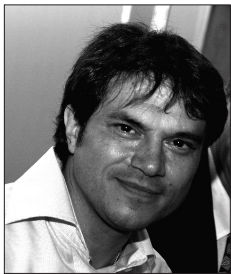


Trapianto renale e infezione da HCV: analisi retrospettiva dei dati relativi alla popolazione del Centro Trapianti di Pavia

C. Libetta¹, M. Abelli², V. Sepe¹, L. Cosmai¹, N. Rossi¹, V. Portalupi¹, P. Pisacco¹,
E. Ticozzelli², A. Dal Canton¹

¹*Nefrologia, Dialisi e Trapianto, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo e
Università di Pavia*

²*U.O. Trapianti di Rene, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia*



C. Libetta

La valutazione della storia naturale dell'infezione da HCV nei pazienti trapiantati di rene è complicata da alcune problematiche tra cui: la frequente asintomaticità dell'epatopatia; l'andamento delle transaminasi, espressione di danno epatocellulare, che sono fluttuanti e raramente elevati (1). Pertanto l'analisi istologica epatica rimane fondamentale per accertare l'entità delle alterazioni epatiche indotte da HCV (2).

L'infezione da HCV sembra anche influenzare sia la sopravvivenza del paziente che del rene trapiantato, che negli studi a lungo termine, risultano essere più basse rispetto ai pazienti HCV-negativi, l'infezione rappresenta la causa di morte più frequente (3). Per tali ragioni è necessaria la messa a punto di protocolli specifici per definire le caratteristiche del candidato al trapianto re-

nale con infezione da HCV.

La biopsia epatica è indispensabile per accertare la severità del danno istologico epatico indotto da HCV nei pazienti con viremia (HCV Rna PCR) elevata, esame ormai essenziale per scremare questa categoria di pazienti (2). Nei candidati con lesioni istologiche epatiche cirrotiche o pre-cirrotiche si consiglia di evitare il trapianto. Nei candidati con lesioni istologiche epatiche minime o con segni di epatite cronica (stadio I, II) e con documentata viremia HCV nel siero, va consigliata terapia antivirale.

La limitata efficacia dell'Interferone nei pazienti trapiantati, associata all'elevato rischio di rigetto acuto e di effetti collaterali, suggerisce di trattare i pazienti dializzati con epatite cronica HCV correlata prima del trapianto (4). Le recenti evidenze suggeriscono che i pazienti uremici HCV+ con diagnosi istologica di epatopatia attiva dovrebbero essere sottoposti a trattamento antivirale specifico e protratto (Interferon- + ribavirina per 6-12 mesi) prima di valutare la possibilità di un tra-

pianto renale (4).

La nostra analisi retrospettiva ha lo scopo di valutare l'approccio clinico e la storia naturale dei pazienti HCV+ trapiantati di rene e in lista d'attesa afferenti al nostro Centro Trapianti.

PAZIENTI

Abbiamo analizzato la popolazione del Centro Trapianti di Pavia che al 20 settembre 2006 è formata da 171 pazienti trapiantati di rene e 120 pazienti in lista d'attesa. Abbiamo valutato: età, sesso, sierologia, biochimica, viremia, genotipizzazione, biopsia epatica ed eventuale terapia antivirale.

RISULTATI

Pazienti HCV+ in lista di attesa

Le caratteristiche cliniche e anagrafiche dei pazienti sono descritte nella Tabella I. L'algoritmo utilizzato dal

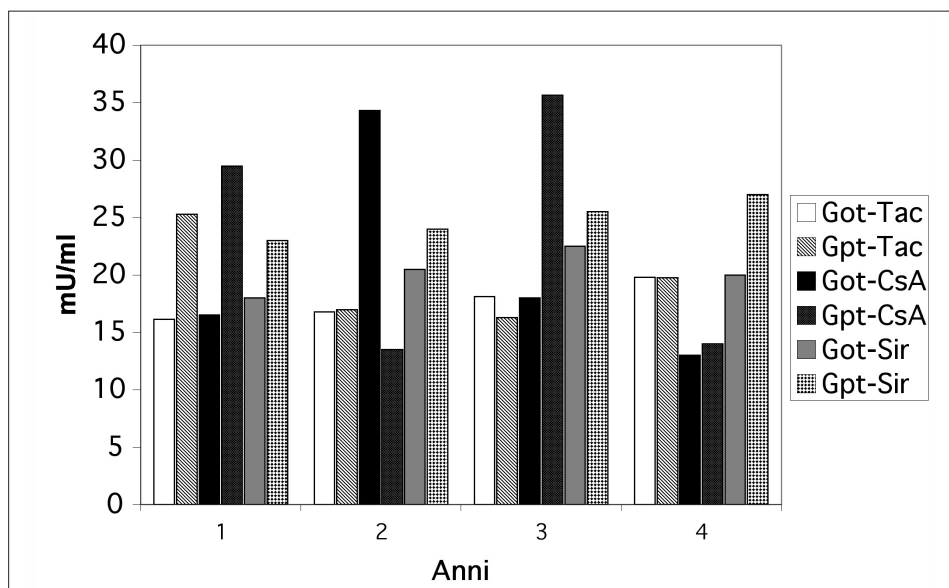


Fig. 1 - Andamento delle transaminasi nel corso dei 4 anni di follow-up nei pazienti trapiantati di rene HCV+, sottoposti a differenti trattamenti immunosoppressivi. Tac (tacrolimus + micofenolato e/o cortisone); CsA (ciclosporina + micofenolato e/o cortisone); Sir (sirolimus + micofenolato + cortisone).

nostro Centro, per l'inserimento in lista dei pazienti HCV+ è mostrato nella Tabella II. Dei 120 pazienti, 14 risultano HCV+ con una prevalenza di 11.6%. La viremia è risultata positiva in 5 pazienti (35%). Il genotipo virale, eseguito in 7 pazienti è risultato: genotipo Ib in 3 pazienti, genotipo IIa/IIc in 3 e genotipo IIIa in uno. Tutti i pazienti con viremia >700 copie

hanno praticato terapia antivirale. La biopsia epatica, eseguita in 9 pazienti, prima dell'inserimento in lista ha mostrato sempre reperti istologici compatibili con epatite a moderata attività.

Pazienti HCV+ trapiantati

Il nostro Centro Trapianti attivo dal dicembre del 1999, ha eseguito 171

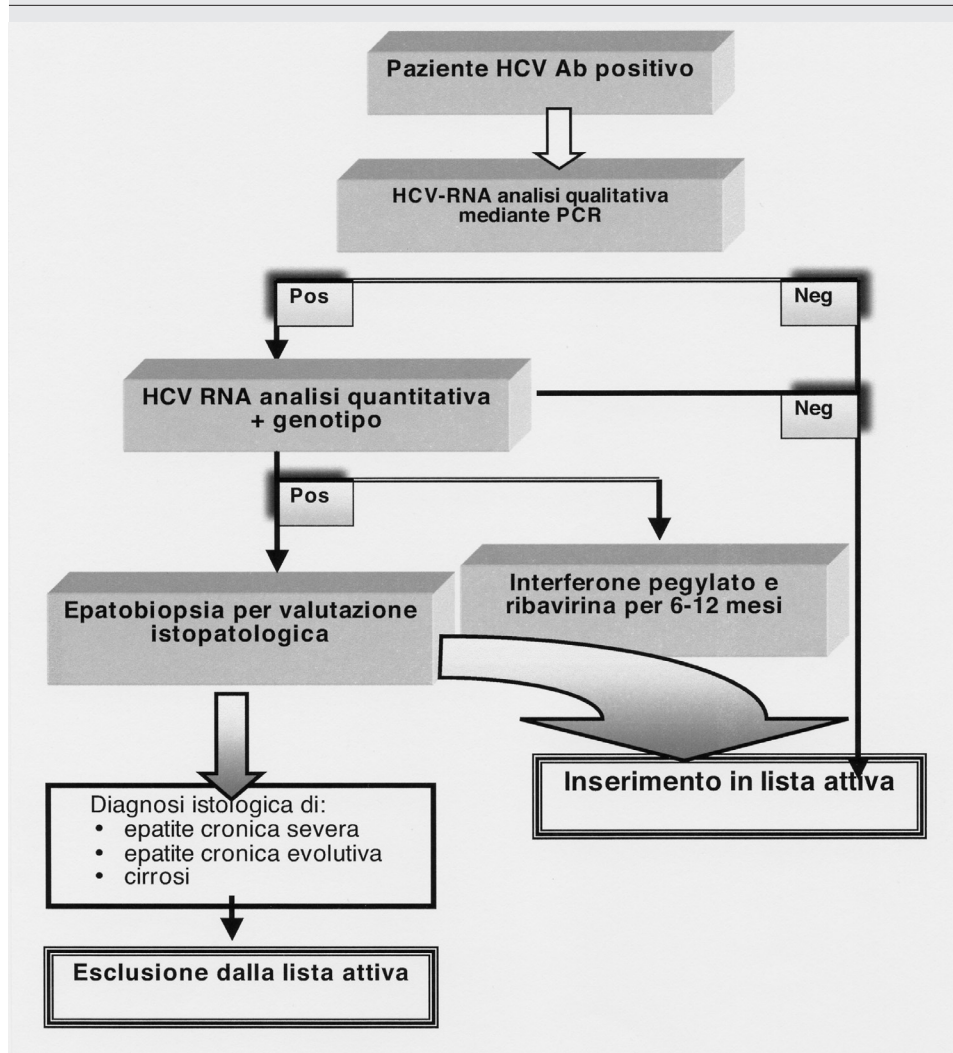
trapianti di rene da cadavere, dei ricevuti 15 pazienti sono anti-HCV positivi. Le caratteristiche cliniche e anagrafiche dei pazienti sono descritte nella Tabella I. La funzione renale nei 4 anni di osservazione non peggiora significativamente, solo un paziente presenta un significativo aumento della creatinemia (da 1.65 a 2.6 mg/dL). La proteinuria non mostra un significativo aumento alla fine del follow-up. Sia le transaminasi che le gt non mostrano un aumento significativo dopo 4 anni e così la bilirubinemia (Tab. I). L'assetto lipidico di questi pazienti risulta sempre ben controllato, la conta piastrinica e la protidemia nei limiti della norma. Tra i pazienti HCV+ abbiamo registrato solo due casi di diabete (1.4%).

Le differenti terapie immunosoppressive non sembrano influenzare il decorso della patologia epatica in termini di transaminasi e gt (Fig. 1). La viremia (HCV-Rna PCR) non peggiora nei pazienti trapiantati che avevano al momento del trapianto un numero di copie <615, mentre aumenta nei pazienti con alta viremia pre-Tx (>700 000), tranne che nei 3 pazienti sottoposti a terapia anti-virale nel pre-trapianto, il cui andamento al termine del follow-up è favorevole, infatti si è mantenuta <615 copie.

TABELLA I - CARATTERISTICHE ANAGRAFICHE E BIOCHIMICHE DEI PAZIENTI HCV+ IN LISTA D'ATTESA E TRAPIANTATI DI RENE

Pazienti	LAT	Trapiantati	1° anno	2° anno	3° anno	4° anno	
Età	anni	44.33	50.73				
Sesso	M/F	6/8	9/6				
Creatinina	mg/dL	-	1.82	1.57	1.65	1.66	1.84
GOT	mU/mL	22.7	16.8	20.8	18.8	19.0	24.7
GPT	mU/mL	31.9	23.4	22.2	18.3	21.2	15.3
GGT	mU/mL	41.5	43.2	35.3	37.8	22.8	37.7
Bilir tot	mg/dL	0.5	0.6	0.7	0.9	0.9	0.6
Bilir Dir	mg/dL	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1
FA	mU/mL	185	267	222	184	190	285
Colinesterasi	mU/mL	7443	5227	7455	7068	6250	5962
Colesterolo	mg/dL	154	198	219	190	191	164
Trigliceridi	mg/dL	211	217	177	169	158	121
Transferrina	mg/dL	255	175	201	228	238	226
PTU	g/24h	-	0.48	0.25	0.19	0.19	0.72
Piastrine	mm ³	189,571	216,100	206,530	195,846	192,555	236,000
Protidemia	g/dL	7.07	6.59	6.85	6.95	7.02	6.70

TABELLA II - ALGORITMO PER L'INSERIMENTO IN LISTA DI ATTESA DI TRAPIANTO RENALE DEI PAZIENTI HCV+



no, sorprendentemente, mantenuto viremie <615. È stata recentemente documentata l'efficacia del trattamento antivirale nei confronti dell'epatopatia HCV-correlata nei pazienti in lista di attesa per trapianto renale; tale favorevole risposta può persistere anche dopo il trapianto, come confermato dall'analisi dei nostri pazienti (4). L'infezione da HCV è stata associata a una maggiore incidenza di diabete mellito dopo trapianto di rene, Bloom et al (7) hanno mostrato una più frequente insorgenza di diabete mellito post-trapianto nei pazienti HCV-positivi (39.4%) rispetto ai pazienti HCV-negativi (9.8%). I nostri dati mostrano, invece, una insorgenza di diabete nei pazienti HCV+ molto bassa (1.4%), sovrapponibile alla popolazione dei trapiantati HCV negativi. In conclusione, la nostra esperienza, limitatamente alla numerosità e al tempo d'osservazione, è risultata positiva rispetto all'andamento clinico dei pazienti HCV+ trapiantati di rene.

DISCUSSIONE

L'infezione da HCV rappresenta attualmente la causa più importante di epatopatia dopo il trapianto (5). La prevalenza di HCV+ nei pazienti portatori di trapianto renale nel nostro Centro è pari all'8.7%. I pazienti trapiantati positivi per gli anticorpi anti-HCV sono viremici con una frequenza del 42%, percentuale molto più bassa di quella riportata in letteratura (tra 74-92%). La viremia pre-trapianto sembra condizionare la storia naturale dell'infezione nei pazienti trapiantati, infatti, tutti quelli con viremia inferiore a 615 copie prima del trapianto re-

nale nel corso del follow-up post-trapianto mantengono un numero di copie inferiore a 615. La viremia aumenta, invece, dopo trapianto renale in tutti i pazienti con viremia pre-trapianto superiore a 700 000 copie; i nostri dati confermano pertanto i dati della letteratura che hanno studiato il condizionamento immunologico indotto dai farmaci immunosoppressivi usati dopo il trapianto nei pazienti HCV+ (6). Tra i nostri pazienti trapiantati soltanto 3 hanno praticato terapia antivirale (2 IFN, 1 associazione IFN + Ribavirina) e tutti sono risultati responsivi (negativizzazione dell'HCV Rna). Tali pazienti nel corso del follow-up han-



BIBLIOGRAFIA

1. Fabrizi F, Martin P, Ponticelli C. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 919-34.
2. Martin P, Carter D, Fabrizi F, et al. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. *Transplantation* 2000; 69: 1479-84.
3. Hanafusa T, Ichikawa Y, Kishikawa H, et al. Retrospective study on the impact of hepatitis C virus infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998; 66: 471-6.
4. Kamar N, Toupance O, Buchler M, 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.
5. Batty DS, Swanson SJ, Kirk AD, Agodoa LY, Abbott KC. Hepatitis C virus seropositivity at the time of renal transplantation in the United States: associated factors and patient survival. *Am J Transplant* 2001; 1: 179-84.
6. Zucker R, Cirocco R, Roth D, et al. Prospective longitudinal assessment of hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 943-4.
7. Bloom RD, Rao V, Weng F, Grossman RA, Cohen D, Mange KC. Association of hepatitis C with posttransplant diabetes in renal transplant patients on tacrolimus. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1374-80.