

Glomerulonefritis membranoproliferativa no crioglobulinémica asociada a infección por virus de la hepatitis B, C y D

M. Rivero*, F. García Bragado**, V. Martínez de Artola*** y A. Rivero*

* Servicio de Medicina Interna, Nefrología. ** Anatomía Patológica. *** Microbiología. Hospital Virgen del Camino. Pamplona.

RESUMEN

En los últimos años, se han publicado varios casos de infección por el virus de la hepatitis C (VHC) asociada a glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP), la mayoría con crioglobulinemia mixta. Presentamos el caso de un paciente afecto de hepatitis crónica con serología positiva B, C y D que desarrolló una GNMP no crioglobulinémica y en el que pudimos detectar la presencia de ARN del VHC en el tejido renal, lo que permite discutir la importancia que el VHC puede tener en la fisiopatología de esta enfermedad.

Palabras clave: **Glomerulonefritis membranoproliferativa. Virus de la hepatitis B. Virus de la hepatitis C. Interferón-alfa.**

MEMBRANO PROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS WITHOUT CRYOGLOBULINEMIA ASSOCIATED WITH HEPATITIS B, C AND D VIRUS INFECTION

SUMMARY

Hepatitis C virus (HCV) infection has recently been associated with membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), most of them with cryoglobulinemia. We report a patient who developed MPGN without cryoglobulinemia in association with HBV, HCV and HDV hepatopathy. The detection of HCV RNA in the kidney biopsy suggests a possible pathogenetic link between MPGN and HCV infection.

Key words: **Membranoproliferative glomerulonephritis. Hepatitis B virus. Hepatitis C virus. Interferon-alfa.**

INTRODUCCION

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) ha sido implicada en la etiopatogenia de algunas glomerulonefritis membranosas (GNM) y con menor frecuencia, en GNMP^{1,2}.

Recientemente, la infección por el VHC también se ha relacionado con diversas enfermedades renales, como GNMP³, GNM⁴ y proliferativa mesangial⁵, generalmente asociadas a crioglobulinemia mixta.

El mecanismo patogénico de la lesión glomerular inducida por el VHC es desconocido. En el caso que presentamos se logró aislar el ARN de dicho virus en el tejido renal, hallazgo que sólo hemos visto descrito en la literatura en otro caso⁶.

Recibido: 19-VI-95.
En versión definitiva: 31-VII-95.
Aceptado 31-VII-95.

Correspondencia: Dr. M. Rivero.
Hospital Virgen del Camino.
31008 Pamplona.

CASO CLINICO

Varón de 32 años de edad, ADVP desde hacía nueve años. En 1988 se le detectó hipertransaminasemia

moderada (AST: 76 UI/L, ALT: 204 UI/L) y marcadores serológicos de infección activa por el VHB con sobreinfección delta (HBsAg positivo, HBeAg positivo y anti-delta positivo). A pesar de la normalización de las cifras de transaminasas, en 1992 persistían los marcadores de infección activa por el VHB y, mediante ELISA (Ortho) y RIBA (Ortho) de tercera generación se detectaron anticuerpos anti-VHC. En febrero de 1993 consultó por haber apreciado orinas oscuras objetivándose microhematuria, proteinuria no cuantificada y descenso de los niveles del complemento sérico (C3: 47 mg/dL, C4: 15 mg/dL). En ese momento, la tensión arterial y la función renal, así como las transaminasas séricas se mantenían en cifras normales. Ocho meses después se realizó biopsia hepática que demostró una hepatitis crónica activa con tinción positiva para el HBsAg y HBcAg, resultando negativo en el tejido hepático el ARN del VHC mediante un análisis que combina transcripción inversa del ARN seguida de ampliación del ADNc por reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR)⁷. Se instauró tratamiento con interferón-alfa (4.5000.000 U subcutáneas, tres veces por semana) durante diez meses consecutivos sin obtener respuesta virológica.

En diciembre de 1994, ingresó por cuadro neumónico en lóbulo inferior derecho de características atípicas, objetivándose al mismo tiempo proteinuria en rango no nefrótico (2,3 g/24 h), hematuria microscópica y cilindruria junto a un leve deterioro de la función renal (creatinina: 1,6 mg/dL). El resto de parámetros, incluyendo transaminasas, factor reumatoide, complemento, inmunocomplejos circulantes, ANA, ANCA, HIV y crioglobulinas repetidas, fueron negativos. Persistían positivos los marcadores de infección activa por VHB (incluido DNA > 2000 pg mediante quimioluminiscencia) y anticuerpos anti-VHC. Además, en suero se detectó ARN del VHC mediante RT-PCR. El proceso neumónico remitió en pocos días con tratamiento antibiótico. A continuación y por la sospecha de GNMP, se practicó biopsia renal percutánea que englobaba 24 glomérulos, cinco de ellos esclerosados y el resto con proliferación mesangial difusa, engrosamiento y desdoblamiento de la pared capilar glomerular (fig. 1). Mediante inmunofluorescencia directa se observó marcada positividad con IgG y C3 a nivel membranoso (fig. 2) y ultraestructuralmente, depósitos densos subendoteliales, algunos con estructura microtubular (fig. 3), lo que confirmó el diagnóstico de GNMP tipo 1. En la sección de virología de nuestro Hospital se logró identificar ARN del VHC en el tejido renal, resultando negativa la determinación de HBsAg y HBcAg. La creatinina descendió de forma espontánea a 1,1 mg/dL y la proteinuria llegó a ser de hasta 3,6 g/24 h, persistiendo la hematuria y cilindruria. Propusimos reiniciar tratamiento con interferón-alfa, pero el enfermo no aceptó.

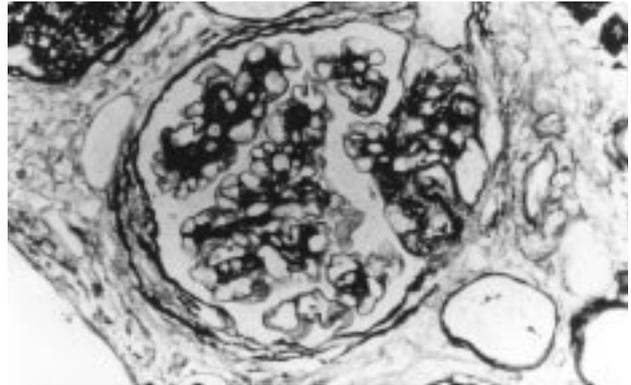


Fig. 1.— Expansión de la matriz mesangial, irregularidades de la membrana basal capilar e incipiente proliferación extracapilar (Plata Metenamina 250x).

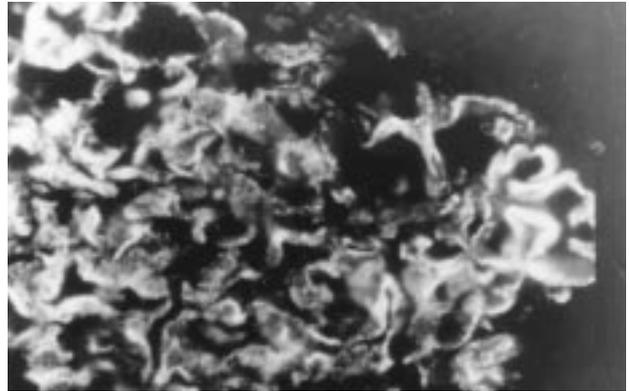


Fig. 2.— Depositos de IgG en la pared capilar glomerular.

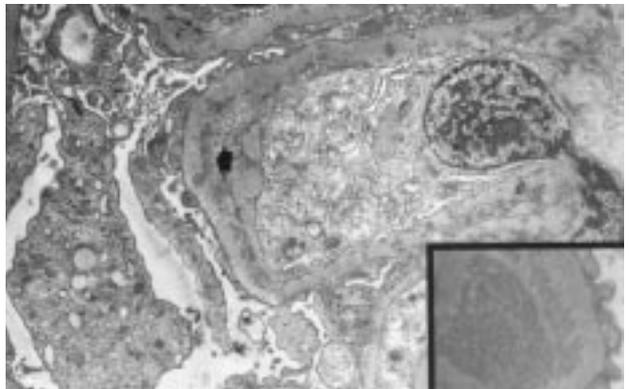


Fig. 3.— Imagen ultraestructural de un glomérulo mostrando reduplicación de la membrana basal y numerosos depósitos densos subendoteliales (flecha). Recuadro: estructura microtubular de alguno de estos depósitos (ME 3000x).

DISCUSION

La mayoría de los casos descritos de GNMP en pacientes con infección crónica por VHB y VHC se presentan con proteinuria de rango nefrótico, microhe-

maturia, leve insuficiencia renal y crioglobulinemia asociada.

Son pocos los casos publicados hasta el momento de GNMP asociada a estas infecciones víricas en ausencia de crioglobulinemia. Johnson⁸ recoge en su serie ocho enfermos con GNMP asociada al VHC, tres de ellos sin crioglobulinemia; recientemente en esta revista se describen dos nuevos casos⁹. En nuestro paciente, la búsqueda de crioglobulinas en sangre resultó repetidamente negativa, aunque en el examen ultraestructural de la biopsia renal se observaron depósitos subendoteliales con estructura microtubular (fig. 3), hallazgo que algunos autores describen como sugestivo de crioglobulinemia¹⁰.

Aunque la infección por VHB y sobre todo, por VHC, puede cursar con transaminasas normales, los casos descritos hasta ahora presentaban elevación de transaminasas en el momento del diagnóstico de la glomerulonefritis, hecho que no ocurrió en nuestro paciente. La histología hepática suele mostrar una hepatitis crónica activa, como en este caso, en el que el hallazgo de positividad hepatocitaria con los anticuerpos HBsAg y HBeAg permite pensar que el VHB debe haber jugado un papel determinante en la etiopatogenia de esta hepatitis, sin poder desestimar el posible papel patogénico que los virus C y D hayan podido tener, incluso a pesar de que el ARN del VHC fue negativo en la biopsia hepática.

El hecho de ser negativo el HBsAg en el tejido renal y en cambio, haber demostrado ARN del VHC, al igual que Doutrelepont⁶, sugiere que dicho virus debe ser el agente etiológico de esta glomerulonefritis, posiblemente por el depósito glomerular de complejos inmunes que contengan VHC, si bien podría tratarse simplemente de un fenómeno de atrapamiento glomerular de antígenos víricos, como sugieren algunos autores⁸. Por otra parte, la mayoría de enfermos con GNMP asociada al VHB presentan marcadores serológicos de infección persistente², como sucede en el caso presentado que a lo largo de toda su evolución ha cursado con HBsAg, HBeAg y DNA circulantes, por lo que no podemos desestimar de forma categórica, que el VHB no haya influido en la nefropatía. No creemos que el cuadro neumónico tuviera influencia etiopatogénica ni evolutiva sobre la nefropatía, pues sus primeras manifestaciones clínicas y bioquímicas estaban presentes diez meses antes que el citado proceso infeccioso.

Las indicaciones y la respuesta de estas hepatitis crónicas al interferón-alfa continúa siendo un tema muy controvertido^{11, 12, 13}, fundamentalmente en los casos como el nuestro de sobreinfección delta, en los que se aconseja utilizar dosis mucho más altas, del orden de 9 a 10 MU tres veces por semana, y durante períodos más prolongados, a pesar de lo cual el

número de enfermos no respondedores es muy elevado¹⁴. En nuestro paciente, el tratamiento con interferón-alfa no consiguió la reconversión serológica y al estar clínica y bioquímicamente asintomático de su hepatopatía antes de iniciarlo, debemos concluir que no hubo respuesta a dicho tratamiento.

La evolución de la GNMP asociada al VHC tratada con interferón-alfa ha sido poco documentada y con resultados dispares^{15, 16, 17}. Nuestro paciente no aceptó reiniciar tratamiento con interferón-alfa tras la confirmación de la GNMP; no obstante, en el momento en el que recibió interferón-alfa por su hepatopatía, ya estaban presentes las primeras manifestaciones clínicas de la glomerulonefritis, que no mejoraron tras los diez meses de tratamiento, por lo que podemos concluir que tampoco observamos efecto beneficioso sobre la nefropatía.

Bibliografía

1. 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.
2. Johnson RJ y Couser WG: Hepatitis B infection and renal disease: Clinical, immunopathogenetic and therapeutic considerations. *Kidney Int* 37:663-676, 1990.
3. Savoldi S, Scolari F, Chiappini R, Scaini P, Costantino E, Campanini M, Gregorini G, Puoti M y Maiorca R: Type II cryoglobulinemia with renal disease: HCV infection and follow up (abstract). *Nephrol Dial Transplant* 8:973-974, 1993.
4. Rollino C, Roccatello D, Giachino O, Basolo B y Piccoli G: Hepatitis C virus infection and membranous glomerulonephritis. *Nephron* 59:319-320, 1991.
5. Horikoshi S, Okada T, Shirato I, Inokuchi S, Ohmuro H, Tomino Y 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.
6. Doutrelepont JM, Adler M, Willems M, Durez P y Yap SH: Hepatitis C infection and membranoproliferative glomerulonephritis. *Lancet* 341:317, 1993.
7. Hernández A, Martín Vasallo P, Torres A y Salido E: Análisis del RNA: Estudio de la expresión génica. *Nefrología* 14:145-162, 1994.
8. Johnson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P, Couser WG, Corey L, Wener MH, Alpers CE y Willson R: Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 328:465-470, 1993.
9. 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 interferón-alfa. *Nefrología* 14:493-498, 1994.
10. D'Amico G y Fornasieri A: Cryoglobulinemic glomerulonephritis: A membranoproliferative glomerulonephritis induced by hepatitis C virus. *Am J Kidney Dis* 25:361-369, 1995.
11. Lau JYN y Wright TL: Virología molecular y patogenia de la hepatitis B. *Lancet* 342:1335-1340, 1993.
12. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, Lindsay K, Bodenheimer HC, Perrillo RP y cols: Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. *N Engl J Med* 321:1501-1506, 1989.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANO PROLIFERATIVA Y VHC

13. Lau JYN, Mizokami M, Ohno T, Diamond DA, Kniffen Jy Davis GL: Discrepancia entre las respuestas bioquímica y virológica al interferón alfa en la hepatitis C crónica. *Lancet* 24:207-208, 1994.
14. Ministerio de Sanidad y Consumo. Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria: Informe sobre tratamiento con interferón en las hepatitis crónicas. *Gastroenterol Hepatol* 18:33-41, 1995.
15. Pappas SC, Lewtas J, Terrault N, Horgan-Bell C, Sauder D y Fam A: Chronic hepatitis C associated with vasculitis, cryoglobulins and glomerulonephritis; clinical features and response to interferon therapy (abstract). *Hepatology* 18:78A, 1991.
16. 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.
17. Johnson RJ, Gretch DR, Couser WG, Alpers CE, Wilson J, Chung M, Hart Jy Willson R: Hepatitis C virus-associated glomerulonephritis. Effect of interferon alfa therapy. *Kidney Int* 46:1700-1704, 1994.