

Kronik Hepatit B Virus Enfeksiyonu-Membranoproliferatif Glomerulonefrit Birlikteliğinde Alfa İnterferon Tedavisi

Dr. A.K. GÜRBÜZ, Dr. K. DAĞALP, Dr. M. GÜLŞEN,
Dr. N. KARAEREN, Dr. A. YILMAZ, Dr. A. ALPER

Özet: Hepatit B virus (HBV) enfeksiyonu vücutta immunomodülatör etkileriyle çeşitli glomerulonefrit tablolarına sebep olabilmektedir. Burada kronik HBV enfeksiyonu zemininde gelişen bir membranoproliferatif glomerulonefrit (MPGN) vakasında alfa-interferon 2a (Roferon A) tedavisiyle sağlanan ve literatürde daha önce rapor edilmemiş bir glomerulopati remisyonu takdim ediyoruz.

Summary: ALPHA-INTERFERON THERAPY IN CHRONIC HEPATITIS B VIRUS INFECTION WITH MEMBRANOPROLIFERATIVE GLOMERULONEPHRITIS. A Case Report

Hepatitis B virus (HBV) infection can cause several forms of renal glomerulonephritis via immunomodulator effects. We describe the first report of remission of membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) in a patient with chronic HBV infection with alpha-interferon 2a (Roferon A).

Anahtar Kelimeler: Hepatit B virus enfeksiyonu, membranoproliferatif glomerulonefrit, alfa-interferon.

Key Words: Hepatitis B virus infection, membranoproliferative glomerulonephritis, alpha-Interferon.

İnsan vücudunda gelişen transient viral enfeksiyonlar sırasında kısa süreli proteinüri ve hatta akut nefrit tabloları gelişebildiği bilinmektedir. Geçtiğimiz son yirmibeş yıl içerisindeki gözlemlerimiz hepatit B virus (HBV) enfeksiyonunun serum sickness-like syndrome, poliarteritis nodosa, membranöz glomerulonefrit (MGN) ve membrano proliferatif glomerulonefrit (MPGN) gibi muhtelif immünolojik sendromlarla birlikte seyredebileceğini göstermiştir.

Kronik HBV enfeksiyonu ile seyreden glomerulonefritler (GN) örnek olmak üzere şimdiye dek MGN(1-4), MPGN (5-9), minimal change nephropathy ve mezangial proliferatif GN tabloları tarif edilmiş bulunmaktadır(1,10). Muhtelif çalışmalar gerek erişkin (6) ve gerekse çocuk(3-8) yaştaki MPGN'li vakalarda anlamlı derecede artmış bir HBsAg taşıyıcılığından söz etmiş olup bu oran erişkinlerde %66(6), çocuklarda ise %87,5(8) gibi yüksek rakamlara erişebilmiştir. HBV enfeksiyonuna eşlik eden glomerulopatinin HBV antijenlerinin vücutta bunlara karşı gelişen antikörlerle birleşerek oluşturduğu do-

laşan immün komplekslerin (İK) böbrek dokusundaki presipitasyonu ile oluştuğu düşünülmektedir.

HBV enfeksiyonu zemininde gelişen glomerulopatilerin tedavisinde vücutta devam eden viral replikasyonun ve buna paralel olarak konak tarafından sağlanan antikör üretiminin durdurulması yoluyla sağlanan İK eradikasyonu radikal bir yöntem olarak düşünülmüştür. Esasen HBV enfeksiyonu ile seyreden MGN'li vakalarda spontan serokonversiyonu takip ederek ortaya çıkan nefrotik sendrom remisyonunda bu şekildeki düşünce tarzını tamamıyla desteklemektedir (11-13). Literatürde kısıtlı sayıda MGN'li vakada HBV enfeksiyonunun anti-viral tedavi ile baskılanmasını takip ederek ortaya çıkan proteinüri remisyonu bildirilmiş olup(14-18), kronik HBV enfeksiyonlu MPGN vakalarında denenen anti-viral tedaviyi rapor eden tek çalışma mevcuttur (16). Bu raporda bir vakada alfa-interferonla (alfa-IFN) anti-viral tedaviye cevap alınmadığı ve nefrotik sendromda da düzelme sağlanmadığı bildirilmiştir. Biz burada HBV enfeksiyonuna sekonder sirotik bir vakada alfa-IFN 2a(Roferon-A) tedavisi ile sağlanan sero-

konversiyonu takip ederek gelişen bir MPGN remisyonu rapor ediyoruz.

VAKA ÖZETİ

35 yaşında sirotik bayan hasta ani ascite gelişimi nedeniyle Ekim 1992 tarihinde hospitalize edildi. Anamnezinden sekiz yıl önce uterin atoni sebebiyle 8-10 ünit kan tranfüzyonu yapıldığı, beş yıl önce transaminaz yüksekliği ve HBsAg (+) liği saptandığı öğrenildi. Son üç yıl içerisinde üç kez tekrarlanan karaciğer iğne biyopsilerinin sonucu sırayla "kronik aktif hepatit", "kronik aktif hepatit-presirotik değişiklikler" ve "aktif siroz" şeklinde idi.

Fizik muayenede vital bulgular normal olup gode bırakan bilateral pretibial ödem (+++/+++) tense ascite ve sirozun periferik bulguları mevcuttu. Bu dönemde yapılan tetkiklerde HBsAg (+), HBeAg (-), HBeAb (+), HBV-DNA (-) olarak saptandı. Ayrıca anti-HCV (-), anti-HDV (-), HDV-Ag (-), ANA (-), AMA (-) idi.

İdrarda makroskopik hematüri, persistent proteinüri saptanması üzerine 24 saatlik idrarda protein miktarı ölçüldü. 2,0 gr/gün seviyesinde bulundu. Serum albumini 2,0 gr%, BUN (kan üre azotu) 80 mg%, kreatinin 3,0 mg% saptandı. Kan lipid düzeyleri normaldi. İmmün elektroforezde IgA: % 835 mg(90-450), IgM: %530 mg(60-280), IgG: %2010 (800-1800) düzeyinde tesbit edildi. C₃: 20 mg (55-120), C₄: 12,4 mg (20-55) idi. Böbrek biyopsisi ile MPGN teşhisi konması üzerine Aralık 1992'de Cyclosporin-A (Cyc-A) 2x100 mg. po. başlandı. Cyc-A ile proteinüri 400 mg/24 saat düzeyine kadar azaldı. Ocak 1993'teki kontrolde HBeAg (+), HBV-DNA (+) bulunması üzerine Cyc-A kesilmeksizin alfa-IFN 2a(Roferon-A) tedavisi 3x9 mü/hafta dozunda başlatıldı. Proteinüride Cyc-A ile sağlanan anlamlı azalmaya karşın tekrarlanan kan tetkiklerinde böbrek fonksiyonlarındaki bozukluğun artmış olduğu tesbit edildi. (BUN: 120 mg%, kreatinin 3.9 mg%). Glomerül filtrasyon hızı (GFR) bu dönemde 24 ml/dak seviyesinde saptandı.

Alfa-IFN tedavisi başlangıcından altı hafta sonra Cyc-A tedavisi devam ederken yapılan serolojik kontrolde antiviral tedavi ile serokonversiyon sağlanmış olduğu tesbit edildi (HBeAg (-), HBeAb (+), HBV-DNA (-)). Cyc-A gerek ciddi ve tolere edilemeyen yan etkileri (bulantı, kusma, nötropeni) gerekse proteinüri dışındaki böbrek

fonsiyonlarında bir düzelme sağlayamamış olmasından ötürü serokonversiyondan sonraki ilk haftanın bitiminde kesildi. Bunu takiben proteinüri tekrar 2 gr/24 saat düzeyine yükseldi.

Serokonversiyondan sonraki bir aylık dönemin bitiminden itibaren hastanın BUN, kreatinin, GFR ve 24 saatlik idrarda protein değerlerinde giderek artan düzelmeler tesbit edildi. Serokonversiyondan iki ay sonraki (Mayıs 1993) renal fonksiyonlar; BUN: 35 mg%, kreatinin: 0.8 mg%, GFR: 75 ml/dak ve proteinüri: 30 mg/24 saat şeklindeydi. Alfa-IFN 2a tedavisinin yan etkisi olarak halsizlik, adele ağrıları, iştah azalması, saç dökülmesi ve konsantrasyon güçlüğü ile karşılaşıldı. Hastamız şu an tedavi protokolünün 20. haftasında halen 3 müx3/hafta dozunda alfa-IFN 2a kullanmaktadır.

TARTIŞMA

Kronik HBV enfeksiyonu zemininde gelişen MPGN vakaları sıklıkla nefrotik sendrom ve mikrohematüri ile seyrederek. Bir seride vakaların % 45'inde hipertansiyon, %20'sinde ise renal yetmezlik bildirilmiştir (6). HBsAg ve anti-HBc genellikle serumda tesbit edilebilir seviyelerde mevcuttur (8,19). Kronik HBV enfeksiyonlu MGN vakalarında olduğu gibi pek çok hasta başvuru anında anormal karaciğer fonksiyon testlerinin (karaciğer transaminazları) mevcudiyetine rağmen klinik hepatit öyküsüne sahip değildir(6). Karaciğer histolojisi sıklıkla kronik aktif yahut persistent hepatit(5,6,9) ve seyrek olarak siroz (6) tablosu gösterir. Serum kompleman seviyeleri (C3, C4) sıklıkla düşük olarak bulunur(5,6) ve sistemik sirkülasyonda dolaşan immün kompleksler mevcut olabilir (7).

HBeAg-HBsAg'nin birlikte(9,11,20) yahut sadece HBeAg'nin (12,13,21) spontan klerensinin MGN'li vakalarda proteinüri azalmasına neden olduğu fark edilerek HBV enfeksiyonuyla birlikte seyreden kısıtlı sayıda MGN'li vakada antiviral tedavi ile viral replikasyonun durdurulması cihetine gidilmiştir (14-18). Alfa-IFN'la tedavi edilen 6 hastada HBeAg klerensi ile sağlanan viral enfeksiyonun süpresyonu MGN tablosunda tam yada kısmi remisyona neden olmuştur (14,16,17). Ayrıca kısa süreli kortikoterapinin peşine uygulanan 6 haftalık adenine arabinoside monophosphate tedavisinde yine viral eradikasyonla birlikte MGN tablosunda tam remisyon sağladığı rapor edilmiştir(18).

MGN tedavisinde umut vadeden bu sonuçlara rağmen anti-viral ajanlarla viral replikasyonun baskılanması hususunda tereddüt yaratan tecrübelerde mevcuttur. Örneğin spontan olarak anti-HBe(12,22) yahut anti-HBs(12) gelişen vakalarda persistent proteinüri devam edebildiği gibi, HBeAg(12,23) yahut HBsAg(12,21) pozitif vakalarda da spontan MGN remisyonu gelişebilmiştir. Ancak bu noktada MGN'li vakalarda bildirilmiş % 30-60 oranındaki spontan remisyon ihtimalinin(1,2,11,21) viral marker'larda değişiklik olmaksızın gelişen MGN remisyonunu açıklayabileceğine hususunu gözden kaçırmamak gerekir. HBeAg (+) MGN'li vakalarda (24,25) yahut HBeAg nin anti-viral tedaviyle eradike edilemediği bir vakada(15) alfa-IFN'la sağlanan proteinüri remisyonu glomerulopatinin etyolojisinde viral replikasyon dışındaki faktörlerinde rol oynayabileceği yahut glomerulopati remisyonunda IFN'un serokonversiyondan başka immünomodülatör etkilerinin de söz konusu olabileceğine işaret etmektedir.

MGN'le ilgili durum buraya dek özetlediğimiz şekilde olup literatürde HBV enfeksiyonu zemininde gelişmiş MPGN ve diğer glomerulopatilerin tedavilerine ışık tutacak yeterli çalışma mevcut değildir. Sadece MPGN'li bir vakada alfa-IFN tedavisi denenmiş ancak gerek virus replikasyonunda süpresyon gerekse proteinüride ciddi bir azalma sağlanamamıştır(16). Burada rapor ettiğimiz vaka spontan remisyon ihtimali saklı kalmak kaydı ile İngilizce literatürde, anti-viral tedavi (alfa-IFN 2a) uygulanarak tam remisyon sağlanmış ilk HBV enfeksiyonlu MPGN vakasıdır.

Bu vakada serokonversiyonla sağlanan böbrek fonksiyonlardaki iyileşme sadece proteinürideki remisyonla kalmayıp BUN, kreatinin GFR değerleride normal seviyelere erişmiştir. Esasen Cyc-A uygulamasıyla da proteinüride önemli bir azalma sağlanmış ancak diğer böbrek fonksiyonlarında düzelmeye teğmin edilememiştir. Ayrıca bu tedavi kesildikten sonraki dönemde proteinürinin eski seviyesine erişmesi Cyc-A tedavisi sırasındaki proteinüri azalmasının spontan olmadığına işaret etmektedir.

Steroid ve/veya sitotoksik tedavinin HBV enfeksiyonunda viral replikasyonu artırdığı bilinmekte olup(26,27) bu tip tedavinin HBsAb (+) olduğu bilinen vakalarda dahi tekrar HBsAg (+)'liğine sebep olabildiği(27) rapor edilmiştir. Vakamızda

Cyc-A tedavisi başlangıcından kısa bir süre sonra ortaya çıkan HBeAg (+)'liği bu bilgilerle uyum göstermektedir. Alfa-IFN tedavisinin sir-küle eden IK'lerle ortaya çıkan hastalıkların tedavisinde faydalı olabildiği tesbiti yanında, esasen immünosupresif tedavinin komplikasyonu olarak gelişen viral replikasyon artışını baskılamak amacıyla başlattığımız anti-viral tedavi bizce iki hususta önem arz etmektedir.

Bunlardan ilki Cyc-A (immünosüpresif) ve alfa-IFN (immünostimülan) gibi zıt immünolojik etkilere sahip iki ilacın aynı anda kullanılabiliş olmasıdır. İkinci ve daha önemli nokta ise alfa-IFN 2a'nın devam eden immünosupresif tedaviye rağmen serokonversiyon sağlayabilmesidir. Immünosüpresif tedaviyle birlikte alfa-IFN uygulanmasına örnek teşkil eden tek çalışma son zamanlarda Van Thiel ve arkadaşlarınca rapor edilmiş olup viral etyolojili karaciğer hastalarında post-transplant periyotta uygulanan immünosupresyonun yarattığı viral aktivasyon alfa-IFN ile baskılanmaya çalışılmıştır. Bu raporda vakaların %60'ında tam ve kısmi remisyon sağlandığı bildirilmiştir(28). Vakamızda uyguladığımız tedavi şekli ve elde ettiğimiz sonuç bu çalışmaya benzerlik göstermektedir.

Bu vakada böbrek biyopsi örneğinde immünofloresan mikroskopi çalışılmadığı için doku düzeyinde HBV antijenlerini gösterme imkanımız olamamıştır. Ancak MPGN tablosu manifest hale geldiği sıradaki HBsAg (+)'liği ve HBeAg (-)'liğinin alfa-IFN ile sağlanan glomerulopati remisyonu esnasında da değişmeden devam ettiği göz önüne alındığında bu diagnostik eksikliğin vakanın irdelenmesinde önemli bir problem yaratmayacağı düşünülebilir.

Spontan MPGN remisyonunu ekarte etmek mümkün olmamakla birlikte, bu vakada viral replikasyonun alfa-IFN 2a ile süpresyonunun nefrotik sendrom tablosunda tam bir düzelme sağladığı müşahade edilmiştir. Ancak glomerulopatinin HBeAg'nin seronegatif olduğu bir dönemde başlamış olması anti-viral tedaviye alınan cevabın alfa-IFN'un serokonversiyon dışındaki diğer immünomodülatör etkileriyle de (24,25) ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Bundan sonra HBV enfeksiyonlu MPGN vakalarında IFN'la yapılacak tedavi girişimleri gerek vakamızda aldığımız başarılı sonucun teyidi gerekse bu anti-viral ajanın MPGN'deki etki mekanizmasını aydınlatmak açısından faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Lai Kn., Lai Fm., Chan Kw., et al.: The Clinico-Pathological Features of Hepatitis B Virus Associated Glomerulonephritis. *Quart.J.Med.* 1987; 63: 323-333.
2. Hsu Hc., Lin Gh., Chang Mh., et al.: Association of Hepatitis B Surface Antigenemia and Membranous Nephropathy in Children in Taiwan. *Clin. Nephrol.* 1983; 20: 121-129.
3. Takeoshi Y., Tanaka M., Shida N., et al.: Strong Association Between Membranous Nephropathy and Hepatitis-B Surface Antigenaemia in Japanese Children. *Lancet* 1978; 2: 1065-1068.
4. Wong V., Reesink H., et al.: Prevention of the HBsAg Carrier State in Newborn Infants of Mothers who are Chronic Carriers of HBsAg and HBeAg by Administration of Hepatitis B Vaccine and Hepatitis B Immunoglobulin. *Lancet* 1984; 1: 921-926.
5. Myers Bd., Griffel B., Naveh D., Jankielowicz T., et al.: Membranoproliferative Glomerulonephritis Associated with Persistent Viral Hepatitis. *Am. J. Clin. Pathol.* 1973; 59: 222-228.
6. Lee Hs., Choi Y., Yu Sh., Koh Hi., et al.: A Renal Biopsy Study of Hepatitis B Virus-Associated Nephropathy in Korea. *Kidney Int.* 1988; 34: 537-543.
7. Levy M., Kleinknecht C., Droz D., Druke T.: Glomerular Nephropathies and Hepatitis B Virus Infection, in *Advances in Nephrology* (Vol II), Edited by Bach J-f, Crosnier J, Funckhretano J-l, et al. Chicago, Year Book Medical Publishers, Inc., 1982, pp: 341-370.
8. Brzosko W., Nazarewicz T., Krawczynski K., et al.: Glomerulonephritis Associated with Hepatitis-B Surface Antigen Immune Complexes in Children. *Lancet* 1974; 2: 477-482.
9. Knetch Gl., Chisari Fv.: Reversibility of Hepatitis B Virus Induced Glomerulonephritis and Chronic Active Hepatitis After Spontaneous Clearance of Serum Hepatitis B Surface Antigen. *Gastroenterology* 1978; 75: 1152-1156.
10. Nagy J., Bajtai G., Brasch H., et al: The Role of Hepatitis B Surface Antigen in the Pathogenesis of Glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.* 1979; 12: 109-116.
11. Ito H., Hattori S., Matusda I., Amamiga S., et al: Hepatitis B e Antigen-Mediated Membranous Glomerulonephritis. Correlation of Ultrastructural Changes with HBeAg in the Serum and Glomeruli. *Laboratory Investigation* 1981; 44(3): 214-220.
12. Wiggelinkhutzen J., Sinclair-smith C., Stannard Lm., et al.: Hepatitis B Virus Associated Membranous Glomerulonephritis. *Arch. Dis. Child.* 1983; 58: 488-496.
13. Kar Neng Lai., John S Tam., Hsiang Ju Lin., et al.: The Therapeutic Dilemma of the Usage of Corticosteroid in Patients with Membranous Nephropathy and Persistent Hepatitis B Virus Surface Antigenaemia. *Nephron* 1990; 54: 12-17.
14. Mizushima N., Kanai K., Matsuda H., Maksumoto M., et al.: Improvement of Proteinuria in a Case of Hepatitis-B Associated Glomerulonephritis After Treatment with Interferon. *Gastroenterology* 1987; 92: 524-526.
15. Garcia G., Scullard G., Smith C., et al.: Preliminary Observation of Hepatitis B-Associated Membranous Glomerulonephritis Treated with Leukocyte Interferon. *Hepatology* 1985; 5: 317-320.
16. Lisker-melman M., Webb D. D.: Bisceglie Am., Kassianides C., et al.: Glomerulonephritis Caused by Chronic Hepatitis B Virus Infection: Treatment with Recombinant Human Alpha-Interferon. *Annals of Internal Medicine* 1989; 111(6): 479-483.
17. De Man Ra., Schalm Sw., Van Der Heijden Aj., et al.: Improvement of Hepatitis B-Associated Glomerulonephritis After Antiviral Combination Therapy. *J. Hepatol.* 1989; 8: 367-372.
18. Esteban R., Buti M., Valles M., Allende H., Guardia J.: Hepatitis-B Associated Membranous Glomerulonephritis Treated with Adenine Araboside Monophosphate (letter) *Hepatol.* 1986; 6: 762-763.
19. Iida H., Izumino K., Asaka M., et al.: Membranoproliferative Glomerulonephritis Associated with Chronic Hepatitis B in Adults: Pathogenetic Role of HBsAg. *Am. J. Nephrol.* 1987; 7: 319-324.
20. Gregorek H., Jung H., Ulanowicz G., et al.: Immune Complexes in Sera of Children with HBV-Mediated Glomerulonephritis. *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 1986; 34: 73-83.
21. Kleinknecht C., Levy M., Peix A., et al.: Membranous Glomerulonephritis and Hepatitis B Surface Antigen in Children. *J. Pediatr.* 1979; 95: 946-952.
22. Southwest Pediatric Nephrology Study Group: Hepatitis B Surface Antigenemia in North American Children with Membranous Glomerulonephropathy. *J. Pediatr.* 1985; 106: 571-577.
23. Yoshikawa N., Ito H., Yamada Y., et al.: Membranous Glomerulonephritis Associated with Hepatitis B Antigen in Children. A Comparison with Idiopathic Membranous Glomerulonephritis. *Clin. Nephrol.* 1985; 23: 28-34.
24. Jonas Mm., Ragin L., Silva Mo.: Membranous Glomerulonephritis and Chronic Persistent Hepatitis B in a Child: Treatment with Recombinant Interferon Alfa. *The Journal of Pediatrics* 1991; 119(5): 818-820.
25. Brunetto Mr., Oliveri F., Rocca G., et al.: Natural Course and Response to Interferon of Chronic Hepatitis B Accompanied by Antibody to Hepatitis B e Antigen. *Hepatology* 1989; 10: 198-202.
26. Scullard Gh., Smith Ci., Merrigan Tc., Rabinson Ws., et al.: Effects of Immunosuppressive Therapy on Viral Markers in Chronic Active Hepatitis B. *Gastroenterology* 1981; 81: 987-991.
27. Wands Jr., Chura Cm., Roll Fj., Maddrey Wc.: Serial Studies of Hepatitis -Associated Antigen and Antibody in Patients Receiving Antitumor Chemotherapy for Myelo Proliferative and Lymphoproliferative Disorders. *Gastroenterology* 1975; 68: 105-112.
28. Van Thiel Dh., Wright Hi., Gavalier Js., Fung J., et al.: Interferon Therapy of Hepatitis Following Liver Transplantation Under FK-506 or Cyclosporine. *Transplantation Proceedings* 1991; 23(6): 3052-3053.