

Eliminazione spontanea del virus dell'epatite C (HCV) in un paziente HIV positivo cronicamente infetto da HCV

Caso clinico

Roberto Manfredi¹

Abstract

We report an exceptional case of resolution of HCV infection in a HIV-infected patient. The patient, a 49-year-old male with history of drugs addiction, suffered from an evolutive liver disease never treated with specific anti-HCV compounds during two decades. The case report highlights a rare phenomenon, seldom reported in medical literature (a PubMed search retrieved only 8 similar cases), and underlines the importance of a deeper investigation of all the virologic, immunological, pathogenetic, and therapeutic implications.

Keywords: HIV-HCV co-infection, spontaneous clearance of HCV virus, HAART, compliance

Unexpected spontaneous remission of HCV in a patient with chronic HIV infection
CMI 2010; 4(1): 19-24

¹ Dipartimento di Medicina Interna, Invecchiamento, e Malattie Nefrologiche, Divisione di Malattie Infettive, "Alma Mater Studiorum" Università di Bologna, Policlinico S. Orsola-Malpighi, Bologna

INTRODUZIONE

Una clearance spontanea del virus HCV viene osservata essenzialmente entro alcuni mesi dall'infezione acuta in soggetti altrimenti sani e mono-infetti con il solo virus HCV, ma rappresenta un evento estremamente raro in corso di epatopatia cronica attiva, e costituisce un reperto pressoché eccezionale in pazienti co-infetti da lungo tempo con HCV e HIV. Questa tendenza evolutiva sfavorevole della co-infezione HIV-HCV è stata attribuita per lo più allo stato di immunodeficienza HIV-correlato, sebbene le reciproche interazioni virologiche e immunologiche tra HIV e HCV, così come gli effetti reciproci dei rispettivi trattamenti antivirali, non siano stati finora completamente chiariti [1-4].

Come oggetto di discussione, presentiamo un raro caso clinico di clearance spontanea, mantenutasi nel tempo, dell'infezione da HCV, intervenuta in un ex-tossicodipendente cronicamente infetto da HIV e HCV da oltre venti anni, e mai sottoposto ad alcuna

terapia con farmaci attivi sul virus dell'epatite virale C.

CASO CLINICO

A un paziente di 49 anni, ex-tossicodipendente, facente uso di sostanze stupefacenti per via ev, nell'anno 1989 venivano diagnosticate contemporaneamente un'infezione da HIV e una co-infezione da HCV, nel corso di uno screening effettuato presso un servizio territoriale per le tossicodipendenze (SERT). Nel contempo, veniva esclusa un'infezione da HBV poiché i marcatori

Perché descriviamo questo articolo

Per evidenziare un caso di eliminazione spontanea del virus dell'epatite C (HCV) in un paziente HIV-positivo cronicamente infetto da HCV, descrivendo il possibile ruolo dell'aderenza e di una terapia antiretrovirale efficace

Corresponding author
Prof. Roberto Manfredi
Malattie Infettive,
Policlinico S. Orsola
Via Massarenti 11 - 40138
Bologna
Tel.: 051-6363355
Fax: 051-343500
roberto.manfredi@unibo.it

Periodo	Terapia
1990-1996	<ul style="list-style-type: none"> • Zidovudina • Zidovudina + zalcitabina • Didanosina • Zidovudina + lamivudina
1996*-agosto 2008	<ul style="list-style-type: none"> • Lamivudina + stavudina + saquinavir • Lamivudina + stavudina + indinavir • Zidovudina + lamivudina + efavirenz • Lamivudina + stavudina + efavirenz • Lamivudina + didanosina + nelfinavir • Lamivudina + zidovudina + nevirapina • Lamivudina + zidovudina + lopinavir + ritonavir
Novembre 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Lamivudina + zidovudina + nevirapina
Settembre 2008-gennaio 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Lamivudina + tenofovir + lopinavir + ritonavir
Gennaio 2009-ottobre 2009	<ul style="list-style-type: none"> • Tenofovir + emtricitabina + fosamprenavir + ritonavir

Tabella I
Schemi terapeutici a cui è stato sottoposto il paziente

* Anno di introduzione in commercio delle terapie antiretrovirali altamente attive (HAART)

sierologici risultavano negativi. A partire dal 1990, a seguito del deterioramento del quadro immunologico conseguente alla progressione dell'infezione da HIV (come espresso da una conta assoluta dei T-linfociti CD4+ scesa al di sotto di 250 cellule/ μ l), veniva intrapresa una terapia antiretrovirale con singoli-duplici analoghi nucleosidici, fino alla sopraggiunta disponibilità, nell'anno 1996, delle terapie antiretrovirali altamente attive (*Highly Active Antiretroviral Therapy*, HAART), che consentiva il passaggio a triplici combinazioni (i diversi farmaci e combinazioni sono riassunti in Tabella I).

L'aderenza del paziente ai regimi HAART è stata sempre incompleta, come valutato sulla base di quanto spontaneamente riportato, della consegna dei farmaci effettuata a cadenza mensile presso i nostri Servizi, e dai questionari di aderenza auto-riportati. Contro ogni raccomandazione dei medici curanti, fino a un anno fa il nostro paziente ha continuato ad abusare di alcolici e ha fatto uso saltuario di eroina ev, nonostante il programma sostitutivo metadonico in corso. Come atteso, fino a 16 mesi fa il nostro paziente si è sempre mantenuto viremico per HIV, nonostante la conta dei T-linfociti CD4+ sia rimasta pari a circa 300 cellule/ μ l. Per quanto concerne gli indici di citolisi epatica, i livelli sierici di transaminasi, pur mostrando significative oscillazioni tra i diversi controlli laboratoristici, effettuati a distanza minima di tre mesi uno dall'altro, restavano sempre 2,0-3,5 volte più elevati rispetto ai valori normali (seppure in assenza di significativi episodi di *flare-up*), mentre gli indici virologici di replicazione del virus HCV appartenente al genotipo 1a mostravano un'infezione sempre attiva, come confermato da livelli di HCV-

RNA quantitativo compresi tra 1.200 e 4.000 x 10³ UI/ml. Nel corso degli ultimi 13 mesi, il paziente abbandonava in un primo tempo il regime terapeutico comprendente i due precedenti analoghi nucleosidici (zidovudina-lamivudina) e l'inibitore non-nucleosidico della trascrittasi inversa (nevirapina), a seguito del rilievo di resistenza genotipica a nevirapina e a lamivudina, e ritornava ad assumere un regime basato su potenti inibitori delle proteasi (introducendo lopinavir-ritonavir). In seguito veniva modificato il *backbone* nucleos(t)idico (grazie all'inserimento di tenofovir-emtricitabina), e dopo ulteriori 9 mesi il terzo agente veniva modificato, con l'introduzione di fosamprenavir-ritonavir (supportato dalla stessa combinazione fissa di analoghi nucleos(t)idici), a causa di intolleranza gastrointestinale, elevata ipertrigliceridemia non controllabile con farmaci ipolipidizzanti, e peggioramento del quadro di steato-epatite diagnosticato al controllo ultrasonografico addominale effettuato su base annuale (che dimostrava tra l'altro incremento dimensionale di fegato e milza, con parenchima epatico di aspetto granuloso e aumentata densità). Già a seguito dell'introduzione nella HAART di lopinavir-ritonavir e del nuovo *backbone* nucleos(t)idico, si ottenevano per la prima volta livelli stabilmente non rilevabili di HIV-RNA (< 50 copie/ml), mentre la conta assoluta dei T-linfociti CD4+ raggiungeva, nel corso dei successivi controlli laboratoristici trimestrali, livelli compresi tra 513 e 662 cellule/ μ l (ossia i valori più elevati registrati nella storia del nostro paziente).

Grazie al notevole aiuto psicologico dato dalla somministrazione di una terapia efficace e ben tollerata, il paziente dichiarava

un'aderenza migliorata fino a raggiungere il 100% delle dosi dei farmaci prescritti, come valutato con l'ausilio degli indicatori precedentemente menzionati. Sorprendentemente, proprio quando il nostro paziente, divenuto aderente alla terapia HAART, accettava di sottoporsi anche a una serie completa di accertamenti preliminari all'inizio di una terapia specifica per l'epatopatia cronica attiva da HCV (terapia sempre rifiutata nel passato, nonostante le raccomandazioni dei medici), sia la viremia quantitativa sia quella qualitativa per HCV mostravano valori *undetectable*, parallelamente al primo riscontro di indici di citolisi epatica rientranti nella norma. Tali valori restavano immutati dopo tre mesi di follow-up, a supporto della non rilevabilità del genoma virale di HCV nel siero.

DISCUSSIONE

La disponibilità dei regimi HAART ha modificato profondamente il decorso dell'infezione da HIV, ma ha portato nel contempo a un'emergere indiretto di patologie croniche epatiche di lungo decorso clinico, divenute una causa primaria di morbilità e di mortalità tra i pazienti HIV-positivi co-infetti con virus epatitici HBV/HDV e/o HCV [3].

Questo fenomeno è essenzialmente ascrivibile a svariati fattori, tra i quali:

- una più rapida e severa progressione dell'epatopatia cronica attiva tipica dei pazienti con malattia da HIV;
- la frequente epatotossicità dei regimi HAART;
- la ridotta aderenza dei pazienti HIV-positivi a ulteriori terapie antivirali per le epatiti B, D e C;
- l'aumentata progressione verso malattie epatiche complicate da cirrosi e/o da epatocarcinoma, ben evidenti quando sono state messe a confronto coorti di pazienti comparabili per età, sesso, e fattori di rischio, comprendenti pazienti co-infetti con HIV, *versus* soggetti mono-infetti con virus epatitici.

Nei pazienti con co-infezione HIV-HCV che presentano una risposta favorevole alla terapia condotta con interferoni pegilati e con ribavirina è più difficile raggiungere e mantenere una risposta virologica "sostenuta", rispetto a quanto accade nei soggetti mono-infetti con HCV [2,5].

In letteratura, a partire dal 1999 (in epoca di HAART), sono stati riportati

sporadicamente singoli *case report* riguardanti i livelli di viremia da HCV non evidenziabili in pazienti co-infetti con HIV e HCV in assenza di qualsivoglia trattamento specifico per HCV [6-12]. Nella maggioranza di questi casi, gli Autori hanno ipotizzato un ruolo diretto (o ancor meglio indiretto) giocato dall'introduzione e/o dalla modifica della terapia antiretrovirale, sebbene non siano state notate correlazioni con l'impiego di singoli, specifici farmaci e associazioni anti-HIV. La concomitanza di un consistente recupero immunologico (come avvenuto nel caso qui descritto) è stata spesso menzionata tra i fattori potenzialmente in grado di supportare tale evento. Tale evento è stato posto in relazione alla "storica" attribuzione di un ruolo determinante dell'immunodeficienza HIV-correlata come supporto alla peggiore prognosi dell'infezione cronica da HCV nel sottogruppo di pazienti co-infetti con HIV e HCV.

Uno studio condotto da Martín-Carboneo e colleghi ha attribuito i casi di apparente, spontanea *clearance* di un'infezione da HCV contratta recentemente da pazienti HIV-positivi trattati con regimi HAART con compresenza di diverse infezioni virali croniche, comprese le epatiti da HBV e da HCV, al ben noto fenomeno dell'interferenza virale, che può favorire l'eliminazione del virus HCV in questo particolare *cluster* di soggetti [13]. Tuttavia studi successivi, relativi a pazienti HIV-positivi affetti anche da duplici o triplici epatopatie virali croniche (da HBV, HDV, e HCV), non hanno confermato tale ipotesi [14].

Venendo all'eventuale ruolo giocato dagli inibitori delle proteasi di HIV (che sono stati parte degli ultimi due regimi terapeutici HAART introdotti dal nostro paziente con aderenza adeguata, immediatamente prima e durante l'avvenuta *clearance* del virus HCV), in letteratura vi sono evidenze scarse o nulle relative all'attività *in vitro* nei confronti delle proteasi del virus HCV (a prescindere dal genotipo virale in causa), sebbene alcuni degli studi pubblicati siano stati condotti su soggetti HIV-positivi con immunodepressione grave, con una conta media dei T-linfociti CD4+ inferiore a 50 cellule/ μ l [15]. Alcune esperienze preliminari condotte *in vivo* hanno descritto un miglioramento iniziale, seguito da un peggioramento tardivo degli indici di citolisi epatica e dei livelli di viremia di HCV in pazienti co-infetti con HIV e HCV, trat-

tati con regimi HAART basati su inibitori delle proteasi [2]. In ogni caso, sulla base dell'attesa espansione della classe degli agenti antivirali inibitori delle proteasi che presentano molteplici meccanismi d'azione in comune tra loro, gli effetti di questi composti sono in fase di studio, sebbene nel campo dell'infezione da HCV l'attività dei composti antiretrovirali sembri essere limitata ad alcune azioni indirette (più che dirette) esercitate sulle complesse dinamiche immunologiche della co-infezione HIV-HCV. Nei casi in cui effetti benefici siano attribuiti al recupero immunologico, questo fenomeno sembra associarsi spesso a uno o più *flare-up* dei livelli sierici degli enzimi epatici [2,9]; questo non è però successo nel paziente da noi osservato. Le proteasi di HCV, così come le polimerasi, rappresentano comunque alcuni dei principali *target* dei nuovi composti antivirali in fase di avanzato sviluppo per il *management* dell'epatite cronica da HCV [16]. Nonostante la struttura delle proteasi di HCV sia molto differente rispetto a quelle del virus HIV, sono stati invocati meccanismi d'azione indiretti, ivi compresi gli effetti (indesiderati) di questi composti sul metabolismo lipidico, che sembrano a loro volta in grado di influenzare la via di replicazione del virus HCV. Ulteriori, recenti ricerche basate su metodiche avanzate di cristallografia a raggi X e su modelli computazionali e conformaziona-

li, stanno esplorando lo sviluppo di agenti peptidomimetici candidati ad avere come *target* comune le proteasi sia di HIV sia di HCV [17]. Infine, l'inibitore delle proteasi fosamprenavir (assunto dal nostro paziente nel periodo più recente), possedendo un'elevata attività antiretrovirale congiunta a una modesta epatotossicità, lo rende uno degli agenti di scelta proprio nei soggetti affetti da epatopatia cronica o da cirrosi epatica, nell'ambito della classe degli inibitori delle proteasi [18,19]. In tali pazienti, fosamprenavir può essere somministrato con o senza *booster* di ritonavir, sebbene le proprietà farmacodinamiche di tale farmaco richiedano talora aggiustamenti posologici, basati su dati di monitoraggio terapeutico (*Therapeutic Drug Monitoring*, TDM) [18].

D'altro canto, sebbene non ci si attenda che gli inibitori nucleos(t)idici della trascrittasi inversa di HIV possano esercitare attività dirette nei confronti degli indici di replicazione del virus HCV [16], tuttavia nella maggior parte degli otto casi descritti in letteratura è stata sottolineata l'introduzione di un nuovo *backbone* nucleos(t)idico, rappresentato per lo più dall'associazione fissa tenofovir-emtricitabina; in quest'ultimo caso, si ipotizza che tale *backbone* possa aver contribuito a una migliorata efficacia e accettazione dell'HAART grazie alle sue caratteristiche di elevata attività, eccellente tollerabilità, e favorevole accettazione da

Punti chiave

- La co-infezione HIV-HCV è considerata a prognosi significativamente peggiore rispetto alla mono-infezione da HCV
- La terapia combinata per HIV e per HCV è quindi consigliata (soprattutto nei genotipi 1 e 4 di HCV), onde evitare la progressione verso la malattia epatica avanzata, la cirrosi epatica e l'epatocarcinoma
- Peraltro, la gestione della terapia anti-HCV è ritenuta più complessa e gravata da maggiore tossicità e da più frequenti interazioni farmacologiche sfavorevoli, in corso di co-infezione con HIV trattata con antiretrovirali
- La guarigione spontanea di un'epatite cronica evolutiva da HCV inveterata è ritenuta evento estremamente raro nei pazienti mono-infetti con HCV, e riveste carattere di eccezionalità nei pazienti co-infetti con HIV
- Il caso presentato si presta a numerose considerazioni di carattere virologico (interferenza tra le due patologie virali croniche, HIV e HCV), immunologico, patogenetico, e terapeutico
- In particolare, su questo versante non è finora noto se i farmaci antiretrovirali esercitino soltanto un'attività indiretta sulle patologie concomitanti grazie al recupero immunologico conseguente al trattamento dell'infezione da HIV
- Nuovi farmaci antivirali per HCV sono in fase di avanzato sviluppo: alcuni di essi appartengono alle categorie degli inibitori della polimerasi e degli inibitori delle proteasi, ma gli enzimi "target" di questi farmaci per HCV sono profondamente diversi da quelli del virus HIV

parte dei pazienti, con relativi, migliorati livelli di aderenza terapeutica.

CONCLUSIONI

Abbiamo ritenuto importante descrivere il presente caso poiché, anche rispetto agli otto casi riportati in letteratura sopra citati [6-12], rappresenta un'osservazione molto rara. Per quanto ci è dato di conoscere, infatti, la *clearance* di un'infezione cronica da HCV di durata ventennale associata a un'epatite cronica attiva sovraccaricata da molteplici fattori di rischio per un'ulteriore progressione (ivi compresi abuso di alcol e droghe, pregressa inadeguata aderenza all'HAART per periodi molto prolungati, da cui derivava un'insufficiente risposta

immuno-virologica dell'infezione da HIV protrattasi per numerosi anni) non ha equivalenti in letteratura.

Come ipotesi di ricerche future, potrebbe essere interessante una disamina più ampia sugli eventuali effetti diretti o indiretti dell'HAART e dell'aderenza ai regimi HAART sull'evoluzione di una concomitante epatopatia cronica da HCV. Tale analisi potrebbe contribuire a fare luce su tali problematiche, e a suggerire linee di ricerca di base e applicata rimaste finora in buona parte inesplorate.

DISCLOSURE

L'Autore dichiara di non avere conflitti di interesse di natura finanziaria.

BIBLIOGRAFIA

- Cooper CL, Cameron DW. Review of the effect of highly active antiretroviral therapy on hepatitis C virus (HCV) RNA levels in human immunodeficiency virus and HCV coinfection. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 873-9
- Rutschmann OT, Negro F, Hirschel B, Hadengue A, Anwar D, Perrin LH. Impact of treatment with human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors on hepatitis C viremia in patients coinfecting with HIV. *J Infect Dis* 1998; 177: 783-5
- Koziel MJ, Peters MG. Viral hepatitis in HIV infection. *New Engl J Med* 2007; 356: 1445-54
- Manfredi R. Coinfection with HIV and hepatitis C virus and immune restoration. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 298-9
- Franchini M, Mengoli C, Veneri D, Mazzi R, Lippi G, Cruciani M. Treatment of chronic hepatitis C in haemophilic patients with interferon and ribavirin. A meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61: 1191-200
- Fialaire P, Payan C, Vitour D, Chennebault JM, Loison J, Pichard E et al. Sustained disappearance of hepatitis C viremia in patients receiving protease inhibitor treatment for human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis* 1999; 180: 574-5
- Weissbrich B, Langmann P, Schubert J, Jassoy C, Klinker H. Resolution of HCV infection in a HIV-infected patient under HAART after several hepatitis flare-ups. *Eur J Med Res* 2003; 8: 495-8
- Torti C, Barnes E, Quiros-Roldan E, Puoti M, Carosi G, Klenerman P. Suppression of hepatitis C virus replication is maintained long term following HAART therapy, in an individual with HCV/HIV co-infection. *Antivir Ther* 2004; 9: 139-42
- Zietoun JD, Mallet V, Chaix ML, Viard JP, Blanche S, Pol S. Stable recovery from HCV in HIV-HCV co-infection under antiretroviral therapy. *J Clin Virol* 2007; 40: 71-3
- De Rosa FG, Audagnotto S, Bargiacchi O, Garazzino S, Aguilar Marucco D, Veronese L et al. Resolution of HCV infection after highly active antiretroviral therapy in a HIV-HCV coinfecting patient. *J Infect* 2006; 53: e215-e218
- Falconer L, Gonzalez VD, Reichard O, Sandberg JK, Alaeus A. Spontaneous HCV clearance in HCV/HIV-1 coinfection associated with normalized CD4 counts, low level of chronic immune activation and high level of T cell function. *J Clin Virol* 2008; 41: 160-3
- Endo T, Fujimoto K, Nishio M, Yamamoto S, Obara M, Sato N et al. Case report: clearance of hepatitis C virus after changing the HAART regimen in a patient infected with hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *J Med Virol* 2009; 81: 979-82
- Martín-Carbonero L, Barreiro P, Jiménez-Galán G, García-Berriguete R, Nuñez M, Ríos P et al. Clearance of hepatitis C virus in HIV-infected patients with multiple chronic viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2007; 14: 392-5

14. Maida I, Ríos MJ, Pérez-Saleme L, Ramos B, Soriano V, Pegram PS et al. Profile of patients triply infected with HIV and the hepatitis B and C viruses in the HAART era. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008; 24: 679-83
15. Matsiota-Bernard P, Vrioni G, Onody C, Bernard L, De Truchis P, Peronne C. Human immunodeficiency virus (HIV) protease inhibitors have no effect on hepatitis C (HCV) serum levels of HIV-HCV co-infected patients. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17: 155-7
16. Liu-Young G, Kozal MJ. Hepatitis C protease and polymerase inhibitors in development. *AIDS Patient Care STDs* 2008; 22: 449-57
17. Tzantrizos YS. Peptidomimetic therapeutic agents targeting the protease enzyme of the human immunodeficiency virus and hepatitis C virus. *Acc Chem Res* 2008; 41: 1252-63
18. Seminari E, De Bona A, Gentilini G, Galli L, Schira G, Gianotti N et al. Amprenavir and ritonavir plasma concentrations in HIV-infected patients treated with fosamprenavir/ritonavir with various degrees of liver impairment. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 831-6