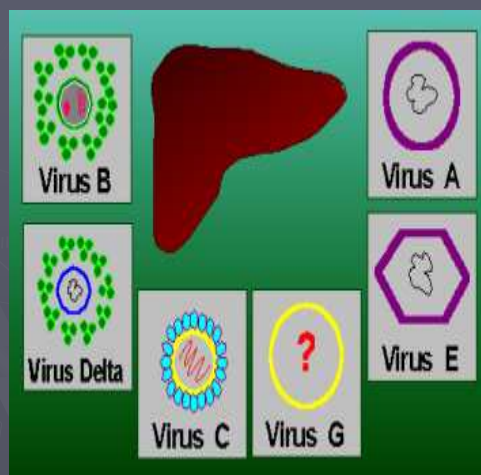


# LA DIAGNOSI DELLE EPATITI VIRALI CRONICHE

Dr. Stefano Nardi  
Centro di Medicina Preventiva  
ULLS 20 Verona

## LE EPATITI VIRALI

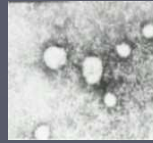


I virus epatitici :

- Virus A
- Virus B
- Virus C
- Virus Delta
- Virus E
- Virus G

## Virus causa di epatiti croniche

■ HBV



■ HCV



■ HDV

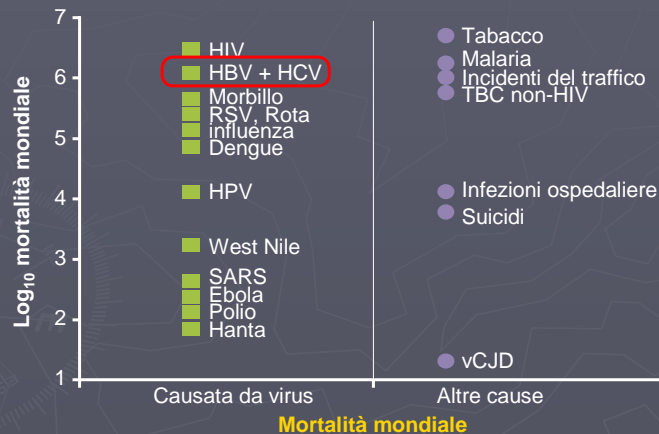


## Le 10 cause principali di morte per malattie infettive nel mondo

Malattia	Morti per anno
Infezioni delle basse vie respiratorie	~ 3.5 million
HIV/AIDS	~ 3.0 million
Diarree	~ 2.2 million
Tuberculosi	~ 2.0 million
Malaria	~ 1-3 million
Morbillo	~ 888,000
Epatite B	~ 500,000-750,000
Pertosse	~ 355,000
Tetano neonatale	~ 300,000
Epatite C	~ 250,000

WHO. Hepatitis B. 2002. Maynard JE, et al. In: Viral Hepatitis and Liver Disease. New York: Alan R. Liss, Inc. 1988. CDC. Epidemiology & prevention of vaccine-preventable diseases. The Pink Book. 8th ed. CDC. MMWR. 2001;50:RR-11.

## Epatiti virali croniche: un'emergenza di sanità pubblica mondiale



Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Medicine. Weiss RA, et al;10(12 suppl):S70-S76, copyright 2004.

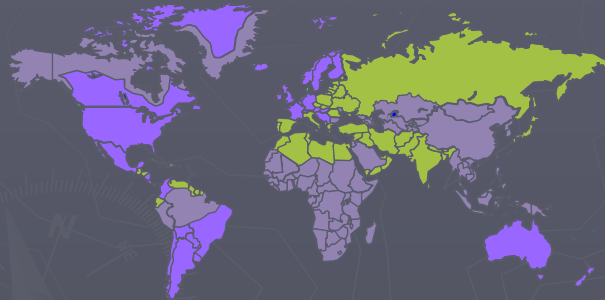
## Riscontro di HBV in mummia coreana

- ▶ Il virus è stato isolato nel fegato della mummia sudcoreana di Handong (un bambino di 500 anni fa)
- ▶ È la prima volta che l'HBV viene isolato da un corpo mummificato
- ▶ Lo studio del genoma è in corso
  - interessante sarà verificare eventuali differenze dal virus odierno



Fonte: Seoul National University

## Stime della prevalenza di HBV



**Prevalenza HBsAg**

- alta ( $\geq 8\%$ )
- intermedia (2% to 8%)
- bassa ( $< 2\%$ )

Mast EE, et al. MMWR Recomm Rep. 2006;55:1-33.  
Custer B, et al. J Clin Gastroenterol. 2004;38(10 suppl):S158-S168.

	HBsAg Pos %
Taiwan	10.0-13.8
Vietnam	5.7-10.0
China	5.3-12.0
Africa	5.0-19.0
Philippines	5.0-16.0
Thailand	4.6-8.0
Japan	4.4-13.0
Indonesia	4.0
South Korea	2.6-5.1
India	2.4-4.7
Russia	1.4-8.0
USA	0.2-0.5

## Variabilità geografica dell'infezione da HBV: correlazioni cliniche ed epidemiologiche

	Nord America Europa occidentale	Africa sub-sahariana Asia orientale
endemia	bassa	alta
età di infezione	giovani adulti	neonati, bambini
principale modalità di trasmissione	percutanea, sessuale	perinatale, orizzontale
cronicizzazione	rara	probabile
rischio di scompenso	basso	alto
rischio di HCC	basso	alto

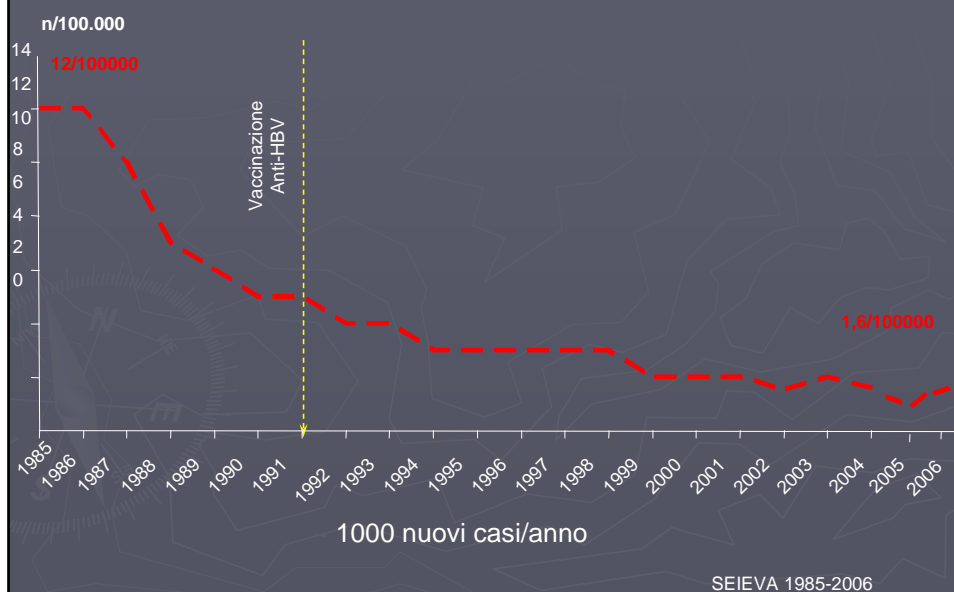
Mast EE, et al. MMWR Recomm Rep. 2006;55:1-33.  
Custer B, et al. J Clin Gastroenterol. 2004;38(10 suppl):S158-S168.

## HBV nel mondo: un'importante causa di morbidità e mortalità

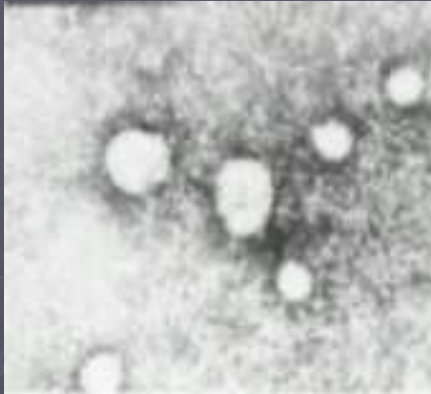
- ▶ > 2 miliardi infettati<sup>[1]</sup>
- ▶ 4 milioni di casi acuti per anno<sup>[1]</sup>
- ▶ 1 milione di morti per anno<sup>[1]</sup>
- ▶ 350-400 milioni di portatori cronici<sup>[1]</sup>
  - 25% dei portatori muore per epatite cronica, cirrosi o epatocarcinoma<sup>[1]</sup>
  - quasi il 75% dei portatori cronici sono asiatici<sup>[2]</sup>
- ▶ è il secondo più importante agente carcinogeno dopo il tabacco<sup>[3]</sup>
- ▶ causa dal 60% all' 80% di tutti i tumori epatici primitivi<sup>[1]</sup>
- ▶ **HBV è 100 volte più contagioso di HIV<sup>[4]</sup>**

1. WHO. Hepatitis B. 2002. 2. Maynard JE, et al. In: Viral Hepatitis and Liver Disease. New York: Alan R. Liss, Inc. 1988. 3. CDC. Epidemiology & prevention of vaccine-preventable diseases. The Pink Book. 8th ed. 4. CDC. MMWR. 2001;50:RR-11.

## Incidenza dell'epatite B cronica in Italia

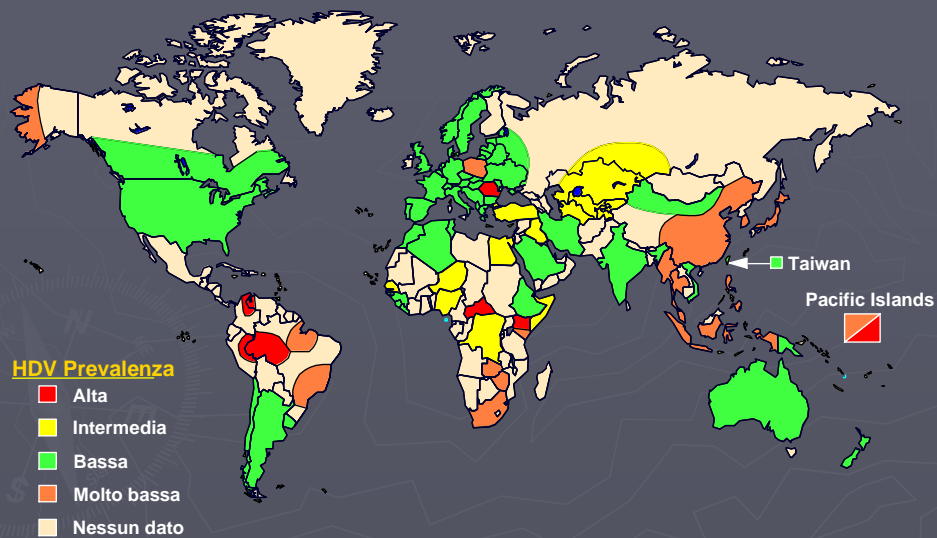


## EPATITE DELTA



**Pseudovirus** difettivo, dipendente per la sua infezione da effetti complementari ("helper") provvisti dal virus dell'epatite B.

## Distribuzione geografica dell'HDV



## Epidemiologia dell'epatite delta (HDV)

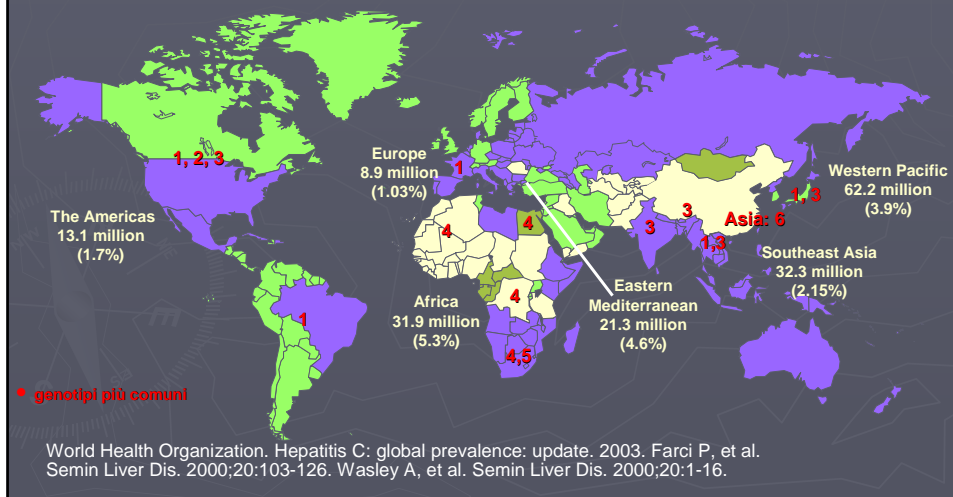
- **Prevalenza**
  - *nel mondo*: circa 17 milioni di soggetti sono portatori di HDV (circa il 5% di tutti i portatori di HBsAg)
- **HDV endemico**
  - nelle regioni tropicali e subtropicali del globo
- **HDV epidemico**
  - *nei tossicodipendenti (mondo industrializzato)*
- **Netta riduzione dei nuovi casi di epatite delta in Italia**
  - 0.3/100.000 nel 1987
  - 0.1/100.000 nel 1992
  - *in via di estinzione*
- **Trasmissione**
  - parenterale apparente ed inapparente, come HBV

## Clinica dell'epatite Delta

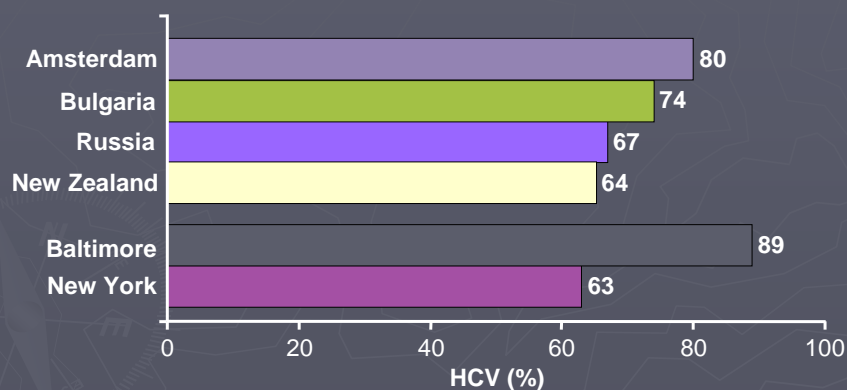
- **Coinfezione**
  - malattia acuta severa
  - basso rischio di cronicizzazione
- **Superinfezione**
  - spesso si sviluppa un'infezione cronica da HDV
  - alto rischio di malattia epatica severa

## Epatite C: una pandemia

stime ~ 170 million (3.1%) nel mondo (2003)



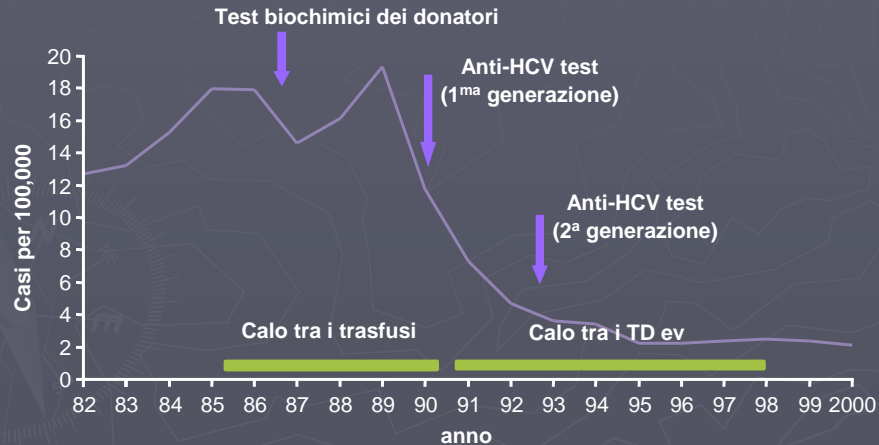
## Alta prevalenza di HCV tra i tossicodipendenti ev



Thomas DL, et al. Medicine (Baltimore). 1995;74:212-220. Des Jarlais DC, et al. AIDS. 2005;19(suppl 3):S20-S25. Vassilev ZP, et al. Int J STD AIDS. 2006;17:621-626. Kemp R, et al. N Z Med J. 1998;111:50-53.



## Calo dell'incidenza di epatite C acuta tra i trasfusi e i TD ev



## Profili clinici dell'epatite B cronica

	Immuno tolleranza	HBeAg+	Portatore inattivo	HBeAg- (mutante precore)
HBsAg	+	+	+	+
HBeAg	+	+	-	-
Anti-HBe	-	-	+	+
ALT	normali	↑	normali	↑
HBV DNA	> 20,000 IU/mL (> 10 <sup>5</sup> copie/mL)	> 20,000 IU/mL (> 10 <sup>5</sup> copie/mL)	< 200 IU/mL (< 10 <sup>3</sup> copie/mL)	> 2000 IU/mL (> 10 <sup>4</sup> copie/mL*)
Istologia	norm/moderata	attiva	normale	attiva

\*cut-off variabile tra i vari esperti

Lai CL, et al. Lancet. 2003;362:2089. Lok AS, et al. Gastroenterology. 2001;120:1828.

## Valutazione dei pazienti con epatite virale cronica

► Valutazione iniziale:

1. anamnesi ed esame obiettivo
2. storia familiare di malattie epatiche e/o HCC
3. esami ematochimici: emocromo completo, f epatica e PT
4. sierologie e carica virale: HBeAg/anti-HBe, HBV DNA quantitativo, HCV-Ab, HCV-RNA qualitativo
5. ecografia di fegato e milza
6. AFP

Adapted from Lok AS, et al. Hepatology. 2007;45:507-539.

## Valutazione dei pazienti con epatite virale cronica

7. sierologie per coinfezioni: HIV, HAV
  - HDV solo in persone provenienti da Paesi dove il virus delta è endemico; ogni infezione B contratta in età adulta; pazienti con storia di uso e.v. di droghe
8. screening per HCC
9. biopsia epatica
10. fibrotest
11. elastometria con Fibroscan

Adapted from Lok AS, et al. Hepatology. 2007;45:507-539.

## Valutazione dei pazienti con epatite virale cronica

### Diagnosi differenziale:

- ▶ malattia di Wilson: cupremia
- ▶ emocromatosi: ferritina
- ▶ deficit di alfa1-antitripsina: alfa1-antitripsina

### “Sostegno” a diagnosi differenziale:

- ▶ aumento ALT da danno osseo: 5'nucleotidasi
- ▶ epatite etilica: AST/ALT >1-2
- ▶ epatiti autoimmuni: autoAb
- ▶ emolisi, IMA, embolia polm., K fegato: LDH
- ▶ K fegato: alfafetoproteina > 400 ng/ml (!!)

## Valutazione dei pazienti con epatite virale cronica

### Altri accertamenti:

- ▶ colecistografia orale con mdc: in disuso
- ▶ ecodoppler: per vascolarizzazione epatica
- ▶ scintigrafia con radionuclidi: poco usata, utile per K ed ECA (ridotta captazione da parte del fegato, incremento da parte della milza)
- ▶ TAC con mdc: meglio di eco ma costoso ed espone a radiazioni
- ▶ RMN: meglio di eco ma costosa, no radiazioni

### Screening and Diagnosis Laboratory Results

Patient name: \_\_\_\_\_ Age: \_\_\_\_\_ Sex: ☐ Male ☐ Female

**Clinical Data**

1. Is the patient symptomatic? \_\_\_\_\_
2. Is the patient jaundiced? \_\_\_\_\_
3. Is the patient decompensated? \_\_\_\_\_
4. Was the patient ever hospitalized for hepatitis? \_\_\_\_\_
5. Is the patient pregnant? \_\_\_\_\_ Due date: \_\_\_\_\_
6. Body weight: \_\_\_\_\_
7. BMI: \_\_\_\_\_
8. Current alcohol consumption: \_\_\_\_\_
9. Smoking status: \_\_\_\_\_
10. Substance abuse screen result: \_\_\_\_\_

**Liver Enzyme Levels**

Test	Test		x ULN
	Date	Value, IU/L	
ALT (SGPT)			
AST (SGOT)			
Total bilirubin			

\* ULN, upper limit of normal (ALT = 33 IU/L for men, 19 IU/L for women)

**Diagnostic Laboratory Tests**

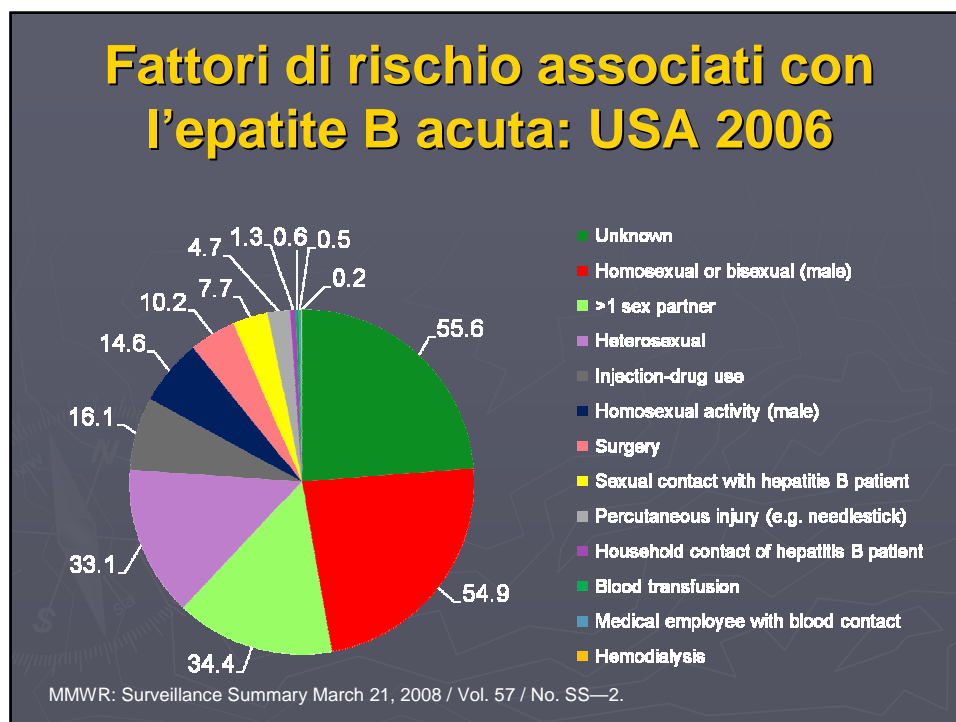
Test	Result	Test	Result
HBV DNA	log <sub>10</sub> IU/mL	HCV	
HBsAg		HIV	
Anti-HBs		Anti-HAV total or IgG	
Anti-HBc total		Anti-HDV	
Anti-HBeAg		Other	
HBeAg		Other	

**Liver Biopsy**

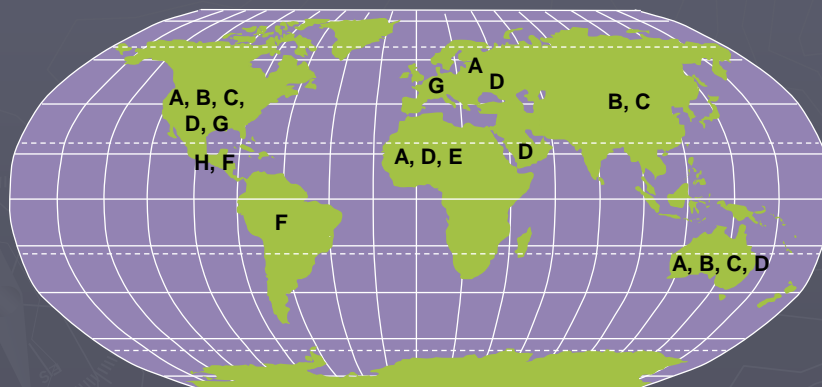
Date of liver biopsy: \_\_\_\_\_ Inflammation score (specify scale used): \_\_\_\_\_

Fibrosis score (specify scale used): \_\_\_\_\_

METAVIR		Ishak Score	Knodell (Histologic Activity Index)	
Fibrosis	Necroinflammatory		Necroinflammatory	Fibrosis
F0 No fibrosis	A0 No activity	0	Periportal and/or bridging necrosis (sum of scores 0-10)	0
F1 Minimal fibrosis	A1 Minimal activity	1-2	Intrahepatic degeneration and focal necrosis (sum of scores 0-4)	1
F2 Significant fibrosis	A2 Moderate activity	3-4	Portal inflammation (sum of scores 0-4)	2-3
F3 F4 Advanced fibrosis	A3 Severe activity	5		4
		6	Established cirrhosis	

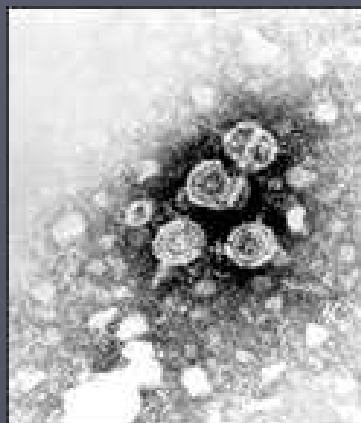


## Distribuzione globale degli 8 genotipi di HBV

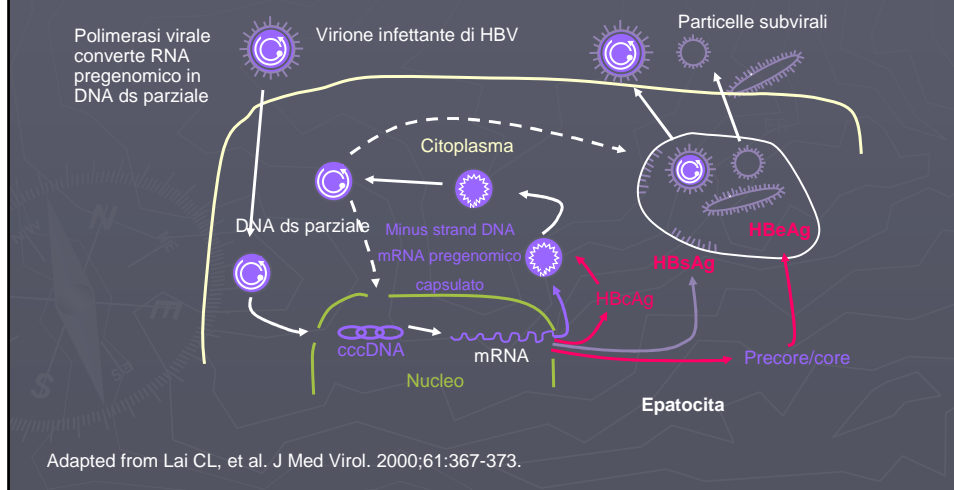


Arauz-Ruiz P, et al. J Gen Virol. 2002;83:2059-2073. Bell SJ, et al. J Clin Virol. 2005;32:122-127. Chu CJ, et al. Gastroenterology. 2003;125:444-451. Kidd-Ljunggren K, et al. J Gen Virol. 2002;83:1267-1280. Keefe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2:87-106.

## Epatite da virus B



## Ciclo replicativo di HBV negli epatociti



## La sierologia di HBV

	Antigene	Anticorpo
di superficie	HBsAg	HBsAb
del core	HBcAg	HBcIgG
		HBcIgM
del nucleocapside	HBeAg	HBeAb

## Virus selvaggio e varianti molecolari di HBV

### ► HBeAg pos (*wild type*)<sup>[1]</sup>

- associato con più alti livelli di HBV DNA e maggiore infettività<sup>[2]</sup>
- presenza di mutazioni nel *core* (44% dei pz USA)<sup>[3]</sup>
- anche mutazioni nel *precore* (27% dei pz USA)<sup>[3]</sup>

### ► HBeAg neg (mutazioni nelle regioni del *precore* o del *core*)

- associato con peggiore evoluzione clinica alla terapia e a scarsa remissione spontanea
- produzione di HBeAg abolita (HBeAg-neg CHB)

1. Keefe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:936-962.

2. Buchwald VE, et al. J Virol. 1996;70:5845-5851.

3. Chu CJ, et al. Gastroenterology. 2003;125:444-451.

## Epatite cronica HBeAg-Neg

### ► più comune coi genotipi B, C e D

- Asia ed Europa del sud

### ► solitamente non acquisita *de novo*

- i mutanti *precore* e *core* emergono durante la fase di clearance immune

### ► 2 principali presentazioni

- ALT persistentemente aumentate, livelli medio-alti di HBV DNA
  - 30% - 40% dei pazienti
  - alti livelli di HBV DNA prima dell'aumento delle ALT
- ALT ondulanti, HBV DNA basso o negativo
  - 45% - 60% dei pazienti

### ► remissione spontanea persistente non è comune (6% - 15%) e la prognosi a lungo termine è peggiore dei pz HBeAg-pos

Keefe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:936-962.

## Fasi dell'infezione cronica da HBV

### 1. Immuno-tolleranza

- HBeAg pos; alto HBV DNA ( $2 \times 10^8$ - $10^{11}$  IU/mL); ALT normali

### 2. Immuno-clearance (epatite cronica HBeAg-pos)

- medio-alto HBV DNA (200,000 -  $2 \times 10^9$  IU/mL); ALT elevate o ondulanti; attiva infiammazione alla biopsia

### 3. Bassa replicazione (portatore inattivo di HBsAg)

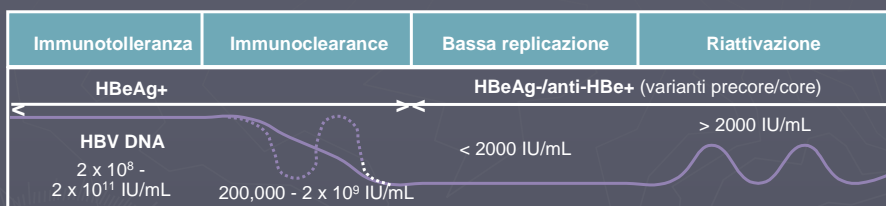
- HBeAg neg; basso HBV DNA ( $< 2000$  IU/mL); ALT normali
- HBsAg può scomparire (*undetectable*)

### 4. Riattivazione (epatite cronica HBeAg-neg)

- medio-alto HBV DNA (200,000 -  $2 \times 10^9$  IU/mL); ALT elevate o ondulanti; infiammazione attiva alla biopsia

Lok AS, et al. Hepatology. 2007;45:507-539.  
Pungpapong S, et al. Mayo Clin Proc. 2007;82:967-975.

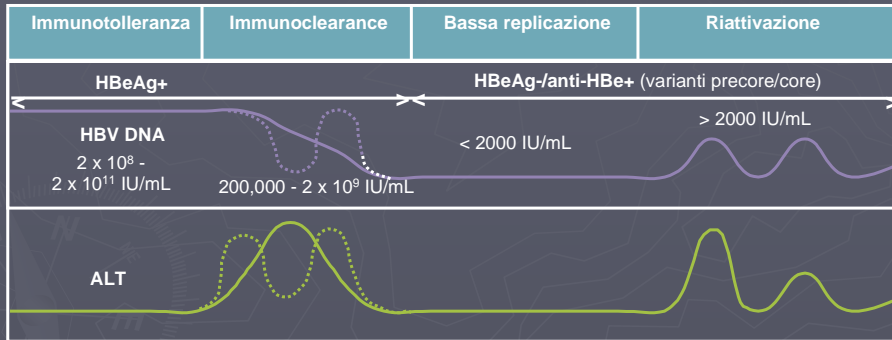
## Fasi dell'epatite cronica da HBV



Slide courtesy of A. S. F. Lok, MD.

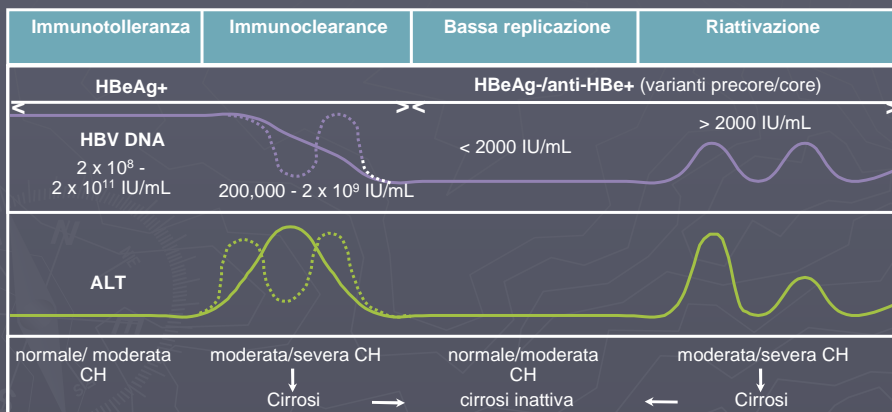


## Fasi dell'epatite cronica da HBV



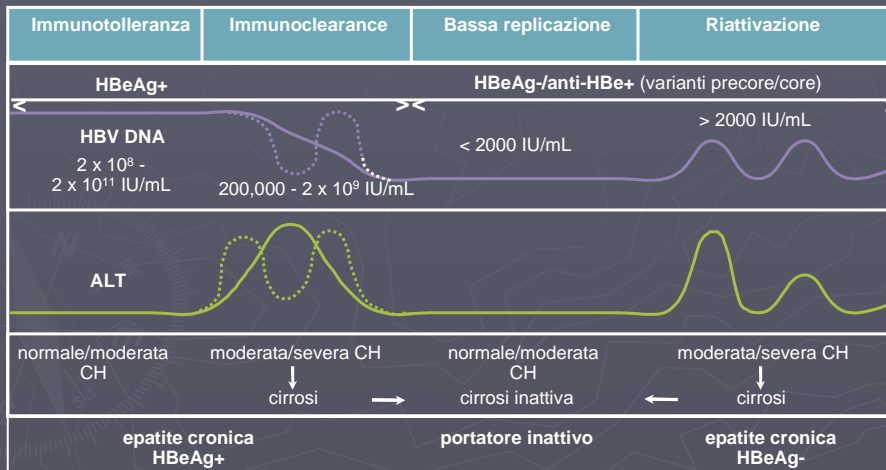
Slide courtesy of A. S. F. Lok, MD.

## Fasi dell'epatite cronica da HBV

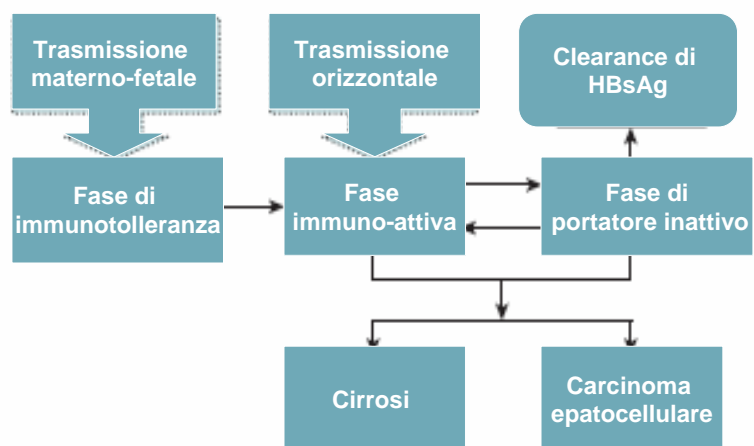


Slide courtesy of A. S. F. Lok, MD.

## Fasi dell'epatite cronica da HBV



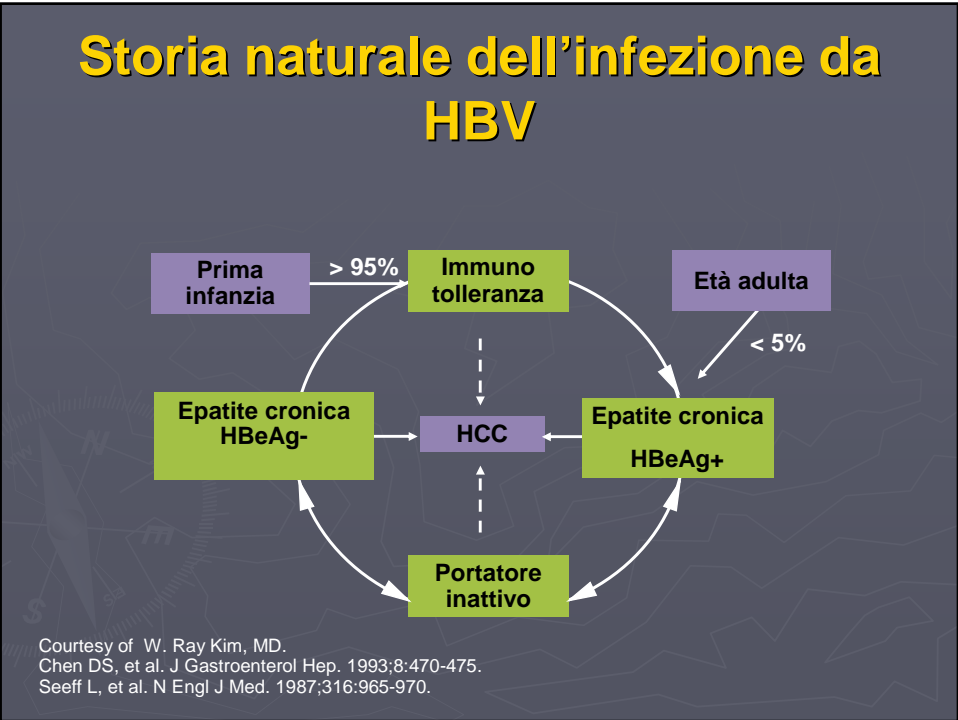
## Storia naturale dell'infezione da HBV



# Storia naturale dell'infezione da HBV

```
graph TD; PI[Prima infanzia] -- "> 95%" --> IT[Immuno tolleranza]; IT -- "< 5%" --> EA[Età adulta]; EA --> ECHAg+["Epatite cronica HBeAg+"]; ECHAg+ --> PIIn["Portatore inattivo"]; PIIn --> ECHAg-["Epatite cronica HBeAg-"]; ECHAg- --> C[Cirrosi]; C --> ECHAg+;
```

Courtesy of W. Ray Kim, MD.  
Chen DS, et al. J Gastroenterol Hep. 1993;8:470-475.  
Seeff L, et al. N Engl J Med. 1987;316:965-970.

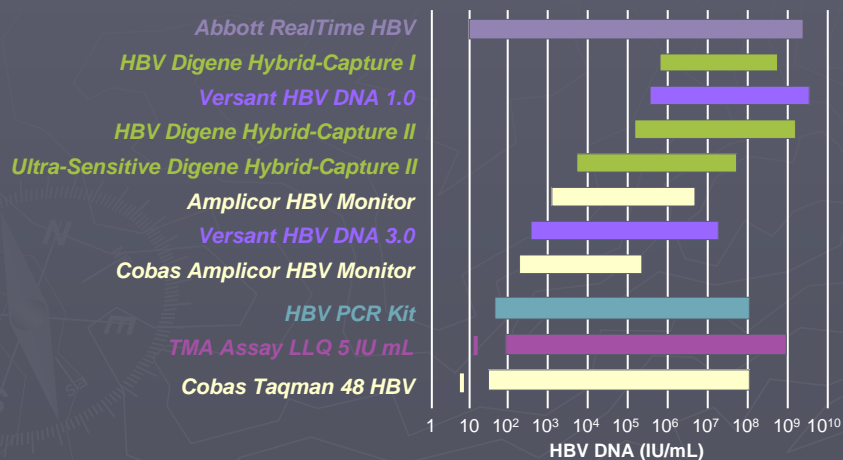


## Determinazione di HBV DNA

- ▶ usato per monitorare la risposta alla terapia (quantitativo)
- ▶ indica l'evoluzione in epatite cronica quando ancora positivo 6 mesi dopo la diagnosi di epatite acuta
  - può differenziare i portatori cronici inattivi ( $< 2000$  IU/mL) dalle infezioni guarite (*undetectable*)
- ▶ l'aumento della carica virale in corso di terapia indica l'emergenza di varianti resistenti
- ▶ i livelli della carica virale correlano con la progressione della malattia

Keeffe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2:87-106.

## Range dinamico dei diversi test per HBV DNA



## Assessment for Treatment: Candidates for Therapy<sup>[1]</sup>

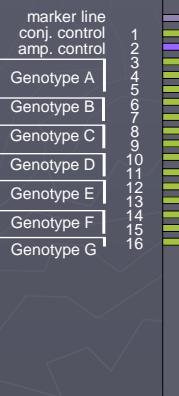
- ▶ Immune-tolerant phase
  - HBeAg positive; HBV DNA high ( $10^{3-11}$  IU/mL); ALT normal
  - Consider biopsy in older patients
  - May be candidates for therapy in light of the Taiwanese data<sup>[2]</sup> but issue controversial
- ▶ Immune-active phase (chronic hepatitis B)
  - HBeAg positive (wild type)
  - or
  - HBeAg negative (mutants)
  - HBV DNA high ( $10^{3-11}$  IU/mL); ALT elevated; symptoms +/-

1. Lok AS, McMahon BJ. Hepatology. 2007;45:507-39.  
2. Chen CJ, et al. JAMA. 2006;295:65-73.

## Influenza dei genotipi sulla progressione dell'epatite B

- ▶ Genotipo C
  - più frequentemente associato a malattia severa e HCC che il gen.B
- ▶ Genotipo B
  - associato a sieroconversione da HBeAg a anti-HBe a un'età minore che con genotipo C
- ▶ Genotipi A e B
  - più alto tasso di risposta alla terapia e di perdita di HBeAg dopo peginterferone alfa-2b che i genotipi D e C, rispettivamente

### HBV Genotyping Line Probe Assay



Keefe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006;4:936-962.

## Epatite cronica B inattiva

- HBsAg (+)
- anti-HBe (+)
- ALT persistentemente normali
- HBV DNA costantemente < 2,000 IU/ml (<10,000 cp/ml)
- Assenza di fibrosi o di necrosi significativa alla biopsia

1) Lok ASF and McMahon BJ, Hepatology 2007;45:507-539  
2) Hoofnagle JH et al, Hepatology 2007;45:1056-1075  
3) Courtesy of Prof. Liaw, APASL 2008

## Test enzimatici: ALT

- ▶ indicatore non specifico di infiammazione del fegato
- ▶ non sembra esserci associazione tra ALT ↑ e livello del danno istologico
- ▶ differenze in base al sesso e alla razza

Puoti C, et al. Hepatology. 2003;37:950-951. Sterling RK, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004;2:469-473. Sugimoto K, et al. Hepatology. 2003;37:590-599.

## Ruolo delle ALT nell'inquadramento dei pazienti con infezione da HBV

- ▶ ALT > 20 IU/L associato con aumentato rischio di evoluzione e morte <sup>[1]</sup>
- ▶ ALT > 1 to 2 x ULN associato a rischio aumentato di complicazioni o progressione della fibrosi <sup>[2,3]</sup>
- ▶ Circa il 24% dei pazienti con ALT normali hanno fibrosi di stadio 2-4 alla biopsia epatica <sup>[4,5]</sup>
- ▶ Suggestioni dell'AASLD: <sup>[6]</sup>
  - utile nell'identificare la malattia epatica e i pazienti da trattare
  - utile per stimare l'evoluzione futura dell'infezione
  - ALT > 1- 2 x ULN pone al più alto rischio di complicazioni future

1. Kim HC, et al. BMJ 2004;328:983-986. 2. Yuen MF, et al. Gut. 2005;54:1610-1614.  
3. Lai M, et al. J Hepatol. 2007;47:760-767. 4. Lai M, et al. Hepatology 2005;42(suppl 1):720A.  
5. Alberti A, et al. Ann Intern Med. 2002;137:961-964. 6. Kim WR, et al. Hepatology. 2008;47:1363-1370.

## Il ruolo di HBsAg

La perdita dell'HBsAg è associata a evoluzione positiva della epatopatia cronica e a prolungata sopravvivenza

La perdita dell'HBsAg si osserva quasi solo con IFN/Peg-IFN

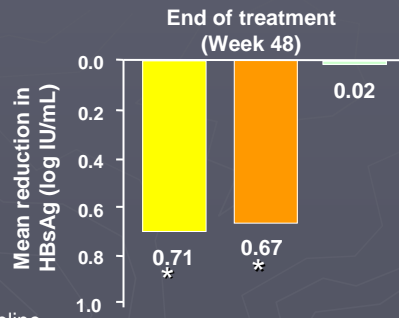
La riduzione del livello di HBsAg in corso di terapia con IFN/Peg-IFN è maggiore rispetto a quella osservata con analoghi grazie all'effetto immunomodulatorio

La capacità di IFN/PegIFN di ridurre il livello di HBsAg non risente della presenza di mutazioni virali inducenti resistenza alla classe degli analoghi

La caduta di 2 log al termine del trattamento del livello basale di HBsAg e NON la soppressione virologica (HBV-DNA <400 cp/mL) è significativamente associata alla perdita di HBsAg a tre anni dalla sospensione

## PegIFN alfa2a vs NAs RIDUZIONE del livello di HBsAg al termine del trattamento

■ PEGIFN alfa2a+ placebo ■ PEGIFN alfa2a + lamivudina ■ Lamivudina



\* P<0.01 vs baseline

PegIFN riduce HBsAg in pazienti HBeAg neg

Brunetto M., et al EASL 2007 Barcellona P 2067

## Perdita spontanea di HBsAg in anti-HBe+, portatori asintomatici di HBsAg

- ▶ Taiwanese Cohort
  - Chang Gung Memorial Hospital (N = 1965)
  - Minimo follow-up: 3 anni
- ▶ Tasso di seroclearance di HBsAg
  - 1.15% per anno
- ▶ Probabilità cumulativa di seroclearance di HBsAg
  - 8.1%, 24.9%, e 44.7% dopo 10, 20, e 25 anni, rispettivamente
  - Correlato con l'età e la remissione sostenuta dell'epatite ( $P < .0001$ )

Tasso annuale di seroclearance di HBsAg

Età	Follow up pz/anno	Tasso annuale %
< 30 (n = 510)	5936	0.77
30-39 (n = 890)	9869	1.07
40-49 (n = 394)	3880	1.65
≥ 50 (n = 171)	1582	1.83
Totale	21267	1.15

Chu CM, et al. Hepatology. 2007;45:1187-1192.



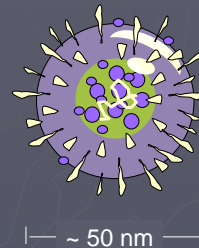
## Presenza di epatite B occulta in pazienti senza malattia epatica

- Presenza di HBV DNA nel fegato di pazienti HBsAg negativi
  - questi pz potrebbero essere a aumentato rischio di progressione fibrotica e sviluppo di HCC in presenza di altre cause di danno epatico<sup>[1]</sup>
  - un'immunosoppressione potrebbe riattivare l'HBV occulto
  - queste persone potrebbero anche trasmettere l'HBV
- La prevalenza dell'infezione occulta è stata studiata in 98 HBsAg negativi italiani senza malattia epatica<sup>[2]</sup>
  - 16.3% dei pz aveva l'infezione occulta
    - 62.5% (10/16) degli anti-HBc pos vs 7.3% (6/82) di quelli con tutti i markers negativi ( $P < .0001$ )

1. Squadrito G, et al. Cancer. 2006;106:1326-30.  
2. Raimondo G et al. J Hepatol. 2008;48:743-746.

## Epatite da virus C

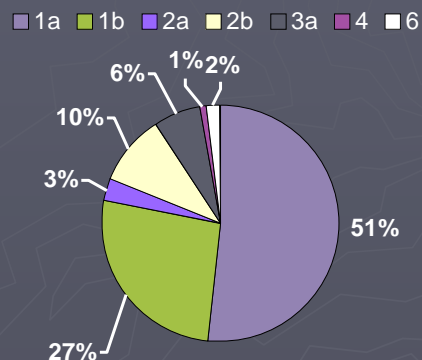
- Virus a singolo filamento di RNA
  - famiglia dei *flaviviridae*
  - sferico, capsulato
- Grande variabilità genetica
  - sei genotipi: 1 - 6
  - multipli sottotipi: a, b, c, etc
  - sequenza virale può essere utilizzata per riconoscere una sorgente comune di infezione



Choo QL, et al. Science. 1989;244:359-362.

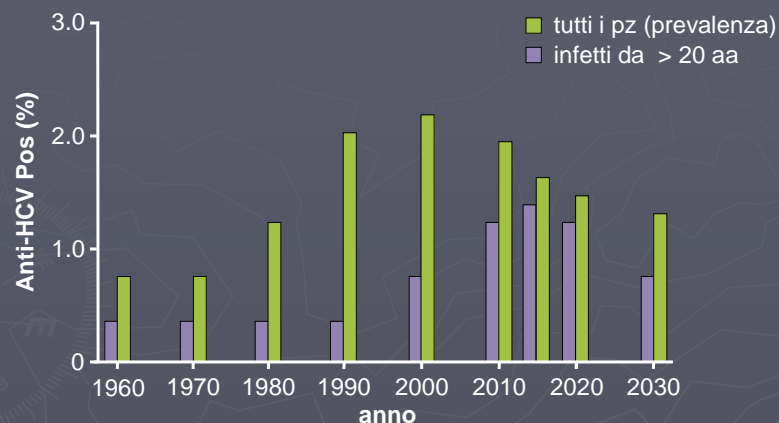
## Genotipi di HCV

- ▶ Genotipi 1-6
  - 75% in USA hanno genotipo 1
  - genotipo 3 comune tra i TD ev in Europa e Australia
- ▶ Principale predittore della risposta al trattamento
- ▶ Ma non predice la gravità del danno epatico



NIH Consensus Development Conference Statement. Bethesda, Md: National Institutes of Health; June 10-12, 2002. Nainan OV, et al. Gastroenterology. 2006;131:478-484.

## La portata dell'epatite C aumenterà nel futuro prossimo



Armstrong GL, et al. Hepatology. 2000;31:777-782.

## Valutazione dei pazienti con epatite C cronica

► Valutazione iniziale:

1. anamnesi ed esame obiettivo
2. storia familiare di malattie epatiche e/o HCC
3. esami ematochimici: emocromo completo, f epatica e PT
4. sierologie e carica virale: HCV-Ab, HCV RNA qualitativo e quantitativo
5. ecografia di fegato e milza
6. AFP

Adapted from Lok AS, et al. Hepatology. 2007;45:507-539.

## Valutazione dei pazienti con epatite C cronica

7. sierologie per coinfezioni: HIV, HAV, HBV
  - HDV solo se presenta HBV
8. screening per HCC
9. biopsia epatica
10. fibrotest
11. elastometria con Fibroscan

Adapted from Lok AS, et al. Hepatology. 2007;45:507-539.

## Valutazione dei pazienti con epatite C cronica

### Diagnosi differenziale:

- ▶ malattia di Wilson: cupremia
- ▶ emocromatosi: ferritina
- ▶ deficit di alfa1-antitripsina: alfa1-antitripsina

### “Sostegno” a diagnosi differenziale:

- ▶ aumento ALT da danno osseo: 5'nucleotidasi
- ▶ epatite etilica: AST/ALT >1-2
- ▶ epatiti autoimmuni: autoAb
- ▶ emolisi, IMA, embolia polm., K fegato: LDH
- ▶ K fegato: alfafetoproteina > 400 ng/ml (!!)

## Valutazione dei pazienti con epatite C cronica

### Altri accertamenti:

- ▶ colecistografia orale con mdc: in disuso
- ▶ ecodoppler: per vascolarizzazione epatica
- ▶ scintigrafia con radionuclidi: poco usata, utile per K ed ECA (ridotta captazione da parte del fegato, incremento da parte della milza)
- ▶ TAC con mdc: meglio di eco ma costoso ed espone a radiazioni
- ▶ RMN: meglio di eco ma costosa, no radiazioni

## Test diagnostici per infezione da HCV

Utilizzi	Test	
	Sierologico	Virologico
Tipo di ricerca	Anticorpi	Virus
Sensibilità	> 95%	> 98%
Specificità	Variabile	> 98%
Riscontro post-esposizione	2-6 mesi	2-6 settimane
Uso	Screening	Conferma

CDC Morbidity Mortality Weekly Report. 1998;16(RR-19):1-33. NIH Management of Hepatitis C Consensus Conference Statement. June 10-12, 2002. Available at: <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html>. Accessed April 10, 2007.

## Anti-HCV Ab

### ► ELISA screening test

- sensibilità: 97% - 100%
- rileva gli Ab circolanti

### ► Valore predittivo positivo PPV

- 95% se fattori di rischio e ALT elevate
- 50% in assenza di fattori di rischio e con ALT normali

### ► Falsi negativi

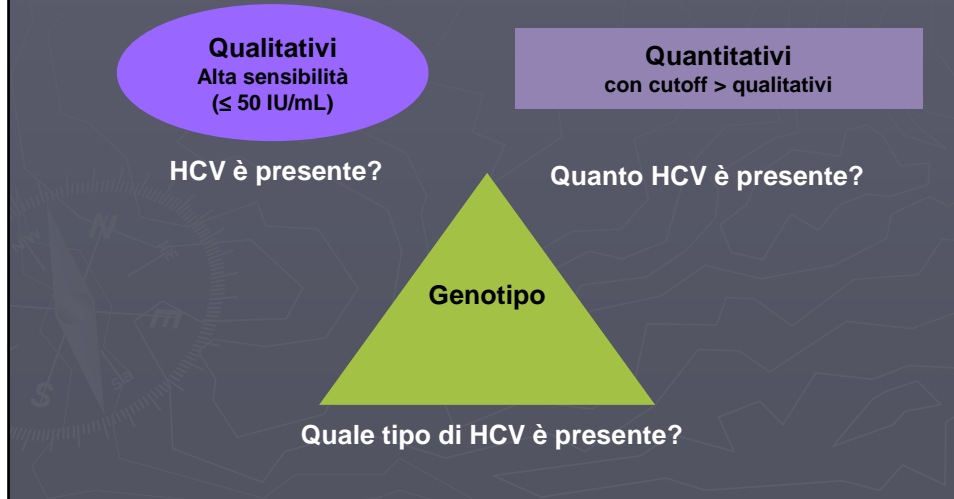
- Immunosoppressione cronica
- trapiantati
- IRC in dialisi
- HIV positivi

### ► Falsi positivi



NIH Management of Hepatitis C Consensus Conference Statement. June 10-12, 2002. Available at: <http://consensus.nih.gov/2002/2002HepatitisC2002116html>. Accessed April 10, 2007. Carithers RL Jr, et al. Semin Liver Dis. 2000;20:159-171. Pawlosky JM. Hepatology. 2002;36(suppl 1):S65-S73.

## Test di virologia molecolare



## Determinazione del genotipo

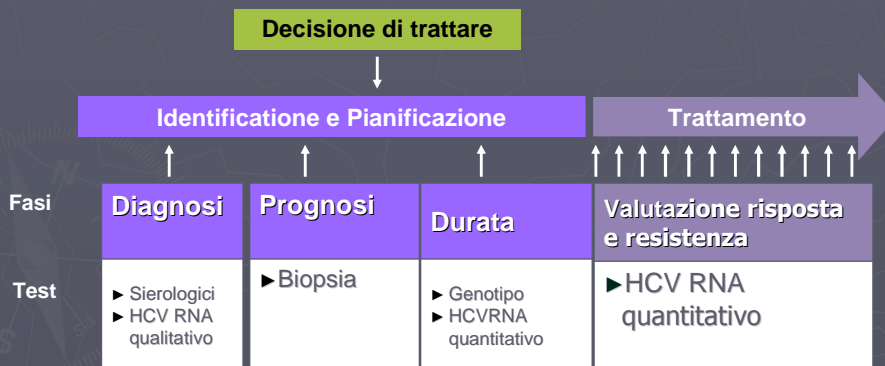
- ▶ HCV RNA estratto da campioni di sangue
- ▶ Il genotipo si determina dal DNA amplificato con PCR (dall'RNA del paziente)
  - comunemente con un *probe* lineare
  - o direttamente sequenziato
- ▶ Il genotipo dovrebbe essere determinato a tutti i pazienti che si pensa di porre in terapia

## Significato clinico dei genotipi di HCV

- ▶ Notevole variabilità genetica: 6 genotipi (1 - 6)
  - multipli sottotipi: a, b, c, etc
- ▶ Sono i **miglior predittori di risposta alla terapia**
  - genotipo 1: il meno favorevole rispetto alla risposta al trattamento
- ▶ **Determinano il dosaggio e la durata della terapia**
  - genotipo 1: 48 sett peg-IFN alfa + RBV 1000-1200 mg
  - genotipo 2/3: 24 sett peg-IFN alfa + RBV 800 mg
- ▶ A tutti i pz dovrebbe essere determinato prima di iniziare il trattamento

Choo QL, et al. Science. 1989;244:359-62. NIH Consensus Development Conference Statement. Bethesda, Md: National Institutes of Health; June 10-12, 2002. Hadziyannis SJ. Ann Intern Med. 2004;140:346-355.

## Percorso diagnostico raccomandato



## Biopsia epatica per la diagnosi e la classificazione

Conferma la diagnosi clinica

Stima l'entità dell'infiammazione

**Ruolo della biopsia**

Valuta possibili patologie concomitanti

Stima il grado di fibrosi

Brunt EM. Hepatology. 2000;31:241-246.

## Progressione istologica dell'epatite C monitorata dalla biopsia

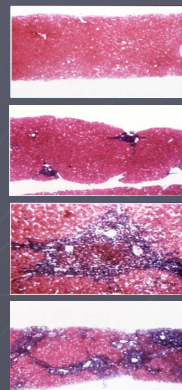
### Grado di infiammazione

- ▶ misura della severità e dell'attività dell'infezione
- ▶ 0-4 (METAVIR)
- ▶ l'infiammazione innesta il ciclo danno/cicatrice/fibrosi

### Stadio della fibrosi

- ▶ quantità di tessuto fibroso presente
- ▶ 0-4 (METAVIR)
- ▶ stadio 4 = cirrosi
- ▶ indica la progressione a lungo termine

No fibrosi



Cirrosi

Brunt EM. Hepatology. 2000;31:241-246.



## Gestione dell'epatite C cronica: è necessaria la biopsia epatica?

### No

- ▶ Il paziente richiede comunque la terapia
- ▶ Il paziente non vuole la terapia in nessun caso
- ▶ Il trattamento è controindicato
  - gravidanza, grave depressione, cirrosi scompensata, gravi patologie cardiopolmonari
- ▶ I dati di laboratorio e strumentali escludono cirrosi
- ▶ Il paziente ha ottenuto una SVR

### Sì

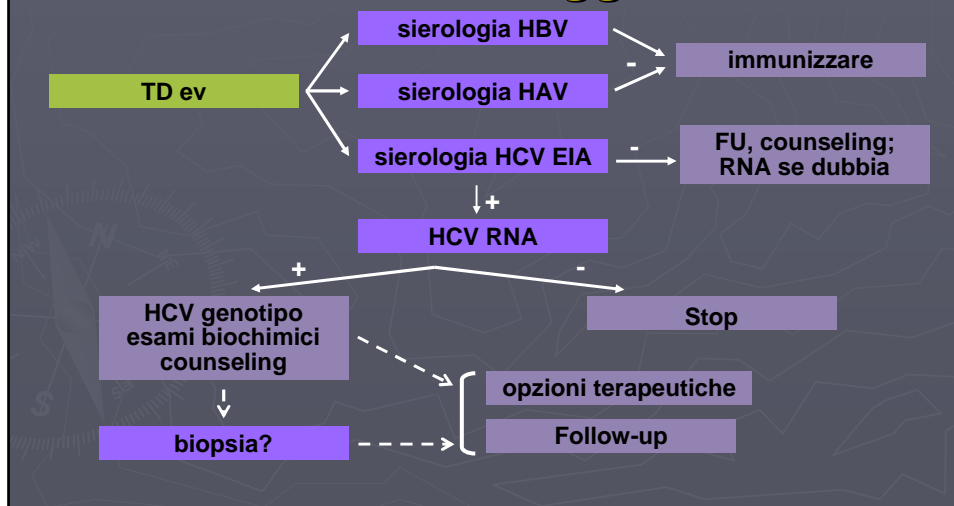
- ▶ Il paziente accetterebbe il trattamento solo in presenza di fibrosi avanzata
- ▶ I dati di laboratorio e strumentali suggeriscono la presenza di cirrosi
- ▶ Il paziente non ha ottenuto una SVR e non dispone di biopsie recenti

## Tossicodipendenti: consigli per screening e terapia

- ▶ test per HCV, HBV e HAV
  - per HCV prima sierologia poi RNA
- ▶ se HCV RNA positivo
  - valutazione delle possibilità di successo terapeutico
    - ▶ capire se il pz vuole il trattamento
      - offrire *counseling* e prevenzione secondaria a chi non vuole la terapia
      - ribadire annualmente le opzioni terapeutiche
- ▶ solo in presenza di reale possibilità di aderenza alla terapia, determinare carica virale e genotipo

University of Hamburg IDU HCV Treatment Workshop. 2003.

## Tossicodipendenti: diagnosi, prognosi, terapia e monitoraggio



## Variabili associate alla risposta alla terapia antivirale

- ▶ Genotipo
- ▶ Razza (afro-americani vs caucasici vs asiatici)
- ▶ Peso (obesità, diabete/insulino-resistenza, steatosi)
- ▶ CV pre-trattamento
- ▶ Immunità (trapiantati, HIV etc)
- ▶ Livello fibrosi (stadio 0-2 vs 3-4)
- ▶ HOMA-IR ?

## Il ruolo dei genotipi

- predittori indipendenti di risposta alla terapia
- alcune correlazioni ancora poco chiare con l'evoluzione clinica negli HIV-negativi:

G3 → steatosi

G2 → riacutizzazione

## RVR: risposta virale rapida

- ▶ Alla 4<sup>a</sup> settimana di terapia
- ▶ Aiuta a identificare i pz particolarmente sensibili alla terapia e nei quali la SVR sarà verosimilmente raggiunta
- ▶ Il PPV di RVR per SVR è più alto del PPV di EVR per SVR
- ▶ La terapia potrebbe perciò essere “accorciata” (16 sett per gen 2/3, 24 sett per gen 1/4) nei pz con RVR, o “allungata” in quelli con parziale EVR

## HCV-DM2-IR (insulino-resistenza)

- ▶ associazione tra HCV e diabete mellito 2
- ▶ forse il fegato malato produce alterazione del metabolismo glucidico
- ▶ ma non c'è relazione tra HBV e diabete
- ▶ ipotesi: HCV(gen3)-steatosi-IR
  - l'accumulo di TGL interferisce con la trasduzione del segnale insulinico
  - azione diretta del virus sulla trasduzione
- ▶ importanza dell'**HOMA-IR**: H<sup>O</sup>meostasis Model Assessment of Insulin Resistance

$$\mathbf{HOMA-IR} = \text{insulinemia}^* \times \text{glicemia}^{**} / 22.5$$

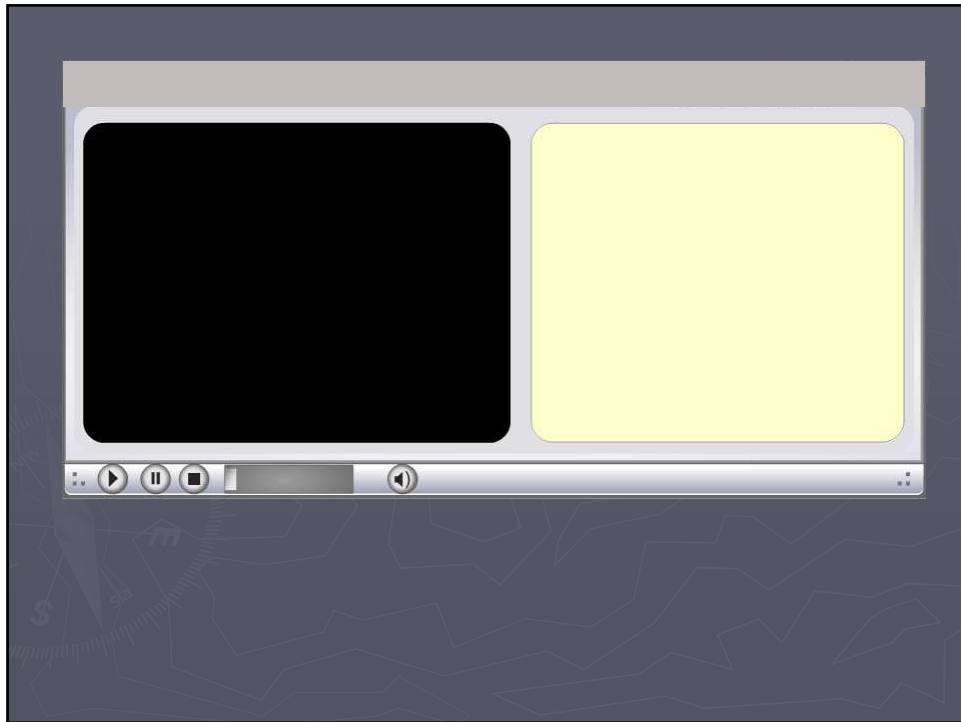
\* (mUI/litro)

\*\* (mmoli/litro)

## HCV-DM2-IR (insulino-resistenza)

- ▶ In recenti studi l'HOMA-IR risultava basso in caso di SVR, quindi, se alto, **è un fattore prognostico negativo**
- ▶ **Take-home message:** aggiungere l'HOMA-IR ai controlli pre-terapia
- ▶ Se HOMA-IR alto si dovranno mettere in atto tutte le strategie possibili per aumentare l'aderenza
- ▶ L'HOMA-IR è comunque un **fattore modificabile** (esercizio, calo ponderale e farmaci ipoglicemizzanti) a differenza di genotipo, etnia, CV e fibrosi
- ▶ L'IR favorisce la fibrosi o la fibrosi l'IR? Quale la causa e quale l'effetto?

## Diagnosi di fibrosi/cirrosi



## Biopsia epatica per escludere patologie concomitanti

Prevalenza di patologie concomitanti in pz HCV+  
è del 2-8%

In HIV/HCV:

Tossicità dei farmaci  
Infezioni multiple  
Danno etilico  
Altro

## Biopsia epatica: sempre, talvolta, mai

### A favore:

- procedura rapida
- *gold standard* per stadiazione
- valuta danni imprevisti
- monitora andamento

### Contro:

- morbidità associata
- inutile in HCV2-3
- rari i danni imprevisti
- SVR correlata con miglioramento istologico
- esistono test non invasivi

## Quando eseguire la biopsia epatica

### La biopsia epatica è il *gold standard*

La decisione di eseguirla dovrebbe essere individualizzata poiché i dati ottenuti influenzeranno la decisione di trattare o meno:

- molto importante per i pazienti con poche probabilità di ottenere SVR (es. G1)
- per valutare il rapporto rischio/beneficio (es. alto rischio di eventi avversi)

Svariati altri metodi non-invasivi per valutare infiammazione e fibrosi sono utilizzati ma non del tutto garantiti. In particolare per pazienti "difficili" (es. coinfezioni HBV/HIV, HCV/HIV, HBV/HCV, HBV/HCV/HIV) richiedono ulteriori e più approfondite indagini e riscontri.

EEC 2005

## Alternative non invasive alla biopsia

- ▶ risultati controversi (non approvati da tutte le autorità)
- ▶ *markers* sierologici
  - FibroTest, FIBROSpect, FIBROSpect II
- ▶ misura della rigidità epatica
  - elastometria con ultrasuoni (*FibroScan*)

Colletta C, et al. Hepatology. 2005;42:838-845.  
Halfon P, et al. Am J Gastroenterol. 2006;101:547-555.



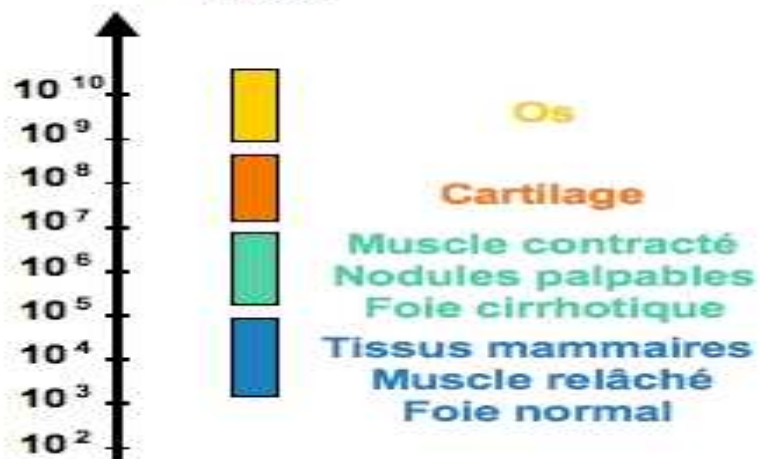
### Attuali metodi di valutazione non-invasivi della fibrosi

System	N	Fibrosis	AUROC	Sens	Spec	PPV	NPV
ELF	1021	Scheur $\geq$ 3	0.80	90%	41%	99%	92%
APRI	192	Ishak $\geq$ 3	0.88	41%	95%	88%	64%
Forns	476	MTV > 2	0.86	94%	51%	40%	96%
FibroTest	134	MTV > 2	0.87	87%	59%	63%	85%
FibroSpect	402	MTV > 2	0.83	77%	73%	74%	76%
SHASTA HIV	95	Ishak > 3	0.87	88%	72%	55%	94%
<b>FibroScan</b>	<b>327</b>	<b>MTV &gt; 2</b>	<b>0.79</b>	<b>56%</b>	<b>91%</b>	<b>88%</b>	<b>56%</b>
<b>FibroScan/ FibroTest</b>	<b>183</b>	<b>MTV &gt; 2 MTV &gt; 3 MTV = 4</b>	<b>0.88 0.95 0.95</b>				
FIB-4 HIV	832	Ishak 0- 1 Ishak 2 -3 Ishak 4 -6	0.76	70%	90% 97%	65%	

## L'ELASTOMETRIA TRAMITE FIBROSCAN

## L'elasticità del tessuto epatico viene misurata dal fibroscan in kPascal

### Elasticité (Pa)



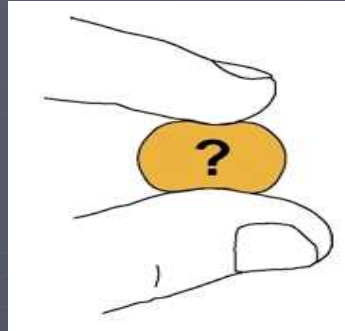
## Il FibroScan

### Il principio:

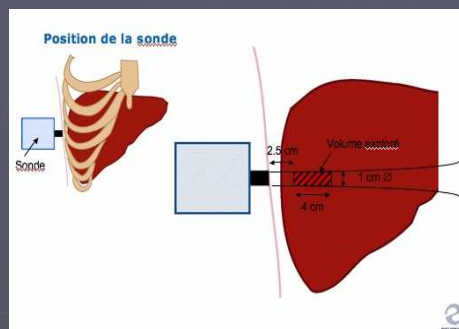
- il principio utilizzato è semplice: **più il fegato è duro, più la fibrosi è importante**; questa relazione non si discosta dal principio della palpazione
- per analizzare la **durezza** si utilizza un parametro che è l'**elasticità**, a sua volta dipendente dallo stato più o meno patologico del tessuto
- dal punto di vista **fisico**, più un distretto è duro, più la sua elasticità aumenta, anche se può sembrare paradossale
- l'elasticità si esprime in Kilo Pascal (kPa), come una pressione



l'**elasticità** in fisica  
corrisponde alla capacità di  
una sostanza di deformarsi  
sotto pressione meccanica

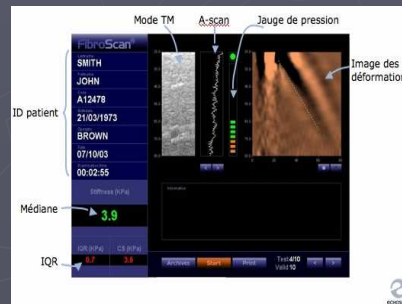


Per misurare l'elasticità del  
fegato il FibroScan utilizza  
una nuova tecnologia,  
**l'elastometria impulsionale**,  
che consiste nel generare una  
piccola vibrazione sulla  
superficie della pelle, che si  
propaga poi all'interno  
dell'organo. Tale vibrazione è  
provocata da un vibratore  
situato all'interno di una sonda



I vantaggi sono numerosi:

1. misurazione non invasiva e non dolorosa
2. esame semplice e rapido (5 min)
3. risultato e referto immediati
4. la misurazione può essere effettuata durante il trattamento antivirale per valutarne l'efficacia
5. la misurazione può essere ripetuta spesso



### L'examen in pratica

- le misurazioni vengono effettuate sul fianco dx negli spazi intercostali
- il paziente è supino col braccio dx dietro la testa
- la sonda è perpendicolare alla superficie della pelle
- L'esame è effettuato almeno 2 ore dopo un pasto
- Se il paziente è agitato, può essere utile eseguire le misurazioni in apnea
- L'operatore deve realizzare almeno 20 misurazioni valide
- Il paziente percepisce la vibrazione sulla pelle in modo del tutto indolore



## **Bibliografia**

- AIDS 2007;21:1073-1089
- HCV Advocate Newsletter March 2008
- EurekaAlert January 2008
- 58<sup>th</sup> AASLD 2007
- 59<sup>th</sup> AASLD 2008
- EASL 2007
- EASL 2008
- Gastroenterology 2006
- Am J Gastroenterol 2005;100:48-55
- J Clin Gastroenterol 2006;40:68-76
- World J Gastroenterol 2006;12:7075-7080

**Grazie per l'attenzione**