



Epatite da virus C

Dott. Giampaolo Pilleri
Direttore Dipartimento Internistico
Primario 2^a Medicina Interna
Ospedale San Michele - "G.Brotzu" fax +39 070 532 241
Via Peretti- 09100 - Cagliari- tel +39 070 539 593
e-mail:giampaolo.pilleri@tin.it

L'infezione da virus C (HCV), praticamente sconosciuta, sino a pochi decenni or sono, é oggi diffusa in tutto il mondo. Questa infezione venne definita "epatite post-trasfusionale" o epatite "non-A, non-B" e per la precisione ciò avvenne nel 1975, allorquando Feinstone dimostrò che la maggior parte delle epatiti associate alle trasfusioni, non erano dovute né al virus dell'epatite A (HAV) né al virus dell'epatite B (HBV). Ben quattordici anni dopo, grazie ad Houghton (1), venne clonato e sequenziato il genoma del virus HCV e fu possibile approntare i primi tests diagnostici, per identificare nel sangue la presenza dell'infezione, asintomatica nella maggior parte dei pazienti, seppure talvolta tale da manifestarsi in epatite acuta, da evolvere in epatite cronica e da determinare alcune manifestazioni extraepatiche.

EPIDEMIOLOGIA

I dati dell'OMS, basati su una rassegna di oltre 200 studi rappresentativi del 87% della popolazione mondiale, indicano che il 3% della popolazione globale é stato infettato dall'HCV e che nel mondo ci sono tra 170-200 milioni di portatori cronici del virus, di cui 5 milioni in Europa, 1,5 milioni in Italia e 3,9 milioni negli USA (2).

I dati relativi alla prevalenza variano enormemente da nazione a nazione (nei paesi scandinavi si stima che solo lo 0,5% della popolazione sia stata infettata mentre in Egitto oltre il 20%): negli Stati Uniti e in Australia l'infezione prevale nella popolazione tra i 30-49 anni, in Giappone e in Italia nelle persone più anziane, in Egitto praticamente in tutte le fasce di età. Tali dati portano a ipotizzare che in Egitto vi sia un rischio costante di contrarre l'infezione, che negli Stati Uniti il rischio sia stato particolarmente elevato negli ultimi 10-30 anni (sono stati colpiti soprattutto gli adolescenti) e che in Italia e Giappone l'infezione sia stata elevata negli anni passati, allorquando le condizioni igieniche erano più scadenti rispetto ad oggi.

Negli Stati Uniti, nonostante vari programmi di screening siano stati condotti con un'ottica preventiva, si verificano ogni anno tuttora circa 38.000 nuovi casi. Il principale fattore di rischio (circa il 60%), é l'uso illegale di sostanze stupefacenti e oggi si stima che il 50-80% di tossicodipendenti si infetti dopo un anno dall'inizio dello stato di dipendenza e che quasi tutti i tossicodipendenti si infettino dopo circa 8 anni (3).

TRASMISSIONE

In passato le modalità di trasmissione del virus erano rappresentate prevalentemente da trasfusioni di sangue ed emoderivati, provenienti da donatori infetti, ma oggi grazie alle possibilità dello screening sierologico dei marcatori dell'HCV nei donatori, tale rischio si è notevolmente ridotto. Oggi, nonostante le campagne di prevenzione, le modalità di trasmissione trovano ragione d'essere nell'assunzione di droghe per via parenterale con scambio di siringhe e nelle abitudini promiscue. Altri fattori di rischio sono le procedure mediche più o meno corrette (trapianto da donatori infetti, apparecchiature sanitarie contaminate, uso non sicuro di iniezioni, ...), l'agopuntura, l'attività sessuale con partner infetti, le punture accidentali con aghi o strumenti taglienti contaminati dal virus e l'infezione da madre a neonato (può avvenire mediante la trasmissione intrauterina, durante il parto e nel periodo perinatale) (4). Un fattore di rischio espositivo si ha, infine, nei carcerati e nelle popolazioni con particolari pratiche culturali (5). I fattori di rischio menzionati sono variamente rappresentati da Paese a Paese e ad esempio in Australia ed in America, l'uso di sostanze stupefacenti per via endovenosa sembra essere stato il fattore predominante per l'infezione; in Italia, Giappone ed Egitto sembra, invece che l'uso di iniezioni non sicure e l'utilizzo di strumenti e procedure di diagnosi e cura abbiano giocato un ruolo predominante (6).

INFEZIONE PRIMARIA

La diagnosi di infezione primaria è molto spesso accidentale e nel caso in cui l'infezione evolva in malattia il decorso è per lo più silente. L'evoluzione dapprima in forma cronica e successivamente in cirrosi (nei casi estremi in carcinoma epatocellulare) è piuttosto lenta e può avvenire in 20 - 40 anni.

L'HCV circola nell'ospite come un complesso di sequenze strettamente correlate e non uniformi, che allo stesso modo dell' HIV, presentano un alto numero di mutazioni, che tendono a persistere nell'ospite e rendono più complessi e difficili i traguardi terapeutici. Il virus dell'epatite C (HCV) è un virus RNA (ribonucleico acido) che è possibile rinvenire nel siero da 7 a 21 giorni dopo l'esposizione mentre gli anticorpi specifici si possono rintracciare dopo 20 -150 giorni. L'aumento delle transaminasi è documentabile dopo circa 40 giorni, mentre gli incrementi degli enzimi si verificano anche dopo due settimane dall'esposizione.

FORMA ACUTA

Nella forma acuta l'ittero è presente nel 20% dei casi circa ed è spesso associato a mialgie, moderati rialzi termici, astenia, nausea, vomito, dolenzia al quadrante superiore destro dell'addome. Questo corteo sintomatologico, non sempre è presente e, nel caso in cui lo sia, si manifesta, più o meno completo, dalla 2a alla 12a dopo l'esposizione, con una durata che varia da 2 a 12 settimane. Il titolo virale non sempre è rilevabile e può presentare ampie variazioni. In un certo numero di casi, con un quadro clinico conclamato di epatite acuta il virus viene eliminato (7).

In sintesi si ritiene che solo una piccola parte di soggetti infettati (circa il 15- 20%) guarisca e che circa l'80-85% vada, invece, incontro ad una infezione persistente e cronica (il 30% presenta una epatite cronica stabile, il 40% una progressione della malattia variabile ed il 30% , infine, una progressione grave in cirrosi e/o epatocarcinoma). I fattori responsabili della persistenza dell'infezione così come quelli che conducono all'eliminazione spontanea, sono tuttora oscuri. E' auspicabile che vengano presto comprese le interazioni ospite virus in quanto la loro comprensione potrebbe far luce sulle cause della persistenza

dell'infezione e permettere di intervenire tempestivamente e precocemente con provvedimenti terapeutici adeguati.

La diagnosi di epatite acuta HCV non é , quindi, facile. Utilizzando la metodica ELISA o l'EIA-3, occorre tener presente che il "periodo finestra" fra l'infezione e la sierconversione (comparsa degli anticorpi) é di almeno 6-8 settimane. Nei casi in cui vi sia un forte sospetto clinico, come ad esempio una storia di uso recente di sostanze tossiche per via parenterale oppure un aumento marcato delle aminotransferasi senza che sia stata documentata la presenza di anticorpi verso l'HCV (anti-HCV), può essere utilizzato il test qualitativo HCV-RNA sensibile dal 10° al 14° giorno dopo l'infezione (8).

Per quanto riguarda gli aspetti terapeutici sono volti ad una riduzione della persistenza virale. In questi ultimi anni sono stati effettuati diversi trials (controllati e non controllati), basati sull'utilizzo dell'interferone, le cui conclusioni sono state in gran parte criticate per motivi metodologici (basso numero della casistica considerata, scarsità dei dati, criteri d'inclusione, mancata indicazione del tipo di interferone usato, mancanza di carica virale, assenza del genotipo (9,10,11,12).

Gli studi di svolti (13) hanno, messo in evidenza che un ciclo di breve durata con interferone, seppur a basse dosi, é significativamente migliore, nel prevenire la cronicità, rispetto alla astensione dalla terapia.

Pur considerando l'enorme quantità di studi, rimangono ancora aperti numerosi interrogativi rappresentati dalla dose ottimale da utilizzare, dalla durata temporale terapeutica, dal momento in cui intraprendere la terapia, dalla mancanza di predittori della risposta terapeutica. Alcuni di questi interrogativi stanno trovando risposta grazie agli studi tuttora in corso basati sulla terapia combinata interferone standard con ribavirina o sull'uso dell'attuale interferone pegylato associato alla ribavirina .

FORMA CRONICA

Le osservazioni cliniche e gli studi sinora svolti inducono ad affermare che mentre alcuni pazienti con infezione cronica da HCV hanno sintomi molto modesti fino ad arrivare alle complicanze tardive della malattia senza segni clinici apparenti, ben l'80 -85% degli individui infettati con l'HCV presentano un livello di viremia persistente, che molto probabilmente verrà mantenuta per tutta la vita. L'infezione cronica solitamente viene svelata occasionalmente in corso di esami di laboratorio e si manifesta in genere con un lieve o modesto incremento degli enzimi. Non desta quindi meraviglia che un paziente si presenti all'osservazione del clinico con un quadro conclamato di cirrosi epatica o con un epatocarcinoma.

La diagnosi di infezione cronica non é facile ed é affidata ad una corretta valutazione clinica, a parametri bioumorali e ad una approfondita valutazione istologica, che costituisce l'elemento fondamentale per la definizione del quadro di attività e dello stadio evolutivo. I pazienti con aminotransferasi elevate hanno più probabilità di quelli con enzimi normali o quasi normali di avere una epatite cronica documentabile istologicamente, ma la normalità degli enzimi non esclude l'attività necroinfiammatoria a livello epatico.

Il parametro essenziale, per definire lo stadio e la conseguente evolutività della malattia, é rappresentato dalla quantità di fibrosi e pertanto solo la biopsia e il successivo esame istologico permettono una stadiazione della malattia. Altri parametri che possono permettere un orientamento prognostico sono il valore delle piastrine ed il livello delle gammaglobuline.

I test virologici sono poco utilizzabili in quanto né i livelli di viremia, né il genotipo virale hanno dimostrato convincenti correlazioni con l'evoluzione.

La valutazione prognostica si basa soprattutto sulla biopsia epatica ma occorre considerare le possibili controindicazioni per tale esame, le eventuali complicanze (14) nonché l'utilità di definire il grado e lo stadio della malattia al fine di un corretto giudizio nella gestione clinica del paziente (15,16,17).

In sintesi l'epatite cronica HCV, così come la forma acuta, presenta un'insorgenza silente ed una lenta evoluzione (20-40 anni) verso la cirrosi.

Per quanto riguarda gli aspetti terapeutici in questi ultimi dieci anni si sono verificati notevoli progressi. Dapprima l'interferone, successivamente schemi più aggressivi quali l'associazione interferone-ribavirina, hanno rafforzato la possibilità di una risposta durevole al trattamento. Oggi la durata della terapia viene programmata e stabilita in seguito alla determinazione del genotipo virale e alla quantità di HCV RNA circolante.

L'interferone è stato il primo farmaco ad essere biologicamente attivo nei confronti dell'HCV e rimane l'unica monoterapia approvata nel caso di epatite cronica C, nonostante si abbia una "risposta sostenuta" (SR) solo nel 15-20% dei casi.

Comunque l'associazione interferone-ribavirina è preferibile perché sembra condurre all'eradicazione del virus e alla remissione della malattia nel 40-50% dei casi. Questo tipo di trattamento, è costoso, dura in genere 24 o 48 settimane ed espone a frequenti effetti collaterali.

L'interferone è spesso causa di mialgie, febbre, nausea, leucopenia, sviluppo o esacerbazione di uno stato depressivo mentre la ribavirina di anemia emolitica e potenzialità teratogene in genere.

Prima di stabilire una eventuale terapia il medico deve, pertanto, informare il paziente del rischio degli effetti collaterali a cui può essere esposto, consigliando in alcuni casi una valutazione psichiatrica prima o nel corso del trattamento anche perché sembra che circa il 10% dei soggetti che va incontro a depressione, abbia una storia di assunzione di farmaci antidepressivi precedente la terapia con interferone mentre circa il 10-30% sviluppi uno stato depressivo in corso di terapia (18).

Un problema di non facile soluzione è rappresentato dai casi che presentano "breakthrough" (ricomparsa dell'HCV-RNA durante la terapia e aumento delle aminotransferasi) e dai "non responders", (si ha la comparsa dell'HCV-RNA durante il trattamento, alla fine del trattamento o durante i controlli). Sino ad un recente passato i "non responders" venivano definiti tali quando alla fine del trattamento le aminotransferasi non si normalizzavano mentre oggi quando l'HCV RNA nel siero è superiore a 100 copie/ml (si stima che in un prossimo futuro il limite sia di 50 copie/ml).

Sono in corso di studio terapie alternative per i soggetti "non responders", ma sinora non si sono ottenuti risultati concreti.

SINTESI CONCLUSIVA

Se è vero che la ricerca è in grado di sviluppare farmaci antivirali altamente efficaci, è altrettanto vero che i virus sono in grado di organizzare sofisticate strategie per eludere la loro azione. È auspicabile che lo sviluppo di nuovi farmaci che inibiscono la replicazione virale e il mantenimento di schemi terapeutici che prevengono efficacemente le recidive, conduca ad un progressivo aumento della percentuale delle risposte, in particolare in quei gruppi di pazienti con prognosi terapeutica non buona.

Le opzioni terapeutiche future saranno, con molta probabilità, basate sull'inibizione specifica del virus, interferendo in diversi momenti sulle cellule dell'ospite e sulla risposta immunologica all'infezione.

Strategie alternative saranno probabilmente volte ad aumentare la risposta immuno-cellulare specifica del virus, ad inibire la risposta infiammatoria dell'ospite a bloccare la via patogenetica della fibrosi (19). La prevenzione, così come per la maggior parte delle malattie, è la strategia migliore. Fortunatamente la trasmissione dovuta a pratiche mediche è stata fortemente ridotta grazie allo screening del sangue e dei derivati mentre la trasmissione tra i tossicodipendenti è ancora molto frequente.

Un vaccino efficace non è una prospettiva immediata per un virus che geneticamente si modifica, ma è una possibilità realistica, grazie agli studi tuttora in corso.

BIBLIOGRAFIA

Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al.: Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 224: 359-362;

Alter MJ.: Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26,3 (suppl.1): 62S-65S;

Bell J, Batey RG, Farrell GC, Crewe EB, Cunningham A, Byth K.: Hepatitis C virus in intravenous drug users. *Med J Aust* 1990;153: 274-276;

Yeng LTF, King SM, Roberts EA.: Mother-to-Infant Transmission hepatitis C . *Hepatology*; 34: 223-229;

Bukh J. Update on viral hepatitis: The hepatitis C virus -AASLD- Dallas,Texas, 2000;

Wasley A, Alter MJ.: Epidemiology of Hepatitis C: Geographic Differences and Temporal Trends. *Sem.Liv.Dis.* 2000; 20: 1-16;

Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Kohn S, Thomas DL.: Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology* 1999; 29: 908-914;

Carithers R L, Marquardt A, Gretch D R.: Diagnostic testing for hepatitis C. *Sem Liv Dis* 2000; 20, 2:159-171;

Tassopoulos NC, Koutelou MG, Papatheodoridis G.: Recombinant human interferon alfa-2b treatment for acute non-A, non-B hepatitis. *Gut*; 34: S130-S132;

Viladomiu L. Genesca J, Esteban JI, et al.: Interferon-alfa in acute post-transfusion hepatitis C: a randomized , controlled trial. *Hepatology* 1992;15: 767-769;

Lampertico P, Rumi MG, Romeo R, Craxì A et al.: A multicenter randomized controlled trial of recombinant Interferon alfa-2b in patients white acute transfusion-associated Hepatitis C. *Hepatology* 1994;19: 19-22;

Santantonio T.: Treatment of chronic hepatitis C: Today's knowledge and new frontiers - Taormina 2-3 Marzo, 2001;

Quin JW. Interferon therapy for acute hepatitis C viral infection - a review by meta-analysis. *Aust N Z J Med* 1997; 27: 611-617;

Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, et al.: Complications following percutaneous liver biopsy: A multicenter retrospective study on 68.276 biopsies. *J Hepatol* 1986; 2: 165-173;

Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Scheuer PJ.: Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994; 19: 1513-1520;

Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F et al.: Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J. Hepatol* 1995; 22: 696-699;

Saadeh S, Cammel G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K.: The role of Liver Biopsy in chronic hepatitis C. Hepatology 2001; 33:196-200;

McHutchison JG.: Therapy of chronic hepatitis C standard treatment of the standard patient. 50th AASLD. Oct.28, 2000 Dallas-Texas;

Davis GL: Update on viral Hepatitis: Therapies for hepatitis C, AASLD- Dallas, 2000.

www.averefegato.it