

Tratamiento con rituximab de una paciente con glomerulonefritis membranoproliferativa por crioglobulinemia mixta asociada a infección por el virus de la hepatitis C

SENABRE GALLEGO JM¹, IVORRA CORTÉS J², ROMÁN IVORRA JA²

1 Sección de Reumatología - Hospital Marina Baixa - Villajoyosa

2 Servicio de Reumatología - Hospital Dr. Peset - Valencia

Correspondencia: Dr. José Miguel Senabre Gallego - Sección de Reumatología - Hospital Marina Baixa - c/ Alcalde Jaime Botella Mayor, 7 - 03570 Villajoyosa (Alicante)

✉ senabre@hotmail.es

RESUMEN

Comunicamos el caso de una mujer de 44 años con hepatitis crónica por virus C, que presentó microhematuria, proteinuria y deterioro progresivo de la función renal con crioglobulinemia y diagnóstico histopatológico de glomerulonefritis membranoproliferativa. Tras retirar el tratamiento con ribavirina por reacción cutánea y respuesta insuficiente a interferón se decidió el inicio de tratamiento con rituximab. Se administraron 2 ciclos de 2 dosis en 6 meses con disminución de la proteinuria y mejoría de la función renal sin observar aumento de enzimas hepáticas.

Palabras clave: rituximab, crioglobulinemia, glomerulonefritis.

INTRODUCCIÓN

La crioglobulinemia mixta (CM) o, más correctamente el síndrome crioglobulinémico, es una vasculitis sistémica que afecta a los vasos de pequeño calibre, provocado por la presencia en el suero de inmunoglobulinas (Ig) que precipitan con el frío, las crioglobulinas. En la mayoría de los casos se asocia a infección por el virus de la hepatitis C (VHC). Las manifestaciones clínicas varían desde artralgias, debilidad y púrpura palpable en miembros inferiores hasta formas más graves con úlceras cutáneas, polineuropatía, glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) o neoplasias. El tratamiento se basa en el control de la infección por VHC mediante el interferón alfa y antivirales como la ribavirina. En ocasiones, bien por la gravedad de la afectación, bien por ineficacia o efectos secundarios de los antivirales, es necesario recurrir al uso de glucocorticoides,

plasmaféresis o inmunosupresores. El rituximab, un anticuerpo quimérico dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B, se ha utilizado en algunos casos como tratamiento de la GNMP por CM asociada a la infección por VHC.

CASO CLÍNICO

Mujer de 44 años con antecedentes de hipercolesterolemia y hepatitis crónica por VHC, con biopsia hepática realizada en febrero de 2004 clasificada como grado inflamatorio 3/4 y estadio fibrótico 2/4.

En septiembre de 2005 presentó poliartrosis en tobillos, metatarsofalángicas e interfalángicas proximales y púrpura palpable en miembros inferiores. En la analítica de sangre y orina se evidenció microhematuria y proteinuria 700 mg/día, manteniendo una función renal normal, con creatinina 0,9 mg/dl y aclaramiento de creatinina estimado 90 ml/minuto, factor reumatoide (FR) 114 UI/ml y la fracción

del complemento C3 75 mg/dl (valores normales 90-180 mg/dl). El estudio vírico mostraba una carga viral de 700.000 UI ARN-VHC (genotipo 1b), con enzimas hepáticas normales. Asimismo el estudio de autoanticuerpos antinucleares, anticitoplasma de neutrófilo, anfifosfolípidos (anticardiolipinas y anticoagulante lúpico) y crioglobulinas fue negativo.

En octubre de 2005 inició tratamiento con interferón alfa pegilado subcutáneo 180 mcg/semanales y ribavirina oral 1 g/día. Desaparecieron los síntomas y la proteinuria disminuyó a 360 mg/día. Desafortunadamente a los cuatro meses el tratamiento hubo de ser retirado por la aparición de lesiones cutáneas.

En septiembre de 2006 se observó un aumento de la presión arterial y edemas maleolares con fovea. En la analítica destacaba una creatinina de 1,7 mg/dl; con un aclaramiento de creatinina estimado de 49 ml/minuto. Persistía la microhematuria y la proteinuria había aumentado a 7,67 g/24 horas. Sin embargo la carga viral de VHC permanecía por debajo de las 700.000 copias y las crioglobulinas eran negativas. Se realizó biopsia renal compatible con GNMP. Tras comprobar que la reacción cutánea se debió a ribavirina se reinició el interferón. A los pocos meses la función renal había mejorado parcialmente (creatinina 1,4 mg/dl, proteinuria 3 g/24 horas). No obstante persistían los edemas en miembros inferiores y la hipertensión a pesar de tratamiento con espirolactona, furosemida, amlodipino, doxazosina y telmisartán, por lo que el interferón fue interrumpido y en abril de 2007 se pautó prednisona a 1 mg/kg/día y se realizaron 6 sesiones de plasmaféresis sin obtener mejoría clínica. La analítica mostraba una creatinina de 1,7 mg/dl y una proteinuria de 4 g/24 horas.

En este momento se evidenciaron crioglobulinas positivas en 3 analíticas consecutivas.

En mayo de 2007 se decidió iniciar tratamiento con 3 dosis de metilprednisolona 500 mg/IV/día y dos dosis de rituximab 1g en el intervalo de 15 días. Al mes siguiente desaparecieron los edemas y se controlaron las cifras de tensión arterial. En la analítica realizada se observó mejoría de la proteinuria a 1,5 g/día. A los 6 meses se decidió repetir el ciclo de rituximab.

Las cifras de creatinina y proteinuria siguieron descendiendo paulatinamente hasta normalizarse, así como el FR y las crioglobulinas. En julio de 2008, se reinició el interferón alfa pegilado por aumento de la carga viral hasta 11.200.000 UI ARN-VHC, con enzimas hepáticas y ecografía abdominal normal, y en las analíticas posteriores la carga viral ha sido indetectable. La dosis de prednisona oral se ha disminuido hasta retirarla y hasta la fecha no ha requerido nuevos ciclos de rituximab.

DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas de la afectación renal en la CM por VHC pueden incluir hematuria, proteinuria en rango nefrótico e insuficiencia renal. El 50% de los pacientes tiene insuficiencia renal moderada y el 80% presenta hipertensión arterial¹. En general el pronóstico renal es bueno, sin embargo, la afectación renal es la primera causa de morbimortalidad².

La biopsia renal debe considerarse al detectar un deterioro de la función renal y/o proteinuria significativa, y generalmente es compatible con GNMP. Muestra infiltración del glomérulo por macrófagos activados y se observa doble contorno por la interposición de monocitos entre la membrana basal y el endotelio. La inmunofluorescencia y el microscopio electrónico evidencian depósitos subendoteliales de IgM, IgG y fracciones del complemento. En un 30% de los casos está presente vasculitis de pequeñas arterias.

En la GNMP asociada a VHC se detectan crioglobulinas circulantes en un 50-70% de los casos³. Con frecuencia la pequeña y variable concentración de crioglobulinas y la necesidad de extraer y conservar la muestra a 37°C dificultan su detección⁴. Ocasionalmente las crioglobulinas pueden ser de tipo III, compuestas por Ig policlonales, pero en la mayoría de los casos son de tipo II, formadas por una mezcla de Ig policlonal y monoclonal (típicamente Ig M o Ig A, con actividad de FR). Originariamente fue denominada crioglobulinemia mixta esencial ya que se consideraba una enfermedad idiopática. Posteriormente se encontró asociación a signos de contagio por el VHC hasta en el 95% de los casos, incluyendo anticuerpos anti-VHC y ARN del virus en plasma y en el crioprecipitado⁵.

En los pacientes con infección por VHC las enzimas hepáticas suelen estar elevadas, sin embargo en algunos casos pueden ser normales y no existir historia previa de hepatitis aguda, por lo que una función hepática normal no descarta infección por VHC⁶. Las fracciones del complemento, C3, C4 y C1q están disminuidas generalmente.

Existe poca experiencia en el tratamiento de la GN asociada a la CM por VHC. Cuando el grado de afectación hepática no es determinante, la decisión de tratar se basa en el beneficio potencial de la enfermedad renal versus el riesgo de toxicidad. Los principales criterios de inicio de tratamiento antiviral son: deterioro de la función renal, síndrome nefrótico, aumento de presión arterial, evidencia de fibrosis o enfermedad túbulo intersticial en la biopsia renal.

Como ya ha sido mencionado, el tratamiento de primera línea se basa en el control de la infección por VHC con interferón y antivirales como la ribavirina. En los casos en los que el tratamiento no se tolera o su eficacia es insuficiente, es necesario recurrir al uso de glucocorticoides, plasmaféresis o inmunosupresores.

El uso de rituximab en estos pacientes ha sido publicado en diversos estu-

dios observacionales mostrando buenos resultados^{7,8,9,10,11} con disminución de la proteinuria y mejoría de la función renal sin empeoramiento de la función hepática. Nuestra experiencia se añade a la publicada por estos autores.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- D'Amico G. Renal involvement in hepatitis C infection: cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1998 Aug;54(2):650-71.
- 2.- Tarantino A; Campise M; Banfi G; Confalonieri R; Bucci A; Montoli A; Long-term predictors of survival in essential mixed cryoglobulinemic glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995 Feb;47(2):618-23.
- 3.- Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: An update. *Am J Kidney Dis*. 2003;42:631-57.
- 4.- Ferri C, Zignego AL, Pieri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol*. 2002;55:4-13.
- 5.- Misiani R; Bellavita P; Fenili D; Borelli G; Marchesi D; Massazza M. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann Intern Med* 1992 Oct 1;117(7):573-7.
- 6.- Johnson RJ; Gretch DR; Yamabe H; Hart J; Bacchi CE; Hartwell P, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993 Feb 18;328(7):465-70.
- 7.- Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Muñoz S, Soto MJ; BIOGEAS STUDY Group. A systematic review of the off-label use of biological therapies in systemic autoimmune diseases. *Medicine (Baltimore)*. 2008 Nov;87(6):345-64.
- 8.- Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, Mansouri M, Naretto C, Gennaro M, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* (2004) 19: 3054-3061.
- 9.- Quartuccio L, Soardo G, Romano G, Zaja F, Scott C A, De Marchi G, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology* 2006;45:842-846.
- 10.- Kamar N, Rostaing L, Arlic R. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int*. 2006;69:436-9.
- 11.- Ivorra Cortés J, Gorritz JL, Antón Conejero MD, Chalmeta Bermejo C. Tratamiento con Rituximab de una paciente con glomerulonefritis membranoproliferativa asociada a infección por virus de la hepatitis C. *Reumatol Clin* 2008;4(6):253.