

EPATITE

INFIAMMAZIONE DIFFUSA DEL PARENCHIMA EPATICO CARATTERIZZATA DA:

NECROSI degli
EPATOCITI

+

INFILTRATO
FLOGISTICO



ACUTA

***Ristabilizzazione della
funzionalità epatica***

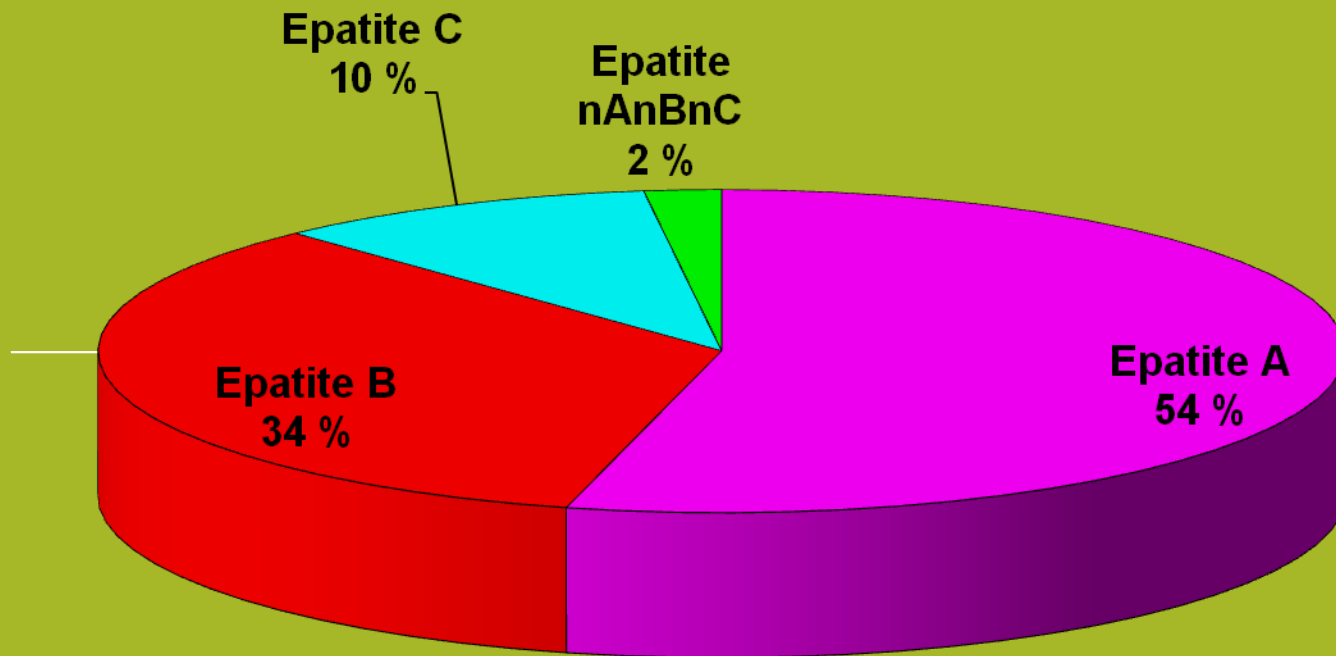
CRONICA

***Persiste con possibile
sovvertimento della
struttura epatica***

Virus Epatitici

Virus	Famiglia	Genere	Genoma
HAV	Picornaviridae	Heparnavirus	RNA
HBV	Hepadnaviridae	Orthohepadnavirus	DNA
HCV	Flaviviridae	Hepacivirus	RNA
HDV	Deltaviridae	Deltavirus	RNA
HEV	Hepeviridae	Hepevirus	RNA

DISTRIBUZIONE DEI CASI DI EPATITE VIRALE ACUTA



Eziologia

➔ **La maggioranza delle epatiti acute ha eziologia infettiva**

- **Virus epatici elettivi:** HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HGV.
- **Virus epatici occasionali:**
 - Virus Epstein - Barr (Mononucleosi)
 - Cytomegalovirus
 - Altri herpes virus

➔ **Esistono tuttavia anche epatiti acute a eziologia non infettiva.....**

- **ALCOOLICHE**
- **TOSSICHE:** da funghi (*Amanita phalloides*)
da farmaci (rifampicina)

VIRUS EPATICI

HAV:

Famiglia: **Picornaviridae**

Genere: Epatovirus

Virione: di forma sferica, 28nm, senza envelope

Genoma: **RNA a singola elica, lineare, a polarità positiva**, di 7.5Kb

HBV:

Famiglia: **Hepdnaviridae**

Genere: Ortohepadnavirus

Virione: di forma sferica, 42nm, rivestito di envelope

Genoma: **DNA a doppia elica** con 4 geni: S (Ag di superficie)

C (Ag core)

P (DNA pol)

X (Proteina transattivante)

HCV:

Famiglia: Flaviviridae

Genere: Non determinato

Virione: di forma sferica, 38-50nm, fornito di envelope

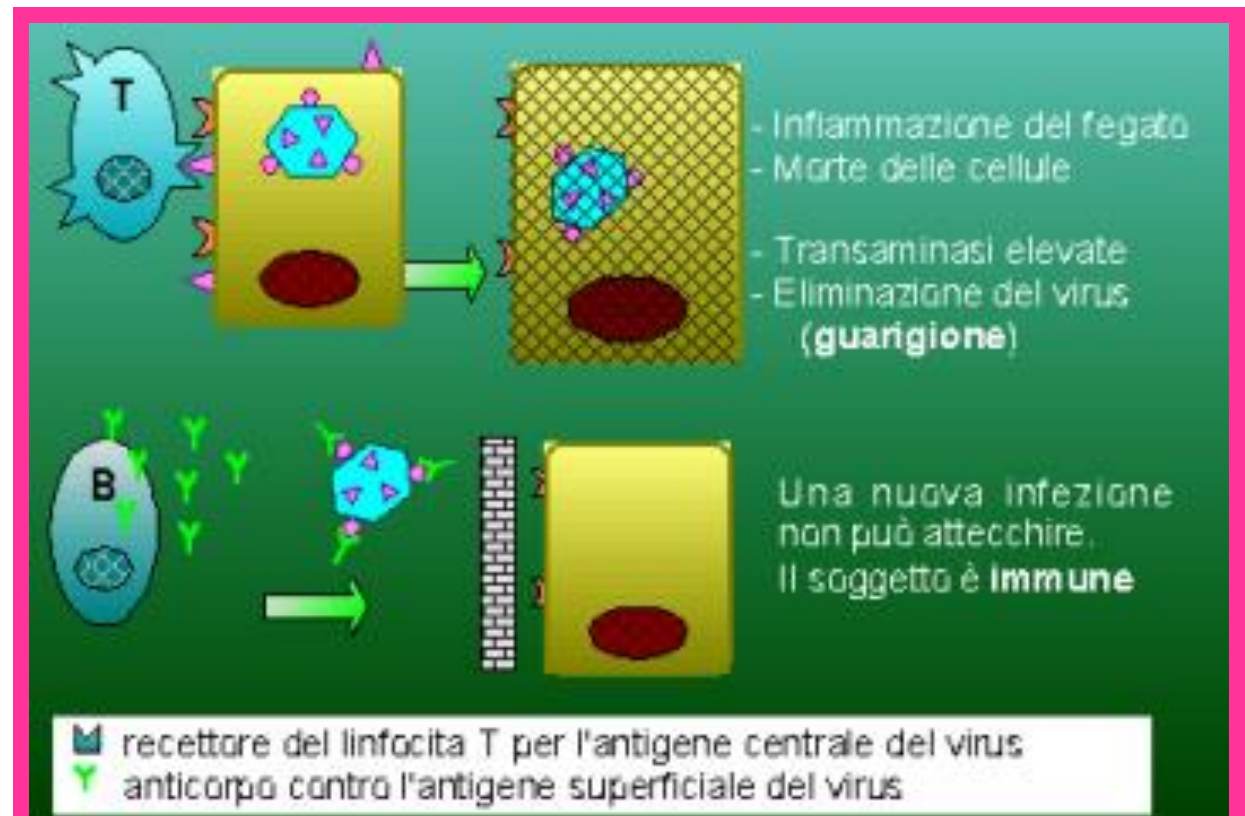
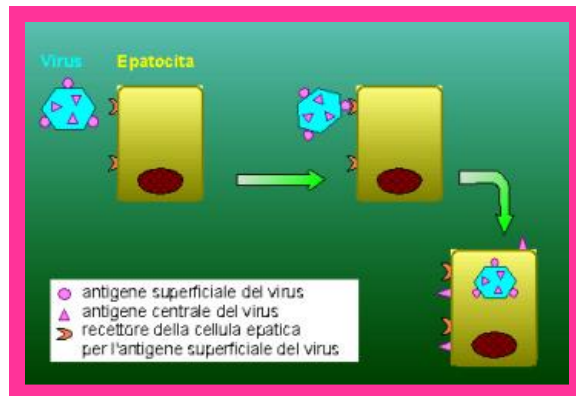
Genoma: **RNA a singola elica, lineare e a polarità positiva**, di 9.4 Kb

HDV: {
Famiglia: **Deltaviridae**
Genere: Deltavirus
Virione: di forma sferica, 43nm
Genoma: **RNA a singola elica circolare, a polarità negativa**, di 1.7 Kb

HEV: {
Famiglia: **Caliciviridae**
Genere: Non determinato
Virione: forma sferica, 32 nm, non rivestito a simmetria icosaedrica
Genoma: **RNA a singola elica** di 7.8 Kb

HGV: {
Famiglia: **Flaviviridae**
Virione: non ancora identificato
Genoma: **RNA a singola elica** di 9.3 Kb

Con quale meccanismo questi virus provocano Epatite?



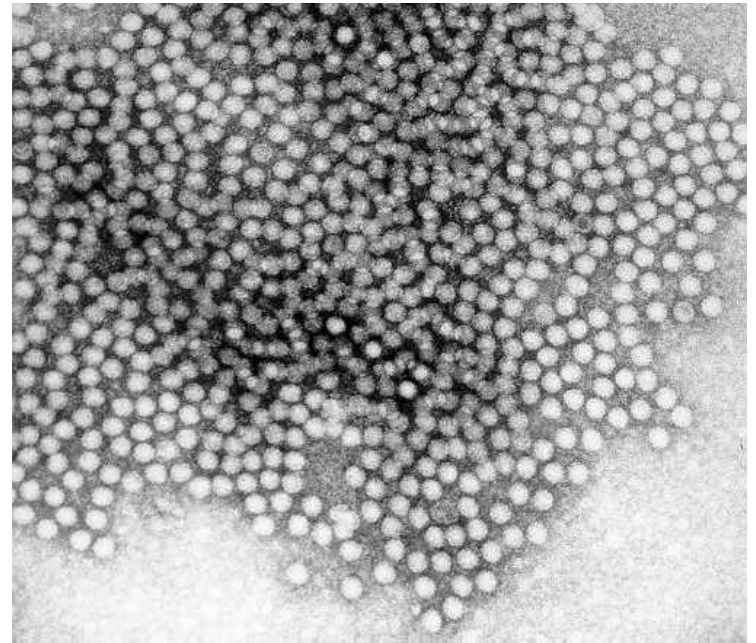
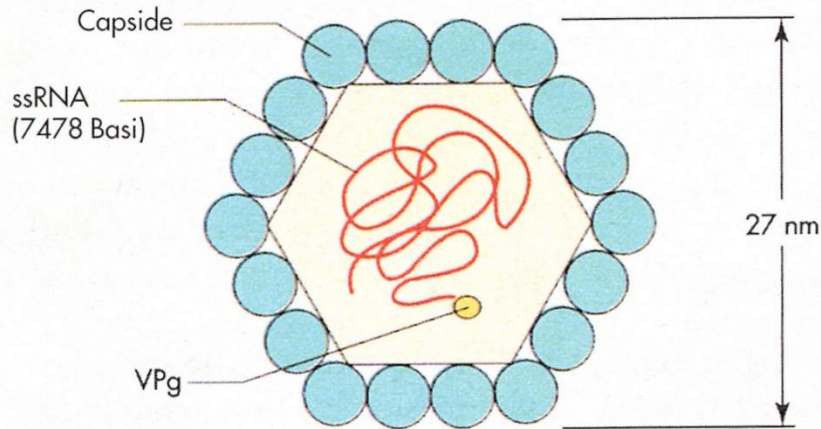
HAV= HEPATITIS A VIRUS

Famiglia: *Picornaviridae*

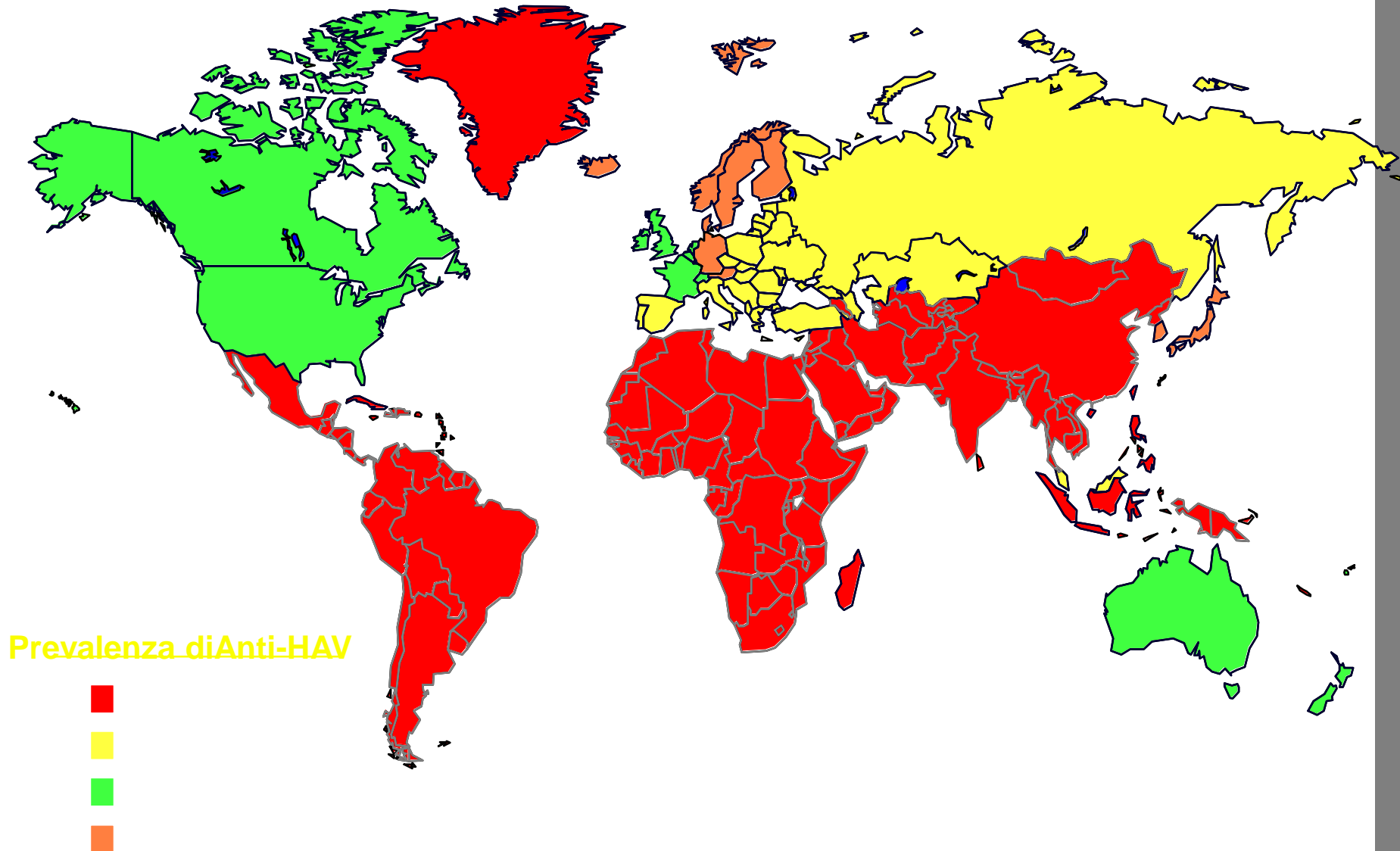
Genere: *Hepatovirus*

Virione: di forma sferica, 28nm, senza envelope

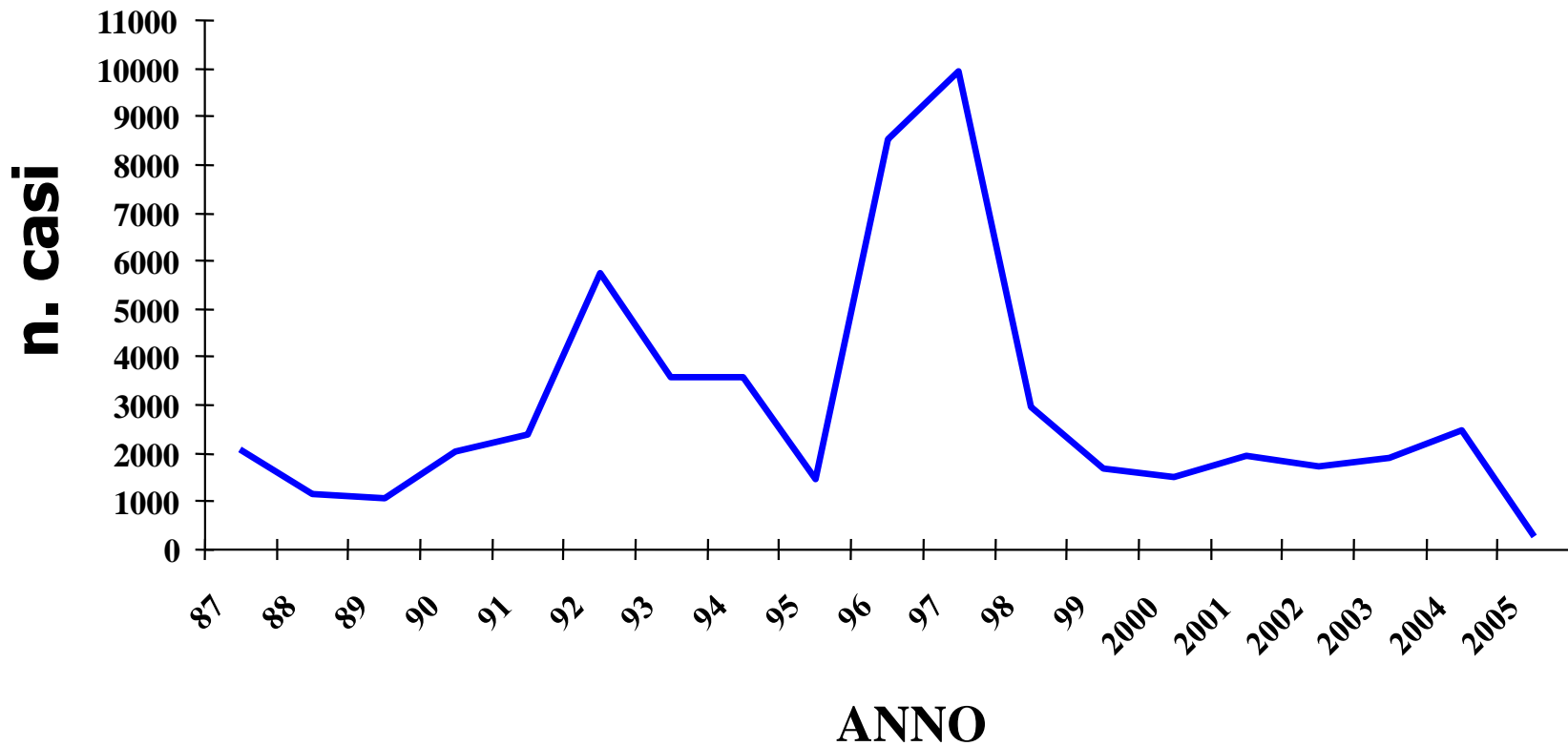
Genoma: RNA a singola elica, lineare, a polarità positiva, di 7.5Kb



Distribuzione Geografica dell'Infezione da HAV



Notifiche di epatite A in Italia 1987-2005



Caratteristiche di HAV

➤ **Stabile a:**

- Acidi (pH 1)
- Solventi (etere, cloroformio)
- Detergenti
- Acqua salata, acqua dolce (mesi)
- Essiccamento (stabile)
- Temperatura
 - 4°C: settimane
 - 56°C per 30 minuti: stabile
 - 61 °C per 20 minuti: inattivazione parziale

➤ **Inattivato da:**

- Trattamento con cloro dell'acqua potabile
- Formalina (0,35%, 37°C, 72 ore)
- Acido paracetico (2% 4 ore)
- Beta-propiolattone (0,25% 1 ora)
- Radiazioni ultraviolette (2 mW/cm²/min)

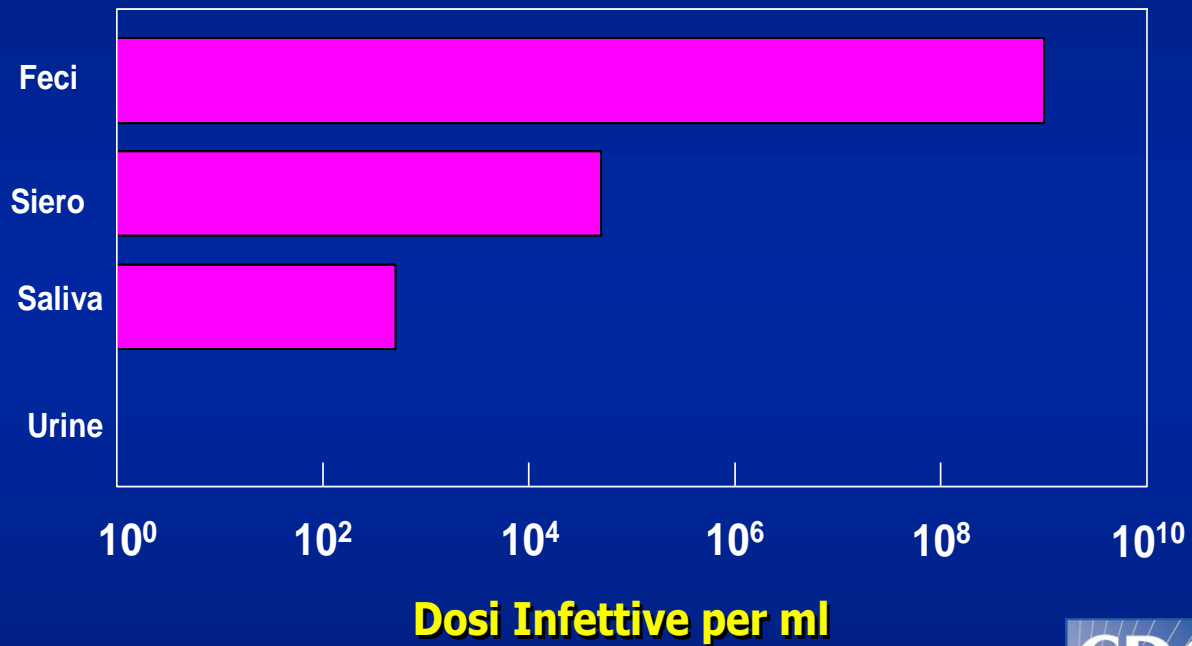
HAV: Trasmissione

Contatti personali
(familiari, sessuali, asili)

Cibo o acqua contaminati
(alimentaristi, molluschi crudi)

Esposizione ad emoderivati (rara)
(tossicomani, trasfusioni)

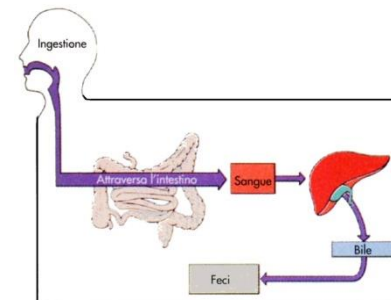
Concentrazione di HAV nei liquidi biologici



Fonte: Viral Hepatitis and Liver Disease 1984;9-22
J Infect Dis 1989;160:887-890

Il periodo di incubazione è compreso tra 20 e 40 gg. Il virus viene eliminato con le feci, con una concentrazione massima nel periodo che precede l'insorgenza dell'ittero; nell'infanzia la malattia è prevalentemente anitterica. La sintomatologia è simile a quella delle altre epatiti, guarisce nella maggior parte dei casi. Raramente evolve in epatite fulminante; non cronicizza mai.

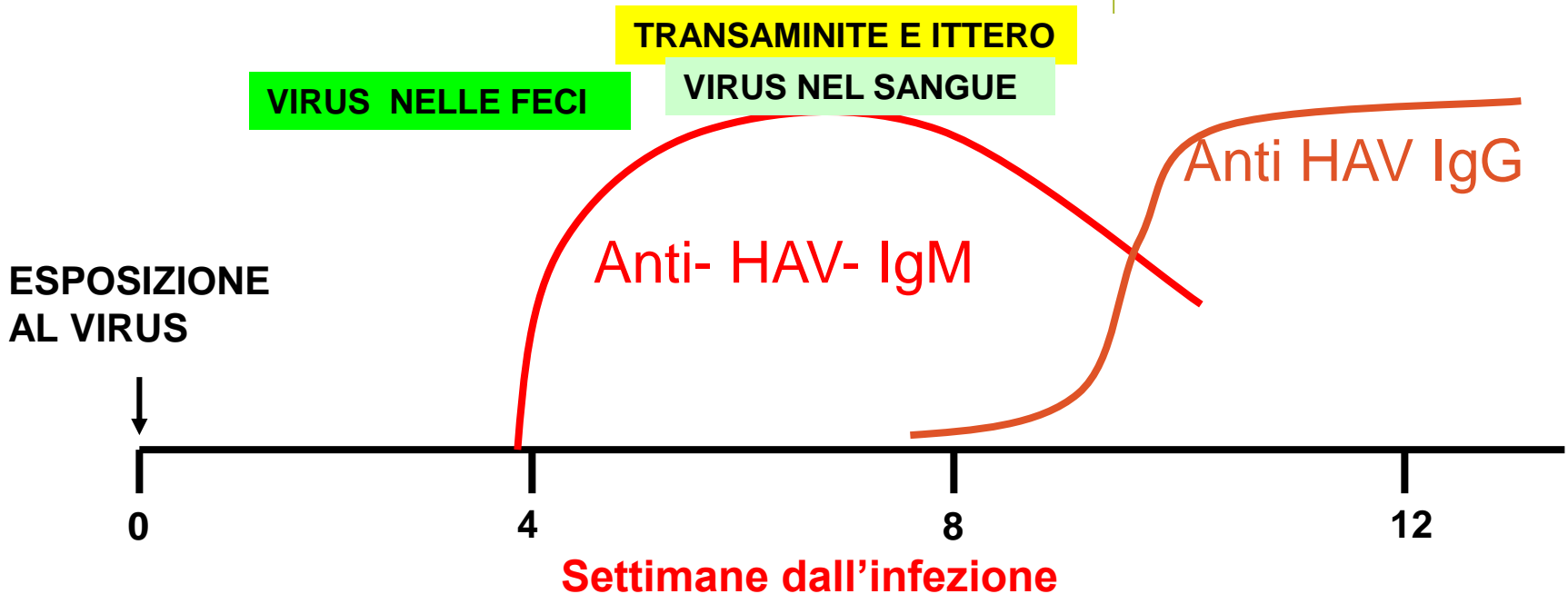
PATOGENESI



- ❖ **HAV si replica lentamente nel fegato**
- ❖ **Il virus instaura infezione persistente (assenza di citolisi)**
- ❖ **Le Cellule T citotossiche e le “natural killer” lisano le cellule infette sebbene l’interferone limiti la replicazione virale**
- ❖ **Eliminazione del virus è facilitata da:**
 - anticorpi**
 - complemento**
 - citotossicità cellulare anticorpo-dipendente**

EPATITE ACUTA HAV

Prodromica	Fase acuta	Guarigione
------------	------------	------------



DIAGNOSI

Diretta: (dimostrazione del virus) si effettua molto raramente

- ❑ su materiale fecale (6-7 gg. prima dell'inizio dei sintomi)
- ❑ su sangue in fase acuta.

Indiretta (diagnosi sierologica):

- ❑ Ricerca nel sangue di Ab anti-HAV Test **ELISA**

Precocemente (infezione acuta) Ig M che cominciano a comparire 3/4 settimane dopo l'infezione e possono essere presenti in circolo, anche se a basso titolo, fino a 12 mesi. in convalescenza: IgG anti-HAV che persistono per oltre 6 mesi ed anche per tutta la vita.

AntiHAV-IgM: epatite in atto

AntiHAV-IgG: immunità pregressa

PROFILASSI

Preinfezione:

- misure igieniche
- Ig umane
- vaccinazione (indicata nei viaggiatori in zone endemiche senza Ab anti-HAV nel sangue)

VACCINO (a virus inattivato)

Coltura di HAV su fibroblasti umani

Inattivazione con formalina

Adsorbimento del virus su adiuvante

Postesposizione: gamma-globuline indicate nei familiari di soggetti con epatite A o in casi di epatite A epidemica.

HBV= HEPATITIS B VIRUS

Famiglia: *Hepadnaviridae*

Genere: *Orthohepadnavirus*

Virione: di forma sferica, 42nm
rivestito di envelope

Genoma: DNA a doppia elica con 4 geni:

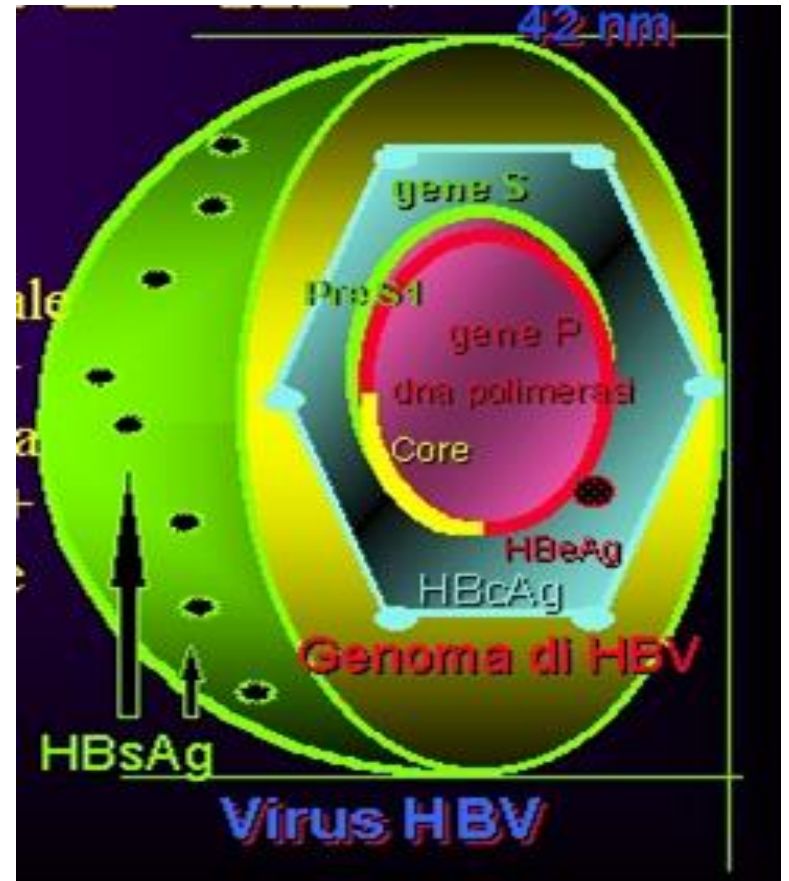
S (Ag di superficie)

C (Ag core)

P (DNA pol)

X (Proteina transattivante)

Nella particella di Dane il genoma è formato da una molecola di DNA circolare caratterizzata dall'assenza di un tratto di una delle catene nucleotidiche, sicchè la molecola è solo parzialmente bicatenaria.



IL virione è anche chiamato
particella di DANE

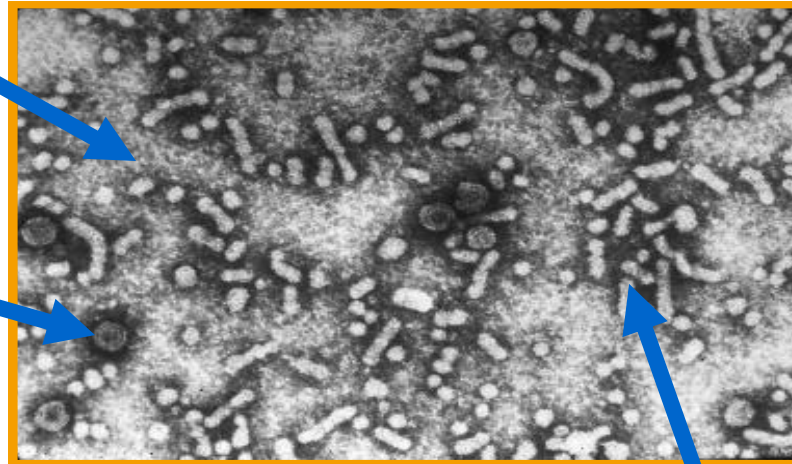
CARATTERISTICHE PECULIARI DI HBV

- ✓ I virioni possiedono un “envelope”, contenente un genoma circolare a DNA, parzialmente a doppio filamento.
- ✓ La replicazione avviene attraverso un intermedio a RNA.
- ✓ Il virus codifica una retroscrittasi contenuta nel virione.
- ✓ Il virus codifica una serie di proteine (HbsAg [L, M, S], HBe/HBc) che condividono le sequenze geniche ma con codoni di inizio diversi (AUG).
- ✓ HBV ha uno stretto tropismo tissutale per il fegato.
- ✓ Le cellule infettate da HBV producono e rilasciano una grande quantità di particelle di HBsAg prive di DNA.
- ✓ Il genoma di HBV può integrarsi nel cromosoma dell'ospite.

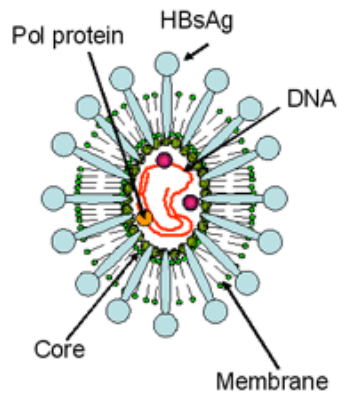
HBV - Polimorfismo

Forme Sferiche

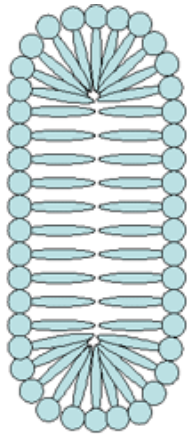
Particelle di Dane



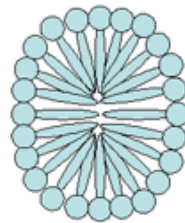
Forme Filamentose



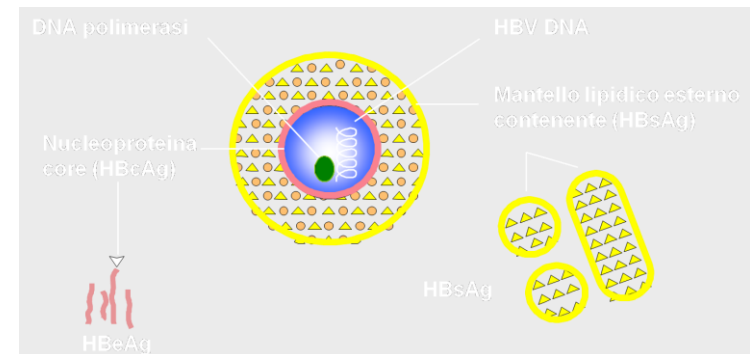
Virus
Dane particle
40nm
diameter



Filamentous particle
Up to 200nm long



Spherical particle
~20nm diameter



Concentrazione di HBV nei liquidi biologici

Alta

Moderata

**Bassa/non
identificabile**

**sangue
siero
essudati**

**liquido seminale
secrezioni vaginali
saliva**

**urine
feci
sudore
lacrime
latte materno**

TRASMISSIONE

Trasmisione orizzontale (passaggio da un individuo affetto da malattia o portatore sano ad uno non immunizzato). Le categorie di persone a rischio sono medici e personale paramedico, emotrasfusi, **Trasmisione verticale** (dalla madre al figlio, si verifica al momento della nascita nel periodo immediatamente post-natale.

Trasmisione per via sessuale

Epidemiologia

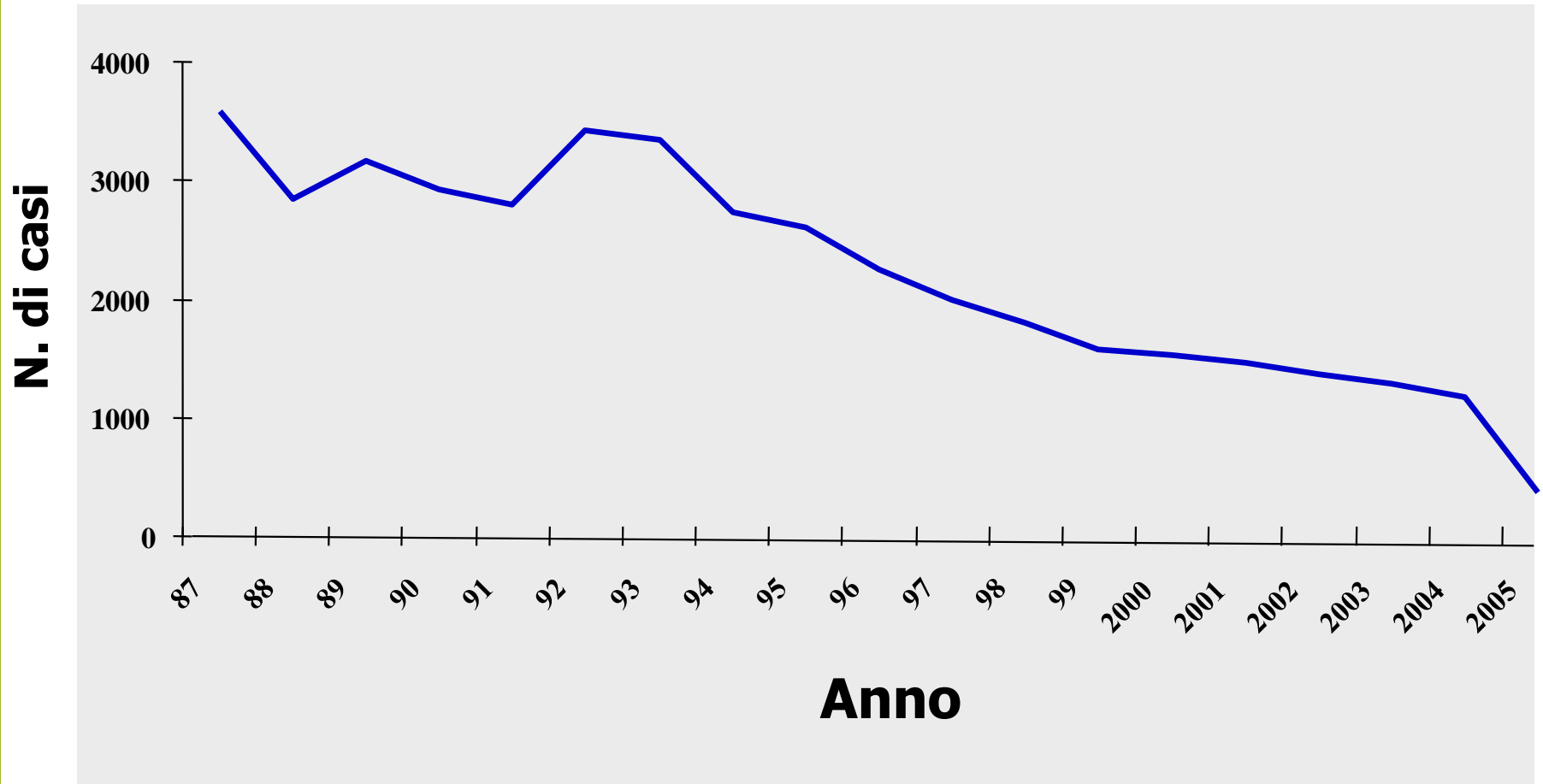


Popolazione mondiale 6 miliardi

- **2 miliardi hanno marcatori di HBV**
- **Ogni anno 4,5 milioni di nuove infezioni da HBV**
- **350 milioni di portatori cronici**
- **Mortalità: 1 milione/anno**

Notifiche di casi di epatite B in Italia 1987-2005.

Fonte: ISS



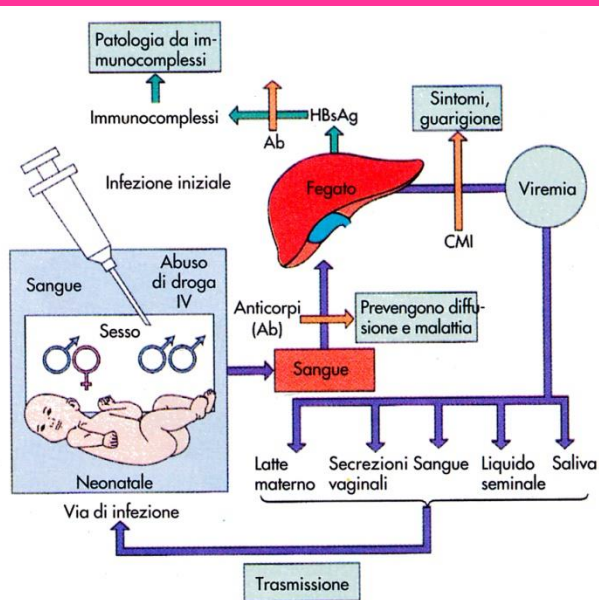


FIGURA 62-8 Diffusione di HBV nel corpo. L'iniziale infezione da HBV si verifica attraverso iniezione, rapporti eterosessuali e omosessuali, ed il parto. Il virus quindi raggiunge il fegato, si replica, determina una viremia e viene trasmesso attraverso varie secrezioni corporee, oltre al sangue, per iniziare un nuovo ciclo. I sintomi sono dovuti all'immunità cellulo-mediata (CMI) e agli immunocomplessi formati dal legame tra anticorpi e HBsAg. IV, via endovenosa.

IL DANNO DEGLI EPATOCITI non è provocato direttamente dall'HBV, ma si verifica in seguito alla reazione del sistema immunitario che si attiva nel tentativo di eliminare il virus.

CLINICA

incubazione da 30 a 180gg; nei casi tipici la malattia dura pochi mesi ed è frequente il decorso sub-clinico anitterico. Possono manifestarsi forme con decorso prolungato e recidivante e forme colestatiche. Cronicizza in modo variabile secondo l'età: neonato 75%, bambino 50%, adulto meno del 5%. Può evolvere in cirrosi epatica ed epatocarcinoma.

STRUTTURA ANTIGENICA E MARCATORI VIRALI

HBsAg Antigene di superficie. **La sua presenza indica lo stato di infezione**, i pazienti che risultano HbsAg positive sono da considerarsi potenzialmente infettanti.

HBcAg presente solo nella particella di Dane Antigene del “core” espresso solo su tessuto epatico, non si riscontra nel sangue.

HBeAg associato ad attiva replicazione virale è il più piccolo degli antigeni Antigene del nucleocapside del virus (core); la sua presenza indica attiva replicazione virale. **Lo si riscontra nella fase iniziale delle epatite acute e in alcune forme di epatite cronica.**

HBV-DNA: è il genoma del virus; è l'indicatore più sensibile della replicazione virale. **La sua presenza indica sempre attività dell'infezione.**

ANTICORPI E MARCATORI VIRALI

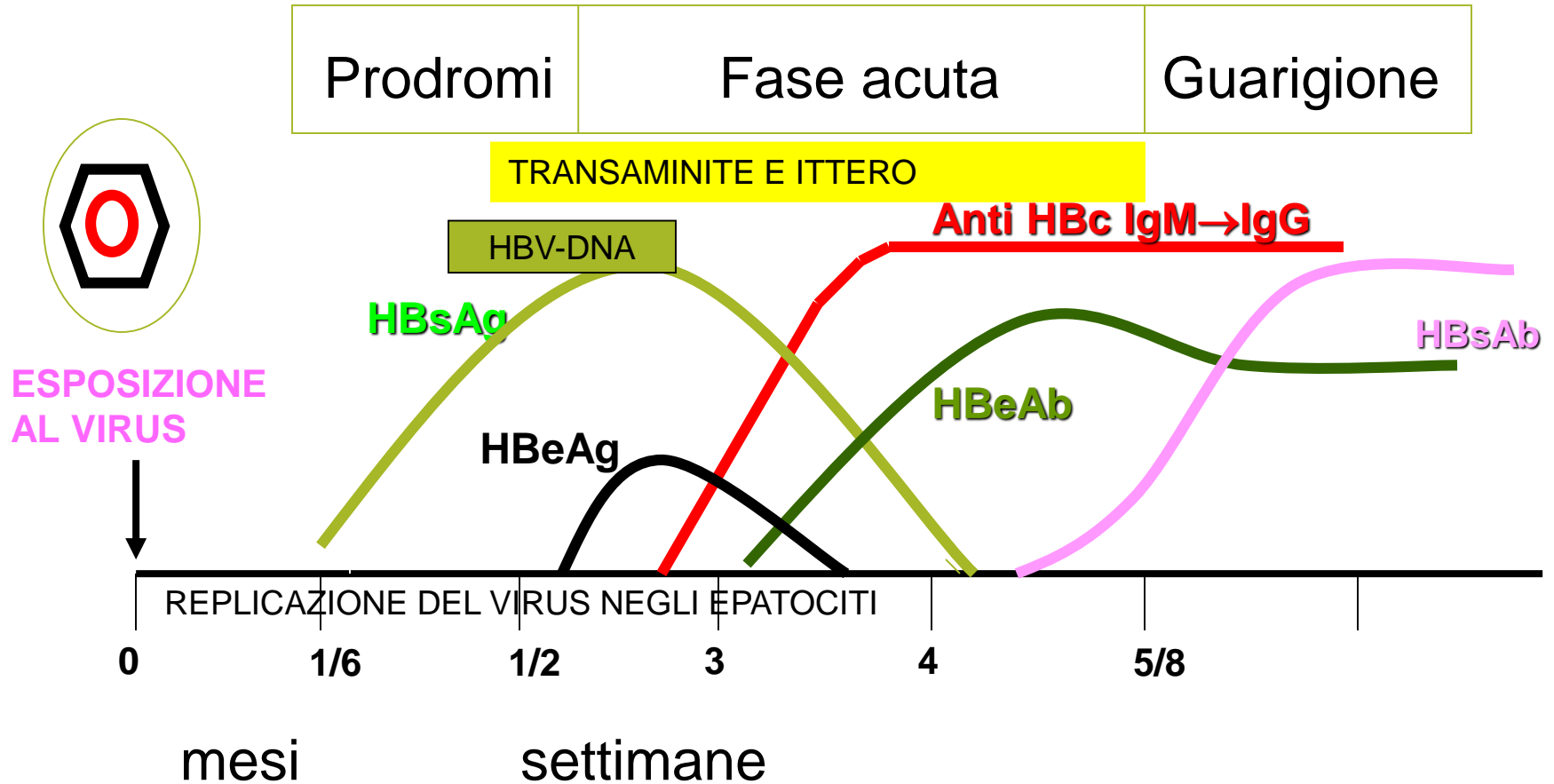
HBcAb - IgM: anticorpo precoce non protettivo: si riscontra solo nelle fasi di attiva replicazione virale, per cui risulta **positivo nelle forme acute e nelle forme croniche in riacutizzazione.**

HBcAb – IgG: dopo un contatto con il virus, indipendentemente all'esito dell'infezione, questo anticorpo **rimane positivo per tutta la vita**, per cui indica l'avvenuto contatto con il virus.

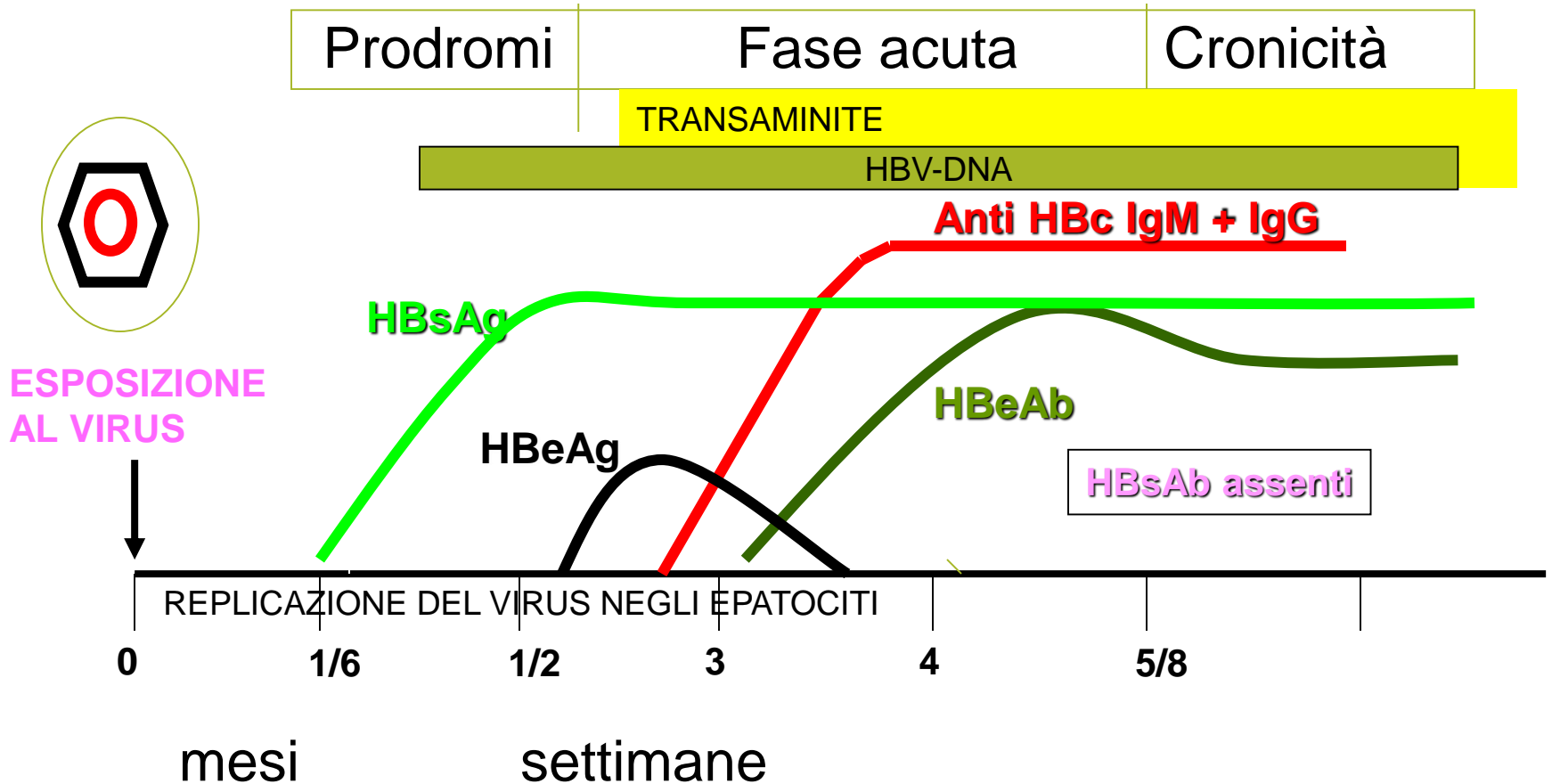
HBsAb: è l'anticorpo contro l'antigene di superficie. La sua presenza indica protezione dall'infezione (immunizzazione). **Si riscontra dopo guarigione da una infezione, oppure dopo vaccinazione.**

HbeAb: è l'anticorpo diretto contro l'HBeAg; la sua presenza non impedisce tuttavia l'evoluzione verso la forma cronica.

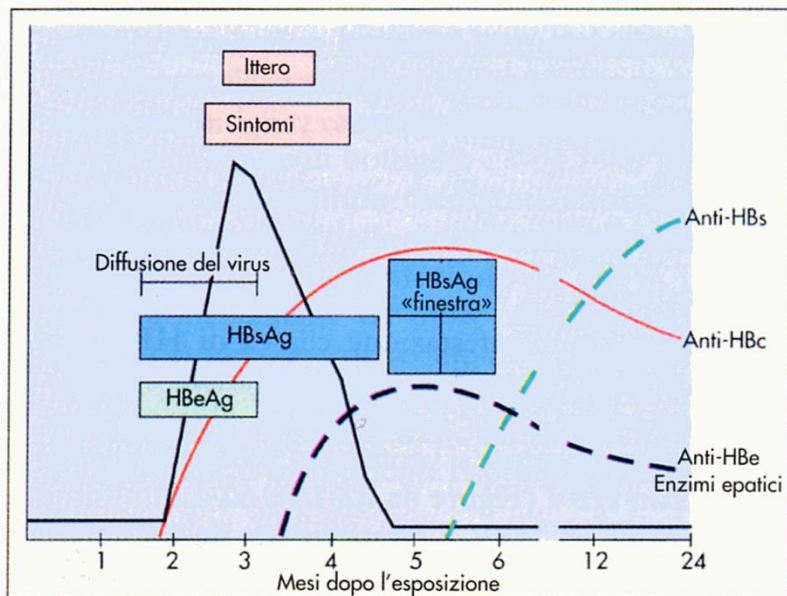
EPATITE HBV CON GUARIGIONE



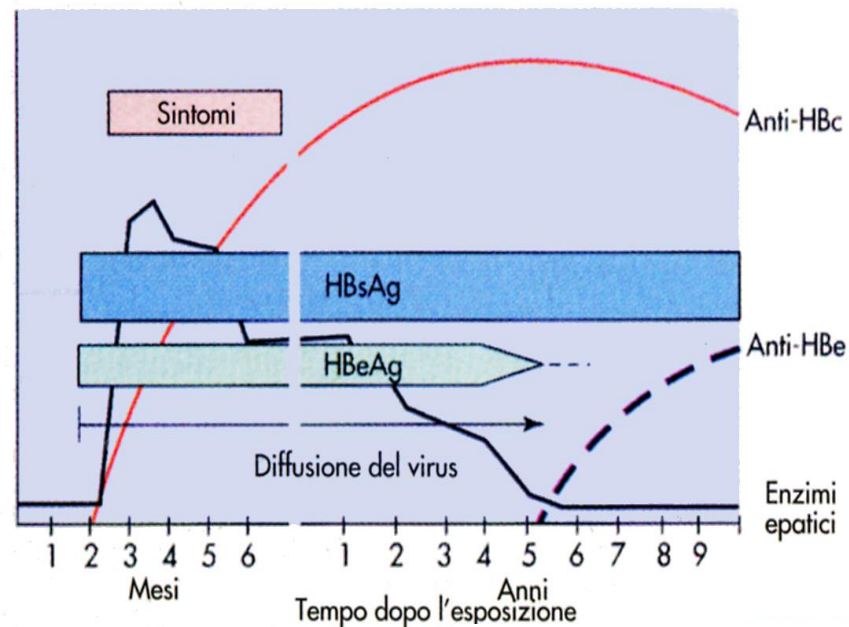
EPATITE HBV CHE CRONICIZZA



Malattia Acuta



Cronicizzazione

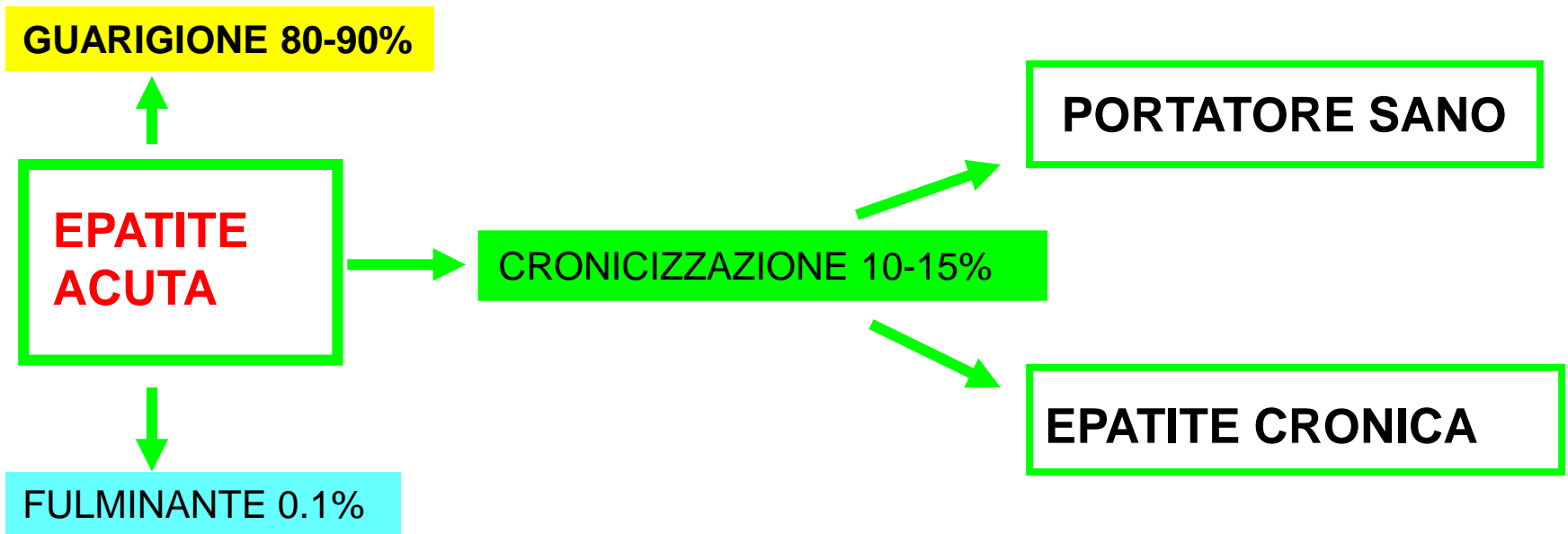


REATTIVITA SIEROLOGICA	STATO DI MALATTIA					STATO DI SALUTE	
	PRECOCE (PRESINTOMATICO)	PRECOCE ACUTA	ACUTA	CRONICA	ACUTA TARDIVA	GUARIGIONE	VACCINAZIONE
Anti-HBc	-	-	-*	+	+/-	+	-
Anti-HBe	-	-	-	-	+/-	+/-**	-
Anti-HBs	-	-	-	-	-	+	+
HBeAg	-	+	+	+	-	-	-
HBsAg	+	+	+	+	+	-	-
infezione da virus	+	+	+	+	+	-	-

* Possono essere presenti IgM anti-HBc.

** Gli anticorpi anti-HBe possono essere negativi dopo patologia cronica.

STORIA NATURALE DELL'EPATITE B



Fattori di cronicizzazione:

- età < 6 mesi 80% cronicizzazione; 18 anni 3%; adulti 0.5 %)
- sesso (M/F 3:1)
- patologie associate (abuso di alcol, immunodepressione; pazienti trapiantati)

PROFILASSI

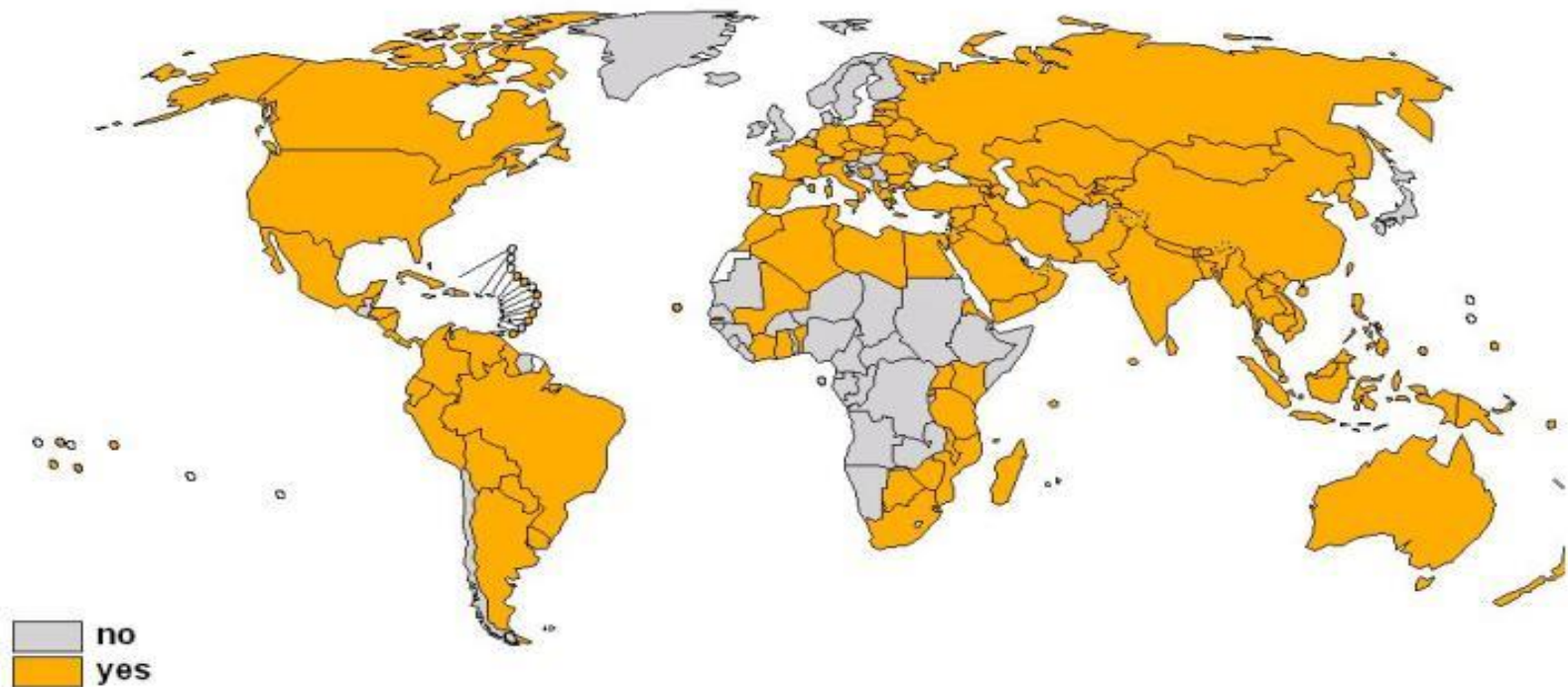
Profilassi generale: educazione sanitaria (consapevolezza delle modalità di trasmissione, fattori comportamentali) e controllo dei donatori di sangue.

Immunoprofilassi attiva: è attualmente disponibile un vaccino costituito da particelle di HBsAg preparate artificialmente con la tecnica del DNA ricombinante (in *Saccharomyces cerevisiae* contenente un plasmide portatore del gene S per HBsAg) la quale consente di ottenere un preparato sicuro, efficace ed a basso costo. Dal 1991 la vaccinazione è obbligatoria per tutti i nuovi nati e per i bambini al 12° anno di età. E' consigliata alle categorie a rischio (operatori sanitari).

Immunoprofilassi passiva: In caso di esposizione accidentale è possibile somministrare gamma- globuline iperimmuni specifiche contro l'HBV, entro 2-4 ore dall'esposizione. La protezione fornita è di 2-3 settimane. (in questo caso l'immunoprofilassi passiva è associata alla vaccinazione)

Gamma- globuline iperimmuni si somministrano alla nascita ai neonati da madri HBsAg positive, per ridurre il rischio di trasmissione dell'infezione.

Global status of countries using HepB vaccine in their national infant immunization system, 2003



Source: WHO/UNICEF joint reporting form, 2002

The boundaries and names shown and the information used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area, or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate boundaries for which there may not yet be full agreement.



HDV= HEPATITIS DELTA VIRUS

Famiglia: *Deltaviridae*

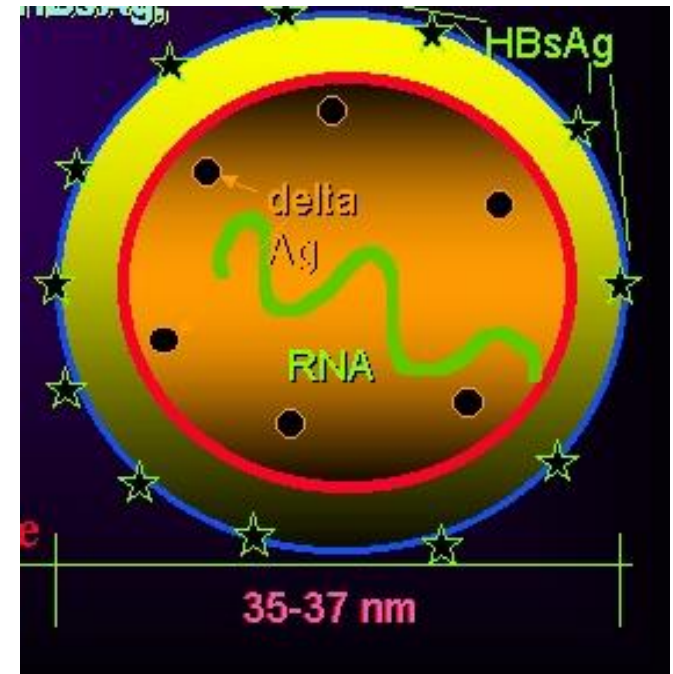
Genere: *Deltavirus*

Virione: di forma sferica, 43nm

Genoma: RNA a singola elica circolare, a polarità negativa, di 1.7 Kb

Virus RNA a basso peso molecolare che può replicarsi solo in presenza del HBV.

- aggrava l'epatite B
- aumenta la frequenza di cronicizzazione.



Epatite D - Clinica

- **Coinfezione**

Epatite acuta grave

Basso rischio di infezione cronica

- **Superinfezione**

Elevata probabilità di cronicizzazione

Elevata probabilità di epatopatia grave

MODALITA' DI INFEZIONE

COINFEZIONE: epatite acuta B e delta

SONO PRESENTI:

anti HBc IgM

anti HDV IgM

evolve in guarigione frequentemente

SUPERINFEZIONE: provoca una epatite acuta in un portatore B cronico

SONO PRESENTI:

HBsAg

HDV RNA

anti HDV IgM

Frequente cronicizzazione in cirrosi

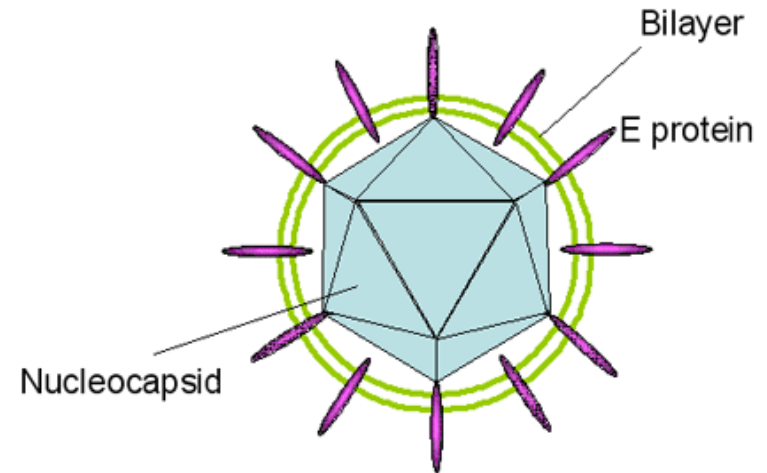
HCV= HEPATITIS C VIRUS

Famiglia: *Flaviviridae*

Genere: Non determinato

Virione: di forma sferica, 38-50nm, fornito di envelope

Genoma: RNA a singola elica, lineare e a polarità positiva, di 9.4 Kb



VIRUS IDENTIFICATO NEL 1989.

Contrariamente agli altri virus dell'epatite (A, B, D ed E), l'infezione causata dal virus dell'epatite C porta, in un numero straordinariamente alto di casi, alla malattia epatica cronica.

L'infezione causata da HCV spesso rimane a lungo asintomatica e la maggior parte delle persone infette ignora di esserlo

VARIABILITÀ

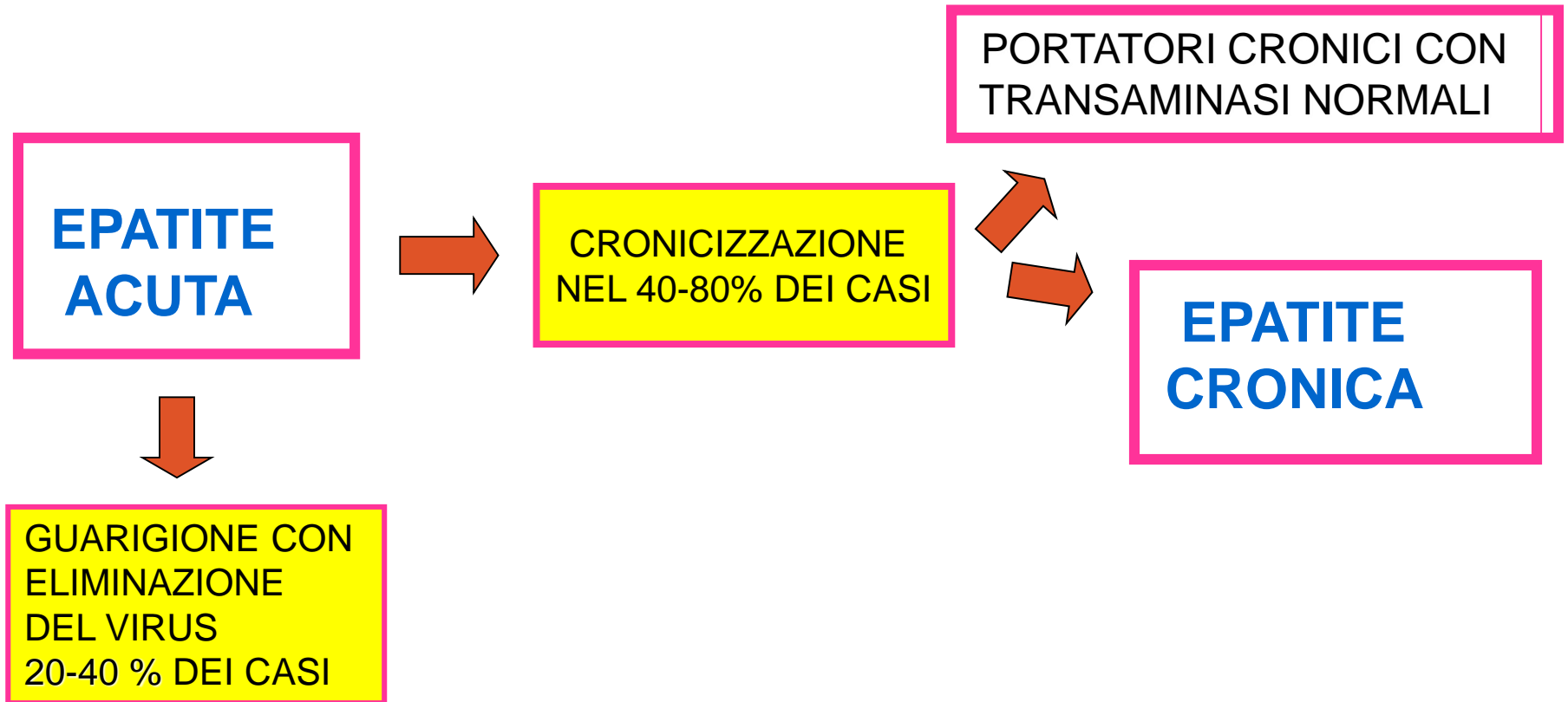
Il virus presenta una discreta “**variabilità**” genomica che si traduce nella dimostrata presenza di almeno **6 genotipi principali**, all’interno dei quali sono differenziabili diversi sottotipi.

In ogni individuo infetto è presente una popolazione virale polimorfa, “**quasispecie**”, con un genotipo dominante ma anche un grande numero di mutanti virali.

L’elevato tasso di mutazioni giustifica la capacità del virus di eludere il sistema immune e dare frequentemente una infezione cronica.

QUESTO ASPETTO DI HCV HA PROFONDE IMPLICAZIONI SULLA POSSIBILITÀ DI ALLESTIRE UN VACCINO EFFICACE.

Storia naturale dell'epatite C



Epatite C: Clinica

- **Incubazione** **Media 40-50 gg.(15-150)**
- **Ittero** **Lieve ($\leq 10\%$ dei casi)**
- **Mortalità in fase acuta** **Molto bassa**
- **Cronicizzazione** **60%-80% (asintomatica)**
- **Cirrosi** **10%-20%**

EPATITE HCV ACUTA

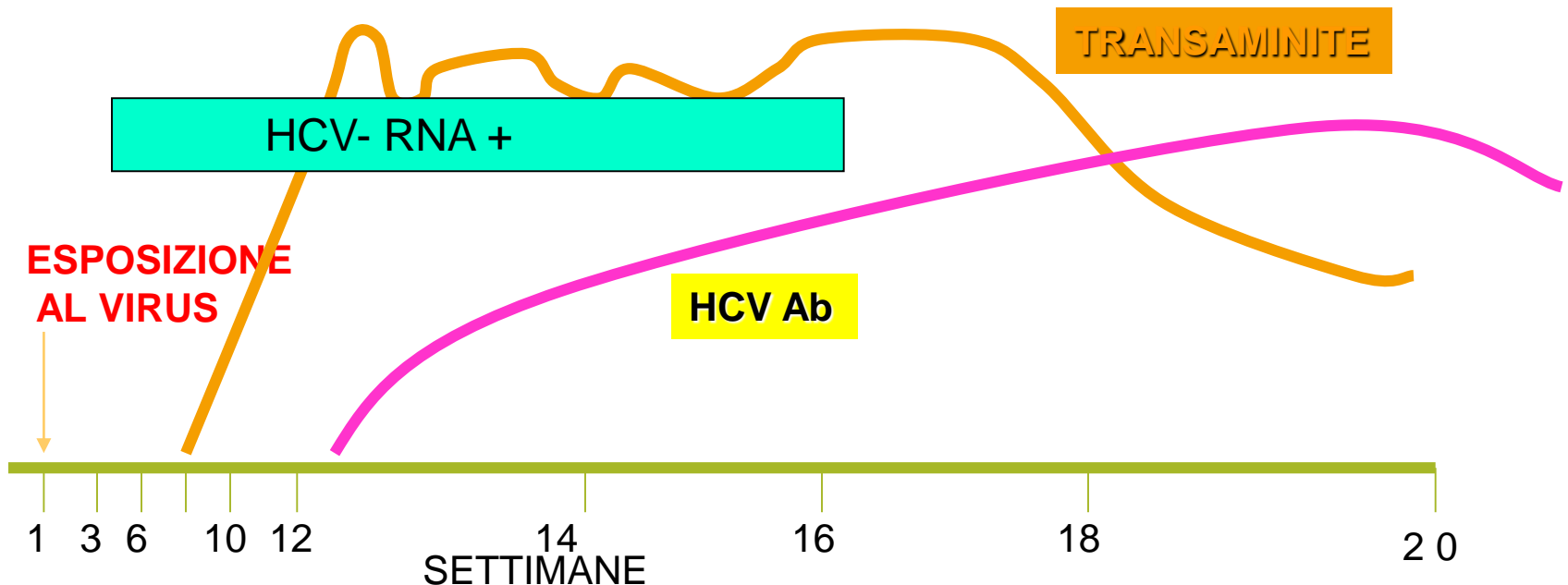
La storia clinica è variabile: molte osservazioni sono derivate dalle forme post-trasfusionali prima del 1989.

Incubazione: 5-12 settimane

Spesso asintomatica (2/3)

Spesso anitterica (2/3)

Transaminasi non molto elevate (x15), andamento fluttuante e decorso protratto (2-12set). Rare le forme fulminanti.



CONTAGIO

La trasmissione é simile a quella dell' HBV.

Categorie a rischio sono: i politrasfusi, gli emodializzati e i tossicodipendenti.

E' stato il diffondersi dell'AIDS che ha riportato drammaticamente in primo piano la virulenza dell'epatite C

TEST PER LA DIAGNOSI DI EPATITE ACUTA HCV

ELISA

RNA con PCR

POSSIBILITÀ TERAPEUTICHE

Attualmente l'unica terapia la cui efficacia è stata dimostrata, è quella con interferone alfa. (citochina che, in quantità minime, viene prodotta dall'organismo stesso. Stimola il sistema immunitario e aiuta in tal modo l'organismo a combattere l'infezione virali)

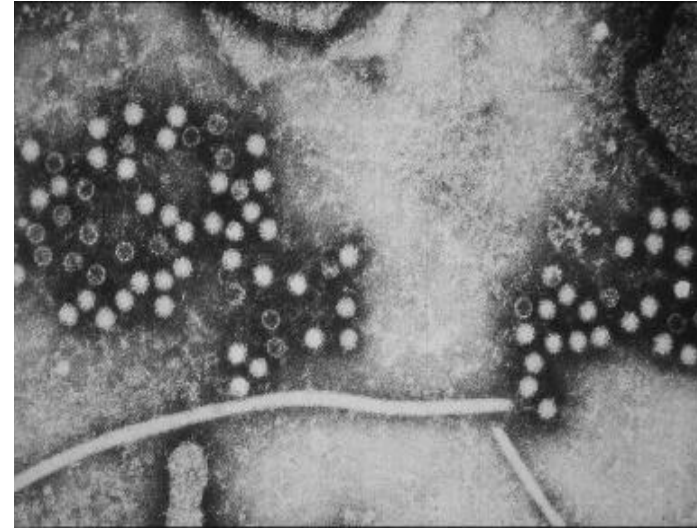
HEV= HEPATITIS E VIRUS

Famiglia: **Caliciviridae**

Genere: Non determinato

Virione: forma sferica, 32 nm, non rivestito a simmetria icosaedrica

Genoma: **RNA a singola elica** di 7.8 Kb



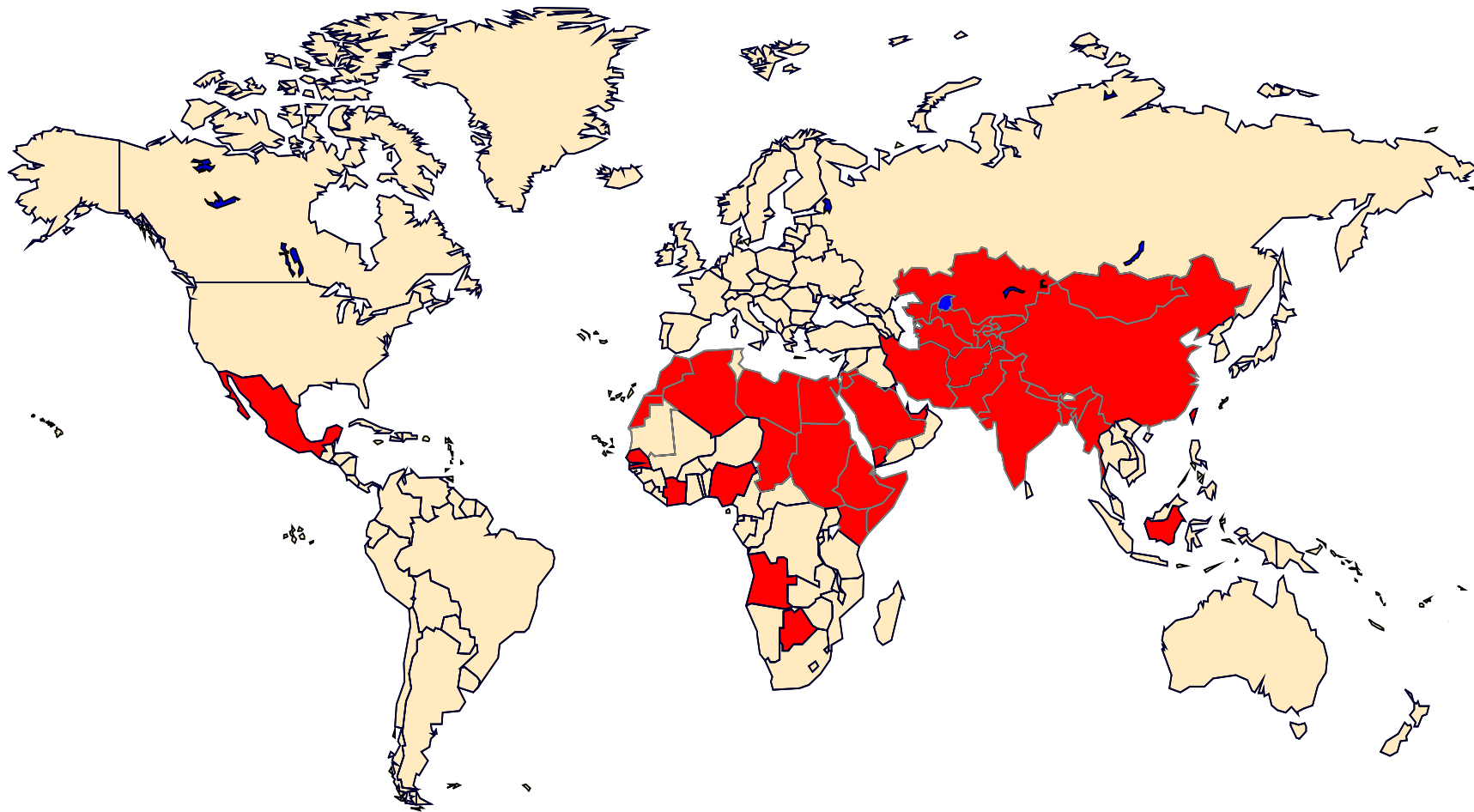
SI TRASMETTE per via oro-fecale e l'infezione è appannaggio di aree a basso livello economico-sociale di vita. Il periodo di incubazione è di 25-55 giorni. La malattia colpisce soprattutto soggetti fra 15 e 40 anni di età. La diagnosi si basa sulla ricerca di anticorpi (IgG) nei confronti degli antigeni virali e la positività della reazione in assenza di marker di infezione da altri virus epatici consente una diagnosi sicura.

Cronicizzazione: NO

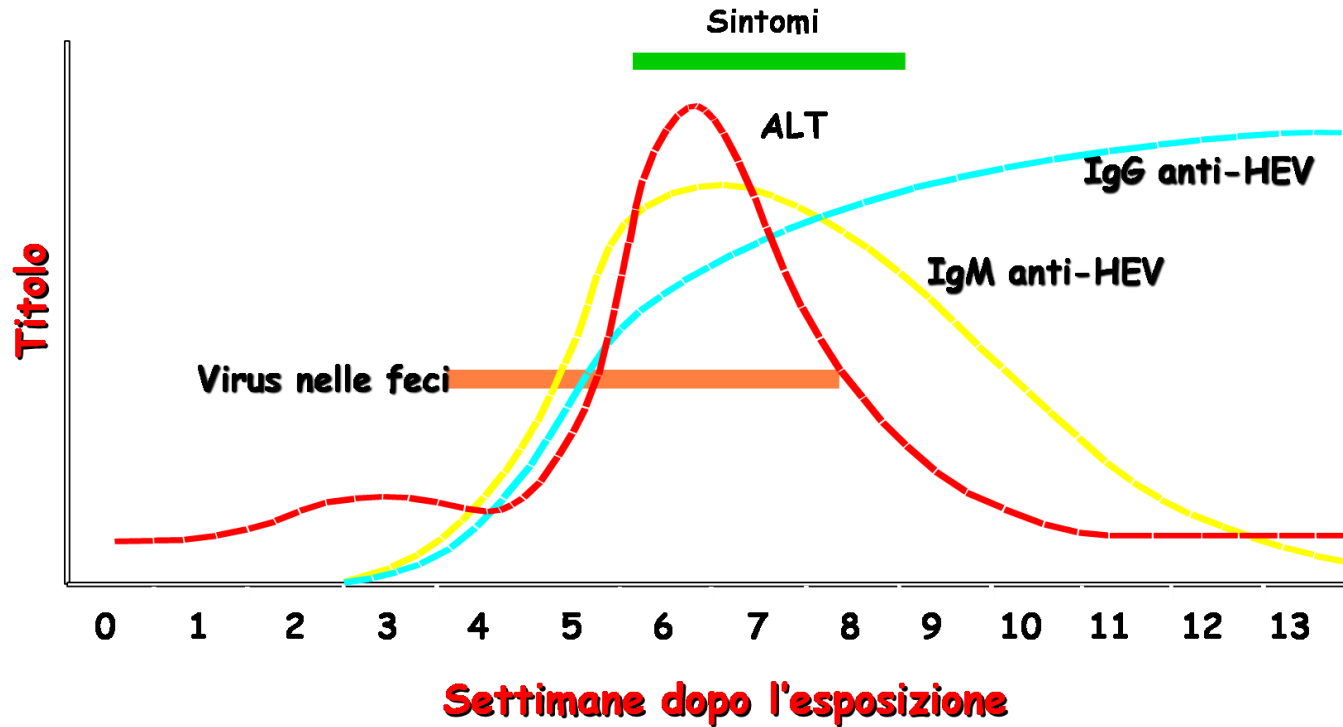
Letalità: 0.1-2% (20% donne gravide)

Distribuzione geografica dell'epatite E

Epidemie o infezioni confermate in >25% dei casi sporadici di epatite NANBNC



Infezione da HEV: decorso sierologico tipico



HGV= HEPATITIS G VIRUS

Famiglia: **Flaviviridae**

Virione: non ancora identificato

Genoma: **RNA a singola elica** di 9.3 Kb

si tratta di un virus ad RNA, appartenente alla famiglia dei Flavivirus, identificato solo negli ultimi anni. Si trasmette per via parenterale, come i virus B e C ma le infezioni da esso provocate non sembrano essere accompagnate da un danno al fegato.

VIRUS EPATITICI

Purtroppo per quanto riguarda la terapia, non esiste, a tutt'oggi una cura farmacologica specifica per l'epatite virale in fase acuta