

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

Los pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) presentan a menudo fenómenos autoinmunes cuya relevancia clínica es muy variable, ya que oscila desde la aparición de alteraciones inmunológicas asintomáticas hasta manifestaciones clínicas que pueden ser de una gravedad importante. Aunque su prevalencia puede ser variable, la presencia de alguna manifestación clínica o inmunológica extrahepática se ha descrito hasta en un 70% de los pacientes. Por otra parte, la afección autoinmune puede ser en ocasiones la condición que lleva 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. Es importante destacar que este cortejo autoinmune añade una importante morbilidad a la que la propia infección posee por sí misma.

M.P. Brito-Zerón^a, V. Gil^c, G. Claver^c,
E. Moreno Gorjón^d y M. García Carrasco^b

^aCentro Médico de Especialidades La Raza. México, D.F. México. ^bDepartamento de Reumatología. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Facultad de Medicina. Hospital General del Centro Médico Nacional del Instituto Mexicano del Seguro Social. Puebla. México. ^cServicio de Enfermedades Autoinmunes. Hospital Clínic. Barcelona. ^dServicio de Medicina Interna. Clínica Delfos. Barcelona.

El virus de la hepatitis C (VHC) es el causante del 90% de las hepatitis no A no B de nuestro medio y 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 los flavivirus (hepacivirus). Su genoma, formado por algo más de 9.400 nucleótidos, se ha separado en varias regiones.

El VHC es uno de los virus con un mayor índice de variabilidad genómica. La heterogeneidad genómica del VHC es una de las principales características del virus, a tres niveles: genotipos, subespecies y cuasiespecies. El motivo de esta gran variabilidad es la «infidelidad continua» de la ARN polimerasa-ARN dependiente del virus, que ocasiona la introducción de sustituciones nucleotídicas en el genoma del virus con elevada frecuencia. Dentro del mismo genotipo se observa una homología de las secuencias del 95%, mientras que entre distintos genotipos es sólo del 65%. La mutación continuada de los microorganismos pone en serios problemas al componente de memoria del sistema inmune, debido a que el número de células de memoria que se originaron durante la primoexposición al organismo nativo capaces de reconocer a las nuevas variantes será menor con cada nueva mutación del virus.

Los pacientes con infección crónica por el VHC presentan a menudo fenómenos autoinmunes cuya relevancia clínica es muy variable, desde la alteración subclínica o la aparición de alteraciones inmunológicas hasta manifestaciones clínicas que pueden ser de una importante gravedad (fig. 1). Cacoub et al han descrito en la mayor serie de pacientes VHC descrita (1.614 casos) la presencia de alguna manifestación clínica o inmunológica extrahepática en el 70% de pacientes. Por otra parte, la afección autoinmune asociada al VHC puede ser en ocasiones la condición que lleva 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 la existencia de viremia en ausencia de datos de afección hepática.

VHC y autoinmunidad

A través de varios mecanismos (mimetismo molecular y/o producción de autoantígenos), la infección viral

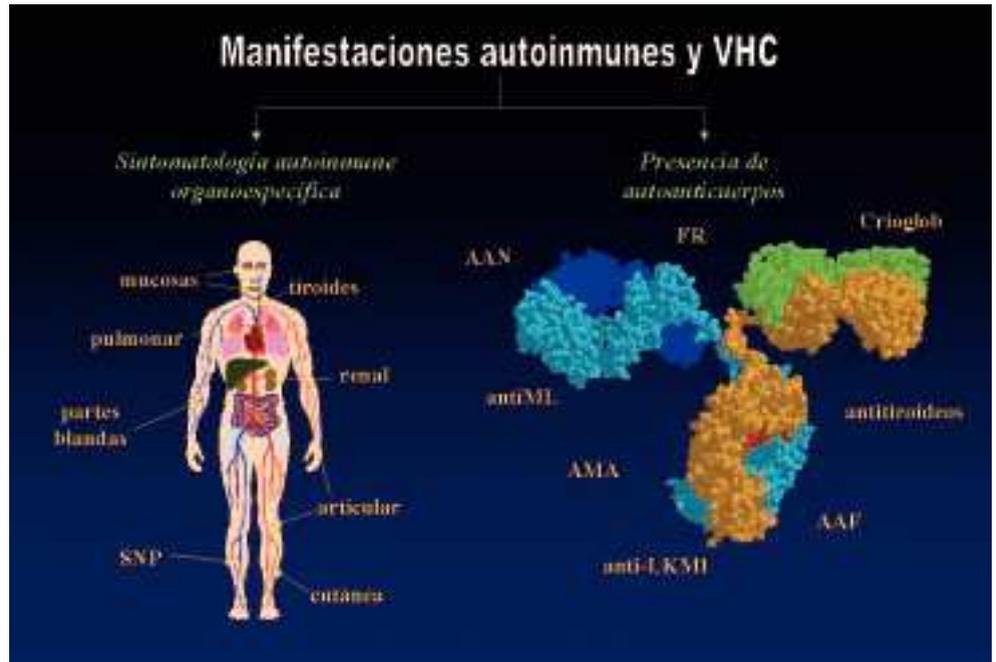


Fig. 1. Manifestaciones autoinmunes clínicas y serológicas asociadas a infección crónica por VHC.

produce un estímulo crónico en el sistema inmune (fig. 2). La proliferación benigna de linfocitos B es responsable de la producción de diferentes anticuerpos, incluido el factor reumatoide (FR), y la expansión mono o policlonal de los linfocitos B estaría claramente demostrada por la existencia de crioglobulinemia. Ello conduce a la formación de inmunocomplejos circulantes (ICC), principalmente crioglobulinas. El depósito vas-

cular de las crioglobulinas y el consumo del complemento, junto con la posible contribución de otros factores como alteraciones serológicas, serían los responsables del daño de los distintos órganos que se observa en los pacientes afectados de crioglobulinemia mixta. Sin duda, la consecuencia futura de la primoinfección por el VHC (curación frente a cronicidad) viene marcada por la integridad o no del sistema inmune del hues-

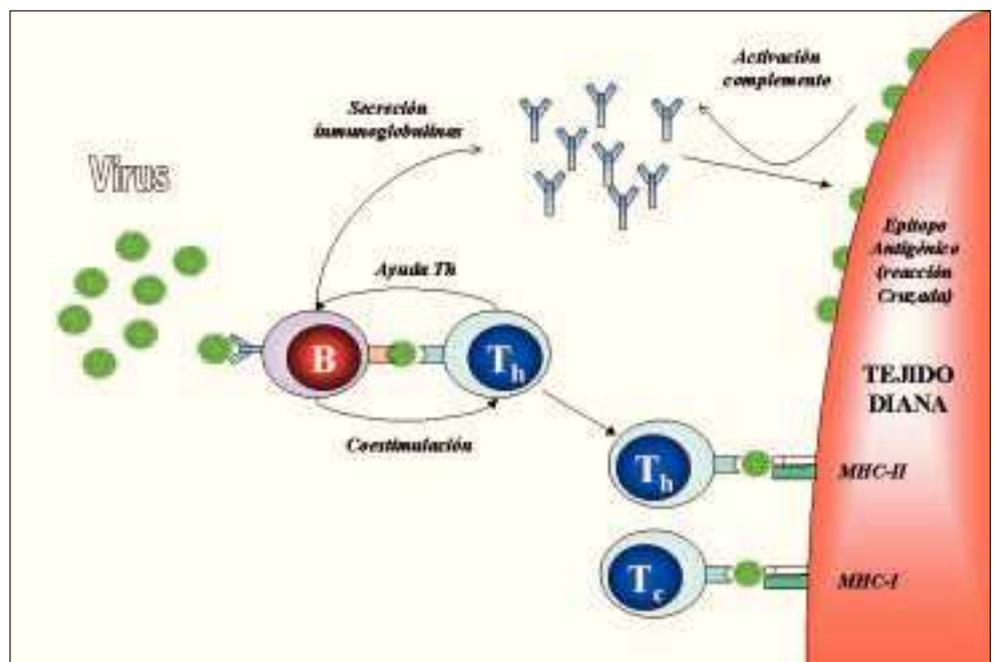


Fig. 2. Estimulación crónica del sistema inmune por el VHC.

ped y por las características del virus en el momento de la infección aguda por el VHC (fig. 3). En la mayoría de los casos, el virus supera las defensas y se «instala» en el interior de las células, donde queda a resguardo del sistema inmune. Es posible que en este primer escape del sistema inmune tengan que ver la unión a lipoproteínas plasmáticas y la existencia de cuasiespecies. Los linfocitos son crónicamente estimulados por el virus, y su expansión monoclonal se traduce en la presencia de crioglobulinas circulantes. El riesgo de desarrollo de crioglobulinemia en pacientes con infección por el VHC aumenta con la duración de la infección, por lo que es posible que la persistencia de dichas crioglobulinas circulantes acabe finalmente por producir síntomas vasculíticos. Finalmente, la clona linfocitaria B (¿infectada?) podría proliferar fuera de todo control, induciendo finalmente la aparición de un linfoma. En cualquier caso, la linfoproliferación y su evolución desde una forma benigna a otra maligna se trata, probablemente, de un proceso con múltiples etapas en las que podrían estar implicados uno o más agentes infecciosos, así como factores genéticos y ambientales.

Diagnóstico serológico de infección por el VHC en un paciente con enfermedad autoinmune

La alteración en la inmunidad que presentan los pacientes con enfermedades autoinmunes sistémicas y la presencia de autoanticuerpos circulantes pueden alterar la interpretación y/o el resultado de las pruebas realizadas

para detectar la infección por el VHC en estos pacientes. Se han descrito diversas situaciones capaces de alterar el resultado de las pruebas diagnósticas cuando se investiga la infección por el VHC en pacientes con enfermedades autoinmunes. Por un lado, pueden existir falsos negativos en pacientes con crioglobulinemia, relacionados con el secuestro de los anticuerpos antiVHC en el crioprecipitado. En cambio, la presencia de crioglobulinas no parece afectar a la especificidad de los ensayos RIBA-2. Por otra parte, a principios de los años noventa se describieron falsos positivos en pacientes con hipergammaglobulinemia o hepatitis autoinmune testados mediante ELISA-1. En la actualidad, se han descrito falsos positivos (con determinación ARN negativa) en pacientes con diversas infecciones virales o enfermedades autoinmunes. Aunque posean una mayor sensibilidad y especificidad, las técnicas actuales no permiten interpretar correctamente un resultado positivo de un ELISA-3 con determinación negativa del ARN, ya que puede tratarse de un falso positivo, de un paciente que se haya recuperado de una infección aguda o bien de un paciente infectado pero con un grado de viremia por debajo del de detección del ARN del VHC.

Afección autoinmune organoespecífica

Piel y mucosas

Aunque se ha descrito la asociación de la infección por el VHC con determinadas enfermedades cutáneas como la porfiria cutánea tarda (tabla 1) o el liquen plano (tabla 2), la manifestación cutánea observada con más fre-

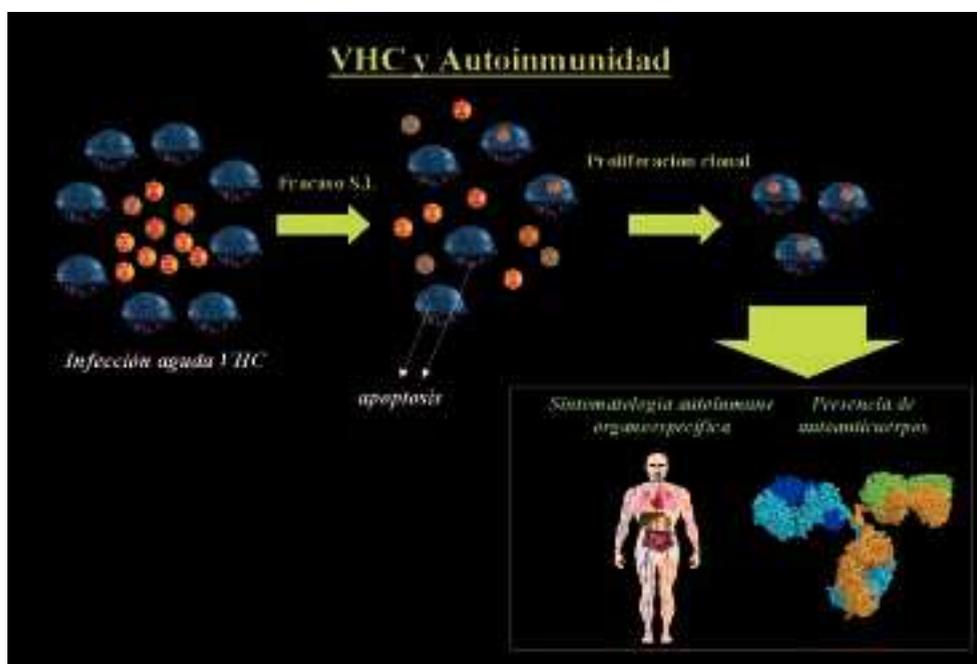


Fig. 3. Papel del sistema inmune en la cronicidad de la infección por el VHC.

TABLA 1
Prevalencia de la infección por el VHC en pacientes con porfiria cutánea tarda

AÑO	AUTOR	PAÍS	NÚMERO DE PACIENTES PCT	VHC+ (%)
1993	Herrero	España	95	79
1993	Ferri	Italia	23	91
1995	Navas	España	34	91
1993	Ferri	Italia	23	91
1995	Navas	España	34	91
1995	Stolzel	Alemania	106	8
1995	Cribier	Francia	12	58
1996	Hussain	Reino Unido	12	92
1996	Antonov	Bulgaria	57	63
1998	Bonkovsky	EE.UU.	70	56
1998	Tsukazuki	Japón	20	85
1998	Rivanera	Italia	40	84
1999	Chuang	USA	17	94

cuencia en pacientes con infección crónica por el VHC es la púrpura cutánea, que afecta habitualmente a las extremidades inferiores (fig. 4). En la mayoría de ocasiones se trata de una vasculitis leucocitoclástica asociada a la presencia de crioglobulinemia, aunque se ha descrito la existencia de vasculitis cutánea en ausencia de crioglobulinas. En pacientes infectados por el VHC se han descrito otros tipos de vasculitis cutáneas, como vasculitis linfocitarias en relación con la presencia de ANCA, eritema nudoso o eritema multiforme. De forma general, en la serie de Cacoub et al se observó afectación cutánea en 55 (17%) de los 321 pacientes con infección por el VHC analizados: fenómeno de Raynaud en 21 (7%), vasculitis cutánea en 19 (6%), prurito en 20 (6%), porfiria cutánea tarda en tres (1%) y liquen plano en tres (1%).

La presencia de sequedad de mucosas, especialmente xerostomía y xeroftalmia, se ha descrito en cerca de un



Fig. 4. Púrpura palpable en una paciente con crioglobulinemia asociada a infección por VHC.

TABLA 2
Prevalencia de la infección por el VHC en pacientes con liquen plano

AÑO	AUTOR	PAÍS	NÚMERO DE PACIENTES LP	VHC+ (%)
1995	Kameyama	Japón	45	62
1996	Carrozzo	Italia	70	20
1997	Imhof	Alemania	84	16
1999	Tucker	Reino Unido	45	0
1999	Chuang	EE.UU.	22	55
2000	Mignogna	Italia	263	29
2000	Roy	Reino Unido	27	0
2000	van der Meij	Holanda	55	0

20% de pacientes con infección por el VHC. La mayoría de estos pacientes presenta pruebas diagnósticas compatibles con un síndrome de Sjögren, como pruebas oculares positivas o infiltrados linfocitarios en la biopsia de glándulas salivares. Recientemente se ha conseguido aislar el VHC en las biopsias salivares de pacientes con síndrome de Sjögren en infección por el VHC, y se ha demostrado la capacidad del VHC para infectar las glándulas salivares.

Articulaciones

Se han publicado numerosos casos de poliartritis en pacientes con infección crónica por el VHC. La afección articular puede aparecer en un paciente con infección por el VHC ya conocida o puede ser la manifestación clínica inicial de dicha infección, y se han descrito diversas series de pacientes con infección por el VHC con afectación articular. También se han publicado varios casos de pacientes con VHC que cumplían criterios de artritis reumatoide (AR) y, por orden de frecuencia, se suelen afectar las articulaciones metacarpofalángicas, muñecas, las interfalángicas proximales, las caderas, las metatarsofalángicas, los hombros, las rodillas y los tobillos.

Otros estudios han analizado la prevalencia de la afección articular en pacientes con infección por el VHC. Cacoub et al detectan artralgiyas en 60 (19%) y artritis en seis (2%) de los 321 pacientes estudiados, mientras que Buskila et al describen una poliartritis no erosiva ni deformante en 4 pacientes de una serie de 90 con infección crónica por el VHC, siendo las articulaciones afectadas con más frecuencia las metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, muñecas, hombros y metatarsofalángicas.

Muchos de estos pacientes VHC con afección articular presentan FR, lo que puede ocasionar en la práctica clínica un difícil diagnóstico diferencial con la AR, especialmente en aquellos pacientes con transaminasas normales. Debido a que la afección articular es uno de los datos clínicos más frecuentes descritos en el síndrome crioglobulinémico, en un paciente VHC con afección

articular y FR debe investigarse siempre la presencia de crioglobulinas.

Pulmón

Estudios realizados a principios de los años noventa describieron la existencia de una alta frecuencia (cerca al 30%) de anticuerpos antiVHC en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Dichos resultados no han sido confirmados con posterioridad, e incluso trabajos más recientes, utilizando técnicas más específicas, no han confirmado esta asociación, al detectar infección por VHC en sólo uno (2%) de 62 pacientes con FPI (tabla 3).

Se ha postulado una posible relación entre la fibrosis pulmonar y la crioglobulinemia, ya que se ha descrito la existencia de vasculitis pulmonar en el contexto de un síndrome crioglobulinémico. El hecho de que la crioglobulinemia pueda ocasionar vasculitis pulmonar y posteriormente fibrosis pulmonar sugiere que la relación entre FPI y VHC pueda ser indirecta, y observarse sólo en aquellos casos con crioglobulinas positivas.

Riñón

La afección renal más frecuente es la glomerulonefritis (GN), asociada en muchas ocasiones a la existencia de un síndrome crioglobulinémico. Los tipos de nefropatía asociados con más frecuencia a la infección por el VHC son la GN membranoproliferativa y la GN membranosa. Los pacientes VHC con GN membranoproliferativa suelen presentar en un 50% de casos alteración del sedimento urinario y/o insuficiencia renal, un 25% un síndrome nefrótico y el restante 25% un síndrome nefrótico. En cambio, la mayoría de pacientes con GN membranosa presentan un síndrome nefrótico, aunque algunos pueden presentar proteinurias inferiores al rango nefrótico. Por otra parte, algunos pacientes con infección por el VHC pueden presentar afección renal en ausencia de otros signos o síntomas crioglobulinémicos. Finalmente, cabe la posibilidad de que en algunos pacientes VHC, la afección renal esté más directamente

relacionada con una hepatopatía de base ya muy evolucionada (y aparece el denominado síndrome hepatorenal) que con fenómenos inmunológicos.

Sistema nervioso

La afección neurológica más frecuente suele ser la polineuropatía, habitualmente sensitivomotora, seguida de la multineuritis múltiple. En la mayoría de ocasiones, la afección del sistema nervioso periférico (SNP) forma parte del síndrome crioglobulinémico, 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 describen la existencia de neuropatía periférica sensitiva en 28 (9%) pacientes y motora en 15 (5%), sin encontrar ningún caso de afección del sistema nervioso central (SNC).

Otras afecciones

Diversos estudios han encontrado una prevalencia de alteración tiroidea en pacientes VHC que oscila entre el 1,5 y el 12%, y se han descrito pacientes tanto con hipertiroidismo como con hipotiroidismo (tabla 4). Recientemente se está replanteando esta posible asociación, ya que en muchos casos la alteración tiroidea está relacionada con la administración de interferón. Por otra parte, se ha descrito infección por el VHC en pacientes con úlcera corneal de Mooren, una afección ocular en principio de etiología idiopática, aunque estudios recientes no demuestran una clara asociación (tabla 5). Zegans et al estudian a 21 pacientes con úlcera de Mooren sin detectar en ninguno infección por el VHC, y Cacoub et al no describen ningún caso entre sus 321 pacientes. Otro tipo de afección ocular, la uveítis, se describe con rareza.

Se han descrito diversas afecciones de partes blandas en pacientes con infección crónica por el VHC. Buskila

TABLA 3
Estudios que relacionan la fibrosis pulmonar idiopática con la infección crónica por el VHC

AÑO	AUTOR	NÚMERO DE PACIENTES FPI	VHC+ (%)
1992	Ueda	66	29
1993	Irving	62	2
1996	Meliconi	60	13
1996	Ferri	n = 1	-
1997	Ferri	n = 8	-
2001	Aisa	n = 1	-

TABLA 4
Prevalencia de disfunción tiroidea en diversas series de pacientes con infección por el VHC

AUTOR	AÑO	PAÍS	PACIENTES	DISFUNCIÓN TIROIDEA (%)
Di Bisceglie	1989	EE.UU.	21	9,5
Pateron	1992	Francia	66	9
Lisker-Melman	1992	EE.UU.	237	2,5
Baudin	1993	Francia	68	1,5
Tran	1993	Francia	72	2,7
Pawlotsky	1994	Francia	61	5
Kodama	1994	Japón	50	12
Marazuela	1996	España	207	4,8
Deutsch	1997	Grecia	211	4,5
Fernández-Soto	1998	España	134	4

TABLA 5
Infección por el VHC en pacientes con úlcera de Mooren

AÑO	AUTOR	PACIENTES	VHC+ (%)
1993	Wilson	n = 1	—
1994	Wilson	n = 2	—
1995	Grateau	n = 1	—
1995	Moazami	n = 1	—
1998	Seino	n = 1	—
1999	Zegans	21	0

et al describen mialgias en 22/90 (24%) pacientes, y Lovy et al describen síndrome del túnel carpiano en 8 pacientes y tenosinovitis palmar en siete. Existe un interés creciente por la asociación entre la fibromialgia (FM) y el VHC. Buskila et al diagnostican FM en 14 (16%) de sus pacientes VHC, un porcentaje similar al de otros trabajos. La mayoría de pacientes VHC-FM eran mujeres (13/14). En un reciente estudio, Rivera et al investigan la existencia de FM en 58 pacientes con infección crónica por el VHC, y encuentran que 14 (24%) tenían siete o más puntos gatillo y seis (10%) de ellos cumplían criterios diagnósticos de FM.

Alteraciones autoinmunes serológicas

Crioglobulinas y factor reumatoide

La crioglobulina es una inmunoglobulina de isotipo IgM dirigida contra la fracción Fc de una inmunoglobulina IgG autóloga (fig. 5). La presencia de crioglobulinas en pacientes con VHC suele observarse en un 30-50% de casos. En la serie de Cacoub et al se detectaron

crioglobulinas en 110/196 (56%) pacientes (crioglobulinemia tipo 2 en 72 y tipo 3 en 38). La presencia de crioglobulinas se asoció a una mayor frecuencia de vasculitis, púrpura, glomerulonefritis, anticuerpos anticardiolipina y factor reumatoide, y a una menor frecuencia de síndrome seco. En el total de estudios realizados en pacientes VHC, se han detectado crioglobulinas 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 la existencia de las crioglobulinas.

Anticuerpos antinucleares

Aunque el porcentaje de anticuerpos antinucleares (ANA) en pacientes con infección por el 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 infección por el VHC analizados, 450 (19%) presentaban títulos de ANA iguales o superiores a 1/40. En 4 estudios se detallan los valores de los títulos de ANA. Se describen títulos iguales o superiores a 1/160 en 29 (36%) de los 80 pacientes VHC-ANA+, mientras que los restantes 51 (64%) presentaban títulos de 1/40-1/80. Títulos iguales o superiores a 1/320 se describen en 14 pacientes, e iguales o superiores a 1/640 en sólo cuatro. En estos pacientes con títulos tan elevados de ANA no se describen las posibles especificidades asociadas.

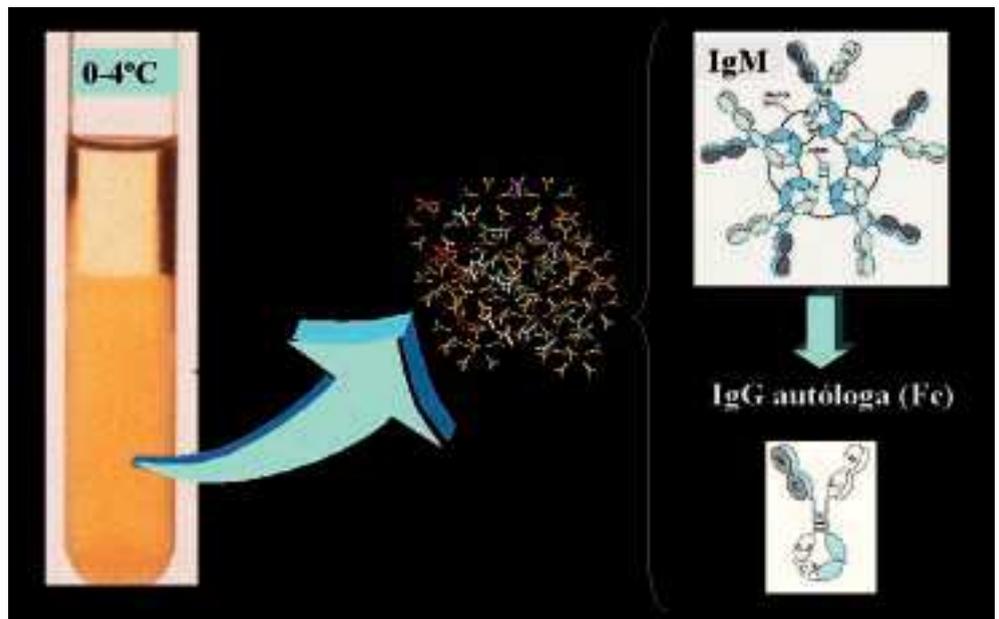


Fig. 5. Definición de crioglobulina.

Anticuerpos antitiroideos

Diversos estudios han detectado la presencia de anticuerpos antitiroideos en pacientes con infección por el 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 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 detectan anticuerpos antitiroglobulina en 36/287 (13%) pacientes y antiperoxidasa en 10/287 (3%).

Anticuerpos antifosfolípidicos

El estudio de los AAF en los pacientes VHC es un tema controvertido y de reciente actualidad. Del total de 1.073 pacientes analizados en 8 estudios, 183 (17%) presentaban anticuerpos anticardiolipina (aCL), aunque los porcentajes varían mucho según los estudios (entre el 8 y el 37%). Por ejemplo, en un estudio reciente, Prieto et al han detectado IgG-aCL en un 22% de los pacientes con una mayor frecuencia en pacientes que además de la infección por el VHC presentaban crioglobulinemia, frente a aquellos que no la presentaban (el 16 frente al 4%). Excepto por el isotipo IgG, estos aCL tienen las características propias de aquellos detectados en otras infecciones, esto es, título bajo, ausencia de eventos tromboticos y ausencia de anticuerpos anti- β 2GPI. La elevada proporción de aCL en pacientes con crioglobulinemia en comparación con aquellos que no la presentan y la ausencia de anticuerpos anti- β 2GPI sugieren que estos aCL podrían ser secundarios a daño endotelial inducido por la crioglobulinemia o por el VHC en sí, más que por una activación policlonal inespecífica linfocitaria.

Otros autoanticuerpos

A diferencia de los antimúsculo liso (ML) que se detectan en la hepatitis autoinmune tipo II (SMA-AA a títulos elevados), en el VHC se observan títulos bajos y anticuerpos no específicos (SMA noAA). Los anti-ML se han analizado en diversos estudios y del total de 2.046 pacientes con infección por el VHC testados, 366 (18%) fueron positivos. La presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA) en estos pacientes VHC suele ser muy infrecuente y su evaluación en las grandes series evidencia que sólo cuatro de 1.128 (< 1%) pacientes estudiados fueron positivos. Finalmente, el estudio de anticuerpos anti-ADN se ha realizado en un total de 464 pacientes VHC, con positividad en 12 (3%) y el de an-

ticuerpos anti-ENA se ha realizado en un total de 444 pacientes VHC, con positividad en 11 (2%).

VHC y enfermedad autoinmune sistémica

Un aspecto relativamente poco estudiado es la relación del VHC con enfermedades autoinmunes sistémicas definidas. Los estudios en series de pacientes VHC han identificado en algunos casos la existencia de enfermedades autoinmunes concomitantes. Cacoub et al identificaron en una cohorte de 321 pacientes VHC un total de 44 (14%) con enfermedad autoinmune sistémica: crioglobulinemia mixta en 15 pacientes, vasculitis sistémica tipo panarteritis nudosa (PAN) en nueve, lupus eritematoso sistémico (LES) en seis, síndrome de Sjögren (SS) en tres, sarcoidosis en tres, síndrome antifosfolípido (SAF) en tres, artritis reumatoide (AR) en uno, enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) en uno y miositis en uno. En otro estudio, Buskila et al describen en una serie de 90 pacientes con infección por el VHC un paciente con SAF y otro con polimiositis. Finalmente, Rivera et al, en un estudio realizado sobre 28 pacientes VHC con afección musculoesquelética, encontraron como diagnóstico final una AR en siete y LES en uno. Existe la descripción esporádica de la asociación entre VHC y numerosas enfermedades autoinmunes (tabla 6).

La aparición de manifestaciones extrahepáticas y resultados inmunológicos positivos en un determinado paciente puede ocasionar el diagnóstico de una determinada enfermedad autoinmune sistémica tras la aplicación de los criterios correspondientes. De todas formas, la infección por VHC presenta unas determinadas características clínicas e inmunológicas que plantean un diagnóstico diferencial sólo con determinadas enfermedades autoinmunes sistémicas (como el SS, el LES o la AR) y no con otras (como el SAF, esclerosis sistémica, enfermedad de Behçet, sarcoidosis o EMTC). Los casos más claros son el SS (paciente VHC con sequedad de mucosas e inmunología positiva), el LES (cuadro articular, citopenias, afección renal, hipocomplementemia y ANA) y la AR (afección articular con FR positivo).

De todas formas, hemos descrito la existencia de pacientes 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, la existencia de clínica cutánea lúpica, anti-dsADN o anti-Sm en el caso del LES o la existencia de erosiones articulares o rigidez articular en el caso de la AR. En estos pacientes cabe plantearse si se trata de una asociación casual o causal, aunque la hipótesis de una relación etiopatogénica en algunos pacientes con una base genética que predisponga al desarrollo de la enfermedad autoinmune es ciertamente atractiva.

TABLA 6
Otras enfermedades autoinmunes sistémicas asociadas a la infección por el VHC: casos descritos

ENFERMEDAD AUTOINMUNE SISTÉMICA	AUTOR	AÑO	NÚMERO
Arteritis temporal	Ferraccioli	1998	n = 1
Arteritis temporal	Vitali	1997	n = 1
Arteritis temporal	Generau	1998	n = 1
Granulomatosis Wegener	Theilmann	1991	n = 1
PAM	Theilmann	1991	n = 1
Enfermedad de Still	Castanet	1994	n = 1
Sarcoidosis	Belgodere	1999	n = 1
Sarcoidosis	Cacoub	2000	n = 3
EMTC	Cacoub	2000	n = 1
CREST	Pawlotsky	1995	n = 1
Esclerosis sistémica	Abu-Shakra	2000	n = 1

Conclusiones

No cabe duda de que la infección por VHC debe valorarse desde un punto de vista «sistémico» y no exclusivamente hepático. La aparición de manifestaciones extrahepáticas y resultados inmunológicos positivos en un determinado paciente puede ocasionar el diagnóstico de una determinada enfermedad autoinmune sistémica tras la aplicación de los criterios correspondientes.

De todas formas, no hay duda de que los datos acumulados a lo largo de estos 10 años de investigación del VHC apuntan a dos hechos claros. El primero es que la presencia de crioglobulinemia está asociada a muchas de las manifestaciones de tipo autoinmune (sean clínicas o serológicas) que presentan los pacientes con VHC y que el síndrome crioglobulinémico parece ser el gran «simulador» de enfermedad autoinmune sistémica en pacientes con infección por VHC, y el segundo es que existen unas determinadas enfermedades autoinmunes, como el LES, el SS o la AR, que son más fácilmente «simulables» por la infección VHC que no otras.

Las manifestaciones clínicas extrahepáticas asociadas al VHC pueden observarse en numerosas localizaciones, siendo las más frecuentes la afección articular (artralgias y/o artritis), cutánea (púrpura), neurológica (polineuropatía), renal (glomerulonefritis), pulmonar (alveolitis), tiroidea (tiroiditis), afección ocular y de mucosas (sequedad) y afección de partes blandas (fibromialgia). En la actualidad, los datos de los que disponemos obligan a un nuevo enfoque sobre la prevalencia de las consideradas «manifestaciones extrahepáticas» en la infección por VHC, debido a la existencia de estudios realizados en grandes series de pacientes VHC y a la utilización de técnicas más específicas. Así, actualmente podríamos considerar como manifestaciones extrahepáticas «frecuentes» (con prevalencias que oscilan entre el 10 y el 20% de los pacientes 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). Por último, existen tres afecciones consideradas clásicamente como asociadas con el VHC y cuya rela-

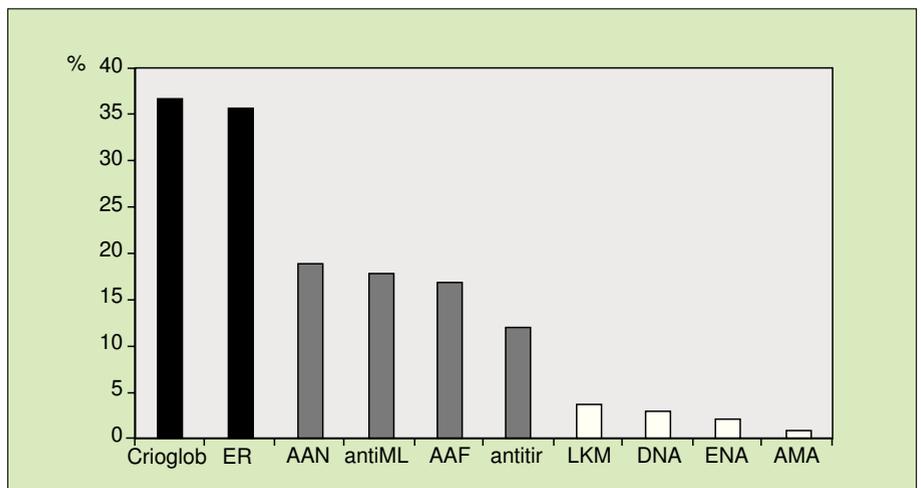


Fig. 6. Prevalencia de diversos auto-anticuerpos en pacientes con el VHC: resultados de un metanálisis realizado en 2.367 pacientes.

ción no se ha corroborado en los últimos estudios publicados. Son la afectación tiroidea (relacionada más con el tratamiento con interferón y con ciertos grupos de edad), la fibrosis pulmonar y las úlceras corneales de Mooren.

Por otra parte, según un metaanálisis realizado en 2.367 pacientes con infección por el VHC (fig. 6), 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% (anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso, anticuerpos antifosfolipídicos y antitiroideos) y, finalmente, infrecuentes con porcentajes inferiores al 5% (anticuerpos anti-LKM, antiADN, antimitocondriales y anti-ENA). Finalmente, destacar que la aparición de manifestaciones extrahepáticas y resultados inmunológicos positivos en un determinado paciente pueden ocasionar el diagnóstico de una determinada enfermedad autoinmune sistémica, tras la aplicación de los criterios correspondientes.

Bibliografía recomendada

- 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.
- Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, 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'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:47-56.
- Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, et al. Extrahepatic immunologic manifestations in chronic hepatitis C and hepatitis C virus serotypes. *Ann Intern Med* 1995;122:169-73.
- Ramos-Casals M, Font J, García-Carrasco M, et al. Hepatitis C virus 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.
- 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.
- Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, Font J. Is hepatitis C virus a sialotropic virus? *Am J Pathol* 2001;159:1593-4.
- Ramos-Casals M, García-Carrasco M, Cervera R, et al. Hepatitis C virus infection mimicking Sjögren's syndrome. Clinical and immunologic description of 35 cases. *Medicine (Baltimore)* 2001;80:1-8.
- 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.
- Zignego AL, Bréchet C. Extrahepatic manifestations of HCV infection: facts and controversies. *J Hepatol* 1999;31:369-76.