

Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C

Bernardino Roca

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital General de Castellón. España.

El virus de la hepatitis C afecta principalmente al hígado, pero también puede producir diversas manifestaciones extrahepáticas, entre las que destacan la crioglobulinemia mixta, la disfunción de las glándulas salivales y lagrimales, y algunas nefropatías. No se conoce muy bien la patogenia de estos procesos, pero en una buena parte de ellos intervienen mecanismos inmunológicos. En algunos pacientes con infección por este virus son precisamente estas manifestaciones las predominantes, por lo tanto su correcto diagnóstico y tratamiento es muy importante.

Palabras clave: Virus de la hepatitis C. Manifestaciones extrahepáticas.

Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection

Hepatitis C virus predominantly affects the liver, although it may also produce a number of extrahepatic manifestations, such as mixed cryoglobulinemia, salivary and lacrimal gland dysfunction, and several types of kidney disease. The pathogenesis of these conditions is not completely understood, but immunologic mechanisms are involved in many cases. In some patients with hepatitis C virus infection, the extrahepatic manifestations predominate and their proper diagnosis and management is very important.

Key words: Hepatitis C virus. Extrahepatic manifestations.

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) se caracteriza fundamentalmente por su hepatotropismo, y su capacidad para producir hepatitis crónica, cirrosis hepática y carcinoma hepatocelular¹. Además, este microorganismo puede ocasionar diversas manifestaciones clínicas extrahepáticas, muchas de ellas debidas a las alteraciones inmunológicas que produce, como consecuencia de su linfotropismo y de su capacidad de estimular la proliferación de los linfocitos

B². Estos procesos ocurren en aproximadamente la tercera parte de los pacientes con infección por el VHC, generalmente tras bastantes años de evolución de la infección³. En algunos casos estas manifestaciones son difíciles de diferenciar de las alteraciones que producen el alcohol, las drogas, diversos fármacos o la infección por otros virus.

En este artículo se estudian los rasgos esenciales de estas manifestaciones extrahepáticas de la infección por el VHC. En otros artículos se analizan con detalle las manifestaciones hepáticas de la infección por dicho virus⁴.

Crioglobulinemia mixta

La crioglobulinemia es un trastorno de las inmunoglobulinas consistente en la precipitación de estas proteínas en el suero a temperaturas inferiores a los 37 °C. Estas inmunoglobulinas pueden ser monoclonales, policlonales o mixtas. En los pacientes con infección por el VHC, la crioglobulinemia suele estar ocasionada por las últimas de esas tres clases de inmunoglobulinas, de ahí su denominación de crioglobulinemia mixta.

Antes de conocerse la relación de este proceso con el VHC se le conocía con el nombre de crioglobulinemia mixta esencial, denominación que sigue siendo válida para los casos de esa enfermedad no relacionados con el VHC o con otra etiología determinada. El VHC es el responsable de aproximadamente tres cuartas partes de los casos de crioglobulinemia mixta, y este proceso probablemente ocurre al menos en la cuarta parte de los pacientes con infección por el VHC³.

En la patogenia de la crioglobulinemia mixta desempeña un papel decisivo la vasculitis que ocasiona el depósito de las inmunoglobulinas en las paredes de los vasos. Normalmente se trata de una vasculitis leucocitoclásica que afecta principalmente a los vasos de menor calibre y, en menor medida, a los de calibre intermedio. Generalmente existen depósitos de inmunoglobulina M (IgM) monoclonal junto con inmunoglobulina G (IgG) policlonal. En los tejidos afectados con frecuencia se detecta el propio VHC, pero son las inmunoglobulinas, junto con la activación del complemento que provocan, las auténticas responsables de la vasculitis. La anomalía en la producción de inmunoglobulinas propia de este proceso se debe a una expansión monoclonal y policlonal de los linfocitos B, presumiblemente ocasionada por el VHC.

Las manifestaciones clínicas varían mucho de unos casos a otros. Hay pacientes que simplemente presentan crioglobulinemia sin ninguna sintomatología asociada. Entre las manifestaciones más comunes destaca la púrpura, que con frecuencia se acompaña de artralgias, mialgias y debilidad en los miembros inferiores. La intensidad de la púrpura puede variar ampliamente, desde unas pocas petequias

Correspondencia: Dr. B. Roca.
Cataluña, 33-A, 4. 12004 Castellón. España.
Correo electrónico: brocav@meditex.es

Manuscrito recibido el 23-10-2003; aceptado el 14-1-2004.

aisladas, hasta grandes lesiones cutáneas confluentes y necrosantes². Se trata de lesiones palpables que afectan especialmente a los miembros inferiores, sobre todo a la región de los tobillos y sus alrededores. Más raramente aparecen en los miembros superiores, el abdomen y las nalgas.

Las artralgias y las mialgias también afectan preferentemente a los miembros inferiores, y especialmente a las rodillas, tobillos y articulaciones metatarsofalángicas e interfalángicas proximales de los pies.

En la cuarta parte aproximadamente de pacientes también hay afección renal, que por lo general consiste en una glomerulonefritis membranoproliferativa (véase más adelante).

Otras manifestaciones menos frecuentes son el fenómeno de Raynaud y la polineuropatía periférica, que suele ser axonal, sensitiva y cursa con dolor y parestias. Se han descrito también casos de mononeuritis múltiple y de síndrome de Guillain-Barré. Más rara es la afección del sistema nervioso central.

La estimulación crónica de los tejidos linfáticos propia de la crioglobulinemia mixta que ocasiona el VHC suele causar el desarrollo de células linfáticas benignas, pero en determinados casos pueden desarrollarse poblaciones monoclonales, especialmente linfomas no hodgkinianos, que se presentan preferentemente en el hígado o en las glándulas salivales⁵. Estas neoplasias ocurren principalmente en pacientes de edad avanzada, con crioglobulinemia mixta de larga evolución. En su etiología pueden influir distintos factores, como el genotipo del VHC, ya que se han descrito especialmente con los genotipos 1b y 2a, y la predisposición genética del paciente.

El diagnóstico de la crioglobulinemia mixta se realiza mediante la detección de depósitos de IgM e IgG en los tejidos afectados, sobre todo en los vasos, y mediante la constatación de la precipitación de estas inmunoglobulinas en el suero a temperaturas frías. Cuanto mayores son los títulos de crioglobulinas, más importantes suelen ser las manifestaciones clínicas. Para detectar las crioglobulinas en el suero es necesario mantener las muestras de sangre a una temperatura similar a la del organismo durante todo su procesamiento, ya que de lo contrario las inmunoglobulinas precipitan y el resultado del test es falsamente negativo. Entre las alteraciones analíticas más características de este proceso figuran también la positividad del factor reumatoide y la disminución de los niveles de complemento C3, C4 y CH50.

En diversos estudios se ha comprobado una respuesta favorable al tratamiento con interferón alfa (IFN- α), en particular de la púrpura, pero también de otras manifestaciones, como la proteinuria. La respuesta puede tardar varias semanas en producirse, y con frecuencia tiene lugar una recidiva del proceso al suspender el tratamiento. También se han comunicado casos de respuesta al IFN más ribavirina. En función de esto, parece razonable recomendar para la crioglobulinemia mixta el mismo tratamiento que para la hepatitis crónica producida por el VHC, es decir, la combinación de IFN pegilado más ribavirina^{6,7}.

Otros tratamientos que se han empleado tradicionalmente en la crioglobulinemia mixta son la plasmaféresis, con la finalidad de eliminar las crioglobulinas del suero, y los corticoides, la ciclosporina y otros inmunosupresores, con el objetivo de disminuir la producción de crioglobulinas y atenuar la reacción inflamatoria que ocasiona el de-

pósito de las mismas. Todos estos tratamientos pueden ser de alguna utilidad en las agudizaciones del proceso, pero no se ha demostrado que influyan en el pronóstico a largo plazo⁸. Además existe el temor de que los fármacos inmunosupresores favorezcan la replicación del VHC⁹. Por lo tanto, el empleo de todos estos productos no está justificado en casos con sintomatología poco importante¹⁰.

Glomerulonefritis membranoproliferativa

La enfermedad renal relacionada con más frecuencia con la infección por el VHC es la glomerulonefritis membranoproliferativa. Su prevalencia varía de unas zonas geográficas a otras, y es especialmente común en Japón. Los pacientes afectados suelen presentar astenia, edemas e hipertensión.

En este proceso son frecuentes las alteraciones típicas de la crioglobulinemia mixta, como la positividad del factor reumatoide y la disminución de los niveles de complemento. Igualmente, en muchos casos se detectan crioglobulinas en el suero. También pueden aumentar los valores de urea y creatinina, aunque la mayoría de las veces de un modo ligero. La hipoalbuminemia es común, y en el análisis de orina es frecuente la proteinuria con rango nefrótico, es decir, por encima de los 3,5 g/día. En la biopsia renal se observan depósitos de IgG, IgM y complemento.

La mayoría de expertos recomiendan tratar esta entidad con IFN pegilado más ribavirina, con independencia de que exista afección hepática o no. No obstante, en casos de insuficiencia renal avanzada, no debe utilizarse la ribavirina, ya que no es dializable y puede ocasionar anemia¹¹. También los corticoides pueden tener alguna utilidad.

Nefropatía membranosa

Esta nefropatía también se asocia a la infección por el VHC, aunque no es tan frecuente como la glomerulonefritis membranoproliferativa y no suele asociarse a la presencia de crioglobulinas y del resto de alteraciones propias de la crioglobulinemia mixta.

Se desconoce la etiopatogenia de este proceso, pero se especula con la posibilidad de que esté causado por el depósito glomerular y tubular de inmunocomplejos, formados por antígenos del VHC y anticuerpos dirigidos contra éste. También pueden aumentar los valores de urea y creatinina, y es muy frecuente la proteinuria con rango nefrótico. El tratamiento es similar al de la glomerulonefritis membranoproliferativa¹².

Púrpura trombocitopénica

La púrpura trombocitopénica idiopática es una enfermedad autoinmune consistente en la destrucción masiva de plaquetas, que puede ocasionar graves complicaciones hemorrágicas. En los pacientes con infección por el VHC este proceso se presenta con una frecuencia superior a la de la población general, y está provocado igualmente por anticuerpos antiplaquetarios IgG inducidos presumiblemente por el propio VHC¹³.

En la púrpura trombocitopénica relacionada con el VHC el título de anticuerpos no necesariamente guarda relación con la magnitud de la plaquetopenia.

Este proceso no es fácil de diferenciar de la plaquetopenia que produce el hiperesplenismo propio de la hepatopatía crónica que ocasiona el VHC. Incluso es posible que en algunos pacientes coexistan ambos trastornos¹⁴. También pueden plantear problemas de diagnóstico diferencial con ambas entidades la plaquetopenia relacionada con el síndrome antifosfolípido (véase más adelante) y la que puede producir el IFN- α que con frecuencia se utiliza en el tratamiento de la infección por el VHC.

Los corticoides constituyen el principal tratamiento de la púrpura trombocitopénica relacionada con el VHC, pero la respuesta es muchas veces más pobre que en la púrpura trombocitopénica idiopática. También puede emplearse la ciclofosfamida¹³. En algunos casos puede estar indicada la esplenectomía.

Síndrome antifosfolípido

El síndrome antifosfolípido se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos que provocan trastornos de la coagulación con alargamiento del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina, trombocitopenia y otras alteraciones. La manifestación clínica más importante es la tromboflebitis recidivante, y también son típicos los abortos de repetición. Este síndrome se asocia a enfermedades como el lupus eritematoso sistémico y a algunas infecciones por virus, entre los que figura el VHC.

Por ahora no se conocen muchos detalles sobre la etiopatogenia de este síndrome en los pacientes con infección por el VHC, pero se sabe que los autoanticuerpos que le caracterizan van dirigidos a epítomos lipoproteicos, como la cardiolipina o la β_2 -glucoproteína I. El VHC podría intervenir en el desarrollo de los autoanticuerpos o en la formación de complejos anticuerpo-sustancias lipoproteicas.

En general, el síndrome antifosfolípido relacionado con la infección por VHC es menos intenso que el relacionado con el lupus eritematoso sistémico¹⁵. En pacientes con tromboflebitis generalmente está indicada la anticoagulación oral.

Fibrosis pulmonar idiopática

Según algunos estudios, la fibrosis pulmonar idiopática es más frecuente en los pacientes con infección por el VHC que en la población general. Este proceso se caracteriza por la existencia de una alveolitis más o menos manifiesta clínicamente. En el lavado broncoalveolar se observa una concentración elevada de linfocitos y especialmente de neutrófilos. En la patogenia de esta entidad probablemente intervienen también los inmunocomplejos responsables de otras enfermedades relacionadas con el VHC¹⁶.

El diagnóstico diferencial de la fibrosis pulmonar idiopática es muy amplio. Por ejemplo, el IFN- α puede también causarla¹⁷.

Alteración de las glándulas salivales y lagrimales

Alrededor del 10% de pacientes con infección por el VHC tienen xerostomía o xeroftalmía, similares a las que ocurren en el síndrome de Sjögren, aunque generalmente de

menor intensidad. Afecta más a las mujeres. Con frecuencia existe crioglobulinemia, y los anticuerpos que típicamente aparecen en el síndrome de Sjögren, como anti-Ro, anti-La, etc., no están presentes.

Se desconoce la patogenia de este proceso¹⁸. Anatomopatológicamente se caracteriza por una capilaritis linfocitaria de ambas glándulas, quizá provocada por el propio VHC, que conduce a la atrofia de las glándulas. Sin embargo, no existe inflamación de los conductos de las glándulas, como sucede en el síndrome de Sjögren.

Por ahora se desconoce si el tratamiento con IFN y ribavirina poseen alguna eficacia en este proceso¹⁹.

Porfiria cutánea tarda

La porfiria cutánea tarda es la modalidad más común de porfiria, y se debe a la reducción de la actividad de la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa en el hígado. Se trata de una enfermedad hereditaria, autonómica dominante, cuyo desarrollo se ve favorecido por diversos factores como la sobrecarga de hierro, el alcoholismo, diversos fármacos y algunas infecciones. En aproximadamente la mitad de los casos está desencadenada por el VHC, y es particularmente frecuente en los pacientes que tienen cirrosis hepática²⁰.

Entre las manifestaciones clínicas de esta enfermedad destacan la fragilidad cutánea, de modo que fácilmente se producen heridas superficiales y hematomas, y la aparición de vesículas y bullas. Todas estas lesiones son más acusadas en las zonas expuestas al sol. Con el tiempo se producen también pigmentación y despigmentación, hirsutismo y cambios escleroatróficos cutáneos.

En algunos casos se ha observado mejoría de la porfiria cutánea tarda con IFN y ribavirina, pero las flebotomías constituyen el tratamiento más eficaz de esta enfermedad.

Liquen plano

Según algunos estudios, el liquen plano es más frecuente en los pacientes con infección por el VHC que en la población general²¹. Se trata de un trastorno benigno, que se caracteriza por la aparición de pápulas escamosas, violáceas y pruriginosas en las superficies flexoras, y lesiones reticulares blanquecinas en las mucosas y los genitales.

La etiología de esta entidad es incierta, pero parece estar favorecida por diversas infecciones, trastornos inmunológicos, enfermedades neurológicas o estrés psíquico.

Anatomopatológicamente en las lesiones propias de esta enfermedad se observa una degeneración de los queratinocitos y un infiltrado linfocitario e histiocitario de la dermis superior y a veces de la epidermis.

No está claro si el tratamiento con IFN y ribavirina mejora o no el liquen plano. En algunos casos se ha descrito un empeoramiento de las lesiones con el empleo de IFN³.

Diabetes mellitus

Diversos estudios epidemiológicos han demostrado una prevalencia de diabetes tipos 1 y 2 superior a la de la población general, en los pacientes con infección por el VHC,

especialmente en los que están infectados por el genotipo 2². El desarrollo de diabetes es particularmente frecuente en los sujetos con cirrosis²². No se conoce bien la etiopatogenia, pero se cree que el propio virus podría destruir los islotes pancreáticos. En algunos pacientes también existe resistencia a la insulina. La prevalencia de diabetes también es más alta en los pacientes tratados con IFN, por lo que se especula con la posibilidad de que este fármaco favorezca el desarrollo de anticuerpos contra las células beta de los islotes pancreáticos.

Alteración tiroidea

En pacientes con infección por el VHC se han detectado distintas alteraciones tiroideas, entre las que figura la presencia de anticuerpos antitiroideos (antimicrosomales, antiperoxidasa y antitiroglobulina), en porcentajes de pacientes probablemente superiores a los de la población general. Estos anticuerpos se detectan con más frecuencia en las mujeres que en los varones. Presumiblemente su presencia se debe a la estimulación crónica de los tejidos linfáticos que provoca el VHC.

Por otra parte, el interferón puede inducir el desarrollo de tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves e hipotiroidismo. Los pacientes con títulos altos de anticuerpos antitiroideos parecen tener un mayor riesgo de desarrollar estos procesos, al recibir IFN²³.

Otras manifestaciones

En la tabla 1 aparecen otras manifestaciones clínicas, cuya asociación con la infección por el VHC no se halla bien establecida²⁴.

Además de los señalados en otros apartados, otros autoanticuerpos, como los antinucleares o los antimúsculo liso,

también son más frecuentes en los pacientes con infección por el VHC que en la población general^{2,3}. Por ello se ha especulado con la posibilidad de que el VHC esté involucrado en la etiología de diversas enfermedades autoinmunes sistémicas, como el síndrome de Sjögren clásico, el lupus eritematoso sistémico, las vasculitis sistémicas, la artritis reumatoide y las miopatías inflamatorias, sin embargo, no existen por ahora datos concluyentes al respecto²⁵.

Bibliografía

1. Flamm SL. Chronic hepatitis C virus infection. *JAMA* 2003;289:2413-7.
2. Nocente R, Ceccanti M, Bertazzoni G, Cammarota G, Silveri NG, Gasbarri G. HCV infection and extrahepatic manifestations. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1149-54.
3. Mayo MJ. Extrahepatic manifestations of hepatitis C infection. *Am J Med Sci* 2003;325:135-48.
4. Yoho RA, Cruz LL, Mazaheri R, Cruz AT. Hepatitis C: a review. *Plast Reconstr Surg* 2003;112:597-605.
5. Paydas S, Kilic B, Yavuz S, Disel U, Tanriverdi K, Sahin B, et al. Anti-HCV and HCV-RNA prevalence and clinical correlations in cases with non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Hematol* 2003;74:89-93.
6. Mazza C, Zorat F, Comar C, Nascimben F, Bianchini D, Baracetti S, et al. Interferon plus ribavirin in patients with hepatitis C virus positive mixed cryoglobulinemia resistant to interferon. *J Rheumatol* 2003;30:1775-81.
7. Sabry AA, Sobh MA, Sheeashaa HA, Kudesia G, Wild G, Fox S, et al. Effect of combination therapy (ribavirin and interferon) in HCV-related glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1924-30.
8. Hausfater P, Cacoub P, Assogba U, Lebon P, Piette JC. Plasma exchange and interferon-alpha pharmacokinetics in patients with hepatitis C virus-associated systemic vasculitis. *Nephron* 2002;91:627-30.
9. Mohammed K, Rehman HU. Cryoglobulinaemia. *Acta Med Austriaca* 2003;30:65-8.
10. Dispenzieri A. Symptomatic cryoglobulinemia. *Curr Treat Options Oncol* 2000;1:105-18.
11. Myers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: An update. *Am J Kidney Dis* 2003;42:631-57.
12. Sabry AA, Sobh MA, Sheeashaa HA, Kudesia G, Wild G, Fox S, et al. Effect of combination therapy (ribavirin and interferon) in HCV-related glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1924-30.
13. Pockros PJ, Duchini A, McMillan R, Nyberg LM, McHutchison J, Viernes E. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2040-5.
14. Sakuraya M, Murakami H, Uchiumi H, Hatsumi N, Akiba T, Yokohama A, et al. Steroid-refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura associated with hepatitis C virus infection. *Eur J Haematol* 2002;68:49-53.
15. Yuste JR, Prieto J. Anticardiolipin antibodies in chronic viral hepatitis. Do they have clinical consequences? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:717-9.
16. Manganelli P, Salaffi F, Pesci A. Virus dell'epatite C e fibrosi polmonare. *Recenti Prog Med* 2002;93:322-6.
17. Abi-Nassif S, Mark EJ, Fogel RB, Hallisey RK Jr. Pegylated interferon and ribavirin-induced interstitial pneumonitis with ARDS. *Chest* 2003;124:406-10.
18. Ohoka S, Tanaka Y, Amako Y, Kohara M, Ishidate K, Watanabe M, et al. Sialadenitis in patients with chronic hepatitis C is not directly related to hepatitis C virus. *Hepatol Res* 2003;27:23-9.
19. Vassilopoulos D, Calabrese LH. Rheumatic manifestations of hepatitis C infection. *Curr Rheumatol Rep* 2003;5:200-4.
20. Gisbert JP, Garcia-Buey L, María Pajares J, Moreno-Otero R. Prevalence of hepatitis C virus infection in porphyria cutanea tarda: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2003;39:620-7.
21. Kurokawa M, Hidaka T, Sasaki H, Nishikata I, Morishita K, Setoyama M. Analysis of hepatitis C virus (HCV) RNA in the lesions of lichen planus in patients with chronic hepatitis C: detection of anti-genomic- as well as genomic-strand HCV RNAs in lichen planus lesions. *J Dermatol Sci* 2003;32:65-70.
22. Arao M, Murase K, Kusakabe A, Yoshioka K, Fukuzawa Y, Ishikawa T, et al. Prevalence of diabetes mellitus in Japanese patients infected chronically with hepatitis C virus. *J Gastroenterol* 2003;38:355-60.
23. Mazziotti G, Sorvillo F, Stornaiuolo G, Rotondi M, Morisco F, Ruberto M, et al. Temporal relationship between the appearance of thyroid autoantibodies and development of destructive thyroiditis in patients undergoing treatment with two different type-I interferons for HCV-related chronic hepatitis: a prospective study. *J Endocrinol Invest* 2002;25:624-30.
24. Kozanoglu E, Canatoglu A, Abayli B, Colakoglu S, Goncu K. Fibromyalgia syndrome in patients with hepatitis C infection. *Rheumatol Int* 2003;23:248-51.
25. Perlemuter G, Cacoub P, Sbai A, Hausfater P, Thibault V, Le TH, et al. Hepatitis C virus infection in systemic lupus erythematosus: a case-control study. *J Rheumatol* 2003;30:1473-8.

TABLA 1. Manifestaciones extrahepáticas de la infección por el virus de la hepatitis C

Crioglobulinemia mixta*
Alteración de las glándulas salivales y lagrimales*
Glomerulonefritis membranoproliferativa*
Glomerulonefritis membranosa
Glomerulosclerosis segmentaria y focal
Linfomas no hodgkinianos
Púrpura trombocitopénica
Síndrome antifosfolípido
Porfiria cutánea tarda
Diabetes mellitus
Fibrosis pulmonar idiopática**
Liquen plano**
Vitiligo**
Alteración tiroidea**
Poliarteritis nudosa y otras vasculitis**
Fibromialgia**
Queratitis ulcerativa de Mooren**
Retinopatía**

*Enfermedades de mayor prevalencia.

**No existe certeza absoluta de que estas enfermedades sean más frecuentes en los pacientes con infección por el VHC que en la población general.