

## Xerostomía y reacción liquenoide en un paciente con hepatitis C tratado con interferón alfa: presentación de un caso

Junu Ojha, BDS<sup>a</sup>, Indraneel Bhattacharyya, DDS<sup>b</sup>, Nadim Islam, BDS<sup>c</sup>, Donald M. Cohen, DMD<sup>d</sup>, Carol M. Stewart, DDS<sup>e</sup>, y Joseph Katz, DMD<sup>f</sup>

*La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una enfermedad hepática caracterizada por el desarrollo de necrosis, cambios inflamatorios y fibrosis hepática progresiva, que conduce a complicaciones como cirrosis, hepatopatía terminal y carcinoma hepatocelular. Los rasgos clínicos recuerdan a los de otras formas de hepatitis vírica aguda, es decir, malestar general, náuseas, molestias abdominales, heces de color pálido, orina oscura e ictericia. Las manifestaciones extrahepáticas más frecuentes del VHC son el liquen plano, sialoadenitis y lesiones cutáneas. También se han reseñado previamente, en asociación con el virus de la hepatitis C, síntomas parecidos a los del síndrome de Sjögren y aparición de reacciones liquenoides. Este artículo presenta el caso de un paciente que presentaba síntomas parecidos al del*

*síndrome seco y una reacción liquenoide oral asociados al tratamiento con interferón alfa en una infección por VHC. En este caso único, aparecieron síntomas orales importantes justo después de iniciar un tratamiento con interferón alfa, síntomas que se resolvieron completamente a los pocos días de haber finalizado el tratamiento. Los médicos y los especialistas de la salud oral deben conocer esta asociación entre la infección por el VHC, el tratamiento con interferon alfa, y el desarrollo de posibles signos y síntomas orales, como lesiones liquenoides y xerostomía.*

(*Quintessence Int.* 2008;39(4):343-8)

<sup>a</sup>Profesor Adjunto. Patología Oral y Maxilofacial. Departamento de Ciencias Diagnósticas. Universidad Mercy de Detroit. Facultad de Odontología. Detroit, Michigan, EE. UU.

<sup>b</sup>Profesor Adjunto. Patología Oral y Maxilofacial. Departamento de Cirugía oral y Maxilofacial y Ciencias Diagnósticas. Facultad de Odontología. Universidad de Florida. Gainesville, Florida, EE. UU.

<sup>c</sup>Profesor Adjunto. Patología Oral y Maxilofacial. Departamento de Patología Oral, Medicina y Radiología. Facultad de Odontología de la Universidad de Indiana. Indianápolis, Indiana, EE. UU.

<sup>d</sup>Profesor. Patología Oral y Maxilofacial. Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial y Ciencias Diagnósticas. Facultad de Odontología. Universidad de Florida. Gainesville, Florida, EE. UU.

<sup>e</sup>Profesor Adjunto. Medicina Oral. Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial y Ciencias Diagnósticas. Facultad de Odontología. Universidad de Florida. Gainesville, Florida, EE. UU.

<sup>f</sup>Profesor. Medicina Oral. Departamento de Cirugía Oral y Maxilofacial y Ciencias Diagnósticas. Facultad de Odontología. Universidad de Florida. Gainesville, Florida, EE. UU.

Correspondencia: Dr Indraneel Bhattacharyya, DDS, MSD.  
Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Diagnostic Sciences,  
Division of Oral Diagnostic Sciences, College of Dentistry, University  
of Florida.

PO Box 100414, Gainesville, Florida, 32610, EE. UU.

Correo electrónico: ibhattacharyya@dental.ufl.edu

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es la infección crónica de transmisión sanguínea más frecuente en Estados Unidos. Aproximadamente 170 millones de personas en el mundo, 4 millones de ellas en Estados Unidos, están infectadas por el VHC<sup>1</sup>. El VHC se transmite fundamentalmente por exposiciones percutáneas directas grandes o repetidas a sangre<sup>2</sup>. A menudo, los primeros signos de la infección por VHC son las manifestaciones extrahepáticas. En un estudio de tamaño importante, el 74% de los pacientes demostraron numerosas manifestaciones extrahepáticas, siendo las más comunes artralgias (23%), parestesias (17%), mialgias (15%), prurito (15%) y síndrome seco<sup>3</sup> (11%). El síntoma más prominente de la presentación similar al síndrome de Sjögren asociada a enfermedad por VHC es la boca seca sin sequedad ocular<sup>4</sup>. El liquen plano también se ha relacionado con la infección por virus VHC, con estudios que demuestran una prevalencia superior de títulos de anticuerpos VHC en pacientes con liquen plano oral y



Figura 1. Área erosiva en el paladar duro. Se observa una queilitis angular.



Figura 2. Erosión vestibular importante.

cutáneo que en sujetos controles<sup>5,6</sup>. Las tasas reseñadas de asociación difieren mucho, probablemente debido a la diversidad de diseños de los estudios, de las poblaciones y de la presentación oral o cutánea del liquen plano<sup>7-9</sup>. Las opciones de tratamiento del VHC son limitadas. Los tratamientos aprobados en la actualidad son igualmente inefectivos en aproximadamente un 70% de los individuos infectados por VHC en Estados Unidos y Europa<sup>10</sup>. El tratamiento con interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) y con IFN- $\alpha$  en combinación con ribavirina análogo nucleósido son los regímenes de elección para el tratamiento del VHC<sup>10-12</sup>. El interferón es una proteína natural secretada por las células de los mamíferos. Presenta propiedades antivíricas, antiinflamatorias e inmunorreguladoras<sup>13</sup>. En el tratamiento de la hepatitis C se han encontrado una gran variedad de efectos secundarios. Pueden presentarse efectos adversos importantes aunque los efectos que ponen en peligro la vida son raros<sup>14</sup>. Los primeros efectos secundarios son de tipo gripal, fiebre, malestar, taquicardia, resfriado, cefalea, artralgias y mialgias. También se han reseñado aparición o exacerbación de un liquen plano y boca seca después de iniciar tratamientos con IFN- $\alpha$  en hepatitis C crónicas activas<sup>15-17</sup>.

Nuestro trabajo presenta un caso único de un paciente con VHC que desarrolló signos y síntomas orales importantes, entre los que se incluían boca seca y lesiones similares al liquen plano, al poco tiempo de iniciar un tratamiento con IFN- $\alpha$ . Lo más interesante fue que estas lesiones y síntomas orales se resolvieron completamente a los pocos días de finalizar el tratamiento con IFN- $\alpha$ . Se discuten también la etiología y patogénesis de estos signos y síntomas orales.

## Presentación del caso

Un varón de 51 años fue remitido por su médico a la Clínica de Medicina Oral de la Facultad de Odontología de la Universidad de Florida, para evaluación de problemas orales recientes. El paciente se quejaba de molestias y ardor oral generalizados, sobre todo en el lado derecho de la lengua, en los dos meses precedentes. La historia clínica incluía VHC, hipertensión y depresión. También había sido diagnosticado de melanoma 7 años antes, pero éste había sido tratado con éxito. Su medicación actual incluía IFN- $\alpha$  y Rebetol (ribavirina, Schering) para la infección por VHC, Norvasc (besilato de amlodipina, Pfizer) para la hipertensión y Zoloft (sertralina HCL, Pfizer) para la depresión. El paciente refirió que el ardor y las molestias orales de la lengua se iniciaron a los pocos días de haber comenzado el tratamiento con IFN- $\alpha$ .

El examen del paciente reveló un rash maculopapular generalizado y asintomático en la cara dorsal de brazos y manos y en tórax y abdomen. El examen intraoral mostró una importante disminución del flujo salivar no estimulado (tasa < 0,1 ml/min), lesiones erosivas eritematosas en la zona central del paladar duro (fig. 1), y erosiones moteadas blanquecinas y eritematosas difusas en toda la mucosa yugal izquierda (fig. 2). Se observó también en el borde lateral derecho de la lengua un área difusa eritematosa mezclada con lesiones en placa blanquecinas (fig. 3). Además, presentaba una queilitis angular bilateral (figs. 1 a 3). Se pidió una analítica detallada, que reveló elevación de los enzimas hepáticos AST (SGOT) de 60 U/l (normal 0 a 37 U/l) y ALT (SGPT) de 64 U/l (normal 0 a 41 U/l) y una leve anemia con Hg de 11,5 g/dl



Figura 3. Queilitis angular y lesiones en placa blanquecinas en el borde anterior y posterior lateral derecho de la lengua.



Figura 4. Resolución completa de las lesiones del paladar duro tras terminar el tratamiento con interferón.

(normal 13 a 18 g/dl) y Hct de 33,2% 1 (normal 40% a 54% 1). El frotis citológico tomado de las lesiones orales y ángulos de la boca fue negativo para candidiasis.

Se realizó una biopsia incisional en el lado posterior derecho de la lengua. El examen microscópico reveló un infiltrado inflamatorio compuesto fundamentalmente por linfocitos en la lámina propia superficial inmediatamente subyacente al epitelio y alrededor de la vasculatura. Se estableció un diagnóstico microscópico de liquenoide leve e infiltrado linfocítico perivascular superficial. Los estudios de inmunofluorescencia directa fueron positivos para fibrinógeno en la zona de la membrana basal y negativos para otros antígenos. Basándose en la histología, inmunofluorescencia directa y presentación clínica, se estableció un diagnóstico de trabajo de reacción liquenoide a fármacos y xerostomía inducida por fármacos. Se trató al paciente con colutorio de dexametasona (0,5 mg/5 ml) dos veces al día durante dos semanas, y se informó a su médico del diagnóstico de trabajo y tratamiento. El paciente volvió a revisión a las tres semanas, con ligera mejoría de su clínica, pero con persistencia de los síntomas de ardor y molestias. En esta visita, se le aconsejó interrumpir el tratamiento con dexametasona y volver a las dos semanas.

El paciente fue de nuevo visitado a los dos meses, y en ese momento refirió la resolución total de las lesiones y síntomas orales y cutáneos. La mejoría se había producido a los pocos días de terminar el tratamiento con IFN- $\alpha$  (figs. 4 y 5). Su flujo salivar estimulado en esa visita aumentó significativamente respecto a las lecturas anteriores a 3,6 ml/min. El paciente fue visto de nuevo a los 6 meses y seguía libre de signos y síntomas orales.



Figura 5. Resolución completa de las lesiones de la zona lateral de la lengua tras terminar el tratamiento con interferón.

## Discusión

La hepatitis C es una enfermedad vírica de transmisión sanguínea que se contrae por exposición a sangre infectada a través de drogadicción por vía intravenosa, transfusiones de sangre o actividad sexual<sup>2</sup>. Hoy en día es la infección vírica crónica más frecuente en Estados Unidos y la primera causa de cirrosis y hepatopatía de fase terminal<sup>18</sup>. La infección por VHC se ha asociado a una serie de manifestaciones extrahepáticas, entre las que se encuentran el liquen plano y el síndrome de Sjögren<sup>19,20</sup>. Sin embargo, en el trabajo de Henderson et al, las lesiones no se confirmaron histológicamente<sup>19</sup>. Datos previos han mostrado que hasta el 77% de los individuos infectados por VHC presentan alguna anomalía salivar o lacrimal<sup>19</sup>. No existen estudios definitivos que confirmen la infección por VHC del epitelio de las glándulas salivares o la replicación del virus de la hepatitis C dentro

de las células del epitelio glandular<sup>21</sup>. Varios trabajos sugieren la asociación entre el liquen plano y la infección crónica por VHC<sup>19,20,22</sup>. La presencia de partículas VHC en muestras de liquen plano oral señala fuertemente la posibilidad de que el VHC se encuentre involucrado en el desarrollo de las lesiones orales<sup>19</sup>.

El IFN- $\alpha$  solo o en combinación con ribavirina es el tratamiento de elección en la infección crónica por VHC<sup>12</sup>. Los efectos secundarios incluyen síntomas gripales, fatiga, depresión, anorexia y pérdida de peso, alopecia, anemia, trombocitopenia, neutropenia, rash cutáneo, piel seca con prurito, boca seca, y lesiones liquenoides en la cavidad oral y piel<sup>14</sup>. Curiosamente, también se ha reseñado que el IFN- $\alpha$  aumenta el flujo salivar<sup>23,24</sup>. Algunos investigadores han postulado la asociación entre el liquen plano y el tratamiento con IFN- $\alpha$ ; estos mismos investigadores han confirmado que la hepatitis C es la principal enfermedad hepática en pacientes con liquen plano y especialmente con liquen plano oral<sup>15</sup>. Las reacciones liquenoides pueden ser farmacoinducidas y, por lo tanto, teóricamente también podrían deberse al IFN- $\alpha$ . Borden y Ball<sup>13</sup> reseñaron que el IFN- $\alpha$  aumenta la expresión genética del IL2r, está implicado en la proliferación de células T humanas in vitro inducidas por IL2, inhibe la destrucción natural de las células T activadas por antígenos y promueve la respuesta Th1 induciendo la cadena del receptor 2 IL-12. Estos efectos probablemente contribuyen a la acumulación linfocítica en las áreas involucradas<sup>13</sup>. En una reseña reciente, se observaron lesiones liquenoides sobre la piel y mucosa oral de pacientes VHC-positivos en tratamiento con IFN- $\alpha$ ; sin embargo, una vez terminado el tratamiento con IFN- $\alpha$ , las lesiones cutáneas se resolvieron pero las lesiones orales persistieron<sup>15</sup>. En el presente caso, los signos y síntomas orales no estaban presentes antes de iniciar el tratamiento con IFN- $\alpha$ , aunque el paciente presentaba una hepatitis C activa. Todos los signos y síntomas orales se resolvieron a los pocos días de terminar el tratamiento.

El otro efecto secundario importante establecido en el tratamiento de la hepatitis C es la anemia, que puede asociarse al tratamiento con IFN- $\alpha$  solo o en combinación con ribavirina<sup>25,26</sup>. Este efecto posiblemente es mediado por inhibición directa de la eritropoyesis por parte del IFN- $\alpha$ . Los valores de hematocrito alcanzan su punto más bajo de 2 a 3 semanas después de iniciar el tratamiento. El fármaco puede suprimir la proliferación de las células progenitoras de la serie roja y posiblemente disminuir la producción de eritropoyetina. Además, se ha reseñado también que el IFN- $\alpha$  produce anemia hemolítica autoinmune durante el tratamiento de la hepatitis C, presumiblemente como consecuencia de sus

propiedades inmunorreguladoras<sup>27,28</sup>. También se ha propuesto el papel de la ribavirina en la anemia<sup>27</sup>. La ribavirina se incorpora a las células de la serie roja, donde se convierte en trifosfato de ribavirina. Como estas células carecen de las enzimas necesarias para hidrolizar el trifosfato de ribavirina, éste queda atrapado en su interior agotando el adenosintrifosfato de las células (ATP). El consiguiente déficit de ATP dificulta los mecanismos de defensa antioxidativos e induce daños oxidativos en la membrana de las células de la serie roja, lo que produce hemólisis extravascular prematura por parte del sistema reticuloendotelial<sup>10</sup>. Esto se ve acrecentado por los efectos supresores que el IFN- $\alpha$  ejerce sobre la médula ósea. Una dosis única de IFN- $\alpha$  produce una disminución de los niveles de hemoglobina y una disminución de la producción de eritrocitos de la médula ósea, lo que hace disminuir el recuento de reticulocitos. El IFN- $\alpha$  inhibe parcialmente la producción de eritropoyetina pero ésta normalmente se recupera durante la primera semana<sup>26</sup>.

El síndrome de la boca ardiente es un trastorno doloroso caracterizado por una sensación de ardor en la boca, paladar, labios y lengua, así como por la pérdida parcial o completa del gusto, sequedad de boca y sed. Son muchas las entidades asociadas al síndrome de la boca ardiente, y entre ellas se encuentran la anemia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, diabetes, déficits nutricionales, desequilibrios hormonales e infecciones por candida en la boca<sup>29</sup>. Es posible que las sensaciones de ardor bucal de nuestro paciente estuvieran relacionadas con su anemia, a pesar de que sus médicos consideraron que presentaba una anemia leve.

Los efectos xerogénicos de Zolofit son bien conocidos<sup>30</sup>. Sin embargo, como la dosis de Zolofit no se alteró durante este período, es plausible asumir que el aumento de saliva y la recuperación de la xerostomía que se produjeron tras la terminación del tratamiento con IFN- $\alpha$  fueran una observación independiente del efecto secundario xerogénico ya conocido de Zolofit. Estos hallazgos, en combinación con los estudios de inmunofluorescencia, son sugestivos de una reacción liquenoide inducida por fármacos y confirman la hipótesis de que los signos orales estaban más relacionados con el tratamiento con IFN- $\alpha$  que con la hepatitis C. En una reciente revisión extensa, Chainani-Wu et al<sup>31</sup> concluyeron que la asociación entre liquen plano y VHC no está bien establecida.

### Conclusiones

En la mayoría de los estudios, se ha prestado poca atención a los posibles efectos secundarios de los tratamien-

tos que se emplean en los pacientes VHC positivos como mecanismos o factor causante del desarrollo de lesiones liquenoides, anemia, xerostomía, boca ardiente y queilitis angular. Teniendo en cuenta la creciente prevalencia global de la infección VHC, los médicos y los profesionales dentales deben ser conscientes de los efectos secundarios orales que presentan los diferentes fármacos empleados en el tratamiento de esta infección vírica, sobre todo del IFN- $\alpha$ . Hay que recordar además que se debe informar a los pacientes de estos potenciales efectos secundarios y de su reversibilidad al interrumpir el tratamiento.

## Bibliografía

- Recommendations for Prevention and Control of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and HCV-Related Chronic Disease. Centers for Disease Control and Prevention, Morbidity and Mortality Weekly Report 47(RR19). 1-39, 16 Oct 1998.
- Zein NN. The epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *Cleve Clin J Med* 2003;70: S2-S6.
- Cacoub P, Poynard T, Ghillani P et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-2212.
- Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C, et al. Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992;339:321-323.
- Mignogna MD, Lo Muzio L, Lo Russo L, Fedele S, Ruoppo E, Bucci E. Oral lichen planus: Different clinical features in HCV-positive and HCV-negative patients. *Int J Dermatol* 2000;39:134-139.
- Mignogna MD, Lo Muzio L, Favia G, Mignogna RE, Carbone R, Bucci E. Oral lichen planus and HCV infection: A clinical evaluation of 263 cases. *Int J Dermatol* 1998;37:575-578.
- Sánchez-Pérez J, De Castro M, Buezo GF, Fernandez-Herrera J, Borque MJ, García-Díez A. Lichen planus and hepatitis C virus: Prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 1996;134: 715-719.
- Imhof M, Popal H, Lee JH, Zeuzem S, Milbradt R. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. *Dermatology* 1997;195:1-5.
- Chuang TY, Stittle L, Brashear R, Lewis C. Hepatitis C virus and lichen planus: A case-control study of 340 patients. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:787-789.
- McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998; 339:1485-1492.
- Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, et al. Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet* 1998;352:1426-1432.
- Malnick SD, Beergabel M, Lurie Y. Treatment of chronic hepatitis C virus infection. *Ann Pharmacother* 2000;34:1156-1164.
- Borden EC, Ball LA. Interferons: Biochemical, cell growth inhibitory, and immunologic effects. *Prog Hematol* 1981;12:229-339.
- Fattovich G, Betterle C, Brollo L, et al. Auto-antibodies during alpha-interferon therapy for chronic hepatitis B. *J Med Virol* 1991;34: 132-135.
- Pinto JM, Marques MS, Correia TE. Lichen planus and leukocytoclastic vasculitis induced by interferon alpha-2b in a subject with HCV-related chronic active hepatitis. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2003;17:193-195.
- Protzer U, Ochsendorf FR, Leopolder-Ochsendorf A, Holtermüller KH. Exacerbation of lichen planus during interferon alfa-2a therapy for chronic active hepatitis C. *Gastroenterology* 1993;104:903-905.
- Cotler SJ, Wartelle CF, Larson AM, Gretch DR, Jensen DM, Carithers RL Jr. Pretreatment symptoms and dosing regimen predict side-effects of interferon therapy for hepatitis C. *J Viral Hepat* 2000;7: 211-217.
- Rubinstein ML, Miele ME. Hepatitis C virus infection: Detection and treatment. *Clin Lab Sci* 2003;16: 203-208.
- Henderson L, Muir M, Mills PR et al. Oral health of patients with hepatitis C virus infection: A pilot study. *Oral Dis* 2001;7:271-275.
- Carrozzo M, Gandolfo S. Oral diseases possibly associated with hepatitis C virus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:115-127.
- Marrone A, Di Bisceglie AM, Fox P. Absence of hepatitis C viral infection among patients with primary Sjögren's syndrome. *J Hepatol* 1995;22:599.
- Rebora A, Rongioletti F. Lichen planus and chronic active hepatitis. *J Am Acad Dermatol* 1984;10: 840-841.
- Ship JA, Fox PC, Michalek JE, Cummins MJ, Richards AB. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose natural human interferon-alpha administered by the oral mucosal route: A phase II clinical trial. IFN Protocol Study Group. *J Interferon Cytokine Res* 1999;19(8):943-951.
- Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, Fox PC. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route: Combined phase III results. *Arthritis Rheum* 2003; 49:585-593.
- Scott LJ, Perry CM. Interferon-alpha-2b plus ribavirin: A review of its use in the management of chronic hepatitis C. *Drugs* 2002; 62:507-556.
- Lai CM, Swaminathan N, Beilharz MW, Papadimitriou J, Klinken SP. Interferon-alpha inhibits erythropoietin-induced proliferation, but not differentiation, and restricts erythroleukemia development. *J Interferon Cytokine Res* 1995;15: 669-675.
- Barbolla L, Paniagua C, Outeiriño J, Prieto E, Sánchez Fayos J. Haemolytic anaemia to the alpha-interferon treatment: A proposed mechanism. *Vox Sang* 1993;65:156-157.
- Saab S, Martin P. Hemolytic anemia and the treatment of chronic hepatitis C. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:289-290.
- Pinto A, Sollecito TP, DeRossi SS. Burning mouth syndrome. A retrospective analysis of clinical characteristics and treatment outcomes. *N Y State Dent J* 2003; 69:18-24.
- Doogan DP, Caillard V. Sertraline: A new antidepressant. *J Clin Psychiatry* 1988;49 (suppl):46-51.
- Chainani-Wu N, Lozada-Nur F, Terrault N. Hepatitis C virus and lichen planus: A review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98: 171-183.