

Il trapianto nei pazienti HCV+: esperienza di Modena

E. Rubbiani, A. Albertazzi

*Divisione di Nefrologia Dialisi e Trapianto Renale
Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico, Modena*



E. Rubbiani

È noto che la presenza del virus HCV non rappresenta una controindicazione al trapianto renale, pur sapendo che la sopravvivenza del paziente e del graft sono inferiori rispetto a quelli dei pazienti HCV negativi. Per contro, vi sono molti studi che hanno dimostrato che la sopravvivenza dei pazienti C positivi trapiantati, è migliore di quella dei pazienti che restano in lista ad attendere un organo. Quindi anche per i pazienti HCV positivi il trapianto renale sembra la migliore opzione terapeutica.

La lista d'attesa del Centro Trapianti di Modena è composta da 288 pazienti di cui 29 HCV positivi (10.1%), di questi il 69% viremici. Sorprendentemente 17/29 (58.6%) sono pazienti al secondo o terzo trapianto (rispetto a una percentuale globale del 18.8%-37% HCV negativi al II o III trapianto), 1/29 è portatore di trapianto di cuore e 1 è coinfecta HIV e HBV. L'età media dei pazienti è di $47 \pm 7,7$ anni (range 26-73) e attendono in lista da 40 ± 33 mesi (range 2-108) verosimilmente in relazione allo sviluppo di anticorpi

preformati dei pazienti al II o III trapianto; 9 sono donne e 20 sono uomini; tutti i ritrapianti hanno ripreso dialisi dopo, in media, 88 mesi prevalentemente per nefropatia cronica del trapianto.

A tutti i pazienti, al momento dell'inserimento, è richiesta una normale routine epatica, HCV-RNA qualitativo, e il genotipo virale. La biopsia epatica non è obbligatoria ma fortemente consigliata in tutti, per decidere se intraprendere la terapia antivirale, peraltro suggerita nella maggior parte dei pazienti in lista, con segni istologici di epatite cronica. Il riscontro istologico diventa tassativo quando vi siano persistenti incrementi delle transaminasi oppure nei possibili candidati a trapianto combinato fegato-rene oppure ancora, nei pazienti che accettano di partecipare al protocollo ministeriale per l'utilizzo di reni da donatori HCV positivi. Durante il periodo di attesa viene richiesto un monitoraggio trimestrale degli indici epatici, l'HCV-RNA trimestralmente nei pazienti viremici e semestrale nei non viremici (Fig.1). Il problema di difficile soluzione è quello dei pazienti con elevata replicazione virale, che non tollerano il trattamento medico: l'avvento dell'interferone pegilato ha, in parte, ridotto questo evento, tuttavia gli effetti collaterali della terapia sono

ancora consistenti e la recidiva della replicazione virale alla sospensione del trattamento sono ancora frequenti. Non esistono linee guida che suggeriscano una sospensione dalla lista o una esclusione, per un definito cut-off di copie virali anche perché è noto che l'entità della viremia non correla con il danno istologico, per cui valgono ancora criteri, peraltro del tutto arbitrari, di buon senso clinico.

Da quando è iniziata l'attività trapiantologica, a Modena, sono stati trapiantati 14 pazienti HCV positivi, di cui 10/14 viremici; 12 hanno ricevuto un trapianto da donatore cadavere, uno da donatore vivente e uno è stato sottoposto a trapianto combinato rene-fegato. Il tempo medio di follow-up è di 43 ± 28 mesi con un range da 3 a 85 mesi. I protocolli terapeutici adottati non sono stati uniformi: la scelta del trattamento è stata dettata dalle condizioni immunologiche e cliniche del ricevente. La maggior parte dei pazienti (12/14) è stata indotta con basiliximab, 8/14 sono in duplice terapia immunosoppressiva comprendente sempre un inibitore della calcineurina, 5/14 assumono micofenolato mofetil, 1/14 è in triplice terapia con everolimus, ma tutti hanno ancora una piccola dose di steroide. Nessuno di questi pazienti ha mostrato, nel corso del follow-up, una esacerbazione della vire-

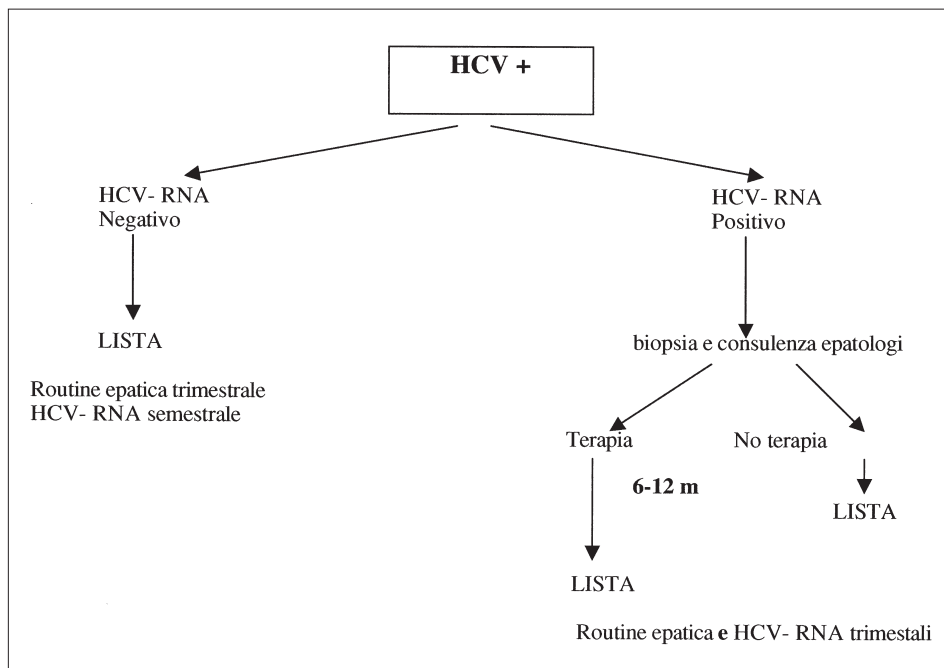


Fig. 1 - Flow-chart per l'inserimento in lista d'attesa per trapianto renale.

mia né aumento delle transaminasi, nessuno ha presentato episodi infettivi rilevanti. Nessuno ha sperimentato episodi di rigetto ad esclusione di un unico paziente, peraltro al suo II trapianto, con una percentuale di anticorpi preformati attorno al 90%, che ha presentato un rigetto accelerato esitato nella perdita del graft entro i primi sei mesi dall'intervento. Il paziente più

anziano della nostra popolazione è deceduto per cause cardiovascolari dopo 16 mesi e a trapianto ancora funzionante. Infine un terzo paziente ha ripreso il trattamento emodialitico, dopo 4 anni, per nefropatia cronica del trapianto. Gli altri 11 pazienti hanno una creatinina media di 1.43 mg/dL. (Tab. I).

Un ulteriore problema è quello dei pa-

zienti primitivamente emodializzati, con cirrosi in fase iniziale, per i quali non sussistono ancora gli estremi per l'inserimento in lista per trapianto di fegato. D'altro canto il solo trapianto di rene e la terapia immunosoppressiva condurrebbero all'incremento della replicazione virale, al sovraccarico di lavoro epatico, con precipitazione della funzione epatica. In questo caso ci si troverebbe di fronte a un inserimento in lista trapianto di fegato urgente con tutti i problemi clinici e immunologici che ne derivano. In queste situazioni i pazienti vengono mantenuti "temporaneamente" sospesi, sostanzialmente in attesa in raggiungere i criteri per l'inserimento in lista per il trapianto di fegato. In considerazione della lunga evoluzione della malattia epatica, i pazienti restano sospesi per anni e nel frattempo invecchiano in dialisi, sviluppano la patologia cardiovascolare e ne pagano il prezzo.

Se affrontiamo il problema da un altro punto di vista, lo scenario cambia completamente: immaginiamo un paziente con cirrosi in fase avanzata, HCV positivo, che presenta, ad esempio, una glomerulonefrite HCV correlata già in fase di insufficienza renale. In questo caso, la maggior parte dei nefrologi pone l'indicazione al trapianto combinato di rene e fegato. Il rationale è che la terapia immunosoppressiva, nefrotossica, porterebbe a un

TABELLA I - CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI HCV TRAPIANTATI A MODENA

Paziente	Età	Mesi follow-up	Peculiarità	Terapia	Creatinina mg/dL	Esito	Mesi
R.M.	43	85		Basiliximab/CsA/steroidi	2		
S.A.	40	80		CsA/steroidi	1.5		
A.D.	41	72		CsA/steroidi		HD	47
C.A.	45	70		CsA/steroidi/MMF	1.6		
R.C.	72	62		Basiliximab/CsA/steroidi/MMF		decesso	16
C.E.	58	54		Basiliximab/FK/steroidi	1.3		
Z.V.	34	50		Basiliximab/FK/steroidi	1.1		
C.G.	38	35	II	Thymo/CsA/steroidi/MMF		HD	6
F.P.	33	27	Fegato-Rene	Thymo/FK/steroidi	1.6		
C.L.	41	25		Basiliximab/FK/steroidi	1.2		
V.F.	37	25		Basiliximab/CsA/steroidi/MMF	1		
B.B.	22	13	Vivente	Basiliximab/CsA/steroidi	1.6		
N.D.	67	6		Basiliximab/CsA/Ever/steroidi	1.5		
P.A.	31	3		Basiliximab/CsA/steroidi	1.4		



ulteriore declino della funzione renale con prevedibile necessità anche del trapianto di rene successivo a quello di fegato. Quindi, in altre parole, si prepara il paziente per un trapianto combinato con rene pre-emptive. In teoria potrebbe essere possibile anche l'inverso: nel caso precedente si potrebbe preparare un trapianto combinato con fegato pre-emptive. Ma questo non succede. Nonostante che le linee guida europee per il trapianto renale prevedano la dizione «consider double liver-kidney transplantation» in presenza non solo di insufficienza epatica ma anche di cirrosi epatica, la discussione dei casi con gli epatologi è sempre estremamente spinosa e, a Modena, non porta mai all'inserimento in lista per trapianto combinato, se non, quando sono in fase di insufficienza epatica conclamata. In quel momento il MELD ha valori molto elevati per la presenza di creatinemia da dializzato e quindi il trapianto assume i caratteri dell'urgenza. Credo che il problema non sia di facile soluzione e meriterebbe una discussione più ampia, non limitata ai singoli Centri Trapianto, che suggerisca o proponga alternative all'attuale statica situazione.