

CHE COS'È

L'**epatite** è un processo infiammatorio primitivo o secondario a carico del tessuto epatico che riconosce sia cause infettive (virus o batteri) che non infettive (malattie autoimmuni, alcool, farmaci o tossine). A seconda della durata si distinguono in *epatiti acute* ed *epatiti croniche* (alterazione dei valori di transaminasi per permangono per più di 6 mesi). L'epatite cronica nel tempo può evolvere in cirrosi epatica, con conseguente insufficienza epatica, e in epatocarcinoma (tumore maligno del fegato).

CAUSE

Epatiti infettive

- **Epatiti virali**

Possono essere causate da cinque diversi virus: A, B, C, D ed E.

Il virus dell'epatite A (HAV) e dell'epatite E (HEV) vengono trasmessi per via oro-fecale e di solito non portano allo sviluppo di epatite cronica. L'epatite A è diffusa nel nostro paese e viene trasmessa all'uomo attraverso il consumo di alimenti crudi o poco cotti. Il virus dell'epatite E è invece poco frequente nelle nostre aree geografiche e può risultare pericoloso solo nel terzo trimestre di gravidanza. Il periodo di incubazione di entrambe questi virus è breve e varia da 2 a 4 settimane.

Il virus dell'epatite B (HBV) e dell'epatite C (HCV) vengono trasmessi attraverso il contatto con materiali biologici infetti. Per l'epatite B è possibile anche la trasmissione per via sessuale e per via materno-fetale durante il passaggio attraverso il canale del parto. Entrambe le forme possono avere un esordio acuto autolimitante oppure evolvere in una forma cronica. Il periodo di incubazione di questi virus va da 4 a 12 settimane circa.

Meno del 5% dei casi di epatite B nell'adulto evolve verso la forma cronica mentre se l'epatite HBV viene acquisita nell'infanzia la probabilità che diventi cronica è molto più elevata e può arrivare all'80% dei casi. Per quanto riguarda l'epatite da HCV circa il 75% dei casi evolve verso un'infezione cronica e rappresenta una delle maggiori cause di cirrosi epatica.

Il virus dell'epatite D (HDV) è un virus difettivo, non è in grado cioè di replicarsi da solo, e può infettare solo pazienti già affetti da epatite B, aggravando il quadro clinico già presente.

Alcuni virus come il Citomegalovirus e il virus di Epstein-Barr, definiti come virus epatotropi minori, possono dare episodi di epatiti acute di breve durata associate al quadro infettivo senza evolvere verso forme croniche.

Epatiti non infettive

- **Epatopatia alcolica acuta**

Si manifesta in soggetti sani o più frequentemente in soggetti con una preesistente epatopatia alcolica per un consumo smodato di alcool superiore ai 150 grammi/die anche per brevi periodi. La mortalità ancora oggi risulta elevata (65% dei casi).

- **Epatopatia alcolica cronica**

Un consumo cronico giornaliero di alcol in quantità pari o superiore ai 30-40 grammi nel maschio e ai 20 grammi nella femmina (soglia di tossicità suggerita dall'OMS) può portare nei soggetti geneticamente predisposti allo sviluppo di un quadro clinico inizialmente di steatosi epatica che successivamente può evolvere in cirrosi epatica. Tale condizione può, nel 3% dei casi, portare allo sviluppo di un tumore primitivo del fegato (epatocarcinoma).

- **Epatite tossica**

È causata dall'esposizione a sostanze tossiche prodotte da funghi (come l'amanitina dell'Amanita falloides o le aflatossine prodotte da microfunghi come l'aspergillo, a tossine industriali (come la diossina) ma anche ad alcuni prodotti erboristici di uso comune. Lo spettro delle lesioni epatiche indotte da tossine varia in base al tipo di tossina e alla quantità e tempo di esposizione, e può andare dall'epatite acuta all'epatite cronica, fino all'insufficienza epatica acuta e alla morte.

- **Epatiti da farmaci**

Alcuni farmaci come il *paracetamolo* mostrano un danno epatico dipendente dalla dose assunta (maggiore di 3 grammi giornalieri per più giorni di assunzione), mentre altri, come l'isoniazide, causano reazioni imprevedibili non dipendenti dalla dose e che variano da individuo a individuo. Altri farmaci che possono indurre epatite sono ad esempio tra gli antibiotici *l'amoxicillina-clavulanato* e *l'eritromicina*, tutte le *statine*, i *contraccettivi orali*, *gli steroidi anabolizzanti* ed alcuni *antiepilettici*.

- **Epatiti autoimmune**

L'epatite autoimmune è una malattia cronica causata da una risposta immunitaria anomala rivolta contro le cellule del fegato. Presenta una certa predisposizione genetica, con associazione a HLA DR3 e DR4. Si distinguono per la presenza di anticorpi specifici antinucleo (ANA), o anticorpi anti muscolo liscio (ASMA), oppure per la presenza, nel siero, di anticorpi anti microsomi del fegato e del rene (LKM). Questa seconda forma è più aggressiva e meno rispondente alla terapia con cortisone e immunosoppressori. La risposta immunitaria anomala può essere scatenata anche da farmaci (come nitrofurantoina, idralazina, amoxicillina-clavulanato e metildopa) e in questo caso si definisce l'epatite autoimmune come forma indotta da farmaci.

- **Epatiti da accumulo o da deficit**

L'emocromatosi è una malattia da accumulo di ferro, geneticamente determinata, che provoca un danno cronico al fegato fino all'evoluzione in cirrosi epatica. Il ferro si accumula anche nel pancreas e molte volte il primo sintomo può essere la comparsa di un diabete mellito. La malattia viene diagnosticata tramite valori plasmatici di ferritina > 1000 ng/ml o se la saturazione della transferrina è $> 45\%$. La ricerca della mutazione genetica HFE può confermare la diagnosi.

Il Morbo di Willson è un accumulo di rame nel fegato che può dare manifestazioni acute o forme croniche. Il rame può accumularsi anche a livello encefalico e molte volte il primo sintomo può essere una manifestazione psichiatrica. La malattia può essere diagnosticata per la presenza di bassi valori di Ceruloplasmina, per l'aumento del rame urinario, e attraverso la determinazione della quantità assoluta del rame nel fegato. Anche in questo caso esistono dei markers genetici per una conferma diagnostica.

Il deficit di alfa-1 antitripsina è una condizione genetica causata da una mutazione autosomica recessiva a carico del gene che produce tale proteina. *L'alfa-1 antitripsina* (AAT) è una proteina prodotta dal fegato con la funzione di demolire enzimi attivati che potrebbero danneggiare i tessuti e la sua carenza provoca danni a fegato e polmoni. Il dosaggio dell'alfa-1-antitripsina sierica e l'analisi genetica confermano la diagnosi.

SINTOMI

L'epatite ha un ampio spettro di presentazioni cliniche, che variano da una assenza di manifestazioni cliniche alla grave insufficienza epatica. Nelle forme asintomatiche di solito il paziente può venire a conoscenza della malattia per le alterazioni degli indici di funzionalità epatica e di citonecrosi riscontrate con esami di routine.

Epatite acuta

L'epatite virale acuta può manifestarsi attraverso le seguenti fasi:

- una fase iniziale, prodromica, caratterizzata da disturbi aspecifici come astenia, febbre, dolori articolari (in particolare per l'epatite HBV), nausea e perdita dell'appetito.
- Una fase conclamata dove compaiono i sintomi tipici come l'ittero (colorazione gialla delle sclere e della cute), la presenza di feci chiare e urine scure color "coca cola", l'astenia, il dolore all'ipocondrio destro per l'ingrandimento del fegato.

Il decorso dell'epatite acuta è dipendente dalla causa che la provoca, ma normalmente nel 95% dei casi i pazienti superano la fase acuta in 2-4 settimane. Una piccola percentuale di pazienti può evolvere verso una forma fulminante che normalmente necessita, per la guarigione, di un trapianto immediato di fegato.

Nella fase di convalescenza i pazienti possono manifestare un periodo prolungato di disturbi digestivi e marcata astenia.

Epatite cronica

Si definisce **epatite cronica** un quadro di persistenza per più di 6 mesi dell'aumento degli indici di citonecrosi epatica (transaminasi). Questa fase della malattia può persistere per diversi anni e di solito i pazienti non manifestano sintomi clinici specifici. In molti casi il paziente viene a conoscenza della epatite cronica attraverso l'esecuzione di esami di laboratorio.

Nel tempo l'epatite cronica può evolvere verso la cirrosi epatica con le manifestazioni cliniche tipiche: ittero, ascite (aumento di volume dell'addome per la presenza di liquido), varici all'esofago ed encefalopatia epatica.

DIAGNOSI

La diagnosi di epatite sia acuta che cronica si basa su:

- una attenta storia clinica del paziente che riguarda le abitudini nutrizionali (alcol), i fattori di rischio (tossicodipendenza), viaggi in paesi dove le epatiti sono endemiche, e l'eventuale assunzione di tossici, funghi o farmaci. Anche la storia familiare può aiutare il clinico a

definire la diagnosi come nei casi di epatiti a genesi ereditaria (emocromatosi, Morbo di Willson)

- effettuazione degli esami di laboratorio che comprendono i markers virali dell'epatite (A, B, C, D ed E), la determinazione degli anticorpi per discriminare le forme autoimmuni (ANA, ASMA, LKM), il dosaggio della ferritina che aumenta in corso di emocromatosi, il dosaggio dell'enzima alfa-1 antitripsina, la determinazione della ceruloplasmina come marker della malattia di accumulo di rame o Morbo di Willson.

Vengono sempre eseguiti l'emocromo per valutare il numero delle piastrine, gli indici della coagulazione, gli indici di sintesi epatica come l'albumina, il dosaggio della creatinina come indice di funzione renale.

Il paziente deve sempre essere sottoposto all'ecografia epatica e, se non sufficiente, alla TAC o Risonanza Magnetica Nucleare (RMN).

La biopsia epatica (prelievo di un piccolo frustolo epatico tramite puntura cutanea) si effettua quando la diagnosi clinica e laboratoristica non è certa o se bisogna valutare il grado di compromissione del fegato nelle forme croniche.

TERAPIA

La terapia delle epatiti dipende dall'agente eziologico che ha determinato il quadro.

Se la forma è secondaria all'abuso di alcol la sospensione dell'assunzione diventa imperativa. Se la causa è un farmaco bisogna subito spenderlo.

Le forme autoimmuni necessitano sempre di una terapia immunosoppressiva che inizialmente comprende sempre il cortisone.

Le forme virali oggi si possono curare con i farmaci antivirali che, nel caso dell'epatite da HCV, portano alla guarigione in quasi il 100% dei pazienti.

Per le forme da accumulo come l'emocromatosi (accumulo di ferro) si possono effettuare i salassi o somministrare i chelanti del ferro, mentre per il Morbo di Willson si utilizzano le diete povere di rame, i chelanti del rame e lo zinco orale.

Per il deficit di alfa-1 antitripsina non esiste ancora un farmaco che possa curare tale deficit.