

FEDERAZIONE LIVER

Vol. 2, N° 1, Dicembre 2014

PLUS
letter

Newsletter trimestrale di informazione e di aggiornamento scientifico della Federazione Nazionale delle Associazioni di Volontariato per le Malattie Epatiche ed il Trapianto di Fegato.

POOL



DIRETTORE RESPONSABILE MARINO COLLACCIANI - DIRETTORE SCIENTIFICO LUIGI RAINIERO FASSATI - EDITORE SALVATORE RICCA ROSELLINI



Pablo Neruda

Oda al Hígado Ode al Fegato

Modesto, organizado amigo,
trabajador profundo,
déjame darte el alade mi canto,
el golpe de aire,
el salto de mi oda:
ella nace de tu invisible máquina,
ella vuela desde tu infatigable y encerrado molino,
entraña delicada
y poderosa,
siempre viva y oscura.
Mientras el corazón suena
y atrae la partitura de la mandolina,
allí adentro tú filtras
y repartes,
separas y divides,
multiplicas y engrasas,
subes y recoges los hilos
y los gramos de la vida,
los últimos licores,
las íntimas esencias.
Viscera submarina,
medidor de la sangre,
vives lleno de manos y de ojos,
midiendo y trasvasando
en tu escondida cámara de alquimista.
Amarillo es tu sistema
de hidrografía roja,
buzo de la más peligrosa profundidad del hombre,
allí escondido siempre,
sempiterno, en la usina,
silencioso.
Y todo sentimiento o estímulo
creció en tu maquinaria,
recibió alguna gota de tu elaboración infatigable,
al amor agregaste fuego o melancolía,
una pequeña célula equivocada
o una fibra gastada en tu trabajo
y el aviador se equivoca de cielo,
el tenor se derrumba en un silbido,
al astrónomo se le pierde un planeta.
Cómo brillan arriba los hechiceros ojos de la rosa,
los labios del clavel matutino!
Cómo ríe en el río la doncella!
Y abajo el filtro y la balanza,
la delicada química del hígado,
la bodega de los cambios sutiles:
nadie lo ve o lo canta,
cuando envejece o desgasta su mortero,
los ojos de la rosa se acabaron,
el clavel marchitó su dentadura
y la doncella no cantó en el río.
Austera parte o todo de mí mismo,
abuelo del corazón, molino de energía:
te canto y temo como si fueras juez,
metro, fiel implacable,
y si no puedo entregarme amarrado a la pureza,
si el excesivo manjar
pretendieron perturbar mi salud
el equilibrio de mi poesía,
de ti, monarca oscuro,
distribuidor de mieles y venenos,
regulador de sales,
de ti espero justicia.
Amo la vida:
Cúmpleme! Trabaja!
No detengas mi canto.

Umile, organizzato amico,
lavoratore alacre,
lascia che ti dia l'ala del mio canto,
il colpo d'aria,
l'elevazione della mia ode:
essa nasce dalla tua invisibile macchina,
essa vola dal tuo infaticabile e chiuso mulino,
interiora delicata
e poderosa,
sempre viva e oscura.
Mentre il cuore suona
e attrae la partitura del mandolino,
lì dentro tu filtri
e riparti,
separi e dividi,
moltiplici e lubrifici,
aumenti e riunisci i fili
e i grammi della vita,
gli ultimi liquori,
le intime essenze.
Viscera sottomarina,
misuratore del sangue,
vivi pieno di mani e di occhi,
misurando e travasando
nella tua nascosta stanza d'alchimista.
Giallo è il tuo sistema
di idrografia rossa,
palombaro della più pericolosa profondità dell'uomo,
lì sempre ti nascondi,
sempiterno, nella fabbrica,
silenzioso.
E ogni sentimento o stimolo
crebbe nel tuo macchinario,
ricevette qualche goccia della tua elaborazione infaticabile,
all'amore aggiugesti fuoco o melancolia,
una piccola cellula sbagliata
o una fibra spesa dal tuo lavoro
e l'aviatore si sbaglia di cielo,
il tenore precipita con un fischio,
l'astronomo perde un pianeta.
Come brillano sopra gli stregati occhi della rosa,
le labbra del garofano mattutino!
Come ride nel fiume la fanciulla!
E sotto il filtro e la bilancia,
la delicata chimica del fegato,
il magazzino dei cambiamenti sottili:
nessuno lo vede o lo canta,
ma, quando invecchia o logora il suo mortaio,
gli occhi della rosa si chiusero,
il garofano appassì la sua dentatura,
la fanciulla non cantò nel fiume.
Austera parte o tutto di me stesso,
nonno del cuore, mulino di energia:
ti canto e ti temo come se fossi giudice,
metro, fedele implacabile,
e se non posso darmi prigioniero alla purezza,
se le eccessive prelibatezze
o il vino eredità della mia patria
vollero perturbare la mia salute o
l'equilibrio della mia poesia,
da te, monarca oscuro,
distributore di miele e veleni,
regolatore di sali,
da te attendo giustizia.
Amo la vita:
Soddisfami! Lavora!
Non fermare il mio canto.

editoriale

Titolo

Marino Collacciani

DIRETTORE RESPONSABILE LIVER-POOL NEWSLETTER

indice

EDITORIALE

MARINO COLLACCIANI PAG. X

PRESENTAZIONE

SALVATORE RICCA ROSELLINI PAG. X

X
Xx Xx PAG. X

X
Xx Xx PAG. X

X
Xx Xxi PAG. X

FOCUS ON

THOMAS STARZL PIONIERE DELLA TRAPIANTOLOGIA UMANA E ANIMALE
ERNESTO BODINI, GIORNALISTA SCIENTIFICO - BIOGRAFO PAG. X

MALATTIA DI WILSON
LUIGI DEMELIA, ORAZIO SORBELLO, U.O.C. DI GASTROENTEROLOGIA, POLICLINICO UNIVERSITARIO CAGLIARI PAG. X

NUOVE SPERANZE PER I MALATI DI EPATITE DA VIRUS C
LUIGI RAINIERO FASSATI, DIRETTORE SCIENTIFICO COPEV E DIRETTORE SCIENTIFICO FEDERAZIONE NAZIONALE LIVER-POOL ONLUS PAG. X

presentazione

Titolo
Testo

Prof. Luigi Rainiero Fassati

DIRETTORE SCIENTIFICO FEDERAZIONE LIVER-POOL ONLUS

eventi

libri

SALVATORE RICCA ROSELLINI, PRESIDENTE FEDERAZIONE LIVER-POOL ONLUS

VINCEREMO!

“Non ti chiedo miracoli o visioni, ma la forza per affrontare il quotidiano. Preservami dal timore di poter perdere qualcosa della vita. Non darmi ciò che desidero, ma ciò di cui ho bisogno. Insegnami l’arte dei piccoli passi”. Antoine de Saint-Exupéry - l’autore del “Piccolo principe”, il pilota di guerra morto a soli 44 anni - chiede a Dio un dono raramente invocato, quello della semplicità, della serenità nelle piccole scelte di ogni giorno.

Ed è questo il cammino, fatto a piccoli passi, di tanti malati. Pensate all’epatite C, alle complicanze che ha causato, nel tempo, a tante persone: cirrosi, emorragia da varici esofagee, ascite, encefalopatia, epatocarcinoma. Ed il medico, procedendo guardingo, ha affrontato, con una miriade di farmaci e provvedimenti, le difficoltà che via via si venivano ad incontrare. Interferone, ribavirina, boceprevir, telaprevir, beta-bloccanti, legatura endoscopica delle varici, diuretici, paracentesi, aminoacidi, albumina, chemioembolizzazione, termoablazione, resezione chirurgica... Tutti interventi che, a parte l’eccezionalità del trapianto di fegato, sembrano coincidere - per noi che abbiamo vissuto questi ultimi trent’anni, come volontari, malati o medici, schierati da una parte o dall’altra della barricata - con la suggestiva riflessione dello scrittore francese: abbiamo, davvero, camminato imparando «l’arte dei piccoli passi».

Ci siamo detti e abbiamo ripetuto, quando qualche ricercatore prometteva l’intervento miracoloso o la cura salvifica e quando dalla piazza si levava l’urlo sofferto degli insoddisfatti, «non vado in cerca di cose grandi, superiori alle mie forze. Io sono tranquillo e sereno come un bambino svezato, in braccio a sua madre», con la medesima serenità del Salmista (Salmo 131).

Ma ora, care amiche e cari amici, malati, trapiantati, volontari, familiari, medici e infermieri, cari compagni e fratelli di quel lungo viaggio che abbiamo percorso insieme «a piccoli passi», ora voglio abbracciarvi tutti, pensando al Natale e a quanto ci attende. Il momento è solenne.

Come abbiamo annunciato il 10 maggio - nel nostro 7° Convegno nazionale Liver-Pool di Cagliari “Il fegato per la vita” - i farmaci, realmente efficaci e ben tollerati, per l’epatite C sono arrivati. Sofosbuvir e simeprevir saranno seguiti da altri: due o tre pastiglie a giorno, per tre mesi, e in oltre il 90 per cento dei casi la malattia sarà sconfitta. Sperando che i costi di questi farmaci possano presto ridursi, diventando disponibili per tutti i malati, a prescindere dallo stadio e dalla gravità della malattia.

Questo numero natalizio della Newsletter della Federazione serve anche a questo: a rilanciare l’entusiasmo di tutti i malati, delle loro famiglie, dei simpatizzanti e dei volontari che ci leggono. Grazie al segretario Giampiero Macconi e al prof. Luigi Rainero Fassati: senza di loro questa Newsletter non sarebbe mai nata. Grazie alle uniche, generose e preziose capacità di Giampiero Cherchi. Grazie alla disponibilità del direttore Collacciani. Grazie al Consiglio Direttivo della Liver-Pool: è formato da grandi e appassionate persone. Grazie a tutti voi, volontari, che pur nelle difficoltà quotidiane della vita o negli impedimenti della malattia trovate la forza di lottare per un mondo migliore. «Non abbiate paura delle vostre ferite, dei vostri limiti, della vostra impotenza - pare voler ricordare a tutti i medici e ai volontari impegnati nel mondo delle cure e della solidarietà Frank Ostaseski, fondatore del Zen Hospice Project di San Francisco - perché è con quel bagaglio che siete al servizio dei malati e non con le vostre presunte forze, con il vostro presunto sapere». Con tutti voi vinceremo la nostra battaglia, care amiche e cari amici. Per prepararci a questa “rivoluzione” terapeutica imminente, e per segnare in rosso nel calendario che il 2015 sarà un anno speciale e di svolta nel campo delle malattie del fegato, abbiamo preparato un manuale per i malati e i volontari: per la prima volta, in Italia, uscirà nelle librerie, grazie a Giunti Editore di Firenze, una guida dettagliata che consentirà, ai pazienti e alle loro famiglie, di orientarsi fra analisi, radiografie, interventi, diete o terapie, sollevandoli da dubbi e alleggerendo le preoccupazioni.



E il testo sarà il riferimento scritto per quella miriade di corsi di formazione ed aggiornamento che, con le nostre associazioni federate nella Liver-Pool, organizzeremo presto in tutte le regioni d’Italia. Per questa iniziativa, grazie al discreto e attento lavoro del vicepresidente della nostra Liver-Pool Salvatore Camiolo, sapete, abbiamo vinto il Gilead Community Award 2014: siamo stati premiati il 29 settembre, durante una solenne cerimonia che si è tenuta al Museo Diocesano di Milano, ricevendo quanto ci consentirà di realizzare il progetto. L’anno prossimo, sabato 30 maggio 2015, saremo in Calabria, a celebrare il nostro 8° Congresso nazionale Liver-Pool, con gli amici dell’ATEC, a Lamezia Terme: l’appuntamento, viste le novità che avremo sarà unico. Vi aspettiamo numerosi.

«Grazie per quello che fate e di come lo fate. Grazie, perché non mollate mai la presa. Ci vuole fegato. Voi lo avete anche per noi, che abbiamo bisogno di coraggio, del vostro coraggio per sperare e sapere che alla fine si vince. Un abbraccio grande, per quanti siete...» ci scrive con affetto la giornalista Paola Saluzzi ad introduzione del nostro libro.

Il prossimo 2015, vedrete, sarà davvero un anno speciale, perché...
vinceremo!
Buon Natale a tutti!

ERNESTO BODINI, GIORNALISTA SCIENTIFICO - BIOGRAFO

THOMAS STARZL PIONIERE DELLA TRAPIANTOLOGIA UMANA E ANIMALE

NEL 50° ANNIVERSARIO DEL PRIMO TRAPIANTO DI FEGATO IN ESSERE UMANO

È da poco trascorso il 50° anniversario del primo trapianto di fegato in essere umano, ad opera del suo pioniere prof. Thomas E. Starzl. Ricordare l'episodio e la sua figura su queste pagine credo che rappresenti il simbolo dell'avventura scientifica ed umana, dando sviluppo a quel progresso che avrebbe contribuito a salvare molte vite umane. Un percorso che immagino lungo e difficile il cui inizio per questo luminare risale al 1956-58, periodo in cui intraprese la sperimentazione dei trapianti di fegato sugli animali; e fu solo dal 1959 che, vincitore di una borsa di studio Markle, si dedicò a tempo pieno al trapianto di fegato. Nonostante le difficoltà e gli insuccessi non si scoraggiò (grazie al suo genio scientifico e forza di carattere), tanto da mettere a punto la metodica del trapianto di fegato in laboratorio con l'obiettivo di applicarla all'essere umano. Dal 1962 al 1963 eseguì numerosi trapianti renali scoprendo l'effetto antirigetto del cortisone associato alla nota Azatioprina e, il primo marzo 1963, eseguì il primo trapianto di fegato in un paziente pediatrico che, purtroppo, non ebbe il risultato sperato... Da questa esperienza comprese che doveva approfondire i complessi problemi connessi al trapianto di fegato, e si convinse che il progresso nei trapianti, dopo ulteriori e molteplici tentativi, si può compiere solo a piccoli passi. Infatti, i primi successi realizzati da Starzl sono datati 1967-1970, periodo in cui si aprì la strada ai trapianti di fegato in Inghilterra e in Germania e, successivamente, con l'introduzione della Ciclosporina, il trapianto di fegato divenne un intervento di routine.

Per quanto riguarda lo xenotrapianto (da animale ad altro animale di specie diverse o all'uomo) il 28 giugno 1992 a Pittsburgh l'équipe del prof. Starzl (con la partecipazione del prof. Luigi Rainiero Fassati) effettuò il primo trapianto di fegato di babuino in essere umano, ma purtroppo il paziente sopravvisse solo due mesi per cause diverse: in parte si pensò alla carenza della produzione di albumina da parte del fegato di babuino, mentre c'era chi sosteneva che c'era stato un eccesso di somministrazione della terapia antirigetto che aveva provocato infezioni mortali.

DALL'AUTOBIOGRAFIA DEL PROF. THOMAS STARZL

UNO SCIENZIATO E GRANDE MAESTRO PER I SUOI DISCEPOLI

Ho conosciuto il prof. Thomas E. Starzl il 27 maggio 1997 a Milano in occasione dell'assegnazione del Premio internazionale "Chirone" (ispirato alla Chimera, l'essere mitologico formato da più animali) un riconoscimento per la Ricerca e la Formazione Biomedica, conferito dall'Accademia Nazionale di Medicina ogni anno a uomini di scienza che abbiano non solo conseguito risultati di particolare rilievo, ma anche saputo diffondere nuove conoscenze in campo medico attraverso collaborazioni a livello internazionale. Ricordare il prof. Starzl, oltre al motivo di tale riconoscimento, è dovuto al fatto di aver avuto la possibilità di una breve intervista, ma soprattutto perché ritengo doveroso ricordare che dal 1995 l'Istituto per i Trapianti di Pittsburgh, in Pennsylvania (Stati Uniti), porta il suo nome, in quanto pioniere dei trapianti di fegato e uno dei primi a tentare, nel 1992, uno xenotrapianto (dal greco xenos: straniero, estraneo) da babuino a uomo, un musicista di 35 anni, affetto da una cirrosi non guaribile neppure col trapianto da uomo a uomo. Il ricevente è poi deceduto due mesi e mezzo dopo, per cause probabilmente non direttamente collegabili all'operazione. Nel corso dell'intervista, gli domandai quanto tempo sarebbe passato prima che lo xenotrapianto potesse entrare nella pratica chirurgica, e lui rispose: «Non è possibile poterlo stabilire, soprattutto perché, nonostante i progressi sinora raggiunti, il problema del rigetto è ancora da risolvere. La scienza può giungere improvvisamente a nuove scoperte e cambiare tutto». E alla domanda, qual è il futuro dello xenotrapianto, mi rispose: «È qualcosa che sta dietro l'angolo, ma che rischia di star sempre dietro l'angolo».

Thomas E. Starzl, nato a Le Mars (Iowa) l'11 marzo 1926, si iscrisse alla Northwestern University School dove si laureò nel 1952. Le tappe principali della sua carriera chirurgica nel campo dei trapianti d'organo si svolsero all'Università del Colorado (Denver) e all'Università di Pittsburgh.



I suoi esperimenti di trapianto di fegato sugli animali iniziarono nel 1958. Nel 1963 eseguì, per primo al mondo, un trapianto di fegato su un bambino. Da allora, la vita e la carriera del geniale chirurgo, oggi 88enne, sono state un continuo alternarsi di vittorie e di sconfitte perché la terapia immunosoppressiva di quell'epoca non riusciva a sconfiggere il rigetto, o per riuscirci, doveva essere somministrata a dosi talmente elevate da togliere all'organismo ogni capacità di difesa contro le infezioni. A lui, inoltre, si deve la messa a punto di nuove tecniche nel trapianto di fegato, del prelievo multiorgano dal donatore cadavere e di alcune delle più importanti combinazioni terapeutiche per combattere il rigetto, come la Ciclosporina e l'FK 506 grazie alle quali sono notevolmente migliorati i risultati dei trapianti di fegato. Ha compiuto studi avanzati sulla possibilità di indurre una tolleranza del ricevente verso l'organo trapiantato; eseguito due trapianti di fegato tra babuino e uomo.

Molti dei chirurghi che si occupano di trapianto di fegato nel mondo sono stati suoi allievi per un periodo più o meno lungo. Conservo ancora la sua autobiografia "Ai limiti del possibile. Memorie di un chirurgo dei trapianti" (Ed. Longanesi & C., 1992. Traduzione di Luigi Rainiero Fassati), ed è una straordinaria fonte di conoscenza sui temi più scottanti della chirurgia, sui problemi etici, politici ed economici che un campo così vasto come quello della trapiantologia propone. In quarta di copertina, scrive: «Sentivo che la mia esperienza avrebbe potuto aiutare coloro che hanno paura ad andare avanti quando si accorgono che i loro sforzi non portano ad alcun risultato. Oppure, se non fossi riuscito in questo intento, avrei potuto comunque far capire come nasce il progresso in campo medico; cosa succede nel mezzo della notte nei reparti sperimentali e nelle camerette degli ospedali, quali sono i rapporti tra i medici, gli scienziati e i pazienti; e come inevitabilmente i veri eroi sono sempre i malati». Insomma, davvero una vita simbolo dell'avventura scientifica ed umana.

LUIGI DEMELIA - ORAZIO SORBELLO, U.O.C. DI GASTROENTEROLOGIA, POLICLINICO UNIVERSITARIO CAGLIARI

MALATTIA DI WILSON

La Malattia di Wilson (WD) è una malattia ereditaria di tipo monogenico, a trasmissione autosomica recessiva, dovuta alla mutazione del gene che codifica per l'ATPasi7B, un trasportatore cationico essenziale nel metabolismo del rame. Questa alterazione determina un'alterata escrezione epatica di rame con conseguente accumulo del metallo nel fegato e in altri organi ed apparati, in particolare nel cervello e nella cornea, con manifestazioni cliniche molto variabili.

GENETICA

Il gene responsabile del WD è situato nel braccio lungo del cromosoma 13 (13q14.3 -q21.1) e codifica per una ATPasi (ATPasi7B) deputata al trasporto del rame all'interno dell'epatocita e verso il polo biliare, attraverso il quale il metallo viene fisiologicamente escreto.

Questa proteina agisce come trasportatore del rame transmembrana con un meccanismo di trasporto attivo ATP dipendente e di conseguenza non altera l'assorbimento ma l'escrezione del metallo in eccesso con un danno progressivo da accumulo del rame nei diversi tessuti.

Sono state identificate più di 500 mutazioni del gene, che rendono conto della variabilità sia dell'esordio che degli aspetti anatomofunzionali e del quadro clinico. La His1069Gln rappresenta oltre il 40% delle mutazioni del Nord-Europa e Nord-America mentre la Arg778Leu è presente in oltre il 30% dei pazienti Wilson del Sud-Est Asiatico.

Vi sono poi delle mutazioni presenti soprattutto nell'area mediterranea che riguardano delle regioni del gene non codificanti (come quelle a carico della regione 5'UTR che è un promotore della trascrizione del gene) sensibili ai fattori di trascrizione rame dipendenti. In questa mutazione si osserva una delezione di 15 nucleotidi dalla posizione 441 alla posizione 427 rispetto al segnale d'inizio della trascrizione che determina una riduzione del 75% del prodotto di trascrizione.

Le mutazioni descritte non sono le uniche responsabili della variabilità clinica della malattia e certamente sono coinvolti anche fattori extragenici ed ambientali.

EPIDEMIOLOGIA

La frequenza della malattia in ambito mondiale è di 1/50000 - 1/100000 individui con valori che variano a seconda delle aree geografiche e dei gruppi etnici considerati; in Europa si va da zone con una prevalenza di 1/30000 a zone con un tasso di 1/300000; i portatori eterozigoti sono stimati essere 1/90.

FISIOPATOLOGIA DEL METABOLISMO DEL RAME

L'omeostasi del rame dipende dall'equilibrio tra l'assorbimento gastrointestinale e l'escrezione biliare. L'assorbimento del metallo, nella percentuale di circa il 40% della quota introdotta, avviene a livello dell'intestino tenue prossimale. Il rame assorbito entra nel circolo portale veicolato da proteine quali l'albumina, la transcupreina o da aminoacidi quali l'istidina. Il rame viene poi rapidamente estratto dal circolo portale e ridistribuito dopo il primo passaggio epatico.

L'ATPasi7B, è responsabile della escrezione del rame con la bile e dell'escrezione plasmatica mediante la cessione del metallo alla ceruloplasmina che rappresenta la proteina di trasporto del rame circolante per oltre il 90%.

Le alterazioni patogenetiche del morbo di Wilson sono quindi la conseguenza della mutazione del trasportatore epatico di rame; questo produce un accumulo a livello epatocitario (principalmente nei lisosomi e nei mitocondri, successivamente nel nucleo e nel citosol) del rame normalmente introdotto con gli alimenti, fino a raggiungere quantità anche superiori a 2500 microg/g di tessuto epatico secco; il metallo agisce come pro-ossidante aumentando la produzione di radicali liberi che tendono a consumare ed esaurire i sistemi antiossidanti della cellula quali il glutatione e i gruppi -SH fino a creare il danno e la necrosi cellulare.

Quando gli epatociti sono saturi di rame, l'eccesso viene liberato in circolo ed andrà a depositarsi negli altri tessuti.

CLINICA

Le manifestazioni cliniche comprendono una varietà di sintomi e segni epatici, neurologici, psichiatrici ed oculari; più raramente renali, ematologici, endocrinologici, dermatologici e osteoarticolari. Questa eterogeneità clinica comporta spesso un ritardo o anche una mancata diagnosi; sebbene infatti si conosca lo spettro clinico, la storia naturale della malattia è meno nota per via della sua variabile evoluzione.

L'età d'esordio è in genere tra 6 e 8 anni rispettivamente per le manifestazioni epatiche e quelle neurologiche; in una notevole percentuale, circa il 22%, i pazienti sono asintomatici.

MANIFESTAZIONI EPATICHE

Le manifestazioni epatiche sono presenti nella maggior parte dei pazienti specie se in età pediatrica. I più comuni sintomi sono la distensione e il dolore addominale; il reperto clinico più frequente è invece l'epatomegalia mentre gli esami di laboratorio evidenziano un rialzo delle transaminasi. Raramente il quadro d'esordio è un'epatite acuta fulminante; in questi casi il tasso di mortalità è virtualmente intorno al 100% in assenza di trapianto di fegato.

Altre volte possiamo avere un'epatite acuta che si risolve spontaneamente e restare un episodio isolato per poi evolvere dopo anni di decorso asintomatico in un quadro di cirrosi. All'episodio acuto può seguire un quadro di epatite cronica attiva oppure la malattia può presentare un andamento cronico ab initio con decorso subdolo fino alla cirrosi (Fig. 1,2,3).



I pazienti con manifestazioni epatiche hanno un rischio di mortalità 5 volte più alto rispetto ai pazienti con interessamento neurologico.

MANIFESTAZIONI NEUROLOGICHE

Le manifestazioni neurologiche possono essere anche il sintomo d'esordio della malattia in assenza di manifestazioni epatiche. Le manifestazioni cliniche sono varie ma le più comuni sono la distonia degli arti, tremori, disturbi della locomozione. Altre manifestazioni sono la scialorrea, disfagia e disartria, difficoltà nella scrittura; si arriva poi col tempo a quadri più gravi di spasticità e acinesia.

Il 90% dei pazienti con interessamento neurologico ed il 50% circa di pazienti ad interessamento epatico presentano anche, all'esame con lampada a fessura, il caratteristico anello di Kayser-Fleischer determinato dal deposito di sali di rame nella cornea a livello della Membrana del Descemet (Fig 4).



MANIFESTAZIONI PSICHIATRICHE

Le alterazioni psichiatriche sono un aspetto consistente del morbo di Wilson con una incidenza che va dal 30% al 100% dei pazienti sintomatici. Le manifestazioni più comuni sono le alterazioni della personalità con facile irritabilità, depressione maggiore, ideazione e tentativi di messa in atto di intenti suicidi, fallimento nello studio o nel lavoro. Sono descritte anche turbe sessuali con ridotta inibizione comportamentale. Infine abbiamo deficit cognitivi, psicosi, stati d'ansia e altri sintomi psichiatrici meno frequenti.

Uno dei più frequenti sintomi nei pazienti con Malattia di Wilson è la depressione probabilmente correlata ad una alterazione della neurotrasmissione serotoninergica nella regione del talamo-ipotalamo.

DIAGNOSI

La diagnosi precoce di morbo di Wilson è essenziale per prevenire la progressione dell'epatopatia e le complicanze neurologiche inabilitanti e dovrebbe essere sospettata in tutti i pazienti con disturbi neurologici degenerativi cronici o malattia psichiatrica non spiegabile, e/o con disfunzioni epatiche (elevati livelli di transaminasi) e/o epatomegalia da causa non determinata, indipendentemente dall'età d'esordio e dalla presenza o meno dell'anello di Kayser-Fleischer.

LUIGI DEMELIA - ORAZIO SORBELLO, U.O.C. DI GASTROENTEROLOGIA, POLICLINICO UNIVERSITARIO CAGLIARI

MALATTIA DI WILSON

TEST DIAGNOSTICI

I criteri seguiti per poter porre diagnosi di Malattia di Wilson sono quelli stabiliti da Sternlieb: devono essere presenti almeno due delle tipiche manifestazioni cliniche-laboratoristiche:

- anello di Kayser Fleisher all'esame con la lampada a fessura;
- sintomi neurologici tipici;
- bassi livelli di ceruloplasmina sierica (<20 mg/dl).

Qualora non sia presente l'anello di Kayser Fleisher e si abbiano normali livelli di ceruloplasmina la diagnosi si basa sulla valutazione degli indici di laboratorio correlati al metabolismo del rame:

- rame sierico inferiore ai 60 µg/dl;
- elevata escrezione urinaria di rame (superiore ai 100 µg nelle 24 ore);
- contenuto epatico di rame >250 µg per grammo di tessuto secco (g.t.s.) in assenza di colestasi;
- favorevole risposta al trattamento con Penicillamina.

L'istologia epatica, l'immunoistochimica ed il dosaggio del rame epatico rivestono un ruolo fondamentale nella diagnosi e stadiazione della malattia.

Il maggior problema del dosaggio di rame tissutale è che la distribuzione del rame nel fegato è spesso non uniforme. L'accuratezza diagnostica del dosaggio tissutale del rame può essere migliorata da un adeguato campionamento biotico e da un doppio prelievo biotico.

I criteri classici appena esaminati tuttavia non sono soddisfatti da una minoranza significativa di pazienti che potrebbero quindi non essere diagnosticati correttamente.

Un altro test proposto per migliorare l'accuratezza diagnostica è il cosiddetto Test Treatment, che consiste nel valutare l'incremento nell'escrezione urinaria di rame dopo la somministrazione per os della D Penicillamina un agente chelante del rame.

Il cut-off diagnostico della cupruria dopo Penicillamina nei pazienti pediatrici è di 1600 microgrammi/24h, mentre nei pazienti adulti una recente comunicazione ha evidenziato che dopo somministrazione orale di 300 mg Penicillamina b.i.d. - valori di cupruria superiori ai 350 µg sono suggestivi e valori superiori ai 650 µg possono essere considerati diagnostici per malattia di Wilson.

In un prossimo futuro acquisterà sempre maggiore rilevanza la diagnosi genetica che attualmente è poco praticata visto l'elevato numero delle mutazioni del gene dell'ATP7B.

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

La RMN cerebrale deve essere effettuata alla diagnosi e nel follow up in quanto può:

- evidenziare anomalie a carico del SNC in pazienti asintomatici o con solo interessamento epatico
- evidenziare il successo del trattamento chelante in quanto le alterazioni a carico del SNC (eccettuata l'atrofia) sono reversibili con la terapia.

La SPECT può essere utilizzata con successo nella diagnosi precoce di coinvolgimento neurologico in pazienti asintomatici, con solo interessamento epatico e con quadri neurologici silenti sia clinicamente sia alla RMN e nel monitoraggio della terapia chelante.

POTENZIALI EVOCATI

Nella maggior parte dei pazienti con coinvolgimento neurologico è possibile dimostrare anomalie a carattere subclinico nei tre principali sistemi sensoriali tramite lo studio dei potenziali evocati somatosensoriali, uditivi e visivi.

TERAPIA

Il fondamento del trattamento della malattia di Wilson resta la terapia farmacologica a lungo termine; il trapianto di fegato che corregge il difetto epatico della malattia di Wilson è riservato ai casi severi o resistenti alla trattamento farmacologico.

I trattamenti attualmente disponibili sono:

D-PENICILLAMINA

È un chelante riducente e agisce principalmente mobilizzando il rame dal tessuto epatico e dagli altri siti di deposito determinando la sua escrezione con le urine.

Un peggioramento dei sintomi neurologici viene riportato dal 10 al 50% dei pazienti trattati con penicillamina durante la fase iniziale del trattamento. Per i pazienti con malattia epatica sintomatica il tempo necessario per evidenziare un recupero delle funzioni sintetiche del fegato ed il miglioramento dei segni clinici è all'incirca di circa 2-6 settimane ma un ulteriore recupero si può osservare durante il primo anno di trattamento. Per contro l'interruzione della terapia determina una significativa progressione della malattia epatica fino alla comparsa di insufficienza epatocellulare tale da rendere indispensabile il trapianto di fegato.

L'uso della penicillamina è associato a numerosi effetti collaterali alcuni dei quali sono nel 20-30% dei pazienti di una severità tale da indurre la sospensione del farmaco.

La tollerabilità della penicillamina può essere migliorata iniziando con bassi dosaggi (150 -300 mg/die) ed incrementando di 150 mg ogni 4-7 giorni fino alla dose massima di 1500-1800 mg/die suddivisi in 2-4 somministrazioni. Il dosaggio del farmaco nella terapia di mantenimento è usualmente di 600-900 mg suddivisi in 2 somministrazioni. Per valutare l'efficacia della terapia è utile associare al dosaggio della cupruria/24h la determinazione del rame libero. Valori di rame libero inferiori a 25 sono indicativi di un adeguato controllo.

È inoltre richiesta una supplementazione con piridossina alla dose di 25-50 mg al giorno per contrastare il noto effetto antipiridossinico della penicillamina.

TRIENTINA

La trientina (2,2,2-tetramine) fu introdotta nel 1982 come terapia alternativa per i pazienti affetti da morbo di Wilson intolleranti alla penicillamina ed è stata approvata dal US FDA con questa indicazione. In Italia questo farmaco non è stato ancora inserito nel Prontuario Farmaceutico Nazionale.

In generale gli effetti collaterali dovuti alla penicillamina si risolvono quando a questa viene sostituita la trientina e non si ripresentano neppure durante trattamenti prolungati.

Come la penicillamina la trientina promuove l'escrezione di rame attraverso i reni ma se essa sia un chelante del rame più o meno debole della penicillamina è ancora controverso. Si ritiene inoltre che la trientina e la penicillamina possano mobilizzare pool differenti di rame dell'organismo.

La trientina può indurre alcuni degli effetti collaterali della penicillamina ma con una frequenza molto più bassa. Il dosaggio usuale è compreso tra i 750 e i 1500 mg/die suddivisi in 2-3 somministrazioni.

Per la terapia di mantenimento sono consigliati dosaggi compresi tra i 750 e i 1000 mg/die.

L'adeguatezza del trattamento, come nel caso della penicillamina, è monitorizzata tramite la valutazione dell'escrezione urinaria di rame nelle 24 ore che deve essere compresa tra i 200 e 500 µg al giorno in trattamento. Inoltre l'efficacia del trattamento può essere testimoniata dalla normalizzazione del rame libero.

ZINCO

Lo zinco interferisce con l'uptake del rame a livello del tratto gastroenterico e una volta legato il rame non viene assorbito ma escreto per via fecale tramite gli enterociti, persi per il normale turnover. Il trattamento con lo zinco induce un bilancio negativo del rame e quindi rimuove il rame immagazzinato.

Lo zinco ha pochissimi effetti collaterali, e il peggioramento neurologico non è raro. Sebbene lo zinco sia correntemente riservato per la terapia di mantenimento viene anche usato come terapia di prima scelta nei pazienti asintomatici o presintomatici. Sembra essere efficace quanto la penicillamina ma molto meglio tollerato.

LUIGI DEMELIA - ORAZIO SORBELLO, U.O.C. DI GASTROENTEROLOGIA, POLICLINICO UNIVERSITARIO CAGLIARI

MALATTIA DI WILSON

Il dosaggio è per gli adulti di 150 mg/die somministrati in 3 dosi separate e per i bambini con peso corporeo inferiore ai 50 Kg il dosaggio è di 75 mg/die suddivisi in tre somministrazioni.

I sali attualmente utilizzati (solfato, acetato e gluconato) non presentano differenze per quanto riguarda l'efficacia, ma l'acetato di zinco sembrerebbe essere il più tollerato.

L'efficacia del trattamento con zinco può anche essere testimoniata dalla normalizzazione dei livelli di rame libero.

DIETA

Due cibi in particolare hanno concentrazioni inusualmente elevate di rame e pertanto devono essere evitati: il fegato ed i crostacei. Devono essere evitati integratori vitaminici e minerali contenenti rame. Anche le acque potabili devono avere concentrazioni di rame sicure, quindi non superiori a 0.1 ppm.

APPROCCIO TERAPEUTICO

Le Linee Guida proposte nel 2003 dall'AASLD raccomandano:

- l'uso di agenti chelanti (penicillamina o trientina) come terapia di prima linea per i pazienti sintomatici, con eccezione dei pazienti ad interessamento neurologico dei quali la penicillamina è controindicata.
- l'uso di sali di zinco o agenti chelanti (penicillamina o trientina) come terapia di prima linea nei pazienti presintomatici.
- l'uso di sali di zinco come terapia di mantenimento dei pazienti già trattati con successo.

TERAPIA DI MANTENIMENTO

La terapia di mantenimento deve essere iniziata quando la tossicità acuta del rame è stata eliminata dalla terapia d'attacco; questo viene in genere valutato sulla base della cupruria che deve essere inferiore a valori di 150 µg/24 ore nei pazienti in trattamento con solo zinco e tra 200-500 µg/24 ore nei pazienti in terapia chelante. La terapia di mantenimento deve essere anche effettuata sin dall'inizio nei pazienti asintomatici e nei pazienti che presentano solo una elevazione delle transaminasi. I farmaci raccomandati sono rappresentati in prima istanza dallo zinco ed eventualmente, ove necessario dalla trientina o dalla penicillamina.

TERAPIA DEI PAZIENTI PRESINTOMATICI

I pazienti presintomatici sono coloro i quali vengono diagnosticati prima della comparsa dei sintomi clinici della malattia; spesso si tratta di parenti di soggetti malati che vengono diagnosticati in corso dello screening familiare. Questi pazienti devono essere a tutti gli effetti considerati come i pazienti sintomatici che hanno già ricevuto una terapia iniziale e devono quindi effettuare una terapia di mantenimento con zinco o trientina o penicillamina ab inizio.

TRAPIANTO ORTOTOPICO DI FEGATO

Il trapianto ortotopico di fegato è indicato per tutti i pazienti con morbo di Wilson che presentino segni e sintomi di epatopatia scompensata non responsiva alla terapia medica ed è l'unica opzione terapeutica per i pazienti con insufficienza epatocellulare fulminante.

Oltre a migliorare la sopravvivenza il trapianto di fegato corregge i difetti metabolici del morbo di Wilson.

La sopravvivenza ad un anno varia dal 79 all'87% ed i pazienti che sopravvivono a questo periodo mostrano una successiva sopravvivenza a lungo termine.

Per contro non esistono ancora indicazioni al trapianto di fegato di pazienti con severo interessamento neurologico: alcuni pazienti trapiantati per cirrosi epatica scompensata con sintomi neurologici e psichiatrici hanno mostrato miglioramento anche di questi sintomi dopo il trapianto.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Petrukhin K, Lutsenko S, Chernov I, Ross BM, Kaplan JH, Gilliam TC. Characterization of the Wilson's disease gene encoding a P-type copper transporting ATPase: genomic organization, alternative splicing and structure/function predictions. *Hum Mol Genet.* 1994 Sep;3(9):1647-56
- 2.- Loudianos G, Gitlin JD. Wilson's disease. *Semin Liver Dis* 2000;20(3):353-364
- 3.- Bull P.C., Thomas G.R., Rommens J.M., Forbes JR, Cox DW : The Wilson disease gene is a putative copper transporting P-type ATPase similar to the Menkes gene. *Nat Genet* 1993;5:327-337
- 4.- Saito T. Presenting symptoms and natural history of Wilson's disease. *Eur JPediatr.* 1987;146:261-265
- 5.- Giagheddu A, Demelia L, Puggioni G, Nurchi AM, Contu L, Pirari G, Deplano A, Rachele MG. Epidemiologic study of hepatolenticular degeneration (Wilson's disease) in Sardinia (1902-1983). *Acta Neurol Scand.* 1985 Jul;72(1):43-55
- 6.- Sukru E, Atillasoy E.O, Ozdemir S, Schilsky M, Varma R, Thung SN, Sternerlieb I, Guy SR, Sheiner PA, Schwartz ME, Miller CM. Orthotopic liver transplantation for Wilson's Disease. *Transplantation* 2001; 72: 1232-1236.
- 7.- Demirkiran M, Jankovic J, Lewis RA, Cox DW. Neurologic presentation of Wilson disease without Kaiser-Fleischer rings. *Neurology* 1996 Apr;46(4):1040-3
- 8.- Akil M, Brewer GJ. Psychiatric and behavioural abnormalities in Wilson's disease. *Adv Neurol.* 1995;65:171-8
- 9.- Sternlieb I.: Perspectives on Wilson's disease. *Hepatology* 1990; 12: 1234-9
- 10.- Faa G, Nurchi V, Demelia L: Uneven hepatic copper distribution in Wilson's disease. *J Hepatol.* 1995 Mar;22(3):303-8
- 11.-A.Murru, N. M. Curreli, L. Demelia. Diagnostic value of 24 hr urinary copper excretion after penicillamine challenge in the adult Wilson's disease patients. *Hepatology* 2004 volume 40, 4, 576A.
- 12.-Dettori P, Rachele MG, Demelia L, Pelaghi AE, Nurchi AM, Aromando P, Giagheddu M. Computerized cranial tomography in presymptomatic and hepatic form of Wilson's disease. *Eur Neurol.* 1984; 23(1): 56-63
- 13.-Giagheddu M, Tamburini G, Piga M, Tacconi P, Giagheddu A, Serra A, Siotto P, Satta L, Demelia L, Marrosu F. Comparison of MRI, EEG, EPs and ECD SPECT in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand.* 2001 Feb; 103(2): 71-81
- 14.-Brewer GJ, Askari FK: Wilson's disease: clinical management and therapy. *J Hepat* 2005; 42 513-521
- 15.- Walshe JM, Yealland M. Chelation treatment of neurological Wilson's disease. *QJ Med* 1993; 86: 197-204
- 16.- Scheinberg IH, Jaffe ME, Sternlieb I. The use of trientine in preventing the effects of interrupting penicillamine therapy in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 209-213
- 17.- Brewer GJ, Fink JK, Hedera P. Diagnosis and treatment of Wilson's disease. *Semin Neurol* 1999; 19: 261-270
- 18.- Brewer GJ, Hill GM, Prasad AS, Cossak ZT, Rabbani P. Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Ann Intern Med* 1983; 99: 314-319
- 19.- Roberts E.A., Schilsky M.L.A Practice Guideline on Wilson Disease(AASLD Practice Guidelines); *Hepatology*, June 2003: 1475-1492
- 20.- Schumacher G, Platz KP, Mueller AR, Neuhaus R, Steinmuller T, Bechstein WO et al. Liver transplantation: treatment of choice for hepatic and neurological manifestation of Wilson's disease. *Clin Transplant* 1997; 11: 217-224

LUIGI RAINIERO FASSATI, DIRETTORE SCIENTIFICO COPEV E DIRETTORE SCIENTIFICO LIVER-POOL ONLUS

NUOVE SPERANZE PER I MALATI DI EPATITE DA VIRUS C E' GIÀ IN COMMERCIO ANCHE IN ITALIA IL FARMACO IN GRADO DI DEBELLARE IL VIRUS C

L'infezione da virus dell'epatite C (HCV) ha una prevalenza in Italia stimata al 2-3% con un numero di portatori cronici intorno al milione. L'epatite cronica HCV ha una rilevanza clinica e socio-economica destinata ad aumentare nelle prossime decadi. Infatti, l'epatite cronica può evolvere in cirrosi (nel 20% circa dei portatori cronici) e possono verificarsi complicanze molto gravi e mortali (cancro del fegato, emorragie digestive, scompenso epatico).



1.000.000
In Italia circa 1.000.000 portatori cronici del virus C.

20%
L'epatite cronica C evolve in CIRROSI nel 20% dei malati.



CIRROSI

Complicanze

- CANCRO DEL FEGATO
- EMORRAGIE DIGESTIVE
- ASCITE
- SCOMPENSO EPATICO

E' dunque molto importante avere a disposizione trattamenti efficaci per trattare i malati in tutti i diversi stadi dell'infezione, dato che è ben dimostrato che l'eradicazione del virus è in grado di prevenire la progressione della malattia.



TERAPIE?

E' importante disporre di un farmaco adatto ad eradicare la progressione della malattia.

Dagli anni 2000 la terapia standard (Standard Of Care - SOC) è rappresentata dalla combinazione Interferone Peghilato (PegIFN) + Ribavirina (duplice terapia) con tassi di eradicazione del virus che nel genotipo più "difficile" (il genotipo 1, piuttosto frequente in Italia), è limitata a percentuali non superiori al 40-50%.




DAL 2000

PEG Interferone + Ribavirina

Nel genotipo 1: eradicazione ridotta 40%-50%

Durata del trattamento: 24/48 settimane

Dalla duplice si è passati alla triplice terapia che prevede l'impiego di farmaci inibitori della proteasi virale di prima generazione (Boceprevir o Telaprevir).



DAL 2011

PEG Interferone + Ribavirina + Boceprevir o Telaprevir

Nel genotipo 1: pochi miglioramenti

Seri effetti collaterali

Questi schemi terapeutici hanno un poco aumentato la probabilità di guarigione, ma il loro impiego è limitato ai pazienti con genotipo 1, è gravato da effetti collaterali importanti (ad es. anemia) e determina per il paziente un impatto negativo sulla qualità di vita per la necessità di assumere numerose pillole in diversi momenti della giornata per diversi mesi. Queste difficoltà giustificano il numero limitato di pazienti trattati sinora con triplice terapia. L'impatto di Boceprevir e Telaprevir, - peraltro introdotti in Italia nel 2011, con notevole ritardo rispetto agli altri paesi - è stato pertanto abbastanza modesto.



DAL 2015

SOFOSBUVIR (Sovaldi) compresse

Nel genotipo 1: **guarigione del 90% - 95%**

Buona tolleranza

Durata del trattamento: 12 settimane

CONGRESSO BOSTON NOVEMBRE 2014

LUIGI RAINIERO FASSATI, DIRETTORE SCIENTIFICO COPEV E DIRETTORE SCIENTIFICO LIVER-POOL ONLUS

NUOVE SPERANZE PER I MALATI DI EPATITE DA VIRUS C

E' GIÀ IN COMMERCIO ANCHE IN ITALIA IL FARMACO IN GRADO DI DEBELLARE IL VIRUS C

A breve saranno disponibili nel nostro Paese nuovi farmaci per il trattamento dell'epatite cronica HCV correlata, il primo dei quali sarà il Sofosbuvir (SOF), che appartiene alla classe degli analoghi nucleotidici inibitori della polimerasi virale NS5B. Gli studi registrativi hanno mostrato dei tassi di guarigione elevati anche nei pazienti con genotipo 1 (intorno al 90-95%) in diversi schemi terapeutici con e senza Peg-IFN, con buona tolleranza della terapia e durata inferiore agli attuali regimi terapeutici (si passa dalle 24 o 48 settimane alle 12 settimane).

Queste terapie sono però molto costose. Mentre in molti paesi europei e negli USA, il SOF (nome commerciale Sovaldi) è già in commercio, in Italia non è ancora di fatto disponibile nella pratica clinica quotidiana. Tuttavia, l'Agenzia Italiana del Farmaco e Gilead Sciences (Azienda che produce il farmaco) hanno raggiunto l'accordo per la rimborsabilità del farmaco ed è quindi verosimile possa essere regolarmente prescrivibile entro pochi mesi.




COSTI

Grave inconveniente
Accordo tra Gilead e Governo Italiano
39.000 Euro (?) per 12 Settimane di cura, da destinare nei prossimi decenni a 50.000 malati di Epatite C

Inizialmente il SOF sarà associato ancora a Peg-IFN e Ribavirina, ma sono già disponibili dati in letteratura sull'impiego di schemi terapeutici senza interferone ("interferon-free"), tanto che l'Associazione Italiana per lo Studio del fegato (AISF) ha recentemente pubblicato delle indicazioni (ad oggi solo potenziali) ad utilizzare schemi di terapia con farmaci antivirali (ad esempio, SOF + Simeprevir) nei pazienti che hanno controindicazioni ad IFN.

Rimane, a tutt'oggi, il quesito di chi potrà beneficiare di questi farmaci considerando le limitate risorse economiche disponibili; è del tutto probabile che verrà data la precedenza a quei pazienti affetti da malattia più severa e che, in assenza di trattamento, più probabilmente potrebbero andare incontro a progressione della malattia.



BENEFICIARI

Chi potrà beneficiare di questo nuovo farmaco visto che in Italia i portatori cronici di HCV sono un milione?

1. I malati a maggior rischio di progressione
2. I trapiantati con ricorrenza di epatite C
3. I candidati al trapianto con cirrosi HCV
4. I pazienti con epatite C Genotipo 1 che non hanno risposto alla duplice/triplice

L'ingresso dei nuovi agenti antivirali (la cui lista è destinata ad allungarsi nel giro di qualche anno, permettendo trattamenti senza interferone e ribavirina), segna un passo importante verso uno scenario futuro oggi solo ipotizzabile, ma teoricamente realizzabile, e cioè quello di eradicare l'infezione da HCV nei paesi occidentali, anche considerando che l'incidenza delle nuove infezioni è in progressiva riduzione grazie alla sicurezza del sangue e degli emoderivati, alle migliori condizioni igieniche in ambiente sanitario, e alla riduzione dell'uso di droghe per via endovenosa tra i tossicodipendenti.



NUOVI FARMACI

Allo studio nuovi farmaci in commercio tra 1-2 anni, ancora più potenti del Sofosbuvir, senza associazione con PEG e IFN

Possibilità di screening più esteso su un milione di portatori di HCV: meno della metà sa di avere l'infezione!

Reale possibilità di eradicazione completa del virus C

La disponibilità di trattamenti efficaci e ben tollerati potrà verosimilmente portare a diversi modelli di identificazione dei portatori, spostandosi dalla logica attuale che prevede il test ai soggetti con fattori di rischio ad uno screening più esteso. Un dato preoccupante è infatti che attualmente circa la metà dei portatori sia a conoscenza di avere l'infezione. Una migliore identificazione dei portatori prima della comparsa di segni e sintomi di malattia è alla base di trattamenti efficaci.

ERNESTO BODINI, GIORNALISTA SCIENTIFICO - MEMBRO GITR-GPS

ESITI CONFORTANTI NELL'INDICAZIONE AL TRAPIANTO PER ALCUNE PATOLOGIE RARE DEL FEGATO

A CAGLIARI LA V RIUNIONE MONOTEMATICA DELL'ASSOCIAZIONE EPATOLOGI SARDI

Tra i molti argomenti in programma dell'AES (riunita a Cagliari dal 29 al 30 novembre 2013) di altrettanto interesse è stato quello dedicato al Trapianto di fegato per tumori rari, trattato dalla dottoressa Sherrie Bhoori, epato-oncologa all'Istituto Tumori di Milano. Un tema di "nicchia" che ben si inserisce nel costante impegno per l'allocazione del fegato in trapianto per cirrosi e trapianto per epatocarcinoma (HCC), sottolineando l'importanza del modello Meld nei pazienti con cirrosi, particolare sistema a punteggio per valutare la gravità dei pazienti e la conseguente priorità in lista, ma la non idoneità dello stesso nell'allocazione del fegato per trapianto nella malattia oncologica. All'interno dell'ampio spettro delle eccezioni e al Meld si pongono alcune indicazioni tumorali, per le quali il trapianto dà risultati di sopravvivenza a 5 anni, paragonabile al trapianto per cirrosi e al trapianto per HCC, ma per le quali in realtà non sono ancora criteri per poter allocare gli organi, senza quindi togliere la risorsa a pazienti con malattia cirrotica o tumorale primitiva epatica per cui i criteri invece sono ben noti e riconosciuti da tutta la comunità trapiantologica. «E a chi, quando e come darlo hanno cercato di dare una risposta univoca la comunità trapiantologica nella sua duplice anima epatologica e chirurgica (la cui classificazione avviene a seconda della sede e dell'estensione, ndr), ad esempio - ha spiegato Bhoori -, è la seconda causa epatica di tumore primitivo epatico, e rappresenta globalmente il 23% dei tumori del tratto gastroenterico. Questo tumore, la cui incidenza sembra essere aumentata nelle epatopatie HCV correlate, si divide sulla base della localizzazione anatomica in tumori intraepatici, dell'ilo e della via biliare extraepatica; e quando si parla di trapianto sono da considerare i tumori dell'ilo anche detti tumori klatskin. Relativamente al trapianto per colangiocarcinoma, a questo è limitato alle forme ilari iniziali, per le quali la letteratura riporta casi multicentrici e di buona evidenza. I risultati di trapianto per colangiocarcinoma hanno cominciato ad essere considerati in seguito alla adozione di protocolli intensivi di terapia neoadiuvante, ossia di schemi di terapia combinata pretrapianto in grado di controllare la malattia e migliorare i risultati». Alla Mayo Clinic è nato il concetto di adottare la radioterapia pre-trapianto con una dose di 50 Gray (unità di misura della dose di radiazione assorbita, n.d.r.), e all'Università del Nebraska è nato il principio della brachiterapia che, unitamente alla chemioterapia radiosensibilizzante, ha portato ad ottimizzare un protocollo neoadiuvante combinato con indicazione al trapianto, ottenendo così delle sopravvivenze a 5 anni superiori al 50%, quindi pari alle altre indicazioni di trapianto. «Ma è difficile dire - ha precisato la relatrice - quali siano in realtà i principi che portano a scegliere un paziente con colangiocarcinoma rispetto ad altri pazienti affetti da HCC o da malattia cirrotica. Tutto questo deve essere fatto sulla base della sopravvivenza stimata e sulla base del rischio drop-out in lista di attesa (ovvero il rischio che il paziente, in attesa di trapianto, progredisca al punto tale da non poter essere più trapiantato). Il trapianto di fegato non è comunque indicato nel colangiocarcinoma intraepatico e nel colangiocarcinoma distale, e a questo riguardo, esistono iniziali esperienze che orientano al trapianto per forme di tumore iniziale intraepatico, sempre in pazienti estremamente selezionati il cui rischio viene stratificato sulla base di uno score che prende in considerazione i fattori di aggressività istologici alla biopsia epatica al momento della stadiazione». Ad ogni fattore istologico viene dato un punteggio il quale permette di valutare il paziente a basso, intermedio e ad alto rischio: i pazienti a basso rischio e a rischio intermedio vengono proposti per il trapianto, in quanto possono avere dei risultati superiori al 50% a 5 anni di sopravvivenza (non indicazione al trapianto tout court ma una indicazione ancora in corso di sperimentazione). Parlando degli emangioendoteliomi, tumori molto variabili nella loro malignità (dai semplici emangiomi agli emangiosarcomi), la cui indicazione al trapianto più importante è quella per l'emangioendotelioma, la dottoressa Bhoori ha spiegato che esistono delle colorazioni immunoistochimiche che aiutano a diagnosticare questi tumori endoteliali, peraltro molto rari. Normalmente colpiscono in modo sostanziale il fegato e quasi sempre sono multifocali. Le prime valutazioni al trapianto sono state fatte nel 1980, e le casistiche raccolte, singolarmente considerate, sono modeste in quanto non comprendono mai più di 16 pazienti, ma danno una sopravvivenza più che soddisfacente: il 100% a 1 anno e il 50-70% a 5 anni. «Se esiste un coinvolgimento linfonodale - ha spiegato - questo non influisce sulla sopravvivenza, e se esiste una malattia extraepatica (e questo è presente nel 40% dei pazienti), questa può essere bonificata e il trapianto avrà comunque successo; mentre esiste un impatto negativo sulla sopravvivenza in caso di coinvolgimento micro o macrovascolare.

L'emangiosarcoma non ha indicazione al trapianto considerata la sua estrema aggressività; precedenti esperienze pubblicate hanno confermato l'assoluta non indicazione a trapianto per queste forme di tumori endoteliali a scarsa prognosi».

La relatrice ha poi parlato dei tumori fibrolamellari. Questo tumore veniva una volta considerato come una variante dell'HCC; oggi, invece, si sa che è una malattia a se stante che insorge normalmente su un fegato non cirrotico in grado di sopportare anche una resezione epatica estesa che rappresenta quindi il trattamento di prima scelta, e solo nel caso di in cui l'approccio non sia possibile, la resezione deve essere considerato il trapianto. A questo riguardo esiste una letteratura (anche se non copiosa) che dava una sopravvivenza che è andata dal 30 al 57% a 5 anni, giustificando anche per questi pazienti l'opzione trapiantologica. La relatrice si è inoltre soffermata sull'adenoma precisando che, pur non essendo una malattia tumorale, porta con se due grandi rischi, soprattutto se si tratta di di grossi adenomi: il sanguinamento e le degenerazione maligna, soprattutto. Se l'adenoma è singolo l'indicazione è chirurgica ed eventualmente anche trapiantologica qualora l'adenoma stesso non sia resecabile. Se gli adenomi sono plurimi bisognerà considerare se si tratta di una forma massiva o multifocale, e comunque la valutazione al trapianto deve essere fatta nel paziente soprattutto se giovane, con malattia non resecabile a rischio di complicanza severa (rottura, sanguinamento, degenerazione maligna) o con malattia sintomatica, ovvero che mina la sua qualità di vita. «La posizione della Comunità trapiantologica italiana, epatologica e chirurgica - ha concluso la dottoressa Bhoori - si è riunita nel maggio scorso a Palermo per l'elaborazione della Consensus sui comportamenti da tenere per capire come allocare i fegati a questi pazienti senza penalizzare altre indicazioni "principe". Rimaniamo in attesa della pubblicazione degli atti su questo argomento che sta raccogliendo molto interesse e su cui si è anche concentrata una delle più autorevoli Società epatologiche del mondo - AASLD American Association Study of the Liver Disease, nel suo ultimo meeting a Washington lo scorso novembre, raccogliendo quasi 10 mila partecipanti».

DIREZIONE

MARINO COLLACCIANI
Direttore Responsabile

LUIGI RAINIERO FASSATI
Direttore del Comitato Tecnico Scientifico

SALVATORE RICCA ROSELLINI
Presidente Federazione Liverpool

SALVATORE CAMIOLO
Vice-Presidente Federazione Liverpool

GIAMPIERO MACCIONI
Segretario Federazione Liverpool

COMITATO TECNICO SCIENTIFICO

LUIGI RAINIERO FASSATI
Direttore scientifico

FRANCESCO LUIGI BANDIERA
STEFANO BELLENTANI
MATTEO CESCONE
FERDINANDO D'AMICO
LUIGI DEMELIA
GIACOMO GERMANI
MAURO SAPIENZA
LORENZO SURACE
PIERLUIGI TONIUTTO

REDAZIONE

GIAMPIERO CHERCHI
Coordinamento editoriale

SEDE

SEDE LEGALE
AFMF onlus, via C. Forlanini, 34
47121 Forlì (FC)

SEDE OPERATIVA
Associazione Sarda Trapianti
"Alessandro Ricchi"
via Cattaneo, 36
09016 Iglesias (CI)

CONTATTI

GIAMPIERO MACCIONI
Associazione Sarda Trapianti
"Alessandro Ricchi"
via Cattaneo, 36
09016 Iglesias (CI)

TEL E FAX 0781 30067
CELL. 347 6106054

SEGRETARIO@FEDERAZIONE-LIVER-POOL.ORG



STORIA E ATTIVITÀ

Fondata a Roma nel marzo 2003 la Liver-Pool fu guidata dal prof. Fabrizio Soccorsi con vice-presidente l'avv. Antonino De Simone e segretario Giampiero Maccioni.

L'assemblea di Catania del gennaio 2006 portò all'elezione dell'avv. De Simone come presidente con il dott. Salvatore Ricca Rosellini vice-presidente e Giovanni Santoro fu eletto segretario.

L'assemblea di Bologna del 16 febbraio 2007, per la scomparsa dell'avv. De Simone, ha nominato presidente il Dott. Ricca Rosellini e vice-presidente Lillo Di Puma. Giovanni Santoro ha mantenuto l'incarico di segretario.

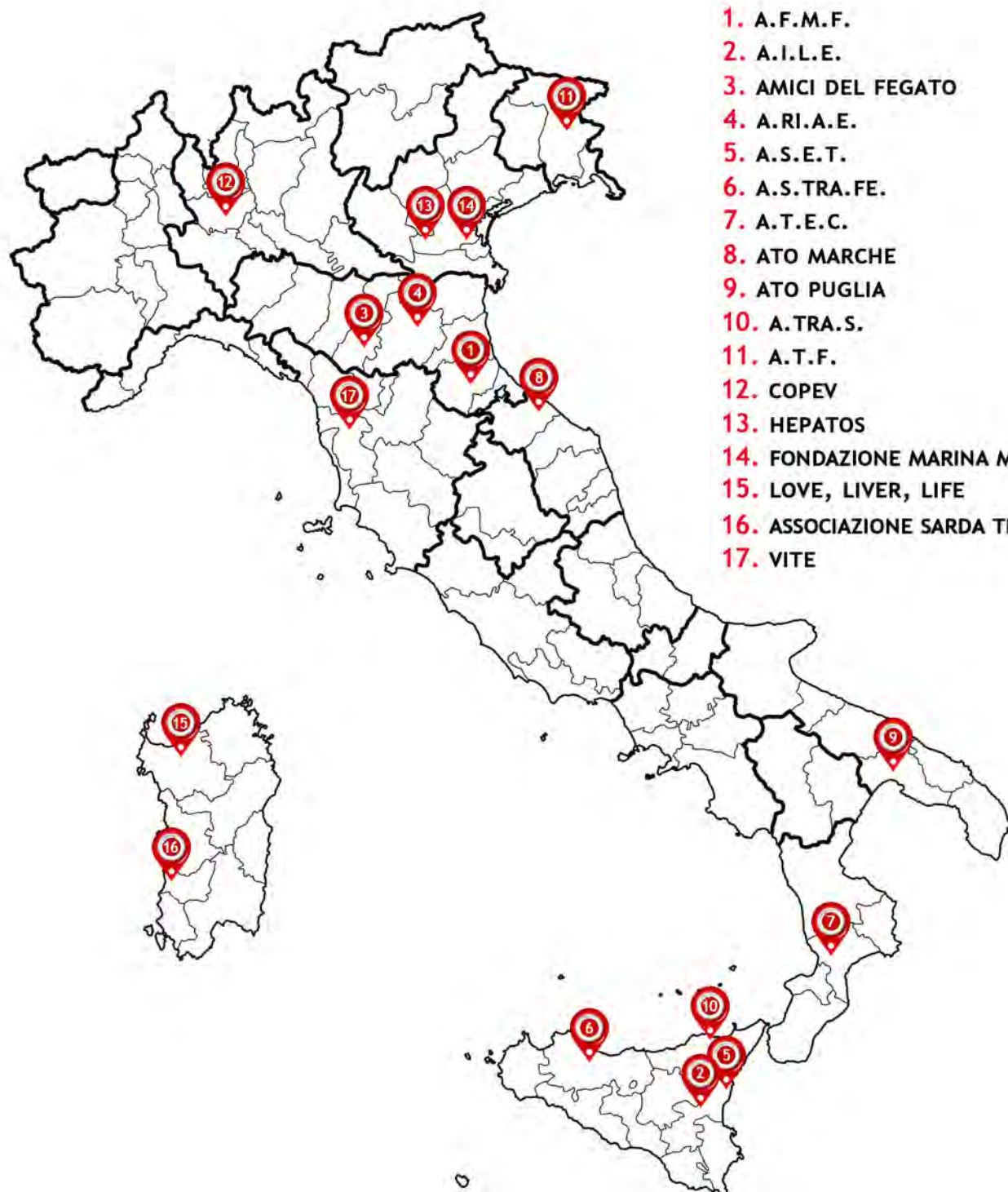
L'assemblea di Forlì del 20 marzo 2009 conferma presidente Salvatore Ricca Rosellini. Vice-presidente Lillo Di Puma, Giovanni Santoro è stato confermato Giovanni Santoro. Entra nel direttivo Salvatore Camiolo, tesoriere. Il consiglio è anche composto da Anna Maria Carpen, Giampiero Maccioni e Giuseppe Consoli. Antonio Motolese è il revisore dei conti. Giuseppe Petralia è l'addetto stampa.

L'assemblea del 23 giugno 2012, a Milano, conferma Salvatore Ricca Rosellini presidente. Salvatore Camiolo è nominato vicepresidente esecutivo e tesoriere, Giampiero Maccioni segretario. Del consiglio direttivo fanno parte Anna Maria Carpen, Lillo Di Puma, Giancarlo Marzia e Giuseppe Petralia.

La Federazione Liver-Pool si impegnò già nel 2003 e poi nel 2004-2005 in numerose iniziative nell'ambito delle Campagne nazionali "Dai valore alla vita". Liver-Pool, più di recente, si è impegnata, a fianco del Ministero della Salute e del Centro Nazionale Trapianti, nella campagna per gli anni 2005 e 2006 "DONA GLI ORGANI NON FERMARE LA VITA" promossa dal Ministero e realizzata in collaborazione con le Associazioni di volontariato: AIDO, ACTI, AITF, ANED, ASS.I.R.T., Associazione Marta Russo, FORUM, LIVER POOL. Sono stati realizzati tre opuscoli informativi che sono stati distribuiti in decine di migliaia di copie. Sono state, infatti, stampate 300 mila copie del 1° opuscolo lanciato a Trieste, dal 6 al 9 ottobre, in occasione della regata LA BARCOLANA a cura delle associazioni ACTI, ANED e LIVER POOL, in Puglia e Marche attraverso il progetto "Dona gli Organi non Fermare la Vita". Mentre alle Associazioni coinvolte nella Campagna Nazionale e alle stesse Associazioni Federate Liver-Pool (impegnate nella distribuzione) sono stati inviati i quantitativi necessari per le regioni di appartenenza in occasione della 9ª Giornata Nazionale. È stata ultimata la stampa e la spedizione a tutte le Associazioni federate e nazionali, al Ministero della Salute e al CNT, di 500 mila copie del 2° e del 3° opuscolo. In occasione della decima giornata la Federazione ha organizzato una miriade di iniziative nella gran parte delle piazze d'Italia.

ASSOCIAZIONI FEDERATE

AFMF, Emilia-Romagna
AILE, Sicilia
Amici del fegato, Emilia-Romagna
ASET, Sicilia
ASTRAFE, Sicilia
ATEC, Calabria
ATO-Marche
ATO-Puglia
ATRAS, Sicilia
CO-PEV, Lombardia
Delegazione trapiantati fegato, Friuli Venezia Giulia
Fondazione HEPATOS, Veneto
Fondazione ONLUS Marina Minnaja, Veneto
Love for Liver for Live, Sardegna
Vita Nuova, "Alessandro Ricchi" Sardegna
VITE, Toscana



1. A.F.M.F.
2. A.I.L.E.
3. AMICI DEL FEGATO
4. A.RI.A.E.
5. A.S.E.T.
6. A.S.TRA.FE.
7. A.T.E.C.
8. ATO MARCHE
9. ATO PUGLIA
10. A.TRA.S.
11. A.T.F.
12. COPEV
13. HEPATOS
14. FONDAZIONE MARINA MINNAJA
15. LOVE, LIVER, LIFE
16. ASSOCIAZIONE SARDA TRAPIANTI
17. VITE

*Buon Natale
e felice 2015*