

El síndrome de fatiga crónica en el curso de la hepatitis C. Presentación de un caso

Chronic fatigue syndrome in the course of Hepatitis C

MSc. Alfredo Enrique Arredondo Bruce^{1,*,**}  <https://orcid.org/0000-0001-5191-9840>

Dr. Alfredo E. Arredondo Rubido^{1,***}  <https://orcid.org/0000-0003-3578-1663>

Est. Yon Luis Trujillo López^{1,****}  <https://orcid.org/0000-0002-0415-3907>

¹ Hospital Provincial Docente Amalia Simoni. Camagüey, Cuba

* Autor para la correspondencia: alfredoab.cmw@infomed.sld.cu

RESUMEN

Se supone que aproximadamente 80 millones de personas a nivel mundial están infectadas con el virus de la hepatitis C. Un aproximado del 60 % de dichos pacientes aqueja síndrome de fatiga crónica. Se presentó un paciente portador de hepatitis crónica de tipo C, con manifestaciones clínicas de síndrome de fatiga crónica por más de dos años. Se han reportado estudios internacionales que han demostrado la relación existente entre el desarrollo de la respuesta inmune y el daño que ocasiona en el tejido cerebral la infección por virus de hepatitis C. Este trabajo tiene como objetivo la presentación del primer caso que se tiene referencia.

Palabras clave: hepatitis por virus C; tejido cerebral; síndrome de fatiga crónica.

ABSTRACT

It is believed that almost 80 million persons are infected with the Hepatitis C virus around the world, and 60 % of them suffer the chronic fatigue syndrome. For that reason we present the case of a patient who is a carrier of the chronic fatigue syndrome for more than two years. Reports of international research have showed the relation between the immune answer and the damage caused by the infection of the hepatitis C virus in the brain tissues. The aim of this work is presenting the first case reported in Cuba.

Key words: hepatitis C virus; brain tissue; chronic fatigue syndrome.

Recibido: 28/11/2018.

Aceptado: 25/01/2019.

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente 80 millones de personas a nivel mundial se piensa que estén infectadas con el virus de la hepatitis C, (VHC).⁽¹⁾

En la actualidad está la evidencia de que existe invasión y replicación del VHC en el tejido cerebral.⁽²⁾ Ha sido demostrado la replicación viral en las microglías en 50 % de las muestras estudiadas de pacientes portadores de hepatitis C, lo que coincide con el porcentaje de pacientes con hepatitis crónica tipo C con síntomas neuropsiquiátricos que han sido reportados en estudios poblacionales.^(3,4)

En un reciente estudio de autopsias, se confirmó la respuesta neuro inflamatoria aparecida en la resonancia magnética nuclear de pacientes de portadores de hepatitis crónica tipo C.⁽⁵⁾

Por otra parte, se ha confirmado la evidencia de la activación de la microglia en pacientes portadores de encefalopatía asociado al VHC, mediante estudios imagenológicos donde se utilizó tomografía con emisión de positrones 11C-PK11195. Se observó que esta respuesta inmune activa a la proteína del translocador que se localiza en la membrana mitocondrial exterior de la microglia, la estimula y activa. De hecho, la activación de la microglia se observó en grupos de pacientes PCR-positivo y CR-negativos de VHC, incluyendo pacientes sin trastorno cognoscitivo.^(5,6)

En la literatura cubana no se encuentran publicaciones al respecto. Con el objetivo de analizar la presentación de la hepatitis C crónica como síndrome de fatiga crónica se presenta un caso con presencia de fatiga crónica con la infección por VHC. Se considera que este reporte es de extrema importancia para el médico asistencial que le

permite reconocer esta manifestación extra hepática en pacientes portadores de hepatitis crónica tipo C.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente atendido en febrero del año 2015, con historia de hepatitis C de más de dos meses de evolución. Debutó con gran toma del estado general, pérdida de peso e inapetencia, además de cefaleas intensas y vómitos.

Los complementarios presentaron los siguientes resultados

- Elevación de la fosfatasa alcalina.
- Anticuerpo VHC positivo.
- HbsAg: negativo.
- Aminotransferasas: elevadas.
- Predominio de ALAT.

Se realizó índice de APRI > 2 , por lo que se decidió tratamiento con interferón y rivabirina, por 24 semanas.

Al finalizar tratamiento se presentó mejoría del cuadro clínico y de las aminotransferasas, plaquetas normales, aunque mantenía astenia moderada, con crisis de cansancio fácil e intensas cefaleas y anti VHC positivo. Se mantuvo con crisis frecuentes de cefalea, dolores articulares ocasionales y cansancio fácil, pero con pruebas químicas del hígado normales.

A inicios del año 2016 comenzó nuevamente con gran toma del estado general, náuseas y dolor abdominal, y apareció elevación de las aminotransferasas, por arriba de 4 veces las cifras normales, fosfatasa alcalina y gamma glutaril transferasa (GGT) elevadas.

Se indicó tratamiento con interferón pegilado y rivabirina. Presentó una importante reacción adversa dada por intensa fiebre, dolores osteo musculares vómitos y gran toma del estado general, acompañado de plaquetopenia por lo que se suspende el tratamiento y se indicó reposo. Mejoró o el cuadro sintomático.

El 12 de julio del 2017, comenzó reiteradamente con toma del estado general, y se elevan las aminotransferasas manteniendo anti VHC positivo, mantiene toma del estado general ALAT $>$ ASAT, cuatro veces sobre el límite superior, fosfatasa alcalina y GGT elevadas, que se mantienen hasta el momento actual, no hubo mejoría con el tratamiento.

Mucosa sub íctero. Aparato respiratorio y cardiovascular normales.

Abdomen distendido, que sigue los movimientos respiratorios, se palpó hepatomegalia de 3 cm no dolorosa, borde fino, irregular. Esplenomegalia grado I, circulación colateral tipo porto cava. RHA normales.

Complementarios

ALT 302 UI. AST 215 UI.

Bilirrubina total: 29 μ mol/L

Fosfatasa alcalina: 691 Uds.

Tiempo de protrombina: C 14 seg. P. 23 seg.

Amilasa sérica: 84 Uds.

Hemoquímica: Normal.

Hemograma: Normal.

Plaquetas: 70 x 10⁹ APRI 2

Albumina: 38 g/L

Proteínas totales: 73 g/L

Ecografía: hepatomegalia micro nodular, que rebasa 43 mm el reborde costal, no dilatación de vías biliares intrahepáticas.

Hepato colédoco: 7mm.

Vena porta: 12 mm.

Ascitis: ligera.

Endoscopia 12 julio 2017.

Várice esofágica a las 12 de la esfera del reloj grado I, II de Paquet.

Bilirrubina Total: 29 μ mol/L.

Directa: 13,5.

Indirecta: 15,5 μ mol/L.

DISCUSIÓN

Rodger, et al.⁽⁷⁾ demuestra que inclusive en pacientes sin haber sido diagnosticados con hepatitis crónica, pero portadores del VHC, demuestra disminución de la calidad de vida, dada por la presencia de trastornos cognoscitivos, muy especial en la atención y respuesta verbal. Luego se encuentra una ligera enfermedad hepática, al igual que en pacientes infectados por VIH como demuestra García-Bustos, et al.⁽⁸⁾

Existe una evidencia creciente, de que la exposición a VHC pueda producir trastorno cerebral a largo plazo en algunos pacientes. Sin embargo, la mejoría no ocurre en todos los que responden al tratamiento de hepatitis C, sino que la mitad de los pacientes con respuesta viral sostenida continúan padeciendo de fatiga crónica.⁽⁹⁾

El síndrome de fatiga crónica ha sido identificado como una complicación frecuente de la hepatitis crónica tipo C. Durante mucho tiempo no se había podido correlacionar la

fatiga que sienten estos pacientes, directamente al virus de la hepatitis C. Los síntomas eran clasificados como la reacción al conocimiento de infectarse o como consecuencia de la enfermedad hepática avanzada.

En el caso presentado de evolución crónica, desde un comienzo presentó manifestaciones de intensa astenia, acompañada de trastornos cognoscitivos sin coinfección por VIH, por lo que se puede correlacionar la infección por virus de hepatitis C con el síndrome de fatiga crónica.^(1,10)

Desde el punto de vista fisiopatológico se ha demostrado recientemente, que el RNA (ácido ribonucleico) del VHC, ha sido descubierto en las células mononucleares de sangre periférica en pacientes con respuesta viral sostenida, entre 52-66 meses después de la terapia con interferón pegilado y ibavirina.⁽¹¹⁾

Se ha mostrado que la cura de la infección por virus de hepatitis C en la hepatitis crónica, no lleva a una restauración completa de las alteraciones de las citoquinas el entorno de las quimoquinas.⁽¹⁾

Según una reciente investigación de Hengst, et al.⁽¹¹⁾ encuentra que la respuesta inmune de varios mediadores inflamatorios solubles que se deben suprimir en los pacientes portadores de hepatitis C, después de una respuesta satisfactoria a la terapia antiviral, permanece activa en estos pacientes.

El caso estudiado debutó con un cuadro clínico dado por intensa fatiga, gran toma del estado general, anorexia y cefaleas intensas, las cuales presentaron discretas mejorías con el tratamiento higiénico dietético y medicamentos que llevaban a la interferencia de la replicación viral. Todo lo anterior resultó infructuoso en toda su evolución, mantuvo siempre esta sintomatología de fatiga, lo que coincide con la descripción del síndrome de fatiga crónica. Se demostró que en este paciente existió un daño celular a nivel cerebral por invasión directa del virus, que provocó el cuadro clínico de fatiga, coexistiendo el cuadro de hepatitis crónica tipo C, con el síndrome de fatiga crónica.

Un estudio de Grover, et al.⁽⁵⁾, demuestra en una investigación presencia del síndrome de fatiga crónica en pacientes portadores de virus de hepatitis C, tanto en el hígado como en sangre periférica.

El desarrollo de una infección por VHC activa los procesos auto inmunes y dicha activación perdura aun después de la erradicación del virus, o la posibilidad de una variante del virus que persiste en el cerebro, después de su aclaramiento en hígado. De esto se deriva la hipótesis de que existe una variante del virus de la hepatitis C que produce el síndrome de fatiga crónica, el que posee una mayor capacidad de producir este desorden debido al daño producido en la membrana de la microglia.^(1,12)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dirks M, Pflugrad H, Haag K, et al. Persistent Neuropsychiatric Impairment in HCV Patients Despite Clearance of the Virus? *J Viral Hepat.* 2017; 24(7):541- 50. Citado en Pubmed; PMID: 28117537.
2. Pflugrad H, Meyer GJ, Dirks M. Cerebral microglia activation in hepatitis C virus infection correlates to cognitive dysfunction. *J Viral Hepat.* 2016; 23:348–57. Citado en Pubmed; PMID: 26768955.
3. Clayton EW. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: an IOM report on redefining an illness. *Jama.* 2015; 313(11), 1101-2. Citado en Pubmed; PMID: 25668027.
4. Venneti S, Lopresti BJ, Wiley CA. Molecular imaging of microglia/macrophages in the brain. *Glia.* 2013 ;61(1):10–23. Citado en Pubmed; PMID: 22615180.
5. Grover VP, Pavese N, Koh SB. Cerebral microglial activation in patients with hepatitis C: in vivo evidence of neuroinflammation. *J Viral Hepat.* 2012 ;19(2):e89–e96. Citado en Pubmed; PMID:22239531.
6. Tully D C, Hjerrild S, Leutscher PD, et al. Deep sequencing of hepatitis C virus reveals genetic compartmentalization in cerebrospinal fluid from cognitively impaired patients. *Liver International.* 2016; 36(10), 1418-24. Citado en Pubmed; PMID: 27045383.
7. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, et al. The Impact of Diagnosis of Hepatitis C Virus on Quality of Life. *Hepatology.* 1999; 30:1299–301. Citado en Pubmed; PMID: 10534353.
8. García-Bustos V, Esplugues-Mota JV, Martí-Rodrigo A. Human Immunodeficiency Virus–Hepatitis C virus coinfection: towards a new therapeutic scenario. *Rev haban cienc méd [Internet]* 2017 [citado 19/11/17];16(2): [aprox 18 p]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDREVISTA=260&IDARTICULO=75559&IDPUBLICACION=7331>
9. Kraus MR, Schäfer A, Teuber G. Improvement of neurocognitive function in responders to an antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2013;58:497–504. Citado en Pubmed; PMID:23300053.
10. Maggi F, Focosi D, Lanini L, et al. Xenotropic murine leukaemia virus-related virus is not found in peripheral blood cells from treatment-naive human immunodeficiency virus-positive patients. *Clin Microbiol Infect* 2012 Feb; 18(2):184-8. Citado en Pubmed; PMID: 21672082.
11. Hengst J, Schlaphoff V, Deterding K, et al. DAA-induced HCV clearance does not completely restore the altered cytokine and chemokine milieu in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Hepatology Internet*. 2016[citado 15/11/17]; 214:1965–74. Disponible en: <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showCitFormats?pii=S0168-8278%2816%2900671-1&doi=10.1016%2FS0168-8278%2816%2900671-1>

12. Gower E, Estes C, Blach S, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. J Hepatol [Internet]. 2014 [citado 15 noviembre 2017] ;61(1 Suppl):S45–S57. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827814005261>

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

** El primer autor fue el investigador principal de la investigación elaboró la presentación y discusión del caso.

*** El segundo autor participó en la búsqueda de referencias bibliográficas actualizadas.

*** El último autor colaboró en la redacción de la introducción del trabajo.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Arredondo Bruce AE, Arredondo Rubido AE, Trujillo López YL. El síndrome de fatiga crónica en el curso de la hepatitis C. Presentación de un caso. Rev Méd Electrón [Internet]. 2020 May.-Jun. [citado: fecha de acceso];42(3). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3024/4820>