

## Ηπατίτιδα C σε ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση

Γρ. Μυσερλής

Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν. Θεσσαλονίκης

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) είναι ένα σημαντικό πρόβλημα του ασθενούς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (ΧΝΑ) τελικού σταδίου. Η μετάδοση του ιού της ηπατίτιδας C στην μονάδα αιμοκάθαρσης συνιστά παράγοντα κινδύνου για HCV λοίμωξη. Τα ενδεδειγμένα μηχανήματα και η ενίσχυση των μονάδων αιμοκάθαρσης με το απαραίτητο νοσηλευτικό προσωπικό κρίνονται αναγκαία, ειδικά μάλιστα στις μονάδες με αυξημένο επιπολασμό HCV λοίμωξης. Οι HCV θετικοί ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για HCV-RNA. Η παρακολούθηση των HCV-RNA θετικών ασθενών που βρίσκονται σε κατάλογο αναμονής για μεταμόσχευση θα πρέπει να περιλαμβάνει τη βιοψία ήπατος και το ενδεχόμενο χορήγησης ιντερφερόνης για την θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C. Μετά τη μεταμόσχευση, η ηπατική νόσος είναι περισσότερο συχνή σε HCV-θετικούς ασθενείς από ότι σε HCV-αρνητικούς. Μακροχρόνια, η κατάσταση αυτή οδηγεί σε σημαντικές ηπατικές επιπλοκές. Οι ασθενείς αυτοί

έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση λευκωματουρίας και λοιμώξεων. Η μακροχρόνια επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων είναι χαμηλότερη από αυτή των HCV-αρνητικών ληπτών. Η θνητότητα είναι υψηλότερη κυρίως σαν αποτέλεσμα της ηπατικής νόσου και των λοιμώξεων. Παρόλα αυτά, η μεταμόσχευση εξακολουθεί να παραμένει η καλύτερη μέθοδος θεραπείας των HCV-θετικών ασθενών με ΧΝΑ τελικού σταδίου. Η μεταμόσχευση των HCV-θετικών νεφρών θα πρέπει να προσφέρεται στους HCV-θετικούς λήπτες. Τελικά, μετά τη νεφρική μεταμόσχευση θα πρέπει να γίνονται ορισμένοι θεραπευτικοί χειρισμοί για να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος από τα επακόλουθα της HCV λοίμωξης. Τροποποίηση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής και προσεκτική παρακολούθηση για πρώιμη ανίχνευση λευκωματουρίας, λοίμωξης και επιδείνωσης της ηπατικής νόσου κρίνονται απαραίτητα.

*Ιπποκράτεια 2001, 5 (1): 3-12*

Ο ιός της ηπατίτιδας C είναι η συνηθέστερη αιτία οξείας ή χρόνιας ηπατίτιδας στους ασθενείς και το προσωπικό των μονάδων αιμοκάθαρσης. Στις μεταμοσχεύσεις νεφρού, το 70% περίπου των περιπτώσεων με χρόνια ηπατική νόσο οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας C<sup>1</sup>. Παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα κλινικής εκδήλωσης ηπατικής νόσου είναι η συνύπαρξη λοίμωξης από ιό της ηπατίτιδας B (HBV), η θετική δοκιμασία για HCV PCR, η θεραπεία με αζαθειοπρίνη ή αντιλεμφοκυτταρική σφαιρίνη και ο παρατεταμένος χρόνος παραμονής του νεφροπαθούς σε θεραπεία υποκατάστασης με τεχνητό νεφρό<sup>2</sup>.

### ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ, ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ, ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Οι περισσότεροι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, οι οποίοι είναι οροθετικοί σε HCV, απο-

κτούν τον ιό στη διάρκεια της θεραπείας υποκατάστασης με αιμοκάθαρση. Ο ιός όμως μεταδίδεται στον λήπτη και από προεγχειρητικές μεταγγίσεις αίματος αλλά και από μόσχευμα το οποίο φέρει τον ιό<sup>3-6</sup>.

Η συχνότητα των οροθετικών σε HCV ασθενών (ανίχνευση αντι-HCV αντισωμάτων με ELISA 2) κυμαίνεται από 10 μέχρι και 49% και εξαρτάται από το κέντρο, τη χώρα, την φυλή, την καταγωγή του λήπτη, το είδος της εξωνεφρικής κάθαρσης (αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση), τη διάρκειά της, τον αριθμό των μεταγγίσεων, την επαναμεταμόσχευση, την παρουσία αντι-core αντιγόνου ηπατίτιδας B καθώς επίσης και από το ιστορικό ενδοφλέβιας χρήσης ναρκωτικών<sup>3,5,6</sup>.

Περίπου από 20 έως και 60% των οροθετικών ασθενών παρουσιάζουν χρόνια ηπατική νόσο, η οποία χαρακτηρίζεται από την επίμονη τρανσαμινασαιμία για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών<sup>7,8</sup>. Η παρουσία επομένως αντι-HCV

αντισωμάτων πριν τη νεφρική μεταμόσχευση, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο χρόνιας ηπατικής νόσου μετά τη μεταμόσχευση<sup>5</sup>. Οι περισσότεροι από τους ELISA 2 οροθετικούς ασθενείς (70-95%) είναι θετικοί και σε HCV-RNA και η ιαιμία φαίνεται ότι επιμένει σε όλους σχεδόν τους μεταμοσχευμένους ασθενείς<sup>6-8</sup>. Ασθενείς θετικοί σε HCV-RNA πριν από τη νεφρική μεταμόσχευση, παρουσιάζουν πολλαπλάσιο υικό φορτίο (από 1,8 μέχρι 30,3 φορές) μετά τη μεταμόσχευση, γεγονός που δείχνει αυξημένο πολλαπλασιασμό του ιού. Οι τίτλοι του HCV-RNA δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ ασθενών με ή χωρίς ηπατική νόσο μετά τη νεφρική μεταμόσχευση<sup>5</sup>.

Οι τρίτης γενεάς μέθοδοι ανίχνευσης HCV αντισωμάτων σε ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση είναι περισσότερο ευαίσθητες και ειδικές από ότι της δεύτερης γενεάς, αλλά είναι λιγότερο ευαίσθητες από ότι μέθοδοι που βασίζονται στην PCR<sup>8</sup>. Κατά πόσο διαφέρει τόσο η λοίμωξη όσο και η πορεία της ηπατικής νόσου, ανάλογα με το γονότυπο του ιού της ηπατίτιδας C, δεν είναι ακόμη γνωστό. Δεν υπάρχει όμως διαφορά του επιπέδου των τρανσαμινασών μεταξύ ασθενών μολυσμένων από διαφορετικούς γονότυπους<sup>9</sup>. Στην περιοχή της Μεσογείου ο πλέον συχνός γονότυπος είναι ο 1b και σχετίζεται με μειωμένη απάντηση στη θεραπεία συγκριτικά με άλλους γονότυπους<sup>8</sup>. Παρόλα αυτά, η κλινική πορεία της ηπατικής νόσου μετά τη νεφρική μεταμόσχευση στην περιοχή της Μεσογείου φαίνεται ότι είναι όμοια με αυτή που παρατηρείται και σε άλλες περιοχές του κόσμου<sup>6</sup>.

## ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ

Εκτός από τους ασθενείς που παρουσιάζουν χολοστατική ηπατίτιδα, η αρχική πορεία της ηπατικής νόσου μετά τη νεφρική μεταμόσχευση στους υπόλοιπους ασθενείς είναι μάλλον καλοήθης<sup>10,11</sup>. Μακροπρόθεσμα όμως, ασθενείς με HCV λοίμωξη αναπτύσσουν συνήθως τρανσαμιναιμία και παρουσιάζουν ιστολογική ηπατική βλάβη σε σύγκριση με αρνητικούς σε HCV ασθενείς<sup>3,5,6,8</sup>.

Όμως, ποσοστό ασθενών που κυμαίνεται από 20 έως 51% παρουσιάζει φυσιολογικές τιμές τρανσαμινασών παρά την ανίχνευση και σε αυτούς HCV-RNA<sup>6</sup>. Η παρουσία HCV-RNA στους ασθενείς αυτούς αποδεικνύει την ύπαρξη ηπατικής νόσου. Υπάρχει πτωχή συσχέτιση μεταξύ επιπέδων τρανσαμινασών, τίτλων HCV-RNA και ιστολογικά τεκμηριωμένης ηπατικής βλάβης<sup>6</sup>. Επίσης βιβλιογραφικά αναφέρεται και η παρουσία

μιας κατάστασης «υγιούς» φορέα, η οποία χαρακτηρίζεται από φυσιολογικά επίπεδα τρανσαμινασών, θετικότητα σε HCV-RNA και φυσιολογικά ευρήματα στη βιοψία του ήπατος. Η κατάσταση αυτή έχει παρατηρηθεί στο 10% των οροθετικών σε HCV ασθενών<sup>12</sup>.

Ο κίνδυνος για ανάπτυξη ηπατικής νόσου μετά τη νεφρική μεταμόσχευση σχετίζεται κυρίως με τη διάρκεια και τη βαρύτητα της προϋπάρχουσας ηπατικής νόσου, με τα ιστολογικά ευρήματα, την παρουσία αντι-core αντιγόνου της ηπατίτιδας Β, τη διάρκεια της νεφρικής μεταμόσχευσης καθώς επίσης και με το είδος της ανοσοκατασταλτικής αγωγής<sup>5,6,8</sup>. Λήπτες νεφρικού μοσχεύματος οι οποίοι παίρνουν αντιθυμοκυτταρική, αντιλεμφοκυτταρική σφαιρίνη ή ΟΚΤ3 παρουσιάζουν μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης ηπατικής νόσου<sup>5</sup>.

## ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Επειδή δεν υπάρχει καμία συσχέτιση μεταξύ επιπέδων τρανσαμινασών, τίτλων HCV-RNA και βαρύτητας της ηπατικής νόσου, η βιοψία του ήπατος είναι απαραίτητη για τη διάγνωση, την πρόγνωση και πιθανόν την θεραπεία της ηπατίτιδας C. Ορισμένα Μεταμοσχευτικά Κέντρα (όπως το Hopital Necker στο Παρίσι) έχουν καθιερώσει τις κατά τακτά χρονικά διαστήματα βιοψίες ήπατος, προκειμένου να προσαρμόζουν ανάλογα την ανοσοκατασταλτική αγωγή<sup>6,13,14</sup>.

Οι βιοψίες σε επιλεγμένους ασθενείς με χρόνια άνοδο των τρανσαμινασών αποδεικνύουν τη βαρύτητα της κατάστασης όπως π.χ. χρόνια ενεργό ηπατίτιδα ή κίρρωση σε ποσοστό πάνω από 20% των θετικών σε HCV μεταμοσχευμένων ασθενών<sup>6</sup>. Η συχνότητα κίρρωσης ήταν μικρότερη όταν οι βιοψίες γίνονταν σε όλους τους HCV θετικούς ασθενείς ανεξάρτητα από το επίπεδο των τρανσαμινασών<sup>6</sup>. Σε μια σειρά 164 βιοψιών ήπατος σε λήπτες νεφρικού μοσχεύματος θετικούς σε HCV βρέθηκαν τα εξής: 1) Ελάχιστες ιστολογικές αλλοιώσεις σε 15%, 2) Χρόνια εμμένουσα ηπατίτιδα σε 37% 3) Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα σε 34%, 4) Κίρρωση σε 7% και 5) Άλλα ευρήματα σε ποσοστό 4% των βιοψιών. Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η χρόνια ηπατίτιδα C είναι συχνή και η κίρρωση C σπάνια μετά τη νεφρική μεταμόσχευση. Τούτο πιθανόν να οφείλεται στο ότι οι βιοψίες ήπατος γίνονταν πρώιμα μετά τη νεφρική μεταμόσχευση<sup>15</sup>. Απαιτούνται περίπου 20 έως 30 χρόνια για εκδήλωση κίρρωσης σε HCV θετικούς ασθενείς<sup>6</sup>.

Οι επαναλαμβανόμενες βιοψίες ήπατος δείχνουν πρόοδο της ηπατικής βλάβης σε σημαντικό ποσοστό μεταμοσχευμένων ασθενών<sup>13</sup>. Ο Morales JM και οι συνεργάτες του αναφέρουν ότι 11 από 15 HCV-RNA θετικοί λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με χρόνια ηπατική νόσο οι οποίοι υποβλήθηκαν σε διαδοχικές βιοψίες ήπατος παρουσίασαν επιδείνωση της ιστολογικής τους εικόνας. Τρεις ασθενείς ανέπτυξαν κίρρωση μέσα σε 24 έως 144 μήνες και σε 8 ασθενείς με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα ο δείκτης Knodell επιδεινώθηκε μέσα σε 36 έως 120 μήνες. Όλοι οι παραπάνω ασθενείς είχαν λάβει περισσότερη αντιπορριπτική θεραπεία από ότι ασθενείς με σταθερή ιστολογική εικόνα<sup>8</sup>.

Μέχρι σήμερα μεμονωμένες μόνο περιπτώσεις ηπατοκυτταρικού καρκίνου έχουν αναφερθεί<sup>16</sup>. Τούτο πιθανόν οφείλεται στο μεγάλο χρονικό διάστημα που απαιτείται για την κλινική εκδήλωση του καρκίνου μετά τη νεφρική μεταμόσχευση. Είναι γνωστό ότι απαιτούνται περισσότερα από 20 χρόνια για την εμφάνιση και ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C. Έτσι μεταμοσχευμένοι ασθενείς που πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C θα πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικό εργαστηριακό έλεγχο που περιλαμβάνει το υπερηχογράφημα ήπατος και τα επίπεδα της άλφα εμβρυϊκής πρωτεΐνης του ορού. Οι δυο προηγούμενες εξετάσεις συνιστούν ευαίσθητους δείκτες ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος<sup>6</sup>.

Ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη από ηπατίτιδα B και ηπατίτιδα C παρουσιάζουν περισσότερο βαριά ηπατική νόσο από τους ασθενείς με λοίμωξη μόνο από HCV<sup>6,8</sup>. Λόγω του κινδύνου αυτού πρέπει να λαμβάνονται μέτρα πρόληψης της ηπατίτιδας B σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C.

## ΙΝΩΔΗΣ ΧΟΛΟΣΤΑΤΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Η ινώδης χολοστατική ηπατίτιδα (ΙΧΗ) είναι μια σπάνια αλλά σοβαρή μορφή ηπατικής νόσου σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B<sup>17</sup>. Η ίδια παθολογική οντότητα έχει περιγραφεί πρόσφατα και σε λήπτες ηπατικού, καρδιακού και νεφρικού μοσχεύματος που πάσχουν από ηπατίτιδα C<sup>6,8,10</sup>. Χαρακτηρίζεται από χολόσταση και μικρού έως μέσου βαθμού άνοδο των τρανσαμινασών καθώς επίσης και από γρήγορη επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας που καταλήγει πάντοτε σε ηπατική ανεπάρκεια. Η ιστολογική εικόνα δείχνει υδρωπική εκφύλιση των ηπατικών κυττάρων και

ευρήματα χολόστασης<sup>8,10</sup>. Για τον λόγο αυτό όποτε διαπιστώνεται εικόνα χολόστασης με ταχεία επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας σε HCV-θετικό ασθενή, πρέπει αμέσως να διενεργείται βιοψία ήπατος<sup>18</sup>.

Πολύ λίγοι HCV-ασθενείς με ΙΧΗ έχουν περιγραφεί μετά από νεφρική μεταμόσχευση. Σε μία σειρά οι Morales JM και συν έχουν δημοσιεύσει τέσσερις περιπτώσεις δύο από τις οποίες κατέληξαν από ηπατική ανεπάρκεια 22 και 49 μήνες αντίστοιχα μετά τη νεφρική μεταμόσχευση. Από τους άλλους δύο ασθενείς ο ένας έχει πάρει ηπατικό μόσχευμα και ο τέταρτος βρίσκεται σε αιμοκάθαρση περιμένοντας ταυτόχρονη μεταμόσχευση, νεφρού και ήπατος. Και οι τέσσερις ασθενείς είχαν πάρει αζαθειοπρίνη. Κανένας δεν υπεβλήθη σε θεραπεία με ιντερφερόνη Α<sup>10</sup>. Πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι πρώιμη έναρξη θεραπείας με ιντερφερόνη και διακοπή της αζαθειοπρίνης οδηγεί σε γρήγορη επάνοδο στο φυσιολογικό των ηπατικών δοκιμασιών. Ο συνδυασμός επίσης ιντερφερόνης και/ή ριμπαβιρίνης με διακοπή της αζαθειοπρίνης και μείωση της δόσης των ανοσοκατασταλτικών έχει επίσης προταθεί για τη θεραπεία της ΙΧΗ, εφόσον βέβαια η διάγνωση έχει επιβεβαιωθεί με ηπατική βιοψία<sup>18</sup>. Η ΙΧΗ μπορεί να εμφανισθεί ακόμη και 10 χρόνια μετά τη μεταμόσχευση.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί της ΙΧΗ δεν είναι γνωστοί. Ορισμένοι συγγραφείς πιστεύουν ότι ο ιός της ηπατίτιδας C ασκεί άμεση ηπατοκυτταροτοξική δράση επειδή η ανοσοκαταστολή διευκολύνει την ενδοηπατική έκφρασή του. Συζητείται ακόμη και ο επιβιοθητικός ρόλος της αζαθειοπρίνης, λόγω του ότι μερικοί ασθενείς παρουσιάζουν ιστολογικά ευρήματα παρόμοια με εκείνα της ηπατικής νόσου που προκαλείται από την αζαθειοπρίνη<sup>19</sup>.

## ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο σκοπός της θεραπείας των HCV-θετικών ασθενών μετά τη μεταμόσχευση είναι η αποφυγή ανάπτυξης κίρρωσης και εξωηπατικών επιπλοκών, όπως σπειραματονεφρίτιδας. Σε μη μεταμοσχευμένους ασθενείς, η ιντερφερόνη και η ριμπαβιρίνη είναι ο καλύτερος συνδυασμός που οδηγεί σε γρήγορη κάθαρση του ιού και βελτίωση των ιστολογικών ευρημάτων<sup>20</sup>. Σε μεταμοσχευμένους όμως ασθενείς, οι αρχικές μελέτες με ιντερφερόνη Α (Πίν. 1) έδειξαν μειωμένη ανοχή στο φάρμακο, περιορισμένη δραστηριότητα, και αποτελεσματικότητα (δεν παρατηρήθηκε μόνιμη

Πίνακας 1. Επίδραση των αντιικών φαρμάκων σε HCV-θετικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος

Φάρμακο και μελέτη	N ασθενείς	Ελάττωση SGPT του ορού (%)	Ιολογική απάντηση (%)	Βελτίωση ιστολογικής εικόνας ήπατος (%)	ΟΝΑ (%)	Δόση της ιντερφερόνης Α	Δόση της ριμπαβιρίνης
<i>Ιντερφερόνη</i>							
Rao et al <sup>21</sup>	5	80	-	80	0	3 MU	
Hanhava et al <sup>22</sup>	3	66	33	-	100	3-6 MU	
Thervet et al <sup>23</sup>	13	7,7	-	-	15	3 ή 5 MU	
Rostaing et al <sup>24</sup>	16	77	25	75	37,5	3 MU	
Magnone et al <sup>25</sup>	11	-	-	-	64	1,5 ή 5 MU	
Ozgun et al <sup>26</sup>	5	60	-	-	40	4,5 MU	
Hanafusa et al <sup>27</sup>	10	80	30	-	40	9 MU	
<i>Ριμπαβιρίνη</i>							
Garnier et al <sup>18</sup>	7	57	28,5	-	0		400-800 mg/d για 6 μήνες

Πίνακας 2. Κλινικά, ιστολογικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά της νεφρικής και ηπατικής νόσου σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με HCV λοίμωξη

Μελέτη	N ασθενείς	HCV ιαίμια/ HCV γονότυπος	Άνοδος SGPT	ΙΧΗ/κίρρωση	Χρόνος εμφάνισης νεφρικής νόσου	Λευκωματουρία
Roth et al <sup>36</sup>	5 από 98	All/-	3 (60%)	1/κανείς	51 μήνες	5 (100%)
Cruzado et al <sup>35</sup>	6 από 94	All/5:1b, 1:2a	3 (50%)	κανείς/κανείς	53 μήνες	3 (50%)
Brunkhorst et al <sup>38</sup>	1/-	+/-	OXI	OXI	24 μήνες	NAI
Hammoud et al <sup>37</sup>	7 από 117	-	-	-	-	-
	5 από 117	-	-	-	-	3 (60%)
Morales et al <sup>39</sup>	15 από 409	14/14 (100%)/9:1b, 2:3a, 2:2, 1:4	7 (46,6%)	κανείς/κανείς	18,2 μήνες	10 (66,6%)
Gallay et al <sup>39</sup>	2/-	+/-	1 (50%)	OXI/OXI	54 μήνες	2 (100%)

κάθαρση του ιού) και αυξημένο κίνδυνο απόρριψης ή/και νεφρικής ανεπάρκειας που σε μερικές περιπτώσεις ήταν μη αναστρέψιμη (σε μερικές μελέτες παρατηρήθηκε σε ποσοστό > 50% των ασθενών)<sup>21-27</sup>. Επομένως, η παραπάνω θεραπεία δεν συστήνεται σε τέτοιου είδους ασθενείς<sup>24</sup>. Η μόνη αποδεδειγμένη ένδειξη θεραπείας με ιντερφερόνη μετά τη νεφρική μεταμόσχευση είναι η ΙΧΗ<sup>18</sup>.

Η εμπειρία με τη ριμπαβιρίνη σε μεταμοσχευμένους ασθενείς είναι περιορισμένη. Σε μία τέτοια μελέτη, επτά λήπτες νεφρικού μοσχεύματος με σταθεροποιημένη νεφρική λειτουργία πήραν ριμπαβιρίνη σε δόση από 400 έως 800 mg/Η για 6 μήνες. Η αποτελεσματικότητα ήταν πολύ πτωχή, δεδομένου ότι μόνο δύο οροθετικοί ασθενείς έγιναν HCV-RNA αρνητικοί και μόνο τέσσερις παρουσίασαν φυσιολογικές τρανσαμινάσες

μετά τη θεραπεία<sup>28</sup>. Αιμολυτική αναιμία είναι η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια της ριμπαβιρίνης<sup>28</sup>. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει εμπειρία για το συνδυασμό ιντερφερόνης και ριμπαβιρίνης. Σε μία μόνο πρόσφατη μελέτη, αναφέρεται ότι και η αμανταδίνη μπορεί να είναι χρήσιμη σε HCV-RNA θετικούς ασθενείς με φυσιολογικές όμως ηπατικές δοκιμασίες<sup>29</sup>. Ενισχύει την δραστηριότητα τόσο της ιντερφερόνης όσο και της ριμπαβιρίνης και τα αποτελέσματα<sup>24</sup> κρίνονται ενθαρρυντικά επειδή δεν παρατηρήθηκε ηπατοτοξικότητα και νεφροτοξικότητα. Σε τελική ανάλυση επειδή δεν υπάρχει ενιαία αποδεκτή και αποτελεσματική θεραπεία για τους ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση, η καλύτερη στρατηγική είναι να αντιμετωπίζονται οι HCV θετικοί ασθενείς (υποψήφιοι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος) στην αιμοκάθαρση, πριν τη μεταμόσχευση, όπως έχει συζητηθεί παραπάνω.

## ΝΕΦΡΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΟΝ ΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C

Η HCV λοίμωξη συνδυάζεται με αρκετές ανοσολογικές διαταραχές και ειδικά με μεμβρανοπαραγωγική ΣΝ (ΜΠΣΝ) τύπου I με ή χωρίς κυροσφαιριναιμία και λιγότερο συχνά με μεμβρανώδη ΣΝ (ΜΣΝ)<sup>30,31</sup>. Οι ΣΝ αυτές μπορεί να εμφανισθούν και σε HCV-RNA θετικούς ασθενείς χωρίς σοβαρή ηπατική νόσο. Εκδηλώνονται τόσο στους ιθαγενείς νεφρούς όσο και στα νεφρικά μοσχεύματα (Πίν. 2). ΜΠΣΝ έχει επίσης παρατηρηθεί και μετά από ηπατική μεταμόσχευση<sup>32,33</sup>.

Τα αντι-HCV αντισώματα πριν τη νεφρική μεταμόσχευση συνιστούν έναν παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση λευκωματουρίας με βαριά εξέλιξη μετά τη νεφρική μεταμόσχευση<sup>34</sup>.

ΜΠΣΝ με κρουσφαιριναιμία έχει αναφερθεί σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με αντι-HCV αντισώματα που παρουσίασαν λευκωματουρία (τύπου II, IgG πολυκλωνική – IgM μονοκλωνική), χαμηλά επίπεδα ανοσοσυμπλεγμάτων, χαμηλά επίπεδα των παραγόντων C3 και C4 του συμπληρώματος, αντιπυρηνικά αντισώματα και θετικά p-ANCA. Σε μία μελέτη όπου όλοι οι ασθενείς με HCV ιαίμια είχαν το γονότυπο 1b, η συγκέντρωση του HCV-RNA ήταν μεγαλύτερη στα κρουοκαθιζήματα απότι στον όρο τους<sup>35</sup>. Σε HCV θετικούς ασθενείς έχει περιγραφεί και εμφάνιση de novo ΜΠΣΝ μετά τη νεφρική μεταμόσχευση<sup>36,37</sup>. Σε μια μάλιστα μελέτη η συχνότητα εμφάνισης ΜΠΣΝ ήταν ψηλότερη στους HCV θετικούς (7 από 115, 5,9%) από ότι στους HCV αρνητικούς λήπτες (8 από 282, 2,8%)<sup>38</sup>.

Ο Morales JM και οι συνεργάτες του περιέγραψαν 15 μεταμοσχευμένους ασθενείς με μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα (ΜΣΝ) σε HCV θετικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος. Η ιστολογική εικόνα έμοιαζε με αυτήν της ιδιοπαθούς ΜΣΝ, εκτός από την παρουσία διαμεσοσωληνιακών και αγγειακών αλλοιώσεων οφειλομένων στη χρόνια απόρριψη. Οι ασθενείς αυτοί παρουσίαζαν νεφρωσικού τύπου λευκωματουρία χωρίς κρουσφαιριναιμία και χαμηλό συμπλήρωμα ορού ή ρευματοειδή παράγοντα. Η κλινική πορεία ήταν παρόμοια με την ιδιοπαθή de novo ΜΣΝ μετά τη νεφρική μεταμόσχευση. Η παρουσία επίσης της ΜΣΝ φαίνεται ότι είναι συχνότερη στους HCV-θετικούς (15 από 409, 3,6%) από ότι στους HCV-αρνητικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος (6 από 1636, 0,36%)<sup>39</sup>.

Η HCV λοίμωξη μπορεί να σχετίζεται με εμφάνιση de novo θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας

στο μόσχευμα και με την παρουσία αντικαρδιο-λιπιδικών αντισωμάτων<sup>40</sup>. Η επιπλοκή αυτή παρατηρήθηκε πρώτα μετά τη νεφρική μεταμόσχευση και ήταν μοιραία για τους ασθενείς.

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί ΜΠΣΝ και ΜΣΝ σε HCV-θετικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος περιλαμβάνουν την εναπόθεση HCV ανοσοσυμπλεγμάτων στο σπείραμα που θεωρείται παράδοξη σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Πιθανή συσχέτιση μεταξύ ΣΝ οφειλομένης σε HCV και σπειραματοπάθειας του μοσχεύματος έχει επίσης αναφερθεί<sup>32,33</sup>.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την HCV σχετιζόμενη ΣΝ μετά τη νεφρική μεταμόσχευση<sup>32</sup>. Σε μη μεταμοσχευμένους βέβαια ασθενείς η ιντερφερόνη ελαττώνει τη λευκωματουρία, καταστέλλει την ιαίμια και βελτιώνει τις ηπατικές δοκιμασίες<sup>41</sup>. Η ιντερφερόνη ωστόσο μπορεί να προκαλέσει οξεία απόρριψη και νεφρική ανεπάρκεια σε μεταμοσχευμένους ασθενείς. Επίσης μπορεί να επιδεινώσει την λευκωματουρία και την ΣΝ σε HCV-θετικούς λήπτες νεφρικού μοσχεύματος<sup>42</sup>. Ενδείξεις σχετικά με την ριμπαβιρίνη μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν. Τέσσερις λήπτες ηπατικού μοσχεύματος αντιμετωπίστηκαν αποτελεσματικά με την ριμπαβιρίνη για νεφρωσικό σύνδρομο σχετιζόμενο με HCV λοίμωξη<sup>43</sup>. Από την παρατήρηση αυτή φαίνεται ότι ίσως στο μέλλον η ριμπαβιρίνη μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη και σε ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση.

## ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΚΑΙ ΟΞΕΙΑ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

Έχει αναφερθεί ότι ασθενείς με non-A non-B ηπατίτιδα έχουν αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης επικίνδυνων για τη ζωή εξωηπατικών λοιμώξεων<sup>3</sup>. Η παρατήρηση αυτή φαίνεται ότι ισχύει και για τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που παρουσιάζουν συχνότερα μετεγχειρητικές λοιμώξεις και ορισμένες φορές μάλιστα θανατηφόρες λοιμώξεις του ΚΝΣ, των πνευμόνων, του αίματος (όπως CMV λοίμωξη, ψυματώση, σήψη και λοίμωξη από *Pneumocystis carinii*)<sup>8,44</sup>. Στην εμφάνιση των λοιμώξεων συντελεί και η έντονη ανοσοκαταστολή. Επομένως, σε HCV-θετικούς ασθενείς, πρέπει να επιδιώκεται η χορήγηση των χαμηλότερων δυνατών επιπέδων ανοσοκαταστολής και στενή παρακολούθηση των λοιμώξεων.

Η συχνότητα εμφάνισης επεισοδίων οξείας απόρριψης σε HCV-θετικούς ασθενείς είναι ένα αμφιλεγόμενο σημείο. Ορισμένοι πάντως συγ-

γραφείς βρήκαν μεγαλύτερη συχνότητα οξείας απόρριψης σε HCV-θετικούς ασθενείς σε σύγκριση με τους HCV-αρνητικούς<sup>6,8</sup>. Κατά άλλους η συχνότητα αυτή είναι μικρότερη (28% σε HCV-θετικούς έναντι 40% σε HCV-αρνητικούς,  $p < 0,025$ ) παρά το γεγονός ότι σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών εκτίθεται ανοσολογικά σε υψηλό ποσοστό κινδύνου (30,5% έναντι 11,8%)<sup>45</sup>. Τα T βοηθητικά λεμφοκύτταρα του λήπτη είναι λιγότερα στους HCV-θετικούς ασθενείς και το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με μεταβολή της T-κυτταροεξαρτώμενης απάντησης στα μιτογόνα εξηγεί πιθανόν το μικρότερο ποσοστό εμφάνισης οξείας απόρριψης. Επίσης η HCV-λοίμωξη αυτή καθεαυτή συνιστά μια κατάσταση ανοσοανεπάρκειας.

### Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ HCV ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΚΑΙ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗ ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Παραμένει ακόμη αδιευκρίνιστο κατά πόσο η HCV λοίμωξη μετά τη νεφρική μεταμόσχευση επηρεάζει την επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων<sup>6,8</sup>. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν ότι δεν επιδρά σχεδόν καθόλου στη μακρόχρονη επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων, ενώ λίγες δείχνουν σημαντική μείωση της επιβίωσης των ασθενών<sup>46,47</sup>. Οι διαφορετικές εκτιμήσεις μπορεί να εξηγηθούν από μία σειρά συμπαραμαρτούντων παραγόντων όπως οι διαφορές των ανοσοκατασταλτικών πρωτοκόλλων και η διαφορετική μεθοδολογία διάγνωσης της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C.

Σε μία μελέτη του Mathurin και των συνεργατών του που περιελάμβανε 216 οροθετικούς σε HCV λήπτες και 216 στην ομάδα ελέγχου οροαρνητικούς σε HCV λήπτες βρέθηκε ότι η δεκαετής επιβίωση μοσχευμάτων και ασθενών ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους HCV-θετικούς ασθενείς (49,5% έναντι 69%,  $p < 0,01$ , και 65,5% έναντι 85,3%,  $p < 0,001$  αντίστοιχα)<sup>47</sup>. Η λοίμωξη από HCV, η αποδεδειγμένη με βιοψία κίρρωση ήπατος και η ηλικία του ασθενούς ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες κινδύνου της 10ετούς επιβίωσης των μεταμοσχευμένων ασθενών. Το 21% των θανάτων σε HCV-θετικούς ασθενείς οφειλόταν σε ηπατική νόσο. Σε ασθενείς στους οποίους προηγήθηκε βιοψία ήπατος, η επιβίωση σε αυτούς με κίρρωση δεν ήταν διαφορετική στην πενταετία, αλλά ήταν σημαντικά μικρότερη στη δεκαετία συγκρινόμενη με την επιβίωση που βρέθηκε σε HCV-θετικούς ασθενείς με ελάχιστη μόνο

ίνωση (85% έναντι 77%,  $p = NS$  και 26% έναντι 62%,  $p < 0,05$ ). Παρομοίως και σε άλλες μελέτες, η HCV λοίμωξη ενώ δεν επιβαρύνει την πενταετή επιβίωση, εντούτοις φαίνεται ότι σε μακροχρόνια παρακολούθηση η επιβίωση είναι σημαντικά μικρότερη. Η χαμηλή επιβίωση των μεταμοσχευμένων ασθενών με HCV λοίμωξη που περιγράφηκε σε μελέτες από Γαλλία, Ιταλία και Ιαπωνία εξηγήθηκε από την βαρύτητα της ηπατικής νόσου και την σήψη<sup>27,47,48</sup>. Η θνητότητα επίσης φαίνεται ότι αυξάνει προοδευτικά με την πάροδο του χρόνου από τη νεφρική μεταμόσχευση (εξαρτάται από τη διάρκεια της νεφρικής μεταμόσχευσης) και είναι 10% στην 10ετία και 20% στην 20ετία. Ο Pereira και οι συνεργάτες του ανέφεραν υψηλό ποσοστό θνητότητας των HCV-θετικών ληπτών νεφρικού μοσχεύματος σε σύγκριση με τους HCV-αρνητικούς ασθενείς<sup>49,50</sup>. Αναφέρεται ότι τετραπλή ανοσοκαταστολή με μονοκλωνικά αντισώματα ή ALG σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης και επιδεινώσης της ηπατικής νόσου<sup>51,52</sup>. Αν και δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες σχετικά με το σχήμα της ανοσοκατασταλτικής αγωγής που χρησιμοποιείται σε αυτούς τους ασθενείς, η παρούσα κατάσταση σχετικά με τη συχνότητα της οξείας απόρριψης και των λοιμώξεων επιβάλλει τη χρήση ανοσοκατασταλτικών πρωτοκόλλων προσαρμοσμένων στην ιστολογική εικόνα του ήπατος<sup>8,10,44</sup>. Η χαμηλή επίσης επιβίωση των νεφρικών μοσχευμάτων σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μπορεί να οφείλεται τόσο στην χαμηλότερη επιβίωση ασθενών όσο και στην εμφάνιση ΣΝ που σχετίζεται με HCV λοίμωξη στο μόσχευμα.

Μέχρι σήμερα λείπουν συγκριτικές προοπτικές μελέτες που να αφορούν ποσοστά επιβίωσης αντι HCV θετικών ασθενών σε αιμοκάθαρση και νεφρική μεταμόσχευση και να βοηθούν στην εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με την υπεροχή της μιας ή της άλλης μεθόδου<sup>50,53</sup>.

### Η ΝΕΦΡΙΚΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΕ ΜΟΣΧΕΥΜΑΤΑ ΑΠΟ ΑΝΤΙ-HCV ΘΕΤΙΚΟΥΣ ΔΟΤΕΣ

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C μπορεί να μεταδοθεί στο λήπτη και με τη μεταμόσχευση οργάνων (δεδομένα της New England Organ Bank). Η μετάδοση της λοίμωξης ήταν 100% όταν επρόκειτο για όργανα από HCV-RNA θετικούς δότες και το 50% των μολυνθέντων ληπτών ανέπτυξε χρόνια ηπατική νόσο. Μετά από την διαπίστωση αυτή, πολλά κέντρα μεταμοσχεύσεων συνέστησαν αποκλεισμό των νεφρών

που προέρχονταν από HCV-θετικούς δότες, αλλά η πολιτική αυτή παρέμεινε αιωρούμενη, επειδή υπήρξαν και άλλες μελέτες που τεκμηριώναν το αντίθετο<sup>54-57</sup>.

Δεδομένα από την Midwest Organ Bank επιβεβαίωσαν τα παραπάνω ευρήματα<sup>58</sup>. Παρόλα αυτά άλλες μελέτες έδειξαν ότι η μετάδοση της ηπατίτιδας C με τα μεταμοσχευθέντα όργανα και η ανάπτυξη χρόνιας ηπατικής νόσου ήταν ασυνήθης<sup>55,57</sup>. Άλλα δεδομένα δείχνουν ότι όταν χρησιμοποιήθηκαν όργανα από δότες με θετική PCR, η συχνότητα της ηπατικής νόσου δε διέφερε από αυτήν της ομάδας ελέγχου<sup>56</sup>. Έτσι, υπάρχουν συγγραφείς που συστήνουν τη μεταμόσχευση οργάνων από HCV-θετικούς δότες σε HCV-αρνητικούς λήπτες. Μετά από 4 χρόνια παρακολούθησης η επίπτωση ηπατικής νόσου ήταν μεγαλύτερη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν νεφρούς HCV-θετικούς, αλλά η επιβίωση δεν άλλαζε<sup>59</sup>. Σε αντίθεση, όταν HCV-αρνητικοί λήπτες, με μειωμένο όμως προσδόκιμο επιβίωσης, έλαβαν HCV-θετικούς νεφρούς, η επιβίωση ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με λήπτες νεφρού από αντι-HCV-αρνητικούς δότες<sup>5</sup>.

Η ετερογένεια των παραπάνω ευρημάτων όσον αφορά τη συχνότητα της μετάδοσης δεν μπορεί να εξηγηθεί εύκολα. Μέρος μόνο της ερμηνείας είναι η διαφορά του ιικού φορτίου στο όργανο του δότη και η διαφορά της λοιμικότητας των πολλών ειδών του ιού της ηπατίτιδας C. Αναμφίβολα, οι λήπτες νεφρικού μοσχεύματος, που παίρνουν το μόσχευμα από HCV-θετικούς δότες εκτίθενται σε μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατικής νόσου, συμπεριλαμβανομένης της κεραυνοβόλου ηπατίτιδας και της ΙΧΗ. Σύμφωνα με την τρέχουσα λοιπόν βιβλιογραφία, η υπερσχύουσα άποψη είναι να μην μεταμοσχεύονται νεφροί από HCV-θετικούς δότες σε HCV-αρνητικούς λήπτες. Πράγματι, κάτι τέτοιο στην Ευρώπη τουλάχιστον απαγορεύεται.

Δυστυχώς, μια απόλυτα απαγορευτική πολιτική διακίνησης νεφρών από HCV-θετικούς δότες θα προσθέσει ακόμη μεγαλύτερα προβλήματα στο πρόβλημα της εύρεσης και διάθεσης οργάνων<sup>54,60,61</sup>. Έτσι ως συμβιβαστική λύση, προτείνεται από ορισμένους συγγραφείς ότι οι νεφροί από HCV-θετικούς δότες θα μπορούσαν να μεταμοσχεύονται σε HCV-θετικούς λήπτες<sup>61-63</sup>. Στην Ισπανία, ο Ισπανικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων υποστήριξε αυτή την τακτική<sup>64</sup>.

Τα αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης έδειξαν ότι δεν υπήρχε διαφορά στην επίπτωση

της μετά την μεταμόσχευση ηπατικής νόσου (32% έναντι 56%, αντίστοιχα) και της επιβίωσης των ασθενών ανάμεσα σε 24 αντι-HCV-θετικούς λήπτες που έλαβαν μόσχευμα από αντι-HCV θετικούς δότες και σε 40 αντί-HCV θετικούς λήπτες που πήραν νεφρικό μόσχευμα από HCV-αρνητικούς δότες<sup>65</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν και με άλλες αναδρομικές μελέτες και δείχνουν ότι η μεταμόσχευση νεφρών από αντι-HCV θετικούς δότες σε αντι-HCV-θετικούς λήπτες είναι σχετικά ασφαλής, τουλάχιστον για μια περίοδο 5 ετών<sup>66</sup>.

Σε μία μελέτη, τέσσερις από πέντε συνολικά αντι-HCV-θετικούς ασθενείς, αλλά HCV-RNA-αρνητικούς, πήραν νεφρούς από HCV-RNA-θετικούς δότες και όλοι τους θετικοποίησαν το HCV-RNA μετά τη νεφρική μεταμόσχευση. Συνεπώς, HCV-θετικοί νεφροί θα πρέπει να μεταμοσχεύονται μόνο σε HCV-RNA-θετικούς λήπτες<sup>65</sup>. Στην επιλογή βεβαίως αυτή, παραμένει το πρόβλημα της επιλοίμωξης του λήπτη με νέο ή διαφορετικό γονότυπο, αν και η βραχυχρόνια κλινική παρακολούθηση δεν έδειξε κάποιο σοβαρό επακόλουθο<sup>67</sup>. Ασθενείς υπό αιμοκάθαρση που βρίσκονται σε κατάλογο αναμονής για νεφρική μεταμόσχευση θα πρέπει να ελέγχονται για HCV-RNA και γονότυπο του ιού της ηπατίτιδας C. Τα πρώτα αποτελέσματα της 25μηνιας παρακολούθησης ασθενών HCV-θετικών που είτε πήραν νεφρούς από HCV-αρνητικούς ή θετικούς δότες δεν έδειξαν διαφορές όσον αφορά τους δείκτες της ηπατικής νόσου ή την επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων (άνοδος τρανσαμινασών 23% έναντι 13%, επιβίωση μοσχεύματος 80% έναντι 79% και επιβίωση ασθενών 96% έναντι 98%, αντίστοιχα). Να σημειωθεί ότι στους παραπάνω ασθενείς και δότες γίνονταν έλεγχος για HCV-RNA και του γονότυπου της ηπατίτιδας C<sup>68</sup>.

Ο Pereira και οι συνεργάτες του ανέλυσαν τα δεδομένα των HCV-θετικών δότην στις Η.Π.Α. Σύμφωνα λοιπόν με τους παραπάνω συγγραφείς εάν οι HCV-θετικοί νεφροί μεταμοσχευθούν σε HCV-θετικούς λήπτες μόνο, η απώλεια του οργάνου θα είναι 0%, η συχνότητα μετάδοσης της ηπατίτιδας C 2,4% και η συχνότητα των άλλων λοιμώξεων 0%<sup>5</sup>.

Στην Ισπανία επίσης, νεφροί από HCV-θετικούς δότες μεταμοσχεύονται μόνο σε HCV-θετικούς λήπτες. Η μακρόχρονη εμπειρία από αυτή την πολιτική δείχνει ότι η ηπατική νόσος και η επιβίωση ασθενών και μοσχευμάτων δεν διαφέρει στους ασθενείς αυτούς αν συγκριθεί με αυτή των HCV θετικών ασθενών που πήραν όργανα από HCV-αρνητικούς δότες (Πίνακας 3)<sup>69</sup>. Με

**Πίνακας 3. Δεκαετής εμπειρία με μεταμόσχευση νεφρών από HCV-θετικούς δότες σε HCV θετικούς λήπτες**

Χαρακτηριστικά ασθενών	ELISA 2	ELISA 2
	Θετικός δότης σε ELISA 2 θετικό λήπτη	αρνητικός δότης σε ELISA 2 θετικό λήπτη
No ασθενών	98	158
Follow-up (μήνες)	43	52
Επιβίωση μοσχευμάτων	74%	79%
Επιβίωση ασθενών	89%	87%
<i>Ηπατική νόσος (SGPT)</i>		
Φυσιολογική	50%	58%
Ήπια διαταραχή	25%	22%
Χρόνια ηπατίτιδα	25%	20%
Θάνατος	0	2

την πολιτική αυτή, που είναι ασφαλής, αποφεύγεται και η απώλεια νεφρών διαθέσιμων για μεταμόσχευση. Πράγματι, τα τελευταία 10 χρόνια περίπου 3.800 και 300 HCV-θετικοί νεφροί διατέθηκαν στις ΗΠΑ και στην Ισπανία αντίστοιχα. Οι παραπάνω αριθμοί δείχνουν ότι ένα επιπλέον ποσοστό (2 μέχρι 3%) νεφρών θα μπορούσαν να είχαν διακινηθεί εάν ακολουθούσαν η ίδια πολιτική σε παγκόσμιο επίπεδο. Βεβαίως, μία πλήρης εξήγηση σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο επιλοίμωξης από διαφορετικό HCV-γονότυπο θα πρέπει να δοθεί στον πιθανό λήπτη, και ο ίδιος μετά από αυτή θα πρέπει να συγκατατεθεί. Νέες τεχνικές που γρήγορα θα πιστοποιούν τους HCV γονότυπους σε δότες και παράλληλα σε δότες και λήπτες θα πρέπει στο μέλλον να αναπτυχθούν.

### ABSTRACT

**Miserlis Gr. Hepatitis C in patients with renal transplantation.** Hippokratia 2001, 5 (1): 3-12

HCV infection is a usual and significant problem either in the patient with end-stage renal disease or in the renal transplant recipient. Nosocomial transmission of HCV in the dialysis unit is a risk factor for HCV infection. HCV positive patients should be tested for HCV RNA to document active infection. Management of HCV RNA positive patients on the waiting list, includes liver biopsy before renal transplantation to provide interferon A treatment if chronic active hepatitis is present. After transplantation, liver disease is more frequent in HCV positive patients

than in HCV negative patients. In the long term, this leads to significant liver and renal graft complications. The patients have a higher risk of developing proteinuria and infections. Long term patient and renal graft survival rates are lower in HCV positive than in HCV negative renal graft recipients. Mortality because of liver disease and infections is higher in these patients. Nevertheless, renal transplantation is the best option for the HCV positive patient with end-stage renal disease. Transplantation of HCV positive kidneys should be offered to HCV positive recipients. Adjustment of immunosuppression and careful follow-up for early detection of proteinuria, infection, and worsening of liver disease is mandatory.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Βέργουλας Γ. Ηπατίτιδα C. Στο : Βέργουλας Γ εκδ. Μεταμόσχευση νεφρού. Θεσσαλονίκη 2000, 341-343
2. Morales JM. Hepatitis C and renal transplantation : outcome of patients. Nephrol Dial Transplant 1995, 10 (Suppl 6):125
3. Pereira BJG. Hepatitis C in organ transplantation: Its significance and influence on transplantation policies. Curr Opin Nephrol Hypertens 1993 ,2: 912-922.
4. De Medina M, Hill M, Sullivan HO, et al. Detection of anti-hepatitis C virus antibodies in patients undergoing dialysis by utilizing a hepatitis C virus 3.0 assay: Correlation with hepatitis C virus RNA. J Lab Clin Med 1998, 132: 73-75
5. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. Kidney Int 1997, 51: 981-999
6. Vosnides GG. Hepatitis C in renal transplantation. Nephrology Forum. Kidney Int 1997, 52: 843-861
7. Goffin E, Pirson Y, Cornu C, Geubel A, Squifflet JP, Van Ypersele de Strihou C. Outcome of HCV infection after renal transplantation. Kidney Int 1994, 45: 551-55
8. Morales JM, Campistol JM, Andres A, Rodicio JL. Hepatitis C virus and renal transplantation. Curr Opin Nephrol Hypertens 1998, 7: 177-183
9. Roth D, Zucker K, Cirocco R, et al. A prospective study of hepatitis C virus infection in renal allograft recipients. Transplantation 1996, 61: 886-889
10. Munoz de Bustillo E, Ibarrola C, Colina F, et al. Fibrosing cholestatic hepatitis in hepatitis C virus-infected transplant recipients. J Am Soc Nephrol 1998, 9: 1109-1113
11. Ponz E, Campistol JM, Bruguera M, et al. Hepatitis C virus infection among kidney transplant recipients. Kidney Int 1991,40: 748-751
12. Haem J, Berthoux P, Mosnier JF, et al. Clear evidence of the existence of healthy carriers of hepatitis C virus among renal transplant patients. Transplantation 1996, 62: 699-700
13. Rao KV, Anderson WR, Kasiske BL, Dahl DC. Value of liver biopsy in the evaluation and management of chronic liver disease in renal transplant patients. Am J Med 1993,94: 241-250



14. Pol S, Legendre C, Saltiel C, et al. Hepatitis C virus in kidney recipients, edidemiology and impact on renal transplantation. *J Hepatol* 1992, 15: 202-206
15. Glicklich D, Kapoian T. Should the hepatitis C positive end stage renal disease patient be transplanted? *Semin Dial* 1996, 9: 5-8
16. Jeng LB, Huang CC, Lai MK, Chu SH. Hepatocellular carcinoma after kidney transplantation. *Transplant Proc* 1999, 31: 1273-1274
17. Davies SE, Portmann BC, O' Grady JG, et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991,13: 150-157
18. Toth CM, Pascual M, Chung RT, et al. Hepatitis C virus associated fibrosing cholestatic hepatitis after renal transplantation. *Transplantation* 1998, 66: 1254-1258
19. Pol S, Cavalcanti R, Carnot F, et al. Azathioprine hepatitis in kidney transplant recipients: A predisposing role of chronic viral hepatitis. *Transplantation* 1996,61: 1774-1776
20. McHutchison JG, Gordon SC, Schiff ER, et al. Interferon alpha-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. The Hepatitis Interventional Therapy Group. *N Engl J Med* 1998, 339: 1485-1492
21. Rao VK, Anderson WR, Kasiske BL, Dahl CJ. The safety and effectiveness of alpha interferon treatment on chronic viral hepatitis in kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol* 1993,4: 958
22. Harihara Y, Kurooka Y, Yanagisawa T, Kuzuhara K, Otsubo O, Kumada H. Interferon therapy in renal allograft recipients with chronic hepatitis C. *Transplant Proc* 1994,26: 2075
23. Thervet E, Pol S, Legendre C, Gagnadoux M-F, Cavalcanti R, Kreis H. Low-dose recombinant leukocyte interferon-alpha treatment of hepatitis C viral infection in renal transplant recipients: A pilot study. *Transplantation* 1994,58: 625-628
24. Rostaing L, Izopet J, Baron E, Duffaut M, Puel J, Durand D. Treatment of chronic hepatitis C, with recombinant interferon alpha in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1995,59: 1426-1431
25. Magnone M, Holley JL, Shapiro R, et al. Interferon-alpha induced acute renal allograft rejection. *Transplantation* 1995,59: 1068-1070
26. Ozgur O, Bayacioglu S, Telatar H, Haberal M. Recombinant alpha inteferon in renal allograft recipients with chronic hepatitis C. *Nephrol Dial Transplant* 1995,10: 2104-2106
27. Hanafusa T, Ichikawa Y, Hishikawa H, et al. Prospective study on the impact of hepatitis C infection on kidney transplant patients over 20 years. *Transplantation* 1998,66: 471-476
28. Garnier JL, Chevallier P, Dubernard JM, Trepo C, Touraine JL, Chossegras P. Treatment of hepatitis C virus infection with ribavirin in kidney transplant patients. *Transplant Proc* 1997,29: 783
29. Smith JP. Treatment of chronic hepatitis with amantadine. *Dig Dis Sci* 1997,42: 1681-1687
30. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection: A prospective multicenter study of 321 patients. *The GERMIVC. Medicine (Baltimore)* 2000,79: 47-56
31. Jonson RJ, Gretch DR, Yamabe H, Hart J, Bacchi CE, Hartwell P. Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1993,328: 465-470
32. Roth D. Hepatitis C virus: The nephrologist's view. *Am J Kidney Dis* 1995,25: 3-16
33. Morales JM, Campistol JM, Andres A, Rodicio JL. Glomerular diseases in patients with hepatitis C virus infection after renal transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1997,6: 511-515
34. Hestin D, Guillemin F, Castin N, Le Faou A, Champigneulle J, Kessler M. Pretransplant hepatitis C virus infection: A predictor of proteinuria after renal transplantation. *Transplantation* 1998, 65: 741-744.
35. Cruzado JM, Gil-Vernet S, Ercilla G, et al. Hepatitis C virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis in renal allografts. *J Am Soc Nephrol* 1996,7: 2469-2475
36. Roth D, Cirocco R, Zucker K, et al. De novo membranoproliferative glomerulonephritis in hepatitis C virus-infected renal allograft recipients. *Transplantation* 1995,59: 1676-1682
37. Hammoud H, Haem J, Laurent B, et al. Glomerular disease during HCV infection in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 1996,11 : 54-55
38. Brunkhorst R, Kliem V, Koch KM. Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis after renal transplantation in a patient with chronic hepatitis C. *Nephron* 1996,72: 456-467
39. Morales JM, Pascual J, Campistol JM, et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection in renal transplant patients. *Transplantation* 1997,63: 1634-1639
40. Baid S, Pascual M, Williams WW Jr, et al. Renal thrombotic microangiopathy associated with anticardiolipin antibodies in hepatitis C-positive renal allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 1999,10: 146-150
41. Johnson RJ, Wilson R, Yamabe H, et al. Renal manifestations of hepatitis C virus infection. *Kidney Int* 1994 46:1255-1263.
42. Otha S, Yokoyama H, Wada T, et al. Exacerbation of glomerulonephritis in subjects with chronic C virus infection after interferon therapy. *Am J Kidney Dis* 1999,33: 1040-1048
43. Pham H-P, Feray C, Samuel D, et al. Effects of ribavirin on hepatitis C-associated nephrotic syndrome in four liver transplant recipients. *Kidney Int* 1998,54: 1211-1319
44. Rao KV, Ma J. Chronic viral hepatitis enhances the risk of infection but not acute rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 1996, 62: 1765-1769
45. Corell A, Morales JM, Mandrono A, Munoz MA, Fuertes A, Arnaiz Villena A. Immunosuppression induced by hepatitis C virus infection reduces acute renal transplant rejection. *Lancet* 1995,346: 1497-1498
46. Gentil MA, Rocha JL, Rodriguez-Algarra G, et al. Impaired kidney transplant survival in patients with antibodies to hepatitis C virus. *Nephrol Dial Transplant* 1999, 14: 2455-2460
47. Mathurin P, Mouquet C, Poynard T, et al. Impact of hepatitis B and C virus on kidney transplantation outcome. *Hepatology* 1999, 29: 257-263
48. Aroldi A, Lampertico P, Elli A, et al. Long-term evolution of anti-HCV-positive renal transplant recipients. *Transplant Proc* 1998, 30: 2076-2078
49. Pereira B-JG, Wright TL, Schmid CH, Levey AS. The impact of pretransplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantations. *Transplantation* 1995, 60: 799-805

50. Pereira BJG, Natov S, Bouthot BA, et al for the New England Organ Bank Hepatitis C Study Group: Effects of hepatitis C infection and renal transplantation on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998, 53: 1374-1381
51. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL, Levey AS. Transmission of hepatitis C virus by organ transplantation *N Engl J Med* 1991, 325: 454-460
52. Pereira BJG, Milford EL, Kirkman RL. Prevalence of HCV-RNA in hepatitis C antibody-positive cadaver organ donors and their recipients. *N Engl J Med* 1992,327: 910-915
53. Knoll GA, Tankersley MR, Lee JY, Julian BA, Curtis J. The impact of renal transplantation on survival in hepatitis C positive end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1997,29: 608-614
54. Diethelm AG, Roth D, Ferguson RM, et al. Transmission of HCV by organ transplantation *N Engl J Med* 1992, 326: 410-411
55. Roth D, Fernandez JA, Babischkin S, et al. Detection of hepatitis C infection among organ donors: Evidence for low transmission of disease. *Ann Intern Med* 1992,117: 470-475
56. Tesi RJ, Waller K, Morgan CJ, et al. Transmission of hepatitis C by kidney transplantation: The risks. *Transplantation* 1993,57: 674-675
57. Vincenti F, Lake J, Wright T, Kuo G, Weber P, Stempel C. Nontransmission of hepatitis C from cadaver kidney donors to transplant recipients. *Transplantation* 1993, 55: 674-675
58. Aeder MI, Shield CF, Tegtmeier GE, et al. The incidence and clinical impact of hepatitis C virus (HCV) positive donors in cadaveric transplantation. *Transplant Proc* 1993, 25: 1469-1471
59. Mendez R, eL-Shahawy M, ObispoE, Aswad S, Mendex RG. Four year follow-up of hepatitis C positive kidneys into hepatitis C negative recipients. *Am J Soc Nephrol* 1995, 6: 1105
60. Pereira BJG, Wright TL, Schmid CH, Levey AS, for The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group: A controlled study of hepatitis C transmission by organ transplantation. *Lancet* 1995,345: 484-487
61. Kiberd BC. Should hepatitis C-infected kidneys be transplanted in the United States? *Transplantation*1994, 57: 1068-1072
62. Morales JM, Rodicio JL. Should hepatitis C-positive donors be accepted for renal transplantation? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996, 5: 199-201
63. Morales JM, Andres A, Campistol JM. Hepatitis C virus and organ transplantation. *N Engl J Med* 1993,328: 511-512
64. Matesanz R. National Transplant Coordinator, Spain: Organization de Transplantes, Memoria, 1993 (communication to all transplant centers in Spain).
65. Morales JM, Campistol JM, Castellano G, et al. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into recipients with pretransplantation anti-HCV. *Kidney Int* 1995,47: 236-240
66. Ali MK, Light JA, Barhyte DY, et al. Donor hepatitis C virus status does not adversely affect short-term outcomes in HCV positive recipients in renal transplantation. *Transplantation* 1998,66: 1694-1697
67. Widell A, Mansson S, Persson NH, Thysel H, Hermodsson S, Blohme I. Hepatitis C superinfection in hepatitis C virus (HCV)-infected patients transplanted with an HCV-infected kidney. *Transplantation* 1995,60: 642-647
68. Morales JM, Andres A, Campistol JM, et al. Transplantation of kidneys from donors with hepatitis C antibody into HCV RNA positive recipients: A good alternative to use these organs. *Transplantation* 1998,65: 262
69. Dominguez-Gil B, Munoz MA, Campistol JM, et al. Ten years experience in transplantation of kidneys from HCV positive donors into HCV positive recipients. *Transplantation*,2000, 69: S404

*Αλληλογραφία*  
 Μυσερλής Γρ.  
 Σιρωμνίτσος 50  
 542 48 Θεσσαλονίκη  
 τηλ. 0310318845

*Corresponding author*  
 Miserlis Gr,  
 50 Stromnitsis str  
 542 48 Thessaloniki  
 Greece  
 tel +30 310318845