

# HCV e trapianto renale... una storia che comincia da lontano!

C. Cherubini, S. Papalini, P. De Paolis, S. Di Giulio

*U.O.S. Nefrologia e Dialisi nelle Malattie Infettive "L. Spallanzani"  
A.O. S. Camillo Forlanini, Roma*



C. Cherubini

**S**ebbene l'infezione cronica da HCV sia in Italia una causa importante di mortalità e morbidità per cirrosi ed epatocarcinoma, nonché

l'indicazione più frequente al trapianto di fegato (1-2), per cui sono state definite delle linee guida precise, il coinvolgimento renale e la gestione del paziente nefropatico HCV positivo fino al trapianto di rene, meritano ancora un'attenta riflessione al fine di codificare delle condotte diagnostiche, gestionali e terapeutiche il più possibile univoche.

In Italia la prevalenza dell'infezione HCV è pari al 3% nella popolazione generale, con un gradiente crescente dal Nord al Sud del Paese, sale a valori di circa il 15% negli emodializzati; in particolare, nel Lazio l'incidenza e la prevalenza dell'HCV è del 7,1 e 13,6% rispettivamente, pari a 593 pazienti (Fig. 1) e dei 690 pazienti in lista d'attesa per trapianto di rene, il

12% (80) è HCV positivo. Dai dati del Registro Dialisi del Lazio (RDL) risulta evidente che la prevalenza nel corso degli ultimi dieci anni si è andata riducendo, ma anche che i pazienti emodializzati HCV positivi, hanno una mortalità significativamente superiore a quella dei pazienti emodializzati non infetti (Fig. 2) (15).

Da dati di letteratura, confrontando gruppi di pazienti HCV positivi trapiantati e pazienti HCV positivi in lista d'attesa attiva per trapianto renale, la morbidità e la mortalità risultano più sfavorevoli per coloro che rimangono in trattamento emodialitico (3).

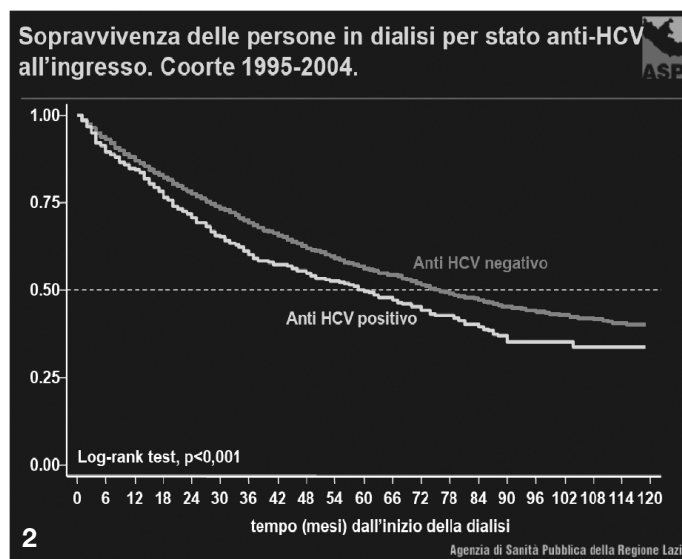
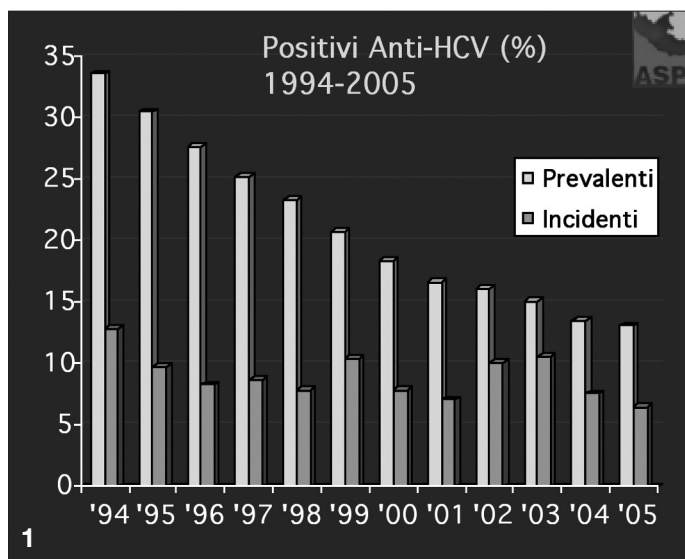
Nel Lazio è basso il numero dei pazienti HCV che beneficiano di un trapianto renale e non è previsto dalle linee guida dei Centri di trapianto regionali l'utilizzo di organi da donatori HCV positivi.

Riportiamo l'esperienza dell'U.O.S. di Nefrologia e Dialisi presso l'Istituto Nazionale per le Malattie Infettive "L. Spallanzani", Roma, sulla gestione dei pazienti nefropatici HCV positivi, nell'iter diagnostico terapeutico delle varie fasi della malattia renale, fino al trapianto.

## Considerazioni

L'interessamento renale nell'infezione da virus C si manifesta con una prevalenza e una gravità decisamente superiori a quanto si verifica in corso di patologia epatica a diversa eziologia e rappresenta una problematica di rilievo clinico importante soprattutto quando l'epatopatia da HCV è associata a crioglobulinemia mista. Non è semplice verificare quale sia la frequenza reale di tale patologia in corso di malattia di fegato HCV positiva ed è facile intuire che in tale valutazione è di fondamentale importanza il tipo di arruolamento dei pazienti (4-6). Nella nostra casistica istologica renale, ad esempio, le patologie glomerulari correlate all'HCV rappresentano circa il 30% su 200 biopsie. Il coinvolgimento glomerulare da HCV è una patologia che, contrariamente a molte altre nefropatie, è potenzialmente passibile di una terapia eziologica.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica il livello delle transaminasi risulta significativamente inferiore rispetto a quello della popolazione con



Figg. 1-2 - Dati del Registro della Regione Lazio.

normofunzione renale (7). Ciò comporta che nel paziente con infezione HCV e insufficienza renale cronica venga spesso misconosciuta l'attività citopatica del virus e sottovalutata l'importanza di una diagnosi istologica del reale danno epatico, con relativa perdita di una possibilità terapeutica dell'epatopatia, prima dell'evoluzione del danno renale in ESRD.

Nei pazienti in trattamento sostitutivo della funzione renale HCV positivi, l'andamento dell'epatopatia è ancora più subdolo, con valori di transaminasi inferiori a quelli della popolazione in fase predialitica (7), spesso con PCR HCV RNA bassa, facendo decadere le comuni indicazioni all'esecuzione di una biopsia epatica da parte degli epatologi, demotivati anche dal timore di un aumentato rischio di complicazioni emorragiche legate al prelievo biotico.

I pochi casi che, nella nostra esperienza, hanno ottenuto il consenso degli epatologi per una definizione del danno istologico epatico e una relativa indicazione al trattamento, hanno perso comunque la possibilità di giovare dell'associazione Interferon + Ribavirina, questa è ad oggi controindicata nei dializzati, ma essenziale nel trattamento delle infezioni da genotipo 1b, presente nel 45% della nostra popola-

zione dialitica e notoriamente poco responsivo alla monoterapia interferonica.

Una esatta definizione istologica epatica risulta comunque essenziale nella valutazione dell'immissione in lista d'attesa per trapianto renale del paziente HCV positivo in trattamento sostitutivo, poiché sappiamo che i parametri clinici (ALT, PCR HCV) non correlano con il grado di compromissione epatica che può influenzare notevolmente non solo la prognosi del trapianto in sé (11), ma anche quella *quoad vitam* del paziente, in relazione agli effetti potenzialmente dannosi che può indurre la terapia immunosoppressiva, sia direttamente (epatotossicità) sia indirettamente (incremento della replicazione virale) sul fegato (8-10).

La bonifica dell'infezione con terapia antivirale pretrapianto è pertanto auspicabile anche in considerazione della possibilità dell'insorgenza di una glomerulonefrite da immunocomplessi che potrebbe determinarsi *de novo* nell'organo trapiantato (12).

Riteniamo essere compito di noi nefrologi, contestualmente agli epatologi, dare al paziente in base alle evidenze, una informazione il più possibile corretta, sulla opportunità, la probabilità di successo e i rischi di un trapianto re-

nale, ovvero la indicazione a un eventuale doppio trapianto rene-fegato, laddove questa si renda necessaria, piuttosto che riempire talora in modo compassionevole le liste d'attesa!

Dati di letteratura dimostrano infatti che, nonostante la sopravvivenza dei pazienti HCV positivi sottoposti a trapianto renale sia maggiore rispetto a quella di coloro che restano in emodialisi (3) è pur vero che la mortalità e morbilità dei pazienti HCV positivi trapiantati risulta maggiore di quella dei pazienti non infetti (cirrosi, carcinoma epatocellulare, epatite colestatica fibrosante, infezioni, diabete ecc.) (8-9). Tentativi terapeutici con Interferon sono stati eseguiti su una popolazione di pazienti HCV positivi con trapianto di rene ma nel 36-63% dei casi a seconda dei vari reports, il trattamento ha dato luogo a rigetto non responsivo alla terapia immunosoppressiva steroidea (13, 14).

### Difficoltà incontrate

Purtroppo non è stato ancora definito un consenso con il Centro di Malattie Infettive ad Alta Specializzazione, dal quale proviene la maggior parte dei nostri pazienti:

- pazienti con epatopatia HCV relata

PCR HCV RNA positiva e lievi segni renali talora non vengono indirizzati all'osservazione del nefrologo o, se valutati, spesso non ottengono una indicazione al trattamento antivirale per il basso grading istologico di coinvolgimento epatico;

- pazienti con insufficienza renale cronica HCV positivi e PCR HCV RNA positiva, in trattamento sostitutivo con emodialisi e dialisi peritoneale, per l'andamento più subdolo dell'epatopatia spesso non ricevono da parte dell'epatologo l'indicazione a eseguire una biopsia epatica.

### Proposte

Riteniamo di fondamentale importanza la sensibilizzazione e l'integrazione plurispecialistica al problema del nefropatico con infezione HCV, spesso gestito in maniera scotomizzata, pertanto proponiamo:

- coinvolgimento multidisciplinare di epatologi, infettivologi e gastroenterologi alla ricerca di "segni renali" (sistematica ricerca di ematuria e proteinuria non sempre studiate) per un precoce riferimento dei pazienti HCV positivi al nefrologo; esecuzione di una biopsia renale anche in presenza di lievi anomalie urinarie e di una biopsia epatica;
- collaborazione integrata tra nefrologi ed epatologi nella prescrizione e gestione terapeutica con antivirali indipendentemente dall'eventuale lieve grado di coinvolgimento epatico, in caso di nefropatia HCV relata e/o associata a crioglobulinemia;
- definizione bioptica epatica del paziente HCV positivo con viremia e IRC in fase II, III e IV dell'insufficienza renale nell'ottica di proporre un trattamento dell'infezione HCV il più precocemente possibile, eventualmente comprensivo della terapia combinata Interferon + Ribavirina laddove il genotipo lo richieda e il GFR sia superiore a 40 ml/min;
- definizione bioptica epatica del paziente HCV positivo con IRC in terapia sostitutiva renale eventualmente con metodiche volte a ridurre l'incidenza di complicanze emorragiche

(biopsia transgiugulare) nei pazienti a rischio maggiorato di sanguinamento ed eventuale terapia antivirale e biopsie seriate per la valutazione della risposta al trattamento o evoluzione del danno;

- indicazione al doppio trapianto fegato-rene nei pazienti con cirrosi scompensata;
- stesura di protocolli validati diagnostico-terapeutici da parte dei Centri Trapianto che siano univoci sul territorio nazionale visto l'attuale disorientamento dei pazienti causato dai diversi approcci adottati nei vari Centri Trapianto;
- valutazione del possibile utilizzo di organi di donatori HCV positivi. Solo facendo chiarezza su questa patologia estremamente complessa e onerosa dal punto di vista gestionale e di costi sociali, si potranno in futuro trarre delle conclusioni terapeutiche più valide da proporre ai pazienti.

## BIBLIOGRAFIA

1. National Statistic Institutes of Italy (ISTAT). Mortality Data Base. Accessed at [www.iss.it/site/mortalità](http://www.iss.it/site/mortalità)
2. Sagnelli E, Stroffolini T, Mele A, et al. The importance of HCV on the burden of chronic liver disease in Italy: a multicenter prevalence study of 9.997 cases. *J Med Virol* 2005; 75: 522-7.
3. Bloom RD, Sayer G, Fa K, Constantinescu S, Abt P, Reddy KR. Outcome of Hepatitis C Virus-Infected Kidney Transplant Candidates Who remain on the Waiting List. *Am J Transplant* 2005; 5: 139-44.
4. Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. Glomerulonephritis in autopsy cases with hepatitis C virus infection. *Inter Med* 1998; 37 (10): 836-40.
5. Mazzaro C, Zorzi F, Panarello G. Cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis and hepatitis C virus infection. *Int J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 45-53.
6. Fabrizi F, Pozzi C, Farina M, et al. Hepatitis C virus infection and acute or chronic glomerulonephritis: an epidemiological and clinical appraisal. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13: 1991-7.
7. 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: 1009-15.
8. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder CG. Hepatitis C infection, time in renal replacement therapy and outcome after Kidney transplantation. Thesis dissertation, Stockholm: Karolinska Institute Press, November 2003.
9. Hanafusa T, Ichikawa H, et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 year. *Transplantation* 1998; 66: 471-6.



10. Legendre C, Garrigue V, Le Bihan C, et al. Harmful long-term impact of hepatitis C virus infection in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65: 667-70.
11. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257-63.
12. Fabrizi F, Martin P, Ponticelli C. Hepatitis C infection and renal transplantation. *Am J kidney Dis* 2001; 38: 919-34.
13. Rostaing L, Modesto A, Baron E, Cisterne JM, Chabannier MH, Durand D. Acute renal failure in kidney transplant patients treated with interferon alpha 2b for chronic hepatitis C. *Nephron* 1996; 74: 512-6.
14. Fabrizi F, Bunnapradist S, Aucella F, Lunghi G, Martin P. Treatment of HCV-related liver diseases after renal transplantation. Modern views. *Int J Artif Organs* 2003; 26: 373-82.
15. Di Napoli A, Pezzotti P, Di Lallo D, Petrosillo N, Trivelloni C, Di Giulio S, on behalf of the Lazio Dialysis Registry. Epidemiology of Hepatitis C Virus Among Long-Term Dialysis Patients: A 9-Year Study in an Italian Region. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 629-37.