

Hepatitis C: Crioglobulinemia y vasculitis cutánea con acronecrosis. Reporte de un caso.

MOSTORINO ELGUERA Rosa *, GOTUZZO HERENCIA, Eduardo **, ULLOA PEREZ, Víctor ***

SUMMARY

The C Hepatitis, it is a RNA virus of the Flaviviridae family, that introduces within their spectra of infection, manifestations liverworts and extrahepatic, being these last few frequent. Crioglobulinas could be detected in a third of patient with C hepatitis, but in only 1-2% of the cases develop cutaneous manifestations, some of this manifestatios are vaculitis with acronecrosis. The infection for C hepatitis occurs in other countries with diferent prevalence, they have more prevalence than in our countrie, being different to the prevalence for other types of viral hepatitis (B hepatitis). We are introduced the case of a patient attended to in our department with infection for C hepatitis and extrahepatic manifestations(acronecrosis) associate to presence of crioglobulinas. (*Rev Med Hered 1998; 9: 155-158*).

KEY WORDS: C hepatitis, crioglobulinemia, vasculitis.

INTRODUCCION

Desde 1989 la hepatitis C es reconocida como un problema de salud pública asociado a compromiso hepático crónico y con manifestaciones extrahepáticas (1).

A diferencia de otros países (1,2), en nuestro medio no es una infección frecuente(3), pero es responsable en la mayoría de casos de hepatitis asociadas a transfusiones o por contacto sexual (1,4). Las hepatitis virales muestran manifestaciones extrahepáticas muchas veces asociadas a complejos inmunes. La hepatitis B, ha sido relacionada con vasculitis de pequeños vasos, eritema nodoso y periarteritis nodosa (5,6). La

hepatitis A no se ha demostrado asociación con vasculitis como en el caso de hepatitis C y B (7).

Entre las manifestaciones extrahepáticas que han sido relacionados frecuentemente a hepatitis C tenemos crioglobulinemia esencial mixta, porfiria cutánea tarda y glomerulonefritis membrano proliferativa. Se han sugerido otras entidades asociadas que aun no han sido confirmadas (Síndrome de Sjogren, liquen plano, fibrosis pulmonar idiopática) (8,9,6,10).

Las crioglobulinas son proteínas séricas comprendidas en las inmunoglobulinas circulantes que precipitan en el frío. Existen 3 tipos diferentes de patrones de crioglobulinemia: Crioglobulinas del tipo I, que son

* Residente del cuarto año de Enfermedades infecciosas y Tropicales del Programa de segunda especialización en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia.

** Profesor Principal Universidad Peruana Cayetano Heredia, Director Instituto Medicina Tropical "Alexander von Humbolt".

*** Jefe Servicio de Hematología, Hospital Cayetano Heredia. Profesor Universidad Peruana Cayetano Heredia.

monoclonales y más frecuentemente inmunoglobulinas M sin actividad de factor reumatoide, este tipo es asociado con condiciones neoplásicas tales como mieloma múltiple, desordenes linfoproliferativos y macroglobulinemia de Waldenstrom. Los tipos II y III son crioglobulinas mixtas. El tipo II es una mezcla de inmunoglobulinas policlonales de diferentes clases y un componente monoclonal usualmente es una IgM, que típicamente tiene actividad para el factor reumatoide. El tipo III es exclusivamente policlonales con un componente IgM y con actividad factor reumatoide. Las crioglobulinemias mixtas han sido relacionadas con numerosas entidades infecciosas (7,11). Los cuadros clínicos asociados han sido: Vasculitis cutáneas, urticaria livedo reticularis, necrosis de piel, úlcera supramaleolar, fenómeno de Raynaud, compromiso renal, y síntomas neurológicos, principalmente parestesias, y defectos de nervios motores (10,7,12,13).

Presentamos un paciente estudiado en nuestro hospital con la asociación de hepatitis C y manifestaciones extrahepáticas siendo, una entidad rara en nuestro medio.

Caso clínico:

Varón de 44 años de edad natural de Iquitos, procedente de Lima, comerciante, con viajes en el último año a Arequipa (sur del Perú), en aparente buen estado de salud hasta 1991 en que inicia enfermedad con poliartalgias de medianas articulaciones y tumefacción de tobillos siendo diagnosticado de Artritis Reumatoide en un hospital, recibiendo tratamiento con anti-inflamatorios no esteroideos, con remisión de cuadro.

En noviembre de 1996 acude al Servicio de Reumatología por presentar una lesión macular eritematosa en el primer dedo del pie derecho, evolucionando a necrosis y ulceración, causándole dolor intenso de tipo lancinante; así mismo presentaba lesiones violáceas en la yema de tercer dedo de mano derecha que causaba parestesias y dolor de tipo lancinante en forma esporádica. El cuadro clínico fue catalogado como vasculitis sistémica, indicándosele analgésicos. Sus exámenes auxiliares fueron: Hematocrito (Hto) 50%, leucocitos 9300 con una fórmula normal, plaquetas 220,000; velocidad de sedimentación (VSG) 12mm/h.

Se le realizó un examen psiquiátrico siendo diagnosticado de Neurosis ansiosa-depresiva con trastorno de la personalidad, recibiendo tratamiento con antidepressivos. Al persistir con los síntomas fue hospitalizado, realizándosele múltiples pruebas, siendo los resultados los siguientes: ANA (-), ANCA (-), LE (-

). La biopsia del nervio sural fue normal. Se le realizó amputación de la falange distal del primer dedo del pie derecho; siendo dado de alta con el diagnóstico de Vasculitis sistémica, recibiendo tratamiento con corticoides y anti-inflamatorios no esteroideos.

En enero de 1998, acudió por primera vez a nuestro servicio por presentar lesiones violáceas maculares en yemas del cuarto y quinto dedo de la mano derecha, con necrosis, ulceración y exposición de la falange del tercer dedo de mano derecha; presentaba dolores de tipo lancinante de gran intensidad así como parestesias en toda la mano derecha. Había disminuido aproximadamente 4-5 kilos en los últimos 2 años, a pesar de tener el apetito conservado, el resto del examen era normal.

Como antecedente de importancia tenía cuadros de depresión con intento de suicidio en los 2 años previos, cálculos renales 5 años antes, gran fumador (2 cajetillas por día) hasta 1985, uso de marihuana en forma ocasional hasta hace 6 años (no uso de drogas endovenosas), consumo de alcohol semanalmente en cantidad moderada; relaciones sexuales en forma promiscua (con extranjeras) y negaba haber tenido relaciones homosexuales.

Los exámenes de laboratorio mostraron: Hto 45%, leucocitos 8900 (Ab: 2, S: 63, E:2, B:0, M:3, L: 30), VSG 5 mm/hora, plaquetas 578000/mm³, PPD 20 mm, BK negativo; fosfatasa alcalina 326 U/Lt (VN: hasta 300), proteínas 7.3 gr/dl, albúmina 3.9 gr/dl, globulinas 3.4 gr/dl, ácido úrico 5.9 mg/dl. Factor reumatoide, ANCA, ANA, VDRL, proteína C reactiva, HBsAg y elisa VIH fueron negativos. HVC y crioglobulinas fueron positivos.

La ecografía abdominal mostró hepatomegalia leve, sin lesiones focalizadas ni dilataciones biliares intra hepáticas. El parénquima hepático era homogéneo y se encontró litiasis vesicular. La radiografía de tórax era normal. La biopsia de piel demostró vasculitis de vasos pequeños.

DISCUSION

Se han descrito en el Perú zonas endémicas de hepatitis B, las cuales incluyen las zonas de Abancay, Quillabamba, Ayacucho y Loreto (14,15,16). Pocos reportes se tienen acerca de la seroprevalencia de hepatitis C (HCV) en el Perú (14,15,16). Por las características epidemiológicas y sociales (heterosexual promiscuo) es posible aceptar la serología positiva a títulos altos para el antígeno de hepatitis C y anticuerpos

para hepatitis B.

Muchos estudios sugieren una relación entre crioglobulinemia esencial e infección crónica por HCV (8,9,6,10,7,12,17).

En un estudio de prevalencia de crioglobulinemia en 226 pacientes con compromiso crónico hepático (127 con HCV, 40 HVB, otros problemas hepáticos crónicos) la prevalencia de crioglobulinemia fue alto, 41.5% en pacientes con enfermedad hepática, y mucho más alta en pacientes con hepatitis C (54.3%) que con hepatitis B (15%) u otras causas de enfermedad hepática (18); algunos estudios muestran la presencia de HCV en la médula ósea y en polimorfonucleares de sangre periférica de pacientes con crioglobulinemia; pero no diferenció pacientes con enfermedad hepática crónica (19).

Crioglobulinas pueden ser detectadas en el suero en cerca de un tercio de pacientes con hepatitis C; pero las características clínicas de crioglobulinemia mixta esencial se desarrollan en sólo 1 - 2 % de los pacientes (20)

Con relación al tiempo de presentación de enfermedad en el paciente se presenta después de 7 años promedio de la fase aguda, lo cual concuerda con un estudio en que al comparar pacientes con hepatitis C con y sin crioglobulinemia el tiempo de presentación fue de 9.8 ± 10.6 y 5.3 ± 4.3 años, respectivamente ($p < 0.01$) (18).

En el paciente además desarrolló acro necrosis secundaria a la vasculitis, lesión que es descrita en la literatura; pero que en nuestro medio no es frecuente (21,22).

La infección por hepatitis C se hace crónica en cerca del 85% de los individuos y 20% desarrollan cirrosis en la primera o segunda década de la infección, lo cual ha sido demostrado con la presencia de RNA HVC en suero. Los niveles séricos de aminotransferasas no correlacionan en forma directa con la severidad del daño hepático, pudiendo tener valores normales de transaminasas con un daño severo hepático (1). Se tienen reportes de infección por hepatitis C sin evidencia de enfermedad hepática; en las cuales se postularon 3 hipótesis que se trate de cepas no virulentas, que la enfermedad hepática sea parte de la respuesta inmune del huésped o que el RNA HVC en el suero refleje la replicación en un lugar extrahepático (23). En nuestro paciente observamos valores normales de transaminasas, con ecografía mostrando leve hepatomegalia sin daño estructural.

El tratamiento aceptado para la HVC y la

crioglobulinemia asociada consiste en el uso de interferón alfa (3 millones de unidades 3 veces/semana por 6 meses) que ha demostrado remisiones de la infección, con normalización del 100% de los valores de transaminasas en los pacientes (24) y disminución de la carga viral. La Rivabirina, demuestra mejoría en las pruebas de función hepática, sin cambios en la carga viral (25,26). En estudios recientes recomiendan el uso de la asociación de interferón alfa y Rivabirina, con la cual luego de un año de evolución, la carga viral se redujo a 42%. A nuestro paciente se le inició terapia con interferon alfa, esperando remisión de los signos clínicos de vasculitis periférica (27).

Correspondencia:

Dr. Eduardo Gotuzzo H.
Instituto de Medicina Tropical "Alexander von Humbolt".
Av. Honorio Delgado s/n, San Martín de Porres, Lima, Perú.

BIBLIOGRAFIA

1. Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet* 1998; 351:351-55.
2. Alter MJ, Margolis H, Krawczynski K, et al. The natural history of community-acquired Hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327:1899-905.
3. Hyams KC, Phillips IA, Yuen Moran A, Tejada A, et al. Seroprevalencia of Hepatitis C Antibody in Peru. *J. Med Virology* 1992 37: 127-131.
4. Iwarson S., Norkarans G, Wejstal R. Hepatitis C: Natural History of a Unique Infection. *Clin Inf Dis* 1995; 20:1361-70.
5. Somer T, Finegold SM. Vasculitides Associated with Infections, Immunization, and Antimicrobial Drugs. *Clin Inf Dis* 1995;20:101-36.
6. Pawlotsky JM, Roudot-Thoraval F, Simmonds P, Mellor J, et al. Extrahepatic Immunologic Manifestations in Chronic Hepatitis C and Hepatitis C Virus Serotypes. *Ann Intern Med.* 1995; 122:169-173.
7. Martin P. Hepatitis C: More Than Just a Liver Disease. *Gastroenterology* 1993; 104(1): 320-323.
8. Agnello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis c virus infection in type II crioglobulinemia. *N Engl J Med* 1992; 327:1490-5.
9. Gumber SC, Chopra S. Hepatitis C A Multifaceted Disease. *Ann Intern Med* 1995; 123:615-620.
10. Casato M, Taliani G, Pucillo LP, et al. Crioglobulinaemia and hepatitis C virus. *Lancet* 1991; 337:1047-8.
11. Gorevic P, Kassab HJ, Levo Y, et al. Mixed Cryoglobulinemia: Clinical Aspects and Long-Term Follow-Up of 40 Patients. *Am J Med* 1980; 69: 287-308.
12. Carl Albrecht Schirren, Zchoval R, et al. A Role for Chronic Hepatitis C Virus Infection in a patient with Cutaneous Vasculitis, Crioglobulinemia, and Chronic Liver Disease. *Digestive Diseases and Sciences* 1995 ;40:1221-1225.

13. Bruoet JC, Clauvel JP, Danon F et al. Biologic and Clinical Significance of Crioglobulins. A Report of 86 cases. *Am J Med* 1974; 57: 775-88.
14. Instituto nacional de salud Prevalencia de marcadores serologicos para hepatitis virales B y Delta en los pueblos indigenas de a Amazonía Peruana. Lima 1997 *aidsep*: 1-44
15. Cabezas C. Prevalencia de marcadores serológicos para Hepatitis viral A, B, y Delta en escolares aparentemente sanos de Huanta (Perú). Tesis para optar el título de Especialista en enfermedades Infecciosas y tropicales. UPCH 1994.
16. Indacochea S, Gotuzzo E, De la Fuente J, Phillips I, Whignal S. Elevada prevalencia de marcadores de Hepatitis B y Delta en el valle interandino de Abancay. *Rev Med Hered* 1991; 2(4): 168-172
17. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Hepatitis C Virus Infection in patients with Essential Mixed Cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992; 117:573-77.
18. Lunel F, Musset L, Cacoub P, et al. Cryoglobulinemia in Chronic Liver Diseases: Role of Hepatitis C virus and Liver Damage. *Gastroenterology* 1994; 106:1291-1300.
19. Galli M, Zehender G, Monti G, et al. Hepatitis C Virus RNA in the Bone Marrow of Patients with Mixed Cryoglobulinemia and in Subjects with Noncryoglobulinemic Chronic Hepatitis Type C. *J Infect Dis* 1995;171:672-5.
20. NIH Consensus Statement. National Institutes of Health. Volumen 15, number 3 march 24-26, 1997
21. Durand JM, Lefevre P, Harle JR, et al. Cutaneous vasculitis and cryoglobulinemia type II associated with hepatitis C virus infection. *Lancet* 1991; 337: 499-500.
22. Popp JW, Harrist TJ, Dienstag JL, et al. Cutaneous Vasculitis Associated with Acute and Chronic Hepatitis. *Arch Intern Med* 1981; 141:623-29.
23. Brillanti S, Foli M, Gaiani S, Masci C, et al. Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. *Lancet* 1993; 341:464-465.
24. Casato M, Agnello V, Pucillo LP, Knight GB, et al. Predictors of Long - term Response to High -Dose Interferon Therapy in Type II Cryoglobulinemia Associated with Hepatitis C Virus Infection . *Blood*; 10(10): 3865-3873.
25. Bisceglie AM, Conjeevaram HS, Fried MW, et al. Rivavirin as Therapy for Chronic Hepatitis C: A Randomized, Double - Blind, Placebo-Controlled Trial. *Ann Intern Med* 1995; 123(12); 897-903.
26. Brown JL. Efficacy of Combined interferon and Rivabirin for Treatment of Hepatitis C. *Lancet* 1998; 351: 78-81.
27. Soriano v, García -Samaniego J, Bravo R, et al. Interferon Alfa for the Treatment of Chronic Hepatitis C in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis* 1996;23:585-91.