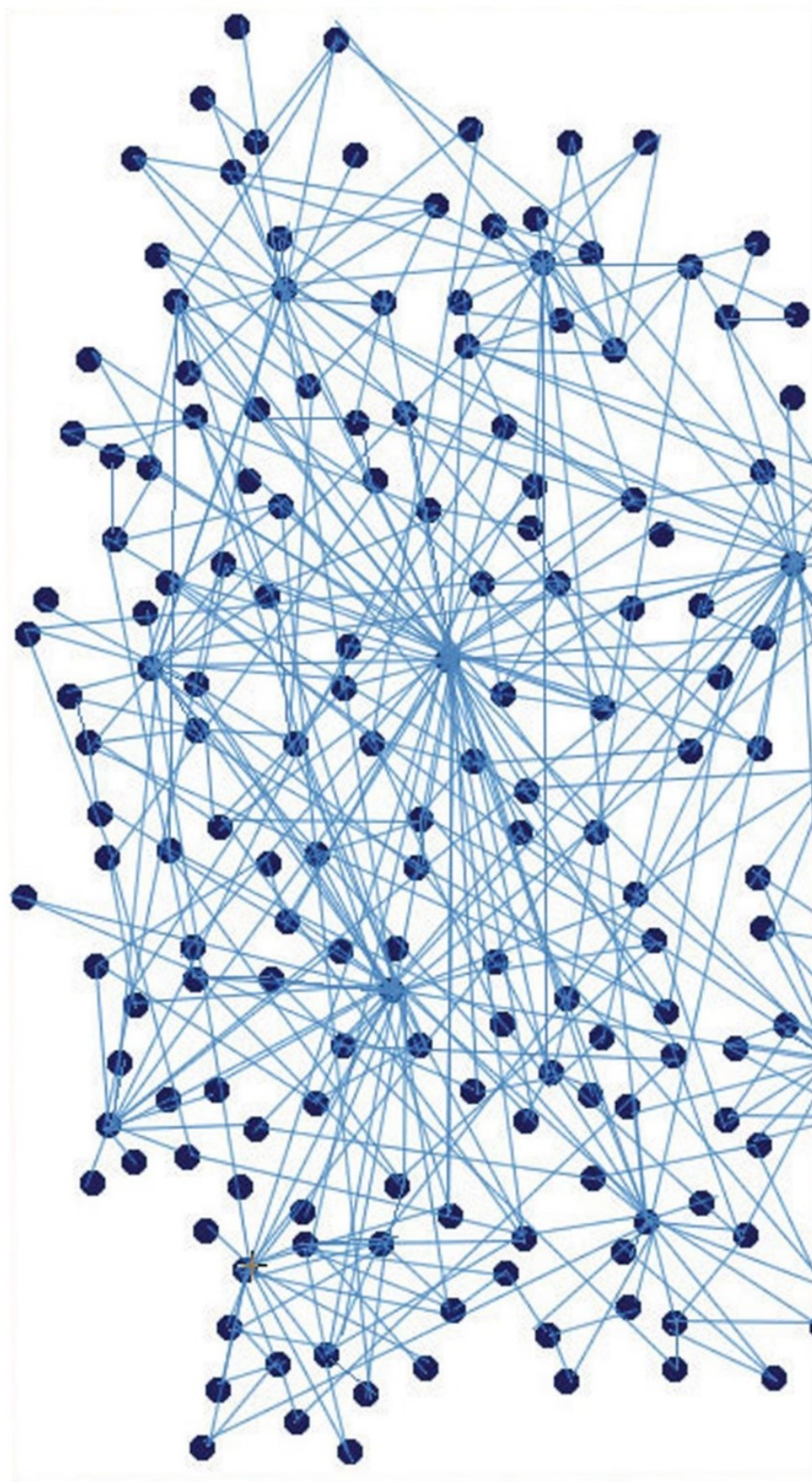




Indice

1	INTRODUZIONE	3
2	EPATITE HBV RELATA.....	4
1.1	SIGNIFICATO DELLE VARIE COMPONENTI DI HBV	6
1.1.1	HbsAg/HbsAb	6
1.1.2	HbeAg/Anti-HBe.....	6
1.1.3	HbcAg/anti-HBc	6
1.1.4	HBV-DNA.....	7
3	STORIA NATURALE DELL'EPATITE B.....	8
2.1	L'INFEZIONE ACUTA.....	8
2.2	L'INFEZIONE CRONICA.....	9
4	EPATITE HCV RELATA.....	10
5	STORIA NATURALE DELL'EPATITE C.....	12
5.1	L'INFEZIONE ACUTA.....	12
	BIBLIOGRAFIA.....	16

1 Introduzione

Le epatiti virali sono processi infettivi a carico del fegato che, pur avendo quadri clinici simili, differiscono dal punto di vista etiologico (diversi virus responsabili dell'infezione), epidemiologico (diversa distribuzione e frequenza di infezione e malattia) e immuno-patogenetico. In Italia, le epatiti sono comprese tra le malattie per cui è prevista la notifica obbligatoria (Classe II, malattie rilevanti perché a elevata frequenza e passibili di interventi di controllo).

Ad oggi sono noti 5 tipi di epatite virale determinati dai cosiddetti *virus epatitici maggiori*:

- [epatite A](#)
- [epatite B](#)
- [epatite C](#)
- [epatite D \(Delta\)](#)
- [epatite E](#).

Tuttavia, in circa il 10-20% dei casi l'agente responsabile dell'epatite resta ignoto. Nell'ultimo decennio del secolo scorso sono stati isolati altri virus potenzialmente coinvolti in questi processi infettivi, quali il virus F, il virus G che, sebbene responsabile di infezione umana, solo in alcuni casi appare chiaramente associabile a malattia, il virus TT, frequentemente isolato in pazienti con vari tipi di patologie epatiche così come in soggetti sani, e ultimamente il SEN virus, isolato in soggetti con epatite virale.

Esistono poi altri virus, che accanto alla malattia di base possono a volte causare un quadro di epatite di varia gravità. Questi vengono definiti virus epatitici minori e principalmente sono: citomegalovirus, virus di Epstein-Barr, virus Cocksackie ed herpesvirus.

2 Epatite HBV relata

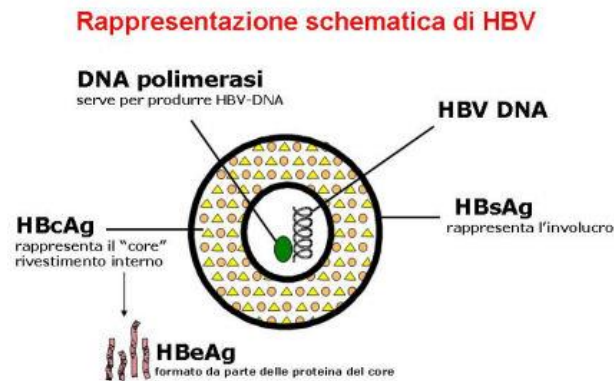
Nel mondo ci sono 400 milioni di persone con epatite cronica HBV correlata (circa il 5% della popolazione mondiale) di cui la maggior parte cittadini dell'Asia, anche se elevate percentuali di infezione si riscontrano in Africa. Quasi tutti i pazienti in queste aree ad elevato rischio sono infettati alla nascita (trasmissione verticale dalla madre) o entro i due anni di età (sempre dalla madre o da fratelli o parenti stretti conviventi).

Questo quadro epidemiologico è profondamente diverso dalla realtà del Mondo Occidentale con epatopatia HBV, poiché in genere l'infezione è acquisita durante l'adolescenza o nell'età adulta.

In Italia, l'incidenza di epatite B per anno ed età (SEIEVA, 2002) ha evidenziato un progressivo calo nel tempo anche se negli ultimi anni sembra che ci sia un nuovo aumento in relazione all'immigrazione di soggetti infetti provenienti dalle aree dove il virus è molto diffuso.

HBV è un virus appartenente della famiglia degli Hepadnaviridae, caratterizzata dalla presenza di DNA che infetta l'uomo e alcune specie animali come le anatre, gli scoiattoli e le marmotte.

Il virus è costituito da una serie di componenti che si combinano insieme per formare il virus completo. L'HBsAg o proteina S è la proteina principale dell'involucro, del rivestimento esterno, all'interno del quale c'è una proteina nota come "Core" (HbcAg), che rappresenta un secondo rivestimento, quello interno che circonda il DNA e la polimerasi virale (proteina in grado di produrre il DNA del virus). Dal core si produce un'altra componente rappresentata dall'HbeAg è in grado di definire il grado di replicazione del virus.



L'infezione da Hbv è, nella maggior parte dei casi, asintomatica. Al contrario l'evoluzione dell'infezione in malattia presenta esordio insidioso con disturbi addominali, nausea, vomito e a volte con ittero accompagnato da febbre di lieve entità. Tuttavia, solo il 30-50% delle infezioni acute negli adulti e il 10% nei bambini, porta ad ittero. Il tasso di letalità è pari a circa l'1%, ma la percentuale aumenta nelle persone di età superiore ai 40 anni.

Nell'adulto la malattia cronicizza in circa il 5-10% dei casi. Il rischio di cronicizzazione aumenta al diminuire dell'età in cui viene acquisita l'infezione; infatti, nei neonati contagiati poco dopo la nascita, si verifica circa 9 volte su 10. Nel 20% dei casi l'epatite cronica può progredire in cirrosi epatica nell'arco di circa 5 anni.

La sorgente d'infezione sono i soggetti con malattia acuta o i portatori cronici, in cui il virus persiste nel sangue e in altri liquidi biologici, quali saliva, bile, secreto nasale, latte materno, sperma, muco vaginale.

La trasmissione avviene per via parenterale apparente, ovvero attraverso trasfusioni di sangue o emoderivati contaminati dal virus, o per tagli/punture con aghi/strumenti infetti, sessuale e perinatale da madre a figlio. Inoltre, dal momento che il virus resiste sulle superfici ambientali per

almeno 7 giorni, il contagio può avvenire anche per via parenterale inapparente (inoculazione indiretta) ovvero tramite veicoli contaminati attraverso minime lesione della cute o delle mucose (spazzolini dentali, forbici, pettini, rasoi, spazzole da bagno contaminate da sangue infetto).

1.1 Significato delle varie componenti di HBV

1.1.1 HbsAg/HbsAb

Il virus penetra nell'organismo e dopo due mesi **HbsAg** viene rilevato nel sangue e precede generalmente di pochi giorni l'aumento delle transaminasi. Successivamente può comparire la sintomatologia con sensazione di malessere ed talvolta ittero per una durata di 40-60 giorni fino quindi alla scomparsa di HbsAg. La comparsa dell'anticorpo specifico (**Anti-HBs**) si presenta al termine della fase di convalescenza fino quindi alla guarigione: compare generalmente dopo due mesi dalla scomparsa dell'antigene.

1.1.2 HbeAg/Anti-HBe

La presenza dell' **Antigene "e"** rappresenta un indice di attiva replicazione del virus che si moltiplica e si trova in grandi quantità nel sangue e nei fluidi biologici, altamente infettanti. Compare circa 7-10 giorni dopo HbsAg e scompare dopo 2-3 settimane, con la formazione del rispettivo anticorpo.

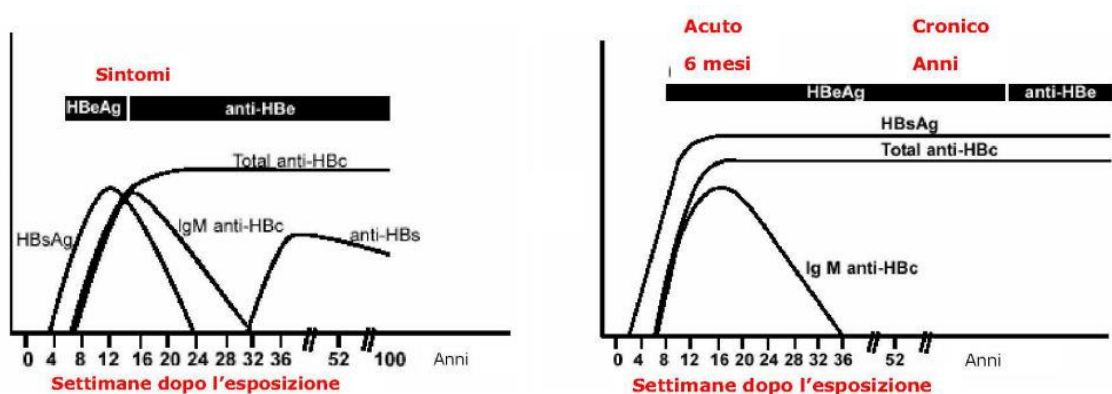
1.1.3 HbcAg/anti-HBc

Appare all'inizio dei sintomi nell'epatite B acuta e persiste per tutta la vita. La presenza di anti-HBc indica un'infezione precedente o in corso con virus dell'epatite B in un periodo di tempo indefinito.

1.1.4 HBV-DNA

Indica la presenza del virus nel sangue, generalmente è correlato alla positività per HBeAg indice di elevata replicazione del virus.

Visualizzazione grafica dei marcatori virali, epoca di comparsa in base al periodo di infezione:



Sierologia dell'epatite B*

Marker	Infezione acuta da virus dell'epatite B	Infezione cronica da virus dell'epatite B	Pregressa infezione da virus dell'epatite B [†]
HbsAg	+	+	—
Anti-HBs	—	—	+ [‡]
IgM anti-HBc	+	—	—
IgG anti-HBc	—	+	±
HBeAg	±	±	—
Anti-HBe	—	±	±
DNA del virus dell'epatite B	+	+	—

3 Storia naturale dell'epatite B

2.1 L'infezione acuta

Il periodo di incubazione, che rappresenta il periodo dall'esposizione del virus alla comparsa dei sintomi clinici, varia dai 60 ai 180 giorni. Il quadro può presentarsi in forma totalmente asintomatica (quindi senza nessun disturbo) oppure in forme sintomatiche con febbre, stanchezza, malessere generale, nausea, vomito, dolori articolari e muscolari. Si possono osservare anche dei quadri di epatite colestatica con la comparsa di ittero (colorazione gialla di cute e mucose dovuta ad un aumento della bilirubina nel sangue oltre valori di 3mg/100ml, che si evidenzia inizialmente come sub-ittero, valutabile a livello della mucosa congiuntivale, quando la bilirubina raggiunge i livelli di circa 1,5mg/100ml); raramente arriva fino all'insufficienza epatica grave con l'evoluzione verso l'epatite fulminante.

Altre alterazioni come nefropatie (problemi renali), neuropatie, pericardite (infiammazione del rivestimento del cuore) o pancreatite sono molto rare.

La possibilità è che si presentino o meno dei disturbi dipende anche dall'età dell'infezione; il 90% delle infezioni acquisite alla nascita, sono asintomatiche mentre le manifestazioni tipiche si presentano in un 5-15% dei bambini da 1 a 5 anni e in un 33-55% degli adolescenti e adulti.

Dal punto di vista degli esami di laboratorio, HBsAg, HBeAg e HBV-DNA diventano positivi circa 6 settimane dopo il contagio, prima dell'inizio dei sintomi clinici o dell'alterazione degli esami del sangue. Con l'inizio dei sintomi le IgM anti-HBc si positivizzano. Possono persistere per molti mesi e le IgG per anni, se non per tutta la vita. L'anti-HBs è l'ultimo test a diventare positivo ed è un marcatore di infezione in via di risoluzione (quando il titolo HBsAg diventa negativo). In corso di epatite acuta, gli esami di laboratorio che tipicamente si alterano, sono i valori di bilirubina e soprattutto di transaminasi, che spesso sono superiori a 500 U/L e solitamente le ALT sono più elevate delle AST. L'aumento della bilirubina generalmente è più modesto.

La complicanza maggiore della infezione acuta è l'epatite fulminante, definita come l'instaurarsi di encefalopatia epatica (stato di confusione mentale che può arrivare fino al coma)

entro 8 settimane dall'inizio dei sintomi. Questa condizione, seppur rara, è molto pericolosa e va diagnosticata rapidamente per una gestione efficace, che spesso ha come cura il trapianto di fegato.

2.2 L'infezione cronica

È in genere definita dalla presenza di HBsAg (Antigene Australia) per un periodo di oltre 6 mesi. Il rischio di cronicizzazione è correlato a due fattori: l'età di acquisizione dell'infezione e le condizioni "immunitarie" del soggetto che viene a contatto col virus. Il rischio di cronicizzazione dopo infezione è basso negli adulti immunocompetenti, ossia nei soggetti in cui il sistema immunitario è maturo ed efficace e può eliminare il virus, (rischio < 5%). I pazienti in chemioterapia o immunodepressi perché trapiantati o a seguito di altre condizioni mediche, hanno un rischio decisamente superiore per la ridotta capacità di riconoscere ed eliminare il virus. Nei neonati la cronicizzazione di malattia arriva fino al 90%, probabilmente perché il sistema immunitario dei bambini è ancora immaturo. I bambini hanno un rischio di cronicizzazione elevato, ma sicuramente inferiore rispetto a quello dei neonati, con una percentuale di circa il 30-40%.

Maggiore è l'età del soggetto al momento del contagio, minore è la probabilità che la malattia diventi cronica, nei pazienti adulti infatti sono molto più frequenti le forme acute.

4 Epatite HCV relata

Il virus [dell'epatite C](#) (HCV) è un virus ad RNA, membro della famiglia dei *Flaviviridae* ed è l'unico membro del genere *Hepacivirus*.

L'HCV è stato scoperto nel 1989: da allora sono state identificate 6 varianti virali (Genotipi), che differiscono tra loro per il genotipo, ossia per differenze, più o meno estese, nel genoma, e oltre 90 sottotipi (nominati a, b, c, ecc.).

I 6 genotipi virali sono diversamente distribuiti nel mondo (vedi tabella), con una prevalenza del tipo 1.

In Italia il genotipo prevalente è l'1b che infetta il 51% dei soggetti con HCV, mentre il restante è suddiviso tra genotipo 2 (28%), 3 (9%) e 4 (4%).

Il virus HCV è un virus a trasmissione esclusivamente parenterale, ovvero si trasmette da una persona infetta ad un'altra solo ed esclusivamente attraverso il contatto diretto sangue-sangue; non sono invece veicolo di infezione gli altri fluidi corporei. Negli ultimi 20 anni in Occidente l'incidenza dell'infezione da HCV è notevolmente diminuita (anche in Italia), per una maggior sicurezza nelle trasfusioni di sangue e per il miglioramento delle condizioni sanitarie, pur essendoci una continua espansione dell'uso di droghe per via endovenosa e immigrazione di persone che vivono in aree ad elevata diffusione del virus.

Al momento attuale in Europa, l'uso di droghe per via endovenosa è diventato il principale fattore di rischio per la trasmissione di HCV.

L'infezione [cronica](#) interessa soprattutto la popolazione più anziana (> 60 anni) perché in passato, la fonte principale di infezione era dovuta alle trasfusioni di sangue infetto e all'uso di strumenti medici non a perdere. Oggi la fonte trasfusionale è stata sterilizzata, mentre rimangono attive la trasmissione con alcuni strumenti medici, la trasmissione sessuale (per lo più tra gli MSM – Men who Have sex with Men) ed alcuni comportamenti a rischio come tatuaggi, piercing e soprattutto lo scambio di aghi e siringhe per l'uso di droga endovenosa.

Nel nostro Paese la percentuale di soggetti infettati dall'HCV riportata dai principali studi è di circa il 2% della popolazione generale, con un gradiente che aumenta dal Nord verso il Sud e le isole, e con l'età (il 60% dei pazienti con epatite C verosimilmente è ultrasessantacinquenne).

Negli ultimi anni il Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta (SEIEVA) ha registrato dai 0,5 ai 0,2 nuovi casi di infezione acuta ogni 100.000 abitanti, con un tasso di mortalità collegata alla patologia di circa 8-10 mila persone/anno.

Il virus dell'HCV è un virus relativamente semplice nei processi replicativi ed è oggi ben conosciuto; questo ha dato la possibilità di "costruire" molecole che fossero capaci di interferire direttamente con la replicazione virale e di conseguenza eliminarlo.



Ad oggi i dati scientifici riferiscono che, a differenza di altri virus assai più complessi come quello dell'HIV, o anche quello dell'HBV, che "internalizzano", ovvero si stabiliscono stabilmente nelle cellule e possono permanere anche in maniera silente, senza replicare, il virus HCV è un virus che al contrario rimane all'interno delle cellule e replica attivamente.

5 Storia naturale dell'epatite C

5.1 L'infezione acuta

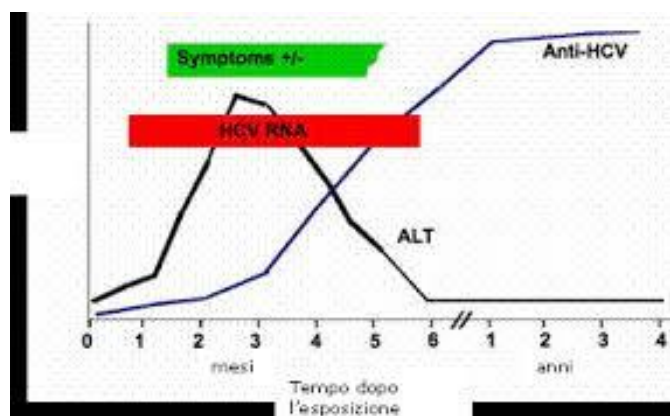
[L'epatite C](#) è caratterizzata da un'elevata percentuale di forme asintomatiche.

Clinicamente, nella maggioranza dei casi, l'inizio della malattia è asintomatico: infatti solo pochissimi pazienti affetti da epatite cronica C ricordano l'esordio dell'infezione, mentre la maggioranza di essi non sa di essere infetta e solo per caso viene a conoscenza del proprio stato.

L'episodio acuto clinicamente evidente, che come detto non è molto frequente, si può caratterizzare dalla comparsa di ittero, sensazione di malessere e stanchezza oltre ad un importante [aumento delle transaminasi](#).

I sintomi si possono presentare dopo due o tre mesi dall'infezione, in corrispondenza del picco delle transaminasi e della comparsa dell'HCV-RNA.

Infezione acuta

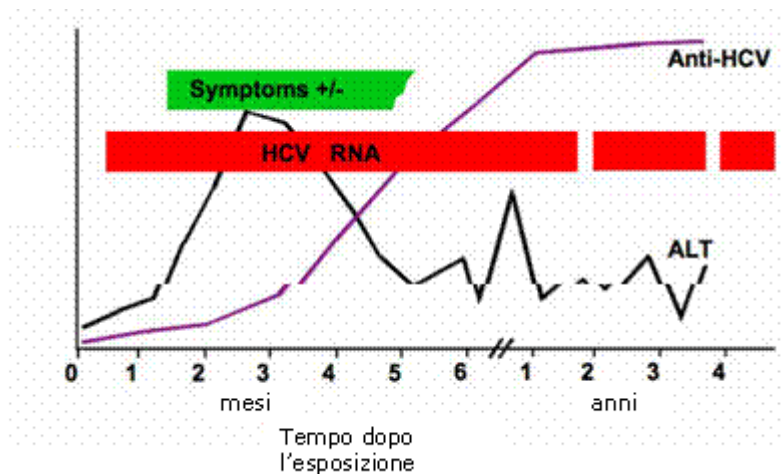


Dopo l'episodio acuto, in alcuni casi (20-30%) si verifica la guarigione con la scomparsa di HCV-RNA e la normalizzazione delle transaminasi. In altri casi dopo una apparente remissione che dura alcuni giorni o alcune settimane si osserva di nuovo un aumento delle transaminasi.

Il criterio fondamentale per considerare il soggetto guarito è la persistente negativizzazione di HCV-RNA per almeno 6 mesi. Nei soggetti guariti la presenza di anticorpi Anti-HCV può persistere per anni o anche per sempre.

Negli altri casi, superato l'episodio acuto vi è l'evoluzione verso la fase cronica: il soggetto resta HCV-RNA positivo e le transaminasi possono essere fluttuanti o persistentemente normali.

Infezione cronica



L'epatite cronica da HCV molto spesso è accompagnata da una sintomatologia aspecifica comprendente, con elevata frequenza, uno stato di fatica, dolori muscolari e malessere persistenti indipendenti dalla severità del danno epatico.

Viene riportata in alcuni casi anche la presenza di depressione e ansia generalmente non attribuibili al modo di acquisizione dell'infezione o alla gravità del danno epatico.

Solo recentemente si sta iniziando ad attribuire una parziale interpretazione fisiopatologica a questi sintomi, ipotizzando che ci sia un meccanismo virale diretto nella determinazione dei disturbi neuropsichici.

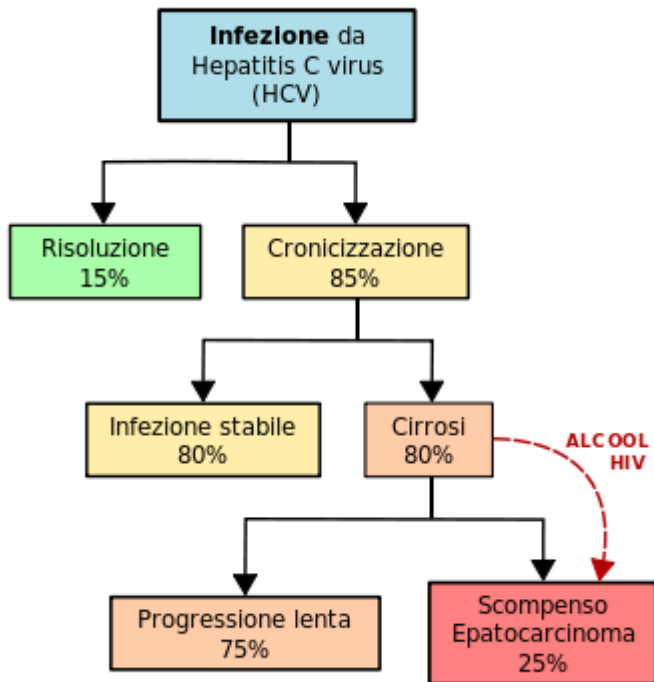
Il 20-30% dei pazienti con epatite cronica nel giro di 10-30 anni progredisce verso la [cirrosi](#) e la progressione può essere favorita da alcuni fattori di rischio come l'obesità, l'età, la [steatosi epatica](#), il consumo di alcol e la menopausa.

La cirrosi epatica può complicarsi con le manifestazioni cliniche dell'ipertensione portale come [ascite](#) (accumulo di liquido nell'addome), [varici](#) (vene dilatate a livello esofago-gastrico a rischio di rottura), ittero (aumento della bilirubina con colorazione giallastra di cute e sclere), e una sindrome da deficit cognitivo conosciuta come [encefalopatia epatica](#). Inoltre, la cirrosi epatica è il principale fattore di rischio per l'insorgenza di epatocarcinoma ([HCC](#)), ovvero il tumore primitivo del fegato.

Si tratta dunque di una condizione grave e che in molti casi, estremamente avanzati, trova nel [trapianto di fegato](#) l'unica soluzione.

Mediamente la cirrosi epatica si sviluppa in 25-30 anni ma in particolari gruppi di pazienti, per esempio i dipendenti da sostanze tossiche per via endovenosa o alcool, le persone con infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV) o con altre patologie come l'obesità con presenza di NASH (Steatoepatite non alcolica) o steatosi, la cirrosi può presentarsi molto più precocemente.

L'evoluzione cirrotica passa inizialmente per i vari stadi di fibrosi (le cellule epatiche distrutte dal virus vengono sostituite da tessuto di cicatrizzazione) con la comparsa di noduli (noduli di rigenerazione) e di cicatrici che determinano la perdita progressiva della funzionalità del fegato.



Bibliografia

- Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology of the hepatitis C virus infection. J Hepatol. 2014.
- Chen SL et al. The Natural History of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. Int J Med Sci 2006;3(2):47-52.
- Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al: AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 63: 261-283, 2016.
- Martinot-Peignoux M et al. "HBsAg quantification: useful for monitoring natural history and treatment outcome." Liver Int. 2014 Feb;34 Suppl 1:97-107.