

# XXXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna

**OVIEDO**  
17-20 Noviembre 2010

Auditorio-Palacio de Congresos  
"Príncipe Felipe"

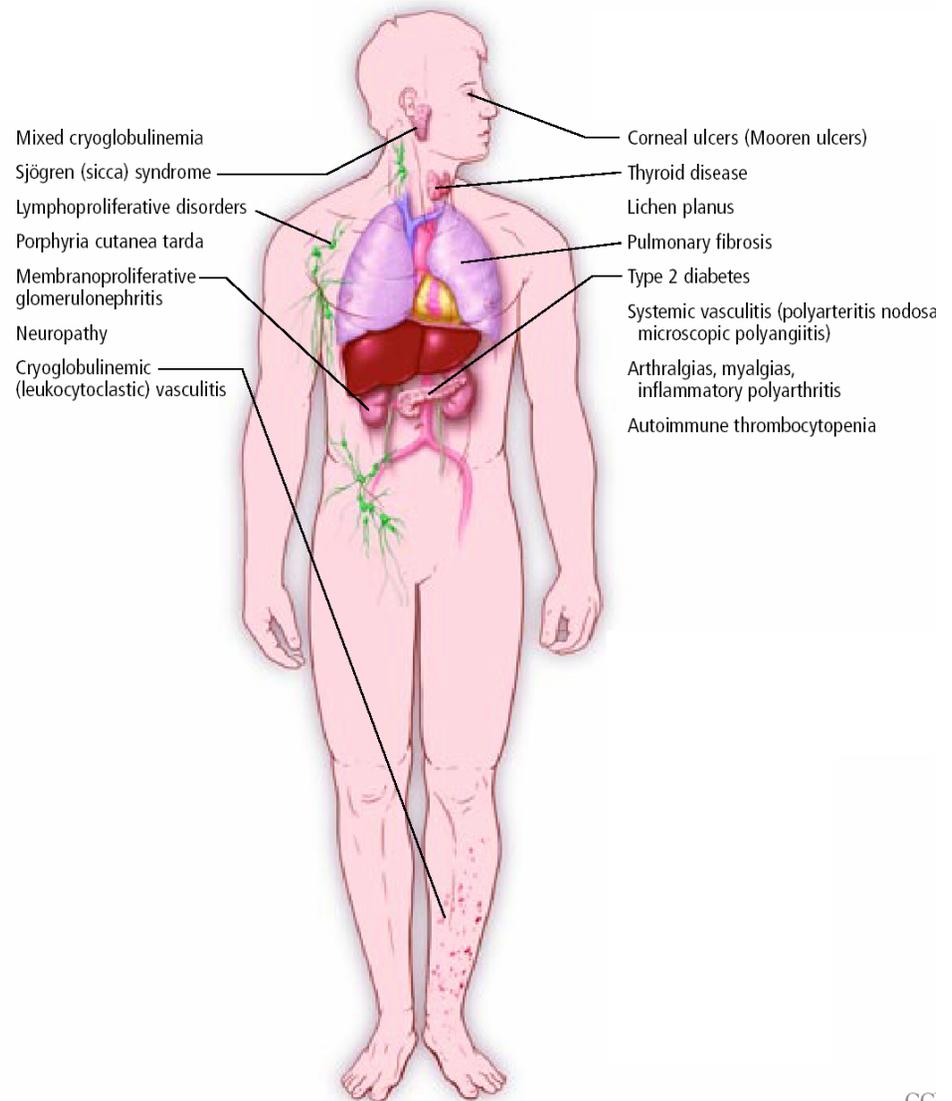
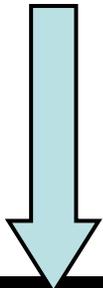
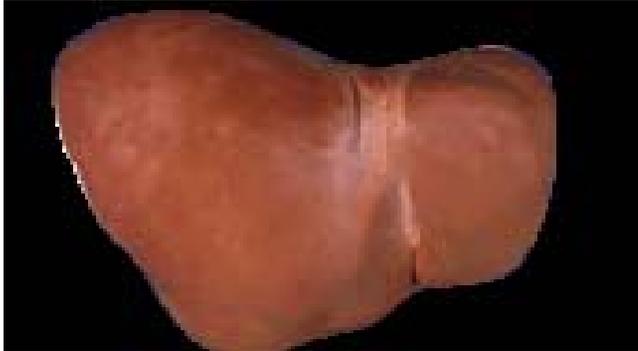
## II Congreso Ibérico de Medicina Interna

**VII Congreso de la Sociedad  
Asturiana de Medicina Interna**

### **Manifestaciones extrahepáticas de las hepatitis**

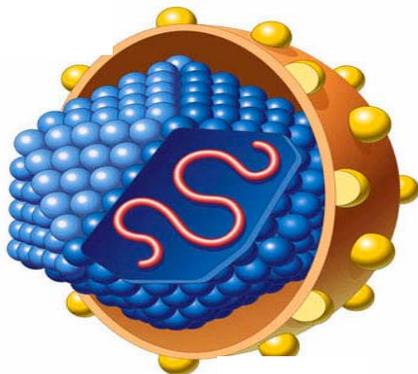
Manuel Rodríguez  
Hepatología-Digestivo  
Hospital Universitario Central de Asturias

# Infección crónica por VHB y VHC



# Manifestaciones extrahepáticas del VHC

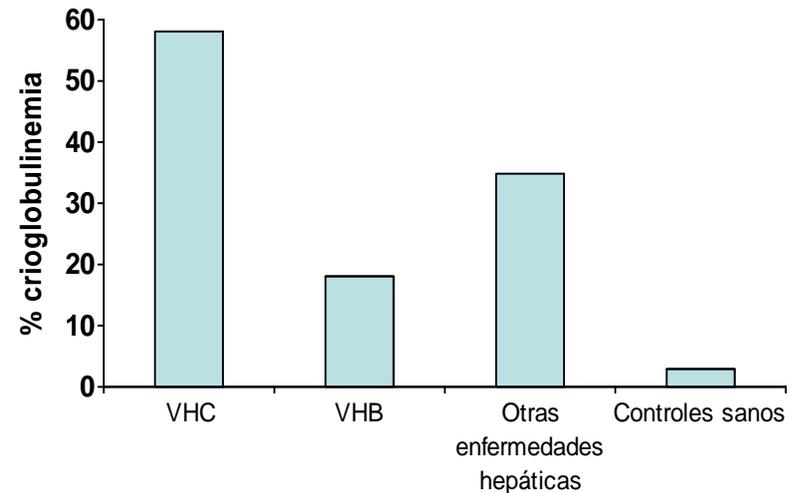
| Elevada prevalencia y patogénesis | Prevalencia mayor que en controles | No confirmadas              |
|-----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
| Crioglobulinemia mixta            | Gammapatías monoclonales           | Tiroiditis autoinmune       |
| Linfoma B no-Hodgkin              | Porfiria cutánea tarda             | Cáncer de tiroides          |
|                                   | Liquen plano                       | Síndrome de Sjögren         |
|                                   | Diabetes mellitus                  | Fibrosis pulmonar           |
|                                   |                                    | Arteriosclerosis carotídea  |
|                                   |                                    | Trastornos psicopatológicos |



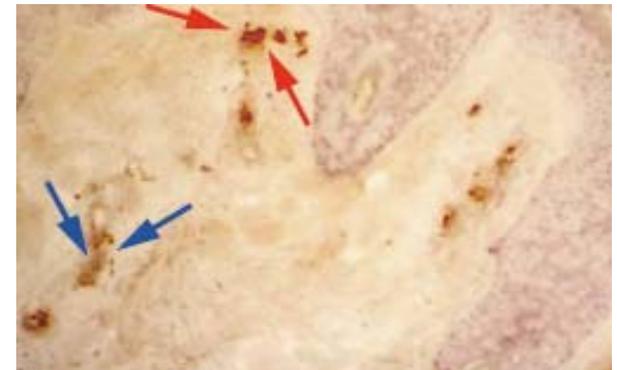
# VHC y crioglobulinemia

❖ Aproximadamente el 80% de los pacientes con CM tienen infección crónica por el VHC (*Agnello V, et al. NEJM 1992*).

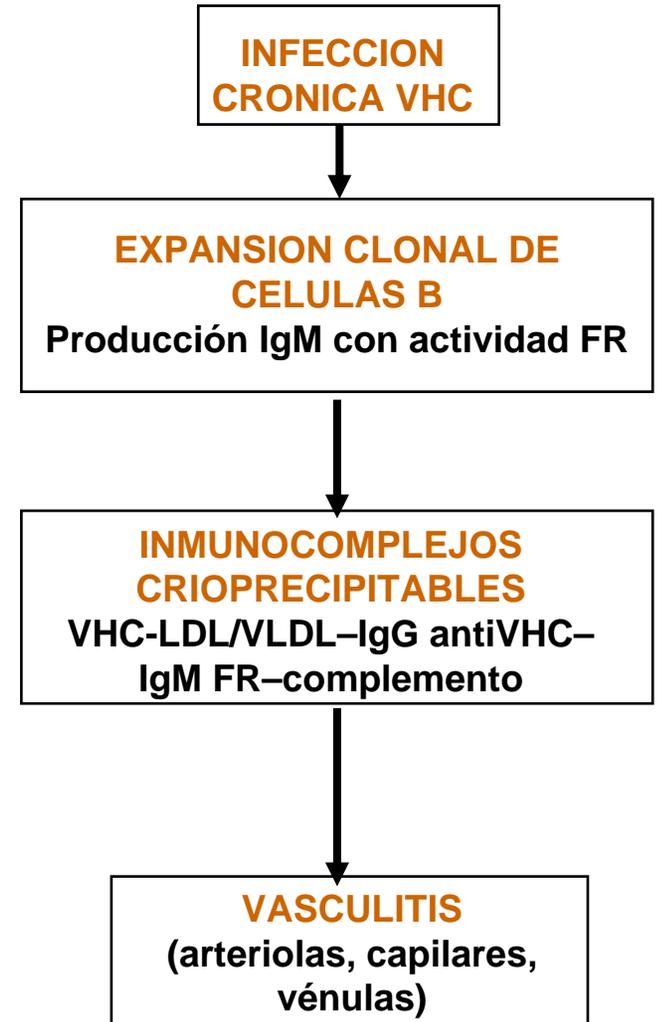
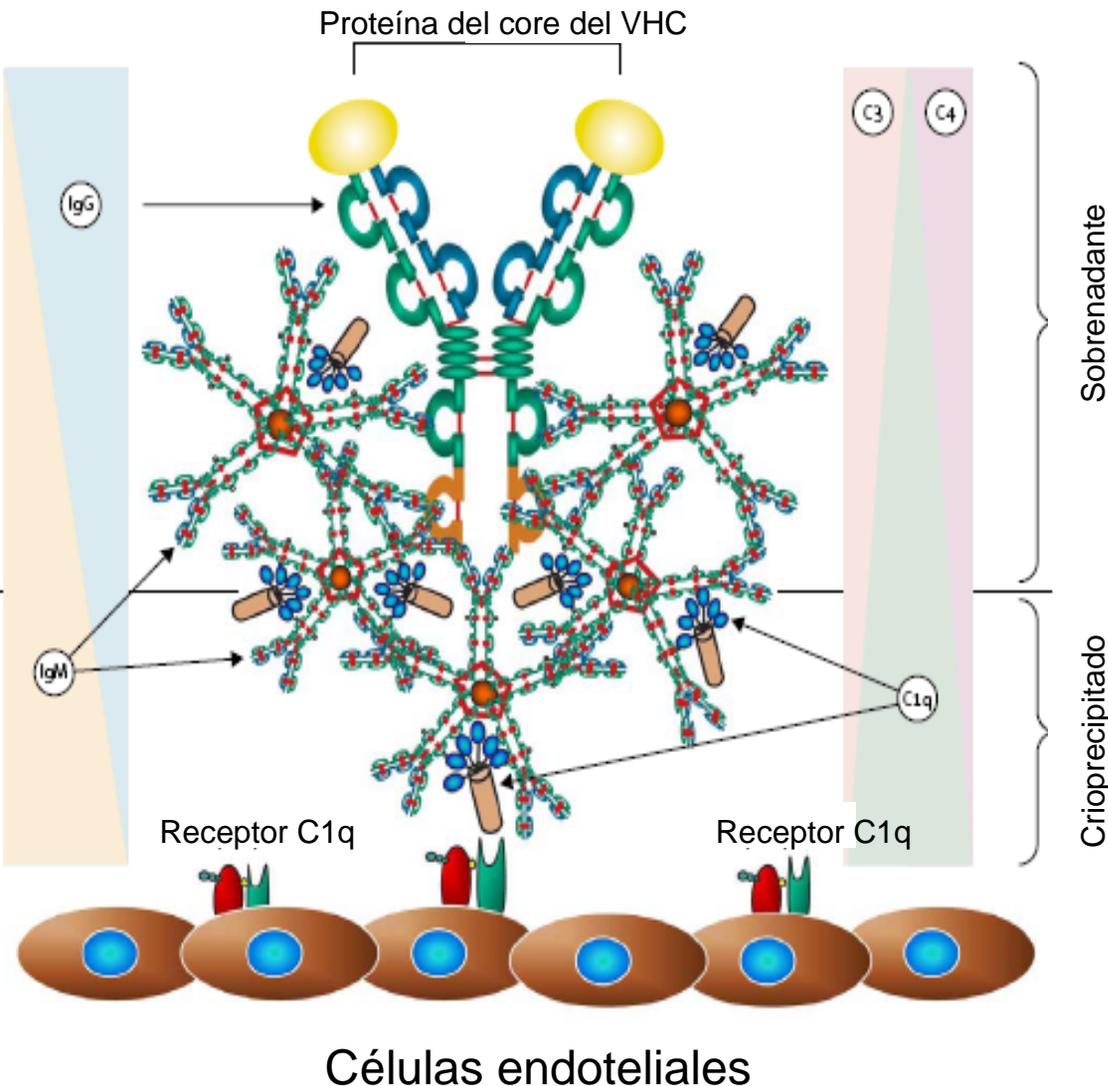
❖ La prevalencia de CM es superior en hepatitis C que en otras enfermedades hepáticas y que en controles sanos (*Martyak LA, et al. Clinical Gastroenterol Hepatol 2009*).



❖ Presencia de proteínas del VHC en los vasos cutáneos de pacientes con CM y vasculitis (*Lunel F, et al. Gastroenterology 1994*).



# Patogenia de la crioglobulinemia mixta relacionada con el VHC



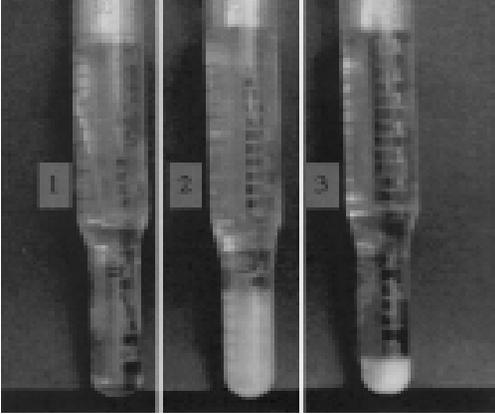
# Manifestaciones clínicas de la CM asociada al VHC



| Manifestación            | Trejo et al. <sup>1</sup><br>n= 206 | Ferri et al. <sup>2</sup><br>n= 231 | Saadun et al. <sup>3</sup><br>n= 118 |
|--------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Púrpura, %               | 32                                  | 81                                  | 64                                   |
| Artralgias, %            | 40                                  | 72                                  | 57                                   |
| Neuropatía periférica, % | 17                                  | 58                                  | 43                                   |
| Sd. Sjögren, %           | 19                                  | 29                                  | 18                                   |
| Nefropatía, %            | 56                                  | 20                                  | 14                                   |
| Raynaud, %               | 11                                  | 36                                  | 4                                    |
| Ulceras en piernas, %    | 4                                   | 11                                  | 2                                    |

<sup>1</sup>Medicine (Baltimore) 2001. <sup>2</sup>Semin Arthritis Rheum 2004. <sup>3</sup>AIDS 2006

# Diagnóstico del síndrome crioglobulinémico mixto



| Criterio   | Mayor                            | Menor  |
|------------|----------------------------------|--|
| Serológico | Crioglobulinas mixtas<br>C4 bajo | FR<br>VHC +<br>VHB +   |
| Patológico | Vasculitis leucocitoclástica     | Infiltrado clonal de células B<br>(hígado o médula)  |
| Clínico    | Púrpura                          | Hepatitis crónica<br>GN membranoproliferativa<br>Neuropatía periférica<br>Ulceras cutáneas |

Crioglobulinas séricas + púrpura + vasculitis leucocitoclástica

Cruiglobulinas séricas + 2 clínicos menores + 2 serológicos/patológicos menores



# Impacto clínico de la presencia de crioglobulinas en la hepatitis C

343 pts con HCC seguidos prospectivamente durante una mediana de 116 meses

| <b>Evento</b>                          | <b>Todos<br/><i>n</i>= 343</b> | <b>CG (+)<br/><i>n</i>= 163</b> | <b>CG (-)<br/><i>n</i>= 180</b> |
|--|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Hepatocarcinoma, %                     | 10                             | 12                              | 8                               |
| Descompensación, %                     | 7                              | 8                               | 6                               |
| Linfoma no-Hodgkin, %                  | 0,3                            | 0,6                             | 0                               |
| Enfermedad autoinmune extrahepática, % | 4                              | 5                               | 3                               |
| Mortalidad hepática, %                 | 10                             | 13                              | 8                               |
| Mortalidad no hepática, %              | 5                              | 5                               | 4                               |

# Impacto clínico del síndrome crioglobulinémico asociado a hepatitis C



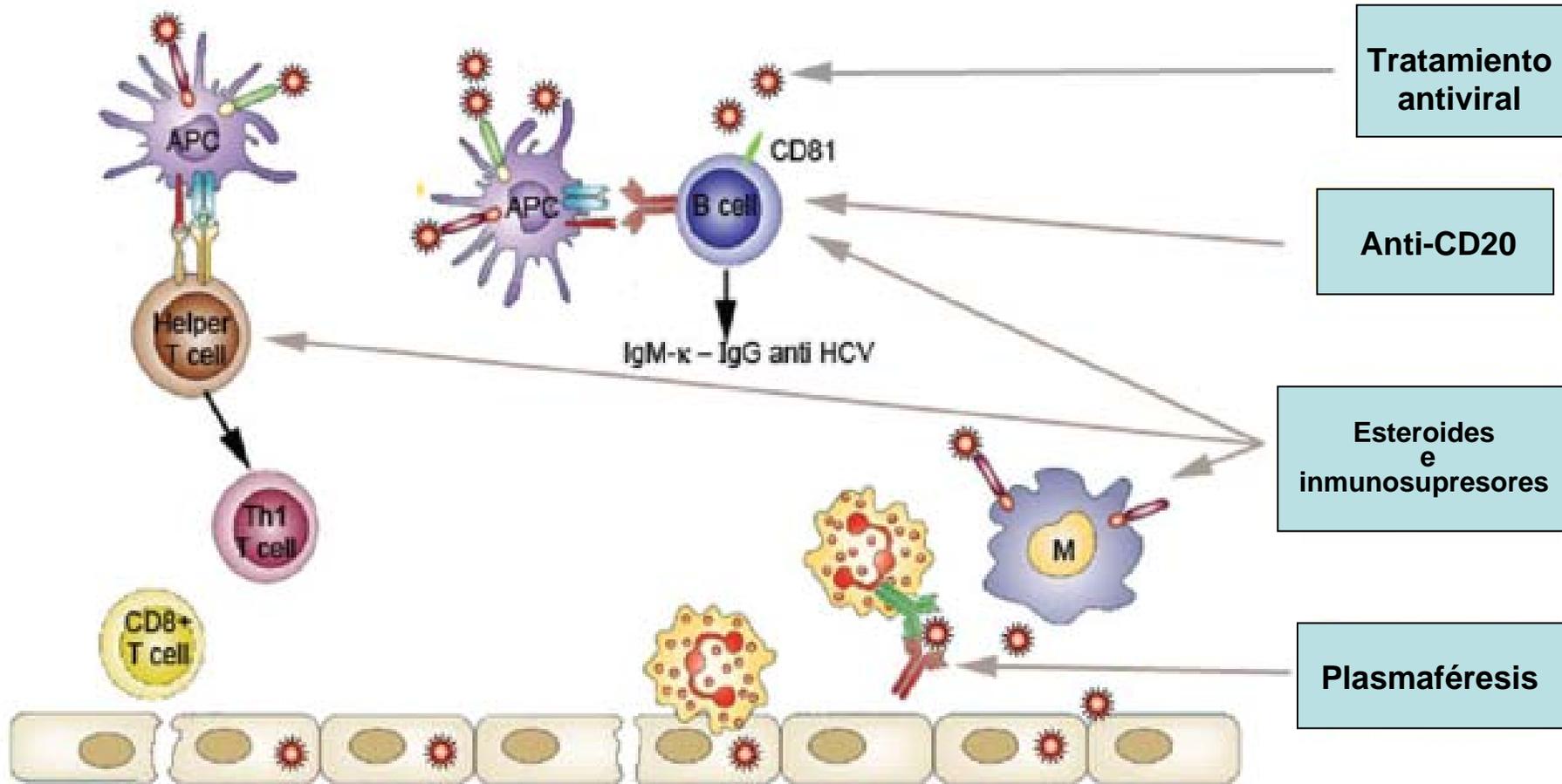
151 pts con RNA-VHC + y vasculitis sistémica seguidos prospectivamente entre 1993 y 2009

|                  | <b>1 a.</b> | <b>3 a.</b> | <b>5 a.</b> | <b>10 a.</b> |
|------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Supervivencia, % | 96          | 86          | 75          | 63           |

|                   | <b>Infecciones</b> | <b>Hepática</b> | <b>Otras</b> |
|-------------------|--------------------|-----------------|--------------|
| Causa de muerte,% | 31                 | 31              | 37           |

| <b>Factores asociados con mortalidad</b> | <b>HR</b> |
|--|-----------|
| Fibrosis hepática (Metavir)              | 10,8      |
| Five Factor Score                        | 2,49      |

# Opciones terapéuticas en pacientes con CM asociada al VHC



# IFN pegilado + RBV en el tratamiento de la CM asociada al VHC

- Muy escaso número de estudios controlados y aleatorizados. Heterogenicidad en el diseño, criterios de inclusión, características de los pacientes y regímenes terapéuticos.
- Las tasas de RVS no difieren substancialmente de las observadas en pacientes sin CM.
- Se puede conseguir una remisión clínica permanente en caso de Respuesta Viroológica Sostenida.
- IFN puede inducir o exacerbar manifestaciones vasculíticas y en algunos casos puede estar contraindicado, al menos inicialmente.
- La pauta de tratamiento debe ajustarse a la función renal.

# Esteroides e inmunosupresores

- Controlan la fase aguda de la enfermedad, aunque rara vez consiguen remisiones sostenidas.
- Aumento en los niveles de replicación del VHC.
- Riesgo de infecciones.

## Rituximab

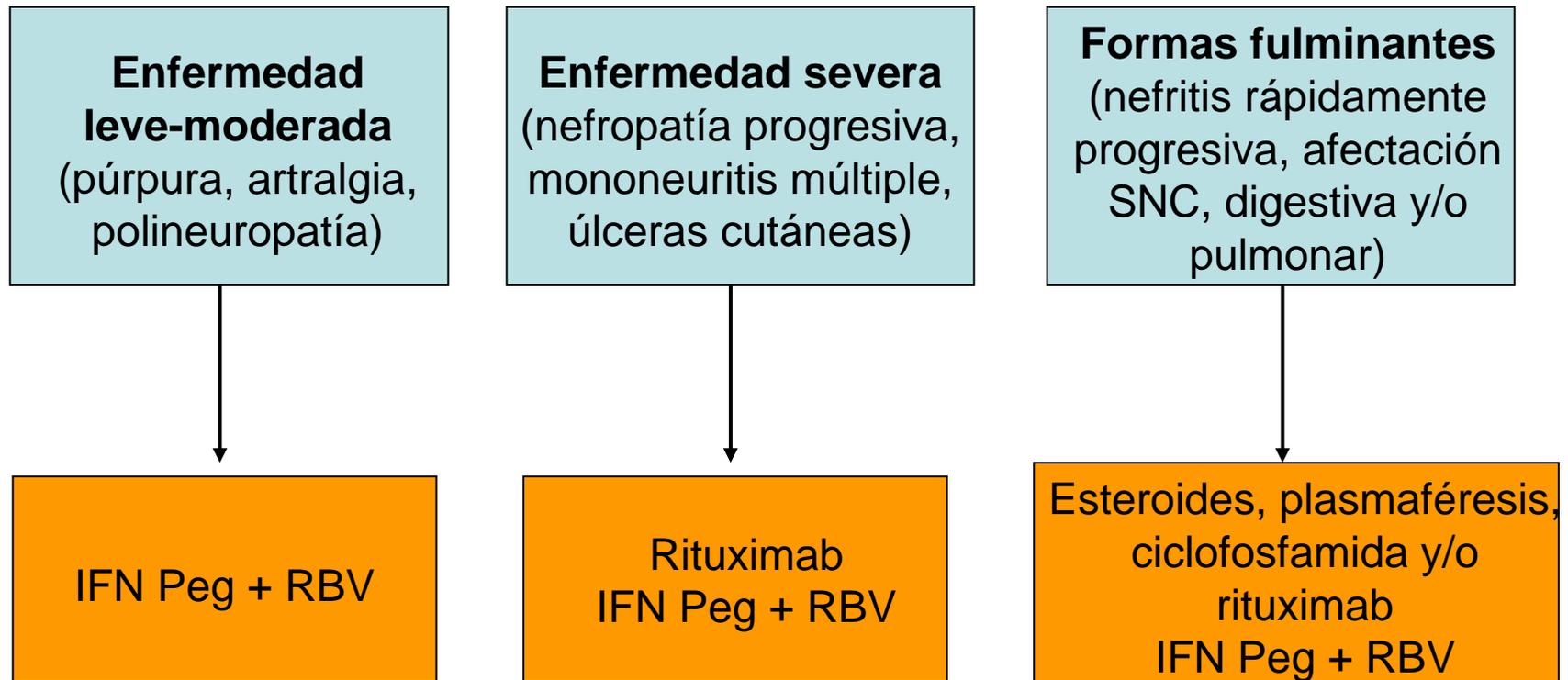
- Respuesta clínica completa entre 40 y 70% de los casos.
- Incremento de la viremia VHC
- Alta tasa de recaídas

# Rituximab en combinación con el tratamiento antiviral en la CM asociada al VHC

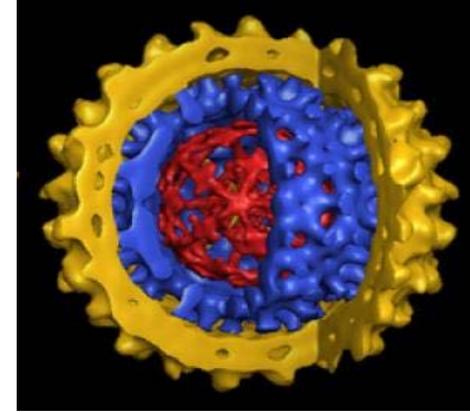
|   | IFN-peg + RBV<br>n= 55 | RTX+IFN-peg+RBV<br>n= 38 | p     |
|---|------------------------|--------------------------|-------|
| Tiempo hasta respuesta clínica, meses         | 8,4 ± 4,7              | 5,4 ± 4,0                | 0,004 |
| Respuesta clínica completa, %                 | 72,7                   | 73,7                     | 0,9   |
| Respuesta inmunológica completa, %            | 43,6                   | 68,4                     | 0,001 |
| Respuesta virológica sostenida, %             | 60                     | 57,9                     | 0,9   |
| Respuesta completa de la afectación renal*, % | 40                     | 81                       | 0,04  |
| Recaída, %                                    | 20                     | 18                       | 0,8   |

\*10 pts en IFN/RBV y 21 en RTX/IFN/RBV

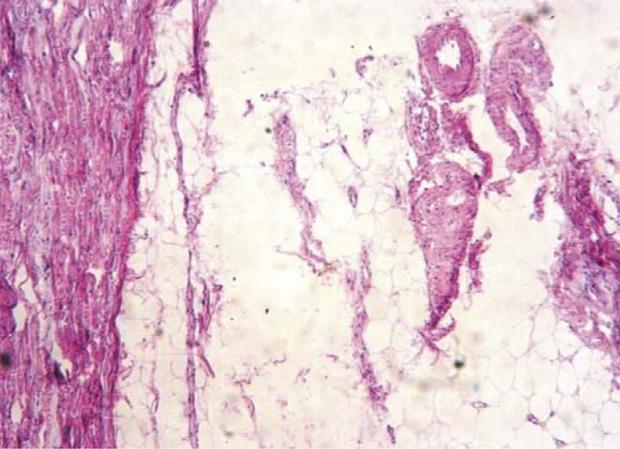
# Estrategias terapéuticas en la vasculitis crioglobulinémica inducida por VHC



# Manifestaciones extrahepáticas en la hepatitis B



- **Sistémicas**
  - Sd. Pseudogripal
  - Enfermedad del suero
  - PAN
- **Reumatológicas**
  - Poliartralgia
  - Poliartritis
- **Neurológicas**
  - Polineuroradiculitis
- **Renales**
  - GN membranosa
  - GN membranoproliferativa
  - Nefropatía IgA
- **Cutáneas**
  - Acrodermatitis papular
  - Urticaria aguda
  - Liquen plano
  - Vasculitis leucocitoclástica
  - Púrpura reumatoide
- **Oftalmológicas**
  - Uveitis
- **Hematológicas**
  - Linfoma no-Hodgkin

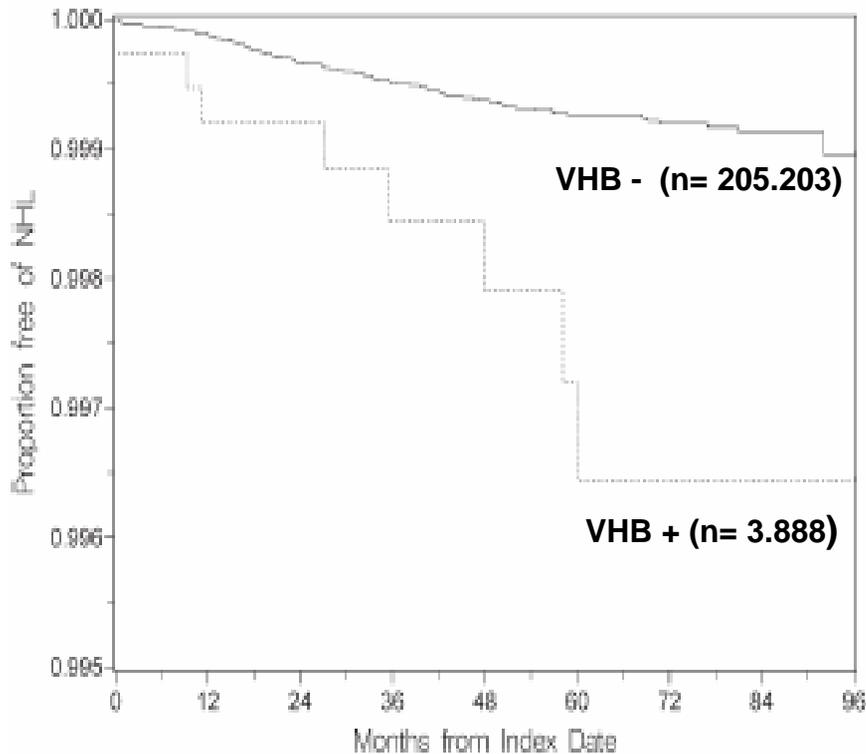


# Manifestaciones extrahepáticas del VHB

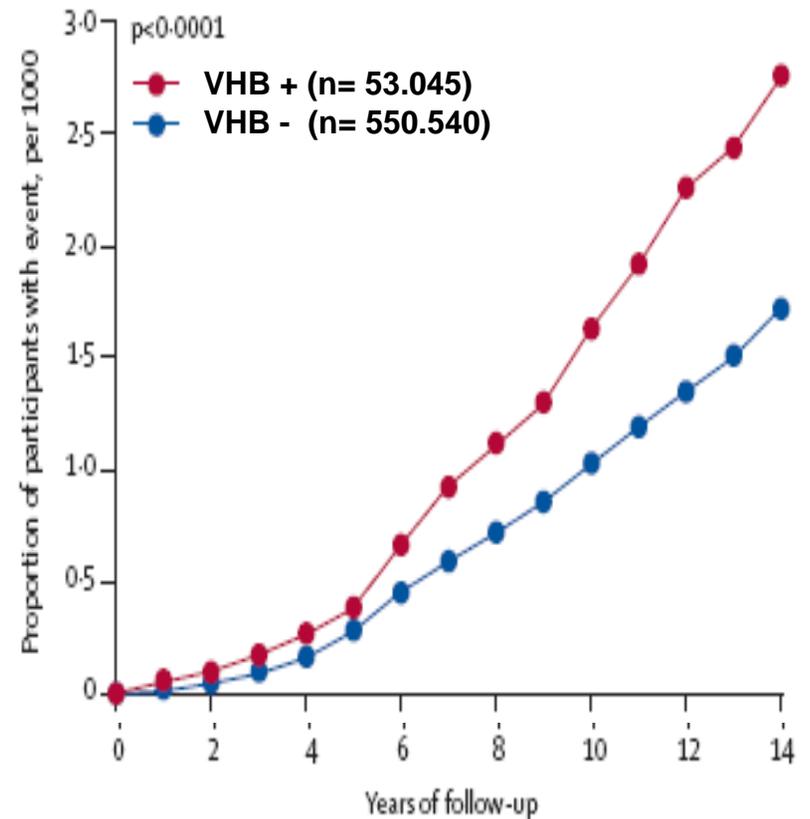
- Se producen por depósito de inmunocomplejos, de los que forman parte antígenos virales (HBsAg, HBeAg).
- Su incidencia ha decrecido en los últimos años (Ej. en Francia en 1980s hasta el 40% de los casos de PAN eran por VHB, mientras que actualmente lo son menos del 10%).
- La supresión de la replicación viral, espontánea o inducida por el tratamiento, se acompaña de la resolución de las mismas.

# Linfoma no-Hodgkin en pacientes con infección crónica por VHB

E.E.U.U.



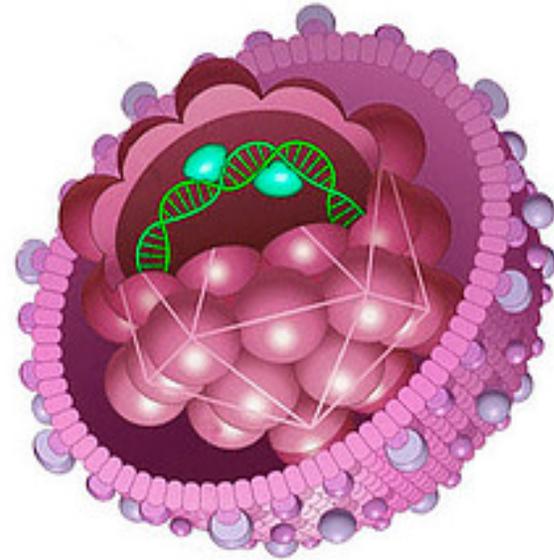
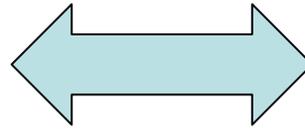
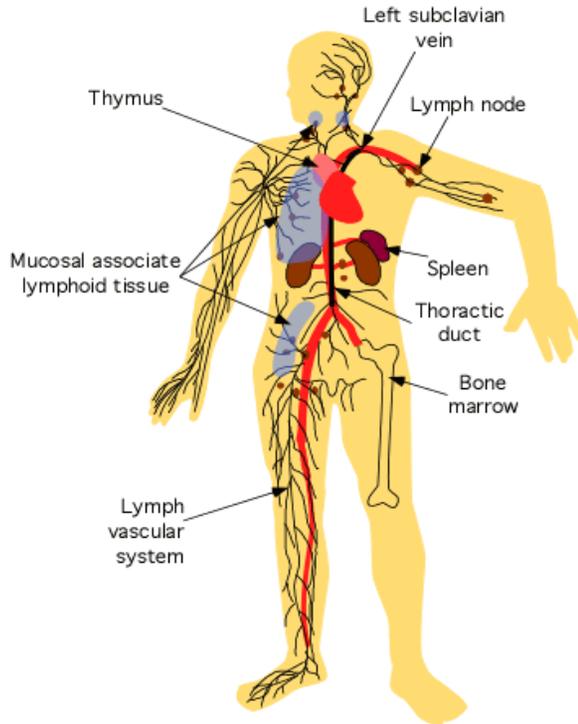
Corea del Sur



Yood MU, et al. Hepatology 2007

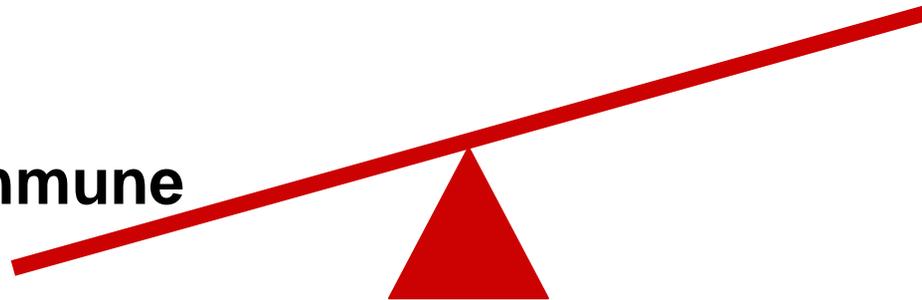
Engels EA, et al. Lancet Oncol 2010

# Infección por VHB

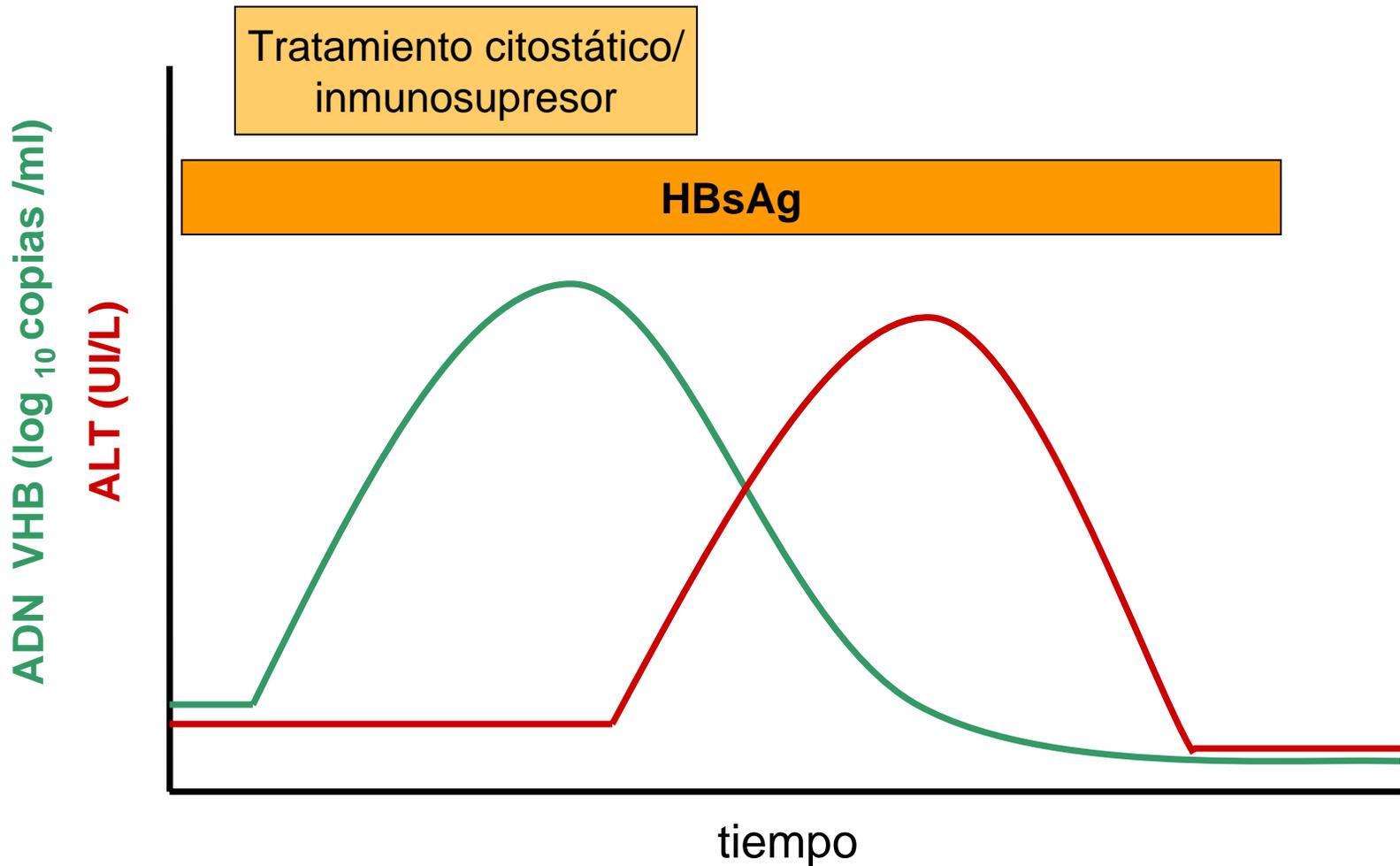


**Replicación VHB**

**Sist. inmune**



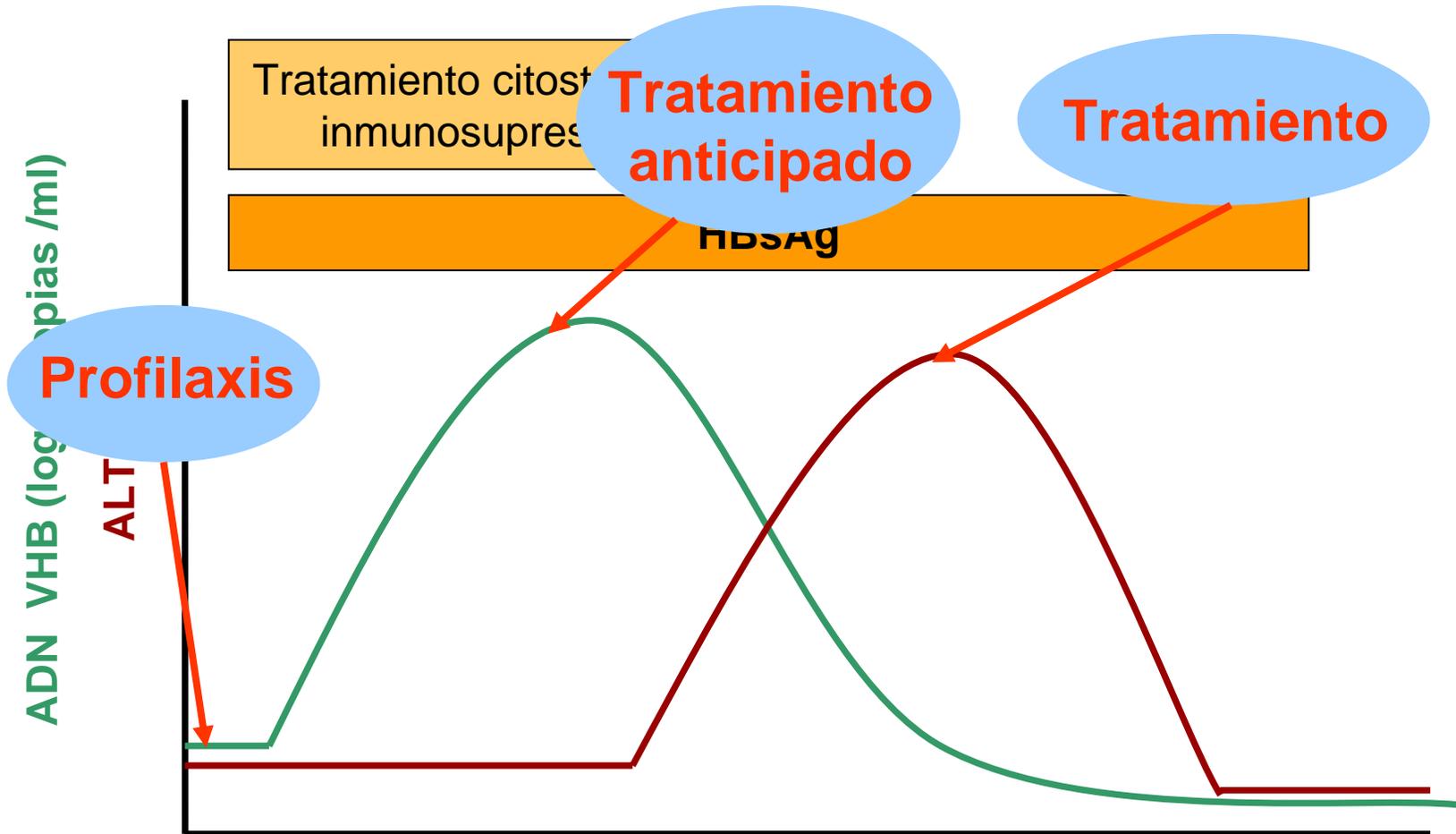
# Reactivación en pacientes con infección crónica por VHB sometidos a tratamiento citostático o inmunosupresor



# Reactivación del VHB en pacientes con infección crónica sometidos a tratamiento antineoplásico o inmunosupresor

- Incidencia: 20-50% (> con Rituximab).
- Manifestaciones clínicas: Asintomática → Fallo hepático
  - Pacientes con linfoma:
    - Hepatitis icterica: 38-67%
    - Mortalidad por IHA: ~20%.
- Puede ocurrir durante el tratamiento o tras el mismo.
- Puede ser causa de interrupción del tratamiento oncológico y por tanto empeorar el pronóstico de la enfermedad de base.

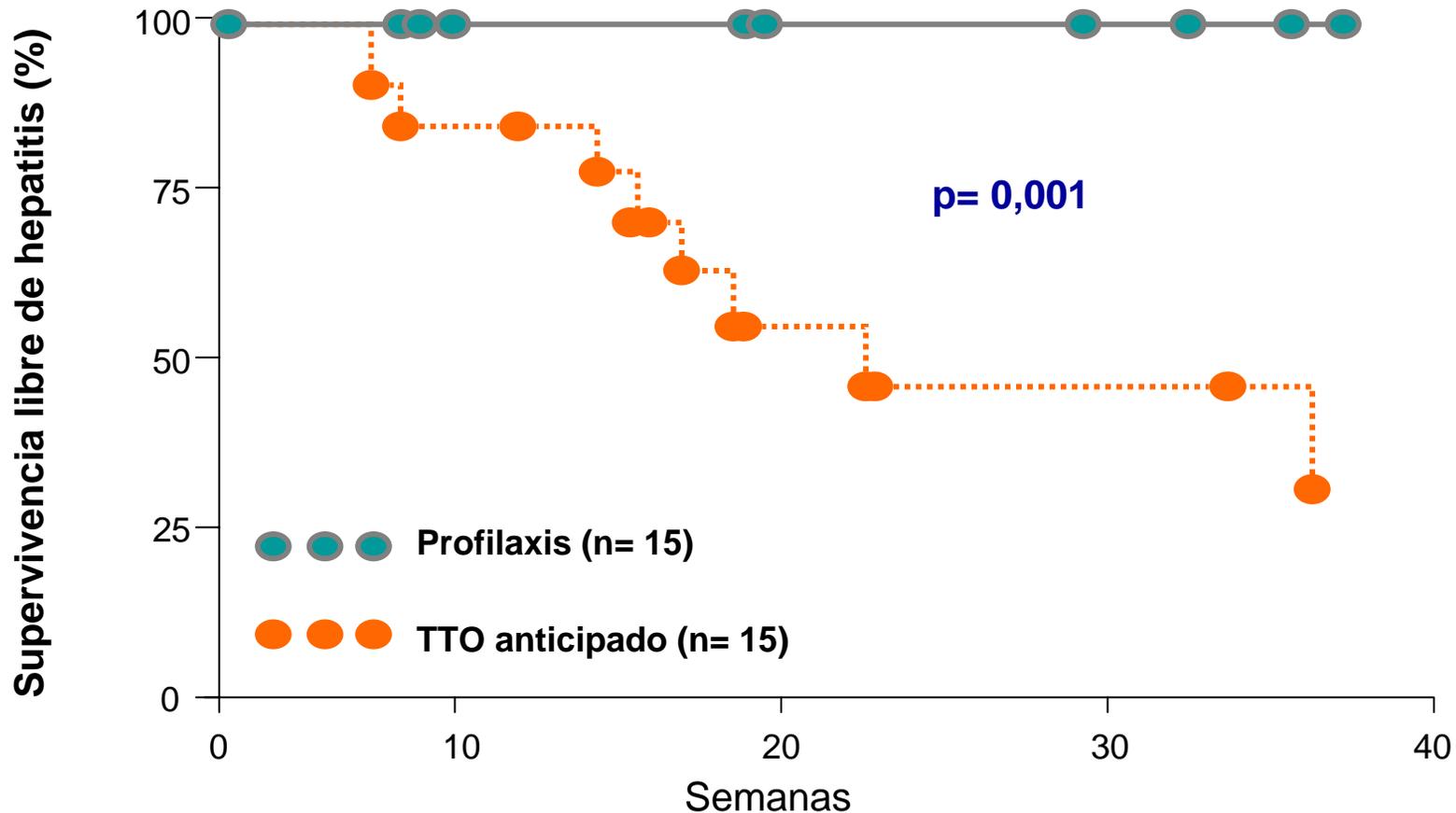
# Reactivación en pacientes con infección crónica por VHB sometidos a tratamiento citostático o inmunosupresor



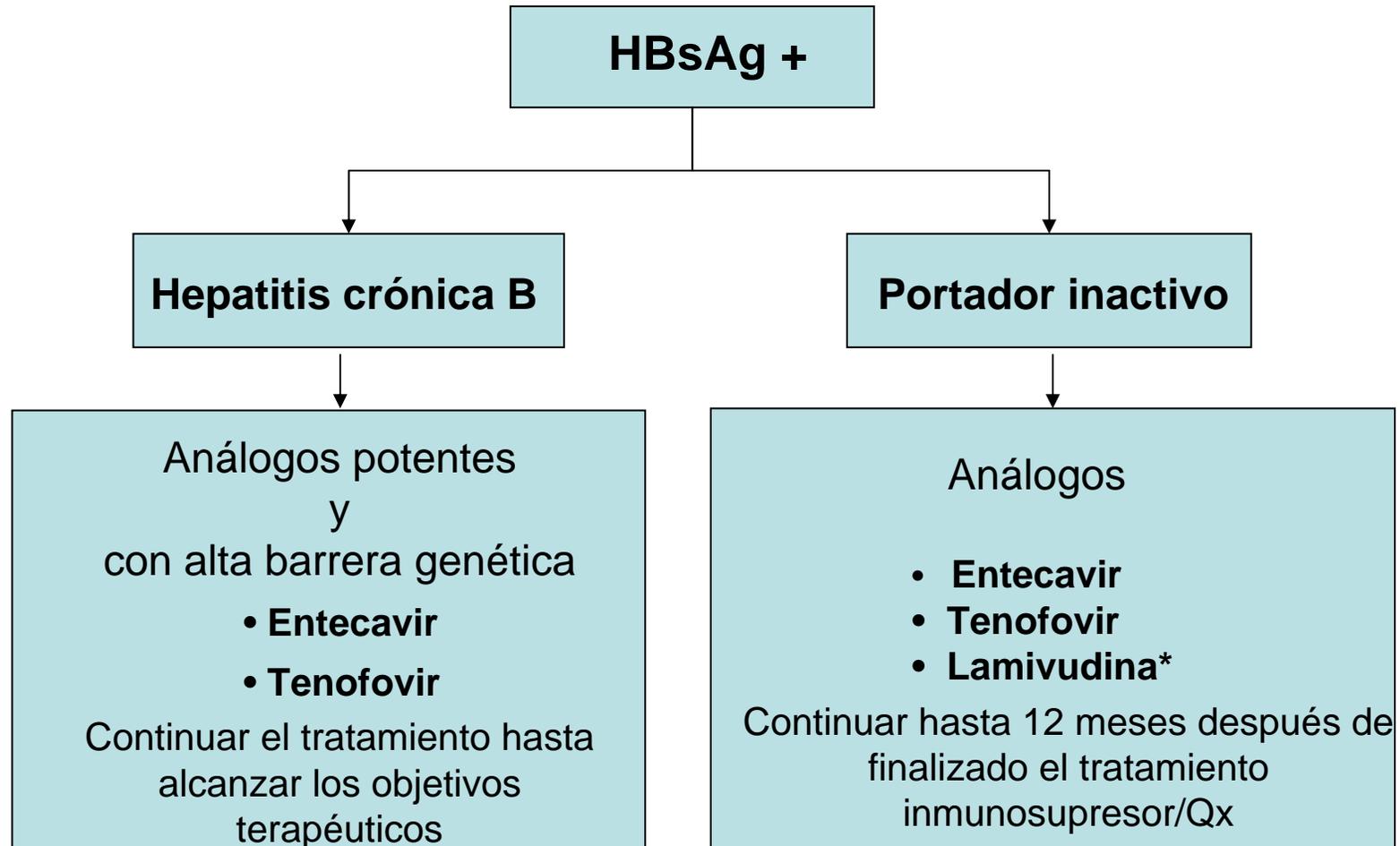
# Tratamiento del brote de hepatitis vs. profilaxis con lamivudina en pacientes con linfoma tratados con quimioterapia

| Evento, %                     | Profilaxis<br>(n= 26) | Tratamiento<br>(n= 25) | <i>p</i> |
|-------------------------------|-----------------------|------------------------|----------|
| Reactivación VHB              | 11,5                  | 56                     | 0,001    |
| Hepatitis                     | 15                    | 60                     | 0,001    |
| Reactivación VHB y hepatitis  | 8                     | 48                     | 0,001    |
| Reactivación VHB y ALT>10xLSN | 0                     | 36                     | <0,001   |

# Tratamiento anticipado vs. profilaxis con lamivudina en pacientes con linfoma tratados con quimioterapia



# Profilaxis de la reactivación en pacientes con infección crónica por VHB que van a recibir tratamiento inmunosupresor o quimioterápico



\* Puede ser suficiente en pacientes con bajos niveles de DNA-VHB y bajo riesgo de resistencia

# Manifestaciones extrahepáticas de las hepatitis

## Sumario

- Poco frecuentes pero con repercusiones clínicas importantes y de difícil manejo terapéutico.
- La curación de la infección por VHC y la inhibición de la replicación del VHB son los objetivos ideales.
- En ocasiones es necesario el uso de inmunosupresores o citostáticos y en el caso de la hepatitis B siempre debe prevenirse la reactivación con análogos de nucleós(t)idos.
- Deberá evaluarse el papel que pueden desempeñar los nuevos fármacos frente al VHC