HCV e HBV: dall'infezione all'epatocarcinoma

Dr. O.G. Manghisi
Osp. "S de Bellis" IRCCS
Castellana Grotte (BA)

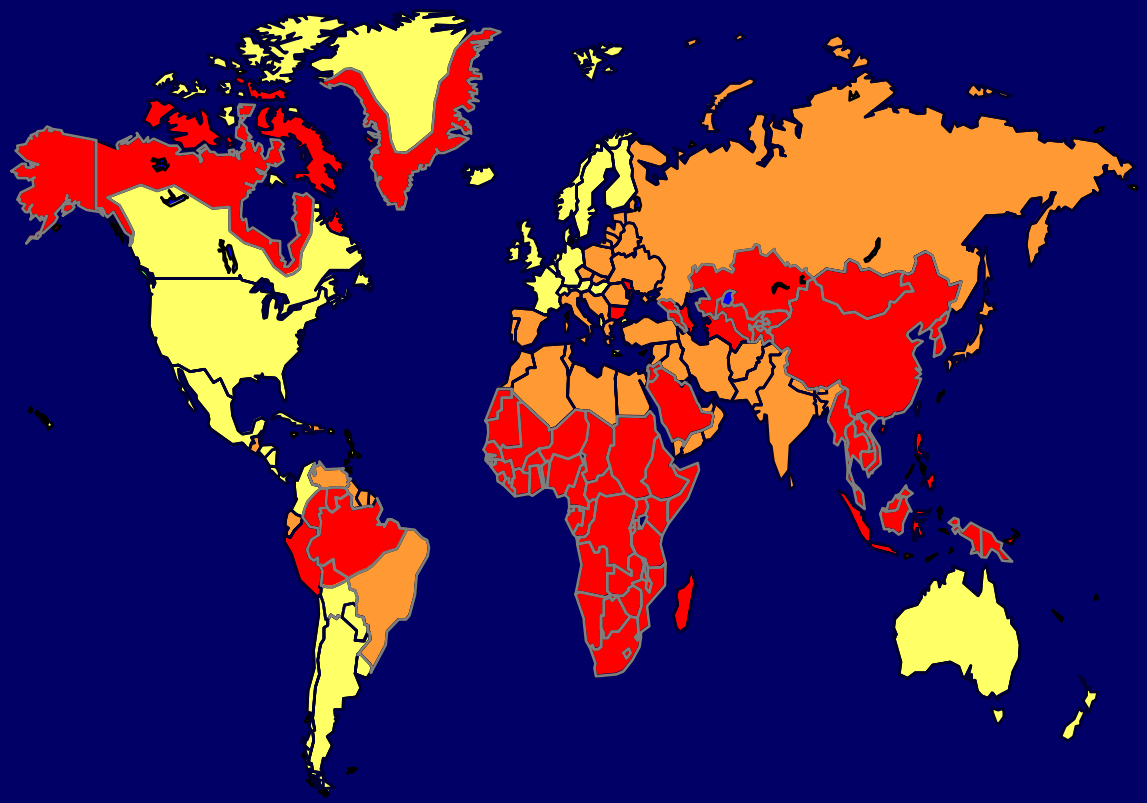
Taranto, 3.11.2004

Epatite B

Epatite B: i numeri

1. 350 mln di portatori nel mondo
2. 0.2-1% della popolazione generale (5-20% in Asia e Africa)
3. Causa del 5-10% di tutte le epatopatie croniche

Prevalenza mondiale dell'HBV

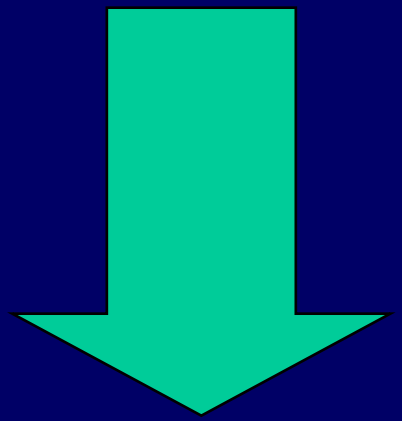


Prevalenza infezione cr.	Prevalenza infezione pregressa	Età predominante all'infezione
≥ 8% – Alta	40– 90%	Perinatale e prima infanzia
2–7% – Intermedia	16– 55%	Adolescenza
< 2% – Bassa	4– 15%	Adulta

CDC, 1991

Epidemiologia dell'EB

L'infezione da intrafamiliare, precoce, è diventata *tardiva* legata al sesso, tossicomania, ecc.



Riduzione frequenza di cronicizzazione

Epatite B: fattori di rischio attuali

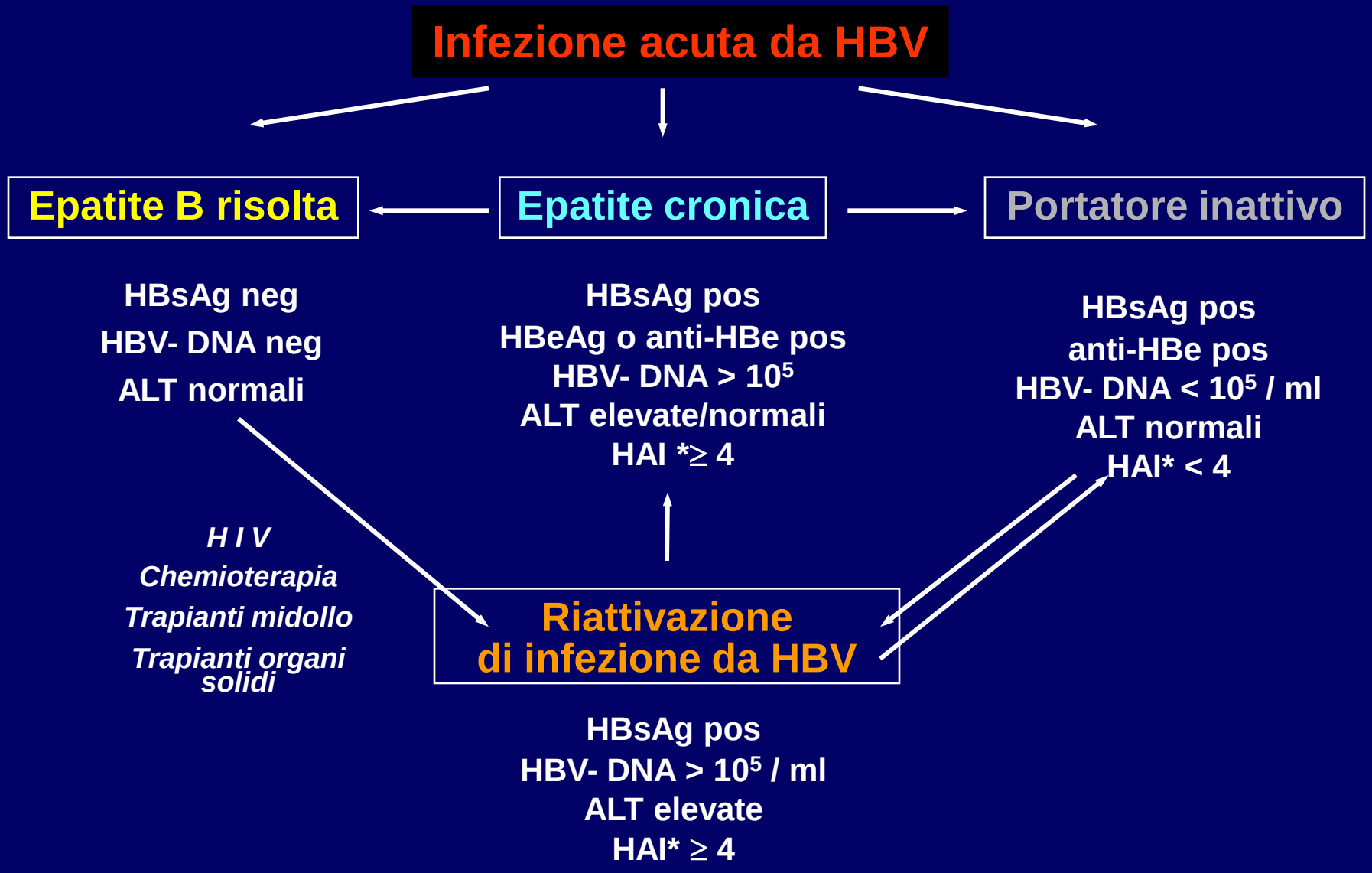
1. **Rapporti sessuali (42%)**
2. **Omosessualità (15%)**
3. **Tossicomania (21%)**

Riduzione incidenza del 70% negli ultimi 10 anni

Epatite B: altri soggetti a rischio

- **Emofilici, politrasfusi**
- **Emodializzati**
- **Trapiantati**
- **Individui istituzionalizzati**
- **Nati da madre HBsAg pos.va**
- **Lavoratori della sanità**
- **Punture da aghi infetti**
- **Impiegati pubblici esposti al sangue**

Classificazione della infezione da HBV



Stadi dell'infezione da HBV

	Fase Replicativa				Fase Integrativa		
	I	**IIa**	**IIb**	**IIc**	**IIIa**	**IIIb**	**IV**
HBsAg	+	+	+	+	+	+	–
Anti-HBs	–	–	–	–	–	–	+
Anti-HBc	+	+	+	+	+	+	+
HBeAg	+	+	+	+	–	–	–
Anti-HBe	–	–	–	–	+	+	+
HBV DNA	++++	++	+(PCR)	++	+(PCR)	++	–
ALT	–	+++	–	+++	–	+++	–
Commenti	Tollerante	Attiva			eAg-neg	eAg-neg mutant	Immune

Lee WL. AASLD Expert Consensus, 2003

Epatite cronica B:
2 forme cliniche

1. **Forma HBeAg pos.va:**
   - **vari gradi di malattia**

2. **Forma HBeAg *neg.va, HBV-DNA pos.va***

EC B, HBsAg pos.va, HBeAg neg.va

- **E' attualmente la forma prevalente nella nostra area geografica (frequenza stimata: 40-80%)..**
- **Mutazione pre-core (G1896A) o core promoter (A1762T, G1764A)**
- ***Cirrosi nel 40% dei casi***
- **Scarsa tendenza alla risoluzione spontanea**

Come differenziare il portatore *inattivo* di HBsAg dal malato?

	Portatore inattivo	Malato
ALT	Persistentem. normali (determinate ogni 3 mesi almeno, per 12 mesi)	Persistentem. o intermittentem. alterate
Pattern virale	HBsAg+ HBeAg- HBeAb+	HBsAg+ HBeAg- HBeAb+
IgM anti-core	neg	pos (≥ 0.300)
HBV-DNA	Basso (<100.000 cp/ml) o assente	>100.000 cp/ml
Istologia (opzionale)	Normale (HAI < 4)	Danno mod/sev. (HAI ≥ 4)

EC B: chi trattare?

- **Sogg. HBV-DNA pos. (> 10^5 cp/ml, test non-PCR)**
- **ALT > 2x *e/o*:**
- **Necro-infiammazione e fibrosi mod.-severa alla biopsia.**

EASL International *Consensus Conference on Hepatitis B.* J Hepatol 2003, 38:533-540

Lok ASF and McMahon BJ. *Chronic Hepatits B: Update of Recommendations.* Hepatology 2004;39,3:857-861

Raccomandazioni AISF per l'Epatite Cronica B

- **Considerare il trattamento solo in pazienti con:**
  - **Malattia istologicamente attiva e/o con fibrosi**
  - **ALT > 2 volte la norma**
  - **….**

Doc. di indirizzo AISF. Febb 2004

TERAPIA DELL'EC B

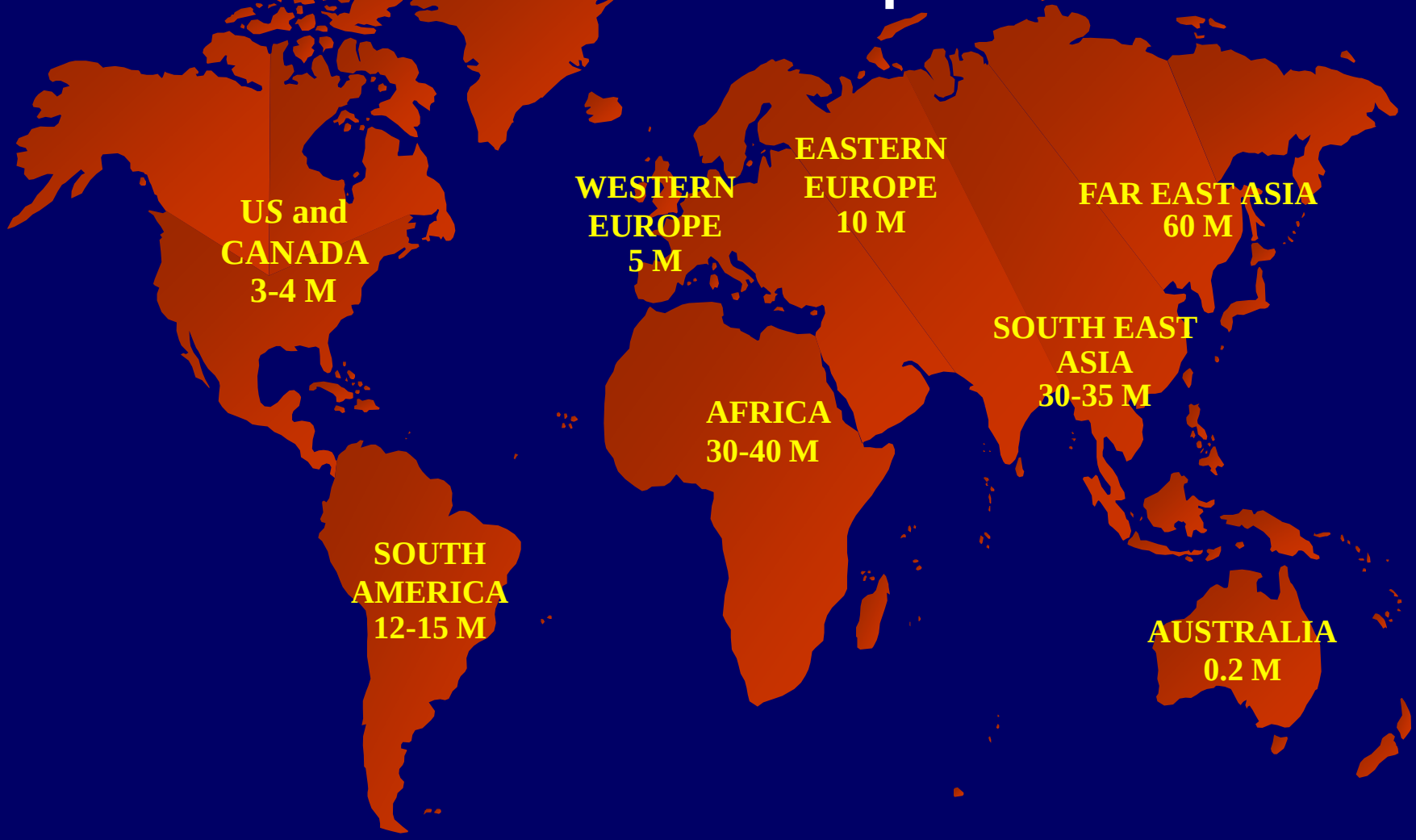
I farmaci in commercio

- **Interferone**
- **Lamivudina (*Zeffix, Glaxo*)**
- **Adefovir Dipivoxil (*Hepsera, Gilead*)**

Epatite C

Epatite C: un problema di sanità pubblica

170–200 milioni di portatori



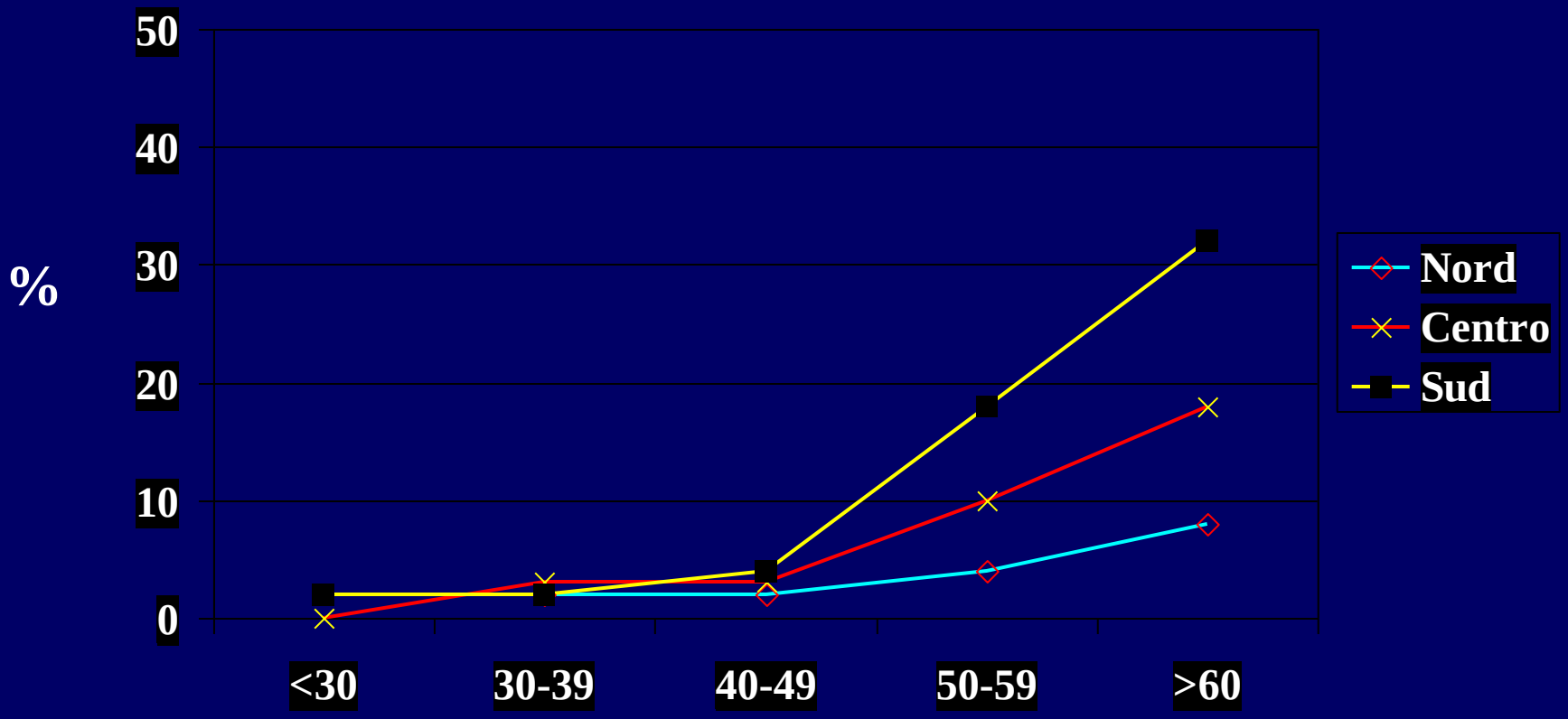
Fonte: WHO 1999

PREVALENZA ANTI-HCV IN ITALIA

(POPOLAZIONE GENERALE)

LOCALITA’	ANNO	N° SOGGETTI	PREVALENZA HCV (%)
Castellana Gr.	1985-86	2472	26
Campogalliano e Cormons	1991-93	6917	3.2
Roma	1993-94	9175	4.6
Valentano	1994	681	8.4
Sersale (CZ)	1996	1352	12.6
Cittanova (RC)	2002	1645	6.3

Prevalenza età specifica dell'anti-HCV nella popolazione generale per aree geografiche



I fatti accertati

- 1.5 milioni di anti-HCV +
- Rischio di cronicizzazione: 50% - 85%
- Rischio di cirrosi: - 20% entro 20 aa
  - 30% entro 30 aa
- Mortalità cirrosi relata : 2-5%/anno
- Incidenza di HCC: 3-10%/anno tra i cirrotici
- Decorso più rapido se co-infezione con HIV

Chi è il sogg. HCV (+)?

- **Il 24-56% non sa di esserlo**
- **Presenta di caratteristico:**
  - ***età ≥ 50aa***
  - ***trasfusione prima del 1991***
  - ***tossicodipendenza***
  - ***siringhe di vetro***
  - ***convivenza***

Conseguenze cliniche dell'epatite C

Epatite acuta

Epatite cronica

Cirrosi

HCC

Astenia cronica

Riduz. qualità di vita

Depressione

Vasculite

Autoimmunità

Crioglobulinemia

Linfoma B cell.

Diagnosi di HCV

- **Test indiretti**
- **Test diretti**

Diagnosi di HCV

Test indiretti

- **HCV-Ab (EIA, RIBA)**
- **Sierotipizzazione**

Diagnosi di HCV

Test diretti

- Genotipizzazione
- Quantificazione HCV-Ag (abbondonata)
- Determinazione qualitativa HCV RNA (soglia: 50 UI/ml)
- Quantificazione HCV RNA (soglia: 600 UI/ml)

HCV-RNA:

Utilità clinica attuale del test quantitativo

Mentre c'è poca correlazione tra carica virale e severità di malattia o sua progressione,

la determinazione *quantitativa* dell'HCV fornisce importanti informazioni sulla *probabilità di risposta al trattamento* nei pazienti avviati alla terapia antivirale.

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S3-S20

Terapia dell'epatite C

NIH Consensus Conference

Nov. 2002

- **Transaminasi elevate da almeno 6 m.**
- **HCV-RNA nel siero (test qualitativo)**
- ***Biopsia epatica* indicante *fibrosi* portale o a ponte e *flogosi e necrosi* almeno di grado moderato**

Tutti i paz. con EC C andrebbero vaccinati contro l'HAV e contro l'HBV (utile testing pre e post-vaccinazione)

Sec. nota CUF e IMPROVE

- **IFN nei casi di epatite cronica con ipertransaminasemia, in pazienti mai trattati in precedenza con interferoni o trattati con risposta post-trattamento e successiva recidiva.**

- **Ribavirina, in associazione con IFN in caso di epatite comprovata istologicamente con ALT elevate, HCV-RNA (+) e fibrosi o elevata attivita' infiammatoria.**

  I pazienti con F1 (fibrosi portale, iniziale) devono avere uno score infiammatorio elevato.

Terapia dell'EC
Obiettivo di efficacia

Risposta virologica sostenuta:

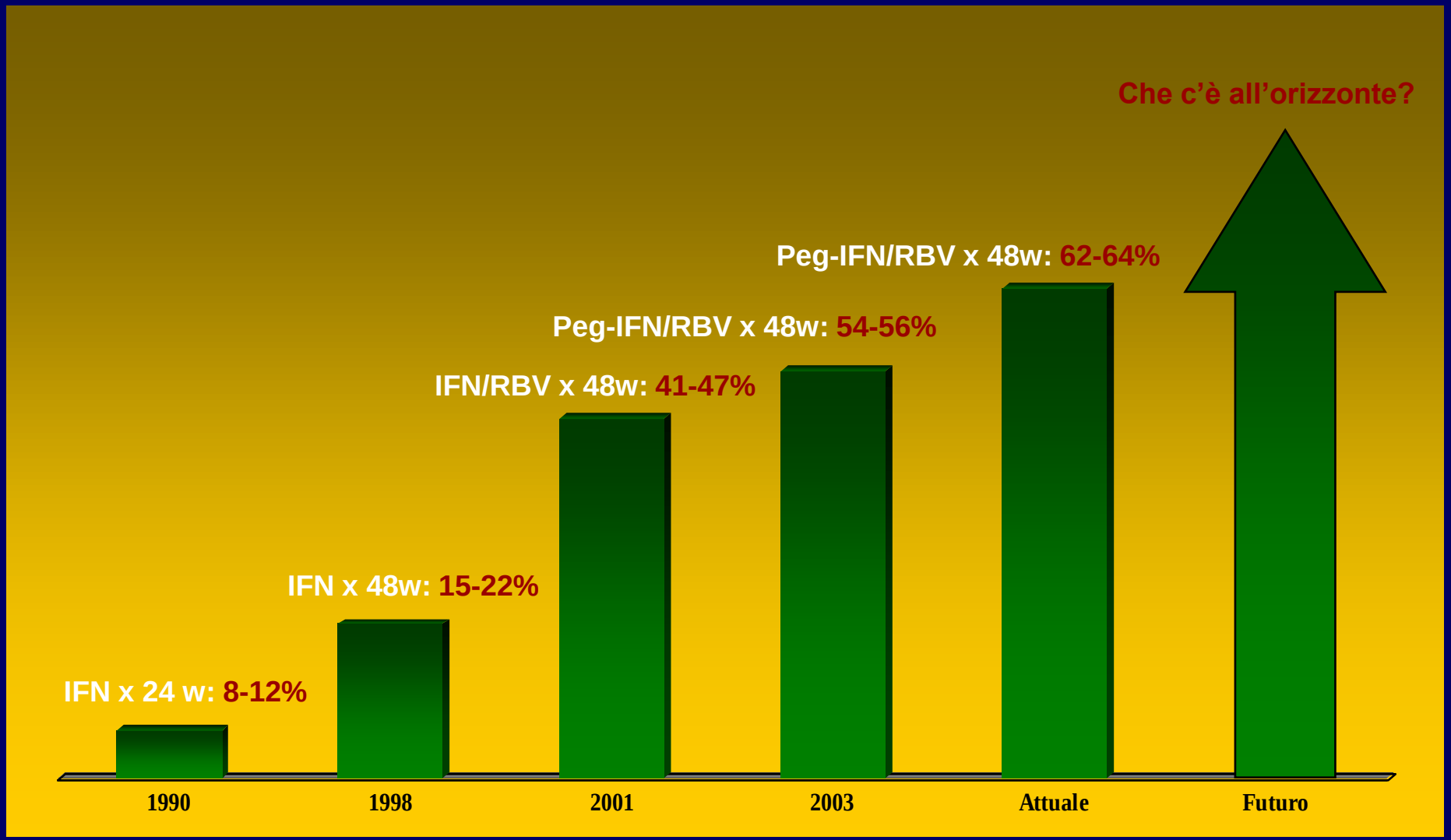
HCV-RNA neg.vo, cioè <100 copie o 50 UI/ml al test in PCR qualitativa (Cobas Amplicor HCV test) ***dopo 6 mesi dalla sospensione della terapia.***

Predittori di scarsa risposta virologica alla terapia

- **Legati al virus:**
  - ***Genotipo 1***
  - ***Alta carica virale (> 800.000 UI o > 2 mln di cp)***
  - ***Elevata eterogeneità della quasispecie***
  - ***Mutazioni proteina NS5***

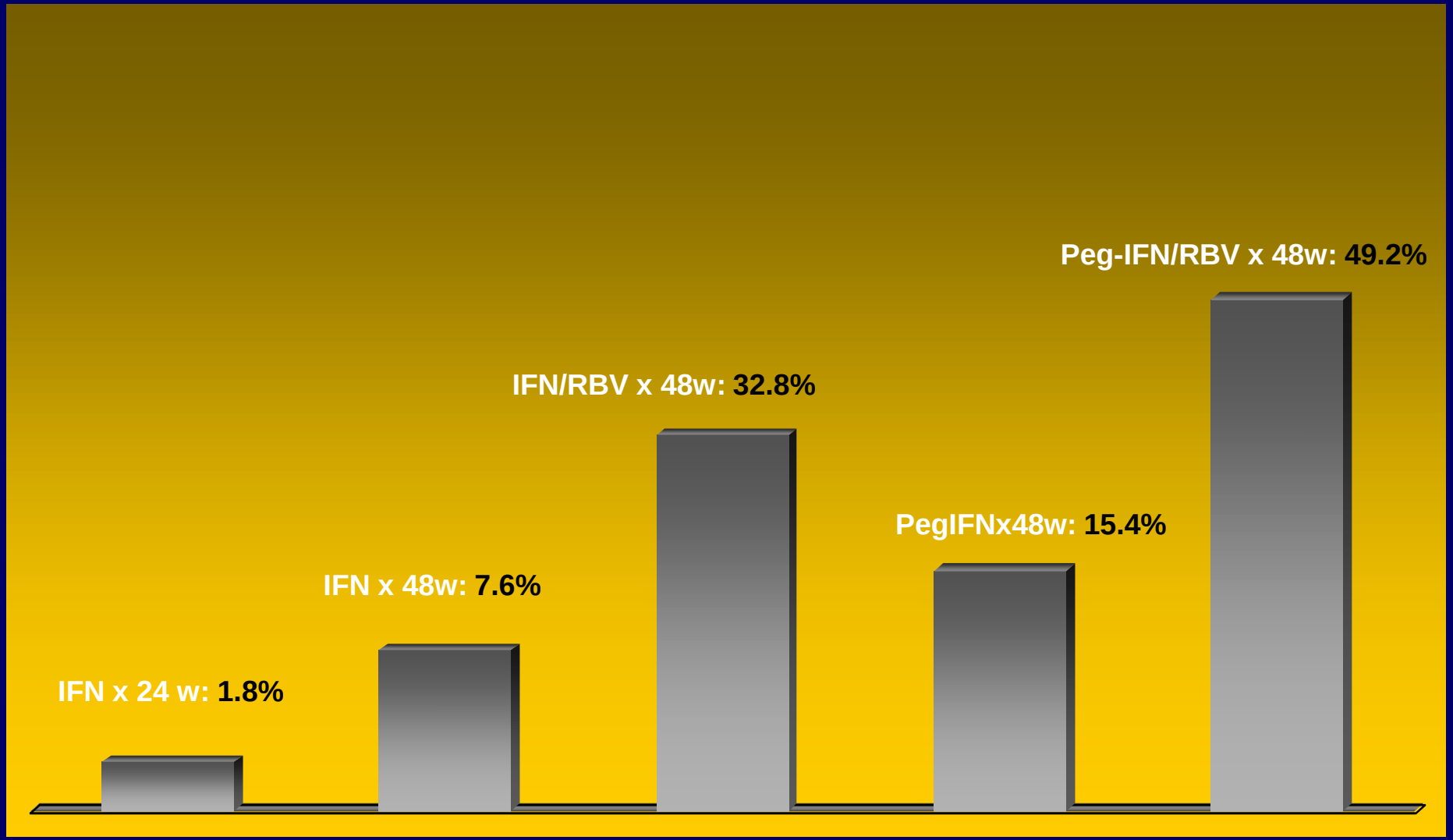
- **Legati all'ospite:**
  - ***Scarsa aderenza alla Tx***
  - ***Etnicità afro-americana***
  - ***Età > 40aa***
  - ***Sesso maschile***
  - ***Presenza di cirrosi***
  - ***Obesità***
  - ***Steatosi epatica***
  - ***Coinfezioni (HIV, HBV)***
  - ***Insuff. renale***
  - ***Prec. non risposta***

I progressi nella terapia dell'epatite C



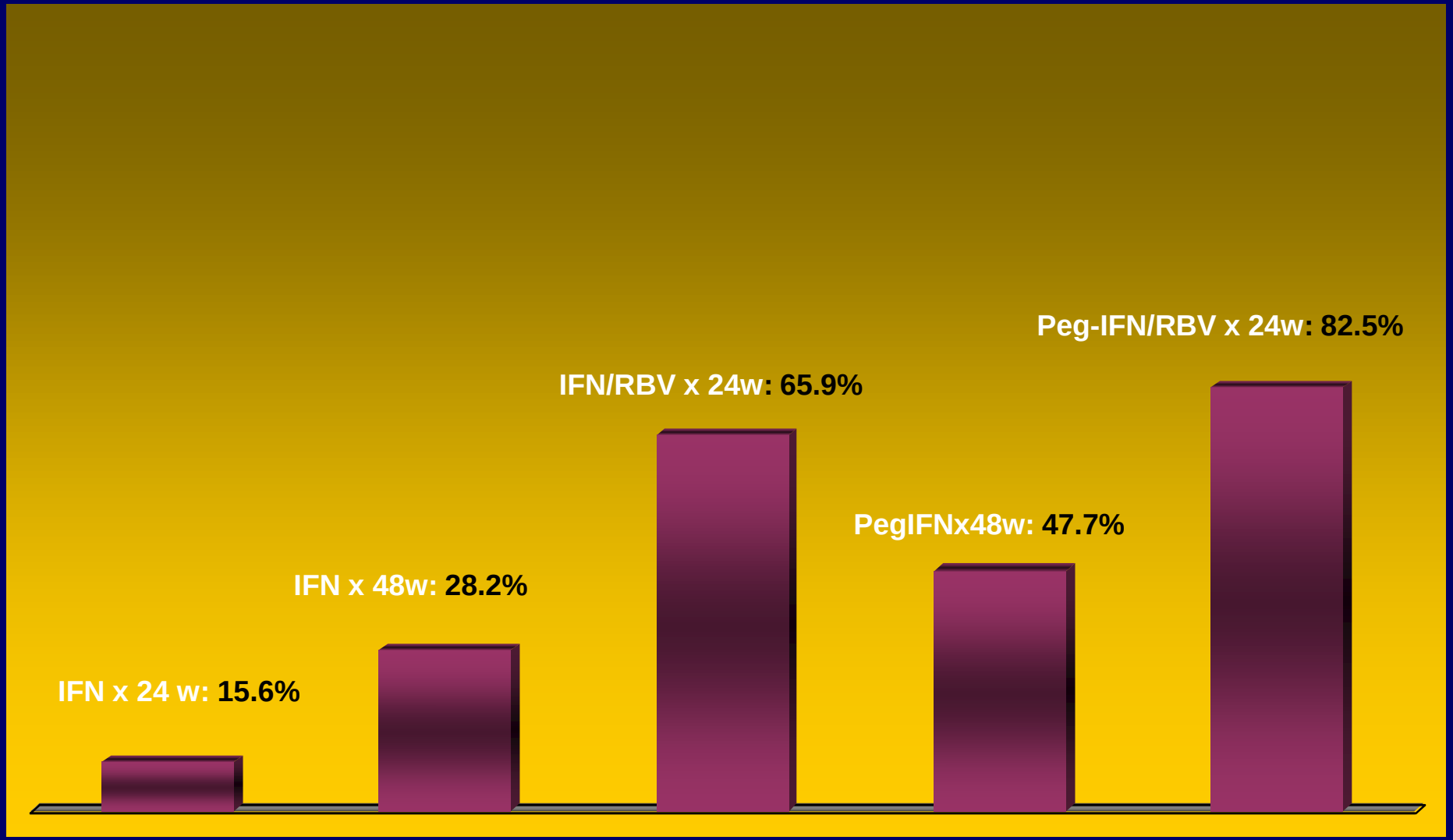
I progressi nella terapia dell'epatite C

SVR nei paz. con GT 1



I progressi nella terapia dell'epatite C

SVR nei paz. con GT 2-3



Trattamento con Peg-IFN + RBV

Posologie

	Tutti i genotipi	G 1	G 2-3
SVR	54-63%	42-52%	76-82%
Dosi e durata Tx		-PegIFN α2b 1.5 mcg/Kg o PegIFN α2a 180 mcg + RBV 1000 mg (< 75Kg) o 1200 (>Kg 75). Durata: 48 w.	-PegIFN α2b 1.5 mcg/Kg + RBV 800 mg (< 75Kg) o 1000 (>Kg 75) PegIFN α2a 180 mcg + RBV 800 mg. Durata: 24 w.

LG AISF 2004

Tx dell'EC C

Early virological response (EVR)

- **Una riduzione della carica virale di almeno 2 log_{10} dell'HCV RNA rispetto al basale durante le prime 12 settimane di Tx è predittiva di EVR.**
  - ***Deve essere parte integrante del monitoraggio routinario dei pazienti con G1***

- **La EVR è predittiva della SVR sia durante combinata con alfa-IFN+ RBV che con Peg-IFN+ RBV**

National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S3-S20

EVR e sospensione del Tx in G 1

- ***Consensus americana**: non è necessario estendere il Tx oltre le 12 settimane nei pazienti con G1 senza EVR*

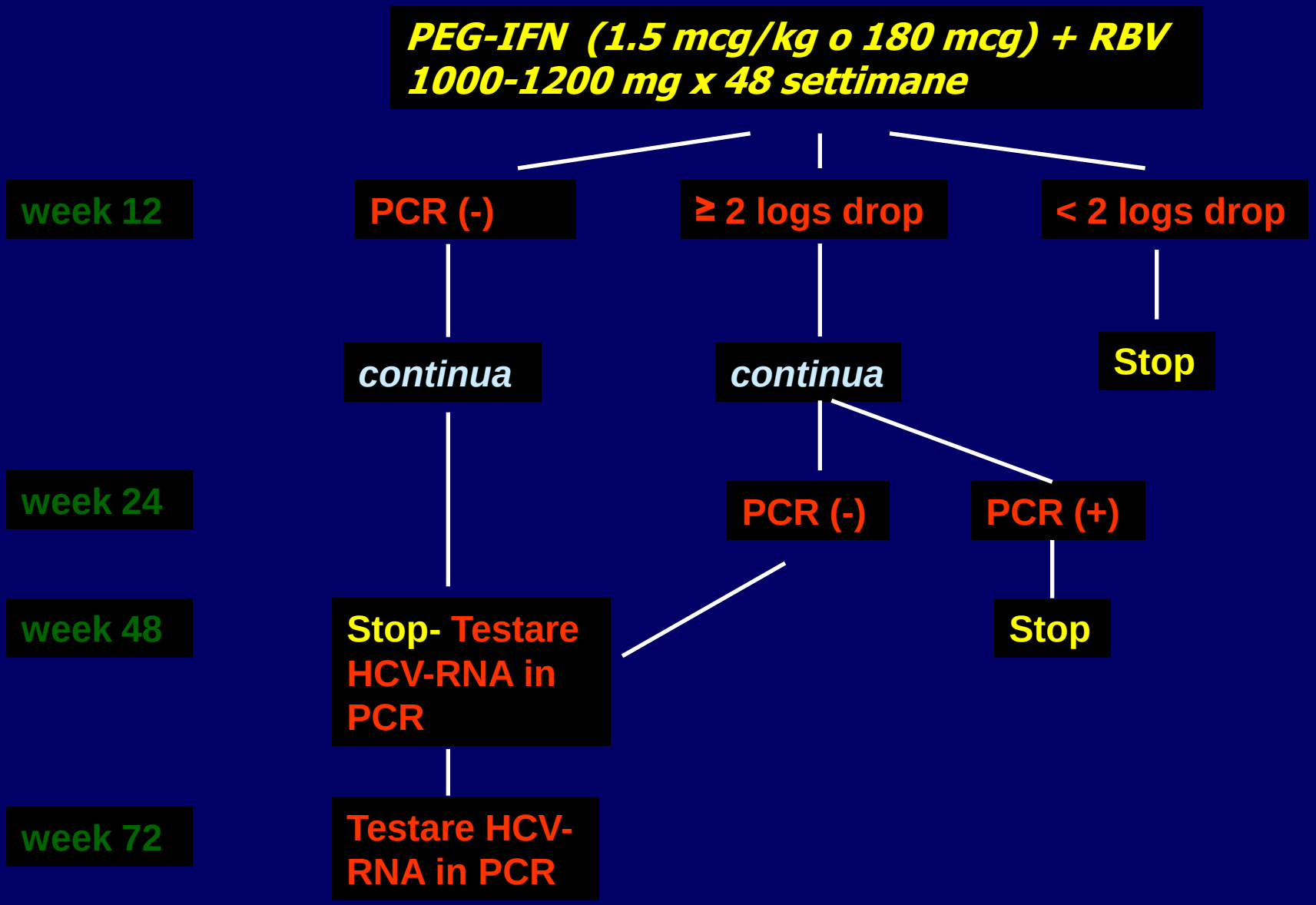
- ***Consensus francese^**: i paz. con G1 senza EVR dovrebbero sospendere il Tx*

*** National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:S3-S20**

^Consensus Conference. Treatment of hepatitis C. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante (ANES). *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:B303-B320.

Algoritmo terapeutico nei paz. con G1

Eseguire Q-RNA al basale e alla 12a w.:



Algoritmo terapeutico nei paz. G 2-3

PEG-IFN (1.5 mcg/kg o 180 mcg) una volta la sett. + RBV 800 mg/die x 24 settimane

week 24

Stop. Testare HCV RNA in PCR.

week 48

HCV-RNA (-):

Sustained virologic response

SVR nei ritrattati con vari schemi

	IFN	IFN+RBV	PegIFN+RBV
Non responders			
–a prec. IFN	**2%**	**14%**	**25-40%**
–a prec. IFN+RBV			**6-12%**
Relapsers	**5%**	**47%**	**40-50%**

Cirrosi epatica

Definizione di cirrosi

Processo *diffuso* del fegato, caratterizzato da *fibrosi* e dalla trasformazione della normale architettura del fegato in *noduli* strutturalmente anormali.

Identificata in base alla contemporanea presenza di due elementi:

- fibrosi

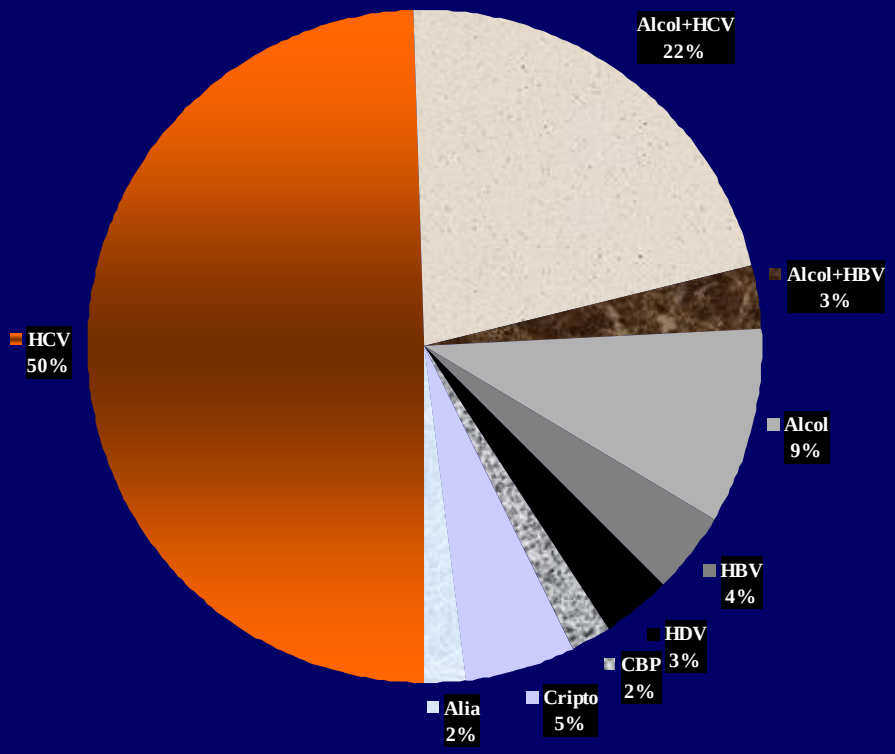
- rigenerazione nodulare

EZIOLOGIA DELLA CIRROSI EPATICA

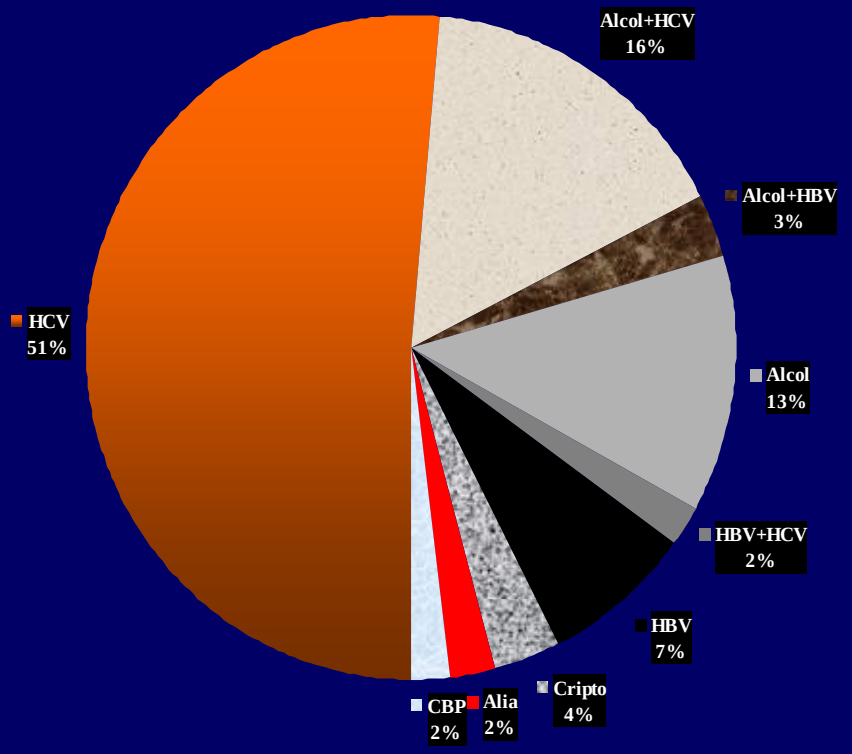
Cirrosi alcolica	
Cirrosi post-virali	**HBV** **HCV** **HBV + HDV**
Cirrosi criptogenetiche	
Cirrosi da malattie metaboliche su base genetica	**Emocromatosi** **Morbo di Wilson** **Deficit di α1-antitripsina**
Cirrosi da EC autoimmune	**Cirrosi biliari** **Cirrosi biliare primitiva** **Colangite sclerosante primitiva**
Cirrosi su base vascolare	**Cardiaca** **Sindrome di Bud-Chiari**

EZIOLOGIA DELLA CIRROSI

1829 paz.



2185 paz.



De Bac et al. *Hepatology* 1994;20:1225-1230

Stroffolini T, et al. *Dig. Liver Dis*. 2004;36:57

DIAGNOSI DI CIRROSI

Anamnesi	•Alcol •Fattori di rischio per virus B e C •Familiarità
Esame obiettivo	•Stato di nutrizione •Subittero-ittero •Spider naevi
Laboratorio	•Leucopenia •Piastrinopenia •Ipocolesterolemia •Ipoprotrombinemia •Ipoalbuminemia
Ecografia	•Asse spleno-portale •Milza
EGDS	•Gastropatia congestizia •Varici gastro-esofagee
Biopsia	•Fibrosi •Noduli •Architettura

COMPLICANZE DELLA CE

	Frequenza in %
• Emorragia variceale	⇒ 30
• Ascite	⇒ 50
• SER	⇒ 4
• EPS	⇒ 5-10
• Infezioni	⇒ 30-50 (PBS nel 15-25% dei casi)
• SEP	⇒ 30
• HCC	⇒ 3-10% per anno

Sopravvivenza dopo la comparsa del primo scompenso ascitico

65% a tre anni

40% a cinque anni

Gentilini P. Am J. Gastrenterol. 1997

Terapia dello scompenso ascitico nella cirrosi epatica (I)

- RIPOSO A LETTO
- DIETA IPOSODICA **(88 mEq di Na = 5 grammi di sale da cucina)**

RISPOSTA: 9%

Gentilini P. Front. Gastrointes. Res. 1986
Ring-Larsen Br Med. J. 1986.

(II)

RIPOSO A LETTO

DIETA IPOSODICA

DIURETICO ANTIALDOSTERONICO:

- da 100 mg a 400mg/die fino ad ottenere un Na/K urinario > 1.

RISPOSTA: 51%

Gentilini P. Front. Gastrointes. Res. 1986

Ring-Larsen Br Med. J. 1986.

(III)

- STESSI PROVVEDIMENTI DI PRIMA

più

- DIURETICO DELL'ANSA: Furosemide (da 25 mg fino a 160 mg al giorno) + albumina se l'albuminemia è < 2.5 g/l.

RISPOSTA: 25%

Gentilini P. Front. Gastrointes. Res. 1986
Ring-Larsen Br Med. J. 1986.

Durante la terapia monitorare:

- Peso corporeo: ***calo ponderale da 300- 500 g/24 ore. Maggiore (fino a 900 – 1000 g) se sono presenti edemi periferici***.
- Diuresi delle 24 ore.
- Na/K urinario, creatininemia, Na e K ematici ***(ogni settimana)***
- Pressione arteriosa, frequenza cardiaca, temperatura.

Diagnosi di PBS

1) Paracentesi diagnostica:

All'ammissione

Alla comparsa di:

- ***Segni di peritonite (dolore, vomito, diarrea, ileo)***
- ***Segni di infezione (leucocitosi, febbre, shock settico)***
- ***EE senza fattori precipitanti***
- ***Rapido deterioramento renale*.**

2) Diagnosi di PBS: PMN ≥ 250 mm^3 (se ascite ematica, sottrarre 1 PMN ogni 250 GR)

3) Es. colturale su ascite (al letto del paz.) e su sangue

Condizioni speciali

1) **Batteriascite:**
   - **Es. colturale ascite pos.vo ma PMN <250 mm^3**
   - **Non evidenza di infezione locale o sistemica**

2) **Peritonite secondaria:**
   - **Mancata risposta all'antibiotico**
   - **2 o più germi isolati**
   - **Almeno due dei seguenti dati nell'ascite:**
     - **Glucosio < 50 mg/dl**
     - **Proteine >10 g/l**
     - **LDH > LDH sierica**

Terapia della PBS (1)

1) Iniziare empiricam. l'antibiotico:

- **in presenza di segni e sintomi di infezione (febbre, dolore addominale, EE) e/o:**
- **se PMN $\supseteq$250 mm^3**

2) Antibiotici raccomandati:

- **Cefotaxime, 2 gr/8 ore, per almeno 5 gg.**
- **Ceftizoxime, cefonicid, ceftazidime, amoxicillina-ac. Clavulanico**
- **Chinolonici (ciproflox. 200 mg/12 ore per via ev.)**
- **<u>Evitare gli aminoglicosidi</u>**

Rimola A et al. *J Hepatology* 2000;32:142-153
Runyon BA. *Hepatology* 2004;39;3:841

Epatocarcinoma

HCC/cirrosi in Italia (1)

		anno
Mortalità:	4.8/100.000	1969
	10.9/100.000	1994

Incidenza annua: 3%

Incidenza annuale di HCC in cirrosi

	%
• HBV	6.6
• HCV	7
• HBV+HCV	13.3
• Sieronegatività per entrambi	2

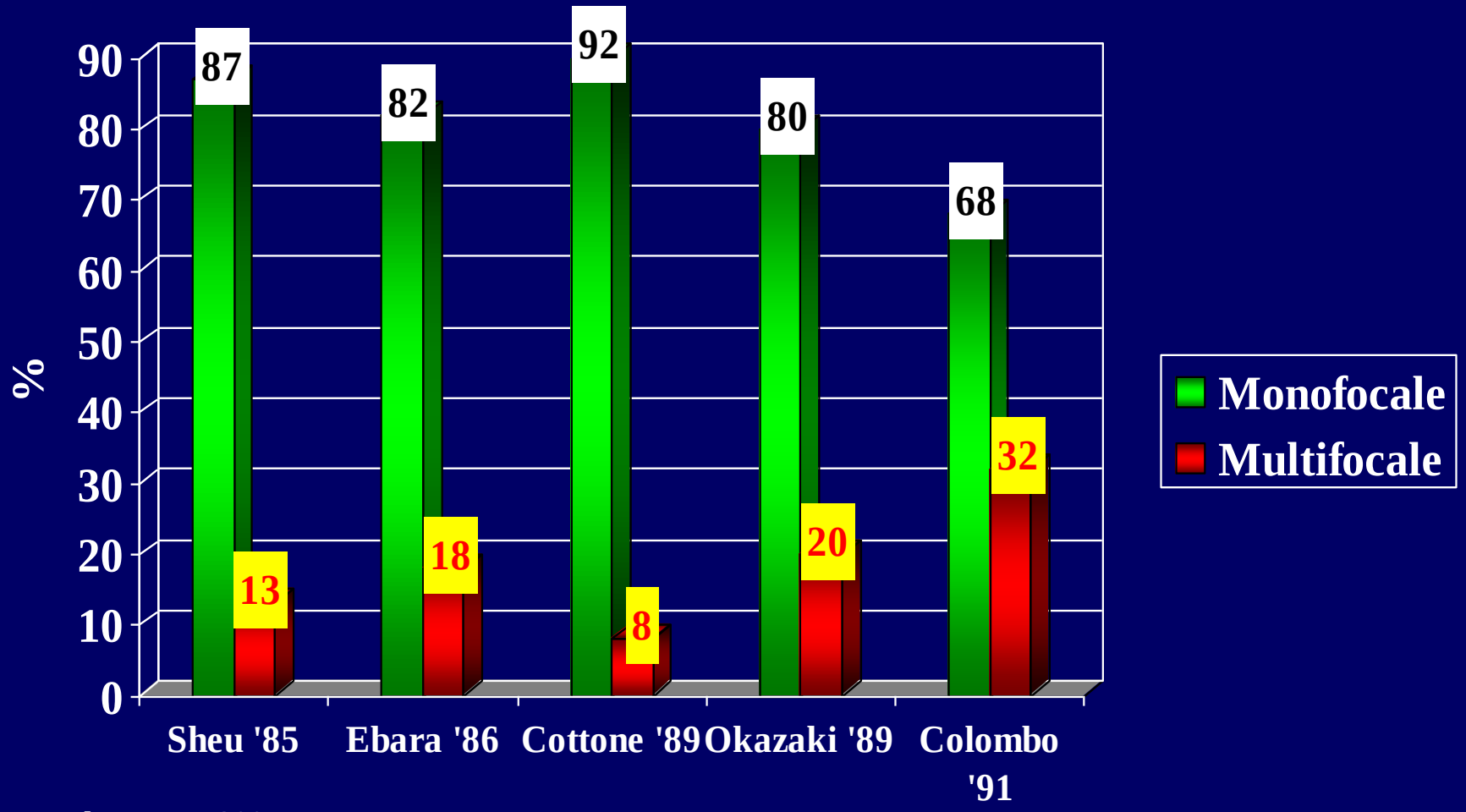
Tsai, 1997

HBV/HCV →HCC

Azione carcinogenetica:

- **Indiretta per HCV**
- **Diretta per HBV**

Prevalenza HCC mono-multifocale alla diagnosi



Manns et al., Lancet 2001

Stadiazione di 35 HCC dm. < 2 cm

	%
US	61
TC	90
ARTERIOGRAFIA	74
US intraoperatoria	94

Nel 30% di questi tumori singoli < 2 cm, presenti già micrometastasi!

Soggetti a rischio per HCC

→portatori cronici di HBV

→cirrosi di qualsiasi eziologia

→malattie metaboliche rare del fegato (emocromatosi)

Soggetti a maggior rischio di HCC:

→cirrotici anziani (> 60 anni) con AFP > 20 ng/ml

Algoritmo diagnostico di HCC in soggetti con cirrosi

- **LOS ipervascolarizzata (contrast enhanced) in almeno due tecniche per immagini (TAC spirale e US doppler o RMN), *oppure*:**
- **LOS ipervascolarizzata alla TAC spirale con AFP ≥ 400 ng/ml**

Riservare la *biopsia* ai casi che non soddisfano questi criteri!

Bruix J et al. *J Hepatol* 2001:35:421-430

Terapia dell'HCC

- **Terapia medica**
- **Terapie ablative percutanee (alcolizzazione o PEI, ipertermia a radiofrequenza [RITA], fotocoagulazione laser [ILP]**
- **Terapie loco-regionali intraarteriose (chemioembolizzazione o TACE)**
- **Terapie chirurgiche (resezione epatica, trapianto)**

Follow-up paz. a rischio per HCC

Ogni 6 mesi: { **Ecografia** + **Alfa-fetoproteina**