

# Epatopatia HCV-correlata in emodialisi: manifestazioni biochimiche e cliniche

F. Fabrizi<sup>1-2</sup>, P. Martin<sup>2</sup>, G. Lunghi<sup>3</sup>, L. Guerra<sup>1</sup>, A.F. De Vecchi<sup>1</sup>, C. Ponticelli<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 Kidney and Liver Diseases and Transplantation, Cedars-Sinai Medical Center, and UCLA School of Medicine, Los Angeles, CA - USA

## HCV-related liver disease in hemodialysis population: Clinical and biochemical characteristic

*Hepatitis C virus (HCV) infection remains frequent among patients on maintenance dialysis. It has been claimed that infrequent and slight abnormalities in serum aminotransferase activity could occur in dialysis patients with HCV. We describe a 61-year-old male patient on maintenance dialysis who acquired HCV by a nosocomial route. The natural history of HCV in this patient over 8 yrs featured frequent and high increases in serum aminotransferase and gamma-glutamyl transpeptidase (gamma-GT) levels. In December 2001, serum GOT and GPT were, respectively, 965 and 1294 UI/L; gamma-GT activity was 241 UI/L. HCV genotype was 2a/2c; median HCV RNA values in serum were  $2.3 \times 10^5$  UI/mL (range,  $1.14 \times 10^4$  to  $4.6 \times 10^5$  UI/mL). Total bilirubin, serum albumin, and colinesterase levels remained normal over the entire follow-up. Liver biopsy was not performed and interferon (IFN) therapy was not given. Currently, biochemical liver tests (GOT/GPT/gamma-GT) are in the upper range of normal values and the patient remains viremic. Efficacy and tolerability of initial monotherapy with IFN for chronic hepatitis C among dialysis patients are briefly discussed. Further studies are warranted to define the optimal anti-viral regimen for chronic hepatitis C in the dialysis population. (G Ital Nefrol 2004; 21: 483-7)*

**KEY WORDS:** Hepatitis C Virus, Hemodialysis, Interferon

**PAROLE CHIAVE:** Virus dell'epatite C, Emodialisi, Interferone, Epatopatia

## Introduzione

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è tuttora frequente nella popolazione in dialisi periodica (1). Storia naturale e manifestazioni cliniche di HCV nella popolazione in dialisi sono in corso di definizione. È stato ripetutamente affermato che il decorso dell'epatopatia HCV-correlata in tale gruppo di pazienti è clinicamente silente con lievi alterazioni degli indici biochimici epatici (2).

Descriviamo le manifestazioni biochimiche e cliniche di un paziente emodializzato cronico con infezione da HCV lungo un periodo di tempo pari a 8 anni.

## Testo di Verifica

### 1) L'infezione da HCV è attualmente frequente nella popolazione in dialisi periodica?

- L'infezione da HCV è attualmente rara nei pazienti in dialisi periodica
- L'infezione da HCV è frequente nei pazienti in dialisi periodica
- Non esistono più pazienti con infezione da HCV nella popolazione in dialisi periodica
- L'infezione da HCV è estremamente frequente nei pazienti in dialisi periodica
- L'infezione da HCV non è mai stata documentata nei pazienti in dialisi.

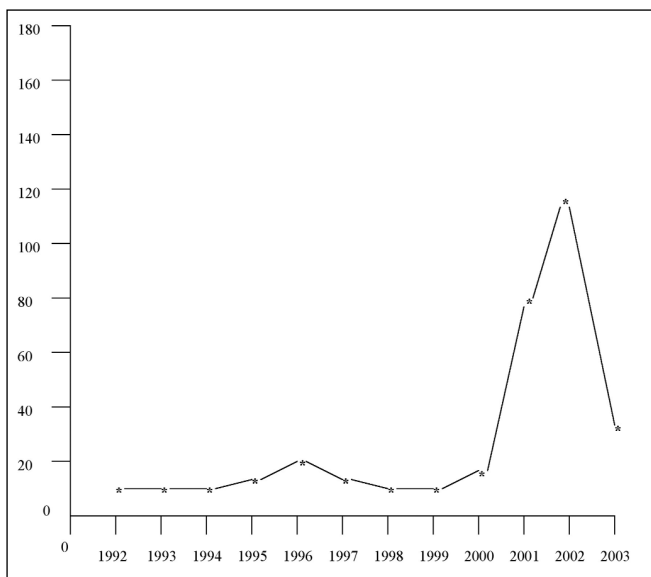


Fig. 1 - Livelli di GOT durante il periodo di osservazione.

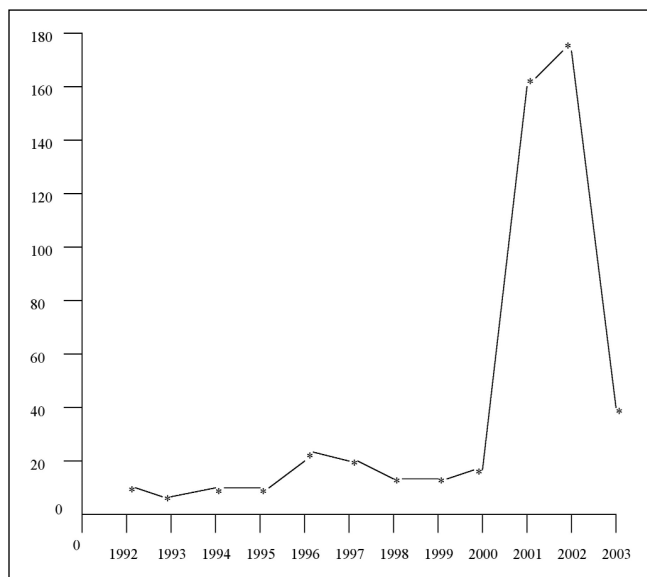


Fig. 2 - Livelli di GPT durante il periodo di osservazione.

La riposta 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

## Caso clinico

Il paziente è un uomo di 61 anni, affetto da insufficienza renale cronica (IRC) da glomerulonefrite cronica dagli inizi degli anni settanta. Per la presenza di sindrome nefrosica (1972) fu sottoposto a biopsia renale presso il Padiglione Croffi; in quell'occasione la funzione renale era conservata (creatinemia 0.9 mg/dL). Fu posta diagnosi di glomerulopatia membranosa. Il paziente ricevette appropriata terapia immunosoppressiva senza però beneficio. Nel Dicembre 1977 iniziò emodialisi periodica in regime domiciliare. Nel 1983 (Ottobre) fu costretto per motivi familiari a cambiare metodica: iniziò dialisi peritoneale (DP). Le principali complicanze cliniche di quel periodo furono le peritoniti acute (tre episodi: nel 1983, 1989 e 1991). L'ultimo episodio di peritonite acuta fu complicato da perforazione diverticolare: venne sottoposto ad intervento chirurgico con resezione del sigma-retto e rimozione del catetere peritoneale. Nel 1991 cominciò emodialisi periodica con ritmo trisettimanale presso il Centro.

La documentazione relativa ai marcatori virali dell'epatite dimostrava (1992) che il paziente era HBsAg negativo, anti-HBs positivo (>1000 UI/L), anti-HBc positivo, anti-HCV negativo, anti-HIV negativo. Il controllo mensile delle transaminasi dimostrava valori nel range di normalità; normali furono pure gli indici di colestasi (gamma-glutamiltansaminasi e fosfatasi alcalina). La ricerca degli anti-

corpi contro il virus dell'epatite C (HCV) risultò negativa con le metodiche immuno-enzimatiche di seconda e terza generazione (ELISA-2, ELISA-3). Negli anni 1992-95 il ripetuto controllo dei test epatici e lo screening per gli anticorpi anti-HCV svelò una situazione del tutto stazionaria.

Nel Novembre 1995 venne documentata la sieroconversione per gli anticorpi anti-HCV. Il meccanismo di acquisizione di HCV non fu del tutto chiarito: fu esclusa la genesi post-trasfusionale (il paziente rifiutò sempre le trasfusioni per motivi religiosi); vi fu evidenza circostanziale di contaminazione avvenuta in corso di emodialisi. Nel Dicembre 1995, le metodiche di biologia molecolare [qualitative PCR (polymerase chain reaction)] evidenziarono la positività della viremia HCV (HCV RNA). Nel periodo Novembre-Dicembre 1995 fu osservato un lieve incremento delle transaminasi [con valori frequentemente e lievemente superiori al range di normalità]. Gli accertamenti virologici successivi evidenziarono: ripetuta positività alla ricerca della viremia HCV, e genotipo HCV 2a/2c.

Nel Giugno 2001 gli enzimi espressione di danno epatocellulare e colestatico aumentarono in modo più consistente. Tale aumento fu importante per le transaminasi (GOT e GPT) e di entità minore per le gamma-GT. Le alterazioni furono presenti nei mesi successivi (Figg. 1 e 2). Le anomalie enzimatiche più importanti furono osservate nel Dicembre 2001; i valori di GOT e GPT furono pari a 965 e 1294 UI/L, rispettivamente (valori normali di GOT e GPT del laboratorio 5-40 e 10-40 UI/L, rispettivamente). L'attività di gamma-GT aumentò fino a 241 U/L (valori normali di laboratorio 7-50 U/L).

Il paziente manifestò sempre completo benessere. Gli altri test epatici (bilirubina totale e frazionata, albuminemia, e colinesterasi) furono costantemente normali durante

il periodo di osservazione 1991-2003. Le analisi virologiche confermarono lo stesso genotipo HCV, mentre l'utilizzo di altre metodiche di biologia molecolare (quantitative PCR) permise di misurare la viremia HCV: i valori medi di viremia HCV erano pari a  $2.3 \times 10^5$  UI/mL (range,  $1.14 \times 10^4$  -  $4.6 \times 10^5$  UI/mL). Fu eseguita un'ecografia addominale: colecisti litiasica (minuscola immagine iperecogena a livello infundibolare), via biliare principale e intra-epatiche non dilatate; fegato di dimensioni nella norma, ad ecostruttura omogenea, diffusamente iperecogena, come da steatosi di grado medio. Milza di dimensioni aumentate, ad ecostruttura omogenea, esente da lesioni focali. Non versamento libero in cavo addominale.

Nei mesi successivi fu confermato l'incremento degli enzimi epatici (transaminasi ed in misura minore gamma-GT), le alterazioni enzimatiche dimostrarono andamento ondulante nel tempo. Per il persistere dei test epatici fu programmata una biopsia epatica per il Gennaio 2002. La biopsia non fu eseguita a causa del netto miglioramento degli indici biochimici. In realtà le alterazioni degli enzimi epatici continuarono in maniera ondulante nei mesi successivi. Un'ecografia addominale di controllo (Giugno 2003) fornì un quadro ecografico sovrapponibile al precedente.

Dopo acquisizione di HCV, gli enzimi epatici hanno mostrato aumento significativo: GOT, U/L ( $n=46$  determinazioni, 1991-1995)  $12.4 \pm 2.8$  versus ( $n=82$ , 1996-2003)  $37.44 \pm 55.2$  U/L ( $P=0.003$ ); GPT, ( $n=46$ , 1991-1995)  $11.02 \pm 5.8$  U/L vs. ( $n=93$ , 1996-2003)  $60.01 \pm 98.1$  U/L ( $P=0.0001$ ); Gamma-GT (1991-1995)  $12 \pm 7.3$  U/L vs. (1996-2003)  $111 \pm 50.3$  U/L ( $p=0.0001$ ).

Come rappresentato in Figura 1 e 2 gli indici biochimici epatici hanno mostrato un graduale decremento nel corso del 2003; alla fine del periodo di osservazione (Dicembre 2003) sono ai limiti alti del range di normalità. La viremia HCV risulta ancora positiva. Il paziente continua ad essere clinicamente asintomatico.

## Discussione

Il caso clinico qui riportato presenta alcune caratteristiche proprie dell'epatopatia HCV-correlata nella popolazione in dialisi periodica: le transaminasi sono spesso aumentate oltre il range di normalità (3), e l'aumento delle transaminasi ha un andamento ondulante nel tempo. Ancora, il paziente aveva livelli molto bassi di transaminasi prima dell'acquisizione di HCV: tali valori erano probabilmente più bassi rispetto a quanto osservato nella popolazione generale. Dopo l'acquisizione di HCV i livelli di transaminasi furono significativamente più elevati rispetto a quanto osservato prima dell'infezione anche se talvolta erano nel range di normalità. L'abbassamento delle aminotransferasi nella popolazione in dialisi è stato già segnalato (4): questo fenomeno ostacola l'osservazione dell'aumento delle transaminasi nei pazienti dializzati con infezione da HCV.

## Test di verifica

### 1) Qual è il comportamento degli enzimi epatici (transaminasi) nei pazienti in dialisi di mantenimento con infezione da HCV?

- Non ci sono alterazioni degli enzimi epatici (transaminasi) nei pazienti in dialisi periodica con infezione da HCV
- I dializzati cronici anti-HCV positivi hanno incremento significativo delle transaminasi rispetto ai pazienti anti-HCV negativi
- I pazienti dializzati cronici senza infezione da HCV hanno livelli di transaminasi più elevati rispetto ai dializzati HCV positivi
- I livelli di transaminasi sono molto elevati nei dializzati anti-HCV positivi e -negativi
- Non ci sono dati in letteratura scientifica.

### 2) Qual è il comportamento degli enzimi epatici (transaminasi) nei pazienti in dialisi rispetto alla popolazione generale?

- I livelli di transaminasi nei pazienti in dialisi sono più bassi rispetto a quanto osservato nella popolazione generale
- Non vi sono differenze nei livelli di transaminasi tra pazienti in dialisi periodica e popolazione generale
- I valori di transaminasi sono più elevati nei dializzati cronici rispetto alla popolazione generale
- Non ci sono informazioni sufficienti a riguardo
- I livelli di transaminasi sono elevatissimi nei pazienti in dialisi rispetto alla popolazione generale.

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

D'altra parte, il paziente sopra descritto presenta alcune caratteristiche del tutto peculiari. Infatti, egli ha mostrato durante il periodo di osservazione degli incrementi degli indici di danno epatocellulare (ed in minore misura, colestatico) molto importanti e reiterati nel tempo: questo fenomeno non sembrava essere di natura iatrogena (ad esempio, non sembrava correlato a farmaci); non ci sono state modifiche nel genotipo HCV, non era associato a viremie estremamente elevate, oppure ad altre complicanze epato-biliari o extra-epatiche.

L'importante incremento degli indici biochimici di danno epatocellulare sembra così smentire l'assunto secondo il quale l'epatopatia HCV-correlata in dialisi si accompagna sempre a alterazioni epatocellulari di grado lieve. È chiaro che per confermare tale ipotesi sarebbe stato più opportuno eseguire una biopsia epatica ma il paziente ha ripetutamente espresso il desiderio di non essere sottoposto a tale procedura.

Visto poi l'attenuarsi spontaneo delle alterazioni biochimiche epatiche, non è stato ritenuto opportuno l'inizio di una terapia antivirale. L'interferone rimane la terapia cardine per il trattamento dell'epatite C (5). L'efficacia e tolleranza

bilità della monoterapia con interferone nei pazienti in dialisi con epatite cronica C è stata oggetto di recenti meta-analisi (6, 7). È stato calcolato (7) che oltre un terzo dei pazienti in dialisi con epatopatia HCV-correlata presenta soddisfacente risposta antivirale all'iniziale monoterapia con interferone: la stima media di SVR (sustained virological response, clearance della viremia (HCV RNA) persistente per almeno 6 mesi dopo la conclusione della terapia antivirale) era 37.5% (95% CI (intervalli di confidenza), 28-48). Tale risposta è superiore a quanto osservato (8) nei pazienti con funzione renale normale (SVR, 7%-16%) e sottoposti ad iniziale monoterapia con interferone (IFN) in regime standard (3 milioni di unità, 3 volte a settimana, per via sottocutanea, e per 6 mesi). Nella stessa meta-analisi (7), la percentuale dei pazienti che hanno interrotto il trattamento per intolleranza fu piuttosto elevata: la stima media della frequenza di pazienti che interrompevano la terapia era 17% (95% CI, 10-28). Tale stima era maggiore di quella misurata (9-10) nella popolazione generale (5%-9% nei pazienti immunocompetenti sottoposti ad iniziale monoterapia con IFN [3 milioni di unità, 3 volte a settimana, per via sottocutanea, per 6 mesi]).

In conclusione, il caso descritto evidenzia come la storia naturale dell'epatopatia HCV-correlata nella popolazione in dialisi possa essere caratterizzata da alterazioni importanti degli indici biochimici espressione di danno epatocellulare e colestatico. La monoterapia con IFN dell'epatite C in dialisi sembra più efficace rispetto a quanto osservato nella popolazione non-uremica ma è gravata da una maggiore frequenza di effetti collaterali. L'efficacia e la sicurezza di approcci antivirali alternativi (ad esempio, monoterapia con IFN pegilato; oppure terapia di combinazione (IFN o IFN pegilato) con ribavirina) è oggetto di intensa investigazione.

## Test di verifica

### 1) La terapia antivirale con Interferone dell'epatite cronica C in dialisi è:

- È più efficace rispetto a quanto osservato nei pazienti con epatite cronica C ma con funzione renale normale
- Vi sono informazioni contrastanti in merito
- È meno efficace rispetto a quanto osservato nei pazienti con epatite cronica C ma con funzione renale normale
- È efficace allo stesso modo nei pazienti con epatite cronica C in dialisi cronica o con funzione renale normale
- Non ci sono dati in letteratura scientifica a riguardo.

### 2) La terapia antivirale con Interferone dell'epatite cronica C in dialisi è:

- È complicata da effetti collaterali in misura maggiore rispetto a quanto osservato nei pazienti con epatite cronica C ma con funzione renale normale
- È complicata da effetti collaterali in misura minore rispetto a quanto osservato nei pazienti con epatite cronica C ma con funzione renale normale

- I dati disponibili in letteratura non permettono conclusioni definitive
- La frequenza degli effetti collaterali è simile nei pazienti con epatite C in dialisi cronica o con funzione renale normale
- Non vi sono dati in letteratura scientifica a riguardo.

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

## Riassunto

La frequenza dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) è tuttora molto elevata nella popolazione in dialisi. È stato ripetutamente affermato che l'epatopatia da HCV si rivela con minime alterazioni dei test biochimici epatici. Riportiamo qui il caso di un paziente in emodialisi periodica che ha acquisito l'infezione da HCV probabilmente in sala dialisi. La storia naturale dell'infezione da HCV in questo paziente lungo un periodo di osservazione di 8 anni (1995-2003) dimostra un incremento importante degli enzimi epatici espressione di danno epatocellulare e colestatico. Nel Dicembre 2001, i livelli sierici di GOT e GPT furono 965 and 1294 UI/L, rispettivamente; l'attività dell'enzima gamma-glutamyltranspeptidasi aumentò fino a 241 UI/L. Il genotipo HCV fu 2a/2c; i valori mediani di viremia HCV furono pari a  $2.3 \times 10^5$  UI/mL (range,  $1.14 \times 10^4$  -  $4.6 \times 10^5$  UI/mL). La bilirubina totale e frazionata, l'albuminemia, le colinesterasi furono sempre nell'arco dei valori normali per l'intero follow-up. La biopsia epatica non è stata eseguita, la terapia antivirale non è stata effettuata. Al momento i test epatici (GOT/GPT/gamma-GT) sono ai limiti alti dell'arco di valori normali ed il paziente continua ad essere viremico. L'efficacia e la tollerabilità dell'iniziale monoterapia con interferone nella popolazione in dialisi sono brevemente discussi. Sono necessarie ulteriori indagini al fine di stabilire l'ottimale trattamento antivirale dell'epatite cronica C nei pazienti in dialisi.

## Ringraziamenti

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

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. Fabrizi F, Poordad FF, Martin P. Hepatitis C infection and the patient with end-stage renal disease. *Hepatology* 2002; 36: 3-10.
2. Davis CL, Gretch D, Carithers RL. Hepatitis C virus in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994; 3: 164-73.
3. Fabrizi F, Erba G, Di Filippo S, et al. Antibodies to hepatitis C virus and transaminase concentration in chronic haemodialysis patients: a study with second-generation assays. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 744-7.
4. Guh JY, Lai YH, Yang CY, et al. Impact of decreased serum transaminase levels on the evaluation of viral hepatitis in hemodialysis patients. *Nephron* 1995; 69: 459-65.
5. Lin RK, Saab S. The current status of hepatitis C. *Int J Artif Organs* 2001; 24: 838-42.
6. Russo MW, Goldsweig CD, Jacobson IM, Brown RS. Interferon monotherapy for dialysis patients with chronic hepatitis C: an analysis of the literature on efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1610-5.
7. Fabrizi F, Dulai G, Dixit V, Bunnapradist S, Martin P. Meta-analysis: interferon for the treatment of chronic hepatitis C in dialysis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1071-81.
8. Thevenot T, Regimbeau C, Ratzou V, Leroy V, Opolon P, Poynard T. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C in naive patients. *J Viral Hepat* 2001; 8: 48-62.
9. Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. *N Engl J Med* 1989; 321: 1501-6.
10. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485-92.