



STORIA NATURALE DELL'INFEZIONE DA HCV: DALL'EPATITE CRONICA, ALLA CIRROSI, AL CARCINOMA EPATOCELLULARE

Professor Mario Rizzetto Divisione di Gastroenterologia Ospedale Molinette, Torino

Introduzione

Più di 170 milioni di persone nel mondo sono cronicamente infettati dal virus C dell'epatite (HCV), il quale è responsabile di oltre 100.000 casi di epatocarcinoma (HCC) all'anno e di un numero simile di emorragie digestive ed episodi di scompenso ascitico. Nel 2001 le malattie croniche di fegato hanno provocato 1,4 milioni di morti, di cui 796.000 per cirrosi e 616.000 per HCC. Almeno il 20% di queste morti (più di 280.000 decessi) sono attribuibili all'infezione da HCV. L'infezione cronica da HCV rappresenta la causa principale di trapianto del fegato in Europa e Stati Uniti ed il numero di morti da HCC indotto dall'HCV è in aumento nei diversi paesi. Secondo dati recenti, il tasso di ospedalizzazione per infezione cronica da HCV sarebbe aumentato di circa 4 volte negli ultimi 3 anni, sia in Europa che negli Stati Uniti. L'introduzione di test diagnostici con elevata sensibilità e specificità e l'adozione di misure di profilassi nei gruppi a maggior rischio ha portato ad una riduzione progressiva dell'incidenza di nuovi casi di infezione da HCV. La terapia disponibile permette di eradicare l'infezione nel 50% dei casi e di rallentare l'evoluzione verso la cirrosi nei rimanenti.

Storia naturale

Infezione

La storia naturale dell'infezione cronica da HCV presenta due aspetti contrastanti: da un lato gli studi prospettici hanno evidenziato come la malattia sia di per sé benigna, in grado di evolvere verso le forme avanzate solo in una bassa percentuale di casi; dall'altra parte gli studi di prevalenza identificano nell'infezione cronica da HCV la principale causa di cirrosi e delle sue complicanze, di trapianto di fegato e di mortalità per epatopatia.

La storia naturale dell'infezione da HCV è strettamente correlata con la strategia del virus di persistere nell'individuo infettato, non soltanto a livello epatico ma anche in sistemi extracellulari extraepatici. A differenza di quanto accade per il virus dell'epatite B (HBV), per il quale la persistenza dell'infezione è garantita dall'integrazione del genoma virale in quello della cellula ospite, per l'HCV la persistenza è in gran parte dipendente dalla sua abilità di mutare assetto antigenico e sfuggire così all'attacco immune dell'ospite infettato che mira ad eliminarlo. Le regioni genomiche più capaci di mutare sono quelle che codificano le proteine dell'envelope, in particolare il segmento ipervariabile HVR1 della regione E2/NS1, verso cui sono diretti anticorpi dell'ospite che neutralizzano sì gli epitopi del mantello virale da cui sono stati suscitati ma il cui potere neutralizzante è rapidamente vanificato dalla capacità del virus di mutare la struttura antigenica dell'envelope. Tali mutazioni sono responsabili, nel corso dell'infezione, di un'eterogenea e multiforme progenie di mutanti virali tra loro geneticamente distinti solo per minime variazioni genetiche (natura *quasispecie* del virus) ma capaci di sfuggire al controllo immunologico. Paradossalmente la produzione di anticorpi neutralizzanti, mirata alla clearance del virus, agisce invece da stimolo mutazionale sulla popolazione virale permettendo l'emergere di ceppi antigenicamente diversi da quello iniziale che elidono l'attacco immunologico dell'ospite. Ciò spiega almeno in parte l'elevato tasso di cronicizzazione dell'infezione, con

percentuali che possono sfiorare anche l'80% dei soggetti infettati, nonostante la presenza di elevati titoli di anticorpi che di volta in volta si rinnovano contro i diversi epitopi del virus.

Profili di evoluzione della malattia epatica

L'infezione post-trasfusionale, per la quale è possibile definire con precisione il momento del contagio con HCV, ha permesso di stabilire la storia naturale dell'epatite C. Il quadro clinico è a lungo asintomatico e pertanto solo l'accurato follow-up biochimico e sierologico del paziente può consentire di rivelare la malattia. Nonostante la progressione iniziale asintomatica, l'infezione da virus dell'epatite C causa non solo uno spettro di patologie epatiche con diverso andamento e severità, ma anche un numero di manifestazioni extraepatiche principalmente correlate alla stimolazione cronica del sistema immunitario e ad una risposta autoimmunitaria virus indotta (Figura 1).

Non vi sono tuttora dati completi sulla prevalenza della malattia epatica e della sua evolutività. L'infezione cronica da HCV interessa approssimativamente il 3% circa della popolazione. In Italia la prevalenza dei portatori cronici di HCV è dello 0.6-2.5% al nord e del 2-20% al sud. Molte variabili, in parte indipendenti ma spesso sinergiche e correlate all'infezione, possono influenzare la tendenza dell'epatite C a seguire un decorso clinico progressivo o non progressivo. Tra questi, i fattori più noti sono l'età al momento dell'infezione, il tipo di inoculo e la carica virale infettante, la coesistenza di concause epatolesive come l'alcool, farmaci, dismetabolismo con steatosi epatica, coinfezioni con altri virus epatitici, alterazione dello stato immunitario o coinfezione da HIV, fattori genetici e razziali (Figura 2). Un'età più avanzata al momento dell'infezione e secondo alcuni autori anche al momento della diagnosi, è risultata associata ad una malattia istologicamente più severa a decorso clinico più rapido. Anche l'infezione contratta dopo trasfusione ed il sovraccarico di ferro si associano a più rapida progressione di malattia, verosimilmente per la maggiore carica virale originariamente introdotta nell'organismo e per il concomitante effetto epatotossico dell'accumulo marziale nell'epatocita. Diversi studi hanno riportato una maggiore progressione dell'epatopatia nei maschi, ma questo dato

non è stato sempre confermato. Sebbene recentemente sia stata rilevata una correlazione tra l'espressione di alcuni alleli dell'MHC di classe II e diversi pattern di evoluzione dell'epatite C, il ruolo di fattori genetici nel determinare la guarigione, la cronicizzazione e la severità dell'epatite C non appare predominante e necessita di ulteriori conferme.

Parimenti controverso è il ruolo del genotipo e della carica virale; non esistono infatti dati convincenti riguardo l'esistenza di ceppi virali maggiormente virulenti. Al contrario vi è una solida evidenza che il consumo di alcol >50 g al giorno e la co-infezione con HBV ed HIV con linfociti CD4 <200/mL accelerano il decorso clinico aggressivo. La co-infezione con HBV aumenta significativamente il rischio di sviluppo dell'HCC.

L'incertezza riguardo il decorso naturale dell'epatite C nel lungo termine è giustificata da diverse ragioni:

- l'infezione primaria da HCV è spesso asintomatica e può rimanere misconosciuta in molti pazienti, ciò impedisce di definire con precisione la data di insorgenza;
- la fase cronica può rimanere asintomatica per diverse decadi e la progressione, quando si verifica, è rilevabile solo istologicamente (**Figura 3**);
- negli studi prospettici il follow-up è probabilmente ancora troppo limitato (in media di 5-15 anni) e riguarda pazienti con diverso stadio di malattia epatica;
- la progressione della malattia influenzabile da molte variabili e cofattori.

Infezione subclinica seguita da immunità protettiva T cellulare

Dati recenti indicano che infezioni autolimitantesi e clinicamente silenti, possono verificarsi in individui ripetutamente esposti a inoculi con bassa carica virale. Questi soggetti possono sviluppare una risposta protettiva, costituita principalmente da linfociti CD-8, verso le proteine strutturali e non strutturali dell'HCV, in assenza di anticorpi anti-HCV rilevabili nel siero. Questo profilo è stato descritto nei coniugi e nei familiari dei pazienti con infezione cronica da HCV o in soggetti sieronegativi esposti ad altri fattori di rischio ad esempio nel personale di laboratorio. Scognamiglio et al (J Immunol 1999; 162:6681-6689) hanno recentemente descritto una risposta da parte dei linfociti T citotossici (CTL) diretta contro multipli epitopi del virus C, nel 25% dei familiari sani cronicamente esposti al virus, suggerendo che esposizioni successive al virus possono conferire una memoria immunologica protettiva mantenuta da un livello di stimolazione basso ma persistente, indotto da infezioni inapparenti.

Evoluzione a breve termine dopo l'epatite acuta

L'epatite acuta sintomatica è un evento poco frequente: meno del 10 % delle epatiti acute è legato all'HCV, ed eccezionali sono le forme ad evoluzione fulminante in assenza di cofattori o coinfezione con altri virus epatotropi. In Italia l'incidenza dell'epatite acuta C si è ridotta da 5/100000 nel 1985 a 1/100000 nel 1996. Nella maggior parte dei casi l'infezione acuta da HCV ha decorso subclinico ed evolve, in una percentuale di casi che va dal 70-80%, in un'epatite cronica con transaminasi persistentemente alterate o fluttuanti, con prolungati periodi di normalità enzimatica nei primi anni di cronicità. Tuttavia fino ad un terzo dei portatori cronici di HCV con transaminasi normali presenta segni istologici di epatite cronica potenzialmente evolutiva, ed un decimo presenta significativa attività necroinfiammatoria e/o fibrosi epatica.

L'epatite acuta C non più acquisita per trasfusione ma mediante trasmissione parenterale inapparente, quindi a bassa carica viremica, nella stragrande maggioranza dei casi è

asintomatica. Un decorso severo è stato osservato in piccoli sottogruppi di pazienti e in limitate aree geografiche fuori Europa e Stati Uniti. L'epatite acuta cronicizza nel 49-91% dei casi, con un tasso mediano di transizione del 67% quando viene utilizzato per definirne l'andamento il profilo dell'ALT. Sfortunatamente il monitoraggio dell'ALT non fornisce una stima accurata della guarigione dall'infezione (Figura 4), la quale richiede un dosaggio sequenziale dell'HCV-RNA nel siero. Pochi studi hanno utilizzato rigorosi criteri virologici per definire l'andamento dell'infezione acuta da HCV. In uno studio prospettico italiano (Tremolada, J Hepatol 1992; 16:273-281) su 117 pazienti con epatite post-trasfusionale, l'eradicazione dell'HCV-RNA è stata osservata nel 15%, mentre il 12% dei pazienti, pur normalizzando le transaminasi, continuava ad essere viremici e il 73% progrediva verso l'epatite cronica con transaminasi aumentate, fluttuanti o normali e viremia persistente (Figura 5). In un altro studio di 45 pazienti con epatite C acquisita in comunità (in Alberti A. J Hepatol 1999; 31:17-24), risoluzione biochimica e virologica è stata osservata nel 29% dei casi, mentre l'11% rimaneva portatore cronico con transaminasi normali e il 60% progrediva verso un'epatite cronica con segni biochimici e virologici di attività. Gerlach et al (J Hepatol 1999; 30:120) hanno riportato clearance dell'HCV-RNA con risoluzione della malattia in 20 su 38 pazienti affetti da epatite acuta sintomatica (53%). Questi dati suggeriscono da una parte che la completa guarigione dell'epatite acuta C non è così rara come si pensava in passato (Figura 6), dall'altra che il tasso di cronicizzazione dipende da numerosi fattori quali la fonte, il tipo di inoculo e la carica virale e dalle caratteristiche dell'ospite, come età al momento del contagio, immunocompetenza e profilo genetico. Il genotipo virale pare ora giocare un ruolo clinico e biologico meno importante di quanto presupposto anni fa.

Evoluzione a lungo termine dopo l'epatite acuta

Sono stati effettuati numerosi studi per valutare l'evoluzione clinica ed istologica a lungo termine dell'epatite acuta C in gruppi di pazienti in cui era ben definito il momento

dell'infezione primaria. In uno dei più estesi, Seef et al (N Engl J Med 1992; 327:1906-1911) hanno seguito per 12 anni un elevato numero di pazienti con epatite C post-trasfusionale tra il 1968 e il 1980. Questo studio includeva un gruppo di controllo rappresentato da pazienti trasfusi senza epatite C, per confrontare i tassi di morbilità e mortalità.. Nell'aggiornamento più recente (Hepatology 1998; 28:407A), dopo 20 anni di infezione il 26% dei casi era guarito mentre il 40% presentava un'epatite cronica e il 15% una cirrosi epatica. Il tasso di mortalità è risultato del 4% nel gruppo dei pazienti epatopatici e di 1.7% nel gruppo di controllo (p=0.009).

In un lavoro analogo, Tremolada et al (J Hepatol 1992; 16:273-281) hanno seguito 117 pazienti affetti da epatite C post-trasfusionale per una media di 14.2 + 4.8 anni dopo l'insorgenza acuta. Il 12% di questi casi presentava una guarigione completa (il 9% entro 6 mesi ed il 3% entro 1-4 anni). Il 15% diventava portatore cronico con transaminasi sempre nella norma durante l'intero periodo di follow-up. I restanti 85 pazienti (73%) svilupparono un'epatite cronica con alterati livelli di ALT, 27 di essi una cirrosi epatica (scompensata in 12 pazienti), 4 svilupparono HCC e 6 morirono per cause correlate all'epatopatia. Pertanto i tassi di progressione furono del 23% per la cirrosi, il 10% per lo scompenso epatico, il 3.4% per lo sviluppo dell'HCC; il tasso di mortalità per cause correlate all'epatopatia è stato di 5.1% mentre la mortalità complessiva per cause epatologiche e non, è stata del 35%. Quando furono considerati solo i pazienti con epatite cronica, i tassi di progressione furono del 32% per la cirrosi, il 14% per lo scompenso, il 5% per l'HCC e il 7% per le morti correlate all'epatopatia. Quando furono considerati solo i cirrotici, il 44% presentava scompenso epatico, 15% HCC e il 22% era deceduto di insufficienza epatica in media dopo 50 mesi dalla diagnosi di cirrosi. La probabilità di sviluppare la cirrosi era del 20% entro la prima decade e soltanto del 27% dopo 20 anni.

Pagliari et al (It J Gastroenterol Hepatol 1999; 31:28-44) hanno riassunto i risultati di 5 studi comprendenti 895 pazienti, nei quali è stata riportata l'evoluzione a lungo termine dell'epatite acuta C post-trasfusionale (follow-up variabile tra 6-20 anni). La

cronicizzazione, valutata principalmente in base ai valori delle ALT, si verificava nel 71% dei casi (range 49-77%), l'evoluzione alla cirrosi nel 23% (range 10-50%) e l'HCC nell'1%. Decessi correlati all'epatopatia furono osservati nel 3.2% (range 1.4-6%). Molti di questi studi sono tuttavia criticabili per lacune metodologiche. Solo alcuni sottogruppi di pazienti sono seguiti con biopsie epatiche sequenziali, cosicché negli studi che hanno utilizzato solamente criteri biochimici è possibile che vi sia stata una sovrastima della progressione della malattia. Similmente eventuali cofattori non sono stati sempre indagati; quando riportati, è risultato chiaro che l'età al momento dell'infezione da HCV ed il consumo di alcool prima o dopo l'infezione, avevano un'influenza ben definita sulla progressione di malattia.

Evoluzione nei pazienti con riscontro alla diagnosi di epatite cronica

Molti casi di epatite C sono identificati solo durante la fase cronica dell'infezione. In assenza di evidenti segni di epatopatia avanzata, è opportuno distinguere i portatori cronici di HCV in due categorie: quelli con transaminasi persistentemente normali e pazienti con ipertransaminasemia e viremia persistente o intermittente. Studi prospettici indicano che nel 60-90% dei pazienti l'infezione causa malattia accompagnata da transaminasi alterate, mentre nel 10-40% l'infezione è stabile con normali livelli di ALT. La progressione verso la cirrosi si verifica nel 2-40% dei pazienti con transaminasi alte, monitorizzate per 10-20 anni e sembra essere correlata soprattutto con l'età di infezione (Figura 7). Pur senza arrivare alla cirrosi, nelle prime due decadi di decorso dell'epatite cronica C v'è spesso un aumento significativo della fibrosi epatica, foriera di evoluzione alla cirrosi negli anni successivi.

I portatori cronici con transaminasi persistentemente normali non devono essere considerati portatori sani del virus "a priori" in quanto a livello istologico possono presentare segni di infiammazione cronica e fibrosi, anche se la malattia epatica sembra restare stabile nel tempo senza significativa evoluzione istologica, almeno fintanto che le

transaminasi rimangono normali. L'indicazione attuale è quella di non trattare questa categoria di pazienti, ma di monitorizzare le transaminasi per cogliere eventuali riattivazioni della malattia, che possono manifestarsi anche dopo molti anni di remissione bioumorale.

Nei pazienti HCV positivi con ipertransaminasemia (**Figura 8**), la biopsia epatica costituisce un elemento valido per la prognosi e l'indicazione alla terapia. L'accertamento del grado di fibrosi fornisce importanti informazioni sulla velocità di progressione della malattia nei pazienti in cui è presumibile la durata dell'infezione, ed inoltre tutte le linee guida sviluppate negli ultimi anni, attribuiscono alla valutazione del grado istologico di attività e di fibrosi un valore prioritario nell'indicazione al trattamento (EASL 1999, NIH 2002).

Analizzando una larga serie di pazienti in cui era presumibile la data dell'infezione e nei quali la progressione media annuale della fibrosi era definibile in base alla biopsia epatica, Poynard (Lancet 1997; 349:825-832) ha sviluppato un modello che suggerisce un ampio spettro di pattern di progressione: a) progressione rapida: il tempo che intercorre tra l'infezione e lo sviluppo della cirrosi è < 20 anni; b) progressione intermedia: sviluppo della cirrosi in 20-50 anni; c) progressione lenta : > 50 anni; d) non progressione.

Numerosi studi hanno riportato i tassi di progressione della fibrosi nel fegato di pazienti affetti da epatite cronica C. Chemello (J Hepatol 1999; 31:17-24) ha analizzato la progressione della fibrosi in 110 pazienti non trattati, seguiti per 5-10 anni con biopsie sequenziali. Trentuno pazienti (28%) non mostravano progressione, mentre 79 (72%) presentavano una progressione istologica. La progressione non era correlata con il genotipo dell'HCV ed il livello di viremia, ma con i valori medi di ALT durante il follow-up e con il grado di attività istologica alla prima biopsia epatica.

Pagliaro e collaboratori (It J Gastroenterol Hepatol 1999; 31:28-44) hanno revisionato 13 studi comprendenti 1470 pazienti con una diagnosi istologica iniziale ben definita e follow-up medio di 7.8 anni (range 4-12 anni). La cirrosi si è sviluppata nel 27.6% dei casi (range

10-50%) ed il 5.1% dei pazienti è deceduto per epatopatia (range 0-11.7%). Questi studi hanno riportato remissione biochimica spontanea sostenuta nell'8% dei pazienti. In effetti la clearance spontanea sostenuta dell'HCV-RNA è rara nell'epatite cronica C, indipendentemente dal decorso clinico, ed è stata osservata principalmente nei pazienti con epatocarcinoma o negli stadi finali delle epatopatie.

Evoluzione nei pazienti con cirrosi compensata

Diversi studi hanno valutato l'andamento delle cirrosi compensate HCV positive (**Tabella 1**). Lo studio EUROHEP (Gastroenterology 1997; 1112:463-472) valutò una coorte di 384 pazienti seguiti per un periodo medio di 5 anni. Il rischio di scompenso a 5 anni era del 18%, 7% per lo sviluppo di HCC e 9% per le morti correlate allo scompenso epatico (21% a 10 anni). In uno studio francese (Serfaty L, Hepatology 1998; 27:1435-1440), 103 pazienti furono seguiti per un periodo medio di 40 mesi. A 4 anni il rischio di scompenso era del 20%, 11.5% per lo sviluppo di HCC e 16% per decessi correlati all'epatopatia. I fattori che hanno influenzato l'andamento della cirrosi sono stati l'età del paziente, lo stadio della cirrosi al momento dell'arruolamento e la terapia con interferone. Furono esclusi da questi studi i pazienti con elevata assunzione di alcool, infezione con HBV o HIV e disordini metabolici; in tal modo è stato selezionato un sottogruppo di pazienti con ridotto rischio di progressione della malattia. Questo e il fatto che la diagnosi di cirrosi era documentata solo istologicamente indipendentemente dagli aspetti clinico-laboratoristici, può spiegare la bassa percentuale di progressione rispetto ad altre casistiche.

I parametri bioumorali di progressione dell'epatite cronica C in cirrosi prima compensata e poi scompensata sono sintetizzati nella **figura 9**.

Infezione cronica da HCV ed epatocarcinoma

L'epatocarcinoma (HCC) è il più frequente dei tumori epatici primitivi ed è al quarto posto tra le neoplasie più comuni nel mondo. L'incidenza è variabile da area ad area, forse

per la diversa frequenza di infezioni da virus dell'epatite e per il diverso grado di esposizione ai diversi carcinogeni. Nell'ultimo ventennio si è verificato un significativo aumento dei tassi di mortalità per HCC sia in aree ad elevata incidenza che in aree con incidenza intermedia o bassa; la principale causa dell'aumento di tale incidenza è rappresentata proprio dall'incremento dei casi di infezione da HCV. L'infezione cronica da HCV raddoppia il rischio di sviluppo del tumore nei pazienti cirrotici. La storia clinica dei pazienti che hanno contratto l'infezione C databile a trasfusione di sangue, ha consentito di quantificare in 10 anni l'intervallo medio di tempo intercorso tra il contagio e la diagnosi di epatite cronica attiva anti-HCV positiva, in 21.2 anni l'intervallo medio per la cirrosi epatica e in 29 anni per lo sviluppo dell'HCC.

La cirrosi epatica di per sé rappresenta il più importante fattore di rischio per lo sviluppo dell'HCC, agendo come cofattore accelerante il processo innescato da un carcinogeno primario (ad esempio l'HCV), in virtù dell'aumentata rigenerazione epatocitaria, oppure essere essa stessa una condizione precancerosa che determina progressione ad iperplasia-neoplasia anche in assenza di altri fattori. Nei cirrotici il rischio di sviluppo dell'HCC è più elevato nei pazienti con markers istologici di aumentata o alterata proliferazione cellulare come la presenza di displasia epatocitaria o una irregolare rigenerazione periportale, e nei pazienti con markers sierologici indiretti di rigenerazione e differenziazione cellulare come livelli fluttuanti o persistentemente elevati di alfa-fetoproteina. Importanti fattori di rischio indipendenti sono rappresentati dall'età più avanzata dei pazienti e dal sesso maschile. Uno studio prospettico (Benvegnù L, et al. Cancer 1994; 74:2442-2448) ha dimostrato una maggiore incidenza della neoplasia nei pazienti con infezione HBV-HCV rispetto ai pazienti infettati da un singolo virus (27% versus il 15% dei pazienti HBsAg positivi e il 10% con HCV). Il rischio è più elevato inoltre nei pazienti HCV positivi con importante assunzione di alcool rispetto ai non bevitori e nei pazienti non responders alla terapia con interferone rispetto ai pazienti che dopo la terapia

hanno ottenuto una risposta sostenuta. Nessuna correlazione è stata invece osservata con il genotipo virale.

Le basi molecolari del processo di carcinogenesi nei pazienti HCV positivi sono poco conosciute. La forte associazione tra HCV ed HCC non è spiegabile come per l'HBV, in termini di integrazione nel genoma dell'ospite del materiale genetico virale. L'HCV potrebbe invece giocare un ruolo indiretto nell'eziopatogenesi dell'HCC, ad esempio in pazienti con infezione occulta da HBV o in pazienti cirrotici alcolisti, determinando un effetto aggiuntivo sui processi necrotici e proliferativi. A differenza dell'HBV che sembra in grado di trasformare gli epatociti anche in assenza di infiammazione cronica e cirrosi, la flogosi cronica, la morte cellulare e la proliferazione, come conseguenza di uno stress ossidativo con conseguente up- o down-regulation di alcuni fattori di crescita e citochine, sembra giocare un ruolo importante nello sviluppo dell'HCC nei pazienti HCV positivi. In questi pazienti alcune alterazioni genetiche possono predisporre al ciclo di morte-rigenerazione-trasformazione cellulare. Le alterazioni più comunemente osservate sono rappresentate dalla traslocazione G → T a livello del codone 249 del gene p53 (15-50%), mutazione della B-catenina (20-40%), la metilazione del promoter p16^{INK4a} (~ 70%), la metilazione del promoter della E-caderina (~ 70%), ridotta espressione della p27 (~ 50%) ed altre.

Recenti studi hanno infine dimostrato l'effetto trans-regolatore sulle funzioni cellulari delle proteine del core dell'HCV, la cui espressione sarebbe in grado di trasformare fibroblasti embrionali di ratto ed inibire in vitro l'apoptosi cellulare. La localizzazione nucleare delle proteine del core è stata ampiamente dimostrata e correlata all'abrogazione dell'apoptosi e ad un effetto promuovente la crescita cellulare attraverso la down-regulation della p53, sicchè le funzioni di soppressione delle cellule tumorali risultano indebolite.

Numerosi studi che hanno valutato la storia naturale della cirrosi compensata hanno dimostrato che l'HCC rappresenta la complicanza ad incidenza annua maggiore. Nello studio di Benvegnù et al (Gut 2004; 53:744-749) che ha seguito per 10 anni 312 pazienti

affetti da cirrosi inizialmente compensata, l'HCC presenta un tasso annuale di incidenza superiore a quello dell'ascite, dell'emorragia da varici e dell'encefalopatia. Sempre nella stessa casistica l'HCC è la complicanza che si è sviluppata prima e rappresenta una importante causa di morte nei primi dieci anni dopo la diagnosi della cirrosi.

25/05/2004

Fig 1. Evoluzione clinica dell'infezione da HCV

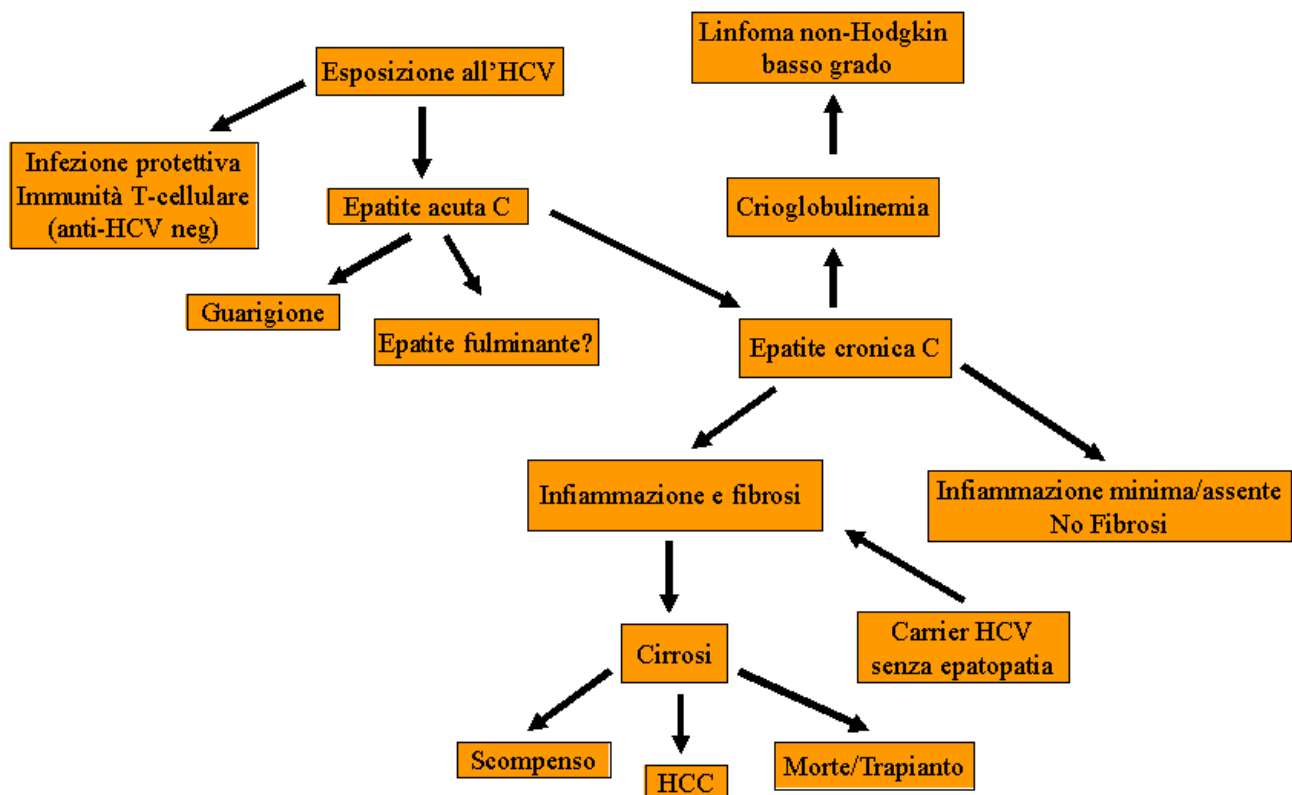
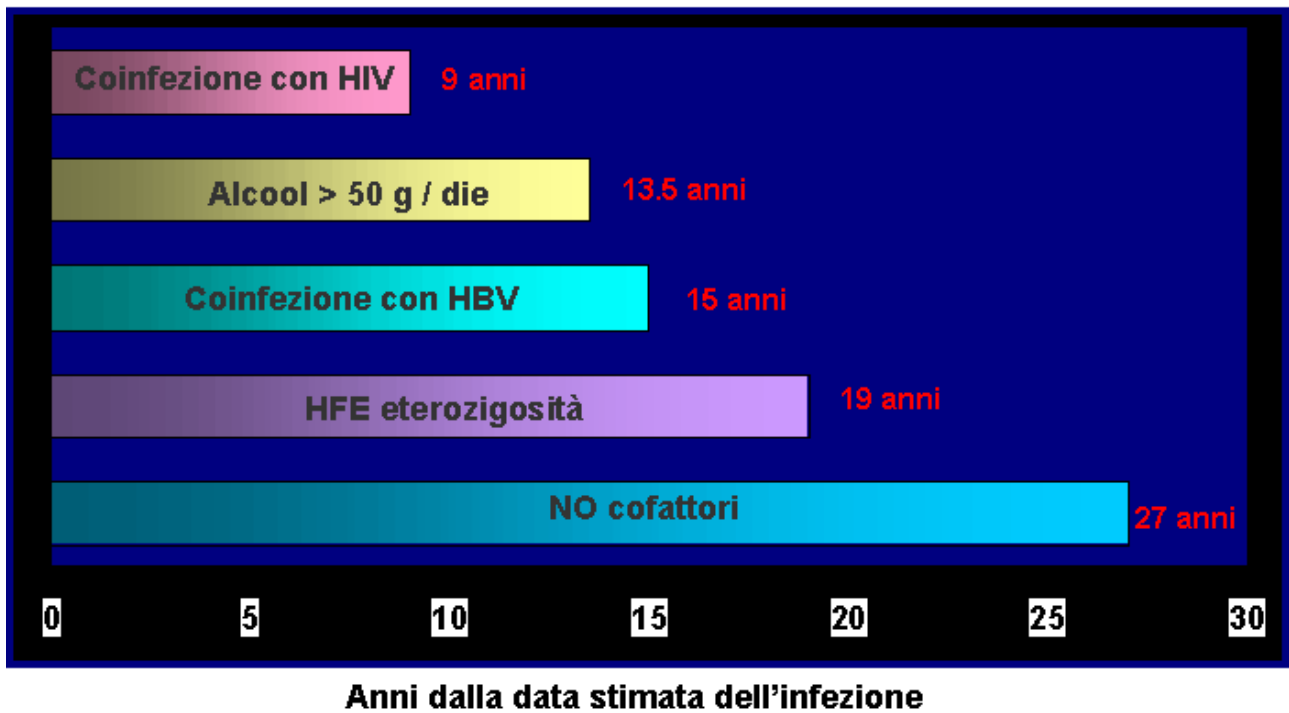


Fig. 2. Tempo Medio di evoluzione dell'epatite C in cirrosi, in presenza di diversi cofattori



Benvegnù 2001

Fig 3: Score di valutazione della fibrosi sec. METAVIR (Bedossa, 1996)

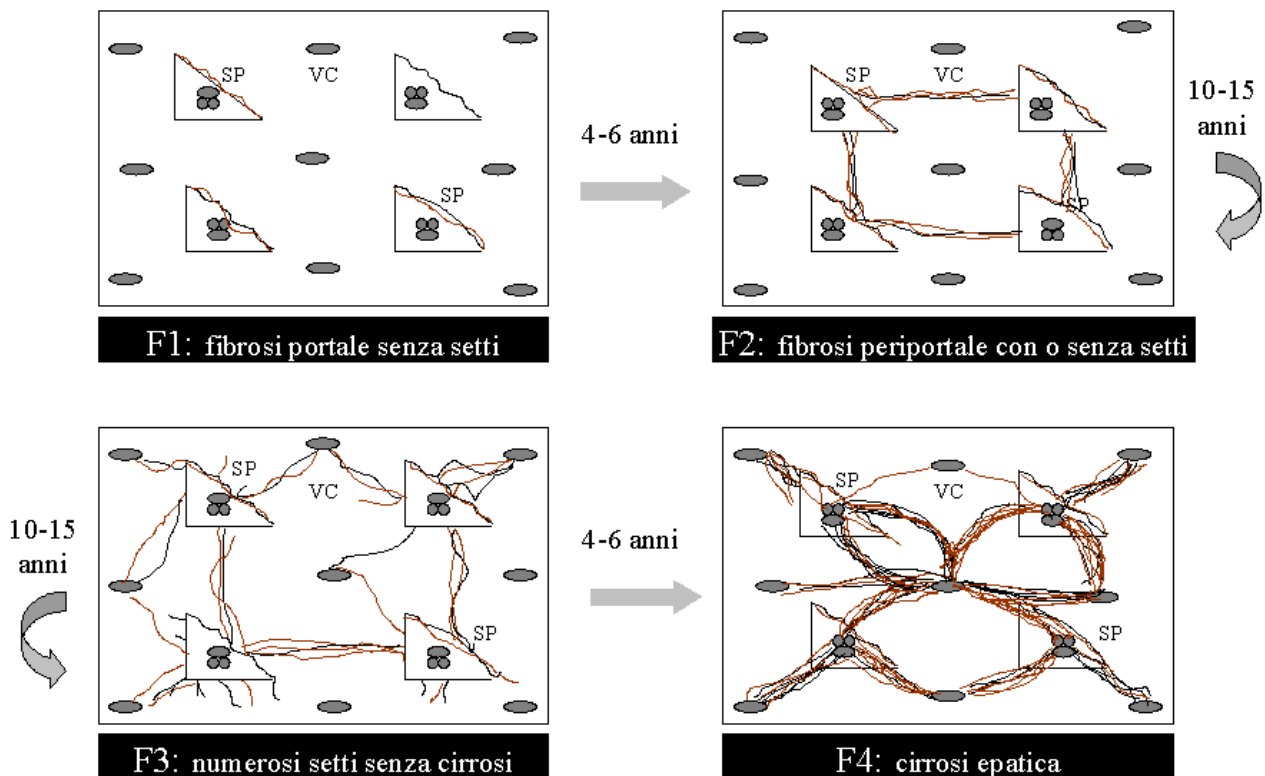


Fig. 4. Storia naturale dell'epatite cronica da HCV: andamento delle ALT

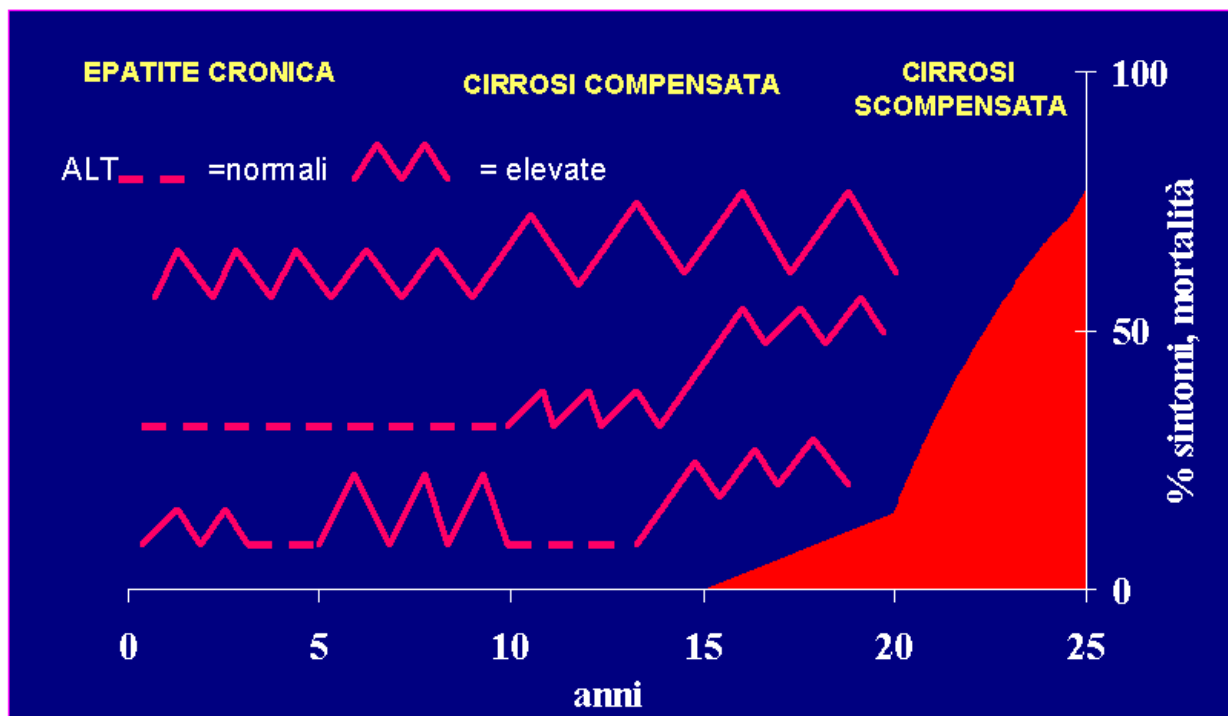


Fig. 5. Evoluzione dell'epatite acuta C: viremia persistente con normali livelli di ALT

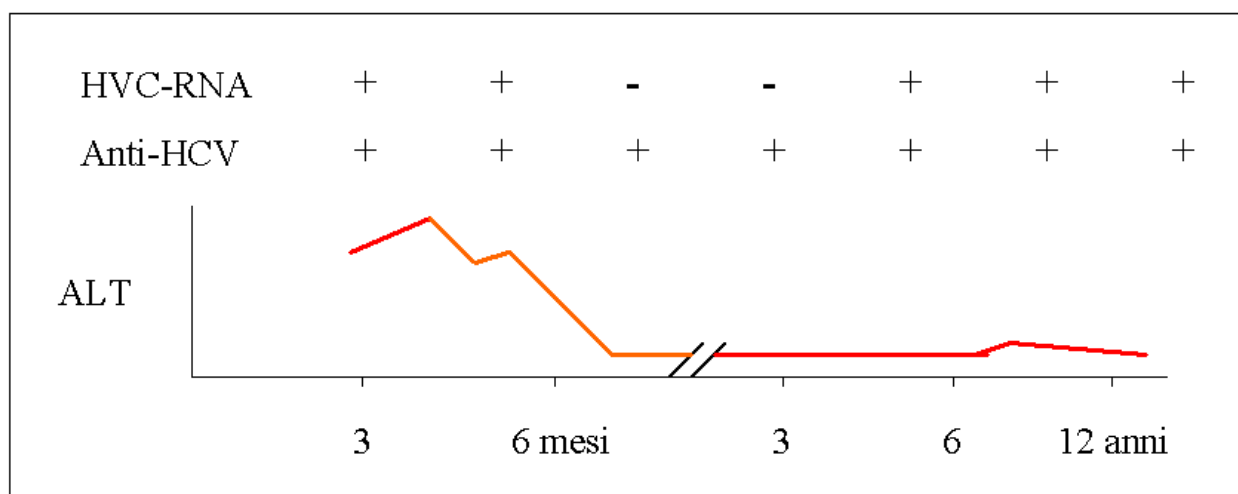


Fig. 6: Completa guarigione dell'epatite acuta C con eradicazione del virus

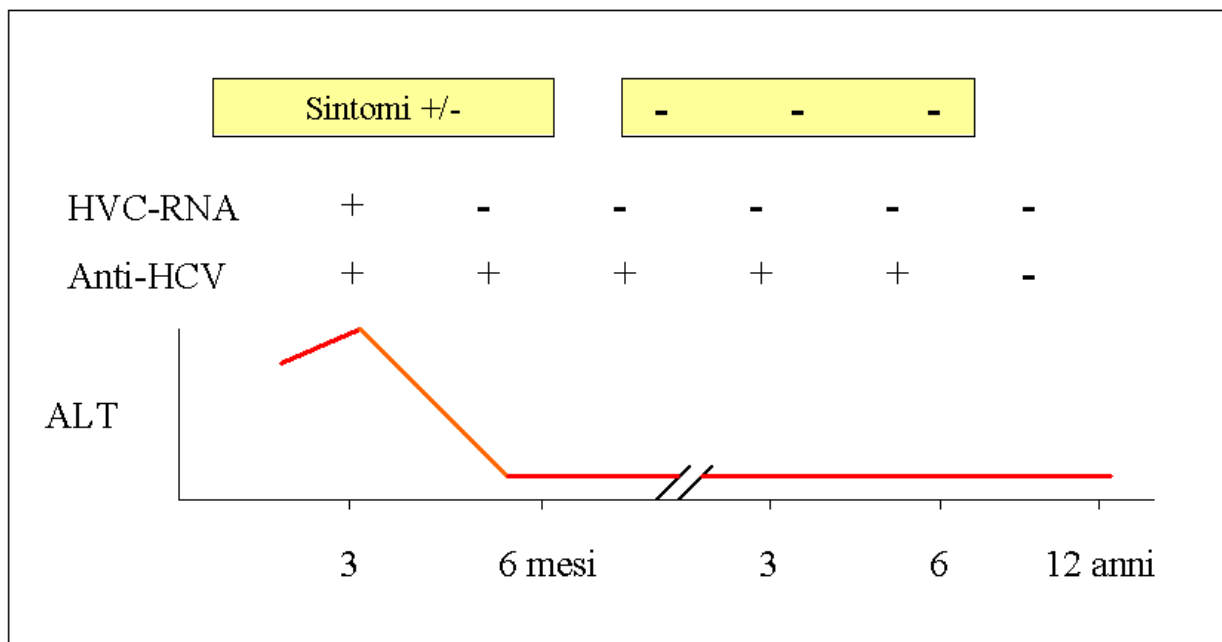
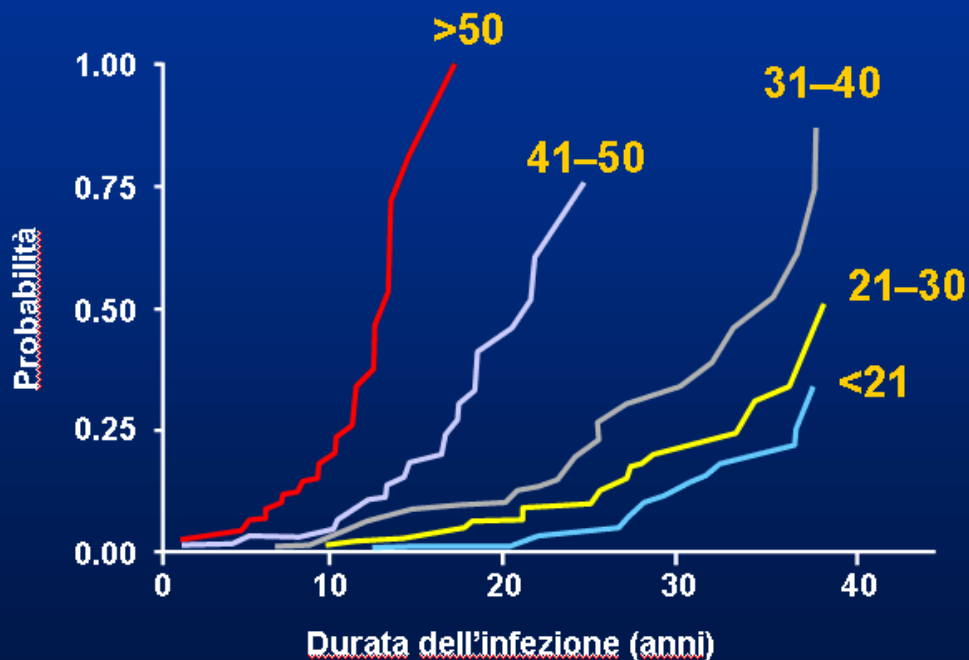


Fig. 7. Probabilità di progressione della fibrosi in rapporto all'età di infezione



Royard T, 2001

Fig. 8: Progressione dell'epatite acuta C verso l'epatite cronica biochimicamente attiva

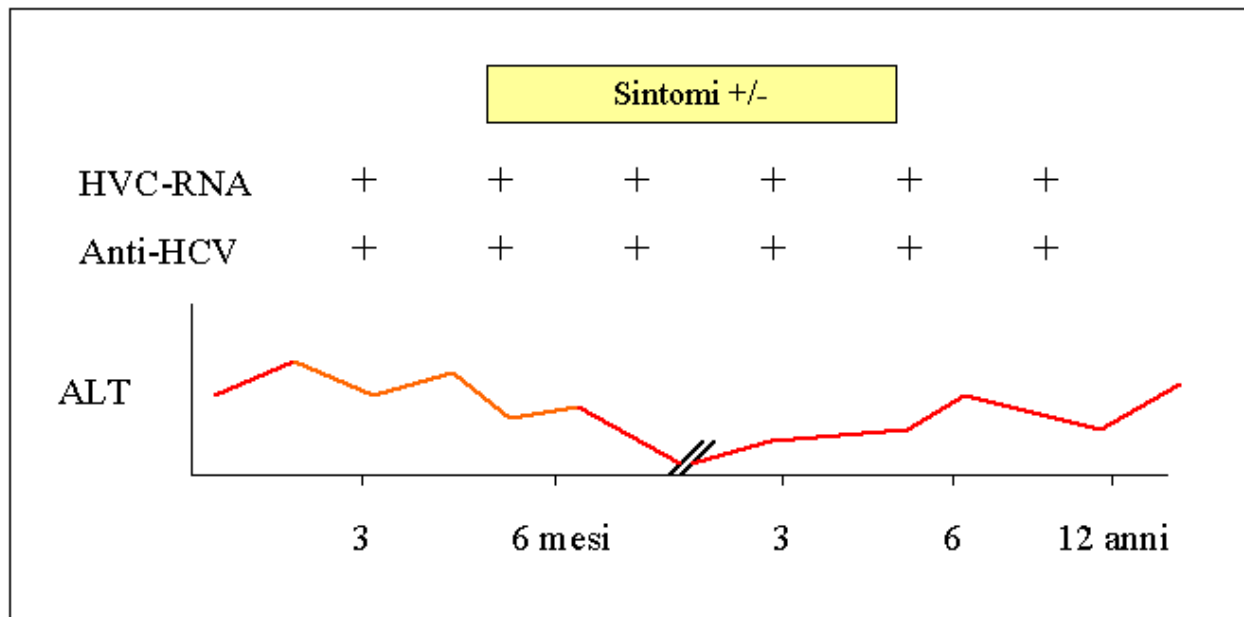


Tabella 1: Cirrosi HCV compensata

variabili associate ad un precoce scompenso e morte

età del paziente	> 54	—	>55
bilirubina	> 17 mmol/L		
albumina		< 3,4 gr/dl	< 3,5 gr/dl
piastrine	<130.000 mm ³	—	<130.000 mm ³
stigmate di epatopatia	+		
carica virale			> 10 ⁶ copie/ml
	Fattovich, 1997	Serfaty, 1998	Hu, 1998

Fig.9. Storia naturale dell'epatite cronica da HCV: marcatori bioumorali di progressione

