

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

Sr. Director: La glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) es la complicación renal más frecuente de la infección por virus de la hepatitis C (VHC)^{1,2}. Su tratamiento se basa en el control de la infección por VHC con interferón alfa y ribavirina¹. Se dan situaciones en las que, por la gravedad de la afección renal, la ineficacia o los efectos secundarios de los tratamientos antivirales, es necesario utilizar glucocorticoides, plasmaféresis e inmunosupresores^{3,4}. El rituximab es un anticuerpo quimérico dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B que se ha utilizado en algunas ocasiones para tratar la GNMP de la crioglobulinemia (CM) asociada al VHC, como alternativa al tratamiento inmunosupresor clásico⁵⁻⁷. Presentamos el resultado del tratamiento con rituximab en una mujer con GNMP asociada al VHC, con intolerancia a la ribavirina y mala respuesta al tratamiento con interferón.

Mujer de 44 años con infección por VHC que presentó poliartritis y púrpura en septiembre de 2005. En la analítica destacaba: creatinina, 0,9 mg/dl; aclaramiento de creatinina (ClCr), 90 ml/min/1,73 m²; factor reumatoide (FR), 114 UI/ml; C3c, 75 mg/dl (valores normales, 90-180 mg/dl); enzimas hepáticas en rango normal; anticuerpos antinucleares, ANCA, crioglobulinas, anticuerpos anticardiolipínicos y anticoagulante lúpico, negativos; carga viral, 700.000 UIARN-VHC/ml; genotipo 1b, microhematuria y proteinuria de 24 h, 700 mg. En octubre de 2005 se inició tratamiento con interferón pegilado (Pegasys® 180 µg/semana) y ribavirina 1.000 mg/día, con desaparición de los síntomas. La proteinuria pasó a 360 mg/24 h. A los 4 meses, el tratamiento se retiró por lesiones cutáneas.

En septiembre de 2006 presentó edema en las extremidades inferiores. En la analítica destacaban: creatinina, 1,7 mg/dl; proteinuria, 7,67 g/24 h; ClCr, 49 ml/min/1,73 m²; microhematuria y carga viral > 700.000 UIARN-VHC/ml. La biopsia renal fue compatible con GNMP. Tras comprobar que la reacción cutánea se debía a la ribavirina, se reinstauró el tratamiento con interferón pegilado. La creatinina pasó a 1,4 mg/dl, la ClCr a 77 ml/min/1,73 m², la carga viral se hizo indetectable, persistía intensa microhematuria y la proteinuria se estabilizó en 3-4 g/24 h. Persistían el edema y la presión arterial elevada a pesar del tratamiento con espironolactona, furosemida, amlodipino, doxazosina y telmisartán. Por ello, en febrero de 2007 se retiró el interferón, y en abril se inició tratamiento con prednisona (1 mg/kg/día) y 6 sesio-

nes de plasmaféresis, sin mejoría. En mayo, la creatinina sérica estaba en 1,7 mg/dl y la ClCr, 34 ml/min/1,73 m². Se añadieron 3 bolos de 500 mg de metilprednisolona y dos dosis de 1 g de rituximab, separadas 15 días. Desde octubre, el control de la presión arterial ha sido bueno y los edemas han desaparecido. En noviembre de 2007 se administraron dos dosis más de rituximab. En la última analítica (febrero de 2008), la creatinina sérica fue 1,5 mg/dl; la ClCr, 45 ml/min/1,73 m², y la proteinuria, 0,31 g/24 h. Persistía la microhematuria. Tenía una carga viral > 700.000 UIARN-VHC/ml, con enzimas hepáticas normales. La dosis de prednisona se había disminuido hasta 12,5 mg/día. La ecografía hepática era normal.

En la GNMP asociada al VHC se detectan crioglobulinas en un 50-70% de los casos¹. En ocasiones, la pequeña y variable concentración de crioglobulinas y la necesidad de extraer y conservar la muestra a 37 °C dificultan su detección⁸. En nuestra paciente, el FR elevado y la disminución del complemento indican la afección, aunque las determinaciones fueron repetidamente negativas. El tratamiento de la GNMP asociada a VHC no está bien establecido^{1,3,4}. Por ello, creemos que esta experiencia se añade a la publicada por otros autores que consideran que el rituximab es una alternativa a la ciclofosfamida en pacientes con GNMP por VHC^{4,6,7}. Hemos utilizado la dosis aprobada para artritis reumatoide. En cuanto a seguridad, el aumento de la carga viral detectado no parece influir en la función hepática, tal y como han comunicado otros autores^{5,9}.

José Ivorra Cortés^a, José Luis Gorritz^b, María Dolores Antón Conejero^c e Inmaculada Chalmeta Bermejo^a

^aSección de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España.

^bServicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España.

^cSección de Digestivo. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia. España.

Bibliografía

1. Meyers CM, Seeff LB, Stehman-Breen CO, Hoofnagle JH. Hepatitis C and renal disease: An update. *Am J Kidney Dis.* 2003;42:631-57.
2. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, Cazzato M, Longombardo G, Antonelli A, et al. Mixed cryoglobulinaemia: Demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2004;33:355-74.
3. Ramos-Casals M, Trejo O, García-Carrasco M, Font J. Therapeutic management of extrahepatic manifestations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Rheumatology.* 2003;42:818-28.
4. Kamar N, Rostaing L, Arlic R. Treatment of hepatitis C-virus-related glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2006;69:436-9.
5. Zaja F, De Vita S, Mazzaro C, Sacco S, Damiani D, De Marchi G, et al. Efficacy and safety of rituximab in type II mixed cryoglobulinemia. *Blood.* 2003;101:3827-34.
6. Rocatello D, Baldovino S, Rossi D, Mansouiri M, Naretto C, Gennaro M, et al. Long-term effects of anti-CD20 monoclonal antibody treatment of cryoglobulinaemic glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:3054-61.
7. Quartuccio L, Soardo G, Romano G, Zaja F, Scott CA, De Marchi G, et al. Rituximab treatment for glomerulonephritis in HCV-associated mixed cryoglobulinaemia: efficacy and safety in the absence of steroids. *Rheumatology.* 2006;45:842-6.
8. Ferri C, Zignego AL, Pieri SA. Cryoglobulins. *J Clin Pathol.* 2002;55:4-13.
9. Sansono D, De Re V, Lauletta G, Tucci FA, Boiocchi M, Dammacco F. Monoclonal antibody treatment of mixed cryoglobulinemia resistant to interferon with an anti-CD20. *Blood.* 2003;101:3818-26.