

ESTUDIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

Infección por virus de la hepatitis C asociada a liquen plano. Estudio epidemiológico sobre una población del centro de España

Resumen.—La proporción de pacientes con liquen plano (LP) que tienen serología positiva para el virus de la hepatitis C (VHC) es muy variable según los diferentes estudios realizados. Esta variabilidad ha generado controversia a la hora de demostrar una asociación clara entre infección por VHC y LP.

Con el propósito de obtener mayor información acerca de esta asociación realizamos un estudio de casos y controles sobre una población del área sur de Madrid. En el grupo de casos, constituido por 40 pacientes diagnosticados de LP, un 27% mostraron serología positiva para el VHC. En contraposición a éstos, el grupo de controles, afectados de otra patología cutánea diferente del LP, tan sólo mostró una tasa de positividad del 2%. Estos datos reflejan una asociación estadísticamente significativa entre positividad para VHC y LP ($p = 0,0018$). Los pacientes VHC positivos tenían un riesgo aumentado de padecer LP (OR = 14,79; CI 95% 1,78 < OR < 323).

Ninguno de los pacientes con LP tenían niveles circulantes de anticuerpos anti-LKM1 y antimitocondriales, y siete pacientes presentaron títulos bajos de anticuerpos antinucleares o anti-músculo liso. Nuestros pacientes no presentaron, por tanto, ninguno de los anticuerpos asociados con determinados subtipos de hepatitis autoinmunes (tipos 1 y 2a).

Palabras clave: Liquen plano. Virus de la hepatitis C.

JAVIER OLALQUIAGA LOEWE
ISABEL DEL CAMPO HERNÁNDEZ
ROSARIO SENDINO GÓMEZ
FRANCISCA HERREROS MONTEJANO
VIRGINIA ZAZO HERNANZ
JOSÉ MANUEL HERNANZ HERMOSA
MARGARITA RODRÍGUEZ MAHOU*
PABLO LÁZARO OCHAITA

Servicios de Dermatología e Inmunología*
Hospital General Universitario Gregorio
Marañón. Madrid.

Correspondencia:

JAVIER OLALQUIAGA LOEWE. Avda Pío XII,
44, T. 2, 5.º C dcha. 28016 Madrid.

Aceptado el 22 de marzo de 1999.

INTRODUCCIÓN

La etiología del liquen plano (LP) todavía se desconoce, aunque se han formulado varias hipótesis que implican a diversos agentes virales, a determinadas anomalías inmunológicas y a trastornos de tipo psicológico.

Se ha descrito una mayor prevalencia de enfermedad hepática crónica (EHC) en pacientes con LP (1). En la mayoría de los trabajos, la enfermedad asociada a LP ha sido la hepatitis crónica activa (HCA) (2). La prevalencia de EHC en pacientes con LP oscila entre un 0,1 y un 35% según los diferentes estudios (2).

Según estudios recientes el factor etiológico principal de la hepatopatía asociada al LP es el virus de la hepatitis C (VHC) (2). Al igual que sucede con los es-

tudios destinados a determinar la prevalencia de EHC en general, también la investigación de la prevalencia de infección por VHC en pacientes con LP arroja resultados muy variables según el área geográfica donde se realizaron (2).

Las características de la EHC que se asocia significativamente a LP son objeto de controversia. Algunos estudios (3) hacen hincapié en la etiopatogenia autoinmune de dicha EHC.

Las hepatitis autoinmunes pueden clasificarse en los siguientes subtipos:

— El tipo 1, es el síndrome clásico que aparece en mujeres jóvenes y tiene rasgos comunes con el lupus eritematoso, incluyendo anticuerpos antinucleares circulantes.

—El tipo 2, se divide a su vez en dos subtipos: el grupo 2a aparece con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, se asocia a altos títulos de autoanticuerpos anti-LKM1 y responde a tratamiento con corticoides; el grupo 2b se asocia a infección por VHC y bajos títulos de anti-LKM1, presenta como marcador serológico unos autoanticuerpos denominados anti-GOR, predomina en hombres de mayor edad, y responde a tratamiento con interferón. Este subtipo es el que ha sido propuesto por algunos autores como asociado al LP (3).

—El tipo 3, se asocia a autoanticuerpos contra el antígeno soluble hepático (SLA) y tiene características clínicas similares a los pacientes del tipo 1.

Con el fin de obtener datos acerca de la asociación de LP y hepatopatía por VHC en nuestra área geográfica realizamos un estudio de casos y controles que describimos a continuación.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron 40 pacientes que habían sido vistos en las consultas hospitalarias por presentar LP. Dichos pacientes procedían del área de salud 1, con una población de 630.000 habitantes. Para su selección se revisaron los archivos de anatomía patológica, incluyéndose los 40 primeros pacientes encontrados a los que se había hecho un diagnóstico histopatológico de LP desde 1991 hasta 1995. El diagnóstico de LP se basó en criterios clínico-histológicos, es decir, en la presencia de un cuadro clínico característico de lesiones cutáneas o mucosas acompañado de las siguientes alteraciones histopatológicas: un infiltrado linfocitario en banda a nivel de la unión dermoepidérmica, necrosis de queratinocitos basales con formación de cuerpos hialinos, acantosis e hipergranulosis. No se excluyó ningún paciente que presentara estos criterios.

De los 40 pacientes, 25 eran mujeres y 15 hombres, con una edad media de 52 años (intervalo 11 a 75). Veinte tenían afectación exclusiva de mucosas, tres tenían afectación cutánea y mucosa y 17 sólo tenían lesiones cutáneas. De los pacientes con afectación mucosa, 17 tenían afectación oral, tres genital y dos ambas; 12 tenían enfermedad erosiva.

A todos los pacientes se les realizó bioquímica sanguínea que incluía determinación de alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa. También se les realizaron serologías para VHC mediante ELISA (Ortho TM HCV 3), así como

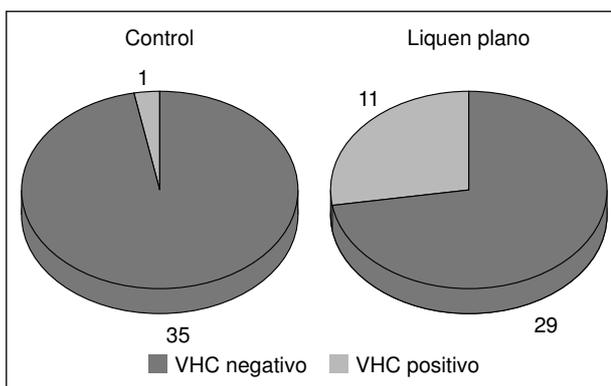


FIG. 1.—Proporción de pacientes VHC positivos en el grupo de casos en comparación con el de controles.

niveles plasmáticos de los siguientes autoanticuerpos: anti-músculo liso, anti-LKM1, anti-mitocondriales, y antinucleares. Dichas mediciones se realizaron utilizando la técnica de inmunofluorescencia indirecta sobre cortes de tejido de rata y células Hep-2.

El grupo control estaba constituido por 36 pacientes que procedían de las consultas hospitalarias donde habían consultado por patología cutánea oncológica. Quince eran hombres y 21 mujeres, con una media de edad de 45 años (intervalo de 15 a 78). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles en cuanto a la distribución por edades ($p > 0,05$). A todos los controles se les realizó serología para VHC. Para el análisis estadístico se utilizó EPIINFO 6 (versión 6.01).

RESULTADOS

De los 40 pacientes con LP, 11 eran VHC positivos (27%); en seis de éstos, la positividad para VHC se detectó tras el diagnóstico de LP. Un paciente del grupo de controles resultó ser VHC positivo (2%) (Fig. 1). Estos datos demuestran una asociación estadísticamente significativa entre la positividad al VHC y el LP ($p = 0,0018$). Los pacientes VHC positivos tenían un riesgo aumentado de padecer LP (OR = 14,79; CI 95% 1,78 < OR < 323).

En el grupo de pacientes con LP, ocho tenían una elevación de ALT y AST (> 50 UI/L) (20%); cinco de ellos eran VHC positivos (62%) (Fig. 2). Se demostró una asociación estadísticamente significativa entre positividad a VHC y elevación de las transaminasas ($p < 0,05$).

De los 23 pacientes con afectación mucosa, nueve eran VHC positivos (39%), mientras que dos de los 17 pacientes con afectación cutánea eran VHC positivos

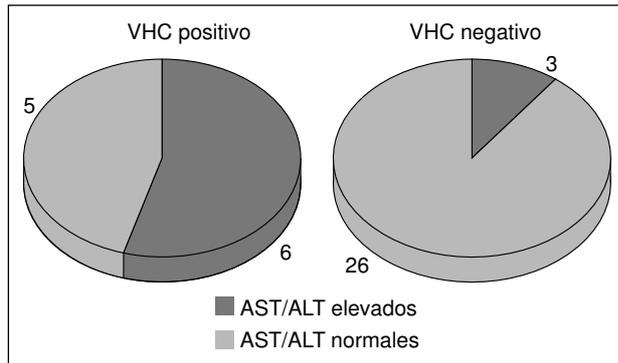


FIG. 2.—Proporción de pacientes con transaminasas elevadas en el grupo de pacientes VHC positivos en comparación con los VHC negativos.

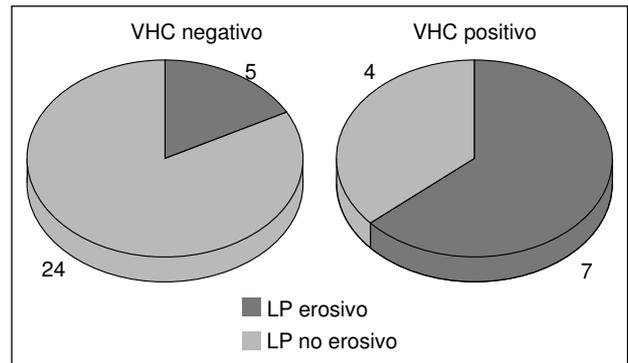


FIG. 4.—Proporción de pacientes con LP erosivo y LP no erosivo en el grupo VHC negativo en comparación con el VHC positivo.

(12%) (Fig. 3). Estos datos no reflejan una asociación estadísticamente significativa entre positividad para VHC y cualquiera de las modalidades clínicas —cutánea o mucosa— de LP. De los 12 pacientes con LP erosivo mucoso, siete eran VHC positivos (58%). Cuatro de los 28 pacientes con formas no erosivas de LP —tanto cutáneo como mucoso— eran VHC positivos (14%) (Fig. 4). Se puso de manifiesto una asociación estadísticamente significativa entre positividad para VHC y LP erosivo ($p = 0,007$). Ninguno de nuestros pacientes con LP tenían autoanticuerpos circulantes anti-LKM1 o anti-mitocondriales. Siete pacientes presentaban bajos títulos de autoanticuerpos circulantes (1/40), cuatro de ellos de anticuerpos antinucleares (1/40) y tres de anticuerpos anti-músculo liso.

DISCUSIÓN

Este estudio muestra una prevalencia de infección por VHC en pacientes con LP del 27%. Si se considera solo el subgrupo con LP erosivo dicho parámetro

alcanza un 58%. La prevalencia de dicha infección en el grupo control es de un 2%, es decir, congruente con la determinada en España (4). Algunos estudios sobre este tema han tenido resultados muy variables (5-12) (Fig. 5). Santander y cols. obtuvieron una prevalencia del 38% en su trabajo realizado sobre una población del centro de España (6). Según Imhof y cols. la tasa de anticuerpos anti-VHC en pacientes con LP sería de un 16% en una región de Alemania, en comparación con una prevalencia del 1,1% en los controles (8).

Sánchez-Pérez y cols. estudiaron un grupo de 78 pacientes con LP procedentes de un área cercana a la población objeto de nuestro estudio (13). En sus pacientes, la prevalencia de anticuerpos anti-VHC fue de un 20% y en los controles de 2,4%. De los pacientes con LP erosivo, un 38% tenían serología positiva para el VHC. Estos autores encuentran una asociación estadísticamente significativa entre LP erosivo e infección por VHC, al igual que nuestro estudio. En cam-

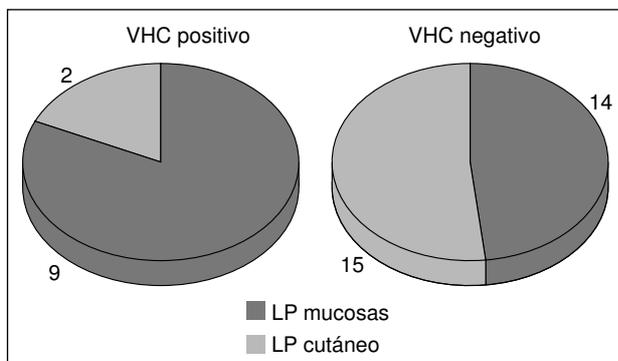


FIG. 3.—Proporción de pacientes con LP mucoso y cutáneo en el grupo VHC positivos en comparación con el VHC negativo.

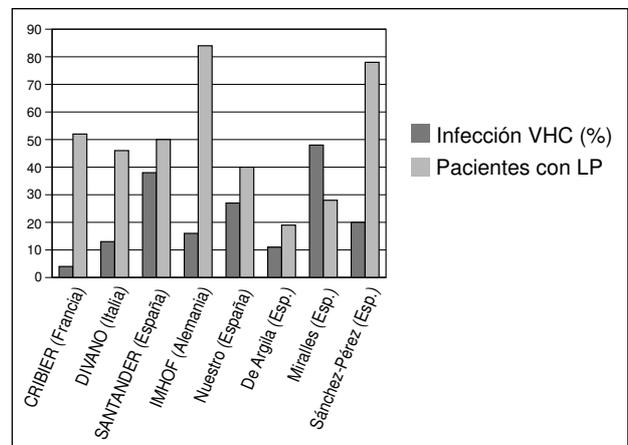


FIG. 5.—Comparación entre algunos de los estudios realizados mostrando tanto el número de pacientes con LP incluidos como el porcentaje de infección por VHC.

bio, y coincidiendo también con nuestros resultados, no demuestran una asociación estadísticamente significativa con ninguna de las formas clínicas, cutánea o mucosa de LP.

Según un estudio realizado con pacientes de Miami, el 23% de 30 pacientes con LP eran VHC positivos en comparación con un 4,8% de controles con otra patología cutánea (14).

Obsérvese cómo la tasa de infección por VHC en pacientes con LP fue de tan sólo un 4% en una región de Francia (5). Otro estudio francés fue incapaz de demostrar una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de anticuerpos anti-VHC y LP oral (15). No obstante, el método de obtención de controles pudo ser inadecuado, ya que se seleccionaron pacientes ingresados para cirugía. En este tipo de pacientes, la prevalencia de positividad para VHC era de 4,5% en comparación con un 1% que se estima para la población general francesa.

Es probable que cuanto más alta sea la prevalencia de infección por VHC en la población general, mayor sea la frecuencia con que este agente se asocie a la presencia de LP.

Si bien hasta la fecha se han realizado numerosos estudios destinados a determinar si existe asociación entre LP y hepatitis C, y a cuantificar su fuerza, sería necesario ahondar en los mecanismos patogénicos por los que el VHC es capaz de originar lesiones cutáneo-mucosas. Entre los mecanismos etiopatogénicos posibles estarían, por una parte, la acción directa del virus sobre la replicación celular, y, por otra, la producción de un daño secundario a alteraciones inmunológicas inducidas por el VHC.

El hecho de que se haya detectado la presencia de VHC en estado de replicación activa constituye una prueba a favor de una relación causal entre la infección por VHC y el LP (16). Sánchez-Pérez y cols. demostraron mediante análisis con PCR una tasa de positividad del 81% para RNA del VHC en aquellos pacientes con LP que previamente habían demostrado tener anticuerpos circulantes anti-VHC. El hecho de que en la mayoría de pacientes con LP expuestos al VHC haya evidencia de viremia por el virus aumenta la posibilidad de que éste tenga una implicación directa en la generación de las lesiones cutáneas.

Los datos de nuestro estudio apuntan hacia la existencia de una asociación estadísticamente significativa entre la infección por VHC y el LP en la región centro de España. No obstante, la estimación del límite de confianza de la razón de *odds* puede no ser muy precisa; ello probablemente refleje la concurrencia de otros factores etiopatogénicos o bien el escaso número

de pacientes estudiados.

El LP parece ser la expresión de un proceso inmunológico que afecta primordialmente a la inmunidad celular. En la infección crónica por VHC se han descrito varios tipos de anomalías inmunológicas. Entre ellas está la existencia de diferentes clases de autoanticuerpos circulantes, cuyo papel en la patogenia de las patologías hepática y cutánea no está del todo claro. Se piensa que un hipotético mecanismo de acción sería la activación de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Según una hipótesis alternativa, estos autoanticuerpos estarían dirigidos contra productos originados a partir de la destrucción de las células epiteliales, y su presencia constituiría un mero epifenómeno.

Aunque la prevalencia de títulos significativos ($> 1/80$) de anticuerpos antinucleares o anti-músculo liso (uno o ambos) fue de un 21% en pacientes con infección crónica por VHC según un estudio (17), nosotros encontramos títulos no significativos en un número reducido de pacientes. Por tanto, según nuestros datos, la hepatopatía asociada al LP no parece ser la hepatitis crónica activa tipo 1 que se asocia a la presencia de anticuerpos antinucleares o anti-músculo liso.

Como conclusión podemos decir que, según nuestros resultados existe una asociación significativa entre la infección por VHC y el hecho de padecer LP. En cuanto a las características de la hepatopatía asociada, podemos afirmar que en nuestros pacientes no se detectaron determinados autoanticuerpos habitualmente asociados a algunos subtipos de hepatitis crónica activa (tipos 1 y 2a). El mecanismo exacto que explique la afectación simultánea de piel e hígado sigue sin dilucidarse. Uno de los campos de investigación todavía inexplorados lo constituye la búsqueda de VHC en replicación activa dentro de la piel.

Como conclusión práctica podemos recomendar que todo paciente con LP, especialmente aquellos con erosiones mucosas, debería ser sometido a un análisis destinado a detectar la existencia de infección crónica por VHC.

Abstract.—The percentage of patients with lichen planus (LP) who are positive serologically for hepatitis C virus (HCV) varies greatly depending on the study considered. This variability has generated some debate when it comes to establish a clear association between HCV infection and LP.

Our objective was to obtain more data regarding this association. We conducted a case-control study with patients from a southern Madrid area. The cases were 40 patients previously diagnosed as having LP; 27% of them were HCV positive. The control group

was made up of patients with cutaneous diseases other than LP. Of them 2% were HCV positive. This data show a statistically significant association between HCV positivity and LP ($p = 0.0018$). HCV positive patients had an increased risk of suffering LP (OR = 14.79, CI 95% 1.78 < OR < 323).

None of our LP patients had circulating anti-LKM1 nor antimitochondrial antibodies. Seven of them had low titers of antinuclear or anti-smooth muscle antibodies. Thus, none of our patients showed any of the autoantibodies commonly associated with certain subtypes of autoimmune hepatitis (types 1 and 2a).

Olalquiaga Loewe J, Del Campo Hernández I, Sendino Gómez R, Herreros Montejano F, Zazo Hernanz V, Hernanz Hermosa JM, Rodríguez Mahou M, Lázaro Ochaíta P. Hepatitis C virus infection associated with lichen planus. An epidemiologic study from central Spain. Actas Dermosifiliogr 1999;90:295-299.

Key words: Lichen planus. Hepatitis C virus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Dermatologia (GISED) Lichen planus and liver diseases: a multicentre case-control study. *BMT* 1990;300:227-30.
2. Pawlotsky JM, Dhumeaux D, Bagot M. Hepatitis C virus in Dermatology. *Arch Dermatol* 1995;131:1185-93.
3. Divano MC, Parodi A, Rebora A. Anti-Gor antibodies in Lichen Planus. *Dermatology* 1994;188:205-6.
4. Soriano V, García-Samaniego J. Epidemiología de las hepatitis víricas. *Rev Clin Esp* 1997;197:215-9.
5. Cribier B, Gamier C, Laustriat D y cols. Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:1070-2.
6. Santander C, De Castro M, García-Monzón C y cols. Prevalence of hepatitis C virus (HCV) infection and liver damage in patients with lichen planus (LP). *Abstract. Hepatology* 1994;20:238A.
7. Rebora A, Rongioletti F. Lichen planus and chronic active hepatitis. *J Am Acad Dermatol* 1984;10:840-1.
8. Imhof M, Popal H, Lee JH y cols. Prevalence of hepatitis C virus antibodies and evaluation of hepatitis C virus genotypes in patients with lichen planus. *Dermatology* 1997;195:1-5.
9. De Argila Fernández-Durán D, Rovira Farré I, Alcalde Rubio MM y cols. Prevalencia de la infección por virus de la hepatitis C en pacientes con liquen plano en la provincia de Badajoz. *Rev Clin Esp* 1998;198:117-8.
10. Alayón López C, Giménez Arnau A, Giménez Camarasa JM. Liquen plano y hepatitis C. *Actas Dermosifiliogr* 1995;86:9-12.
11. Miralles J, Pujol R, Moragas J. Liquen plano y hepatitis C. Descripción de 13 casos. *Actas Dermosifiliogr* 1994;85:603-6.
12. Revenga Arranz F, De Argila Fernández-Durán D, Rivera Díaz R, Iglesias Díez L. Liquen plano e infección por el virus de la hepatitis C. Estudio de seis casos. *Rev Clin Esp* 1995;195:550-2.
13. Sánchez- Pérez J, De Castro M, Buezo GF y cols. Lichen planus and hepatitis C virus: prevalence and clinical presentation of patients with lichen planus and hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol* 1996;134:715-9.
14. Bellman B, Reddy R, Falanga V. Lichen planus associated with hepatitis C. *Lancet* 1995;346:1234.
15. Dupin N. Oral lichen planus and hepatitis C virus infection: A fortuitous association? *Arch Dermatol* 1997;133:1052-3.
16. Jubert C, Pawlotsky JM, Pouget F y cols. Lichen planus and hepatitis C virus-related chronic active hepatitis. *Arch Dermatol* 1994;130:73-6.
17. Abuaf N, Lunel F, Giral P y cols. Non-organ specific autoantibodies associated with chronic C virus hepatitis. *J Hepatol* 1993;18:359-64.