

EPATITE VIRALE

VIRUS Epatitici maggiori

- HAV - Epatite A : 27 nm, RNA
- HBV-Epatite B: 42 nm, DNA
- HDV- Epatite D : 35 nm, RNA,
- HCV-Epatite C : 30 nm, RNA
- HEV – Epatite E : 30 nm, RNA
- HGV – Epatite G : RNA (coinfezione HGV – HIV).

VIRUS Epatititci minori

- CMV
- EBV
- ADV
- Coxachie A – B
- HSV
- Parotite
- Morbillo
- Rosolia
- Flavivirus

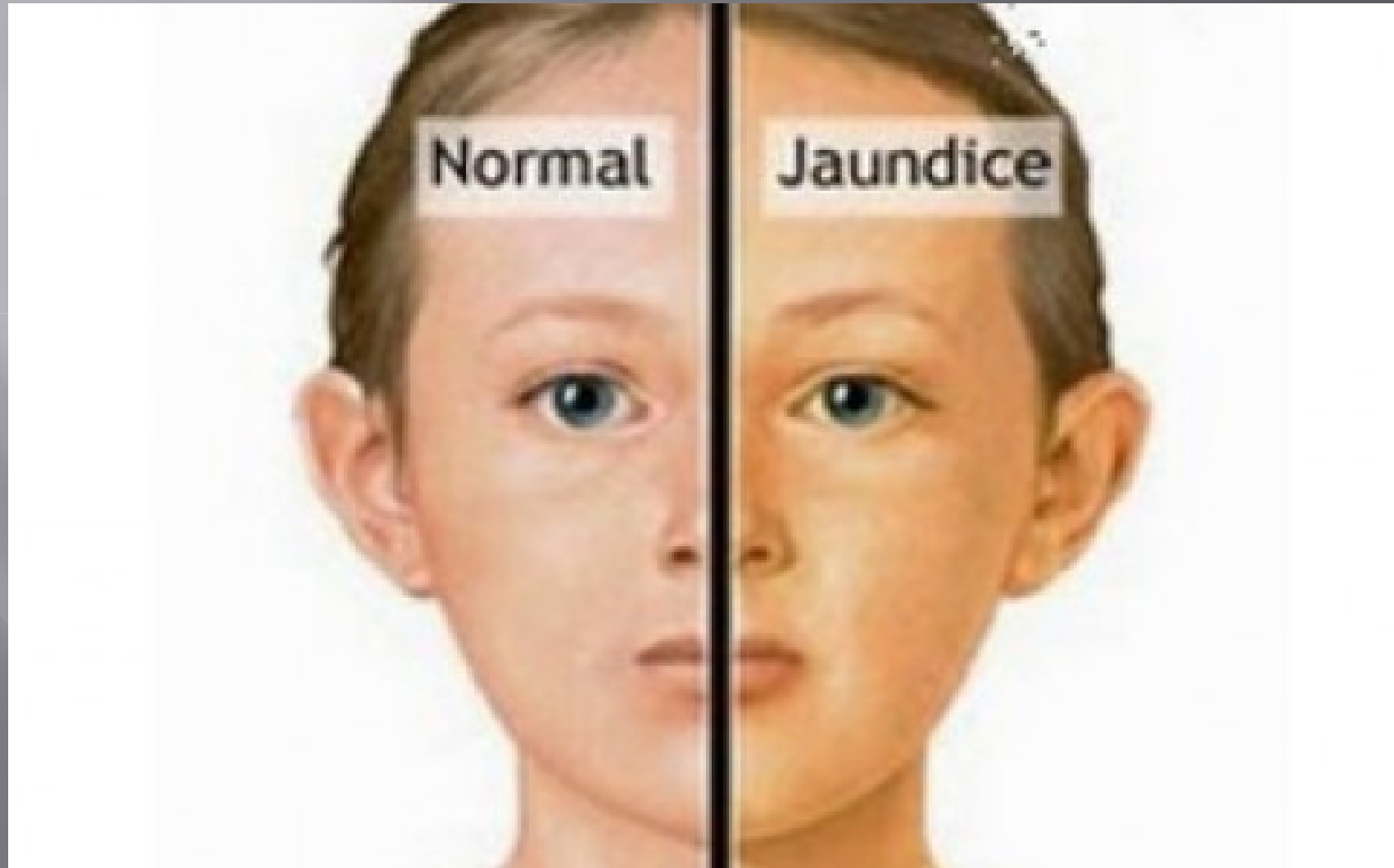
Aspetti clinici

- Astenia
- Febbre
- Malessere generale
- Sintomi gastroenterici
- Ittero
- Urine ipercromiche
- Feci ipocoliche
- Epatosplenomegalia
- Aumento delle transaminasi
- Incremento della bilirubinemia
- Incremento GGT
- Incremento LDH
- Incremento Fosfasi alcalina
- Aumento delle gammaglobuline
- Riduzione del PT

ITTERO

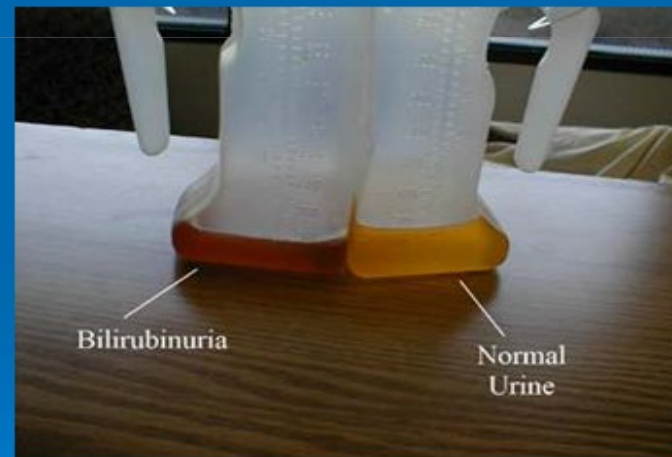


ITTERO



Funzione di detossificazione e escrezione

- Bilirubina diretta e indiretta > **ittero**
- Bilirubinuria (bilirubina coniugata o diretta)
 - > **urine ipercromiche**: l'emissione di urine scure deriva dall'escrezione renale di bilirubina coniugata



- > **prurito, bradicardia**: l'eccesso di sali biliari in circolo determina intenso prurito legato a irritazione cutanea

Virus Epatitici : differenze

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Incubazione	25 – 30 gg	30 – 180 gg	40 – 90 gg	Come HBV 30 gg	15 – 60 gg
Trasmissione	oro-fecale	Parenterale Sessuale verticale	Parenterale Sessuale verticale	Parenterale	oro-fecale
Ac. Nucleico	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Gravità Forma acuta	Ep. Fulmin.	Ep.Fulm.	Subdola	Ep. Fulm.	Ep. Acuta
evoluzione	guarigione	cronicizzazione	cronicizzazione	cronicizzazione	guarigione
vaccino	SI	SI	NO	NO	NO

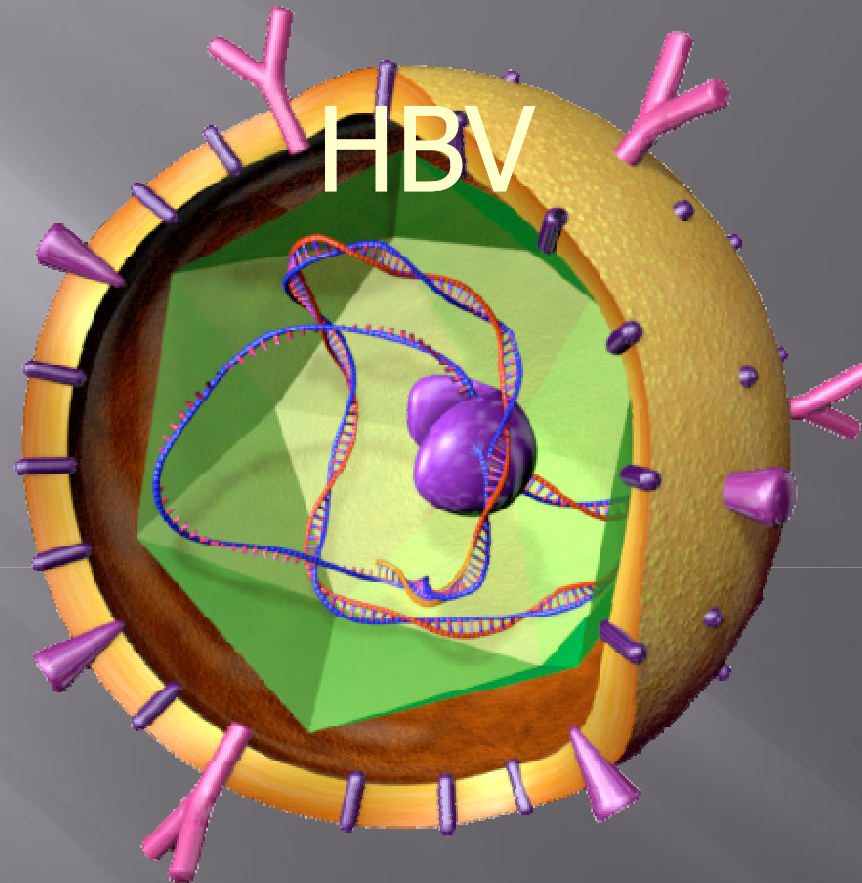
Epatite da HAV

- Picornavirus 27 nm
 - Contiene RNA
 - Trasmissione oro-fecale
 - Determina epidemie
 - Incubazione 25/30 g
 - Ittero, astenia, febbre, malessere, ur. Iperc.
- Epatite fulminante
Non cronicizza mai
HAV Ab IgG
HAV Ab IgM
HAV Ab IgG prevalenza nel 90% degli adulti.



Epatite da HBV

- HBV – 42 nm – DNA
- Hepadnaviride
- Malato, portatore cronico
- Costituito da core 27 nm + surface 7 nm (particella di Dane) : infettanti
- Particelle sferiche o a bastoncino di 22nm di diametro e 40 – 400 nm di lunghezza

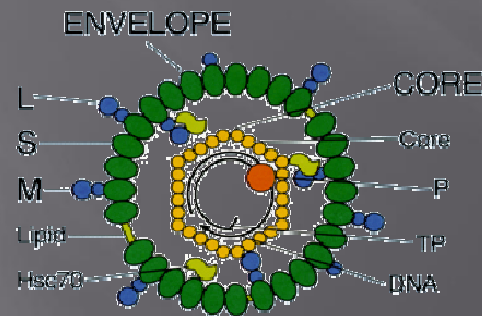


- Il genoma di HBV è costituito da una molecola di DNA circolare a doppia elica incompleta. Il doppio anello è formato da una catena lunga L di circa 3200 nucleotidi e una catena breve S di lunghezza tra il 50 e l'80% di quella lunga.

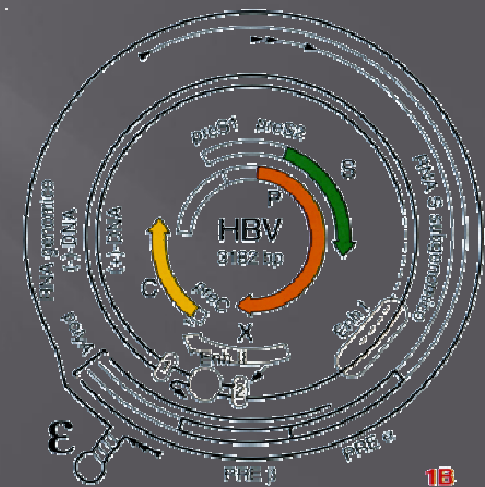
Epatite HBV

- Incubazione di 45 - 180 gg.
- Fase acuta di 40 - 60 giorni
- Ittero, urine ipercromiche, feci ipocoliche, astenia, anoressia, vomito, epatosplenomegalia.
- Convalescenza 30 - 40 gg.
- Epatite fulminante - Guarigione 90% - cronicizzazione 10%

- Nel genoma virale sono stati identificati 4 geni parzialmente sovrapposti che dirigono la sintesi dei diversi antigeni virali
- L'analisi delle sequenze di basi evidenzia almeno 4 regioni (S, C, P, X)
- La regione **S**, suddivisa nel tratto pre-S e S, codifica per la proteina di superficie (HBsAg)
- La regione **C** codifica per l'HBcAg e l'HBsAg
- La regione **P** codifica per la DNA- polimerasi/trascrittasi inversa
- La regione **X** codifica per una proteina di 145-154 aminoacidi di cui la cui funzione rimane ancora incerta; sembra tuttavia che svolga un ruolo essenziale nella replicazione virale

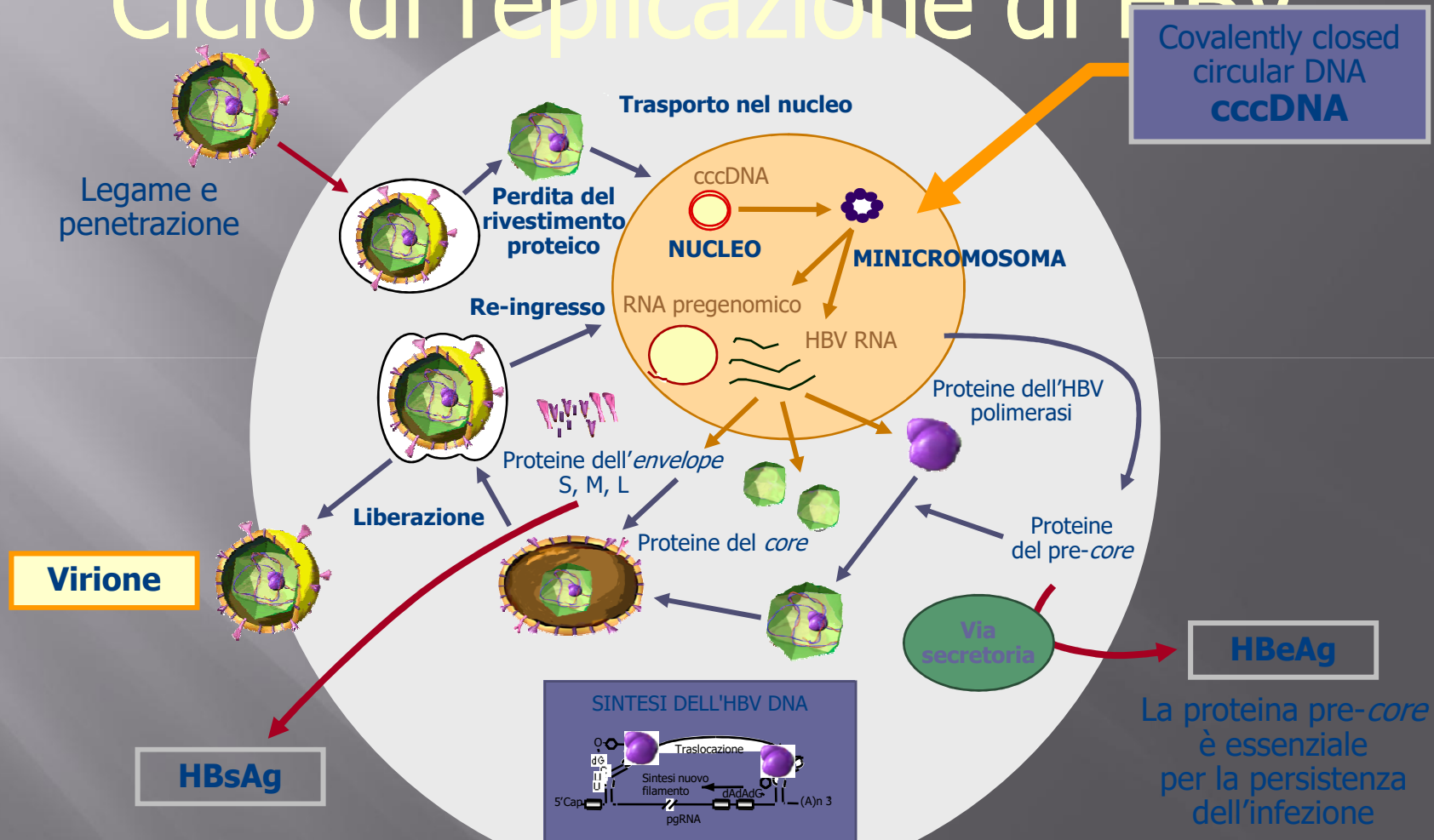


1A



1B

Ciclo di replicazione di HBV



Modalità di trasmissione di HBV

■ Parenterale

- Sangue e derivati; siringhe, aghi e strumenti contaminati; trapianti di organi infetti

■ Parenterale Inapparente

- Attraverso microlesioni di cute e mucose, via sessuale

■ Perinatale (Ultimo trimestre – Parto)

Concentrazione di HBV in vari fluidi biologici

Elevata

Moderata

Bassa o non
rilevabile

Sangue

Siero

Essudati

Seme

Fluidi vaginali

Saliva

Urine

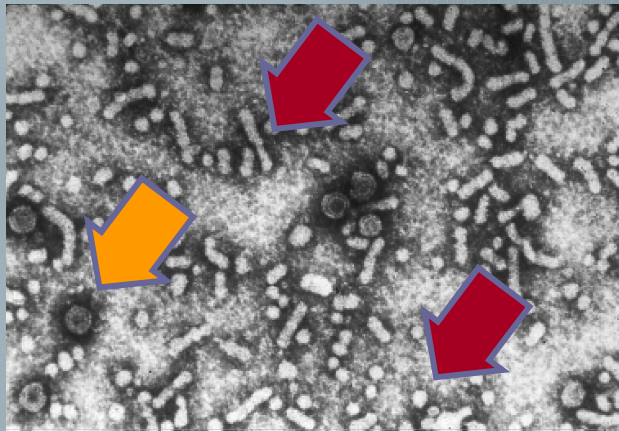
Feci

Sudore

Lacrime

Latte materno

HBV



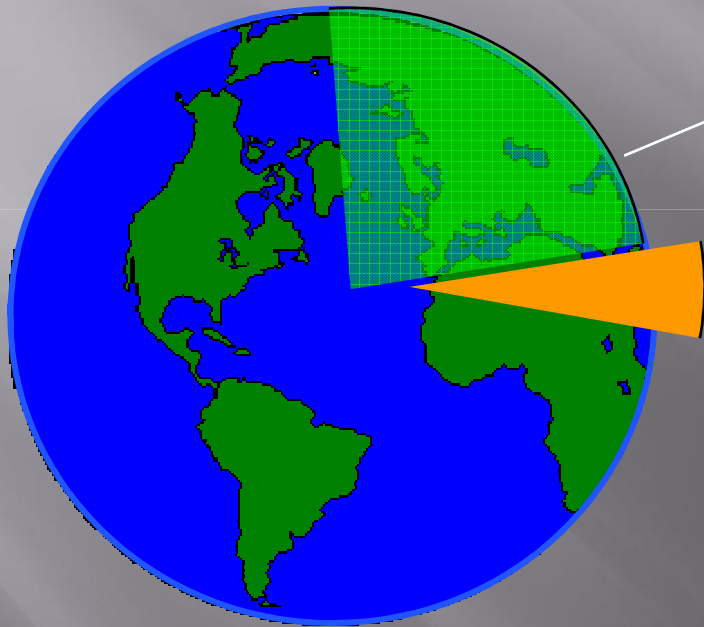
■ **Virus completo ed infettante**
(42 nm)

■ **HBsAg in eccesso**
(22 nm e 40-400 nm)

Hepadnavirus
Si moltiplica nello scimpanzé

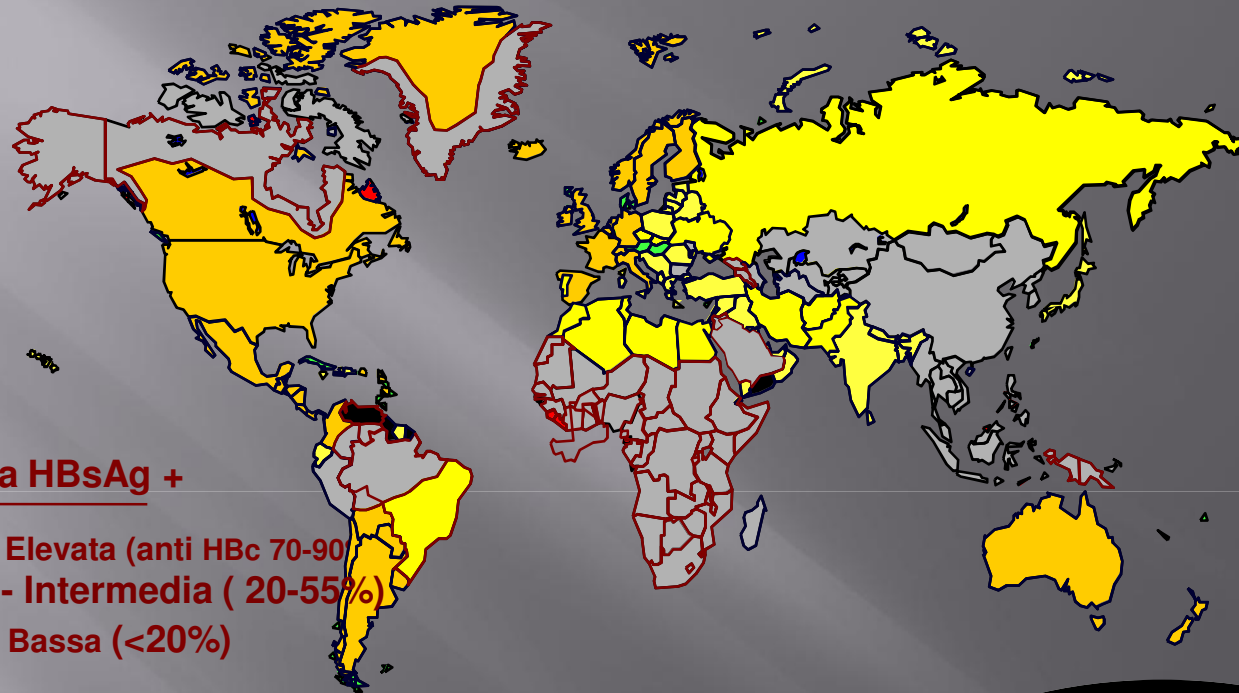
- Non effetto citopatico. Il danno epatico è provocato dalla risposta immunitaria cellulo-mediata
- Resiste al calore (56 ° C per 60'), ai raggi U.V., al congelamento, allo scongelamento
- Sopravvive per più di 6 mesi a temperatura ambiente e sotto forma di aerosol
- Inattivato alla temperatura di 85-100 ° C per 60'

Infezione da HBV nel mondo



- Circa 1/3 della popolazione mondiale ha contratto l'infezione da HBV
- Circa 400 milioni di persone hanno un'infezione cronica da HBV (7% della popolazione)
- Circa 1 milione di persone muore ogni anno a causa della infezione da HBV
- HBV è considerato dall'OMS il più importante agente carcinogenetico dopo il fumo

Distribuzione geografica dell'infezione da HBV



Prevalenza HBsAg +

- > 8% - Elevata (anti HBc 70-90%)
- 2-8% - Intermedia (20-55%)
- < 2% - Bassa (<20%)

Nelle aree ad elevata prevalenza di infezione da HBV, il rischio di carcinoma epatocellulare è circa 100 volte maggiore nei soggetti infetti rispetto ai soggetti non infetti.

Decessi x anno
600.000 0,01%

Popolazione mondiale
6 miliardi

Anti HBc+
2 miliardi 33%

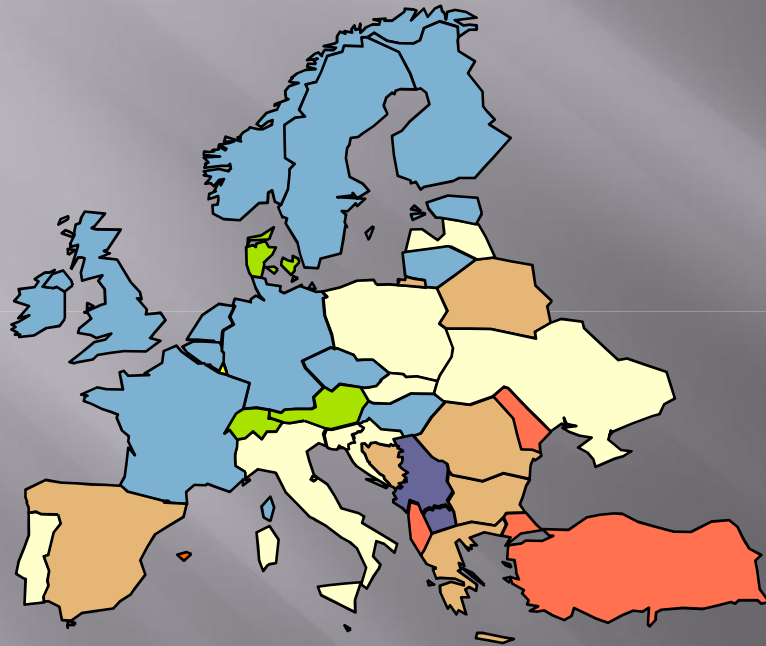
HBsAg+
350 milioni 6%

Distribuzione geografica dei genotipi di HBV

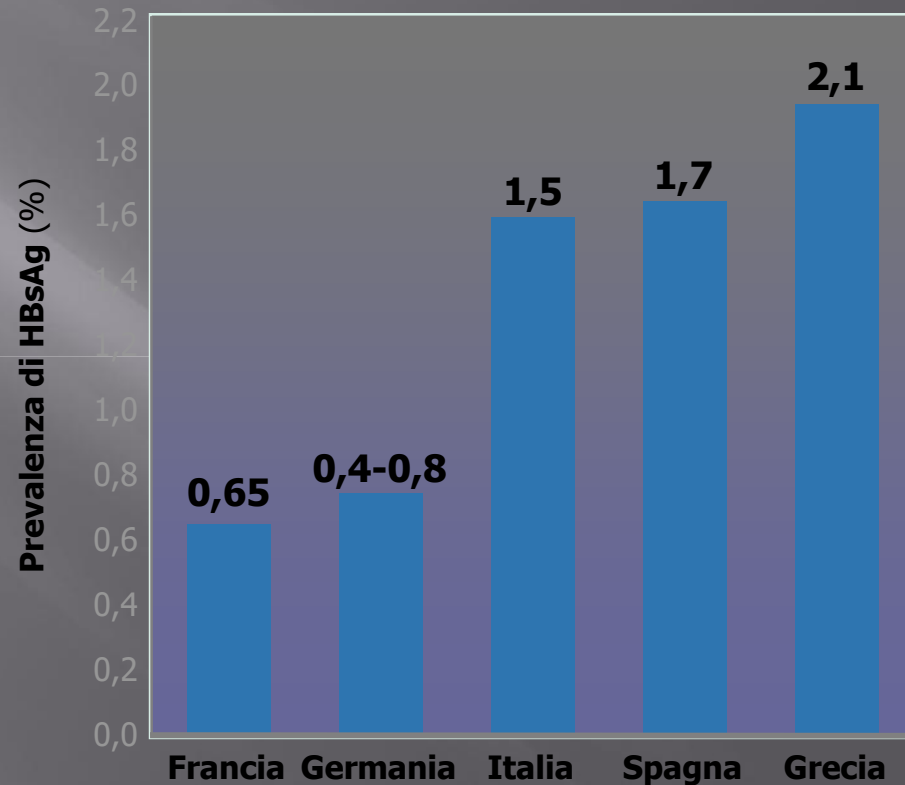


generalmente bassa ma è più alta nelle aree del Sud e dell'Est

■ >8% ■ 2-8% ■ 1-2% ■ <1%



WHO Collaborative Centre, University of Antwerp, WHO/EURO and Publications



Zarski JP et al. J Hepatol. 2006; 45:355-360; Robert-Koch Institute. Epidem Bull. 2005; 46:421-436; D'Amelio R et al. Am J Epidemiol. 1992; 135:1012-1018; Sola R et al. Med Clin (Barc). 2002; 119:90-95; Gogos CA et al. Eur J Epidemiol. 2003; 18:551-557

3.891.295 immigrati residenti in Italia¹

HBsAg + : 125.540 – 327.994

Prevalenza di HBsAg
nei Paesi d'origine²

■ $\geq 8\%$ - Elevata²

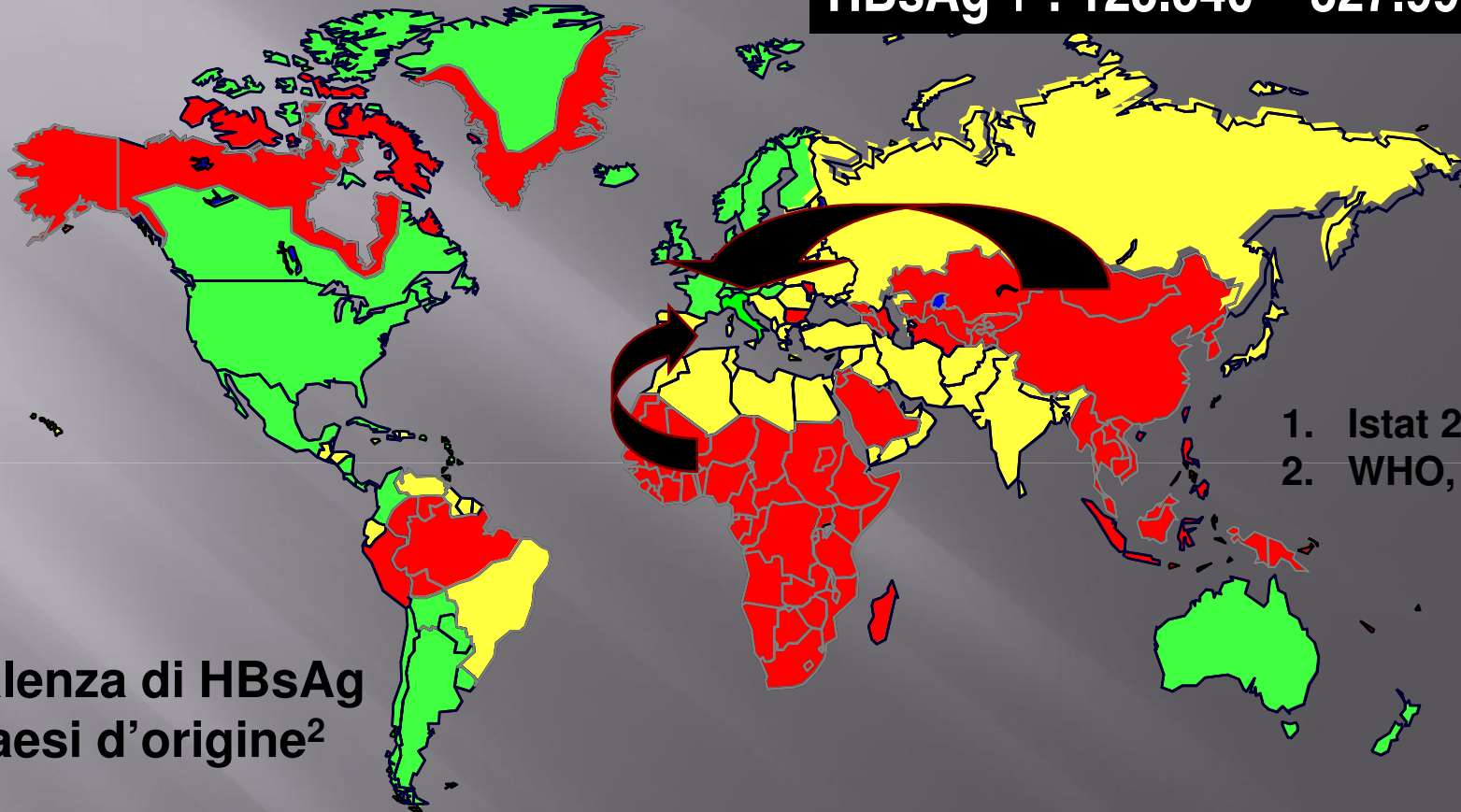
■ 2–7% - Intermedia²

■ $< 2\%$ - Bassa²

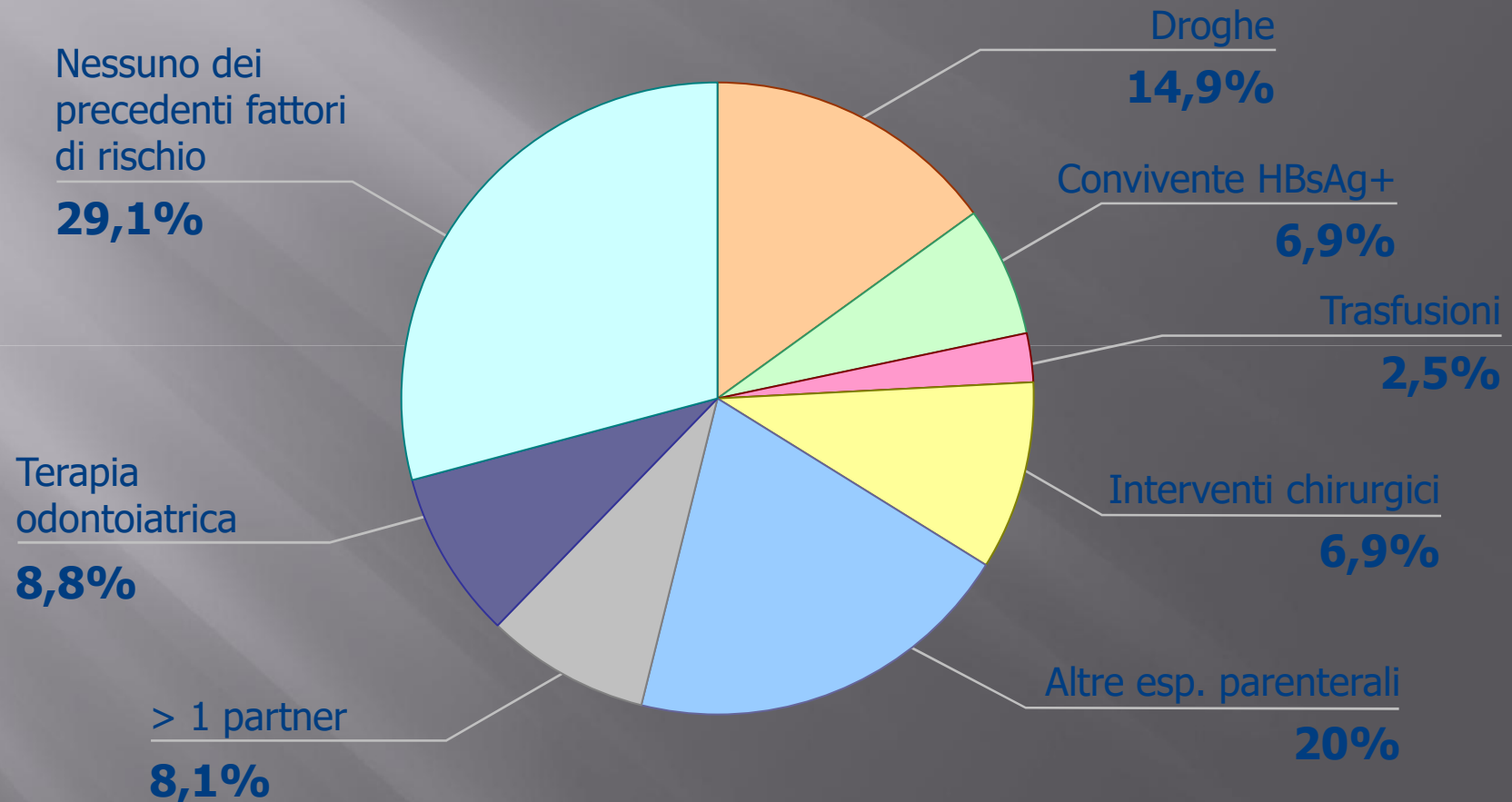
856.000: HBsAg+ 8 - 15%: 68.551 – 128.533

2.849.000: HBsAg+ 2 - 7%: 56.989 – 199.461

1. Istat 2009
2. WHO, 2008



Epatite B. distribuzione dei fattori di rischio (SEIEVA 1998-2005)



HBV

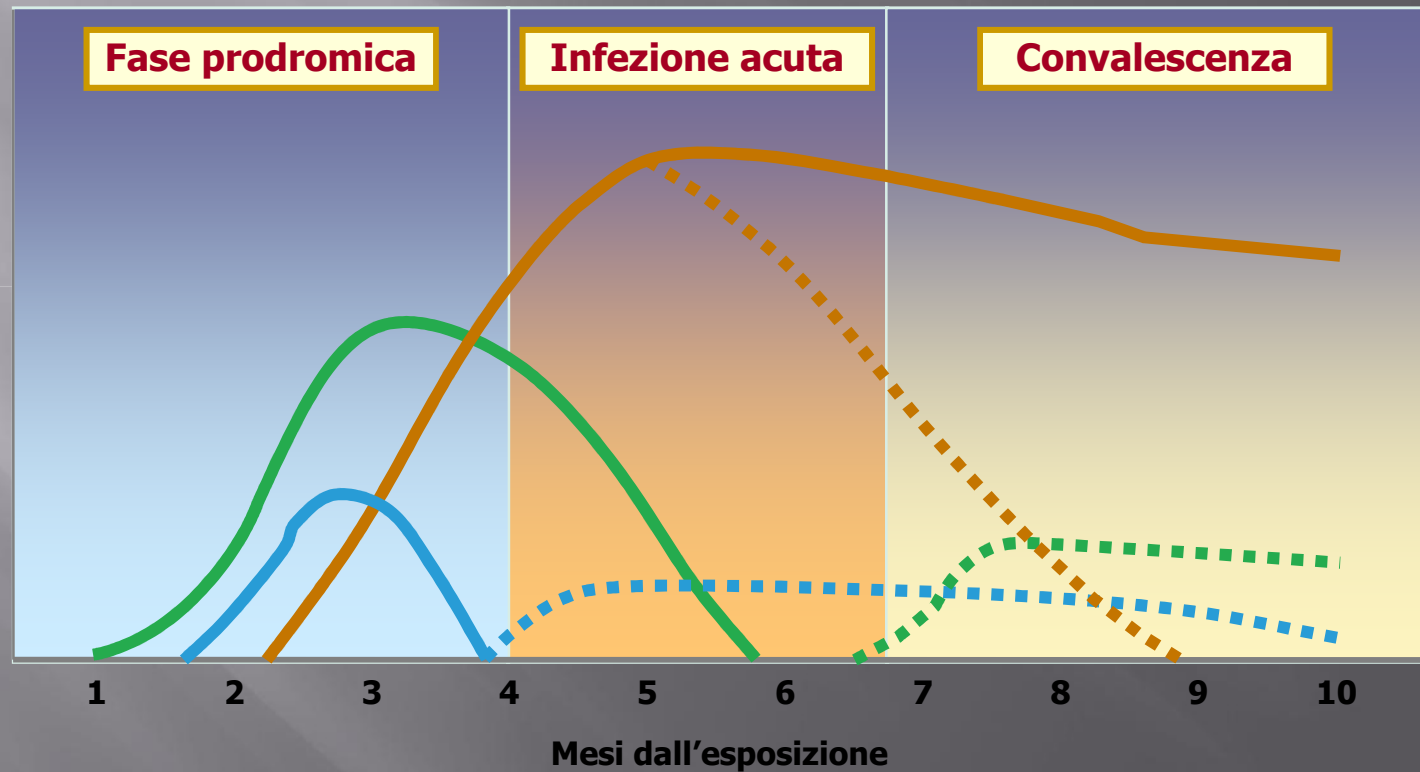
- **HBsAg** HBsAb o anti-HBs
- **HBcAg** HBcAb o anti-HBc IgM e IgG
- **HBeAg** HBeAb o anti-HBe

- **HBV - DNA**

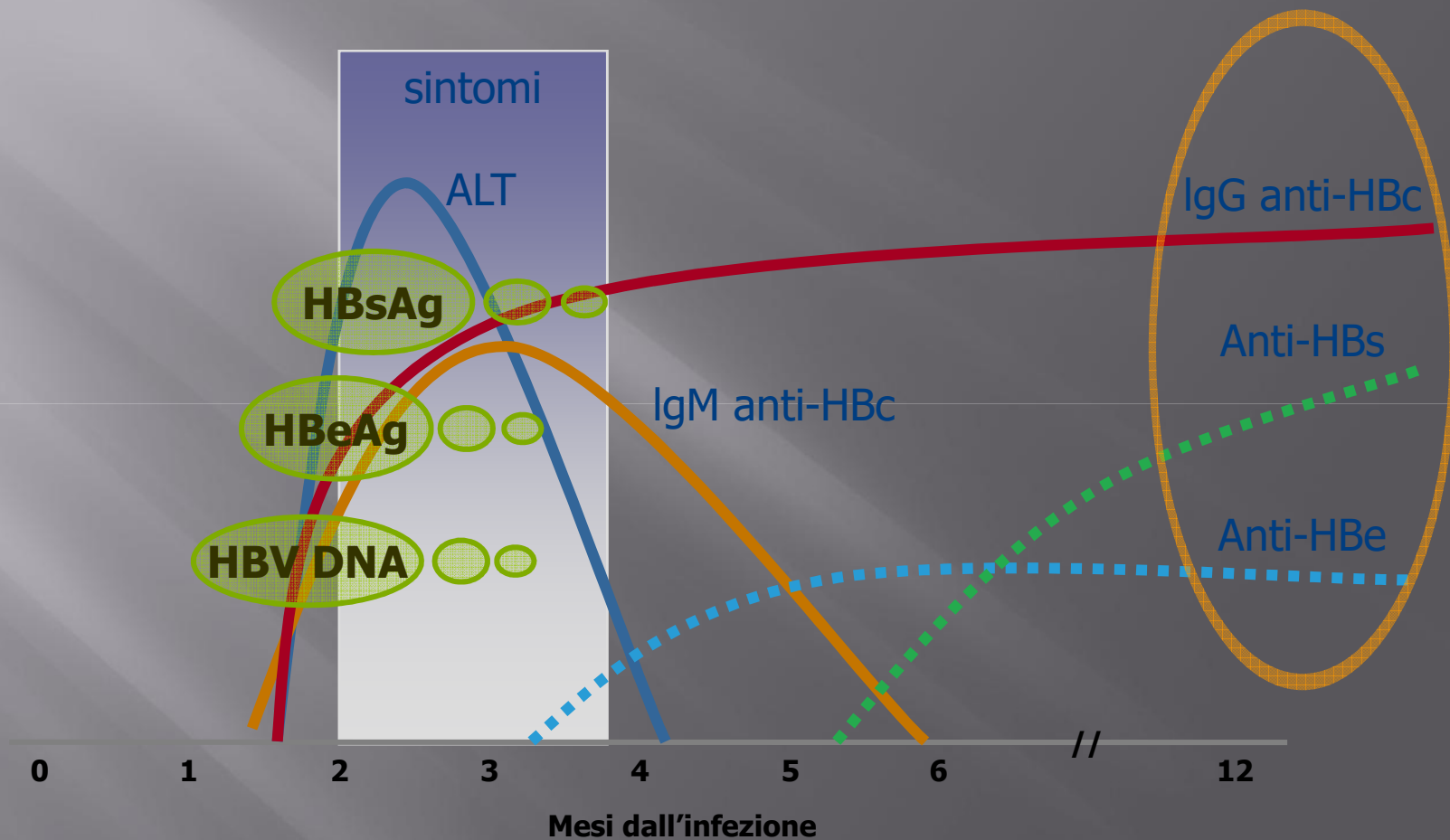
Epatite B

Infezione acuta

— HBsAg — HBeAg — Anti-HBc — Anti-HBs — Anti-HBe — IgM anti-HBc



marcatori sierici di HBV



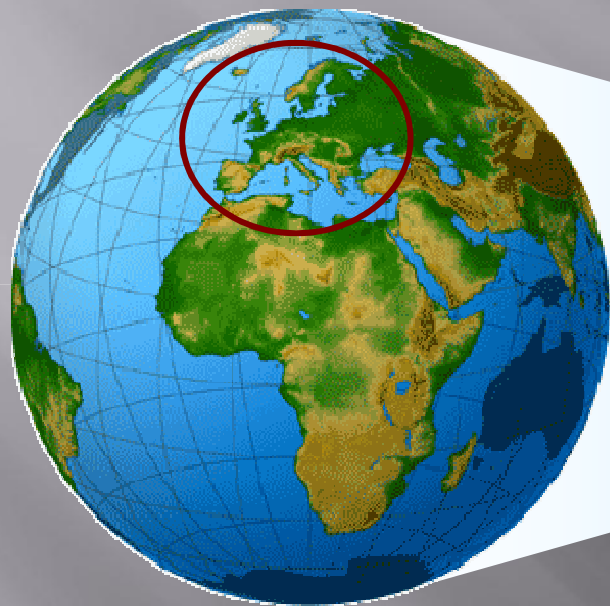
Significato dei marcatori di HBV

Marker HBV	Infezione acuta	Infezione cronica	Infezione pregressa	Risposta a vaccino
HBsAg	+	+	-	-
HBsAb	-	-	+/-	+
HBcAb IgM	+	-	-	-
HBcAb Ig totali	+	+	+	-
HBV DNA	+	+	-	-

HBV : Cronicizzazione

- **La persistenza sierologica di HbsAg associata ad incremento del valore delle transaminasi, oltre sei mesi dalla fase acuta, è indice di cronicizzazione**

Una bassa percentuale di pazienti con epatite cronica da HBV viene diagnosticata in Europa, ed ancor meno trattata



Prevalenza
~15 milioni di infetti

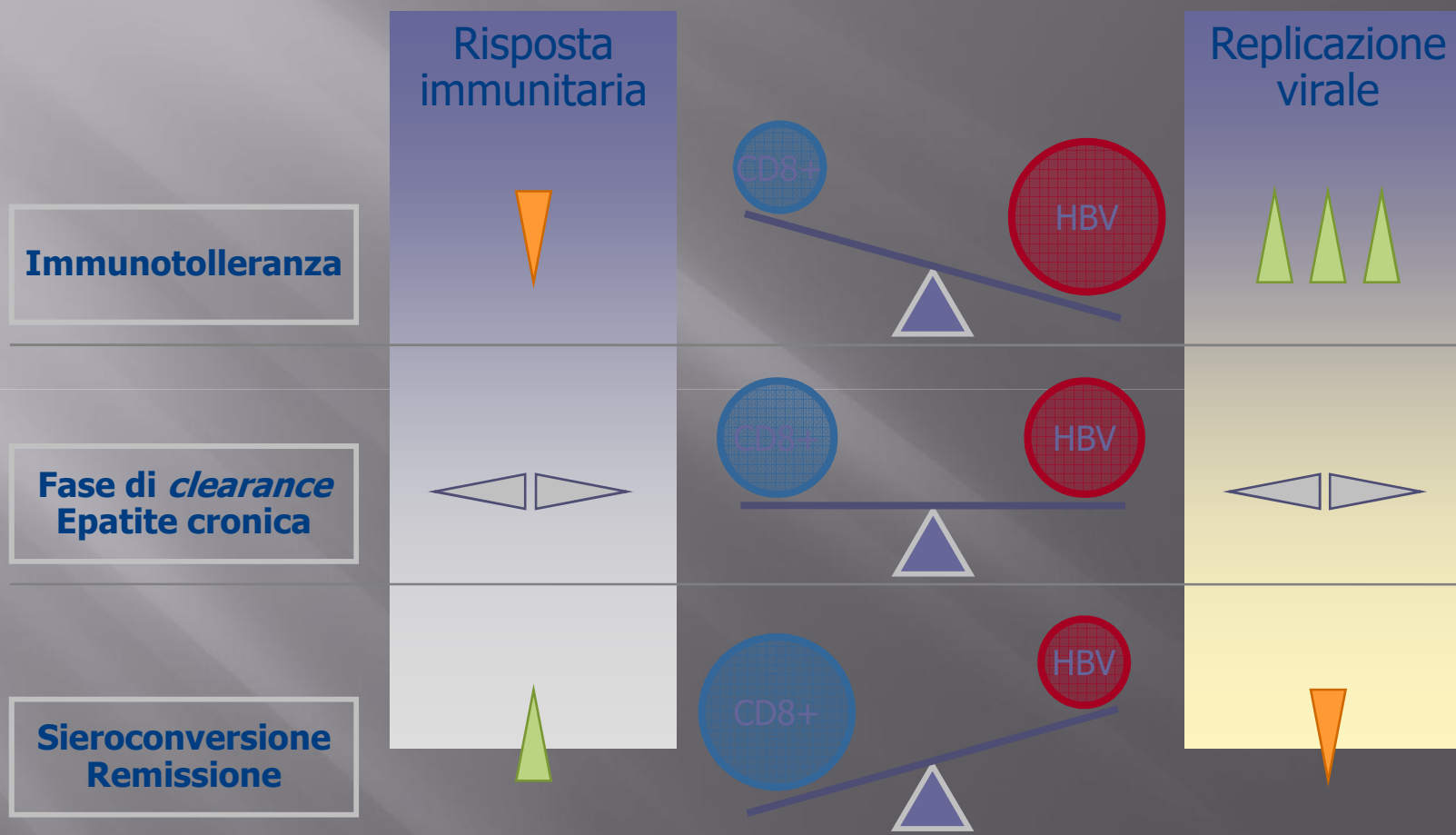


Diagnosi
In meno del 20% di tutti i
pazienti



Terapia
In meno del 15 % dei
pazienti **diagnosticati**

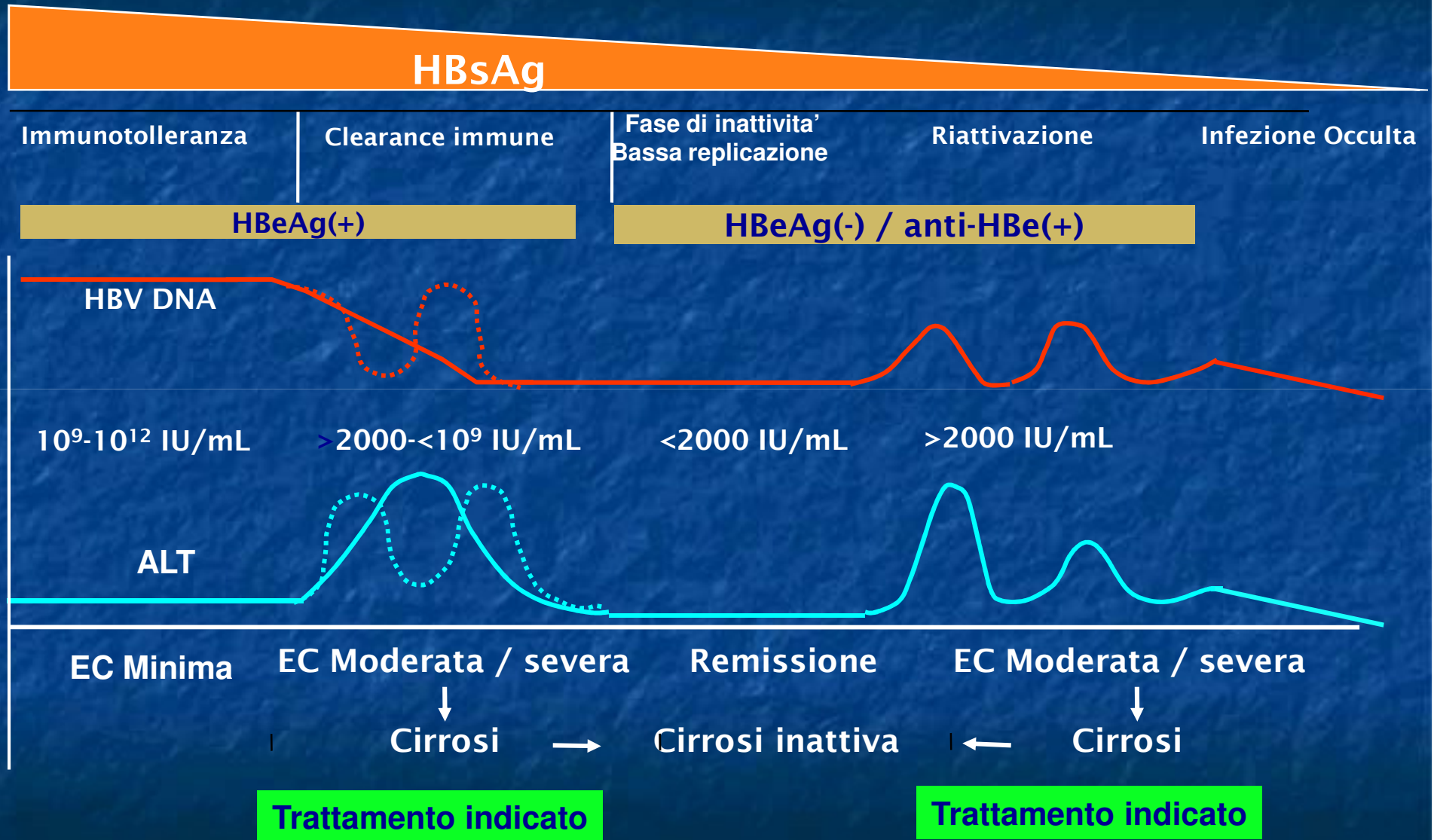
Immunopatologia dell'infezione da HBV



Guidotti et al. 1999; Guo et al. 2000; Kakimi et al. 2000; Zhu et al. 2001

Infezione cronica HBV

Decorso e fasi



HBV e categorie virologiche

Portatore HBsAg attivo

HBeAg +/-

HBV DNA > 20.000 UI/mL

Transaminasi alterate

Portatore HBsAg inattivo

Anti-HBe +

HBV DNA < 2.000-20.000 UI/mL

Transaminasi normali

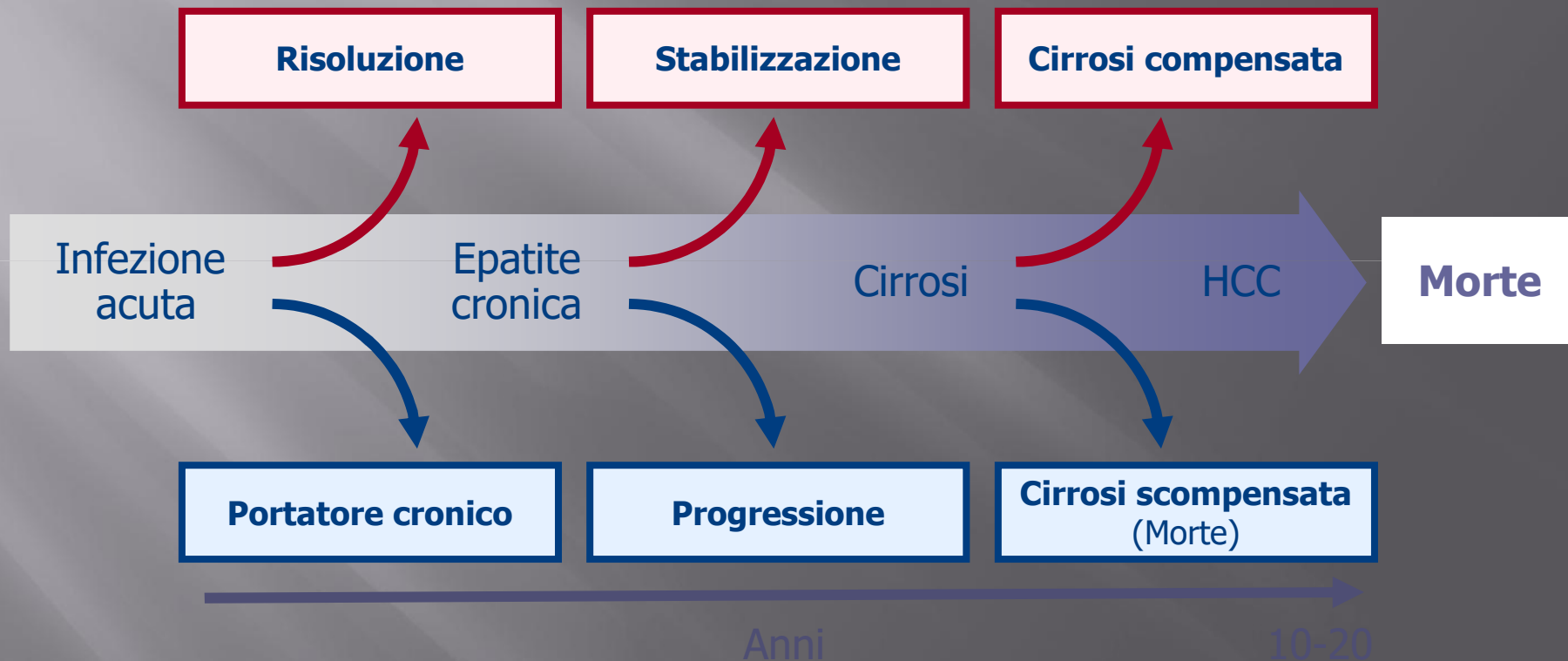
HBV e categorie virologiche

Portatore HBsAg attivo	HBeAg +/- HBV DNA > 20.000 UI/ml Transaminasi alterate
Portatore HBsAg inattivo	Anti-HBe + HBV DNA < 2.000-20.000 UI/ml Transaminasi normali
Soggetto HBsAg-/anti-HBc+	Anti-HBs+/-, anti-HBe+/- HBV DNA non dosabile < 200 UI/ml Transaminasi normali

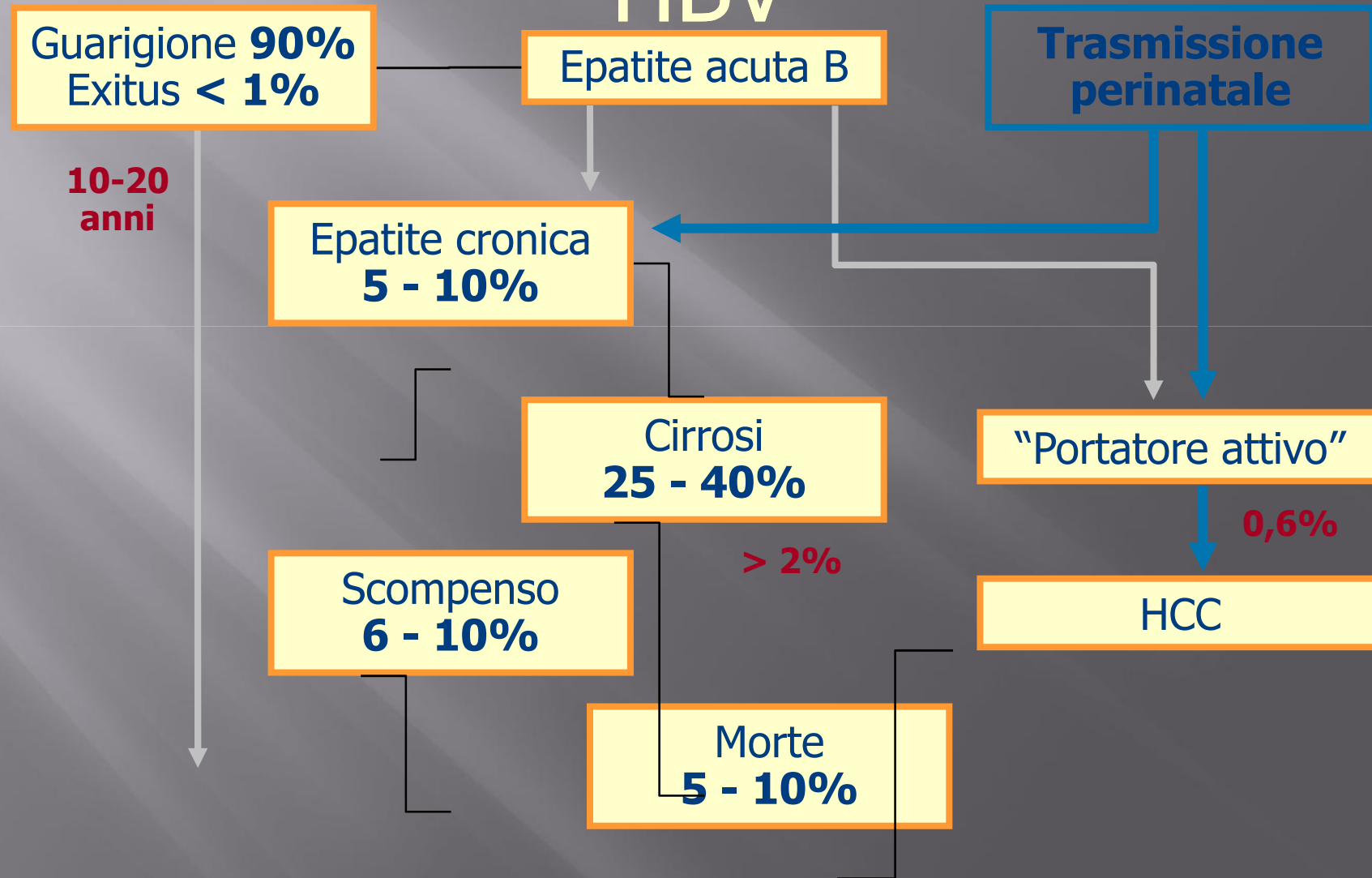
CATEGORIE VIROLOGICHE

	PORTATORE ATTIVO	PORTATORE INATTIVO	PORTATORE OCCULTO
HBsAg	Positivo	Positivo	Negativo
HBeAg	Pos/Neg	Negativo	Negativo
HBsAb	Negativo	Negativo	Pos./Neg.
HBcAb	Positivo	Positivo	Positivo
HBV-DNA S	> 20000 UI	< 2000 UI	Neg. > 90%
ALT	Aumentate	Normali	Normali
HBV-DNA T	Positivo	Positivo	Positivo
Danno Epatico	Si > 90%	No > 90%	No

Storia naturale dell'infezione cronica da HBV



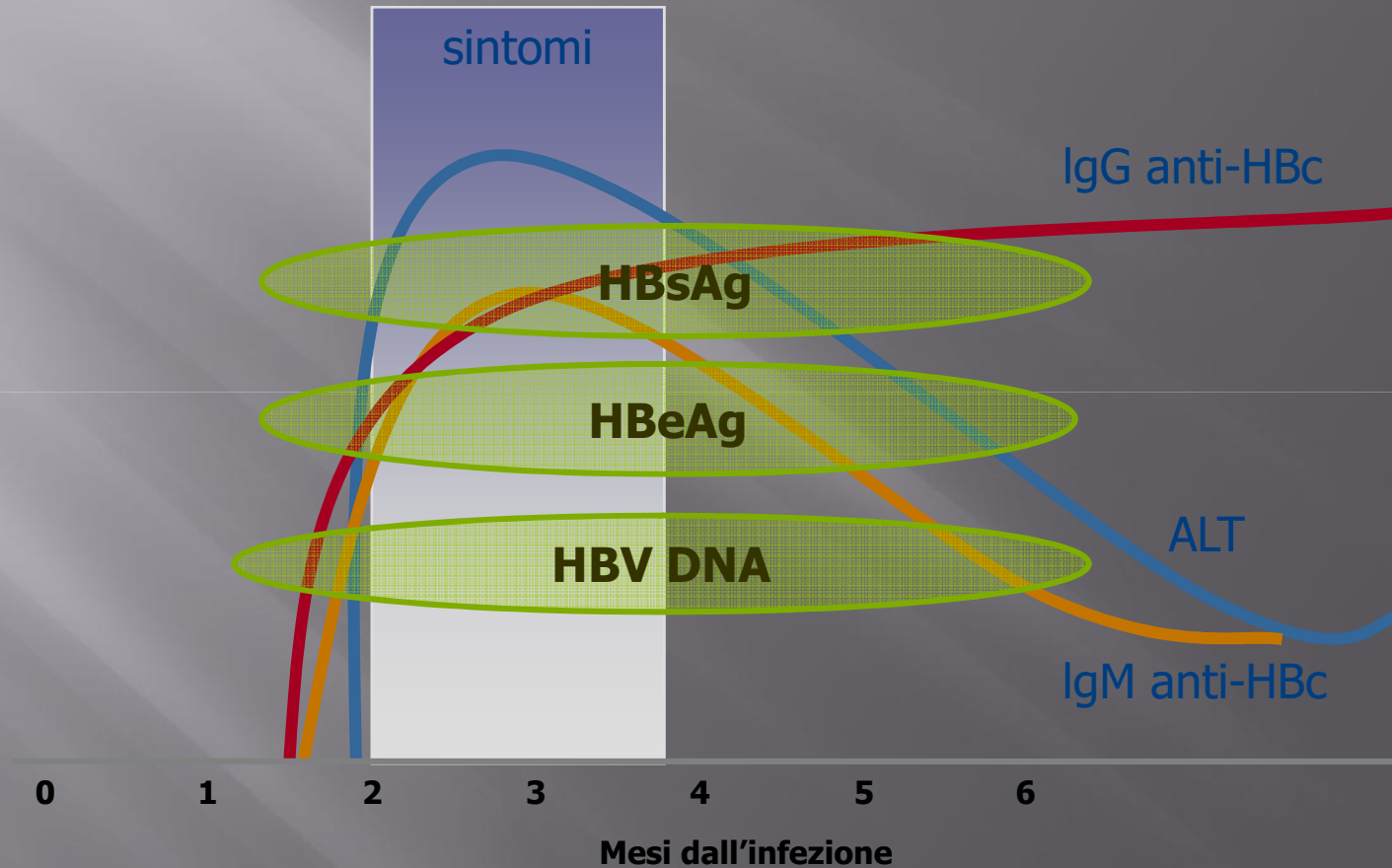
Storia naturale dell'infezione da HBV



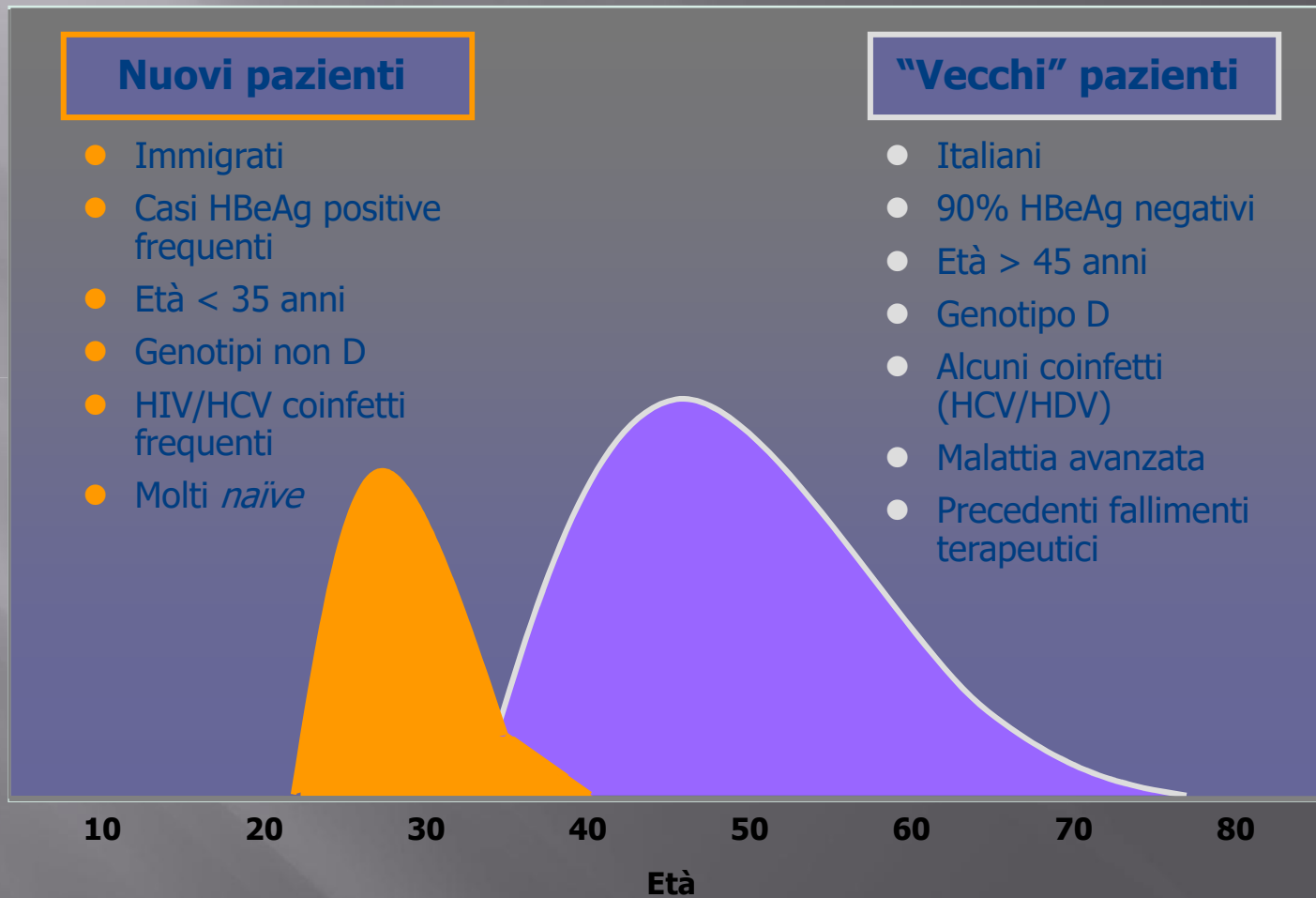
Fattori che influenzano la storia naturale



marcatori sierici di HBV E.A. che cronicizza



Portatori cronici di HBV in Italia





Fegato sano



Fegato cirrotico



Profilassi dell'epatite da HBV

- Profilassi aspecifica
- Immunoprofilassi passiva con immunoglobuline specifiche
- Immunoprofilassi attiva con vaccino

Profilassi dell'epatite da HBV

- Immunoprofilassi passiva con immunoglobuline specifiche

Profilassi post-esposizione:

- Adulti: 0,06 mL/Kg (12-20 UI/Kg) i.m. entro 24 ore e successiva vaccinazione, al massimo entro 14 giorni. Schema: 0, 1, 2, 6-12 mesi
- Neonati da madre HBsAg positiva o con epatite B nell'ultimo trimestre: alla nascita, al massimo entro 12 ore, 40 UI/Kg più vaccinazione, in sito diverso, subito dopo o al massimo entro 7 giorni
 - Schema: 0, 1, 2 o 3 con DTP, 11 con DPT

Profilassi dell'epatite da HBV

- Immunoprofilassi attiva con vaccino

Categorie di soggetti per i quali la vaccinazione è obbligatoria (legge n. 165 del 27 maggio 1991)

- Tutti i nuovi nati entro il primo anno di vita (3° , 5° , 11° mese)
- Nati da madre HBsAg positiva (nascita, 1° , 2° -3° , 11°)
- Tutti gli adolescenti entro il 12° anno di vita
- Soggetti dializzati ed immunocompromessi: dose doppia ai tempi 0, 1, 6 ed eventuali dosi di richiamo

■ Immunoprofilassi attiva con vaccino

Categorie di soggetti a rischio ai quali la vaccinazione è offerta gratuitamente

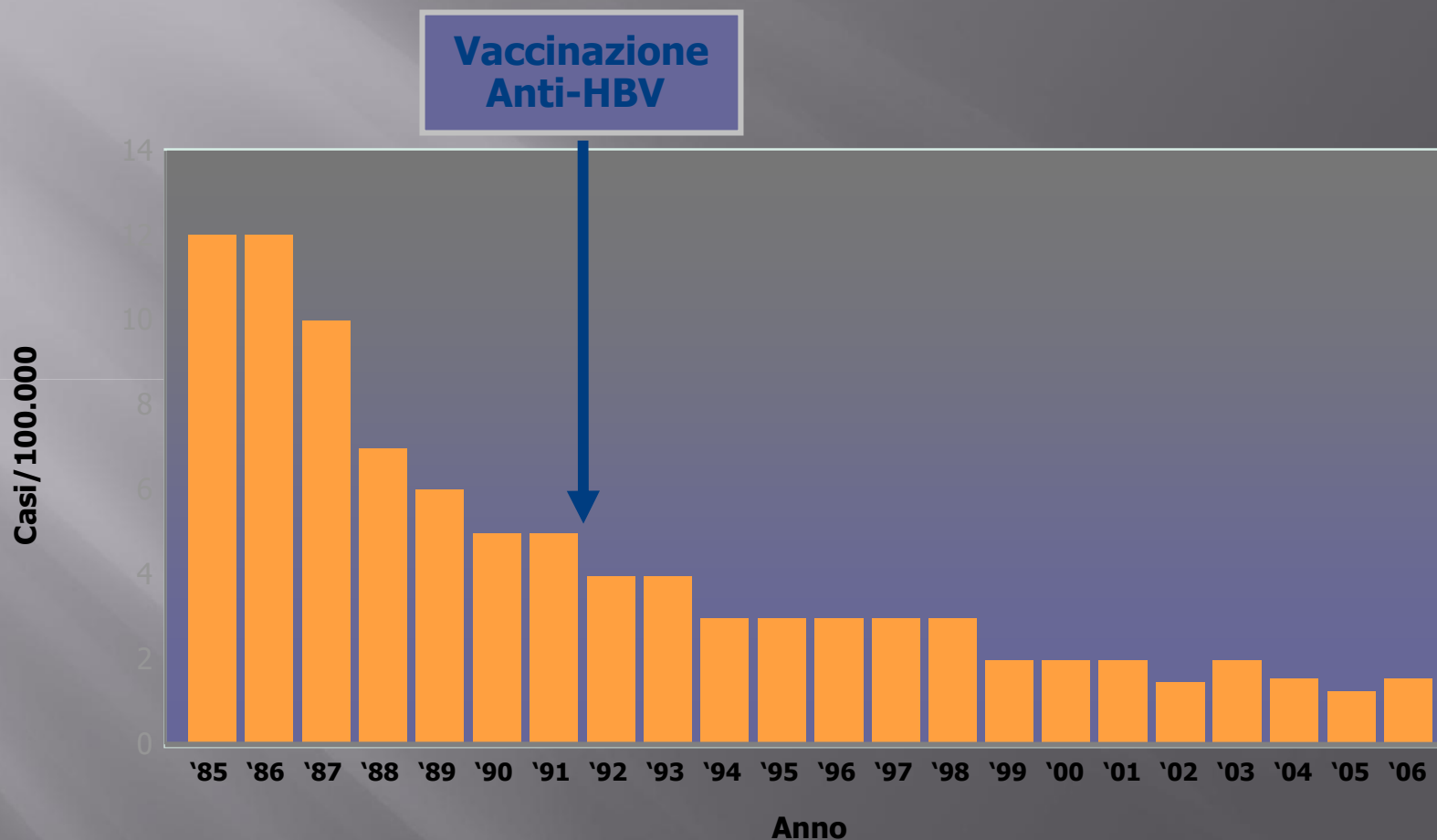
- Conviventi di soggetti HBsAg positivi, soggetti post-esposti
- Emofilici, politrasfusi
- Personale sanitario, personale delle forze dell'ordine
- Soggetti con lesioni croniche eczematose e psoriasiche della cute delle mani
- Detenuti, tossicodipendenti, omosessuali, prostitute
- Viaggiatori, militari e personale che si recano in aree ad endemia elevata per HBV
- Operatori ecologici
- Personale di asili infantili, personale ed ospiti di istituti per soggetti con ritardo mentale
- Pazienti affetti da epatiti croniche virali o di altra eziologia
- Candidati a trapianti d'organo

Vaccinazione contro l'epatite B

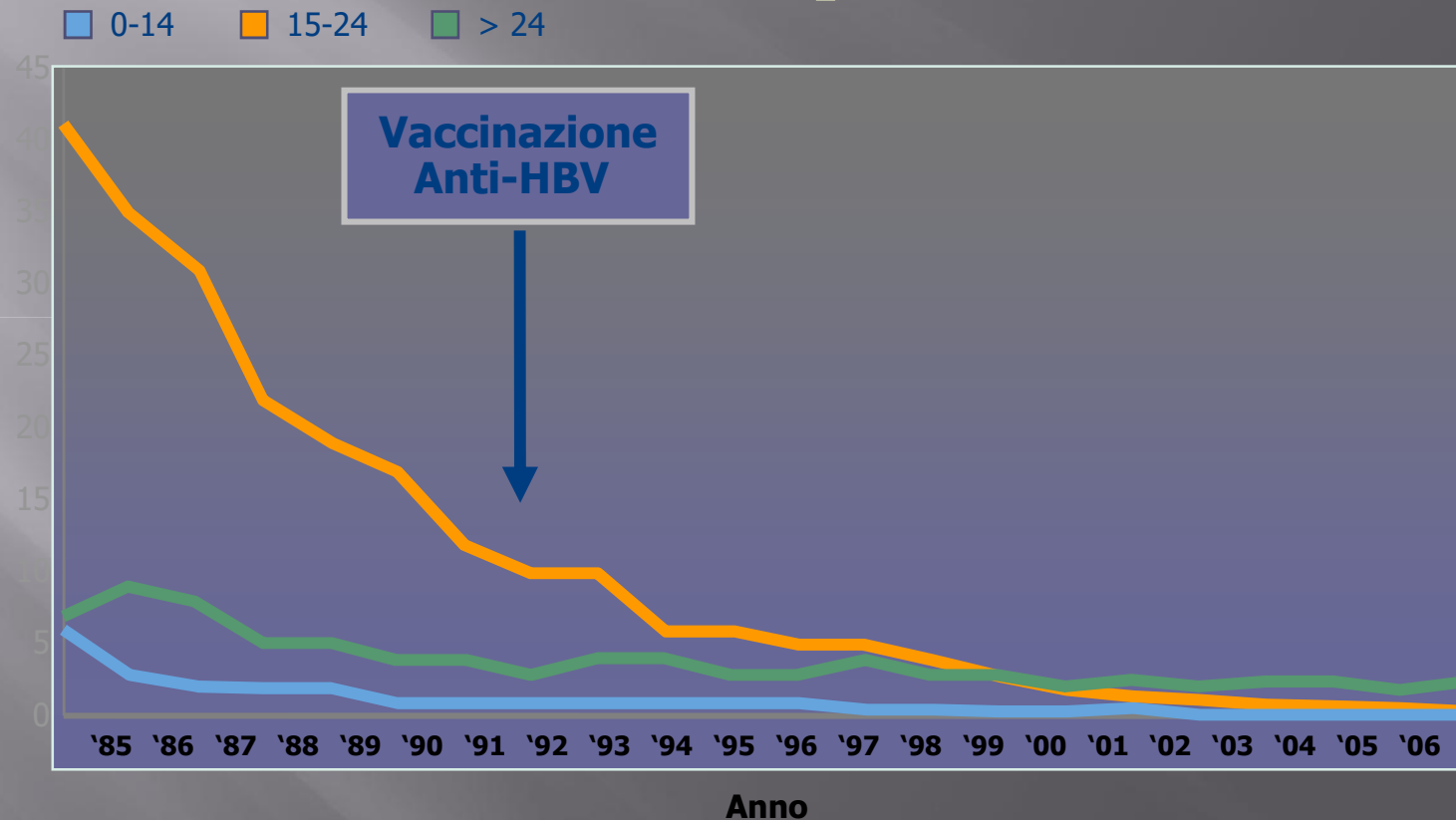
Vaccini ricombinanti per uso intramuscolare

- Engerix B: fiale da 10 mcg per bambini e 20 mcg per soggetti > 10 anni
- Recombinax HB: fiale da 5 mcg per bambini, 10 per adulti, 40 mcg per soggetti immunodepressi
- Risposta al vaccino: anti-HBs > 10 mUI/mL
 - 100% nei neonati
 - 95% nei bambini e negli adolescenti
 - 90% negli adulti
 - 75% nei soggetti con più di 60 anni
- Nei soggetti "responder" ed immunocompetenti non **sembrano necessarie** dosi di richiamo

Tassi di incidenza di EVA B in Italia (SEIEVA, 1985-2006)



Incidenza E.A. B in Italia per classi di età (SEIEVA, 1985- 2006)



■ Il presente:

- Persistenza preoccupante di nuove infezioni
- HBV carriers: circa 1% della popolazione
- Prevalenza di soggetti HBsAg positivi tra soggetti di età avanzata
- Alta prevalenza di varianti di HBV tra i portatori cronici (mutanti pre-C)
- Possibile mancanza di efficacia della vaccinazione per le varianti di HBV (mutanti S)
- Basso tasso di vaccinazione tra gli immigrati e nell'Italia del Sud
- Introduzione di soggetti portatori tra gli immigrati

Soggetto HBsAg- / anti-HBc+

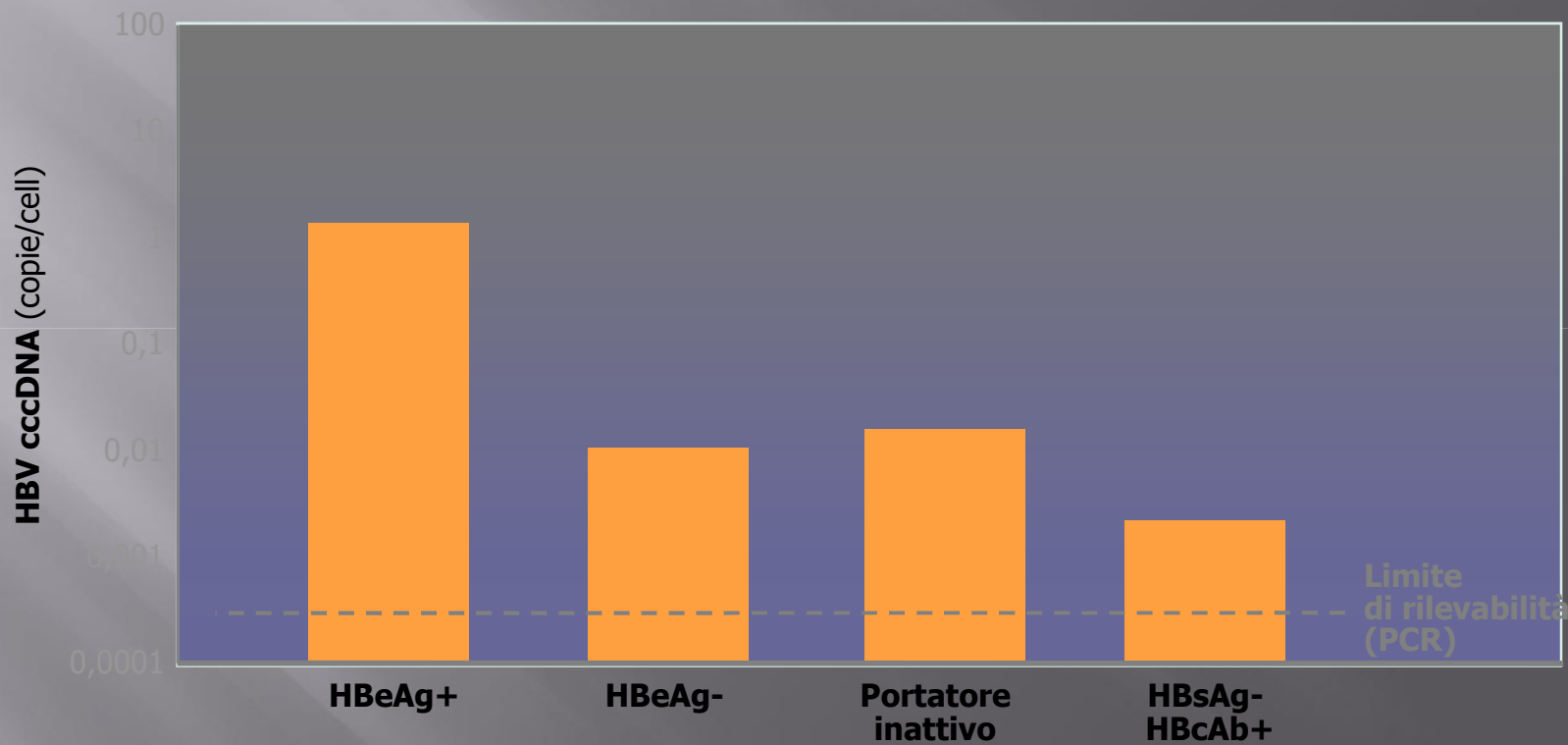


Persistenza di genomi HBV nel fegato (\pm siero)



Infezione HBV "occulta"

Livelli di HBV cccDNA epatico in diverse popolazioni di pazienti



Epatite B : riattivazione

- Fattori di rischio
- Sesso maschile
- Età giovane
- Sierologia HBV basale
 - HBsAg attivo >> HBsAg inattivo >> HBsAg-/anti-HBc+
- Tipo chemioterapia e grado di immunosoppressione
 - steroidi
 - antracicline
 - anticorpi monoclonali anti-CD20 o anti-CD52, anti-TNF (*Rituximab, Alemtuzumab, Infliximab*)

HBV: farmaci disponibili

Interferone

Peg-Interferone α -2a

Analoghi nucleosidici: lamivudina (LAM): Zeffix

entecavir (ETV): Baraclude

telbivudina (LdT): Sebivo

Analoghi nucleotidici: adefovir (ADV):

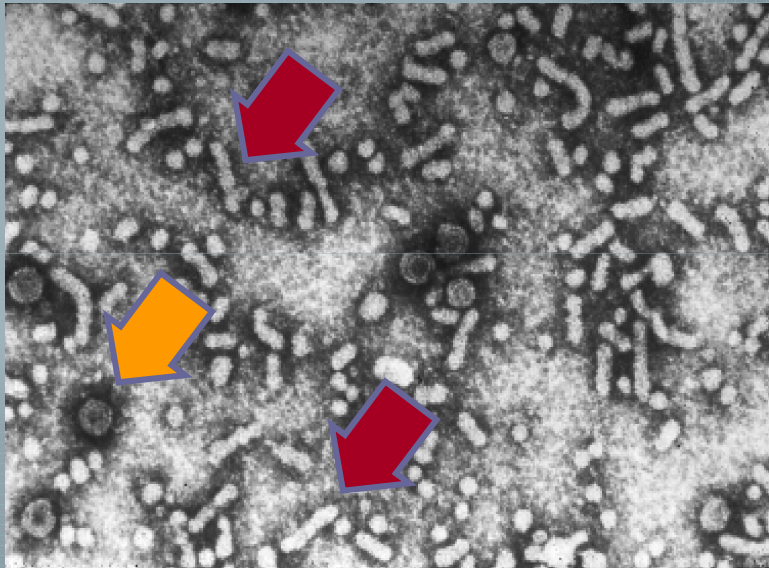
Hepsera

tenofovir (TDF): Viread

HDV

- L'agente infettivo dell'epatite delta è noto come **HDV**
- È un virus difettivo
- Unica catena di RNA con un Ag di superficie
- Circondato da HBsAg diventa un virus infettante

HBV



- **Virus completo ed infettante**
(42 nm)
- **HBsAg in eccesso**
(22 nm e 40-400 nm)

Epatite da HDV

- Coinfezione HBV/HDV
- Grave malattia acuta, spesso con andamento bifasico, ma con basso rischio di cronicizzazione
- Superinfezione HBV/HDV
- Aggravamento e scompenso della ECA da HBV
- Frequente infezione cronica da HDV