

## Il futuro dell'epatologo: dopo l'epatite C il diluvio?

Mario Rizzetto  
Prof. Onorario di Gastroenterologia  
Università di Torino

L'epatite virale ha connotato per decenni l'identità dell'epatologo ed ha rappresentato il suo più frequente impegno professionale e di ricerca.

L'avvento di efficaci terapie eradicanti il virus dell'epatite C (HCV) è stato inevitabilmente seguito dal declino della malattia sul territorio nazionale, e di conseguenza da una diminuzione dell'utenza "virale" che si rivolge all'epatologo.

In un campione di 1.163 pazienti affluenti fra il 1988 e il 2014 all'ambulatorio di epatologia della Cattedra di Gastroenterologia di Torino, numericamente il più importante del Piemonte, la prevalenza dell'epatite cronica C era già diminuita dal 41% nel periodo 1998-2000 al 31% nel periodo 2012-2014 (1).

Considerata la generale disponibilità delle ultime terapie, è logico pensare che la richiesta declinerà ulteriormente, fatta salva la temporanea impennata per l'accesso ai nuovi antivirali; al 19 febbraio 2018, il Registro AIFA riporta che 119.031 pazienti con epatite cronica C, circa un terzo di quelli previsti sul territorio nazionale, sono stati avviati alla terapia, per cui è plausibile che nel giro di cinque anni la malattia diverrà un peso sanitario contenuto.

Sorge il quesito: quale sarà l'impatto sull'epatologo del subitaneo successo nell'abbattimento dell'epatite da HCV?

Quanto segue è la mia personale opinione, basata sull'esperienza di 45 anni d'attività in campo epatologico; con la riserva di un possibile pregiudizio dovuta al fatto che il mio principale interesse di ricerca è stato l'epatite virale...

In Wikipedia l'epatologia è la branca della [medicina](#) che si interessa delle patologie di [fegato](#), [cistifellea](#) e [vie biliari](#) e l'epatologo è lo specialista che se ne occupa; si tratta, dice Wikipedia, di un gastroenterologo ma anche di un internista...

L'epatologia è definita in Wikipedia a tutto campo ma l'epatologo è nella realtà percepito in modo più specifico e limitato.

Bisogna rifarsi alla storia dell'epatologia e a come nasce l'epatologo moderno.

Negli anni '50 l'epatologia era un breve capitolo della medicina interna. Le malattie del fegato erano essenzialmente le epatiti acute, cioè gli itteri, e la cirrosi. Apparivano come due entità distinte, non era noto che potesse esservi un filo comune che conduceva gli uni all'altra.

Nel trattato di Patologia Medica di Pasteur Vallery Radot, Jean Hamburger, Francois Lhermitte del 1963 (*Pathologie Médicale*, Cinquième édition, Ed. Flammarion), un testo di riferimento per i medici d'allora, su 8 capitoli dedicati all'epatologia il più cospicuo era dedicato agli itteri (46 pagine); a quello sulla cirrosi venivano dedicate 26 pagine, una serie di capitoli minori trattavano i tumori, le epatiti sifilitiche, le amebiasi, le parassitosi. Una sola pagina era dedicata all'evoluzione dell'epatite acuta verso la cirrosi (*Hepatite icterigene évoluant vers la cirrhose*, definita *cirrhose meta-icterique*); l'evoluzione in cirrosi, quando aveva luogo, era spiegata con una necrosi epatica massiva conseguente all'ittero.

Nel 1955 i clinici napoletani **De Ritis, Coltorti e Giusti** identificano nell'aumento delle transaminasi plasmatiche l'alterazione biochimica caratteristica del danno epatocellulare (2). L'introduzione dell'esame nella routine fornisce uno strumento di laboratorio affidabile riguardo lo stato di sofferenza epatica; con sorpresa, il test risulta positivo in molti soggetti apparentemente sani. Nel 1959 il **Prof. Giorgio Menghini** mette a punto a Perugia un ago per biopsia epatica tanto ingegnoso quanto semplice, che permette con minimo incomodo e poco rischio il prelievo di un minuto cilindro di fegato rappresentativo della morfologia dell'intero parenchima epatico (3).

Il gioco è fatto. L'esame istologico rivela che molti soggetti apparentemente sani ma con le transaminasi alterate, presentano un'inflammazione cronica, nasce il concetto di epatite cronica, cioè l'anello di congiunzione mancante fra l'ittero e la cirrosi.

L'attenzione iniziale è puntata sull'unico strumento diagnostico allora disponibile, la morfologia epatica. Tale approccio si concretizza nel 1968 in una classificazione di patologi internazionali che identifica due entità istologiche distinte, l'**epatite cronica persistente** e l'**epatite cronica attiva**, la prima caratterizzata da flogosi solo portale, la seconda da flogosi non solo portale ma soprattutto periportale (4).

All'epoca nulla era noto dell'eziologia, e questa classificazione, che definiva gradi diversi di impegno istologico, ha assunto progressivamente un arbitrario significato clinico, finendo erroneamente per connotare nell'epatite cronica persistente una malattia benigna non evolutiva e nell'epatite cronica attiva una malattia ad evoluzione verso la cirrosi. I primi epatologi sono stati dunque gli anatomo-patologi.

Si comincia nondimeno ad intravedere un meccanismo patogenetico. La descrizione nel 1956 di **Mackay** dell'epatite lupoide sul reperto dell'autoanticorpo antinucleo (5) apre la strada al concetto di epatite autoimmune, consolidato in pochi anni col riconoscimento di più tipi di epatiti autoimmuni in base all'associazione con altre reattività, come l'anticorpo antimuscolo liscio, antimitocondrio, antimicrosomi epatici-renali.

L'epatite autoimmune spiega solo una piccola fetta di epatopatie ma fornisce un'iniziale caratterizzazione all'epatologo e la disciplina ne acquista vigore; nel 1966 viene fondata l'Associazione Europea per lo Studio del fegato (EASL), nel 1970 viene fondata la sua gemmazione Italiana, l'Associazione Italiana per lo Studio del fegato (AISF).

Su uno scenario ormai recettivo, la scoperta del virus dell'epatite B è trascinate. La disponibilità di test diagnostici per la malattia all'inizio degli anni '70 rivoluziona l'epatologia attirando l'interesse sull'epatite cronica virale come il momento più importante dello sviluppo della disciplina. Di fatto, il suo avvento fornisce all'epatologo una precisa identità professionale. Emerge il prototipo moderno, cioè il professionista che si occupa delle malattie croniche di fegato; inevitabil-

mente, l'interesse maggiore è l'infezione da virus B che si rivela altamente endemica sul suolo nazionale, coinvolgendo oltre il 2% della popolazione.

Con la successiva scoperta del virus dell'epatite C, negli anni '90 lo scenario diventa ancor più clamoroso. La complessità diagnostica e la necessità di terapie personalizzate con l'interferone consolidano ulteriormente l'identità dell'epatologo come colui che sa districarsi e gestire con proprietà il complesso mondo dell'epatite cronica virale.

Beninteso, l'epatologo non si interessa solo dell'epatopatie croniche virali ma in quest'ambito è l'unico protagonista. Nelle epatiti acute ha un *alter ego* negli infettivologi, nella maggior parte delle malattie biliari il ruolo importante è quello del chirurgo, nella gestione delle cirrosi è costretto ad inviare i pazienti che si scompensano nei reparti di medicina interna e delegarne la cura agli internisti, perché sul territorio esistono poche strutture specialistiche dedicate per gli epatopatici.

È superfluo ricordare l'incredibile successo che ha premiato l'epatologia negli ultimi anni. L'epatite B e l'epatite C, le cause maggiori di mortalità epatica e trapianto di fegato in Italia, ottengono la remissione clinica nel 95% dei casi (epatite B) e la guarigione completa nella quasi totalità (epatite C).

Al contenimento dell'epatite virale con la terapia si sovrappone la marcata diminuzione dell'endemia dell'infezione da HBV indotta dalla vaccinazione universale contro il virus ed il prevedibile consistente calo nel prossimo decennio dell'infezione da HCV, il cui picco attuale di prevalenza si iscrive per il 50% dopo i 70 anni.

Con il ridimensionamento della voce "epatite virale", è intuitivo che vi sia una riduzione ulteriore nell'attività "ad hoc" dell'epatologo. Il calo, tuttavia, si prospetta ancor più accelerato rispetto al declino progressivo nei decenni precedenti.

I protocolli delle terapie attuali per l'epatite cronica C sono uniformi, la cura è semplice, viene assunta in pillole, dura non più di 8 – al massimo 12 – settimane, non dà effetti collaterali significativi, eradica definitivamente l'HCV. Queste considerazioni stanno cambiando l'atteggiamento diagnostico ed il monitoraggio della malattia.

Vari rituali stanno scomparendo. Sofisticati sistemi di staging non servono di fronte all'universalità clinica dell'indicazione terapeutica. Hanno perso di interesse i fattori predittivi. La disponibilità di terapie pangenotipiche e l'ottima risposta indipendentemente dalla genetica dell'IL28B, dalla sindrome metabolica, dall'obesità rendono inutili le precauzioni preliminari. Esami semplici come l'APRI e l'elastografia epatica sono sufficienti a confermare la cirrosi, sempre che ne rimanga necessario l'accertamento per calibrare la terapia; i prossimi protocolli terapeutici prospettano standard comuni validi per ogni tipologia clinica, compresa le cirrosi scompensate. Si ridimensiona e di fatto virtualmente si annulla lo spauracchio delle resistenze virali. L'aggravio delle interazioni farmacologiche è minimo con i farmaci di ultima generazione. Diventano superflui i tradizionali e talora ossessivi controlli virologici durante la terapia dell'epatite C, visto che la malattia guarisce quasi sempre.

È logico che la semplificazione dell'approccio medico ridurrà ulteriormente la richiesta dell'epatologo e porterà ad un più responsabile coinvolgimento dell'assistenza primaria e dei medici di medicina generale.

Col declino dell'epatite virale, quale sarà il ruolo e impegno futuro dell'epatologo?

Nella sua carta d'identità rimangono le problematiche residue alla terapia dell'epatite virale, le malattie biliari "mediche", come la colangite biliare primitiva (ex cirrosi biliare primitiva) e la colangite sclerosante primitiva, le malattie da accumulo come l'emocromatosi e il morbo di Wilson; sono tuttavia nicchie con numero esiguo di pazienti. Rimane, suo malgrado, l'epatopatia alcolica; la soluzione è semplice: "non bere". Per raggiungerla è prioritario un impegno sociale ed educativo che non è di competenza dell'epatologo o comunque non solo dell'epatologo.

L'alternativa è la marea montante delle steatosi epatiche non alcoliche. Nell'ambulatorio di epatologia della Gastroenterologia Universitaria di Torino la richiesta di consulenza per la NASH è aumentata dal 31% del 1998-2000 al 41% del 2012-2014; tuttavia la gestione è ancora primordiale – non bere alcolici, perdere peso, fare esercizio fisico –, dettata dal buon senso, non da una consumata esperienza epatologica.

Seppure è indubbio che la steatosi epatica, in tutte le sue forme cliniche, diverrà la nuova frontiera dell'epatologia, i suoi meccanismi patogenetici sono alla base di un novero importante di patologie dismetaboliche e cardiovascolari; pertanto la materia non è più di competenza solo dell'epatologo e non ne qualifica più da sola l'identità, interessa e riguarda più discipline accomunate dal denominatore patogenetico della sindrome metabolica. Vi sarà competizione; verosimilmente i competitori più agguerriti saranno gli internisti, che per definizione sono onnicompetenti, o presunti tali, nei vari aspetti clinici della sindrome metabolica, quindi in teoria i più attrezzati culturalmente ad affrontare anche il problema della steatosi epatica.

La necessaria condivisione cambierà verosimilmente la funzione dell'epatologo; non sarà più una figura indipendente ma parte e consulente di un "team" di figure professionali di vario indirizzo clinico, che collaborano per risolvere insieme una patologia di molteplice espressione clinica e d'origine multifattoriale.

Non più attratto dalla saga dell'epatite virale, è probabile e certamente auspicabile che l'epatologo recuperi il suo futuro nello zoccolo duro della cura della cirrosi, delle sue complicazioni e dell'epatocarcinoma; questo impegno primordiale è stato trascurato da molti epatologi d'ultima generazione che hanno preferito la più tranquilla gestione dell'epatiti croniche a tavolino, al duro impegno al letto del malato.

Quando sono state fondate l'EASL e l'ASIF si vagheggiava la Liver Unit, sull'esempio di quella istituita allora a Londra dal Dr. Roger Williams; il concetto era un'entità specialistica indipendente diretta da un epatologo, dotata di tutte le capacità necessaria a curare autonomamente ogni problematica epatica, in particolare la malattia avanzata; basti pensare che i primi tentativi di trapianto epatico in Europa all'inizio degli anni '70 portano la firma della Liver Unit londinese con il chirurgo Roy Calne.

Nell'evoluzione successiva della disciplina è accaduto il contrario. Invece di incrementare il suo bagaglio strumentale, l'epatologo ha perso via via le competenze tecnologiche necessarie alla gestione dell'epatopatico complicato, devolute agli endoscopisti, ai radiologi, alla medicina intensiva, secondo la logica economica di ridurre i costi concentrando la tecnologia nelle mani di pochi operatori polivalenti e raggruppare i letti a valenza medica in versatili strutture di Medicina generale. L'epatologo non mantiene più nessuna tecnologia diagnostica, l'ultima rimastagli – la biopsia epatica – è stata soppiantata dall'elastografia epatica e, pur rappresentando le malattie epatobiliari e del pancreas la seconda causa di ricovero in Italia, meno del 10% ha accesso a ricovero in ambiente specialistico gastroenterologico.

Come recuperare il ruolo dell'epatologo? È utopistico pensare a strutture complesse tipo le Liver Unit ed è sempre meno probabile la creazione di unità autonome dedicate, viste le restrizioni ed i tagli dei fondi per la gastroenterologia divenuti la regola nella Sanità pubblica. L'iniziativa più congrua appare quella da anni proposta dalla [Federazione Italiana delle Società delle Malattie dell'Apparato Digerente \(FISMAD\)](#), di inserire nell'organico di ogni ospedale un epatologo al posto di una figura internistica, in funzione di consulente per la diagnostica e di co-protagonista nella gestione delle malattie di fegato nosocomiali. Tornando all'HCV, il bisogno dell'epatologo si accen- tuerà transitoriamente nel futuro a breve-medio termine; infatti, malgrado il controllo della diffu- sione dell'infezione, le cirrosi e gli epatocarcinomi causati dal virus aumenteranno ancora per vari anni prima che si esauriscano le coorti storiche degli infetti.

In conclusione, l'epatologia rimarrà viva e vitale, ma verosimilmente cambierà il suo paradigma: anziché con un ruolo indipendente, l'epatologo sarà il consulente di riferimento per le malattie epatiche in team multidisciplinari, ed il partecipante dedicato insieme con gli internisti e gli altri specialisti nella gestione ospedaliera dell'epatopatia avanzata.

## Bibliografia

1. Saracco GM, et al. Etiology of chronic liver diseases in the Northwest of Italy, 1998 through 2014. *World J Gastroenterol* 2016; 22:8187-93
2. De Ritis F, Coltorti M, Giusti G. An enzymic test for the diagnosis of viral hepatitis; the trans- aminase serum activities. *Clin Chim Acta* 1957; 2:70
3. Menghini G, One second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology* 1958; 35:190
4. De Groote J, et al. A classification of chronic hepatitis. *Lancet* 1968; 2:626
5. Mackay IR et al. Lupoid Hepatitis. *Lancet* 1956; 11:1323