Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Epatiti virali
Data 26 febbraio 2006 alle 17:45:00
Autore R. Rossi

Ressa:
Argomento un po' di nicchia, questo...

Rossi:
Non lo nego. Tuttavia possono capitare (c'è addirittura un caso in cui Cretinetti che liscia clamorosamente un'epatite virale acuta) e una rinfrescatina non ci farà male. Tutti noi poi abbiamo o abbiamo avuto tra i nostri pazienti qualche caso di epatite cronica.

Ressa:
Quali virus possono provocare epatite?

Rossi:
Vengono identificati con le lettere dell'alfabeto: virus A, B, C, D, E. In sigla rispettivamente: HAV, HBV, HCV, HDV, HEV. L'HAV e l'HEV provocano una forma acuta di epatite che non cronicizza, gli altri invece possono causare sia epatiti acute che croniche.

Ressa:
Virus A...Rossi:
Si tratta di un virus RNA che si trasmette per contatto oro-fecale. L'infezione avviene quindi con l'ingestione di acqua e/o alimenti contaminati per inquinamento fecale ambientale. E' frequente perciò in paesi con impianti di smaltimento fognario inesistenti o di cattiva qualità. Tipica l'infezione che si acquisisce mangiando molluschi allevati in bacini marini dove vengono fatte defluire le acque nere.
Molto più raramente il virus si può trasmettere per via ematica per cui è possibile l'infezione di tossicodipendenti che usano siringhe in comune oppure venendo in contatto con sangue infetto.

Ressa:
Quali sono gli anticorpi che si sviluppano in seguito al contatto con l' HAV?

Rossi:
Si possono dosare nel sangue del paziente due tipi di anticorpi:
gli anti HAV di tipo IgM indicano che l'infezione è recente, di solito acuta, anche se questi possono persistere per molti mesi (fino a 6-12)
gli anti HAV di tipo IgG si sviluppano in seguito
Generalmente i laboratori misurano gli anti HAV totali (Ig M + Ig G): se questi sono positivi conviene richiedere il dosaggio degli Ig M per vedere se l'infezione è recente.

Ressa:
Passiamo al virus B...Rossi:
L' HBV è un virus a DNA che si trasmette con il contatto con il sangue infetto (o i suoi derivati) o con altri liquidi corporei. Le vie di infezione sono quelle note per i virus ematogeni: uso di siringhe in comune (tossicodipendenti), donazioni di sangue o derivati infetti, rapporti sessuali (sia omo che etero), contatto con strumenti chirurgici contaminati e non adeguatamente sterilizzati. Vi è infine da ricordare la trasmissione verticale dalla madre al feto.

Ressa:
Parlaci un po' dei vari markers dell'epatite B. La loro classificazione si è fatta via via sempre più complicata rispetto al vecchio antigene AU.

Rossi:
Per capirci qualcosa bisogna ricordare com' è fatto il virus. Vi è una capsula glicoproteica che costituisce l'antigene di superficie (il famoso HBsAg). All'interno vi è un nucleo centrale formato dal cosiddetto antigene "core" (HBcAg) che contiene il DNA virale. Quando il virus si replica libera una proteina (antigene "e" noto come HBeAg) che anziché essere inglobata nel virus stesso si ritrova solubile nel siero dei soggetti con replicazione virale attiva.

Ressa:
Bene, fin qui tutto chiaro. Parlaci adesso della risposta anticorpaleRossi:
Si, è necessario per capire poi il significato dei vari test diagnostici.
Al contatto con il virus l'organismo produce degli anticorpi diretti contro l'antigene "s" di superficie (Ab anti HBsAg o semplicemente anti HBs), che hanno la finalità di ripulire l'organismo dal virus (clearance). Questo tipo di anticorpi si forma anche dopo vaccinazione e conferisce immunità. E' importante saperlo quando si interpretano i vari test. Un altro tipo di anticorpi che compare precocemente è quello diretto contro il "core". Sia gli anti HBs che gli anti HBc rimangono poi per tutta la vita. Gli anticorpi anti HBe sono infine prodotti contro l'antigene solubile; in genere quando sono positivi è negativo l'antigene e viceversa in presenza di antigene "e" non ci sono i corrispondenti anticorpi.

Ressa:
Come ci possono aiutare dal punto di vista diagnostico queste informazioni?

Rossi:
Un soggetto che presenti positività per gli anticorpi con antigeni negativi vuol dire che è venuto in contatto con il virus ed è riuscito ad eliminarlo.
La presenza di infezione è svelata dalla positività per l' HbsAg. Se è positivo l' HBeAg vuol dire che il virus si sta replicando attivamente e che il soggetto è altamente infettivo. La presenza di replicazione virale può essere svelata anche con il dosaggio (con la tecnica della PCR) dell'HBV DNA, cioè del genoma virale. Nelle fasi precoci dell'infezione si possono avere anticorpi anti core positivi di tipo IgM anche se l'HBsAg è ancor negativo. Per questo motivo il loro dosaggio può servire per differenziare una epatite B acuta da una cronica.

Ressa:
Cosa succede quando un soggetto viene infettato dall'HBV?Rossi:
Dopo il periodo di incubazione (generalmente di 40-50 giorni) cominciano ad essere dosabili nel sangue l' HBsAg, l'HBeAg e il DNA virale.
Il primo a scomparire, a distanza di circa 90 giorni dall'esposizione, è l'HBeAg in contemporanea con la produzione di anticorpi anti HBe. Questi anticorpi raggiungono il loro massimo verso i 4-6 mesi e poi decrescono ma rimangono dosabili nel corso degli anni.
Gli anticorpi più precoci a comparire sono però quelli anti HBc che pure permangono per sempre; invece gli anti HBc di tipo IgM raggiungono il loro massimo incremento attorno al 4°-5° mese e poi regrediscono fino a non essere più dosabili dopo 12 mesi.
L'HBV DNA permane elevato fino al 3° mese e poi si riduce e scompare attorno al 5° mese. L'HBsAg invece tende a negativizzarsi attorno al 5°-6° mese quando cominciano a comparire gli anticorpi anti HBe che poi aumentano progressivamente.

Ressa:
Questo però è quello che succede quando l'epatite B guarisce. Ma se evolve verso una forma cronica?

Rossi:
In questi casi l'HBsAg permane cronicamente positivo e non si sviluppano (in genere) i corrispondenti anticorpi. L'HBV DNA si dosa elevato per anni e poi tende a ridursi perché il virus si replica meno. Così anche l'HBeAg permane positivo per alcuni anni e poi può negativizzarsi con la comparsa degli anticorpi anti HBe. Gli unici anticorpi che compaiono subito e che persistono per sempre sono gli anti HBc, che però evidentemente non hanno efficacia nell'impedire l'evoluzione verso la cronicizzazione.Ressa:
Puoi riassumere come sono i markers dell'epatite B in varie condizioni?

Rossi:
EpatiteB acuta: positivi HBsAg, anti-HBc e IgM anti-HBc, HBeAg e HBV DNA; negativi antiHBs.
Epatite B cronica: positivi HBsAg, anti HBc e HBV DNA; l'HBeAg può essere positivo o negativo; gli anti HBs sono negativi o talora positivi
Soggetto guarito: positivi anti HBs e anti HBc; i rimanenti markers sono negativi
Carrier (vedi in seguito): positivi HBsAg e anti HBc; gli anti HBs possono essere positivi o negativi
Vaccinato: positivi gli anti HBs; gli altri markers sono negativi

Ressa:
Il virus C...

Rossi:
L'HCV è un virus a RNA di cui sono stati isolati vari genotipi. Si trasmette attraverso il contatto con il sangue e i suoi derivati, quindi le modalità di contagio sono simili a quelle descritte per l'HBV: uso di siringhe comuni, trasfusioni, contaminazione di strumenti chirurgici non perfettamente sterilizzati, trasmissione per via sessuale (per il vero non frequente), trasmissione madre- feto (5% dei casi).

Ressa:
Ricordo, a proposito della scarsa trasmissione sessuale, gli studi decennali sulle coppie stabili; per questo motivo la maggior parte degli epidemiologi non consiglia il profilattico per la prevenzione L'allattamento è controindicato?Rossi:
La probabilità di trasmissione con il latte è così bassa che non si ritiene di controindicare l'allattamento di madri sieropositive per l'HCV.

Ressa:
Come diagnostichiamo l'epatite C?

Rossi:
Con il dosaggio degli anticorpi anti HCV. Si usa di solito il test ELISA; per conferma nei casi dubbi si può ricorrere alla metodica alternativa detta RIBA, effettuata con tecnica ricombinante.
La ricerca di HCV RNA (con tecnica PCR) serve per identificare i soggetti con infezione attiva.

Ressa:
Anche qui puoi riassumere come si comportano i vari markers?

Rossi:

Epatite C acuta: positiva la ricerca di HCV RNA; anti HCV positivi o negativi
Epatite C cronica: positiva la ricerca di HCV RNA e gli anti HCV
Epatite C guarita: positivi gli anti HCV; negativa la ricerca di HCV RNA
Carrier (vedi in seguito): positivi gli anti HCV e la ricerca di HCV RNA (la differenza rispetto all'epatite cronica è che qui le transaminasi sono normali e non aumentate)
Ricordo anche i possibili falsi positivi in cui si riscontrano anti HCV con la tecnica ELISA mentre la tecnica RIBA li dà negativi (ovviamente nei falsi positivi la ricerca di HCV RNA è negativa).Ressa:
Passiamo alla meno nota epatite da virus delta (HDV)

Rossi:
Il virus delta è un virus strano nel senso che per replicarsi e persistere ha bisogno del virus B. In altre parole abbiamo il virus B che racchiude dentro di sé una proteina che rappresenta l'antigene D. L'infezione da HDV segue quindi le modalità trasmissive dell'epatite B.
L'HDV è stato ritrovato soprattutto nel meridione d'Italia, in Grecia e in alcuni paesi dell'est europeo. Sembra che la coinfezione da HBV e HDV comporti lesioni epatiche più gravi che non la semplice infezione da HBV.

Ressa:
Come si diagnostica l'epatite delta?

Rossi:
Con il dosaggio degli anticorpi totali (IgM e IgG) anti delta (anti-HDV). E' possibile richiedere anche il dosaggio specifico delle IgM che, come al solito, a titolo elevato, indicano una infezione recente in fase acuta. E' opportuno che tutti i soggetti HBV positivi siano sottoposti, almeno all'inizio, anche al dosaggio degli anti HDV perché dal punto di vita clinico non si può discriminare la coinfezione dalla semplice infezione da virus B.

Ressa:
Rimane da parlare dell' epatite E (HEV)

Rossi:
Si tratta di un virus a RNA che si trasmette con l'ingestione di acqua contaminata da scarichi fognari. Sembra che nelle aree di endemia (soprattutto sud-est asiatico e Messico) l'ospite che funge da serbatoio sia il maiale selvatico.La diagnosi di fa con il dosaggio dei relativi anticorpi (anti HEV).Ressa:
Le epatiti virali si possono manifestare in forma acuta e cronica. Qual è il quadro clinico delle epatiti acute?

Rossi:
Dopo un'incubazione che può durare 1-2 mesi compaiono dapprima sintomi aspecifici simil-influenzali associati a nausea e disturbi digestivi, successivamente compare l'ittero con emissione di urine ipercromiche e talora feci più chiare. Vi possono essere altri sintomi come dolore o fastidio all'ipocondrio destro e vomito.
Esistono però anche delle forme anitteriche che vanno sospettate soprattutto in presenza di astenia marcata e sintomi influenzali che persistono o sono particolarmente importanti.
L'esame obiettivo evidenzia l'ittero (esaminare il paziente con una buona illuminazione, Cretinetti docet) e talora epatomegalia dolente.
Di solito l'evoluzione è favorevole (a meno che non ci sia una cronicizzazione che però si sviluppa solo con i virus B,C e D), ma può persistere, dopo la guarigione, una prolungata astenia.
In rari casi si sviluppa invece una insufficienza epatica acuta con peggioramento delle condizioni generali e dell'ittero, la quale può sfociare nel coma epatico e nel decesso.

Ressa:
Come sono gli esami di laboratorio?

Rossi:
C'è un aumento anche notevole delle transaminasi (anche decine di volte i valori normali), iperbilirubinemia mista e, nelle forme con importante colestasi, un aumento delle gamma GT e della fosfatasi alcalina. Ovviamente la diagnosi specifica si fa con il dosaggio dei relativi anticorpi e antigeni, come già detto precedentemente.Ressa:
Ricordo che l'epatite A, pur non cronicizzando, può dar luogo a due o tre recidive prime di guarire completamente, in questo caso può passare anche un anno per una guarigione definitiva.

Passiamo ora alle forme più impegnative di epatite cronica.

Rossi:
Abbiamo già detto che i virus che possono cronicizzare sono l'HBV, l'HCV e l'HDV.
L'epatite cronica può seguire una forma acuta (si parla di epatite cronica dopo sei mesi di persistenza del virus anche se sono possibili casi di epatite B che persistono anche fino a 12 mesi e poi guariscono). Altre volte la diagnosi di epatite cronica viene fatta in seguito ad un riscontro di ipertransaminasemia asintomatica oppure per la presenza di disturbi aspecifici come nausea, astenia, difficoltà digestive.

Ressa:
L'esame obiettivo?

Rossi:
Può essere del tutto negativo oppure mostrare un'epatomegalia più o meno dura.
Ovviamente nei casi ad evoluzione cirrotica possono comparite tutti i segni e i sintomi correlati come ascite, edemi,

ittero, varici esofagee, eccetera.Ressa:
Il laboratorio?

Rossi:
Il quadro tipico è dato da un aumento delle transaminasi che, nel corso del tempo, può variare grandemente (andamento altalenante). Nelle forme più impegnative possono essere elevati gli indici di colestasi. Può esserci un lieve aumento delle IgG.
Ovviamente nei casi ad evoluzione cirrotica si possono riscontrare ipoalbuminemia, aumento della bilirubina, marcata ipergammaglobulinemia, piastrinopenia.

Ressa:
Cosa ci dicono gli esami strumentali?

Rossi:
Ecografia, TC e RMN servono a poco per la diagnosi di epatite cronica ma possono mettere in evidenza noduli sospetti di degenerazione neoplastica.
La diagnosi si fa invece con l'esame istologico tramite agobiopsia epatica percutanea. L'epatite cronica è caratterizzata da tre segni: infiltrato infiammatorio, necrosi e fibrosi.

Ressa:
Una volta si parlava di epatite attiva e persistente, si usa ancora questa terminologia?

Rossi:
Per la verità è un po' sorpassata. Oggi si tende a valutare la gravità della malattia in base alla intensità e alla quantità di infiltrato flogistico, di necrosi e di fibrosi.Ressa:
E' frequente la cronicizzazione delle epatiti virali?

Rossi:
Per il virus B la cronicizzazione dipende soprattutto dalle condizioni dell'ospite e del suo stato immunitario. La coinfezione da HDV aumenta le probabilità di cronizzazione.
Per il virus C si calcola che esso possa cronicizzare fino all'80-85% dei casi, anche se l'evoluzione è variabile.

Ressa:
Secondo alcune casistiche, su 100 casi di epatite B: 1 paziente ha una epatite fulminante, 90 guariscono, 9 cronicizzano.
E' frequente l'evoluzione dell'epatite cronica in cirrosi?

Rossi:
Per quanto riguarda l'epatite cronica B, l'evoluzione è più frequente nei pazienti che presentano una persistenza dell'antigene “e” (HBeAg) oppure elevate concentrazioni di HBV DNA o ancora se vi è una coinfezione da virus delta.
Nell'epatite cronica C l'evoluzione in cirrosi si sviluppa in circa un paziente su cinque nell'arco di molti anni (decenni), soprattutto se si contrae l'infezione in età adulta o avanzata, nei maschi o in chi abusa delle bevande alcoliche.

Ressa:
E la trasformazione in epatocarcinoma?

Rossi:
Il carcinoma epatocellulare (nei referti specialistici si trova spesso la sigla HCC che significa hepatocellular carcinoma) si sviluppa di solito in fegati con epatite cronica ad evoluzione cirrotica.Ressa:
Ma è l'infezione virale la causa della degenerazione?

Rossi:
Mah, siccome la cirrosi è un importante fattore di rischio per HCC è più probabile che l'epatite cronica comporti un rischio aumentato per il fatto che produce una evoluzione in cirrosi e non tanto per l'azione carcinogenica del virus in sé.

Ressa:
Parliamo dei cosiddetti "portatori sani"

Rossi:
Si usa questo termine quando gli esami di laboratorio mostrano una infezione da virus B,C o D ma il soggetto è asintomatico e le transaminasi (più volte controllate) sono normali.
Nell'epatite B si riscontra una positività dell'HBsAg mentre l'HBeAG e l'HBV DNA sono assenti; la biopsia epatica eseguita in questi soggetti mostra che il danno epatico è molto lieve e, per solito, la prognosi a distanza è buona.
Nell'epatite C si riscontrano anti HCV e HCV RNA ma le transamninasi sono normali. In realtà parlare in questi casi di portatori sani è fuorviante perché la biopsia epatica evidenzia una epatite cronica; in genere però il quadro istologico è meno impegnativo di quello dei pazienti con infezione e transaminasi elevate. La prognosi a lungo termine non è ben conosciuta ma si tende a considerarli meno a rischio dei loro cugini con "ipertransaminasemia".Ressa:
Non è giusto quindi parlare di portatori sani?

Rossi:
Direi di no in quanto è sempre possibile, sia per l'HBV che per l'HCV, un viraggio verso una forma più grave con comparsa di danno epatico più importante. Il motivo di questo viraggio è sconosciuto. E' preferibile usare il termine

"portatore" o "carrier" senza sbilanciarsi oltre.
Comunque anche i soggetti ritenuti semplici portatori vanno monitorati nel tempo con periodici controlli delle transaminasi. Quando si assiste al viraggio nell'epatite B compaiono in circolo l'HBeAg e l'HBV DNA.

Ressa:
Ricordo che i portatori di virus B a transaminasi normali hanno, ogni anno, il 2% di probabilità di negativizzazione dell'antigene di superficie, trasformandosi in soggetti guariti stabilmente.
Quali sono i criteri per scegliere i pazienti da avviare alla terapia antivirale?

Rossi:
Nell'epatite B si sottopongono a terapia i pazienti con malattia caratterizzata da attività virale intensa (presenza di HBeAg oppure elevati valori di HBV DNA) oppure da danno epatico importante.
Queste sono le indicazioni più comunemente accettate per i trattamento nell'epatite cronica B:
- presenza di HBeAG e ALT superiore a due volte la norma
- presenza di HBV DNA e ALT superiore a due volte la norma
- epatite moderata/severa alla biopsia
- presenza di HBV DNA e cirrosi (in caso di cirrosi scompensata è controindicato il trattamento con interferon alfa 2b)Nell'epatite C teoricamente tutti potrebbero essere sottoposti a trattamento ma di solito i candidati sono coloro che presentano determinate caratteristiche alla biopsia epatica come fibrosi portale e segni moderati o gravi di flogosi e necrosi. I fattori che predispongono ad una scarsa risposta alla terapia sono legati sia al virus (genotipo 1, alta carica virale, ecc.) sia all'ospite (precedenti recidive o non risposte al trattamento, presenza di cirrosi, appartenenza alla razza afro-americana, età avanzata, obesità, insufficienza renale o controindicazioni al trattamento).
Per quanto riguarda il genotipo virale, il successo terapeutico si ottiene nel 40-50% dei casi nel genotipo 1 e nel 70-80% nei genotipi 2 e 3.
In alcuni soggetti che hanno un'infezione da molti anni ma con minima fibrosi epatica e sono asintomatici può essere accettabile scegliere una vigile attesa. La presenza di importanti patologie coesistenti o di etilismo possono far propendere la decisione per il non trattamento. In alcuni casi la scelta se trattare o meno è incerta e si basa sulla scelta del paziente e sulla tollerabilità della terapia.

Ressa:
Aggiungo che per molto tempo non abbiamo trattato soggetti positivi per il virus ma con transaminasi persistentemente normali, dopo anni si è visto, sulla base di studi bioptici, che, così facendo, omettevamo di trattare 1 paziente su 5 che invece ne avrebbe tratto giovamento (perché affetto da forme con attività istologica importante).
Sulla base di queste risultanze sono partiti studi su soggetti "portatori" ma che, magari per l'età giovanile, hanno più "tempo" davanti a loro per farsi una forma grave se rientrano in quel 20% che sarebbero da trattare.
Fondamento della terapia nelle epatiti croniche è comunque l'interferone.Rossi:
Sì. Sono stati prodotti vari tipi di interferone (soprattutto con la tecnica ricombinante) ma probabilmente non c'è una grossa differenza tra di loro dal punto di vista terapeutico. L'interferone agisce sia con un'azione diretta sui virus sia grazie alla sua attività di modulazione immunitaria.

Ressa:
Non è facile convincere il paziente a farsi una iniezione a giorni alterni, negli ultimi casi capitatimi, ho visto che l'iniezione settimanale facilita l'accettazione e l'adesione alla terapia.
Io eseguo personalmente le prime iniezioni, mostrando al paziente come si fa, poi va avanti da solo.
Il farmaco è comunque gravato da vari effetti collaterali; ho alcuni pazienti che hanno dovuto sospendere il trattamento

Rossi:
Dobbiamo considerare alcuni effetti collaterali abbastanza frequenti ma di gravità lieve-moderata, rappresentati soprattutto da sintomi influenza-like, depressione, astenia, tiroidite autoimmune. Altri sintomi (di solito a comparsa tardiva) sono invece gravi come la insufficienza renale acuta, la comparsa di depressione grave con rischio di suicidio, effetti tossici sul cuore, convulsioni o lo scatenarsi di una forma di epatite cronica autoimmune.
A questo proposito, prima di iniziare la terapia viene consigliato uno screening di eventuali patologie autoimmuni che potrebbero aggravarsi in seguito alla somministrazione di interferone, anche se questo può sempre accadere in corso di terapia, come già detto prima.

Ressa.
Cioè?Rossi:
Si può prevedere un dosaggio degli anticorpi antitiroide e di quelli antinucleo, anti mitocondriali e anti muscolo liscio.
Durante il trattamento invece bisogna monitorare emocromo, funzionalità epatica, TSH e di nuovo gli autoanticorpi (almeno nei primi mesi).

Ressa:
La terapia è la stessa per l'epatite cronica B e C?

Rossi:
Si e no. Nell'epatite cronica B si usa interferone che però ha dimostrato di riuscire a normalizzare le transaminasi e provocare la "clearance" dell'HBV solo in circa il 30-35% dei soggetti (scomparsa di HBeAg e di HBV DNA, l'HBsAg scompare di solito più lentamente). Le dosi sono di 5-10 milioni tre volte alla settimana con durata di un anno.
A causa della mancata risposta in molti soggetti, sono stati introdotti altri farmaci appartenenti alla classe degli analoghi nucleosidici, come lamivudina e adefovir, che riescono ad agire normalizzando le transaminasi e provocando la riduzione di HBV DNA in molti pazienti, anche se ultimamente sono comparse variante genetiche di virus ad essi resistenti.La lamivudina si usa anche in chi ha già una cirrosi scompensata perché sembra in grado di ritardare il

trapianto epatico. Recentemente però è stata segnalata la superiorità del peg-interferon sulla lamivudina nei soggetti con positività per l'antigene HBe. La combinazione dei due trattamenti non sembra offrire vantaggi aggiuntivi.Si sono ottenuti risultati molto incoraggianti anche con l'entecavir, un nuovo antivirale estremamente attivo nel sopprimere la HBV DNA polimerasi sia in soggetti HBeAg positivi che negativi.
Rimangono alcuni problemi aperti: chi trattare, con quale farmaco (o con quale combinazione di farmaci), per quanto tempo protrarre il trattamento?
I migliori candidati alla terapia sono i pazienti con malattia attiva, con aumento delle transaminasi e con quadro istologico di progressività.Il trattamento con interferone appare limitato da alcuni fattori come il costo e l'alta percentuale di non responder. Inoltre sembra un approccio poco adatto ad una terapia a lungo termine in confronto ai farmaci antivirali disponibili per via orale. Questi ultimi sono invece più semplici da somministrare, hanno in genere effetti collaterali minimi e sono attivi in molti pazienti. Probabilmente dovrebbero essere somminstrati "sine die", però la loro sicurezza ed efficacia a lungo termine rimangono da stabilire, così come la possibile comparsa di resistenza virale. Per esempio la resitenza alla lamivudina raggiunge percentuali elevate dopo qualche anno di trattamento (fino al 60-80% dei casi) mentre fortunatamente la resistenza all'adefovir sembra meno frequente. Per ora mancano dati a lungo termine per l'entecavir.

Ressa:
E nell'epatite cronica C?

Rossi:
Si ritiene attualmente che la terapia migliore sia l'associazione interferone alfa pegilato + ribavirina.
Il peg-interferon (di cui esistono due varianti l'alfa 2a e l'alfa 2b) viene somministrato per via sottocutanea una sola volta alla settimana
La ribavirina è un analogo nucleosidico somministrato per os di solito ben tollerata. Non può però essere somministrata in gravidanza per il rischio di aborto e malformazioni fetali.

Ressa:
Ricordo che il caso della ribavirina è stata una della rare occasioni in cui le disponibilità economiche del paziente sono state un boomerang, molti di essi hanno provato ad usarla da sola (quando non c'era l'INF), pagandosela di tasca propria (ed è molto cara).
Sfortunatamente la ribavirina, da sola, non funziona.

Rossi:
L'associazione interferon-ribavirina si è resa necessaria perché con il solo interferone appena il 10-20% dei pazienti rispondeva al trattamento (normalizzazione delle transaminasi e clearance dell'HCV RNA). Con l'associazione il tasso di risposta è ancora basso, ma si attesta sul 35-40% dei casi. Il passaggio al peg-interferon ha permesso si aumentare tale risposta fino al 50-55% dei pazienti. Rispondono meglio i genotipi 2 e 3, chi ha un basso livello di viremia prima del trattamento, se non vi è cirrosi o fibrosi grave all'esame istologico. La durata delle terapia è di circa 6 mesi nei genotipi favorevoli e di un anno per il genotipo 1. Una durata più breve (16 settimane) nei genotipi 2 e 3 non ottiene gli stessi risultati di una terapia di 24 settimane [21].Se a distanza di 3 mesi non si ottiene una risposta virologica precoce soddisfacente (marcata riduzione dell'HCV RNA) si può sospendere il trattamento perché è improbabile che si ottengano risposte a più lungo termine.
Nei casi che rispondono la biopsia epatica di controllo mostra un miglioramento del quadro anatomo-patologico con riduzione della flogosi e della necrosi.
Una revisione sistematica conferma che l'associazione riduce morbilità e mortalità, anche se a scapito di un aumento degli effetti collaterali, rispetto al solo interferone (Brok et al, 2005).

Ressa.
Ci sono recidive dopo la sospensione della terapia?

Rossi:
Ci possono essere, ma nei soggetti che hanno avuto una risposta prolungata sono, generalmente rare.

Ressa:
Quando si ricorre al trapianto di fegato?

Rossi:
L'indicazione principale è costituita dalla cirrosi da epatite cronica C (o anche B). In alcuni casi, dopo il trapianto, si assiste ad una recidiva dell'infezione e può essere danneggiato anche il nuovo fegato. In questi casi l'interferon non solo non è utile ma può facilitare il rigetto dell'organo trapiantato.
Per la prevenzione della recidiva da HBV nel soggetto trapiantato si usano le immunoglobuline iperimmuni e gli analoghi nucleosidici.

Ressa:
Parliamo della prevenzione delle epatiti virali.

Rossi:
Sono disponibili vaccini contro l'HAV e l'HBV.
Il vaccino per l'HAV si somministra in due dosi a distanza di 6-12 mesi ed è raccomandato soprattutto in chi vive o viaggia in aree endemiche.Il vaccino per l'HBV si somministra in tre dosi e, attualmente in Italia, è obbligatorio per i nuovi nati. E' consigliato anche nei soggetti a rischio di contrarre l'infezione (motivi professionali, tossicodipendenti, conviventi e partner sessuali di soggetti infetti, viaggiatori in aree endemiche, ecc.). Ovviamente vanno intese come

misure preventive anche lo screening per HBV e HCV dei donatori di sangue, l'uso di siringhe singole da parte dei tossicodipendenti, mentre per quanto riguarda l'epatite A ed E acquista importanza soprattutto l'adeguamento degli scarichi fognari a norme igieniche accettabili.Ressa:
E l'immunoprofilassi?

Rossi:
Si attua soprattutto per l'epatite B. Le globuline iperimmuni sono infatti efficaci sia nei soggetti che sono stati esposti al rischio di infezione (per esempio punture accidentali con siringhe o contatto con materiali organici infetti) sia nella prevenzione della trasmissione al figlio da madri portatrici dell'antigene HBs.

Ressa:
Ricordo, a proposito della puntura accidentale con siringhe, che mentre il virus B è resistente all'ambiente esterno, il C (e l'HIV) non lo è per molti minuti, quindi è più facile, in questi casi, prendersi l' epatite B.
Ho sentito parlare di screening per l'HCV. Cosa puoi dirci?

Rossi:
La United States Preventive Services Task Force (USPSTF) consiglia di non attuare lo screening del virus dell'epatite C (HCV) nei soggetti asintomatici a rischio non elevato, mentre le evidenze sono insufficienti per esprimere un parere favorevole o contrario per chi è ad alto rischio.
Dopo aver passato in rassegna la letteratura, la Task Force americana ha concluso che le prove che lo screening sia utile non sono così forti da raccomandare l'identificazione dei soggetti asintomatici non ad alto rischio: i dati non sono sufficienti per valutare i rischi e i benefici in questa popolazione.
Lo screening è accurato nel diagnosticare l'infezione cronica da HCV e il trattamento antivirale può eradicare la viremia, con una risposta virologica sostenuta nel 54-56% dei casi. Tuttavia i trials non hanno valutato soggetti asintomatici identificati tramite screening, per cui non è chiaro se la diagnosi si traduca in migliori esiti in termini di cirrosi, decessi, cancro epatocellulare e qualità di vita. Non ci sono dati per poter stimare i benefici delle vaccinazioni, del counselling per limitare il consumo di alcol o di altri interventi in persone infettate con HCV ma asintomatiche e scoperte tramite screening.I potenziali pericoli dello screening comprendono l'ansia, i danni per le relazioni interpersonali, ma anche per questi aspetti non ci sono dati disponibili. I rischi della biopsia epatica e del trattamento antivirale sembrano essere minimi e limitati. La USPSTF raccomanda ulteriori studi su strategie di screening selettive e sull'effetto a lungo termine del trattamento antivirale nei non-responders.
I soggetti ad elevato rischio di contrarre il virus HCV comprendono chi fa uso (o ha fatto uso) di droghe per via venosa, chi ha ricevuto trasfusioni di sangue prima del 1990 e i figli di madri infette. Probabilmente in questi soggetti lo screening potrebbe essere utile ma la Task Force ha concluso che, al momento, non ci sono evidenze né per raccomandarlo né per sconsigliarlo.
Le complicanze dell'infezione cronica da HCV sono di enorme importanza sanitaria e, nei prossimi decenni, aumenteranno di 2-4 volte. Per questo ulteriori ricerche sono necessarie per valutare l'impatto sulla salute pubblica dello screening.
BIBLIOGRAFIA

1.Zeuzem S. Heterogeneous Virologic Response Rates to Interferon-Based Therapy in Patients with Chronic Hepatitis C: Who Responds Less Well? Ann Intern Med 2004 March 2; 140:370-381
2.Kenneth W et al. Hepatitis B. Am Fam Physician 2004 Jan 1; 69:75-82
3.Management of hepatitis C: 2002. NIH Consens State Sci Statement 2002;19:1-46
4.Ward RP et al. Management of hepatitis C: Evalueting suitability for grug therapy . Am Fam Physician 2004 Mar 15; 69: E1429- E1438
5. Lai C-L et al. A one year trial of lamivudinefor chronic hepatitis B. N Engl J Med 1998; 339: 61-68
6. Gane EJ et al. Long term outcome of hepatitis C infection after liver transpalantion. N Engl J Med 1996; 334: 821-827
7. Hadziyannis SJ et al. for the Adefovir Dipivoxil 438 Study Group. Long-Term Therapy with Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B
N Engl J Med 2005 Jun 30; 352: 2673-2681
8. Mailliard ME et al . Suppressing Hepatitis B without Resistance — So Far, So Good. N Engl J Med 2003 Feb 27; 348: 848-850
9. Yang H-I et al. Hepatitis B e Antigen and the Risk of Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2002 Jul 18; 347:168-174
10. Liaw Y-F et al for the Cirrhosis Asian Lamivudine Multicentre Study Group . Lamivudine for Patients with Chronic Hepatitis B and Advanced Liver Disease
N Engl J Med 2004 Oct 7; 351: 1521-1531
11.Lau GKK et al for the Peginterferon Alfa-2a HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B Study Group. Peginterferon Alfa-2a, Lamivudine, and the Combination for HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 2005 Jun 30; 352: 2682-2695
12. Janssen HLA et al. for the HBV 99-01 Study Group. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial . Lancet 2005 Jan 8; 365: 123-29
13. Vandelli C et al. Lack of Evidence of Sexual Transmission of Hepatitis C among Monogamous Couples: Results of a 10-Year Prospective Follow-Up Study
Am J Gastroenterol 2004 May; 99: 855
14. Screening for Hepatitis C Virus Infection in Adults: Recommendation Statement .U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2004 March 16; 140:462-464
15. Chou R et al. Screening for Hepatitis C Virus Infection: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2004 March 16; 140:465-479
16. Brok J et al. Effects of adding ribavirin to interferon to treat chronic hepatitis C infection. A systematic review and meta-analysis of randomised trials. Arch Intern Med 2005 Oct 24; 165:2206-2212.
17. Chang T-T et al. for the BEHoLD AI463022 Study Group A Comparison of Entecavir and Lamivudine for

HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 2006 Mar 9; 354:1001-1010
18. Lai C-L et al. for the BEHoLD AI463027 Study Group Entecavir versus Lamivudine for Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. N Engl J Med 2006 Mar 9; 354:1011-1020
19. Persico M et al. Hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels: Biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years. J Viral Hepat 2006 May; 13:290-6.
20. Shiffman ML et al. Chronic hepatitis C in patients with persistently normal alanine transaminase levels. Clin Gastroenterol Hepatol 2006 May; 4:645-52
21. Shiffman ML et al for the ACCELERATE Investigators. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. N Engl J Med 2007 Jul 12; 357:124-34.