

HCV, INTERFERONE E TIROIDE

HCV ED EPATITE DA HCV

Il **virus** dell'epatite C (HCV) è un RNA virus di cui si conoscono 6 genotipi e più di 80 sottotipi.

La **trasmissione** avviene per via ematica: condivisione di siringhe in tossicodipendenti, pratiche invasive con strumenti non ben sterilizzati (dentista, agopuntura, estetista, barbiere, tatuaggi, piercing), esposizione professionale a sangue infetto (sanitari, polizia), trasmissione sessuale soprattutto con pratiche ad alto rischio. Le trasfusioni ematiche e i trapianti d'organo sono stati possibile veicolo di infezione in Italia fino al 1989, anno in cui è stata introdotta la ricerca degli anticorpi anti-HCV nei donatori. La popolazione degli emofilici e dei dializzati ha tuttora una più alta percentuale di HCV +. L'**infezione acuta** è asintomatica e quindi non riconosciuta nella maggioranza dei casi. Nei casi in cui l'infezione è sintomatica, possono comparire ittero, dolore all'ipocondrio destro, sintomi simil-influenzali, incremento delle transaminasi.

Nel 20-40% dei soggetti infettati vi è scomparsa dell'HCV-RNA, normalizzazione delle transaminasi e guarigione. Il 60-80% evolve verso l'epatite **cronica** con una sintomatologia aspecifica di malessere generale, dolori muscolari, astenia, non correlata alla gravità del danno epatico. In Italia, la prevalenza totale di infezione cronica è di circa il 2%, con un incremento progressivo da nord a sud, ma solo il 20% dei soggetti affetti sa di essere HCV +.

L'infezione provoca l'insorgenza di **cirrosi** epatica nel 30% dei casi non trattati nei 20 anni successivi all'infezione. Il **rischio** di sviluppare cirrosi epatica è **aumentato** da età avanzata, sesso maschile, immunodeficienza per coinfezione con HIV, epatite cronica B, abuso alcolico, sovraccarico di ferro, steatosi epatica, farmaci epatotossici.

L'infezione da HCV si accompagna inoltre ad **aumentata incidenza** di poliarterite nodosa, crioglobulinemia, sindrome CREST, fibrosi polmonare, uveite, trombocitopenia, artrite reumatoide, eritema nodoso, diabete mellito tipo 1, patologia tiroidea.

L'infezione da HCV determina un netto aumento della **mortalità** per cirrosi epatica ed epatocarcinoma.

La **diagnosi** è basata sull'evidenziazione dell'HCV: il metodo ELISA di terza generazione ha una sensibilità del 99%.

La **terapia** con interferone (IFN) α -peghilato (Pegintron ®, Pegasys ®) e ribavirina (RBV) (Copegus ®, Rebetol ®) per 24-48 settimane determina la riduzione della carica o l'eliminazione del virus nell'80% dei pazienti con genotipo 2 o 3 e nel 40% di quelli con genotipo 1. L'eliminazione del virus si associa altresì al miglioramento delle patologie sistemiche HCV-correlate e, quindi, della prognosi. I principali **effetti collaterali** segnalati sono astenia, febbre, brividi, cefalea, mialgie, nausea, diarrea, sindrome ansioso-depressiva, alopecia, rash cutaneo, anemia emolitica, emorragie retiniche. Pertanto, deve essere attentamente valutato in ogni singolo caso il rapporto costo-beneficio prima di iniziare la terapia. In circa il 20% dei pazienti gli effetti collaterali impongono la sospensione del trattamento.

IFN+RBV E TIROIDE

La terapia interferisce attraverso diverse modalità con il funzionamento della tiroide: attivazione immunitaria, apoptosi dei tireociti, alterazione diretta della sintesi, del rilascio e del metabolismo periferico degli ormoni. **Nel 5-20% dei pazienti trattati con IFN+RBV insorge una patologia tiroidea** che necessita di una correzione farmacologica.

Ipotiroidismo

Insorge nel 3-20% dei casi, è facilmente rimediabile con somministrazione di L-T4 per os e non impone la sospensione della terapia.

Iperitiroidismo

Insorge nel 2-3% dei casi.

Può essere dovuto a tiroidite distruttiva tossica o all'esordio di una malattia di Basedow (molto raramente associata a orbitopatia). La diagnosi differenziale fra le due forme, che hanno un decorso differente, si basa sul dosaggio degli anticorpi anti-recettore del TSH, sulla scintigrafia tiroidea con curva di captazione e sull'ecografia tiroidea.

Nei casi di ipertiroidismo **lieve**, ben sopportato dal paziente, è possibile continuare la terapia, monitorando strettamente sia la clinica che il laboratorio.

In caso di ipertiroidismo **grave**, è necessario sospendere la terapia e praticare una terapia definitiva dell'ipertiroidismo (radiometabolica o chirurgica).

La tiroidite distruttiva ha solitamente decorso benigno, e nelle forme lievi è sufficiente monitorare il decorso. Nel tempo può evolvere in ipotiroidismo.

Poiché un nuovo tentativo di terapia con IFN+RBV ha una più alta probabilità di determinare la comparsa di disfunzione tiroidea se in precedenza si è dovuto sospendere per ipertiroidismo, deve essere preceduto dalla risoluzione definitiva del problema tiroideo.

Ab anti-TPO e Ab anti-TG

Compaiono nel 2-40% dei pazienti trattati con IFN+RBV. Tale positivizzazione permane nel 72% dei pazienti dopo sei anni ed è probabilmente associata ad un rischio maggiore di ipotiroidismo. La positivizzazione sembra essere un possibile indicatore di efficacia della terapia sull'infezione da HCV.

Fattori di rischio

Il rischio di tireopatia in corso di terapia con IFN+RBV è aumentato da sesso femminile, presenza di anticorpi anti-tiroidei, età avanzata, ecostruttura tiroidea ipoecogena, familiarità per tireopatie autoimmuni, pregressa disfunzione tiroidea in corso di terapia con IFN, etnia asiatica. Al contrario, il rischio non sembra aumentato dalla presenza di lesioni nodulari tiroidee.

Valutazione prima e in corso di terapia

Prima di iniziare la terapia in ogni singolo caso il **rapporto costo-beneficio** deve essere attentamente valutato in stretta collaborazione con l'infettivologo curante, tenendo conto di danni della malattia, efficacia della terapia, danni della terapia, fattibilità della terapia e, non ultime, preferenze del paziente che deve essere informato dettagliatamente per poter esprimere una scelta consapevole.

Per valutare il rischio di disfunzioni tiroidee iatrogene, **prima** di intraprendere la terapia con IFN+RBV è necessario eseguire il dosaggio di FT₄, TSH, Ab anti-TPO, Ab anti-TG e l'ecografia tiroidea.

In corso di terapia è bene controllare il TSH ogni 2 mesi nei pazienti a rischio e ogni 3-4 mesi in quelli non a rischio.

Dopo la sospensione del trattamento effettuare il controllo della funzione tiroidea fino a sei mesi.

Bibliografia

1. Hoofnagle JH, Seeff LB. Peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* [2006, 355: 2444-51](#).
2. Caraccio N, et al. Effect of type I interferon(s) on cell viability and apoptosis in primary human thyrocyte cultures. *Thyroid* [2009, 19: 149-55](#).
3. Roti E, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med* [1996, 101: 482-7](#).
4. Carella C, et al. Interferon-alpha-related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects. *J Clin Endocrinol Metab* [2004, 89: 3656-61](#).
5. Tomer Y, et al. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* [2007, 36: 1051-66](#).
6. Wong-Ming Kee, et al. Thyroid dysfunction in patients with chronic hepatitis C receiving a combined therapy of interferon and ribavirin: Incidence, associated factors and prognosis. *J Gastroenterol Hepatol* [2006, 21: 319-26](#).
7. Bohbot NL, et al. Interferon-alpha-induced hyperthyroidism: a three-stage evolution from silent thyroiditis towards Graves' disease. *Eur J Endocrinol* [2006, 154: 367-72](#).
8. Friedrich-Rust M, et al. Thyroid function and changes in ultrasound morphology during antiviral therapy with pegylated interferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* [2009, 16: 168-77](#).
9. Paraná R, et al. Subacute thyroiditis during treatment with combination therapy (interferon plus ribavirin) for hepatitis C virus. *J Viral Hepat* [2000, 7: 393-5](#).
10. Carella C, et al. Long-term outcome of interferon-alpha-induced thyroid autoimmunity and prognostic influence of thyroid autoantibody pattern at the end of treatment. *J Clin Endocrinol Metab* [2001, 86: 1925-9](#).
11. Tran HA, et al. Development of thyroid diseases in the treatment of chronic hepatitis C with alpha-interferon may be a good prognosticator in achieving a sustained virological response: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* [2009, 24: 1163-8](#).