

Un caso sottovalutato di epatite da virus B

Marco Delle Monache

Responsabile Ambulatorio
Epato-Gastroenterologia
UOC Medicina Interna
PO Palestrina-Zagarolo
ASL RM/G

Un uomo di 54 anni, carrozziere, si presenta all'osservazione del nostro centro nell'aprile 2005. Il paziente sa di essere HBsAg positivo dal 1989 e si ritiene un "portatore sano". Durante gli esami annuali per la legge sulla sicurezza viene richiamato dal medico del lavoro per il riscontro di elevati indici di citolisi epatica (AST 409, ALT 285, gamma-GT 202). L'HCVAb è negativo e l'HBV-Dna non è stato dosato. Un'ecografia epatica ha dimostrato una sospetta epatopatia cirrogena e una RM dell'addome senza mdc ha evidenziato un nodulo di 12 mm al VII segmento iperintenso in T2, milza di volume ai limiti superiori. Dagli esami si nota piastrinopenia (102.000/mmc).

Iter diagnostico

► **Anamnesi:** è negativa per alcol, uso di droghe, comportamenti sessuali a rischio, trasfusioni, pregressi interventi chirurgici, contagio intra-familiare.

Si richiedono alcune indagini ematochimiche e strumentali.

► **Indagini ematochimiche:** HBeAg negativo con positività dell'anti-HBeAb, anticorpi anti-Delta e autoAb negativi, alfa-fetoproteina lievemente aumentata (12.7 ng/ml), AST 47, ALT 67, gamma-GT 121; bilirubina, albumina e INR nella norma. L'HBV-DNA è di 7000 UI/ml.

► **Elastometria epatica:** stiffness index di 22 kPa, compatibile, secondo l'esecutore, con un quadro di cirrosi.

► **TAC addome multislice trifasica con mdc:** quadro di cirrosi, aree nodulari ipervascolari senza significativo wash-out a carico del VII segmento (17 mm) nel VI e IV segmento (8 mm). Altri noduli non ipervascolari erano presenti nell'VIII (13 mm) e nel III segmento. Tali noduli sono interpretati come rigenerativi, sebbene necessitino - secondo il radiologo - di conferma con risonanza magnetica. Sono presenti multiple linfadenopatie reattive a livello dello spazio porto cavale, del legamento epato-duodenale e in sede para-aortica di dimensioni massime di 12 mm.

► **Risonanza magnetica:** conferma la presenza di area nodulare di 10 mm ipointensa nelle sequenze T1

post-contrasto, non altre immagini ipervascolari di natura sospetta per epatocarcinoma (HCC).

► **Esofagogastroduodenoscopia:** esclude varici e gastropatia congestizia.

► **Controllo ecografico:** conferma aumento volumetrico del lobo sinistro e del caudato in particolare, margini epatici irregolari, ecostruttura grossolanamente disomogenea per sovvertimento strutturale con rigenerazione nodulare. A carico del I segmento si osserva area particolarmente disomogenea di dimensioni massime di 4.8x3.6 cm. Il diametro della vena porta è di 11.2 mm (valori normali fino a 13 mm), le vene sovraepatiche sono assottigliate.

Diagnosi e terapia

La diagnosi conclusiva è di cirrosi epatica HBV senza segni di ipertensione portale, con macronoduli rigenerativi da tenere sotto stretto follow-up ecografico.

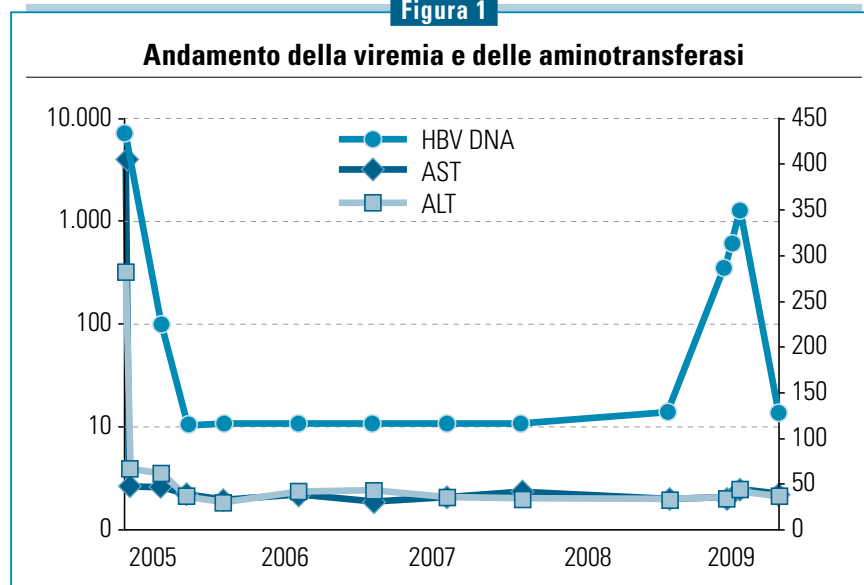
Il paziente inizia pertanto terapia antivirale con lamivudina (maggio 2005).

Follow-up

I livelli dell'HBV-Dna si riducono progressivamente già al 2° mese (92 UI/ml) per negativizzarsi dopo quattro mesi (figura 1), contestualmente i valori di ALT e AST si riducono fino alla normalizzazione.

La TAC multislice con mdc di controllo a 6 mesi evidenzia la presenza

Figura 1



di micronoduli rigenerativi, escludendo lesioni compatibili con HCC. Il quadro rimane stabile fino a giugno 2009, quando l'HBV-Dna si positivizza di nuovo (425 UI/ml >1242 UI/ml) e un test di resistenza (PCR con sequenziamento) dimostra la presenza di una infezione da genotipo D e la presenza di mutazioni correlate a resistenza alla lamivudina in posizione rT180M e rT204I.

La resistenza si manifesta ancora come genotipica, poiché le ALT/AST persistono a livelli normali, sebbene lievemente in ascesa.

A questo punto è stato proposto al paziente l'impiego off label di tenofovir in associazione con lamivudina.

Il paziente ha accettato e la terapia di combinazione è iniziata il 1° luglio 2009 e viene tuttora mantenuta.

I livelli di HBV-Dna sono scesi a 14 UI/ml al primo controllo (due mesi dopo l'inizio della terapia di associazione) e sotto il valore soglia del test (real time PCR <12 UI/ml) dopo ulteriori due mesi.

■ Commento

Si tratta di un caso di epatopatia cronica HbeAg negativa che, sicur-

mente con diversi "flares" epatitici misconosciuti, ha avuto un'evoluzione cirrogena.

Purtroppo il paziente, su indicazione erronea dei medici consultati, ha sempre ritenuto di essere un portatore sano e non un soggetto affetto da epatite cronica, per cui non ha eseguito i dovuti controlli e non ha ricevuto né una corretta diagnosi, né tanto meno una corretta impostazione terapeutica.

Va evidenziato che in epoca pre-nucleot(s)idici l'unica chance sarebbe stata quella dell'interferone alfa, che presenta risultati piuttosto deludenti in questi casi (in media negativizzazione dell'HBV-Dna nel 28% dei casi rilevata con test poco sensibili, 17% HBV-Dna <400 cp/ml in PCR con peginterferone alfa-2a).

L'esposizione a tossici ambientali potrebbe, anche se solo potenzialmente, avere favorito la riattivazione della malattia, considerando che con l'allontanamento dall'ambiente lavorativo i valori delle ALT/AST si sono ridotti in breve tempo senza alcuna terapia. Altra possibilità, questa più verosimile, è quella di elevati flares epatitici, già presenti in passato e non evidenziati per mancanza di controlli.

Problema non di minore rilievo è la presenza di numerose aree nodulari di dubbio significato all'ecografia, TAC e RM, che necessitano di uno stretto follow-up con metodiche che valutino il pattern vascolare delle lesioni sospette (TAC con mdc, RM o ecografia con mdc) per effettuare una diagnosi precoce e potere offrire al paziente il più ampio raggio di opportunità terapeutiche, per un'eventuale comparsa di epatocarcinoma (resezione chirurgica, terapia loco-regionale, trapianto).

Alla luce delle più recenti acquisizioni di terapia antivirale il paziente oggi non sarebbe mai stato trattato come prima linea con lamivudina, ma con un farmaco a più elevata barriera genetica, come tenofovir o entecavir.

Purtroppo la scelta iniziale è stata intrapresa in epoca precedente alle cosiddette "Raccomandazioni di Stresa" (*Dig Liver Dis* 2008; 40: 603-17) e l'unica opportunità rimanente è stata quella di monitorare attentamente il paziente, in modo di associare precocemente alla lamivudina, all'insorgenza della resistenza, tenofovir, farmaco più potente, maneggevole e con un miglior profilo di resistenze rispetto all'adefovir.



Associazione Italiana Medici di Famiglia
Italian Academy of Family Physicians

Scuola di Ecografia-colordoppler della persona

OBIETTIVI E STRUTTURA

AIMEF ha sentito l'esigenza di creare una "Scuola di ecografia-colordoppler della persona", che si differenzi da altre analoghe iniziative formative e che abbia peculiarità imprescindibili e tipiche della medicina di famiglia: non solo studio dell'organo, ma della persona.

Gestita e diretta da Mmg, la scuola è il frutto di anni di esperienza sul territorio. Consta di 7 seminari teorico-pratici suddivisi uniformemente nell'arco di due anni e da esercitazioni pratiche. Inoltre il discente, durante la pratica clinica di tutti i giorni, avrà la possibilità di avere una supervisione a distanza mediante l'invio di clips ai docenti.

DOCENTI

Giuseppe Brundusino (responsabile della Scuola) e Nicola Yavis (Mmg, ecografisti, Rozzano)

Mario Canepari, Ilaria Fulle (UO Radiologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia)

Sede: Hotel Mythos, via Carlo Tenca, 21 - Milano

Quota: euro 500+IVA/anno

Calendario dei primi seminari 2010, che si svolgeranno il sabato dalle 9.00 alle 17.30:
20 febbraio - 17 aprile - 19 giugno - 2 ottobre (le altre date sono in corso di definizione)