

11212

27



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES CUTANEAS EN LOS PACIENTES CON INFECCION POR VIRUS DE HEPATITIS C

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA
P R E S E N T A
DR. EDUARDO MARIN HERNANDEZ

ASESORES:

DR. ALFREDO AREVALO LOPEZ
DR. ALBERTO JUAREZ NAVARRO

MEXICO, D. F.

2000

275420





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

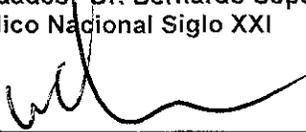
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MAR 10 2000

DR. NIELS WACHER RODARTE

Jefe de la División de Educación e Investigación
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI



DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA

Jefe del Servicio
Profesora Titular del Curso de Posgrado en Dermatología
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI

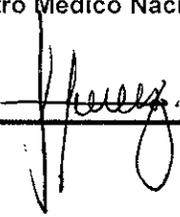


DR. ALFREDO AREVALO LOPEZ

Director de tesis
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI



DR ALBERTO JUAREZ NAVARRO
Director de Tesis
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI



COLABORADORES DE TESIS

DRA. ROSALBA MORENO
Médico Adscrito del Servicio de Gastroenterología
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI

DR. ABDIEL ANTONIO OCAMPO
Coordinador de Epidemiología Clínica
División de Educación e Investigación
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI

TABLA DE CONTENIDO

RUBRICAS.....	III
COLABORADORES.....	V
CONTENIDO.....	VI
INDICE GENERAL.....	VII
INDICE DE ILUSTRACIONES.....	IX
RESUMEN.....	X
AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS.....	XI

INDICE GENERAL

ANTECEDENTES

GENERALIDADES.....	1
HEPATITIS VIRAL.....	2
ETIOLOGIA ..	3
PREVALENCIA.....	6
FUENTES DE TRANSMISION ..	7
COMPORTAMIENTO DE LA INFECCION.....	8
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	8
MANIFESTACIONES CUTANEAS	10

DESARROLLO DE LA INVESTIGACION

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
HIPOTESIS.....	14
OBJETIVO.....	14
MATERIAL, PACIENTES Y METODOS.....	15
TIPO DE ESTUDIO.....	15
UNIVERSO DE TRABAJO	15
DESCRIPCION DE VARIABLES.....	15
MUESTRA.....	15

DESCRIPCION OPERATIVA.....	16
CRITERIOS DE INCLUSION.....	18
PROCEDIMIENTO	18
ANALISIS ESTADISTICO.....	19
CONSIDERACIONES ETICAS.....	19
RECURSOS PARA EL ESTUDIO.....	19
RESULTADOS	
EDAD Y SEXO.....	20
ORIGEN DE LA INFECCION.....	20
TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR VHC.....	21
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	22
DISCUSION	26
CONCLUSIONES	29
ANEXO 1	30
ANEXO 2.....	31
BIBLIOGRAFIA	32

INDICE DE ILUSTRACIONES

FIGURA 1 MECANISMOS DE PERSISTENCIA DEL VHC.....	5
CUADRO I MANIFESTACIONES EXTRAHEPATICAS DE LA INFECCION POR VHC.	9
CUADRO II MANIFESTACIONES CUTANEAS	24
CUADRO III DERMATOSIS RELACIONADAS Y NO RELACIONADAS CON LA INFECCION POR VHC.....	25
GRAFICA 1 VIA DE TRANSMISION	20
GRAFICA 2 TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES PARA EL VHC	21

RESUMEN

Frecuencia de manifestaciones cutáneas en los pacientes con infección por virus de hepatitis C.

La asociación entre la piel y el hígado ha sido ampliamente reconocida. La interacción más representativa lo constituye el grupo de enfermedades hepáticas que producen cambios cutáneos y donde se incluye a las hepatitis de diversa etiología destacando por su frecuencia las de origen viral. Fue hasta finales de la década de los ochenta's cuando se logra clonar parcialmente el genoma de un nuevo virus que se denominó como C. Actualmente este virus se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial con una morbilidad significativa. Durante estos años se ha logrado comprender de manera parcial su historia natural, los cambios que produce a nivel hepático; y que lamentablemente la clínica que presenta es escasa e inespecífica. Se ha observado que ciertas dermatosis como porfiria cutánea tarda, liquen plano, urticaria, vasculitis cutánea necrotizante, crioglobulinemia, prurito, prurigo se han asociado con esta infección. El objetivo de nuestro trabajo fue identificar la frecuencia y variedad de manifestaciones cutáneas en pacientes con infección por virus de la hepatitis C. Se estudiaron 100 pacientes consecutivos con infección por virus C sin cirrosis hepática. Encontramos que 46 pacientes presentaban alguna dermatosis. Considerando el significado clínico que pudieran tener estas dermatosis con la infección por VHC clasificamos las manifestaciones en dermatosis relacionadas y no relacionadas, mostrando que el 50% de los estas se relacionaban con la infección por VHC; siendo la mas frecuente el prurito con 16 casos, le siguieron en orden decreciente granuloma anular(2), prurigo(2), liquen plano diseminado, urticaria, crioglobulinemia(1) estas tres últimas que observamos con menor frecuencia sirvieron como marcador diagnóstico de la infección por VHC.

AGRADECIMIENTOS Y DEDICATORIAS

A DIOS

POR ABRIR LAS PUERTAS Y PERMITIR QUE MI PASO TIEMBLE PERO NO SE QUIEBRE, POR SER EXTENSION DE MI OIDO Y CONSOLADOR DE MI ALMA.

GRACIAS SEÑOR.

“ES JUSTAMENTE LA POSIBILIDAD DE UN SUEÑO LO QUE HACE QUE LA VIDA SEA INTERESANTE”

A MIS PADRES

Les quiero agradecer por su esfuerzo, las noches de desvelo, su apoyo, sacrificios, sus besos y abrazos. LOS AMO

A MI HERMANO

Por ser mi compañía e impulso. “Que el FENIX que vive en Ti, sea tan GRANDE que te levante y te guíe en todas tus luchas”

“quizá Dios haya creado el desierto para que el hombre pueda sonreír viendo las palmeras”

A MARTHA

Por ser fiel compañera, por compartir y tolerar los momentos de grotesca realidad. Gracias por todo tu amor.

A la gente que me impulso en esta larga travesía y me enseñó algo de ellos mismos Martha González, Ana Elena, Irma, Wilfrido.

A los médicos del servicio de Dermatología gracias.

“Como un buen luchador, el Guerrero de la Luz conoce su inmensa fuerza pero jamás lucha con quién no merece el honor del combate”

ANTECEDENTES

GENERALIDADES

La asociación entre la piel y el hígado ha sido ampliamente reconocida. Desde un punto de vista clínico existen varios tipos de interacción entre la piel y el sistema hepatobiliar:

- *Afección concomitante de piel e hígado:* hay procesos patológicos que provocan afección multiorgánica, incluyendo la de estos órganos. Estas entidades pueden ser de diversa naturaleza, p. ej. trastornos hereditarios como en la esclerosis tuberosa o bien, de origen microbiano como en los casos de mononucleosis infecciosa.
- *Hepatopatías secundarias al tratamiento dermatológico:* el hígado puede ser el blanco de toxicidad por los fármacos utilizados para tratar algunas dermatosis, como lo es el metotrexate utilizado para el tratamiento de la psoriasis.
- *Enfermedades hepáticas que producen cambios cutáneos:* a esta categoría corresponde el grupo más representativo de la relación que existe entre el hígado y piel; incluye a todas aquellas enfermedades hepáticas agudas y crónicas, infecciosas, autoinmunes y degenerativas, que en virtud de una serie de alteraciones principalmente metabólicas provocan una variedad de manifestaciones cutáneas como la ictericia, prurito, hiperpigmentación, y xantomas, que constituyen indicadores clínicos para el diagnóstico.

Dentro de este último grupo se encuentran los diferentes tipos de hepatitis infecciosa destacando por su frecuencia las de etiología viral, de la cuál se han identificado cinco virus causales: A, B, C, D y E.

HEPATITIS VIRAL

La investigación de la hepatitis de origen viral empezó en los años treinta. En ese decenio y en el siguiente, el estudio aborda la aparición frecuente de ictericia, identificando dos formas distintas, la que se transmitía por contacto con heces de individuos infectados o infecciosa que se denominó hepatitis A y la hepatitis que se transmitía solo por transfusión, denominada hepatitis B. La identificación del agente causal vendría mediados de los años sesenta mediante el desarrollo de pruebas para el virus de la hepatitis B por Blumberg; mas tarde, Feinstone haría lo propio con el virus de la hepatitis A.(1) Pese a estos avances en el diagnóstico aun se tenían una pregunta ¿que sucedía con los casos de hepatitis postransfusionales que resultaban negativos para ambos virus?. Originalmente en estos pacientes la hepatitis se clasificó como no-A no-B. Aun con esta denominación fue posible caracterizar su historia natural, el desarrollo de una forma crónica activa, su imagen histológica y se demostró que podía ser transmitida mediante transfusiones sanguíneas. En 1989 que Houghton y cols. que reportaron los resultados de un estudio de biología molecular que permitió la clonación parcial del genoma de este virus al que se denominó virus C, y el desarrollo de una prueba serológica para su detección.(2) El descubrimiento y clonación del virus de la hepatitis C ha tenido repercusiones a nivel mundial. Se le

atribuye entre el 80-90% de los casos considerados previamente como no-A no-B y actualmente la hepatitis por virus C representa un problema de salud pública con una morbilidad significativa. Ha sido asociado con hepatitis aguda y crónica, cirrosis y cáncer primario de hígado; así como diversas condiciones extrahepáticas, incluyendo crioglobulinemia esencial mixta, porfiria cutánea tarda, liquen plano y autoanticuerpos contra células tiroideas.(2-4) Para dar una idea de la magnitud de esta infección se estima que 1.8% de la población adulta en E.U.A. son portadores asintomáticos.(1)

ETIOLOGÍA

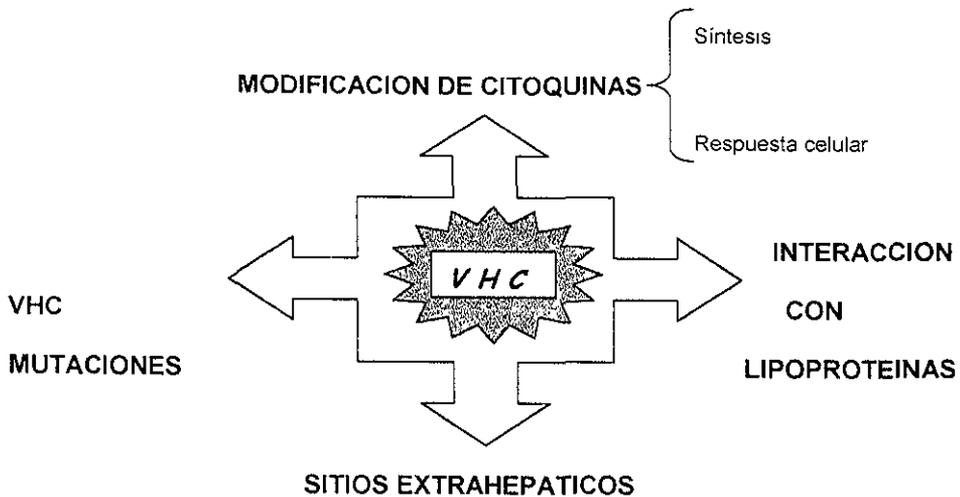
El virus C(VHC), es un virus ARN que ha sido reconocido como miembro de la familia *Flaviviridae*, compartiendo características con los *pestivirus* y *flavivirus*.(4) Fue clonado por primera vez de plasma de chimpancés, su genoma es una molécula de RNA de cadena sencilla, trenzada que mide 9.4 kb, cubierta por una nucleocápside y envuelta por una nucleoproteína, tiene una secuencia de 9379 nucleotidos con dos regiones terminales no móviles, denominadas regiones 5' y 3', las proteínas estructurales se encuentra en la región 5' y las no estructurales en la 3'. El primer producto de la es la proteína C no glucosilada quién forma un complejo con el RNA genómico para formar la nucleocápside. Tiene dos dominios adyacentes E1, E2 y NS1 que podrían ser determinantes antigénicos importantes, ya que pueden estar presentes en la superficie de la célula infectada. Las regiones NS2, NS3, NS4, NS5 codifican para proteínas como helicasa, proteasa, RNA polimerasa y proteínas de unión a la membrana respectivamente. La

nucleocápside del VHC esta bien conservada, pero es considerable la variación de la envoltura, como en las especies de *pestivirus* y *flavivirus*, existiendo múltiples tipos de virus C. En base de la región NS5, la envoltura de la región de nucleótidos y la secuencia de aminoácidos, los genomas identificados pueden ser divididos en diferentes genotipos, pero la clasificación de estos es controversial. La relevancia clínica de estas variantes resulta aun incierta, pero el genotipo puede ser importante para la respuesta al tratamiento con interferon, interacciones hospedero-virus, patogenia del daño hepático y desarrollo de vacunas efectivas. Incluso en algunos pacientes, el genotipo del virus puede llegar a mutar dando como resultado desde dificultad para realizar el diagnóstico, persistencia de la infección, pobre respuesta al tratamiento.(3,5)

La principal característica de la infección por virus C es el alto riesgo de infección crónica. Los mecanismos de persistencia son desconocidos, pero es claro que la infección crónica por virus C se desarrolla posterior a la respuesta celular y humoral ante las proteínas del VHC. Anticuerpos contra las proteínas del virus son detectables durante los estadios de la infección crónica tanto en la fase de persistencia como la activa. No es clara la correlación del genotipo con el curso clínico. La presencia de anti-E2 es detectable en la mayoría de pacientes durante las fases aguda y crónica. La infección crónica esta asociada con respuesta inmune celular, donde se reconoce la inmunidad mediada por CD4 en contra de NS3 y del núcleo, que ha sido asociada con curación en la infección aguda, crónica y autolimitada. En contraste el impacto de la inmunidad mediada por CD8 ante la infección por virus C es poco clara. Una respuesta de linfocitos T citotóxicos, multispecíficos, policlonales, puede ser identificada en el hígado y/o

la presencia de polimorfonucleares de pacientes con infección crónica contra el núcleo, NS3, NS4, y NS5, que no sirven para demostrar una correlación entre la detección de un linfocito T específico para el VHC, carga viral o actividad de la enfermedad. Es también debatible si el escape o no de “mutantes” de VHC se produce por la selección de moléculas durante el curso natural de la infección o durante el tratamiento. Concluyendo, hay una interacción directa virus C - respuesta inmune; por lo tanto es plausible que VHC sea capaz de modificar el patrón de síntesis de citoquinas en el hígado o la sensibilidad de las células para estas citoquinas.(3)

Fig. 1. Mecanismos de persistencia del VHC



PREVALENCIA

La prevalencia de anticuerpos contra el virus de hepatitis C (anti-VHC) en donadores, difiere de acuerdo con la prueba realizada y la región estudiada. Inicialmente, a más del 50% de pacientes que previamente habían sido agrupados como cirrosis hepática no clasificable se les detectó anticuerpos contra el virus C tanto en adultos como en pacientes pediátricos; sin embargo en regiones donde la prevalencia por VHC es baja la cirrosis criptogénica puede ser tan baja como 14%. La prevalencia es menor al 1% en el norte de Europa, cerca del 5% en África y Arabia; el 25% de egipcios que viven en Arabia Saudita son anti-VHC positivos. Se ha observado que esta prevalencia aumenta con la edad: en un poblado semiurbano de Egipto, la prevalencia excede el 50% en los mayores de 40 años.(6) Dependiendo de la prueba utilizada se tiene una mayor especificidad en el diagnóstico, la primera prueba serológica contra el VHC fue con el método de ELISA, lo que tuvo un impacto en la medición de la incidencia de hepatitis postransfusional. La seropositividad estuvo asociada con hepatitis tanto aguda como crónica, sin embargo la especificidad era baja reportándose falsos positivos en un porcentaje hasta del 70%; aunque ya se cuenta con la segunda y tercera generación de pruebas de ELISA que resultan más confiables, los resultados falsos positivos continúan siendo observados en los donadores de sangre de bajo riesgo. Sin embargo ante la necesidad de realizar un diagnóstico para instalar el tratamiento más oportuno es necesario utilizar pruebas complementarias, y con mayor frecuencia se utiliza el RIBA, que ya cuenta con segunda y tercera generación; la segunda generación de RIBA detecta anti-c100-3, anti-5-1-1, anti-c-

33, anti-c22 con una sensibilidad del 98% como resultado de la posibilidad de reaccionar con uno o mas antígenos del VHC, siendo aun mas sensible que la de prueba de tercera generación y que a diferencia de la prueba de ELISA, no necesita ser confirmada. La detección del RNA VHC en el suero indica viremia, pero desafortunadamente, esta tecnología no ha sido estandarizada y tiene un costo elevado por lo que se prefiere las pruebas serológicas.(7,8) Un análisis prospectivo de la hepatitis postransfusional realizado entre 1986 y 1990 demostró que la incidencia de hepatitis en un hospital universitario cayó del 3.8% por paciente al 0.6% por paciente cuando se empezaron a utilizar los análisis de detección de anti-VHC de primera generación; y con la aplicación de las pruebas de segunda generación este riesgo se redujo aun mas.(9)

FUENTE DE TRANSMISION

El VHC penetra al organismo predominantemente por vía parenteral y es considerada la principal causa de hepatitis aguda por transfusión sanguínea(70-90%), además de presentarse en drogadictos, pacientes en hemodiálisis(10-40%) y pacientes postransplantados en quienes es alto si el donador es seropositivo para VHC(90%); también se han reportado casos adquiridos por contacto sexual (3-5%) y de transmisión madre-producto que pueden ocurrir *in utero*(1-8%) y se incrementa hasta cerca del 50% en caso de infección concomitante con HIV (6,7) Entre el 30-50% los casos de hepatitis clasificada como no-A no-B de origen comunitario se desconoce el origen de la infección. (6,10-13)

Los principales factores de riesgo para adquirir la infección de hepatitis por virus C son las transfusiones sanguíneas, y por el uso de drogas por vía intravenosa

COMPORTAMIENTO DE LA INFECCION

Su período de incubación es de 30 a 180 días (14) La incidencia de la infección en la población general es del 1.8% y la frecuencia se ha estimado en 150 000 casos nuevos por año en Estados Unidos; de los cuales se reporta que hasta el 50% de los casos evolucionan hacia una hepatitis crónica basado solo en las elevaciones de alanino aminotransferasa, con análisis mas sofisticados como es la reacción en cadena de polimerasa(PCR) se eleva hasta un 80 a 90%. Con un registro de evolución progresiva a cirrosis en 20% de los enfermos con infección secundaria a transfusión en seguimiento durante 10 años.(3-5,9,15) En el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, existe un censo de 250 pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática por VHC, de los cuales aproximadamente el 9% ha evolucionado hacia hepatocarcinoma.

MANIFESTACIONES CLINICAS

Aunque la infección subclínica puede ser diagnosticada únicamente por la presencia de anti-VHC, se ha demostrado que 33-50% de estos casos asintomáticos e incluso con aminotransferasas normales tienen evidencia de hepatitis crónica por biopsia. La gravedad de la hepatitis y su progresión hacia hepatopatía crónica es más rápida en aquellos pacientes con enfermedad

hepática preexistente. Independientemente de su vía de transmisión el síntoma principal es la fatiga. (9,15)

La infección por virus C puede tener efectos patológicos no solo a nivel hepático, sino que se puede expresar también en otros tejidos; numerosas manifestaciones extrahepáticas han sido reportadas, el cuadro I las resume:

Cuadro I. Manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis por virus C.

ENDOCRINOLOGICAS	Hipertiroidismo Hipotiroidismo Enfermedad de Hashimoto Autoanticuerpos contra tiroides
OJO Y GLANDULA SALIVAL	Sialadenitis Uveitis
RENALES	Glomerulonefritis
MUSCULOESQUELETICO	Artritis o artralgiás Anormalidades musculares persistentes
MISCELANEAS	Poliarteritis nodosa Fibrosis pulmonar Síndrome de CREST Hepatitis autoinmune tipo 1 y tipo 2

Recientemente se han reconocido manifestaciones cutáneas relacionadas con la infección por virus de hepatitis C:

Prurito

Aunque habitualmente se asocia a colestásis, se propone que en pacientes con infección por VHC, el prurito puede ser secundario a un pruritogeno no biliar asociado con una porción de la membrana celular del hepatocito y se ha postulado que esta sustancia podría ser un opioide.(16) Los hallazgos clínicos asociados no fueron específicos y consistían en costras, excoriaciones, xerosis y pápulas.(15,16) En un reporte posterior se encontró a un paciente con prurito asociado a hepatitis C que presentaba además enfermedad de Still, y en los hallazgos clínicos se encontraron lesiones urticarianas lineales (17)

Prúrigo

En un estudio de 28 pacientes con prúrigo se observó que hasta el 39% de los pacientes presentó evidencia serológica de infección por VHC. Se propone la formación de complejos inmunes circulantes, que podrían estar relacionados con la patogenia de la dermatosis.(14,18)

Porfiria cutánea tarda

Esta dermatosis se caracteriza por un incremento en la fragilidad cutánea, expresándose como vesículas y ampollas que pueden llegar a ser hemorrágicas, dejando una apariencia esclerodermiforme en la piel afectada. Es causada por una reducción en la actividad hepática de la uroporfirino gen decarboxilasa. Esta anomalía en las porfirinas puede estar silente por años, y ser precipitado por diversos estímulos(p. ej. alcohol, virus, fármacos).(19) El VHC ha sido recientemente implicado como un factor desencadenante de esta anomalía en el metabolismo de las porfirinas. En relación con esta enfermedad en diversos estudios se estima una prevalencia de infección por VHC que va desde el 62 hasta el 100% en países europeos y E.U.A.. Se ha reportado que en el 45% de pacientes con PCT se ha detectado la presencia de RNA del virus C. Estos datos sugieren que la infección crónica por virus C y/o la inducción de daño hepático pueden ser un disparador para el desarrollo de porfiria cutánea tarda en pacientes con una predisposición.(20-22)

Liquen plano

La asociación de liquen plano con hepatitis por virus C fue reportada por primera vez en 1991 por Mokni. Se ha informado de una prevalencia que varía del 5% (Pawlotsky), aunque otros reportes muestran que hasta el 35% de pacientes con liquen plano oral tenían infección por VHC(22-24). Se ha observado que el liquen plano correlaciona con una duración prolongada de infección por virus C, con

lesiones diseminadas incluyendo una alta incidencia de afección a mucosas. Aunque es incierto el papel que juega el VHC en el desarrollo de liquen plano, es razonable recomendar la investigación sistemática de infección por VHC mediante prueba serológica, particularmente en aquellos con afección a mucosas, formas generalizadas y/o con enfermedad hepática.(25)

Vasculitis cutánea necrotizante

Esta enfermedad se caracteriza por la destrucción de vasos sanguíneos dérmicos con infiltración de neutrófilos dentro y alrededor de la pared de los vasos y ha sido asociada con hepatitis C y crioglobulinemia. Las manifestaciones más comunes son púrpura palpable y petequias. Las extremidades inferiores se encuentran afectadas en todos los pacientes, y la presencia de crioglobulinas ha sido detectada en la mayoría de los casos. Otros indicadores de anomalías inmunológicas incluyen: factor reumatoide elevado, complemento total y los niveles de C4 están bajos, IgM monoclonal e IgG policlonal han sido detectadas en los crioprecipitados en muchos casos. Aunque el VHC se ha demostrado en la piel y en los queratinocitos, es probable que la vasculitis necrotizante sea el resultado del depósito de crioglobulinas, más que a una replicación viral en la pared vascular. El tratamiento con IFN alfa ha sido asociado con la resolución de las lesiones purpúricas.(22,25-26)

Urticaria

Se presenta como un patrón reaccional, clínicamente con la presencia de una roncha eritematosa o blanca, edematosa, con diversas formas y tamaños, por la extensión periférica e involución de la lesión en pocas horas o días

En un estudio realizado en Tokio, se encontró que hasta el 24% de pacientes con urticaria crónica presentan anti-VHC.(19,27-28)

Otras

Existen otras entidades en las que se observan manifestaciones cutáneas asociadas a infección por virus C, como son las lesiones en la glándula salival similares a las encontradas en el síndrome de Sjögren,(29-30) la poliarteritis nodosa sistémica,(31) y eritema nodoso.(32)

Con todo lo anterior se tienen manifestaciones cutáneas tempranas que tienen valor diagnóstico, como el prurito que podría preceder en meses o años al diagnóstico de hepatopatía; o bien un valor pronóstico, como es la sobrevida en los casos de cirrosis o en los de metástasis hepáticas a piel.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia y las características de las manifestaciones cutáneas en pacientes con infección por virus de la hepatitis C en el H.E C M N S. XXI?

HIPOTESIS

Las manifestaciones cutáneas en pacientes con infección por virus de la hepatitis C, tienen una frecuencia elevada.

OBJETIVO

Identificar la frecuencia y variedad de manifestaciones cutáneas en pacientes con infección por virus de hepatitis C.

MATERIAL, PACIENTES Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO: Serie de casos, transversal, observacional y descriptivo.

UNIVERSO DE TRABAJO: Se estudiarán los pacientes con hepatitis C que reciben atención médica ambulatoria o intrahospitalaria en este hospital

VARIABLES

INDEPENDIENTE: Infección por virus de la hepatitis C

DEPENDIENTE: Manifestaciones cutáneas.

MUESTRA: Se estudiarán 100 pacientes en forma consecutiva

DESCRIPCION OPERATIVA

- a) La infección por el virus de la hepatitis C, es una infección de la glándula hepática. Se puede presentar un cuadro agudo, caracterizado por ataque al estado general, anorexia, dolor en epigastrio y vómito, seguidos de la aparición de ictericia, coluria e hipocolia. De estos pacientes aproximadamente el 80-90% de ellos evoluciona hacia una fase crónica, definido como un síndrome con inflamación y necrosis de las células hepáticas, de más de 6 meses de evolución.
- b) Dermatitis se denomina a cualquier enfermedad de la piel. Se han descrito en la literatura algunas dermatosis asociadas a la infección por VHC como:
- **Prurito:** se define como una sensación que lleva al deseo de rascarse.(32)
 - **Prúrigo:** es un trastorno crónico de causa desconocida caracterizado por prurito intenso y pápulas excoriadas que suelen localizarse en caras extensoras de extremidades, tronco y nalgas, en los casos crónicos se pueden presentar nódulos.(33)
 - **Liquen plano:** es una enfermedad mucocutánea pruriginosa, que muestra una morfología papular propia de color violáceo, histologicamente presenta una degeneración de queratinocitos con un denso infiltrado linfocitario en la dermis superior. Se ignora su causa, aunque se ha asociado con trastornos

inmunitarios como la cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa y diabetes mellitus (19,32)

- **Porfiria cutánea tarda.** se define como una fotodermatosis debida a una deficiencia de uroporfirinógeno decarboxilasa que produce acumulación de uro y coproporfirinas y se acompaña de posible hepatopatía. Puede presentarse como una enfermedad familiar que se hereda en forma autosómico dominante o adquirida; su expresión parece requerir de otros factores adicionales como alcohol, estrógenos, hidrocarburos aromaticos. El déficit de uroporfirinogeno decarboxilasa, permite la acumulación de isómeros de uroporfirina. El defecto se expresa fundamentalmente en los hepatocitos. Se caracteriza por la aparición de ampollas en áreas expuestas especialmente en la cara y el dorso de manos, la piel es muy frágil y se rompe con mínimos traumatismos.(19, 22,25)
- **Crioglobulinemia:** se presenta por el depósito de complejos inmunes en la pared de los vasos causando vasculitis sistémica con una gran variedad de síntomas. Las manifestaciones son púrpura palpable recurrente en las extremidades inferiores(100%), poliartralgias sin artritis(72%) y afección renal (55%). La concentración de crioglobulinas séricas no correlaciona con la actividad de la enfermedad. La electrofóresis de proteínas muestra hipergammaglobulinemia policlonal difusa en el 60% de los pacientes (35)

- **Urticaria:** se presenta como un patrón reaccional, manifestado por ronchas eritematosas o blancas, edematosas, con diversas formas y tamaños, por la extensión periférica e involución de la lesión en pocas horas o días.(19,33)
- c) Los datos serán recopilados por los autores del trabajo a través de una hoja de registro (ANEXO 1).

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes portadores de la infección por VHC en cualquier estadio, diagnosticados mediante serología y/o biopsia hepática.
- No se incluirán pacientes con cirrosis hepática secundaria a VHC
- Pacientes que deseen participar en el estudio.

PROCEDIMIENTO

Todos los pacientes con diagnóstico de infección por virus de hepatitis C, que acepten participar en el estudio, serán examinados por un médico dermatólogo. Se anotarán los antecedentes del paciente y las características de la dermatosis en la hoja de recopilación de datos(anexo 1). Se tomará iconografía y biopsia de la lesión en caso de ser necesario.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Análisis descriptivo de frecuencia.

CONSIDERACIONES ETICAS

Se solicitará el consentimiento del paciente mediante la información del estudio y este no representa ningún riesgo ni atenta contra su integridad. En caso de que sea necesario la toma de biopsia se solicitará su consentimiento por escrito.

(anexo 2)

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos: participarán en el estudio médicos dermatólogos del Servicio de Dermatología y Micología Médica del H.E. C.M.N. S. XXI

Recursos materiales:

- acervo iconográfico de Dermatología
- consultorio de la C.E. de Dermatología
- hojas de registro (anexo 1)
- lápices

RESULTADOS

CARACTERISTICAS GENERALES

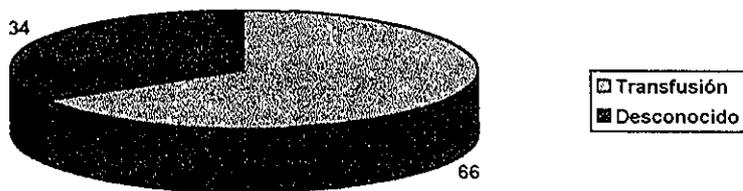
EDAD Y SEXO

Se incluyeron un total de 100 pacientes adultos con un intervalo de edad de 17 – 75 y una media de 44.4 años. La distribución por sexo no mostró algún predominio (53 mujeres, 47 masculinos).

ORIGEN DE LA INFECCION

La vía de transmisión se identificó en 66 pacientes, en quienes la infección se adquirió por transfusión, mientras que en el resto el origen fue desconocido.

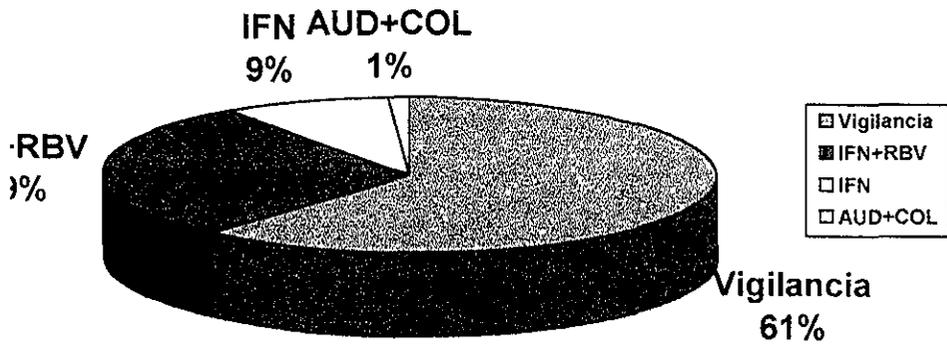
Gráfica 1. Vía de transmisión



TRATAMIENTO DE LA INFECCION POR VHC

Al momento de la evaluación 61 pacientes se encontraban en vigilancia, 29 recibían tratamiento combinado con interferón y ribavirina y los 9 restantes eran tratados sólo con interferón, y uno de ellos recibió además ácido ursodesoxicólico más colchicina.

Gráfica 2. Tratamiento de los pacientes para el VHC



MANIFESTACIONES CLINICAS

En 46 de los 100 pacientes revisados se observó al menos una manifestación cutánea. La variedad de dermatosis se enlista en el cuadro II.

Considerando el significado clínico que pueden tener ciertas dermatosis con la infección por virus C, decidimos clasificar las manifestaciones cutáneas en dermatosis relacionadas y no relacionadas con VHC como se muestra en el cuadro III.

Dentro del primer grupo, la más frecuente fue el prurito en 16 casos, en la mayoría de ellos localizado al inicio y posteriormente generalizado; en 6 pacientes había además piel de aspecto ictiosiforme y dos de ellos presentaban concomitantemente lesiones de eccema. En todos los casos no se identificó algún proceso patológico sistémico o de tipo local con el que se pudiera explicar la presencia del prurito, en los pacientes con lesiones de aspecto eccematoso, se les tomó una biopsia de piel que mostró una imagen inespecífica.

Dentro de las dermatosis que observamos con una frecuencia menor, destacan algunas por su significado clínico y que finalmente condujo al diagnóstico de hepatitis por virus C. En el paciente con liquen plano la diseminación extensa respetando cara y mucosas, representó un dato sugestivo que motivó el estudio con un panel viral que resultó positivo para VHC. Una paciente con urticaria de 5 años de evolución, sin respuesta a los tratamientos instituidos, fue sometida a un protocolo de estudio cuya anormalidad principal permitió establecer el diagnóstico de hepatitis por virus C. Ambos casos fueron enviados al servicio de Gastroenterología para estadificación y tratamiento. En una paciente con púrpura

pigmentaria progresiva, el protocolo de estudio permitió establecer los diagnósticos de crioglobulinemia e infección por VHC. En relación con otras dermatosis, cabría mencionar que en el caso del granuloma anular las lesiones eran únicas; mientras que en el prurigo, las lesiones predominaban en las extremidades inferiores principalmente en piernas.

A seis pacientes se les realizó diagnóstico de liquen simple crónico, que en la mayoría de los casos se encontraba asociado a prurito localizado. En cuatro se observó xerosis generalizada sin asociación con prurito. Uno de los casos con psoriasis presentaba lesiones escasas por lo que fue necesario realizar la confirmación diagnóstica mediante biopsia; 2 meses después observamos diseminación con lesiones características de psoriasis.

CUADRO II. MANIFESTACIONES CUTANEAS

DERMATOSIS	No. CASOS	DERMATOSIS	No. CASOS
PRURITO	16	ERITEMA ANULAR	1
LIQUEN SIMPLE CRONICO	6	VITILIGO	1
XEROSIS GENERALIZADA	4	EXANTEMA	1
VERRUGAS VULGARES	3	MELASMA	1
GRANULOMA ANULAR	2	PRURIGO POR INSECTOS	1
PSORIASIS	2	NEVO ANEMICUS	1
PRURIGO	2	PITIRIASIS ALBA	1
URTICARIA*	1	QUISTE MUCOSO DEL LABIO	1
LIQUEN PLANO DISEMINADO*	1		
CRIOGLOBULINEMIA	1		
TOTAL	38	TOTAL	8

* Dermatosis que sirvieron de "marcador" para el diagnóstico de VHC

CUADRO III. DERMATOSIS RELACIONADAS Y NO RELACIONADAS A VHC

DERMATOSIS RELACIONADAS	DERMATOSIS NO RELACIONADAS
PRURITO GRANULOMA ANULAR PRURIGO LIQUEN PLANO DISEMINADO URTICARIA CRIOGLOBULINEMIA TOTAL:23 CASOS	LIQUEN SIMPLE CRONICO XEROSIS GENERALIZADA VERRUGA VULGAR VITILIGO PSORIASIS ERITEMA ANULAR EXANTEMA MELASMA PRURIGO POR INSECTOS NEVO ANEMICUS QUISTE MUCOSO DEL LABIO TOTAL:23 CASOS

DISCUSION

La infección por virus de la hepatitis C en la última década ha sido motivo de preocupación en todo el mundo. Es una afección de curso lento, indolente, que puede desembocar en una grave patología hepática, como el carcinoma. Sólo en Estados Unidos alrededor del 1.8% de la población adulta son portador asintomático.(1)

Las manifestaciones cutáneas que han sido asociadas a la hepatitis crónica por virus C son varias, siendo las mas reconocidas, la vasculitis leucocitoclástica, porfiria cutánea tarda y liquen plano, este último ya relacionado con hepatopatías de etiología diversa. También se han reportado dermatosis tipo eritema polimorfo, eritema nodoso, urticaria, prurito, cuya relación con la infección por virus C no ha sido plenamente confirmada.

En nuestro estudio encontramos que el 46% presentaban alguna manifestación cutánea. En esta serie, el prurito fue la más frecuente (34%) acompañándose de lesiones inespecíficas como pápulas eritematosas, huellas de rascado y en cerca de un tercio del mismo grupo una piel con aspecto ictiosiforme. Consideramos que el prurito podría encontrarse asociado a la infección crónica por virus C, dado que la historia clínica y los resultados de laboratorio no mostraron datos de alteración sistémica o local que explicaran el prurito. Sobre la fisiopatología del prurito en pacientes con hepatitis C, se ha planteado la participación de una sustancia de tipo opioide como el mediador de la sintomatología (16) Otras manifestaciones cutáneas identificadas en este estudio corresponden a dermatosis cuya asociación con hepatitis C ya ha sido reportada(15,22), como urticaria, liquen plano

tratamiento de los pacientes no influyó en la presentación de las diversas dermatosis, ya que no observamos una relación directa causa-efecto de lesiones provocadas o asociadas al uso de interferón o rivabirina.

CONCLUSIONES

Aun cuando la principal dermatosis relacionada con la infección por virus C que encontramos es de características inespecíficas como el prurito, consideramos que en los casos de urticaria crónica idiopática, liquen plano, vasculitis leucocitoclástica y crioglobulinemia, se debería incluir en su protocolo de estudio el panel viral para hepatitis.

Finalmente, es necesaria la realización de estudios con un mayor número de pacientes, así como el seguimiento de los casos a fin de conocer la evolución y el comportamiento de las manifestaciones cutáneas de acuerdo a la evolución de la infección por VHC, que permitan establecer el significado clínico de esas dermatosis, ya sea facilitando la detección temprana de los casos o determinando su valor pronóstico.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

ANEXO 1

HOJA DE REGISTRO DE PACIENTES

HOJA No _____

NOMBRE: _____ TEL: _____

AFILIACION _____ EDAD _____ SEXO M () F ()

FECHA DE LLENADO: ____/____/____

I) ANTECEDENTES DE PROBABLE FUENTE DE INFECCION POR VHC:

TRANSFUCIONALES: SI () NO () DESCONOCIDO ()

USO DE DROGAS IV: SI () NO ()

HEMODIÁLISIS: SI () NO ()

TRANSPLANTE: SI () NO ()

OTRAS: _____

II) ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS

OTRA HEPATOPATIA: SI () NO () CUAL _____

OTRAS CAUSAS DE PRURITO DIABETES MELLITUS () NEFROPATIA ()

DERMATITIS ATOPICA () PSORIASIS () ECCEMA ()

III) FECHA DE DIAGNOSTICO DE VHC ____/____/____

IV) METODO DIAGNOSTICO:

ELISA () PCR () BIOPSIA HEPATICA ()

VI) ESTADIFICACION ACTUAL: _____

VII) MANIFESTACIONES CLINICA ANTES DEL DIAGNOSTICO:

ASTENIA () ADINAMIA () COLURIA () PRURITO ()

OTRAS: _____

VIII) DERMATOSIS PROBLEMA: SI () NO ()

FECHA DE PRESENTACION: _____

DESCRIPCION: _____

IX) BIOPSIA DE PIEL: SI () NO () No _____

X) DIAGNOSTICO: _____

XI) TRATAMIENTO: RBV () IFN () RVB + IFN () NINGUNO ()

DURACION: _____

ANEXO 2

HOJA DE INFORMACION Y CONSENTIMIENTO

Por medio de la presente otorgó mi consentimiento de participar en el estudio " FRECUENCIA DE MANIFESTACIONES CUTANEAS EN PACIENTES CON INFECCION POR VIRUS DE HEPATITIS C", con el fin de cooperar en la exploración física y en caso de ser necesario toma de biopsia de piel.

México, D F.; a _____ de _____ de 1999.

FIRMA DEL PACIENTE

FIRMA DEL TESTIGO

BIBLIOGRAFIA

1. Di Biseglie A. Bacon B. Hepatitis C. Investigación y Ciencia – Scientific American. Dic 1999.
2. Sherlock S. Hepatitis C Virus. A Historical Perspective Dig Dis and Sci 1996;41:3s-5s.
3. Brechöt C. Hepatitis C Virus. Molecular Biology and Genetic Variability. Dig Dis and Sci 1996;41:6s-12s.
4. James M. Immunology of Viral Hepatitis. Am J Med 1996; 100:98
5. Bhandari B. Wright T. HEPATITIS C; An Overview. Annu Rev Med 1995; 46:301-17
6. Tillman H. Manns M. Mode of Hepatitis C Viral Infection, Epidemiology, and Chronicity Rate in the General Population and Risk Groups. Dig Dis and Sci 1996;41:27s.
7. De Medina M. Schiff E. Hepatitis C: Diagnostic Assays. Seminars in Liver Disease 1995; 15:33.
8. Tedeshi V. Seef L. Diagnostic Test For Hepatitis C: Where Are Now?. Ann Int Med 1995; 123:383-86
9. Isselbacher K. et al. Harrison Principios de Medicina Interna. Edit. Interamericana-McGraw-Hill. 13° ed. 1994.
10. Van der Poel CL et al. Anti-hepatitis C antibodies and non-A non-B post-transfusion hepatitis in the Netherlands. Lancet 1989; 2:297
11. Esteban JI et al. Hepatitis C Virus Antibodies Among Risk Groups in Spain. Lancet 1989; 2:294-97.

12. Esteban JI et al. Evaluation of antibodies to hepatitis C virus in a study of transfusion-associated hepatitis. *N Engl J Med* 1990; 323:1107.
13. Pawlotsky J. Relationship between hepatitis C virus genotypes and sources of infection in patients with chronic hepatitis C *J Infect Dis* 1995; 171:1607-10.
14. Halabe J et al. *El internista*. Primera edición. Mc Graw-Hill;1997
15. Schwaber M. Zlotogorski A. Dermatologic manifestations of hepatitis C infection *Int J Dermatol* 1997; 36:251.
16. Fisher D, Wright T. Pruritus as a symptom of hepatitis C. *JAAD* 1994; 30:629
17. Castanet J, et al. Adult Still disease associated with hepatitis C virus infection. *JAAD* 1994;31:807
18. Kanazama K, et al. Association of Prurigo with Hepatitis C infection *Arch Dermatol* 1995;131:852
19. Habif T. *Clinical Dermatology*. Mosby. 3° ed. 1996.
20. Murphy A, et al. HCV infection in porphyria cutanea tarda. *Lancet* 1993; 341:1534
21. Lacour J, et al. Porphyria cutanea tarda and antibodies to hepatitis C infection. *Br J Dermatol* 1993; 128:121.
22. Pawlotsky J M, et al. Hepatitis C virus in Dermatology. *Arch Dermatol* 1995;131:1185
23. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia (GISED). Lichen planus and liver disease: a multicentre case-control study. *B M J* 1990;300:227.
24. Jubert C, et al. Lichen Planus and Hepatitis C Virus- Related Chronic Active Hepatitis. *Arch Dermatol* 1994; 130:73.

25. Hadziyannis S. Nonhepatic Manifestations and Combined diseases in HCV infection. *Dig Dis and Sci*;41:63S
26. Pakula A, et al. Cryoglobulinemia and cutaneous leukocytoclastic vasculitis associated with hepatitis C virus Infection. *JAAD* 1993;28:850
27. Kanazawa K et al. Hepatitis C virus infection in patients with urticaria. *JAAD* 1996, 35 195-8
28. Reiched M, Mauro T M. Urticaria and hepatitis C. *Lancet* 1990, 336:822
29. Haddad J, et al. Lymphocytic Sialoadenitis of Sjögren syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 1992; 339:321.
30. Pawlotsky JM et al. Immunological Disorders in C Virus Chronic Active Hepatitis: A Prospective Case-control Study. *Hepatology* 1994;19:841-48
31. Cacoub P, et al. Polyarteritis nodosa and hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 1992; 116:605
32. Pere D, et al. Erythema nodosum and hepatitis C. *Lancet* 1990; 336:1377.
33. Fitzpatrick T, et al. *Dermatologia en Medicina General*. Cuarta edición. McGraw-Hill;1993.
34. Du Vivier A, Mc Kee P. *Atlas de Dermatologia Clínica*. Segunda edición Mosby/Doyma;1995.
35. Cordero A y cols. *Manifestaciones cutáneas de las enfermedades sistémicas* Edit Panamericana. 1° ed. 1997.