

Artropatía relacionada con hepatitis C

Hepatitis C-related arthropathy.

Ulises Mercado

Resumen

OBJETIVO: Reportar una serie de casos de artropatía relacionada con hepatitis C.

MATERIAL Y MÉTODO: Estudio retrospectivo en el que de enero de 2015 a diciembre de 2017 se incluyeron pacientes con infección crónica por VHC y artropatía referidos a la consulta de reumatología. Se examinaron de manera retrospectiva factores de riesgo, factor reumatoide (FR), anticuerpo contra péptido cíclico citrulinado (anti-PCC), anticuerpos contra VHC, genotipo viral y enzimas. También se determinó la subclase de artropatía, existencia de erosiones y tratamiento. Se excluyeron los pacientes infectados con VHB.

RESULTADOS: Se incluyeron 31 pacientes. Los factores de riesgo de infección por VHC se identificaron solamente en 28 casos, que incluyen transfusión sanguínea antes de 1992 (n = 12) o abuso de drogas intravenosas (n = 16). En seis casos coexistieron artritis reumatoide y VHC; todos fueron seropositivos a factor reumatoide y anti-PCC y tres casos mostraron erosiones. Nueve casos tuvieron poliartritis simétrica u oligoartritis no erosiva que se parecía a artritis reumatoide y 16 casos tuvieron artralgias simples. En total, el factor reumatoide fue positivo en 77% y las enzimas estuvieron altas en seis casos. La combinación de sulfasalazina, cloroquina y prednisona a dosis bajas y antiinflamatorios fue comúnmente indicada.

CONCLUSIÓN: Los pacientes con infección por VHC pueden padecer artralgias-artritis. El tipo de artropatía debe diferenciarse por la hepatotoxicidad de los fármacos modificadores de enfermedad. El anti-PCC es útil para distinguir artropatía relacionada con hepatitis C de artritis reumatoide.

PALABRAS CLAVE: Artralgia; artritis; VHC; factor reumatoide.

Abstract

OBJECTIVE: To report a case series of HCV-related arthropathy.

MATERIAL AND METHOD: A retrospective study was done from January 2015 to December 2017 with patients with chronic HCV infection and arthropathy referred to our rheumatology clinic. All the patients were retrospectively reviewed. Risk factors for HCV infection including blood transfusion or intravenous drug abuse, rheumatoid factor (RF), anti-cyclic citrullinated peptide antibody (anti-CCP), anti-HCV (ELISA), viral genotype, and enzymes levels were examined. The clinical presentation of joint involvement, erosions, and type of treatment were also studied. Patients seropositive to HBV were excluded.

RESULTS: There were included 31 patients. Risk factors were identified in only 28 cases, including blood transfusion (12) before 1992 and intravenous drug abuse (16). Rheumatoid arthritis coexisting with hepatitis C was found in 6 cases; all of these had anti-CCP, RF and erosions in 3. Nine patients gave a history of mild, symmetric polyarthritis or oligoarthritis no-erosive resembling classic rheumatoid arthritis. Sixteen patients presented polyarthralgias. In total, RF was present in 77% out of 31 patients. Elevated enzymes were seen in 6 cases. Sulphasalazine, chloroquine, low dose prednisone and NSAIDs were commonly prescribed.

CONCLUSION: The patients with HCV infection can present arthralgias/arthritis. The type of arthropathy must be differentiated due to the hepatotoxicity of disease modifying drugs. Anti-PCC antibody is useful for distinguishing HCV-related arthropathy from rheumatoid arthritis.

KEYWORDS: Arthralgia; Arthritis; HCV; Rheumatoid factor.

Hospital General Mexicali, ISESALUD y Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Campus Mexicali, Baja California, México.

Recibido: 30 de mayo 2018

Aceptado: 1 de agosto 2018

Correspondencia

Ulises Mercado
Abimer2013@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Mercado U. Artropatía relacionada con hepatitis C. Med Int Méx. 2019 mayo-junio;35(3):344-348.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2283>

ANTECEDENTES

Después de un largo y sinuoso camino (1982-1989) se logró identificar el virus de hepatitis C (VHC) como causa de hepatitis crónica y sistémica.^{1,2} Sin embargo, la infección por VHC frecuentemente se vincula con manifestaciones extrahepáticas, como trastornos linfoproliferativos de células B, fenómenos autoinmunitarios, artropatía, vasculitis, glomerulonefritis y síndrome sicca, entre otros.^{3,4}

Las artralgias se han observado en 9% y la artritis en 4% de 90 sujetos con hepatitis C.⁵ En otro estudio que incluyó 1614 pacientes infectados con VHC las artralgias se manifestaron en 23%.^{6,7} Estos resultados varían de acuerdo con las zonas geográficas. La artritis en sujetos con VHC puede manifestarse al menos en tres formas: 1) poliartritis simétrica de articulaciones pequeñas con erosiones articulares y seropositividad a anticuerpos contra péptidos cíclicos citrulinados (anti-PCC) concomitante con VHC; 2) poliartritis simétrica leve no erosiva con o sin crioglobulinas que semeja artritis reumatoide y 3) oligoartritis de articulaciones grandes.

La distinción entre artropatía por hepatitis C y artritis reumatoide verdadera puede ser difícil en etapa temprana. El factor reumatoide (FR) se ha reportado entre 50 y 85% de los casos,⁸ pero no es un marcador confiable. Sin embargo, la existencia de nódulos subcutáneos, erosiones articulares y anti-PCC ayuda a diferenciar artropatía por hepatitis C de artritis reumatoide verdadera.⁹ En esta serie de casos se describen los pacientes referidos para evaluación de artralgias-artritis y factor reumatoide positivo en sujetos con infección por VHC.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo en el que de enero de 2015 a diciembre de 2017 se evaluaron pacientes

con infección por hepatitis C y artropatía. Se recabaron la edad, el sexo, los factores de riesgo (transfusión de sangre antes de 1992 y abuso de drogas intravenosas), tipo de artropatía, serología, genotipo viral, anti-VHC, concentraciones de enzimas, existencia de erosiones articulares y tratamiento recibido. El factor reumatoide se determinó por aglutinación de látex ($n \geq 1:80$) o en unidades internacionales ($n \geq 16$ UI/mL). El anti-PCC se analizó por ELISA (< 5.0 U/mL). Los anticuerpos contra VHC se determinaron por ELISA: ARN viral y genotipo por RT-RCP. No se determinaron crioglobulinas.

RESULTADOS

Se incluyeron 31 pacientes, 14 mujeres y 17 hombres. La edad promedio fue de 53 años. Seis pacientes tuvieron artritis reumatoide clásica concomitante con hepatitis C (**Cuadro 1**). Todos tenían anti-PCC y factor reumatoide positivos; tres de ellos también tenían erosiones articulares y uno enzimas elevadas. El paciente 2 había recibido metotrexato durante 8 años antes de establecer el diagnóstico de infección por VHC por una transfusión de sangre en 1982. Las enzimas se encontraron normales. En el **Cuadro 2** se muestran 9 pacientes con poliartritis simétrica u oligoartritis no erosiva que simula artritis reumatoide leve. El paciente 3 estaba recibiendo metotrexato, pero durante un tamizaje se encontró VHC positivo y la historia clínica reveló transfusión sanguínea. La determinación de anti-PCC resultó negativa en 6/9 y las enzimas estuvieron elevadas en 3. De los 16 sujetos con artralgias (**Cuadro 3**), el factor reumatoide fue positivo en 11 y el anti-PCC resultó negativo en 12 casos. Ninguno de los 31 pacientes recibió INF o biológicos.

DISCUSIÓN

El VHC es linfotrópico y hepatotrópico. La estimulación crónica del sistema inmunitario por las proteínas virales es responsable de la producción

Cuadro 1. Pacientes con artritis reumatoide concomitante con hepatitis C

Paciente	Edad/sexo	Factor de riesgo	*FR IgM	Anti-PCC < 5.0 U/mL	Genotipo viral	Enzimas	Erosiones	Tratamiento
1	78/F	Transfusión	128	23.3	1a	Normales	Sí	S + C + P
2	53/F	Transfusión	42	500	3	Normales	Sí	MTX
3	48/F	Transfusión	128	563	2	Normales	No	S + C + P
4	45/M	Drogas IV	64	11.5	3a	Normales	Sí	S + C + P
5	57/M	Drogas IV	640	71.4	3	Elevadas	No	S + C + P
6	55/M	Drogas IV	16	8.1	1b	Normales	No	S + C + P

S: sulfasalazina; C: cloroquina; P: prednisona; M: metotrexato.
FR IgM $\geq 1:80$; $\geq$ U/mL.

Cuadro 2. Pacientes con artropatía que simula artritis reumatoide asociada con hepatitis

Paciente	Edad/sexo	Factor de riesgo	FR IgM	Anti-PCC < 5.0 U/mL	Genotipo viral	Enzimas	Erosiones	Tratamiento inicial
1	60/F	Tranfusión	320	1	2	Normales	No	C + P
2	75/M	Transfusión	16	2.3	2	Normales	No	S + C + P
3	51/F	Transfusión	160	1	1a	Normales	No	MTX
4	61/F	Transfusión	8	ND	Anti-VHC	Elevadas	No	C + P
5	55/M	Drogas IV	1824	3	1a	Elevadas	No	S + C + P
6*	50/M	Drogas IV	640	1	1b	Elevadas	No	S + C + P
7	60/M	Drogas IV	640	ND	2b	Normales	No	C + P
8	50/M	Drogas IV	320	ND	Anti-VHC	Normales	No	C + P
9*	34/M	Drogas IV	8	1.3	1a	Normales	No	C + P

* Oligoartritis; ND: no determinados.

de autoanticuerpos no órgano-específicos, como factor reumatoide, AAN, inmunocomplejos y crioglobulinas. La existencia de anti-PCC es un marcador sumamente específico de factor reumatoide y está relacionado con alelos HLA-DRB1 con epítipo compartido. Debido a la estrecha relación entre HLA-DRB1 y producción de anti-PCC, puede inferirse que los seis pacientes con anti-PCC positivo realmente son casos de artritis reumatoide concomitante con VHC. Si el VHC pudo inducir artritis reumatoide en algunos de estos casos, es difícil de determinar. Un estudio realizado en Taiwán reportó un riesgo

significativamente mayor de artritis reumatoide en sujetos con infección crónica por VHC.¹⁰ No es muy claro cómo la infección por VHC causa artritis. Se postulan tres mecanismos: invasión directa de la membrana sinovial, respuesta autoinmunitaria del virus en la membrana sinovial y el depósito de inmunocomplejos o crioglobulinas.¹¹

En la actualidad no existen guías para el tratamiento de artritis-artralgias en presencia de VHC. El tratamiento con INF puede inducir o agravar autoinmunidad subyacente. Los AINEs están

Cuadro 3. Pacientes con artralgias concomitantes con hepatitis C

Paciente	Edad/sexo	Factor de riesgo	FR IgM	Anti-PCC < 5.0 U/mL	Genotipo viral	Enzimas	Erosiones	Tratamiento inicial
1	48/F	Transfusión	64	3	1a	Normales	No	AINEs
2	50/F	Transfusión	32	1	1b	Normales	No	AINEs
3	50/F	Transfusión	160	ND	Anti-VHC	Elevadas	No	A
4	57/F	Transfusión	32	1.4	Anti-VHC	Normales	No	AINEs
5	50/M	Transfusión	256	1	Anti-VHC	Normales	No	AINEs
6	52/F	¿?	64	1	1b	Normales	No	AINEs
7	49/F	¿?	16	1	1a,1b	Normales	No	AINEs
8	60/F	¿?	160	ND	Anti-VHC	Elevadas	No	A
9	28/F	Drogas IV	32	2	1a	Normales	No	AINEs
10	53/M	Drogas IV	128	3.2	Anti-VHC	Normales	No	AINEs
11	60/M	Drogas IV	32	3	Anti-VHC	Normales	No	AINEs
12	62/M	Drogas IV	8	1.4	Anti-VHC	Normales	No	AINEs
13	44/M	Drogas IV	8	3	1b	Normales	No	AINEs
14	56/M	Drogas IV	8	ND	Anti-VHC	Normales	No	AINEs
15	31/M	Drogas IV	8	1.3	Anti-VHC	Normales	No	AINEs
16	52/M	Drogas IV	8	ND	1b	Normales	No	AINEs

A: analgésicos; AINEs: antiinflamatorios no esteroideos.

contraindicados en hepatopatía avanzada o descompensada. Los corticoesteroides a dosis bajas se han prescrito sin efectos adversos. Las dosis altas pueden aumentar el ARN viral. El metotrexato se ha prescrito con vigilancia cercana, pero es mejor evitarlo. En dos de nuestros pacientes se prescribió este fármaco sin elevación de enzimas, pero preferimos retirarlo del esquema. Los biológicos anti-FNT se han administrado con vigilancia cercana debido a que producen transaminitis.¹²

Entre las limitaciones de este estudio están el diseño retrospectivo y la ausencia de análisis de crioglobulinas. Sin embargo, en la evaluación no se detectaron lesiones cutáneas, vasculares, neuropatía o enfermedad renal.

CONCLUSIONES

Las manifestaciones extrahepáticas articulares son comunes en pacientes con infección crónica

por VHC. La artritis simétrica por artritis reumatoide verdadera temprana puede confundirse con artropatía viral. La diferenciación es muy importante debido a la hepatotoxicidad de los fármacos modificadores de enfermedad. Deben utilizarse marcadores altamente específicos, como anti-PCC y no factor reumatoide para distinguir infección por VHC de artritis reumatoide. Además, la historia clínica debe incluir factores de riesgo, existencia de nódulos subcutáneos y erosiones articulares.

REFERENCIAS

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-362.
2. Houghton M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *J Hepatol* 2009;51:939-948.
3. Cacoub P, Comarmand C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis* 2016;3:3-14.

4. Cacoub P, Comarmond C, Desbois AC, Saadoun D. Rheumatologic manifestations of hepatitis C virus infection. *Clin Liver Dis* 2017;21:455-464.
5. Buskila D, Shnaider A, Neuman L et al. Musculoskeletal manifestations and autoantibody profile in 90 hepatitis C virus infected Israeli patients. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:107-13.
6. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P et al. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multi-department virus C. *Arthritis Rheum* 1999;42:2204-2212.
7. Sarazin J, Schiopu E, Namas R. Case series: monoarticular rheumatoid arthritis. *Eur J Rheumatol* 2017;4:264-7.
8. Borman M, Swain MG. Hepatitis C virus treatment complicated by rheumatoid arthritis. *Gastroenterol Hepatol* 2011;7:774-78.
9. Palazzi C, Olivieri I, Cacciatore P, Pennesse E, D'Amico E. Difficulties in the differential diagnosis between primitive rheumatic diseases and hepatitis C virus-related disorders. *Clin Exp Rheumatol* 2005;23:2-6.
10. Su F-H, Wu C-S, Sung F-C, Chang S-N, Sul C-T, Shieh Y-H et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with the development of rheumatoid arthritis: A nationwide population-based study in Taiwan. *PLoS ONE* 2014;9(11):1-16.
11. Sayiner ZA, Haque U, Malik MU, Gurakar A. Hepatitis C virus infection and its rheumatologic implications. *Gastroenterol Hepatol* 2014;10:287-292.
12. Kwon HM, Shin K, Moon JY, Lee Shin-Seok, Chung WT, Lee J, et al. Transaminase changes in Korean rheumatoid arthritis patients with chronic hepatitis C after biologic therapy. *J Rheum Dis* 2018;25:108-115.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: **www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login** podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.