

Prospettive attuali di trapianto di rene in pazienti con epatopatia HCV

G. Mosconi, G. Feliciangeli, S. Cristino, S. Stefoni

Unità Operativa di Nefrologia Dialisi Trapianto, Policlinico S. Orsola, Bologna

Positività HCV e lista di attesa di trapianto renale



G. Mosconi

L'epatopatia HCV costituisce una comorbilità correlata con aumentata morbilità e mortalità post-trapianto di rene (Fabrizi F. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 657-6).

Nonostante la riduzione della prevalenza HCV registrata negli ultimi anni il problema dell'infezione da virus C resta di rilevante interesse (Bloom RD. *Am J Transplant* 2005; 5: 139-44); al 31 agosto 2006 nella lista di attesa di trapianto renale del Policlinico S. Orsola 127/875 pazienti (14.5%) risultano HCV+. La positività si correla con il tempo di attesa in lista e quindi indirettamente con l'età dialitica (prevalenza del 45%, 24% e 11% rispettivamente nei pazienti in lista da >10 anni, 5-10 anni, <5 anni) e con l'effettuazione di precedenti trapianti (il 51% dei pazienti HCV+ ha effettuato un precedente trapianto).

Lo screening pre-trapianto è mirato a definire i rischi evolutivi dell'epatopatia (Abbott KC. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2908-18; Perez RM. *Clin Transplant* 2005; 19: 763-8; Stefoni S. *Transplantation* 2005; 79(5): 577-83) e individuare i pazienti da trattare preventivamente con Interferon ((Pawlotsky JM. *Hepatology* 2006; 43(Suppl. 2): S207-20)).

Presso il nostro Centro viene richiesta la determinazione dell'HCV all'inserimento in lista con successivo monitoraggio semestrale; in caso di positività viene richiesto HCV-RNA (qualitativo, quantitativo, genotipo) e valutazione epatologica. Nei pazienti HCV+ viene sempre consigliata una indagine biotipica; tale indagine viene considerata indispensabile in presenza di viremia associata a segni laboratoristici o strumentali di epatopatia evolutiva; su indicazione dei colleghi epatologi viene eventualmente prescritta terapia con INF. Resta peraltro basso il numero di pazienti che in concreto si sottopongono a biopsia; in una analisi in ambito AIRT (Scheda A. *G Ital Nefrol* 2003; 20(6): 606-10) solo il 5% dei pazienti HCV+ veniva sottoposto ad indagine istologica pre-trapianto.

I criteri di esclusione dalla lista di attesa restano la presenza di reperti istologici o strumentali di evoluzione cirrotica; criteri di temporanea sospensione sono costituiti dal rialzo delle transaminasi >2 volte il range di normalità, dalla terapia con INF, dal mancato completamento delle indagini strumentali.

Al 31 agosto 2006 la percentuale di pazienti HCV+ attivi in lista è del 68.0%, rispetto al 78.6% dei pazienti HCV-; la positività HCV comporta il 69% in più di rischio di sospensione (Odds Ratio 1.69) verosimilmente a causa dei più frequenti problemi intercorrenti e di un più lungo iter diagnostico.

La complessità gestionale delle liste di attesa è in costante evoluzione. Attualmente presso il nostro Centro 4 pazienti sottoposti a trapianto di fegato per epatopatia virus-relata sono in lista per trapianto di

rene; i criteri di inserimento sono mirati a verificare le aspettative di sopravvivenza del trapianto di fegato.

Per i pazienti con epatopatia evoluta in cirrosi è attivo il programma di trapianto combinato rene-fegato.

Trapianto in pazienti HCV positivi

Presso il Policlinico S. Orsola dal 1992 al settembre 2006 sono stati effettuati 101 trapianti di rene singolo in pazienti HCV+. La terapia immunosoppressiva viene personalizzata in base alla reattività immunologica pre-trapianto (% anticorpi contro panel, specificità anticorpali antiHLA, precedenti trapianti) e adeguata all'andamento dei test epatici. Di regola si pratica induzione con Basiliximab cercando di evitare nel follow-up una triplice terapia immunosoppressiva.

In precedenti esperienze avevamo segnalato a un follow-up di 5 anni sopravvivenze sia dei pazienti sia dell'organo sostanzialmente sovrapponibili tra pazienti HCV+ e HCV- (Mosconi G. *Transpl Proc* 2001; 33(1-2): 1185).

L'attuale analisi dei dati evidenzia una iniziale differenza dopo 9 anni di follow-up; a 10 anni tale differenza è statisticamente non significativa (sopravvivenza pazienti HCV+ 86% vs 91%, sopravvivenza organo 69% vs 72%).

Come causa di morte in 2 soli casi (3.8%) si evidenzia una correlazione con l'evoluzione dell'epatopatia. Il dato ci sembra confortante circa i criteri adottati di inserimento e monitoraggio dei pazienti HCV+.

TABELLA I - PRINCIPALI CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A TRAPIANTO COMBINATO RENE/FEGATO

	Data Tx mese/anno	Età anni	Epatopatia	Nefropatia	Precedenti Tx	RDT Si, mesi RDT / No, VFG
1	1/1997	62	Cirrosi HCV	GN cronica	/	Si, 55 mesi
2	5/1997	54	Potus+cirrosi HCV	Interstiziale	/	No, VFG: 33 ml/min
3	6/1997	62	Policistosi	Policistosi	/	Si, 42 mesi
4	10/1998	46	Policistosi	Policistosi	/	Si, 15 mesi
5	11/2001	48	Cirrosi HBV	GSSF	/	Si, 127 mesi
6	11/2002	53	Cirrosi colestatica	Interstiziale	/	Si, 4 mesi
7	4/2004	45	Policistosi	Policistosi	/	Si, 126 mesi
8	5/2004	35	Cirrosi HCV	GN cronica	/	Si, 247 mesi
9	7/2004	58	Cirrosi HBV	Berger	Tx rene	Si, 43 mesi
10	8/2004	34	Rottura epatica	Amiloidosi AL	/	Si, 8 mesi
11	8/2004	45	Colangite sclerosante	Berger	/	Si, 3 mesi
12	8/2004	50	Cirrosi HCV	GN membranosa	/	Si, 10 mesi
13	8/2004	42	Policistosi+HCV	Policistosi	/	No, VFG: 29 ml/min
14	2/2005	54	Potus	Vascolare	/	No, VFG: 33 ml/min
15	5/2005	59	Cirrosi HBV	ESKD	Tx rene	Si, 3 mesi
16	11/2005	58	Potus	GSSF	/	No, VFG: 27 ml/min
17	11/2005	58	Potus	ESKD	/	No, VFG: 20 ml/min
18	12/2005	37	Iperossaluria I	Iperossaluria I	Tx rene	Si, 12 mesi
19	12/2005	55	Cirrosi HCV	Interstiziale	/	No, VFG: 27 ml/min
20	2/2006	53	Cirrosi HCV	GN cronica	Tx rene	Si, 11 mesi
21	4/2006	60	Cirrosi HBV+HCV	GN cronica	/	Si, 35 mesi
22	4/2006	54	Policistosi	Policistosi	/	No, VFG: 25 ml/min
23	4/2006	63	Policistosi	Policistosi	/	Si, 62 mesi
24	7/2006	55	Cirrosi HBV	Berger	/	Si, 84 mesi

Trapianto da donatori HCV positivi

Il nostro Centro non partecipa al momento a programmi di trapianto da donatore HCV+; nell'ambito di una rivalutazione complessiva del problema riteniamo praticabile il programma in presenza di forte motivazione del potenziale ricevente, di donatore "non marginale" (età <60 anni, non altre significative comorbidity) e di un minimo di compatibilità immunologica donatore/ricevente (1 DR e 1 antigene di classe I).

Pazienti con epatopatia evoluta

Sempre più spesso vengono proposti pazienti con epatopatia evoluta per i quali risulta necessaria una scelta operativa circa i più adeguati programmi trapiantologici (rene singolo, trapianto combinato rene/fegato).

Il nostro Centro ha acquisito una buona esperienza nell'attività di trapianto combinato (24 trapianti di cui 18 negli ultimi 3 anni) con risultati soddisfacenti (sopravvivenza dei pazienti a 1 e 5 anni dell'89%; sopravvivenza dell'organo, cen-

sozzata per morte dei pazienti, del 95%). Criteri per tale programma trapiantologico sono costituiti dalla presenza contemporanea di patologia cronica del fegato (cirrosi, policistosi con ingombro addominale, iperossaluria tipo I ecc.) e insufficienza renale irreversibile. Nella nostra esperienza le infezioni virali (HBV e HCV) costituiscono il 50% (12/24 pazienti) delle cause di epatopatia. Dal punto di vista nefrologico possono essere inseriti anche pazienti con nefropatia cronica non ancora in trattamento dialitico; nella nostra casistica 7/24 pazienti (29%) non erano in trattamento dialitico al momento del trapianto come riportato in Tabella I. In considerazione della carenza di organi disponibili i criteri di inserimento devono essere particolarmente scrupolosi escludendo forme di insufficienza renale funzionale. Utili supporti diagnostici, associati al monitoraggio degli indici funzionali renali (compresa cistatina C), sono costituiti dalla ecografia renale, dalla scintigrafia e dalla indagine istologica (percutanea, transgiugulare).

In base alla esperienza acquisita e ai dati della letteratura (Davis CL. *Liver Transplant* 2002; 8(3): 193-211) riteniamo oggi proponibili a programmi di trapianto

combinato pazienti con nefropatia cronica e clearance creatinina <25-30 ml/min (Mosconi G. *Transpl Proc* 2006; 38(4): 1086-8; Stefoni S. *Int J Artif Organs* 2006; 29(2): 207-18).

In accordo con l'esperienza internazionale abbiamo riscontrato un effetto protettivo del fegato nei confronti del rene (8% di rigetti di rene a un anno nonostante 13/24 pazienti presentassero una aumentata reattività immunologica per politransfusioni o precedenti trapianti). Segnaliamo l'esperienza maturata in due pazienti con recidiva post-trapianto dell'epatopatia HCV trattati con INF e ribavirina; rispettivamente dopo 11 e 4 mesi di terapia l'andamento funzionale e immunologico è soddisfacente. È possibile che l'associazione INF/ribavirina, ma soprattutto l'effetto immunomodulante del fegato (Creput C. *Am J Transplant* 2003; 3(3): 348-56), proteggano il rene da reazioni di rigetto descritte dopo terapia con INF nei trapianti di rene (Shu K.H. *Transplantation* 2004; 77(12): 1894-96).

CONCLUSIONI

Lo studio pre-trapianto deve essere mirato a individuare i rischi di riattivazione dell'infezione HCV+; una stretta collaborazione con i colleghi epatologi (biopsia, terapia con INF, monitoraggio epatopatia) permette risultati soddisfacenti a medio-lungo termine.

È auspicabile un incremento delle indagini istologiche pre-trapianto associato a uniformi criteri di inserimento in lista, spesso oggi condizionati da singole esperienze del Centro.

Nei pazienti HCV+ in fase cirrotica possono essere impostati programmi di trapianto combinato rene/fegato; i risultati sono positivi, ma cautela deve essere posta nelle indicazioni per ottimizzare le risorse di organi disponibili. L'individuazione di corretti criteri per l'inserimento dei pazienti in programmi di trapianto combinato costituisce una interessante sfida per nefrologi, epatologi e chirurghi impegnati nell'attività di trapianto.