

گزارش موردی Case Report

سندرم نفروتیک در بیمار مبتلا به هپاتیت C

دکتر ملیحه چرخچیان* دکتر سپیده حق‌آزلی**

Nephrotic syndrome in a patient with hepatitis C infection

M Charkhchian ❖ S Hagazali

دریافت: ۸۵/۱۲/۳ پذیرش: ۸۶/۱۰/۲۵

*Abstract

The association between chronic hepatitis C infection (HCV) and glomerular disease has been established. Three principal types of renal diseases including mixed cryoglobulinemia, membranoproliferative glomerulonephritis, and membranous nephropathy are recognized. The majority of patients with HCV-associated renal complications have evidence of liver disease as reflected by elevated plasma aminotransferase concentration. There are some reports demonstrating a beneficial response to combination therapy with interferon and ribavirin in these patients. This report presents a HCV+ patient with chronic hepatitis and nephrotic syndrome. The patient was treated with antiviral drugs for 12 months. The response to therapy was accompanied with disappearance of HCV RNA from the plasma and proteinuria.

Keywords: Nephrotic Syndrome, Hepatitis C Viruses, Proteinuria, Interferon Alfa, Liver Diseases, Kidney Diseases

*چکیده

ارتباط بین ویروس هپاتیت C و درگیری گلوبولار کلیه اثبات شده است. سه نوع اصلی درگیری کلیوی در بیماران مبتلا به هپاتیت C عبارت‌اند از: کرایوگلوبولینمی مختلط، گلوبومونونفریت مامبرانوپرولیفراتیو و نفروپاتی مامبرانوس. اغلب بیماران مبتلا به درگیری کلیوی ناشی هپاتیت C شواهدی از بیماری کبدی شامل افزایش ترانس آمینازها را نشان می‌دهند. برخی از مطالعه‌ها اثرات مفید درمان با اینترفرون آلفا و ریباویرین را در این بیماران نشان داده‌اند. در این گزارش، بیماری با نتیجه HCV Ab مثبت و سندرم نفروتیک معرفی می‌شود. وی ۱۲ ماه تحت درمان با اینترفرون آلفا قرار گرفت و پاسخ به درمان با ناپدید شدن ویرمی و از بین رفتن پروتئینوری مشخص شد.

کلیدواژه‌ها: سندرم نفروتیک، ویروس هپاتیت C، پروتئینوری، اینترفرون آلفا، بیماری‌های کلیه، بیماری‌های کبد

* استادیار فوق تخصص کلیه دانشگاه علوم پزشکی قزوین

** استادیار فوق تخصص گوارش دانشگاه علوم پزشکی قزوین

آدرس مکاتبه: قزوین، خیابان بوعلی، مرکز آموزشی-درمانی بوعلی سینا، بخش داخلی، تلفن ۳۳۲۶۰۳۱-۲

*** مقدمه:**

گرم در دسی لیتر (حداقل ۴)، سدیمان خون = ۳۵، آزمون‌های کارکرد تیروئیدی = طبیعی. در آزمایش ادرار +۴ پروتئین بدون هماتوری و پیوری دیده شد. پروتئین ادرار ۲۴ ساعته حدود ۶۶۰۰ میلی گرم در روز (حداکثر ۱۵۰) بود. آسپارات آمینوترانسفراز (AST) = ۵۷ واحد (حداکثر ۳۱)، آلانین آمینوترانسفراز (ALT) = ۵۷ واحد (حداکثر ۳۱)، آلکالین فسفاتاز = ۱۶۵ واحد (حداکثر ۳۰۶) و گاماگلوتامیل ترانسفراز = ۶۹ واحد بین‌المللی در لیتر (حداکثر ۳۰) بودند. جزء سوم کمپلمان (C₃) طبیعی و جزء چهارم (C₄) کمی پایین‌تر از طبیعی بودند. آنتی‌بادی‌های ضد هسته (ANA) ضد زنجیره DNA (anti dsDNA) و ضد سیتوپلاسم نوتروفیل (ANCA: C,P)، منفی بودند. کمپلکس ایمنی در گردش ۲/۵ برابر طبیعی و کرایوگلوبولین سرم منفی بودند. آنتی‌ژن هپاتیت B (HBS Ag) منفی، ولی آنتی‌بادی بر ضد ویروس هپاتیت C (HCV Ab) با روش الیزا مثبت و HCV RNA با روش واکنش زنجیره پلیمرز (PCR)، مثبت بودند.

سونوگرافی کبد و کلیه‌ها و اکوی قلب طبیعی بودند. نمونه‌برداری از کلیه و کبد به دلیل عدم رضایت بیمار انجام نشد. بیمار تحت درمان با استاتین و انالاپریل قرار گرفت، ولی به دلیل عارضه جانبی سرفه لوزارتن جای‌گزین انالاپریل شد. بیمار پذیرش کافی جهت مصرف دارو نداشت، لذا پس از ۸ ماه با رضایت وی نمونه‌برداری از کبد انجام شد که جواب آن به قرار زیر بود:

Knodell HAI: Score=13, Grading=10 (A=1, B=4, C=2, D=3), Staging=3

ژنوتیپ ویروس 1a گزارش شد. راه آلودگی در بیمار به طور دقیق مشخص نبود، ولی سابقه تزریق خون حدود ۱۵ سال قبل حین زایمان را ذکر می‌کرد.

بیمار تحت درمان با داروی ضد ویروس (اینترفرون آلفا و ریباویرین) قرار گرفت.

پس از ۳ ماه پاسخ به درمان با طبیعی شدن میزان ترانس آمینازها و دفع ادراری پروتئین مشخص شد (ALT=۱۶، AST=۱۷)، دفع پروتئین ۲۴

ویروس هپاتیت C (HCV) یک ویروس RNA دار از خانواده فلاوی ویریداست که در سال ۱۹۸۹ در آمریکا کشف شد و انتقال آن از راه غیردهانی است. حدود ۱۷۰ تا ۲۰۰ میلیون نفر در جهان به این ویروس آلوده هستند.^(۱) این ویروس به عوارض کبدی و خارج کبدی منجر می‌شود. از جمله تظاهرات خارج کبدی آن گلوپولونفریت ناشی از رسوب کمپلکس ایمنی متشکل از HCV RNA و آنتی‌بادی HCV در کلیه است.^(۲) در این موارد درمان ضد ویروس با اینترفرون باعث کاهش ویرمی و بهبود علائم می‌شود، اگرچه پاسخ طولانی مدت به این درمان غیرمعمول است.^(۳)

*** معرفی بیمار:**

بیمار خانم ۴۰ ساله‌ای بود که در سال ۱۳۸۳ با تشخیص سندرم نفروتیک به درمانگاه کلیه بیمارستان بوعلی سینای قزوین مراجعه نمود. طی سال قبل در آزمایش‌های بیمار دفع پروتئین در ادرار وجود داشته و در دوره کوتاهی تحت درمان با دیورتیک (اسپیرونولاکتون) قرار گرفته بود. وی سابقه دیابت، پرفشاری خون، ضایعه‌های جلدی-مخاطی و مفصلی نداشت و از علائم عمومی تنها احساس کوفتگی را ذکر می‌کرد. در بررسی سوابق فامیلی او نیز نکته مثبتی یافت نشد. نکات مثبت در معاینه عبارت بودند از: وزن ۱۱۲ کیلوگرم (چاقی مفرط و BMI>۴۰)، ورم گوده‌گذار در ساق پا و فشار خون ۱۱۰/۷۰ میلی‌متر جیوه.

بیمار بستری و آزمایش‌های زیر برای وی درخواست شد که نتایج آن عبارت بود از:

هموگلوبین = ۱۳/۵ گرم در دسی لیتر، گلبول‌های سفید خون = ۵۵۰۰ در میکرولیتر، پلاکت = ۲۶۰۰۰۰ در میکرولیتر، نیتروژن اوره خون = ۲۰ میلی‌گرم در دسی لیتر، کراتینین پلاسما = ۰/۹۵ میلی‌گرم در دسی لیتر، کلسترول = ۳۰۴ میلی‌گرم در دسی لیتر (حداکثر ۲۰۰)، تری‌گلیسرید = ۲۲۵ میلی‌گرم در دسی لیتر (حداکثر = ۲۰۰)، آلبومین سرم = ۲/۸

تظاهرات خونی (کرایوگلوبولینمی مختلط و لنفوم)، تظاهرات کلیوی، بیماری‌های پوستی (پورفیری و لیکن پلان)، دیابت شیرین، بیماری‌های خودایمنی (تیروئیدیت) و تظاهرات متفرقه (یوئیت، میوکاردیت، نوروپاتی، سندرم سیکا و اتوآنتی‌بادی مثبت).^(۳) تظاهرات کلیوی شایع گلومرولونفریت ممبرانو پرولیفراتیو (MPGN) با یا بدون کرایوگلوبولینمی مختلط (MC) و گلومرولونفریت ممبرانوس (MGN) هستند. MPGN اغلب از نوع یک است، ولی در موارد نادر نوع سه نیز دیده شده است. تظاهرات کلیوی نادرتر آن گلومرولونفریت منتشر و آگزوداتیو، التهاب عروقی، گلومرولوپاتی فیبریلاری و ایمونوتاکتوئید است.^(۴)

اغلب بیماران مبتلا به عوارض کلیوی شواهدی از بیماری کبدی نیز دارند. البته در برخی موارد سطوح ترانس آمینازها طبیعی است و سابقه هپاتیت حاد اغلب وجود ندارد. پاتوژنز نفروپاتی ناشی از HCV رسوب کمپلکس ایمنی است و پروتئین‌های مخصوص HCV از ضایعه‌های گلومرولی جدا شده است. همچنین ناپدید شدن ویرمی در پاسخ به اینترفرون با کاهش دفع پروتئین همراه است و برعکس.^(۴)

MC مرتبط با ویروس هپاتیت C ممکن است با واسکولیت عمومی شامل علائم عمومی و غیراختصاصی، پورپورای قابل لمس، نوروپاتی محیطی و کاهش کمپلمان همراه باشد. علائم کلیوی آن هماتوری، دفع پروتئین (اغلب در حد سندرم نفروتیک) و نارسایی کلیوی است. یافته آسیب‌شناختی آن شبیه به MPGN اولیه است؛ با این تفاوت که ترومبوس داخل رگی در میکروسکوپ نوری و رسوب الکترون دانس شبیه به اثر انگشت در میکروسکوپ الکترونی دیده می‌شود. قبل از پیدایش آزمون‌های سرولوژیک HCV، کرایوگلوبولینمی مختلط را اولیه در نظر می‌گرفتند. در حالی که اغلب این بیماران ردپایی از عفونت با این ویروس را نشان می‌دهند.^(۵) MPGN ناشی از HCV اغلب با MC همراه است.^(۴) نفروپاتی ممبرانوس ناشی از آن نادر است و بیماران مبتلا

ساعته=۱۳۱، کراتینین سرم=۰/۹). پس از ۶ ماه از شروع درمان، HCV RNA با روش PCR منفی گزارش شد. سایر آزمایش‌ها به شرح زیر بود:
دفع پروتئین ۲۴ساعته=۲۴ میلی‌گرم، هموگلوبین=۱۰/۶ و پلاکت=۱۴۰۰۰۰.

درمان با اینترفرون و ریبویرین به مدت یک سال ادامه یافت. یک ماه پس از خاتمه درمان، HCV RNA با روش PCR مثبت شد و پروتئین ادرار ۲۴ ساعتی ۹۰۰ میلی‌گرم و کراتینین سرم ۱/۱ گزارش شد. با توجه به عود پروتئینوری به بیمار توصیه شد که نمونه‌برداری از کلیه انجام شود که پس از چند ماه با رضایت بیمار انجام شد و نمونه‌ها با میکروسکوپ نوری، الکترونی و ایمونوفلورسانس بررسی شدند و گلومرولونفریت ممبرانوس در نمونه‌ها گزارش شد. بنابراین درمان با اینترفرون توصیه شد.

* بحث و نتیجه‌گیری:

اگرچه در این بیمار پیش از شروع درمان موفق، نمونه‌برداری از کلیه انجام نشد و پس از انجام آن نیز ردپای ویروس در بافت بررسی نگردید، ولی پاسخ به درمان ضدویروسی به صورت کاهش چشمگیر دفع پروتئین متعاقب پاک شدن ویرمی، مطرح کننده درگیری کلیوی ثانوی به ویروس بود. اگرچه بیمار از بلوک کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین استفاده می‌کرد، ولی به نظر نمی‌رسد بهبود دفع پروتئین در وی به دلیل مصرف این دارو باشد؛ زیرا این دارو را قبل از اینترفرون نیز با دوز کم و نامرتب مصرف می‌کرد و از همه مهم‌تر این که با بهبود ویرمی، دفع پروتئین وی کاهش یافت و با عود ویرمی دفع پروتئین وی نیز عود کرد.

تظاهرات ویروس هپاتیت C کبدی و خارج کبدی هستند. عوارض کبدی آن شامل هپاتیت حاد و مزمن، سیروز و کارسینوم هپاتوسلولر است. تظاهرات خارج کبدی آن عبارت‌اند از:

دستورالعمل درمانی در گلوبولونفریت‌های ثانویه به ویروس نسبت به انواع اولیه آن متفاوت است.

* مراجع:

1. Sherlock SH, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 11th ed. UK: Blackwell; 2002. 305
2. Pawlotsky JM, Ben Yahia M, Andre C, et al. Immunologic disorders in C virus chronic active hepatitis: A prospective case-control study. *Hepatology* 1994 Apr; 19(4): 841-8
3. Misiani R, Bellavita P, Fenili D, et al. Interferonalfa-2a therapy in cryoglobulinemia associated with hepatitis C virus. *N Engl J Med* 1994 Mar; 330(11): 751-6
4. Brenner B. The kidney. 17th ed. USA: WB Saunders Co; 2005. 1443-4 [vol. 2]
5. Angello V, Chung RT, Kaplan LM. A role for hepatitis C virus in type II cryoglobulinemia. *N Engl J Med* 1992 Nov; 327(21): 1490-5
6. Stehman-Breen C, Alpers CE, Couer WG, et al. Hepatitis C virus-associated membranous glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1995 Sep; 44(3): 141-7
7. Cruzado JM, Gil-Vernet S, Ercilla G, et al. Hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis in renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 1996 Nov; 7(11): 2469-75
8. Sabry AA, Sobh MA, Sheaashaa HA, et al. Effect of combination therapy (ribavirin and interferon) in HCV - related glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002 Nov; 17(11): 1924-30
9. Quigg RJ, Brathwaite M, Gardner DF, et al. Successful cyclophosphamide treatment of cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis

به آن با دفع پروتئین درحد سندرم نفروتیک، کمپلمان طبیعی بدون وجود عامل روماتوئید و کرایوگلوبولین مراجعه می‌کنند.^(۶) نکته جالب توجه احتمال عود گلوبولونفریت در افراد مبتلا به هیپاتیت C پس از پیوند کلیه است.^(۷)

اینترفرون آلفا برای درمان تظاهرات خارج کبدی HCV مثل گلوبولونفریت و کرایوگلوبولینمی استفاده می‌شود.^(۳)

میزان بهبود واسکولیت، دفع پروتئین و گاهی کاهش کراتینین سرم و تیترا ویروس پس از یک سال درمان با این دارو ۵۰ تا ۶۰ درصد است. اگرچه در برخی موارد قطع درمان با عود ویرمی و علائم کلیوی همراه است. مطالعه‌ها پیشنهاد می‌کنند که تأثیر این دارو با فعالیت ضد ویروسی آن ارتباط مستقیمی دارد.^(۴) درمان ترکیبی اینترفرون با ریباویرین به بهبود متغیرهای بیوشیمیایی در بیماری‌های کلیوی منجر شده است. لازم به ذکر است که مصرف ریباویرین در بیماران با نارسایی کلیوی محدودیت دارد.^(۸) سیکلوفسفاماید با موفقیت در درمان گلوبولونفریت ناشی از HCV استفاده شده است.^(۹) فلودارابین نیز به کاهش دفع پروتئین مرتبط با کرایوگلوبولینمی ناشی از HCV منجر شده است.^(۱۰) داروی دیگری که به صورت آزمایشی استفاده شده، ریتوکسی ماپ (آنتی‌بادی ضد CD20) است.^(۱۱)

نکته قابل توجه این که اینترفرون در برخی بیماران دچار نفروپاتی یا بدون عفونت HCV می‌تواند به ایجاد، تشدید یا تخفیف بیماری گلوبولونفریتی منجر شود.^(۱۲) پی‌گیری درمان با اینترفرون شامل پایش شمارش کامل خون، آزمون‌های کارکرد کبدی و تیروئیدی و در مورد ریباویرین مراقبت از نظر همولیز است.

از آنجا که درگیری کلیوی با ویروس هیپاتیت C دیده شده است، بررسی نشان‌گرهای ویروسی به خصوص در سه نوع درگیری کلیوی شایع ذکر شده با این ویروس توصیه می‌شود. در موارد مشکوک نیز بررسی ردپای عفونت با HCV در بافت کلیوی توصیه می‌شود؛ زیرا

C virus infection. Am J Kidney Dis 1995
May; 25(5): 798-800

10. Rosenstock JL, Stern L, Sherman WH, et
al. Fludarabine treatment of cryoglobulinemic
glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 2002
Sep; 40(3):644-8

11. Roccatello D, Baldovino S, Rossi D, et al.

Long-term effects of anti - CD20 monoclonal
antibody treatment of cryoglobulinemic
glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant
2004 Dec; 19(12): 3054-61

12. Cattran DC. Interferon therapy: a double-
edged sword? Am J Kidney Dis 1999 Jun;
33(6): 1174-6