



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



CARTAS CIENTÍFICO-CLÍNICAS

Cambios en la carga viral hepática del virus B durante el tratamiento de la urticaria crónica con omalizumab, ¿existe relación fisiopatológica entre ambas entidades?



Changes in Liver Viral Load in Hepatitis B Virus Infection During Treatment of Chronic Urticaria With Omalizumab: Is There a Pathophysiologic Relationship Between the 2 Diagnostic Entities?

Sr. Director:

La relación entre la urticaria y las infecciones virales hepáticas es controvertida. De hecho, publicaciones recientes defienden que no resulta coste-efectivo solicitar la serología para el virus de la hepatitis B y C en los pacientes con urticaria crónica¹. Sin embargo, la prevalencia elevada de estas infecciones, sobre todo por el VHB, supone un hallazgo relativamente frecuente en los pacientes con urticaria crónica. Es cierto que la prevalencia de estas infecciones no es mayor en la población que sufre urticaria, comparada con la población que no sufre esta enfermedad.

Una mujer de 46 años, celiaca y portadora de hepatitis B crónica, fue derivada a la consulta por presentar unas lesiones habonosas evanescentes y un angioedema de 4 años de evolución. El tratamiento con dosis cuádruples de antihistamínicos no obtuvo un buen control de la enfermedad, con puntuaciones de UAS7 por encima de los 28 puntos. El estudio complementario mostró unos niveles de IgE superiores a las 200 UI/ml, dímero-D normal y una serología viral hepática B positiva (anti-HBc positivo, HBsAg negativo), considerándose una hepatitis B crónica. La carga viral inicial era de 5630 UI/ml. Se inició el tratamiento con omalizumab 300 mg cada 4 semanas, con una respuesta temprana tras la primera dosis, con puntuaciones de UAS7 de cero. La determinación de la carga viral a los 6 meses mostró una disminución de los niveles de 900 UI/ml. Dado el buen control de la enfermedad y tras 4 meses de tratamiento optimizado de omalizumab 300 mg cada 6 semanas, el tratamiento fue suspendido completamente. Sin embargo, se observó un

rebrote de la urticaria a las 4 semanas con puntuaciones de UAS7 por encima de los 28 puntos. La determinación de la carga viral a los 3 meses constató un aumento de los niveles a 15.500 UI/ml. Se reintrodujo omalizumab 300 mg cada 6 semanas, con una respuesta temprana al tratamiento con puntuaciones de UAS7 por debajo de 6. La determinación de la carga viral a los 3 meses de reintroducir el tratamiento mostró un nuevo descenso a 630 UI/ml. Actualmente la paciente está completamente controlada con omalizumab 300 mg cada 6 semanas.

Dentro de las manifestaciones extrahepáticas de las infecciones virales por VHB y VHC, la urticaria y la urticaria vasculitis son relativamente frecuentes². Existe poca evidencia respecto a la relación entre el tratamiento de las hepatitis virales y la mejoría de la urticaria. El tratamiento curativo de la hepatitis C presenta un escenario bastante distinto al observado con el tratamiento no curativo de la hepatitis B. Se ha descrito la mejoría de la urticaria vasculitis y la urticaria tras el tratamiento del VHC³, aunque basada en la experiencia de solo 7 pacientes. Respecto al VHB la evidencia se limita a 16 pacientes, donde ninguno de ellos mostró una mejoría de la urticaria tras la administración del tratamiento antiviral crónico. Todo ello sugiere que posiblemente la urticaria no justifique el tratamiento antiviral en pacientes con urticaria e infección concomitante de VHB. En la [tabla 1](#) se encuentran los diferentes escenarios serológicos relacionados con el VHB.

A pesar de la controversia existente entre la relación fisiopatológica entre ambas entidades, llama la atención los cambios en la carga viral durante la actividad de la urticaria y el tratamiento con omalizumab. Chicharro et al.⁴ publicaron por primera vez los cambios observados en la carga viral durante el tratamiento con omalizumab. Este artículo podría considerarse como el segundo artículo que pone de manifiesto esta situación clínica. Parece evidente que el aumento de la carga viral coincidió con una mayor actividad de la urticaria, frente al descenso relevante de la misma cuando la paciente presentaba una urticaria de actividad nula o baja. Aunque puede ser un efecto casual, existen algunos aspectos que podrían justificar una posible relación. Por un lado, se sabe que omalizumab es capaz de disminuir la concentración plasmática de IgE, lo que podría permitir una polarización hacia Th1, con una mayor liberación de interferón gamma, cuyas propiedades antivirales son bien conocidas. Por otro lado, se ha identificado una proteína conocida como Fv, cuya producción y liberación está aumentada en pacientes con

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2021.09.001>

0001-7310/© 2021 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1 Escenarios serológicos posibles en relación con el VHB

Antígeno de superficie (HBsAg)	Anticuerpo anticore (anti-HBc)	Anticuerpos antisuperficie (HBsAc)	Situación clínica	Actitud terapéutica
+	+ (IgM)	–	Infección aguda	Tratamiento antiviral para el VHB
–	+ (IgG)/–	+	Infección resuelta	No precisa tratamiento antiviral. No hay riesgo de reactivación viral con inmunosupresores (IS) (p.ej., ciclosporina)
+ / –	IgG +	–	Infección crónica	Riesgo bajo de reactivación viral hepática. Control estricto durante el tratamiento con IS
–	–	+ (> 10 UI/ml)	Paciente vacunado	No hay riesgo de hepatitis. Determinar anticuerpos para valorar estado serológico del paciente (si precisa revacunación)
–	–	–	Paciente que no ha estado en contacto con el VHB ni ha sido vacunado (susceptible de infección)	Valoración por Medicina Preventiva para programación de la vacunación previo inicio de tratamiento con IS

Los pacientes con infección crónica que tienen el antígeno de superficie positivo (HBsAg) tienen un riesgo moderado de reactivación viral durante el tratamiento con ciclosporina, frente al riesgo bajo-moderado que muestran los pacientes con HBsAg negativo y anticuerpos anticore (HBsAc) positivos. (+) positivo; (–) negativo.

infecciones crónicas por virus hepáticos, principalmente por el VHB⁵. Esta proteína Fv actúa como superantígeno, interactuando sobre el dominio VH3 de la IgE, lo que podría suponer una activación de mastocitos y basófilos con la consecuente urticaria. Además, se ha demostrado en estudios *in vitro* que la proteína Fv es capaz de activar directamente el basófilo, con aumento de la liberación de IL-4, favoreciendo la polarización a la vía Th2, aumentando la liberación de IgE por los linfocitos B y células plasmáticas⁶. De hecho, esta elevación de IgE es realmente interesante dado que los pacientes con niveles elevados de IgE muestran mejores respuestas a omalizumab. Además de lo comentado anteriormente, los pacientes con infecciones crónicas por VHB presentan niveles elevados de C5a⁷ y depósito de C1q⁸ en los vasos sanguíneos de las biopsias de habones, lo que permite relacionar la conexión fisiopatológica entre la urticaria y las infecciones hepáticas virales. Sin embargo, y a pesar de lo publicado, es difícil establecer de una forma clara y directa una relación entre ambas entidades.

Por otro lado, posiblemente exista cierta incertidumbre respecto al tratamiento de estos pacientes cuando los antihistamínicos y omalizumab no permiten un control adecuado de la urticaria. Aunque el poder inmunosupresor de la ciclosporina es bien conocido por los dermatólogos, no se debe olvidar que también posee ciertas propiedades antivirales. Hay que llevar mucho cuidado en aquellos pacientes que asocian ictericia y un patrón colestásico, ya que la interferencia con el transportador del hepatocito NTCP⁹ puede desencadenar una hepatitis de fatal desenlace. Sin embargo, la ciclosporina no presenta una contraindicación absoluta para los pacientes portadores de infección crónica B, siempre y cuando el HBsAg sea negativo. En aquellos casos que el HBsAg sea positivo,

el riesgo de reactivación de la hepatitis será moderado, por lo que se recomienda asociar un tratamiento antiviral conjuntamente con la ciclosporina. El control analítico de estos pacientes deberá ser más estricto de lo habitual, así como también será recomendable un seguimiento conjunto con el especialista correspondiente del hospital.

En conclusión, existe cierta relación fisiopatológica entre las infecciones virales hepáticas crónicas y la urticaria, así como cambios en la carga viral en función de la actividad de la urticaria. Omalizumab puede considerarse un tratamiento eficaz y seguro en este perfil de paciente complejo, donde incluso la ciclosporina podría considerarse en aquellos casos refractarios al tratamiento. La escasa evidencia disponible no permite considerar la urticaria como un criterio suficiente para la indicación del tratamiento antiviral, aunque siempre se deberá individualizar cada caso.

Bibliografía

1. Kolkhir P, Pereverzina N, Olisova O, Maurer M. Comorbidity of viral hepatitis and chronic spontaneous urticaria: A systematic review. *Allergy*. 2018;73:1946–53.
2. Cozzani E, Herzum A, Burlando M, Parodi A. Cutaneous manifestations of HAV, HBV, HCV. *Ital J Dermatol Venerol*. 2021;156:5–12.
3. Hamid S, Cruz PD, Lee WM. Urticarial vasculitis caused by hepatitis C virus infection: response to interferon alfa therapy. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39 2 Pt 1:278–80.
4. Chicharro P, Rodríguez-Jiménez P, de Argila D. Efficacy and safety of omalizumab in a patient with chronic spontaneous urticaria and active hepatitis B virus infection. *Actas Dermosifiliogr*. 2017;108:383–4.
5. Patella V, Giuliano A, Florio G, Bouvet JP, Marone G. Endogenous superantigen protein Fv interacts with the VH3 region of IgE to

- induce cytokine secretion from human basophils. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;118:197–9.
6. Patella V, Bouvet JP, Marone G. Protein Fv produced during viral hepatitis is a novel activator of human basophils and mast cells. *J Immunol.* 1993;151:5685–98.
 7. Xu R, Lin F, He J, Jin L, Zhang JY, Fu J, et al. Complement 5a stimulates hepatic stellate cells in vitro, and is increased in the plasma of patients with chronic hepatitis B. *Immunology.* 2013;138:228–34.
 8. Neumann HA, Berretty PJ, Folmer SC, Cormane RH, Hepatitis B. Surface antigen deposition in the blood vessel walls of urticarial lesions in acute hepatitis B. *Br J Dermatol.* 1981;104:383–8.
 9. Shimura S, Watashi K, Fukano K, Peel M, Sluder A, Kawai F, et al. Cyclosporin derivatives inhibit hepatitis B virus entry without interfering with NTCP transporter activity. *J Hepatol.* 2017;66:685–92.
- F.J. Navarro-Triviño^{a,*} y R. Ruiz-Villaverde^b
- ^a *Departamento de Eczema de Contacto e Inmunoalergia, Dermatología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España*
- ^b *Servicio de Dermatología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España*
- * Autor para correspondencia.
Correo electrónico: fntmed@gmail.com
 (F.J. Navarro-Triviño).