



**A.I.S.F.**

**ASSOCIAZIONE ITALIANA PER LO STUDIO DEL FEGATO**

**IL PORTATORE DI HCV  
CON TRANSAMINASI  
NORMALI**

**A cura della Commissione  
“*Il portatore di HCV con transaminasi normali*”  
della Associazione Italiana per lo Studio del Fegato (A.I.S.F.)**

*Finito di stampare Febbraio 2006*

## INDICE

### 1. Terminologia

### 2. Cosa si intende per “persistente” normalità delle ALT ?

### 3. La diagnosi di portatore di HCV con transaminasi persistentemente normali

### 4. Aspetti epidemiologici

### 5. Aspetti virologici

#### *5.1 Distribuzione dei genotipi dell’HCV*

#### *5.1 Viremia quantitativa*

#### *5.3 Quasispecie virali*

#### *5.4. Cinetica Virale*

#### *5.5 Conclusioni*

### 6. Quadri morfologici e storia naturale

#### *6. 1. Quadro istologico*

#### *6.2. Storia naturale*

#### *6.3. Conclusioni*

### 7. Le indicazioni alla biopsia epatica

### 8. La terapia antivirale

#### *8.1 Monoterapia con interferone*

#### *8.2 La terapia combinata*

#### *8.3 Conclusioni*

### 9. La gestione clinica del portatore di HCV con transaminasi normali

### 10. Bibliografia

#### *11. Appendice n. 1 . HCV e qualità di vita.*

#### *12. Appendice n. 2. Alcol, fumo e HCV.*

#### *13. Appendice n. 3. Aspetti clinici di interesse medico-legale della infezione cronica da HCV con transaminasi normali.*



## **PREMESSA**

Nel corso degli ultimi anni, molti studi hanno aggiunto importanti informazioni sul tema del portatore di infezione HCV con transaminasi persistentemente normali. Due aspetti appaiono di notevole rilevanza: da una parte è stato confermato che alcuni genotipi dell' HCV rispondono particolarmente bene alla terapia antivirale, tanto da far ipotizzare la possibilità di trattamenti più brevi e quindi meglio accettati dal paziente; dall' altra, recenti studi hanno dimostrato che pazienti con transaminasi persistentemente normali trattati con terapia di combinazione con interferone peghilato più ribavirina presentano le stesse percentuali di risposta sostenuta rispetto ai soggetti a transaminasi elevate, con effetti collaterali non dissimili e con rischio contenuto di incrementi delle transaminasi in corso di trattamento. .

In considerazione di questi recenti acquisizioni, e tenuto conto delle conclusioni della Conferenza di Consenso NIH tenutasi nel giugno 2002, del documento di indirizzo AISF 2004 sulla terapia della Epatite da HCV e delle linee guida AASLD pubblicate nel 2004, l' AISF ha ritenuto opportuno procedere all'aggiornamento del documento prodotto nel 2001, con particolare attenzione non solo ai temi "critici" rappresentati dalla indicazione alla biopsia epatica e al trattamento antivirale, ma anche ad alcuni aspetti di grande rilevanza nella pratica quotidiana, quali la qualità di vita e gli aspetti medico-legali della infezione da HCV con transaminasi nella norma.. Ancora una volta l'obiettivo è stato quello di produrre uno strumento in grado di migliorare, nella pratica clinica, la gestione di questo speciale gruppo di portatori di HCV, offrendo un panorama, il più accurato possibile, delle evidenze disponibili.

Come per la stesura del precedente documento, anche per il suo aggiornamento si è proceduto alla revisione critica dei dati di letteratura utilizzando la scala di valore delle evidenze internazionalmente accettata:

- *Evidenze di classe A*: trials randomizzati e controllati, meta-analisi, revisioni sistematiche;
- *Evidenze di classe B*: studi prospettici, retrospettivi e trasversali;
- *Evidenze di classe C*: opinioni di esperti.

***I contenuti del documento sono stati condivisi da tutti i componenti la commissione.***

## INTRODUZIONE

Numerosi soggetti con infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) presentano livelli di alanina aminotransferasi (ALT) persistentemente normali.

Sebbene diversi studi abbiano cercato di chiarire il significato clinico di questa condizione, molti dei suoi aspetti rimangono controversi. In particolare, a) la formulazione di criteri diagnostici per la definizione di persistente normalità trova è complicata dalla necessità di ri-definizione dei limiti superiori di normalità delle transaminasi (1,2); b) le dimensioni epidemiologiche del problema rimangono incerte anche in conseguenza delle difficoltà di definizione dei criteri diagnostici; c), gli aspetti morfologici del danno epatico e la storia naturale della malattia sono parzialmente noti e d) sono ancora in corso studi che chiariranno l'impatto della terapia antivirale (3, 4).

Per ognuno di questi punti, si è proceduto alla revisione sistematica della letteratura.

## 1. TERMINOLOGIA

Diverse definizioni sono utilizzate nella letteratura internazionale per identificare portatori di HCV con livelli di transaminasi persistentemente normali. Le più comuni sono:

- a) **Portatore sano**
- b) **Portatore *biochimicamente silente***
- c) **Portatore *asintomatico***
- d) **Portatore di HCV con livelli persistentemente normali di ALT**

La definizione "*portatore sano di HCV*", anche se molto diffusa, andrebbe tuttavia evitata, poiché solo una minima parte di portatori con transaminasi normali mostra quadri istologici di fegato sano. Tale definizione, pertanto, può essere motivo di equivoco.

La definizione "*portatore biochimicamente silente di HCV*" è utilizzata nella letteratura anglosassone (*biochemically silent HCV carrier*) con riferimento alla normalità della biochimica epatica. Tale definizione, seppur corretta, non ha un uso corrente in Italia.

La definizione "*portatore asintomatico di HCV*" è di uso comune. Si tratta, tuttavia, di una definizione impropria, in quanto i livelli delle transaminasi non possono essere considerati un sintomo.

La definizione "*portatore di HCV con livelli persistentemente normali di ALT*" è la più precisa, e se ne raccomanda l'uso. E' tuttavia accettabile, per brevità, anche l'espressione "*portatore di HCV con transaminasi normali*"

## 2. COSA SI INTENDE PER "PERSISTENTE" NORMALITÀ DELLE ALT ?

I limiti superiori di normalità ai quali facciamo oggi riferimento (in media, 40 U/L, da 30 a 50 U/L negli studi condotti nel corso degli ultimi 10 anni) sono stati per lo più definiti negli anni 80, quando lo screening delle ALT è stato introdotto in medicina trasfusionale come marcatore surrogato del-

l'epatite non A, non B tra i donatori di sangue. A quel tempo, il test anti-HCV e i criteri comportamentali per la selezione dei donatori di sangue non erano ancora in uso. Inoltre è oggi chiaro che tali popolazioni di donatori includevano una quota consistente di individui con malattia epatica subclinica, per lo più riferibile alle diverse forme di statosi. In effetti, uno studio recentemente condotto su 6835 candidati alla donazione di sangue (1), l'esclusione dal campione di riferimento dei soggetti con fattori di rischio per epatopatia ha portato alla definizione di soglie ideali per l'identificazione di danno epatico (19 U/L per le donne e 30 U/ negli uomini) significativamente inferiori a quelle storicamente adottate nello stesso centro (rispettivamente, 30 U/L e 40 U/L). Una ricerca successiva (5) ha suggerito che tale revisione delle soglie di ALT sarebbe opportuna anche per la diagnosi di steatosi epatica non alcolica. Infine, nell'unico studio epidemiologico longitudinale sinora eseguito in tal senso (6), l'osservazione per 8 anni di 95.533 uomini coreani ha evidenziato che livelli di ALT superiori alla soglia proposta (30 U/L) sono associati ad un aumento di mortalità per malattia di fegato. In realtà, la stessa idea di poter creare un limite superiore di normalità per le ALT, valido in ogni situazione clinica ed e per ogni individuo, andrebbe probabilmente abbandonata. Nel processo decisionale che porta all'approfondimento diagnostico e al trattamento della malattia di fegato dovrebbero invece essere adottate soglie differenziate, che tengano in considerazione in ciascun paziente variabili importanti, quali la storia clinica, i fattori di rischio per epatopatia, l'età, il sesso, e le eventuali motivazioni personali.

In attesa che vengano formalizzati i criteri per la diversificazione delle soglie in ambito clinico, nella la trattazione che segue per "transaminasi nella norma" si intendono valori di ALT che non superano, in alcuna occasione, il limite superiore proposto dal laboratorio.

#### ***Indicazioni per la pratica clinica***

**Un incremento anche sporadico e/o di modesta entità dei livelli di transaminasi esclude la definizione di portatore di HCV con transaminasi persistentemente nella norma.**

#### ***Problemi aperti***

**Rivalutare i criteri per la definizione dei limiti superiori di riferimento delle transaminasi, che oggi potrebbero sottostimare la reale frequenza di epatopatia nei soggetti con infezione cronica da HCV**

### **3. LA DIAGNOSI DI PORTATORE DI HCV CON TRANSAMINASI NORMALI**

Gli unici criteri per la diagnosi di portatore di HCV con transaminasi normali sono quelli proposti nel 1997 da Marcellin (3) nell'ambito della *NIH Consensus Development Conference "Management of Hepatitis C"* e ripresi, nel 1999, da Tassopoulos durante la *Consensus Conference EASL sulla Epatite da HCV* (4). In base a tali criteri, la diagnosi di portatore di HCV con transaminasi nella norma è formulata in presenza di:

- a) **Positività degli anticorpi anti-HCV**
- b) **Positività dell' HCV RNA in RT-PCR**
- c) **Normalità delle transaminasi in almeno tre determinazioni a due mesi una dall'altra in un periodo di sei mesi.**

Per quanto riguarda il punto **b**, dati i limiti metodologici di sensibilità e specificità propri delle tecniche biomolecolari è appropriato confermare il risultato in almeno due differenti determinazioni.

Il criterio illustrato nel punto **c** è criticabile per le seguenti ragioni:

Non considera che nell'esperienza clinica non è infrequente osservare incrementi dei valori delle transaminasi ad intervalli anche più lunghi di 6 mesi;

Trascura che in letteratura i criteri utilizzati per definire un portatore con transaminasi persistentemente normali sono eterogenei, sia per quanto concerne il periodo di osservazione, sia per quanto riguarda il numero e la periodicità delle determinazioni delle ALT (Tabella n.1)

A questo proposito, studi recenti hanno evidenziato che il 30-50% dei soggetti che inizialmente soddisfano i criteri proposti dall'NIH (3) mostra un incremento di ALT quando il periodo di osservazione viene esteso oltre 6 mesi (7-9). Nello studio di Martinot-Peignoux et al. (8) la durata del follow up era di 3-5 anni, ma i risultati di due recenti studi italiani hanno confermato queste evidenze anche su periodi di osservazione più brevi (12-18 mesi) (7, 9).

Per il caratteristico andamento fluttuante delle ALT nell'epatite cronica C, solo controlli stringenti (in termini di numero e frequenza di valutazione delle ALT) consentono di discriminare i soggetti con ALT persistentemente normali dai quelli in temporanea remissione biochimica. Si deve allora ritenere che un periodo di osservazione di sei mesi rappresenti un tempo inadeguato per la definizione ottimale del portatore di HCV con transaminasi normali e che, a più forte ragione, vadano evitate definizioni basate su rilievi puntiformi o ripetuti sporadicamente.

#### ***Indicazioni per la pratica clinica***

**Il periodo ottimale di osservazione per la definizione di portatore di HCV con livelli normali di transaminasi non deve essere inferiore a 18 mesi e la valutazione delle transaminasi deve essere effettuata ogni 2 mesi, per un totale di 9 controlli.**



**Tabella 1. Definizioni di persistente normalità delle transaminasi proposte nei diversi studi.**

<b>Autore, anno</b>	<b>Osservazione fino a 6 mesi</b>	<b>Osservazione &gt; 6 mesi</b>	<b>Determinazione ALT <math>\leq</math>3 volte</b>	<b>3 volte o più</b>
Brillanti <sup>10</sup> 1993		X		X
Bruno <sup>11</sup> 1994	X			X
Manzini <sup>12</sup> 1994		X		X
Prieto <sup>13</sup> 1995	X		X	
Shindo <sup>14</sup> 1995		X		X
Naito <sup>15</sup> 1995	X			X
Serfaty <sup>16</sup> 1996	X		X	
Gholson <sup>17</sup> 1997		X	X	
Prati <sup>18</sup> 1996		X	X	
Puoti <sup>19</sup> 1997	X		X	
Rossini <sup>20</sup> 1997	X		X	
Mathurin <sup>21</sup> 1998	X			X
Morisco <sup>22</sup> 1998		X	X	
Sangiovanni <sup>23</sup> 1998		X		X
Jamal <sup>24</sup> 1999	X		X	
Persico <sup>7</sup> 2000		X		X
Puoti <sup>9</sup> 2002		X		X

#### 4. ASPETTI EPIDEMIOLOGICI

La maggior parte dei portatori di HCV viene scoperta per caso nel corso di donazioni di sangue, di screening dei familiari di pazienti HCV positivi, di screening in gruppi a rischio o in controlli casuali. E' stato calcolato (3,4) che circa il 25% dei portatori cronici di HCV presenta livelli stabilmente normali di transaminasi (dal 10 al 40% nei diversi studi). (13, 25-27).

Studi italiani sulla popolazione generale (28-30), riferiscono una prevalenza di portatori con ALT normali compresa tra 1.5% e 10.6%. Tuttavia, tali studi non applicano i criteri minimi richiesti per la definizione di portatore con ALT persistentemente normali. In particolare, in due di essi (28,29) non è stata effettuata la determinazione dell'HCV RNA e in tutti la valutazione dei livelli di transaminasemia è stata effettuata in una unica occasione. Pertanto, la reale prevalenza di portatori di HCV con transaminasi persistentemente normali nella popolazione generale italiana non è a tutt'oggi conosciuta.

Le caratteristiche demografiche dei portatori di HCV con livelli normali di transaminasi sono state esaminate in numerosi studi e confrontate con quelle dei pazienti anti-HCV positivi con evidenza biochimica di epatopatia. I dati della letteratura sono omogenei per quanto riguarda la prevalenza del sesso femminile, che oscilla nei diversi studi dal 58% al 90%. (5-26), mentre sono contraddittori per quanto riguarda le altre caratteristiche esaminate: età media (14,19,23), fattori di rischio (19,25,27,31-34), consumo di alcol (19,24), possibilità di contagio di partners e conviventi (35-37). Le norme e le precauzioni di carattere generale (rapporti sessuali, gravidanza, allattamento, contagio intrafamiliare) per i portatori di HCV con livelli normali di transaminasi non sono diverse da quelle comunemente indicate per i pazienti con transaminasi elevate, espresse dalla Conferenza di Consenso EASL del 1999 (4).

#### 5. ASPETTI VIROLOGICI

Diversi studi hanno esaminato le caratteristiche virologiche dei portatori di HCV con transaminasi normali, con risultati contraddittori (38).

##### *5.1. Distribuzione dei genotipi dell' HCV*

Alcuni studi italiani (18,19,32) hanno rilevato una maggiore prevalenza del genotipo 2 nei portatori con transaminasi normali e del genotipo 1b nei pazienti con transaminasi elevate. Al contrario, studi effettuati in Giappone (14) ed in U.S.A. (25) hanno dimostrato una prevalenza più elevata di genotipo 1b. E' verosimile che le discrepanze fra i diversi studi siano attribuibili ai diversi criteri di arruolamento, alla diversa distribuzione geografica dei genotipi e alla diversa prevalenza di tossicodipendenti nelle popolazioni esaminate

Non sono documentate correlazioni certe tra genotipo e caratteristiche del danno istologico. Infatti, mentre alcuni lavori non hanno rilevato alcuna relazione fra genotipi di HCV e severità delle lesioni istologiche (18,19,39), in altri studi è stata osservata una associazione fra genotipo 1b (32,40) e maggior severità del danno epatico.

##### *5.2. Viremia quantitativa*

Alcuni autori hanno rilevato una viremia più bassa nei portatori di HCV con ALT normali rispetto



ai pazienti con transaminasi elevate (15,31,40), mentre altri non hanno riportato differenze significative fra i due gruppi (14,19,25). Solo pochi studi hanno esaminato, con risultati contraddittori, le correlazioni tra viremia e danno epatico (6,14,15,41).

### **5.3. Quasispecie virali**

Shindo et al. (14) non hanno rilevato differenze in termini di quasispecie fra soggetti con ALT nella norma e pazienti con transaminasi elevate. Al contrario, Brambilla et al. (42) hanno segnalato una maggior incidenza di variabilità della HVR1 nei portatori con transaminasi persistentemente normali. Hayashi et al. (43) hanno segnalato che la regione del core era altamente conservata nei portatori con ALT nella norma, diversamente a quanto osservato nei soggetti con transaminasi elevate.

### **5.4. Cinetica virale**

Kronenberger et al (44) hanno dimostrato che non vi sono significative differenze in termini di cinetica virale fra i soggetti con ALT nella norma e pazienti con livelli elevati di transaminasi. Tuttavia, i primi mostravano una tendenza verso una minore eliminazione delle cellule infette e una minore capacità di bloccare la produzione di virus rispetto ai secondi.

### **5.5. Conclusioni**

Il portatore di HCV con ALT normali non ha uno specifico “profilo virologico” e non esistono sicure correlazioni tra genotipo, viremia, quasispecie e severità e progressione della malattia epatica (evidenze di classe B).

#### *Indicazioni per la pratica clinica*

**La determinazione di routine del genotipo dell' HCV e della viremia quantitativa non è giustificata dalle attuali evidenze scientifiche.**

## 6 QUADRI MORFOLOGICI E STORIA NATURALE

### 6.1. Quadro istologico

Il confronto tra gli studi pubblicati è difficile poiché sono stati utilizzati diversi sistemi di valutazione del danno epatico in relazione a differenti definizioni di persistente normalità delle transaminasi. Per ciò che concerne le metodologie, un solo studio (15) definisce esplicitamente i criteri minimi per l'adeguatezza del campione (> 5 spazi portali). Questo aspetto è importante poiché campioni inadeguati possono determinare una sottostima del danno epatico. Altri studi si basano sulla valutazione indipendente da parte di due patologi, senza tuttavia fornire dati sull'*agreement* diagnostico (14,15,19).

Complessivamente la prevalenza di diagnosi di fegato sano varia tra 0% e 20% (14,19,21), e la prevalenza di diagnosi di lesioni minime aspecifiche varia tra 0% e 42% (19,45). La prevalenza di cirrosi varia tra 0% e 6% (5,15,24).

Escludendo gli studi che valutano solo un limitato numero di pazienti (9-12), si osserva che nella gran parte dei casi in cui è diagnosticata una epatite cronica, questa è definita "lieve" (13,14-17,19,21,46)

Considerando solo gli studi nei quali l'attività necro-infiammatoria e lo stadio della fibrosi sono valutati separatamente si osserva che, indipendentemente dal sistema di score utilizzato, attività di malattia di grado moderato e severo è riportata in percentuale variabile tra 0% e 48% (6,14) e che la presenza di fibrosi settale (esclusa la cirrosi) varia tra 0% e 22% (14,17).

La percentuale cumulativa di soggetti con PNAL e fibrosi > F2 Metavir in 1154 casi inclusi in 23 studi pubblicati era del 22% (46). I fattori identificati come maggiormente associati alla presenza di una fibrosi > F2 ed alla progressione della fibrosi stessa sono il sesso maschile, età > 45 anni, livelli di ALT > 50% del limite massimo di riferimento, breve durata di malattia, presenza di incrementi di ALT, presenza di cofattori, presenza di anomalie alla ecografia epatica.

L'alta prevalenza di epatiti croniche con attività lieve e la bassa prevalenza di cirrosi è stata confermata in un recente studio italiano prospettico multicentrico (7).

Pure con i limiti di un difficile confronto, è importante rilevare che l'entità del danno istologico varia notevolmente in funzione della diversa definizione di normalità delle transaminasi, dei periodi di osservazione e della frequenza delle determinazioni enzimatiche. La prevalenza di forme ad attività severa è maggiore negli studi in cui la durata della osservazione è stata limitata a sei mesi, in accordo con la definizione internazionale (3), mentre è minore negli studi con periodi di osservazione superiori a sei mesi (6,7,9,10,12,14,23).

### 6.2. Storia Naturale

Pochi studi hanno valutato prospetticamente l'evoluzione della malattia:

- Lo studio di Sangiovanni et al. (23) ha confrontato 6 pazienti non trattati con 6 sottoposti a trattamento antivirale. Nel primo gruppo l'indice di attività istologica (secondo Knodell) rimaneva invariato. Nel gruppo dei trattati, rimaneva invariato in 4, peggiorava di un punto in 1 caso e migliorava di un punto in uno.

- Lo studio di Persico et al. (7), ha valutato 25 casi che mantenevano le ALT normali per un follow up totale di 5 anni. La biopsia epatica, eseguita all'inizio e al termine del periodo di osservazione, ha dimostrato che lo score di attività e di fibrosi rimaneva invariato. In una lettera di commento a questo lavoro, Cividini et al. evidenziano, nel 15% dei loro pazienti, l'eliminazione spontanea della viremia dopo 3-7 anni di osservazione (47). Tale dato attende, per il momento, conferme ulteriori.

Nello studio di Martinot-Peignoux et al. (8) la biopsia di controllo è stata effettuata in 24 pazienti dopo un follow-up medio di  $3.5 \pm 1.0$  anni. Sia l'attività di malattia che la fibrosi rimanevano invariate.

Hui et al. (48) pur confermando che i pazienti con ALT normali hanno una più lenta progressione della fibrosi rispetto ai soggetti a transaminasi elevate (fibrosi severa alla seconda biopsia epatica nel 5% e nel 24% dei pazienti, rispettivamente), hanno tuttavia evidenziato che nel 22% dei soggetti con fibrosi iniziale F0-F1 si osservava una progressione della fibrosi e che il 5% di questi pazienti sviluppava cirrosi epatica.

E' stata segnalata la possibilità di incrementi dei valori di ALT anche dopo molti anni di osservazione, con improvvisa progressione della fibrosi. Questa evenienza sembra particolarmente frequente nei soggetti con infezione da HCV-2 (49).

In uno studio giapponese, alcuni portatori di HCV con ALT normali sono stati seguiti per 5-7 anni e suddivisi in soggetti con persistente normalità di ALT durante il follow-up, soggetti con transitori flares di ALT, che successivamente tornavano alla normalità, e soggetti in cui si verificava uno stabile e spesso rilevante incremento di ALT. In tutti e tre i gruppi sono state effettuate biopsie di controllo al termine del follow-up. Confrontando la percentuale di pazienti in cui si era verificata progressione della fibrosi e la velocità di progressione della fibrosi stessa (Metavir) non sono state rilevate differenze significative fra i tre gruppi (40%, 31% e 43%, e 0.05/anno, 0.04/anno e 0.08/anno, rispettivamente) (50).

- In 2 studi è stata calcolata la progressione annua della fibrosi utilizzando un modello matematico (21,24). La velocità di progressione è risultata significativamente più bassa nei portatori con transaminasi normali rispetto ai pazienti con transaminasi elevate e il tempo atteso per l'evoluzione cirrotica è stato stimato pari a 80 anni (mediana).

Va sottolineato che questi ultimi studi sono basati su modelli matematici che presumono un andamento della fibrosi nel tempo di tipo lineare, tutt'altro che dimostrato nell'esperienza clinica. Gli studi "veri" di storia naturale (7, 8, 51, 52) sono gli unici corretti sul piano metodologico, anche se necessitano di follow up più lunghi per fornire informazioni conclusive.

### **6.3. Conclusioni**

Solo una minoranza di portatori di HCV con ALT nella norma presenta un quadro morfologico di normalità ("portatori sani" propriamente detti). Pur considerando l'eterogeneità dei metodi utilizzati nei diversi studi, l'attività di malattia è lieve nella grande maggioranza dei casi, la fibrosi è in genere lieve e la cirrosi rappresenta un'evenienza assai rara. Infine, in base alle evidenze riportate, la malattia epatica sembra avere una evoluzione assai lenta.

## 7. LE INDICAZIONI ALLA BIOPSIA EPATICA

L'opportunità di eseguire la biopsia epatica nei portatori di HCV con transaminasi normali rimane controversa. Infatti, mentre alcuni autori hanno sottolineato l'utilità della biopsia epatica (13,19,33), altri ritengono che essa non debba essere raccomandata nella routine (25).

Da una parte viene considerato che, nel singolo paziente, non è possibile conoscere lo stato di progressione della malattia basandosi unicamente sui segni biochimici e clinici. La biopsia sarebbe pertanto utile ad identificare i casi di malattia più avanzata. D'altra parte, si ritiene che la biopsia non abbia ragione di essere eseguita poiché nella maggioranza dei casi ci si attende il riscontro di un danno epatico lieve. Inoltre, il dato istologico non aggiungerebbe informazioni utili a decidere sull'opportunità di un trattamento antivirale. Su queste ultime argomentazioni sono basate le raccomandazioni (3,4) di non eseguire l'esame bioptico di routine nei portatori di HCV con transaminasi normali.

La biopsia andrebbe quindi esclusa nella pratica clinica in tutte le condizioni in cui vi siano controindicazioni al trattamento e in cui la conoscenza della prognosi non sia indispensabile (ad esempio, soggetti anziani), ovvero nei casi in cui la prognosi sia sicuramente favorevole. Inoltre la biopsia epatica non è indispensabile nei soggetti con genotipo "favorevole" dell'HCV e che siano fortemente motivati al trattamento antivirale, in quanto è attesa una risposta virologica sostenuta nella maggior parte dei casi.

In considerazione tuttavia dei più recenti studi di storia naturale, che sembrano indicare la possibilità di evoluzione della fibrosi sia pure in una minoranza di questi soggetti, e delle prospettive di trattamento che attualmente si pongono, in alcune condizioni appare giustificato proporre l'utilizzo della biopsia epatica **anche nella pratica clinica**. Quelle di seguito elencate rappresentano le situazioni cliniche nelle quali l'esame istologico può avere importanti ricadute pratiche :

- soggetti giovani (ad esempio, di età inferiore a 45 anni) non candidati per i più svariati motivi al trattamento antivirale (rifiuto, controindicazioni, patologie concomitanti, ecc), al fine di definire lo stato di malattia e la prognosi.
- soggetti giovani nei quali le possibilità di risposta sostenuta siano notevolmente ridotte a causa di controindicazioni alla terapia combinata con ribavirina, al fine di decidere la reale opportunità del trattamento.
- soggetti giovani nei quali le possibilità di risposta sostenuta siano ridotte a causa della presenza di fattori predittivi negativi (genotipo 1, elevata carica virale, cofattori metabolici, ecc), al fine di decidere la reale necessità del trattamento.
- Soggetti con altri fattori di danno epatico (steatosi ecografica, obesità, diabete mellito, dislipidemie, ecc), anche a prescindere da un eventuale trattamento.
- Soggetti di età superiore a 50-55 anni, nei quali sia indispensabile valutare il reale bilancio costo-beneficio del trattamento antivirale, soprattutto in presenza di genotipo 1 e/o di cofattori.

### *La qualità del campione bioptico.*

Una volta che sia giudicato opportuno eseguire una biopsia epatica, particolare attenzione va posta alla "qualità" del campione bioptico. Studi recenti (53-55) hanno infatti, concordemente dimostrato, che la valutazione del grado e dello stadio di una epatite cronica virale è influenzata dalle dimensioni (lunghezza e spessore) del campione bioptico. Lo studio di Colloredo e coll. (53) ha dimostrato che campioni più corti e più sottili contengono un numero di spazi portali "completi" significativamente inferiore a quello rilevato nell'intero campione e che questo si associa ad un rischio di sottostima del grading e dello staging. Anche lo studio di Brunetti e coll. (55) dimostra l'inadegua-



tezza di campioni ottenuti con ago sottile nella diagnostica istologica della epatite cronica C. L'AISF, facendo proprie le raccomandazioni della letteratura, ha recentemente formulato raccomandazioni sulla adeguatezza del campione biotico ottenuto per graduare e stadiare epatiti virali croniche, che sono qui di seguito riportate. L'intero documento può essere richiesto alla segreteria AISF o consultato sul sito della associazione.

In pratica, per minimizzare il rischio di sottostima dell'attività e dello stadio di una epatite cronica virale, e, considerate le evidenze della letteratura, si ritiene che un campione agobiologico debba contenere un numero minimo di spazi portali completi compreso tra 11-15.

A tal fine è opportuno ottenere campioni della lunghezza minima di cm 2 e dello spessore minimo di mm1.4, o campioni di lunghezza non inferiore a cm 2,5 se di spessore pari a mm 1,2.

*È opportuno ricordare che, "rischio di sottostima" non implica di necessità che la diagnosi ottenuta su campione giudicato sub-ottimale sia inaccurata. Diagnosi certa di cirrosi (o di alterazione della architettura epatica) può essere ottenuta su campioni piccoli e frammentati.*

*È raccomandabile che, in tutti i casi, il referto diagnostico contenga la descrizione delle caratteristiche del campione (dimensioni e numero di spazi portali completi) così da rendere il clinico cosciente dei possibili limiti della interpretazione istologica.*

*Indicazioni per la pratica clinica*

**In considerazione della possibilità di progressione della malattia sia pure in una esigua minoranza dei casi e delle attuali prospettive di trattamento antivirale, si ritiene che nella pratica clinica la biopsia epatica possa essere proposta in tutte le condizioni in cui sia utile la conoscenza dello stato di malattia, nonché nei soggetti candidati a terapia antivirale ma in cui le probabilità di risposta sostenuta siano ridotte per i più svariati motivi e nei soggetti in cui siano presenti dei cofattori di progressione di malattia.**



## 8. LA TERAPIA ANTIVIRALE

E' ancora da stabilire con chiarezza se i portatori di HCV con transaminasi normali debbano o meno essere sottoposti a terapia con Interferone (IFN). La modestia del danno epatico nella maggior parte di questi soggetti, la sostanziale benignità della storia naturale, i costi e gli effetti collaterali della terapia antivirale con IFN, le iniziali basse percentuali di risposta virologica sostenuta, il rischio di esacerbazione di malattia e di flares di ALT in quasi la metà dei pazienti trattati con IFN standard in monoterapia portarono inizialmente ad escludere la possibilità di un trattamento antivirale in questo particolare sottogruppo. Infatti, dal momento che i modelli di storia naturale proposti finora suggeriscono che la progressione della malattia di fegato in questi individui è particolarmente lenta, la soppressione della replica virale sarebbe ininfluente sul piano clinico, poiché l'aspettativa di vita del paziente non verrebbe modificata dalla eradicazione dell'infezione da HCV.

Tuttavia in tempi più recenti, in considerazione della maggiore efficacia delle attuali terapie antivirali, della presenza di danno epatico, sia pure di basso grado, nella maggior parte dei portatori di HCV con normali livelli di transaminasi si è considerata la possibilità di un trattamento antivirale allo scopo di eradicare l'infezione e prevenire il rischio di complicanze a lungo termine. E' stato anche sottolineato che questi pazienti presentano caratteristiche tradizionalmente associate ad una buona risposta alla terapia, tra cui la mitezza delle lesioni istologiche e la prevalenza del sesso femminile e di infezione da genotipi non-1.

### 8.1. Monoterapia con interferone

Alla luce della disponibilità dei nuovi trattamenti con interferoni peghilati più ribavirina, la disamina degli studi di trattamento con interferone standard in monoterapia riveste al momento attuale un valore eminentemente "storico".

Studi pubblicati. Sono stati sino ad oggi pubblicati i risultati di 10 *trials* clinici sul trattamento con interferone in monoterapia (16,20,23,45,56-60). Si tratta di studi pilota, per lo più non controllati, per un totale di 215 pazienti trattati (da 10 a 37 nei diversi studi).

Casistiche descritte. Si tratta di casistiche piuttosto eterogenee, sia per quanto riguarda la popolazione di base (pazienti afferenti a unità di epatologia o donatori di sangue) che per i criteri di inclusione (età, definizione del pattern di transaminasi - persistentemente normali o entro 1.5 volte i limiti di riferimento, gravità delle lesioni istologiche, etc.).

Schemi di trattamento. Nei diversi studi, i dosaggi variavano da 3 a 10 MU di interferone tre volte la settimana per periodi da 6 a 12 mesi. In un lavoro (45) lo schema di trattamento prevedeva una fase di induzione con somministrazione giornaliera di 3 MU, seguita da 3MU tre volte la settimana per 12-18 mesi.

Risposta al trattamento. Globalmente, una risposta virologica è stata osservata a fine trattamento nel 38% dei pazienti [da 7% a 67% (23,56)], mentre la risposta a lungo termine (6-12 mesi dopo il termine della terapia) è stata del 21% (da 0% (16,23,58) a 41% (59)).

L'analisi degli studi eseguiti ha evidenziato una correlazione tra risposta alla terapia e aggressività dello schema di trattamento. Le risposte più deludenti sono state rilevate negli studi che hanno utilizzato il dosaggio standard (3 MU 3 volte la settimana per 6 o 12 mesi) (16,23,58,60), mentre la percentuale di successo è stata più soddisfacente laddove siano stati impiegati dosaggi maggiori o la somministrazione quotidiana di interferone (45, 56,59).

In due studi (56,59), i soggetti che mostravano segni istologici di maggiore infiammazione e/o fibrosi epatica prima della terapia hanno mostrato risposte più soddisfacenti. Questa osservazione merita di essere confermata da ulteriori indagini: selezionare i pazienti da trattare sulla base del quadro isto-



logico potrebbe infatti permettere di trattare i soggetti a maggior rischio di progressione e con maggiori probabilità di successo terapeutico. In un trial (59) è stata dimostrata una significativa riduzione dei livelli di transaminasi rispetto ai valori pre-trattamento nei soggetti in cui era stata ottenuta una risposta virologica a lungo termine. Ciò indicherebbe che, nel singolo paziente, la soppressione della replica virale favorisce una riduzione del grado di citolisi epatica, anche qualora questa non sia evidente da un punto di vista biochimico. Resta tuttavia da stabilire se ciò si accompagna o meno ad una riduzione dell'attività istologica.

**Effetti collaterali.** Nella gran parte degli studi, una quota significativa di pazienti (13%-75%) ha mostrato incrementi dei livelli delle transaminasi durante o dopo l'interruzione della terapia antivirale. Tale quadro biochimico sarebbe particolarmente frequente nei pazienti che presentano una recidiva dell'infezione dopo la sospensione della terapia (20). È stato ipotizzato che i picchi di ALT riflettono un aumento della risposta citotossica verso gli epatociti infettati, mediata dall'interferone (23). L'ipotesi trova conforto nella osservazione che le alterazioni enzimatiche sono transitorie, con un ritorno ai livelli basali in breve tempo. In uno studio (60) che ha valutato 77 portatori con normali livelli di ALT - 37 dei quali sottoposti a trattamento antivirale - la frequenza di anomalie del pattern di transaminasi, 24 mesi dopo il termine della terapia, era simile nei pazienti trattati (13.5%) e non trattati (15%).

## 8.2. La terapia combinata

I primi dati sulla terapia combinata (interferone standard e ribavirina) furono pubblicati da Lee e Sherman (61). In questo studio pilota, 19 portatori di HCV con livelli di transaminasi normali o lievemente alterati sono stati trattati con alfa interferone 2b (5 MU al giorno per 4 settimane, quindi 3 MU tre volte la settimana per 44 settimane) e ribavirina (1000-1200 mg al giorno per 48 settimane). La risposta virologica a lungo termine è stata del 47% e nessuno dei pazienti ha mostrato incrementi significativi dei livelli di transaminasi rispetto ai valori basali.

Successivi studi (62-64) hanno confermato che i pazienti con PNLAL presentano risposte sostenute alla terapia di combinazione del tutto sovrapponibili a quelle ottenute in pazienti con transaminasi elevate. Ciò induce a concordare con le conclusioni della Consensus Conference NIH del 2002 (65) *“It no longer seems reasonable to conclude that SR rates for patients with normal ALT levels are any different than those for patients with elevated ALT levels when the combination of IFN and RBV is used. The issue at hand is whether or not patients with mild disease should be treated. There are numerous other factors which impact on this decision, e.g. : genotype, histology, age of the patient, potential progression of disease, probability of viral eradication, patients motivation and desire for therapy, symptoms, co-morbid illness, the risk of HCV transmission, quality of life, social/psychological stigma for patients and major concerns over infectivity. ALT levels may have less importance in deciding who should be treated.”*

Non dissimili le *Practice Guideline AASLD* (66), che affermano (raccomandazione n. 19) *“Regardless of the serum ALT levels, the decision to initiate treatment in subjects with PNLAL should be individualized based on the severity of liver biopsy, the potential of serious side effects, the likelihood of response and the presence of comorbid conditions (Grade III)”*.

Ancora più recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio multicentrico internazionale randomizzato e controllato, finalizzato a valutare la efficacia e la sicurezza del trattamento con interferone peghilato alfa-2a più ribavirina (67). In questo studio, primo nel suo genere al mondo, 514 pazienti con livelli persistentemente normali di ALT e con biopsia epatica compatibile con epatite cronica HCV correlata sono stati randomizzati in 3 gruppi con rapporto 3:3:1. 220 pazienti sono

stati trattati con PEG-IFN alfa-2a 180 mg a settimana più ribavirina 800 mg/die per 24 settimane, 221 pazienti sono stati trattati con lo stesso protocollo per 48 settimane, mentre 73 pazienti non trattati costituivano il gruppo di controllo. Lo studio ha evidenziato chiaramente che la risposta sostenuta in pazienti con transaminasi normali trattati con interferone peghilato alfa-2a più ribavirina 800 mg non è diversa da quella osservata in pazienti con transaminasi elevate: infatti la risposta sostenuta globale è stata del 30% nei pazienti trattati per 24 settimane e del 52% in quelli trattati per 48 settimane. Nei pazienti con genotipo 1 si è ottenuta una risposta sostenuta nel 13% dei casi trattati per 24 settimane e nel 40% di quelli trattati per 48 settimane ( $p < 0.001$ ), mentre nei soggetti con genotipo non-1 (2 o 3) la risposta nei due gruppi è stata del 72% e del 78%, rispettivamente (non significativo). Ciò significa che – analogamente ai pazienti con transaminasi elevate – sono necessarie almeno 48 settimane di terapia in caso di genotipo 1, mentre in caso di genotipo non-1 (2 o 3) sono sufficienti 24 settimane di terapia. Gli effetti collaterali non sono stati diversi rispetto a quelli rilevati in pazienti con ipertransaminasemia. E' inoltre interessante il rilievo che nei pazienti con risposta virologica sostenuta si è assistito ad una riduzione significativa dei livelli di ALT, peraltro già compresi per protocollo nei limiti della norma.

Alla luce di questi dati si deve ancora una volta concludere che la risposta virologica sostenuta nei portatori di HCV con normali livelli di ALT trattati con IFN peghilato alfa-2a più ribavirina non è diversa rispetto ai pazienti con transaminasi alterate, e che non vi è motivo alcuno di credere che la malattia possa mostrare significative esacerbazioni biochimiche durante il trattamento (68), come ipotizzato dalle precedenti Conferenze Internazionali di Consenso NIH ed EASL.

### 8.3 Conclusioni

1. Nei portatori di HCV con normali livelli di ALT la percentuale di risposta virologica alla monoterapia con interferone è risultata sovrapponibile a quella osservata nei pazienti con transaminasi elevate.
2. Alla luce dei dati più recenti della letteratura si deve ritenere che questi pazienti debbano essere trattati con la terapia combinata PEG interferone alfa-2a più ribavirina, soprattutto se giovani, con lunga aspettativa di vita, fortemente motivati e con genotipo favorevole (70).
3. Il trattamento in alcune particolari sottocategorie di portatori (ad esempio, dializzati, immunodepressi, responders biochimici, relapsers virologici, ecc) deve essere attentamente valutato alla luce di un bilancio costo-beneficio, in quanto queste popolazioni non possono essere assimilate al gruppo dei portatori a transaminasi normali.
4. I soggetti con incrementi anche modesti e sporadici delle ALT non possono essere considerati come portatori a transaminasi persistentemente normali, e devono essere trattati secondo gli usuali protocolli.
5. Per quanto riguarda il trattamento dei portatori a transaminasi normali ma con manifestazioni extraepatiche, si rimanda al Documento prodotto dalla Commissione A.I.S.F. “*Le manifestazioni extraepatiche del virus della epatite C: inquadramento e gestione clinica*” (71).

## 9. LA GESTIONE CLINICA DEL PORTATORE DI HCV CON TRANSAMINASI NORMALI

(a) Un adeguato *work-up* diagnostico di questi pazienti deve iniziare dall'accertamento dell'infezione. La prima indagine da eseguire nel soggetto anti-HCV positivo, soprattutto se in presenza di con transaminasi normali, è pertanto la **determinazione qualitativa** dell' HCV RNA mediante RT-PCR o metodiche dotate di sensibilità analitica equivalente (ad esempio, Transcription Mediated Amplification, TMA).

- **La determinazione di routine del genotipo di HCV e della viremia quantitativa non è utile dal punto di vista clinico e non è pertanto indicata se non nei pazienti candidati ad eventuale trattamento antivirale.**

(b) Se il paziente risulta *HCV RNA negativo*, può essere indicata la effettuazione di test di conferma RIBA al fine di escludere false positività anticorpali.

Se il RIBA risulta negativo, non sono necessari ulteriori controlli.

Se il RIBA risulta positivo o indeterminato, è opportuno ripetere la determinazione dell' HCV RNA a distanza di tempo (da 1 a 6 mesi), dal momento che i livelli di viremia possono essere particolarmente bassi e scendere transitoriamente al di sotto dei limiti di sensibilità della metodica. In attesa di risultati di studi longitudinali di durata adeguata, la negatività di HCV RNA andrebbe verificata ogni 12-24 mesi.

(c) In presenza di positività dell' HCV RNA, è necessario un adeguato follow-up biochimico al fine di discriminare i soggetti con livelli di ALT costantemente nella norma dai pazienti in transitoria remissione biochimica.

- **Il follow-up può limitarsi al solo controllo delle ALT, da effettuare ogni 2–3 mesi per un periodo minimo di 18 mesi. Decorso tale periodo, è consigliabile un controllo biochimico e clinico semestrale ed una valutazione della viremia qualitativa una volta l'anno.**

(d) In considerazione della possibilità che lo stato di portatore si associ alla presenza di cirrosi epatica o se la cirrosi è stata istologicamente documentata, è raccomandabile la effettuazione di ecografia epatica ogni 12-18 mesi.

(e) La biopsia epatica può essere proposta anche nella pratica clinica, in particolare in quei casi in cui sia utile la conoscenza della prognosi, nei soggetti candidati a terapia antivirale per i quali le probabilità di risposta sostenuta siano ridotte, nei pazienti con incrementi anche modesti dei livelli di ALT ed in tutti i casi in cui vi siano cofattori di progressione di malattia.

(f) Alla luce dei risultati dei più recenti studi, la terapia di combinazione con interferone peghilato più ribarivina sembra indicata anche nei soggetti con transaminasi normali, purchè accuratamente selezionati in base alle probabilità di risposta, al desiderio di eradicare la malattia, alla età, al genotipo ed eventualmente alla istologia.

(g) Per quanto riguarda le norme e le precauzioni di carattere generale (rapporti sessuali, gravidanza, allattamento, contagio intrafamiliare) non si ritiene di dover esprimere indicazioni diverse da quelle emerse dalla Conferenza di Consenso EASL del 1999, valide per tutti i portatori cronici di HCV.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1-10
2. Piton A, Poinard T, Imbert-Bismut F, et al. for the MULTIVIRC Group. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998;27:1213-1219.
3. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (suppl.):133S-136S.
4. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Consensus Statement. *Journal of Hepatology* 1999; 30:956-961.
5. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, Luketic VA, Sterling RK, Shiffman ML, Stravitz RT, Sanyal AJ. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology*. 2003;37:1286-92
6. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004;328:983.
7. Persico M, Persico E, Suozzo R, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000; 118: 760-764.
8. Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D et al. Perspective study of anti-Hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum ALT with or without detectable serum HCV RNA. *Hepatology* 2001; 34: 1000-1005.
9. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F et al. Histological and virological features and follow-up of HCV carriers with normal aminotransferase levels: the Italian Study of the Asymptomatic C Carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002; 37: 117-123..
10. Brillanti S, Folli M, Gaiani S, et al. Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. *Lancet* 1993; 341: 464-465.
11. Bruno S, Rossi S, Petroni ML et al. Normal aminotransferase concentrations in patients with antibodies to HCV. *BMJ* 1994; 308: 697.
12. Manzini P, Calvo PL, Abate ML et al. Asymptomatic anti-HCV seropositive subjects include patients with chronic active hepatitis and individuals with normal liver: can we distinguish them? *J Hepatol*. 1994 ; 21:136-137.
13. Prieto M, Olaso V, Verdu C, et al. Does the healthy hepatitis C virus carrier state really exist? An analysis using Polymerase Chain Reaction. *Hepatology* 1995; 22: 413-417.
14. Shindo M, Arai K, Sokawa Y, et al. The virological and histological states of anti-hepatitis C virus-positive subjects with normal liver biochemical values. *Hepatology* 1995; 22: 418-425
15. Naito M, Hayashi N, Hagiwara H, et al. . Serum hepatitis C virus RNA quantity and histological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels. *Hepatology* 1994; 19: 871-875.
16. Serfaty L, Chazouillères O, Pawlotski JM, et al. . Interferon alfa therapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal aminotransferase activity. *Gastroenterology* 1996; 110: 291-295.
17. Gholson CF, Morgan K, Catinis G et al. Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels: a clinical histologic study. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92:1788-1792.
18. Prati D, Capelli C, Zanella A, et al. Influence of different hepatitis C virus genotypes on the course of asymptomatic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 1996; 110: 178-183.



19. Puoti C, Magrini A, Stati T, et al. Clinical, histological and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Hepatology* 1997; 26: 1393-1398.
20. Rossini A, Ravaggi A, Biasi L, et al. Virological response to interferon treatment in Hepatitis C Virus carriers with normal aminotransferase levels and chronic hepatitis. *Hepatology* 1997; 26: 1012-1017.
21. Mathurin P, Moussali J, Cadranel JF, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998; 27: 868-872.
22. Morisco F, Del Vecchio Blanco G, Tuccillo C, et al. Long-term observation of HCV-positive patients with normal ALT values: persistence of a clinically healthy state. *Res Virol* 1998; 149: 277-282.
23. Sangiovanni A, Morales R, Spinzi GC, et al. Interferon alfa treatment of HCV RNA carriers with persistently normal transaminase levels: a pilot randomized controlled study. *Hepatology* 1998; 27: 853-856.
24. Jamal MM, Sony A, Quinn PG, et al. Clinical features of Hepatitis C-infected patients with persistently normal alanine transaminase levels in the South western United States. *Hepatology* 1999; 30: 1307-1311.
25. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. *Ann Intern Med* 1995; 123: 330-337.
26. Serfaty L, Nousbaum JB, Elghouzzi MH, et al. Prevalence, severity, and risk factors of liver disease in blood donors positive in a second-generation anti-hepatitis C virus screening test. *Hepatology* 1995; 21: 725-729.
27. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 1691-1696.
28. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of Northern Italy: The Dyonisos Study. *Hepatology* 1994; 20: 1442-1449.
29. Stroffolini T, Menchinelli M, Taliani G, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection in a small central Italian town: lack of evidence of parenteral exposure. *Ital J Gastroenterol* 1995; 26: 235-238.
30. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M, et al. Prevalence, risk factors, and genotype distribution of Hepatitis C Virus infection in the general population: a community-based-survey in Southern Italy. *Hepatology* 1997; 26: 1006-1011.
31. Ohkoshi S, Tawaraya H, Kuwana K, et al. A retrospective study of hepatitis C virus carriers in a local endemic town in Japan. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 465-471.
32. Silini E, Bono F, Cividini A, et al. Differential distribution of hepatitis C virus genotypes in patients with and without liver function abnormalities. *Hepatology* 1995; 21: 285-90.
33. Healey CJ, Chapman RWG, Fleming KA. Liver histology in hepatitis C infection: a comparison between patients with persistently normal or abnormal transaminases. *Gut* 1993; 37: 274-278.
34. Stanley AJ, Haydon GH, Piris J, et al. Assessment of liver function in patients with hepatitis C and normal transaminase levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 869-872.
35. Ryan K, MacLennan S, Barbara JAJ, et al. Follow up of blood donors positive for antibodies to hepatitis C virus. *BMJ* 1994; 308: 696-697.
36. Buscarini E, Tanzi E, Zanetti AR, et al. High prevalence of antibodies to hepatitis C Virus among family members of patients with anti-HCV-positive chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 343-346.



37. Puoti C, Magrini A, Filippi T, et al. Do symptomless HCV carriers spread infection to their relatives? *Lancet* 1995; 346: 843.
38. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F. HCV carriers with persistently normal ALT levels: healthy people or true patients ? *Digest Liver Dis* 2000; 32: 634-643.
39. Romeo R, Colombo M, Rumi MG, et al. Lack of association between type of hepatitis C virus, serum load and severity of liver disease. *J Viral Hepatitis* 1996; 3: 183-190.
40. Nousbaum J-B, Pol S, Nalpas B, et al. Hepatitis C virus type 1b (II) infection in France and Italy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 161-168.
41. Puoti C, Stati T, Magrini A. Serum HCV RNA titer does not predict the severity of liver damage in HCV carriers with normal aminotransferase levels. *Liver* 1999; 19: 104-109.
42. Brambilla S, Bellati G, Asti M et al. Dynamics of hypervariable region 1 in hepatitis C infection and correlation with clinical and virological features of liver disease. *Hepatology* 1998; 27: 1678-1686.
43. Hayashi J, Kishihara Y, Yamaji K, et al. Hepatitis C viral quasi species and liver damage in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 1997; 25: 697-701.
44. Kronenberger B, Herrmann E, Micol F et al. Viral kinetics during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels. *Hepatology* 2004; 40: 1442-1449.
45. Shiffman ML, Stewart CA, Hofmann CM, et al. Chronic infection with hepatitis C virus in patients with elevated or persistently normal serum aminotransferase levels: comparison of hepatic histology and response to interferon therapy. *J Infect Dis* 2000; 182:1595-601.
46. Alberti A, Benvegnù L, Boccatto S et al. Natural history of initially mild chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2004; 36: 646-654.
47. Cividini A, Rebucci C, Silini E, et al. Is the natural history of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase really benign? *Gastroenterology* 2001; 121;1526-1527.
48. Hui CK, Belaye T, Montegrando K, et al. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol* 2003; 38: 511-517.
49. Rumi MG, De Filippi F, Donato MF, et al. Progressive hepatic fibrosis in healthy carriers of hepatitis C virus with a transaminase breakthrough. *J Viral Hepatitis* 2002; 9: 71-74.
50. Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M, et al. A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for HCV carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 2005;
51. Persico M, Perrotta S, Persico E et al. Hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT levels: biological peculiarities and update of the natural history of liver disease at 10 years *J Viral Hepatitis* 2005, in press.
52. Vandelli C., Renzo F., Vandelli M., et al.:The virologic and histologic status in anti HCV+ve subjects with normal ALT levels: results of a ten year prospective follow-up study. *Hepatology* 42 (4,S1):232A, 2005
53. Colloredo G, Guido M, Sonzogni A, Leandro G. Impact of liver biopsy size on histological evaluation of chronic viral hepatitis: the smaller the sample, the milder the disease. *J Hepatol.* 2003;39:239-44.
54. Bedossa P, Dargere D, Paradis V. Sampling variability of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2003; 38(6): 1449-5.
55. Brunetti E, Silini E, Pistorio A, et al. Corse vs. fine needle aspiration biopsy for the assessment of diffuse liver disease from hepatitis C virus-related chronic hepatitis. *J Hepatol* 2004; 40: 501-506.

56. Orito E, Mizokami M, Suzuki K, et al. Interferon-alpha therapy for individuals with normal serum alanine aminotransferase levels before treatment. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:58-61.
57. Nordoy I, Krarup HB, Bell H, et al. Interferon-alpha 2b therapy in low-activity hepatitis C: a pilot study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:1256-1260.
58. Silverman AL, Piquette DL, Filipiak CL, et al. Alfa interferon treatment of hepatitis C virus RNA-positive patients with normal or near-normal alanine aminotransferase levels. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1793-1795.
59. Prati D, Zanella A, Zanuso F, et al. for the Donor Surveillance Study Group. Sustained response to interferon alfa-2a monotherapy of young blood donors with minimal to mild chronic hepatitis C. *J Vir Hepat* 2000; 7:352-360.
60. Ohmiya M, Hayashi J, Ueno K, et al. Effectiveness of interferon treatment for patients with chronic hepatitis C virus infection and normal aminotransferase levels. *Dig Dis Sci* 2000; 45:1953-1958.
61. Lee SS and Sherman M. Pilot Study of interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C and normal transaminase values. *J Viral Hepat* 2001; 8: 202-205.
62. A Mangia, R.Santoro, V.Pazienza, G.Spinzi et al. Viral clearance in HCV viremic patients with normal ALT after combination therapy: a controlled open-labeled study. *Aliment, Pharmacol & Ther* 2004; 19:331-7
63. Hui CK, Monto A, Belaye T et al. Outcomes of interferon ? and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotrasnferase. *Gut* 2003; 52: 1644-1648.
64. Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW et al. Interferon alpha-2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1700-1705.
65. Bacon BR. Treatment of patients with Hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002; 36 (Suppl. 1): S179-S184.
66. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seef LB. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C. *AASLD Practice Guideline Hepatology* 2004; 39: 1147-1171.
67. Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a (40KD) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127:1724-32.
68. Puoti C, HCV carriers with persistently normal aminotransferase levels: normal does not always mean healthy. *J Hepatol.* 2003;38:529-32.
69. Alberti A, Bonino F, Bortolotti F per la Commissione "Terapia antivirale" della Associazione Italiana per lo Studio del fegato (AISF).
70. Alberti A. Towards a more individualised management of HCV patients with initially or persistently normal alanine aminotransferase levels. *J Hepatol* 2005; 42: 266-274.
71. Zignego AL, Bianchi FB, Ferrari C et al. per la Commissione ""Le manifestazioni extraepatiche del virus della epatite C: inquadramento e gestione clinica"" della Associazione Italiana per lo Studio del fegato (AISF).

## ***Appendice n. 1***

### **HCV E QUALITÀ DELLA VITA.**

Carmen Vandelli, Dipartimento di Medicine e Specialità Mediche, Medicina I, Università degli Studi di Modena-Reggio Emilia

#### *Generalità*

I pazienti affetti da infezione da virus C dell'epatite lamentano spesso sintomi aspecifici attribuiti all'infezione stessa (stanchezza, malessere, dolori muscolari, dolorabilità nei quadranti superiori dell'addome, turbe della funzione cognitiva ed "annebbiamento mentale"). In letteratura viene riportata con elevata prevalenza la presenza di depressione (1-8). Negli studi eseguiti nei pazienti HCV, i test neuropsicologici e tests riguardanti la qualità della vita (HRQL) dimostrano riduzione dello score statisticamente significativa rispetto alla popolazione sana di controllo, con miglioramento del valore dello score in caso di risposta sostenuta dopo terapia antivirale (9, 11), anche se gli score dei questionari HRQL, ottenuti nei pazienti con risposta sostenuta, restano più bassi rispetto alla popolazione di controllo (12-14).

#### *Sintomi neuro-psichici*

si riscontrano anomalie della sfera emotiva nel 35% della popolazione nei domini della somatizzazione, ansia, depressione, psicotismo, il che suggerisce un meccanismo virale diretto responsabile di queste alterazioni, con un possibile effetto del virus C sul tessuto nervoso cerebrale, con interazioni di molti fattori (15). Usando in vivo <sup>1</sup>HMRS, tecnica che dà informazioni sul metabolismo del cervello, sono state documentate anomalie del metabolismo cerebrale con aumento del rapporto colina/creatina in pazienti HCV positivi con epatite "mild" (5, 15). Recentemente sono state dimostrate importanti anomalie del sonno, alterazioni nell'attenzione e riduzione della qualità di vita, senza alcuna correlazione con lo stadio della malattia epatica (16-23). I sintomi regrediscono dopo terapia efficace, indicando che la presenza del virus gioca un ruolo importante nella loro eziologia.

#### *Effetto della diagnosi di infezione da HCV sulla qualità di vita*

Lo score ottenuto col questionario SF 36 evidenziava valore peggiore nei soggetti che erano a conoscenza dell'infezione rispetto ai soggetti HCV positivi ignari della stessa, e ciò dimostra che l'informazione di essere HCV positivo crea di per sé una condizione che dà origine a sintomi fisici che influenzano la qualità della vita. Schwanziger e coll. (24) in 146 pazienti cronicamente infetti da HCV col questionario SF 12, hanno rilevato scores analoghi alla popolazione non infetta, interpretando le differenze sulla base di una maggiore morbilità nella popolazione di controllo rispetto ai paesi occidentali e sulla non conoscenza dello stato infettivo per i soggetti HCV positivi.

#### *HCV e S.N.C.*

Resta aperto il problema se sia la semplice presenza di viremia o altri eventi che si verificano come risultato del rilascio di citochine o alterazioni neurofisiologiche conseguenti all'infezione che modificano lo stato di percezione della salute (11) o un'azione diretta virale nel determinare disturbi neuropsichiatrici con la complessa possibilità che HCV infetti il sistema nervoso centrale. Il recente riscontro di sequenze virali post mortem nel tessuto cerebrale avvalorava l'ipotesi che l'infezione diretta del sistema nervoso centrale sia la causa delle alterazioni cognitive e metaboliche (25). Se da un lato, sembra esserci un generale accordo, in letteratura, sulla presenza di disfunzioni cognitive e dis-



turbi della sfera psichica nei pazienti infettati dal virus C dell'epatite, dall'altro c'è ancora contraddizione sulla relazione tra questi riscontri e l'entità del danno epatico (26,27). I risultati di questi studi devono comunque essere interpretati con cautela, perché la maggior parte dei test è stata eseguita in pazienti arruolati in trias clinici e i risultati potrebbero non essere rappresentativi della popolazione generale HCV infetta. Inoltre, l'essere etichettato come infetto da virus dell'epatite C può di per se influenzare la qualità di vita dei pazienti.

#### *Conclusioni e prospettive*

I pazienti HCV positivi si presentano depressi e vivono sentimenti di ostilità se confrontati con soggetti senza epatopatia (28,29). Tale aspetto è di notevole importanza perché con adeguato trattamento del disagio psichico si può ottenere un impatto favorevole sulla qualità di vita dei pazienti HCV positivi. Quando si chiede ai pazienti HCV positivi di compilare i questionari indaganti la qualità di vita emerge chiara la percezione negativa della loro situazione. Molti affermano di sentirsi stanchi, di essere vittime di depressione o scoramento, di temere di contagiare il coniuge o i familiari, di sentirsi osservati e schivati dagli altri, vivendo il problema con paura ed incertezza per il futuro. L'identificazione tempestiva di questo disagio psichico, anche nelle forme subsindromiche, si rende necessaria per attuare la strategia terapeutica più opportuna e adeguata al singolo paziente, e migliorare così la qualità di vita dei pazienti HCV positivi che presentano fattori psichiatrici premorbosi. Questi aspetti suggeriscono l'utilità di un monitoraggio psichiatrico e di un adeguato supporto specialistico fin dalla presa in carico del paziente HCV positivo. Qualora il trattamento farmacologico dei disturbi psichiatrici non potesse essere somministrato per scarsa aderenza alla terapia o per altri motivi, è da valutare la scelta di strategie alternative per incrementare il benessere psichico del paziente HCV positivo e migliorarne la qualità di vita. Possono essere prese in considerazione sedute di training autogeno, il ricorso alle medicine non convenzionali, infine trattamenti psicoterapici individuali e/o di gruppo con l'obiettivo di far emergere e condividere il carico di sofferenza psichica tra pazienti HCV positivi. Strategie, queste, che possono anche coesistere con il più tradizionale trattamento farmacologico. Pertanto, la valutazione dei test HRQL in pazienti con epatite cronica è necessaria per il paziente e per gli operatori. Si dovrà cercare di definire questionari che indaghino più a fondo le percezioni che il paziente ha della sua malattia e l'impatto che questa ha sulla sua vita. Ciò permetterà al clinico di individuare meglio problemi e migliorare gli interventi a livello individuale per ridurre l'impatto di HCV sulla qualità di vita.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Goh J, Coughlan B, Quinn J, O'Keane JC, Crowe J. Fatigue does not correlate with the degree of hepatitis or the presence of autoimmune disorders in chronic hepatitis C infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:833-838.
2. Barkhuizen A, Rosen HR, Wolf S, Flora K, Benner K, Bennett RM. Musculoskeletal pain and fatigue are associated with chronic hepatitis C: a report of 239 hepatology clinic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1355-1360.
3. Goulding C, O'Connell P, Murray FE. Prevalence of fibromyalgia, anxiety and depression in chronic hepatitis C virus infection: relationship to RT-PCR status and mode of acquisition. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:507-511.
4. Obhrai J, Hall Y, Anand BS. Assessment of fatigue and psychologic disturbances in patients with hepatitis C virus infection. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:413-417.
5. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, Wesnes KA, et al. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002;35:433-439.
6. Yates WR, Gleason O. Hepatitis C and depression. *Depress Anxiety* 1998;7:188-193.
7. Johnson ME, Fisher DG, Fenaughty A, Theno SA. Hepatitis C virus and depression in drug users. *Am J Gastroenterol* 1998;93:785-789.
8. Dwight MM, Kowdley KV, Russo JE, Ciechanowski PS, Larson AM, Katon WJ. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res* 2000;49:311-317.
9. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998;27:209-212.
10. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999;30:1299-1301.
11. Bonkovsky HL, Woolley JM. Reduction of health-related quality of life in chronic hepatitis C and improvement with interferon therapy. The Consensus Interferon Study Group. *Hepatology* 1999;29:264-270.
12. Fontana RJ, Moyer CA, Sonnad S, Lok ASF, Sneed-Pee N, Walsh J, Klein S, et al. Comorbidities and quality of life in patients with interferon-refractory chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2001;96:170-178.
13. Fontana RJ, Hussain KB, Schwartz SM, Moyer CA, Su GL, Lok AS. Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy. *J Hepatol* 2002;36:401-407.
14. Kraus MR, Schafer A, Csef H, Scheurlen M, Faller H. Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C. *Psychosomatics* 2000;41:377-384.
15. Forton DM, Allsop JM, Main J, Foster GR, Thomas HC, Taylor-Robinson SD. Evidence for a cerebral effect of the hepatitis C virus. *Lancet* 2001;358:38-39.
16. Carlson M, Barakat F, Richards L, Verbeck M, Edwards K, Quach D, Alpert E, Kravetz D, Hassanein T. Sleep and fatigue in patients with chronic hepatitis C. AASLD 2004 oral presentation
17. Hilsabeck RC, Hassanein TI, Carlson MD, Ziegler EA, Perry W. Cognitive functioning and psychiatric symptomatology in patients with chronic hepatitis C. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9:847-854.
18. Foster GR. Hepatitis C virus infection: quality of life and side effects of treatment. *J Hepatol* 1999;31 Suppl 1:250-254.
19. Gifford SM, O'Brien ML, Bammer G, Banwell C, Stoope M. Australian women's experiences of living with hepatitis C virus: results from a cross-sectional survey. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:841-850.
20. Casato M, Saadoun D, Marchetti A, Limal N, Picq C, Pantano P, Galanaud D, et al. Central nervous system involvement in hepatitis C virus cryoglobulinemia vasculitis: a multicenter case-control study using magnetic resonance imaging and neuropsychological tests. *J Rheumatol* 2005;32:484-488.
21. Spiegel BM, Younossi ZM, Hays RD, Revicki D, Robbins S, Kanwal F. Impact of hepatitis C on health related quality of life: a systematic review and quantitative assessment. *Hepatology* 2005;41:790-800.
22. Chong CA, Gulamhussein A, Heathcote EJ, Lilly L, Sherman M, Naglie G, Krahn M. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. *Am J Gastroenterol* 2003;98:630-638.
23. Rodger AJ, Jolley D, Thompson SC, Lanigan A, Crofts N. The impact of diagnosis of hepatitis C virus on quality of life. *Hepatology* 1999;30:1299-1301.
24. Schwarzwinger M, Dewedar S, Rekeawicz C, Abd Elaziz KM, Fontanet A, Carrat F, Mohamed MK. Chronic hepatitis C virus infection: does it really impact health-related quality of life? A study in rural Egypt. *Hepatology* 2004;40:1434-1441.
25. Radkowski M, Wilkinson J, Nowicki M, Adair D, Vargas H, Ingui C, Rakela J, et al. Search for hepatitis C virus negative-strand RNA sequences and analysis of viral sequences in the central nervous system: evidence of replication. *J Virol* 2002;76:600-608.



26. Cordoba J, Flavia M, Jacas C, Sauleda S, Esteban JI, Vargas V, Esteban R, et al. Quality of life and cognitive function in hepatitis C at different stages of liver disease. *J Hepatol* 2003;39:231-238.
27. Kramer L, Bauer E, Funk G, Hofer H, Jessner W, Steindl-Munda P, Wrba F, et al. Subclinical impairment of brain function in chronic hepatitis C infection. *J Hepatol* 2002;37:349-354.
28. McAndrews MP, Farcnik K, Carlen P, Damyanovich A, Mrkonjic M, Jones S, Heathcote EJ. Prevalence and significance of neurocognitive dysfunction in hepatitis C in the absence of correlated risk factors. *Hepatology* 2005;41:801-808.
29. Dwight MM, Kowdley KV, Russo JE, Ciechanowski PS, Larson AM, Katon WJ. Depression, fatigue, and functional disability in patients with chronic hepatitis C. *J Psychosom Res* 2000;49:311-317.
30. von Wagner M et al. :Impaired quality of life in patients with chronic hepatitis C and persistently normal aminotransferase levels. Abstract 606. 54<sup>th</sup> AASLD, October 24-28, 2003 Boston Ma, USA.

## Appendice n. 2

### ALCOL, FUMO ED INFEZIONE DA HCV

Carmen Vandelli, Dipartimento di Medicine e Specialità Mediche, Medicina I, Università degli Studi di Modena-Reggio Emilia

#### i) *Alcol ed infezione da HCV*

I pazienti con epatite C e transaminasi nella norma vengono spesso invitati dai medici a non assumere alcolici, in quanto l'evidenza di linee guida internazionali e di molti studi epidemiologici dimostra che l'assunzione di alcol peggiora il danno epatico C correlato. L'assunzione di alcol >30 g/al di in soggetti con epatopatia HCV determina un peggioramento del danno epatico, tuttavia il ruolo di un minimo consumo rimane controverso. L'assunzione di 50 g/die contribuisce alla progressione della fibrosi nei pazienti C positivi indipendentemente da altri fattori (1).

Studi con basso consumo di alcol hanno dato risultati discordanti anche se diversi contributi dimostrano la progressione della fibrosi (2, 3). Inoltre ci sono contributi che dimostrano che anche piccole assunzioni di alcol determinano un aumento della replicazione virale (4, 5) e della fibrosi, con aumento delle quasispecie di HCV rispetto ai non consumatori (6). Le interazioni tra alcol ed HCV non sono del tutto chiare: ma pazienti che sospendono l'assunzione di alcol presentano riduzione dei livelli di ALT (7). Alcuni autori hanno dimostrato correlazione con lo stress ossidativo (8), coi meccanismi apoptotici (9) e disfunzioni immunologiche (10, 11). In aggiunta, l'alcol ha un impatto negativo sull'azione antivirale dell'interferone (5, 12).

*I pazienti con epatite C non devono assumere alcolici, essendo dimostrato che consumi elevati (>30 g/die) in molti studi sono associati alla progressione della fibrosi e comparsa di cirrosi e che, anche piccole quantità di alcol comunque, contribuiscono al danno epatico, inducendo una serie di effetti patologici, quali alterazioni metaboliche nel fegato ed alterazioni della risposta immunitaria ad HCV.*

E' riconosciuto che il virus dell'epatite C ed il consumo di alcol agiscono sinergicamente ad esacerbare il danno epatico nell'epatite cronica C (13). Recenti contributi dimostrano che non esiste un livello di alcol per le persone affette da epatite C che possa ritenersi non epatoclesivo (2), tenuto conto che la suscettibilità agli effetti dell'alcol resta individuale e può essere diversa a seconda della modalità di assunzione.

Quanto al fumo di sigaretta, nei pazienti con epatite C esso si accompagna ad un maggiore danno epatico, con valori di ALT più elevati e maggiore necrosi epatocitaria e flogosi nei fumatori rispetto ai non fumatori (14, 15).

Il meccanismo attraverso il quale il fumo determina il peggioramento del danno epatico non è noto. Negli animali, dove è stato studiato l'effetto della nicotina, nel fegato si trovano lesioni steatosiche e necrosi focali confluenti (16). Un consumo elevato di sigarette può accelerare la progressione dell'epatite cronica C verso la cirrosi ed il cancro epatico (16-18), mentre la sospensione del fumo di sigaretta può rallentare la progressione della malattia epatica (14, 19) e aumentare le probabilità di



risposta alla terapia antivirale (14). Un recente studio (20) evidenzia che il fumo e l'epatite C incrementano il rischio di insorgenza del linfoma non- Hodgkin (NHL) e che individui positivi per HCV con largo consumo di sigarette mostrano un rischio ben quattro volte maggiore di sviluppare forme di NHL. Il ruolo del fumo di sigaretta come fattore di rischio di diverse neoplasie è ormai documentato, ma le interazioni tra HCV e fumo non sono ancora completamente chiare.

## BIBLIOGRAFIA

1. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol* 2001;34:730-739
2. Monto A, Patel K, Bostrom A, Pianko S, Pockros P, McHutchison JG, Wright TL. Risks of a range of alcohol intake on hepatitis C-related fibrosis. *Hepatology* 2004;39:826-834.
3. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impact of moderate alcohol consumption on histological activity and fibrosis in patients with chronic hepatitis C, and specific influence of steatosis: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1031-1037.
4. Marbet UA, Bianchi L, Meury U, Stalder GA. Long-term histological evaluation of the natural history and prognostic factors of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 1987;4:364-372.
5. Loguercio C, Di Pierro M, Di Marino MP, Federico A, Disalvo D, Crafa E, Tuccillo C, et al. Drinking habits of subjects with hepatitis C virus-related chronic liver disease: prevalence and effect on clinical, virological and pathological aspects. *Alcohol* 2000;35:296-301.
6. Sherman KE, Rouster SD, Mendenhall C, Thee D. Hepatitis cRNA quasispecies complexity in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 1999;30:265-270.
7. Cromie SL, Jenkins PJ, Bowden DS, Dudley FJ. Chronic hepatitis C: effect of alcohol on hepatitic activity and viral titre. *J Hepatol* 1996;25:821-826.
8. Rigamonti C, Mottaran E, Reale E, Rolla R, Cipriani V, Capelli F, Boldorini R, et al. Moderate alcohol consumption increases oxidative stress in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003;38:42-49.
9. Walsh MJ, Vanags DM, Clouston AD, Richardson MM, Purdie DM, Jonsson JR, Powell EE. Steatosis and liver cell apoptosis in chronic hepatitis C: a mechanism for increased liver injury. *Hepatology* 2004;39:1230-1238.
10. Szabo G, Mandrekar P, Dolganiuc A, Catalano D, Kodys K. Reduced alloreactive T-cell activation after alcohol intake is due to impaired monocyte accessory cell function and correlates with elevated IL-10, IL-13, and decreased IFN $\gamma$  levels. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1766-1772.
11. Chiappelli F, Kung M, Lee P, Pham L, Manfrini E, Villanueva P. Alcohol modulation of human normal T-cell activation, maturation, and migration. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:539-544.
12. Tabone M, Sidoli L, Laudi C, Pellegrino S, Rocca G, Della Monica P, Fracchia M, et al. Alcohol abstinence does not offset the strong negative effect of lifetime alcohol consumption on the outcome of interferon therapy. *J Viral Hepat* 2002;9:288-294.
13. Otani K, Korenaga M, Beard MR, Li K, Qian T, Showalter LA, Singh AK, et al. Hepatitis C virus core protein, cytochrome P450 2E1, and alcohol produce combined mitochondrial injury and cytotoxicity in hepatoma cells. *Gastroenterology* 2005;128:96-107.
14. Wang CS, Wang ST, Chang TT, Yao WJ, Chou P. Smoking and alanine aminotransferase levels in hepatitis C virus infection: implications for prevention of hepatitis C virus progression. *Arch Intern Med* 2002;162:811-815.
15. Hezode C, Lonjon I, Roudot-Thoraval F, Mavier JP, Pawlotsky JM, Zafrani ES, Dhumeaux D. Impact of smoking on histological liver lesions in chronic hepatitis C. *Gut* 2003;52:126-129.
16. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, Hsieh CC, Lagiou P, Adami HO, Trichopoulos D, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2000;85:498-502.
17. Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, Duchatelle V, Degott C, Erlinger S, Rueff B, et al. Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001;34:121-125.
18. Piazza M. In: *Epatite virale acuta e cronica aggiornamento 2003*, Ghedini, Publiland, Napoli
19. Mukaiya M, Nishi M, Miyake H, Hirata K. Chronic liver diseases for the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in Japan. Etiologic association of alcohol consumption, cigarette smoking and the development of chronic liver diseases. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2328-2332.
20. Talamini R, Polesel J, Montella M, Maso LD, Crispo A, Spina M, Franceschi S, et al. Smoking and non-Hodgkin lymphoma: case-control study in Italy. *Int J Cancer* 2005;115:606-610.

### **APPENDICE n.3**

## **ASPETTI DI INTERESSE MEDICO-LEGALE DELLA INFEZIONE CRONICA DA HCV CON TRANSAMINASI NORMALI**

Rocco Urso

Dirigente di I Livello, I.N.M.I. "L. Spallanzani", Roma

La valutazione medico-legale del danno permanente nell'epatite da HCV con transaminasi normali è controversa e non può essere definita seguendo schematizzazioni tabellari, ma solo attraverso un giudizio individuale.

Le manifestazioni cliniche della malattia epatica hanno diversa rilevanza medico-legale in relazione ai vari ambiti giuridici (giudiziario o amministrativo) cui si riferiscono (1,2). Ai due estremi vi sono:

- il danno biologico, che in campo risarcitorio comprende vari elementi dello stato psico-fisico di salute (3,4);
- il danno alla capacità lavorativa generica, il cui riferimento principale in ambito indennitario è rappresentato dalla legge 25.2.1992, n. 210 (G.U. 6.3.1992, n. 55), "Indennizzo a favore dei soggetti danneggiati da complicanze di tipo irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni e somministrazione di emoderivati" e dalle sue modifiche (legge 25.7.1997 n. 238, G.U. 28.7.1997, n. 174, "Modifiche e integrazioni alla legge 25.2.1992 n. 210, in materia di indennizzi ai soggetti danneggiati da vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni ed emoderivati") (5,6,7); mentre il riferimento per il giudizio sulla invalidità civile è rappresentato dal D.M. sanità 5.2.1992 (Suppl. ord. G.U. 26.2.1992, n. 47) "Approvazione della nuova tabella indicativa delle percentuali d'invalidità per le minorazioni e malattie invalidanti".

In particolare l'articolo 3, comma I, della legge 210/92, confermato dalle norme seguenti, prevede l'indennizzo degli esiti di un "danno irreversibile". In questo ambito è compito del medico legale dimostrare che l'epatite da HCV con transaminasi normali non è guaribile spontaneamente ed è quindi irreversibile.

Il giudizio medico-legale verrà perciò uniformato al diverso ambito di valutazione tecnica in cui lo specialista si trova ad operare (8,9,10,11,12,13,14).

Il danno biologico di un'epatopatia cronica è globalmente risarcibile. Il medico legale terrà conto in questo campo anche di esiti non eclatanti del danno, con un attento raffronto tra il dato biochimico, istologico, virologico, di immagine e gli effetti sulla salute psico-fisica del periziando. Lo stesso specialista, trovandosi di fronte a un paziente affetto da epatite da HCV senza alcuna alterazione delle transaminasi, deve individuare se questi, per il solo fatto di essere a conoscenza della infezione cronica e per la necessità di effettuare controlli periodici, riporti un danno alla vita di relazione (15) o un peggioramento della qualità della vita (16,17,18,19,20,21).

La valutazione del danno alla capacità lavorativa generica in ambito indennitario fa invece riferimento essenzialmente agli indicatori del metabolismo epatico. Infatti per la valutazione della capacità lavorativa generica in ambito indennitario si tiene conto principalmente dei dati biochimici della ghiandola epatica e delle loro funzioni. Poiché la biopsia epatica non può essere imposta, le commissioni medico-legali, stabilita la diagnosi, possono procedere alla valutazione del danno, ai sensi della legge 210/92 per stabilire il danno da trasfusione e del D.M. sanità 5.2.1992 per l'attribuzione



del punteggio di invalidità civile, utilizzando i dati di laboratorio e quelli di immagine.

Questi i principi cui il medico legale, nel suo ragionamento valutativo, deve far riferimento:

- l'infezione da HCV ha carattere cronico e si associa ad una vera epatite;
- l'epatite da HCV, pur asintomatica, presenta spesso alterazioni istologiche (22,23,24,25,26);
- i portatori cronici di HCV con transaminasi persistentemente normali hanno in genere un basso rischio di sviluppare una epatopatia cronica evolutiva in cirrosi (evidenza di grado B); (27,28,29);
- il 20% dei soggetti con infezione da HCV e transaminasi persistentemente normali hanno segni di malattia epatica significativa alla biopsia (evidenza di grado A) (22,23,24,25,26);
- un altro 20% svilupperà una riattivazione ulteriore della malattia nel medio termine (evidenza di grado B) (27,28,29);
- l'epatologo non chiede necessariamente la biopsia e non propone la terapia se non dopo un completo studio clinico-virologico ed un'accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio. Tuttavia la terapia rientra nelle possibilità di casi selezionati e non è più del tutto controindicata (24,25,26).

Nell'ambito della risarcibilità del danno biologico il danno alla salute, pur lieve, è dimostrabile anche se alla flogosi epatica non si associano segni clinici patologici caratteristici. In questo caso la sola presenza all'esame bioptico di tessuto infiammatorio cronico, anche senza fibrosi, può imporre una percentuale di invalidità permanente. Sono state proposte delle tabelle di invalidità predeterminate che attribuiscono in genere all'epatite cronica normotransaminasemica con carica virale dosabile la percentuale del 10%, ma il limite di queste proposte è la eccessiva generalizzazione.

E' evidente che la valutazione della menomazione dell'integrità psico-fisica, prevista dalla legge 210/92 e successive modificazioni, di competenza della Commissione Medica Ospedaliera (C.M.O), non è agevole, posto che il riferimento valutativo è ancora la tabella A allegata al D.P.R.

23.12.1978 n. 915 (Suppl. ord. alla G.U. n. 28 del 29.1.1979) "Testo Unico delle norme in materia delle pensioni di guerra", rettificato con comunicato pubblicato sulla G.U. n. 135 del 18.5.1979, ancorchè modificato dal D.P.R. 30.12.1981, n. 834 (Suppl. ord. alla G.U. n. 16 del 18.1.1982), "Definitivo riordinamento delle pensioni di guerra, in attuazione della delega prevista dall'art. 1 della legge 23.9.1981, n. 533" (30,11).

Poco articolata e duttile appare anche la tabella delle malattie epatiche invalidanti del D.M. sanità 5.2.1992, che attribuisce alla epatite cronica attiva *tout court* il 51% fisso di invalidità.

Anche in ambito indennitario, per il danno irreversibile da epatite contratta per emotrasfusione, ai fini della legge 210/92 e sue modificazioni, se è possibile accertare la presenza di una fibrosi con maggiori probabilità di evolvere in cirrosi (grado F2/F3 nella classificazione METAVIR), è proponibile un punteggio di invalidità generica superiore alla VIII categoria, secondo la già citata tabella allegata al D.P.R. 834/81 prevista dalla legge 210/92 e sue modificazioni.



## BIBLIOGRAFIA

1. Cariti G, Gramoni A, Tinti B, Bonziglia S, Trevisson M, Ambrosio R. Aspetti giuridici e medico-legali dell'epatite C; Edizioni Minerva Medica, Torino, 2001
2. Urso R, Visco G, Bolino G, Lamorgese A. Le epatiti post-trasfusionali, aspetti medico-legali e principi di tutela giurisdizionale, CIC edizioni internazionali, Roma, 2005
3. Cimaglia G, Rossi P. Danno biologico. Le tabelle di legge. Giuffrè, Milano, 2000
4. Bargagna M, Canale M, Consigliere F, Palmieri L, Umani Ronchi G. Guida orientativa per la valutazione del danno biologico permanente. Giuffrè, Milano, III ed., 2001
5. Castrica R, Bolino G. La legge 25.2.1992, n. 210: rilievi critici e suggerimenti operativi di interesse medico-legale, in *Jura Medica*, 1992; 5:389-409
6. Bruni P, De Palma T, Fanetti P, Fineschi V. Il danno biologico da vaccinazioni ed emotrasfusioni: premesse dottrinarie e momenti valutativi. *Rivista Italiana di medicina legale* 1996; 16 (2):509-525
7. Visco G, Urso R. Aspetti medico-legali dei danni da trasfusione e da vaccinazione. *Il Policlinico* 2004; 111: 281-296
8. Olivero P, Pastena M, Valobra M, Cimino T. L'epatite virale C nella assicurazione volontaria contro le malattie, problemi di valutazione e di indennizzabilità. *Jura Medica* 1996; 9 (3):375-401
9. Pastena M. Valutazione medicolegale dell'epatopatia cronica da virus epatite C ai sensi della legge 222/84. *Minerva Med Leg* 1998; 118:111-120
10. Cortese G, Salamone F. Il rischio di infezione da virus HBV e HCV. Recenti acquisizioni e conseguenti proposte metodologiche e valutative in ambito medico-legale e assicurativo. *Riv Inf e Mal Prof* 1998; 35, 1-2:69-80
11. Consigliere F, Braglia F: Epatite da virus C: aspetti medico-legali; *Jura Medica* 2000; 3:465-493
12. Castrica R, Bolino G. La legge 25.2.1992, n. 210: indennizzo a favore dei soggetti danneggiati da complicanze di tipo irreversibile a causa di vaccinazioni obbligatorie, trasfusioni e somministrazione di emoderivati, in "I trattamenti pensionistici privilegiati e l'equo indennizzo", 2005 (II edizione); 590-618, Giuffrè Editore, Milano
13. Umani Ronchi G., La valutazione medico-legale della invalidità permanente, in *Jura Medica*, suppl. al n. 11, agosto 1992
14. Vinci F, Dell'Erba A, Falamingo R. Infezione da HCV. Revisione della valutazione medico-legale delle epatopatie croniche. *Jura Medica* 1997; 10 (1):51-66
15. Forton DM, Thomas HC, Murphy CA, Allsop JM, Foster GR, Main J, Wesnes KA, Taylor-Robinson SD. Hepatitis C and cognitive impairment in a cohort of patients with mild liver disease. *Hepatology* 2002; 35:433-439
16. Carithers RL jr, Sugano D, Bayliss M. Health assessment for chronic HCV infection: results of quality of life. *Dig Dis Sci* 1996; 41 (12, suppl):75S-80S
17. Foster GR, Goldin RD, Thomas HC. Chronic hepatitis C virus infection causes a significant reduction in quality of life in the absence of cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27:292-293. Comment in: *Hepatology* 1998; 27:292-293
18. Foster GR. Hepatitis C virus infection: quality of life and side effects of treatment. *J Hepatol* 1999; 31 (suppl 1):250-254
19. Miller ER, Hiller JE, Shaw DR. Quality of life in HCV - infection: lack of association with ALT levels. *Aust N Z J Public Health* 2001; 25 (4):355-361
20. Marchesini G, Bianchi G, Amodio P, Salerno F, Merli M, Panella C, Loguercio C, Apolone G, Niero M, Abbiati R. Factors associated with poor health-related quality of life of patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2001; 120:170-178
21. Park CK, Park SY, Kim ES, Park JH, Hyun DW, Yun YM, Jo CM, Tak WY, Kweon YO, Kim SK, Choi YH, Park SG. Assessment of quality of life and associated factors in patients with chronic viral liver disease. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2003; 9 (3):212-221
22. Alberti A, Morsica G, Chemello L, Cavalletto D, Noventa F, Pontisso P, Ruol A. Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV. *Lancet* 1992; 340 (8821):697-698
23. Alberti A, Noventa F, Benvegna L, Boccato S, Gatta A. Prevalence of liver disease in a population of asymptomatic persons with hepatitis C virus infection. *Ann Intern Med* . 2002; 137 (12): 961-964
24. Puoti C, Magrini A, Stati T, Rigato P, Montagnese F, Rossi P, Aldegheri L, Resta S. Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology* 1997; 26 (6):1393-1398



25. Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, Zaltron S, Stornaiuolo G, Bergami N, Bellis L, Precone DF, Corvisieri P, Puoti M, Minola E, Gaeta GB. Histological and virological features and follow up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective study of the asymptomatic C carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002; 37(1):117-123
26. Puoti C, Guido M, Mangia A, Persico M, Prati D. Clinical management of HCV carriers with normal aminotransferase levels. *Digestive and Liver disease* 2003; 35:362-369
27. Alberti A, Chemello L, Benvegna L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl.1):17-24
28. Alberti A, Ferrari A, Benvegna L, et al. Outcome of initially mild chronic hepatitis C. *Hepatology* 2001; 34:225 A
29. Alberti A, Benvegna L, Boccato S, Ferrari A, Sebastiani G. Natural history of initially mild chronic hepatitis C. *Digestive and Liver Disease* 2004; 36:646-654
30. Comando del Corpo di Sanità dell'Esercito. *Manuale di Medicina Legale Militare. Vol. IV: La causa di servizio. Il trattamento pensionistico privilegiato e indennizzi di altra natura.* Roma, 1997,192





**A CURA DELLA COMMISSIONE A.I.S.F.**  
***“Il portatore di HCV con transaminasi normali”***

Claudio Puoti (Coordinatore), Maria Guido, Alessandra Mangia, Marcello Persico, Daniele Prati.  
Si ringraziano per il prezioso contributo i Colleghi Carmen Vandelli e Rocco Urso.

*Il documento è stato realizzato con il contributo del “Gruppo di Cooperazione A.I.S.F.-Industrie”*  
Astellas Pharma S.p.A., Bayer Diagnostics S.r.l., Gilead Sciences S.r.l., GlaxoSmithKline S.p.A., Hardis S.p.A.,  
I.B.I. - Istituto Biochimico Italiano Giovanni Lorenzini S.p.A., Roche S.p.A., Schering-Plough S.p.A.,  
Therabel GiEnne Pharma S.p.A.