

Atti di Convegni

STORIA NATURALE DELLA CIRROSI DA HCV NATURAL HISTORY OF HCV CIRRHOSIS

M. MENGOLI, S. TOLOMELLI

Unità Operativa di Medicina Interna - Ospedale S. Sebastiano - Correggio - AUSL di Reggio Emilia

INTRODUZIONE

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) rappresenta, a livello mondiale, uno dei maggiori problemi di sanità pubblica; si calcola infatti che nel mondo siano presenti oltre 200 milioni di individui infetti, di questi circa 10 milioni risiedono in Europa.

Esistono zone a bassa, media ed alta prevalenza di infezione da virus C; l'Italia si trova in una posizione intermedia con gradiente Nord-Sud ed andamento crescente con l'aumentare dell'età: l'infezione è molto rara prima dei 30 anni ed aumenta, fino ad oltre il 20% della popolazione al di sopra dei 60 anni, in alcune aree geografiche del Sud Italia.

Nella nostra nazione sono presenti circa due milioni di individui con infezione da HCV.

Nonostante gli enormi progressi nelle conoscenze realizzati negli ultimi anni molto rimane ancora da fare per chiarire se il virus C rappresenti un "killer silenzioso" o un agente di "malattia benigna" (1).

Certamente lo scenario delle epatopatie da HCV è profondamente cambiato negli ultimi anni con una prevalenza, nei casi di recente diagnosi, di forme lievi-moderate con minor grado di evolutività.

Date le dimensioni del problema l'HCV rappresenta ancora oggi sia una condizione relativamente benigna che

un subdolo killer con il quale ci dobbiamo confrontare ogni giorno, soprattutto nelle forme di epatopatia avanzata; non possiamo dimenticare che la cirrosi epatica rappresenta ancora in Italia la sesta causa di morte.

STORIA NATURALE

Nella figura 1 è schematicamente riassunta la storia naturale dell'infezione da virus dell'epatite C.

Anche se è tuttora presente una notevole eterogeneità dei dati in diversi studi, due aspetti, che emergono sicuramente negli ultimi anni rispetto al passato, sono rap-

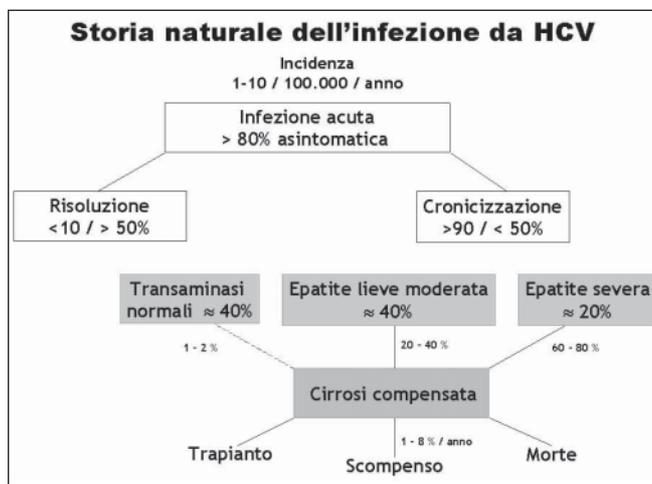


Figura 1

Atti del corso di aggiornamento "Management della cirrosi epatica e delle sue complicanze" - 21 ottobre 2003 - Correggio.

presentati dal notevole calo di incidenza, cioè di nuovi casi di infezione da HCV, e dalla percentuale di cronicizzazione che, almeno in alcune casistiche, risulta nettamente inferiore a quanto si riteneva in passato.

Nei casi di cronicizzazione la progressione di malattia avviene per lo più lentamente, nell'arco di decenni in cui si realizza un graduale peggioramento della fibrosi fino allo sviluppo di cirrosi (2). L'epatocarcinoma compare dopo molte decadi, praticamente sempre, in pazienti con sottostante cirrosi (figura 2).

Studi come quello di Poynard e coll del 1997 (3) hanno permesso di costruire una rappresentazione grafica della progressione dalla fibrosi alla cirrosi nella storia naturale dell'epatite cronica da HCV; mediamente questa evoluzione avviene in circa 30 anni, ma i tempi possono essere nettamente più brevi; 13 anni in media nel sesso maschile con età superiore ai 40 anni ed uso di bevande alcoliche, o più lunghi, 42 anni in media in donne astemie di età inferiore ai 40 anni (figura 3).

Per spiegare l'eterogeneità dei dati negli studi che hanno valutato la storia naturale dell'epatite C, portando talora anche a risultati totalmente contraddittori, si deve sempre tener presente che:

- 1) il numero degli individui infetti è enorme;
- 2) solo in una piccola minoranza di questi l'epatopatia progredisce;
- 3) la progressione è molto lenta (> di 25-30 anni) e, quasi sempre, silente;
- 4) numerose variabili e cofattori influenzano questa progressione.

I principali cofattori, virali, dell'ospite e ambientali, che condizionano la prognosi nelle epatopatie da HCV sono riassunti nella figura 4.

Fra i fattori virali l'unico che sembra rivestire un ruolo determinante è rappresentato dalla carica virale, mentre tuttora controverso rimane il ruolo del genotipo virale; gli studi più recenti, contrariamente a quanto si riteneva in passato, tendono ad escludere la rilevanza prognostica, negativa, del genotipo 1b.

Fra i fattori dell'ospite, oltre all'età ed al sesso maschile, i più importanti sono rappresentati dalle coinfezioni da HBV e/o HIV e da comorbidità come l'emocromatosi e la steatoepatite non alcolica o malattia plurimetabolica (steatosi, diabete, obesità).

Su quest'ultima condizione sono apparse numerose ricerche negli ultimi anni che hanno evidenziato come la progressione della fibrosi nelle epatiti croniche da HCV sia accelerata dalla presenza di steatosi (> 30%) (4), an-

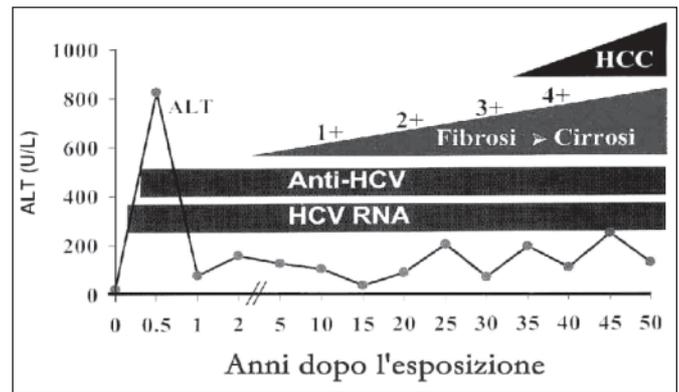


Figura 2

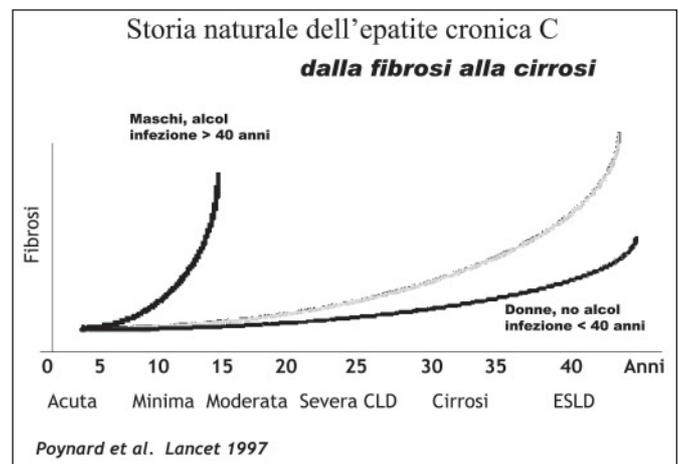


Figura 3



Figura 4

cor più se a questa si associa obesità, fino a divenire estremamente significativa se, oltre alle due precedenti, è presente anche diabete. La steatosi sembra quindi rappresentare, in alcuni casi, un predittore indipendente di pro-

gressione della fibrosi nelle epatiti croniche da HCV; nelle epatiti croniche moderate da virus C con steatosi e sovrappeso corporeo i pazienti possono trarre un significativo miglioramento dei valori di ALT e della steatosi attraverso una riduzione del Body Mass Index > del 10%. Fra i fattori ambientali l'alcol è certamente quello di gran lunga più rilevante ed è dimostrato da dati solidi ed assai numerosi che la probabilità di evoluzione a cirrosi nell'infezione da HCV è molto maggiore nei pazienti che bevono rispetto ai non bevitori (su questo argomento si tornerà con maggiori dettagli nella relazione su "Vecchie e nuove terapie nella cirrosi epatica").

Quindi i cofattori legati all'ospite e l'alcol rendono ragione del fatto che, in alcuni dei nostri pazienti, l'abituale lentezza di progressione dell'epatopatia subisca delle accelerazioni che si traducono in una prognosi molto più severa con comparsa di cirrosi, eventuale epatocarcinoma e morte fegato-correlata in tempi molto più brevi rispetto a quelli abituali.

Quando si giunge alla condizione di cirrosi la classica distinzione in forme silenziose o asintomatiche, forme manifeste compensate ed, infine, forme scompensate mantiene ancor oggi una piena validità dal punto di vista dell'inquadramento clinico e prognostico.

Importanti studi epidemiologici di alcuni anni or sono (5) evidenziavano come l'età media alla diagnosi di cirrosi fosse di poco superiore ai 50 anni, con una notevole differenza fra le forme da HCV, 58 anni, rispetto a quelle da HBV, meno numerose ma più rapidamente evolutive, 48 anni; negli stessi studi l'età media alla diagnosi di epatocarcinoma era di poco superiore ai 60 anni.

Casistiche italiane ancor più recenti (T. Stroffolini et al. in corso di pubblicazione) dimostrano un innalzamento dell'età media alla diagnosi di cirrosi; si mantiene la differenza di quasi un decennio fra l'eziologia da HCV, oltre 66 anni e l'HBV, circa 58 anni; l'età media alla diagnosi di cirrosi alcolica è risultata pari a circa 60 anni.

Casistiche europee e Nord-americane di cirrosi epatiche da HCV (6-8) hanno evidenziato, in modo sostanzialmente omogeneo, che la comparsa di scompenso è pari a circa il 5% dei pazienti all'anno; nella nostra popolazione di pazienti con cirrosi da HCV compensata ci dovremo quindi attendere la comparsa di scompenso nel 20 - 30% dei casi a 5 anni.

Questo è un evento cruciale nella storia naturale della cirrosi in quanto incide pesantemente sia sulla qualità che sull'aspettativa di vita dei nostri pazienti; infatti, come dimostrato in molti studi, la sopravvivenza media a 5 anni

nella cirrosi compensata risulta pari all'83 - 85% (6, 9) mentre precipita al 47 - 50% dopo la comparsa di scompenso.

Notevoli differenze esistono riguardo a tempi e percentuali di comparsa di epatocarcinoma in cirrosi da HCV in casistiche europee, circa il 10% a 5 anni, ed asiatiche, circa il 40% nello stesso intervallo di tempo (6, 10-11). Merita di essere sottolineato il dato che, in questa ed altre casistiche, al momento della diagnosi di epatocarcinoma circa il 50% delle "sottostanti" cirrosi risultava asintomatica.

Nella figura 5 è riportato in sintesi quello che ci possiamo attendere nel tempo partendo da una popolazione di cirrosi da HCV in fase di compenso.

Per concludere questo sintetico esame della storia naturale delle epatopatie croniche da HCV vogliamo sottolineare due aspetti cui si è già fatto cenno in precedenza.

Il primo riguarda i profondi mutamenti che sono avvenuti negli ultimi anni nel mondo delle epatiti croniche C. Le infezioni "antiche" sono per lo più rappresentate da forme post-trasfusionali, con malattia epatica avanzata, genotipo 1 prevalente e scarsa o nulla risposta alla terapia antivirale. In queste forme post-trasfusionali l'incidenza di cirrosi, epatocarcinoma, morte per epatopatia, necessità di trapianto di fegato è all'incirca doppia rispetto alle forme sporadiche.

Queste ultime rappresentano la grande maggioranza delle "nuove diagnosi" che sono non correlate a trasfusioni, con malattia epatica di grado lieve, genotipo non 1 e buona risposta alla terapia antivirale.

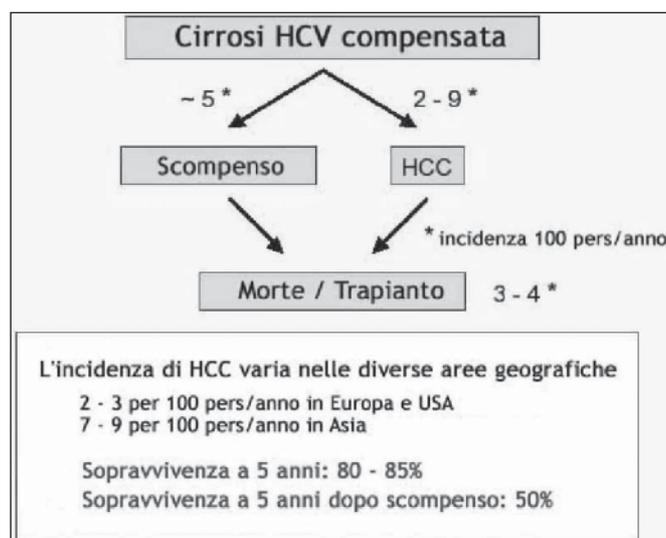


Figura 5

Il secondo aspetto da rimarcare è che, sebbene la storia naturale dell'infezione da HCV sia caratterizzata da un decorso molto lento di malattia e solo una minoranza dei pazienti progredisca verso forme di "ESLD" (End Stage Liver Disease), una piccola parte di un' enorme moltitudine di individui infetti determina un grande numero di epatopatie ad evoluzione severa; come dire che, in attesa anche di un vaccino assai difficile da realizzare, il lavoro per gli epatologi della nostra generazione e di quella successiva sarà, purtroppo, assicurato dal virus dell'epatite C.

BIBLIOGRAFIA

1. Hirsch KR, Wright TL. "Silent killer" or benign disease? The dilemma of hepatitis C virus outcomes. *Hepatology* 2000; 31: 536-7.
2. Hoofnagle JH. Course and outcome of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 (suppl 1): S21-9.
3. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349: 825-32.
4. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33: 1358-64.
5. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112: 463-72.
6. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients; European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2886-95.
7. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, Bonnard AM, Rosmorduc O, Poupon RE, Poupon R. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27: 1435-40.
8. Hu KQ, Tong MJ. The long-term outcomes of patients with compensated hepatitis C virus related cirrhosis and history of parenteral exposure in the United States. *Hepatology* 1999; 29: 1311-6.
9. Niederau C, Lange S, Heintges T, Erhardt A, Buschkamp M, Hurter D et al. Prognosis of chronic hepatitis C: results of a large, prospective cohort study. *Hepatology* 1998; 28: 1687-95.
10. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, Degott C, Guettier C et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000; 47: 131-6.
11. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, Takeda T, Fukuda K, Tamori A et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001; 357: 196-7.

Corrispondenza a:

Dott Marco Mengoli

Unità Operativa di Medicina Interna

Ospedale S Sebastiano di Correggio

(Reggio Emilia)

Azienda USL di Reggio Emilia