

Nefropatía sin vasculitis crioglobulinémica en paciente con virus de la hepatitis C

Óscar-Gonzalo Galindo-Contreras¹, Alfredo Lom-García², Nicolás Sánchez-Rodríguez³, Jorge-Emilio Lira-Vera⁴, Jorge Humberto Luna-Domínguez⁵, Clara Cristina Sánchez-Rodríguez^{1,5}

¹Servicio de Medicina Interna. Hospital General Regional 6 (HGR6). Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Ciudad Madero. Tamaulipas. México

²Servicio de Patología. HGR6. IMSS. Ciudad Madero. Tamaulipas. México

³Servicio de Cirugía. HGR6. IMSS. Ciudad Madero. Tamaulipas. México

⁴Servicio de Gastroenterología. Hospital Central Doctor Ignacio Morones Prieto. San Luis Potosí. México

⁵Unidad de Posgrado e Investigación. Zona Sur. Universidad Autónoma de Tamaulipas. Tampico. México

NefroPlus 2024;16(1):100-104

© 2024 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

RESUMEN

La nefropatía asociada al virus de la hepatitis C es la segunda enfermedad extrahepática más grave, sólo después de los linfomas. La glomerulonefritis membranoproliferativa con vasculitis crioglobulinémica es la expresión de daño renal más frecuente. Otras nefropatías, como la glomerulosclerosis focal segmentaria, anecdóticamente han sido asociadas a esta infección y rara vez evolucionan a enfermedad renal terminal. Presentamos el caso de una mujer que desarrolló una nefropatía rápidamente progresiva sin vasculitis crioglobulinémica asociada al virus de la hepatitis C que la llevo rápidamente a enfermedad renal terminal aun después de haber obtenido una respuesta viral sostenida con antivirales de acción directa.

Palabras clave: Glomerulosclerosis focal segmentaria. Virus de la hepatitis C. Enfermedad renal terminal. Antivirales de acción directa.

Nephropathy without cryoglobulinemic vasculitis in a patient with Hepatitis C Virus

ABSTRACT

Hepatitis C virus-associated nephropathy is the second most severe extrahepatic disease, only after lymphomas. Membranoproliferative glomerulonephritis with cryoglobulinemic vasculitis is the most frequent expression of kidney damage; other nephropathies such as focal segmental glomerulosclerosis anecdotally has reported associated with this infection and rarely evolve to end-stage renal disease. We present the case of a woman who developed a rapidly progressive nephropathy without cryoglobulinemic vasculitis associated with the hepatitis C virus that rapidly led to end-stage renal disease even after having obtained a sustained viral response with direct-acting antivirals.

Keywords: Focal segmental glomerulosclerosis. Hepatitis C virus. End-stage renal disease. Direct-acting antivirals.

Correspondencia: Clara Cristina Sánchez Rodríguez

HGR6. IMSS.

Boulevard Adolfo López Mateos y Avenida Zapotal Esfuerzo Nacional s/n.

89470 Ciudad Madero. Tamaulipas. México

cristinasr2003@yahoo.com.mx

Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía asociada al virus de la hepatitis C (VHC) forma parte de la enfermedad extrahepática (EEH) que acompaña frecuentemente a esta infección¹. La nefropatía relacionada con el VHC comúnmente es la glomerulonefritis membranoproliferativa (GMP) con vasculitis crioglobulinémica, crioglobulinas, elevación de inmunoglobulinas tipo G o M con actividad de factor reumatoide y disminución de la fracción del complemento C3 y

C4². Sin embargo, se han descrito otras variantes histopatológicas asociadas al VHC infrecuentes como la microangiopatía trombótica, glomerulopatía inmunotactoide, glomerulonefritis fibrilar y la glomeruloesclerosis focal segmentaria (GEFS)³. La GEFS se ha descrito, además, en otras infecciones virales, como el virus de la hepatitis B (VHB)⁴ o coinfecciones con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)⁵ y en usuarios de drogas intravenosas⁶, y como una entidad emergente recientemente en la infección con el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave de tipo 2 o SARS-CoV-2, acompañando algunos casos graves de COVID-19⁷. La expresión clínica de la nefropatía asociada al VHC es muy amplia, desde la proteinuria transitoria autolimitada hasta la glomerulonefritis rápidamente progresiva (GnRP) con enfermedad renal terminal (ERT)⁸. El diagnóstico temprano del VHC es clave en el manejo de la nefropatía ya que la eliminación del virus con los antivirales de acción directa (AAD) disminuye la progresión del daño mediado directamente por el VHC e, incluso, puede disminuir el mediado inmunológicamente, al contribuir a la autorregulación de la respuesta inmune exacerbada por los componentes virales que actúan como antígenos (Ag), inducción de anticuerpos (Ac) y complejos Ag/Ac en variantes como la GMP o glomerulonefritis membranosa, donde frecuentemente es necesario, además, el uso de esteroides, terapia dirigida con rituximab e incluso plasmaféresis⁹. Presentamos una mujer con GEFS asociada al VHC que la llevó a ERT rápidamente aun después de alcanzar una respuesta viral sostenida con los AAD.

CASO CLÍNICO

Mujer de 63 años, con antecedentes de hipertensión esencial de 15 años de evolución, controlada con losartán 100 mg al día y una cesárea con trasfusión sanguínea 30 años antes. Enviada a consulta por descontrol hipertensivo súbito, con sistólicas en-

tre 180 y 200 mmHg, cefalea, fosfenos y edema en extremidades inferiores positivo, el análisis de orina con densidad en 1020, hematuria (2+), proteinuria 2,4 g en orina de 24 h, con función renal *a priori* normal (creatinina: 0,7 mg/dl y modificación de la dieta en enfermedad renal [MDRD], 84 ml/min). En la analítica sérica con creatinina 4,4 mg/dl, urea 200 mg/dl, potasio 6 mmol/l, calcio 9,14 mg/dl, albúmina 3,5 g/dl, MDRD 12 ml/min, hemoglobina 11g/dl, alanina-aminotransferasa 27 U/l, aspartato-aminotransferasa 22 U/l y glutamil-transpeptidasa 35 U/l. Analítica inmunológica, anticuerpos antinucleares, antineutrófilos, anti-RO, anti-LA y crioglobulinas negativos, factor reumatoide y C4 normales, anticuerpos contra el VIH, antígeno de superficie del VHB negativos, anti-VHC: 12,4 (rango de referencia de 0-1) y carga viral del VHC en 5.459.787 UI/ml, log 6,7 y genotipo 1b. Con ecografía con riñones, hígado, bazo y sistema portal normal (fig. 1), mostramos los eventos clínicos de interés durante su evolución clínica.

La biopsia renal muestra GEFS, paucimune, con lesión tubular aguda extensa, fibrosis intersticial de grado 3, esclerosis glomerular segmentaria, con índice de fibrosis entre el 30 y el 35%, y escasa necrosis fibrinoide en el mesangio (fig. 2).

Como tratamiento recibió esteroides intravenosos en bolos, posteriormente dosis descendente sin respuesta; se agregó ácido micofenólico 500 mg cada 8 h por vía oral sin mejoría. Se iniciaron los AAD con glecaprevir 300 mg/pibrentasvir 120 mg/día durante 12 semanas con respuesta viral sostenida a la semana 12 de finalizar el tratamiento y respuesta clínica con estabilización de la presión arterial, desaparición de los edemas periféricos y disminución de la proteinuria al primer mes con AAD. Sin embargo, llegó a ERT y se encuentra con diálisis peritoneal a 4 años de seguimiento, únicamente con el tratamiento antihipertensivo previo.

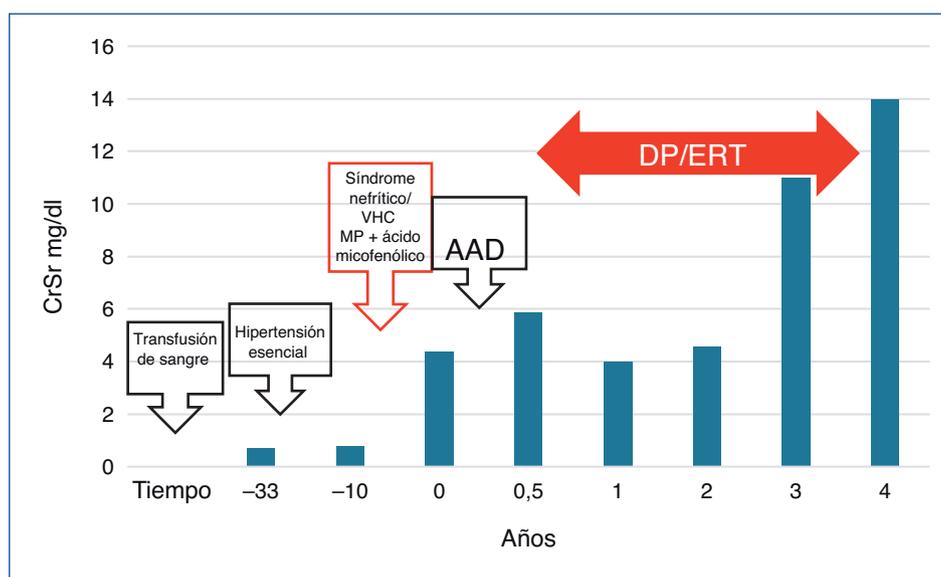


Figura 1. Evolución de la función renal medida por la creatinina sérica, señalando los eventos clínicos de interés y los tratamientos recibidos. AAD: antivirales de acción directa; CrSr: creatinina sérica; DP: diálisis peritoneal; ERT: enfermedad renal terminal; MP: metilprednisolona; VHC: virus de la hepatitis C.

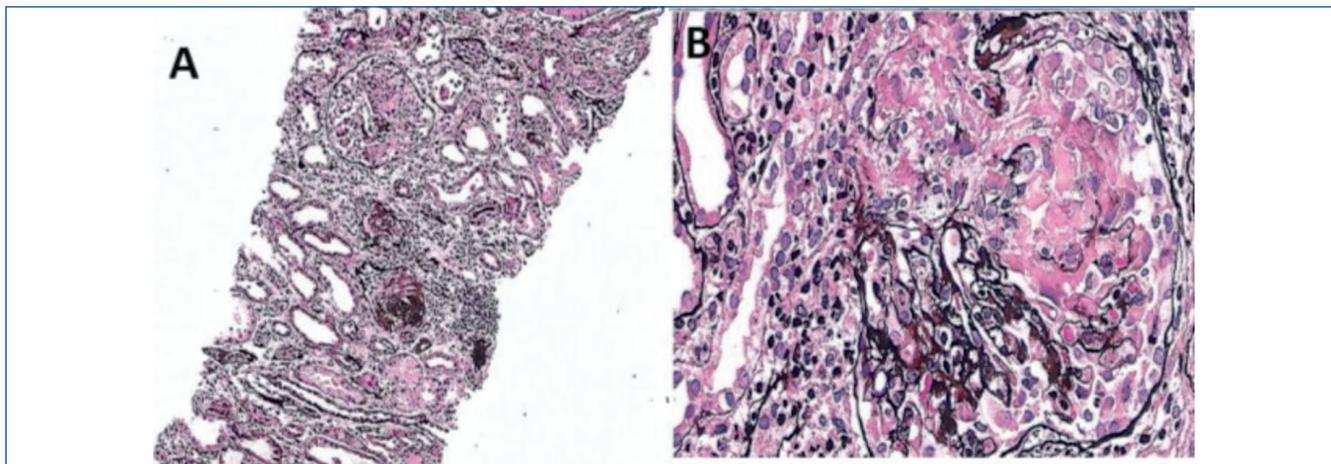


Figura 2. Biopsia renal. Imágenes con microscopio de luz, tinción con metanina de Jones. Se analizaron 10 glomérulos, cuatro con esclerosis completa y tres con esclerosis segmentaria. A) Cilindro renal donde se observa un índice de fibrosis intersticial del 30-35% con engrosamiento de la cápsula de Bowman; no se observan espículas ni plegamientos ni defectos de llenado. B) Glomérulo con fibrosis focal y segmentaria, mesangio con escaso infiltrado linfocitario, lesiones necrosantes fibrinoides y esclerosantes del tipo pauciinmunes. Inmunofluorescencia para inmunoglobulina G (IgG), componente monoclonal y complemento negativas (no se muestran).

DISCUSIÓN

Con este caso clínico queremos resaltar, en primer lugar, la falta de detección del VHC en la paciente, lo cual se presenta en la mayoría de los infectados y la posible relación de esta infección con enfermedades catastróficas como la ERT. En el año 2019, la Organización Mundial de la Salud publicó que había 58 millones de personas con el VHC en todo el mundo, de las cuales solo el 21% (15,2 millones) estaban diagnosticadas, lo que influye directamente en la diseminación y progresión de la infección¹⁰. Las infecciones por el VIH, el VHB y el VHC deben descartarse en población con factores de riesgo. En México, como en la mayoría de los países, el principal factor de riesgo de infección por el VHC es la transfusión sanguínea recibida antes de 1995. Un grupo especialmente afectado fueron las mujeres que recibieron sangre o sus derivados, secundario a una intervención gineco-obstétrica¹¹ y en la actualidad tienen entre 50 y 60 años. Este caso clínico pertenece a esta población afectada. En segundo lugar, la variante de GMP asociada a vasculitis crioglobulinémica es reconocida como un escenario clínico en el cual debe descartarse la infección por el VHC². Otras variantes como la GEFS, microangiopatía trombótica, glomerulopatía inmunotactoide y glomerulonefritis fibrilar que no se acompañan con crioglobulinas no deben excluir la infección por el VHC *per se*, ya que se ha señalado que el VHC puede ocasionar daño glomerular, tubular o vascular sin mediación de crioglobulinas³. La identificación de otras variantes histológicas no-GMP tiene importancia directa con el tratamiento que se va a utilizar, ya que en particular la GEFS del adulto no responde a los esteroides en la mayoría de los casos y podría incluso acelerar el daño renal al facilitar la replicación viral por la inmunosupresión inducida por mecanismos no esclarecidos completamente hasta el día de hoy, por lo que son necesarios más estudios sobre este efecto. Además, en la recomendación de la última guía de práctica clínica

para el manejo de las glomerulonefritis KDIGO, el punto de práctica 1.13.3 señala la exclusión de infecciones «latentes» antes de iniciar protocolos de inmunosupresión y en el 6.2.1.1. recomiendan no utilizar inmunosupresión en la GEFS en el adulto, de causa no determinada o secundaria¹². La biopsia renal debe realizarse tempranamente cuando no sea claro la presencia de una GMP en el escenario clínico de infección por el VHC, ante la falta de respuesta al tratamiento o la presencia de factores ambientales, genéticos u otras comorbilidades, como la cirrosis descompensada, la diabetes y la hipertensión esencial, factores reconocidos de progresión a ERT¹³. En este caso clínico, la paciente presentaba hipertensión esencial y desconocía ser portadora del VHC, como únicos factores de riesgo para progresión a ERT¹⁴. Durante la evolución clínica, la GEFS de nuestra paciente cursó con proteinuria en rango no nefrótico (PRNN), resistencia a los esteroides y ácido micofenólico, así como un índice de fibrosis elevado en la biopsia renal, además de daño difuso y extenso de los túbulos, hallazgos asociados con progresión rápida a ERT¹⁵. La estabilización clínica se alcanzó con los AAD. El uso de los AAD ha sido evaluado con éxito en un gran número de personas con infección crónica por el VHC, lo que demuestra que son seguros y altamente eficaces¹⁶. En este caso clínico, la paciente recibió glecaprevir 300 mg con pibrentasvir 120 mg al día por 12 semanas según los resultados obtenidos en el estudio EXPEDITION-4¹⁷ en que se evaluó la respuesta a este esquema de AAD en pacientes con infección crónica con el VHC *naïve* o pretratados y enfermedad renal crónica en estadios 4 y 5 con enfermedad hepática estable. Asimismo, se ha agregado al tratamiento el uso de rituximab en casos de GEFS secundaria al VHC con buenos resultados¹⁸. Sin embargo, nuestra paciente no tuvo acceso a este tratamiento. Existen aún muchas interrogantes sin resolver sobre la persistencia del VHC, la evasión inmune y la posibilidad de una especialización de las partículas virales de entrada con un tropismo diferente al hepá-

tico¹⁹ o linfocítico²⁰, y se puede descartar hasta hoy un tropismo renal, que sea el origen de la nefropatía aislada sin daño hepático o EEH mediada inmunológicamente, ya que las células renales poseen los receptores que utiliza el VHC para su ingreso en la célula y la sola unión del virus a los receptores celulares puede mediar el efecto citopático observado en la nefritis, endotelitis, inflamación mesangial y daño al podocito²¹, por lo que necesitamos más estudios para esclarecer la existencia de este probable tropismo. Asimismo, la microscopia electrónica y la mejora en el procesamiento de las biopsias renales han contribuido al conocimiento de la fisiopatología de la GEFS, pues se ha identificado al podocito y sus pedicelos como diana principal en su desarrollo²². Los casos aislados de estas variantes histopatológicas limitan su estudio. Sin embargo, el desarrollo de nuevas tecnologías para la detección de mutaciones y secuenciación simultánea de familias de genes de los podocitos y su microambiente contribuirán a mejorar el diagnóstico y clasificación de la

GEFS y sus tratamientos, además de contribuir en la búsqueda de nuevos blancos terapéuticos²³.

En este caso clínico, la paciente presentó una evolución catastrófica rápidamente llegando a la ERT, independientemente de haber alcanzado una respuesta virológica sostenida. Esta evolución acelerada probablemente estuvo relacionada con el uso de esteroides administrados antes de los AAD.

Conflicto de intereses

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ferri C, Antonelli A, Mascia MT, Sebastiani M, Fallahi P, Ferrari D, et al. HCV-related autoimmune and neoplastic disorders: the HCV syndrome. *Dig Liver Dis* [Internet]. 2007;39:S13-21. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1590-8658\(07\)80005-3](http://dx.doi.org/10.1016/s1590-8658(07)80005-3).
- 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* [Internet]. 1993;328:465-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199302183280703>.
- Ferri C, Giuggioli D, Colaci M. Renal manifestations of hepatitis C virus. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2017;21:487-97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cld.2017.03.005>.
- Sakai K, Morito N, Usui J, Hagiwara M, Hiwatashi A, Fukuda K, et al. Focal segmental glomerulosclerosis as a complication of hepatitis B virus infection. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2011;26:371-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfq600>.
- Kupin WL. Viral-associated GN: Hepatitis C and HIV. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2017;12:1337-42. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.04320416>.
- Jaffe JA, Kimmel PL. Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: A critical review. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2006;1:655-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.00300106>.
- Nasr SH, Kopp JB. COVID-19-associated collapsing glomerulopathy: An emerging entity. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2020;5:759-61. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.030>.
- Henson JB, Sise ME. The association of hepatitis C infection with the onset of CKD and progression into ESRD. *Semin Dial* [Internet]. 2019;32:108-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/sdi.12759>.
- Fabrizi F, Martin P, Cacoub P, Messa P, Donato FM. Treatment of hepatitis C-related kidney disease. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2015;16:1815-27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2015.1066333>.
- Hepatitis C [Internet]. Who.int. [citado el 25 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>.
- Ramos Flores C, Echeagaray E, Castañeda G, Lourdes Vargas M de, Montes-González R, Luna S, et al. Linking hepatitis C virus infection to pre-1994 blood transfusions in female patients. *Medwave* [Internet]. 2017;17:e6886-e6886. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2017.02.6886>.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 clinical practice guideline for the management of glomerular diseases. *Kidney Int* [Internet]. 2021;100:S1-276. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>.
- Hebert LA, Parikh S, Prosek J, Nadasdy T, Rovin BH. Differential diagnosis of glomerular disease: A systematic and inclusive approach. *Am J Nephrol* [Internet]. 2013;38(3):253-66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000354390>.
- Noureddine LA, Usman SA, Yu Z, Moorthi RN, Moe SM. Hepatitis C increases the risk of progression of chronic kidney disease in patients with glomerulonephritis. *Am J Nephrol* [Internet]. 2010;32:311-6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1159/000319456>.
- Kasuno K, Ono T, Matsumori A, Nogaki F, Kusano H, Watanabe H, et al. Hepatitis C virus-associated tubulointerstitial injury. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2003;41:767-75. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386\(03\)00024-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0272-6386(03)00024-6).
- Angeletti A, Cantarelli C, Cravedi P. HCV-associated nephropathies in the era of direct acting antiviral agents. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2019;6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2019.00020>.
- Gane E, Lawitz E, Pugatch D, Papatheodoridis G, Bräu N, Brown A, et al. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377:1448-55. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1704053>.
- Gauckler P, Kronbichler A. The role of rituximab in focal segmental glomerulosclerosis—update from Italy. *Kidney Int Rep* [Internet]. 2022;7:1731-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ekir.2022.06.002>.
- Ploss A, Evans MJ. Hepatitis C virus host cell entry. *Curr Opin Virol* [Internet]. 2012;2:14-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coviro.2011.12.007>.

20. Ferri C, Monti M, La Civita L, Longombardo G, Greco F, Pasero G, et al. Infection of peripheral blood mononuclear cells by hepatitis C virus in mixed cryoglobulinemia. *Blood* [Internet]. 1993;82:3701-4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.v82.12.3701.3701>.
21. Barsoum RS. Hepatitis C virus: from entry to renal injury--facts and potentials. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2007;22:1840-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfm205>.
22. Kim JS, Han BG, Choi SO, Cha S-K. Secondary focal segmental glomerulosclerosis: From podocyte injury to glomerulosclerosis. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016;2016:1-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1630365>.
23. De Vriese AS, Sethi S, Nath KA, Glassock RJ, Fervenza FC. Differentiating primary, genetic, and secondary FSGS in adults: A clinico-pathologic approach. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2018;29:759-74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2017090958>.