

ESPERIENZA DI OSSIGENO-OZONO-TERAPIA

IN TEMA DI MALATTIE EPATICHE

INTRODUZIONE

Numerosi agenti virali, a carattere sistemico (citomegalovirus, virus della febbre gialla, virus dell'herpes simplex e della varicella zoster, coxsackie, ecc), sono in grado di provocare un interessamento epatico, quasi sempre minimo ed oscurato da segni e sintomi di interessamento di altri organi.

Nel linguaggio comune, tuttavia, con il termine "epatite virale", si indicano tre condizioni di interessamento epatico, determinate da virus primitivamente epatotropi, denominati virus dell'epatite A (HAV), virus dell'epatite B (HBV), ed uno o più agenti diversi dall'A e dal B, oggi denominati virus nA e nB, sebbene siano stati assegnati i termini di C e D per due entità virali a definitiva identificazione sierologica.

DISCUSSIONE

EPATITE A

La malattia provocata dall'HAV viene definita epatite A, già conosciuta come epatite infettiva epidemica, o a breve incubazione. Viene trasmessa per via orofecale, ha un decorso benigno e guarisce completamente, senza lasciare

reliquati. L'avvenuta infezione è testimoniata dalla comparsa di anticorpi nel sangue.

EPATITE B

La malattia dovuta ad HBV viene chiamata epatite B, già conosciuta come epatite da siero, o epatite a lunga incubazione, il principale serbatoio di infezione sembra costituito dai soggetti HBsAg positivi (portatori asintomatici), stimati intorno ai trecento milioni di individui (già negli anni scorsi), in tutto il mondo, due terzi dei quali concentrati nel continente asiatico. Tale infezione, a trasmissione parenterale (o parenterale inapparente), può causare vari quadri di interessamento epatico, che vanno dall'epatite acuta o cronica, alla cirrosi e/o al carcinoma epatocellulare. Tali diversità evolutive sono dovute alla constatazione che il virus non provoca nessuna azione citopatica diretta; lo dimostra il fatto che, in corso di epatite B acuta, la replica virale precede di molto la comparsa dei segni istologici e biochimici della necrosi epatocitaria. L'effetto citopatico, allora, viene ascritto, piuttosto, alla risposta immunitaria dell'ospite ed in particolare, alla immunità cellulo-mediata (ICM). Usando come spia della ICM le tecniche della trasformazione linfocitaria e della inibizione della migrazione leucocitaria, è stato osservato che: - una funzione normale della ICM

assicura una guarigione completa della epatite B, - la sua diminuzione favorisce l'insorgenza di forme croniche . la sua assenza favorisce lo stabilirsi dello stato di portatore cronico asintomatico di HBsAg. L'avvenuta infezione è testimoniata dalla comparsa dei marcatori sierici del virus B

EPATITE nA,nB

E' ormai dimostrato che,da un punto di vista etiologico,l'epatite nA-nB viene trasmessa da almeno quattro agenti virali,biologicamente distinti. ... Si può avere una trasmissione parenterale,una forma epidemica,una forma sporadica. L'agente dell'epatite C (HCV) sembra sostenere l'80% dei casi di epatite post-trasfusionale ed il 75% dei casi di infezioni sporadiche nA-nB . L'epatite C ricalca,grosso modo,per evolutività,le epatiti B,anche se vi è un netto aumento di tendenza alla cronicizzazione (40-50% dei casi).

MATERIALI E METODI

Abbiamo studiato 94 pazienti,suddivisi in tre gruppi,in relazione alla forma clinica procurata,come dalla tabella:
-epatite acuta:10, epatiti croniche:60, portatori asintomatici:24. Tutti i pazienti,prima di essere avviati al protocollo terapeutico,venivano monitorati con i seguenti parametri: -a) marcatori sierici di infezione, -b) parametri bioumorali: GOT,GPT,gammaGT(indici di necrosi

cellulare), psCHE, Q.P.E., bilirubina totale e frazionata, fosfatasi alcalina (indici di funzionalità epatica), emocromo con formula, conta piastrine, immunoglobuline seriche (indici di movimenti immunitari). C) esami strumentali: ecografia epatica, scintigrafia epato-splenica. Tali esami venivano ripetuti a cadenze regolari (ogni quattro sedute), durante il protocollo terapeutico e, a seguire, ad intervalli trimestrali, durante tutto il follow-up. I pazienti, una volta testati, venivano avviati al protocollo terapeutico, che comprendeva la somministrazione di ossigeno-ozono mediante "grande autoemoterapia". Quest'ultima prevedeva il prelievo di circa 200 cc di sangue, in una sacca per emoderivati. Il sangue, trattato con una miscela di ossigeno-ozono, a posologie variabili tra i 35 e 45 mcg/ml, miscelato allo scopo di aumentare la superficie di contatto tra sangue e gas, veniva lentamente reinfuso al paziente.

RISULTATI

I dieci casi affetti da epatite acuta, trattati con ossigeno-ozono, mediante 10 autoemo, a cadenza bisettimanale, hanno fornito i seguenti risultati: 1) immediato e significativo miglioramento soggettivo e delle condizioni generali, quasi sempre già dopo il secondo trattamento, cioè dopo 5-6-giorni di cura, 2) rapida e

permanente caduta degli indici bioumorali (transaminasi e bilirubina diminuivano, in questo periodo, tra il 30 e il 50 per cento), 3) l'ittero, se presente, scompariva quasi sempre dopo la terza-quarta applicazione, 4) in tutti i casi, in un periodo variabile tra i 7-30 giorni, si otteneva la scomparsa dei sintomi ed il miglioramento dei parametri di laboratorio quasi sempre sino al normale ambito fisiologico, 5) in quattro casi di epatite B, si osservava una minore persistenza di HBsAg ed una più rapida risposta immunitaria, testimoniata dalla rapida comparsa di HBsAb, 6) assenza di complicazioni o cronicizzazione, (follow-up a 4 anni), 7) nel gruppo dei portatori asintomatici di HBsAg (24 casi), trattati solo con ossigeno-ozono-terapia, dopo un ciclo di 15 sedute, si sono avuti i seguenti risultati: - in 7 casi, sieroconversione HBsAg/HBsAb, in un solo caso, comparsa di HBeAb non presente prima del trattamento, in due casi, comparsa di HBcAb; nel restante, non si è avuta alcuna modificazione dei marcatori sierici, rispetto ai valori di partenza, 8) il gruppo degli epatopatici cronici (60 casi) è stato diviso in tre gruppi, in virtù della terapia ricevuta: a) gruppo di controllo (10 casi), trattato con riposo, dieta, epatoprotettori, b) gruppo di studio (40 casi), trattato solo con ossigeno-ozono, c) gruppo trattato con ambedue i presidi terapeutici (10 casi) Il gruppo trattato solo con ossigeno-ozono ha dato i seguenti

risultati: - precoce miglioramento (già dopo le prime applicazioni) dei sintomi e delle condizioni generali del paziente; - andamento bifasico degli enzimi serici(GOT,GPT,gammaGT) durante il trattamento e precisamente,ad un primo miglioramento a trenta giorni dall'inizio del trattamento,seguiva,nel 60% dei pazienti,un picco degli stessi,dopo circa 70-80 giorni. Solo dopo questo picco vi era una definitiva normalizzazione delle attività enzimatiche sieriche; - notevole miglioramento dei parametri di laboratorio,testanti la funzionalità epatica (psCHE,QPE,bilirubinemia totale e frazionata,PT,fosfatasi alcalina) e i movimenti immunitari (emocromo con formula ed immunoglobuline sieriche) sino al normale ambito fisiologico,tranne che in due casi a netta impronta cirrogena. 9) possibilità di mantenere i risultati raggiunti nei casi più refrattari,con autoemo di richiamo mensili, 10) negativizzazione,in venti casi,degli indici di replica virale,con follow-up di 4 anni. - 11)scomparsa,in nove casi,di HBcAb di tipo IgM, -12) assenza di effetti collaterali dovuti alla metodica.

OSSERVAZIONI

Rimane fondamentale riportare,alla fine del nostro studio,i dati di letteratura internazionale sui probabili meccanismi dell'ozono in queste patologie e cioè l'azione antivirale,o ,

più precisamente, virustatica e l'azione sul sistema immunitario.

L'azione virustatica viene ipotizzata come conseguenza di una modificazione che l'ozono e/o i suoi perossidi, causano al recettore virale, responsabile dell'attacco alla cellula ospite, per cui l'uptake viene bloccato ed il virus, non potendo entrare nella cellula, viene impedito nella sua ulteriore tappa di replicazione e, pertanto, reso inattivo. Lo scoppio, poi, delle cellule infette, per azione dell'ozono e/o dei suoi perossidi (aumento delle transaminasi in 75°-80° giornata) permetterebbe lo smascheramento dei virus in essa contenuti. A questo punto, i virus, impediti a penetrare in nuove cellule per il meccanismo dianzi detto, sarebbero vittima delle difese immunitarie (Respiratory-burst).

Verrebbe, a tal punto, arrestato anche il meccanismo patogenetico, ipotizzato come responsabile della necrosi epatocitaria, legato alla immunità cellulo-mediata e che faceva perno sul riconoscimento degli antigeni virali, sulla superficie degli epatociti infetti, da parte dei linfociti killer.

Degna di nota è anche l'azione che l'ozono svolge sul sistema immunitario, così riassunto, senza bisogno di commenti: 1) Respiratory-burst. Definizione, questa, con la quale si indica tutto un complesso di reazioni, caratterizzate da un improvviso consumo di ossigeno e di glucosio, con

forte produzione di superossidi e di acqua ossigenata da parte dei neutrofili e dei monociti, che verrebbero, pertanto, attivati, a chiamata, per stimolo chemiotattico, nella zona interessata. 2) Attivazione dei linfociti e monociti, con liberazione di citochine (interferoni, fattori di necrosi tumorale, interleuchine). 3) Miglioramento e normalizzazione della risposta immunitaria , sia umorale che cellulo-mediata, con conseguente normalizzazione del rapporto linfociti helper/suppressor.

CONCLUSIONI

Fermo restando che la migliore terapia, per le epatiti, è quella di prevenire l'insorgenza, con un'adeguata profilassi, si sta facendo molto anche per cercare protocolli terapeutici, capaci di controllare le forme croniche post-trasfusionali e quelle a decorso fulminante, da HBV e HCV.

In entrambi i casi, gli scopi prefissi sono quelli di ottenere una normalizzazione degli indici bioumorali, la diminuzione dell'infiammazione e conseguente disorganizzazione del parenchima epatico, una riduzione del rischio di carcinoma epatocellulare e la diminuzione del tasso di infettività. In passato, questi scopi si è cercato di raggiungerli con l'impiego di corticosteroidi ed immunosoppressori, oggi

rimasti validi presidi terapeutici solo per le forme a chiara impronta autoimmunitaria.

Nelle infezioni da HBV ed HCV, molti obiettivi sembrano essere raggiunti con l'impiego, in terapia, dell'interferone, sia esso di tipo alfa ricombinante, sia linterferone di tipo beta, salvo i suoi notevoli effetti collaterali e la limitazione dei pazienti ammessi ai protocolli terapeutici (esclusione dei pazienti con leucopenia e piastrinopenia).

Diversi trials, in tal senso, dimostrano come posologie tra 3-9 m.u. di interferone 2b ricombinante, tre volte la settimana, per un periodo di sei mesi, provochino un ritorno alla norma dei parametri biochimici nel 36% dei casi rispetto al 5% dei non trattati del gruppo di controllo. Il fatto poi, che una buona percentuale di soggetti, alla sospensione del trattamento, mostri un effetto rebound, spinge i ricercatori ad asserire che basse dosi di mantenimento possano essere utili per il controllo, a lungo termine, della malattia, nei casi dovuti ad HCV. Recenti ricerche, poi, alla luce della patogenesi dell'epatite cronica di tipo B, hanno spinto i ricercatori ad eseguire alcuni tentativi terapeutici facendo precedere al trattamento con interferone, un breve ciclo di prednisone. La sospensione di tale farmaco, provocando nei pazienti un effetto rebound, che si tradurrebbe in una riattivazione della

malattia, renderebbe più efficace, in questa fase, l'uso dell'interferone. E, attualmente, in corso di studio anche un tentativo terapeutico mediante associazione di interferone e farmaci antivirali come l'acyclovir, o immunomodulanti come le interleuchine 2.

Abbiamo preferito, a conclusione del nostro lavoro, premettere i dati di letteratura internazionale, concernenti gli attuali presidi terapeutici, per la cura delle epatiti croniche HBV ed HCV.

E' in tale ottica che l'ossigeno-ozono-terapia, visti i risultati delle sperimentazioni, può essere ritenuto un valido presidio terapeutico, a disposizione del medico, scevro da effetti collaterali, pur conservando, come precedentemente osservato, una dimostrata attività antivirale ed immunomodulante. Tutto ciò ci spinge a continuare nella nostra ricerca, affinando i protocolli terapeutici, monitorando i pazienti, anche da un punto di vista bioptico, e, non ultimo, la istituzione di uno studio in doppio cieco interferone-ozono.

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI _ PRIMA FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Cattedra di Medicina Subacquea ed Iperbarica Prof. DANIELE BIMONTE

Servizio di TERAPIA IPERBARICA : Direttore : Prof. FRANCO PORTOLANO