



Prof. Pippi Luigi
Specialista in Malattie Infettive
luigipippi@libero.it

EPATITE DA HCV

Introduzione	1
Epidemiologia	2
Patogenesi	2
Modalità e vie di trasmissione	3
Sintomatologia ed evoluzione	3
Diagnosi	4
Terapia dell'epatite C	5
Effetti collaterali della terapia	5
Prevenzione dell'epatite C	6

Introduzione

Le epatiti virali sono quelle causate da virus che attaccano il fegato.

I principali virus in grado di causare epatite sono:

- il virus Hav (epatite A)
- il virus Hbv (epatite B),
- il virus Hcv (epatite C).

Nel 1989 fu identificato un nuovo virus che fu denominato virus C.

Di fronte a questa nuova realtà, furono inquadrate come epatiti da virus C o Hcv la maggior parte di quelle epatiti che in precedenza erano classificate come non A-non B.

In Italia l'HCV, da solo o in combinazione con altri fattori quali alcol o virus dell'epatite B, è il maggior responsabile di cirrosi (72%) e di tumore del fegato (76%).

Nel nostro Paese la cirrosi è la quinta causa di morte con 10.000 decessi all'anno.

Epidemiologia

Per quanto attiene al virus dell'epatite C secondo le stime dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), pubblicate nel 2004, nel mondo sono circa 140 milioni le persone colpite dal virus, pari al 2,2% della popolazione globale, con un'ampia variabilità di distribuzione geografica.

Stime dell'incidenza e della diffusione dell'epatite C nel mondo (OMS)		
	Persone affette da epatite C	Incidenza epatite C
Mondo (2004)	140 milioni	3-4 milioni
Stati Uniti (2003)	4 milioni	0,4/100.000 abitanti
Italia (2004)	2 milioni	0,5/100.000 abitanti

La maggioranza di coloro che ha contratto l'infezione risiede in alcuni Paesi dell'Asia (Taiwan, Mongolia, Pakistan), dell'Africa sub-sahariana (Camerun, Burundi, Gabon) e del Mediterraneo orientale (Egitto che, con oltre il 20%, detiene in assoluto la frequenza più alta). L'OMS ha inoltre calcolato che ogni anno si registrano 3-4 milioni di nuovi casi di epatite C. Bisogna tuttavia sottolineare che tali dati potrebbero rappresentare una sottostima del reale quadro epidemiologico globale dell'epatite C, che decorre spesso in modo asintomatico in quanto chi contrae l'infezione può non manifestare anche per molti anni alcun segno della malattia e sfuggire così alla diagnosi.

Nel nostro Paese la percentuale di soggetti infettati dall'HCV è di circa il 2% della popolazione generale con un gradiente che aumenta dal Nord verso il Sud e le isole e con l'età (il 60% dei pazienti con epatite C è ultrasessantacinquenne).

I numeri dell'epatite C in Italia	
Tasso di infezione da HCV	2%
Persone affette da epatite C	1 milione
Incidenza epatite C (2004)	0,5/100.000 abitanti
Tasso di mortalità (1997-2004)	0,23%

Secondo le stime, in Italia oggi gli ammalati di epatite C sono circa 1 milione.

Nel 2004 il Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) ha registrato 0,5 nuovi casi di infezione ogni 100.000 abitanti, con un tasso di mortalità dovuta all'infezione acuta dello 0,23 % nel periodo 1997-2004.

Patogenesi

Si conoscono quattro tipi di virus C: 1, 2, 3, e 4.

I tipi 2 e 3 causano forme di epatite meno gravi e più facilmente responsive alla terapia.

I tipi 1 e 4 causano forme più gravi e ad evoluzione più sfavorevole con possibilità di cronicizzazione.

La tendenza alla cronicizzazione, che nell'epatite C avviene *circa nell'80/85% dei casi*, è determinata dal fatto che *il virus C*, per la sua caratteristica di essere instabile e quindi soggetto a frequenti mutazioni, *stimola una scarsa risposta immunitaria*, cioè dei nostri poteri di difesa naturali, che sono quelli che poi solitamente determinano la guarigione nelle malattie virali, e quindi anche la guarigione dell'epatite. La scarsa efficienza di questi poteri di difesa fa sì che *l'organismo non riesca a liberarsi della presenza del virus* cioè ad ottenerne la "clearance" (o eliminazione) con persistenza dello stesso nel fegato oltre che in altri organi.

La continua replicazione del virus all'interno del fegato è responsabile del verificarsi di alterazioni anatomiche e funzionali a carico dell'organo, caratterizzate da un lato dal persistere della necrosi (distruzione) delle cellule epatiche e dall'altro dalla formazione di tessuto fibroso, stimolata dal perdurare dell'infiammazione. Queste alterazioni sono a loro volta causa della cronicizzazione dell'epatite.

L'epatite cronica, attraverso un percorso di molti anni (20-30) può poi portare alla cirrosi del fegato.

Modalità e vie di trasmissione

Il virus, in tutte le fasi della malattia, è presente nel sangue e la diffusione della malattia e quindi l'infezione di nuovi individui ***avviene per il contatto con il sangue o materiali contaminati con il sangue.***

Genericamente si parla di diffusione per via "enterale" quando il contagio avviene per via oro-fecale, cioè per via alimentare, e di via "parenterale" quando la penetrazione del virus avviene per via ematica o attraverso la cute a seguito di ferite anche molto piccole o inapparenti. Sono inoltre molto importanti per la diffusione della malattia quelle manovre apparentemente innocue, quali tatuaggi, piercing, manovre di cura della persona ecc., che comunque possono determinare il contatto della cute con materiali imbrattati di sangue, anche in maniera non evidente. In considerazione del fatto che il virus raggiunge una concentrazione molto elevata nel sangue del soggetto ammalato sono sufficienti quantità minime. Quando il contagio avviene con queste modalità si parla di via "parenterale inapparente".

L'epatite di tipo C si trasmette attraverso il contatto con sangue infetto o materiali biologici che contengano sangue infetto, e quindi con le trasfusioni di sangue (nel periodo finestra), con la piccola chirurgia, con aghi per punture non monouso, con strumenti sanitari non sterili (cure odontoiatriche, uso di strumenti appuntiti o taglienti non sterili), tatuaggi, piercing, orecchini, rasoi. Data questa prevalente o quasi esclusiva modalità di trasmissione, non è invece necessario ricorrere a stoviglie, oggetti sanitari, effetti personali separati.

La modalità di trasmissione sessuale, più comune in altre infezioni quali l'epatite B e l'infezione da Hiv, non è invece sicuramente documentata, sono infatti raramente descritti casi di coinfezione (trasmissione della malattia) fra partners.

La trasmissione madre-figlio è riportata in letteratura come un evento raro a verificarsi durante il periodo di gestazione, verosimilmente possibile invece al momento del parto soprattutto se espletato per vie naturali.

Dal momento **che il latte non sembra**, secondo i dati della letteratura, costituire un veicolo sufficiente per l'eliminazione del virus, non dovrebbe rappresentare una condizione di rischio l'allattamento al seno, a meno che non ci si trovi in presenza di ragadi o altre lesioni che risultino imbrattate di sangue.

E' da tener presente invece che durante il periodo di gestazione è comunque controindicata la terapia dell'epatite nella madre per i possibili effetti tossici sul nascituro.

Nella stragrande maggioranza dei casi la modalità di trasmissione è sconosciuta.

La malattia si definisce in questi casi come "affezione acquisita in comunità".

Sintomatologia ed evoluzione

La *fase acuta* dell'epatite solitamente determina una sintomatologia modesta che per lo più non è avvertita dal paziente, motivo per cui molto spesso la diagnosi viene posta quando la malattia è già in fase di cronicizzazione.

Per convenzione si definisce cronica una malattia le cui manifestazioni cliniche e/o di laboratorio persistono oltre i sei mesi dall'esordio.

La *sintomatologia d'esordio*, quando cioè comincia a manifestarsi, può essere costituita in tal caso da svogliatezza, astenia, comparsa di edemi ai piedi ed agli arti inferiori, senso di tensione addominale, aumento di volume dell'addome con presenza di liquido libero, talora sfumatura itterica della cute e emissione di urine più scure.

Con il *progredire della malattia* la sintomatologia si aggrava: l'astenia si accentua, il versamento addominale diviene ricorrente, gli edemi agli arti inferiori persistenti, può comparire affaticamento del respiro anche a riposo con segni di scompenso cardiocircolatorio.

Nella maggior parte dei casi però, l'epatite cronica rimane per lungo tempo asintomatica o *pauci* sintomatica e per questo misconosciuta.

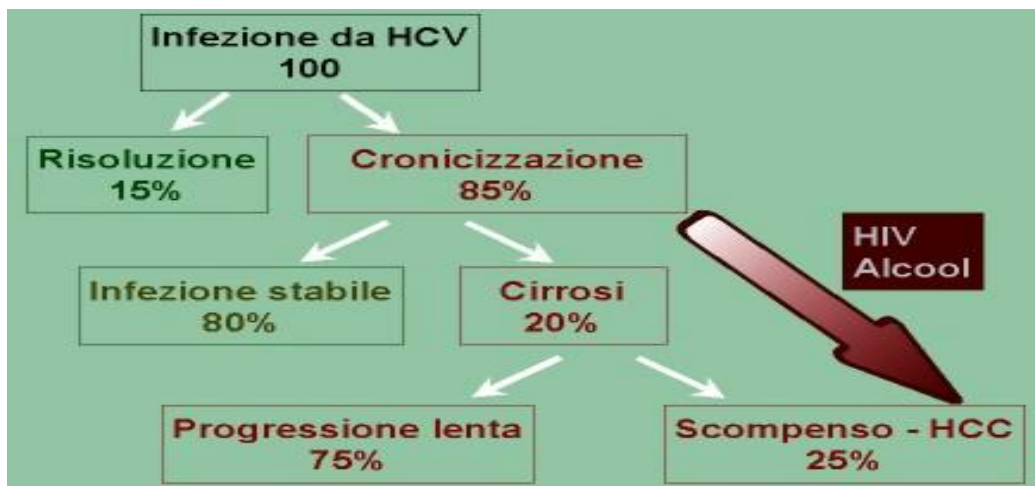
Quando la malattia comincia a manifestarsi con una sintomatologia più o meno importante si è già pervenuti nella fase di scompenso o addirittura nella cirrosi conclamata.

La malattia si può concludere con il manifestarsi di insufficienza epatica, coma epatico, emorragie digestive, evoluzione in una neoplasia.

Dopo un percorso di **circa 20/30 anni** l'epatite cronica può evolvere nelle cirrosi del fegato, che a sua volta in circa il 10 % dei casi può dar luogo ad un epatocarcinoma, che è un tumore primitivo del fegato.

EVOLUZIONE DELL'INFEZIONE DA HCV

L'evoluzione a lungo termine dell'infezione è molto variabile. Complessivamente, il 10-20% dei soggetti con epatite cronica da HCV potrà sviluppare, in un periodo di 20-30 anni, la cirrosi epatica. (Dati Europa)



Diagnosi

La lunga durata della malattia e la possibile evoluzione sfavorevole rendono estremamente importante una diagnosi tempestiva della patologia in atto, al fine di istituire un'opportuna terapia idonea a prevenire o rallentare l'evoluzione.

La diagnosi si basa sull'uso di alcuni tests, ampiamente validati dall'esperienza di molti anni:

- ricerca degli anticorpi anti Hcv (Anti Hcv).
Indica solo se il soggetto è venuto in contatto in precedenza con il virus dell'epatite C, ma non significa che la malattia sia in atto al momento;
- ricerca diretta del virus Hcv con metodica PCR (polymerase chain reaction) o di amplificazione genica.

Dimostra la presenza del virus C nel sangue al momento del prelievo, mentre non è indicativa dell'entità del danno a carico del fegato, indica la persistente possibilità di contagiosità del soggetto. Genotipo dell'Hcv che identifica il sottotipo di virus C dal quale risulta affetta la persona ed è estremamente importante per le indicazioni terapeutiche.

Terapia dell'epatite C

La terapia si basa sull'uso dell'**interferone**, che è una sostanza prodotta in condizioni naturali da particolari cellule del nostro organismo, con funzione di difesa contro l'aggressione di virus, batteri ma anche cellule neoplastiche, al fine di mantenere le condizioni di "equilibrio" dell'organismo stesso.

L'azione dell'interferone si concretizza nello stimolare i normali meccanismi di difesa dell'individuo nei confronti di queste aggressioni.

Nei confronti del virus dell'epatite C però, sia probabilmente per condizioni genetiche dell'individuo sia per le continue mutazioni del virus, la quantità di interferone prodotta non è sufficiente a debellare l'infezione. In questi casi è pertanto necessario ricorrere alla somministrazione di interferone prodotto in laboratorio; ma anche in questo caso non sempre la terapia è seguita da successo.

Per tale ragione, modernamente, si è reso necessario aggiungere alla terapia la **ribavirina**.

La ribavirina è un chemioterapico ad azione antivirale diretta. L'ottimale della terapia si ottiene dall'azione combinata dei due farmaci, dove la ribavirina, agendo direttamente sul virus, ne blocca la replicazione, mentre l'interferone stimolando i poteri di difesa contribuisce all'eradicazione dell'infezione.

La terapia si basa pertanto sulla somministrazione *di ribavirina* in base al peso del paziente e *di interferone*, ricorrendo per lo più alla formulazione peghilata, cioè coniugata con una speciale sostanza che ne rallenta il riassorbimento e prolunga l'effetto terapeutico, ***una o due volte la settimana, a seconda del tipo e del peso del soggetto.***

Questa terapia di combinazione che deve essere praticata **per alcuni mesi**:

- 6 mesi per i genotipi facili;
- 10-12 mesi per quelli difficili.

Il trattamento consente di ottenere il controllo dell'infezione in una elevata percentuale dei casi sostenuti dai genotipi 2 e 3, ma anche nel caso dei genotipi difficili (1 e 4) si ottengono risultati favorevoli in una buona percentuale dei casi.

Effetti collaterali della terapia

Entrambi i farmaci somministrati per il trattamento possono produrre però degli effetti collaterali, alcuni di minore importanza e che possono essere superati con il prosieguo della terapia, altri più gravi e che possono renderne necessaria la sospensione. Per questo motivo durante la terapia è necessario effettuare degli esami del sangue e delle visite periodiche e sempre per questo motivo, prima di intraprendere la terapia, le condizioni del paziente devono essere attentamente valutate.

L'interferone determina in circa la metà dei pazienti, dei sintomi simil influenzali (sensazione di affaticamento, cefalea, febbre, brividi, dolori articolari, disturbi del sonno), eritema nella sede di inoculazione.

In un terzo dei pazienti si può inoltre presentare un calo dell'appetito, depressione, perdita dei capelli, calo di peso, calo di piastrine e di globuli bianchi. Questi disturbi tendono ad attenuarsi progressivamente nel corso delle prime settimane e comunque sono reversibili alla sospensione della terapia.

Rari invece la comparsa di problemi di tiroide, diabete, depressione severa, disturbi cardiaci, disturbi oculari severi. Nel caso in cui questi problemi dovessero verificarsi può essere opportuno sospendere la terapia. Tuttavia questo complesso di effetti collaterali si è notevolmente attenuato fino quasi a scomparire con l'uso degli interferoni più moderni.

L'effetto collaterale più importante della ribavirina è l'anemia (su base emolitica).

Può pertanto verificarsi un peggioramento della stanchezza già indotta dall'Interferone, unitamente a tosse non produttiva, alterazioni della pressione (ipotensione/ipertensione), alterazione di alcuni parametri di laboratorio, reazioni cutanee di tipo orticarioide.

In sintesi, i disturbi che più frequentemente possono derivare dalla terapia combinata Ribavirina + Interferone sono costituiti da:

- *mal di testa,*
- *stanchezza, febbricola,*
- *facile affaticabilità,*
- *dolori muscolari e/o dolori alle ossa e alle articolazioni.*

Prevenzione dell'epatite C

A causa della instabilità del virus Hcv, che presenta delle continue mutazioni nella sua composizione genica, che fanno sì che non sia possibile ottenere un vaccino efficace in tutte le circostanze, al momento nei confronti dell'epatite C non è attuabile una vaccinazione preventiva di massa. Ne consegue che l'unico modo per evitare di infettarsi, e quindi per prevenire l'insorgenza della malattia, è l'adozione di comportamenti corretti nella normale vita di relazione, anche e soprattutto da parte dei soggetti che sanno di essere portatori del virus. Tenendo ben presenti quelle che sono le comuni vie di diffusione, e soprattutto quelle apparentemente meno evidenti ma ugualmente pericolose, devono essere evitate tutte le potenziali situazioni di rischio di contagio pur senza ghetizzare nessuno con atteggiamenti che non trovano alcuna giustificazione.