

Rezumat

Un studiu retrospectiv și prospectiv a fost efectuat asupra pacienților internați în secție Nefrologie IMSP SCR, diagnosticați cu glomerulonefrită cronică. Au fost selectați în total 47 de pacienți. În studiu au fost incluși 27 de bărbați (57%) și 20 de femei (43%).

Cuvinte cheie: glomerulonefrita, anemie, sindrom.

Summary

A retrospective and prospective study was carried out on patients admitted to the Nephrology Department of the Republican Clinical Hospital, diagnosed with cronical glomerulonephritis. A total of 47 patients were selected. In the study were included 27 men (57%) and 20 women (43%).

Key words: glomerulonephritis, anemia, syndrome.

Introducere. Glomerulonefrita cronică este o patologie cronică bilaterală, ce este caracterizată prin proteinurie și/sau hematurie persistentă și insuficiență renală care progresează lent, mai mult de un an, evoluând cu proliferare celulară.

Materiale și metode. A fost efectuat un studiu retrospectiv și prospectiv asupra bolnavilor internați în secția Nefrologie din cadrul IMSP SCR în 2016, diagnosticați cu Glomerulonefrită cronică. Au fost selectați un număr de 47 de pacienți. În studiu au fost incluși 27 de bărbați (57%) și 20 de femei (43%). Vârsta pacienților variază de la 18 până la 68, vârsta medie - $47,04 \pm 12,4$. Pacienții au fost repartizați conform grupelor de vârstă după OMS. Distribuția cazurilor pe grupuri de vârstă a demonstrat următoarea tendință: afectarea persoanelor apte de muncă (45 sau 95,74% din pacienți au vârsta până la 65 de ani). În dependență de sindromul clinic principal prezent, obținem următoarele date: 26 pacienți din 47 sau 56% din total – forma mixtă, 10 pacienți din 47 sau 21% - sindromul nefritic prezent, 8 pacienți din 47 sau 17% - sindrom nefrotic, 2 pacienți - forma hematurică și 1 pacient - sindromul hipertensiv. Analizând

nivelul mediu al hemoglobinei la fiecare din cei 47 de pacienți, s-a determinat că 21, 27 % (10 pacienți) din ei aveau o anemie de gradul I, 15% (7 pacienți) aveau o anemie de gradul II și 10.63% (5 pacienți) aveau anemie gradul III, restul 25 pacienți aveau o hemoglobină în normă respectiv la femei >120 g/l și bărbați >130 g/l. În cadrul repartizării după sindromul clinic principal prezent GNC forma mixtă sunt 26 pacienți, respectiv 56%. Nivelul creatininei în sânge este de 241,12 mcmol/l. În cadrul repartizării după sindromul clinic principal prezent - GNC sindrom nefritic sunt 10 pacienți, respectiv 21%. Analizând nivelul ratei filtrării glomerulare la acești pacienți: media ratei filtrării glomerulare este 79,78ml/min. Analizând nivelul creatininei în sânge este de 128,7 mcmol/l.

Concluzii

După repartizarea pacienților în dependență de sindromul clinic principal majoritatea pacienților (56%) cu forma mixtă. Prognosticul glomerulonefritei cronice forma mixtă este nefavorabil pentru pacienți.



"MĂȘTI" CLINICE REUMATICE ÎN HEPATITELE VIRALE CRONICE THE RHEUMATICAL CLINICAL "MASKS" IN CHRONIC VIRAL HEPATITIS

Ala Pascari-Negrescu¹, Svetlana Agachi¹, Larisa Rotaru¹, Lucia Dutca¹, Marigula Moșneaga²

1 - Disciplina de reumatologie și nefrologie USMF "Nicolae Testemițanu"

2 - CSF „Galaxia”

Rezumat

Hepatitele virale cronice sunt însoțite frecvent de expresie clinică extrahepatică. Recunoașterea la timp a maladiei hepatice este necesară pentru diagnosticul corect și inițierea tratamentului optimal.

Summary

Chronic viral hepatitis are frequently accompanied by extrahepatic clinical expression. Early recognition of liver disease is necessary for the correct diagnosis and initiation of optimal treatment.

Manifestările extrahepatice la pacienții cu hepatite cronice virale pot domina tabloul clinic, și, frecvent, pot fi primele semne ale maladiei [3,4]. Din acest motiv nu rareori infecția virală hepatică cronică rămâne nerecunoscută ani de zile, mimând un spectru larg de patologii. De la identificarea legăturii dintre poliarterita nodoasă și persistența virusului HBV, infecția hepatotropă se află continuu în vizorul reumatologilor.

Dintre sindroamele extrahepatice și bolile circumscrise infecțiilor cronice cu virusii HBV, HCV și HDV, mai frecvent au

fost atestate următoarele [1, 4]:

- Crioglobulinemia mixtă simptomatică sau asimptomatică, vasculita crioglobulinemică
- Poliarterita nodoasă
- Artritele (oligo- sau poliarterita), artralgiile, polimiozita
- Glomerulonefrita
- Neuropatiile, mononeuritis multiplex
- Manifestările cutanate: acrodermatita papuloasă, porfirie cutanee tardă, lichenul plan, urticarie cronică

- Afecțiuni hematologice – limfomul non Hodgkin, anemia aplastică, purpura trombocitopenică
- Endocrine - distiroidia, diabetul zaharat
- Alte manifestări: sindromul Sjogren, sialodinita limfocitară, fibromialgia, sindromul Raynaud, osteoscleroza, uveita, leziuni ale corneei, pancreatita, pleurezie și al.

Mai frecvent manifestările hepatice pot fi determinate în evoluția hepatitei cronice virale C. Este frecvent utilizat chiar și termenul de "sindromul HCV" sau "Sindromul Crioglobulinemiei Mixte".

Se estimează că circa 40-74% din pacienții cu infecție hepatică C cronică au avut cel puțin o manifestare extrahepatică pe tot parcursul maladiei, au un risc de 4 ori mai mare pentru dezvoltarea insulinorezistenței și a diabetului zaharat tip 2. De asemenea, este recunoscut riscul mai înalt pentru fenomenele cardio-vasculare (17-37% din pacienți). Incidența accidentelor cerebro-vasculare, a morții cerebro-vasculare, corelează cu valorile crescute ale încărcăturii virale.

Rinichii sunt implicați la 35-60% din pacienții cu HCV.

Spectrul manifestărilor clinice extrahepatice de ordin reumatic s-a dovedit a fi cel mai variat și mai frecvent, îndeosebi în HCV [4]. Adesea aici se ascunde și serioasa provocare a clinicianului în stabilirea diagnosticului.

Semnificație distinctă în mecanismul de dezvoltare al manifestărilor extrahepatice o au crioglobulinele, prezente la o bună parte din pacienți.

Crioglobulinele(Cg) - sunt niște gamaglobuline serice, ce au o capacitate aberantă de a precipita sau a se transforma în gel, atunci când serul este expus unor temperaturi sub 37°C, și se redizolvă la încălzire. Sunt întâlnite frecvent în boli autoimune, în infecții virale, uneori – în cele bacteriene, în hemopatii maligne, iar în titruri mici și la sănătoși. După componența lor Cg sunt de 3 tipuri:

Tipul I – simplu, reprezentate de o Ig monoclonală (Ig M sau Ig G, foarte rar Ig A) și excepțional – proteina Bence-Jones. Se întâlnesc în bolile limfoproliferative (mielom, limfomul non-Hodgkin B-limfocitar, macroglobulinemia Waldenström).

Tipul II – mixt -Complexe imune compuse de regulă dintr-o Ig M monoclonală, mai rar Ig G, Ig A, cuplată cu o Ig G policlonală. Posedă activitate antiglobulinică împotriva IgG policlonale, reprezentând factori reumatoizi. În primul rând acest tip de Cg este asociat cu infecția VHC, constituie 50 – 60% din toate tipurile de Cg.

Tipul III – mixt, compus din Ig policlonale (FR clasa IgM policlonal) sau deseori, din compuși non-imunoglobulinici: complementul (C3), lipoproteine, fibronectină al.. Se întâlnesc în infecția HCV, sunt mai greu de depistat.

Fenomenul crioglobulinemiei mixte (CM)este cel mai caracteristic pentru infecția cu HCV. Astfel, ARN VHC a fost o parte integrală a crioprecipitatului în limitele de la 40% la 90% din cazuri și doar la 1.8% din pacienții cu CM a fost prezent HBV ADN [4]. CM este ceva mai comună pentru femei, raportul bărbați femei fiind de 1:3.

Mecanismul imun al "sindromului HCV". VHC este un virus limfotrop și o stimulare permanentă a sistemului imun de către el (prin intermediul diferitor proteine virale, cum ar fi cor-proteina, a epitopilor virali) pare a fi responsabilă de apariția CM la indivizii infectați cu VHC. CM se dezvoltă atunci, când celulele B scapă de sub control, și astfel, are loc producerea unei cantități excesive de autoanticorpi, în special anti-Ig G anticorpi, cunoscuți ca factori reumatoizi.

O altă stimulare policlonală a B-celulelor este realizată posibil prin interacțiunea dintre proteina HCV E2- din anvelopa virusului și molecula CD 81, prezentă pe suprafața B-limfocitelor. Are loc în paralel și inhibarea apoptozei și prelungirea nefirească a supraviețuirii B-celulelor.

Antigenele de histocompatibilitate HLA B8 și HLA DR3 sunt mai frecvente la bolnavi cu hepatită cronică C cu manifestări extrahepatice de tip autoimun și CM.

Factorii de risc, asociați manifestărilor clinice și biologice extrahepatice din hepatita cronică C sunt următorii: durata mai lungă a infecției, vârsta mai înaintată a pacientului, sexul feminin și fibroza hepatică extinsă. Infecția VHC cronică asociată cu CM este determinată mai frecvent de genotipul 1b.

Vasculita crioglobulinemică HCV. La pacienții cu hepatită cronică HCV, complexe autoimune ce se formează, conțin CM, factori reumatoizi, fracții ale complementului, particule virale, și sunt capabile să precipiteze în peretele vaselor de calibru mic. Apar leziuni vasculitice de tipul purperei leucocitoclastice și glomerulonefritei membranoproliferative. Se distinge și forma idiopatică a vasculitei CM, însă, mult mai rar.

Tabloul clinic este polimorf. În afară de mediatorii inflamației, apăruți în prezența CM, se asociază și efectul reologic al Cg.

Manifestările clinice mai frecvent întâlnite la pacienții cu vasculită:

Cutanate - urticarie, purpura uneori cu aspect necrotic, ulcere gambiene, eritem papulos, livedo reticularis, fenomenul Raynaud.

Manifestări constituționale: astenie, fatigabilitate, subfebrilitate, artralgi, mialgii.

Glomerulonefrita crioglobulinemică este consecința unei vasculite produse prin depunerea de IgM, IgG și C3 pe membrana bazală glomerulară.

Modificările serologice la bolnavii cu vasculită crioglobulinemică HCV-indusă: CM +, FR+ frecvent, până la 70%, în dependență și de genotipul virusului. Determinarea anti-CCP este un test imunologic mult mai acuratist, dar un număr mic de pacienți cu vasculită CM pot fi și ei pozitivi, în titru relativ mic.

Fracțiile C3 și C4 ale complementului frecvent sunt reduse.

Pentru detectarea crioglobulinelor sângele trebuie colectat cu respectarea unor anumite reguli și regim de temperatură, pentru a evita rezultate eronate. Transportarea serului trebuie efectuată la t - 4°C, iar a sângelui – la 37°C (sau determinare rapidă). Nu există, totuși, metodologii standardizate de apreciere a Cg.

Dispariția CM și normalizarea fracțiilor complementului scăzute până atunci – pot fi considerate uneori alarmante la astfel de bolnavi, semnalizând riscul de malignizare. Remarcabil este faptul, că chiar și după un tratament antiviral cu rezultat pozitiv, crioglobulinemia mixtă poate să persiste.

Sindromul Sjogren. Incidența sindromului Sjogren în cadrul hepatitei cronice virale C a fost estimată la 57-77%, fiind una din cele mai frecvente cauze ale sindromului sicca secundar. Asocierea dintre VHC și sindromul Sjogren este mai frecventă la femei, îndeosebi în perioada perimenopauzală, la bolnavii cu fibroză hepatică, dar nu este influențată de durata bolii sau genotipul viral.

În producerea sindromului sicca la pacienții cu hepatita cronică C este sugerat un mecanism de activare policlonală a limfocitelor B, explicând astfel și frecvența crescută a CM la acești bolnavi.

Tabloul clinic este în mare parte asemănător cu cel din sindromul Sjogren primar, existând și unele particularități. (Tab. 1).

Tabelul 1

Diagnosticul diferențial al sindromului Sjogren secundar din cadrul hepatitelor virale și sindromul Sjogren primar

Sindromul Sjogren secundar în HCV.	Sindromul Sjogren primar
Implicare neînsemnată a glandelor salivare	Implicarea importantă a glandelor salivare cu hipertrofe
Sindromul uscat bucal și oftalmic mai modest	Sindrom uscat pronunțat
HCV + Anti SSA/SSB -, Crioglobulinele +++ FR++ C3, C4 -/+ antiCCP – (rar +) ALT, AST – frecvent crescute Biopsia- infiltrate limfocitare mai moderate	HCV – antiSSA/SSB +++ Crioglobulinele + FR+ C3, C4 – pot fi valori scăzute antiCCP - ALT, AST – de regulă normale Infiltrate limfocitare semnificative

Artrita și artralgiile. Artralgiile sunt frecvente la bolnavii cu hepatite cronice virale, de asemenea cu incidență mai importantă în HCV. Expresia clinică a afectării articulare de regulă corelează cu activitatea maladiei hepatice. În HCV se estimează o incidență a artralgiilor de la 20 până la 83%, fiind în strânsă legătură cu crioglobulinemia. Artritele sunt mai rare (10% – 30%), sunt intermitente, și au caracteristici pseudo-reumatoide. Implicarea articulară este frecvent bilaterală, simetrică: articulațiile pumnilor > genunchi > coate > talocrurale.

Din alte manifestări extrahepatice reumatismale pot fi menționate **tendinitele**, mai rar - **sindromul de canal carpian**, **tenosinovitele palmare**.

Fibromialgia, durerile fibromialgice difuze, de asemenea se întâlnesc frecvent la pacienții cu hepatite virale cronice, atât HCV (mai frecvent (> 50%), cât și ceva mai rar, în HBV (în dependență de replicarea virusului). Se asociază adesea cu manifestări constituționale – fatigabilitatea, reducerea toleranței la efort.

Mai mulți autori au raportat cazuri de RA veritabilă apărută la pacienții cu infecție cronică HCV pe parcursul evoluției maladiei.

Hepatitele cronice virale și **lupusul eritematos sistemic**. Există constatări de asociere la unii pacienți pe parcursul evoluției hepatitelor, de asemenea mai frecvent în HCV, a unor semne clinice proprii LES, neîntrunind, totuși, numărul suficient de criterii pentru un diagnostic veritabil. Mai frecvent se realizează un sindrom lupus – like, dezvoltat datorită capacității virusului de a stimula fenomene autoimune. De la 10% la 30% din pacienții cu infecții cornice (HCV>HBV) sunt ANA pozitivi.

Polimiozitele, dermatomiozita, boala nediferențiată difuză

a sistemului conjunctiv, sclerodermia – de asemenea pot fi confundate cu o infecție cronică virală, atât prin prezența unor manifestări clinice proprii acestor maladii autoimune, cât și a unor autoanticorpi specifici - Jo 1, Scl 70, antiRNP, și posibil alții, dar în titru nesemnificativ și instabil.

În literatură sunt descrise și cazuri excepționale de osteoscleroză, (26 pacienți), cu un mecanism încă inexplicabil.

Poliarterita nodoasă (PAN). Se presupune că factorul declanșator al bolii deseori este HVB. Totuși, frecvența cazurilor de PAN HBV- asociată astăzi este în continua scădere. Dacă în anii 70 ai secolului trecut astfel de asociere ajungea până la 30% din toate PAN, acum ea s-a redus sub 7%, datorită scăderii infecției cronice HBV. Printre purtătorii cronici de HVB această vasculită se întâlnește doar în 3% cazuri. În etiologia PAN HVC are o importanță mult mai mică decât cel al HVB.

Mecanismul cel mai recunoscut pentru PAN HBV –asociată este cel indus de complexe imune circulante, pentru PAN HBV- neasociate, fenomenul nu a fost remarcat. Se consideră că HBeAg ar fi principalul antigen implicat, el fiind depistat în componența complexelor imune, totuși, s-a relatat posibilitatea dezvoltării PAN și la pacienții cu virus mutant, când lipsește HBeAg [5].

Tratamentul pacienților cu manifestări extrahepatice reumatice în hepatitele virale cornice.

Vasculita HCV – CM.

Deși terapia optimă a bolnavilor cu vasculită crioglobulinemică HCV-asociată nu este încă elaborată concis, studii recente confirmă corectitudinea alegerii tratamentului simultan antiviral, în dependență de statutul infecției, cu cel imunosupresiv. Ultimul acționează asupra celulelor B autoreactive în cazurile cu evoluție severă, cu afectare sistemică a vasculitei.

Scopul tratamentului – inducerea răspunsului virologic susținut și minimalizarea utilizării tratamentului imunosupresiv. În vasculita CM HCV rezultatele tratamentului cu scheme interferon – free cu agenți noi antivirali–antivirale cu acțiune directă (sofosbuvir, simeprevir, daclatasvir, ledipasvir și al.) s-au dovedit a fi destul de eficiente [1,3].

Există studii ce sugerează o relativă inofensivitate a cyclosporinei A (CyA) care exercită și un efect inhibitor față de replicarea virală atunci când severitatea maladiei impune tratamentul imunosupresor.

Printre preparatele biologice care s-au dovedit a fi eficiente sunt citate abataceptul, tocilizumabul, rituximabul. Ultima decadă a fost raportată eficacitatea mai bună, până la 83% din pacienți, a preparatelor anti-CD20 anticorpi monoclonali (rituximabul) la bolnavii cu CM.

Astăzi pacienții cu HCV, CM și manifestări extrahepatice sunt considerați prioritari pentru includerea în tratamentul antiviral (risc major de comorbidități severe, de dezvoltare a afecțiunilor limfoproliferative).

Bibliografie

- Benstead T.J., Chalk C.H., Parks N.E. Treatment for cryoglobulinemic and non-cryoglobulinemic peripheral neuropathy associated with hepatitis C virus infection.// Cochrane Database Syst Rev. 2014 Dec 20;(12) 10404.
- Bonacci M, Lens S, Londoño M.C., Mariño Z., Cid M.C., et al. Virologic, Clinical, and Immune Response Outcomes of Patients With Hepatitis C Virus-Associated Cryoglobulinemia Treated With Direct-Acting Antivirals.// Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 Oct 8. P: 1542.
- Dammacco F., Racanelli V., Russi S., Sansonno D. The expanding spectrum of HCV-related cryoglobulinemic vasculitis: a narrative review. //Clin Exp Med. 2016 Aug;16(3):233-42. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- Ferri C., Ramos-Casals M., Zignego A. L., Arcaini L. et al. International diagnostic guidelines for patients with HCV-related extrahepatic manifestations. A multidisciplinary expert statement.//Autoimmun Rev. 2016 Dec;15(12):1145-1160.
- Trepo C, Guillivin L. Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis. J Autoimmun. 2001;16:269-274.