

IL CASO CLINICO

a cura di G. Garosi

Glomerulonefrite membranosa in associazione con virus dell'epatite C

Da: *American Journal of Kidney Disease* 1993; 22: 452-455

Davda R, Peterson J, Wiener R, Croker B, Yn Lau Y

L'associazione della glomerulonefrite membranosa con altre patologie è ben nota. Per quanto riguarda i suoi rapporti con i virus dell'epatite, ormai da molti anni è riconosciuta la correlazione con il virus B.

La possibile associazione fra glomerulonefrite membranosa e virus dell'epatite C (HCV) è stata ripetutamente prospettata da vari Autori, ma fino ad ora nessuno aveva documentato la presenza del virus HCV direttamente nel tessuto renale. Gli Autori segnalano i primi due casi di pazienti con glomerulonefrite membranosa in cui è stato possibile dimostrare in frammenti biotipici di tessuto renale la presenza dell'RNA del virus HCV tramite la reazione a catena della polimerasi.

La prima paziente è una donna di 30 anni con diagnosi di leucemia non linfatica acuta extramidollare, accertata tramite biopsia di una massa all'emitore destro. La paziente è stata trattata con citarabina, daunorubicina e radioterapia; ottenuta la remissione della patologia, sono stati effettuati un trapianto di midollo osseo, una terapia immunosoppressiva mediante ciclofosfamide e irradiazione total body e una prevenzione della graft versus host reaction tramite ciclosporina e metotrexato. Tre mesi dopo il trapianto la paziente ha sviluppato epatite (SGOT 151 IU/L, SGPT 268 IU/L, fosfatasi alcalina 212 IU/L, bilirubina totale 3.7 mg/dl). Lo studio dei markers sierologici ha dimostrato negatività per epatite A e B, cito-

megalovirus e virus di Epstein-Barr. Dopo un mese è stata sospesa la ciclosporina. Nove mesi dopo il trapianto la paziente dimostrava una normalizzazione del quadro epatico (bilirubina totale 0.1 mg/dl, SGOT 37 IU/L, SGPT 21 IU/L), mentre si manifestavano edema agli arti inferiori e astenia; l'esame delle urine rilevava una proteinuria di 6.8 g/die con funzionalità renale conservata (clearance della creatinina 112 ml/min). A questo punto le indagini sierologiche erano negative per anticorpi anti-nucleo e anti-DNA e fattore reumatoide, citomegalovirus, virus di Epstein-Barr, virus dell'herpes, AIDS, epatite A e B, VDRL; i livelli del complemento erano normali; si era invece positivamente la ricerca dell'anticorpo per HCV. Una biopsia epatica ha dimostrato un quadro di epatite cronica attiva, mentre una biopsia renale ha rilevato una glomerulonefrite membranosa con immunofluorescenza positiva per depositi granulari glomerulari di IgG, C1q e C3 e microscopia elettronica positiva per depositi elettrondensi subepiteliali.

Il secondo caso è relativo ad un uomo di 29 anni con leucemia mieloide cronica, sottoposto a trapianto di midollo osseo e trattato con citosina arabinoside, metotrexato intratecale e radioterapia, nonché con ciclosporina e metotrexato per via generale come profilassi della graft versus host reaction. Il decorso è stato tuttavia complicato da graft versus host reaction acuta cutanea senza coinvolgimento gastrointe-

stinale ed epatico ed il paziente ha ricevuto corticosteroidi in dosi elevate.

Tre mesi dopo il trapianto il paziente ha sviluppato epatite con livelli di SGOT e SGPT circa doppi rispetto alla norma; il mese successivo i corticosteroidi sono stati sospesi e le condizioni del paziente sono risultate soddisfacenti, a parte un modesto rialzo delle transaminasi. Alcuni mesi dopo il trapianto è stata sospesa la ciclosporina; a quest'epoca la sierologia era negativa per epatite A, B e C, citomegalovirus, virus di Epstein-Barr e VDRL. A partire da otto mesi dopo il trapianto, tuttavia, il paziente ha cominciato a manifestare edema ingravescente agli arti inferiori: l'esame delle urine ha rilevato una proteinuria di 10 g/die con funzionalità renale conservata (clearance della creatinina 127 ml/min) e la ricerca sierologica degli anticorpi per HCV ha virato alla positività. Una biopsia renale ha dimostrato solamente un leggero inspessimento delle membrane basali con immunofluorescenza positiva per depositi granulari glomerulari di IgG e C3; la microscopia elettronica ha dimostrato depositi elettron-densi subepiteliali.

In entrambi questi pazienti è stata condotta una ricerca del genoma di HCV nel tessuto renale prelevato

bioticamente, fissato in formalina ed incluso in paraffina. L'applicazione della reazione a catena della polimerasi previa azione di una transcriptasi inversa ha permesso di evidenziare la presenza del genoma di HCV nei prelievi biotici di entrambi i pazienti, mentre le tecniche dell'ibridizzazione in situ e dell'immunoistochimica (meno sensibili) non sono riuscite a rilevare la presenza dell'RNA di HCV: ciò implica che il numero di copie del virus presente nel tessuto renale era troppo basso per essere rilevato con metodiche scarsamente sensibili, ma sufficiente per una tecnica potente come la reazione a catena della polimerasi.

Il ritrovamento del genoma di HCV nel tessuto renale rende virtualmente provato il suo ruolo etiologico nello sviluppo della glomerulonefrite membranosa rilevata nei due pazienti. La negatività dell'ibridizzazione in situ non ha invece permesso di chiarire quali sono le linee cellulari che ospitano il virus a livello renale: del resto è noto che l'antigene di HCV è difficile da localizzare con questa tecnica e a tutt'oggi l'ibridizzazione in situ è risultata positiva solamente su sezioni di tessuto effettuate al criostato, tecnica resa non praticabile dalla mancanza di tessuto renale congelato di questi pazienti.