



Manifestaciones Extrahepáticas del virus de la Hepatitis C

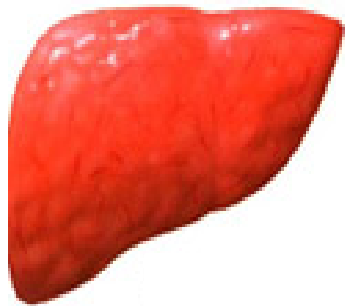


Adrián Gadano, MD PhD
Liver Unit
Hospital Italiano de Buenos Aires
Argentina

Consecuencias de la Infección HCV



Hepáticas



Inflamación → Fibrosis Hepática Progresiva



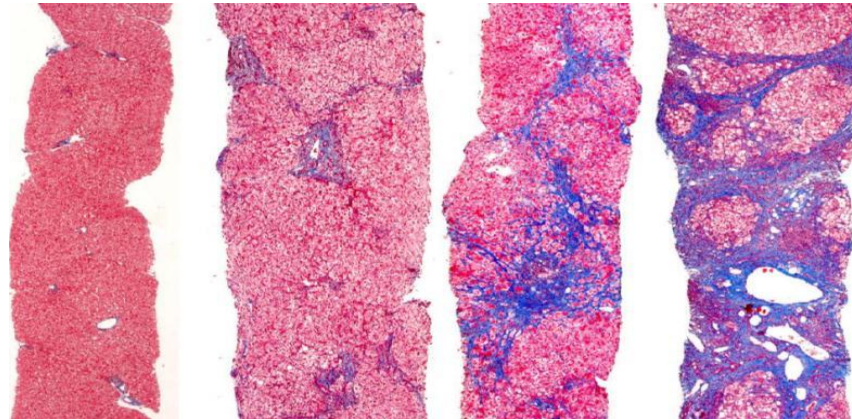
Hígado Normal



Fibrosis



Cirrosis



METAVIR →

F-0/1

F-2

F-3

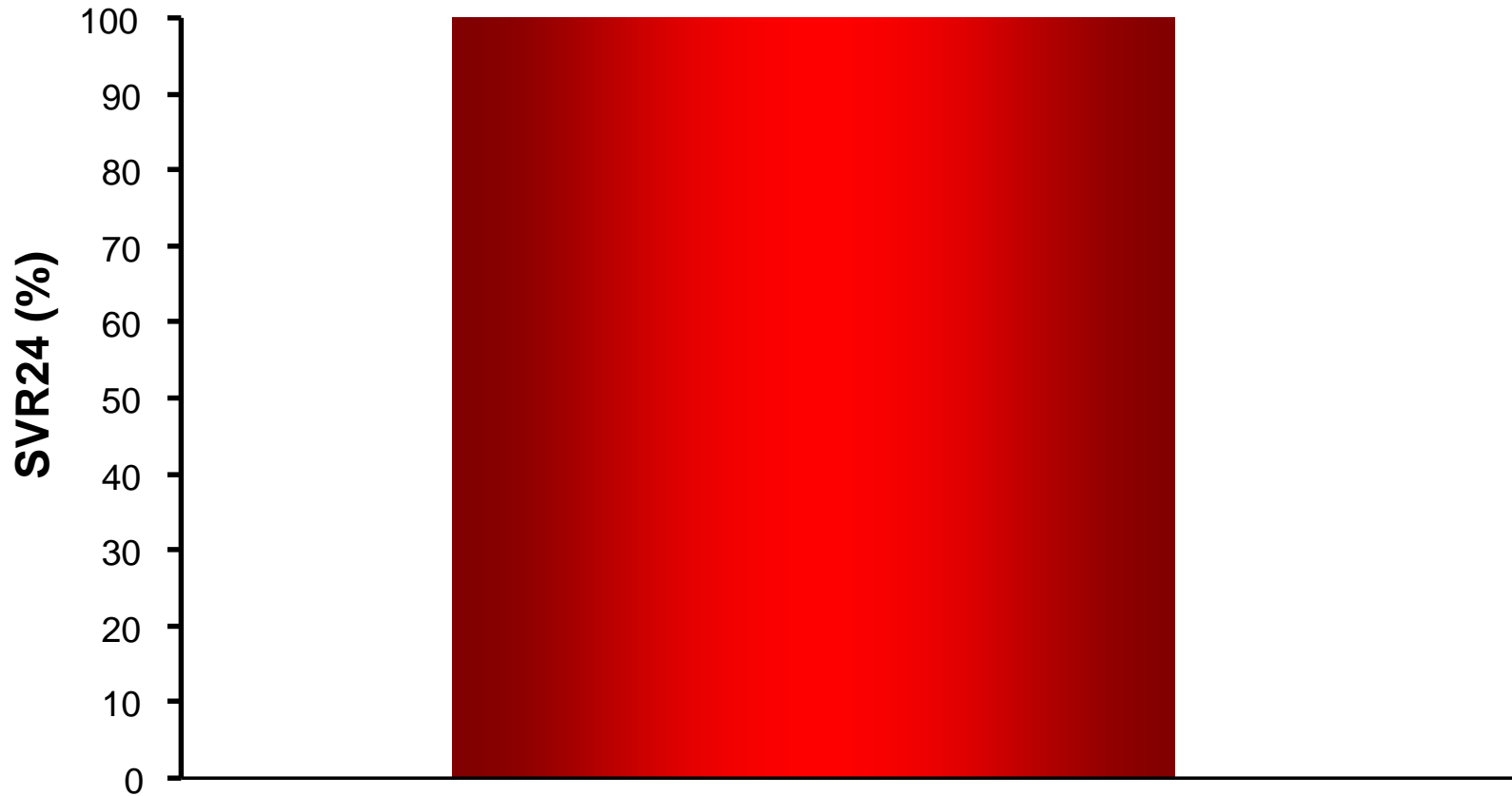
F-4

Progresión de Fibrosis

AASLD 2016 and EASL 2017

- 1-2 /d
- 8-12 weeks

100%



HCV is an
Easy-to-
Cure
Virus





And.....

They Lived Happily

Ever After

The End

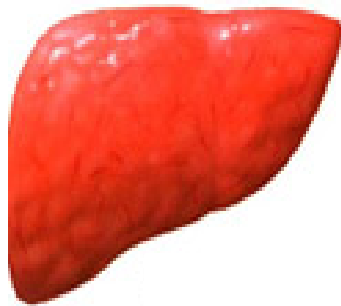
But life is not that simple...



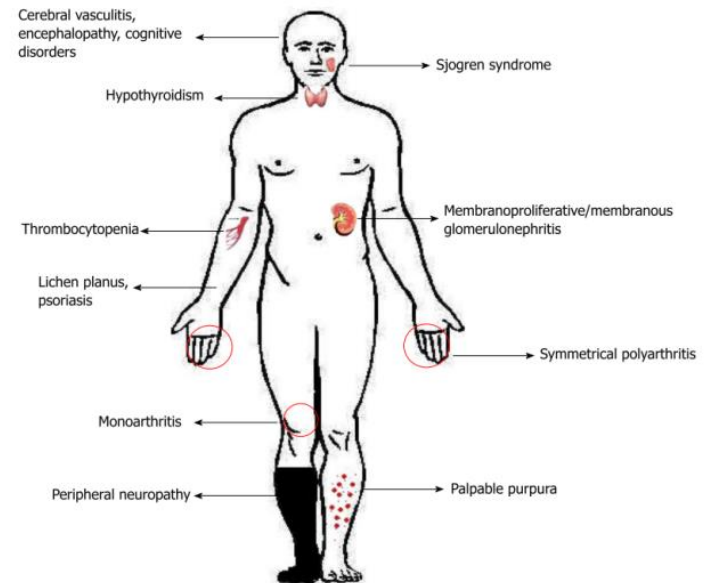
Consecuencias de la Infección HCV



Hepáticas

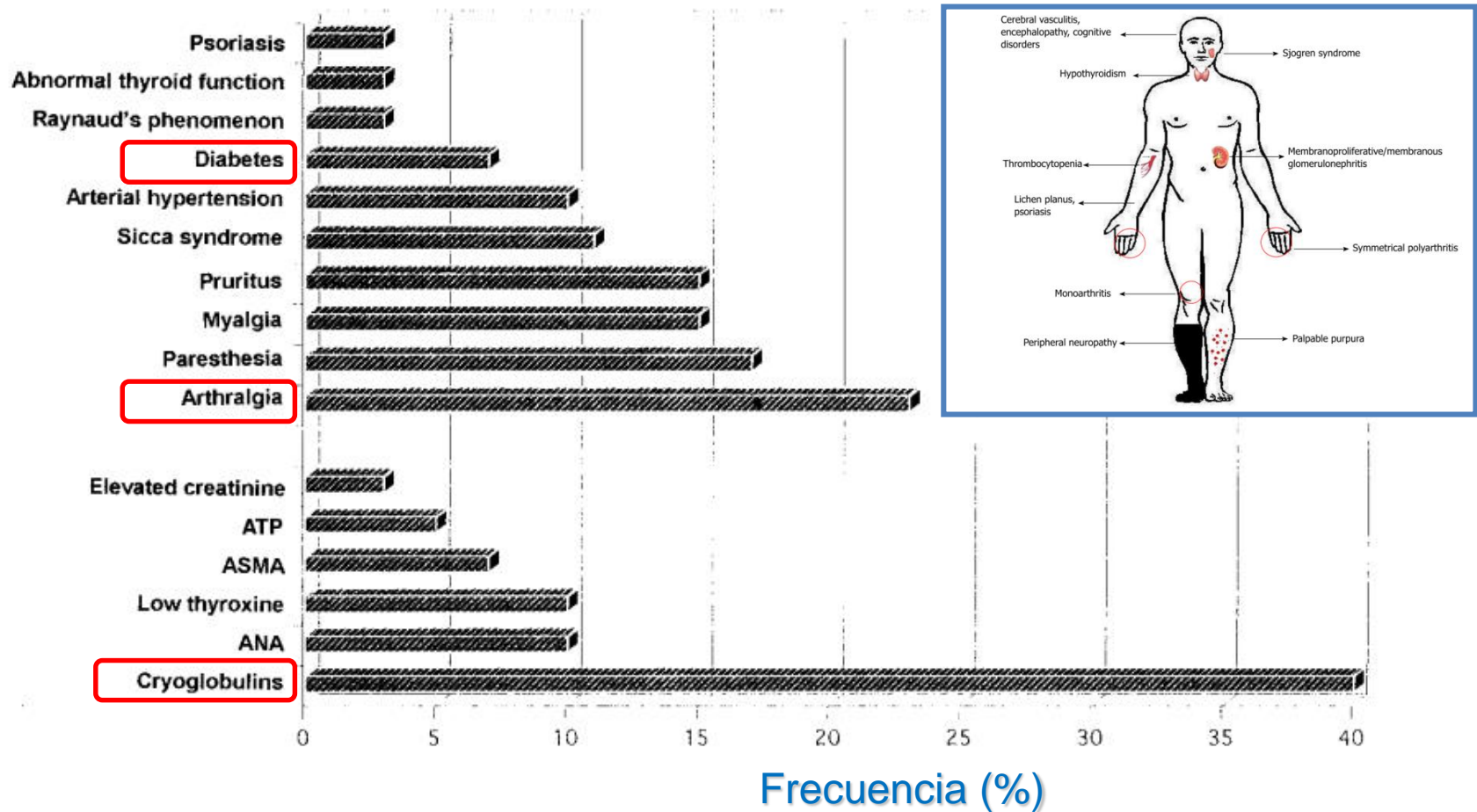


Sistémicas



Manifestaciones Extrahepáticas Asociadas HCV

Prevalencia de las ME en 1.614 HCV → 74%



ME Asociada al HCV: Nivel de Evidencia

¿La manifestación se asocia a la infección por HCV?

- Asociación epidemiológica
 - ➔ mayor prevalencia en HCV que en controles
- Mecanismo fisiopatogénico establecido
 - ➔ la infección HCV produce ME
 - ➔ la erradicación del HCV mejora/cura ME

Manifestaciones Extrahepáticas del HCV

Clásicas



● Linfoproliferativas

- Crioglobulinemia
- Linfoma No Hodgkin (B)

● Autoinmunes

- Citopenias
- Tiroideas
- Síndrome Sjogren
- Poliartritis
- Cutáneas

No Clásicas



● Metabólicas

- Insulino-resistencia
- Diabetes

● Cardiovasculares

- IAM - ACV

● Renales

● Neurológicas

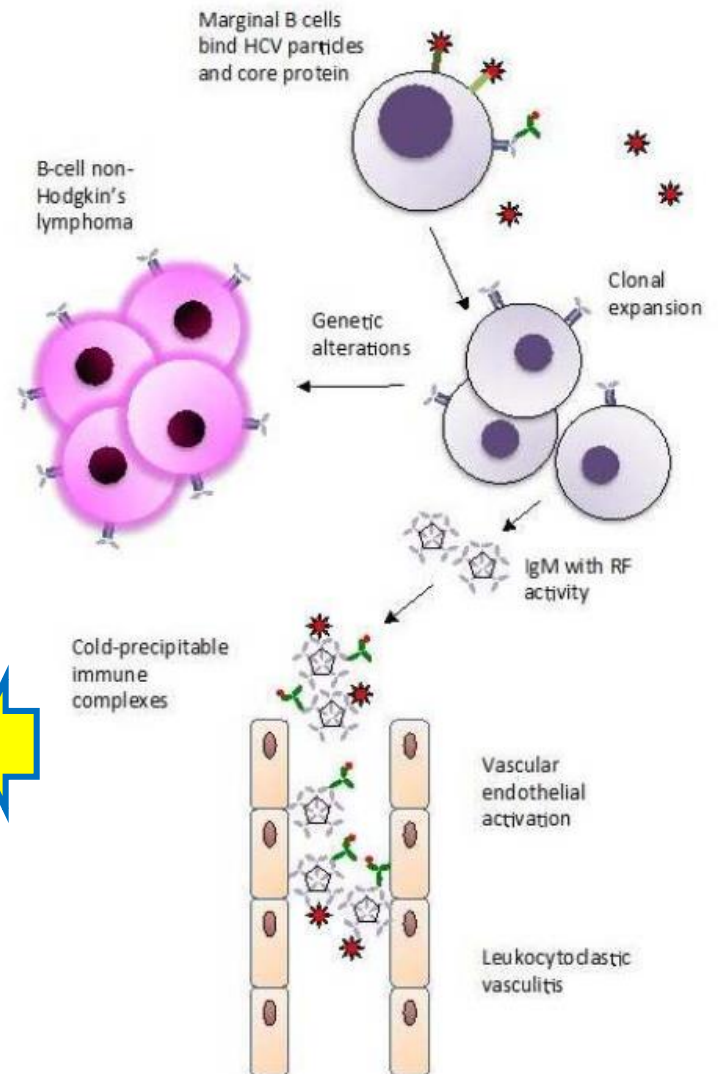
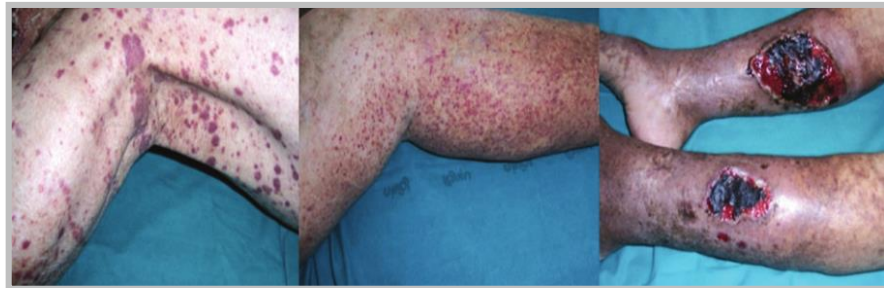
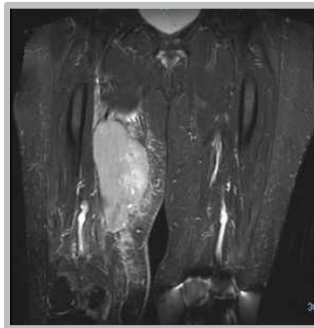
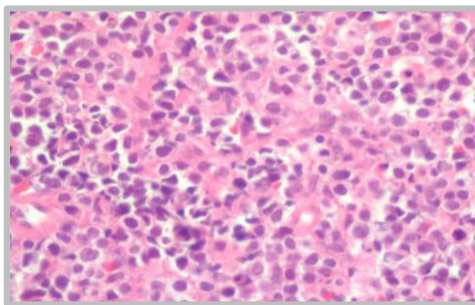
● Neoplásicas

Crioglobulinemia Mixta Asociada al HCV

Mecanismo Patogénico Común



CM - NHL



Crioglobulinemia Mixta Asociada al HCV

~ 90% de las CM se asocian a infección HCV

40-60% HCV tienen crioglobulinas



< 5% desarrollarán vasculitis

Piel: púrpura palpable y úlceras. Mucosa: sme sicca

Articular: poliartralgias

SNP: neuropatía periférica

Renal: glomerulonefritis membranoproliferativa

Intestinal: isquemia

Crioglobulinemia Mixta Asociada al HCV

Púrpura palpable



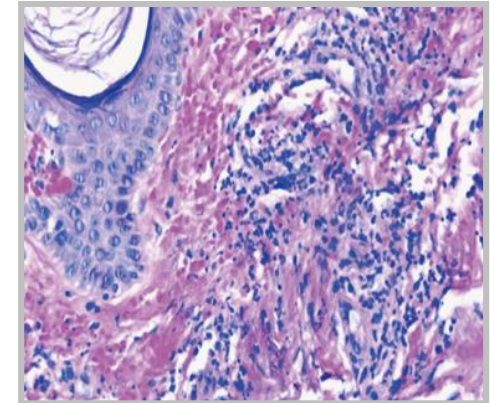
Úlcera cutánea crónica



Gangrena digital



Vasculitis leucocitoclástica (pequeños vasos)



Crioglobulinemia Mixta Asociada al HCV

Tratamiento de la CM por HCV



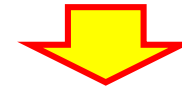
Formas leves-moderadas

Púrpura cutánea

GN sin IR



Tratamiento antiviral
(*Esquemas Sin-IFN*)



Formas severas

Cutánea extenso

GN con IR

Mononeuritis múltiple

Isquemia intestinal



Tratamiento
inmunosupresor antes del
antiviral

Rituximab ± Plasmaferesis

Linfoma No-Hodgkin (B) Asociado al HCV

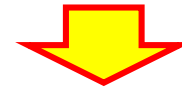
Tratamiento del LNH Asociado al HCV



LNH de bajo grado



Tratamiento antiviral
(*Esquemas Sin-IFN*)



LNH de alto grado



Quimioterapia antes del
tratamiento antiviral
(*La RVS reduce la
recaída tumoral*)

Manifestaciones Extrahepáticas del HCV

Clásicas



- Linfoproliferativas
 - Crioglobulinemia
 - Linfoma No Hodgkin (B)
- Autoinmunes
 - Citopenias
 - Tiroideas
 - Síndrome Sjogren
 - Poliartritis
 - Cutáneas

No Clásicas



- Metabólicas
 - Insulino-resistencia
 - Diabetes
- Cardiovasculares
 - IAM - ACV
- Renales
- Neurológicas
- Neoplásicas

Enfermedad Tiroidea e Infección por HCV

Tiroiditis
Autoinmune



Tiroiditis de Hashimoto

Neoplasia
Tiroidea



Tumor papilar

Hipotiroidismo 13%

La Artritis Reumatoidea Se Asociada al HCV

Estudio Poblacional (Taiwán)

10.253 HCV – 35.652 HBV – 199.568 Controles



Riesgo de AR
en HCV



HR (ajustado)= 2,03
(95% CI 1,27-3,22)

Manifestaciones Cutáneas Asociadas al HCV

Liquen plano oral



Porfiria cutánea tarda



Liquen plano cutáneo



Porfiria Cutánea Tarda Asociada al HCV

Meta-análisis de 50 estudios
 $n=2.167$



Prevalencia

Anti-HCV 47% (95%CI 45-49)

HCV-RNA 50% (95%CI 47-53)

Manifestaciones Extrahepáticas del HCV

Clásicas



- Linfoproliferativas
 - Crioglobulinemia
 - Linfoma No Hodgkin (B)
- Autoinmunes
 - Citopenias
 - Tiroideas
 - Síndrome Sjogren
 - Poliartritis
 - Cutáneas

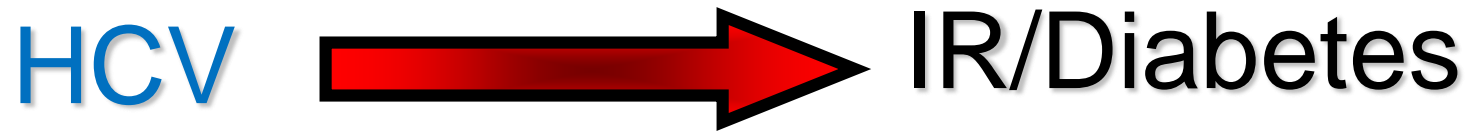
No Clásicas



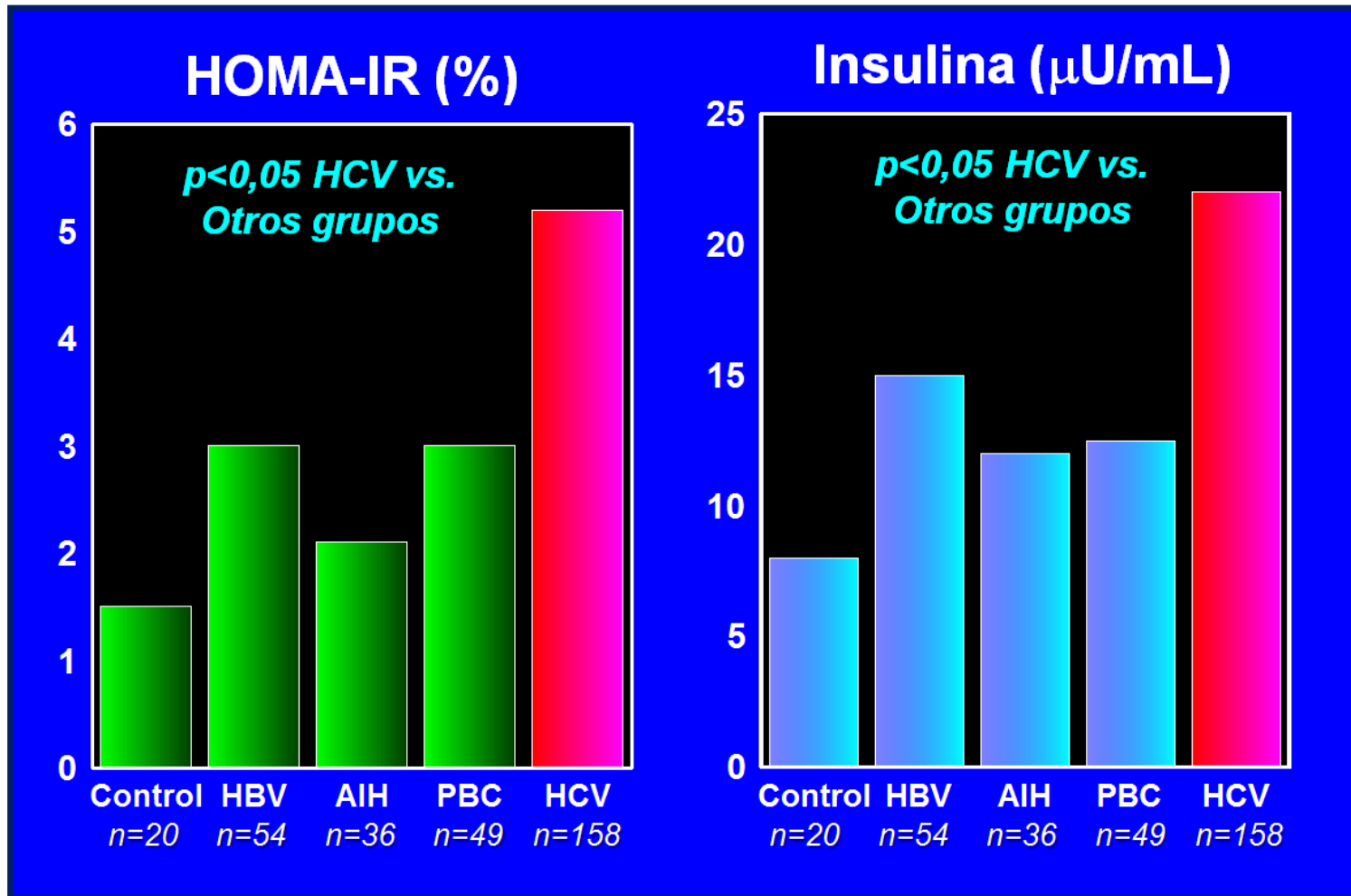
- Metabólicas
 - Insulino-resistencia
 - Diabetes
- Cardiovasculares
 - IAM - ACV
- Renales
- Neurológicas
- Neoplásicas

Interacción HCV – IR/DBT-2

El HCV es un factor de riesgo para el desarrollo de IR y diabetes



Prevalencia de IR S/ la Enfermedad Hepática



Diabetes Tipo 2 e Infección por HCV

Meta-análisis

Riesgo de DBT-2 en la Infección HCV



17 estudios

7 cohorte, 7 transversales y 3 casos controles

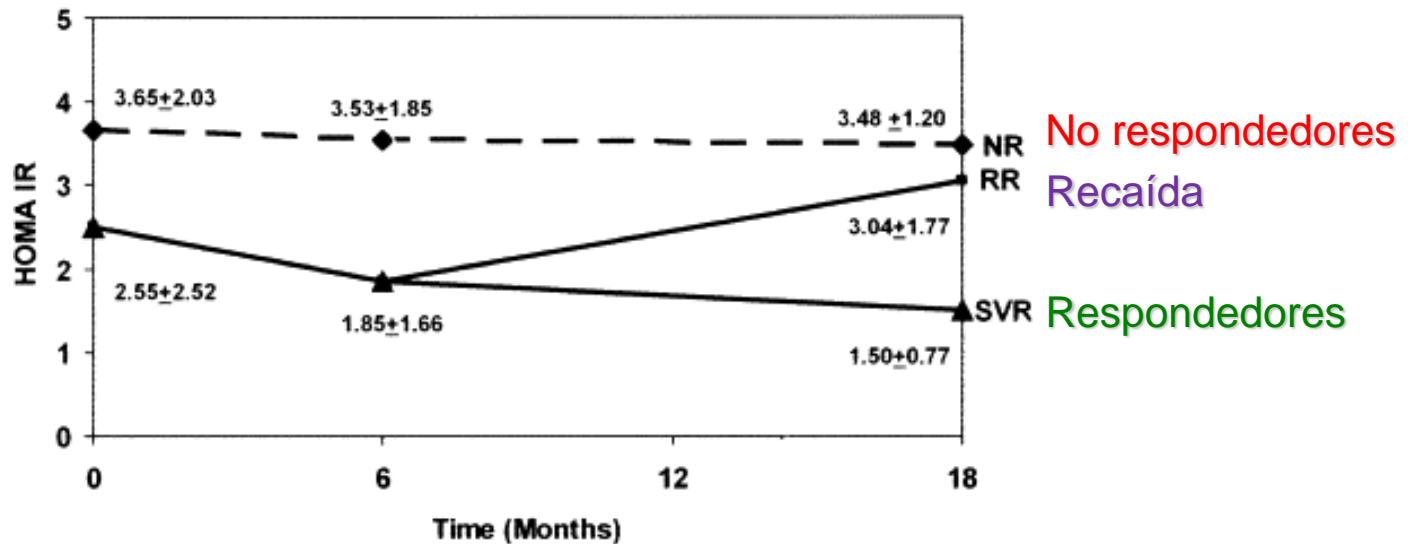
$n=133.062$ HCV *Vs.* 153.022 Controles

HR: 1,68
(95% CI:1,15-2,45)

La RVS Mejora IR y Reduce el Riesgo DBT-2

n=159

Romero-Gómez M, *Gastroenterology* 2005



n=1059

Romero-Gómez M, *J Hepatol* 2008

Glucemia anormal durante el seguimiento

11,4% (RVS) Vs 24,3% (NR)

OR: 0,44

(0,20-0,97)

p<0,001

p<0,0001

Interacción HCV – IR/DBT-2

El HCV es un factor de riesgo para el desarrollo de IR y diabetes

HCV → IR/Diabetes

IR/Diabetes ← HCV

La IR y la diabetes son factores de riesgo para la progresión de la fibrosis en HCV

Manifestaciones Extrahepáticas del HCV

Clásicas



- Linfoproliferativas
 - Crioglobulinemia
 - Linfoma No Hodgkin (B)
- Autoinmunes
 - Citopenias
 - Tiroideas
 - Síndrome Sjogren
 - Poliartritis
 - Cutáneas

No Clásicas



- Metabólicas
 - Insulino-resistencia
 - Diabetes
- Cardiovasculares
 - IAM - ACV
- Renales
- Neurológicas
- Neoplásicas

El HCV es un Factor de Riesgo Cardiovascular

HCV es un Factor de Riesgo Cardiovascular

Independiente de la IR, DBT-2 y Esteatosis



Predictor independiente de la enfermedad coronaria

OR= 4,2 (95%CI 1,4-13,0) *Vassalle C, Heart 2004*

Predictor independiente de la “severidad”
enfermedad coronaria **OR= 2 (95%CI 1,6-2,6)**

Alyan O, Circ J 2008

“Similar hallazgo para enfermedad carotídea - periférica”

Mecanismo: HCV → Riesgo Cardiovascular

Mecanismos Implicados

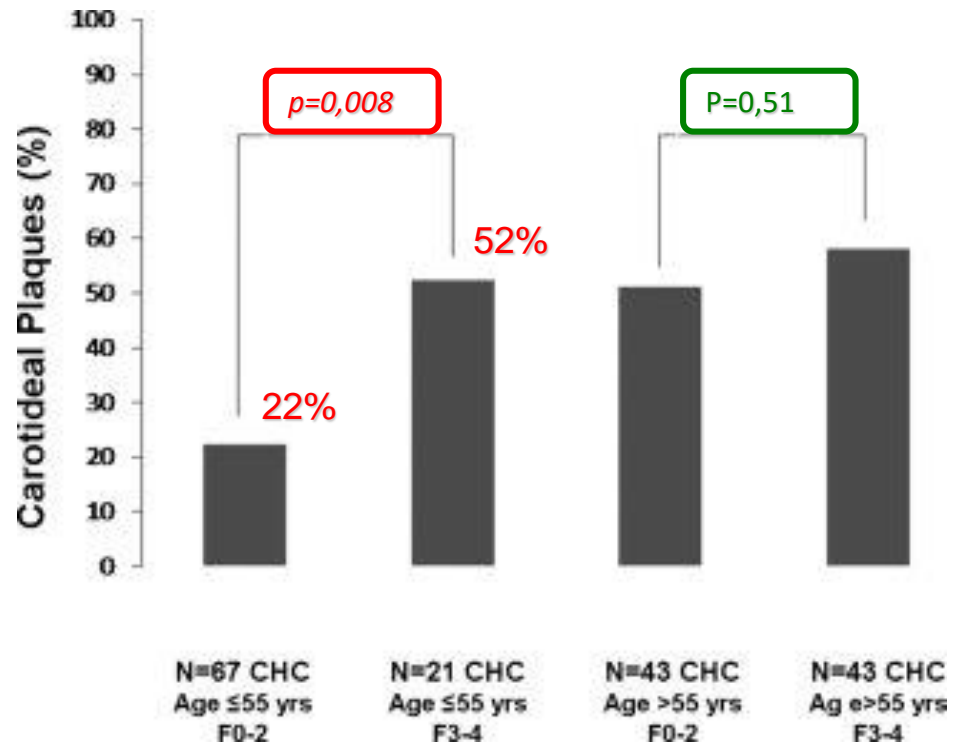


Estado de inflamación crónica

Placas Carotídeas (Ultrasonido)



42% HCV (G1)
23% Controles
($p < 0.001$)



El Tratamiento del HCV se Asocia ↓ Riesgo CV

Estudio Nacional de Taiwán → 8 años

HCV tratados con Peg-IFN ±RBV ($n=12.384$)

HCV controles no tratados ($n=24.768$)



El tratamiento redujo el riesgo

Enfermedad renal
crónica terminal



HR:0,15
(0,07-0,31)
 $p<0,001$

ACV
isquémico



HR:0,62
(0,46-0,83)
 $p<0,001$

Síndrome coronario
agudo



HR:0,77
(0,62-0,97)
 $p<0,026$

Manifestaciones Extrahepáticas del HCV

Clásicas



- Linfoproliferativas
 - Crioglobulinemia
 - Linfoma No Hodgkin (B)
- Autoinmunes
 - Citopenias
 - Tiroideas
 - Síndrome Sjogren
 - Poliartritis
 - Cutáneas

No Clásicas



- Metabólicas
 - Insulino-resistencia
 - Diabetes
- Cardiovasculares
 - IAM - ACV
- Renales
- Neurológicas
- Neoplásicas

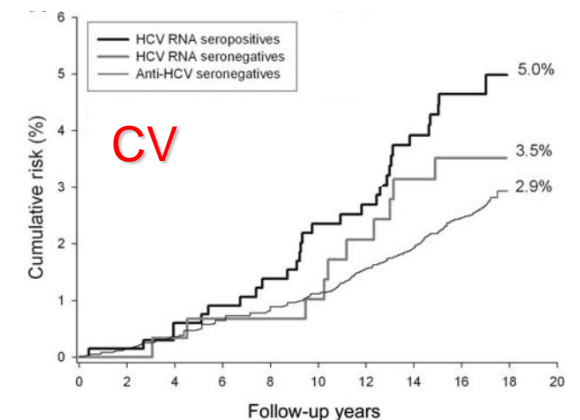
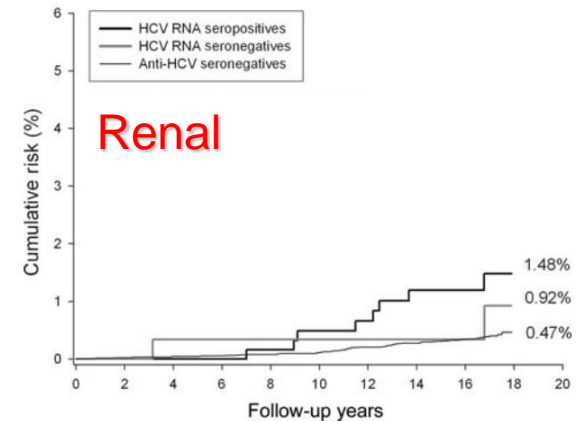
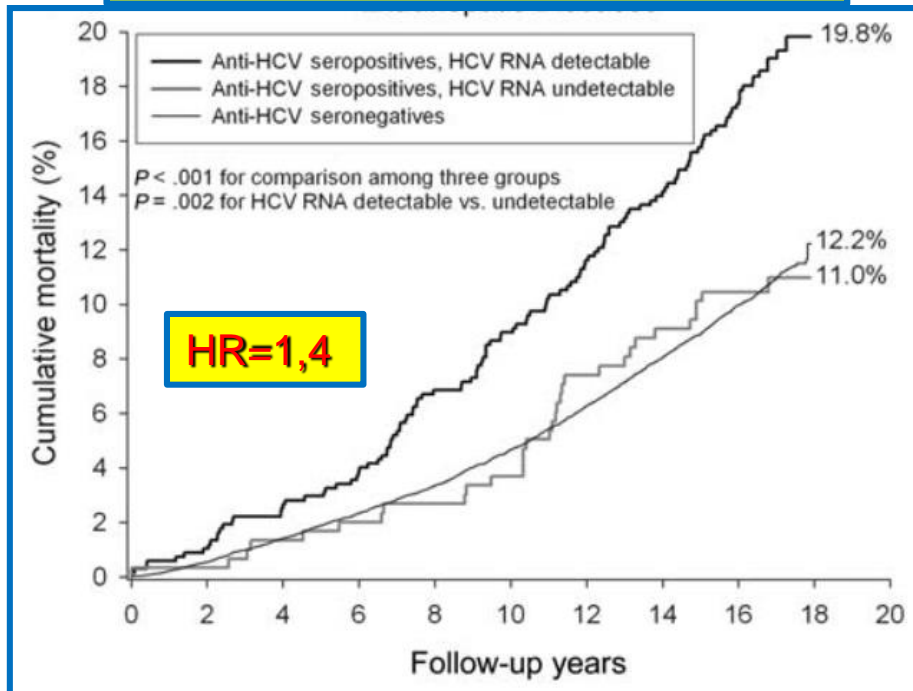
Mortalidad Extrahepática en la Infección HCV

Estudio Prospectivo Poblacional de Taiwán (1991-2)

n=23.820 (30-65 años) → 16,2 años

1.095 anti-HCV (+) – 70% RNA (+)

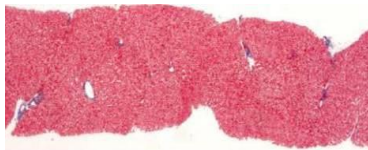
Mortalidad Extrahepática



¿A Quienes Debemos Tratar?

Lo que dijimos siempre ...

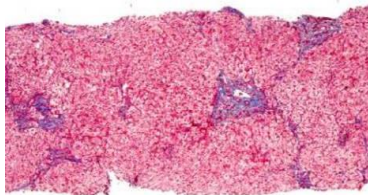
La indicación de tratamiento depende de la severidad de la enfermedad hepática



F0/1- Expansión portal



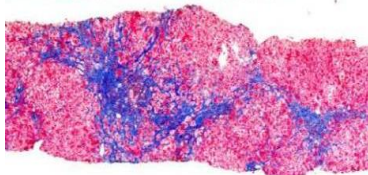
Individualizado



F2- Puentes incompletos



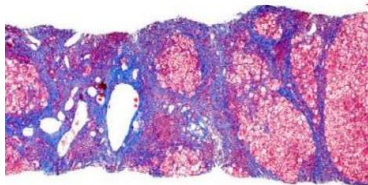
Justificado



F3- Puentes completos



Prioritario



F4- Cirrosis

¿A Quienes Debemos Tratar?

Lo que decimos ahora ...

Todo individuo con infección HCV (aguda-crónica) debe considerarse candidato a tratamiento



Tener en cuenta no sólo la severidad de la enfermedad hepática sino de las ME

- El tratamiento debe ser considerado **sin demora** en las siguientes situaciones:
- Pacientes con **manifestaciones extrahepáticas clínicamente significativas**: clínica asociada a crioglobulinemia, nefropatía relacionada a complejos inmunes, linfoma de células B, diabetes, porfiria cutánea tarda, otras...

AAEEH 2017



Sección Hepatología

- Omar Galdame
- Juan Carlos Bandi
- Alejandra Villamil
- Paola Casciato
- Sebastián Marciano
- Joaquín Solari
- Leila Haddad
- Ezequiel Mauro
- Natalia Sobenko
- Fabiola Moreno

Gracias !!!!

