



Nefropatía IgA extracapilar asociada con infección por el virus de la hepatitis C y cirrosis hepática

J. B. Cabezuelo, R. Enríquez, E. Andrada*, F. Amorós, A. E. Sirvent y A. Reyes

Sección de Nefrología. *Anatomía Patológica. Hospital General Universitario de Elche. Alicante.

RESUMEN

Describimos el caso de un varón de 36 años, que ingresó por disnea, edemas, hipertensión arterial e insuficiencia renal severa oligúrica. Presentaba microhematuria, proteinuria de rango nefrótico y un estudio inmunológico sin alteraciones significativas. La biopsia renal presentó glomérulos esclerosados (55%) y el resto esclerosis segmentaria y proliferación extracapilar (25%), con depósitos mesangiales de IgA en la inmunofluorescencia. También fue diagnosticado de cirrosis hepática con anticuerpos y PCR positivos para el virus de la hepatitis C. Recibió tratamiento con fármacos antihipertensivos, diálisis y bolus de esteroides seguido de prednisona oral, con mejoría de la función renal. No obstante, 10 meses más tarde precisó ser incluido en programa de hemodiálisis periódica.

Se destacan dos aspectos, uno que la glomerulonefritis IgA ha sido escasamente asociada con la Hepatitis C, y dos, que aunque en los cirróticos es frecuente la nefropatía IgA, ésta no suele acompañarse de proliferación extracapilar.

Palabras clave: **Nefropatía IgA extracapilar. Hepatitis C. Cirrosis hepática.**

CRESCENTIC IgA NEPHROPATHY IN A PATIENT WITH HEPATITIS C VIRUS INFECTION AND LIVER CIRRHOSIS

SUMMARY

We describe a 36 year old man who was admitted to the hospital with dyspnea, edema of the lower limbs, arterial hypertension and oliguric renal failure. He had microhematuria and nephrotic range proteinuria, immunological tests were normal or negative. Renal biopsy revealed global (55%) or segmental glomerulosclerosis, remaining glomeruli showed extracapillary proliferation (25%). Immunofluorescence study disclosed IgA mesangial deposits. He was also diagnosed as having liver cirrhosis with positive serology against hepatitis C virus. He was treated with dialysis, antihypertensive drugs and steroids with improvement of the renal function. However, ten months later maintenance hemodialysis became necessary.

We emphasize two points: first IgA glomerulonephritis is rarely associated with hepatitis C infection, and second crescentic IgA nephropathy has been infrequently reported in liver cirrhosis.

Key words: **Crescentic IgA nephropathy. Hepatitis C. Liver cirrhosis.**

Recibido: 28-XII-99.

En versión definitiva: 27-IV-2000.

Aceptado: 3-V-2000.

Correspondencia: Dr. J. B. Cabezuelo Romero
C/ Olof Palme, 9, 1ª Esc, 4º A
30009 Murcia

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) ha destacado como una causa mayor de hepatopatía crónica y de otras manifestaciones extrahepáticas entre las que destacan por su interés en nefrología la crioglobulinemia mixta y las glomerulonefritis¹⁻⁴. La hepatitis C se ha asociado a glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP)⁴⁻⁸ y a glomerulonefritis membranosa (GNM)⁸⁻¹⁰. También a otras, aunque con menor frecuencia, como la glomerulonefritis proliferativa mesangial IgA (GNIgA)¹¹⁻¹³ y la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GNRP)¹⁴, de especial relación con este caso.

Por otro lado, los pacientes con enfermedad hepática crónica presentan frecuentes alteraciones funcionales y cambios morfológicos renales. En la cirrosis hepática predomina la glomerulonefritis mesangial con diversos grados de proliferación, la GNMP y la GNM^{15,16}. Sin embargo, la glomerulonefritis proliferativa extracapilar, ha sido escasamente citada en estos pacientes^{12,15}.

Así pues, consideramos de interés la discusión de este enfermo que fue diagnosticado de GNIgA con proliferación extracapilar, en el contexto clínico de una infección activa por VHC y cirrosis hepática.

CASO CLÍNICO

Varón de 36 años que acudió a nuestro hospital por disnea y edemas progresivos desde un mes antes. El paciente era fumador de 20 cigarrillos/día, bebedor habitual de bebidas alcohólicas, refería un episodio compatible con hepatitis a los 20 años de edad, y dos meses antes del ingreso un moteado purpúrico en extremidades inferiores y parte inferior del abdomen, sin otros síntomas acompañantes. En la exploración destacaba tensión arterial 180/120, afebril, palidez de mucosas y estigmas cutáneos de hepatopatía crónica (eritema palmar y telangiectasias en región anterior del tórax). Presentaba mala tolerancia al decúbito sin ingurgitación yugular, en la auscultación pulmonar sibilantes y crepitantes bilaterales; en la exploración abdominal ascitis ligera; y, por último, edemas en extremidades inferiores y región sacra. No se encontró artritis, ni signos cutáneos ni otros sugerentes de vasculitis.

Determinaciones analíticas: Hematocrito 24,4%, hemoglobina 7,6 g/dl, recuento de leucocitos, plaquetas y estudio de coagulación normales; la creatinina sérica fue de 7,9 mg/dl, urea 146 mg/dl, bicarbonato 15 mEq/l, CK 264 U/l, LDH 774 U/l, ácido

úrico 10 mg/dl, colesterol 129 mg/dl, triglicéridos 135 mg/dl, bilirrubina 0,67 mg/dl, AST 29 U/l, ALT 17 U/l, GGT 52 U/l, FA 145 U/l, haptoglobina 28 mg/dl, proteínas totales 4,6 g/dl, albúmina 2,3 g/dl, IgA 360 mg/dl, PCR 24 mg/l, factor reumatoide 44 IU/ml (rango normal 0-20). Las siguientes determinaciones fueron normales o negativas IgG, IgM, inmunoelectroforesis sérica, ASLO, C3, C4, crioglobulinas, ANA, ANCA y anticuerpos anti-DNA y anti-MBG. La serología para el virus de la hepatitis B, citomegalovirus y virus de Epstein Barr indicaba infección pasada o exposición previa. Ac VIH negativo. Los Ac Anti-VHC (ELISA) y el RNA-VHC por PCR fueron positivos. En el análisis de orina presentaba una proteinuria de 4 g/día (inmunoelectroforesis negativa para proteínas monoclonales), sedimento urinario con microhematuria, y urinocultivo negativo.

Exploraciones complementarias. La radiografía del tórax mostró cardiomegalia y patrón intersticial bilateral. En el ECG y ecocardiografía, hipertrofia ventricular izquierda. En la ecografía abdominal los riñones fueron de tamaño normal, con aumento de la ecogenicidad cortical y pobre diferenciación córtico-medular; el hígado presentaba aumento de densidad y atrofia del lóbulo derecho; y había líquido libre en cavidad peritoneal. La fundoscopia reveló tortuosidad vascular, exudados algodonosos y hemorragias en astilla.

Se realizó una biopsia renal percutánea con la que obtuvimos 20 glomérulos, 11 (55%) con esclerosis total, y en el resto, áreas de esclerosis segmentaria y proliferación extracapilar con semilunas epiteliales en 4 (25%) glomérulos (fig. 1). Fibrosis intersticial, atrofia tubular y engrosamiento fibroso de las paredes vasculares. En la inmunofluorescencia se visualizaron depósitos mesangiales granulares y difusos de IgA y C3.

Recibió tratamiento con furosemida, amlodipino, hemodiálisis y 4 «bolus» de 500 mg de 6metilprednisolona, seguido de prednisona oral 0,5 mg/kg/día, con reducción posterior en los siguientes 4 meses, hasta suspender. Con ello recuperó función renal con descenso de la creatinina sérica hasta 4 mg/dl. El análisis del líquido ascítico fue compatible con trasudado, el cultivo fue negativo, lo mismo que la citología. Se realizó laparoscopia donde se visualizó un hígado cirrótico con nodularidad mixta y signos de hipertensión portal incipiente. El paciente no aceptó otros procedimientos. La evolución fue de lento y progresivo deterioro de la función renal, con entrada en programa de hemodiálisis a los 10 meses después del diagnóstico, sin que aparecieran nuevos datos clínicos.

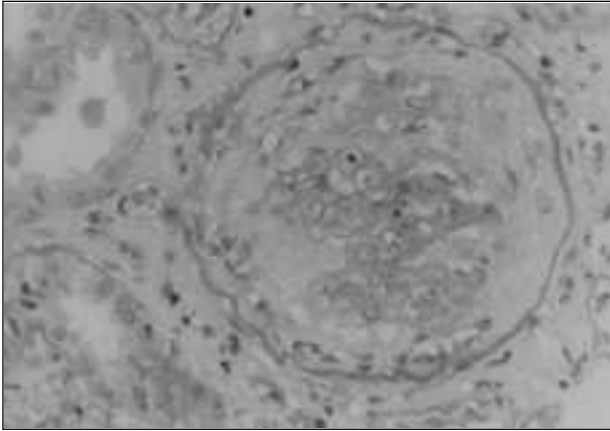


Fig. 1.—Imagen de un glomérulo con proliferación extracapilar circunferencial (PAS, 400X).

DISCUSIÓN

En más de la mitad de los pacientes con cirrosis hepática, se pueden objetivar alteraciones morfológicas en los glomérulos. En la mayoría de los casos, estos cambios incluyen depósitos de IgA en el mesangio junto con menores cantidades de otras inmunoglobulinas y C3. Desde un punto de vista clínico, la GN IgA de la cirrosis hepática, suele ser una enfermedad silente, y se sospecha al encontrar alteraciones urinarias (proteinuria, microhematuria), hematuria macroscópica y grados ligeros de insuficiencia renal¹⁵. Rara vez adquiere un curso rápidamente progresivo y entonces suele asociarse con fenómenos de vasculitis o púrpura de Shönlein Henoch^{12,17,18}. En nuestro caso, el paciente refirió haber tenido unas lesiones petequiales en miembros inferiores y abdomen, que habían desaparecido en el momento del ingreso y que tampoco manifestó en el período de seguimiento; pero que en su contexto clínico sugeriría un padecimiento más generalizado. En este sentido, conviene recordar, que la enfermedad de Berger y la púrpura anafilactoide de Shönlein Henoch, son consideradas por muchos autores, como manifestaciones de una misma enfermedad; en la que existe un trastorno en la inmunorregulación de la IgA²¹. Por otro lado, los hallazgos histológicos encontrados (esclerosis glomerular superior al 50%, semilunas en menos del 50% y lesiones tubulointesticiales crónicas), junto a un curso clínico con pérdida progresiva de función renal, sugiere una glomerulonefritis proliferativa extracapilar de curso prolongado o lentamente progresivo¹⁹.

Los virus han sido implicados en la patogenia de algunas glomerulonefritis. Una de las asociaciones mejor conocida es la existente entre la GNM y el antígeno de superficie del virus B²⁰. La nefropatía IgA, aunque débilmente, también ha sido relacionada con ciertos antígenos virales del citomegalovirus, virus de Epstein-Barr y virus de la hepatitis B^{20,21}. Nuestro paciente mostró una serología que indicaba infección pasada por estos virus; y por ello, su relación con este caso puede considerarse como poco probable. Por el contrario, presentaba una infección activa por el VHC demostrado por la detección en sangre del ARN viral.

Las glomerulonefritis son una manifestación extrahepática, de creciente reconocimiento, de la infección por el VHC. Se han descrito glomerulonefritis con crioglobulinemia, del tipo GNMP^{2,4,6} GN proliferativa endocapilar² y Nefropatía IgA¹¹; que, además, suelen cursar con hipocomplementemia y factor reumatoide positivo. También se ha vinculado con glomerulonefritis en ausencia de crioglobulinas tales como GNMP idiopática^{2,6,7}, GNM^{9,10}, mesangial proliferativa IgM²², esclerosante y focal⁷, Nefropatía IgA^{12,13}, GN fibrilar²³, y GNRP(14). La relación entre la GNMP crioglobulinémica y el VHC es la mejor documentada y está avalada por diversos estudios epidemiológicos, casos clínicos, ensayos y trabajos experimentales, ya citados. Adicionalmente, hay casos con glomerulonefritis de «novo», en pacientes infectados con el VHC posttrasplante de médula ósea, hígado y riñón, sólo algunos de los cuales mostraban crioglobulinas o factor reumatoide^{8,10}.

La frecuencia de serología positiva del VHC en pacientes con glomerulonefritis no es bien conocida. En estudios epidemiológicos realizados en Europa la prevalencia de anticuerpos anti-VHC en pacientes con glomerulonefritis primaria es similar a la población general, lo que sugiere una ausencia de relación entre estas glomerulonefritis y la infección por el VHC^{8,24}. En concreto la frecuencia de anticuerpos anti-VHC entre pacientes con nefropatía mesangial IgA, en estos estudios, oscila entre el 0-6%. En otras áreas geográficas como Arabia Saudí o Japón, sin embargo, la frecuencia parece ser mayor^{7,13}.

El mecanismo patogénico de la lesión glomerular inducida por el VHC se desconoce. Hasta el momento se ha aislado ARN de dicho virus en el glomérulo de un paciente con una GNMP²⁵. Asimismo, en un estudio con microscopía electrónica se observaron partículas parecidas al VHC en un enfermo con GN proliferativa mesangial²². Mas recientemente se han detectado depósitos glomerulares de inmunocomplejos con proteínas específicas del VHC en pacientes con crioglobulinemia y GNMP, lo que

parece representar un papel patogénico directo en la lesión renal²⁶.

Con este paciente nosotros aportamos un caso de nefropatía IgA con proliferación extracapilar vinculado al VHC no asociado a crioglobulinemia. Sin embargo, con los datos presentados, no podemos establecer una relación patogénica directa entre ambos padecimientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roth D: Hepatitis C Virus: The nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 25: 3-16, 1995.
2. Johnson RJ, Willson R, Yamabe H, Couser W, Alpers ChE, Wener MH, Davis C, Gretch DR: Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int* 46: 1255-1263, 1994.
3. Serra A, Martínez-Ocaña JC: Virus de la hepatitis C y glomerulonefritis. *Nefrología* 14: 381-394, 1994.
4. Sánchez R, Praga M, Ortuño T, Mazuecos A, Araque A, Álamo C, Andrés A, Rodicio JL: Glomerulonefritis asociada a infección por el virus de la hepatitis C. *Nefrología* 13: 17, 1993.
5. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, Couser WG, Corey L, Wener MH, Alpers ChE, Willson R: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 328: 465-470, 1993.
6. Martínez-Ocaña JC, Serra A, Teixidó J, Planas R, Vaquero M y Caralps A: Glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a infección por el virus de la hepatitis C: Revisión de la literatura a propósito de dos casos tratados con interferon-alfa. *Nefrología* 14: 493-498, 1994.
7. Altraif IH, Abdulla AS, Al Sebayel MI, Said RA, Al Suhaibani MO, Jones AA: Hepatitis C associated glomerulonephritis. *Am J Nephrol* 15: 407-410, 1995.
8. Fabrizi F, Pozzi C, Farina M, Dattolo P, Lunghi G, Badalamenti S, Pagano A, Locatelli F: Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: and epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant* 13: 1991-1997, 1998.
9. Rollino C, Roccatello D, Giachino O, Basolo B, Piccoli G: Hepatitis C virus infection and membranous glomerulonephritis. *Nephron* 59: 319-320, 1991.
10. Davda R, Peterson J, Weiner R, Croker B, Lau JY: Membranous glomerulonephritis in association with hepatitis C virus infection. *Am J Kidney Dis* 22: 452-455, 1993.
11. Gonzalo A, Navarro J, Bárcena R, Quereda C, Ortuño J: IgA nephropathy associated with hepatitis C virus infection. *Nephron* 69: 354, 1995.
12. Ogawa M, Makino Y, Ueda Sh, Ohto M, Akikusa. B: Rapidly progressive glomerulonephritis in association with Henoch-Schönlein purpura in a patient with advanced liver cirrhosis. *Nephron* 71: 365-366, 1995.
13. Kohatsuda A, Imai H, Wakui H, Hamai K, Ohtani H, Kodama T, Oyama Y, Miura AB, Nakamoto Y: Clinicopathological analysis and therapy in hepatitis C virus associated nephropathy. *Intern Med* 35: 529-533, 1996.
14. Usalan C, Erdem Y, Altun B, Nar A, Yasavul U, Turgan C, Caglar S: Rapidly progressive glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *Clin Nephrol* 49: 129-131, 1998.
15. Newell GC: Cirrhotic glomerulonephritis: incidence, morphology, clinical features, and pathogenesis. *Am J Kidney Dis* 9: 183-190, 1987.
16. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, Chayama K, Tsubota A, Koida I, Suzuki Y, Saitoh S, Kobayashi M, Kumada H: Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Intern Med* 37: 836-840, 1998.
17. Montoliu J, Darnell A, Grau JM, Torras A, Revert L: Renal involvement in a syndrome of vasculitis complicating HbsAg negative cirrhosis of the liver. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 21: 677-682, 1985.
18. Aggarwal M, Manske CL, Lynch PJ, Paller MS: Henoch-Schönlein vasculitis as a manifestation of IgA-associated disease in cirrhosis. *Am J Kidney Dis* 20: 400-402, 1992.
19. Baldwin DS, Neugarten J, Feiner HD, Gluck M, Spinowitz B: The existence of a protracted course in crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int* 31: 790-794, 1987.
20. Lai KN, Lai FM: Clinical features and the natural course of hepatitis B virus-related glomerulopathy in adults. *Kidney Int* 40: S40-S45, 1991.
21. Van Es LA: Pathogenesis of IgA nephropathy. *Kidney Int* 41: 1720-1729, 1992.
22. Horikoshi S, Okada T, Shirato I, Inokuchi S, Ohmuro H, Tomino Y, Koide H: Diffuse proliferative glomerulonephritis with hepatitis C virus-like particles in paramesangial dense deposits in a patient with chronic hepatitis C virus hepatitis. *Nephron* 64: 462-464, 1993.
23. Coroneos E, Truong L, Olivero J: Fibrillary glomerulonephritis associated with hepatitis C viral infection. *Am J Kidney Dis* 29: 132-135, 1997.
24. Roccatello D, Pignone E, Cesano G, Gigliola G, Giachino O, Piccoli G: Hepatitis C virus seropositivity in glomerulonephritis patients. *Nephron* 76: 355-356, 1997.
25. Doutrelepon JM, Adler M, Willems M, Durez P, Yap S-H: Hepatitis C infection and membranoproliferative glomerulonephritis. *Lancet* 341: 317, 1993.
26. Sansonno D, Gesualdo L, Manno C, Schena FP, Dammacco F: Hepatitis C virus-related proteins in kidney tissue from hepatitis C virus-infected patients with cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis. *Hepatology* 25: 1237-1244, 1997.