

# Infezione da virus dell'epatite C (HCV) e trapianto renale

F. Fabrizi<sup>1,3</sup>, P. Martin<sup>3</sup>, G. Lunghi<sup>2</sup>, A. Aroldi<sup>1</sup>, P.G. Messa<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Divisione di Nefrologia e Dialisi

<sup>2</sup> Istituto di Igiene e Medicina Preventiva, Ospedale Maggiore, IRCCS, Milano - Italia

<sup>3</sup> Center for Liver and Kidney Diseases and Transplantation, Cedars-Sinai Medical Center, UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA - USA

## Hepatitis C virus and renal transplantation

*Liver disease has emerged as an important cause of morbidity and mortality after renal transplantation (RT). Hepatitis C virus (HCV) is the leading cause of liver disease after RT. The impact of HCV infection on patient and graft survival is currently a major concern. Retrospective studies with appropriate follow-up have mainly demonstrated that HCV positive patients have greater mortality compared to HCV negative recipients after RT. Novel investigations by large databases (United States Renal Data Systems (USRDS)) have shown that recipients of donor HCV-positive kidneys are at an independently increased risk of mortality, adjusted hazard ratio 2.12 (95% confidence interval (95% CI), 1.72-2.87,  $p < 0.001$ ); there was no evidence that any subgroup was less affected. With appropriate informed consent, the use of a renal graft from an HCV positive donor could be offered to an HCV infected recipient. Many renal transplant candidates have satisfactory virological responses to antiviral therapy; the persistence of HCV clearance over a prolonged follow-up after RT has been recently noted. Further prospective studies are needed to define better the course of HCV infection among renal allograft recipients. (G Ital Nefrol 2004; 21: 429-37)*

**KEY WORDS:** Hepatitis C virus (HCV), Renal transplantation, Survival, Natural history

**PAROLE CHIAVE:** Virus dell'epatite C, Trapianto renale, Sopravvivenza, Storia naturale

## Commento dell'Editore

La prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite C è molto variabile nei paesi occidentali e raggiunge picchi di quasi il 50% nella popolazione dialitica delle regioni centro-meridionali. Le vaste dimensioni del problema, in alcune delle nostre regioni, rende necessario un approccio rigoroso e consapevole del trattamento dell'epatite C considerando il forte impatto negativo che questa infezione determina nell'andamento clinico del trapianto renale.

## Introduzione

Il virus dell'epatite C (HCV) è un RNA virus appartenente alla famiglia *Flaviviridae* (1). La trasmissione di HCV mediante trapianto di organi e tessuti da donatori infetti è stata dimostrata inequivocabilmente (2, 3). HCV è la causa più importante di cirrosi ed insufficienza epatica

che necessita di trapianto di fegato (4). Con il miglioramento della sopravvivenza dopo RT, le malattie del fegato sono emerse come importante causa di morbilità e mortalità dopo RT. La prevalenza di epatopatia dopo RT è 4% - 38% (3), a seconda dei criteri usati per la diagnosi; nella casistica di Rao e Anderson la frequenza di epatopatia era 14% (5). L'insufficienza epatica è stata implicata nelle cause di morte di 8%-28% dei pazienti con RT (3).

Questa rassegna riporta le più importanti e recenti informazioni riguardo la problematica dell'infezione da HCV dopo RT, specialmente per ciò che concerne la gestione dei pazienti HCV positivi candidati al trapianto o dopo RT.

## Epidemiologia di HCV dopo RT

La prevalenza di HCV nei pazienti portatori di trapianto renale è pari a 6%-46% ed è stata analizzata mediante test

immunoenzimatici di seconda generazione (ELISA-2, second-generation enzyme-linked immunosorbent assays) che accertano la presenza di anticorpi rivolti contro gli antigeni di HCV (3). La prevalenza di positività per gli anticorpi anti-HCV è influenzata da vari fattori quali (3): etnia, tipo di dialisi [emodialisi (ED) *versus* dialisi peritoneale (DP)], durata di terapia sostitutiva prima di RT, fabbisogno trasfusionale, anamnesi positiva per RT, positività per i marcatori sierologici d'infezione da virus dell'epatite B [(Hepatitis B Virus (HBV)] e sensibilità/specificità dei tests utilizzati per la diagnosi. I pazienti trapiantati renali positivi per gli anticorpi anti-HCV sono viremici con una frequenza tra 74%-92%, e la viremia HCV (presenza di HCV RNA nel siero) persiste nella maggioranza dei pazienti (6). Inoltre, i livelli di HCV RNA aumentano dopo RT a seguito del condizionamento immunologico indotto dai farmaci usati dopo il trapianto (7). Non è invece chiara la frequenza di pazienti trapiantati renali HCV RNA positivi ma senza anticorpi anti-HCV (cioè pazienti con infezione da HCV che non sono capaci di produrre una risposta anticorpale contro il virus HCV). La maggior parte dei trapiantati renali con infezione da HCV diventano infetti prima di RT allorché sono in dialisi oppure, più raramente, acquisiscono HCV attraverso il trapianto da donatori infetti (8). È invece infrequente l'acquisizione di HCV dopo RT.

## Test di verifica

### 1) L'infezione da HCV è frequente nei pazienti portatori di trapianto renale funzionante?

- L'infezione da HCV è infrequente dopo RT
- L'infezione da HCV è estremamente rara dopo RT
- L'infezione da HCV è frequente dopo RT
- Non esistono casi di infezione da HCV dopo RT
- Non è chiaro.

### 2) HCV è la causa più frequente di epatopatia dopo RT?

- Sì
- No
- Non esistono informazioni in merito
- Sì, ma solo nei pazienti che provengono dalla emodialisi
- Sì, ma solo se coesiste infezione da virus B.

### 3) Le malattie del fegato sono causa significativa di mortalità dopo RT?

- Sì
- No
- Non è chiaro
- Non ci sono informazioni sufficienti in merito
- Sì, ma solo nei pazienti anziani.

## Storia naturale di HCV dopo RT

La valutazione della storia naturale dell'infezione da HCV nei trapiantati renali è complicata da una serie di fattori: l'epatopatia da HCV è frequentemente asintomatica anche se cirrosi e carcinoma epatocellulare (HCC) si verificano in una percentuale significativa di pazienti. L'infezione da HCV di solito produce elevazioni degli enzimi espressione di danno epatocellulare [le transaminasi (GOT/GPT)] fluttuanti e non elevate; inoltre, le transaminasi sono più basse nei pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) rispetto a quanto osservato nella popolazione generale (9) ed i pazienti con RT hanno spesso IRC. Valori di transaminasi nel range dei valori normali per la popolazione generale possono risultare elevati per i pazienti con RT ed insufficienza renale. L'evoluzione di HCV si estende lungo un consistente periodo di tempo (fino a 4-5 decenni) mentre i pazienti portatori di RT hanno più elevata morbilità e mortalità rispetto ai pazienti con funzione renale normale; la ridotta sopravvivenza dei pazienti con RT ostacola periodi di osservazione protratti e rende difficile l'accertamento delle conseguenze legate all'infezione da HCV.

L'analisi istologica epatica rimane fondamentale per accertare l'entità delle alterazioni epatiche indotte da HCV. I pazienti con RT possono avere insufficienza renale cronica (IRC) e le anomalie della coagulazione legate all'uremia rendono difficoltosa l'esecuzione della biopsia epatica. L'epatopatia HCV-correlata dopo RT è frequentemente progressiva. Zylberberg et al (10) hanno effettuato biopsie epatiche seriate in 28 pazienti HCV positivi con RT ed hanno confrontato l'andamento della epatopatia HCV-correlata in 28 controlli con epatopatia cronica da HCV e funzione renale normale; il periodo di osservazione era  $7.1 \pm 4.0$  e  $6.1 \pm 3.2$  anni, rispettivamente. La progressione annua della fibrosi e dell'attività necro-infiammatoria era maggiore nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo,  $0.26 \pm 0.41$  vs.  $0.01 \pm 0.19$  ( $P < 0.01$ ) e  $0.26 \pm 0.35$  vs.  $0.05 \pm 0.21$  ( $P < 0.03$ ). La mortalità da epatopatia era maggiore nei pazienti dopo RT rispetto ai controlli, 10% vs. 0%,  $P < 0.05$  (10).

Molte indagini hanno valutato l'impatto sulla sopravvivenza dopo RT legato alla presenza di HCV: la durata dell'osservazione si è rivelata cruciale nel valutare le conseguenze di HCV dopo RT. Nei primi studi il periodo di osservazione era usualmente fino a 5 aa (11-16); in tali analisi non c'era differenza significativa riguardo la sopravvivenza del paziente tra individui HCV positivi versus negativi (Tab. I). Gli studi successivi che sono stati elaborati con periodi di osservazione adeguati (fino a 20 anni) hanno rivelato differenze significative riguardo la sopravvivenza del paziente dopo RT (17-27) (Tab. II). Un gruppo che non aveva osservato alcun impatto sulla mortalità dopo RT nei pazienti HCV positivi vs. -negativi a 5 aa (28), ha trovato risultati opposti dopo 10 aa di osservazione (24). L'impatto di HCV sulla sopravvivenza dell'organo trapiantato rimane meno chiaro anche con follow-up molto lunghi (29).

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

**TABELLA I - HCV E MORTALITÀ DOPO RT: STUDI INIZIALI**

Autore	Anno	Paz., n	Sopravvivenza del paziente		P	Periodo di osservazione
			HCV pos.	HCV neg.		
Ponz E, et al.	1991	67	97%	97%	NS	30 mesi
Ynares C, et al.	1993	260	72%	75%	NS	5 anni
Fritsche C, et al.	1993	309	58%	82%	NS	8 anni
Stempel CA, et al.	1993	596	72%	90%	NS	5 anni
Roth D, et al.	1994	641	81%	80%	NS	5 anni
Mosconi G, et al.	2001	465	97%	98%	NS	6 anni

**TABELLA II - HCV E MORTALITÀ DOPO RT: STUDI RECENTI**

Autore	Anno	Paz., n	Sopravvivenza del paziente		P	Periodo di osservazione
			HCV pos.	HCV neg.		
Bouthot BA, et al.	1997	110	58%	75%	0.05	8 anni
Legendre C, et al.	1998	499	70%	90%	0.01	17 anni
Hanafusa C, et al.	1998	280	64%	88%	0.05	20 anni
Mathurin P, et al.	1999	834	65%	80%	0.001	10 anni
Gentil M, et al.	1999	596	72%	90%	0.006	10 anni
Aroldi A, et al.	2000	320	77%	85%	0.01	14 anni
Lee WC, et al.	2001	477	76%	83%	NS	10 anni
Meier-Kriesche HU, et al.	2001	73.707	69%	69%	NS	8 anni
Batty DS, et al.	2002	28.692	81%	87%	0.01	3 anni
Breitenfeldt MK, et al.	2002	927	55%	70%	0.019	20 anni
Bruchfeld A, et al.	2003	571	39%	52%	0.01	10 anni

L'impatto sfavorevole di HCV sulla sopravvivenza è stato anche osservato nei pazienti sottoposti a trapianto combinato rene/pancreas. Stehman-Breen et al (30) hanno osservato lungo un periodo medio di osservazione di 30 mesi una maggiore mortalità nei pazienti anti-HCV positivi rispetto a quelli anti-HCV negativi, adjusted relative risk (aRR) 5.5, 95% CI, 1.5-20.0.

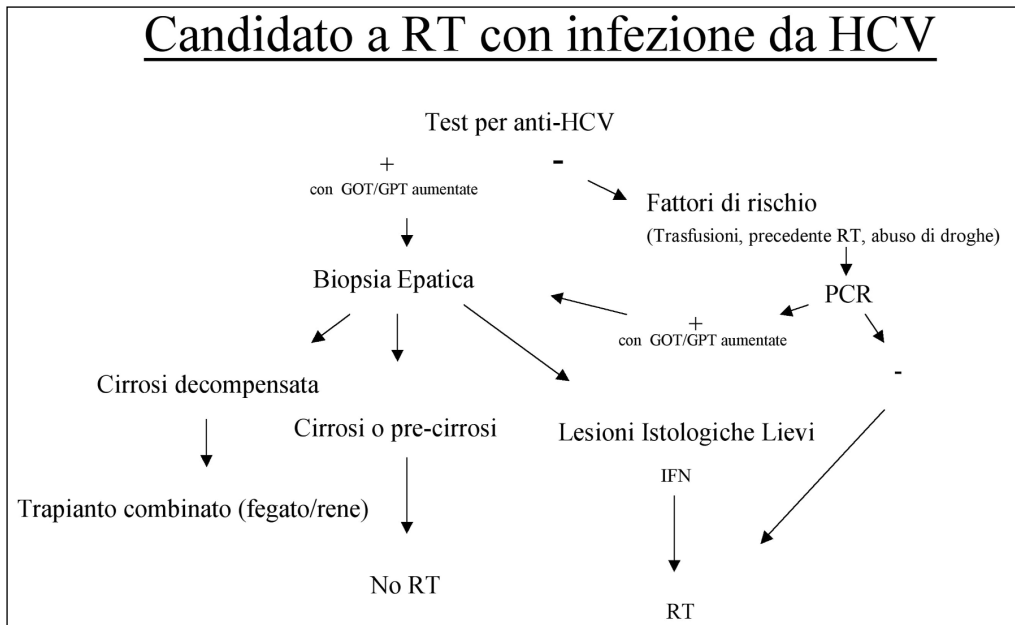
### Storia naturale di HCV dopo RT: dati recenti

L'impatto sulla sopravvivenza determinato dall'infezione da HCV dopo RT è dovuto a svariati fattori. Nei pazienti HCV positivi dopo RT è stata evidenziata una più elevata mortalità da epatopatia (cirrosi, epatite colestatica fibrosante e carcinoma epatocellulare) rispetto ai soggetti HCV negativi. Nell'indagine retrospettiva di Bruchfeld et al (20), la mortalità per epatopatia era 7% (2/29) e 0% (0/171) (P=0.015) nei pazienti HCV positivi e – negativi, rispettivamente. Nella casistica di Legendre et al (24), la mortalità per epatopatia era più elevata nei pazienti HCV positivi

rispetto a quelli HCV negativi, 40% (6/15) vs. 1.3% (1/19) (P<0.0001). Hanafusa et al (22) hanno osservato che la mortalità per insufficienza epatica era 28% (5/18) vs. 0% (0/18), P=0.053 nei pazienti anti-HCV positivi rispetto a quelli anti-HCV negativi dopo RT.

L'accresciuta mortalità nei pazienti HCV positivi dopo RT è stata attribuita ad una più elevata frequenza di infezioni da Bouthot et al (17), il rischio relativo di morte dovuta a sepsi (RR) era 9.9 (95% CI, 2.6-8.3) nei pazienti con RT anti-HCV positivi prima del trapianto rispetto a quelli anti-HCV negativi.

L'infezione da HCV è stata associata ad una maggiore incidenza di diabete mellito dopo trapianto di rene o fegato. Alcuni autori hanno osservato questa associazione solo nei pazienti trattati con tacrolimus, in altre serie l'associazione tra diabete mellito post-RT e HCV positività era osservata anche nei pazienti trattati con ciclosporina. Bloom et al (31) osservarono una più frequente insorgenza di diabete mellito post-trapianto (PTDM) nei pazienti HCV-positivi rispetto ai pazienti HCV-negativi, 39.4% vs. 9.8%, P=0.0005. Nel sottogruppo dei pazienti HCV positi-



**Fig. 1** - Candidato al trapianto renale HCV-positivo: iter diagnostico.

vi, PTDM era più frequente nei pazienti in terapia con tacrolimus rispetto a quelli trattati con ciclosporina, 57.8% vs. 7.7%,  $P < 0.0001$ . Gentil et al (32) hanno trovato, mediante analisi multivariata effettuata su un gruppo ( $n=330$ ) di pazienti con RT trattati con triplice terapia (corticosteroidi, azatioprina e ciclosporina), che la positività per anticorpi anti-HCV era significativamente associata all'insorgenza di diabete mellito post-RT (PTDM), OR (odds ratio) 5.65 (2.6-12.0).

L'infezione da HCV dopo RT è stata associata ad una più frequente insorgenza di glomerulonefriti. Numerosi dati epidemiologici e sperimentali supportano l'associazione tra HCV e *de novo* glomerulonefrite da immunocomplessi post-RT (3). Hestin et al (33) hanno mostrato una frequenza maggiore di proteinuria dopo RT nei pazienti HCV positivi; l'associazione tra proteinuria e HCV-positività dopo RT era indipendente e significativa, rischio relativo, 5.36 (95% CI, 2.49-11.51),  $P=0.001$ . Nella casistica di Cruzado et al (34), è stata evidenziata una correlazione significativa tra HCV ed insorgenza *de novo* di glomerulonefrite post-RT. La positività sierologica per HCV era associata in modo indipendente e significativo con la perdita di funzione dell'organo trapiantato, rischio relativo, 2.64 (95% CI, 1.15-20.69,  $P=0.03$ ) in un gruppo di 96 pazienti con RT.

### Il candidato a RT con infezione da HCV: iter diagnostico

La biopsia epatica è indispensabile per accertare la severità del danno istologico epatico indotto da HCV nei pazienti candidati a RT. L'entità delle alterazioni epatiche non può essere svelata dai test biochimici epatici o dalle

indagini di biologia molecolare per lo studio della virologia di HCV (35). La misurazione della viremia HCV (HCV RNA) è raccomandata nei pazienti anti-HCV negativi con alterazioni degli enzimi epatici o con fattori di rischio per HCV. Nei candidati a RT con lesioni istologiche epatiche cirrotiche o pre-cirrotiche si consiglia di evitare RT (Fig. 1). Tali pazienti, comunque, possono sottoporsi ad un ciclo di terapia antivirale; nel caso di risposta soddisfacente alla terapia, è consigliabile eseguire un'addizionale biopsia epatica e rivalutare la candidatura a RT. Si raccomanda l'esecuzione di trapianto combinato nei candidati a RT con cirrosi epatica scompensata (Fig. 1). Nei candidati a RT con lesioni istologiche epatiche minime o con segni di epatite cronica (stadio I, II) e con documentata viremia HCV nel siero, va preso in considerazione un ciclo di terapia antivirale.

### Test di verifica

#### 1) È appropriata la biopsia epatica nei pazienti in lista di attesa di trapianto renale con epatopatia da HCV?

- La biopsia epatica nei candidati a RT con epatopatia da HCV è appropriata
- La biopsia epatica nei candidati a RT con epatopatia da HCV non è utile
- Non vi sono informazioni in merito
- Non è chiaro
- È appropriata quando sono presenti valori elevati di citolisi epatica.

#### 2) L'infezione da HCV ha effetto sfavorevole sulla mortalità dopo RT?

- Sì
- No

- c. Non esistono informazioni in merito
- d. Non è chiaro
- e. Sì, ma solo se coesistono fattori di rischio cardiovascolare.

**3) La natura dell'infezione da HCV dopo RT è progressiva?**

- a. No
- b. Non è chiaro
- c. Non ci sono informazioni sufficienti in letteratura
- d. Sì
- e. Solo in rari casi.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

**Terapia dell'epatopatia HCV-correlata dopo RT**

Non esiste al momento alcuna terapia antivirale dell'epatopatia HCV-correlata dopo RT che sia efficace e ben tollerata. Negli anni novanta, sono stati pubblicati alcuni dati riguardo l'uso dell'interferone (IFN) dopo RT; la maggior parte erano studi clinici prospettici senza gruppo di controllo. L'unico studio controllato è stato pubblicato da Rostaing et al (36); 5 (5/14=36%) pazienti presentarono durante terapia con IFN insufficienza renale acuta da rigetto acuto resistente ai corticosteroidi. Gli altri studi clinici senza gruppo di controllo hanno rivelato una frequenza di insufficienza renale acuta con uso di IFN dopo RT compresa tra 15.4% (2/13) e 63.6% (7/11) (37). Così, IFN è chiaramente controindicato dopo RT.

Sono stati pubblicati alcuni studi riguardo la terapia antivirale dell'epatopatia HCV-correlata nei pazienti candidati al trapianto renale. In queste sperimentazioni cliniche, IFN è stato in grado di eradicare l'infezione da HCV prima di RT, e la risposta benefica alla terapia antivirale si è protratta lungo consistente periodo di tempo dopo RT. Nella casistica di Kamar et al (38), 55 pazienti anti-HCV positivi/HCV RNA positivi sono stati trattati con IFN (9 MUI/settimana per 6-12 mesi), 21 (38%) hanno risposto positivamente alla terapia [eliminazione della viremia HCV persistente per sei mesi dopo il completamento della terapia antivirale (sustained virological response, SVR)]. Sedici pazienti (16/21=76%) sono stati sottoposti a RT; in tutti SVR persisteva dopo un periodo mediano di osservazione di 22.5 mesi (2-88).

Bunnapradist et al (39) hanno riportato un paziente candidato a RT con epatopatia HCV-correlata che ha risposto con successo alla terapia antivirale con IFN-alfa. Dopo RT, il paziente fu sottoposto ad immunosoppressione aggressiva durante l'induzione e per il trattamento di rigetto steroide-resistente; 6 anni dopo RT fu documentata l'assenza

persistente di HCV (persistente normalità dei tests biochimici epatici e negatività di HCV RNA).

Gonzalez-Roncero et al (40) hanno trattato con IFN 13 pazienti HCV positivi in lista di attesa per RT; sette (54%) pazienti su 13 hanno presentato SVR, sono stati sottoposti a RT e seguiti per 843±676 giorni post-RT: alla fine del periodo di osservazione tutti continuavano ad essere HCV RNA negativi con tests biochimici epatici nella norma.

Cruzado et al (41) hanno documentato una riduzione nell'insorgenza di glomerulonefriti HCV-associate post-RT mediante uso di IFN pre-RT; di 15 recipienti HCV-positivi che avevano ricevuto IFN prima di RT, solo 1 su 15 (6.7%) sviluppò *de novo* glomerulonefrite post-RT. Tra i recipienti HCV positivi che non erano stati trattati con IFN prima di RT, 12 su 63 (19%) svilupparono *de novo* glomerulonefrite [membrano-proliferativa (n=9), e membranosa (n=3)] (P<0.0001).

Non ci sono ancora dati in letteratura riguardo l'uso di interferone pegilato (peg-IFN) in pazienti con epatopatia HCV-correlata candidati a RT oppure dopo RT.

**Test di verifica**

**1) È utile la terapia con interferone dell'epatopatia HCV-correlata dopo RT?**

- a. Sì, è utile
- b. No, è inutile
- c. No, è controindicata
- d. Non è chiaro
- e. Solo se è presente citolisi epatica.

**2) È utile la terapia con interferone dell'epatopatia HCV-correlata prima di RT?**

- a. Sì
- b. No
- c. Non esistono informazioni in merito
- d. È controindicata
- e. Dipende dall'età del paziente.

**3) Esistono attualmente strumenti antivirali efficaci per la terapia dell'epatopatia HCV-correlata dopo RT?**

- a. No
- b. Non è chiaro
- c. Non ci sono informazioni sufficienti in letteratura
- d. Sì
- e. Alcuni.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

**Trapianto di rene da pazienti HCV positivi**

Nel 1999, c'erano 46.489 candidati al trapianto renale iscritti al Registro UNOS (United Network Organ Sharing)

degli Stati Uniti; solamente 12.485 hanno ricevuto un trapianto renale. Fu calcolato un tempo mediano di attesa per RT superiore a 3 anni (42). L'uso di reni da donatori HCV positivi in candidati HCV positivi potrebbe incrementare il numero dei potenziali donatori. Sono stati pubblicati recentemente alcune indagini riguardo tale approccio. In Europa, Morales et al (43) hanno studiato prospetticamente 24 recipienti anti-HCV positivi che avevano ricevuto RT da donatori anti-HCV positivi e 40 recipienti anti-HCV positivi che avevano ricevuto RT da donatori anti-HCV negativi. Non fu osservata alcuna differenza nella sopravvivenza del paziente [96% vs. 93% (NS)] e dell'organo trapiantato [100% vs. 98% (NS)]. Tuttavia, il periodo di osservazione era breve, 26±8 e 30±10 mesi, rispettivamente. Due studi monocentrici effettuati negli Stati Uniti (44, 45) hanno fornito risultati simili, ma anche questi erano stati condotti con periodi di osservazione brevi. La conclusione di questi studi fu che la sopravvivenza del paziente e del rene trapiantato non veniva compromessa allorché venivano utilizzati reni da donatori HCV positivi; inoltre, si otteneva l'accorciamento dei tempi di attesa per RT.

Al contrario, recenti indagini effettuate tramite il USKDS (United States Kidney Data Systems) hanno documentato associazione significativa ed indipendente tra mortalità dopo RT e positività sierologica del donatore per HCV (46, 47). L'indagine effettuata più recente (47) ha documentato una correlazione tra mortalità dopo RT e positività sierologica del donatore per HCV ( $P=0.003$ , 95% CI, 1.38-5.13) in una coorte di 15.454 adulti che avevano ricevuto RT da cadavere nel periodo 1996-2001. L'associazione indipendente e significativa tra mortalità dopo RT e positività sierologica del donatore per HCV fu accertata in tutti i sottogruppi analizzati - i riceventi HCV positivi, i riceventi HCV negativi, oppure i riceventi con età superiore a 65 anni (47). La principale causa di morte nei riceventi di RT da donatori HCV positivi fu rappresentata dalle infezioni; tali risultati rimanevano validi anche dopo correzione per una serie di fattori comorbidi riportati nel questionario CMS Form 2728 (cardiopatía ischemica, vasculopatía periferica, etc.). Non rimaneva alcuna associazione tra sopravvivenza dopo RT e positività sierologica del ricevente nella coorte di pazienti studiati tramite il CMS Form 2728 (NS). Tuttavia, la positività sierologica del ricevente per HCV era significativamente associata alla sopravvivenza dell'organo nel modello che includeva parametri al momento di RT (escludendo quindi i livelli di creatinemia post-RT), hazard ratio (HR) 1.70 (95% CI, 1.16-2.49,  $P=0.006$ ) (47).

L'indagine pubblicata dal Walter Reed Army Medical Center (WRAMC) (47) evidenziava come il 32% (280/873) dei reni da donatori HCV positivi erano stati trapiantati in riceventi HCV-negativi, durante il periodo 1996-2001, una strategia vietata in Europa. I candidati a RT che ricevevano tali organi avevano età più avanzata (>65 anni) ed erano più frequentemente di razza Afro-Americana. Alcuni autori svedesi (48) hanno documentato l'insorgenza di danno epa-

tico importante da super-infezione HCV in pazienti HCV positivi sottoposti a RT da donatori HCV positivi. È stato proposto l'utilizzo di reni e riceventi HCV-positivi con lo stesso genotipo HCV, al fine di minimizzare le possibilità di super-infezione. Attualmente, le tecniche di biologia molecolare non permettono di accertare con esattezza e rapidità le caratteristiche virologiche di HCV nel donatore. È possibile che questo possa essere fatto in futuro, con tecniche di biologia molecolare più rapide. L'uso di reni da donatori HCV positivi può essere proposto a selezionati candidati HCV positivi, dopo consenso informato, in analogia a quanto suggerito di recente negli U.S.

### Storia naturale di HCV: dialisi versus RT

Il confronto tra l'evoluzione dell'infezione da HCV nei pazienti in dialisi periodica rispetto ai pazienti con RT non è stato estesamente studiato. Knoll et al (49) hanno confrontato retrospettivamente 25 emodializzati cronici HCV positivi in lista di attesa per RT con 33 pazienti HCV positivi dopo RT. I pazienti con RT erano più frequentemente di sesso maschile. La sopravvivenza era più bassa ( $P=0.043$ ) nel gruppo dei pazienti anti-HCV positivi che erano accettabili candidati ma che non avevano ancora ricevuto RT. Gli autori suggerirono che il beneficio indotto da RT sarebbe stato più evidente dopo l'inclusione dei pazienti dializzati cronici HCV positivi che non erano stati considerati idonei ad essere inclusi in lista di attesa per RT.

Risultati simili sono stati forniti da Wolfe et al (50) che hanno studiato in modo longitudinale la mortalità di 228.552 pazienti in dialisi periodica negli U.S., la mortalità nei dializzati cronici inclusi nella lista di attesa per RT era più bassa (38%-58%) della mortalità globale nei pazienti dializzati. La coorte di pazienti in lista di attesa di RT rappresentava un gruppo a minore morbilità rispetto agli altri dializzati cronici. La mortalità era più elevata subito dopo il trapianto (nel primo mese) nei pazienti portatori di RT rispetto a coloro che rimanevano in dialisi; nei mesi successivi la mortalità era più bassa nei trapiantati di rene (48%-82% più bassa).

In un altro studio retrospettivo (51), 287 pazienti anti-HCV positivi e 286 anti-HCV negativi nella lista di attesa del New England Organ Bank (1986-1990) sono stati studiati lungo un periodo mediano di osservazione pari a 73 mesi. Durante tale periodo, 302 (61%) pazienti furono sottoposti a RT e 154 (31%) morirono. RT fu associato ad una più elevata mortalità iniziale; tuttavia, è stata osservata una migliore sopravvivenza a lungo termine rispetto a coloro che sono rimasti in dialisi. Il rischio relativo di morte per qualsiasi causa e da epatopatia fu 1.41 (95% CI, 1.01-1.97) e 2.39 (95% CI, 1.28-4.48) rispettivamente, nei pazienti anti-HCV positivi rispetto ai pazienti anti-HCV negativi. Non v'era alcuna associazione tra positività sierologica per anticorpi anti-HCV ed il successivo tra-

pianto ( $P=0.93$ ); infatti, l'infezione da HCV all'atto di RT era associata ad un'accresciuta mortalità, indipendentemente dal successivo tipo di trattamento (dialisi di mantenimento oppure RT).

## Conclusioni

Con l'allungarsi della sopravvivenza dopo RT, le malattie epatiche costituiscono un'importante causa di mortalità e morbilità nei pazienti portatori di rene trapiantato. HCV rappresenta attualmente la causa più importante di epatopatia dopo RT. Sono stati pubblicati diversi studi riguardo l'impatto di HCV sulla mortalità e sopravvivenza dell'organo dopo RT; la maggior parte delle analisi compiute con periodo di osservazione adeguato ha evidenziato un'accresciuta mortalità nei pazienti HCV positivi rispetto a quelli HCV negativi, dopo RT. L'uso di reni da donatori HCV positivi può essere proposto a candidati selezionati HCV positivi, attraverso consenso informato. La risposta alla terapia antivirale è spesso insoddisfacente nei pazienti HCV-positivi candidati a RT; tuttavia, quando avviene la risposta al trattamento antivirale, è stata documentata la persistenza di tale risposta lungo consistenti periodi di osservazione dopo RT. L'uso di nuovi farmaci (ad es. interferone pegilato) potrebbe fornire migliori risultati. Sono in corso indagini prospettiche finalizzate ad una migliore definizione dell'evoluzione di HCV dopo RT.

## Riassunto

L'infezione da HCV è la causa più frequente di epatopatia nei pazienti portatori di trapianto renale (RT). L'impatto di HCV su mortalità e sopravvivenza dell'organo dopo RT rimane controverso; tuttavia, la maggior parte degli studi con adeguato periodo di osservazione hanno documentato un effetto sfavorevole di HCV sulla sopravvivenza dopo RT. La biopsia epatica è necessaria per una corretta valutazione del paziente HCV positivo in lista di attesa di trapianto renale; la severità dell'epatopatia fornisce importanti informazioni riguardo la prognosi dopo RT. È stata di recente proposta una strategia di allocazione di reni da donatori HCV positivi in pazienti HCV positivi in lista di attesa per RT, ma indagini recenti effettuate tramite USRDS (United States Renal Data Systems) hanno dimostrato un'associazione significativa ed indipendente tra rischio di mortalità dopo RT e positività sierologica HCV nel donatore [adjusted hazard ratio, 2.12 (95% CI, 1.72-2.87,  $P<0.001$ )].

L'uso di reni da donatori HCV positivi può essere proposto, attraverso consenso informato, a selezionati pazienti HCV positivi che sono in lista di attesa per RT. Al momento non esiste trattamento antivirale efficace nei confronti dell'epatopatia cronica HCV-correlata dopo RT;

l'interferone è controindicato dopo RT per insorgenza di rigetto irreversibile. È stata di recente documentata l'efficacia del trattamento antivirale nei confronti dell'epatopatia HCV-correlata nei pazienti in lista di attesa per RT; tale favorevole risposta può persistere dopo RT. Sono in corso studi prospettici atti a definire ulteriormente l'evoluzione dell'epatopatia HCV-correlata dopo RT.

## Ringraziamenti

*Questo studio è stato realizzato con il contributo del progetto di ricerca "Project Glomerulonephritis" in memoria di Pippo Neglia.*

## Test di verifica

### 1) È sicura la strategia di trapianto di rene da donatori HCV positivi?

- a. Non è sicura
- b. Non vi sono informazioni in merito
- c. Non è chiaro
- d. Sì
- e. Dipende dal tipo di immunosoppressione utilizzata.

### 2) È utile la terapia con interferone pegilato dell'epatopatia HCV-correlata dopo RT?

- a. Sì
- b. No
- c. Non esistono informazioni in merito
- d. Solo nei giovani
- e. Dipende dal genotipo virale HCV.

### 3) È attualmente frequente la trasmissione di HCV tramite il trapianto renale ?

- a. È rara
- b. Non è chiaro
- c. Non ci sono informazioni sufficienti in letteratura
- d. Sì
- e. Sì, ma solo nel trapianto da donatore deceduto.

La risposta corretta alle domande sarà disponibile sul sito internet [www.sin-italy.org/gin](http://www.sin-italy.org/gin) e sul prossimo numero del Giornale cartaceo

Indirizzo degli Autori:  
Dr. Fabrizio Fabrizi  
Divisione di Nefrologia e Dialisi  
Ospedale Maggiore, Policlinico IRCCS  
Pad. Croff, via Commenda, 15  
20100 Milano - Italy  
e-mail: [fabrizi@policlinico.mi.it](mailto:fabrizi@policlinico.mi.it)

## Bibliografia

1. Houghton M, Weiner A, Han J, Kuo G, Choo QL. Molecular biology of the hepatitis C viruses: implications for diagnosis, development and control of viral disease. *Hepatology* 1991; 14: 381-8.
2. Pereira BJB, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 454-60.
3. Fabrizi F, Martin P, Ponticelli C. Hepatitis C virus infection and renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 919-34.
4. Fishman JA, Rubin RH, Koziel MJ, Pereira BJB. Hepatitis C virus and organ transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 147-54.
5. Rao KV, Anderson WR. Liver disease after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 496-501.
6. Chan TM, Lok ASF, Cheng IKP, Chan RT. A prospective study of hepatitis C virus infection among renal transplant recipients. *Gastroenterology* 1993; 104: 862-8.
7. 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.
8. Nampoory MR, Gupta RK, Johny KV, et al. Organ-transmitted HCV infection in kidney transplant recipients from an anti-HCV negative donor. *Transplant Proc* 1999; 31: 3207-8.
9. Fabrizi F, Lunghi G, Finazzi S, et al. Decreased serum aminotransferase activity in patients with chronic renal failure: impact on detection of viral hepatitis. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1009-15.
10. Zylberberg H, Nalpas B, Carnot F, et al. Severe evolution of chronic hepatitis C in renal transplantation: a case control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 129-33.
11. Ynares C, Johnson HK, Kerlin T, Crowe D, MacDonell R, Richie R. Impact of pretransplant hepatitis C antibody status upon long-term patient and renal allograft survival- a 5- and 10-year follow-up. *Transplant Proc* 1993; 25: 1466-8.
12. Fritsche C, Brandes JC, Delaney SR, et al. Hepatitis C is a poor prognostic indicator in black kidney transplant recipients. *Transplantation* 1993; 55: 1283-7.
13. Stempel CA, Lake J, Kuo G, Vincenti F. Hepatitis C- its prevalence in end-stage renal failure patients and clinical course after kidney transplantation. *Transplantation* 1993; 55: 273-6.
14. Ponz E, Campistol JM, Bruguera M, et al. Hepatitis C virus infection among kidney transplant recipients. *Kidney Int* 1991; 40: 748-51.
15. Roth D, Zucker K, Cirocco R, et al. Impact of hepatitis C virus infection on renal allograft recipients. *Kidney Int* 1994; 45: 238-44.
16. Mosconi G, Scolari MP, Morelli C, et al. Renal transplantation and HCV hepatitis: a longitudinal study. *Transplant Proc* 2001; 33: 1185.
17. Bouthot BA, Murthy BVR, Schmid CH, Levey AS, Pereira BJB. Long-term follow-up of hepatitis C virus infection among organ transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63: 849-53.
18. 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.
19. Meier-Kriesche HU, Ojo AO, Hanson JA, Kaplan B. Hepatitis C antibody status and outcomes in renal transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72: 241-4.
20. Bruchfeld A, Wilczek H, Elinder CG. Hepatitis C infection, time in renal replacement therapy and outcome after kidney transplantation. Thesis Dissertation, Karolinska Institute Press, Stockholm, November 2003.
21. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999; 29: 257-63.
22. 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.
23. Gentil M, Rocha JL, Rodriguez-Algarra G, et al. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2455-60.
24. 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.
25. Aroldi A, Elli A, Tarantino A, Lampertico P, et al. Worse outcome in younger adult renal graft recipients with HCV infection. An 8-year prospective study. *Transplant Int* 2000; 13 (Suppl. 1): S90-S91.
26. Lee WC, Shu KC, Cheng CH, Wu MJ, Chen CH, Lian JD. Long-term impact of hepatitis B, C virus infection on renal transplantation. *Am J Nephrol* 2001; 21: 300-6.
27. Breitenfeldt MK, Rasenack J, Berthold H, et al. Impact of hepatitis B and C on graft loss and mortality of patients after kidney transplantation. *Clin Transplant* 2002; 16: 130-6.
28. Pol S, Legendre C, Saltiel C, et al. Hepatitis C virus in kidney recipients. Epidemiology and impact on renal transplantation. *J Hepatol* 1992; 15: 202-6.
29. Fabrizi F, Bunnapradist S, Lunghi G, Martin P. Transplantation of kidneys from HCV-positive donors: a safe strategy ? *J Nephrol* 2003; 16: 617-25.
30. Stehman-Breen C, Psaty BM, Emerson S, et al. Association of hepatitis C virus infection with mortality and graft survival in kidney pancreas- transplant recipients. *Transplantation* 1997; 64: 281-6.
31. 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.
32. Gentil MA, Lopez M, Gonzalez-Roncero F, et al. Hepatitis C and the incidence of diabetes mellitus after renal transplant: influence of new immunosuppression protocols. *Transplant Proc* 2003; 35: 1748-50.
33. Hestin D, Guillemin F, Castin N, Le Faou A, Champignulles J, Kessler M. Pretransplant hepatitis C virus infection. A predictor of proteinuria after renal transplantation. *Transplantation* 1998; 65: 741-4.
34. Cruzado JM, Carrera M, Torras J, Grinyo JM. Hepatitis C virus infection and de novo glomerular lesions in renal allografts. *Am J Transplant* 2001; 1: 171-8.
35. Martin P, Carter D, Fabrizi F, et al. Histopathological features of hepatitis C in renal transplant candidates. *Transplantation* 2000; 69: 1479-84.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. Bunnapradist S, Fabrizi F, Vierling J, et al. Hepatitis C therapy with long term remission after renal transplantation. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 1189-93.
40. Gonzalez-Roncero F, Gentil MA, Valdivia MA, et al. Outcome of kidney transplant in chronic hepatitis C virus patients: effect of pretransplantation interferon-alpha 2b monotherapy. *Transplant Proc* 2003; 35: 1745-7.
41. Cruzado JM, Casanovas-Taltavull T, Torras J, Baliellas C, Gil-Vermet S, Grinyo JM. Pretransplant interferon prevents hepatitis C virus associated glomerulonephritis in renal allograft by HCV-RNA clearance. *Am J Transplant* 2003; 3: 357-60.
42. Gane E, Pilmore H. Management of chronic viral hepatitis before and after renal transplantation. *Transplantation* 2002; 74: 427-37.



43. Morales JM, Campistol JM, Castellano G, et al. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pre-transplantation anti-HCV. *Kidney Int* 1995; 47: 236-40.
44. Ali MK, Light JA, Barryte DY, et al. Donor hepatitis virus status does not adversely affect short-term outcomes in HCV positive recipients in renal transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 1694-7.
45. Mandal AK, Kraus ES, Samaniego M, et al. Shorter waiting times for hepatitis C virus seropositive recipients of cadaveric renal allografts from hepatitis C virus seropositive donors. *Clin Transplant* 2000; 14: 391-6.
46. Bucci JR, Matsumoto CS, Swanson SJ, et al. Donor hepatitis C seropositivity: clinical correlates and effect on early graft and patient survival in adult cadaveric kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2974-82.
47. Abbott KC, Bucci YR, Matsumoto CS, et al. Hepatitis C and renal transplantation in the era of modern immunosuppression. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2908-18.
48. Widell A, Mansson S, Persson NH, Thysell H, Hermodsson S, Blohme I. Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus-infected patients transplanted with an HCV-infected kidney. *Transplantation* 1995; 60: 642-7.
49. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, Julain BA, Curtis JJ. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C-positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1997, 29: 608-14.
50. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis waiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med* 1999; 341: 1725-30.
51. Pereira BJG, Natov SN, Bouthot BA, et al, and The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. Effect of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998; 53: 1374-81.