

## ESTUDIOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

# Papel patogénico del virus de la hepatitis C en la dermatitis liquenoides

**Resumen.**—*Introducción:* La dermatitis liquenoide se caracteriza por presentar una clínica e histopatología, similares en ciertos aspectos a las del liquen plano. La dermatitis liquenoide puede ser inducida por fármacos, siendo su etiopatogenia desconocida. Recientemente se ha demostrado en el suero de algunos pacientes con liquen plano la replicación activa del virus de la hepatitis C, sugiriéndose un papel patogénico del mismo.

*Objetivo:* Determinar la prevalencia de infección por el virus de la hepatitis C en el suero de pacientes con dermatitis liquenoide y establecer su posible papel patogénico.

*Material y métodos:* El estudio incluye a 23 pacientes con una edad media de 55 años diagnosticados de dermatitis liquenoide. El suero de los enfermos fue analizado para determinar anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, marcadores del virus de la hepatitis B y niveles de transaminasas. En 12 pacientes se realizó la doble reacción en cadena de la polimerasa para detectar el ARN del virus de la hepatitis C en el suero.

*Resultados:* En sólo uno de 23 casos (4%) se detectó la presencia de anticuerpos contra antígenos del virus de la hepatitis C. En 12 pacientes la doble reacción en cadena de la polimerasa no detectó en el suero el ARN del virus de la hepatitis C. En 7 enfermos se observó anticuerpos contra el virus de la hepatitis B, sin que se detectase ningún portador del HBsAg. La elevación de las transaminasas se demostró en 4 de los 23 pacientes.

*Conclusión:* La infección por el virus de la hepatitis C no parece estar implicada en la etiopatogenia de la dermatitis liquenoide.

**Palabras clave:** Dermatitis liquenoide. Virus de la hepatitis C. Sales de oro.

JAVIER SÁNCHEZ PÉREZ  
CARLOS FEAL  
PABLO FERNÁNDEZ PEÑAS  
RICARDO MORENO OTERO\*  
MARÍA JESÚS BORQUE\*\*  
AMARO GARCÍA DÍEZ  
Departamentos de Dermatología, \*Hígado y  
\*\*Biología Molecular. Hospital Universitario  
de la Princesa. Madrid

Correspondencia:

JAVIER SÁNCHEZ PÉREZ. Servicio de Dermatología. Hospital Universitario de la Princesa. Diego de León, 62. 28006 Madrid.

Aceptado el 30 de noviembre de 1998.

## INTRODUCCIÓN

La dermatitis liquenoide (DL) presenta características clínicas e histopatológicas similares, en ocasiones, a las del liquen plano (LP), siendo muy difícil realizar el diagnóstico diferencial con el LP genuino (1). Habitualmente las lesiones clínicas de

la DL son más extensas y pueden coexistir o evolucionar a una dermatitis exfoliativa (1). La histopatología de la DL puede recordar a la del LP idiopático, aunque en las DL es característica la presencia de paraqueratosis focal, y un infiltrado inflamatorio mixto localizado en dermis superficial y profunda (2).

**TABLA I: FÁRMACOS ASOCIADOS FRECUENTEMENTE A DERMATITIS LIQUENOIDES\***


---

Ácido p-aminosalicílico
α-Metil-dopa
Bloqueantes β adrenérgicos
Captopril
Cloroquina
d-Penicilamina
Fenotiazinas
Oro, parenteral
Piritinol
Quinacrina
Quinidina
Tetraciclina
Tiazidas
Tolazamida

---

\* Modificado de Zürcher K y Krebs A (3).

Los fármacos pueden desencadenar un cuadro clínico de DL (tabla I) y dentro de ellos, las sales de oro constituyen en la actualidad la causa más frecuente de DL (3). La patogenia de la DL inducida por fármacos es desconocida, aunque la interacción entre el (los) antígeno(s) cutáneo(s) y los mecanismos inmunológicos pueden ser los responsables de la misma. Recientemente se ha demostrado en el suero de algunos pacientes con LP (4-8) la replicación activa del virus de la hepatitis C (VHC), sugiriéndose un papel patogénico del mismo. Dada la similitud clínica e histopatológica de las lesiones de DL y el LP, nos hemos planteado como objetivo de este estudio determinar la prevalencia del VHC en el suero de pacientes con DL, para tratar de objetivar si la infección por el VHC está implicada en la patogenia de la DL.

#### PACIENTES Y MÉTODOS

El estudio incluye a 23 pacientes (13 mujeres, 10 varones) con una edad media de 55 años, diagnosticados de DL en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid entre agosto del 1986 y junio del 1996. El diagnóstico de DL fue realizado por: (a) la morfología liquenoide de las lesiones clínicas, y (b) un cuadro histopatológico de dermatitis liquenoide. La mayoría de los enfermos referían antecedentes de ingestión de fármacos.

El suero de los enfermos fue analizado para determinar los niveles de bilirrubina total, alanina aminotransferasa (GPT), aspartato aminotransferasa (GOT), fosfatasa alcalina, y g-glutamyltranspeptidasa. Los niveles de inmunoglobulinas G, A, y M fueron determinados por el método de inmunodifusión. Los autoanticuerpos antinucleares, antiADN, anti-músculo

liso, antimitocondriales, anticélulas parietales gástricas, antimicrosomiales hígado-riñón, y anti-tiroideos fueron realizados por la técnica de la inmunofluorescencia indirecta usando hígado, riñón y estómago de rata como sustratos.

En el suero de los 23 pacientes se utilizaron métodos de enzimoimmunoensayo de fase sólida comerciales (Ausria II, Ausab, Corab y HBe/ anti-HBe test, Lab Abbott) para detectar marcadores del virus de la hepatitis B (VHB), incluyendo el antígeno de superficie (HBsAg), el antígeno e (HBeAg) y anticuerpos contra el antígeno de superficie (anti-HBs), contra el antígeno core (anti-HBc) y contra el antígeno e (anti-HBe). La determinación de anticuerpos anti-VHC fue realizada por el método inmunoenzimático ELISA 2 (Ortho Diagnostic Systems, Raritan, NJ).

De octubre a diciembre de 1996 se realizó la doble reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el suero de 12 pacientes para detectar infección por el VHC. Se utilizó el test comercial Amplico (Roche Diagnostic System, Basel, Switzerland), con un umbral de sensibilidad de 102 equivalentes de copias del genoma por ml.

#### RESULTADOS

Las características clínicas y serológicas de los 23 pacientes con DL se resumen en la tabla II. La edad de los enfermos oscilaba entre 36 y 79 años, siendo algo más frecuente en mujeres que en varones. (13:10). Dieciocho pacientes fueron tratados con sales de oro según pauta ya descrita (9), ya que 15 cumplían criterios diagnósticos de artritis reumatoide y tres de poliartritis seronegativa. La localización de la DL fue exclusivamente cutánea en 14 pacientes; cutaneomucosa en seis y sólo en mucosas en tres. En cuatro casos se observaban lesiones erosivas en mucosa oral. Veinte de 23 pacientes con DL fueron tratados con corticoides orales y/o tópicos, y los tres restantes no recibieron tratamiento. Las lesiones eran autolimitadas en 21 de 23 casos, desapareciendo en un período de tiempo comprendido entre 2 y 17 meses. En dos pacientes, uno con sólo lesiones cutáneas (caso 1) y otro con lesiones erosivas cutaneomucosas (caso 13), las lesiones eran crónicas con más de cinco años de evolución. En dos pacientes (casos 22 y 23) desaparecieron las lesiones de DL tras recibir corticoides orales y tópicos, aunque no se suspendió el tratamiento farmacológico de base.

**TABLA II: HALLAZGOS CLÍNICOS Y SEROLÓGICOS EN 23 PACIENTES CON DERMATITIS LIQUENOIDE**

Pac. N.º	Sexo/Edad	Localización clínica	Duración de la DL	Fármacos	GPT U/L	VHCAc ELISA	VHC ARN
1	V/51	Cara, tórax, muñecas	> 5 años	Solufilina Teofilina Trimetoprim-Sulfametozazol	N	Neg.	Neg.
2	M/62	Tórax, abdomen, muñecas, muslos y mucosa yugal	7 meses	Sales de oro	N	Neg.	Neg.
3	M/57	Abdomen y muslos	4 meses	Sales de oro	N	Neg.	NR
4	M/36	Cara, tórax, abdomen y mucosa yugal	5 meses	Sales de oro	N	Neg.	Neg.
5	M/44	Tórax, abdomen, piernas y plantas	4 meses	Sales de oro	N	Neg.	Neg.
6	V/39	Tórax, abdomen, espalda	6 meses	Sales de oro	N	Neg.	Neg.
7	M/53	Brazo, antebrazo, abdomen y muslos	3 meses	Sales de oro	N	Neg.	NR
8	V/60	Cara, miembros superiores, inferiores, tronco y mucosa yugal	3 meses	Sales de oro	N	Neg.	Neg.
9	V/68	Tórax, abdomen y espalda	3 meses	Sales de oro	N	Neg.	Neg.
10	V/50	Mucosa yugal y lengua	6 meses	Sales de oro	N	Neg.	NR
11	M/36	Tórax, abdomen, espalda, palmas y plantas	5 meses	Sales de oro	N	Neg.	Neg.
12	V/74	Miembros superiores, inferiores y tronco	2 meses	Sales de oro	N	Neg.	NR
13	M/79	Tórax, abdomen, espalda, palmas, plantas, mucosa yugal y lengua	> 5 años	Diltiazem Ranitidina	92	Pos.	NR
14	V/60	Cuero cabelludo, miembros superiores, inferiores, tronco y mucosa yugal	3 meses	Sales de oro	59	Neg.	NR
15	M/78	Mucosa yugal y lengua	8 meses	Sales de oro	N	Neg.	NR
16	M/61	Mucosa yugal y labio inferior	2 meses	Sales de oro	N	Neg.	Neg.
17	M/71	Miembros superiores, inferiores, palmas y mucosa yugal	3 meses	Sales de oro	N	Neg.	Neg.
18	V/44	Miembros superiores, inferiores y tronco	2 meses	Sales de oro	203	Neg.	Neg.
19	M/41	Cara, abdomen	5 meses	Sales de oro	N	Neg.	NR
20	V/43	Brazos, antebrazos y dorso de manos	12 meses	Alergia de contacto al CD-2	N	Neg.	NR
21	M/52	Miembros superiores, inferiores y tórax	4 meses	AINES	97	Neg.	NR
22	V/70	Dorso de manos, muñecas y piernas	4 meses	Lorazepam Nifedipina Finasteride Omeprazol	N	Neg.	Neg.
23	M/43	Tórax, brazo y abdomen	17 meses	Sales de oro	N	Neg.	NR

V: Varón; M: Mujer; DL: Dermatitis Liquenoide; VHC: Virus de la hepatitis C; N: Normal; CD-2: Dietil-parafenilendiamina; AINES: Antiinflamatorios no esteroideos; Neg.: Negativo; Pos.: Positivo; NR: No Realizado.

En sólo uno de 23 casos (4%) se detectó la presencia de anticuerpos contra antígenos del VHC mediante ELISA 2. En este paciente no se pudo analizar la presencia de ARN-VHC por PCR debido a que falleció a consecuencia de las complicaciones de una cirrosis hepática. En 12 pacientes a los que se les realizó la PCR no se detectó en suero el ARN del VHC, confirmando los resultados negativos para anti-VHC obtenidos por

ELISA-2. En siete enfermos se observó anticuerpos contra el VHB, sin que se detectase ningún portador del HBsAg. La existencia de hipertransaminemia se observó en cuatro de los 23 pacientes con DL, y los cuatro estaban elevadas tanto la GPT como la GOT. En otros cuatro enfermos se observó elevación de los ANA con un título que oscilaba entre 1/40 y 1/160. No se detectaron autoanticuerpos antiADN, antimúsculo li-

so, antimitocondriales, anticélulas parietales gástricas, antimicrosomiales hígado-riñón, ni antitiroideos.

## DISCUSIÓN

Aunque la etiopatogenia de la dermatitis liquenoide es desconocida, las sales de oro constituyen en la actualidad el fármaco más frecuente asociado a la misma (10). En nuestra serie, 18 de 23 (78%) enfermos con DL referían antecedentes de administración sistémica de sales de oro. En estudios previamente realizados (9, 11) no se ha podido demostrar que exista una relación directa entre la dosis total acumulada, los niveles sanguíneos y tisulares de oro y la aparición de las lesiones cutáneas. Las pruebas epicutáneas con oro no han resultado ser efectivas para el diagnóstico de estos pacientes (12), aunque en algunos casos se ha observado in vitro un test de transformación linfoblástica positivo al oro (13), pero la presencia de estos datos no indica ni excluye a la crisoterapia como causa de la dermatitis (14). En una serie se ha detectado una asociación de los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad HLABW35 y HLADW1 con la aparición de lesiones mucocutáneas durante la terapia con sales de oro en artritis reumatoide (15) y en algunos pacientes se ha observado una eosinofilia periférica (14, 16) y una elevación de IgE total (16).

Sin embargo, no se ha investigado el posible papel de las infecciones víricas en la etiopatogenia de la dermatitis liquenoide. La DL muestra muchas similitudes clínicas, histopatológicas e inmunológicas con el LP (1, 17). En pacientes con LP oral erosivo se ha detectado en la mucosa la presencia de algunos tipos de papilomavirus humanos, pero la interpretación de este resultado es controvertida. (18). En el suero de algunos pacientes con LP se ha demostrado una replicación viral activa del VHC, sugiriéndose la posibilidad de una relación entre estas dos enfermedades (4). En este estudio se ha detectado, por ELISA-2, la presencia de anticuerpos anti-VHC en sólo un paciente (4%), siendo este porcentaje ligeramente superior al obtenido en dermatosis cutáneas diferentes al liquen plano (4) y en donantes voluntarios sanos de la misma área geográfica (19). La negatividad de los marcadores serológicos del virus de la hepatitis C por ELISA-2 sugería la ausencia de viremia, siendo este dato confirmado por la PCR en 12 de 23 pacientes del estudio. Todos estos resultados sugieren que la infección por el VHC no parece ser un factor implicado en la etiopatogenia de la DL.

**Abstract.**—*Introduction:* Lichenoid dermatitis has clinical and histopathological characteristics similar to lichen planus. Some drug can induce a lichenoid

dermatitis, although the etiopathogenesis is unknown. Recently active replication of hepatitis C virus has been demonstrated in sera of lichen planus patients. This suggests a pathogenic role.

*Objective:* To determinate the prevalence and pathogenic role of hepatitis C virus in sera of patients with lichenoid dermatitis.

*Material and methods:* This study includes 23 patients with a mean age of 55 years old, diagnosed of lichenoid dermatitis. Sera of patients were tested to determinate transaminases levels and antibodies against hepatitis C virus and hepatitis B virus. In 12 patients a double polymerase chain reaction was performed to detect the hepatitis C virus RNA in sera.

*Results:* Antibodies against the antigens of the hepatitis C virus were detected only in 1 of 23 cases (4%). In 12 patients the double polymerase chain reaction did not find RNA of the virus. In 7 patients, antibodies against hepatitis B virus were detected, and no case of carriers were found. Transaminases were above normal limits in 4 of the 23 cases.

*Conclusion:* Infection by the hepatitis C virus is not a risk factor in the etiopathogenesis of lichenoid dermatitis.

*Sánchez Pérez J, Feal C, Fernández Peñas P, Moreno Otero R, Borque M.ª J, García Díez A. Pathogenic role of hepatitis C virus in lichenoid dermatitis. Actas Dermosifiliogr. 1999; 90:300-304.*

**Key words:** Lichenoid dermatitis. Hepatitis C virus. Gold salts.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Almeyda J, Levantine A. Lichenoid drug eruptions. *Br J Dermatol* 1971;85:604-7.
2. Van den Haute V, Antoine JL, Lachapelle JM. Histopathologic al discriminant criteria between lichenoid drug eruption and idiopathic lichen planus: retrospective study on selected samples. *Dermatológica* 1989; 179:10-3.
3. Zürcher K, Krebs A. Cutaneous drug reactions. An integral synopsis of today's systemic drugs. 2.ª ed. Basel: Karger, 1992: p. 364-7.
4. 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.
5. Nagao Y, Sata M, Tanikawa Ky y cols. Lichen planus and hepatitis virus in the northern Kyushu region of Japan. *Eur J Clin Invest* 1995;25:910-4.
6. Jubert C, Pawlotsky JM, Pouget F y cols. Lichen planus and hepatitis C virus-related chronic active hepatitis. *Arch Dermatol* 1994;130:73-6.
7. Revenga Arranz F, De Argila-Fernández Durán D; Rivera Díaz R y cols. Lichen planus and hepatitis C virus infection. Study of 6 cases. *Rev Clin Esp* 1995;195:550-2.

8. Bellman B, Reddy RK, Falanga V. Lichen planus associated with hepatitis C. *Lancet* 1995;346:1234.
9. Sols M, Fernández Herrera J, Fraga J, García Díez A. Dermatitis liquenoide por sales de oro: estudio inmunohistoquímico del infiltrado cutáneo. *Actas Dermosifiliogr* 1990;81:113-6.
10. Thomas I. Gold therapy and its indications in dermatology: a review. *J Am Acad Dermatol* 1978;4:845-54.
11. Aranguena L, Hinojosa L, Chincaro E, Portugal J, Barrenechea O. Tratamiento de la artritis reumatoide con sales de oro. *Rev Clin Esp* 1984;173:305-8.
12. Penneys NS, Ackerman AB, Gottlieb NI. Gold dermatitis. *Arch Dermatol* 1974;109:372-6.
13. Walzer RA, Feinstein R, Shapiro L, Einbinder J. Severe hypersensitivity reaction to gold. Positive lymphocyte transformation test. *Arch Derm* 1972;106:231-4.
14. Ranki A, Niemi KM, Kanerva L. Clinical, immunohistochemical and electron-microscopic findings in gold dermatitis. *Am J Dermatopathol* 1989;11:22-8.
15. Hakala M, Van Assendelft AH, Ilonen J y cols. Association of different HLA antigens with various toxic effects of gold salts in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986;45:77-82.
16. Davis P, Hughes GRV. A serial study of eosinophilia and raised antibodies during gold therapy. *Ann Rheum Dis* 1975;34:203-10.
17. Boyd AS. Update on the diagnosis of lichenoid dermatitis. En: James WD, Cockerell CJ, Dzubow LM, Paller AS, Yancey KB, eds. *Advances in dermatology*. St Louis: Mosby-Year Book, 1996: p. 287-300.
18. Jontell M, Watts S, Wallstrom M y cols. Human papilloma virus in erosive oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1990;19:273-7.
19. Muñoz-Gómez R, García-Monzón C, García-Buey L y cols. Hepatitis C virus infection in Spanish volunteer blood donors : HCV RNA analysis and liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:273-7.

#### ACADÉMICO PREMIADO

El Dr. D. Manuel José Cruces Prado, jefe del servicio de Dermatología del Hospital Provincial de Pontevedra, obtuvo el Premio lugar de Posters por el titulado «Los acrocordones no son un componente del síndrome de Birt-Hogg-Dubé» durante el XXI Congreso Centroamericano de Dermatología, celebrado en San José (Costa Rica) los días 20 a 25 de noviembre de 1998.