

# ROLUL INFECȚIILOR CRONICE VIRALE HEPATOTROPE LA PACIENȚI DIALIZAȚI

Petru Cepoida, Adrian Tănase

USMF "Nicolae Testemițanu", Spitalul Clinic Republican

## Summary

### The role of the chronic hepatotropic viral infections in dialysed population

We performed a thorough literature review regarding the pathologic role of the chronic hepatotropic viral infections in dialysed population. In this article the following infections evolution and complications were discussed: viral hepatitis C and B infections as well as herpesviridae family infections such as herpes simplex infections (type I and II), Epstein-Barr virus infection (herpes virus type IV and VIII) and Cytomegalovirus infection (herpes virus type V). Although, their clinical and biological manifestations are usually limited in the studied population, these infections importantly increase the risk of death and eventually reduce the patients quality of life. Their persistence also negatively influences the kidney graft prognosis.

## Rezumat

Am efectuat o revistă aprofundată de literatură de specialitate privind rolul patologic al infecțiilor cronice virale hepatotrope în populația dializată. În articolul au fost discutate evoluție și complicații ale următoarelor infecții: infecțiile cronice hepatice virale B și C, precum și infecțiile familiei herpesviridae ca infecția herpes simplex infections (tip I și II), infecția cu virus Epstein-Barr (virus de herpes tip IV și VIII) și infecția cu Cytomegalovirus (virus de herpes tip V). Cu toate că manifestările clinice și biologice ale acestor infecții sunt în majoritatea cazurilor limitate, ele cresc statistic semnificativ riscul decesului și, eventual, reduc calitatea de viață. Persistența infecțiilor cronice virale influențează negativ prognosticul transplantului renal.

## Actualitate

Infecțiile cronice virale hepatotrope se numără printre infecții cele mai răspândite ale umanității. Deseori, având manifestările clinice limitate, ele semnificativ agravează evoluția naturală a mai multor maladii asociate și defavorizează prognosticul pacientului dializat. În același timp nu este clar mecanismul prin care aceste infecții realizează acțiunea sa patologică. La momentul de față nu există și consens în privința conduitei pacienților infectați, ce se află la dializă programată. Actualmente sunt puține date despre rolul asocierii mai multor infecții virale hepatotrope, inclusiv și la pacienții dializați.

## Obiectivul

Evaluarea problemei infecțiilor cronice virale hepatotrope la pacienții dializați.

## Material și metode

Studiul efectuat reprezintă analiza literaturii specializate în domeniu, în marea parte bazat pe cercetarea bazei de date Pubmed, efectuat cu ajutorul motorului de căutare Medline. Căutare a fost efectuată, utilizând următoarele limite: "title", "human" și "all adult". Formula de căutare a fost: (dialysis OR hemodialysis OR haemodialysis) AND (herpes OR "viral hepatitis" OR "virus hepatitis" OR cytomegalovirus OR Barr OR "hepatitis B" OR "hepatitis C"). În rezultat au fost depistate 572 de publicații, care au satisfăcut cerințelor studiului, inclusiv 2 reviste de literatură. Este necesar de precizat, că problemei infectării populației dializate cu cytomegalovirus, herpes simplex și virus Epstein-Barr au fost dedicate numai 20 de lucrări științifice. Restul publicațiilor au fost consacrate problemei manifestărilor și managementului hepatitelor virale cronice B și, în special, C la pacienții dializați. Caracterul multilateral al elucidării problemei infecțiilor cronice virale hepatotrope la pacienții dializați a fost asigurat de varietatea materialelor științifice analizate: studii originale retrospective și prospective, studii în cagortă, metaanalize, raportări de caz.

## Rezultate și discuții

Cercetarea *en ensemble* a problemei infecțiilor virale hepatotrope se bazează pe un număr de trăsături comune acestui grup de maladii infecțioase: caracterul hepatotrop; rolul cauzal în

dezvoltarea unei stări de infectare cronică, care se perpetuează prin integrare virală în genomul gazdei; evoluția frecventă subclinică îndelungată cu eventuală progresie și dezvoltarea complicațiilor la distanță, în special, în caz de asociere a imunodepresiei (dializă, transplant renal); un anumit potențial cancerogen; incidența extrem de înaltă în rândurile populației adulte, ceea ce generează problema evaluării clinice complexe la pacienții cu infecții asociate; calea de transmitere parenterală. De asemenea, pentru toate infecțiile virale cronice hepatotrope este caracteristică înrăutățirea prognosticului pacienților după transplant renal. În același timp rolul patologic al altor infecții virale hepatotrope decât celor cauzate de virusii hepatitei B și C la pacienții dializați nu este suficient studiat.

Referitor la importanța infecțiilor virale cronice hepatotrope la pacienții dializați este necesar de elucidat următoarele aspecte ale problemei, destinate pentru cercetare: răspândirea și căile de transmitere, manifestările clinice, afectarea supraviețuirii și calității de viață a pacienților infectați, posibilitatea/imposibilitatea efectuării transplantului renal, dezvoltarea complicațiilor, precum și metodele de prevenire a complicațiilor eventuale.

Infecția cronică cu virusul hepatitei C (HCV) actualmente este percepută în calitate de problemă cu actualitate superioară în comparație cu alte infecții cronice virale hepatotrope. Incidența infecției HCV variază între 5% și 50%. Infecția cronică cu virus hepatitei B (HBV) este o problemă majoră de sănătate publică în țările postsovietice, China și Asia de Sud-Est, Iran și Orientul Mijlociu, India, America Latină [9]. Însă, în majoritatea studiilor recente incidența ei la pacienții dializați a fost sub 10% datorită eficienței înalte a vaccinării obligatorii, pe larg implementate în ultimii decenii. Astfel, pacienților neinfecțați, admiși pentru dializă, precum și personalului medical corespunzător este recomandată efectuarea obligatorie a astfel de vaccinări contra infecției HBV [8].

Optimizarea funcționării unităților de dializă cu implementarea instrumentariului de unică folosință și mijloacelor de protecție, limitarea transfuziilor de sânge și a componentelor ei (inclusiv prin administrarea dozei adecvate de eritropoetină) este un pas important în prevenirea răspândirii infecțiilor HBV și HCV [3]. Luând în considerare, că există riscul minimal de infectare prin utilizare a unui și același aparat de dializă se recomandă efectuarea ședințelor de dializă la pacienți infectați și neinfecțați la aparate diferite și în diferite sali. Astfel de conduită oferă posibilitate de reducere practic la zero a contractării cazurilor noi de infecție HCV [15].

Diagnosticul pozitiv al infecției HBV, precum și fazei ei evolutive (de replicare sau de integrare) este suficient de sensibil în baza evaluării profilului de anticorpi. Din altă parte, diagnosticarea pacienților, infectați cu HCV, este uneori îngreunată datorită posibilei lipse de anticorpii anti-HCV la circa 20% din pacienți infectați cu HCV. Astfel, PCR reprezintă un standard de aur în depistarea infecției HCV la pacienți dializați. Prezența hepatitei și cirozei hepatice secundare infecțiilor HCV și HBV uneori necesită confirmare bioptică, cu toate că la pacienții dializați riscul hemoragiei este net sporit [12].

Manifestarea clinică a infecțiilor HCV și HBV deseori este relativ săracă: cel mai frecvent se atestă sindromul astenic. Această particularitate evolutivă este cauzată de o durată relativ limitată de supraviețuire a pacienților dializați, care nu permite progresie perceptibilă a procesului patologic hepatic în majoritatea cazurilor, și care este datorată riscului cardiovascular extrem de sporit în comparație cu populație sănătoasă. Caracterul hepatomegaliei este greu de interpretat datorită influenței incontestabile a statusului volemic. Subictericitatea tegumentelor și mucoaselor pot fi secundare hemolizei în cadrul procedurii de hemodializă. Cu toate că tulburările imunologice, în primul rând crioglobulinemia, sunt destul de frecvente, manifestările lor clinice sunt relativ rare: incidența vasculitelor cutanate leucocitoclastice, porfiriei cutanate și neuropatiilor periferice secundare nu depășește 3-5%. Prezența unei hepatite virale active deteriorează semnificativ calitatea vieții pacienților afectați. Manifestările extrahepatice sunt relativ rare, cele mai frecvente fiind trombocitopenia, purpura hemoragică și infecțiile secundare. Semnele sindromului citolitic se înregistrează în mediu la 10-20% populației infectate (probe unice) [8]. Nivelul de  $\gamma$ -glutamyltranspeptidază corelează cu prezența infecției virale hepatice C și B, în special în faza replicativă, și nu corelează cu afecțiunile biliare [5].

Necătând la manifestarea clinică redusă, infecțiile cu HCV și HBV semnificativ umbresc prognosticul pacienților dializați. Într-o metaanaliza recentă, care a cuprins circa 11,500 de pacienți, a fost demonstrat că riscul relativ al mortalității pacienților cu infecție hepatică cronică virală C este de 1,4 ori mai mare în comparație cu controlul fără această infecție. Riscul sporit de mortalitate este în primul rând cauzat de o incidență sporită a astfel de complicații ca ciroza hepatică virală C și carcinom hepatocelular [6].

Actualmente nu există un consens susținut în privința terapiei antivirale la pacienți dializați cu infecțiile cronice HCV și HBV. Însă, au fost întreprinse încercări de tratament cu interferonii  $\alpha$ , simple și pegilate. Incidența eliminării virale în urma tratamentului antiviral instituit variază de la 30% până la 70% pacienți cu diferite genotipuri de HCV și în funcție de administrare suplimentară a altor medicamente antivirale (lamivudină, ribavirină etc.). Doza recomandată de interferon  $\beta$  simplu este câte 3 mln UI 3 ori pe săptămână sub formă de infuzie intravenoasă timp de o oră după efectuarea ședinței de dializă. Durata recomandată a tratamentului este de 24-48 de săptămâni. Trebuie de ținut cont de faptul că interferon  $\beta$  simplu este dializabil și astfel nu necesită ajustarea dozei. Din acest punct de vedere administrarea interferonelor pegilați, care nu sunt dializabile, este preferabilă deoarece permite micșorarea dozei și, efectiv, a costului de tratament cu păstrarea simultană a unei eficiențe clinice înalte [2]. Pentru interferonii pegilați se recomandă următoare posologia: PEG INF- $\alpha$ -2a (Pegasys) 180 mcg s.c. sau PEG INF- $\alpha$ -2b (Pegintron) 1,5 mg/kg s.c. o dată pe săptămână. Durata tratamentului pentru genotipurile HCV 1,4,5,6 este de 48 de săptămâni, iar pentru genotipurile 2 și 3 – 24 săptămâni.

Ribavirina, care este greu dializabilă, se administrează în doza zilnică de 200-400 mg cu realizarea concentrației-țintă de 10-15 mcmol/L. Administrarea ribavirinei este practic totdeauna problematică, datorită inducerii de anemie, care necesită tratamentul cu doze sporite de eritropoetină (20,000-30,000 UI/ săptămână) [1]. Indicațiile și contraindicațiile pentru tratament antiviral sunt similare pacienților fără afectare renală, iar transplantul renal în viitor este un argument puternic pentru tratament antiviral preventiv [12].

Luând în considerare, că reprezentanții familiei herpesviridae au un rol important în geneza complicațiilor la pacienții după transplant renal, este esențial de a atesta statusul pacienților-candidați pentru această operație. Incidența lor în populație dializată este foarte înaltă: de la 60% până la 90-100% (determinarea IgG antivirale prin RIF) [10,13]. Însă, la moment nu am identificat studii care ar demonstra incidența, precum și eventuale corelații dintre modificările clinice, calitate de viață, statusul imun și prezența activării infecțiilor herpesviridae (titrul de IgM, numărul de copii ale ADN-ului viral). Astfel de date ar putea ajuta în optimizarea selecției pacienților pentru transplant renal, asigurând supraviețuirea maximă atât pacientului cât și păstrarea cât mai îndelungată a transplantului renal. Cele mai sensibile metode sunt determinarea anticorpilor prin metoda ELISA și depistarea directă a numărului de copii de ADN viral în sângele pacienților infectați [11]. Creșterea incidenței a seropozitivității pacienților dializați, precum și a titrului de anticopri în funcție de durata de tratament prin substituție artificială a funcției renale subliniază persistența stimulației antigenice la pacienții dializați, confirmând riscul crescut de transmitere pe cale parenterală și de activare a infecțiilor cronice virale persistente în condiții de imunosupresie [11,13].

Infecția cu herpes simplex (herpes virus tip I și II) și cu herpes zoster (herpes virus tip III) activă agravează intoxicația uremică, existentă la pacienți dializați. Manifestările principale cuprind starea de rău, pierderea ponderală și miastenia. În schimb, exteriorizarea infecției este destul de rară, ceea ce confirmă deteriorarea profundă a statusului imun [4]. Este important de menționat, că administrarea eritropoetinei poate condiționa activizarea infecției herpetice datorită efectelor pleiotrope ale acestui medicament.

Referitor la infecția cu virus Epstein-Barr (herpes virus tip IV și tip VIII) sunt date, ce demonstrează incidența seropozitivității sporită atât versus un control sănătos cât și versus pacienții cu boala cronică de rinichi în stadiul predialitic. A fost arătat că titrul anticorpilor anti-EBNA-1 crește după începutul tratamentului prin dializă programată, subliniind astfel existența

unei legături dintre dializă și activarea infecției virale cronice. Același situația a fost determinată și pentru anticorpii anti-EBNA-2 [16]. Virusul Epstein-Barr poate provoca dezvoltarea complicațiilor tumorale la pacienți infectați (limfoame, sarcomul Kaposi, cancerul pielii (non-melanoma), tumori din mușchii netezi, cancerul colonului) și PTLD (post-transplant lymphoproliferative disorder).

Într-un studiu recent a fost demonstrată legătură dintre o stare de inflamație cronică și dezvoltarea aterosclerozei vasculare la pacienți dializați. Prezența infecțiilor cronice virale hepatotrope poate contribui la proces aterosclerotic atât prin precipitarea reacției cronice inflamatorii cât și prin modularea sintezei reactanțelor fazei acute de inflamație, precum și a lipoproteinelor în ficat [7]. De asemenea, într-o analiza retrospectivă a fost depistat faptul că infecție cu Cytomegalovirus (herpes virus tip V), în special, în asocieră cu dializa îndelungată înainte de transplant renal, statistic semnificativ reduce supraviețuirea atât pacienților după transplant renal cât și a graftului renal. Starea de inflamație sistemică a fost considerată de către autorii responsabilă pentru defavorizarea prognosticului la astfel de pacienți. A fost demonstrat rolul infecției citomegalovirotice în agravarea anemiei la pacienți dializați și după transplant renal. Cytomegalovirus poate provoca dezvoltarea colitei și enteritei la pacienți dializați, cu simptomatologie corespunzătoare, ce necesită diagnosticul diferențial cu o afectare gastro-intestinală uremică [14]. Activarea infecției citomegalovirotice poate produce dezvoltarea infiltratelor pulmonare alveolare, ce necesită diagnosticul diferențial cu simplă hipervolemie, precum și cu pneumonii comunitare sau intraspitalicești. La pacienți, tratați prin dializa peritoneală, Cytomegalovirus poate induce dezvoltarea hemoperitoneului.

Pentru infecțiile cronice virale ale genului herpesviridae este caracteristic și tropism spre structurile sistemului nervos, precum și persistența în ganglionii ai sistemului nervos autonom. Activarea infecției herpetice poate conduce la dezvoltarea complicațiilor ca meningita și encefalită, retinită și neurită, în special, în cadrul imunosupresiei posttransplant. La pacienții dializați persistența și/ sau activarea acestor germeni infecțioși poate precipita dezvoltarea depresiei și simptomelor disautonomiei, eventual influențând asupra calității de viață.

La moment în tratamentul activizărilor clinic evidente ale infecțiilor herpetice au fost utilizate același preparate ca și în tratamentul lor la pacienții cu funcția renală păstrată. Se recomandă astfel de preparate ca Aciclovir, Ganciclovir. Datorită varietăților semnificativă în absorbție interstinală a preparatelor se recomandă administrarea lor intravenoasă. În caz de administrare i.v. doza maximă a Aciclovirului este 10 mg/kg o dată în 24 de ore pentru pacienții dializați în zile fără dializă. În zile de dializă se recomandă o doză suplimentară de Aciclovir, simultană cu finisarea ședinței de dializă. Ganciclovir se adminstrează i.v. în doză de inducție 1,25 mg/kg 3 ori pe săptămână și doză de menținere de 0,625 mg/kg 3 ori pe săptămână după finisareaședinței de dializă. Valganciclovir poate fi un remediu preferabil datorită biodisponibilității înalte inclusiv și după administrarea perorală, care este mai puțin influențată de conținutul intestinal, precum și de funcționalitatea peretelui intestinal – fapt important, în special, la pacienți uremici. Se adminstrează în doză de 450 mg x 3 ori în săptămână (doză de inducție) și apoi 450 mg x 2 ori pe săptămână doză de menținere. Administrarea Foscarnetului nu se recomandă la pacienți cu filtrație glomerulară sub 20-30 ml/min. Durata tratamentului este cel puțin 7-14 zile, însă se recomandă cure de tratament mai durabile, cu continuarea tratamentului încă 7-14 zile după inactivarea infecției virale conform rezultatelor cercetării imunologice. Actualmente nu este clară necesitatea administrării tratamentului profilactic al infecțiilor herpetice la pacienții dializați, precum și eficiența astfel de programe preventive în micșorarea complicațiilor la pacienții, predestinați pentru transplant renal.

### **Concluzii**

Infecțiile virale cronice hepatotrope realizează efectele sale patologice atât prin acțiunea directă hepatotropă cu dezvoltarea hepatitei și cirozei hepatice, cât și prin dereglarea proceselor imunologice, ceea ce are repercursiuni cele mai importante la pacienții după transplant renal. Cu toate că în majoritatea cazurilor manifestările clinice ale infecțiilor cronice virale hepatotrope sunt limitate, prezența acestor infecții evident defavorizează prognosticul pacienților dializați. La

momentul de față rămâne neclară influența coexistenței mai multor infecții virale cronice asupra prognosticului pacienților dializați, precum și mecanismele concrete de realizare ale efectelor lor patologice.

### **Bibliografie**

1. Bruchfeld A., Stähle L. et al., *Ribavirin treatment in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection--a pilot study* // J. Viral. Hepat., 2001 Jul;8(4):287-92.
2. Chan T.M., Ho S.K., Tang C.S., Tse K.C., Lam M.F., Lai K.N., Yung S., *Pilot study of pegylated interferon-alpha 2a in dialysis patients with chronic hepatitis C virus infection.* // Nephrology (Carlton). 2007 Feb;12(1):11-7.
3. Cusumano A.M., Poratto F. et al., *Identification of hepatitis C virus RNA in peritoneal dialysis fluid of patients with viremia* // Perit.Dial.Int., 2005;25:478-82.
4. Duclos J., *Hepatitis C virus viremia and Herpes zoster virus infection in a patient in hemodialysis treated with erythropoietin* Rev Med Chil. 1995 Feb; 123(2):225-8.
5. Fabrizi F., De Vecchi A.F. et al., *Gamma glutamyltranspeptidase activity and viral hepatitis in dialysis population* // Int. J Artif. Organs., 2007 Jan;30(1):6-15.
6. Fabrizi F., Takkouche B., Lunghi G., Dixit V., Messa P., Martin P., *The impact of hepatitis C virus infection on survival in dialysis patients: meta-analysis of observational studies* // J. Viral. Hepat., 2007 Oct;14(10):697-703.
7. Fitzgerald J.T., Gallay B., Taranto S.E. et al., *Pretransplant recipient cytomegalovirus seropositivity and hemodialysis are associated with decreased renal allograft and patient survival.* Transplantation. 2004 May 15;77(9):1405-11.
8. Hmaied F., Ben Mamou M., Saune-Sandres K. et al., *Hepatitis C virus infection among dialysis patients in Tunisia* // J. Med. Virol., 2006 Feb;78(2):185-91.
9. Jadoul M., Poignet J-L., Geddes C., et al., *The changing epidemiology of hepatitis C virus (HCV) infection in haemodialysis: European multicenter study* // Nephrol. Dial. Transplant, 2004, 19: 904-909
10. Resik S., Enamorado A., Tallo Y. et al., *Prevalence of antibodies against herpes simplex virus, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus in a group of patients after hemodialysis* Rev Cubana Med Trop. 1999 Sep-Dec;51(3):172-6.
11. Scolari F., Manca N., Sandrini S., et al. *Herpes virus infection prevalence in regular haemodialysis patients—a comparative evaluation of complement fixation, indirect immunofluorescence and Elisa tests.* Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc. 1985; 21:317-20.
12. Sherman M., Shafran S., Burak K., et al., *Management of chronic Hepatitis C: Consensus guidelines* // Can. J. Gastroentrol., 2007; 21 (suppl C): 25C-34C
13. Spisni C., Stingone A., Di Vito R. et al., *Serum epidemiological trial on the prevalence of the anti-cytomegalovirus antibodies in patients under substitutive treatment with hemodialysis and CAPD.* Nephron. 1992; 61(3):373-4.
14. Tabertero G., Fernández M., Teruel J.L., Redondo C., Echarri R., Ortuño J., *Colitis due to cytomegalovirus in a dialysis patient* Nefrologia. 2004; 24(3):279-82.
15. Valtuille R., Fernández J.L., Berridi J. et al., *Evidence of hepatitis C virus passage across dialysis membrane* // Nephron. 1998 Oct; 80(2):194-6.
16. Yamamoto T., Nakajima Y., Yamamoto M., Hironaka T., Hirai K., Nakamura Y., *Epstein-Barr virus activity in patients on chronic hemodialysis.* Nephron. 1995;70(4):449-54.