

Epatite Cronica B, malattia sommersa

Intervista a Mario Rizzetto

“L’Epatite Cronica B può causare cicatrici e sovertimento nella struttura epatica, portando a cirrosi e tumore epatico”

La speranza, una grande speranza, era che il declino dell’epatite B, innescato la scorsa decade, continuasse nel 3° millennio fino al sogno dell’eradicazione della malattia dal nostro paese. “Una speranza non certo campata in aria ma basata sulla grande valenza rappresentata dalla vaccinazione universale obbligatoria entrata in vigore nel 1991 in Italia, primo Paese, almeno in Europa, ad attuarla. Purtroppo non avevamo fatto i conti con le correnti migratorie. E anche con un certo calo nel tempo della percezione del pericolo epatite B nella popolazione davanti alla minore diffusione dei messaggi di prevenzione, alla diminuzione dei morti e alla disponibilità nelle mani del medico di farmaci efficaci, di rapida azione, ad alta tollerabilità. “Ci sono le medicine giuste, se mi ammalo posso guarire”. E’ un po’ quello che sta succedendo per l’Aids”. Parla Mario Rizzetto, professore di Gastroenterologia e direttore della divisione di Gastroepatologia all’Ospedale Molinette, Università di Torino, intervistato alla conferenza stampa a Roma sullo stato dell’arte dell’epatite B nel nostro Paese,

Prima di soffermarsi sui motivi che hanno fatto saltare la previsione sulla diffusione della malattia e sulle cause che hanno portato al “risveglio” del virus, vediamo di avviare un breve viaggio nell’epatite B. Partiamo da lontano: cosa è l’epatite virale B?

E’ un’inflammazione del fegato sostenuta dal persistere del virus B (HBV). Questa situazione può indurre un’infezione cronica del fegato in quanto il sistema immunitario del soggetto non è in grado di esprimere una risposta che dia una protezione. L’inflammazione cronica può causare cicatrici e sovertimento nella struttura epatica, portando al quadro della cirrosi. Ci si può trovare, a questo punto, nell’anticamera del tumore epatico, di emorragie digestive da varici esofagee e di insufficienza epatica. Quando si viene a contatto con il virus si possono verificare due situazioni. La prima è quella del portatore HBsAg positivo sano: ha il virus che, però, non si sta replicando. La seconda è quella del portatore HBsAg positivo malato, con alta replicazione virale. Quest’ultimo deve essere curato quando la malattia diventa importante, ponendo tuttavia attenzione a non favorire la resistenza del virus ai farmaci.

Intervista a
Mario Rizzetto
*Professore di
Gastroenterologia
e Direttore della divisione di
Gastroepatologia all’Ospedale
Molinette, Università di Torino*

Come si contrae l’epatite B?

Spesso il soggetto scopre per caso di essere venuto a contatto

con il virus. E le situazioni possono essere le più diverse. Può essere venuto a contatto con HBV mediante una trasfusione di sangue infetto ma questa è una realtà ora divenuta estremamente rara almeno in Italia e in altri Paesi industrializzati per i severi controlli del sangue trasfuso - o mediante tracce di sangue e di altri fluidi, infetti, come nel caso di rapporti sessuali non protetti con un partner che ha il virus, mediante punture con aghi contaminati o ferri chirurgici non sterili. In sintesi, ci vuole un contatto interpersonale con individui che hanno il virus. Non bisogna dimenticare una realtà presente anche in Italia nell'era pre-vaccinazione, quella del neonato infettato dalla madre. Sono proprio i soggetti più giovani quelli a più alto rischio di un decorso cronico dell'infezione e di sviluppare in età adulta, o più avanzata, un carcinoma epatico.

Non sono un rischio anche i tatuaggi e il piercing?

Certamente, se queste pratiche, peraltro molto diffuse, vengono eseguite senza le necessarie misure igienico-sanitarie. Il modo di contagio può essere subdolo: si può contrarre il virus con un tatuaggio, anche se l'operatore usa aghi sterili. E questo perché ad essere infettato potrebbe essere l'inchiostro. Infatti, durante il tatuaggio di un singolo individuo, l'operatore può riprendere più volte l'inchiostro immergendo lo stesso ago nel contenitore. Se immerge l'ago usato per un soggetto infetto ecco che il contenitore d'inchiostro si infetta e quindi diventa fonte di contagio nei tatuaggi successivi, anche se l'ago viene cambiato nel prossimo cliente.

Come si effettua la diagnosi dell'epatite B?

La diagnosi va fatta ricercando nel sangue l'antigene di superficie del virus, HBsAg. C'è stato nel tempo un'evoluzione dell'approccio diagnostico: da quello più focalizzato sui marcatori della malattia a quello focalizzato sulla replicazione del virus. Tradizionalmente la determinazione dell'*antigene* e di HBV ha permesso di stimare la capacità di replicazione e di infettività del virus. Oggi ci si affida alla misurazione diretta della replicazione del virus, ovvero alla misurazione dei livelli di HBV-DNA. C'è stato un aumento notevole della sensibilità delle tecniche impiegate: adesso è possibile misurare 10 copie del virus per millilitro di sangue mentre anni fa la minima quantità di virus misurabile era di 500.000 copie. Vi sono state altresì importanti innovazioni nella diagnostica della malattia. Una metodica innovativa, di recente sviluppo, non invasiva, è quella dell'elastografia epatica: consente di misurare la rigidità del fegato. Si suscita un'onda elastica attraverso le costole puntata direttamente verso il fegato. Quanto più rapidamente l'onda viaggia, tanto maggiore è la rigidità del

“Una metodica innovativa, di recente sviluppo, non invasiva è quella della elastografia epatica che consente di misurare la fibrosi epatica”

fegato; questo per la presenza di cicatrici che, se molto estese, costituiscono la cirrosi. Questa metodica oggi affianca, e in parte sostituisce, la biopsia epatica, che prevede il prelievo e l'analisi istologica di un campione di materiale epatico e per la sua invasività è male accettata dal paziente.

In quale misura questa nuova metodica non invasiva potrà contribuire ad incrementare le diagnosi di Epatite B?

Sicuramente in larga parte. Tutti i pazienti con Epatite B possono beneficiare oggi della stessa tecnica non invasiva che permette di tenere sotto controllo l'evoluzione della malattia di fegato. Prima che questa metodica divenisse disponibile, l'unico strumento utilizzato per diagnosticare il grado di infiammazione del fegato era la biopsia epatica.

Professore, chi sono i portatori asintomatici?

In realtà, in senso stretto, non esistono portatori sintomatici e asintomatici. E questo perché tutte le persone che vengono a contatto con il virus sono asintomatiche, perché l'infezione non dà sintomi per molti anni anche quando causa infiammazione epatica; i sintomi appaiono solo con lo sviluppo di cirrosi. E' più corretto parlare di portatori "attivi" e "inattivi". I portatori "inattivi" sono quelli che, pur essendo venuti a contatto con il virus, hanno un'infezione a bassa portata virale con un virus che replica ai minimi termini. Quindi il soggetto, pur avendo contratto il virus, non ha la malattia. In altre parole, ha una quantità minima di virus non sufficiente a far insorgere la malattia. Questo "portatore inattivo" o "asintomatico" può tuttavia diventare malato in qualunque momento, se si riattiva la replicazione virale.

Il portatore asintomatico, o inattivo come lei lo definisce, va trattato sempre con i farmaci?

Bisogna intendersi. Il portatore asintomatico di HBsAg sano inattivo andrebbe trattato se vi fossero farmaci capaci di eradicare l'infezione da HBV quando questa è latente; ma i farmaci ora disponibili sono solo capaci di bloccare la replicazione virale, mentre questa non ha luogo nel portatore inattivo; allo stato attuale della terapia non è dunque possibile trattare questi portatori. Vanno, invece, trattati i portatori HBsAg attivi, con replicazione virale e malattia, soprattutto malattia importante. Ci sono farmaci mirati. Fra questi telbivudina. Questo farmaco ha dimostrato nello studio GLOBE che si è protratto per due anni, di essere efficace, di inibire rapidamente la replicazione virale e di essere ben tollerato a spese di un rischio di resistenza contenuto nel paziente tipico italiano.

“Telbivudina ha dimostrato nello studio GLOBE di essere efficace, di inibire rapidamente la replicazione virale e di essere ben tollerata nel paziente tipico italiano”

In Europa e in Italia il paziente con Epatite Cronica B presenta caratteristiche particolari. Quali sono e perché ?

Bisogna premettere che ci sono vari genotipi del virus B, denominati con le lettere dell'alfabeto a partire dalla A. I diversi genotipi di HBV si differenziano per alcune variazioni nella sequenza del DNA virale. Queste variazioni condizionano tuttavia la capacità del virus di mutare. Sotto la pressione immunologica che tende ad eliminarlo nel corso degli anni, il genotipo D di HBV cerca di sfuggire all'attacco evolvendo, cioè mutando. Una mutazione importante ha luogo nella regione del virus che codifica il cosiddetto *antigene e*, che non viene più espresso. In Italia e nel resto del bacino del Mediterraneo, dalla Grecia alla Turchia al Nord Africa alla Spagna prevale il genotipo D dell'HBV, che nei soggetti con infezione cronica tende dunque a mutare perdendo la capacità di produrre questo antigene: la variante virale mutata si definisce perciò "e-minus". L'infezione provocata da questo virus ha caratteristiche diverse da quelle del prototipo "selvaggio" del virus B capace di esprimere l'*antigene e*, prevalente nel Nord Europa e Nord America.

Questo che cosa comporta?

Mentre nelle forme virali HBeAg positive la malattia è continua nel tempo, nella forma e-minus prevalente in Italia v'è spesso negli anni un susseguirsi di episodi acuti. In pratica, picchi di malattia intervallati da pause biochimiche e cliniche. Con l'andare degli anni, questi episodi acuti, proprio per l'accumulo delle lesioni epatiche, possono portare alla cirrosi. Questa forma è la meno sensibile alla terapia tradizionale con interferone. Fortunatamente, ci sono farmaci mirati, come telbivudina, che permettono il controllo della malattia, a condizione che siano assunti in continuazione. Il controllo della malattia avviene reprimendo la replicazione virale.

La globalizzazione con le correnti migratorie e il calo della percezione dei pericoli – peraltro la malattia, proprio per la vaccinazione ormai in forza da 17 anni, è praticamente scomparsa sotto l'età dei 30 anni mentre persiste al di sopra - hanno "risvegliato" il virus. Quindi ci sono persone che sono malate o si stanno ammalando e magari non lo sanno. Che fare?

E' un problema molto importante. Secondo l'Istituto Superiore della Sanità rimangono in Italia 900mila persone con infezione da HBV. Quante di queste siano malate e bisognose di cura, non è noto. Sono tuttavia molte di più dei 20.000 portatori di HBsAg attualmente in terapia. Ma dove sono? Sono tutti consapevoli di star male? Continuano la vita quotidiana di sempre? Ma non sono mine vaganti? L'immagine richiama quella di un iceberg: possiamo vedere solo la punta del problema, mentre larga parte rimane a noi non visibile,

“L'immagine dell'Epatite Cronica B richiama quella di un iceberg: possiamo vedere solo la punta del problema, mentre larga parte rimane non visibile ”

“Lo studio ICEBERG ha insito nel suo nome la finalità di portare allo scoperto la parte sommersa dell’epatite B in Italia”

sconosciuta, perché sommersa. Da questi interrogativi è nata l’idea di mettere a punto uno studio su scala nazionale, che presto prenderà il via, denominato ICEBERG, supportato da Novartis Farma, e da me coordinato, che coinvolge oltre 20 Centri di riferimento in tutta Italia. Bisogna tornare a quanto abbiamo detto a proposito dello stato di portatore asintomatico. La storia clinica di questi pazienti in gran parte non è nota sia per quanto riguarda quelli che hanno una funzionalità epatica nella norma sia quelli con alterazioni epatiche precoci. In accordo con le Linee Guida sull’Epatite Cronica B questi soggetti oggi non vengono sottoposti a terapia farmacologica. I dati in letteratura a questo proposito sono scarsi. Tuttavia, un recente studio mette in evidenza una percentuale significativa di soggetti con lesioni epatiche severe fra la popolazione generale dei portatori asintomatici con funzionalità epatica nella norma o lievemente alterata. Da qui lo studio ICEBERG che ha insito nel suo nome la finalità di portare allo scoperto la parte sommersa dell’epatite B in Italia: mediante la valutazione della prevalenza e dell’incidenza di epatopatia a 1, 2, 3, 4 e 5 anni valutata attraverso l’esame elastografico nei soggetti portatori asintomatici di HBsAg non sottoposti a terapia farmacologica sarà possibile stimare in maniera più corretta i pazienti che oggi sono erroneamente definiti asintomatici e valutare quanti hanno una malattia epatica evolvente che necessita di una terapia ed in quanti la malattia si sviluppa nell’arco del follow-up dello studio.