

termine con cessazione della replicazione virale e remissione bio-umorale è stata riportata nel 10-20% dei pazienti;

- non è noto se il trattamento con IFN possa modificare la storia naturale della infezione e della malattia;
- anche se è evidente che la terapia non deve essere inferiore ai 6 mesi, non è certa la durata ottimale del trattamento.

3.5.2.2-Valutazione della risposta

Nell'epatite cronica B, HBeAg positiva, la risposta al trattamento è definita come la sierconversione da HBeAg ad anti-HBe durante la terapia o entro 6 mesi dalla sospensione del trattamento con successiva sierconversione ad anti-HBs e normalizzazione persistente delle aminotransferasi. Nei pazienti nei quali l'HBeAg si negativizza, la risposta è generalmente stabile; eventuali ricadute, peraltro poco frequenti, con ripresa della replicazione virale avvengono generalmente entro un anno dalla sospensione del trattamento. La risposta al trattamento è frequentemente preceduta da un episodio di citolisi con comparsa di una elevazione di breve durata delle aminotransferasi entro 2-3 mesi dall'inizio della terapia. Per questa ragione è consigliabile escludere dalla terapia i pazienti con ridotta riserva funzionale epatica (cirrotici).

Nell'epatite cronica B, anti-HBe positiva la risposta al trattamento è definita dalla persistente normalizzazione delle aminotransferasi associata a stabile negativizzazione dell'HBV-DNA; la persistenza va valutata per periodi non inferiori ai 18 mesi.

Nei pazienti HBeAg positivi che non hanno avuto una sierconversione durante un ciclo adeguato di trattamento secondo lo schema indicato o durante i 12 mesi dopo la sospensione della terapia, non è indicato il ritrattamento né con lo stesso IFN né con un tipo di IFN diverso, né con dose o durata maggiori, né con pretrattamento con steroidi. Un possibile approccio clinico corretto è quello di seguire questi pazienti con controlli periodici e di sottoporli a nuovo trattamento in caso di netto innalzamento delle aminotransferasi (quando aumenta, cioè, la probabilità della risposta alla terapia).

3.5.3-Nouve terapie

Dati preliminari sull'efficacia della Lamivudina indicano che il farmaco è capace di inibire la replicazione dell'HBV ed è ben tollerato. La Lamivudina attualmente può trovare indicazione in casi in cui sia critico mantenere repressa l'attività dell'HBV (pre-trapianto, pazienti con epatopatia grave a rischio di scompenso se si presenta riattivazione virale). La terapia a lungo termine con Lamivudina è aggravata dall'emergenza di mutanti resistenti al farmaco.

3.5.4-Monitoraggio

L'HBeAg ed l'anti-HBe debbono essere valutati alla fine del trattamento ed a 6 e 12 mesi dopo la sospensione della terapia.

L'ALT e l'emocromo debbono essere effettuati una volta al mese nel corso della terapia e per almeno 6 mesi dopo la sua sospensione.

L'impiego routinario dell'HBV-DNA e delle IgM anti-HBc non risulta più vantaggioso rispetto alle aminotransferasi ed al sistema HBeAg/anti-HBe. Tali marcatori possono aiutare invece nel diagnosticare una riacutizzazione dell'epatite, consentendo di associare l'evento necrotico al tentativo di eliminazione dell'HBV e non ad altra causa.

Nei pazienti nei quali si documenta la sierconversione ad anti-HBe e la normalizzazione delle aminotransferasi, è necessario effettuare un monitoraggio dell'HBsAg e degli enzimi epatici a cadenza annuale.

Nei pazienti che non hanno risposto alla terapia sono opportuni controlli secondo le necessità cliniche.

4-EPATITE C

4.1-Epidemiologia e modalità di trasmissione

Anche per l'epatite C, negli ultimi anni, si è osservata una diminuzione del numero di casi; l'incidenza dell'epatite acuta C (nonA-nonB) era di 5 per 100.000 nel 1985 ed è scesa ad 1 per 100.000 nel 1996. Tale diminuzione è stata osservata sia al nord che al sud del Paese. Come per l'epatite B, l'incidenza è maggiore tra i giovani adulti.

Studi di virologia molecolare hanno evidenziato che circa il 50-70% dei soggetti anti-HCV positivi ospitano il virus; dei 1.500.000 soggetti anti-HCV positivi, presumibilmente presenti in Italia, circa un milione sono viremici.

La distribuzione per età dei soggetti positivi per anti-HCV evidenzia che il virus è scarsamente presente tra i giovani e che la prevalenza aumenta con gli anni, concentrandosi nelle fasce di popolazione di età più elevata.

Le modalità di trasmissione del virus dell'epatite C sono in larga parte sovrapponibili a quelle del virus B. L'HCV si trasmette per via parenterale con modalità che vanno dalla trasfusione di sangue a quella mediante interventi chirurgici e trattamenti estetici, alla via sessuale e all'uso di droghe per via endovenosa.

L'efficienza della trasmissione sessuale dell'HCV è tuttavia decisamente inferiore rispetto a quella del virus B e la trasmissione da madre HCV positiva a figlio è molto rara.

Il rischio di trasmissione sessuale aumenta con il numero dei partner occasionali incontrati nei sei mesi precedenti l'infezione. Uno studio italiano ha recentemente documentato che il rischio di acquisire l'infezione è dell'1% per anno/persona in un rapporto stabile con un partner HCV positivo con epatite cronica.

Il rischio di infezione da HCV è elevato nel caso di tossicodipendenza endovenosa attiva.

4.2-Misure di controllo

4.2.1-Utilità dello screening per anticorpi anti-HCV

Al momento attuale non è indicato effettuare uno screening di massa per HCV nel tentativo di prevenire l'evoluzione in cirrosi dei soggetti positivi; ciò perché solo una piccola parte dei casi HCV positivi si giova delle terapie oggi esistenti e non è disponibile un vaccino per proteggere i contatti.

4.2.2-Prevenzione generale

Le misure di prevenzione per la prevenzione dell'HCV sono le stesse utilizzate per la prevenzione di altre infezioni a trasmissione parenterale, quali:

- screening per anti-HCV di tutte le unità di sangue da trasfondere e da impiegare nella produzione di emoderivati;
- screening per anti-HCV dei donatori di tessuti e di organi. La presenza di anti-HCV costituisce, infatti, una controindicazione alla donazione (solo in casi particolari, ove vi sia pericolo di vita e/o ove il ricevente sia anch'esso HCV positivo può essere considerata la donazione);
- lavaggio delle mani;
- disinfezione e sterilizzazione dei dispositivi riutilizzabili;
- evitare l'uso promiscuo di aghi e strumenti appuntiti, taglienti o contundenti (rasoi, spazzolini da denti, forbici, lime, spazzole, pettini, etc.);
- evitare tatuaggi, fori ai lobi auricolari, procedure di piercing in assenza di strumentazione adeguatamente sterilizzata;
- promuovere campagne di educazione sessuale.

In linea con le normative CEE, non vengono esclusi dalle donazioni di sangue i soggetti che hanno praticato cure odontoiatriche nei sei mesi precedenti la donazione (per quanto riguarda le trasfusioni di sangue le norme di ammissione alle donazioni potranno essere riviste alla luce delle normative CEE di recente emanazione).

4.3-Rischi di infezione nosocomiale ed occupazionale da HCV nelle strutture sanitarie

4.3.1-Trasmissione nosocomiale

L'introduzione del test per anti-HCV nello screening del sangue destinato alla donazione ha ridotto ad un valore prossimo allo zero il rischio di infezione da trasfusione.

Dai dati SEIEVA 1994-1996 emerge che gli interventi chirurgici, la terapia odontoiatrica ed i trattamenti estetici sono un fattore di rischio, rispettivamente, nel 18%, 28% e 33% dei pazienti con infezione da HCV. Gli interventi ostetrico-ginecologici sono quelli che espongono ad un più elevato rischio di contagio; inoltre, sono stati segnalati casi di trasmissione dell'infezione da HCV attraverso strumenti endoscopici.

4.3.2-Rischio di infezione nosocomiale da HCV in emodialisi e strategie di controllo

La prevalenza di HCV nei pazienti in dialisi in Italia varia dal 10% al 55% a seconda dei centri e delle metodiche adottate; tali prevalenze sono fino a 20 volte superiori a quelle riscontrate nella popolazione generale. Ciò è stato messo in relazione con il largo uso di emotrasfusioni in questi pazienti, anche sulla base dei risultati di diversi studi che hanno dimostrato l'associazione tra numero di unità di sangue trasfuso e infezione da HCV. L'utilizzo della eritropoietina nella terapia degli stati anemici dei dializzati ha notevolmente ridotto la necessità di trasfusioni e, di conseguenza, il rischio infettivo trasfusionale di questi soggetti.

L'incidenza di sieroconversione per l'HCV tra i dializzati italiani varia, a seconda degli studi, dal 2.3% al 13.1% annuo.

La trasmissione paziente-paziente può verificarsi a seguito di un uso comune di strumenti, oggetti e flaconi multidose ovvero attraverso la veicolazione di sangue tramite le mani del personale (trasmissione "orizzontale"). In letteratura è stata più volte segnalata l'associazione tra acquisizione nosocomiale dell'HCV, mancato rispetto delle misure di asepsi ed errori nelle procedure assistenziali.

Per il controllo dell'epatite C in dialisi, sono state proposte da alcuni autori misure di controllo simili a quelle adottate per l'epatite B: screening sierologico di routine, isolamento dei soggetti positivi, pratiche routinarie di pulizia/disinfezione, precauzioni universali. Va tuttavia considerato che, per l'HCV, la sopravvivenza ambientale e la concentrazione nel sangue periferico del virus sono nettamente inferiori rispetto all'HBV.

Sulla base delle attuali conoscenze, non esistono indicazioni né all'isolamento né all'impiego di macchine dedicate per i pazienti anti-HCV positivi in dialisi, ma è imperativa l'applicazione rigorosa delle precauzioni universali.

Le ragioni che sconsigliano l'isolamento dei pazienti anti-HCV positivi sono state espresse da agenzie internazionali come i "Centers for Disease Control and Prevention" di Atlanta. Da ricordare che le linee-guida di comportamento per gli operatori sanitari per il controllo dell'infezione da HIV, emanate dalla Commissione Nazionale per la lotta contro l'AIDS e sancite da un decreto del Ministero della Sanità del 28 settembre 1990, raccomandano l'applicazione delle precauzioni universali oltre che all'infezione da HIV, anche agli altri patogeni trasmessi attraverso il sangue.

Esistono poi raccomandazioni specifiche per gli ambienti dialitici che tengono conto delle peculiarità degli stessi; per tali raccomandazioni si rimanda all'Allegato.

4.3.3-Procedure di decontaminazione degli endoscopi per la prevenzione dei rischi di infezione da HCV

Gli endoscopi vengono definiti, ai fini delle procedure di decontaminazione, strumenti semicritici. Per questa categoria di strumenti è indispensabile, prima del riutilizzo, una sterilizzazione o disinfezione ad alto livello. Alcune parti dell'endoscopio (pinze per biopsia, spazzole per brushing, aghi per scleroterapia) sono considerate strumenti critici e, come tali, non possono essere riutilizzati se non dopo la sterilizzazione.

Le misure di seguito riportate rappresentano una procedura efficace per la prevenzione delle infezioni da tutti i virus epatitici. La prima tappa è la pulizia meccanica. La presenza di materiale organico, soprattutto nei canali interni dell'endoscopio, può essere la causa del fallimento di una sterilizzazione o di una disinfezione ad alto livello. Infatti, i microrganismi presenti all'interno di materiale organico (feci, muco) possono non essere raggiunti dalle sostanze disinfettanti; il materiale organico, a sua volta, può inattivare alcuni tipi di disinfettanti.

La sterilizzazione con ossido di etilene viene eseguita da pochi centri, a causa del suo alto costo, della eccessiva durata del processo e della pericolosità dell'ossido di etilene. Nella maggior parte dei centri invece, tra un paziente e l'altro, viene eseguita solo una disinfezione accurata.

Gli agenti raccomandati per la disinfezione degli endoscopi sono le preparazioni di glutaraldeide, il perossido di idrogeno e l'acido peracetico.

Tra le preparazioni di glutaraldeide è da preferire quella alcalina al 2% che, rispetto all'acida, non è corrosiva e non danneggia gli endoscopi. Uno dei vantaggi della glutaraldeide è quello di non essere neutralizzata da materiale organico.

Il perossido di idrogeno ha una potente azione germicida, ma danneggia i metalli e le plastiche, corrodendo anche zinco, rame e ottone. Una soluzione di perossido di idrogeno al 6% con acido fosforico allo 0.85% ha una attività di alto livello ed è considerata accettabile nella disinfezione salvo incompatibilità con i materiali costituenti gli endoscopi.

L'acido peracetico è una combinazione equilibrata di acido acetico, perossido di idrogeno ed acqua. Una soluzione all'1% di acido peracetico ha attività antibatterica e antifungina ad ampio spettro e attività contro spore ed enterovirus in 10 min. Tuttavia, a questa concentrazione l'acido peracetico può essere corrosivo e, per questo motivo, sono in commercio macchine lavatrici automatiche che lo diluiscono fino ad una concentrazione finale dello 0.2%, oltre ad aggiungere un agente anticorrosivo.

Agenti non raccomandati per la disinfezione degli endoscopi sono le preparazioni di glutaraldeide con derivati fenolici, gli iodofori, gli ipocloriti, i composti dell'ammonio quaternario e i fenolici.

4.3.4-Rischio di infezione occupazionale da HCV in operatori sanitari

La trasmissione dell'HCV da paziente infetto a operatore è stata documentata a seguito di punture accidentali e, recentemente, anche a seguito di schizzo di sangue sulla congiuntiva.

Il rischio di trasmissione è inferiore al 2 % sulla base degli studi condotti in Europa, anche se in uno studio condotto in Giappone (su soggetti esposti a pazienti HCV-RNA positivi) è stata documentata un'incidenza del 10%.

Per ridurre il rischio professionale devono essere osservate, nel corso dell'assistenza di tutti i pazienti, le misure sancite dal Decreto del Ministro della Sanità 28 settembre 1990, ed in particolare:

- evitare lesioni accidentali con aghi o altri strumenti taglienti e l'esposizione a sangue od altri liquidi biologici potenzialmente infetti;

- sterilizzare gli strumenti non monouso con trattamento a calore umido (autoclave) o secco (stufa);
- maneggiare opportunamente i rifiuti e gli strumenti utilizzati per l'assistenza ai pazienti;
- considerare tutti i pazienti e materiali biologici potenzialmente infetti;
- utilizzare sistemi di barriera meccanica (camici, guanti, mascherine) durante manovre invasive e di laboratorio (vedi le linee guida allegate).

Tutti gli operatori devono applicare le Precauzioni Universali, compreso il lavaggio delle mani, l'uso di barriere protettive e la corretta manipolazione ed eliminazione di aghi e di altri strumenti taglienti.

Gli operatori sanitari che hanno lesioni essudative o dermatiti secernenti dovrebbero astenersi, fino a che queste condizioni non si siano risolte, dall'effettuare ogni prestazione di assistenza diretta al paziente e dal maneggiare apparecchiature e presidi utilizzati per l'esecuzione di procedure invasive.

Gli operatori sanitari dovrebbero uniformarsi alle linee guida vigenti per la disinfezione e la sterilizzazione di strumenti riutilizzabili impiegati nelle procedure invasive.

Per aumentare l'osservanza delle raccomandazioni da parte degli operatori è necessario attuare interventi di formazione ed aggiornamento, oltre che una appropriata salvaguardia della riservatezza.

4.4-Prevenzione della trasmissione sessuale dell'HCV

L'epatite C non viene comunemente considerata una malattia sessualmente trasmessa, quantunque il contagio possa avvenire anche per questa via e, recentemente, sia stato documentato un rischio di trasmissione dell'1% per anno/persona.

In alcuni studi, l'HCV-RNA è stato riscontrato nello sperma, nella saliva, nel sangue mestruale e nel latte materno, ma altri studi non hanno confermato tali dati.

Nei partner sessuali di pazienti con infezione da HCV, la prevalenza del virus oscilla dallo 0 al 10%; un singolo studio giapponese suggerisce che la prevalenza nei rapporti a lungo termine può arrivare al 27%. I dati riguardanti gli omosessuali sono controversi, comunque la maggior parte degli studi indica una prevalenza oscillante dall'1 al 3%.

Le raccomandazioni per la prevenzione della trasmissione sessuale sono le seguenti:

- ai pazienti HCV positivi e ai loro partner devono essere fornite informazioni complete ed accurate circa il rischio sessuale;
- è opportuno evitare contatti sessuali nel periodo mestruale e per qualche giorno dopo le mestruazioni. In alternativa, utilizzare il profilattico durante il ciclo mestruale e qualora siano presenti delle lesioni genitali;
- raccomandare l'uso del profilattico ai giovani sessualmente attivi;
- consigliare il controllo periodico per anti-HCV nel partner stabile non infetto.

4.5-Trasmissione materno-fetale

Non è richiesto lo screening per anti-HCV nella donna in gravidanza

La trasmissione materno-fetale dell'HCV è rara; è più frequente nelle madri con carica virale maggiore di 10^6 genomi per ml ed in quelle HIV-positive.

Alla madre e alla coppia vanno date accurate informazioni circa i rischi di trasmissione, quali:

- l'infezione da HCV non controindica una gravidanza;
- il rischio di trasmissione materno fetale è basso, (5%) ma imprevedibile. La carica virale può essere una variabile da prendere in considerazione per valutarlo, ma sono probabilmente coinvolti altri fattori non quantificabili;
- non è dimostrato che un parto cesareo prevenga od aggravi il rischio di trasmissione materno fetale.

Quantunque il virus sia stato ritrovato nel latte materno, non è stata dimostrata trasmissione tramite l'allattamento;

- i bambini alla nascita spesso sono positivi per anti-HCV trasmessi dalla madre; ciò non significa che il neonato sia stato contagiato;

- è opportuno controllare l'anti-HCV dopo 12-20 mesi nel bambino nato da madre anti-HCV positiva per escludere o confermare un contagio. Solo nel caso in cui è noto che la madre è positiva per HCV-RNA, è opportuno controllare l'HCV-RNA nel bambino fra il 3° e il 6° mese di vita.

4.6-Soggetto HCV positivo: gestione

4.6.1-Counselling

Una volta identificato un portatore di HCV, è necessario informare il soggetto infetto delle possibili conseguenze mediche dell'infezione e del loro controllo, del rischio e delle modalità di trasmissione dell'HCV nell'ambito familiare. Vanno raccomandate l'astensione dall'alcool, le misure generali di prevenzione (vedi prevenzione generale), la protezione con adeguato bendaggio di ogni ferita o lesione sanguinante.

4.6.2-Diagnosi

L'infezione da HCV può non determinare alcuna lesione epatica o, comunque, lesioni minime (il cosiddetto portatore sano di HCV), oppure determinare malattie progressive verso la cirrosi e l'epatocarcinoma. La storia naturale è ancora poco nota ed alcune importanti problematiche rimangono irrisolte, come, ad esempio, la spiegazione dell'ampia variabilità clinica e dei fenomeni autoimmuni legati all'infezione; in particolare rimane incerta la prognosi in pazienti giovani con malattia lieve e, di conseguenza, è difficile in questi casi formulare l'indicazione terapeutica. La diagnosi di infezione si basa sulla positività degli anticorpi anti-HCV; un test positivo va sempre riconfermato. Anche se sono stati descritti pazienti con viremia da HCV in assenza di risposta anticorpale (immunodepressi, pazienti in dialisi), questa condizione è da considerarsi rara. I metodi più comunemente utilizzati per la determinazione di anti-HCV, con sensibilità e specificità adeguate, sono i test ELISA di 3° generazione, che si basano sulla ricerca di anticorpi rivolti contro antigeni derivati dalle regioni NS3, NS4, NS5 e E2.

Il livello delle aminotransferasi (AST/ALT) nel siero rappresenta la modalità diagnostica cruciale del danno indotto da HCV; la elevazione, anche modesta, delle AST/ALT correla con la viremia ed il danno epatocellulare. La positività degli anti-HCV (ELISA e/o RIBA) in pazienti con AST/ALT persistentemente elevate da più di 6 mesi, in assenza di altre cause concomitanti di epatopatia, pone la diagnosi di epatite cronica HCV correlata. Al fine diagnostico e prognostico, non è necessario il dosaggio sia qualitativo che quantitativo dell'HCV-RNA, né la tipizzazione del genotipo; necessaria, invece, la batteria dei test di funzionalità epatica. Poiché vi sono sovrapposizioni fra l'epatite C e l'epatite autoimmune può essere opportuno il dosaggio di autoanticorpi antitessuto (anti-nucleo, anti-mitosomi epatici-renali). E' indicato il dosaggio delle crioglobuline soprattutto se il paziente presenta artromialgie e manifestazioni vasculitiche cutanee.

Una quota consistente di soggetti anti-HCV positivi presenta aminotransferasi normali. Nello studio Dyonisos, il 53.3% dei soggetti anti-HCV positivi reclutati nel nord-est dell'Italia avevano enzimi epatici normali. Per diagnosticare la condizione di portatore sano di HCV sono necessarie almeno 3 determinazioni normali di aminotransferasi, a distanza di almeno 2 mesi l'una dall'altra, in quanto una singola determinazione non consente, per sé, la definizione di portatore sano del virus; in corso di infezione da HCV le ALT/AST possono subire importanti fluttuazioni, per cui è possibile la transitoria normalizzazione degli enzimi. Da notare che, malgrado la persistente normalità degli

enzimi epatici, è possibile la presenza di una sottostante epatopatia. E' necessario, in tutti questi casi, espletare la batteria dei test di funzionalità epatica per accertare segni biochimici complementari di disfunzione del fegato.

4.6.2.1- Iter diagnostico

Nel soggetto anti-HCV positivo con transaminasi ripetutamente normali è indicato il test di conferma. Se il test di conferma è positivo, la replicazione virale può essere valutata con la determinazione qualitativa dell'HCV-RNA mediante PCR.

Se il paziente con test di conferma positivo o indeterminato risulta HCV-RNA negativo, la migliore strategia è l'osservazione e la ripetizione della PCR a distanza di 6-12 mesi, dal momento che i livelli di viremia possono essere molto bassi e scendere al di sotto dei limiti di sensibilità della tecnica.

Se il paziente risulta HCV-RNA positivo, è prevedibile il rialzo degli enzimi; è pertanto indicato controllare le aminotransferasi ogni 2-3 mesi per i primi 18 mesi e, successivamente, ogni 6-12 mesi. Data la possibilità di una patologia silente in questi soggetti è indicata la batteria dei test di funzionalità epatica.

Non è necessario nell'iter diagnostico il controllo del genotipo virale, come pure non risulta utile il controllo dell'HCV-RNA (PCR) quantitativo.

La biopsia epatica è giustificata nei pazienti che presentano un significativo rialzo delle AST/ALT (>1.5 volte i limiti massimi di riferimento); la biopsia non dovrebbe essere considerata un esame di routine nei soggetti con transaminasi normali anche se HCV-RNA positivi alla PCR.

4.6.2.2-Indicazioni alla ricerca dell'HCV-RNA

La ricerca dell'HCV-RNA può essere indicata, oltre che nei soggetti anti-HCV positivi con transaminasi persistentemente normali, avvalorati dal test di conferma, nei seguenti gruppi:

- nei soggetti immunodepressi a rischio di epatite C che non hanno sviluppato anticorpi anti-HCV;
- nei casi di epatite acuta ad eziologia non identificata;
- in caso di contagio accidentale;

4.6.3-Terapia

Allo stato attuale delle conoscenze e delle disponibilità terapeutiche valgono le seguenti considerazioni.

In assenza di fattori di rischio aggiuntivi (alcol, emosiderosi), la progressione dell'epatite cronica C verso la cirrosi è spesso lunga, in media due decenni dal momento del contagio. In molti pazienti la malattia decorre in modo indolente e non altera la qualità di vita. Complicazioni capaci di alterare la qualità di vita o di incidere sulla sopravvivenza intervengono solo in un numero limitato di casi. Mentre idealmente la terapia andrebbe assegnata solo ai pazienti in cui la malattia rischia di evolvere, non è al momento possibile distinguere all'origine i pazienti in cui l'epatite C rimarrà clinicamente silente da quelli in cui evolverà.

Come per l'epatite B e D l'unica terapia finora disponibile è stata l'Interferone (IFN). Il farmaco cura l'infezione solo in una minoranza dei pazienti. La maggioranza, infatti, non risponde o risponde solo temporaneamente. Solo i pazienti con risposta duratura (eliminazione dell'HCV) derivano un beneficio clinico, tuttavia il significato di tale beneficio nella storia naturale a lungo termine dell'epatite C non è noto. Idealmente, la terapia dovrebbe essere data solo ai pazienti che rispondono, ma ciò non è prevedibile; esistono solo dei parametri che indicano una maggiore o minore probabilità di risposta.

Fattori predittivi di una maggiore risposta alla terapia sono:

- età < 45 anni;

- durata di malattia inferiore a 5 anni;
- bassi livelli di HCV-RNA (< 1.000.000 copie/ml);
- genotipo 2 e 3 dell'HCV;

Fattori predittivi di una minore risposta alla terapia sono:

- presenza di cirrosi;
- presenza di ferro nel tessuto epatico;
- genotipo 1 e 4 dell'HCV;
- alti livelli di HCV-RNA (> 1.000.000 copie/ml).

La determinazione dell'HCV-RNA quantitativa e del genotipo virale può dunque trovare indicazione per la valutazione dell'opportunità della terapia.

4.6.3.1-Indicazioni alla terapia

Sulla base di quanto riportato, l'indicazione alla terapia va valutata caso per caso, bilanciando il rischio di morbidità/mortalità nell'arco della prospettiva di vita del paziente, il beneficio presuntivo della terapia (valutazione dei fattori predittivi), il rischio di effetti collaterali dell'IFN, la motivazione del paziente correttamente informato.

Il trattamento è raccomandato nei pazienti con epatite cronica C a rischio di progressione verso la cirrosi. Per gli altri gruppi di pazienti, l'indicazione alla terapia è meno ovvia.

Nei pazienti con persistente elevazione delle ALT e con quadri istologici di assenza di fibrosi e di minimi segni di infiammazione e di necrosi, l'evoluzione verso la cirrosi è dubbia e, comunque, lenta. La presenza di fattori predittivi di risposta (in particolare il genotipo virale), l'accettabilità del paziente, il rischio di effetti collaterali possono aiutare nella decisione o meno di trattare.

Nel valutare l'opportunità della terapia vanno considerati i seguenti punti:

a) solo gli alfa Interferoni ricombinanti (2a e 2b) e linfoblastoide hanno acquisito finora una solida documentazione scientifica relativamente alle loro proprietà terapeutiche nell'epatite C.

E' di recente stato approvato l'uso del Consensus Interferon, molecola sintetica assemblata con i segmenti attivi di vari IFN naturali.

b) sono controindicazioni all'uso dell'IFN: anamnesi di malattia depressiva maggiore, granulocitopenia e/o piastrinopenia, ipertiroidismo, evidenza di malattia autoimmune, cardiopatie;

c) non v'è limite d'età alla terapia se non quello raccomandato dal buon senso clinico; l'indicazione alla terapia è spesso dubbia dopo i sessant'anni di età, poiché è improbabile che l'epatite C, non ancora evoluta verso la cirrosi, possa provocare sintomi nell'arco della prospettiva di vita limitata del paziente. Gli effetti collaterali sono più marcati con l'avanzare dell'età. Non v'è esperienza negli infanti. Dati preliminari indicano che la terapia è ben tollerata nei bambini d'età superiore ai 5 anni e l'efficacia è controversa.

Non v'è al momento evidenza che la terapia con IFN aumenti la sopravvivenza o prevenga lo sviluppo dell'epatocarcinoma nei pazienti cirrotici e non v'è, dunque, indicazione a trattare questi pazienti. Può tuttavia essere contemplato l'uso del farmaco in casi particolari, ove sussistano elevata attività istologica o biologica della malattia cirrotica.

Sono disponibili dati che suggeriscono una più elevata eliminazione di HCV-RNA nei soggetti con epatite acuta da HCV trattati con IFN; il trattamento può dunque essere iniziato in fase acuta.

Coloro che abusano di alcool e di sostanze stupefacenti possono essere trattati solo quando l'abuso è stato definitivamente eliminato.

La biopsia epatica pre-terapia è raccomandata prima del trattamento. Non è necessaria di routine la biopsia post-trattamento.

I pazienti con aminotransferasi persistentemente normali non vanno trattati, dal momento che studi di terapia condotti in questi soggetti hanno evidenziato che il trattamento può aumentare il livello delle transaminasi. Nei pazienti con coinfezione HCV/HIV è stato descritto un decorso più grave e rapido della malattia epatica; se l'infezione da HIV è stabile e lo stato clinico è buono, può essere preso in considerazione il trattamento con IFN. La terapia è controindicata nei soggetti HIV positivi con deplezione linfocitaria maggiore.

Non v'è controindicazione di massima a trattare pazienti con autoanticorpi (antinucleo, anti-mitosomi epatici-renali) a meno che non vi siano altre stigmate di autoimmunità; il giudizio è lasciato alla disamina clinica.

4.6.3.2- Schema posologico della terapia con IFN

Sono stati usati vari schemi di terapia con posologie variabili da 3 a 10 MU dati tre volte alla settimana, a giorni alterni o giornalmente (per i primi tempi della terapia) e di durata variabile da 6 a 18 mesi. L'attuale tendenza è prolungare la terapia monointerferonica ad un anno.

Sebbene non siano emerse differenze rilevanti nella somministrazione di 3 o di 5 o 6 MU, l'attuale tendenza dei Centri Europei e quella di dare inizialmente non meno di 5 MU per singola somministrazione, se tollerati.

Lo schema posologico è il seguente:

iniziare il trattamento con 6 MU 3 volte la settimana per iniezione sottocutanea o intramuscolare per 4 mesi. Solo i pazienti nei quali, al termine del 4° mese, le aminotransferasi siano rientrate nei valori normali proseguono il trattamento per altri 8 mesi. In tal caso, si consiglia di proseguire per altri 2 mesi con lo stesso dosaggio di 6 MU e poi ridurre a 3 MU per i rimanenti 6 mesi (fino a 12 mesi complessivi). I pazienti con bassa probabilità iniziale di risposta potrebbero beneficiare del mantenimento a 6 MU fino al 12° mese.

4.6.3.3- Valutazione della risposta

Nei pazienti con epatite cronica C la risposta alla terapia è indicata dalla normalizzazione delle ALT/AST e presenza di aminotransferasi persistentemente normali dopo la fine del trattamento (risposta primaria).

Il dosaggio qualitativo dell'HCV-RNA sierico mediante PCR è utile per valutare se persiste ancora viremia e va effettuato 12 mesi dopo la fine del trattamento solo nei pazienti con aminotransferasi persistentemente normali (risposta sostenuta). La recidiva biochimica (rialzo delle ALT/AST) è sinonimo di ripresa della viremia; è inutile quindi eseguire l'HCV-RNA in questo contesto. La caduta della viremia al di sotto dei livelli di sensibilità dei test diagnostici e la normalizzazione delle aminotransferasi durante il trattamento non consentono di predire con certezza se l'epatite recidiverà durante il follow-up successivo.

Nella valutazione della risposta al trattamento con IFN si distinguono tre profili:

1. risposta completa, durante e dopo la terapia (responders);
2. assenza di risposta durante la terapia (non risposta, non-responders);
3. risposta durante la terapia ma ripresa della citolisi dopo l'interruzione della terapia (relapsers).

Non v'è indicazione a sottoporre a nuovo trattamento con monoterapia Interferonica chi non ha risposto, né i pazienti che ricadono dopo normalizzazione delle aminotransferasi durante il ciclo di IFN (relapsers); quest'ultimi, pur rispondendo nuovamente, sono destinati ad avere ulteriore ricaduta alla sospensione della terapia. Vi può essere indicazione a ritrattare questi pazienti se il primo ciclo di terapia è stato incompleta.

4.6.3.4- Effetti collaterali

Frequenti i sintomi simil-influenzali all'inizio della terapia (vedi 3.5).

Effetti collaterali si verificano tra il 2% e il 10% dei pazienti. Effetti collaterali gravi si verificano, invece, tra lo 0,1% e l'1% e sono rappresentati da: mieloinibizione grave, insorgenza di malattie autoimmuni (le patologie tiroidee sono quelle più comuni) convulsioni, insufficienza cardiaca e renale acuta) retinopatia, fibrosi interstiziale polmonare, riduzione dell'udito e sepsi.

4.6.3.5- Nuove terapie

L'associazione dell'IFN con la Ribavirina (1000-1200 mg al giorno per via orale) s'è dimostrata più efficace dell'IFN in monoterapia. In studi clinici a 6 mesi di follow-up, si hanno risposte sostenute nel 40%-50% dei pazienti con epatite cronica C al primo trattamento (naives) e nei "relapsers" all'IFN da solo. Il trattamento combinato viene indicato pertanto come terapia di prima scelta per queste categorie di pazienti; non trova invece indicazione in coloro che non hanno risposto all'IFN da solo.

Effetto collaterale principale della Ribavirina è l'anemia (emolitica) che richiede riduzione del dosaggio nel 10% dei pazienti. Per questo effetto la Ribavirina non trova indicazione nei soggetti con anemia preesistente, nei dializzati, in tutti coloro in cui un calo dell'emoglobina possa portare a compromissione d'un organo malato, in particolare i cardiopatici. E' controindicata in gravidanza. I fattori predittivi di risposta alla terapia di combinazione sono gli stessi stabiliti per la monoterapia con IFN.

4.6.3.6- Follow-up

Durante la terapia con IFN vanno eseguiti:

- ogni mese: emocromo, aminotransferasi;
- ogni 3 mesi: tempo di Quick, elettroforesi proteica, autoanticorpi, funzionalità tiroidea.

Dopo la terapia vanno eseguiti:

- ogni mese per 6 mesi, poi ogni 3-6 mesi per 3 anni: aminotransferasi;
- ogni anno: transaminasi, tempo di Quick, elettroforesi proteica;
- alla fine del primo anno, HCV-RNA (nei pazienti in cui le ALT rimangono normali).

4.6.4- Sorveglianza

Nei pazienti non curati dall'IFN o dalla combinazione IFN + Ribavirina o non trattati (perché non hanno accettato o non hanno potuto ricevere la terapia) la sorveglianza è diversa a seconda che sia presente o meno la cirrosi:

- se v'è cirrosi (o fibrosi importante), è opportuno eseguire ogni 6 mesi le prove di funzionalità epatica, l'ecografia addominale e determinare l'alfa-fetoproteina nel siero; è inoltre opportuno eseguire ogni 2-3 anni l'esofagogastrosopia per la ricerca di varici esofagee;
- se non v'è cirrosi, è opportuno un bilancio annuale della funzione epatica e dell'ecografia e, eventualmente, una biopsia a 3-5 anni di distanza per valutare se è insorta cirrosi.

5-EPATITE D

5.1-Epidemiologia

Il virus dell'epatite D (HDV), per la sua natura difettiva, necessita di attività biologiche complementari fornite dall'HBV e, pertanto, l'infezione da HDV sviluppa solo in soggetti con contemporanea infezione da HBV.

La coinfezione HBV/HDV determina un'epatite acuta che evolve in guarigione nel 95% circa dei casi; causa epatite fulminante nel 3-4% dei casi ed evolve in cronicità nel 2-3% dei casi.

La sovrainfezione, condizione in cui l'HDV contagia un portatore cronico di HBsAg, nel 90% dei casi evolve in cronicità, nel 5% dei casi si manifesta come epatite fulminante e nel rimanente 5% guarisce con eliminazione di entrambe le infezioni (da HBV ed HDV). Malgrado la dipendenza dall'HBV per la sua replicazione e la similarità di trasmissione dei due virus, gli aspetti epidemiologici dell'HDV rispecchiano solo in parte quelli dell'HBV; questa differenza è almeno in parte dovuta alla diversa efficienza della trasmissione per via perinatale dei due virus: bassa quella dell'HDV ed elevata quella da HBV.

La situazione epidemiologica dell'infezione da HBV è il substrato per la diffusione dell'infezione da virus dell'epatite D. In Italia, l'endemicità dell'infezione da HBV negli ultimi decenni è stata intermedia, con una percentuale di HDV positivi di circa il 3% tra i portatori cronici di HBsAg (4-5% al sud ed 1,5% al nord). Tale proporzione raggiunge il 10% nei tossicodipendenti HBsAg positivi.

I dati di studi siero-epidemiologici dimostrano una consistente riduzione dell'infezione da HDV in Italia negli ultimi due decenni. Nell'ambito dello studio SEIEVA, ad una progressiva riduzione dell'incidenza dell'epatite cronica da HBV è corrisposta una riduzione dell'incidenza dell'infezione da HDV, stimata in 3,1 casi/100.000 nel 1987 e in 1,2 casi/100.000 nel 1992, senza sostanziale differenza tra nord e sud Italia. Concordi con questi dati sono i risultati di due studi multicentrici nazionali, tra loro metodologicamente collegati, sulla prevalenza di casi con infezione da HDV in ampie popolazioni di pazienti HBsAg positivi con epatite cronica. In questi studi la prevalenza di casi anti HDV positivi era del 23,4% tra i pazienti osservati nel 1987 e del 14,4% in quelli osservati nel 1992. La riduzione osservata dal 1987 al 1992 ha interessato sia il nord che il sud della penisola, sia i maschi che le donne, le fasce di età 0-29 e 30-49 anni * e le diagnosi di CPH, CAH e cirrosi. I dati osservati nelle singole regioni, che hanno particolarmente contribuito allo studio, hanno mostrato la spontanea scomparsa del problema infezione HDV in Veneto, la marcata riduzione in Lombardia e solo una moderata riduzione in Campania.

Le cause principali della riduzione del livello di endemicità dell'infezione da HDV in Italia sono identificabili nella riduzione globale della diffusione dell'infezione da HBV e nella riduzione delle dimensioni delle famiglie negli ultimi decenni.

5.2-Prevenzione

La prevenzione dell'infezione da HDV si basa prevalentemente sullo screening del sangue per HBsAg, sulla vaccinazione anti-epatite B e sulle norme di profilassi generale per la prevenzione delle malattie a trasmissione parenterale e sessuale (vedi profilassi epatite B). A particolare rischio i portatori cronici di HBsAg (in Italia circa 1.000.000 di persone), che sono suscettibili a contrarre l'HDV per sovrainfezione; in questi casi, la prevenzione è affidata a norme di profilassi generale non immunitaria (vedi epatite B).

5.3-Diagnosi e terapia

I test sierologici utili alla diagnosi sono:

- la ricerca di anticorpi di classe IgG e IgM anti-HDV nel siero (alti livelli di IgM sono indicatori di

- infezione attiva);
- la ricerca di HDAg su biopsia epatica.

Le evidenze di efficacia del trattamento con IFN si basano su due studi controllati: in ambedue la percentuale di remissione biochimica e virologica non supera il 10% a lungo termine, con dosi non inferiori a 9 MU tre volte la settimana per un periodo di 12 mesi. Quasi tutti i pazienti che rispondono alla terapia (normalizzazione delle aminotransferasi, scomparsa di HDV-RNA nel siero) hanno una recidiva alla sospensione del trattamento.

Non v'è indicazione a trattare i pazienti cirrotici.

I pazienti non responders dopo 1 anno di terapia non vanno ritrattati. Non esistono al momento altre alternative terapeutiche.

6-COSIDDETTA EPATITE G

Non v'è evidenza che i cosiddetti virus dell'epatite G e TTV virus abbiano un ruolo patogeno. Non sussistono dunque, al momento, motivazioni per intraprendere misure di salute pubblica nei confronti di questi nuovi agenti virali.

7- Adempimenti in tema di epatiti virali per la tutela della salute dei lavoratori

I decreti legislativi 626/94 e 242/96, e successive modifiche ed integrazioni, impegnano i datori di lavoro ad effettuare una valutazione dei rischi legati all'ambiente e alle attività lavorative, nell'ambito dei quali assume particolare rilievo il rischio legato alle esposizioni ad agenti biologici (Titolo VIII) nelle attività lavorative comportanti l'uso deliberato o la potenziale esposizione ad essi.

Il legislatore ha suddiviso gli agenti biologici in 4 classi (articolo 75 e Allegato 11), con valori crescenti in base alla loro pericolosità sia nei confronti del singolo lavoratore che della popolazione generale. Infettività, patogenicità, trasmissibilità e neutralizzabilità sono le caratteristiche di base considerate per la classificazione. Le misure e i livelli di contenimento (Allegato 12), di prevenzione, di protezione e profilassi disponibili e indicate per i diversi agenti biologici, l'informazione e la formazione dei lavoratori (Titolo I, capo VI) e la sorveglianza sanitaria (Titolo I, capo IV e Titolo VIII, capo III) sono parte integrante delle responsabilità del datore di lavoro per assicurare la tutela della salute dei lavoratori. In tale ambito, i virus epatitici rappresentano agenti patogeni di primo piano classificati nella classe 3: HBV, HCV, HDV, HEV e nella classe 2: HAV.

Sulla base della valutazione del rischio di esposizione relativa alle specifiche attività lavorative (mappatura, indagini sierologiche di prevalenza, etc) è pertanto necessario definire le necessità e le opportunità di prevenzione (vaccinazioni, dispositivi di protezione individuale), i protocolli di gestione post-esposizione e profilassi, la sorveglianza periodica, i programmi di informazione e protezione.

8-Trapianto epatico

In Italia, i centri abilitati per il trapianto di fegato sono 15, ma sono stati istituiti ed attivati senza una strategia unitaria di programmazione nazionale, anche se tutti i centri sono tenuti ad osservare la normativa vigente in tema di donazione. La mancanza di programmazione si riflette nel diverso comportamento dei centri operanti in Italia per quanto riguarda l'indicazione al trapianto nei soggetti con epatite virale, come evidenziato da una recente indagine conoscitiva promossa dall'Associazione Italiana Studio Fegato.

Dalle conoscenze attualmente disponibili, il trapianto per epatopatie virali è indicato:

- nei pazienti con epatite fulminante HAV o nelle rare forme da virus herpetici;
- nei pazienti con epatite fulminante HBV e HDV [è necessaria profilassi passiva post-trapianto con anticorpi anti-HBs (HBIG)];
- nei pazienti con cirrosi epatica da HBV, con le specifiche di seguito riportate:
 - soggetti HBV-DNA positivi che mantengano indici di attiva replicazione virale pre-trapianto; il trapianto è controindicato per l'elevata percentuale (90%) di recidiva post-trapianto, anche se sottoposti ad immunoprofilassi passiva con HBIG;
 - soggetti HBV-DNA negativi con le tecniche standard di ibridizzazione molecolare, ma positivi con le tecniche più sensibili (PCR); il trapianto è possibile in associazione all'immunoprofilassi passiva con HBIG, con un rischio di recidiva post-trapianto del 50%;
 - soggetti HBV-DNA negativi con le tecniche standard di ibridizzazione molecolare, ma positivi con le tecniche più sensibili (PCR); il trapianto è possibile in associazione all'immunoprofilassi PCR, da ritenersi buoni candidati al trapianto se sottoposti ad immunoprofilassi passiva con un rischio di recidiva inferiore al 20%.

Attualmente non v'è indicazione a trapiantare soggetti sieropositivi per HIV, poiché l'immunosoppressione farmacologica post-trapianto aumenta la virulenza dell'HIV slatentizzando le manifestazioni cliniche od accelerandole.

Al fine di consentire il trapianto in tutti i pazienti con cirrosi HBV e di ridurre il rischio di recidiva post-trapianto, nel corso degli anni sono state sviluppate diverse strategie mirate a diminuire la viremia al di sotto dei livelli di sensibilità delle tecniche più sensibili (PCR, non ancora completamente standardizzata, con livelli di sensibilità variabili tra 10^2 e 10^4 genomi/mL):

- immunoprofilassi passiva con HBIG a lungo termine;
- immunoprofilassi passiva con HBIG a lungo termine con alte dosi endovenose, a tempi fissi;
- terapia antivirale pre e post-trapianto;
- associazione di terapia antivirale pre e post-trapianto con immunoprofilassi passiva con HBIG.

I risultati di queste nuove strategie appaiono promettenti ed hanno portato a rivalutare l'indicazione al trapianto per malattia HBV nei soggetti viremici.

Al momento, la terapia antivirale più efficace prevede l'utilizzo di Lamivudina, a dosaggi di 100 mg/die per via orale nel pre-trapianto, sino alla negativizzazione della viremia; la terapia va quindi mantenuta fino al momento del trapianto ed eventualmente a trapianto avvenuto.

La possibile selezione di mutanti resistenti al farmaco dopo 8-12 mesi dall'inizio della terapia [relativamente rara nel paziente non immunodepresso (10%); relativamente frequente nell'immunodepresso (25-50%)], consiglia di programmare, per quanto possibile, il trapianto entro questi limiti temporali, al fine di prevenire l'insorgenza dei mutanti e permettere l'intervento chirurgico nella situazione virologica più favorevole.

La strategia post-trapianto prevede l'utilizzo della sola Lamivudina (le esperienze preliminari pubblicate risultano promettenti) oppure l'associazione di essa con l'immunoprofilassi HBIG. La durata della terapia antivirale post-trapianto è ancora oggetto di valutazione clinica.

L'immunoprofilassi passiva con HBIG prevede uno schema d'immunoglobuline endovena a partire dalla fase anepatica, per tutta la prima settimana post-trapianto (dosaggio complessivo 35.000-70.000 UI) seguito da un carico mensile endovena di 10.000 UI nella variante a tempi e schemi fissi oppure intramuscolo (5000-10000 UI/mese nei primi 3-6 mesi, 3200-6400 UI/mese in seguito) nella variante standard. L'immunoprofilassi viene mantenuta a tempo indefinito con l'obiettivo di mantenere il titolo anticorpale al di sopra di 200-400 UI/l nei primi mesi e di 100-200 UI/l in seguito.

La variabilità degli schemi, dei dosaggi e delle modalità di somministrazione è in relazione agli elevati costi, alla disponibilità d'immunoglobuline specifiche ed alla variabilità individuale dei parametri virologici. In particolare quest'ultimo fattore rende auspicabile la gestione

dell'immunoprofilassi da parte di centri qualificati, capaci di personalizzare la terapia, ottimizzandola in relazione a necessità, costi e disponibilità.

Il trapianto epatico rimane controindicato nei pazienti che rimangono altamente viremici malgrado l'adeguata terapia antivirale, in quanto il rischio di reinfezione con il virus B e di ripresa di malattia epatica con evoluzione accelerata rispetto alla malattia originale è elevatissimo.

E' altresì controindicato un nuovo trapianto nei soggetti che hanno sviluppato una reinfezione da HBV ed una malattia grave dell'organo trapiantato, in caso mantengano elevati livelli viremici, in quanto il rischio di reinfezione è elevatissimo malgrado l'immunoprofilassi con HBIg.

Il trapianto è indicato nei pazienti HBsAg positivi con infezione da HDV, in quanto molto spesso l'infezione concomitante da HBV è repressa e non è determinabile HBV-DNA nel siero. Essendo ridotta la carica viremica da HBV e, quindi, la sua possibilità di trasmissione, risulta diminuito il rischio di trasmettere all'innesto epatico l'infezione da HDV, qualunque sia il titolo di quest'ultimo virus nel ricevente. Vale per questi soggetti la profilassi con HBIg, come già indicato per i soggetti trapiantati per epatite B.

Per i soggetti con infezione da HDV, e concomitante infezione da HBV attiva (HBV-DNA positivo), candidati al trapianto si applicano le stesse misure riportate per i candidati HBV viremici. La cirrosi da HCV costituisce la principale indicazione al trapianto epatico nell'adulto.

La reinfezione da HCV post-trapianto è costante, mentre la malattia correlata si manifesta nel 50-60% dei casi a breve termine e nel 75% oltre i 5 anni. In una minoranza di pazienti la recidiva assume un carattere di particolare aggressività ed evolutività.

Queste osservazioni hanno portato a rivedere negli ultimi anni l'indicazione al trapianto per cirrosi HCV e motivano la discordanza d'atteggiamento dei diversi centri. Tra i punti discordi si considerano:

- età: alcuni centri tendono a rivalutare l'età massima d'ammissione al trapianto, al fine di non sottrarre risorse ad indicazioni prognosticamente più favorevoli;
- profilassi e terapia post-trapianto: alla luce degli scarsi risultati ottenuti dalla terapia della recidiva epatica con Interferone, sono al momento in corso tentativi terapeutici con l'associazione di Ribavirina e Interferone. I risultati preliminari di questa associazione appaiono promettenti, ma resta da confermare l'efficacia a lungo termine. La mancanza di anticorpi protettivi disponibili ha impedito, al momento, l'utilizzo degli schemi preventivi basati sulla immunoprofilassi;
- immunosoppressione: l'ipotesi di un effetto attivante la replicazione del virus C da parte dei farmaci immunosoppressori ha portato diversi centri a rivalutare gli attuali schemi terapeutici;
- ritrapianto: non esiste concordanza tra i vari centri sull'opportunità di ritrapiantare i soggetti con recidiva HCV. Alla luce delle più recenti osservazioni sembra, però, delinearsi un giudizio meno positivo anche nei centri che, fino a questo momento, non hanno manifestato una preclusione al re-intervento. Ciò vale in particolare nelle recidive a rapida evoluzione ed in quelle colestatiche, in cui il ritrapianto è seguito da rapida ripresa ed evoluzione della malattia

“Documento sulla malattia di Creutzfeldt Jacob”

Malattia di Creutzfeldt-Jakob in Italia: norme per l'assistenza dei pazienti e per il controllo dell'infezione in ambiente ospedaliero

Introduzione

La malattia di Creutzfeldt-Jakob (MCJ) è una rara patologia degenerativa del sistema nervoso centrale ad esito fatale, caratterizzata da demenza rapidamente ingravescente e segni neurologici focali. Oltre alla MCJ appartengono alle Encefalopatie Spongiformi Trasmissibili (EST) la sindrome di Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), l'insonnia fatale familiare (FFI) e il kuru, una forma un tempo epidemica tra gli indigeni di lingua Fore dell'isola di Papua-Nuova Guinea ed oggi quasi scomparsa. Anche gli animali possono essere colpiti dalle EST: le forme più conosciute sono la scrapie che colpisce pecore e capre, e l'encefalopatia spongiforme bovina (BSE).

Nel 1996 è stata descritta una variante della MCJ (vMCJ) nel Regno Unito e in Francia causata dall'esposizione dell'uomo all'agente della BSE.

Le EST dell'uomo e degli animali sono trasmissibili, mediante inoculazione di tessuto infetto, ad una grande varietà di animali di laboratorio (primati, felini, ruminanti, roditori) dopo un lungo periodo di incubazione che può durare da alcuni mesi a diversi anni.

L'evento patogenetico fondamentale delle EST è costituito dalla formazione e accumulo, a livello cerebrale, di una proteina amiloidea caratteristica denominata PrP^{sc} (sc da scrapie, dove è stata per la prima volta isolata). Questa proteina deriva da un precursore fisiologico, chiamato PrP^c (c da cellulare), che è identico per sequenza amminoacidica e modificazioni post-traduzionali alla PrP^{sc}, ma che ne differisce per struttura secondaria. I meccanismi della conversione patologica della PrP ma, soprattutto, la natura stessa dell'agente infettivo responsabile dell'evento patologico rimangono sconosciuti.

Le EST dell'uomo sono ubiquitarie e i dati disponibili non sembrano suggerire l'ipotesi di *clusters* spazio-temporali ad eccezione di aggregazioni di casi familiari. Fa eccezione la vMCJ che, ad oggi, è stata riscontrata solo in Gran Bretagna, Francia, ed Irlanda.

L'aggiornamento sul numero di decessi per MCJ con diagnosi certa o probabile in Italia è disponibile sul sito Internet dell'Istituto Superiore di Sanità (www.iss.it).

La MCJ può presentarsi in forma sporadica, familiare o come conseguenza di trasmissione accidentale (forma iatrogena) da uomo a uomo in seguito a procedure di carattere medico.

La MCJ sporadica

La forma sporadica della MCJ può essere preceduta da una fase prodromica con sintomi aspecifici quali, ad esempio, astenia e perdita di peso. Il quadro clinico d'esordio è rappresentato in circa la metà dei casi da deterioramento mentale, nel 40% dei casi da segni neurologici a focolaio e, nel restante dei casi, da entrambe le manifestazioni cliniche.

Il deterioramento mentale può manifestarsi con disturbi cognitivi, soprattutto deficit mnesici, o con modificazioni comportamentali.

I segni neurologici d'esordio più frequenti sono di natura cerebellare, quali per esempio l'atassia della marcia ed i disturbi dell'equilibrio, o visivi, come il nistagmo, la diplopia e le allucinazioni visive. Nel 5% dei casi l'esordio è improvviso o rapidamente progressivo tanto da simulare un disturbo vascolare cerebrale o un tumore cerebrale. Nella fase di stato si associano ad un deterioramento mentale rapidamente progressivo, mioclonie, tremori ed altri movimenti involontari, segni cerebellari, piramidali, extrapiramidali o visivi. Nella fase terminale della malattia si assiste ad un peggioramento dei sintomi descritti, alla comparsa di crisi epilettiche, stato di mutismo acinetico, rigidità decorticata e coma, con un decesso che usualmente sopraggiunge per infezioni respiratorie o sistemiche.

La sopravvivenza media è di circa 4-5 mesi, ma alcuni pazienti possono rimanere in vita in uno stato semi-vegetativo per più di un anno. L'assenza di conoscenze relative alle modalità di trasmissione naturale della malattia assieme alla mancanza di test diagnostici hanno impedito di determinare il tempo di incubazione della MCJ sporadica. L'analisi dei fattori che influenzano la probabilità di sviluppare la MCJ sporadica non può prescindere dalla valutazione della componente genetica. Tra i fattori genetici coinvolti, un ruolo fondamentale è svolto dal gene della PrP (chiamato *PRNP* nell'uomo). Il polimorfismo al codone 129 del gene *PRNP* regola la suscettibilità alla malattia. Nella popolazione generale questo codone è polimorfico e produce due varianti alleliche, che codificano per gli amminoacidi metionina e valina nella posizione 129 della PrP. La distribuzione del genotipo al codone 129 nelle popolazioni caucasiche dimostra che circa il 40% degli individui è omozigote per la metionina, il 50% è eterozigote (metionina/valina) ed il restante 10% circa è omozigote per la valina. Questi valori differiscono significativamente da quelli che si ritrovano tra i pazienti affetti da MCJ sporadica, nei quali il 70-80% dei casi è omozigote (in alcuni studi è riportato solo un eccesso per metionina mentre in altri sia per metionina che valina).

Le modalità diagnostiche

La diagnosi clinica di MCJ si può effettuare con un livello di affidabilità piuttosto elevato in pazienti di età compresa tra i 50 ed i 70 anni affetti da demenza rapidamente ingravescente con segni neurologici a focolaio. La diagnostica differenziale della MCJ si deve porre con una serie di altre patologie neurologiche a diversa etiopatogenesi, tra cui la malattia di Alzheimer, la Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP), le sindromi cerebellari paraneoplastiche, alcune forme di encefaliti e di encefalopatie tossico-metaboliche (per esempio, l'encefalopatia da intossicazione da sali di litio).

I seguenti esami sono di grande utilità per porre una corretta diagnosi in vita:

EEG

Le anomalie EEG caratteristiche della MCJ sono i complessi periodici trifasici punta-onda (1-2 cicli al secondo) che però non sono costanti durante l'intera fase clinica. Infatti, nella fase iniziale della malattia,