

Joanna Jabłońska, Joanna Kozłowska

## TRUDNOŚCI W LECZENIU CHOROÓB NEREK ZWIĄZANYCH Z ZAKAŻENIEM HCV\*

### DIFFICULTIES IN TREATMENT OF KIDNEY DISEASES RELATED TO HCV INFECTION

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych  
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego  
Kierownik kliniki: Alicja Wiercińska-Drapało

#### STRESZCZENIE

Typowe objawy nerkowe zakażenia HCV to błoniasto-rozplamowe zapalenie kłębuszków nerkowych, najczęściej związane z krioglobulinemią. Oprócz leczenia interferonem i rybawiryną, które w tej grupie chorych może być mniej skuteczne niż w pozostałej populacji, można stosować: rituximab (szczególnie obiecujący lek – przeciwciało monoklonalne niszczące limfocyty B), dietę niskoantygenową, plazmaferezy i leczenie immunosupresyjne. Omówiono również zalecenia leczenia przeciwwirusowego w grupie chorych zakażonych HCV z niewydolnością nerek.

**Słowa kluczowe:** HCV, objawy pozawątrobowe, przewlekła choroba nerek, zapalenie kłębuszków nerkowych, krioglobulinemia, leczenie

#### ABSTRACT

Membranoproliferative glomerulonephritis is a typical manifestation of HCV infection, in most cases connected with cryoglobulinemia. Efficacy of antiviral treatment with interferon and ribavirine in this group of patients is lower compared to the population without kidney disease. Another options of treatment are: use of rituximab (monoclonal antibody destroying lymphocytes B), low-antigen containing diet, plasmapheresis and immunosuppressive treatment. Recommendations of antiviral treatment in HCV-infected patients with concomitant renal failure were presented.

**Key words:** HCV, extrahepatic manifestations, chronic kidney disease, glomerulonephritis, cryoglobulinemia, treatment

#### WSTĘP

Zakażenie HCV, poza chorobą wątroby, może powodować także uszkodzenie nerek. Ponadto osoby z przewlekłą chorobą nerek są częściej zakażone HCV niż reszta populacji. Może to wynikać zarówno z udziału HCV w wywoływaniu nefropatii, jak i z zakażeń jatrogennych w tej grupie pacjentów. Podjęcie decyzji o rozpoczęciu leczenia zakażenia HCV w obu tych przypadkach może być trudne i wymaga rozważenia wszystkich argumentów, zarówno za, jak i przeciw.

Najczęściej zakażenie HCV może prowadzić do rozwoju błoniastorozplamowego zapalenia kłębuszków nerkowych (MPGN – *membranoproliferative glomerulonephritis*). U 70-90% chorych zakażonych tym wirusem MPGN związane jest z krioglobulinemią. Typowy obraz kliniczny to: objawy zespołu nerczycowego, obniżony poziom dopełniacza, obecność czynnika reumatoidalnego (RF) i krążących kompleksów immunologicznych (CCI). Często występuje także krwinkomocz i stop-

niowo postępująca niewydolność nerek. Do rozwoju schyłkowej niewydolności nerek dochodzi u około 15% pacjentów. W badaniu mikroskopowym w kapilarach stwierdza się złogi krioglobulin, a w cewkach - złogi IgM. Błona podstawna kłębuszków nerkowych jest pogrubiała, występuje proliferacja komórek i nacieki z makrofagów. Do rozwoju objawowego zespołu nerczycowego dochodzi zwykle po ponad 10 latach od zakażenia HCV, najczęściej chorują dorośli mężczyźni (1).

Inne nefropatie, rzadziej występujące u osób z zakażeniem HCV, to (między innymi): nefropatia błoniasta (MGN - *membranous glomerulonephritis*), nefropatia IgA i morfologiczny wykładnik zaawansowanej choroby w przebiegu wielu nefropatii - stwardnienie kłębuszków nerkowych (*glomerulosclerosis*). Także mikroangiopatia zakrzepowa z zajęciem nerek u chorych z zespołem antyfosfolipidowym może być związana z zakażeniem HCV. Potwierdzenie przyczynowego związku danej patologii nerek z zakażeniem HCV nie zawsze jest

\* Praca przedstawiona na Konferencji Naukowej "Leczenie chorób zakaźnych", 18-20 września 2008, Bydgoszcz

łatwe. Mocnym argumentem przemawiającym za takim związkiem może być wykrycie antygenów HCV w kompleksach immunologicznych, które odkładają się w kłębuszkach nerkowych.

Dobrze udokumentowany jest związek przyczynowy pomiędzy zakażeniem HCV a występowaniem krioglobulinemii (2). Krioglobuliny można wykryć u około 30% chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu C. Najczęściej pacjenci ci nie mają nasilonych objawów klinicznych, jedynie u około 5% z tej grupy można zaobserwować wyraźne dolegliwości. Objawy krioglobulinemii zwykle związane są z zapaleniem naczyń (*vasculitis*). Można odróżnić dwa typy choroby. W postaci o przebiegu przewlekłym wokół naczyń występują nacieki z mononuklearów, zmiany dotyczą drobnych żyłek i tętniczek, nie dochodzi do martwicy ich ściany. Manifestacja kliniczna to triada Melzera (ból stawów, plamica, osłabienie), polineuropatia obwodowa, zapalenie kłębków nerkowych z zespołem nerczycowym. Jeżeli zmiany dotyczą średnich tętniczek (martwica ściany, nacieki z komórek jedno – oraz wielojądrowych) obraz choroby może być podobny do guzkowego zapalenia tętnic (*polyarteritis nodosa - PAN*). Choroba ma ostry początek, a pacjent jest zazwyczaj w ciężkim stanie. Może rozwinąć się ciężka, wieloogniskowa, ruchowo-czuciowa mononeuropatia, nadciśnienie tętnicze, zajęcie OUN, objawy ze strony przewodu pokarmowego oraz ostra niewydolność nerek. Taki przebieg kliniczny wymaga szybkiego i energicznego działania, ratującego życie pacjenta – np. stosowania zabiegów plazmaferezy i intensywnej immunosupresji (3).

## LECZENIE PRZECIWWIRUSOWE

Leczenie nefropatii związanej z zakażeniem HCV i krioglobulinemią nie jest jednoznacznie określone. Podstawowym rozwiązaniem terapeutycznym jest leczenie przyczynowe - skuteczna eradykacja zakażenia HCV. Jednak stosowanie interferonu i rybawiryny często powoduje szereg działań niepożądanych. W ostrej fazie choroby nerek, z ich niewydolnością i objawami układowymi, leczenie takie jest przeciwwskazane. Dopiero po zahamowaniu białkomoczu i poprawie stanu ogólnego chorego można podjąć próbę leczenia przeciwwirusowego. Skuteczność tego leczenia nie jest jednak zadowalająca. W populacji chorych zakażonych HCV, bez obciążeń nefrologicznych, leczonych pegylovanym interferonem i rybawiryną udaje się uzyskać trwały zanik wirusa (SVR - *sustained viral response*) w około 50%. W grupie chorych nefrologicznych ten odsetek jest niższy. Znaczna część chorych nie jest w ogóle kwalifikowana do leczenia, u części leczenie trzeba przerwać z powodu działań

niepożądanych, inni nie mogą otrzymywać pełnych dawek leków (4).

Rybawiryna jest wydalana przez nerki – jej stosowanie jest przeciwwskazane u osób z niewydolnością nerek. Problem może stanowić niedokrwistość wywołana przez ten lek.

W leczeniu zaleca się stosowanie wysokich dawek erythropoetyny – znacznie wyższych niż zalecane w innych sytuacjach u pacjentów z niewydolnością nerek. Monitorowanie stężenia rybawiryny we krwi może być pomocne we właściwym jej dawkowaniu. Dawki rybawiryny stosowane u chorych z chorobą nerek są niższe niż przeciętne i wynoszą około 150-300 mg na dobę (4,5).

Podczas leczenia interferonem może dojść do pogorszenia funkcji nerek. W utrzymaniu terapeutycznych dawek interferonu może pomóc stosowanie czynnika wzrostu granulocytów, co pozwala uniknąć granulocytopenii i jej powikłań (zakażeń, przede wszystkim układu moczowego). Jeżeli pacjent jest przewlekle leczony lekami immunosupresyjnymi, w tym glikokortykoidami, to po rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego wskazane jest stopniowe odstawianie tych leków. Szansę na trwałą poprawę stanu chorego daje skuteczna i długotrwała eradykacja zakażenia HCV (6). Do leczenia warto kwalifikować pacjentów, których stan zdrowia daje możliwość stosowania skutecznych dawek leków przez odpowiednio długi czas – czyli jest szansa na osiągnięcie SVR.

## INNE MOŻLIWOŚCI LECZENIA

Inną niż leczenie przeciwwirusowe opcją terapeutyczną jest usuwanie krążących kompleksów immunologicznych metodą plazmaferezy. Leczenie takie ma charakter doraźny i jest stosowane zwykle w nagłych, ciężkich stanach zagrażających życiu (7).

Zahamowanie wytwarzania nowych przeciwciał można osiągnąć stosując takie leki jak cyklofosfamid i rituximab. Rituximab to monoklonalne, chimeryczne, ludzko-mysie przeciwciało przeciwko CD 20 – receptorowi specyficznemu dla limfocytów B. Lek ten stosowany jest w hematologii i reumatologii. Zalecana dawka to 375 mg/m<sup>2</sup> co tydzień, przez 4 tygodnie, ale pojawiły się także doniesienia o skuteczności terapeutycznej znacznie niższych dawek tego leku - rozważane jest dawkowanie 250 mg/m<sup>2</sup>, w dwóch dawkach, w odstępnie tygodnia. Pozytywne skutki tej formy leczenia utrzymują się długotrwale, nawet do roku i dłużej (8). Stosowanie rituximabu pozwala również na podawanie interferonu i rybawiryny chorym z ciężkimi objawami pozawątrobowymi zakażenia HCV, po wyrównaniu ich stanu klinicznego. W Polsce lek ten nie jest dotychczas dostępny, nie jest zarejestrowany do leczenia krioglobuli-

linemii, a jego cena przewyższa możliwości finansowe ośrodków terapeutycznych. W sytuacji braku dostępu do terapii rituximabem pacjenci mogą być leczeni lekami immunosupresyjnymi.

Badacze włoscy zalecają chorym z objawową krieglobulinemią stosowanie diety niskoantygenowej (9). Ma ona na celu ograniczenie podaży makrocząsteczek stymulujących powstawanie kompleksów immunologicznych. Restrykcje żywieniowe stosuje się początkowo przez miesiąc, potem przez 10-15 dni każdego miesiąca. Wolno jeść jedynie ryż i zbożowe produkty bezglutenowe, cukier, oliwę, mięso z indyka, królika i jagnięcia, zielone warzywa, ziemniaki, jabłka i gruszki. Stosowanie się do tych zaleceń wymaga od pacjentów dużej dyscypliny i jest trudne, lecz w niektórych przypadkach może przynieść złagodzenie dolegliwości.

## LECZENIE CHORYCH ZAKAŻONYCH HCV Z NIEWYDOLNOŚCIĄ NEREK

Odrębnym zagadnieniem jest leczenie przeciwwirusowe pacjentów zakażonych HCV z przewlekłą chorobą nerek, niekoniecznie zależną od zakażenia HCV. Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek (PChN) w okresie I lub II (GFR >60 ml/1,73 m<sup>2</sup>) powinni otrzymywać leczenie typowe - PEG-IFN i rybawiryne. Pacjenci zakażeni HCV z PChN w III, IV i V okresie, przed dializami, mogą być leczeni interferonem pegylowanym w monoterapii, z uwzględnieniem dostosowania dawki leku do czynności nerek. U chorych hemodializowanych zalecane jest stosowanie interferonu klasycznego (dawka modyfikowana) w monoterapii (8,9). SVR w tej grupie chorych jest nieoczekiwanie wyższy niż u osób niedializowanych i wynosi około 30%. Chorzy dializowani mają jednak mniejszą tolerancję działań ubocznych interferonu (7). Poza objawami rzekomogrypowymi często pojawiają się objawy ze strony układu nerwowego i przewodu pokarmowego. U około 20% pacjentów dializowanych leczenie interferonem musi być przerwane z powodu działań niepożądanych. Ryzyko stosowania interferonu (i ewentualnie rybawiryny) warto podejmować u osób, które mają dobre rokowanie co do spodziewanego okresu przeżycia i mogą być w przyszłości kwalifikowane do przeszczepu nerki (1,8,9).

Leczenie przeciwwirusowe jest skuteczne długofalowo, jeżeli prowadzi do SVR. Efekt ten utrzymuje się w większości przypadków także po przeszczepie nerki (4,8,9). Pacjenci powinni być leczeni interferonem przed przeszczepieniem nerki, gdyż lek ten znacząco zwiększa ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu (10). Leczenie zakażenia HCV u chorych po przeszczepie nerki jest uzasadnione w przypadku stanów,

które są bardziej niebezpieczne niż potencjalna utrata przeszczepionej nerki (np. włókniejące cholestazy zapalenie wątroby wywołane przez HCV).

Każdy przypadek wymaga osobnego rozpatrzenia i ostrożnej kwalifikacji do terapii. Należy rozważyć możliwą do osiągnięcia korzyść – szansę eradykacji zakażenia HCV oraz ryzyko dla pacjenta. Czynniki takie jak wiek i stan ogólny chorego, oczekiwana długość życia, planowane leczenie transplantacyjne powinny być brane pod uwagę przy kwalifikacji do leczenia – zarówno przeciwwirusowego, jak też immunosupresyjnego i objawowego (11). Szczególnej rozważki wymaga także odpowiedź na pytanie, czy nefropatia u danego pacjenta jest wywołana przez zakażenie HCV, czy też zakażenie ma charakter wtórny. W warunkach polskich poważny problem stanowi również dostęp do leków i ich koszt.

## PIŚMIENNICTWO

1. Zigneo AL, Ferri C, Pileri SA i wsp. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection: a general overview and guidelines for a clinical approach. *Digestive and Liver Disease* 2007; 39: 2-17.
2. Ferri C, Giuggioli D, Cazzato M i wsp. HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: an update on its etiopathogenesis and therapeutic strategies. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S78-84.
3. Monti G, Saccardo F. Emergency in cryoglobulinemic syndrome: what to do?. *Digestive and Liver Disease* 2007; 39 (Suppl.1): 112-115.
4. Martin P, Fabrizi F. Hepatitis C virus and kidney disease. *J Hepatol*, 2008; 49: 613-24.
5. Coccoli p, Esposito P, Cianciaruso B i wsp. Hepatitis C and kidney disease. *Digestive and Liver Disease* 2007; 39 (Suppl.1): 83-85.
6. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D i wsp. Rituximab as a therapeutic tool in severe mixed cryoglobulinemia. *Clin Rev Allerg Immunol* 2008; 34: 111-17.
7. Espinoza M, Rodrigues M, Martin-Malo A i wsp. Interferon therapy in hemodialysis patients with chronic hepatitis C virus infection induces a high rate of long term sustained virological and biochemical response. *Clin Nephrol* 2001; 55: 220-26.
8. Barclay L. Guidelines for hepatitis C in chronic kidney disease issued. *Medscape Medical News* 2008. National Kidneys Foundation 2008 Spring Clinical Meetings
9. Bunnapradist S, Fabrizi F, Martin P. Treatment of HCV infection in patients with renal failure. *Current Hepatitis Reports* 2006; 5: 101-7.
10. Durlik M, Cianciara J, Rutkowski B i wsp. Zalecenia postępowania profilaktycznego i leczniczego w zakażeniach wirusami zapalenia wątroby typu B i C u pacjentów z przewlekłymi chorobami nerek. Warszawa 2008.
11. Podlasin RB. Zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C u chorych leczonych powtarzanymi dializami. *Przegl Epidemiol* 2005; 59:541-547.

Otrzymano: 9.10.2008 r.

Zakwalifikowano do druku: 15.01.2009 r.

**Adres do korespondencji:**

Dr n. med. Joanna Jabłońska

Warszawski Uniwersytet Medyczny

Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów

Immunologicznych

ul. Wolska 37, 01-201 Warszawa