

Vi sono differenze tra i sessi?

Tra i due sessi non vi sono differenze strutturali, ma nel corso della vita il fegato può subire modificazioni funzionali. È noto in particolare che in corso di gravidanza gli estrogeni hanno plurimi e differenti effetti sul metabolismo epatico, sulla capacità di sintesi di proteine plasmatiche e sulla funzione secretoria. Si possono così trovare alcune modificazioni degli esami di laboratorio che dopo la gravidanza ritornano alla normalità.

Quali le patologie epatiche più frequenti?

Il fegato femminile è più vulnerabile alle situazioni di autoimmunità, cioè a quelle alterazioni della risposta immunitaria, che portano alla formazione di autoanticorpi, in grado di aggredire le cellule del fegato.

Per questo motivo vi sono due tipiche malattie che rientrano in questo capitolo: l'**epatite autoimmune**, che è un'inflammatione cronica del fegato, oggi facilmente diagnosticabile e curabile; e la **cirrosi biliare primitiva** che colpisce selettivamente le cellule dei dotti biliari ostacolando la secrezione biliare. Tipicamente quest'ultima malattia colpisce quasi esclusivamente le donne (con un rapporto di 9:1) e l'esordio avviene prevalentemente in epoca perimenopausale. Questo ha fatto pensare perciò all'interferenza di fattori ormonali, oltre che

immunologici, per spiegare la patogenesi. Oggi si sa che gli ormoni femminili, specie gli estrogeni, possono avere un ruolo nel favorire il danno, immunologicamente mediato, alle cellule del fegato.

Si parla allora di “patologie ormonali”?

No, perché sono solo ipotesi. No, perché non possiamo limitarci a valutare la salute di un organo nella donna guardando solo al suo rapporto con la funzione riproduttiva. Dobbiamo in ogni caso imparare a ragionare in modo più complesso e articolato intorno alla genesi di una patologia: dobbiamo sempre guardare alla complessità dell'interazione tra un organo e il sistema nervoso centrale e tra questo e l'ambiente esterno sia fisico sia psicosociale.

In questa interazione non ritroviamo solo fattori interni di malattia, ma anche importanti fattori ambientali, alimentari, comportamentali.

Quali sono questi altri fattori ?

- Non dimentichiamo che le donne più degli uomini sono consumatrici di farmaci. Il fegato è l'organo che metabolizza i farmaci e le sostanze tossiche; per questo motivo può subire un **danno da farmaci** che non sempre è evidente clinicamente. Infatti il meccanismo di danno da farmaci è solo in casi eccezionali dovuto alla dose eccessiva (effetto dose-dipendente); nella maggioranza dei casi il meccanismo del danno da farmaci è di tipo immuno-allergico. Ciò significa che basta una singola somministrazione di farmaco per determinare il danno epatico.

- Tra i tossici più conosciuti annoveriamo l'**alcool** che è uno dei fattori più importanti di danno epatico. La donna rispetto all'uomo ha meno capacità di detossificare l'alcool per molti motivi. Infatti la via metabolica principale è di tipo ossidativo: a conversione in acetaldeide (che è tossica), ad opera dell'enzima alcool-deidrogenasi. Questo processo inizia nello stomaco, dove l'alcool deidrogenasi già trasforma il 20% dell'etanolo (alcool). L'efficienza di questo enzima a livello gastrico è minore nella donna, ne risulta una minore tolleranza

della donna verso l'etanolo. La distribuzione dell'etanolo nei tessuti è inoltre influenzata anche dal loro contenuto di acqua. La donna che ha un diverso tenore corporeo di acqua, ha una aumentata durata di etanolo circolante.

Inoltre, in gravidanza, l'alcool si diffonde facilmente attraverso la placenta, e il feto ha capacità enzimatiche molto limitate. Ne deriva la raccomandazione di astenersi da bevande alcoliche durante la gravidanza, in particolare nel primo trimestre.

- Infine non dobbiamo dimenticare il superlavoro del fegato secondario ad un'**alimentazione** scorretta oppure a disturbi genetici del metabolismo degli zuccheri o dei grassi. Il sovrappeso, l'obesità, l'ipercolesterolemia, l'ipertrigliceridemia, il diabete possono avere ripercussioni a livello di vari organi ed apparati. Anche il fegato si può ammalare con l'accumulo di grassi all'interno delle sue cellule, condizione che va sotto il nome di *steatosi epatica*. Questa è una condizione per lo più benigna e in parte reversibile, se vengono corretti i fattori principali, ma può anche subire un progressivo peggioramento fino a determinarsi la presenza di cirrosi.

Qual è la attuale condizione di diffusione delle epatiti B e C?

EPATITE CRONICA DA VIRUS B (HBV)

Negli ultimi 20 anni l'epidemiologia dell'infezione da HBV è radicalmente cambiata in Italia. Attualmente la prevalenza dei portatori è inferiore all'1%, con una prevalenza maggiore nel sesso maschile. Questa riduzione dell'infezione è dovuta alle misure di profilassi e alle campagne educazionali: materiale a perdere per iniezioni, lavaggio e disinfezione degli strumenti, *screening* dei familiari di portatori cronici, sorveglianza e misure adottate negli ambienti a rischio; in minor misura anche all'introduzione della vaccinazione obbligatoria nel nostro paese.

L'infezione da HBV si trasmette per via parenterale, cioè: attraverso trasfusione di sangue o emoderivati infetti (ormai questa moda-

lità è inesistente nel nostro paese dal momento che le donazioni sono altamente controllate); trattamento emodialitico; scambi di siringhe e/o aghi contaminati con sangue infetto; microlesioni della cute e delle mucose, provocate da strumenti o da oggetti contaminati da sangue infetto (spazzolini da denti, forbici, oggetti per manicure e per pedicure, pettini, aghi, spilli, coltelli, ecc.); per via sessuale o per via perinatale (da madre a figlio).

EPATITE CRONICA DA VIRUS C (HCV)

L'epidemiologia dell'HCV è completamente diversa da quella dell'HBV. La possibilità di determinare nel siero gli anticorpi anti-HCV risale alla fine del 1989. Negli ultimi anni sono stati compiuti numerosi studi epidemiologici su popolazione generale, dai quali si evince che il tasso di portatori di anti-HCV in Italia è in media del 3.5%, ma aumenta progressivamente in età avanzata, tanto che, nei soggetti al di sopra di 65 anni, si riscontra una prevalenza di infetti del 25-35%. In questa fascia d'età si assiste ad una prevalenza maggiore di epatite nelle donne rispetto agli uomini.

Attualmente l'HCV è la principale causa di malattia cronica di fegato. La cronicizzazione dell'infezione acuta è molto alta (> al 80%), ma la gravità della malattia dipende da diverse cause (genetiche, cofattori di rischio quali coinfezione con altri virus epatitici, introito alcolico, alterazioni metaboliche, ecc.). L'epatite C viene contratta per contatto diretto, evidente o misconosciuto, con sangue proveniente da un portatore di virus. Il rischio di contagio è molto più basso di quello dell'epatite B per molte ragioni: perché le donazioni di sangue sono molto controllate, perché la trasmissione sessuale è rara e così pure la trasmissione verticale (madre-figlio).

Che cos'è la terapia con Interferone e come rispondono le donne alle cure?

La terapia con Interferone ha lo scopo di aiutare i meccanismi di difesa dell'organismo, laddove siano carenti, a eliminare il virus.

Viene usata pertanto nella cura dell'epatite cronica B, in monoterapia con dosaggi e durata diversi da quelli dell'epatite cronica C. In quest'ultimo caso l'Interferone viene usato in associazione con un altro farmaco, la Ribavirina, che agisce "bloccando" in parte il virus. Nelle cure con Interferone non c'è una diversa risposta nei due sessi e gli effetti collaterali sono sovrapponibili.

In particolare però per le donne vi è da considerare che l'Interferone è fattore di rischio per la patologia tiroidea, molto diffusa tra le donne, e soprattutto molto più diffusa tra le donne che non tra gli uomini.

Quali consigli dare alle donne con epatiti C/B sulla gestione della patologia e della loro vita?

Spesso la donna che scopre una infezione da virus epatitici presenta una situazione di ansia legata alla preoccupazione della malattia e del contagio. È bene che venga affidata a specialisti esperti del settore, per una accurata definizione dello stato di malattia. Esistono infatti i soggetti solo portatori dei virus epatitici, che vivono una situazione biologica di non malattia: o perché l'organismo non riconosce come estranee le particelle virali che ospita e di conseguenza non reagisce alla presenza del virus; o perché le difese dell'organismo non sono tali da bloccare i processi immunitari che portano all'eliminazione del virus.

Ci può essere altresì una condizione di malattia per cui è necessario fare ulteriori esami per definirne lo stadio e le eventuali possibilità terapeutiche. È importante che il medico di famiglia e lo specialista informino la donna sui comportamenti corretti da tenere, in modo da limitare il rischio di contagio.

Per quanto riguarda il virus B, oggi la vaccinazione dei familiari conviventi rende nulla la possibilità di contagio.

Per il virus C il rischio di contagio è molto raro, anche se si considera la trasmissione sessuale. In generale la donna, certa di non arrecare danni a chi gli sta accanto, può con serenità esplicitare le sue nor-

mali attività senza alcuna limitazione, nell'ambito del lavoro e della famiglia. È importante perciò che lavori con tranquillità, che viva serenamente, senza chiudersi in se stessa e senza aggravare dal punto di vista psicologico la sua situazione.

Il tumore epatico è frequente nelle donne?

No, il tumore del fegato è più frequente nel sesso maschile. Generalmente si instaura su un fegato già cirrotico e pertanto rappresenta la complicanza più grave di una cirrosi di vecchia data. Per questo motivo nei pazienti cirrotici si attua una prevenzione che consiste nell'eseguire, ogni 6 mesi, l'alfafetoproteina, che è un marcatore per l'individuazione di neoplasia epatica, e l'ecografia del fegato che ha lo scopo di scoprire eventuali noduli sospetti per epatocarcinoma.

La prevenzione delle patologie epatiche: che cosa fare?

La prevenzione **primaria** consiste nell'allontanare o neutralizzare le cause della malattia. Un esempio è rappresentato dalla vaccinazione contro il virus dell'epatite B. I soggetti che rispondono sviluppano anticorpi, che praticamente hanno una durata illimitata. È consigliabile inoltre la vaccinazione contro il virus dell'epatite A per i soggetti che si recano per vacanza o per lavoro nelle zone endemiche.

Anche alcuni comportamenti alimentari rientrano nella prevenzione primaria. L'unico alimento "tossico" per il fegato se assunto in quantità non adeguate è l'alcool.

La soglia di "sicurezza" è considerata 40 grammi di etanolo al giorno per i maschi e 20 grammi per le femmine. Ciò equivale in forma semplificata per la donna a due bicchieri di vino al giorno o a un bicchierino di superalcolico al giorno. Naturalmente, se il fegato è già ammalato per una qualsiasi causa, è bene astenersi completamente dalle bevande alcoliche, perché il fegato sarebbe costretto a un superlavoro.

Per quanto riguarda l'alimentazione, la prevenzione primaria delle

malattie metaboliche consiste nel mantenere un'alimentazione corretta ed equilibrata, evitando il sovrappeso o l'obesità. I soggetti con ipercolesterolemia, ipertrigliceridemia e diabete devono correggere con la dieta adeguata le alterazioni metaboliche ed eventualmente, se la sola dieta non è sufficiente, devono seguire un programma terapeutico.

Infine fa parte della prevenzione primaria evitare comportamenti scorretti o stili di vita che favoriscono la trasmissione di virus epatici: tossicodipendenza, tatuaggi, *piercing*, rapporti sessuali non protetti con persone a rischio.

La prevenzione **secondaria** consiste nella diagnosi precoce della malattia e soprattutto nel controllo della funzionalità epatica, là dove vi sia la necessità di assunzione di farmaci e ormoni che possono costituire problemi per il fegato.

- Poiché i farmaci possono rientrare nelle cause del danno epatico, la regola generale consiste nell'assumere eventuali trattamenti sotto stretta prescrizione medica.

- Nell'età fertile, in caso di terapia ormonale prescritta dal ginecologo, è opportuno valutare, prima del trattamento e dopo 1-2 mesi dall'inizio della cura, gli esami di funzionalità epatica. Se nel corso di esami di *routine* si scopre un'alterazione, è consigliabile rivolgersi al proprio medico ed eventualmente allo specialista per approfondire sul piano diagnostico la causa del danno epatico.

- In età menoapausale, in caso di terapia ormonale sostitutiva, va ricordato che i trattamenti ormonali vanno assunti con prudenza per le donne che hanno un fegato sano, ma possono costituire un problema, se vi è un danno epatico di qualsiasi natura. In questi casi è bene non sottoporre il fegato a un superlavoro.

Quali sono i problemi del fegato in gravidanza?

In gravidanza il fegato può ammalarsi di alcune condizioni peculiari che interessano solo questo particolare periodo: l'iperemesi gravidica, steatosi acuta della gravidanza, la colestasi intraepatica della gravidanza, la sindrome HELLP.

Iperemesi gravidica: è caratterizzata da vomito intrattabile, che inizia precocemente in gravidanza e la causa è sconosciuta. Si verifica con un'incidenza variabile tra 1 su 100 e 3 su 1.000 gravidanze. L'iperemesi può essere associata a disturbi metabolici, come l'obesità, od ormonali come l'ipertiroidismo. L'interessamento epatico è in genere modesto e si configura in un transitorio aumento di alcuni esami di laboratorio di funzione epatica. Il disturbo è molto fastidioso, talvolta occorre somministrare liquidi per via endovenosa, ma non è rischioso né per la madre né per il feto.

Steatosi acuta della gravidanza: è eccezionale in Italia, ed è dovuto a un particolare disturbo metabolico a trasmissione genetica. In alcuni casi può essere molto grave e manifestarsi con i segni dell'insufficienza epatica fino al coma. Può essere aggravato dall'uso di antibiotici o dalla denutrizione, come in certe zone del terzo mondo.

Colestasi della gravidanza: è una condizione a incidenza variabile (da noi è stimata intorno a 1: 3000-5.000 gravidanze), caratterizzata da prurito che compare nel terzo trimestre e si risolve spontaneamente con il parto. Ha un andamento familiare, poiché può trovarsi in altri membri di sesso femminile della stessa famiglia, tanto che c'è evidenza di trasmissione di tipo genetico, anche se le modalità di trasmissione non sono state chiarite in maniera definitiva. Poiché si verifica in soggetti predisposti geneticamente, tende a ripresentarsi nelle gravidanze successive. La prognosi è buona per la madre, poiché i sintomi si risolvono rapidamente dopo il parto, e si assiste ad una rapida normalizzazione degli esami bioumorali. Viene comunque segnalato un aumentato rischio di calcolosi della colecisti dopo la gravidanza. L'incidenza di complicanze ostetriche è, al contrario, abbastanza elevata. Globalmente c'è un rischio di sofferenza fetale, di mortalità fetale e di prematurità 5 volte più elevato rispetto alle gravidanze normali. La prevenzione di queste complicanze consiste in uno stretto monitoraggio della madre ed eventualmente nell'anticipare il parto con il cesareo.

Sindrome HELLP: (*Hemolysis, Elevated Liver Enzymes, Low Platelets*) è caratterizzata da anemia con riduzione della vita media dei globuli rossi, da elevati valori degli esami di funzione epatica e da calo delle piastrine. È una variante della gestosi, sindrome che è caratterizzata da ipertensione e danno renale. L'incidenza è bassa (0.2-0.6% delle gravidanze normali). Le cause sono complesse e si possono riassumere in un'alterazione dello sviluppo della placenta con ridotto afflusso di sangue e attivazione di sostanze, che portano alle manifestazioni cliniche di questa sindrome. La prognosi per la madre è abbastanza severa, per la possibilità di complicanze importanti, quali disturbi della coagulazione del sangue e insufficienza renale. Da qui la necessità di una stretta sorveglianza e l'impiego di terapie in ambiente ospedaliero.



CONSIGLI ALLE DONNE
E AI LORO MEDICI



Una donna con malattia epatica può intraprendere una gravidanza?

Non ci sono controindicazioni a una gravidanza nella stragrande maggioranza dei casi. Quasi tutte le malattie di fegato hanno un miglioramento durante la gravidanza, compresa l'epatite cronica da virus dell'epatite C.

Esistono problemi se la malattia di fegato è avanzata, nella fattispecie se ci troviamo in presenza di cirrosi, ma in questo caso è rara la possibilità di concepimento. Nei rari casi poi il decorso della gravidanza va sorvegliato attentamente sia dallo specialista ostetrico sia dall'epatologo, perché è presente un certo rischio di complicanze ostetriche.

Che cosa succede in gravidanza alle donne con malattia cronica virale?

Le donne con malattia cronica di fegato da virus epatitici possono portare a termine regolarmente una gravidanza. Anzi spesso in gravidanza si assiste a uno spontaneo miglioramento degli indici della funzione epatica. Durante la gravidanza è controindicata un'eventuale terapia antivirale; inoltre, quando alla paziente in età fertile viene prescritta una terapia di questo tipo per la cura della sua epatite cronica, è opportuno usare metodi contraccettivi non ormonali fino al completamento della cura.

Madre portatrice di virus dell'epatite B (HBsAg+): è stato documentato che la trasmissione del virus B avviene al momento del parto o subito dopo. Questo rischio è stato comunque definitivamente abbattuto, dal momento che in Italia sono stati resi obbligatori sia lo *screening* dell'HBsAg nelle gestanti, sia la vaccinazione nei neonati. La gravidanza ha sempre un decorso normale.

Madre portatrice di virus dell'epatite C (antiHCV+): la gravidanza ha sempre un decorso regolare. La madre trasmette passivamente al neonato l'anticorpo anti-HCV. Alla nascita quindi il bambino è anti-HCV positivo, ma questo non significa che si sia infettato. Questo anticorpo, infatti scende di titolo nei mesi successivi, e dal 6° al 12° mese scompare definitivamente. È necessario quindi che il bambino venga controllato dal pediatra, dopo la nascita, ogni 3 mesi fino alla scomparsa dell'anticorpo. La possibilità di infezione del bambino (che può avvenire solo dopo la nascita) è invece un evento rarissimo che interessa meno del 5% dei bambini, nati da madre anti-HCV positiva. Attualmente c'è la possibilità di scoprire con opportuni esami questa, se pur rara, eventualità.

Il problema è diverso se invece la madre, oltre ad essere anti-HCV positiva, presenta una coinfezione con il virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV). In questo particolare caso la probabilità di infezione da HCV nel bambino sale al 20-25%.

Si può allattare se si è portatrici di virus B/C?

Il bambino, nato da madre portatrice di virus dell'epatite B (HBsAg positiva), che alla nascita ha ricevuto le immunoglobuline di protezione e la vaccinazione contro il virus dell'epatite B (che per legge si pratica a tutti i neonati), può essere allattato al seno. Nel caso di madri portatrici di virus dell'epatite C, la situazione va valutata da caso a caso: si consiglia perciò di attenersi alle prescrizioni del pediatra.

Infine, se si ha una patologia epatica, si può prendere la terapia sostitutiva ormonale in menopausa?

La terapia sostitutiva ormonale (TOS) non va assolutamente assunta se la donna ha un danno epatico severo da qualunque causa.

Altra controindicazione è la presenza di lesioni epatiche benigne già diagnosticate come adenomi o iperplasia nodulare focale, condizioni che possono aumentare di volume e di numero in presenza di terapia ormonale.

Se c'è una indicazione di tipo ginecologico in tal senso, è preferibile la via transdermica perchè in questo modo viene ridotto il carico di estrogeni che arriva al fegato e quindi le possibilità di effetti collaterali.