

El Residente

## INVESTIGACIÓN - ORIGINAL

# Manifestaciones clínicas reumáticas y marcadores de autoinmunidad en pacientes con infección por virus de hepatitis C

Joaquín Rojo,\* Xóchitl Trujillo,\* G Bellaney Cepeda,\*\* Eréndira L Chávez,\*\*\* Paulina Barroso,\*\* Gregorio Olague,\*\*\*\* Susana Ornelas,\*\*\*\* Arnulfo Nava,\*\*\*\*\*,\*\* J Iván Gámez-Nava,\*\*\*\*\* Mario Salazar-Páramo\*\*\*\*\*

**RESUMEN. Introducción:** La infección por virus de hepatitis C (VHC) se asocia con un amplio espectro de manifestaciones extrahepáticas, entre las que se incluyen aquellas relacionadas con enfermedades reumáticas sistémicas y autoinmunes. **Objetivo:** Describir las manifestaciones clínicas reumáticas y marcadores de autoinmunidad en pacientes con infección por VHC. **Pacientes y métodos:** Estudio transversal descriptivo. Se evaluaron pacientes con diagnóstico de infección por VHC. Se aplicó un cuestionario con base en los criterios clínicos del Colegio Americano de Reumatología para diagnóstico de artritis reumatoide, lupus y escleroderma. Se utilizó estadística descriptiva y  $\chi^2$  y/o prueba exacta de Fisher. **Resultados:** Se estudiaron 95 pacientes (49 mujeres y 46 hombres). La edad promedio fue de 47.1 años. Los datos clínicos: artralgias y mialgias (55%), alteraciones hematológicas (13%), xeroftalmia (5%), xerostomía (5%), artritis (4%), úlceras orales (4%), fotosensibilidad (3%), eritema malar (2%). Se realizaron 90 pruebas serológicas donde el factor reumatoide se encontró positivo en 15% y anticuerpos antinucleares en 33%. **Conclusiones:** Los resultados sugieren que los síntomas reumáticos y marcadores de autoinmunidad son frecuentes en pacientes con infección por VHC y éstos no debieran ser desestimados en su evaluación.

**Palabras clave:** Infección por virus de hepatitis C, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares, artritis reumatoide, lupus, escleroderma.

**ABSTRACT. Introduction:** Infection with hepatitis C virus (HCV) is associated with a wide spectrum of extrahepatic manifestations which include those related to systemic autoimmune rheumatic diseases. **Objective:** To describe the clinical manifestations of rheumatic and autoimmune markers in patients with HCV infection. **Patients and methods:** Descriptive cross-sectional. We evaluated patients diagnosed with HCV infection. A questionnaire was applied based on clinical criteria of the American College of Rheumatology for the diagnosis of rheumatoid arthritis, lupus and scleroderma. Descriptive statistics were used and  $\chi^2$  and/or

\* Programa de Maestría en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Colima.

\*\* Servicio Social en Investigación en Salud, Facultad de Medicina Universidad Autónoma de Guadalajara.

\*\*\* Programa de Doctorado en Farmacología, CUCS Universidad de Guadalajara.

\*\*\*\* Departamento de Gastroenterología, UMAE HE CMNO IMSS.

\*\*\*\*\* Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica UMAE HE CMNO IMSS.

\*\*\*\*\* División de Investigación en Salud, UMAE HE CMNO IMSS.

\*\*\*\*\* Fisiología, CUCS Universidad de Guadalajara.

Dirección para correspondencia:

Mario Salazar-Páramo

División de Investigación,

UMAE, Hospital de Especialidades, CMNO, IMSS,

Belisario Domínguez 1000, PB. S.L. Col. Independencia,

C.P. 44320 Guadalajara, Jalisco, México

e-mail: msalazpa@hotmail.com; msalazpa@infosel.net.mx

Recibido: 15 de febrero del 2011

Aceptado con modificaciones: 25 de febrero del 2011

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/elresidente>

Fisher's exact test. **Results:** We studied 95 patients (49 women and 46 men). The average age was 47.1 years. Clinical data: arthralgia and myalgia (55%), blood disorders (13%), xerophthalmia (5%), xerostomia (5%), arthritis (4%), oral ulcers (4%), photosensitivity (3%) malar rash (2%). Ninety serologic tests were conducted, of which rheumatoid factor was found positive in 15% and antinuclear antibodies in 33%. **Conclusions:** The results suggest that rheumatic symptoms and autoimmune markers are common in patients with HCV infection and these should not be dismissed in their evaluation.

**Key words:** Infection with hepatitis C virus, rheumatoid factor, antinuclear antibodies, rheumatoid arthritis, lupus, scleroderma.

## Introducción

El VHC fue identificado en 1989 y es la causa mayor de hepatitis crónica postransfusional. La OMS estima que alrededor de 3% de la población mundial y 1 de cada 100 habitantes en México se encuentran infectados con el VHC.<sup>7</sup>

El virus de la hepatitis C (VHC) pertenece al género *Hepacivirus* de la familia *Flaviviridae*.<sup>1</sup> Es un virus esférico, cubierto, compuesto por ácido ribonucleico de sentido positivo, de alrededor de 50 nm de diámetro.<sup>2</sup>

Existen seis genotipos principales de VHC, con al menos 50 subtipos. En el mundo occidental, así como en México, la mayoría de las infecciones son causadas por el genotipo 1. Las infecciones del genotipo 4 son frecuentes en África y el Medio Oriente. Los genotipos 5 y 6 en el Sureste Asiático y en África del Sur. El genotipo 3 en Asia.<sup>6</sup>

La hepatitis por VHC posee algunos aspectos que dificultan la determinación de la prevalencia real de la infección: a) la mayoría de los sujetos infectados tanto en etapa aguda como crónica no presentan sintomatología hasta en etapas avanzadas de la enfermedad, b) el diagnóstico se realiza por exclusión, c) las pruebas serológicas de detección utilizadas no permiten distinguir entre infección aguda, crónica o resuelta.<sup>8,9</sup> El VHC es transmitido por la vía vertical y, principalmente, por vía parenteral, siendo las transfusiones sanguíneas el mayor causante.<sup>10</sup>

Para el diagnóstico de la infección por VHC se cuenta actualmente con dos categorías de pruebas de laboratorio: indirectas, basadas en la detección de anticuerpos contra VHC, y directas, con base a la detección del genoma viral o de componentes de la partícula viral.<sup>11</sup>

La técnica inmunoenzimática detecta anticuerpos dirigidos contra varios antígenos del

VHC con una sensibilidad de 97% y una especificidad de 99%.<sup>12</sup> Pueden indicarse diversas pruebas complementarias (RIBA y LIA-TEK, PCR); se emplean únicamente para confirmar un resultado positivo de anti-VHC en individuos sin factores de riesgo.<sup>13</sup>

La hepatitis C es una enfermedad infecciosa aguda o crónica del hígado. La manifestación principal es la fibrosis hepática progresiva, que conduce a cirrosis y a un incremento en el riesgo de carcinoma hepatocelular.<sup>14</sup> El inicio de la infección por el VHC pasa inadvertido, progresando con lentitud, y en casi todos los pacientes es asintomático. La historia natural de la enfermedad varía de acuerdo con la cantidad de alcohol que se ingiere, la carga viral, el genotipo, la coinfección con otros virus hepatotróficos, como el de la inmunodeficiencia humana, y con la vinculación de otras enfermedades de origen no viral.<sup>15</sup>

La infección crónica es usualmente asintomática durante las dos primeras décadas,<sup>16</sup> hasta que desarrollan cirrosis en cerca del 20% de los pacientes. La posibilidad de evolución a carcinoma hepatocelular es de 2% por año, aunque se desconoce el mecanismo de la hepatocarcinogénesis.<sup>17</sup>

Las manifestaciones extrahepáticas del VHC cubren un amplio espectro que va desde afectación endocrina, hematológica, dermatológica, renal y reumáticas autoinmunes, que presentan síntomas parecidos a lupus eritematoso sistémico (LES), artritis reumatoide (AR), síndrome Sjögren (SS), entre otros.<sup>18-21</sup>

Por otro lado, los pacientes con enfermedades del tejido conjuntivo tienen un aumento en la susceptibilidad a las infecciones debido a la inmunosupresión causada por la enfermedad misma y los medicamentos usados en su tratamiento.<sup>22</sup> Los mecanismos fisiopatológicos de los desórdenes autoinmunitarios son aún des-

conocidos y el VHC se ha visto implicado en estos trastornos. El virus no sólo infecta hepatocitos, sino que afecta linfocitos y otras células mononucleares con replicación activa. Además, la infección directa en los tejidos incrementa los mediadores de la inflamación como el factor de necrosis tumoral alfa.<sup>23</sup> En 1990 se realizaron las primeras descripciones de la correlación entre la presencia de infección por VHC con enfermedades autoinmunes sistémicas,<sup>24</sup> destacando la asociación con SS donde se ha encontrado evidencia experimental de una relación causal directa entre el VHC y la infiltración linfocitaria de glándulas salivales y lacrimales.<sup>23</sup> En el LES se ha postulado un papel etiológico o desencadenante de los virus. Se han encontrado anticuerpos anti-DNA, antifosfolípidos y AAN en pacientes con infección crónica por el VHC.<sup>19-22</sup> Respecto a la AR, en los pacientes con infección crónica por VHC se ha demostrado afección articular y FR positivo, pero al parecer, estos pacientes siguen un curso más benigno que aquéllos con AR clásica.<sup>20,26</sup>

Se han descrito casos de pacientes con VHC y manifestaciones vinculadas a la esclerodermia, como: fenómeno de Raynaud, alteraciones cutáneas y fibrosis pulmonar.<sup>20</sup> En México, un reciente estudio cooperativo con España muestra que la infección por hepatitis C en enfermedades reumáticas autoinmunes ocasiona una mayor frecuencia de neoplasias y vasculitis. Estos pacientes tienen, además, alteraciones serológicas con mayores títulos de factor reumatoide (FR) y alta frecuencia de hipocomplementemia.<sup>19</sup>

## Pacientes y métodos

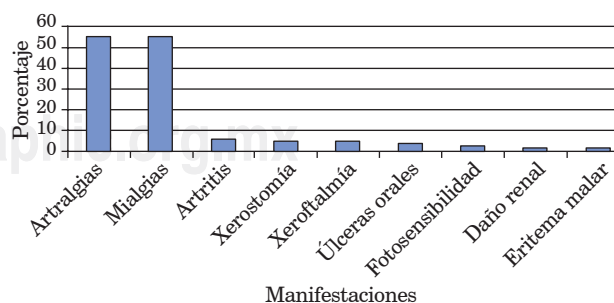
Se realizó un estudio transversal, descriptivo, comprendiendo un periodo entre diciembre 2006 y septiembre 2007, donde se incluyeron los pacientes con infección por VHC atendidos en la Clínica de Hígado del HE CMNO, mediante casos consecutivos y que cumplieron con los criterios de inclusión. Una vez firmada la carta de consentimiento informado se aplicó un cuestionario que incluía aspectos personales patológicos, hereditarios y exploración física dirigida a iden-

tificación de manifestaciones de enfermedades reumáticas autoinmunes (ERA), así como una venopunción para la determinación de anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-ADN nativo, ambos por método de inmunofluorescencia indirecta, en el primero con células HEp-2 (VR 1:80) y en el segundo *C. luciliae* (VR 1:10); anti-Sm, anti-RNP, anti-SSA/Ro, anti-SSB/La, anti-Scl70 por especificidad de autoanticuerpos por ensayo inmunoenzimático y FR mediante inmunonefelometría (VR 20U/mL).

Los datos obtenidos fueron analizados empleando el paquete estadístico SPSS v 8.0. realizándose estadística descriptiva (media, DE, frecuencias y porcentajes) y estadística comparativa usando  $\chi^2$  y/o prueba exacta de Fisher. Se consideró una  $p < 0.05$  como estadísticamente

**Cuadro I.** Características demográficas y antecedentes relevantes en los pacientes con infección por VHC.

Características	Pacientes n = 95 (%)
Edad (años) $\bar{X} \pm DE$	47 $\pm$ 12
Sexo	n (%)
Masculino	49 (52)
Femenino	46 (48)
Historia de transfusiones	54 (62)
Cirugías previas	53 (56)
Alcoholismo	36 (38)
Tabaquismo	36 (38)
Otras toxicomanías	4 (4)



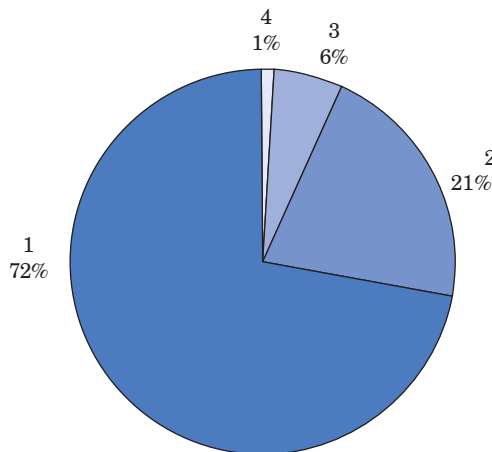
**Figura 1.** Manifestaciones clínicas (reumáticas) entre los pacientes con VHC.

**Cuadro II.** Resultados de pruebas de laboratorio general en pacientes con infección por VHC.

Resultados	Pacientes VHC n = 95
Hemoglobina	14.1 ± 1.6
TGO (U/L)	63.2 ± 33.3
TGP (U/L)	66.8 ± 35.5
GGT (U/L)	112 ± 82
Bilirrubina total	1 ± 0.78
Bilirrubina directa	0.3 ± 0.2
Bilirrubina indirecta	0.6 ± 0.3
Proteínas totales	7.8 ± 0.5
Albumina	3.9 ± 0.47
Globulina	3.8 ± 0.5
F. alcalina	170.8 ± 101.3
DHL (U/L)	454.8 ± 97.1

**Cuadro III.** Manifestaciones clínicas en pacientes VHC de acuerdo a los criterios para AR.

Criterios AR	Pacientes VHC n=95
Rigidez matinal	3
Artritis de 3 o más articulaciones	6
Artritis de las articulaciones de las manos	5
Artritis simétrica	3
Nódulos reumatoides	SR
Factor reumatoide en suero	15
Cambios radiológicos	SR



**Figura 2.** Distribución de los genotipos virales encontrados en el grupo de pacientes infectados por el VHC.

**Cuadro IV.** Manifestaciones clínicas en pacientes VHC de acuerdo a los criterios para LES.

Criterios LES	Pacientes VHC
Eritema malar	2
Lupus discoide	SR
Fotosensibilidad	3
Úlceras orales	4
Artritis	2
Serositis	SR
Afección renal	2
Alteraciones neurológicas	SR
Trastornos hematológicos	13
• Trombocitopenia	10
• Leucopenia	4
Alteraciones inmunológicas	SR
Anticuerpos antinucleares	33

significativa. Se calculó la prevalencia con intervalos de confianza al 95%.

## Resultados

Se incluyeron 95 pacientes con infección crónica por VHC. En el *cuadro I* se muestran características demográficas y antecedentes relevantes del grupo de estudio.

Las manifestaciones clínicas que predominaron en los pacientes incluidos fueron las artro-

**Cuadro V.** Manifestaciones clínicas en pacientes VHC de acuerdo a los criterios para SS.

Criterios SS	Pacientes VHC n = 95
Síntomas oculares	5
Síntomas bucales	5
Signos oculares	1
Histopatología	SR
Afectación de las glándulas salivales	SR
Autoanticuerpos	1

gias y mialgias, generalizadas en el 55% de los pacientes, fotosensibilidad en el 3% y presencia de úlceras orales en el 4%, así como xerostomía y xeroftalmia en el 5% (*Figura 1*).

Los datos de laboratorio relevantes se describen en el *cuadro II*.

De los genotipos virales encontrados en el grupo de pacientes infectados por VHC predomina el tipo 1 en el 72%, seguido del tipo 2 con 21% (*Figura 2*). Con respecto a la terapia antiviral, son tres los fármacos indicados principalmente, donde el interferón pegylado alfa 2 fue indicado en el 87% de los pacientes, seguido por la rivabirina en un 87% y amantadina en el 3%.

Entre las manifestaciones clínicas en el grupo de pacientes infectados por VHC, 6 de ellos presentaron artritis de 3 o más articulaciones; 15% FR positivo y sólo 3 presentaron rigidez matinal y artritis simétrica. Ninguno presentó nódulos reumatoideos; sin embargo, hubo dos pacientes que reunieron los criterios propuestos por el ACR para el diagnóstico de AR (*Cuadro III*).

De acuerdo a los criterios propuestos por el ACR, sólo un paciente reunió los criterios para el diagnóstico de LES; en los pacientes con VHC el 33% presentó AAN positivos y 13 pacientes presentaron trastornos hematológicos (*Cuadro IV*).

De las manifestaciones clínicas y de laboratorios en los pacientes con VHC para el diagnóstico de SS sólo un paciente del sexo femenino reunió los criterios propuestos y predominaron los síntomas oculares y bucales (*Cuadro V*).

## Discusión

Algunos estudios han mostrado una prevalencia del 40 al 70% de manifestaciones extrahepáticas durante el curso de la infección por VHC.<sup>26</sup> La hepatitis C puede ser directamente responsable de la expansión clonal de células B, siendo un mecanismo posible de asociación para las manifestaciones autoinmunes.<sup>26,27</sup>

En este estudio de 95 pacientes con infección por VHC, las manifestaciones clínicas reumáti-

cas más frecuentes fueron artralgias (55%), siendo mayor a lo reportado por al-Awadhi (35%), Cacoub (19%), Buskila (9%).<sup>26,27</sup>

La presencia de AAN y FR fue de 33 y 15% respectivamente, siendo ésta menor a reportes anteriores que oscilan entre 41 y 65%.<sup>22,27-29</sup>

Entre los factores de riesgo, el antecedente de transfusión sanguínea tuvo mayor predominio, con un 62%, coincidiendo con las publicaciones.<sup>27-29</sup>

De los genotipos virales, el tipo 1 fue el de mayor prevalencia con un 72%, siendo éste muy similar a otras publicaciones.<sup>30</sup>

Clínicamente, esta afección autoinmunitaria, en relación con el VHC, en ocasiones puede ser la condición que lleve finalmente al diagnóstico de infección por VHC, debido a la escasa traducción clínica o biológica que habitualmente se observa en este tipo de pacientes, con viremia en ausencia de datos de afección hepática.<sup>31</sup>

Sin embargo, con respecto a la formación de autoanticuerpos y de las manifestaciones clínicas se requieren más estudios para establecer el vínculo entre la infección por VHC y la autoinmunidad con mayor precisión.

## Conclusiones

Los síntomas reumáticos y marcadores de autoinmunidad son frecuentes en pacientes con infección por VHC. Estos marcadores, en conjunto con la presencia de autoanticuerpos, se muestran más elevados en relación a FR, AAN y PCR, no siendo así las pruebas serológicas en busca de anti-DNA y anticuerpos extraíbles del núcleo celular donde la prevalencia es similar a la población general. Considerando lo anterior, las manifestaciones reumáticas no debieran ser desestimadas en este tipo de pacientes y por tanto mantener estudios de seguimiento que evalúen la progresión de la hepatitis a la cronicidad en busca de las manifestaciones clínicas y presencia de autoanticuerpos de las enfermedades reumáticas presentes.



## Bibliografía

1. Simons JN, Leary TP, Dawson GJ. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nat Med* 1995; 1: 564-569.
2. Shimizu YK, Feinstone SM, Kohara M. Hepatitis C virus detection of intracellular virus particles by electron microscopy. *Hepatology* 1996; 23: 205-209.
3. Grakoui A, Wychawski C, Lin C. Expression and identification of hepatitis C virus polyprotein cleavage products. *J Virol* 1993; 67: 1385-1395.
4. Lin C, Lindenbach BD, Pragai BM. Processing in the hepatitis C virus E2-NS2 region: identification of p7 and two distinct E2 specific products with different C termini. *J Virol* 1996; 69: 7461-7471.
5. Pileri P, Vematsu Y, Campagnoli S. Binding of hepatitis C virus to CD81. *Science* 1998; 282: 938-941.
6. Duskeiko GM, Scmilovitz-Weiss H, Brown D. Hepatitis C virus genotypes and investigations of type specific differences in geographic origin and disease. *J Hepatology* 1994; 19: 14-18.
7. Memon MI, Memon MA. Hepatitis C: An epidemiological review. *J Viral Hepat* 2002; 9: 84-100.
8. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341: 556-562.
9. Alter MJ, Hunit YFJ, Armstrong GL. Epidemiology of hepatitis C. Academic Press 2000: 169-183.
10. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C in the West. *Sem Liv Dis* 1995; 15: 5-14.
11. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virologic test. Management of hepatitis C. Consensus Development Conference Update.
12. Aach RD, Stevens CE. Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first and second generation assay. *N Engl J Med* 1991; 325: 1325-1329.
13. Findor JA, Frider B. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus by second generation enzyme immunoassay in hemodialysis units. Proceedings of the International Symposium on Viral Hepatitis And Liver Disease. Tokyo 1993: 228.
14. Sakamuro D, Furukawa T, Takegami T. Hepatitis C virus non structural protein NS3 transforms NIH 3T3 cells. *J Virol* 1995; 69: 3893-3896.
15. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 35-46.
16. Fattovich G. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-472.
17. Tran A, Quaranta JF, Benzaken S. High prevalence of thyroid autoantibodies in a prospective series of patients with chronic hepatitis C before interferon therapy. *Hepatology* 1993; 18: 253-257.
18. Ramos-Casals, Front J, Ingelmo M. Prevalencia y significado clínico por el virus de la hepatitis C en las enfermedades autoinmunitarias sistémicas. *Med Clin (Barc)* 2001; 116: 701-709.
19. Barbosa VS, daSilva NA, Martins RMB. Hepatitis C virus seroprevalence and genotypes in patients with diffuse connective tissue diseases and spondyloarthropathies. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 801-805.
20. García-Carrasco M, Ramos M. Hepatitis C virus infection in primary Sjögren's arthritis: prevalence and clinical significance in a serie of 90 patients. *Ann Rheum Dis* 1997; 56: 173-175.
21. Hahn BH. Lupus eritematoso sistémico 2002; 2247-2254.
22. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, Cohen P. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 47-56.
23. Hahn JA, Page-Shafer K. Hepatitis C virus infection and leedle exchange use among young injection drug users in San Francisco. *Hepatology* 2001; 34: 180-187.
24. Arnet FC, Edworthy SM, Bloch DA. The American rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arth Rheum* 1998; 31: 315-324.
25. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. *Arthritis Rheum* 2000; 42: 2204-2212.
26. 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.
27. Ramos Casals M, Loustaud-Ratti V. Sjögren syndrome associated with hepatitis C. *Medicine (Baltimore)* 2005; 84: 81-89.
28. Bayraktar Y, Bayraktar M, Gurakar A. A comparison of the prevalence of autoantibodies in individual with chronic hepatitis C and those with autoimmune hepatitis: the role of interferon in the development of autoimmune disease. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 417-25.
29. Jablonska J, Zabek J, Kozłowska J. Immunological disorders in patients with chronic viral hepatitis type C. *Przegl Epidemiol* 2001; 55: 459-64.
30. Dehesa VM, Núñez NR. Epidemiology of hepatitis virus B and C. *Arch Med Res* 2007; 38: 606-11.
31. Ramos CM. Manifestaciones extrahepáticas en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C. *Reumatol Clin* 2009; 5: 71-75.