

USO DI IMMUNOGLOBULINE E RISCHIO DI EPATITE C

GIORGIO BARTOLOZZI

Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze

**HEPATITIS C INFECTION IN PATIENTS
TREATED WITH CONTAMINATED IMMUNE
GLOBULIN (M&B 6, 369-370, 1997)**

Key words

Hepatitis, HCV, Immunoglobulin

Summary

Recently HCV infection has been reported in association with administration of parenteral immunoglobulin.

In some patients HCV infection was associated with severe, acute course, attributable to host factors, such as immunodeficiencies.

Many of these patients developed chronic infection.

Although this is a rare event, paediatricians should be aware of this risk, carry on an active surveillance and notify all suspect cases.

Tra gli interrogativi posti alla rubrica "Domande e Risposte" di *Medico e Bambino* uno dei più frequenti riguarda il rischio di epatite da gammaglobuline.

Se questa domanda fosse stata posta solo qualche mese fa, la risposta sarebbe stata breve e sicura: ormai da più di due anni c'è una legge in Italia (come in tutte le Nazioni civili) che obbliga le Ditte che preparano emoderivati (e quindi anche le immunoglobuline) a sottoporli a tutti gli accertamenti necessari per essere in grado di escludere quei sieri che presentino la possibilità di trasmettere malattie ai riceventi, in particolare epatite A, B, C e infezioni da HIV; quindi si sarebbe risposto che non vi sono pericoli di sorta nel sottoporre un soggetto all'uso di immunoglobuline. Oggi la risposta è più prudente e meno rassicurante.

Sul numero di agosto 1996 di *Pediatrics*¹ è stato pubblicato un articolo che rimette tutto in discussione. Viene ricordato che il 21 febbraio 1994, la ditta Baxter Healthcare Corp (Glendale, California) ha ritirato dal commercio mondiale i suoi prodotti, contenenti Ig (Gammagard e Polygam), in seguito al rilievo di infezioni acute da HCV in soggetti che avevano ricevuto quei prodotti fra il settembre 1993 e il febbraio 1994. Sulla base di questa comunicazione presso il Centro per le Malattie del Fegato dell'Harvard Medical School di Boston sono stati identificati 21 pazienti (su 278 presi in considerazione), di cui 14 con età inferiore ai 18 anni, che avevano ricevuto Gammagard nel periodo di tempo incriminato e che avevano prove (ELISA e PCR) positive per HCV. Dei 21 pazienti, 8 erano già sintomatici: tutti avevano immunodeficienze, dalla forma

comune variabile alla deficienza di IgG2, all'agammaglobulinemia legata al sesso, all'ipogammaglobulinemia transitoria dell'infanzia. Tutti avevano aumentata l'attività dell'alanino-aminotransferasi (ALT), fuorché due. Otto pazienti sono stati sottoposti a biopsia epatica e in 7 di questi è stata fatta diagnosi di epatite cronica: un'incidenza molto elevata, dovuta probabilmente alla situazione d'immunodeficienza, caratteristica di questi pazienti.

Una ricerca sistematica su riviste non pediatriche mi ha permesso di rilevare che il fenomeno è generalizzato e interessa, oltre agli USA, il Regno Unito, la Spagna e la Svezia, sempre in seguito all'uso di immunoglobuline in vena (Gammagard e Polygam), della ditta Baxter. In Inghilterra e Scozia viene riportato che su 34 pazienti esposti, 28 erano risultati positivi per l'HCV-RNA; in 9 si ebbe un'epatite sintomatica e nei restanti si ebbe un aumento dell'attività delle transferasi epatiche². Le immunoglobuline usate sono le stesse (Gammagard e Polygam), questa volta preparate dalla ditta Baxter Healthcare Ltd, Thetford, Norfolk, Inghilterra. Lo studio inglese è stato facilitato dall'aver riportato routinariamente, dopo l'uso dei sieroderivati, il nome del fabbricante e il numero del lotto usato nel paziente. In tutti i pazienti i virus isolati erano del genotipo 1a, con una sequenza identica all'analisi della regione NS5, a conferma della unicità della sorgente.

Presso un altro Servizio di Gastroenterologia (Università dell'Oregon, Portland) viene descritta una concentrazione analoga di casi di epatite C, dopo l'uso delle solite immunoglobuline³. Dieci

su 23 pazienti, che per ragioni immunologiche o neurologiche avevano ricevuto immunoglobuline per via venosa, risultarono positivi per la ricerca di anticorpi anti-HCV e per la prova HCV-RNA.

Ma a parte queste concentrazioni di casi sopra descritte, il fenomeno dell'epatite C, indotta dalle immunoglobuline in vena, quanto è diffuso nel mondo?

Da quanto riportato sul Bollettino epidemiologico degli USA¹ già due anni fa vi era stata una larga segnalazione di casi di epatite C: al 19 luglio 1994 erano stati segnalati al CDC di Atlanta 112 casi, da 24 Stati americani e dal Portorico, come probabile (si diceva allora, quando mancavano le prove assolute) conseguenza dell'uso di immunoglobuline per via venosa (sempre Gammagard e Polygam), per disordini immunologici.

Dopo il moltiplicarsi di casi di epatite C in seguito alla somministrazione EV dei prodotti Gammagard e Polygam, le procedure di preparazione sono state modificate, con l'introduzione di un passo nuovo, per l'inattivazione dell'HCV, che si basa sull'uso di solventi o detergenti, verso i quali il virus si è dimostrato sensibile. Ulteriori miglioramenti nella preparazione e nello screening del plasma, dal quale vengono preparate le immunoglobuline, abbasseranno il rischio, ma difficilmente potranno offrire una garanzia assoluta. L'uso a livello di screening della tecnica del HCV-RNA, molto sensibile, sarebbe auspicabile, ma risulta molto costoso e difficile da standardizzare. La ricerca dei livelli di attività delle transferasi sieriche non si è dimostrata sufficientemente sensibile.

Fino ad ora l'esame è stato rivolto alle immunoglobuline usate a dosi elevate per via venosa, presso importanti Centri di gastroenterologia, di epatologia, di immunologia, in molti Stati occidentali. Ma al pediatra di base interessa sapere se il rischio di epatite C è presente anche per le immunoglobuline standard del commercio e per quelle iperimmuni (anti-D per la prevenzione dell'iso-immunizzazione Rh, antimorbillo, antitetano e altre), usate per via intramuscolare o endovenosa.

Purtroppo anche per queste gamma-globuline esiste un rischio, seppur minimo; questo rischio è ridotto dalla limitata quantità di plasma che viene utilizzata per la loro preparazione, dalla ridotta quantità che ne viene usata per l'uso profilattico o terapeutico e dall'uso estemporaneo della loro somministrazione. Come si è visto, dopo le trasfusioni la probabilità di avere un'epatite post-

trasfusionale è direttamente correlata al numero di unità di sangue impiegato: con 4 unità (un'unità è uguale a 350 ml), come durante gli interventi di cardiocirurgia, il rischio è molto più alto che dopo l'uso di una singola unità o di una sua frazione.

Con una certa frequenza, fra il 1970 e il 1990 uno o più lotti di immunoglobuline si sono dimostrati infettivi, prima per l'HBV e più di recente per l'HCV: si è trattato quasi sempre di segnalazioni isolate di casi fra le lettere a *Lancet*.

La riluttanza ad accettare l'idea della trasmissione di un'epatite attraverso la somministrazione di immunoglobuline è ben documentata da un episodio, avvenuto in Irlanda e riportato come lettera nel fascicolo del 22 ottobre 1994². Già nel 1977 vi erano stati 6 casi di epatite in donne irlandesi, alle quali erano state somministrate immunoglobuline anti-D in vena: si concluse allora per una epatite contratta in comunità. Fu solo nel 1991 che venne stabilito un nesso sicuro fra uso di immunoglobuline anti-D, preparate in Irlanda, e infezione da HCV, quando venne dimostrato che 13 donne su 15 positive per anticorpi anti-HCV, erano donatrici di sangue nella città di Cork, nel sud dell'Irlanda, perché RhD negative; 12 di queste erano state trattate con immunoglobuline anti-D fra il maggio e il novembre del 1977. Sulla base di questi risultati sono state esaminate 57.000 donne, che avevano ricevuto le immunoglobuline anti-D, ebbene 447 di loro risultarono positive per l'HCV-RNA. Alcuni lotti, usati nel 1977 e negli anni successivi, risultarono infettanti. Una ricerca retrospettiva, fatta in Germania dell'Est nel 1991, sulla base dei risultati irlandesi, ha riconosciuto che le immunoglobuline anti-D hanno determinato 2533 casi d'infezione da HCV. Probabilmente alcune caratteristiche tecniche nella preparazione delle immunoglobuline per via endovenosa in Irlanda e in Germania dell'Est sono state responsabili della diffusione dell'HCV.

Da tutto questo si può dedurre che allo stato attuale delle conoscenze le prove per l'identificazione dell'infezione da HCV nei sieri usati per la preparazione di sieroderivati non danno ancora una garanzia assoluta e lasciano passare dei falsi negativi. L'evento è certamente assai raro, tuttavia è fuor di dubbio che possa verificarsi. La cosa riguarda più le IgG per via venosa che quelle per via intramuscolare, ma molte delle segnalazioni a *Lancet* riguardano Ig somministrate per via intramuscolare.

Quali conclusioni pratiche per il pediatra di famiglia e per il pediatra che lavora in ospedale?

- I prodotti Gammagard e Polygam non sono in commercio in Italia.
- Limitare l'uso delle immunoglobuline (qualunque sia la via di somministrazione) ai casi nei quali il loro impiego sia strettamente indicato.
- Ottenere il consenso informato, come d'altra parte prescrive la legge, prima di usare un emoderivato.
- Registrare sulla scheda del bambino il tipo e il lotto di prodotto usato.
- Sorvegliare clinicamente i soggetti che ne fanno un uso cronico, per identificare la malattia fin dai primi segni, o meglio, nei pazienti nei quali le immunoglobuline sono usate in elevate quantità, eseguire prima di ogni nuova somministrazione la determinazione del livello di transferasi.
- Notificare ai Servizi di Epidemiologia delle ASL il caso osservato, non appena sospettato o accertato il legame fra somministrazione di immunoglobuline e infezione da HCV.
- In caso di epatite di difficile inquadramento, inserire fra le domande, rivolte al paziente e alla famiglia, una riguardante l'eventuale uso, nei sei mesi precedenti l'inizio della sintomatologia, di un emoderivato e in particolare di immunoglobuline.

Bibliografia

1. Jonas MM, Baron MJ, Bresee JS, Schneider LC: Clinical and virologic features of hepatitis C virus infection associated with intravenous immunoglobulin. *Pediatrics* 98, 211-5, 1996.
2. Healey JH, Sabharwal NK, Daub J et al: Outbreak of acute hepatitis C following the use of anti-hepatitis C virus-screening intravenous immunoglobulin therapy. *Gastroenterology* 110, 1120-6, 1996.
3. Flora K, Schiele M, Benner K et al: An outbreak of acute hepatitis C among recipients of intravenous immunoglobulin. *Ann Allergy Asthma Immunol* 76, 160-2, 1996.
4. CDC: Outbreak of hepatitis C, associated with intravenous immunoglobulin administration - United States, ottobre 1993 - giugno 1994. *MMWR* 43, 505-9, 1994.
5. Power JP, Lawlor E, Davidson F et al: Hepatitis C viraemia in recipients of Irish intravenous anti-D immunoglobulin. *Lancet* 344, 1166-7, 1994.

