

Insufficienza renale cronica in un paziente coinfetto HIV/HCV tossicodipendente. Un iter diagnostico-terapeutico complesso. “... *Lasciate ogni speranza, voi ch'intrate*” ?

C. Cherubini, S. Papalini

U.O.S. Nefrologia e Dialisi nelle Malattie Infettive “L. Spallanzani”, Polo Ospedaliero Interaziendale Trapianti, Azienda Ospedaliera S. Camillo Forlanini, Roma

Lo sviluppo di insufficienza renale cronica con necessità di trattamento sostitutivo della funzione renale è un evento comune nei pazienti con infezione HIV che hanno migliorato, nell'ultimo decennio, la loro sopravvivenza a seguito dell'introduzione della terapia HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy). Le cause del coinvolgimento renale possono essere relate al danno diretto del virus dell'HIV e/o alla coinfezione con altri virus (HCV/HBV ecc.), a patologie renali primitive e secondarie non determinate dall'infezione, ma possono essere anche dipendenti dal danno iatrogeno diretto e indiretto causato dalla terapia antivirale medesima (1, 3). L'emodialisi e la dialisi peritoneale sono entrambe metodiche valide per il trattamento sostitutivo renale di questi pazienti (5, 6); inoltre, recenti dati di letteratura mostrano che pazienti sieropositivi HIV, con buon controllo immunovirologico ($CD4 \geq 200$ /mmc, stabili da almeno 12 mesi e HIV RNA *undetectable*), possono essere sottoposti a trapianto renale con una sopravvivenza comparabile a quella dei soggetti sieronegativi (2, 4, 7).

Descriviamo il complesso iter diagnostico terapeutico seguito per la gestione di uno dei pazienti in carico presso il nostro Centro.

L.P., maschio caucasico di 39 anni, con familiarità per ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari, tuber-

colosi, etilismo e malattie psichiatriche. Dati anamnestici positivi per glomerulonefrite acuta post-streptococcica nell'infanzia; tossicodipendenza da oppiacei (cocaina e droghe sintetiche) dall'età di 16 anni, ancora attiva al momento della prima osservazione; epatite nonA-nonB dal 1986; sieropositività HIV riscontrata nel 1996 in trattamento discontinuo con Lamivudina (3TC), Stavudina (d4T) e Nelfinavir (NFV) con scarso controllo immunovirologico ($CD4$ 165/mmc e HIV RNA 43.420 cp/mL). Dal 1998 proteinuria (1 gr/24h), microematuria (20-25 emazie p.c.m.), anemia, insufficienza renale (stadio II, NKF) e ipertensione arteriosa, in assenza di adeguati provvedimenti clinici motivati da una scarsa compliance del paziente.

Giunge alla nostra osservazione il 24 maggio 2004, inviato dal Reparto di Malattie Infettive di altro nosocomio per “insufficienza renale cronica terminale, infezione HIV gruppo A3 in sospensione di terapia, epatite cronica HCV in fase di scompenso cirrogeno”.

All'ingresso: valori pressori elevati (220/120 mmHg), peso kg 90, altezza 178 cm, grave malnutrizione, stato anasarcatico con flittene generalizzate da cui gemeva siero, dispnea e severo versamento ascitico all'ecotomografia addominale. Glic. 85 mg/dL, Azot. 39 mg/dL, Creat. 7 mg/dL, Creat. Clear. 11 ml/min., Acidosi metabolica

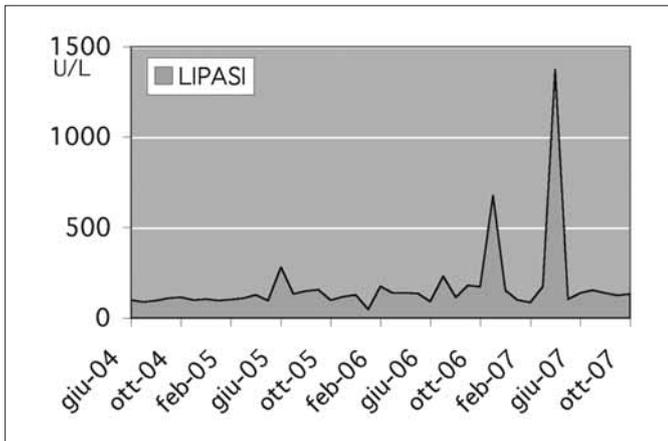


Fig. 1 - Andamento della Lipasemia in corso di terapia HAART.

severa (HCO_3^- 11 mmol/L; BE -23 mmol/L), K 6 mEq/L, Na 130 mEq/L, P 7.7 mg/dL, Ca 8 mg/dL, Proteinuria 15 gr/24h, PT 5 gr/dL, Albumina 2 gr/dL, Hb 8.6 gr/dL, PLT 42 000, INR 1.6, GOT 90 U/L, GPT 150 U/L, GGT 100 U/L, CD4 88/mm³, HIV RNA 100.985 cp/mL.

Esponiamo al paziente le possibilità terapeutiche sostitutive della funzione renale (emodialisi, dialisi peritoneale e trapianto), ma in considerazione delle gravi condizioni cliniche, proponiamo un trattamento emodialitico urgente previo posizionamento di CVC, da proseguire cronicamente in quanto l'ipotesi di un trattamento domiciliare con dialisi peritoneale risultava scarsamente perseguibile visto il suo stato di tossicodipendenza attiva. Il trapianto renale rappresentava un'ipotesi ancora più remota, in considerazione delle sue coinfezioni.

Il paziente rifiuta decisamente il trattamento emodialitico adducendo queste motivazioni:

«Lavoro come carrozziere, non potrò conciliare l'attività con l'emodialisi; sono povero e devo lavorare, sono tossicodipendente, ho avuto problemi con la giustizia, non ho alcuna possibilità di vivere e ho paura! Aiutatemi a perseguire la possibilità di un trattamento con dialisi peritoneale!».

Noi più con *esprit de finesse* che con *esprit de geometrie*, ma forse col senno del poi, unendoli entrambi, accettiamo la sfida e decidiamo di dargli fiducia ponendo come *conditio sine qua non* l'interruzione dell'abuso di droghe.

Confidando nella diuresi residua ancora presente e vista la ferma opposizione al trattamento emodialitico urgente, iniziamo una terapia sintomatica con Albumina Umana 25% 2 flac/die, Furosemide 1 gr e.v., correggiamo l'acidosi metabolica con Bicarbonato di sodio, iniziamo terapia antiipertensiva (Ramipril 10 mg, Irbesartan 300 mg, Nebivololo 5 mg), terapia chelante del fosforo, Calcio Carbonato 1 grx2 e RhuEPO 10 000 U.I./settimana ottenendo in circa

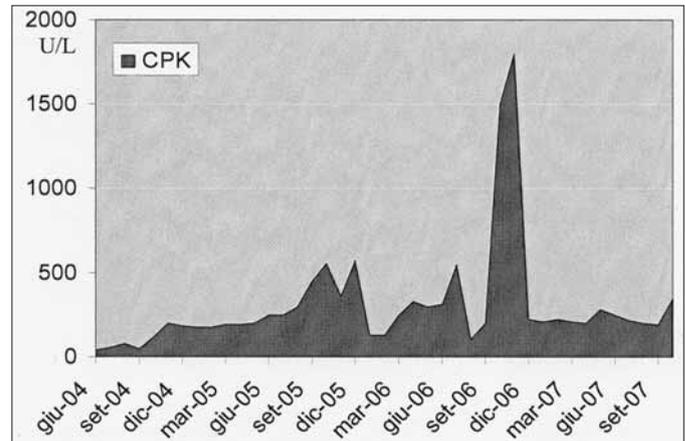


Fig. 2 - Andamento della Creatinfosfochinasi in corso di terapia HAART.

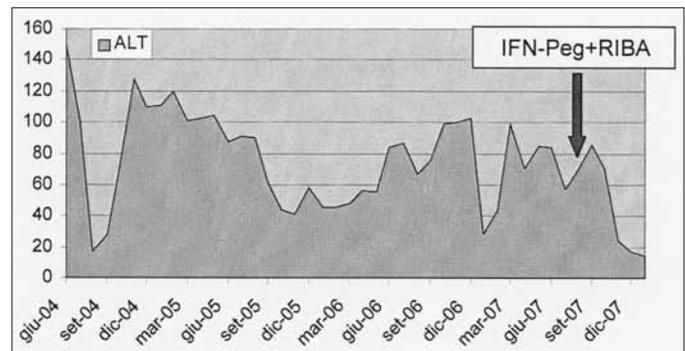


Fig. 3 - Andamento della ALT prima e durante la terapia con IFN alfa 2a e Ribavirina.

20 giorni un discreto riequilibrio idroelettrolitico e acido base e un buon controllo dei valori pressori. La ricerca di oppiacei urinari risulta costantemente negativa.

Pertanto il paziente viene sottoposto, il 4 giugno 2004, a test di genotipizzazione virale HIV (Proteasi: L63P, Trascrittasi inversa: nessuna) al fine di riprendere un'adeguata terapia antivirale e avviato al posizionamento di catetere peritoneale in data 8 giugno 2004.

Viene prescritta terapia HAART con Stavudina (d4T) 20 mgx2 al dì; Lamivudina (3TC) 150 mg/die; Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) 400/100 mgx² al dì. Si rivaluta la situazione epatica con ecografia addominale che evidenzia fegato di dimensioni aumentate ad ecostruttura addensata. La colecisti è contratta. Non alterazioni delle vie biliari intra ed extraepatiche. Nella norma il calibro della vena porta. Milza nella norma per dimensioni ad ecostruttura omogenea. Analisi quantitativa di HCV RNA mediante P.C.R. 1.790.000 UI/mL (limite di sensibilità >600 HCV UI/mL), Genotipo: 3a; Crioglobuline negative. Nel luglio 2004 il paziente inizia trattamento sostitutivo

domiciliare con Dialisi Peritoneale Automatizzata (APD) quotidiana, notturna (20 L di soluzione glucosata 1.36%, Na 132 mmol/L, Ca 1.75 mmol/L, Mg 0.75 mmol/L, K 0 mmol/L, Lattato 35 mmol; Cloruri 102 mmol/L), che viene continuato tutt'ora con buona compliance. Nel corso di questi anni nessun evento di peritonite, nessun episodio di infezione dell'exit-site. Il paziente conserva una buona diuresi con un GFR calcolato secondo MDRD di 10 mL/min (Tab. I).

Ma estremamente problematica risulta la gestione della terapia HAART, che determina severa dislipidemia di difficile gestione con Omega 3 e Statine, dolori muscolari, episodi di acidosi lattica e un episodio di pancreatite acuta che ne rende necessaria la sospensione nel settembre 2005 (Fig. 1). Nell'ottobre 2005 la terapia HAART viene modificata introducendo l'Abacavir (ABC) 300 mgx2 al posto della Stavudina e continuando la Lamivudina e il Lopinavir/Ritonavir allo stesso dosaggio.

Nel novembre 2006, compare un episodio di rhabdomiolisi, con incremento dei valori delle transaminasi e malessere generale. Di nuovo viene sospesa la terapia con risoluzione dei sintomi (Fig. 2).

Dal gennaio 2007 al posto dell'Abacavir, viene introdotto il Tenofovir 300 mg ogni 7 giorni e riadeguato il dosaggio della Lamivudina a 25 mg al giorno con dosi invariate di Lopinavir/Ritonavir.

Il paziente tollera molto bene questa nuova combinazione terapeutica, mantenendo dei parametri metabolici ottimali e un buon controllo viroimmunologico.

A questo punto ci chiediamo: il paziente sta bene, lavora, ha conseguito nel frattempo un diploma di studio, perché non pensare al trapianto di rene?

Ma rimane attivo il tarlo dell'epatopatia HCV relata, perché il virus continua a replicare: HCV RNA 13.942.866 UI/mL! La presenza di coinfezione da virus HCV, non rappresenta una controindicazione al trapianto renale, ma è necessario intraprendere la terapia dell'infezione prima del trapianto, in considerazione dell'elevato rischio di rigetto del *graft* descritto nei pazienti trattati post-trapianto. Pertanto decidiamo di sottoporre il paziente, nel luglio 2007, a biopsia epatica che dà esito a diagnosi istologica di: epatite cronica ad attività moderata sec. Ishak, grado 3 sec. Scheuer compatibile con eziologia virale,

con espansione fibrosa degli spazi portobiliari ed evidenza di almeno un ponte fibroso porto-portale e probabile associazione di danno tossico-metabolico (Knodell Score: 3 (PMN) + 3 (NL) + 3 (PI): 9+3; Grading sec. Ishak: A:3; B:2; C:2; D:2. TOT: 9; Staging sec. Ishak: 3; Metavir: 2 (PMN) 1(LN) A=2 (attività istologica moderata); fibrosi: score 2). Abbiamo quindi evidenza che il paziente non presenta una cirrosi epatica e pensiamo di iniziare un trattamento antivirale. Nonostante i limiti terapeutici derivanti dalla condizione di dializzato cronico e dalla scarsità di dati di letteratura in proposito, sulla guida del *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) iniziamo trattamento con Peginterferon alfa-2a (40 kDA) al dosaggio di 135 mcg a settimana in associazione con Ribavirina 200 mg al giorno. Il dosaggio e la gestione della Ribavirina vengono pianificati (in accordo con Bruchfeld et al) al fine di mantenere il dosaggio plasmatico del farmaco tra i 10-15 $\mu\text{mol/L}$ (8-12). Durante il trattamento, non si rende necessario alcun incremento della terapia eritropoietinica, in quanto il paziente mantiene una crasi ematica adeguata. A distanza di 2 mesi dall'inizio della terapia otteniamo la negativizzazione della viremia HCV e dopo un iniziale incremento, anche la normalizzazione delle transaminasi (Fig. 3). Il paziente continua con ottima compliance il trattamento dialitico peritoneale e, se riusciremo a ottenere una risposta virale sostenuta a sei mesi dalla sospensione della terapia, il paziente sarà un candidato al trapianto di rene con un minore rischio di evoluzione della sua epatopatia.

Messaggi

- Nei pazienti coinfezioni HIV/HCV in terapia sostitutiva renale la prognosi *quoad vitam* è sfavorevole con una più rapida progressione dell'epatopatia e dell'infezione HIV. Ciò si associa a una difficile gestione sia del trattamento dialitico che delle terapie farmacologiche; pertanto sebbene sia ancora controverso l'uso di Interferon e Ribavirina nei dializzati, tale ipotesi non può non essere presa in considerazione.
- Il riconoscimento precoce della patologia epatica e renale in questo paziente avrebbe potuto permettere un tempestivo trattamento con riduzione del rischio evolutivo di entrambe le patologie.

TABELLA I - ADEGUATEZZA DIALITICA, STATO NUTRIZIONALE E IMMUNOVIROLOGICO

	Hb g/dL	Alb g/dL	nPCR	CrCl Ltlsett 11.73 m ²	Kt/V	CD4 mmc	HIV RNA
2004	12.45±0.50	3.00±0.70	1.10±0.50	105±0.81	2.2±0.10	138.25±23.2	100
2005	12.63±0.29	3.70±0.10	1.21±0.29	100±0.18	2.5±0.15	326.21±5.66	<50
2006	12.50±0.27	4.24±0.24	1.25±0.27	104±0.24	3.2±0.11	328.8±116.3	<50
2007	12.56±0.26	4.22±0.29	1.32±0.50	100±0.30	2.4±0.2	310.8±17.8	<50

- Si tratta di pazienti difficili, spesso con storie di disagio sociale importante, che richiedono un assiduo e impegnativo monitoraggio clinico nonché un supporto psicologico.
- Riteniamo però doveroso, trattandosi spesso di pazienti

- giovani, intraprendere percorsi gestionali rivolti alla riabilitazione clinica e al reinserimento in un contesto socio-lavorativo.
- Usciremo quindi ... *a riveder le stelle?*

TEST DI VERIFICA - 2

1. Quali sono le più frequenti forme istologiche renali riscontrate in corso d'infezione da HIV nel paziente caucasico?
 - a) HIVAN (HIV Associated Nephropathy)
 - b) Glomerulosclerosi focale, nefrite interstiziale
 - c) Nefropatia da IgA
2. Qual è l'outcome dei pazienti HIV positivi con ESRD in trattamento sostitutivo?
 - a) migliore nei pazienti in emodialisi
 - b) migliore nei pazienti in dialisi peritoneale
 - c) le metodiche sostitutive si equivalgono
3. Quali sono i farmaci antiretrovirali che necessitano di un riadeguamento posologico in corso di IRC?
 - a) gli inibitori delle proteasi
 - b) gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa
 - c) gli inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa
4. Che sopravvivenza hanno i pazienti uremici HIV+, con buon controllo immunologico e stabilità clinica se sottoposti a trapianto di rene, rispetto ai sieronegativi?
 - a) analoga
 - b) superiore
 - c) inferiore

La risposta corretta alle domande è a pag. 42

e-mail: ccherubini@scamilloforlanini.rm.it

Bibliografia

1. Wyatt CM, Klotman PE. HIV-1 and HIV-associated nephropathy 25 years later. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2 (Suppl 1): S20-4. Review.
2. De Silva TI, Post FA, Griffin MD, Dockrell DH. HIV-1 infection and the kidney: an evolving challenge in HIV medicine. *Mayo Clin Proc* 2007; 82(9): 1103-16. Review.
3. Izzedine H, Deray G. The nephrologist in the HAART era. *AIDS* 2007; 21: 409-21.
4. Khanna R, Tachopoulou OA, Fein PA, Chattopadhyay J, Avram MM. Survival experience of peritoneal dialysis patients with human immunodeficiency virus: a 17-year retrospective study. *Adv Perit Dial* 2005; 21: 159-63.
5. Ahuja TS, Collinge N, Grady J, Khan S. Is dialysis modality a factor in survival of patients with ESRD and HIV-associated nephropathy? *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 1060-4.
6. Rodriguez RA, Mendelson M, O'Hare AM, Hsu LC, Schoenfeld P. Determinants of survival among HIV-infected chronic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (5): 1307-13.
7. Tourret J, Tostivint I, du Montcel ST, et al. Outcome and prognosis factors in HIV-infected hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(6): 1241-7.
8. Soriano V, Puoti M, Sulkowski M, et al. Care of patients coinfecting with HIV and Hepatitis C virus. 2007 updated recommendations from the HCV-HIV International Panel. *AIDS* 2007; 21: 1073-89.
9. Sulkowski MS, Benhamou Y. Therapeutic issues in HIV/HCV-coinfecting patients. *J Viral Hepat* 2007; 14(6): 371-86. Review.
10. Rendina M, Schena A, Castellaneta NM, et al. The treatment of chronic hepatitis C with peginterferon alfa-2a (40 kDa) plus ribavirin in haemodialysed patients awaiting renal transplant. *J Hepatol* 2007; 46(5): 768-74.
11. Fabrizi F, Lunghi G, Ganeshan SV, Martin P, Messa P. Hepatitis C virus infection and the dialysis patient. *Semin Dial* 2007; 20(5): 416-22. Review.
12. Bruchfeld A., Lindahl K., Schvrcz R., Stähle L. Dosage of ribavirin in patients with hepatitis C should be based on renal function: a population pharmacokinetic analysis. *Ther Drug Monit* 2002; 24: 701-8.