

Utilità della biopsia epatica nella valutazione d'idoneità al trapianto di rene del paziente con infezione da virus C

N. Bossini¹, S. Sandrini¹, L. Bercich², G. Setti¹, S. Turina¹, F. Londrino¹, G. Cancarini¹

¹*Divisione e Cattedra di Nefrologia*

²*Servizio di Anatomia Patologica I degli Spedali Civili e Università di Brescia, Brescia*



N. Bossini

L'infezione da HCV rappresenta ancor oggi un problema di grande rilevanza clinica ed epidemiologica per i pazienti con insufficienza renale cronica terminale, in virtù della sua alta prevalenza e delle sue potenziali implicazioni nel post-trapianto renale. Per quanto l'incidenza di sieropositività anti-HCV nella popolazione di uremici dei Centri Dialisi in Italia si sia progressivamente ridotta nell'ultimo decennio, ancor oggi la prevalenza si attesta mediamente intorno al 15-20% e l'infezione da virus C rimane la principale causa di malattia epatica cronica e la quarta causa di morte tra i riceventi di trapianto renale (1).

Il rischio di una più rapida evoluzione dell'epatite HCV correlata conseguente all'immunosoppressione farmacologica è ancora controverso, tuttavia, la progressione dell'epatopatia sembra dipendere dalla severità delle lesioni istologiche presenti al momento del trapianto (2). Per questo motivo, da alcuni anni, è stato proposto di inserire

lo studio morfologico del danno epatico tra i parametri da utilizzare per la valutazione del paziente HCV positivo candidato al trapianto di rene (3). Sebbene questa strategia abbia trovato largo consenso da parte di molti autori, tuttora non esistono dati che abbiano documentato la sua effettiva utilità in questo specifico ambito.

Nel nostro Centro, da circa 10 anni, viene consigliata l'esecuzione di una biopsia epatica a pazienti HCV positivi viremici, allo scopo di associare alla valutazione clinica anche quella istologica.

Obiettivo di questo studio è stabilire se l'esecuzione di una biopsia epatica pre-trapianto permetta una selezione più accurata del paziente HCV positivo rispetto ai parametri clinici e di laboratorio comunemente utilizzati.

PAZIENTI E METODI

Criteri di selezione della popolazione in studio. Sono stati esaminati retrospettivamente tutti i pazienti HCV-positivi in terapia dialitica, valutati per inserimento in lista di trapianto di rene presso il Centro Trapianti della Divisione di Nefrologia degli Spedali

Civili di Brescia, dal 1° gennaio 1990 al 31 luglio 2005. La coinfezione con virus B e l'assenza di dati clinici e biochimici certi, nell'anno precedente alla valutazione, sono stati considerati criteri di esclusione.

Dati anagrafici, anamnestici, clinici e virologici. Al momento della valutazione, per ogni paziente sono state registrate le seguenti informazioni: sesso, età, eziologia della malattia renale, durata e tipo di dialisi, pregresse emotrasfusioni, precedenti trapianti, tossicodipendenza, stima della durata dell'infezione da HCV (desunta dalla data della prima esposizione a un fattore di rischio), presenza di segni clinici di cirrosi e/o scompenso epatico (quadro ecografico di cirrosi, ipertensione portale, ascite, varici esofagee, encefalopatia), dosaggio qualitativo o quantitativo di HCV-RNA e tipizzazione genomica del virus C, dosaggio delle transaminasi (misurate almeno due volte nel corso dell'anno precedente alla valutazione di idoneità al trapianto), albuminemia e tempo di protrombina (PT). È stato considerato patologico qualsiasi valore di transaminasi al di sopra del range di normalità; il riscontro di ipertransaminasemia, anche se lieve e transitorio, defi-

niva la presenza di epatocitolisi.
Biopsia epatica. L'indicazione alla biopsia veniva posta in seguito al riscontro di HCV-RNA positività, indipendentemente dalla presenza o meno di epatocitolisi. Ogni biopsia epatica veniva eseguita sotto guida ecografica con ago 21 G, previo consenso del paziente, dopo aver verificato la normalità dei parametri coagulativi standard (PT, PTT, Fibrinogeno), della conta piastrinica e del tempo di sanguinamento (tempo di Ivy).

Il danno istologico era classificato utilizzando uno score descrittivo (Tab. I).
Analisi statistica. Dopo una prima valutazione statistica descrittiva delle variabili considerate, sono stati utilizzati i seguenti test:

t di Student per dati appaiati e non appaiati Test 2.

L'archiviazione dei dati è stata seguita con il programma "Excel"® di Microsoft; l'analisi statistica con i programmi statistici di Excel®. È stata accettata come significatività una $p < 0.05$.

RISULTATI

Caratteristiche della popolazione studiata

Su 1399 pazienti valutati per idoneità al trapianto di rene dal gennaio 1990 al luglio 2005, 194 sono risultati HCV-Ab positivi (13.8%). Dopo l'esclusione di 16 pazienti che erano coinfectati da virus dell'epatite B e di 22 pazienti di cui non si erano acquisi-

ti dati certi sulla viremia e/o sull'andamento delle transaminasi nel corso dell'anno precedente alla valutazione, la popolazione inclusa nello studio è risultata costituita da 156 pazienti HCV-Ab positivi, con età media di 43 ± 11 anni, 93 (60%) maschi e 63 (40%) femmine.

La popolazione HCV-Ab positiva, rispetto ai pazienti HCV-Ab negativi, era caratterizzata da un'età inferiore, da una durata di dialisi maggiore, da una maggior frequenza di trasfusioni e di pregressi trapianti. La condizione di HCV-Ab positività era più frequente nella popolazione in dialisi extracorporea rispetto a quella in dialisi peritoneale (Tab. II).

Tra i 156 pazienti HCV-Ab positivi segni clinici e/o strumentali di cirrosi e/o insufficienza epatica sono stati rilevati in un solo caso (0.6%). In 40/156 (25.6%) pazienti era presente un incremento persistente o transitorio delle transaminasi. La ricerca dell'HCV-RNA è stata effettuata in 131/156 (84%) pazienti ed è risultata positiva in 102 (78%). Il genotipo è stato studiato in 63/102 (62%) pazienti. I genotipi più frequenti sono risultati l'1b (49.2%) ed il 2a/2c (36.5%). Non sono state riscontrate correlazioni significative tra genotipo ed epatocitolisi (Tab. III).

Biopsia epatica

Sono stati sottoposti a biopsia epatica 63 pazienti: 26 (41%) di questi presentavano sia viremia che citolisi, 37

(59%) solo viremia. L'intervallo di tempo intercorrente tra l'inizio della dialisi (considerato come inizio dell'infezione da virus C) e la data di esecuzione della biopsia epatica, era mediamente di 68 ± 64 mesi. Solo una biopsia ecoguidata sulle 63 effettuate (1.6%) è stata complicata da un emoperitoneo. Tale complicanza si è verificata in un paziente in dialisi peritoneale e ha avuto scarsa rilevanza clinica, condizionando solamente un tempo di osservazione post-biopsico di 24 ore. L'esito dell'esame istologico è riassunto nella Figura 1. Il quadro più frequentemente osservato è stato l'epatite cronica attiva (ECA) minima/lieve (62%). Solo in due pazienti (3%) è stata riscontrata un'ECA moderata e in nessun caso quadri di ECA severa e cirrosi. In tutte le biopsie il grado di fibrosi era lieve o assente. Epatocarcinoma nell'ambito di un'ECA lieve è stato riscontrato in 1 caso.

Confronto tra presenza o meno di epatocitolisi e quadro istologico

Pazienti senza citolisi. Sono 37 pazienti tutti viremici. L'esame istologico in questo gruppo di pazienti (Tab. IV) ha mostrato quadri di normalità e di epatite aspecifica o comunque non aggressiva in 15 casi (40.5%), ed ECA minima/lieve in 22 (59.5%) tra cui un caso con associato epatocarcinoma per il quale era stato posto un sospetto ecografico. Non sono stati riscontrati casi di ECA moderata o severa né ad evoluzione cirrogena (Tab. IV).

TABELLA I - DIAGNOSI DESCRITTIVA UTILIZZATA PER CLASSIFICARE I RISULTATI DELLA BIOPSIA EPATICA

Lesioni epatiche aspecifiche (LEA)	Epatite senza piecemeal necrosis e necrosi lobulare minima
Epatite cronica persistente (ECP)	Epatite senza piecemeal necrosis
Epatite cronica aggressiva minima (ECA minima)	Epatite con piecemeal necrosis focale in alcuni spazi portali
Epatite cronica aggressiva moderata (ECA moderata)	Epatite con piecemeal necrosis continua coinvolgente meno del 50% del perimetro degli spazi portali e/o setti
Epatite cronica aggressiva severa (ECA severa)	Epatite con piecemeal necrosis continua coinvolgente più del 50% del perimetro degli spazi portali e/o setti
Fibrosi lieve	Fibrosi degli spazi portali
Fibrosi severa	Fibrosi a ponte porto-portale e/o porto-centrale
Cirrosi	Epatite con presenza di setti e atteggiamento nodulare focale e/o incompleto del parenchima
Siderosi	presenza di granuli intraepatocitari e/o macrofagici

TABELLA II - CARATTERISTICHE DELLA POPOLAZIONE HCV+ STUDIATA; CONFRONTO CON LA POPOLAZIONE HCV-

	HCV+	HCV-	p
Numero dei pazienti	156	1205	
Età (anni)	43.11	46	
Sesso (M)	59.6%	63.3%	NS
Durata della dialisi (mesi)	80 ± 68	27±36	<0.001
Tipo di dialisi			<0.0001
Emodialisi	91.0%	77.7%	
Dialisi peritoneale	9%	22.3%	
Fattori di rischio per HCV			
Trasfusioni	66.0%	41.3%	<0.001
Precedenti tx	38.5%	9.6%	<0.001
Tossicodipendenza	0	0	
Nefropatia di base:			
Glomerulonefrite*	33.1%	29.5%	NS
Nefropatia non determinata	33.1%	37.2%	NS
Nefropatia malformativa**	6.6%	10.2%	NS
Nefrite interstiziale	5.6%	5.1%	NS
ADPKD	15.2%	12.2%	NS
Nefropatia reno-vascolare	2.9%	1.3%	NS
Altro	3.3%	4.5%	NS

*Glomerulonefriti sia primitive che secondarie diagnosticate istologicamente

**Compreso reflusso v-u

TABELLA III - DISTRIBUZIONE DEI GENOTIPI NELLE POPOLAZIONI DI PAZIENTI RISPETTIVAMENTE CON CITOLISI E SENZA CITOLISI

Genotipo	Paz con citolisi (19)	Paz senza citolisi (44)	p
1	57.9%	59.1%	NS
2a/2c	36.8%	36.4%	NS
altri	5.3%	4.5%	NS

Pazienti con citolisi

Si tratta di 26 pazienti con riscontro persistente o occasionale di ipertransaminasemia. I quadri istologici riscontrati in questi pazienti sono risultati molto variabili (Tab. IV). Diciannove su 26 pazienti (73.1%) presentavano un quadro istologico di ECA, ma nella maggior parte dei casi l'attività necroinfiammatoria era minima/lieve e solo in 2 casi (7.7%) risultava moderata. Anche in questo gruppo di pazienti non sono stati osservati quadri

TABELLA IV - ALTERAZIONI ISTOPATOLOGICHE IN 63 PAZIENTI

	No citolisi (37)	Citolisi (26)
Normalità	3 (8.1%)	0
Epatosideriosi	0	2 (7.7%)
Epatite aspecifica reattiva	9 (24.3%)	2 (7.7%)
Epatite cronica persistente	3 (8.1%)	3 (11.5%)
Epatite cronica attiva lieve	22* (59.5%)	17 (65.4%)
Epatite cronica attiva moderata	0	2 (7.7%)
Epatite cronica attiva severa	0	0

* Un paziente con HCC

di ECA severa o a evoluzione cirroge-
na. La distribuzione dei vari gradi di
epatopatia non differisce in modo sta-
tisticamente significativo tra i pazienti
con e senza citolisi.

*Confronto tra pazienti con ECA e
quelli senza ECA*

I pazienti con diagnosi istologica di
epatite cronica aggressiva, con qual-
siasi grado di attività, sono stati con-
frontati con i pazienti con quadro isto-
logico aspecifico o di normalità. Da
tale confronto non è emerso alcun tipo
di correlazione né di tipo clinico-
anamnestico né di tipo virologico
(Tab. V).

*Idoneità al trapianto di rene dopo
biopsia epatica*

Su 63 pazienti studiati con biopsia
epatica, solamente 2 (3%) presenta-
vano un quadro di epatite cronica attiva
di gravità sufficiente a porre controin-
dicazione al trapianto di rene. Si tra-
tava dei 2 pazienti con ECA moderata.
Entrambi presentavano una storia di
epatocitolisi. In entrambi è stata posta
indicazione a trattamento antivirale. In
nessun paziente senza citolisi epatica
la biopsia rivelava forme di epatite di
grado ed evoluzione tali da controin-
dicare il trapianto.

DISCUSSIONE

I dati di prevalenza dell'infezione da
virus C nella popolazione da noi stu-
diata sono sovrapponibili a quanto già
descritto nella maggior parte dei lavo-
ri pubblicati (4). Allo stesso modo, an-
che nella nostra popolazione si confer-
mano le note correlazioni tra epatite C
e fattori di rischio quali, la dialisi ex-
tracorporea, le emotrasfusioni e i pre-
cedenti trapianti.

Il rischio teorico di una più rapida
progressione dell'epatite C indotta
dall'immunosoppressione, la sostan-
ziale impossibilità a utilizzare l'inter-
ferone dopo trapianto per l'elevato ri-
schio di rigetto acuto (5), la correla-
zione tra severità delle lesioni istolo-
giche pre-trapianto e l'evoluitività
dell'epatopatia (2) e l'assenza di una

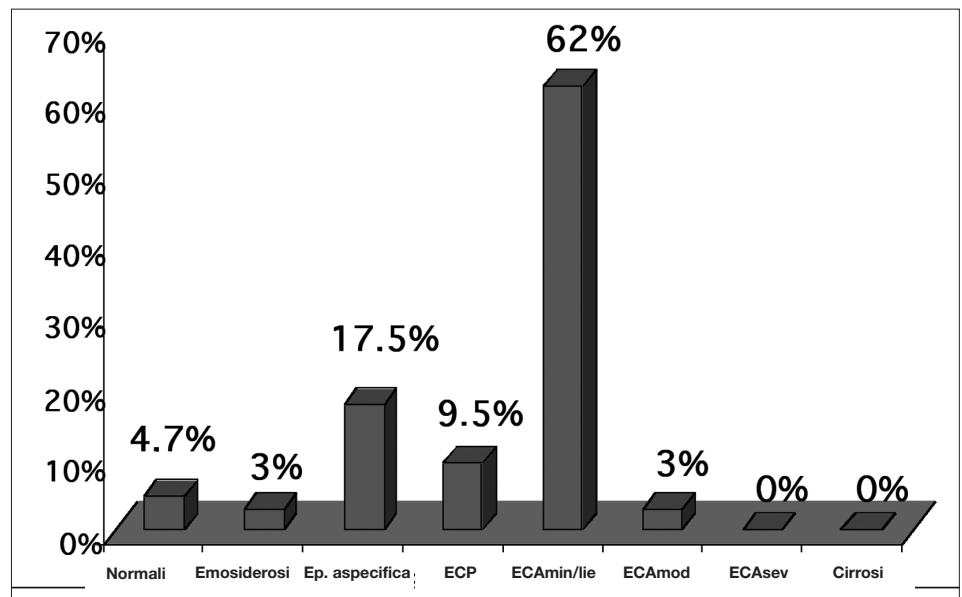


Fig. 1 - Prevalenza delle lesioni istologiche in tutte le biopsie eseguite. ECP: epatite cronica persistente; ECamin/lie: epatite cronica aggressiva minima/lieve; ECAmo: epatite cronica aggressiva moderata; ECAsev: epatite cronica aggressiva severa.

TABELLA V - CONFRONTO TRA PAZIENTI CON ECA E QUELLI CON LESIO-
NI EPATICHE ASPECIFICHE, EMOSIDEROSI O QUADRO DI
NORMALITÀ

	Pazienti con ECA	Pazienti senza ECA	p
N° pazienti	41	22	
Età media (anni)	44±10	44±13.6	NS
Durata dialisi (mesi)	50±44	71±66	NS
Citolisi N°(%)	46.4%	31.8%	NS
Tipo di dialisi (%HD)	90%	100%	NS
Genotipi:			
1a	10%	0	
1b	53%	50%	NS
2a/2c	30%	50%	NS
altri	6.6%	0	

precisa correlazione tra dati biochimici e quadri istologici (6), hanno porta-
to a suggerire la biopsia epatica come
strumento utile per una corretta valu-
tazione di idoneità al trapianto renale
del paziente uremico con infezione da
virus C. Tuttavia, non sono ancora di-
sponibili dati definitivi che imponga-
no l'utilizzo di questa procedura in
tutti pazienti HCV-positivi (6, 7).
In questo studio è stato esaminato il
quadro morfologico epatico presente

in pazienti viremici (HCV-RNA+),
che si presentavano al momento della
valutazione per l'inserimento in lista
trapianto con una normale funzione
epatica, con o senza citolisi.

L'esame istologico ha mostrato la pre-
senza di epatite cronica attiva (ECA)
in un numero elevato di pazienti
(65%), ma nella quasi totalità, il grado
di aggressività dell'epatite è risultato
minimo/lieve. Solo in due casi (3%) è
stata documentata un'ECA di grado

moderato e non sono mai stati osservati quadri di fibrosi a ponte o di cirrosi. Pertanto, l'esame istologico ha documentato, nel 97% dei casi, quadri di epatopatia lieve, tali da consentirne l'inserimento in lista trapianto.

Tuttavia, alcuni autori consigliano di attuare una terapia antivirale prima del trapianto in tutti i pazienti con ECA, indipendentemente dal grado e dallo stadio della malattia (1, 3). Questo approccio sarebbe giustificato dal fatto che il trattamento con interferone permetterebbe di superare questo fattore di rischio in molti pazienti, vista l'alta percentuale di risposta viremica persistente documentata nella popolazione dializzata (8). Comunque, non tutti concordano con questa strategia. Infatti, se da un lato l'infezione da HCV rappresenta la più importante causa di epatopatia dopo trapianto di rene (1) i suoi effetti negativi sulla sopravvivenza del paziente e del trapianto, si palesano solo nel lungo termine (9) e non sono peraltro confermati da tutti gli autori (10). Recenti lavori dimostrano come la progressione della fibrosi epatica secondaria ad epatite cronica da virus C possa essere più lenta nel trapianto di rene, rispetto al paziente immunocompetente (11) e possa addirittura regredire in una quota di pazienti trattati con ciclosporina (12, 13). Infine, vi è comune accordo sul fatto che, se si escludono le forme avanzate di epatite, la prognosi del paziente uremico HCV-Ab positivo migliora dopo il trapianto, sia in termini di morbilità che di mortalità (14). Sulla base di questa evidenza, i più considerano come spartiacque per decidere l'idoneità o meno al trapianto, l'epatite aggressiva con grado di attività almeno moderato e/o con presenza di fibrosi portoportale (15). Non c'è dubbio quindi che l'ECA lieve non deve essere considerata una controindicazione all'inserimento in lista.

Nella nostra popolazione la probabilità di riscontrare all'esame istologico un quadro di ECA non è risultata correlata con le caratteristiche cliniche e bioumorali dei pazienti. Tuttavia, confrontando l'esito dell'esame istologico del gruppo di pazienti senza citolisi, rispetto a quello con citolisi, si osser-

va che proprio in quest'ultimo sono stati osservati gli unici casi di ECA con attività moderata, quindi con caratteristiche tali da mettere in discussione l'idoneità al trapianto.

Sottolineiamo che la definizione di epatocitolisi che abbiamo utilizzato in questo studio è molto restrittiva. Infatti, è ampiamente documentato che nel paziente con insufficienza renale i livelli di transaminasi sono ridotti, probabilmente dimezzati rispetto ai range della popolazione generale (16). Basandoci su questa definizione abbiamo documentato la presenza di segni clinici di attività dell'epatite in circa il 26% dei pazienti HCV-Ab positivi. La prevalenza di ipertransaminasemia aumentava al 29% quando cercata solo nei pazienti viremici. Questi valori sono sovrapponibili a quanto sinora documentato in letteratura (26-30%) (17).

In conclusione, il quadro istologico epatico più frequentemente riscontrato tra i pazienti con HCV-RNA positività e normofunzione epatica, che accedono a una valutazione di idoneità al trapianto di rene, è l'ECA, ma con lesioni di grado lieve. Solo nei pazienti con ipertransaminasemia si possono osservare forme con aggressività maggiore (3% dei casi). Ne consegue che, in assenza di alterazioni delle transaminasi, la biopsia epatica non rappresenta uno strumento indispensabile, ma lo diventa solo in presenza di epatocitolisi transitoria o persistente, nei casi in cui l'obiettivo sia stabilire l'idoneità al trapianto.

Qualora si decida invece di trattare tutti i pazienti con ECA, indipendentemente dalla gravità delle lesioni, l'esecuzione della biopsia epatica diventa allora indispensabile per una corretta selezione del paziente.

BIBLIOGRAFIA

1. Campistol JM, Esforzado N, Martinez J, et al. Efficacy and tolerance of interferon-(2b) in the treatment of chronic hepatitis C virus infection in haemodialysis patients: Pre- and post-renal transplantation assessment. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2704-09.
2. Rao KV, Anderson WR, Kasiske BL, Dahl DC. Value of liver biopsy in the evaluation and management of chronic liver disease in renal transplant recipients. *Am J Med* 1993; 94: 214-50.
3. Morales JM, et al. Transplantation in the patient with hepatitis C. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (7): 1343-53.
4. Pereira B, Levey A. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981-99.
5. Fabrizi F, Bunnapradist S, et al. Treatment of HCV-related liver diseases after renal transplantation: modern views. *Int J Artif Organs* 2003; 26: 373-82.
6. Martin P, Carter D, et al. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. *Transplantation* 2000; 69: 1479-84.
7. Ozdogan M, Ozgur O, et al. Histopathological impact of hepatitis virus infection in hemodialysis patients: should liver biopsy be performed before renal transplantation? *Artif Organs* 1997; 21: 355.
8. Kamar N, Toupance O, et al. Evidence that clearance of hepatitis C virus RNA after interferon therapy in dialysis patients is sustained after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2092-8.
9. Fabrizi F, Martin P, et al. Hepatitis C virus antibody status and survival after renal transplantation: meta-analysis of observational studies. *Am J Transplant* 2005; 5(6): 1452-61.

10. Forman J, Tolckoff-Rubin N, et al. Hepatitis C, acute humoral rejection and renal allograft survival. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3249-55.
11. Alric L, Di-Martino V, et al. Long-term impact of renal transplantation on liver fibrosis during hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2002; 123: 1494-9.
12. Kamar N, Rostaing L, et al. Natural history of hepatitis C virus-related liver fibrosis after renal transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1704-12.
13. Nakagawa M, Sakamoto N, et al. Specific inhibition of hepatitis C virus replication by cyclosporin A. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 313: 42-7.
14. Bloom RD, et al. Outcome of hepatitis C virus-infected kidney transplant candidates who remain on the waiting list. *Am J Transplant* 2005; 5: 139-44.
15. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 27 (4): 427-37.
16. Fabrizi F, Lunghi G, Finazzi S, et al. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact on the detection of viral hepatitis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (5): 1009-15.
17. Pol S, Romeo R, Zins B. Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialysed patients: significance and therapeutic implications. *Kidney Int* 1995; 47: 1412-8.