria pulmonar] 30 mmHg, crisis de disnea paroxística nocturna, creatinina 2 mg/dl), hábito cushingoide y diabetes mellitus secundaria a tratamiento corticoideo; en julio de 2002 acude por astenia y debilidad con diagnóstico de hipercaliemia grave secundaria a insuficiencia renal crónica y tratamiento con espironolactona (creatinina 2,5 mg/dl, hemoglobina 8,9 g/dl, insuficiencia cardíaca grado III, hipertensión portal y flapping).

La exploración física muestra algunos hallazgos de interés: consciente y orientada, presión arterial (PA): 210/120; temperatura: 36,5°C, frecuencia cardíaca (FC): 78 lpm; frecuencia respiratoria (FR): 24 rpm; ligeros signos de deshidratación, palidez de piel y mucosas, facies cushingoide (cuello de búfalo, cara de luna llena, hipertricosis, etc.), hiperpigmentación en párpados inferiores, no ingurgitación yugular (IY) ni adenopatías, soplo sistólico II-III/VI en foco mitral irradiado a axila, hepatomegalia de 4-5 traveses de dedo con predominio de lóbulo hepático izquierdo, esplenomegalia homogénea, signos de ascitis, edemas con fóvea hasta la rodilla y lesiones hiperpigmentadas crónicas de púrpura vasculopática en extremidades inferiores.

Con respecto a las exploraciones complementarias podemos destacar: hemograma (Hb: 8,7 g; Hto: 28%; volumen corpuscular medio [VCM]: 87; plaquetas: 98.000; serie blanca normal), perfil bioquímico (glucosa: 151; urea: 120; creatinina: 1,6; Na: 133; K: 4,6; calcio: 9,2; gammaglutamato transaminasa [GOT]: 51; GPT: 62; gammaglutamiltransferasa [GGT]: 159; fosfatasa alcalina [FA]: 137; lacticode hidrogenasa [LDH]: 412; perfil lipídico sin alteraciones, hormonas tiroideas normales, ferrocinética normal,

Correspondencia:
J. Abellán Alemán.
Centro de Salud Docente de Murcia
S. Andrés. Murcia. España
Correo electrónico: joseabellan@ono.com
Recibido: 16 de septiembre de 2003.
Aceptado: 7 de octubre de 2003.

anticuerpos no orgánoespecíficos [ANOS] negativos, factor reumatoide negativo, crioglobulinas positivas, velocidad de sedimentación globular [VSG]: 118; hipoalbuminemia, pequeña banda monoclonal IgM tipo Kappa), orina de 24 horas (proteinuria en rango nefrótico), serología hepática (VHA y VHB negativos, VHC positivo [proteína C reactiva –PCR– 1.080.000 copias], serología VIH negativa), electrocardiograma (ECG) (ritmo sinusal a buena frecuencia sin trastornos de la conducción ni repolarización), radiografía de tórax (cardiomegalia grado II, sin infiltrados), ecografía abdominal (hígado con aumento de tamaño con predominio del lóbulo hepático izquierdo, sin lesiones focales, ectasia pielocalicial de riñón derecho), tomografía axial computarizada (TAC) de tórax y abdomen (mínimas adenopatías mediastínicas, parénquimas pulmonares normales, abdomen con hepatoesplenomegalia difusa inespecífica, adenopatías retroperitoneales menores de 1 cm, resto normal), TAC craneal (normal), ecocardio (hipertrofia concéntrica de ventrículo izquierdo de predominio septal con buena función sistólica global, insuficiencia mitral moderada).

Evolución clínica

En 1998 la paciente es sometida a histerectomía y anexitomía, precisando transfusiones repetidas. En 1996 es ingresada por colecistitis aguda y tras ser intervenida quirúrgicamente se le diagnostica de hepatitis por VHC. En 1997 vuelve a ser ingresada por crisis hipertensiva, y ante el hallazgo de proteinuria progresiva se le realiza biopsia renal con resultado de glomerulonefritis membranoproliferativa compatible con nefropatía crioglobulinémica. Tras el diagnóstico de crioglobulinemia tipo II se decide instaurar tratamiento con corticoides a dosis de 1 mg/kg/día. Desde el desarrollo de la afectación renal con glomerulonefritis membranoproliferativa el control de la PA fue malo y tuvo varias crisis hipertensivas, por lo que su médico de familia cambió diferentes tratamientos farmacológicos: betabloqueantes, alfaagonistas, inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (IECA), antagonistas del calcio y diuréticos (tabla 1).

Tras el diagnóstico de crioglobulinemia mixta esencial es ingresada en varias ocasiones por manifestaciones autoinmunes, tales como vasculitis leucocitoclástica en miembros inferiores, anemia crónica secundaria a púrpura vasculopática, prurito generalizado, insuficiencia renal crónica (IRC) por nefropatía crioglobulinémica y otras manifestaciones secundarias al tratamiento esteroideo y a su HTA, tales como aspecto cushingoid, diabetes mellitus y retinopatía hipertensiva. La situación clínica de la paciente era muy compleja dadas las múltiples afectaciones sistémicas hasta que se produjo su fallecimiento en el último ingreso en noviembre de 2002.

Juicio diagnóstico

- 1) Hepatopatía crónica por VHC.
- 2) Crioglobulinemia mixta asociada.
- 3) Afectación multisistémica secundaria: glomerulonefritis membranoproliferativa, insuficiencia renal crónica, HTA de difícil control farmacológico, púrpura (vasculitis leucocitoclástica), trombosis de la vena central de la retina, afectación hematológica: anemia de enfermedad crónica, trombopenia.
- 4) Cushing iatrógeno. Diabetes mellitus secundaria a tratamiento esteroideo.
- 5) Exitus.

Discusión

La presencia de crioglobulinemia está asociada a muchas de las manifestaciones de tipo autoinmune que presentan los pacientes con VHC, cuya relevancia clínica es muy variable^{1,2}. La infección vírica produce un estímulo crónico en el sistema inmune; la proliferación benigna de linfocitos B es responsable de la producción de diferentes anticuerpos, ello conduce a la formación de inmunocomplejos circulantes, principalmente crioglobulinas². El depósito vascular de las crioglobulinas sería principalmente el responsable del daño de los distintos órganos que se observa en los pacientes afectos de crioglobulinemia mixta^{1,3}.

Piel y mucosas

La manifestación cutánea más frecuente es la púrpura cutánea, que afecta habitualmente a

TABLA 1
Diferentes tratamientos farmacológicos prescritos desde la afectación renal

1998	1999	2000	2001	2002
Captopril Atenolol	Lacidipino Doxazosina Ramipril Furosemida	Lacidipino Doxazosina Ramipril Furosemida	Doxazosina Furosemida Losartán Captopril	Doxazosina Losartán Furosemida Bisoprolol

las extremidades inferiores; en la mayoría de los casos se trata de una vasculitis leucocitoclástica. También se ha descrito la asociación con otras enfermedades cutáneas, tales como porfiria cutánea tarda o liquen plano.

Articulaciones

La poliartritis es la manifestación articular más frecuente en pacientes con infección crónica por VHC. También se han publicado casos de VHC que cumplían criterios de artritis reumatoide.

Pulmón

Se ha descrito una posible asociación entre fibrosis pulmonar idiopática y crioglobulinemia.

Riñón

Las afectaciones renales más frecuentes son las glomerulonefritis (GN); de ellas las más habituales son la GN membranoproliferativa, que suele presentarse como síndrome nefrítico, y la GN membranosa, que suele presentar un síndrome nefrótico.

Sistema nervioso

La afectación neurológica más frecuente suele ser la polineuropatía, seguida de la multineuritis múltiple. También se han descrito, aunque más raramente, otros tipos de afectación como infartos cerebrales o afección de pares craneales.

Otras afecciones

Se ha descrito asociación con afectación tiroidea en pacientes con VHC tanto hipertiroidismo como hipotiroidismo, úlcera corneal de Mooren (asociación discutida), uveítis (asociación rara), también se han descrito diversas afecciones de partes blandas, tales como migajas, síndrome del túnel carpiano, tenosinovitis palmar y fibromialgia²⁻⁴.

Por otra parte, según un metaanálisis realizado en 2.367 pacientes con infección por el VHC, podemos dividir la frecuencia en la positividad de los distintos autoanticuerpos según el porcentaje, clasificando los anticuerpos como frecuentes con un porcentaje superior al 30% (crioglobulinas y factor reumatoide), relativamente frecuentes con un porcentaje del 10%-20% (ANA, antimúsculo liso, anticuerpos antifosfolípidicos y antitiroideos) y finalmente infrecuentes con porcentajes inferiores al 5% (anticuerpos anti-LKM, anti-ADN, antimitocondriales y anti-ENA)^{3,5}.

Bibliografía

1. 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;116:709.
2. 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;111:669.
3. Zignego AL, Bréchot C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol* 1999; 31:376.
4. Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Recomendaciones semFYC. Hepatitis C. 1st ed. EdiDe; 2003.
5. Lunel F, Cacoub P. Treatment of autoimmune and extra-hepatic manifestations of VHC infection. *Ann Med Internne* 2000;151:64.