

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

Ximena Hormaza

RESUMEN

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es una epidemia mundial importante, causada por un virus RNA que produce tres tipos de péptidos que lo conforman y garantizan su variabilidad. La forma principal de adquisición es a través del uso de drogas endovenosas ilícitas. Sus manifestaciones son hepáticas y extrahepáticas. Las cutáneas hacen parte de las extrahepáticas y, aunque frecuentes, son poco detectadas. Estas señales de infección por el VHC se pueden clasificar en asociaciones demostradas, asociaciones probables, asociaciones con casos esporádicos, y asociación con el tratamiento para VHC.

Palabras clave: hepatitis C, manifestaciones cutáneas por virus de la hepatitis C.

INTRODUCCIÓN

La hepatitis C, enfermedad producida por un virus RNA, ha adquirido importancia en los últimos diez años a causa del alto número de casos reportados a nivel mundial, que supera en cinco veces enfermedades como el sida, la posible asociación con enfermedad crónica y la transformación a enfermedad maligna hepática.

Esta enfermedad, que puede pasar desapercibida en un gran porcentaje de casos, o dar manifestaciones en órganos como la piel, el riñón o el sistema nervioso, ha sido objeto en los últimos años de muchas publicaciones que proponen su asociación con manifestaciones cutáneas. Esto hace importante la revisión por parte de los dermatólogos de las características epidemiológicas y patológicas de su infección y el conocimiento de sus terapias.

HISTORIA

Desde la época de Hipócrates existen escritos sobre la hepatitis, describiéndola como la aparición de ictericia y síntomas vagos generales. En 1943 se hace la primera asociación entre la aparición de ictericia y una transfusión meses antes.¹ En 1965 el doctor Blumberg encuentra el antígeno australiano, dos años más tarde se hace la asociación directa de este antígeno con la hepatitis B, y recibe por este descubrimiento el premio Nobel de medicina en 1976. Saúl Krugman, en 1967, reconoce la asociación entre la hepatitis y un agente viral, y el doctor Feinstone, en 1973, descubre el segundo virus de hepatitis que se denomina el virus de la hepatitis A. En los años ochenta Bradwell y colaboradores encuentran, en estudios experimentales, chimpancés que mostraban signos de infección después de la inoculación de un agente viral No A – No B, y describen el virus que actualmente es llamado virus de la hepatitis C, que en 1989 abre la puerta a las investigaciones en biología molecular, y es clonado y replicado mediante la técnica del DNA recombinante por el grupo del doctor Choo y colaboradores.²⁻⁵

EL VIRUS

Estructura

Es uno de los agentes virales de mayor tamaño, con unos 50 nm aproximadamente, compuesto por una cadena única de RNA en una nucleocapside o core, rodeada por una envoltura que contiene unas espigas o botones en su exterior.³

En detalle, el RNA viral tiene una secuencia 5' y 3' que codifica una proteína de 3.300 aminoácidos; esta proteína en las células infectadas es desdoblada por enzimas tipo proteasas virales y del huésped, para producir los 10 polipéptidos que desempeñan una función importante para el virus y conforman su estructura fundamental:

Péptidos de la nucleocapside, se caracterizan por tener una secuencia muy conservada.

Ximena Hormaza, RII Dermatología Universidad del Valle. Tels.: 556 0233 - 554 0815. Fax: 558 5412, Cali, Colombia. E-mail: xih@telest.com

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

Péptidos de la envoltura, que son denominados E1 y E2.

Péptidos no estructurales, denominados NS1, NS3, NS4, NS4b, NS5a, NS5b.

La proteína E2 contiene las llamadas regiones hipervariables: HVR1 y HVR2, sitios de alto recambio de aminoácidos, importantes por la diferenciación entre las cepas en genotipos, tipos y subtipos. En E2 también se encuentra el CD81 que funciona como receptor celular o co-receptor del virus. Se ha encontrado cómo la zona HVR1 se expresa en la superficie del virión presentando una alta variabilidad, adjudicándose a esta propiedad la posibilidad de hacer al virus indetectable por los anticuerpos oportunamente.³

Los péptidos no estructurales son vitales en el proceso de replicación viral; en estas zonas se codifican polimerasas, replicasas y helicasas.³ La RNA-polimerasa viral es la encargada del proceso de replicación viral continua, produce los llamados “errores irreparables” en la secuencia de nucleótidos que no puede corregir, dando una alta tasa de sustituciones que pueden matar el virus, disminuir su capacidad de replicación, hacerlo susceptible al mecanismo inmune o hacerlo inmune a los mecanismos de defensa del huésped.

Ciclo del virus

Este virus, no cultivable pero cuya infección es reproducible en chimpancés, tiene como células blanco al hepatocito y posiblemente los linfocitos B; su replicación es muy intensa, con un cálculo de 10 trillones de partículas virales por día. Esta replicación se hace a través de su RNA polimerasa dependiente de RNA, la cual carece de sistemas de corrección que lo llevan a evolucionar hacia diversas cuasiespecies en su infección; esta variación genómica es uno de los mecanismos del HCV para evadir el control inmune del huésped.⁵

Se encuentra en niveles bajos en fluidos genitales y puede ser recuperado en saliva, aunque su transmisión por esta vía no parece ser eficaz.³

El virus se adhiere a la membrana de su célula blanco, se engloba en una vesícula, posteriormente inicia el proceso de transcripción proteica y replicación, y al final son liberados millares de partículas virales o viriones.

CLASIFICACIÓN

La clasificación más aceptada es la propuesta por Simmonds, que agrupa genotipos y subtipos.⁷ El predominio de

éstos, según algunas áreas geográficas específicas, se presenta en el Cuadro 1.

PATOGENIA

Las viremias por el VHC se caracterizan por presentar fibrosis e inflamación hepática, en donde se ha observado una acción inmune que depende de los linfocitos citotóxicos y las células T ayudadoras. Esta respuesta de los linfocitos T citotóxicos es la responsable de contener la viremia y la evolución genética del virus, y del daño producido por las citoquinas en el hígado.

Los estudios más recientes han hecho evidente que muchas de las manifestaciones están asociadas con fenómenos autoinmunes que liberan autoanticuerpos anticitoplasma del neutrófilo, anticuerpo antineutrófilo citoplásmico (AN-CAS), antidihidrolipoamido-deshidrogenasa o anti E3 y factor reumatoideo en porcentajes altos.^{3,8}

También se encuentran anticuerpos contra músculo liso, y se ha descrito un compromiso hepático autoinmune típico asociado con HLA-DR4.⁹

Las respuestas linfoproliferativas que se observan con la infección por el VHC pueden estar relacionadas con la posibilidad de replicación del virus en las células linfoides, con una mediación inmune importante que produce proliferación de colonias de linfocitos policlonales y monoclonales.³

A pesar de las posibles asociaciones múltiples con la infección por VHC, los aspectos patogénicos permanecen inciertos en algunos casos. También se ha propuesto la participación de complejos inmunes y linfocitos T específicos depositados en piel, riñón y otros órganos.³

Cuadro 1		
Genotipo	Subtipos	Distribución
1	a - b- c	USA, Europa Occidental
2	a- b – c	Amplia USA Europa Occidental
3	a- b	USA, Europa Occidental India, Pakistán, Australia
4		Egipto África Media
5		Sudáfrica
6		Asia Hong Kong

Modificado de: Bonkovsky H, Mehta S. J Am Acad Dermatol 2001; 44:159-179.

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

EPIDEMIOLOGÍA

Una infección que agrupa cinco veces más casos que los de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), y se calcula en 175 millones de personas infectadas en el mundo, puede considerarse una epidemia en todas sus dimensiones. Existe una distribución de acuerdo con la prevalencia que diferencia las zonas geográficas como endémicas, donde están incluidos Japón y Europa Oriental, con una prevalencia del 2 al 3%; de prevalencia media, con un 0.5 a 2.0%, que comprende USA, Europa Occidental y Sur; y de prevalencia baja con menos del 0.5%, donde están Canadá, Australia y norte de Europa.^{3,10} Según el estudio NHANES II (Tercer Estudio Nacional de Nutrición y Salud), la prevalencia en USA se calcula en un 1.8% de la población, para un estimado de 3.9 millones de personas que han adquirido la enfermedad. En nuestro país existen estudios en grupos de riesgo, como trasplantados, dializados y trabajadoras sexuales, que muestran diversidad en la prevalencia que va desde 0.97% a 42%.¹² En un estudio en donantes voluntarios de sangre se encontró una prevalencia de 0.45%.¹³ Los datos en Colombia hacen pensar que la infección por VHC es de importancia, pero no existe un estudio poblacional que pueda determinar la prevalencia y los factores de riesgo en nuestro país.¹²⁻¹⁴

Antes de la implementación de exámenes de rutina para productos sanguíneos la incidencia anual era de un 50 en 100.000, unos 135.000 casos nuevos por año. Después de 1989 la incidencia baja un 80% hasta aproximadamente 28.000 casos nuevos por año.³

En el estudio NHANES II se determinaron unos factores de riesgo para la enfermedad, a saber: uso de drogas ilícitas endovenosas, comportamiento sexual de alto riesgo, pobreza, menos de doce años de educación y el estado civil divorciado o separado.¹¹

MODOS DE TRANSMISIÓN

Se han descrito diversas formas de transmisión de la enfermedad, algunas ampliamente demostradas, otras muy cuestionadas.^{3,10} Las más importantes son:

Transmisión a través de productos sanguíneos

Esta importante vía de transmisión acaparó la atención antes de 1980; un producto sanguíneo positivo para anticuerpos contra VHC (Acs VHC) tiene la posibilidad de infección del 80% para quien recibe la sangre donante contaminada.

Este modo de transmisión fue la causa de infección en un 17% hasta 1980; cuando se implementaron los exámenes de rutina en las transfusiones disminuyó a un 4%.^{15,16}

Pueden presentarse casos con incidencia menor de 1 en 100.000 de transmisión por donantes que no han desarrollado anticuerpos en el momento de la donación, o que el VHC-RNA es negativo por la limitada sensibilidad de la prueba.

Abuso de drogas intravenosas

Con la adopción de mejores técnicas para la evaluación de los donantes de sangre en los años noventa se considera que dos terceras partes de los casos de infección por VHC son por el uso de drogas endovenosas ilícitas. Si bien en nuestro medio existe aún desconocimiento de esta vía de transmisión, se espera que se puedan encontrar cada vez más casos. Generalmente la infección se presenta a los pocos meses del inicio del consumo de la droga endovenosa. Se calcula que a los seis años de consumo de drogas ilícitas vía endovenosa un 90% de los pacientes presentan Acs VHC.¹⁰

Nosocomial

Se deben diferenciar dos aspectos: por un lado las infecciones transmitidas entre pacientes en algunas áreas específicas de hospitales como unidades de hemodiálisis,¹⁷ colonoscopia,¹⁸ quirófanos¹⁹ que han sido sujetos recientemente de nuevos reportes de casos, aunque no muy numerosos, importantes por las implicaciones para los pacientes y las instituciones. Se sabe que recibir diálisis cerca de un paciente infectado con VHC es factor de riesgo,³ aunque no es fácil calcular la magnitud de este riesgo que depende de muchas variables como cantidad de carga viral, coinfecciones, técnicas asépticas, etc. Con la implementación de exámenes de rutina la incidencia de infección por VHC se aproxima a un 0.4%, y es menor en casos de diálisis ambulatoria.³

Por otro lado, entran en este grupo las infecciones al personal de salud por punciones con agujas contaminadas y salpicaduras a conjuntiva, donde se ha calculado una posibilidad de infección entre un 2 a 8%, que depende del tipo de punción, el tipo de aguja y la cantidad del inóculo.^{20,21}

Existen también reportes llamativos de casos de transmisión de personal de salud a pacientes.^{19,22}

Sexual

Se considera baja, aproximadamente un 5%, comparándola con la infección por VIH (10-15%) y el virus de la hepatitis B (VHB) (30%).^{10,23}

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

Cuando existe coinfección con VIH, es decir, cuando el compañero es además VIH positivo, la prevalencia aumenta a un 9.2% en su pareja. Otro factor que está relacionado es la severidad de la infección; en un estudio en pacientes con enfermedad hepática crónica severa, sus contactos fueron positivos en un 15%.¹⁰

Vertical

El riesgo de transmisión madre a hijo es bajo y depende de varios aspectos, como el estado físico y la sintomatología, la carga viral y la coinfección por VIH.

En un estudio en Japón, 6% de hijos de madres con Acs VHC positivos resultaron positivos, mientras que si VHC-RNA era positivo el valor ascendió a un 10%. Cuando la carga viral era menor de 10^5 copias/ml el riesgo era muy bajo. Se observa cómo la coinfección con VIH aumenta la prevalencia a un 18% para VHC. La cesárea no demuestra disminuir la posibilidad de transmisión como ocurre con la hepatitis B.²⁴ La lactancia no es una forma usual de transmisión, pero la carga viral alta puede aumentar el riesgo; el Centro de Control de Enfermedades (CDC) de Atlanta no contraindica la lactancia.³

CURSO NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Tiene dos formas de presentación: aguda y crónica.

La forma aguda en la mayoría de los casos cursa asintomática; si aparecen síntomas, éstos son inespecíficos como debilidad, anorexia, fatiga e ictericia. Las manifestaciones suelen aparecer 7 a 8 semanas después de la exposición, con un rango de hasta 26 semanas. Un 40% de los pacientes con cuadro agudo tiene síntomas que pueden ser similares a otras formas de hepatitis, por lo tanto, se requieren pruebas confirmatorias.³

La forma crónica se desarrolla en un 75% de los casos, con aminotransferasas (ALT) elevadas por lo menos durante seis meses, aunque algunos pueden mostrar niveles de ALT normales y VHC-RNA positivo en suero y biopsia, con fibrosis hepática típica de la infección. Una vez la infección crónica se ha establecido, la curación espontánea es muy rara.³

Para que una infección se torne crónica entran a jugar algunos factores como la forma de adquisición de la infección, el genotipo viral y la respuesta del huésped. La forma de adquisición de la enfermedad va de acuerdo con el tamaño del inóculo. Se calcula que el 23% de las infecciones

crónicas fueron producidas por transfusiones y el 7% por drogas.²⁵ En relación con el genotipo, en un estudio en Italia el 92% de las infecciones crónicas tenían genotipo 1b. Un análisis multivariado demostró que este genotipo 1b tiene 14.4 más veces la posibilidad de desarrollar la forma crónica de la enfermedad.^{3,26} En cuanto a la respuesta del huésped, varios estudios indican que una respuesta intensa de anticuerpos y células T favorece en mayor medida la resolución espontánea.²⁷

De los pacientes con enfermedad crónica, entre un 8% y un 46% desarrollan cirrosis; y de este grupo, 11% a 19% aproximadamente desarrollan carcinoma hepatocelular.³

Los factores para desarrollar con mayor probabilidad carcinoma hepatocelular son: cirrosis, enfermedad de larga duración, aumento de bilirrubinas, adquisición por transfusión y consumo de alcohol.³

Los métodos de diagnóstico se diferencian en: serológicos para medir niveles de anticuerpos, y moleculares que determinan las partículas virales.

Las pruebas serológicas detectan anticuerpos contra el core y proteínas no estructurales cuando la infección lleva entre 4 a 10 semanas de transmisión. Puede haber falsos positivos en personas sin factores de riesgo, donantes de sangre y personal de salud. Los falsos negativos se encuentran en personas con compromiso inmune como VIH positivos, falla renal y en casos asociados con crioglobulinemia mixta.¹⁰

Las pruebas de detección molecular de partículas virales cualitativas se basan en la técnica PCR, detectan 100 copias/ml, son las pruebas de elección para confirmación y respuesta a tratamientos, y deben ser usadas en pacientes con resultados de anticuerpos negativos pero con alta sospecha clínica de la infección.¹⁰ Las pruebas de carga viral son usadas en el seguimiento de las terapias. Debe tenerse en cuenta que existen diferentes técnicas, y que el rango de detección varía con la prueba utilizada.

Los niveles de alanina-aminotransferasa, aunque inespecíficos, son importantes para monitorear infección y medir la eficacia de la terapia, aunque en algunos casos sus valores pueden ser normales y su normalización no indica siempre desaparición del virus.¹⁰

La biopsia hepática sirve para determinar la actividad de la enfermedad, como factor predictor de pronóstico y de progresión de la enfermedad, y es recomendada para el manejo inicial, pero no es mandatoria.

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS DE LA INFECCIÓN POR VHC

Las manifestaciones extrahepáticas (Cuadro 2) pueden presentarse hasta en un 45% de los pacientes y suelen dividirse en tres, de acuerdo con su mecanismo patogénico: las relacionadas con depósitos y producción de inmunoglobulinas y células B, las autoinmunes y las de etiología no aclarada.

En esta revisión se hará énfasis en las manifestaciones cutáneas de la infección por el VHC. Estas manifestaciones pueden ser la expresión de cualquiera de los tres mecanis-

mos antes mencionados; son a menudo los primeros signos de infección y los dermatólogos debemos conocerlas para realizar diagnóstico y manejo temprano, por el alto potencial hepatotóxico de la enfermedad.

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Las manifestaciones cutáneas producidas por la infección por VHC se pueden diferenciar en: demostradas, probables, aquellas en donde se ha documentado asociación en casos aislados y esporádicos y, por último, las reacciones dermatológicas a la terapia (Cuadro 3).

Cuadro 2
Mecanismos, órganos y enfermedades asociadas con la infección por VHC

Mecanismo patogénico	Órgano o sistema	Enfermedad
Depósito o producción de inmunoglobulinas o células	Hematopoyético	Linfoma de células B Síndrome MALT* Plasmocitoma Síndrome antifosfolípido Glomerulonefritis Crioglobulinemia Vasculitis leucocitoclástica Linfoma de células B cutáneo primario ²⁸
	Renal Cutáneo	
Autoinmune	Hematopoyético Ocular Glándulas y tiroides	Púrpura trombocitopénica Úlcera corneal de Moren Tiroiditis Sialadenitis Liquen plano Prurigo nodular de Hyde Vitiligo Síndrome de Behcet Encanecimiento
	Cutáneo	
Mecanismo no aclarado	Cutáneo	Porfiria cutánea tarda

* Tumores gastrointestinales linfoides asociados con mucosas.

Modificado de: Bonkvisky H, Mehta S. J Am Acad Dermatol 2001; 44:159-179.

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

En muchas de ellas el mecanismo patogénico implicado no está aún dilucidado, por lo tanto, no se enuncian en el Cuadro 2.

Cuadro 3 Manifestaciones dermatológicas del VHC	
Asociaciones demostradas	
Crioglobulinemia mixta ^{29,30} Porfiria cutánea tarda	
Asociaciones probables ^{3,10}	
Liquen plano Poliarteritis nodosa Prurito Eritema necrolítico acral	
Asociación con casos esporádicos	
Urticaria crónica Eritema multiforme (recurrente) Pioderma gangrenoso Poroqueratosis Vasculitis nodular Prurigo nodular de Hyde Púrpura palpable Síndrome de dedos rojos Uñas de Terry Vitiligo Alopecia areata Eritema discrómico perstans	
Asociadas con el tratamiento para VHC¹⁰	
Reacción local Manifestaciones de sarcoidosis Erupción maculopapular o liquenoide Activación de psoriasis Alopecia transitoria Xerosis Hiperhidrosis Fotosensibilidad Necrólisis epidérmica tóxica	

Asociaciones demostradas

Crioglobulinemia mixta esencial

Fue descrita en 1966, predomina en áreas del Mediterráneo y es poco vista en nuestro medio, por no llamarla exótica. Se caracteriza por ser una vasculitis sistémica, con una tríada compuesta por púrpura inflamatoria palpable de predominio en extremidades, artralgias en un 50 a 80% de los pacientes y debilidad o astenia.¹⁰

El aspecto más llamativo es la presencia de crioglobulinas, que son inmunoglobulinas séricas que se precipitan con temperatura menor de 37°C.

La asociación con VHC se calcula en un 80 a 90%; esta asociación alta se ha confirmado por la presencia de anticuerpos contra VHC y VHC-RNA en el crioprecipitado.³⁰

Se han propuesto como causas dos hipótesis: una que incluye procesos linfoproliferativos de células T monoclonales, y la otra más asociada con la infección por VHC y la estimulación crónica del sistema inmune con formación de complejos inmunes IgG unidos al VHC.³¹

Las crioglobulinemias se clasifican como tipo I, tipo II y tipo III, de acuerdo con la composición monoclonal o policlonal de IgG e IgM y con la presencia de factor reumatoideo. La variedad tipo II es la más asociada con infección por VHC.³¹

El éxito entre un 42 a 73% con el tratamiento corrobora la asociación patogénica. El tratamiento de elección es el interferón alfa, con unos factores predictores de respuesta que son: el sexo masculino, el genotipo y la existencia de síntomas; también se ha usado la ribavirina o una mezcla de interferón alfa más ribavirina.

Porfiria cutánea tarda (PCT)

Es la más común de las porfirias; está dentro de las consideradas del grupo de las esporádicas, diferente de las transmitidas por herencia autosómica dominante. Se caracteriza por un brote con ampollas y vesículas en la parte dorsal de las manos, además con hipertrichosis, cambios pigmentarios, fragilidad capilar, escleredema, y calcificaciones distróficas con ulceración, cicatrices y alopecia. Compromete de forma predominante a hombres de edad media, sobre todo a aquéllos con consumo de licor, estrógenos, sobrecarga de hierro o la asociación con VHC.³²

En esta forma esporádica existe compromiso innato del 50% de la actividad de la enzima uroporfirinógeno decar-

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

boxilasa en el hígado, y la infección por VHC es un elemento importante que desencadena la enfermedad que ya existe de base, pero que requiere lo que podría llamarse un disparador. Se cree que el VHC produce un aumento en el estrés oxidativo del hepatocito mayor que en otras hepatitis, que ejerce el efecto disparador de la PCT.

Otra posibilidad es que la infección crónica por VHC aumente autoanticuerpos que inhiben la uroporfirinógeno decarboxilasa.

Existen países como España, Francia e Italia en donde la PCT está asociada con infección crónica por VHC en un 70 a 90% y en otros países como Australia la asociación es de un 20%.

En el plasma se presenta elevación de las uroporfirinas y las heptacarboxilporfirinas, hay incremento moderado de las coproporfirinas en heces, y aumento discreto de ácido 5 aminolevulínico en orina.

Asociación probable con el VHC

En este grupo se encuentran cuatro patologías de la piel, de las cuales en los últimos años se han publicado múltiples estudios, pero cuyos resultados han sido contradictorios, existiendo aún controversia que no permite hacer conclusiones al respecto.

Liquen plano (LP)

En la enfermedad crónica por VHC se ha sugerido mayor incidencia de liquen plano, pero existe variabilidad entre los diferentes estudios. Se han producido avances importantes en la investigación de esta asociación; un estudio reciente encuentra RNA-VHC en queratinocitos de lesiones de LP.³³

En áreas geográficas como Francia se muestra una tasa de infección por VHC en LP del 4% y en áreas como Japón alcanza un 62%. Es probable que cuando la prevalencia aumenta en una población la frecuencia de asociación con LP aumenta, según lo anota Olalquiaga.³⁴

Se ha podido observar en las revisiones de la literatura que existe un mayor número de estudios que asocian al VHC con el LP oral más que con LP plano cutáneo, pero estos estudios tampoco son concluyentes.

La etiología del LP permanece incierta, aunque existen muchas hipótesis que comprometen la respuesta inmune celular como factor desencadenante y la presencia de au-

toanticuerpos circulantes como mecanismo de activación de la citotoxicidad.

Mignona M. y colaboradores compararon pacientes con LP oral y pacientes sin enfermedad dermatológica, y encontraron en el primer grupo anticuerpos para VHC positivos en un 29%, comparado con el segundo grupo que era un 3%, encontrándose significancia estadística en los distintos grupos.³⁵

Se sabe que el LP oral tiene descritas varias presentaciones: erosiva o ulcerada, reticulada y en placas; de acuerdo con esto, un estudio encontró que la forma reticular estaba más asociada con infección por VHC que la forma en placas, y no existían diferencias entre la forma erosiva y la atrófica. En conclusión, la controversia entre la asociación de infección por VHC y LP persiste.

Poliarteritis nodosa (PAN)

Esta es una enfermedad que tiene compromiso de piel en un 10 a 20% de los casos, caracterizada por púrpura que progresa a úlceras y gangrena, nódulos dolorosos, livedo reticulares y urticaria o angioedema; también puede comprometer órganos como intestino, riñón y sistema nervioso con infartos y trombosis. La patogénesis es desconocida, aunque se asocia con depósito de complejos inmunes en vasos, especialmente IgM, C3 y antígeno para VHB. Recientemente se ha calculado una prevalencia de anticuerpos para VHC entre un 5 y un 20% en pacientes con esta enfermedad.³⁶

Los tratamientos recomendados son corticoesteroides, ciclofosfamida y plasmaféresis. Algunos estudios muestran respuesta al interferón.³

Prurito

Ha sido reconocida una posible asociación de infección por VHC y prurito. En un estudio en una población japonesa que consultaba por este síntoma, se encontró positividad para anticuerpos de VHC en un 39%, mientras que en los que no manifestaban prurito los Acs VHC eran positivos en un 5%.³⁷ Mientras tanto, otros autores franceses no encuentran ninguna asociación ni necesidad de realizar pruebas de tamizaje en ausencia de factores de riesgo.³⁸

El factor etiopatogénico implicado no es del todo claro, aunque se cree que la fibrosis producida por la infección por VHC produce un grado de colestasis causante del prurito.³⁷

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

Eritema necrolítico acral

Estudios realizados en áreas de prevalencia alta de infección por VHC, como Egipto, identificaron un tipo de eritema necrolítico en pacientes que llamaron eritema necrolítico acral agudo, observado casi de forma exclusiva en pacientes con infección por VHC, cuyas características clínicas eran áreas eritematosas con ampollamiento, sucias, sobre todo en el margen de la lesión. En las exacerbaciones de la enfermedad hepática las ampollas reaparecen y se tornan dolorosas, predominando en el dorso de los pies y en las rodillas.³⁹

Asociación esporádica con el VHC

En este grupo se incluye toda una gama de manifestaciones y enfermedades dermatológicas que se han descrito asociadas con la infección por VHC, pero que no tienen estudios amplios que demuestren dicha relación sino que se trata más de casos aislados.

Urticaria crónica

Existe controversia en esta asociación; algunos estudios encuentran anticuerpos para VHC en el 24% de los casos de urticaria.^{40,41} Estudios prospectivos posteriores no encontraron evidencia que soporte la necesidad de tomar exámenes de rutina para VHC en pacientes con urticaria crónica.⁴²

Linfoma cutáneo primario de células B

Se han reportado casos de Linfoma no Hodgkin de células B cutáneo primario con VHC-RNA positivo en las lesiones cutáneas, sobre todo descrito en áreas del Mediterráneo, pero esto no se replica en países de baja prevalencia de infección por VHC. Los genotipos asociados fueron el 1b y 2c, y la infección se encontró un promedio de 15 años después del comienzo de la infección por VHC.²⁸

Eritema multiforme y eritema multiforme recurrente

Esta asociación es poco frecuente, aunque existen casos esporádicos publicados de pacientes que mejoraron con el inicio de la terapia con interferón.^{43,44}

Vasculitis

De igual forma se han descrito casos esporádicos de vasculitis leucocitoclástica⁴³ y vasculitis nodular.⁴⁵

Otros

Eritema nodoso,⁴⁶ prurigo nodular de Hyde,⁴⁷ vitiligo,⁴⁸ alopecia,^{48,49} y púrpura palpable.⁴⁸

ASOCIADAS CON FÁRMACOS PARA LA TERAPIA

En 1989 se describe el primer éxito con la terapia con interferón alfa. Existen muchas reacciones cutáneas a la terapia antiviral, entre las que se incluyen: eritema, xerosis, sudoración, cambios ungueales, alopecia transitoria, necrólisis epidérmica, acné, fotosensibilidad, cambios de coloración y exacerbación de la psoriasis, entre otras.¹⁰

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Las guías y los consensos recomiendan la terapia combinada de interferón alfa 2a (Roferon®) o 2b (Intron-A®) y Ribavirina, con tres millones de unidades de interferón alfa, tres veces por semana y 1.200 mg de Ribavirina oral por día. La respuesta al manejo se mide en la semana 24, pero una segunda fase adicional puede ser tenida en cuenta.

Un nuevo producto, el interferón pegilado que es la unión de polietilenglicol al interferón alfa, con mayor vida media, puede ser ofrecido una vez por semana y ha sido aprobado por la FDA.¹⁰ En nuestro país contamos con todos los tipos de interferón y el interferón pegilado.

El éxito de la terapia puede ser medido por la normalización de los niveles de transaminasas y con la medición de los niveles de VHC-RNA que deben ser negativos. Algunos estudios sugieren que la eficacia en fase aguda es muy baja, y que el tratamiento en fase crónica está indicado en todos los pacientes; sin embargo, es posible definir unos criterios de riesgo-beneficio para el inicio de la terapia antiviral. El tratamiento está indicado cuando los niveles de VHC-RNA son detectables, las aminotransferasas persisten elevadas y la biopsia hepática muestra por lo menos fibrosis e inflamación moderada.¹⁰ Las tasas de respuesta siguen siendo bajas en las fases crónicas.¹⁰

SUMMARY

Infection by hepatitis C virus is an important world-wide epidemic. The infection is caused by an RNA virus that produces three types of peptides that conform and guarantee its variability. The main form of acquisition is through illicit intravenous drug use.

Manifestations of the infection are hepatic and extrahepatic. The cutaneous manifestations are part of the extrahepatic manifestations, and although frequent, they are under-

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

diagnosed. These signs of hepatitis C virus (HCV) infection can be classified into: demonstrated associations, probable associations, associations with sporadic cases and associations with the treatment of HCV.

Key words: hepatitis C, hepatitis C virus cutaneous manifestations.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beeson PB. Jaundice occurring one to four months after transfusion of blood or plasma: report of 7 cases. *JAMA* 1943; 21:1332.
2. Krugman S. Infectious diseases of children. Mosby 1998:157-188.
3. Bonkovsky H, Mehta S. Hepatitis C: a review and update. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44:159-179.
4. Krugman S, Giles JP, Hammond J. Infectious hepatitis: evidence for two distinctive clinical, epidemiological, and immunological types of infection. *JAMA* 1967; 200:365-373.
5. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244:359-362.
6. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995; 15:41-63.
7. Simmonds P, Alberti A, Alter HJ, et al. A proposed system for the nomenclature of hepatitis C viral genotypes. *Hepatology* 1994; 19:1321-1324.
8. Wu YY, Hsu TC, Chen TY, et al. Proteinase and dihydrolipoamide dehydrogenase (E3) are major autoantigens in hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 2002; 128:347-352.
9. Clifford BD, Donahue D, Smith L, et al. High prevalence of serologic markers of auto-immunity in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; 21:613-619.
10. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2001; 345:41-52.
11. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999; 341:556-562.
12. Echavarría E. Estudio de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en donantes y grupos de alto riesgo. *Acta Med Colomb* 1991; 17:11-15.
13. Buelvas AC, Mena M, López A. Prevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en donantes voluntarios de sangre. *Colombia Med* 1992; 23:21-23.
14. Hoyos A, Vanegas N, Páez E. Epidemiología de la hepatitis C en Colombia. *Acta Med Colomb* 2002; 27:209-217.
15. Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, et al. The risk of transfusion-transmitted viral infections. *N Engl J Med* 1996; 334:1685-1690.
16. Legler TJ, Riggert J, Simson G, et al. Testing of individual blood donations for HCV RNA reduces the residual risk of transfusion-transmitted HCV infection. *Transfusion* 2000; 40:1192-1197.
17. Katsoulidou A, Paraskevis D, Kalapothaki V, et al. Molecular epidemiology of a hepatitis C virus outbreak in a haemodialysis unit: Multicentre Haemodialysis Cohort Study on Viral Hepatitis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14:1188-1194.
18. Bronowicki JP, Venard V, Botte C, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997; 337:237-240.
19. Esteban JI, Gómez J, Martell M, et al. Transmission of hepatitis C virus by a cardiac surgeon. *N Engl J Med* 1996; 334:555-558.
20. Thomas DL, Factor SH, Kelen GD, et al. Viral hepatitis in health care personnel at The Johns Hopkins Hospital: the seroprevalence of and risk factors for hepatitis B virus and hepatitis C virus infection. *Arch Intern Med* 1993; 153:1705-1712.
21. Mitsui T, Iwano K, Masuko K, et al. Hepatitis C virus infection in medical personnel after needle-stick accident. *Hepatology* 1992; 16:1109-1114.
22. Ross RS, Viazov S, Gross T, et al. Transmission of hepatitis C virus from a patient to an anesthesiology assistant to five patients. *N Engl J Med* 2000; 343:1851-1854.

Infección por hepatitis C: Enfoque para dermatólogos

23. Eyster ME, Alter HJ, Aledort LM, et al. Heterosexual co-transmission of hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV). *Ann Intern Med* 1991; 115:764-768.
24. Ohto H. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330:744-750.
25. Roudot TF. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6.664 patients. *Hepatology* 1997; 26:485-490.
26. Amovoso P, Rapicetta M, Tosti ME, et al. Correlation between virus genotype and chronicity rate in acute hepatitis C. *J Hepatology* 1998; 28:939-944.
27. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, et al. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; 29:908-914.
28. Viguier M. B-cell lymphomas involving the skin associated with hepatitis C virus infection. *Int J Dermatol* 2002; 41:577-582.
29. Agnello V. The etiology and pathophysiology of mixed cryoglobulinemia in chronic hepatitis C infection: a clinicopathologic analysis of 10 cases and review of recent literature. *Medicine* 1994; 73:53-67.
30. Levey JM, Bjornsson B, Banner B, et al. Mixed cryoglobulinemia in chronic hepatitis C infection: a clinicopathologic analysis of 10 cases and review of recent literature. *Medicine* 1994; 73:53-67.
31. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327:1490-1495.
32. Bonkovsky HL, Poh-Fitzpatrick M, Pimstone N, et al. Porphyrria cutanea tarda, hepatitis C, and HFE gene mutations in North America. *Hepatology* 1998; 27:1661-1669.
33. Lazaro P, Olalquiaga J, Bartolome J. Detection of hepatitis C virus RNA and core protein in keratinocytes from patients with cutaneous lichen planus and chronic hepatitis C. *J Invest Dermatol* 2002; 119:798-803.
34. Olalquiaga J, Hernández I, Sendino R, et al. Infección por virus de la hepatitis C asociada a liquen plano. Estudio epidemiológico sobre una población del centro de España. *Actas Dermosifiliogr* 1999; 90:295-299.
35. Mignogna MD, Muzio LI, Favia G, et al. Oral lichen planus and HCV infection: a clinical evaluation of 263 cases. *Int J Dermatol* 1998; 37:575-578.
36. Carson CW, Conn DL, Czaja AJ, et al. Frequency and significance of antibodies to hepatitis C virus in polyarteritis nodosa. *J Rheumatol* 1993; 20:304-309.
37. Kanazawa K, Yaoita H, Murata K, et al. Association of prurigo with hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol* 1995; 131:852-853.
38. Cribier B, Santinelli S, Smith C, et al. Should patients with pruritus be tested for hepatitis C virus infection? A case-controlled study. *Brit J Dermatol* 2000; 142:1249-1250.
39. Darouti ME, Ela ME. Necrolytic acral erythema: a cutaneous marker of viral hepatitis C. *Int J Dermatol* 1996; 35:252-256.
40. Kanazawa K, Yaoita H, Tsuda F. Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *J Acad Amer Dermatol* 1996; 35:195-198.
41. Reichel M, Mauro TM. Urticaria and hepatitis C. *Lancet* 1990; 336:822-823.
42. Cribier BJ, Santinelli F, Schmitt C, et al. Chronic urticaria is non significantly associated with hepatitis C or hepatitis G. *Arch Dermatol* 1999; 135:1335-1339.
43. García RG, Pérez JL. Manifestaciones dermatológicas en los pacientes con hepatitis C. *Piel* 2002; 17:51-56.
44. Dumas V, Thieulent N, Sovillet AL, et al. Recurrent erythema multiforme and chronic hepatitis C: efficacy of interferon alpha. *Brit J Dermatol* 2000; 142:1248-1249.
45. Ural I, Erel A, Ozenirler S, et al. Nodular vasculitis associated with chronic hepatitis C. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16:298-299.
46. Hadziyannis SJ. Skin diseases associated with hepatitis C virus infection. *J Eur Acad Venereol* 1998; 10:12-21.
47. Neri S, Racih C, D'Angelo G, et al. Hyde's prurigo nodularis and chronic HCV hepatitis. *J Hepatology* 1998; 28:161-164.
48. Podanyi B, Lengyel G, Harsing J, et al. Skin diseases associated with chronic hepatitis C. *Orv Hetil* 1998; 139:2633-2637.
49. Jackson JM, Callen JP. Scarring alopecia and sclerodermatous changes of the scalp in a patient with hepatitis C infection. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39:824-826.