

## EDITORIAL

*Virus de la hepatitis C y glomerulonefritis*

A. Serra y J. C. Martínez-Ocaña

Servicio de Nefrología. Hospital Universitari Germans Trías i Pujol. Badalona (Barcelona).

Los virus han sido implicados en la patogenia de algunas glomerulonefritis <sup>1</sup>. Una de las asociaciones mejor conocidas es la existente entre la glomerulonefritis membranosa y el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (VHB). En esta glomerulonefritis, inmunocomplejos que contienen los tres mayores antígenos del VHB, incluyendo los antígenos de superficie y del core, se han localizado por inmunofluorescencia en la pared del capilar glomerular, lo que sugiere su atrapamiento pasivo o su formación *in situ* <sup>2-3</sup>.

El virus de la hepatitis C (VHC) no fue identificado hasta 1989 <sup>4</sup>. Por tanto, la historia natural de la infección por este virus no se conoce aún con precisión y se basa principalmente en el estudio de casos de hepatitis postransfusional <sup>5</sup>. La infección tiene un período de incubación entre 5 y 12 semanas, y generalmente cursa de forma asintomática y anictérica con una moderada elevación de las aminotransferasas y de la bilirrubina. La tendencia a la cronicidad (30-70% de los casos) y la cirrosis (20%) son frecuentes. Ocasionalmente puede evolucionar a un hepatocarcinoma <sup>6</sup>. Las manifestaciones extrahepáticas incluyen la crioglobulinemia (15-54% de los pacientes) <sup>7-8</sup>, la anemia aplásica, un síndrome parecido al síndrome de Sjögren, algunos casos de glomerulonefritis <sup>6,9,11</sup> o la poliarteritis nodosa <sup>12</sup>. En esta revisión intentaremos resumir los conocimientos actuales de la asociación entre infección por VHC y glomerulonefritis.

**Características del virus de la hepatitis C**

A pesar de su identificación reciente se conocen varias de las características del VHC: tiene una en-

vuelta lipídica, un diámetro de 40 a 80 nm y pertenece a la familia de los *Flaviviridae*. Posee un genoma constituido por un filamento de ARN de cerca de 10.000 nucleótidos. El análisis de su secuencia en diferentes áreas geográficas muestra una marcada variabilidad genética que ha permitido clasificarlos en varios subtipos. Se desconoce si esta heterogeneidad genética condiciona las características de la enfermedad, su evolución o las diversas respuestas al tratamiento <sup>6,13</sup>.

**Diagnóstico de la infección por el VHC**

Podemos detectar anticuerpos contra el VHC (anti-VHC) mediante enzimoimmunoanálisis (ELISA) o bien por RIBA (Recombinant immunoblot assay). Los primeros ELISA disponibles, también llamados de primera generación, identificaban anticuerpos anti-C100-3. Posteriormente se han desarrollado los ELISA y los RIBA de segunda y tercera generación, que incorporan otros antígenos y presentan como ventajas una mayor sensibilidad y especificidad y un acortamiento del período ventana de seronegatividad <sup>13-19</sup>. Ante un ELISA anti-VHC positivo debería realizarse un RIBA de confirmación <sup>20</sup>. No obstante, la única prueba demostrativa de replicación viral es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que permite detectar ARN del VHC a las 1-2 semanas de la exposición al virus <sup>18</sup>.

**Epidemiología del virus de la hepatitis C**

La prevalencia de la infección por el VHC en la población española sana oscila entre 0,8%-1,2% <sup>21</sup>, que aumenta en ciertos grupos de riesgo, como los hemodializados, hasta más de un 30% <sup>21,22</sup>. También se ha observado una mayor prevalencia de infección por VHC en los pacientes con hepatitis crónica B <sup>23</sup> o con crioglobulinemia mixta esencial o secundaria (65-85% de los casos) <sup>24-26</sup>.

Correspondencia: Dra. Assumpta Serra Cardús.  
Servei de Nefrologia.  
Hospital Universitari Germans Trías i Pujol.  
Ctra. de Canyet, s/n.  
08916 Badalona (Barcelona).

La infección se transmite principalmente por vía parenteral: ya sea postransfusional, por drogadicción, hemodiálisis, trasplante o cirugía sin transfusión. También se ha descrito la transmisión sexual, la perinatal y, ocasionalmente, a través de vectores <sup>13, 21</sup>.

### Lesión glomerular y VHC

La asociación entre lesión glomerular e infección por el VHC fue descrita por primera vez en 1990 en un paciente con una crioglobulinemia mixta (CM) tipo II que presentaba una glomerulonefritis membranoproliferativa asociada <sup>27</sup>. Con posterioridad han sido pocos los trabajos que han comunicado esta asociación y, en la mayoría de ellos, la infección se asociaba a una crioglobulinemia tipo II o III.

La mayoría de las publicaciones sobre infección por el VHC y crioglobulinemia no mencionan la existencia de afectación renal concomitante <sup>7,8,24-26 28 31</sup>. En una publicación de Knox, que describía un solo paciente con CM tipo II que presentaba proteinuria e hipertensión, no se disponía de biopsia renal <sup>32</sup>. Recientemente se han publicado series cortas de enfermos afectados de hepatitis C, CM y diversas glomerulonefritis. La mayoría de estos enfermos presentan una glomerulonefritis membranoproliferativa o crioglobulinémica (forma peculiar de glomerulonefritis membranoproliferativa) <sup>33-43</sup>, pero también se ha descrito una glomerulonefritis proliferativa mesangial <sup>34</sup> y, en un paciente, una glomerulonefritis endocapilar <sup>11</sup>.

Existen pocos trabajos publicados que hagan referencia a la asociación de VHC y glomerulonefritis en ausencia de crioglobulinemia. Las series de Rollino y Sánchez reúnen tres enfermos con una glomerulonefritis membranosa <sup>38 44</sup>, y Horikoski aporta un caso de glomerulonefritis proliferativa mesangial <sup>45</sup>. Recientemente, Johnson ha recogido en su serie tres enfermos afectados de una glomerulonefritis membranoproliferativa sin crioglobulinemia <sup>36</sup>, y en este número de la revista, Martínez Ocaña describe dos nuevos casos de esta enfermedad <sup>46</sup>.

El mecanismo patogénico de la lesión glomerular inducida por el VHC se desconoce. Hasta el momento sólo se ha aislado ARN de dicho virus en el glomérulo de un paciente con una glomerulonefritis membranoproliferativa <sup>35</sup>. Asimismo, en un estudio con microscopía electrónica se observaron partículas parecidas al VHC en un enfermo con una glomerulonefritis proliferativa mesangial <sup>45</sup>. Hasta ahora no se ha detectado ni antígeno del VHC ni inmunocomplejos conteniendo el virus en el glomérulo de los pacientes con hepatitis C y glomerulonefritis, a diferencia de lo que ocurre en la glomerulonefritis asociada a la hepatitis B <sup>2</sup>.

### Tratamiento de la infección por VHC

Debido a la mala evolución de la hepatitis crónica C, se han intentado varios procedimientos terapéuticos en los pacientes portadores de esta infección. El

**Tabla I.** Tratamiento de la glomerulonefritis en la infección por virus de la hepatitis C

| Autor                            | ARO  | N  | Enfermedad   | Tratamiento                        | Respuesta renal           |
|----------------------------------|------|----|--|------------------------------------|---------------------------|
| <i>Sin crioglobulinemia</i>      |      |    |  |                                    |                           |
| Rollino <sup>44</sup>            | 1991 | 1  | GN membranosa  | MP (3g)+prednisona+<br>clorambucil | Remisión<br>sd. nefrótico |
| Sánchez <sup>18</sup> (abstract) | 1993 | 1  | GN membranosa  | IFA                                | No mejoría                |
| Johnson <sup>36</sup>            | 1993 | 1  | GN membranoproliferativas                                    | IFA                                | Mejoría                   |
| Martínez-Ocaña <sup>46</sup>     | 1994 | 2  | GN membranoproliferativas                                    | IFA                                | 1 mejoría<br>1 no cambios |
| <i>Con crioglobulinemia</i>      |      |    |  |                                    |                           |
| Savoldi <sup>34</sup> (abstract) | 1993 | 25 | 11 GN membranoproliferativas<br>3 proliferativas mesangiales | CS o<br>inmunosupresores o<br>IFA  | Mejoría en la<br>mayoría  |
| Johnson <sup>36</sup>            | 1993 | 3  | GN membranoproliferativas                                    | IFA                                | 2 mejoría<br>1 no mejoría |
| Sánchez <sup>18</sup> (abstract) | 1993 | 1  | GN membranoproliferativa                                     | IFA                                | No mejoría                |
| Pappas <sup>12</sup> (abstract)  | 1993 | 1  | GN membranoproliferativa                                     | IFA                                | Mejoría                   |
| Millán <sup>43</sup>             | 1994 | 1  | GN membranoproliferativa                                     | IFA + inmunosupresores             | Mejoría                   |

Abreviaciones: CS: corticoides; GN: glomerulonefritis; IFA: interferón-alfa; MP: metilprednisolona.

fármaco más estudiado ha sido el interferón-alfa (IFA), que ha demostrado en estudios controlados una reducción o normalización de los niveles séricos de aminotransferasas y una mejoría de la histología hepática en el 50% de estos pacientes <sup>47</sup>. La mejoría parece ser dosis-dependiente <sup>48</sup> y la supresión del fármaco puede comportar una reactivación de la enfermedad <sup>47,48</sup>, aunque se han descrito remisiones a largo plazo <sup>49</sup>. En los pacientes con crioglobulinemia y hepatitis crónica C, el tratamiento con IFA puede mejorar las manifestaciones hepáticas y/o las debidas a la crioglobulinemia <sup>26,28,33,50,51</sup>.

La experiencia en el tratamiento de la nefropatía asociada a la infección por VHC es anecdótica (tabla I). Aunque no hay un tratamiento efectivo establecido, el empleo de corticoides, inmunosupresores o IFA podría estar justificado en los pacientes con enfermedad renal progresiva o proteinuria importante. En estos casos, tanto la dosis mínima como la duración del tratamiento con IFA no están definidos.

## Bibliografía

- Lai KN y Lai FM: Clinical features and the natural course of hepatitis B virus-related glomerulopathy in adults. *Kidney Int* 40 (suppl. 35):40-45, 1991.
- Johnson RJ y Couser WC: Hepatitis B infection and renal disease: Clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 37:663-676, 1990.
- Takekoshi Y, Tochimarui H, Nagata Y e Itami N: Immunopathogenetic mechanisms of hepatitis B virus-related glomerulopathy. *Kidney Int* 40 (suppl. 35):34-39, 1991.
- Choo QL, Kuo G, Weiner AJ y cols.: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 244:359-361, 1989.
- Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K y cols.: The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 327:1899-1905, 1992.
- Llovet JM, Bertrán X y Planas R: Hepatitis C. *Ann Med* (Barc) 3:53-58, 1993.
- Werner Ch, Joller-Jemelka HI y Fontana A: Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 328:1122-1123, 1993.
- Cacoub P, Lunel F, Musset L y cols.: Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 328:1121-1122, 1993.
- Perillo RP, Pohl DA, Roodman ST y Tsai ChC: Acute non-A, non-B hepatitis with serum sickness-like syndrome and aplastic anemia. *JAMA* 245:494-496, 1981.
- Haddad J, Deny P, Munz-Gotheil C y cols.: Lymphocytic sialadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. *Lancet* 339:321-323, 1992.
- De Bandt M, Ribard P, Meyer O y cols.: Type II IgM monoclonal cryoglobulinemia and hepatitis C virus infection. *Clin Exp Rheumatol* 9:659-660, 1991.
- Cacoub P, Lunel-Fabiani F y Huong Du LT: Polyarteritis nodosa and hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* 116: 605-606, 1992.
- Alter HJ: Descartes before the horse: I clone, therefore I am: the hepatitis C virus in current perspective. *Ann Intern Med* 115:644-649, 1991.
- Soffredini S, Rumi MG, Lampertico P, Aroldi A, Tarantino A y Polito AJ: Increased sensitivity and specificity of third generation assays for HCV in transplanted patients. *Hepatology* 18:257A, 1993 (Abstract).
- Mc Hutchinson JG, Person JL, Govindarajan S y cols.: Improved detection of hepatitis C virus antibodies in high-risk populations. *Hepatology* 15:19-25, 1992.
- Marcellin P, Mattinot-Peignoux M, Branger M y cols.: HCV infection assessed with third generation anti-HCV testing and polymerase chain reaction. *Hepatology* 18:242A, 1993 (Abstract).
- Camps J, González A, Esteban JI y cols.: Prospective study of the efficacy of screening blood donors with 2nd generation HCV-EIA to prevent post-transfusion hepatitis. *Hepatology* 18:224A, 1993 (Abstract).
- Lunel F: Virus de l'hépatite C: le virus responsable de la plupart des hépatites non A, non B. *Gastroenterol Clin Biol* 16:518-536 1992.
- Alter HJ: New kit on the block: Evaluation of second generation assays for detection of antibody to the hepatitis C virus. *Hepatology* 15:350-353, 1992.
- Van der Poel CL, Cuypers HTM, Reesink HW y cols.: Confirmation of hepatitis C virus infection by new four-antigen recombinant immunoblot assay. *Lancet* 337:317-319, 1991.
- Barril G, Castro M, Rincón B y cols.: Epidemiología del virus C. *Nefrología* XIII:435-439, 1993.
- Jiménez C, Miguel JL, Martínez-Zapico R y cols.: Prevalencia de anticuerpos anti-VHC en pacientes en hemodiálisis, familiares y personal sanitario de un servicio de Nefrología. *Nefrología* XIII:430-434, 1993.
- Fong TL, Di Bisceglie AM, Waggoner JG y cols.: The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 14:64-67, 1991.
- Bibas M y Andriani A: Hepatitis C virus and cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 328:1123, 1993.
- Galli M, Monti G, Monteverde A y cols.: Hepatitis C virus and mixed cryoglobulinaemias. *Lancet* 339:989, 1992.
- Agnello V, Chung RT y Kaplan LM: A role for hepatitis C virus infection in type II cryoglobulinaemia. *N Engl J Med* 327:1490-1495, 1992.
- Pascual M, Perrin L, Giostra E y Schifferli JA: Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. *J Infect Dis* 162:569-570, 1990.
- Durand JM, Kaplanski G, Lefevre P y cols.: Effect of Interferon-alpha2b on cryoglobulinemia related to hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 165:778-779, 1992.
- Ferri C, Greco F, Longombardo G y cols.: Antibodies to hepatitis C virus in patients with mixed cryoglobulinemia. *Arthritis Rheum* 34:1606-1610, 1991.
- Casato M, Taliani G, Pucillo LP y cols.: Cryoglobulinaemia and hepatitis C virus. *Lancet* 337:1047-1048, 1991.
- Farahvash MJ, Chosh S, Osborn TC y Bacon BR: Cryoglobulinemia is common in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 18:231A, 1993 (Abstract).
- Knox TA, Hillyer ChD, Kaplan MM y Berkman EM: Mixed cryoglobulinemia responsive to interferon-alpha. *Am J Med* 91:554-555, 1991.
- Albarracín C, López Gómez JM, Gómez Campderá FJ y cols.: Crioglobulinemia mixta esencial y virus C de la hepatitis. *Nefrología* XI:444-447, 1991.
- Savoldi S, Scolari F, Chiappini R y cols.: Type II cryoglobulinemia with renal disease: HCV infection and follow up. *Nephrol Dial Transplant* 8:973-974, 1993 (Abstract).
- Doutrelepon JM, Adler M, Willems M y cols.: Hepatitis C infection and membranoproliferative glomerulonephritis. *Lancet* 341:317, 1993.
- Johnson RJ, Cretch DR, Yamabe H y cols.: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 328:465-470, 1993.
- Gonzalo A, Bárcena R, Mampaso F y cols.: Membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C virus infection. *Nephron* 63:475-476, 1993.

## A. SERRA Y J. C. MARTINEZ-OCAÑA

38. Sánchez R, Praga M, Ortuño T y cols.: Glomerulonefritis asociada a infección por el virus de la hepatitis C. *Nefrología* 13 (supl. 1):17, 1993 (Abstract).
39. Vallés M, Roca MJ, Matas M y cols.: Crioglobulinemia tipus II i virus de l'hepatitis C (VHC). *Ann Med (Barc)* 79:252-253, 1993 (Abstract).
40. Harlé JR, Disdier P, Dussol y cols.: Membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C infection. *Lancet* 341:904, 1993.
41. Misiani R, Bellavita P, Fenili Dy cols.: Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 117: 573-577, 1992.
42. Pappas SC, Lewtas J, Terrault N y cols.: Chronic hepatitis C associated with vasculitis, cryoglobulins and glomerulonephritis; clinical features and response to interferon therapy. *Hepatology* 18:78A, 1993 (Abstract).
43. Millán Mon A, Chahin J, Romero F y Perera A: Crioglobulinemia mixta, glomerulonefritis membranoproliferativa y hepatitis crónica por virus C. Tratamiento secuencial con inmunosupresores e interferón. *Med Clin (Barc)* 102:34-35, 1994.
44. Rollino C, Roccatello D, Giachino O y cols.: Hepatitis C virus infection and membranous glomerulonephritis. *Nephron* 59:319-320, 1991.
45. Horikoshi S, Okada T, Shirato I y cols.: 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.
46. Martínez-Ocaña JC, Serra A, Teixidó J y cols.: Glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a infección por el virus de la hepatitis C. *Nefrología* XIV, 1994.
47. Di Bisceglie AM, Martin P, Kassianides CH y cols.: Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 321:1506-1510, 1989.
48. Davis CL, Balart LA, Schiff ER y cols.: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. *N Engl J Med* 321:1501-1505, 1989.
49. Shindo M, Di Bisceglie AM y Hoofnagle JH: Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with alpha-interferon. *Hepatology* 15:1013-1016, 1992.
50. Taillan B, Ferrarí E, Garnier G y cols.: Low-dose interferon alfa for mixed cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *Am J Med* 93:476, 1992.
51. Zimmermann R, König V, Bauditz J y Hopf U: Interferon alfa in leukocytoclastic vasculitis, mixed cryoglobulinemia, and chronic hepatitis C. *Lancet* 141:561-562, 1993.