

# EPATOPATIE...

## NON DI SOLO ALCOL

La cultura medica attuale enfatizza, giustamente, i rischi di epatotossicità derivanti dall'uso di alcol. Ma recenti studi suggeriscono un ruolo determinante anche del fumo di sigaretta nel perpetuare il danno istologico e favorire lo sviluppo di epatocarcinoma nei portatori cronici di virus epatitici.

Elena Rosella, Biagio Tinghino

**È** noto da tempo che l'abuso alcolico peggiora l'evoluzione delle epatiti croniche virali, meno conosciuto viceversa è il fatto che anche il fumo di sigaretta gioca un ruolo nel peggioramento delle epatopatie ad eziologia virale. La possibile epatotossicità del fumo di sigarette è stata recentemente suggerita da studi epidemiologici e sperimentali che hanno indagato anche nella direzione dei presupposti genetici del danno istopatologico. Nello studio di Wang CS del National Yang-Ming University, Institute of Public Health Taiwan (1) sono stati presi in considerazione 6095 abitanti di età uguale o superiore ai 35 anni in una comunità iperendemica per infezione da virus epatite B o virus epatite C. Questo studio concludeva che il consumo alcolico e il fumo di sigaretta erano cause indipendentemente associate con elevati livelli di ALT nei soggetti HCV positivi ma non nei soggetti HbsAg positivi. Infatti l'aumento delle transaminasi era sette volte più frequente nei soggetti HCV-positivi che fumavano venti o più sigarette al giorno che nei soggetti non fumatori (95% CI, 2.7-18.8).

Le osservazioni compiute su un gruppo di 310 pazienti ( di cui il 57% fumava) da Pessione e collaboratori, soggetti HCV-positivi afferenti all' Hospital Beaujon di Clinhy in Francia, hanno dimostrato all'analisi multivariata una correlazione tra fumo e sviluppo degli indici di fibrosi e attività istologica. Gli autori concludono affermando che il fumo di sigaretta incrementa la severità delle lesioni epati-



J.P. Hasenclever (1812 - 1878) AlteNationalgalerie, Berlin

che in pazienti affetti da epatite cronica HCV-correlata (2).

Le stesse conclusioni vengono riportate da Borini, in una ricerca effettuata su 189 soggetti alcolisti ricoverati presso la Clinica Medica della Facoltà di Medicina di Marilia (San Paolo) per il trattamento dell'alcoldipendenza. Di questi, 18 alcolisti non fumatori venivano comparati a 36 alcolisti fumatori. I parametri indagati erano i livelli di ALT, il rapporto AST/ALT e i valori di fosfatasi alcalina. Anche in questo caso emergeva una più pronunciata aggressione epatica nei soggetti fumatori (3).

Da non trascurare sono le evidenze che riguardano le correlazioni tra fumo ed insorgenza di epatocarcinoma. È noto che una infezione persistente da virus B (HBV) induce necro-infiammazione oltre a fenomeni rigenerativi e proliferativi nel tessuto epatico. Gli eventi proliferativi

**Elena Rosella**  
Specialista in Malattie Infettive, ASL Provincia di Milano 3

**Biagio Tinghino**  
Specialista in Gastroenterologia,  
Centro Antifumo di Monza ([btinghi@tin.it](mailto:btinghi@tin.it))



rendono più suscettibile i portatori cronici di HBV agli agenti cancerogeni ambientali. Le amine aromatiche contenute nel fumo di sigaretta sono dei carcinogeni epatici potenziali. La trasformazione metabolica e la detossificazione da questi composti è affidata al sistema NAT (N-acetyltransferasi), di cui esistono fondamentalmente due genotipi (NAT1 e NAT2). In una recente ricerca di Yu MW si è voluto confermare il ruolo cancerogeno delle amine aromatiche nei fumatori, in relazione all'insorgenza di HCC (hepatocellular carcinoma). Per fare ciò sono stati identificati i genotipi NAT1 e NAT2 attraverso il metodo della polymerase chain reaction-restriction applicato al DNA dei leucociti periferici, prelevati da 151 casi di HCC e 211 controlli. Tutti i soggetti, oltre ad essere maschi, erano portatori dell'antigene di superficie dell'HBV. È stata trovata una associazione per i portatori del polimorfismo genetico NAT2 rispetto all'incidenza di HCC con un OR di 2,67 (IC 95%) e un intervallo di significatività di  $p=0.06$ . Viceversa, non è stata trovata una associazione evidente tra fumo, insorgenza di HCC e portatori degli alleli NAT1.

In effetti, sempre nella popolazione cinese, dove la mortalità da tumore del Fegato o cirrosi epatica è elevata a causa della diffusione dell'epatite B, i fumatori hanno un tasso di rischio standardizzato di mortalità per tumore epatico di 1,36

rispetto ai non fumatori; con un rischio assoluto di morte per tumore epatico prima dei 70 anni nel 3% dei non fumatori e nel 4% dei fumatori nel sesso maschile. Nelle donne il rischio è presente in minor misura, ma a causa del minor numero di donne fumatrici. (4) Non è un caso se la Conferenza di Consensus Francese sul trattamento dell'epatite C, tenutasi a Parigi il 28 febbraio 2002, considera fra i fattori associati all'infezione virale che possono influenzare la risposta al trattamento e l'evoluzione della malattia il fumo di tabacco.

Alla voce "le misure di accompagnamento" e tenendo conto in un approccio globale del paziente, che sia o meno trattato farmacologicamente, viene raccomandata la riduzione e se possibile la sospensione del fumo di tabacco. (5)

Diventa necessario, a questo punto, che nella cultura medica ed "epatologica" il management del paziente non preveda solo l'astensione dall'alcol o le prescrizioni dietetiche, ma preveda l'indagine anche nel campo della dipendenza tabagica e sottolinei in modo adeguato anche l'astensione definitiva dal fumo di tabacco, eventualmente con un appropriato invio a centri di disassuefazione nel territorio. Tali raccomandazioni andrebbero poi "enfattizzate" nella gestione dei soggetti sieropositivi per HIV con o senza coinfezione con virus epatitici, in quanto in questi soggetti l'utilizzo dei farmaci antiretrovirali espone già a priori, ad "epatotossicità" da farmaci.

#### Bibliografia:

1. Wang CS, Wang ST, Chang TT, Yao WJ, Chou P " Smoking and alanine aminotransferase levels in hepatitis C virus infection : implications for prevention of hepatitis C virus progression" Arch Intern Med 2002 apr;162(7):811-5
2. Pessione F, Ramond MJ, Njapoum C, Duchatelle V, Degott C, Erlinger S, Rueff B, Valla DC, Degos F " Cigarette smoking and hepatic lesions in patients with chronic hepatitis C. " Hepatology. 2001 Jul; 34(1):121-5
3. Borini P " Alcohol-smoking interaction in hepatic lesions" Rev hosp Clin facMed Sao Paulo. 1995 sep-oct;(5):259-63.
4. Int J Cancer 2003 ;107:106-112
5. Consensus Conference Francese sul trattamento dell'epatite C Parigi 27-28 febbraio 2002.