

Terapia delle epatiti

Epatiti acute virali

Definizione

L'epatite acuta virale é una malattia epatica causata da virus unicamente o preferenzialmente epatotropi, caratterizzata da necrosi epatocitaria e da infiltrazione flogistica.

Virus epatotropi che causano epatite

Virus	Sigla	Ac. nucleico	Trasmissione	Cronicizzazione
Virus dell'epatite A	HAV	RNA	oro-fecale	no
Virus dell'epatite B	HBV	DNA	parenterale	sì
Virus dell'epatite C	HCV	RNA	parenterale	sì
Virus dell'epatite D	HDV	RNA	parenterale	sì
Virus dell'epatite E	HEV	RNA	oro-fecale	no

Diagnosi sierologica

- HAV: IgM anti-HAV
- HBV: HBsAg, IgM anti-HBc
- HDV: IgM anti-HDV
- HCV: anti-HCV, HCV RNA (*)
- HEV: IgM anti-HEV

(*) HCV RNA consente la diagnosi di epatite acuta C in fase precoce prima della sieroconversione e nei soggetti che non sviluppano anticorpi anti-HCV come gli immunodepressi.

Forme cliniche

- a) *Epatite acuta a decorso favorevole*
 b) *Epatite fulminante*

a) Epatite acuta a decorso favorevole

- Epatite anitterica
- Epatite itterica
- Epatite col estatica

Sintomi e segni

- *Sintomi gastro-intestinali*: nausea, vomito, epigastralgie, anoressia.
- *Sintomi simil-influenzali*: astenia, malessere, febbre, cefalea, mialgie.

- *Ittero*: clinicamente manifesto quando la bilirubina sierica supera 3mg/dl, si associa ad urine ipercromiche e feci ipocoliche; con l'aumentare dell'ittero può comparire prurito.
- *Manifestazioni extraepatiche*: piuttosto rare, comprendono artrite, rash cutanei, glomerulonefrite, transitoria anemia aplastica, agranulocitosi, piastrinopenia.
- *Epatomegalia*: modesto ingrandimento con lieve dolorabilità.
- *Splenomegalia*: nel 20-30% dei casi.

Indagini di laboratorio

- Elevazione dei livelli di transaminasi
- Aumento della bilirubina sierica, particolarmente accentuato nell'epatite colestatica (bilirubina >20 mg/dl)
- Elevazione variabile di fosfatasi alcalina e γ GT
- Tempo di protrombina normale o lievemente ridotto
- Albumina normale o lievemente ridotta.

b) Epatite fulminante

Caratterizzata da necrosi massiva degli epatociti e grave insufficienza epatica, in genere fatale. Riduzione delle dimensioni del fegato.

Marcata elevazione della bilirubina e delle transaminasi che tuttavia possono ritornare a valori normali nonostante la progressione della malattia.

I *sintomi e i segni* sono più accentuati ed evidenti di quelli osservabili nelle forme a decorso favorevole.

Degli *esami di laboratorio* vanno monitorati soprattutto quelli della coagulazione (in particolare il fattore V, il cui calo al di sotto del 15% è un segno assai sfavorevole di evoluzione futura della malattia).

Complicanze

- Encefalopatia epatica
- Edema cerebrale
- Coagulopatia
- Sindrome epatorenale
- Sanguinamento gastrointestinale
- Infezioni
- Ipoglicemia

Terapia

a) Epatite acuta a decorso favorevole

- Trattamento ambulatoriale. L'ospedalizzazione è indicata nei pazienti con vomito persistente, anoressia grave, colestasi marcata, prolungamento del tempo di protrombina o altri segni clinici di insufficienza epatica.
- Riposo a letto nella fase sintomatica
- Dieta libera
- Astensione assoluta dalle bevande alcoliche
- Sospendere tutti i farmaci non necessari

- Terapia sintomatica e di supporto

Anoressia, nausea e vomito: Fleboclisi glucosate (500-1000 ml/die), Antiemetici (come l'Alizapride 50 mg/2-3 die); Procinetici (soprattutto il Domperidone 30-60 mg/die)

Stipsi: Lassativi (Lattulosio o lattitolo, al bisogno)

Colestasi: Acido Ursodesossicolico (250-300 mg x 2/die) o Tauroursodesossicolico (250 mg x 2/die)

Prurito: Colestiramina (Questran) 4-24 g/die

- Terapia steroidea

L'impiego di corticosteroidi (Prednisone 25-50 mg/die, Metilprednisolone 20-60 mg/die, Betametazone 2-8 mg/die, Triamcinolone 8-20 mg/die, Deflazacort 30-60 mg/die, con dosaggio da ridurre poi lentamente) , riservato eventualmente solo all'epatite da HAV può ridurre i livelli di bilirubinemia nei pazienti con colestasi marcata e di lunga durata; deve essere tuttavia decisa da specialisti e va praticata sotto stretto controllo clinico e laboratoristico.

- Terapia antivirale

Lamivudina (100 mg/dì x 3-6 mesi): evidenze preliminari indicano che il suo impiego può influenzare favorevolmente l'evoluzione della malattia nei soggetti con epatite acuta B a decorso fulminante e nei soggetti immunodepressi . Interferone alfa (Interferone alfa2a ricombinante, Interferone alfa2b ricombinante, Interferone alfa leucocitario, Interferone alfa linfoblastoide, 3-6 MU X 3/settimana x 4-6 mesi; Interferone alfacon-1, 9-18 mcg x 3/settimana per 4-6 mesi): attualmente non vi è indicazione all'impiego dell'interferone alfa nell'epatite acuta virale. Tuttavia, studi clinici controllati hanno dimostrato che la somministrazione precoce di interferone alfa nei soggetti con epatite acuta C si associa a riduzione della cronicizzazione dell'infezione.

b) Epatite fulminante

- Richiesta l'ospedalizzazione possibilmente in centri epatologici specialistici
 - Adeguato apporto calorico e di liquidi
 - Monitoraggio continuo e misure di supporto
 - Soluzioni glucosate al 10% o 20%
 - Aminoacidi a catena ramificata (Isobran 4%, Isoram 4%) (500-1000 ml/die)
 - Plasma fresco o fattori della coagulazione
 - Albumina umana
 - H2 antagonisti per via venosa (Ranitidina 50-150 mg/die, Famotidina 20-60 mg/die, Nizatidina 100-300 mg /die), o Inibitori della pompa protonica per via venosa (Omeprazolo 40-80 mg x 2/die , Pantoprazolo 40-80 mg/die)
 - Lassativi (Lattulosio o Lattitolo)
 - Vitamina K (Konakion 10-30 mg/die)
 - Supporto epatico artificiale
 - Trapianto di fegato.
-

Epatite cronica B

Definizione

L'epatite cronica B è un'inflammatione cronica del fegato causata dal virus dell'epatite B (HBV).

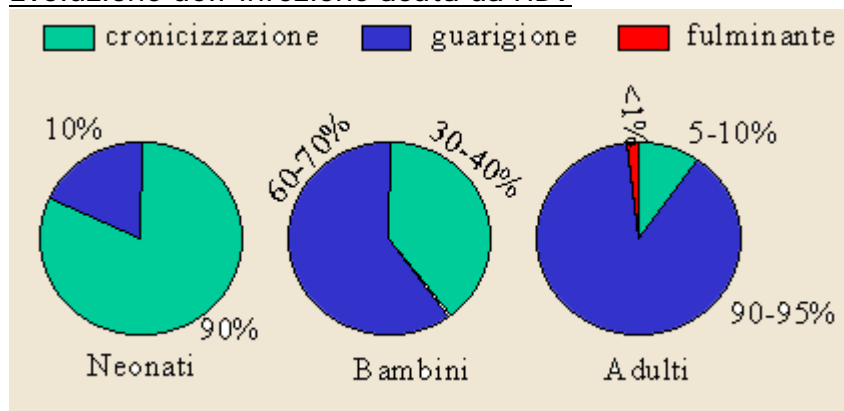
E' una malattia definita di importanza "globale" con più di 300 milioni di portatori nel mondo.

E' la seconda causa, dopo il fumo, di mortalità per cancro.

Meccanismi patogenetici della cronicizzazione

L'HBV non è citopatico. L'entrata del virus negli epatociti stimola una complessa risposta immune che causa una lisi della cellula, neutralizzazione del virus e fine dell'infezione. Quando in alcuni soggetti la risposta immune è deficitaria (per immaturità del sistema, come nei neonati, o per ragioni congenite o per la presenza di altre malattie) non si ha eliminazione del virus, ma la sua persistenza.

Evoluzione dell'infezione acuta da HBV



Epidemiologia dell'epatite B

- Ogni anno nel mondo si verificano centinaia di migliaia di nuove infezioni.
- Endemia elevata: zone tropicali e subtropicali (Africa, Sud Est Asiatico, America latina)
- Endemia intermedia : Europa orientale e meridionale, Medio Oriente, Giappone
- Endemia bassa : Nord America, Europa settentrionale, Australia
- L'Italia si colloca tra i paesi ad endemia intermedia con differenze regionali (ad es., Campania 4,3%, Puglia 3,6%, Lombardia 2,2%).

Gruppi a rischio - Prevalenze dell'infezione da HBV in Italia

Figli di madri HBsAg+	25%
Tossicodipendenti e.v.	7-27%
Partners di persone HBsAg+	2-7%
Famigliari di persone HBsAg+	1%
Operatori sanitari	1,5-3%
Pazienti sottoposti a emotrasfusioni	2%

Pazienti in emodialisi	1,2-11,9%
Persone istituzionalizzate	8-10%
Omesessuali maschi	6-9%

Dal 1984 la vaccinazione viene offerta gratuitamente ai partners e ai conviventi di soggetti HBsAg positivi.

Si ipotizza che la vaccinazione di massa dei nuovi nati obbligatoria in Italia dal 1991 e l'offerta gratuita ai soggetti appartenenti a categorie a rischio possa portare all'eradicazione del virus B nel nostro paese nei primi decenni del 2000.

Vie di trasmissione dell'HBV

- Sangue, rapporti sessuali, saliva
- Sangue e derivati
- Trapianti di organi
- Aghi e siringhe contaminati
- Tossicodipendenti
- Trasmissione verticale
- Gruppi a rischio (contatti familiari, medici e paramedici, laboratori analisi)
- Punture di insetti?

Diagnosi sierologica

Marcatori di infezione HBsAg, Ig anti-HBc

Marcatori di replicazione HBeAg, HBV-DNA, HBcAg (nel fegato)

Marcatori di malattia IgM Anti-HBc

L'Epatite Cronica da HBV si presenta in due forme distinte:

- HBeAg POSITIVA da virus "wild" (selvaggio) relativamente poco frequente nella nostra area geografica.
- HBeAg NEGATIVA, (HBeAb positiva, HBVDNA positiva), frequente da noi, dovuta ad una variante del virus B incapace di produrre l'antigene e, detta "variante mediterranea".

Le differenze delle due forme sono oltre che di ordine epidemiologico, virologico e di storia naturale, anche e soprattutto di risposta al trattamento.

Forme cliniche

I pazienti con epatite B possono essere classificati in 4 sottogruppi:

1. Pazienti HBeAg positivi con ALT normali che sarebbero nella fase di "immunotolleranza"
2. Pazienti HBeAg positivi con ALT elevate che sarebbero nella fase di "immunoeliminazione"
3. Pazienti HBeAb positivi con ALT normali senza segni di replica né di danno epatico, definiti portatori asintomatici o sani del virus dell'epatite B
4. Pazienti HBeAb positivi con ALT costantemente elevate o che alternano periodi di ALT normali seguiti da periodi di transaminasi normali (fasi di immunotolleranza seguiti da fasi di immunoeliminazione).

HBV ed epatocarcinoma

Il rischio di epatocarcinoma aumenta da 10 a 390 volte nei pazienti con infezione cronica da HBV (soprattutto nei soggetti con cirrosi epatica).

Tale neoplasia rappresenta la prima causa di morte per tumore nei paesi dove l'infezione da HBV è endemica.

Sintomi e segni

La sintomatologia è assai scarsa limitandosi alla presenza di astenia soprattutto nelle fasi di riacutizzazione. Raramente compare ittero. Obiettivamente nel 40-50% dei casi è evidenziabile un'epatomegalia. L'ingrandimento della milza è presente nella maggior parte delle forme evolute in cirrosi.

Indagini di laboratorio

- Elevazione dei livelli di transaminasi
- Elevazione variabile della γ GT e della fosfatasi alcalina
- Tempo di protrombina normale o lievemente ridotto
- Albumina normale o lievemente ridotta

Il paziente deve essere seguito "con una cinepresa" e non con una "macchina fotografica": ciò significa che sono necessari esami (soprattutto la determinazione delle transaminasi) ripetuti nel tempo sistematicamente prima di poter trarre delle conclusioni valide.

Terapia

Scopo della terapia

- 1) negativizzare l'HBV-DNA (metodica di ibridizzazione):
diminuzione dell'infettività
- 2) normalizzare le transaminasi e l'istologia epatica: miglioramento della malattia
- 3) negativizzare l'HBSAG e l'HBV-DNA (PCR) nel siero e nel fegato:
guarigione
- 4) prevenzione della cirrosi e dell'epatocarcinoma.

Interferone α

Il razionale per l'uso dell'interferone deriva dal fatto che questo farmaco stimola la risposta immune del soggetto, indispensabile per l'eliminazione delle cellule infettate dal virus.

L'interferone induce la liberazione di proteine con una diretta attività antivirale.

Dosaggio e durata della terapia 6-10 MU (o 5 MU/m²/3 volte a settimana) per 6 mesi.

Dal 1986 questa è la terapia codificata per l'epatite B.

La tabella mostra i risultati nei pazienti HBeAg positivi e HBeAb positivi/HBVDNA positivi.

Tali risultati derivano rispettivamente da 32 studi controllati (1908 soggetti trattati) e da 6 studi controllati (187 soggetti trattati).

	HBeAg positivi		HBeAb positivi	
	Trattati	Controlli	Trattati	Controlli
Negativizzazione DNA fine terapia	38	14	64	8
Negativizzazione DNA fine follow-up	40	22	32	8
Normalizzazione ALT fine terapia	43	9	63	7
Normalizzazione ALT fine follow-up	38	15	33	8
Miglioramento istologico a 12-24 mesi	38-100		43-100	
Negativizzazione HBeAg fine terapia	35	10		
Negativizzazione HBeAg fine follow-up	41	25		

Proseguendo il follow-up, i pazienti HBeAg positivi che hanno risposto al trattamento nella quasi totalità dei casi mantengono la risposta nel tempo; al contrario gli HBeAb/HBVDNA positivi riattivano la malattia con positività dell'HBVDNA nell'80-90% dei responders.

Profilo del paziente ideale per il trattamento con interferone α

- Infezione contratta in età adulta
- Malattia relativamente recente
- Sesso femminile
- Immunocompetenza del soggetto
- Reperto istologico di epatite cronica attiva
- Assenza di cirrosi
- Elevati livelli di transaminasi (>100 u/l)
- Bassa carica virale (HBV-DNA <100)
- Infezione con ceppo wild
- Negatività dell'HDV
- Negatività per infezione da HIV

Limitazioni all'uso dell'interferone α

- Necessita' di somministrazione parenterale
- Effetti collaterali
- Pericoloso o impossibile l'uso nei pazienti con cirrosi scompensata
- Scarsa o nulla risposta se HBV-DNA > 100

Lamivudina

Dal mese di febbraio del 2000 e' disponibile, prescrivibile con il S.S.N., la Lamivudina nuovo analogo nucleosidico, inibitore della transcriptasi inversa, attiva contro il virus dell'immunodeficienza (HIV) e contro il virus dell'epatite B (HBV).

Dosaggio e durata della terapia: 100 mg/die per 12-18 mesi.

La tabella mostra i risultati del trattamento con Lamivudina nei pazienti HBeAg positivi e HBeAb positivi/HBVDNA positivi.

Tali dati derivano rispettivamente da 4 studi controllati (991 soggetti trattati) e da 1 studio controllati (125 soggetti trattati).

	HBeAg positivi		HBeAb positivi	
	Trattati	Controlli	Trattati	Controlli
Negativizzazione DNA fine terapia	80%	16%	63%	6%
Negativizzazione DNA fine follow-up	10-20%	0-5%	16%	
Miglioramento istologico	56%	24%	60%	
Negativizzazione HBeAg fine follow-up	10-20%	0-5%		

Vantaggi derivanti dall'uso della lamivudina

1. Buona tollerabilità → la Lamivudina è risultata meglio tollerata dell'interferone-alfa. La frequenza di eventi avversi nei pazienti trattati con lamivudina o placebo e' risultata simile.

2. Somministrazione orale → la lamivudina è ben assorbita dopo l'assunzione orale e si distribuisce ampiamente nel corpo. L'escrezione renale è la principale via di eliminazione di lamivudina. In assenza di alterazioni renali non sono necessarie modifiche del dosaggio né nei pazienti con epatopatia scompensata né nei pazienti anziani.

3. Possibilità e sicurezza di impiego nei pazienti con cirrosi scompensata → i pazienti con cirrosi epatica scompensata non possono essere trattati con l'interferone per la frequente presenza di piastrinopenia, per il possibile sviluppo di infezioni e soprattutto per il rischio di riattivazione della malattia con gravissima insufficienza epatica conseguente. La lamivudina non ha importanti effetti collaterali anche in questo gruppo di pazienti. Recentemente è stato osservato un significativo miglioramento della bilirubina, dell'albumina, ecc. nella maggior parte dei pazienti affetti da cirrosi scompensata trattati per oltre 6 mesi.

4. Utilizzo nei pazienti in lista di trapianto e nelle recidive di epatite nel fegato trapiantato → molti di questi pazienti con epatopatia terminale e presenza di livelli rilevabili di HBVDNA nel siero non son candidabili al trapianto per l'elevato rischio di reinfezione post trapianto. La lamivudina, iniziata prima del trapianto ha soppresso i livelli serici di HBVDNA nella maggioranza dei soggetti candidati al trapianto e l'associazione lamivudina ed immunoglobuline iperimmuni sembra molto efficace nel prevenire la reinfezione del fegato trapiantato. La lamivudina, infine, inibisce la replica del virus e riduce la gravità dell'epatopatia nei pazienti che hanno sviluppato epatite cronica dopo il trapianto di fegato.

5. Prevenzione della riattivazione dell'epatite B nei pazienti in chemioterapia → nei pazienti HBsAg positivi affetti da linfoma o da altra patologia neoplastica la riattivazione dell'epatite causata dalla chemioterapia può essere prevenuta dall'uso della lamivudina.

6. Ripristino della risposta immunitaria del soggetto → la risposta linfocita T-mediata ha un ruolo cruciale nella protezione contro le infezioni virali e lo sviluppo di una efficiente risposta T è indispensabile per impedire la cronicizzazione. La persistenza di elevate concentrazioni virali si associa frequentemente ad uno stato di debole risposta T mediata. La lamivudina portando ad un rapido decremento della viremia contribuirebbe a restaurare la risposta immune.

Limitazioni all'uso della lamivudina

Resistenza al farmaco - sviluppo di mutanti → il maggior problema in trattamento con lamivudina, è la comparsa di mutanti del virus resistenti al farmaco. Le mutazioni più comuni sono due e avvengono in una regione altamente conservata del genoma dell'HBV che codifica l'enzima DNA polimerasi del virus: la prima riguarda la sostituzione della metionina con valina o isoleucina nella regione Tir-Met-Asp-Asp (YMDD); nella seconda mutazione invece la metionina sostituisce la leucina a distanza di 24 aminoacidi a monte della mutazione della sequenza YMDD.

Raramente tale mutazione avviene durante le prime 36 settimane di terapia. La percentuale della mutazione aumenta con il durare del trattamento: 15% ad 1 anno, 42% a 2 anni, 52% a 3 anni e 67% a 4 anni (HBVDNA rilevato mediante PCR). Il reale impatto clinico di tale mutazione deve ancora essere dimostrato. Il perdurare della terapia pare mantenere i livelli di DNA e le transaminasi ad un livello inferiore rispetto al basale nonostante la presenza della mutazione. Severe riattivazioni si possono osservare invece in pazienti con epatopatia severa o nei pazienti con coinfezione da HIV misconosciuta.

L'interruzione della terapia può permettere una nuova espressione del ceppo selvaggio che potrà nuovamente essere sensibile con un nuovo trattamento. Altri antivirali sono usati nei casi di resistenza alla lamivudina dovuta allo sviluppo di mutanti: tra questi il più efficace è il FAMCICLOVIR (Famvir 500 mg x 3/die x 12 mesi).

Conclusioni

È sempre stato molto difficile interpretare i risultati delle terapie effettuate nell'epatite B data la grande varietà dei parametri da considerare con l'affinarsi delle metodiche d'esame cioè è diventato ancora più complesso.

Quella che veniva considerata una negativizzazione del DNA virale usando i tests di ibridizzazione può non essere tale se si usa la PCR.

La terapia dell'epatite B negli ultimi tempi ha fatto comunque un grande passo avanti grazie ai nuovi antivirali.

Sono in corso studi riguardanti l'associazione della lamivudina con interferone alfa (somministrazione contemporanea; lamivudina seguita da lamivudina + interferone).

Probabilmente tale approccio diventerà la terapia standard in un prossimo futuro.

Vi sono inoltre allo studio altri antivirali come l'entecavir e associazioni varie come lamivudina + famciclovir, interferone alfa + alfa1-timosina (2 mg x 2/settimana x 6 mesi), vaccino terapeutico, lamivudina + vaccino, ecc.

Linee guida emerse al 10th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease di Atlanta (aprile 2000)

Pazienti HBeAg Positivi con ALT normali	Nessun Trattamento
Pazienti HBeAb Positivi con ALT normali	Nessun Trattamento
ECA HBeAg Positiva	Lamivudina + Interferone
ECA HBeAb Positiva	Interferone e/o Lamivudina
Cirrosi HBeAG Positiva	Lamivudina
Cirrosi HBeAG Positiva	Lamivudina

Epatite cronica C

Introduzione

Il virus dell'epatite C (HCV) costituisce un problema sanitario di primaria importanza: infatti fin dal suo primo riconoscimento risalente al 1989 si è dimostrato responsabile di una patologia molto diffusa, caratterizzata da andamento cronico e potenziale evolutività. L'infezione interessa nel mondo circa 200 milioni di persone, mentre in Italia gli anticorpi anti-HCV sono presenti nel 3,2% della popolazione generale, corrispondente a circa 1.800.000 persone infette. Poiché la patologia da HCV cronicizza in oltre il 70% dei casi e dal 20 al 40% dei pazienti vanno incontro nel tempo a cirrosi epatica, si comprende l'entità del problema. Questo è ulteriormente aggravato dalla considerazione della possibile evoluzione della cirrosi in epatocarcinoma, che è stato recentemente stimato nella misura di circa il 3-4% all'anno.

Terapia

Interferone α

Per molti anni il trattamento dell'epatite cronica C si è basato sull'impiego di IFN- α somministrato tre volte alla settimana. Numerosissimi studi clinici condotti hanno evidenziato la maggiore efficacia di trattamenti prolungati per almeno 12 mesi, mentre dosi più elevate (6 MU) sono risultate in alcuni studi più efficaci delle dosi inizialmente usate (3 MU). L'efficacia del trattamento, misurata in termini di risposta biochimica (normalizzazione delle Transaminasi) e virologica (negativizzazione dell'HCV RNA sierico con metodica PCR) persistente per almeno sei mesi dopo la fine del trattamento, è peraltro risultata limitata a circa il 20% dei pazienti (Fig.1).

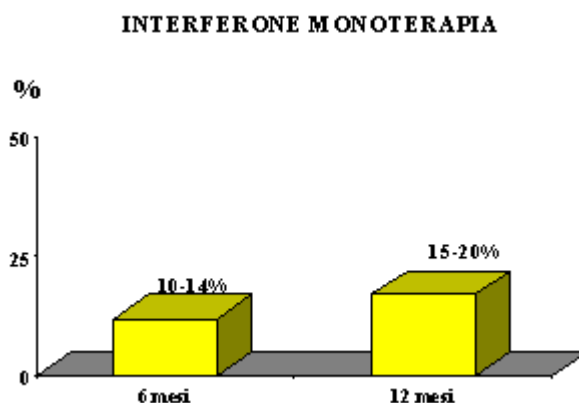


Fig. 1 Risposta sostenuta (biochimica e virologica persistente per almeno 6 mesi dopo la fine della terapia)

Interferone α + ribavirina

Recentemente la combinazione IFN- α e ribavirina (analogo nucleosidico somministrabile per via orale) si è dimostrata significativamente superiore alla monoterapia con IFN- α ed è stata assunta come terapia di prima scelta in particolare per il primo trattamento dei pazienti naive ed il ritrattamento dei pazienti con recidiva dopo iniziale risposta. Le percentuali di risposta virologica persistente alla combinazione sono risultate di circa il 40% dei pazienti, non superando il 29% in quelli con sfavorevoli fattori predittivi di

risposta (genotipo 1, elevata viremia) (Fig.2). Nei soggetti relapser la combinazione interferone + ribavirina ha ottenuto una risposta sostenuta nel 50% dei soggetti trattati . (Fig.3).

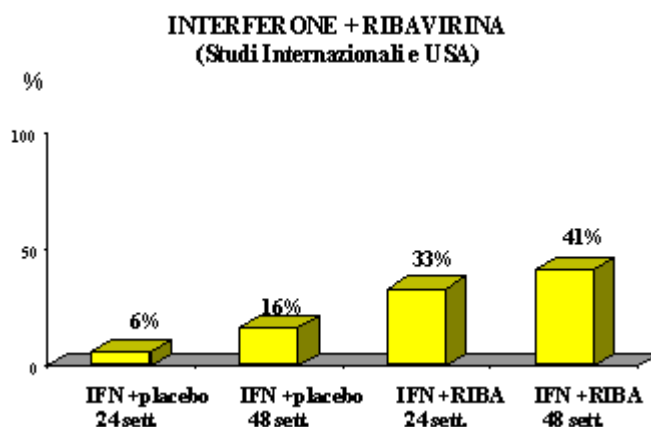


Fig. 2 Risposta sostenuta dell'associazione Interferone + Ribavirina dopo 24 o 48 settimane di trattamento in confronto all'Interferone in monoterapia.

**IFN + RIBAVIRINA e IFN DA SOLO: RITRATTAMENTO
DEI RELAPSER (349 pazienti)**

(Davis et al., 1997)

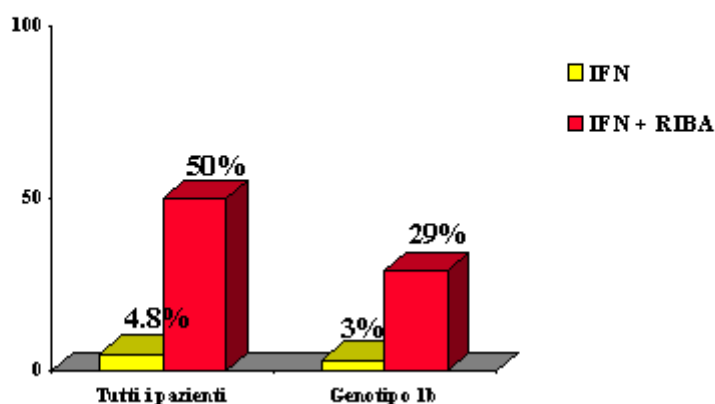


Fig. 3 Risposta sostenuta dopo Interferone + Ribavirina in confronto al solo Interferone nel ritrattamento di pazienti che avevano presentato recidiva alla sospensione del trattamento (relapser)

Nuove terapie

Recenti studi farmacologici e virologici hanno evidenziato la breve emivita dell' IFN- α (4-6 ore); per cui il giorno dopo la somministrazione del farmaco non esiste più interferone nell'organismo : pertanto nello stesso periodo temporale il virus è in grado di raddoppiare la sua concentrazione. Da questa considerazione deriva l'inadeguatezza della terapia con IFN- α somministrato tre volte alla settimana: infatti dopo una transitoria riduzione della carica virale nella fase di picco interferonico, riprende l'attiva

replica virale nel periodo di assenza di efficaci concentrazioni ematiche di IFN. Ciò rende, almeno in parte, ragione della limitata efficacia della terapia. Studi di cinetica virale hanno anche documentata che ad una iniziale rapida riduzione della viremia, segue un periodo più lungo di minore riduzione della carica virale. Quanto più marcata è l'iniziale riduzione della viremia, tanto maggiore è la probabilità di risposta persistente alla terapia, vale a dire l'eradicazione del virus. Ciò è in accordo con il riscontro da parte di numerosi ricercatori dell'importanza della clearance virale nelle prime 4 settimane di trattamento per ottenere una risposta persistente. La conoscenza della cinetica virale e dell'inadeguatezza della somministrazione di IFN- α tre volte alla settimana ha stimolato l'impiego di nuovi schemi terapeutici (somministrazione giornaliera di IFN- α per il primo mese = fase di induzione, quindi somministrazione per 3 volte la settimana = fase di mantenimento, e addirittura in alcuni studi somministrazione giornaliera di IFN- α per l'intero periodo di trattamento, di 6 o 12 mesi). Con questi schemi è aumentata l'efficacia del trattamento, ma sono aumentati gli effetti collaterali con conseguente riduzione della compliance e necessità di riduzione o di sospensione della terapia. Pertanto nuove strade sono state ricercate.

IFN- α peghilato

La coniugazione di farmaci con il Polietilenglicole (peghilazione) è da anni un metodo capace di rallentare l'assorbimento e soprattutto la dismissione prolungandone l'efficacia. Recentemente sono stati realizzati due nuovi IFN- α peghilati caratterizzati da una lunga emivita e somministrabili una volta alla settimana. Le loro principali caratteristiche e diversità sono riassunte rispettivamente nelle Tabelle 1 e 2.

Tabella 1 - Principali caratteristiche degli IFN peghilati, comparati con IFN- α

- Più lento assorbimento
- Più lenta clearance
- Minore immunogenicità
- Simile tollerabilità
- Somministrazione settimanale
- Maggiore efficacia

Tabella 2 : Confronto fra PEG IFN- α 2b e PEG IFN- α 2a

	PEG IFN α 2b	PEG IFN α 2a
Peso molecolare	12 Kdalton	40 Kdalton
Struttura molecolare	lineare	ramificata
Assorbimento	4-6 ore	15 ore
Durata nel plasma	~88 ore	~144 ore
Dosaggio	1 mcg/ Kg	180 mcg

Le cinetiche comparate di IFN- α and PEG IFN- α sono riportate nelle Fig. 4 e Fig.5.

INTERFERONE ALFA SOMMINISTRATO 3 VOLTE A SETTIMANA

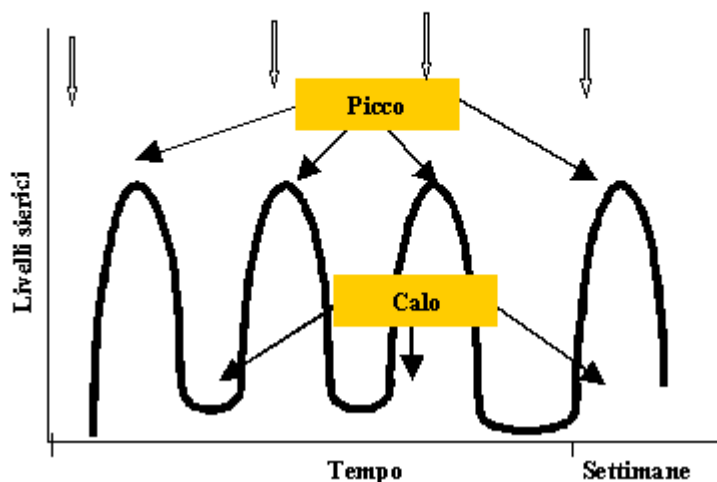


Fig. 4 Livelli sierici di IFN- α quando somministrato 3 volte alla settimana. Si nota come nei giorni di non somministrazione i livelli sono praticamente assenti.

SOMMINISTRAZIONE OTTIMALE DELL'INTERFERONE

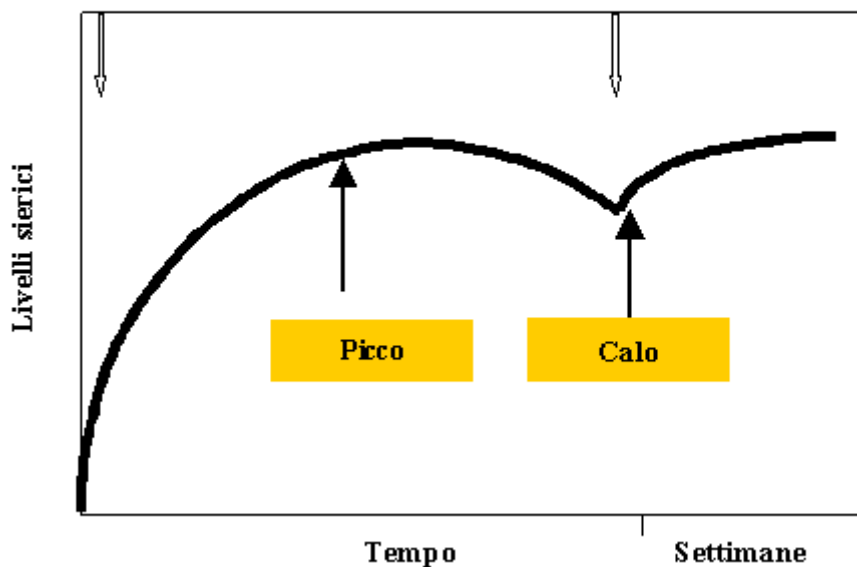


Fig. 5 La figura riporta la somministrazione ideale dell'Interferone: con l'IFN- α peghilato si tende a raggiungere tale ottimizzazione

Recenti studi clinici controllati su ampie casistiche hanno portato alle seguenti conclusioni:

- la tollerabilità del PEG IFN è simile a quella dell'IFN α (in particolare incidenza di neutropenia di piastrinopenia)

- l'efficacia di PEG IFN come primo trattamento è significativamente maggiore di quella di IFNa (Fig. 6)

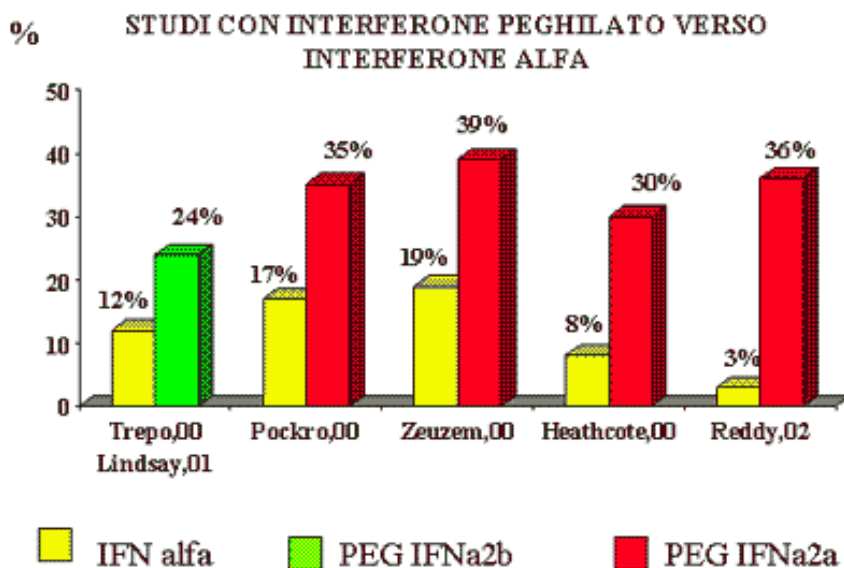


Fig. 6- Risposta biochimica e virologica sostenuta nei pazienti trattati con Interferone Peghilato a2b (1 mg/kg/sett.), IFN- α peghilato a2a (180 mg/sett.) in confronto a pazienti trattati con IFN- α (3 MU 3 volte alla settimana)

IFN- α peghilato + ribavirina

PEG IFN E RIBAVIRINA: sembra essere la combinazione più promettente. Un recente studio su ampia casistica ha documentato la maggiore efficacia di questa combinazione rispetto alla quella standard con IFN- α e ribavirina (Fig. 7 e 8) .

IFN PEGHILATO a2b + RIBA VERSO IFNa2b + RIBA

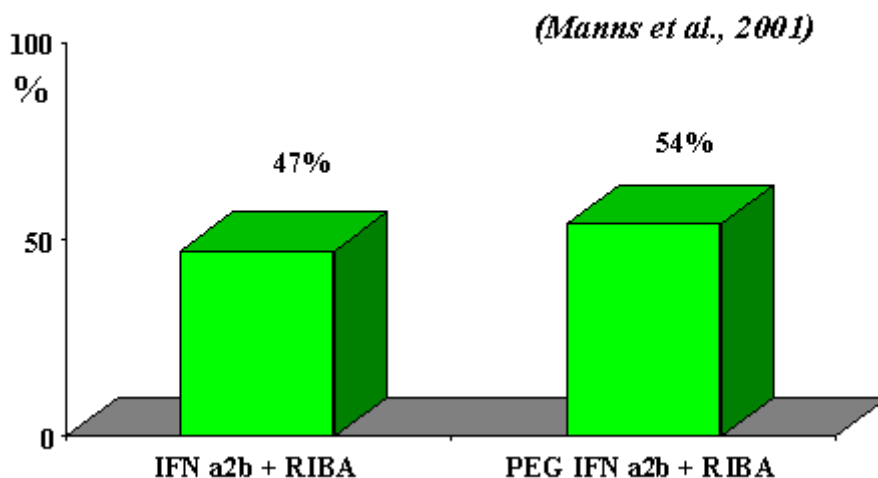


Fig. 7 Risposta biochimica e virologica sostenuta in pazienti trattati con IFN- α peghilato a2b (1,5 mg/kg) + ribavirina in confronto a IFN- α a2b (3 MU

x 3/sett.) + Ribavirina

**IFN PEGHILATO $\alpha 2a$ + RIBA VERSO IFN PEGHILATO $\alpha 2a$
VERSO IFN $\alpha 2b$ + RIBA**
(Fried et al, 2001)

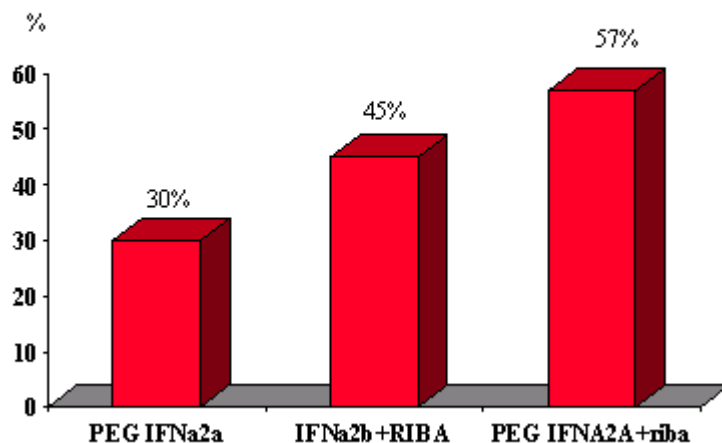


Fig. 8- Risposta biochimica e virologica sostenuta in pazienti trattati con Interferone Peghilato $\alpha 2a$ (180 mg/sett.) + ribavirina in confronto a IFN- α peghilato $\alpha 2a$ (180 mg/sett.) e IFN- α $\alpha 2b$ (3 MU x 3/sett) + ribavirina

Altre terapie di combinazione

IFN- α + amantadina

L'amantadina è un antivirale già impiegato nel trattamento influenza A. Uno studio pilota ha suggerito il suo possibile impiego nel trattamento dell'epatite cronica C ma la sua efficacia in monoterapia non è stata confermata. Maggiore sembra invece essere la sua azione in combinazione con IFN anche se i risultati di alcuni studi appaiono controversi (Tabella 3).

		Risposta virologica persistente	
		IFN + AMA	IFN
Zeuzem,	2000	10%	22%
Mangia,	2000	30%	16%
Tabone,	2001	24%	17%
Caronia,	2001	18%	14%

Tabella 3 - Combinazione IFN e Amantadina

IFN- α + ribavirina + amantadina

60 pazienti con epatite cronica C non responsiva a IFN sono stati trattati per 48 settimane con IFN $\alpha 2b$ 5 MU a giorni alterni e in combinazione con ribavirina (0.8-1.0 g/die) e amantadina (200 mg/die) (40 pazienti) o con IFN $\alpha 2b$ 5 MU in combinazione con ribavirina (0.8-1.0 g/die) (Tabella 4). La triplice combinazione è risultata significativamente più efficace della duplice.

	Risposta virologica persistente	
	IFN + RIBA + AMA	IFN + RIBA
Zeuzem, 2000	10%	22%

Tabella 4 Confronto fra triplice terapia (IFN- α + ribavirina + amantadina) in confronto a duplice terapia (IFN- α + ribavirina) in pazienti non responsivi a un precedente trattamento col solo Interferone

PEG IFN- α + amantadina

E' attualmente in corso un o studio multicentrico controllato su ampia casistica (960 pazienti al primo trattamento) coordinato dal nostro Centro per valutare l'efficacia di PEG IFN alfa2a e Amantadina confrontata con PEG IFN alfa2a e Ribavirina.

IFN- α + micofenolato

Il micofenolato è un nuovo immunomodulante già impiegato nella terapia del rigetto nel trapianto di rene; studi clinici controllati sull'efficacia di questa combinazione sono in corso.

IFN- α + maxamina

La maxamina (istamina cloridrato) è in grado di potenziare l'azione immunomodulante inibendo la produzione e la liberazione di radicali liberi e proteggendo da questi i linfociti T citotossici e le cellule NK. I risultati preliminari di uno studio pilota sembrano incoraggianti.

Attualmente sono in corso numerose ricerche cliniche per valutare l'efficacia di nuove combinazioni terapeutiche come gli inibitori enzimatici delle proteasi e dell'elicasi ed alcuni immunomodulanti (interleuchina) , in attesa della realizzazione di un vaccino che teoricamente potrebbe essere anche terapeutico.

Inoltre è in corso di sperimentazione di fase 2 la levovirina che dovrebbe avere gli stessi effetti terapeutici della ribavirina senza effetti collaterali (in particolare non causerebbe anemia emolitica).

Epatite autoimmune

Definizione

L'epatite autoimmune (EAI) è una malattia che non mostra tendenza alla risoluzione spontanea, ha un substrato istopatologico di epatite periportale, è di solito associata ad ipergammaglobulinemia policlonale e presenza di autoanticorpi sierici e risponde alla terapia immunosoppressiva nella maggior parte dei casi.

Diagnosi

L'epatite autoimmune è una malattia relativamente rara e ad eziologia sconosciuta, per cui non esiste un singolo criterio in sé sufficiente per porre la diagnosi, che risulta in sostanza una diagnosi di esclusione.

Nel 1999 l'International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) ha ribadito i criteri diagnostici dell'EAI (J Hepatol 1999; 31: 929-38) basati su un sistema di punteggio - positivo o negativo - che tiene in considerazione una serie di parametri clinici, biochimici, virologici ed immunologici, la presenza di fattori eziologici noti, il quadro istologico, l'assetto genetico e la risposta alla terapia immunosoppressiva. Il punteggio cumulativo consente di concludere per una diagnosi di EAI "definita" o "probabile", ovvero di escludere la diagnosi di EAI.

Manifestazioni cliniche e laboratoristiche

La presentazione clinica della malattia risulta alquanto polimorfa, e viene schematicamente suddivisa in 3 modalità: acuta, cronica ed asintomatica. L'esordio acuto, osservabile nel 20-30% dei casi, simula in tutto e per tutto il quadro dell'epatite acuta itterica, virale o da altre cause. La progressione insidiosa della malattia determina nel 30-40% dei casi una sintomatologia aspecifica contraddistinta da astenia, malessere generale e calo ponderale. Nel restante 30-40% dei casi non è presente alcuna sintomatologia e la diagnosi risulta del tutto incidentale. Frequenti sono le manifestazioni extra-epatiche associate quali distiroidismo, artriti/artralgie, diabete mellito, malattie infiammatorie intestinali, sindrome di Sjögren, per cui spesso tali pazienti sono osservati inizialmente in ambiente endocrinologico o reumatologico.

L'epatite autoimmune, in linea generale, è una malattia ad alta attività biochimica (elevati valori di transaminasi e di gamma-globuline) ed istologica, con quadri di epatite dell'interfaccia ("piecemeal necrosis"), necrosi "a ponte", necrosi multilobulare.

L'IAIHG ha considerato marcatori di rilevanza diagnostica i seguenti autoanticorpi, ricercati mediante immunofluorescenza indiretta alla diluizione del siero test di 1:40 (un cut-off di positività più basso è suggerito in caso di patologia pediatrica):

1. autoanticorpi antinucleari (ANA)
2. autoanticorpi anti muscolo liscio (SMA)
3. autoanticorpi anti microsomi di fegato e rene (*anti-LKM1*).

In caso di negatività dei suddetti marcatori sono presi in considerazione altri autoanticorpi "definiti", dei quali cioè siano disponibili informazioni pubblicate, relative alla metodologia di indagine e alla rilevanza nella diagnosi di EAI (anticorpi anti-ASialoGlycoProtein Receptor - *anti-ASGP-R*, anti-Soluble Liver Antigen/Liver Pancreas -

anti-SLA/LP, anti-Liver Cytosol type 1 - anti-LC1, anti-Human Hepatocyte Plasma Membrane - *anti-HHPM*, *anti-Sulfatide*).

In base alla presenza dei diversi autoanticorpi l'EAI è correntemente suddivisa in tre forme:

- l'EAI di tipo 1, positiva per ANA e/o SMA,
- l'EAI di tipo 2, positiva per anti-LKM1 e/o anti-LC1,
- l'EAI di tipo 3, positiva per anti-SLA/LP.

Va comunque sottolineato che il quadro clinico, biochimico ed istopatologico delle tre forme è sostanzialmente simile. Fa eccezione l'età di insorgenza della malattia, significativamente più bassa nella maggior parte dei casi di EAI di tipo 2, che spesso esordisce in età pediatrica.

Da segnalare infine la recente osservazione di anticorpi anti citoplasma perinucleare dei neutrofili (*pANCA*) in due terzi dei casi di EAI di tipo 1, ma non di EAI di tipo 2; la rilevanza dei *pANCA* nella diagnostica e nel monitoraggio rimane tuttora da chiarire. Autoanticorpi *pANCA* sono osservabili con la stessa prevalenza nel 70-80% dei casi di colangite sclerosante primitiva (CSP); tale reperto connota una sovrapposizione immunologica tra EAI e CSP che si estende anche al profilo biochimico (sindrome da overlap EAI/CSP).

Terapia

Non esiste una cura per l'epatite autoimmune, per cui l'obiettivo del medico è quello di "spegnere" la flogosi epatica cercando di limitare al minimo gli effetti collaterali legati ai farmaci utilizzati.

Cardine della terapia dell'epatite autoimmune

Il cardine della terapia farmacologica dell'epatite autoimmune è rappresentato dalla terapia immunosoppressiva, in particolare dalla terapia steroidea, da sola o in associazione con azatioprina. Nel maggior parte dei pazienti trattati la terapia steroidea determina riduzione della citonecrosi epatocitaria e della flogosi epatica con remissione della malattia. Con il termine di remissione si intende la normalizzazione dei parametri biochimici (transaminasi, ipergammaglobulinemia) ed un miglioramento del quadro istologico. La terapia steroidea non è però completamente soddisfacente; infatti le recidive di malattia durante il "tapering" del cortisone e nel caso di sospensione completa, la frequente comparsa di effetti collaterali quali diabete, irsutismo, osteoporosi, ipertensione rendono comunque necessaria una continua ed attenta modulazione del dosaggio terapeutico dello steroide nel singolo paziente.

Indicazioni alla terapia nell'epatite autoimmune

Sono considerate indicazioni assolute alla terapia immunosoppressiva valori di transaminasi uguali o superiori a 10 volte la norma, oppure superiori a 5 volte la norma ed associati ad un aumento di più del doppio delle gamma-globuline, il riscontro istobiologico di necrosi a ponte o multilobulare e la presenza di sintomi inabilitanti. Laddove le alterazioni cliniche, biochimiche ed istologiche siano invece di minore entità non vi è indicazione alla terapia. Se il quadro è già evoluto verso uno stadio di cirrosi con insufficienza epatica l'indicazione terapeutica è il trapianto d'organo.

Protocollo terapeutico

Fase di attacco

Dosaggi medio-elevati (0,5-1 mg/Kg/die) di metilprednisolone o prednisone o altri corticosteroidi a dosaggi corrispondenti.

Lo scopo è quello di contrastare la flogosi epatica, verosimile espressione biochimica ed istopatologica dell'attacco immuno-mediato verso l'epatocita.

Fase di mantenimento

In seguito, quando è stato ottenuto un controllo soddisfacente della citonecrosi epatocitaria della remissione, è opportuno ridurre molto lentamente il dosaggio steroideo, al fine di limitare gli effetti indesiderati di tale farmaco. Quando gli effetti collaterali sono importanti o non sia possibile ridurre lo steroide senza evitare che la flogosi epatica riprenda con vigore, può essere utile introdurre, in combinazione con il cortisone, l'*azatioprina* (Azatioprina) al dosaggio di 50 mg/die. L'introduzione dell'azatioprina ha come obiettivo quello di ridurre ulteriormente, in corso di mantenimento, il dosaggio dello steroide.

Il trattamento combinato risulta invece obbligatorio in tutti quei casi in cui coesistano patologie che verrebbero ulteriormente aggravate da terapie steroidee prolungate ad alti dosaggi (diabete, osteoporosi, ipertensione, obesità). Le principali controindicazioni all'utilizzo dell'azatioprina invece sono rappresentate da età giovanile, gravidanza e coesistenza di pancitopenia.

In caso di riaccensione della flogosi epatocitaria è indicato il ricorso ad un nuovo ciclo di *terapia "di attacco"*.

Alcuni pazienti non rispondono in maniera completa alla terapia, in quanto, nonostante un miglioramento dei parametri biochimici, non è raggiunto lo stato di completa remissione; in tali casi l'obiettivo deve essere quello di identificare, in maniera del tutto empirica, il più basso dosaggio di steroidi efficace.

Altri farmaci ad azione immunosoppressiva (*tacrolimus*, *ciclosporina*, *budesonide*, *mofetil micofenolato*) sembrano produrre risultati promettenti, ma necessitano di ulteriori conferme sono necessarie prima di potere essere affiancati agli attuali farmaci d'elezione. Non sembra invece avere nessuna efficacia l'associazione degli acidi biliari alla terapia steroidea.

In corso di epatite autoimmune, oltre alla terapia specifica tesa al controllo della malattia, spesso si rivela utile il ricorso a terapie adiuvanti atte al controllo delle manifestazioni che la terapia di base può comportare; in quest'ottica trova ragione ed ha un suo razionale la somministrazione di calcio, vitamina D, bifosfonati, e di terapia ormonale nella donna in post-menopausa.

Il *trapianto di fegato* è riservato sostanzialmente a quei pazienti che presentano evoluzione in cirrosi scompensata con quadro di insufficienza epatica, e ai casi di epatite acuta a decorso fulminante che non rispondono alla terapia steroidea ad alti dosaggi. Da non trascurare comunque che il trapianto di fegato in pazienti con epatite autoimmune comporta una maggior serie di problemi nel post-trapianto, legati a rigetto d'organo acuto e cronico ed alla scarsa responsività alla terapia steroidea rispetto ai pazienti trapiantati per epatopatie ad eziologia differente. E' stata segnalata la

possibilità di recidiva della epatite autoimmune a livello del fegato trapiantato, specie in relazione alla riduzione del trattamento immunosoppressivo.

Epatiti da farmaci

Introduzione

Si ritiene che circa 600 tipi di farmaci possano essere responsabili di lesioni epatiche. Le epatiti da farmaci rappresentano il 10% dei casi di epatite acuta nell'adulto; nella fascia di età al di sopra di 50 anni la loro frequenza supera il 40%. E' probabile che il danno da farmaci sia comunque sottostimato a causa della relativamente scarsa attenzione al problema e della difficile diagnosi differenziale.

Definizione

L'**epatite acuta** da farmaci è un'epatite di tipo citolitico, colestatico o misto caratterizzata rispettivamente da aumento di ALT, di fosfatasi alcalina o di entrambe superiore a 2 volte la norma. Il rapporto fra i 2 enzimi può essere compreso fra 2 e 5.

Le forme **subacute** sono caratterizzate da una necrosi epatocitaria prolungata nei casi in cui l'iniziale danno epatico sia misconosciuto e il farmaco continui ad essere assunto o quando il danno si mantenga anche in assenza dell'assunzione del farmaco immagazzinato a livello dei tessuti.

Le epatiti **granulomatose** possono essere completamente asintomatiche o scoperte per alterazioni biochimiche di scarso rilievo (ALP, γ GT).

Diagnosi

La diagnosi di epatite da farmaci è **una diagnosi di esclusione**. Solo di rado è possibile ipotizzarla sulla base del dato anamnestico di:

1. evidenza di intossicazione (per esempio paracetamolo a scopo suicida),
2. presenza di autoanticorpi sierici specifici (per esempio anticorpi antimicrosomi per la diidralazina),
3. recidiva del danno epatico in caso di riassunzione accidentale.

Sono stati proposti alcuni criteri per la diagnosi di danno epatico da farmaci. L'attribuzione di un punteggio a tali criteri permette di effettuare una diagnosi di possibilità, probabilità o certezza.

L'**anamnesi** per l'assunzione di farmaci deve essere molto dettagliata: dosaggio, via di somministrazione, durata della terapia, farmaci assunti in concomitanza vanno accuratamente indagati. Va richiesto se il paziente fa uso di medicinali autoprescritti tipo vitamine o erbe, o se fa uso di droghe. Va inoltre considerata la possibilità di insulto tossico superimposto ad un preesistente danno epatico.

Vanno ricercati **segni clinici**: eruzioni cutanee, febbre, artralgie e di **laboratorio**: ipereosinofilia (>6%), trombocitopenia immunoallergica, che orientino verso un fenomeno di ipersensibilità. La biopsia epatica è di utilità limitata per la diagnosi ma può essere di aiuto per:

1. mettere in evidenza una causa differente,
2. evidenziare una lesione specifica o evocatrice di un danno da farmaci,
3. rilevare il carattere recente del danno nel caso di farmaci capaci di provocare danno cronico qualora il trattamento con il farmaco sia indispensabile.

Il miglioramento dopo la sospensione del farmaco è l'elemento più utile per la diagnosi. Il test di provocazione con la riassunzione del farmaco è troppo pericoloso per poter essere attuato intenzionalmente.

Anatomia patologica

Classificazione degli effetti patologici dei farmaci sul fegato:

- danno epatocellulare

Epatocellulare acuto		
come classiche virali	nelle epatiti	Metildopa, disulfiram, isoniazide, papaverina, ecstasy
mononucleosi-like		Fentoina, sulfonamidi, dapsonsone
Necrosi submassiva	Zona 3	Piroxicam, chetoconazolo, acetaminofene, alotano, metossifluorano, enfluorano, diidralazina
	Zona 1	Cocaina
Necrosi massiva		Isoniazide, etambutolo, rifampicina, fentoina, naproxene, fenilbutazone, enfluorano
Epatocellulare cronico		
Epatite cronica		Ossifenisantina, metildopa, benzarone, clometacin, isoniazide, nitrofurantoina, minociclina, dantrolene
Fibrosi		Metotrexate, e-ferol, torotrast, eroina
Fibrosi con hepar lobatum		Chemioterapia per il cancro mammario
Cirrosi		Isoniazide, metotrexate, metildopa

- danno sulle vie biliari

Danno colestatico acuto		
Colestasi pura		Steroidi anabolizzanti e contraccettivi orali, ciclosporina, chetoconazolo
Colestasi epatocellulare lieve	+ danno	Fenotiazine, eritromicina, trimetoprim-sulfametossazolo, cloxacillina, flucoxacillina, sali d'oro, D-penicillamina, nutrizione parenterale totale

Colestasi + degenerazione dei dotti biliari o colangite acuta	Paraquat, allopurinolo, idralazina, carbamazepina
Danno colestatico cronico +/- duttopenia	
Cirrosi biliare primitiva-like	Clorpromazina, proclorperazina, ajmalina, troleandomicina, aloperidolo, benoxapofene, clorpropmide+eritromicina
Colangite sclerosanteprimitiva-like	Iniezione di formalina per cisti idatidee, embolizzazione dell'arteria epatica, infusione arteriosa di floxuridina
Cirrosi biliare micronodulare	Clorpromazina, tiabendazolo

Patogenesi

Meccanismo del danno acuto di tipo epatocellulare

Nella maggior parte dei casi il meccanismo resta sconosciuto. Più che al farmaco in sé, la tossicità è legata alla sua trasformazione da parte degli enzimi epatici in metaboliti tossici.

I meccanismi di danno epatico sono di tipo tossico e di tipo immunoallergico. Esistono 2 tipi di **danno tossico**:

1. da sovradosaggio (ad evoluzione generalmente fatale, come per l'intossicazione da paracetamolo)
2. da idiosincrasia (1/100-1/100000 casi)

Il **danno immunoallergico** è dovuto ad una reazione contro neoantigeni che risultano dal legame covalente fra metaboliti del farmaco e componenti cellulari. Tali fenomeni autoimmuni portano alla formazione di autoanticorpi aspecifici, come gli ASMA o gli ANA. Altri anticorpi specifici, come quelli anti microsomi LM contro il P450 IA2, sono stati descritti contro l'idralazina o, indotti dall'acido tienilico contro il P450IIC (anti IKM2).

Fattori come il digiuno e la malnutrizione possono favorire la tossicità così come la concomitante assunzione di altri farmaci che provochino un induzione enzimatica. Una ridotta capacità detossificante di alcuni enzimi geneticamente determinata può aumentare la tossicità di diversi farmaci.

Meccanismo del danno acuto di tipo colestatico

Sia le epatiti colestatiche che le forme miste sono generalmente attribuite a meccanismo immuno allergico. Questa ipotesi è rafforzata dall'epatotossicità crociata tra farmaci che hanno struttura simile. E' stato ipotizzato che come conseguenza delle alterazioni nelle membrane lipidiche si verifichi un alterato trasporto di ioni; alla fine si ridurrebbe anche il flusso biliare.

Terapia

La prima terapia è la **prevenzione**.

Vanno indagati fattori di rischio come la presenza di concomitanti malattie epatiche, l'abuso di alcool, la presenza di insufficienza renale; vanno considerati l'età e il sesso essendo l'età avanzata e il sesso femminile più spesso colpiti da un danno epatico da farmaci. Questi fattori possono dissuadere dall'uso di un farmaco o indurne la rapida sospensione. La riduzione del dosaggio può prevenire in qualche caso la tossicità. Per i farmaci con rischio relativamente elevato si può effettuare una prevenzione primaria attraverso uno stretto monitoraggio.

La prima misura da adottare è **identificare precocemente il farmaco** in causa, allo scopo di prevenire l'evoluzione in forme più severe o croniche e di evitare il ripetersi di nuovi episodi, inclusi casi di epatite fulminante.

Nelle forme da intossicazione acuta da sostanze che provocano un danno dose dipendente, la **lavanda gastrica** aiuta a rimuovere una parte del farmaco ancora presente nello stomaco. Per un limitato numero di sostanze sono presenti antidoti: N-acetilcisteina per paracetamolo; desferoxamina per ferro. Naturalmente la prima misura da adottare è la **sospensione del farmaco**. Anche quando il meccanismo è autoimmune la reazione regredisce. Talvolta ciò richiede mesi. Se vi sono sintomi sistemici severi e se le manifestazioni durano più di 4 settimane senza tendenza alla risoluzione, è indicato l'uso dei cortisonici. La durata del trattamento dipenderà dalla variazione negli indici di funzionalità epatica; un periodo di 6-12 settimane è in genere sufficiente.

Il **trapianto di fegato** è la terapia delle forme fulminanti: il 10% dei bambini e il 16% degli adulti vengono trapiantati per un danno acuto da farmaci. L'intossicazione da paracetamolo è il caso più frequente.

L'impiego di farmaci come **anticorpi monoclonali** per bloccare l'adesione dei neutrofili all'endotelio oppure per inibire citochine come il TNFalfa sta per estendersi anche alle epatiti da farmaci. Nell'intossicazione da paracetamolo è stato dimostrato il blocco della necrosi epatocitaria attraverso l'inibizione delle cellule di Kupffer con l'impiego del **destran solfato** e del **gadolinio**.

Per i farmaci che hanno azione dose-dipendente, la valutazione dei livelli ematici del farmaco può essere d'aiuto (per esempio nel caso della ciclosporina che induce una colestasi di lieve entità in ragione della sua concentrazione).

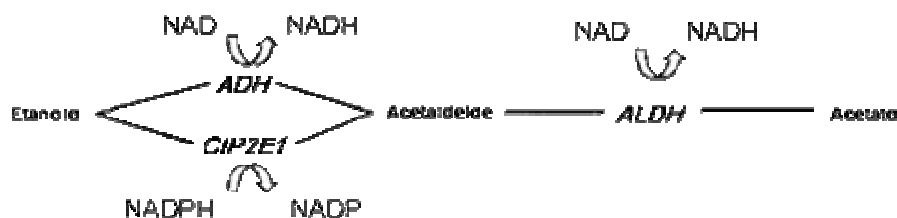
Epatopatia alcolica

Introduzione

L'eccessivo consumo di bevande alcoliche rappresenta ancora oggi una delle cause principali di epatopatie acute e croniche e di cirrosi nel nostro Paese. L'abuso cronico di alcool etilico (etanolo) può determinare infatti danni in diversi organi, ma il fegato è l'organo di gran lunga più sensibile agli effetti nocivi dell'alcool, in quanto "sito" di elezione dell'ossidazione dell'etanolo stesso ad acetaldeide.

Metabolismo dell'alcol

Il metabolismo dell'alcool avviene principalmente ad opera dell'alcool deidrogenasi (ADH), enzima situato nel citosol dell'epatocita, del quale oggi si conoscono almeno 20 isoenzimi diversi, codificati da 5 geni differenti. Una via alternativa di metabolizzazione dell'alcool è rappresentata dal MEOS, o sistema microsomiale di ossidazione dell'etanolo. Quest'ultimo sistema contiene un tipo specifico di citocromo P-450, denominato P-4502E1 (CYP2E1), che può essere indotto dall'etanolo stesso. Questo significa che, in caso di abuso cronico di bevande alcoliche, il MEOS diviene il sistema predominante nell'ossidazione dell'etanolo ad acetaldeide.



L'attivazione del MEOS associata all'abuso alcolico porta, come conseguenza principale, ad un aumento della produzione di acetaldeide, il metabolita ossidativo più importante dell'etanolo.

L'acetaldeide è una sostanza metabolicamente molto reattiva e tossica. Essa genera infatti radicali liberi e superossidi, può legarsi a fosfolipidi e sulfidrilici ed è inoltre in grado di legarsi stabilmente agli aminogruppi terminali di numerose proteine cellulari o circolanti, formando i cosiddetti "addotti proteici dell'acetaldeide".

Anatomia patologica

Dal punto di vista morfologico si distinguono quattro principali tipi di epatopatia alcool-correlata, di severità ingravescente:

- la steatosi alcolica
- la steatofibrosi
- l'epatite alcolica
- la cirrosi alcolica

Eziopatogenesi

Se escludiamo l'epatite alcolica, che è un processo flogistico acuto del fegato, la flogosi non rappresenta una *conditio sine qua non* per l'evoluzione cirrogena dell'epatopatia alcolica. Infatti, sia la steatosi che la steato-fibrosi epatica sono caratterizzate dall'assenza di significativi fenomeni infiammatori. Ne consegue che l'epatopatia cronica dell'alcolista può progredire direttamente dalla fase steato-fibrotica a quella francamente cirrotica senza la necessaria presenza di una fase intermedia flogistica. Al contrario, è la fibrosi del tessuto epatico l'entità morfologica più importante, in quanto accompagna l'evoluzione dell'epatopatia alcolica verso la cirrosi. E' proprio sui meccanismi patogenetici della fibrosi epatica che si sono sviluppati negli ultimi 10 anni molti studi sperimentali volti a chiarire i possibili fattori coinvolti ed, in particolare, le cellule epatiche maggiormente responsabili dell'accumulo di tessuto fibroso nel fegato.

Diagnosi

Per quanto riguarda gli aspetti clinici, la cirrosi epatica alcolica si differenzia essenzialmente dalle altre forme eziologiche di cirrosi per l'insorgenza precoce di ipertensione portale, legata al fenomeno della fibrosi perivenulare come riportato sopra. Questa alterazione morfologica, localizzata in sede centrolobulare, porterebbe precocemente all'insorgenza di un quadro di ipertensione portale post-sinusoidale. Il quadro clinico della cirrosi epatica alcolica può essere infine caratterizzato dal **danno alcolico multiorgano**, laddove presente, costituito da: polineuropatia sensitivo-motoria periferica, pancreatite cronica con insufficienza esocrina (malassorbimento) ed endocrina (diabete), neuropatia centrale (corticale, sottocorticale, cerebellare), ipotrofia testicolare, esofagite, gastrite cronica ed ulcera peptica, malassorbimento intestinale, malnutrizione.

La diagnosi di abuso alcolico quale responsabile della cirrosi si basa prima di tutto su una accurata anamnesi, non solo soggettiva, ma anche rivolta ai familiari o conviventi, per la comune tendenza del soggetto alcolista a minimizzare i propri consumi. A tale proposito vengono spesso usati questionari precostituiti (tipo CAGE, DSM III, DSM IV) volti non solo a valutare l'effettivo introito di bevande alcoliche ma anche se esista il cosiddetto fenomeno del "bere problematico", un atteggiamento cioè patologico del soggetto verso l'assunzione di alcolici che può comprendere una vera e propria alcool-dipendenza.

Da un punto di vista bioumorale non esiste un vero e proprio marker esclusivo di abuso alcolico. E' pertanto consigliabile combinare più markers bioumorali che tendono ad elevarsi in corso di alcolismo cronico, come:

1. la γ GT
2. l'isoenzima mitocondriale della AST (mAST)
3. il volume cellulare medio degli eritrociti
4. l'uricemia
5. la lattacidemia

Talora l'abuso cronico di alcolici determina anche un innalzamento della trigliceridemia ed una riduzione del tasso sierico di zinco, fattore antiossidante che viene "consumato" in corso di abuso cronico. Un marker bioumorale che è stato recentemente introdotto nella pratica clinica è la *transferrina desialilata* o *CDT* (carbohydrate-deficient transferrin, valori normali = < 20 U/L nell'uomo, < 26 U/L nella donna) che tenderebbe ad aumentare nel siero solo in caso di abuso alcolico. Il fenomeno sarebbe legato al fatto che il processo epatico di sializzazione delle molecole di transferrina è alterato dall'abuso alcolico cronico (per un probabile effetto dell'acetaldeide). Il test è dotato di

una sensibilità e specificità superiori al 80% e rappresenta un valido avanzamento verso la diagnostica dell'alcolismo cronico. Quest'ultima, va comunque ricordato, è essenzialmente multifattoriale e deve tenere conto del riscontro anamnestico, sociale e bioumorale.

Terapia

Il tema del trattamento dei quadri clinici correlati all'abuso di bevande alcoliche pone difficoltà non indifferenti già in via preliminare. Si presentano infatti complessi problemi di definizione ed è oggi preferibile utilizzare termini più specifici del generico *alcolismo*. La generica denominazione di alcolismo può identificare un consumo abituale divenuto eccessivo quando sono superati determinati quantitativi. Tale limite è stato costantemente ridotto dai ricercatori nel corso degli anni fino a giungere alla conclusione, da parte di alcuni, che non esiste una dose minima sicura.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha comunque indicato i valori massimi di introito alcolico giornaliero nei seguenti limiti: 40 g alcool anidro/die per gli uomini e 20 g per le donne.

Questi limiti, estremamente bassi, rappresenterebbero valori di introito alcolico incapaci di generare patologie di alcun tipo anche se consumati per tutta la vita adulta. La differenza fra sessi è legata ad una maggior suscettibilità delle donne rispetto agli uomini al danno d'organo alcool-indotto.

Dal punto di vista terminologico si preferisce oggi parlare di:

- *bevitori eccessivi*
- *alcool-dipendenti*,

individuando con quest'ultimo termine i soggetti che manifestano sintomi psichici e/o fisici successivi alla mancata assunzione di alcolici. Il trattamento quindi richiederà di volta in volta una focalizzazione sugli aspetti più strettamente medici o piuttosto sulle problematiche psicologiche. Al terapeuta è richiesta costantemente la capacità di porsi sia come medico sia come psicologo, nel tentativo di una difficile coniugazione.

E' nata pertanto negli ultimi anni l'esigenza di istituire centri specializzati, sul territorio o presso Aziende Ospedaliere, dove esista un approccio diagnostico-terapeutico multidisciplinare che si avvale dell'ausilio di medici, psicologi, psichiatri, operatori sanitari specializzati, nutrizionisti, infermieri professionali. Così la fase dell'emergenza, che richiede un intervento medico specifico, può divenire l'occasione di un incontro significativo fra medico e paziente, favorendo la presa di coscienza di un problema a lungo sottovalutato. Ovviamente di fronte ad una dipendenza conclamata l'approccio terapeutico si fa più complesso, richiedendo innanzitutto un coordinamento tra i diversi specialisti coinvolti.

Dopo la fase di disintossicazione, è importante rendere consapevole il paziente della necessità di avvicinare gruppi di autoaiuto come i *Club degli Alcolisti in Trattamento* (CAT) o gli *Alcolisti Anonimi* (AA).

La nascita dei primi gruppi AA italiani avviene nel 1974 a Roma, mentre l'introduzione del modello di Vladimir Hudolin dei CAT, si realizza a partire dal 1979 a Udine.

Laddove il semplice approccio psicoterapeutico non sia sufficiente o nella *sindrome da astinenza alcolica* si richiede un vero e proprio trattamento farmacologico. Il trattamento può avvenire ambulatoriamente nelle forme più lievi (presso i Centri

specializzati sopracitati), mentre in quelle più gravi si rende necessario il ricovero in ospedale.

I farmaci largamente più usati sono le *benzodiazepine* (diazepam, benzodiazepine ad azione antidepressiva) per l'effetto ansiolitico ed, eventualmente, antidepressivo.

Visto che l'etanolo potenzia l'attività neuronale dell'acido gamma-aminobutirrico (GABA), neurotrasmettitore cerebrale che contrasta gli effetti della noradrenalina, è stata recentemente introdotta sul mercato una sostanza farmacologica, il *gamma-aminobutirrato*, risultato estremamente efficace nel trattamento della sindrome da astinenza alcolica. Questo composto infatti, mimando gli effetti centrali dell'alcool, permette la sospensione immediata dell'introito alcolico agendo prevalentemente sul fenomeno del *craving* (desiderio incontrollato di bere).

Dopo un breve periodo di trattamento (dose media 50 mg/Kg peso corporeo in tre somministrazioni giornaliere) la sostanza viene sospesa gradatamente ed il paziente avviato verso un approccio terapeutico mirato.

Nel trattamento farmacologico dell'abuso alcolico non deve essere dimenticato il supporto vitaminico costituito prevalentemente da vitamine del gruppo B e da folati.

Infine, è degno di menzione un farmaco particolare che può risultare utile in casi in cui la resistenza del paziente ad altri trattamenti sia notevole: il *disulfiram*. Questa sostanza, introdotta nel 1948, esplica la sua azione attraverso il blocco di un enzima, l'aldeide deidrogenasi, deputata all'ossidazione epatica dell'acetaldeide, il principale metabolita ossidativo dell'etanolo. La dose media giornaliera impiegata è di 400-800 mg. Ne consegue che, quando il soggetto assume bevande alcoliche, i livelli ematici di acetaldeide aumentano fino a 10 volte rispetto al soggetto non trattato. I maggiori livelli di acetaldeide sono responsabili di una sintomatologia decisamente spiacevole: flush cutaneo al volto, cefalea pulsante, nausea, vomito, sudorazione, iperattività adrenergica, ipotensione fino a possibile perdita di coscienza. I limiti di questo tipo di trattamento sono rappresentati dal fatto ovvio che il paziente resistente tenda alla sospensione del farmaco, per cui si consiglia l'uso del disulfiram solo laddove esista una situazione familiare di supporto che garantisca la somministrazione costante del farmaco. Il disulfiram è poi sconsigliato nel caso che l'alcolista presenti già una epatopatia grave, data la nota epatotossicità dell'acetaldeide.

Concludiamo questa breve trattazione sulla terapia con un cenno riguardante la problematica del trapianto di fegato nel cirrotico alcolista. L'indicazione al trapianto nel paziente alcolista si verifica in corso di grave insufficienza epatica secondaria ad una cirrosi scompensata. La conditio sine qua non per l'effettuazione di un **trapianto di fegato** in caso di cirrosi alcolica è la dimostrazione di un periodo di astinenza dalle bevande alcoliche di almeno sei mesi, documentata da un centro specializzato con le caratteristiche di quelli sopracitati.