



Marek Muszytowski¹, Joanna Zawadzka¹, Anna Badurek², Leszek Jułga¹

¹Oddział Kliniczny Nefrologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika, Wojewódzki Szpital Zespolony im. L. Rydygiera w Toruniu

²Oddział Hepatologiczny, Wojewódzki Szpital Zespolony w Toruniu

Skuteczność leczenia rytuksymabem i plazmaferezą krioglobulinowej glomerulopatii po uzyskaniu trwałej odpowiedzi na terapię bezinterferonową przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C

Effectiveness of treatment of cryoglobulinemic glomerulonephritis with rituximab and plasmapheresis after obtaining a sustained response to interferon-free antiviral therapy in chronic hepatitis C

ABSTRACT

Contemporary treatment of chronic hepatitis C lasts long, it is difficult and very expensive. Introduction of new antiviral drugs has significantly improved outcomes of the therapy, including patients with deteriorated kidney function. A part of the individuals with HCV infection may develop glomerulonephritis and nephrotic syndrome. Mixed cryoglobulinemia type II, which is found in almost half of the patients with hepatitis C, can be an independent factor leading to kidney

injury. We present the case of 39 years old female, who developed nephrotic syndrome and kidney failure in the course of cryoglobulinemic glomerulopathy, after completing antiviral interferon-free therapy. There was introduced associated treatment of steroids, rituximab and plasma exchange, which appeared to be successful.

Forum Nefrol 2017, vol 10, no 3, 186–190

Key words: membranoproliferative glomerulonephritis, cryoglobulin, rituximab, plasmapheresis, interferon-free therapy, HCV infection

Adres do korespondencji:

dr n. med. Marek Muszytowski
Oddział Kliniczny Nefrologii,
Diabetologii i Chorób Wewnętrznych
Wojewódzki Szpital Zespolony
im. L. Rydygiera
ul. Św. Józefa 53–59, 87–100 Toruń
tel.: 56 679 3310
e-mail: marek.muszytowski@gmail.com

WSTĘP

Historia zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) rozpoczęła się w 1989 roku kiedy to w laboratoriach Chiron Corporation w Kalifornii wyizolowano z surowicy krwi eksperymentalnie zakażonego szympansa białka o właściwościach antygenowych, które okazały się fragmentem genomu wirusa nie-A, nie-B, którego nazwano wirusem typu C [1]. Poznanie sekwencji nukleotydów genomu HCV pozwoliło na wyprodukowanie pierwszych testów diagnostycznych do wykrywania przeciwciał anti-HCV w płynach ustrojowych [2]. Bardzo szybko okazało się, że rozpowszechnienie zakażenia HCV wśród ludzi jest znaczne i że u wielu prowadzi do przewlekłego zapalenia i marskości wątroby oraz do powikłań pozawątrobowych, w tym hematologicznych. Uwaga nefrologów skupiła się wówczas głównie na zakażeniach HCV występujących wśród chorych z przewlekłą chorobą nerek (PChN) i leczonych nerkozaścępczo [3]. Chorych długotrwale hemodializowanych zaliczono do grupy chorych wysokiego ryzyka zakażenia HCV. Zaobserwowano również, że u części chorych HCV(+) dodatnich z prawidłową początkowo czynnością nerek dochodzi do rozwoju glomerulopatii, zespołu nerczycowego i przewlekłej niewydolności nerek [4–6]. Częstoą pozawątrobową manifestacją zakażenia HCV występującą niemal u połowy chorujących jest krioglobulinemia mieszana typu II, która może stanowić dodatkowy niezależny czynnik uszkodzający nerki [7–9].

W pracy opisano przypadek, w którym pomimo uzyskania całkowitej eliminacji HCV RNA po zastosowaniu terapii bezinterferonowej, doszło do nasilenia zespołu nerczycowego i szybkiej progresji niewydolności nerek wśród towarzyszących objawów krioglobulinemii.

OPIS PRZYPADKU

Chorą w wieku 39 lat przyjęto na Oddział Kliniczny Nefrologii w celu leczenia ciężkiej postaci zespołu nerczycowego w przebiegu kłębuszkowego zapalenia nerek, które potwierdzono biopsją nerki (badanie histopatologiczne — błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek). Przy przyjęciu stan chorej określono jako średnio-ciężki. Badaniem przedmiotowym stwierdzono spoczynkową duszność, tachykardię, obrzęki kończyn dolnych oraz rumieniową plamicę skóry twarzy i kończyn. Badanie morfologiczne krwi

wykazało niedokrwistość Hb = 8,7 g/dl, a badania biochemiczne surowicy krwi wzrost stężenia mocznika (91,3 mg/dl) i kreatyniny [3,46 mg/dl, szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej (eGFR, *estimated glomerular filtration rate*) = 15,9 ml/min/1,73 m² wg *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI)]. Stężenie białka całkowitego wynosiło 4,9; albumin 2,5 oraz gamma globulin 0,34 g/dl, białka C reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) 85,0 mg/l. Wykazano obniżenie stężenia składowej C4 dopełniacza 0,03 g/l (norma 0,1–0,4 g/l) oraz występowanie w surowicy monoklonalnych krioglobulin klasy IgM kappa. Test krioprecypitacyjny na obecność krioglobulin wypadł również (+) dodatnio. W osadzie moczu stwierdzono obecność dużej liczby świeżych krwinek czerwonych. Dobowa utrata białka z moczem wynosiła 11,6 g/24 h.

Przed około 5 laty u chorej rozpoznano wirusowe zapalenie wątroby typu C (WZW-C), genotyp 1b. Okoliczności zakażenia HCV nie udało się ustalić. Po wykonaniu niezbędnych badań, w tym diagnostycznej biopsji wątroby, w której stwierdzono stopień aktywności zapalnej (*grading*) — 2p oraz włóknienia (*staging*) — 1p, chorą zakwalifikowano do leczenia pegylowanym interferonem alfa-2b (PegINF) w skojarzeniu z rybawiryną (RBV), które kontynuowano przez 72 tygodnie. W 24. tygodniu leczenia wynik badania jakościowego HCV RNA był ujemny, jednakże w dniu zakończenia kuracji ponownie dodatni, co świadczyło o braku skuteczności tego leczenia. Pacjentka już z chwilą przystąpienia do leczenia przeciw-wirusowego miała postawione rozpoznanie krioglobulinemii mieszanej, którą wiązano z zakażeniem HCV. W trakcie całej kuracji czynność nerek była prawidłowa.

W okresie kolejnych 6 miesięcy od zakończenia leczenia z udziałem PegINF u pacjentki rozpoznano chorobę wrzodową dwunastnicy oraz zapalenie jelita cienkiego z obecnością wolnego płynu w jamie brzusznej. Była również hospitalizowana z powodu obwodowej zatorowości płucnej oraz diagnozowana w kierunku układowych chorób tkanki łącznej z wynikiem negatywnym. W wykonanych wówczas badaniach obrazowych USG i CT jamy brzusznej, obie nerki opisywano jako prawidłowe z obecnością drobnych zwapnień w brodawkach nerkowych. Powtórna diagnostyczna biopsja wątroby wykazała utrzymywanie się miernej aktywności zapalnej (*grading 2p*) oraz progresję stopnia włóknienia o 1p (do *staging 2p*). Wówczas też po raz pierwszy, po upływie 2 lat od

►►Krioglobulinemia mieszana typu II występuje najczęściej w zakażeniu HCV i może stanowić dodatkowy niezależny czynnik uszkodzający nerki◀◀

►► Nowe leki przeciwwirusowe wprowadzone do długotrwałego leczenia zapalenia wątroby typu C mogą być stosowane u chorych z niewydolnością nerek, również u dializowanych ◀◀

rozpoznania zakażenia HCV, stwierdzono nieznaczny białkomocz, który stopniowo narastał w kolejnych miesiącach obserwacji. Po upływie kolejnych 12 miesięcy utrata białka z moczem wzrosła do około 6,0–8,0 g/dobę, co skutkowało obniżeniem się stężeń białek osocza i rozwojem zespołu nerczycowego. Również wówczas ujawniło się nadciśnienie tętnicze i doszło do wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy krwi do 1,43 mg/dl (eGFR 46 ml/min/1,73 m² wg CKD-EPI).

W tym stanie klinicznym oraz z powodu nawrotu i utrzymywania się ponad 18 miesięcy wirerii HCV, chorą zakwalifikowano do ponownej terapii przeciwwirusowej schematem pozbawionym interferonu i rybawiryny. Przez okres 12 tygodni otrzymywała doustnie preparat zawierający ombitaswir + paritaprewir + ritonawir w skojarzeniu z dazabuwirem (po 2 tabl. Każdego leku/dobę). W wyniku tego leczenia uzyskano całkowitą eliminację HCV RNA z ujemnym wynikiem badania jakościowego metodą reakcji łańcuchowej polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) oraz trwałą odpowiedź wirusologiczną (SVR, *sustained virologic response*) w 24. tygodniu od ukończenia terapii. Wkrótce po zakończeniu leczenia przeciwwirusowego doszło do nasilenia objawów zespołu nerczycowego i pogorszenia czynności nerek.

Wobec klinicznie potwierdzonej obecności krioglobulin w krążeniu przyjęto założenie, że u chorej w wyniku przewlekłego zakażenia HCV doszło do krioglobulinowego kłębuszkowego zapalenia nerek. Niestety brak badania biopsji nerki w mikroskopii elektronowej uniemożliwił potwierdzenie tego rozpoznania. Leczenie rozpoczęto od podania wlewu metylprednizolonu w 2 dawkach 1000 i 500 mg, a następnie prednizonu *p.o.* 60 mg/dobę. Z powodu narastania obrzęków i przesieków do jam ciała, opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego oraz dalszego postępu niewydolności nerek (wzrost stężenia kreatyniny w surowicy 4,33 mg/dl) wykonano u chorej w okresie 3 tygodni trzy zabiegi hemodializy (HD) oraz 7 zabiegów plazmaferezy leczniczej (TPE, *therapeutic plasma exchange*) z wymianą 3000 ml osocza każdy. Do zabiegu stosowano ogrzany 5-procentowy roztwór albumin. Dwukrotnie w odstępie 2 tygodni pomiędzy zabiegami TPE podano chorej 1000 mg rytuksymabu. W efekcie uzyskano znaczną poprawę ogólnego stanu zdrowia oraz biochemicznych wskaźników czynności nerek, a także obniżenie stężenia CRP i redukcję dobowej utraty białka z mo-

czem do 4,22 g/dobę. Leczenie było powikłane zakażeniem układu moczowego oraz utrzymywaniem się wysokich wartości ciśnienia tętniczego. Kontynuowano leczenie prednizonem w dawce 20 mg/dobę.

Badania kontrolne przeprowadzone po upływie 3 miesięcy od zakończenia kuracji rytuksymabem wykazały: stężenie Hb 11,6 g/dl; mocznika 126,5 mg/dl; kreatyniny 2,08 mg/dl (eGFR 29,3 ml/min/1,73m²wg CKD-EPI); białka całkowitego 5,3 g/dl; albumin 3,8 g/dl. Stężenia frakcji cholesterolu i triglicerydów były prawidłowe. Utrata białka z moczem wynosiła 1,38 g/dobę. Testem krioprecypitacyjnym ponownie wykazano obecność krioglobulin. W badaniu fizykalnym nie stwierdzono odchylenia od stanu prawidłowego. Chora wymagała kontynuowania 4-lekowego leczenia hipotensyjnego. Zredukowano dawkę prednizonu do 25 mg co drugi dzień. Po upływie kolejnych 3 miesięcy obserwacji stwierdzono dalszą redukcję białkomoczu do 0,5 g/dobę przy utrzymywaniu się stężenia kreatyniny w surowicy krwi w granicach 2,0 mg/dl. Pacjentka pozostała w opiece nefrologicznej.

DYSKUSJA

Opis przypadku pokazuje jak długie, skomplikowane i kosztowne może być dziś leczenie WZW-C. Wskazuje również na znaczący postęp jaki się dokonał w ostatnich latach w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C i powikłań pozawątrobowych związanych z tym zakażeniem [10–12]. Leczenie naszej chorej trwało ponad 5 lat i obejmowało terapię przeciwwirusową interferonem alfa w skojarzeniu z rybawiryną, złożoną terapię bezinterferonową, hemodializy i plazmaferezy oraz terapię rytuksymabem. Leczenie to było dobrze tolerowane przez chorą i okazało się skuteczne, gdyż uzyskano eradykację HCV, zahamowanie postępu zapalenia wątroby i cofnięciem się zespołu nerczycowego. Utrwaliła się niestety przewlekła choroba nerek i trudne do opanowania nadciśnienie tętnicze, które prawdopodobnie doprowadzi w przyszłości do dalszej progresji PChN.

Wprowadzenie do terapii WZW-C nowych leków działających bezpośrednio na poszczególne fragmenty nici RNA wirusa C, zdecydowanie w stosunku do interferonu zwiększyło odsetek dobrych odpowiedzi i eliminację HCV już po 12 tygodniach od zakończenia leczenia. Terapia bezinterferonowa u wcześniej nieleczonych lub nieodpowiada-

jących na żadne leczenie chorych, okazała się skuteczna nawet u ponad 90% chorych [10]. Leczenie to okazało się również skuteczne w manifestacji pozawątrobowej choroby. Zgodnie z charakterystykami produktu leczniczego (ChPL) stosowane preparaty mogą być podawane u chorych z łagodnymi, umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz od czasu ostatniej zmiany ChPL w 2017 roku również u chorych dializowanych. Wieloośrodkowe badania przeprowadzone z udziałem chorych w 4–5 stadium PChN wykazały dobrą tolerancję, bezpieczeństwo i wysoką skuteczność terapii bezinterferonowej w grupie pacjentów zakażonych genotypem 1 HCV [11]. Leczenie to stwarza szansę na uzyskanie poprawy zdrowia i jakości życia u chorych HCV(+) ze schyłkową niewydolnością nerek i szybsze kwalifikowanie ich po wyeliminowaniu wirusa do transplantacji nerki. Poprawia również niekorzystne dotąd rokowanie co do rozwoju marskości i raka wątroby oraz czasu życia chorych HCV(+) poddawanych hemodializie [13].

Leczenie krioglobulinowej glomerulopatii z zespołem nerczycowym opiera się dziś głównie na podaniu pulsów metylprednizolonu i cyklofosfamidu w skojarzeniu z zabiegami leczniczej plazmaferezy [8, 9, 14, 15]. Korzystniej jest zastosować to leczenie po wcześniejszej eradykacji HCV. Plazmafereza jest bardzo efektywnym zabiegiem skutecznie usuwającym krążące krioglobuliny i może być wykonywana co 1–3 dni. W ostrym okresie choroby zaleca się wykonanie 9 zabiegów TPE [15]. Do za-

biegu należy stosować ogrzany roztwór albumin, aby nie stymulować precypitacji krążących krioglobulin.

Rytuksymab, ludzko-mysie przeciwciało monoklonalne wiążące się z antygenem CD20, znalazł zastosowanie i okazał się skuteczny w leczeniu ciężkich postaci kłębuszkowego zapalenia nerek przebiegających z zespołem nerczycowym i ubytkiem filtracji kłębuszkowej [15, 16]. Rytuksymab jest alternatywą dla cyklofosfamidu, a według niektórych zaleceń winien być w skojarzeniu ze steroidami lekiem pierwszego rzutu.

W przypadku zastosowania skojarzonego leczenia TPE + rytuksymab należy pamiętać o zachowaniu odstępu czasowego pomiędzy podaniem rytuksymabu a kolejnym zabiegiem TPE. Plazmafereza odbiera krążący rytuksymab i obniża jego stężenie nawet o 26%, gdy wykonamy ten zabieg 24 godziny od podania rytuksymabu [17]. Dlatego odstęp czasu nie powinien być krótszy niż 72 godziny. Najbardziej korzystne wydaje się wykonanie TPE po 120 godzinach, szczególnie po pierwszym podaniu rytuksymabu.

Trudno wytłumaczyć dlaczego u opisanej chorej doszło do postępu niewydolności nerek i nasilenia się zespołu nerczycowego wkrótce po zakończeniu przeciwwirusowej terapii bezinterferonowej. Można jedynie przypuszczać, że po wyeliminowaniu wirusa C wzrosło znaczenie krążących krioglobulin jako czynnika bezpośrednio uszkadzającego nerki. Dobra odpowiedź na zastosowane leczenie rytuksymabem w skojarzeniu z plazmaferezami wydaje się potwierdzać przyjętą tezę.

▶▶Plazmafereza
lecnicza skutecznie
obniża stężenie
krążących
krioglobulin◀◀

▶▶Rytuksymab
jest lekiem
pierwszego rzutu
w leczeniu ciężkich,
powikłanych postaci
krioglobulinowej
glomerulopatii◀◀

STRESZCZENIE

Współczesne leczenie przewlekłego wirusowego zapalenia wątroby typu C jest długie, trudne i bardzo kosztowne. Wprowadzenie do terapii nowych leków przeciwwirusowych istotnie poprawiło wyniki leczenia, również u chorych z pogorszeniem czynności nerek. U części chorych zakażonych HCV może rozwinąć się kłębuszkowe zapalenie nerek i zespół nerczycowy. Krioglobulinemia mieszana typu II występująca niemal u połowy zakażonych HCV może stanowić niezależny czynnik uszkadzający ner-

ki. W pracy przedstawiono przypadek 39-letniej pacjentki, u której po zakończeniu terapii bezinterferonowej, w przebiegu krioglobulinowej glomerulopatii rozwinął się zespół nerczycowy i niewydolność nerek. Zastosowane skojarzone leczenie steroidami, rytuksymabem i plazmaferezą okazało się skuteczne.

Forum Nefrol 2017, tom 10, nr 3, 186–190

Słowa kluczowe: błoniasto-rozplemowe kłębuszkowe zapalenie nerek, krioglobuliny, rytuksymab, plazmafereza, terapia bezinterferonowa, zakażenie HCV

1. Choo Q-L., Kuo G., Weiner A.J. i wsp. Isolation of a cDNA Clone Derived from a Blood-Borne Non-A, Non-B Viral Hepatitis Genome. *Science* 1989; 244: 359-362.

2. Kuo G., Choo Q-L., Alter H.J. i wsp. An Assay for Circulating Antibodies to a Major Etiologic Virus of Human Non-A, Non-B Hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-365.

3. Muszytowski M. Zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C wśród chorych przewlekle hemodializowanych i po przeszczepieniu nerki. Rozprawa doktorska. Akademia Medyczna w Gdańsku, Gdańsk 1995.
4. Johnson R.J., Gretch D.R., Yamabe H. i wsp. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 465–470.
5. Johnson R.J., Willson R., Yamabe H. i wsp. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int.* 1994; 46: 1255–1260.
6. Stehman-Breen C., Alpers C.E., Couser W.G. i wsp. Hepatitis C virus associated membranous glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.* 1995; 44: 141–146.
7. Misiani R., Bellavita P., Fenili D. i wsp. Hepatitis C virus infection in patients with essential mixed cryoglobulinemia. *Ann. Intern. Med.* 1992; 117: 573–576.
8. Naumnik B., Perkowska-Ptasińska A. Krioglobulinemia samoistna mieszana. *Nefrol. Dial. Pol.* 2016; 20: 109–114.
9. Schena F.P., Alpers C.E. Membranoproliferative Glomerulonephritis and Cryoglobulinemic Glomerulonephritis. W: Feehally J., Floege J., Johnson R.J. (red.). *Comprehensive Clinical Nephrology*. MOSBY Elsevier Inc., 2007: 245–252.
10. Lawitz E., Makara M., Akarca U.S. i wsp. Efficacy and Safety of Ombitasvir, Paritaprevir, and Ritonavir In an Open-Label Study of Patients With Genotype 1b Chronic Hepatitis C Virus Infection With and Without Cirrhosis. *Gastroenterology* 2015; 149: 971–980.
11. Roth D., Nelson D.R., Bruchfeld A. i wsp. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naïve and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4–5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* 2015; 386: 1537–1545.
12. Wosek P., Gozdowska J., Durlik M. Analiza zmian w schematach leczenia przewlekłego zapalenia wątroby na tle zakażenia HCV na przestrzeni lat. *Forum Nefrol.* 2016; 9: 178–188.
13. Nakayama E., Akiba T., Marumo F., Sato C. Prognosis of Anti-Hepatitis C Virus Antibody-Positive Patients on Regular Hemodialysis Therapy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11: 1896–1902.
14. Kur-Zalewska J., Tlustochowicz W. Zapalenia małych naczyń. W: Puszczewicz M. (red.). *Reumatologia. Wielka Interna*. Antczak, Myśliwiec, Pruszczyk. Medical Tribune Polska 2010; 9: 192–197.
15. Schwartz J., Winters J.L., Padmanabhan A. i wsp. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. *J. Clin. Apheresis.* 2013; 28: 176.
16. De Vita S., Quartuccio L., Isola M. i wsp. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012; 64: 843–853.
17. Puisset F., White-Koning M., Kamar N. i wsp. Population pharmacokinetics of rituximab with or without plasmapheresis in kidney patients with antibody-mediated disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 76: 734–740.