

Co-infezione HIV/HCV e malattia renale: un binomio “scindibile”

HIV/HCV co-infection and renal disease: a “separable” pair

Lucia Taramasso, Antonio Di Biagio

Infectious Diseases Unit, IRCCS AOU San Martino-IST, University of Genoa, Genoa, Italy

Riassunto

Il virus dell’HCV può svolgere l’azione di trigger nello sviluppo di patologie immunomediate epatiche ed extraepatiche, fra le quali la patologia renale è una delle più frequenti. La rimozione della noxa virale può in alcuni, ma non tutti i casi, permettere la risoluzione della patologia extraepatica. In questo case report è descritta una paziente con co-infezione HIV/HCV, affetta da epatite autoimmune e glomerulosclerosi focale e segmentaria HCV-correlata diagnosticata nel 2007, che dopo 9 anni di trattamento con micofenolato mofetile ha potuto sospendere la terapia immunosoppressiva in seguito alla clearance dell’infezione da HCV, con stabilità del quadro clinico e laboratoristico a 4 settimane di follow-up.

Abstract

Hepatitis C virus can act as a trigger in the development of immune-mediate hepatic and extra-hepatic disorders. The removal of the viral noxa can lead in some, but not all, cases to the resolution of extra-hepatic diseases. We herein report a case of an HIV/HCV co-infected patient, diagnosed with autoimmune hepatitis and focal segmental glomerulosclerosis in 2007 and, since then, on mycophenolate mofetil treatment. After 9 years, the patient could finally discontinue immunosuppressive therapy, following the clearance of HCV infection, maintaining stable clinical conditions and laboratory parameters after 4-weeks follow-up.

Autore

per la corrispondenza:

Lucia Taramasso

Largo R. Benzi, 10
IRCCS AOU San Martino-IST,
University of Genoa
16132 Genoa, Italy
taramasso.lucia@gmail.com

Keywords:

HIV/HCV co-infection,
mycophenolate mofetil,
focal segmental
glomerulosclerosis,
sustained viral response,
kidney disease

Potenziali conflitti

di interesse: nessuno

JHA 2016; 1(4):83-85

DOI: 10.19198/JHA31420

Introduzione

Nell’ambito dell’infezione cronica da HCV, i pazienti possono andare incontro a ben note complicanze epatiche legate alla malattia virale, come la fibrosi, la cirrosi e le neoplasie, ma anche a una moltitudine di complicanze extraepatiche ad impronta immuno-mediata, fra le quali sono possibili diversi tipi di patologia renale (1). Le patologie renali più classicamente associate all’infezione da HCV sono le glomerulonefriti ad impronta membranoproliferativa, ma sono possibili anche altri tipi di glomerulonefrite, fra le quali la glomerulosclerosi focale segmentaria (2). Nel paziente con infezione da HIV, inoltre, sono presenti anche altri fattori di rischio per lo sviluppo di nefropatia, correlati con il virus stesso, ma anche con alcune delle terapie che l’infezione può richiedere (3,4).

Nei pazienti con co-infezione HIV/HCV le possibili cause di danno renale si sommano, creando un binomio fra infezione virale e malattia renale di frequente riscontro, ma non inscindibile. Il caso che trattiamo in questo report è un esempio di come il trattamento dell’HCV possa portare al miglioramen-

to in un caso di glomerulosclerosi focale segmentaria grave, con precedente necessità di trattamento emodialitico e terapia immunosoppressiva a lungo termine.

Caso clinico

Descriviamo il caso di una donna di 55 anni, con co-infezione HIV/HCV (genotipo 3a) nota dal 1991 e contratta a seguito di un passato abuso di eroina. La paziente ha avviato la terapia antiretrovirale dal 1991 ed effettuato un primo tentativo di eradicazione dell’HCV nel 2005, con interferone pegilato α -2b e ribavirina per 24 settimane, senza ottenere una risposta virologica. Il quadro clinico è rimasto stabile negli anni fino all’estate del 2007, quando ha sviluppato due episodi successivi, a distanza di tre mesi, di insufficienza renale acuta ed epatite acuta ad impronta colestatica. In entrambi i casi, dopo la sospensione della terapia antiretrovirale che era allora in atto (tenofovir, lamivudina e fosamprenavir, sospesi dopo il primo episodio) la paziente è stata sottoposta a terapia steroidea con elevati dosaggi ed a trattamento emodialitico per il concomitante

sviluppo di acidosi metabolica ed anuria. Agli esami ematici sono stati raggiunti uno zenith di creatinemia pari a 7.4 mg/dl e di bilirubinemia di 19.8 mg/dl. È stata inoltre riscontrata una positività degli anticorpi anti-muscolo liscio (ASMA) con titolo di 160:1. La biopsia renale ha in seguito dimostrato un quadro compatibile con glomerulosclerosi focale-segmentaria (GFS) e nefrite tubulo-interstiziale. I parametri ematici di funzionalità epato-renale sono rientrati entro i limiti della norma nel corso di entrambi i ricoveri, ma sulla base della ricorrenza della sintomatologia dopo il primo episodio, del risultato della biopsia renale e della possibile componente autoimmune nella patologia epatica (ASMA positività) la paziente ha avviato, dopo tapering steroideo, terapia con micofenolato mofetile (MMF), al dosaggio di 1000 mg bid, e ripreso terapia antiretrovirale con abacavir, lamivudina e lopinavir/ritonavir.

Il MMF è stato proseguito fino a novembre del 2009, quando è stato sospeso a fronte di una permanente stabilità del quadro clinico. A 30 giorni dalla sospensione terapeutica si è verificato un nuovo peggioramento delle funzionalità epatica e renale ed è stato quindi riavviato il MMF al dosaggio ridotto di 500 mg bid, con beneficio.

Negli anni successivi la paziente ha sempre proseguito la terapia antiretrovirale, passando a darunavir/ritonavir, etravirina e maraviroc, e con MMF, affrontando due nuovi tentativi di eradicazione dell'HCV, il primo con interferone α -2a e ribavirina, interrotto dopo 8 settimane per effetti collaterali, ed il secondo con interferone alfa α -2b e ribavirina, per 24 settimane, senza ottenere la clearance virale. In seguito, a giugno 2012, si è verificato un nuovo episodio di riacutizzazione epatica a impronta colestatica con iperbilirubinemia, per il quale la paziente è stata sottoposta a biopsia epatica. La biopsia ha riscontrato un aspetto morfologico complessivo compatibile con un'epatite cronica moderata con pattern virale HCV e autoimmune co-dominanti. La terapia immunosoppressiva è stata quindi potenziata con l'avvio dello steroide ed il passaggio, in seguito a rifiuto della paziente di proseguire la terapia steroidea, a MMF1000 mg bid, che è stato proseguito negli anni successivi mantenendo condizioni di benessere e di stabilità clinica.

A settembre 2015 la paziente ha intrapreso il quarto ciclo di terapia antivirale per HCV, con sofosbuvir + daclatasvir per 12 settimane, ottenendo una risposta virale sostenuta a 12 settimane dalla fine

del trattamento. Alla luce di questo dato, in accordo con il collega nefrologo, ha dimezzato il dosaggio di MMF, per poi sospenderlo dopo ulteriori 3 mesi. I controlli ematici e clinici successivi alla fine della terapia per HCV hanno dimostrato una costante negatività dell'HCV RNA ed una stabilità del quadro clinico epatico e renale, che al momento appare entro i limiti della norma in assenza di terapia immunosoppressiva, a 4 settimane dalla totale sospensione del MMF.

Discussione

La GFS è una patologia renale per la quale sono noti molteplici fattori di rischio, alcuni dei quali presenti nell'anamnesi della paziente descritta, come l'uso di eroina, l'infezione da HIV, e, fattore meno classicamente associato, l'infezione da HCV (5). La correzione dei fattori di rischio viene abitualmente raccomandata dalle linee guida, costituendo il primo fattore di rallentamento della progressione di malattia ed un elemento sufficiente in alcuni casi a portare a significativo miglioramento (5). Nel caso descritto, la paziente aveva già cessato di abusare di sostanze stupefacenti, ed aveva già ottenuto soppressione dell'HIV RNA con una terapia antiretrovirale efficace al momento dell'insorgenza dei sintomi. Rimaneva il fattore patogenetico dell'HCV, che non era stato possibile eliminare fino al 2015, nonostante tre cicli di terapia. In tale situazione, la paziente poteva beneficiare della sola terapia farmacologica immunosoppressiva come unica arma per ottenere un miglioramento. Inoltre, nel caso descritto, si evidenziava la presenza anche di un'altra patologia immuno-mediata, l'epatite autoimmune, patologia che è stata in passato legata in maniera controversa all'infezione cronica da HCV (6,7). Nei casi dubbi, le attuali linee guida EASL (European Association for the Study of the Liver) suggeriscono di trattare in prima istanza il virus dell'HCV, con regimi interferon-free, e solo in caso di persistenza di patologia infiammatoria considerare la diagnosi di epatite autoimmune (8).

Per quanto riguarda la GFS, invece, il trattamento immunosoppressivo è sempre consigliato, può portare alla remissione dei sintomi ed essere anche interrotto dopo un adeguato periodo di stabilità clinica (5). Tuttavia, la paziente non ha tollerato la sospensione del MMF, con recidiva a 4 settimane non solo della patologia renale, ma anche di alterazioni del profilo di funzionalità epatica. Di conseguen-

za, ha dovuto riprendere il MMF e proseguirlo per anni, a fronte però dell'ottenimento di un quadro di stabilità. La terapia probabilmente si sarebbe prolungata a lunghissimo termine, se non fossero sopraggiunte, grazie ai nuovi farmaci antivirali messi in commercio per il trattamento dell'HCV, la possibilità di eradicare finalmente l'infezione da HCV e la speranza di arrestare il processo patogenetico alla base della GFS. Dopo la conferma della risposta virologica sostenuta è stato possibile scalare e quindi sospendere il MMF senza recidive sintoma-

tologiche a 4 settimane. Il lungo tempo trascorso in terapia con MMF, unitamente al breve follow-up disponibile dopo la sua sospensione, non consentono di dichiarare inequivocabilmente la risoluzione del quadro ed il legame fra tale risoluzione e l'eradicazione dell'HCV. Tuttavia, il fatto che in passato la sospensione del MMF si sia associata ad una recidiva già visibile a 4 settimane, offre buoni presupposti per pensare che l'iter terapeutico intrapreso possa aver portato ad un reale e duraturo beneficio per la paziente. ■

BIBLIOGRAFIA

1. European Association for Study of Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection*. J Hepatol 2014; 60: 392-420.
2. Ozkok A, Yildiz A. *Hepatitis C virus associated glomerulopathies*. World J Gastroenterol 2014; 20: 7544-54.
3. Maggi P, Bartolozzi D, Bonfanti P, et al. *Renal complications in HIV disease: between present and future*. AIDS Rev 2012; 14: 37-53.
4. Di Biagio A, Rosso R, Vitale F, et al. *Risk factors for chronic kidney disease among human immunodeficiency virus-infected patients: a European case control study*. Clin Nephrol 2011; 75: 518-23.
5. Harris D, Thomas M, Johnson D, Nicholls K, Gillin A. *Caring for Australasians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Prevention of progression of kidney disease*. Nephrology (Carlton) 2006; 11 S1: S2-197.
6. Ferri C, Longombardo G, La Civita L, et al. *Hepatitis C virus chronic infection as a common cause of mixed cryoglobulinaemia and autoimmune liver disease*. J Intern Med 1994; 236: 31-6.
7. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. *Hepatitis C virus syndrome: A constellation of organ- and non-organ specific autoimmune disorders, B-cell non-Hodgkin's lymphoma, and cancer*. World J Hepatol 2015; 7: 327-43.
8. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis*. J Hepatol 2015; 63: 971-1004.