

Glomerulonefrite membranoproliferativa relacionada à hepatite C na era dos agentes antivirais diretos

Hepatitis C-related membranoproliferative glomerulonephritis in the era of direct antiviral agents

Autores

Walid Ahmed Ragab Abdelhamid¹

Ali Shendi¹

Mahmoud Zahran¹

Eman Abd Elbary²

Sawsan Fadda³

¹Zagazig University, Faculty of Medicine, Internal Medicine Department, Zagazig, Egypt.

²Zagazig University, Faculty of Medicine, Pathology Department, Zagazig, Egypt.

³Cairo University, Faculty of Medicine, Pathology Department, Cairo, Egypt.

RESUMO

A glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) é a glomerulopatia associada ao vírus mais típico da hepatite C (HCV), e os dados disponíveis sobre a utilização de antivirais de ação direta (AAD) na glomerulonefrite associada ao HCV são inadequados. Avaliamos a resposta renal e viral em dois casos de GNMP relacionados ao HCV; o primeiro causado por crioglobulinemia, enquanto o segundo era negativo para crioglobulina. Ambos os pacientes receberam imunossupressão além de AAD em diferentes esquemas terapêuticos. Eles alcançaram remissão parcial, mas permaneceram dependentes da imunossupressão por mais de 6 meses após os AAD, apesar da resposta virológica sustentada, que permitiu a retirada da imunossupressão mais segura, mas incompleta. Ambos os pacientes foram testados para HCV oculto em células mononucleares do sangue periférico e deram resultados negativos. Portanto, o tratamento do GNMP relacionado ao VHC deve ser de acordo com a condição clínica e os efeitos da terapia medicamentosa. É importante considerar que a resposta renal pode ficar aquém da resposta virológica.

Descritores: Virologia; Sistema Imunitário; Proteinúria; Resposta Viral Sustentada; Crioglobulinemia; Ácido Micofenólico.

ABSTRACT

Membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) is the most typical Hepatitis C virus (HCV)-associated glomerulopathy, and the available data about the utilization of direct-acting antivirals (DAA) in HCV-associated glomerulonephritis is inadequate. We evaluated the renal and viral response in two cases of HCV-related MPGN; the first caused by cryoglobulinemia while the second was cryoglobulin-negative. Both patients received immunosuppression besides DAA in different regimens. They achieved partial remission but remained immunosuppression-dependent for more than 6 months after DAA despite sustained virological response, which enabled safer but incomplete immunosuppression withdrawal. Both patients were tested for occult HCV in peripheral blood mononuclear cells and found to be negative. Hence, the treatment of HCV-related MPGN ought to be according to the clinical condition and the effects of drug therapy. It is important to consider that renal response can lag behind the virological response.

Keywords: Virology; Immune System; Proteinuria; Sustained Virologic Response; Cryoglobulinemia; Mycophenolic Acid.

INTRODUÇÃO

O vírus da hepatite C (HCV) pode causar manifestações extra-hepáticas, incluindo nefropatia e crioglobulinemia mista (CM). As doenças glomerulares são o tipo mais comum de nefropatia relacionada ao HCV¹. A variedade mais comum de glomerulopatia associada ao HCV é a glomerulonefrite membranoproliferativa mediada por

imunocomplexos (GNMPI), que está ligada à CM do tipo II. Também pode acontecer menos comumente na ausência de crioglobulinemia². Geralmente, os pacientes com infecção pelo HCV têm uma chance maior de desenvolver doença renal em estágio terminal (DRT) (4,3/1.000 pessoas-ano), em comparação com pacientes sem infecção pelo HCV (3,1/1000 pessoas-ano)³.

Data de submissão: 01/07/2020.

Data de aprovação: 18/09/2020.

Data de publicação: 12/02/2021.

Correspondência para:

Walid Ahmed Ragab Abdelhamid.
E-mail: waabdelhamid@medicine.zu.edu.eg

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2020-0148>



O manejo oportuno e eficaz da doença glomerular relacionada ao VHC é fundamental para melhorar o resultado. Várias abordagens têm sido recomendadas, incluindo terapia imunossupressora (corticosteróides, agentes citotóxicos e anticorpos monoclonais) e terapia antiviral. Esses esquemas terapêuticos devem ser considerados de acordo com o nível de proteinúria e insuficiência renal⁴. À luz das sugestões do KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), pacientes com tipos mais leves ou moderados de glomerulonefrite associada ao VHC com a condição renal estável e não a proteinúria nefrótica devem ser tratados primeiro com um esquema antiviral de ação direta (AAD). Pacientes com crioglobulinemia significativa ou doença glomerular grave causada por HCV (ou seja, disfunção renal de desenvolvimento rápido ou proteinúria de faixa nefrótica) devem ser considerados para terapia imunossupressora com ou sem plasmaferese mais terapias com AAD. Além disso, os pacientes que não apresentam melhora ou não toleram AAD devem ser tratados com o esquema terapêutico imunossupressor¹.

Existem evidências inadequadas sobre o uso de AAD, além da segurança e eficácia do uso de Micofenolato de Mofetil (MMF) em pacientes com doença glomerular associada ao VHC^{5,6}. Portanto, pretendíamos avaliar dois casos de GNMP relacionados ao VHC, que tiveram piora aguda da função renal e foram tratados com imunossupressão e AAD, e avaliar os efeitos de seu manejo na função renal e na carga viral do VHC.

ESTUDOS DE CASO

Caso 1: Uma senhora de 42 anos apresentou história de 1 mês de letargia, febre baixa, artrite articular extensa, erupção cutânea vasculítica em membros inferiores, edema bilateral de tornozelo e edema facial.

Sua creatinina aumentou de 1,8 mg/dL (TFGe = 34 mL/min/1,73 m²) para 2,3 mg/dL à apresentação. Ela tinha proteinúria de 1275 mg/d e hematuria microscópica. As sorologias para HBV e HIV foram negativas com anticorpos anti-HCV positivos, e carga viral de 29.300 cópias/mL. As crioglobulinas foram positivas com C3 e C4 consumidos e fator reumatóide positivo. A biópsia renal revelou GNMP com crescentes fibrocelulares.

Ela começou a terapia com corticosteróides (metilprednisolona 500 mg/d por 3 dias, depois prednisona 60 mg/dia) e terapia antiviral tripla (Sofosbuvir (400 mg/dia), Daclatasvir (60 mg/dia) e Ribavirina (RBV) (200 mg 2x/dia). RBV foi descontinuado 3 semanas mais tarde devido ao declínio da hemoglobina e a terapia dupla continuou por 12 semanas. Apesar de sua creatinina ter diminuído para 1,8 mg/dL (TFGe 34 mL/min/1,73 m²) durante a primeira semana, a proteinúria aumentou para 7533 mg/d em 2 meses. Ciclofosfamida intravenosa mensal (800 mg) foi prescrita para permitir a retirada gradual dos corticosteróides.

A creatinina e a proteinúria diminuíram progressivamente para 1,6 mg/dL e 1,33 mg/d, respectivamente, e o paciente obteve remissão parcial com a 6^a dose de ciclofosfamida (Figura 1). Ela também pode obter resposta virológica sustentada (RVS) com RNA viral indetectável 12 semanas após a terapia com AAD.

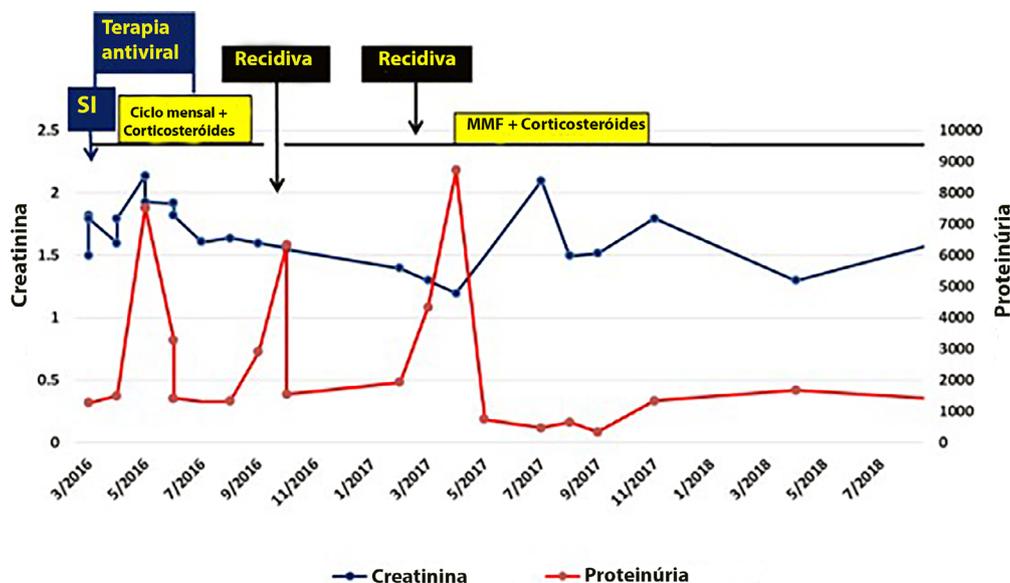


Figura 1. Gráfico mostrando a alteração da creatinina e da proteinúria ao longo do período de acompanhamento do caso 1.

No entanto, quando se tentou a redução da dose de prednisona para 10 mg/dia, a paciente teve uma recidiva com aumento da proteinúria para 6,3 g/dia. Isso ocorreu 4 meses após a terapia com AAD, e 1 semana após a última dose de ciclofosfamida. A prednisona foi então aumentada para 30 mg/dia e o MMF foi instituído (1 g duas vezes ao dia). A proteinúria então diminuiu para 1,56 mg/dia e a remissão parcial pôde ser retomada. Cinco meses depois, ela teve outra recaída, também durante a retirada de esteroides. O HCV oculto (HCV-RNA em células mononucleares do sangue periférico (CMSP)) e as crioglobulinas foram indetectáveis quando testadas cerca de 10 meses após a terapia com AAD. Após um período de acompanhamento de 2 anos e 6 meses, a paciente está em uso de prednisona 5 mg/dia e MMF 1500 mg/dia.

Caso 2: Uma senhora de 62 anos apresentou deterioração aguda da função renal enquanto era avaliada para tratamento de HCV com AAD, associada a letargia, palidez, erupção vasculítica extensa nos membros inferiores e esplenomegalia acentuada. O paciente foi diagnosticado com HCV em 2004 e teve uma biópsia de pele para rash vasculítico revelando vasculite leucocitoclástica. Ela foi então tratada com uma combinação de interferon padrão e ribavirina, que não eliminou o vírus. Sua creatinina, que era 1,05 mg/dL, aumentou em 2013 para 1,7 mg/dL (TFGe = 33,4 mL/min/1,73m²), e continuou a aumentar gradualmente depois disso.

Em 2015, durante a apresentação atual, a creatinina aumentou de 2,05 mg/dL para 3,18 mg/dL em 5 meses.

Ela teve proteinúria (1179 mg/dia), hematúria microscópica, consumiu C3 e C4 com crioglobulinas indetectáveis e fator reumatoide. O RNA do HCV sérico era 4762872 IU/mL. Sua biópsia renal mostrou evidência de GNMP com microangiopatia trombótica.

Ela iniciou imunossupressão com redução gradual de corticóide (metilprednisolona 500 mg/d por 3 dias, em seguida prednisona 60 mg/d) e MMF (1 g 2x/dia) (Figura 2). A creatinina diminuiu para 2,19 mg/dL (TFGe = 23,9 mL) e a proteinúria atingiu 1814 mg/dia no primeiro mês. A retirada gradual do corticóide foi então implementada. A dose de MMF foi reduzida e depois trocada para micofenolato de sódio (720 mg 2x/dia) devido à diarreia resistente. Nos 6 meses seguintes, sua creatinina permaneceu estável com o declínio da proteinúria para 488 mg/d. No entanto, a paciente teve uma recaída quando a redução de esteróides foi tentada para uma dose diária de 15 mg de prednisona. Sua creatinina aumentou para 2,9 mg/dL e a proteinúria para 3.823 mg/d, portanto, a dose diária anterior de 20 mg foi retomada e manteve a função renal e a proteinúria de volta aos valores anteriores.

Nove meses após o início da imunossupressão, ela iniciou AAD (ombitasvir (12,5 mg), paritaprevir (75 mg) e ritonavir (50 mg) (2 comprimidos de “Querivo®”). RBV (200 mg/dia) foi adicionado inicialmente e descontinuado após 2 meses devido a anemia grave persistente, apesar da terapia com eritropoetina, transfusão de sangue frequente e redução da dose de RBV para 200 mg/dia. O RNA do VHC da paciente estava indetectável no final da terapia com AAD e após 12 semanas.

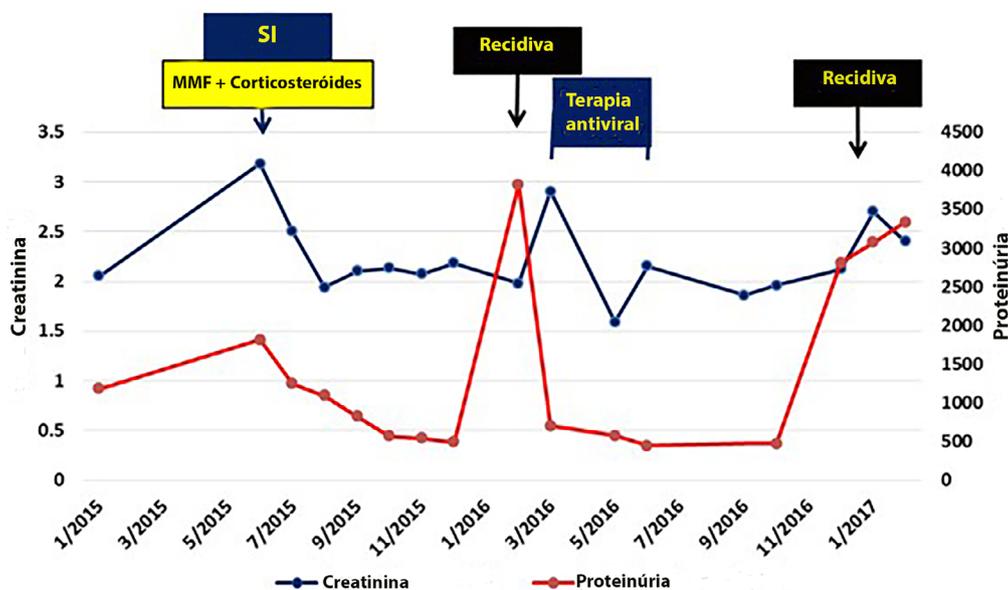


Figura 2. Gráfico mostrando a alteração da creatinina e da proteinúria ao longo do período de acompanhamento no caso 2. IS: imunossupressão.

Após a terapia antiviral, a paciente entrou em remissão parcial com função renal estável (creatinina 1,96 mg/dL; TFGe 27,1 mL/min/1,73 m²) e proteinúria de 446 mg/dia. Ela teve uma recaída quando a redução da dose de micofenolato foi tentada 6 meses após a terapia antiviral. No entanto, a retirada cuidadosa dos esteróides foi possível até atingir doses diárias alternadas de 5 e 7,5 mg. O HCV também estava indetectável quando testado em CMSP.

DISCUSSÃO

Nós relatamos casos de 2 pacientes com GNMP relacionada ao HCV; o primeiro tinha GNMP causado por crioglobulinemia, enquanto o segundo era negativo para crioglobulina. Ambos os pacientes foram indicados para tratamento com imunossupressão além da terapia antiviral, podendo ambos obter remissão parcial. No entanto, os pacientes permaneceram dependentes da imunossupressão por mais de 6 meses após o AAD, apesar de atingirem a RVS, que possibilitou a retirada da imunossupressão mais segura, mas incompleta.

O impacto benéfico da depuração viral após terapia antiviral na proteinúria e na função renal em pacientes com GNMP relacionada ao VHC foi bem estabelecido^{7,8}. No entanto, espera-se que a recuperação clínica com a retirada da imunossupressão seja retardada após a resposta viral, uma vez que a depuração das crioglobulinas pode ficar para trás da depuração viral em 4-6 semanas⁹. Além disso, está de acordo com os estudos de que a obtenção da negatividade do RNA do HCV nem sempre confere a resolução da crioglobulinemia relacionada ao HCV. De acordo com a série de casos relatada por Sise et al.⁸, os níveis de crioglobulina diminuem, atingindo um nadir em uma mediana de 4,6 meses (variação de 22 dias a 13 meses). Seis de sete pacientes com crioglobulinemia relacionada ao HCV complicada por GNMP alcançaram RVS e 3 deles tiveram positividade persistente para crioglobulina. Os pacientes com GN ativa experimentaram uma melhora na TFGe e redução na proteinúria após o tratamento bem-sucedido com terapia com AAD. Seis dos sete pacientes receberam imunossupressão antes do início da terapia com AAD e apenas um recebeu imunossupressão concomitante à terapia antiviral⁸. Outra série de casos relatou cinco pacientes com VHC complicado por CM que tinham persistência de crioglobulinas com as ramificações clínicas desfavoráveis resultantes, apesar de atingirem RVS após ter terapia antiviral tripla.

Mais interessante, como em nosso primeiro caso, a depuração das crioglobulinas não garantiu necessariamente a resolução dos sintomas clínicos¹⁰.

Não existe um mecanismo claro para explicar o atraso na resposta imunológica e/ou clínica por trás da depuração viral. Pode-se argumentar que leva alguns meses para reduções significativas nas concentrações de crioglobulina após terapia antiviral bem-sucedida¹¹. Esse período pode ser mais longo em pacientes com HCV crônico mais avançado que podem ter capacidade diminuída de eliminar complexos imunes¹⁰. Outra explicação é a presença de infecção oculta por HCV, apesar da carga viral sérica negativa. Uma forte associação foi evidente entre HCV oculto e GN imunomediada quando pacientes com HCV-RNA sérico negativo foram testados para HCV-RNA oculto em CMSP ou no soro após ultracentrifugação¹². Da mesma forma, a persistência de CM após a eliminação do HCV está associada com a detecção de HCV oculto em CMSP¹³. Curiosamente, a GNMP poderia até ser induzido pela persistência do antígeno de HCV no rim em pacientes com carga viral negativa para HCV e HCV oculto negativo em células hematopoiéticas. Em 3 pacientes com GNMP associado a CM e uma história de infecção por HCV confirmada pela presença de anticorpos anti-HCV séricos com carga viral negativa, nenhuma evidência de infecção oculta por HCV foi encontrada em CMSP e no crioprecipitado, mas antígeno HCV-NS3 estava presente na biópsia renal em um deles¹⁴. Nossos pacientes foram testados para HCV oculto como um mecanismo potencial de condução da atividade imunológica em curso e o RNA viral não foi detectado em CMSP¹⁵.

Sugerimos que algumas formas de desregulação imunológica podem ser responsáveis pela atividade imunológica persistente após a depuração viral. Não se pode excluir a presença de “ponto sem volta” na história natural dessa doença linfoproliferativa, com progressiva independência do agente etiológico¹³.

Por outro lado, a prescrição de imunossupressão para pacientes com formas graves de distúrbios glomerulares relacionados ao VHC leva a melhores resultados. Em um estudo prospectivo, o rituximabe combinado com Peg-IFN- α /ribavirina, em MC associado ao VHC, teve um resultado melhor do que Peg-IFN- α /ribavirina sozinho¹⁶. Pacientes com proteinúria de faixa nefrótica e/ou insuficiência renal rapidamente progressiva ou um surto agudo de crioglobulinemia deve receber plasmaferese, rituximabe ou ciclofosfamida em conjunto com metilprednisolona e terapia antiviral concomitante¹⁷.

A escolha do regime imunossupressor apropriado deve ser individualizada, levando em consideração vários fatores: idade, gravidade do fígado e envolvimento renal, manifestações extra-renais, qualquer tratamento anterior, contraindicações ou eventos adversos, e o equilíbrio entre imunossupressão e atividade do vírus⁶. Rituximabe é recomendado como a primeira linha, e ciclofosfamida como imunossupressor alternativo^{1,17}, enquanto o uso de MMF foi relatado como uma alternativa eficaz e segura em poucos casos^{5,6}. Em nosso primeiro paciente, usamos ciclofosfamida como imunossupressor inicial e, em seguida, usamos MMF como alternativa quando o paciente teve uma recaída tardia. No segundo, utilizamos o MMF como imunossupressor inicial devido à idade avançada, história prolongada de hepatite C crônica, longa duração do acometimento renal e presença de anemia crônica; toda a decisão clínica foi tomada para evitar o regime de ciclofosfamida em altas doses. Em ambos os pacientes, o MMF foi seguro e eficaz, sem efeitos colaterais importantes, exceto infecções recorrentes do trato respiratório superior e do trato urinário no primeiro paciente, e diarreia no segundo, que se resolveu substituindo o MMF por micofenolato de sódio.

Em conclusão, o manejo do GNMP relacionado ao VHC deve ser personalizado de acordo com a gravidade clínica e a reação ao tratamento. A reação renal pode atrasar após a reação virológica. Nesse sentido, é fundamental iniciar a imunossupressão com ou antes do tratamento antiviral em casos extremos, e manter a imunossupressão mesmo após carga viral negativa de HCV.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradecemos ALLAH o mais gracioso e misericordioso, também ao pessoal que trabalha nos ambulatórios da unidade de nefrologia do departamento de medicina interna do nosso hospital e aos indivíduos do estudo, sem sua cooperação o nosso trabalho não teria sido concluído.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores contribuíram substancialmente para a concepção, desenho do estudo e coleta, análise e interpretação dos dados.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesses relacionado à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Jadoul M, Berenguer MC, Doss W, Fabrizi F, Izopet J, Jha V, et al. Executive summary of the 2018 KDIGO Hepatitis C in CKD Guideline: welcoming advances in evaluation and management. *Kidney Int.* 2018 Out;94(4):663-73.
- Ozkok A, Yildiz A. Hepatitis C virus associated glomerulopathies. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun;20(24):7544-54.
- Tsui JI, Vittinghoff E, Shlipak MG, Bertenthal D, Inadomi J, Rodriguez RA, et al. Association of hepatitis C seropositivity with increased risk for developing end-stage renal disease. *Arch Intern Med.* 2007 Jun;167(12):1271-6.
- Fabrizi F, Martin P, Cacoub P, Messa P, Donato FM. Treatment of hepatitis C-related kidney disease. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16:1815-27.
- Reed MJ, Alexander GJM, Thiru S, Smith KGC. Hepatitis C-associated glomerulonephritis--a novel therapeutic approach. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2001 Abr;16(4):869-71.
- Colucci G, Manno C, Grandaliano G, Schena FP. Cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis: beyond conventional therapy. *Clin Nephrol.* 2011;75:374-9.
- Lu Q, Zuo L, Dong B, Yan Y, Yang B. Rituximab treatment for immune-complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis. *Immunotherapy.* 2018 Set;10(12):1027-31.
- Sise ME, Bloom AK, Wisocky J, Lin MV, Gustafson JL, Lundquist AL, et al. Treatment of hepatitis C virus-associated mixed cryoglobulinemia with sofosbuvir-based direct-acting antiviral agents. *Hepatology.* 2016;63:408-17.
- Stine JG, Cornella S, Shah NL. Treatment of chronic hepatitis C complicated by mixed cryoglobulinemia with new protease inhibitor, sofosbuvir. *Ann Rheum Dis.* 2014 Out;73(10):e64.
- Cornella SL, Stine JG, Kelly V, Caldwell SH, Shah NL. Persistence of mixed cryoglobulinemia despite cure of hepatitis C with new oral antiviral therapy including direct-acting antiviral sofosbuvir: A case series. *Postgrad Med.* 2015 Mar;127(4):413-7.
- Levine JW, Gota C, Fessler BJ, Calabrese LH, Cooper SM. Persistent cryoglobulinemic vasculitis following successful treatment of hepatitis C virus. *J Rheumatol.* 2005;32(6):1164-7.
- Castillo I, Martinez-Ara J, Olea T, Bartolomé J, Madero R, Hernández E, et al. High prevalence of occult hepatitis C virus infection in patients with primary and secondary glomerular nephropathies. *Kidney Int.* 2014 Set;86(3):619-24.
- Giannini C, Petrarca A, Monti M, Arena U, Caini P, Solazzo V, et al. Association between persistent lymphatic infection by hepatitis C virus after antiviral treatment and mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 2008 Feb;111(5):2943-5.
- Bataille S, Kaplanski G, Boucraut J, Halfon P, Camus C, Daniel L, et al. Membranoproliferative glomerulonephritis and mixed cryoglobulinemia after hepatitis C virus infection secondary to glomerular NS3 viral antigen deposits. *Am J Nephrol.* 2012;35(2):134-40.
- Yousif MM, Fakhr AE, Morad EA, Kelani H, Hamed EF, Elsadek HM, et al. Prevalence of occult hepatitis C virus infection in patients who achieved sustained virologic response to direct-acting antiviral agents. *Le Infez Med.* 2018 Ago;26(3):237-43.
- Saadoun D, Rigon MR, Sene D, Terrier B, Karras A, Perard L, et al. Rituximab plus Peg-interferon-alpha/ribavirin compared with Peg-interferon-alpha/ribavirin in hepatitis C-related mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 2010 Jul;116(3):326-34.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). A doença renal melhorando os resultados globais. Diretriz de prática clínica KDIGO para glomerulonefrite. *Kidnet Int Suppl [Internet].* 2012 Jun; [citado 2020 jan 12]; 2(2):1-274. Disponível em: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2012-GN-Guideline-English.pdf>