FAMIGLIA *HEPADNAVIRIDAE*

		Virus	Ospite
HEPADNAVIRIDAE	Avihepadnavirus	DHBV	Anatra
		HHBV	Airone
		GHBV	Oca
		CHBV	Gru
	Orthohepadnavirus	WHV	Marmotta
		GSHV	Scoiattolo gigante
		AHV	Scimmia antropomorfa
		HBV	Uomo

HEPADNAVIRIDAE

Caratteristiche comuni

1- DNA a doppio filamento circolare incompleto

2- Proteina virale P con attività di Polimerasi/Trascrittasi inversa legata covalentemente al filamento negativo di DNA

3- Produzione di un RNA pregenomico intermedio nella replicazione del genoma virale

4- Produzione eccedente di particelle subvirali non infettanti

5- Ristretto spettro d'ospite

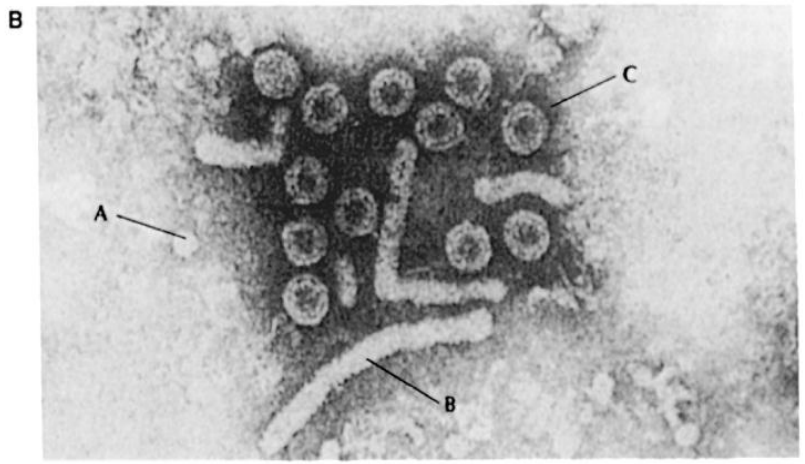
6- Pronunciato tropismo per gli epatociti

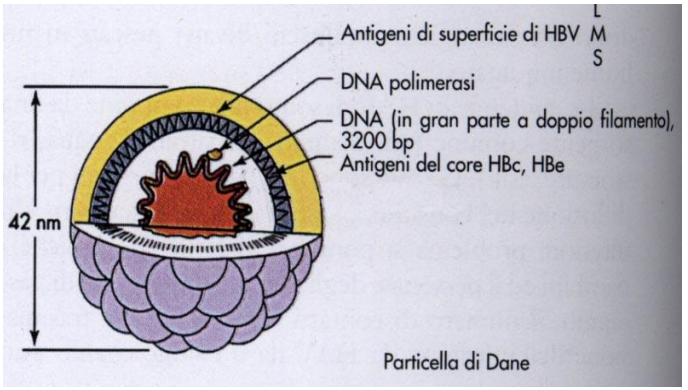
7- Infezioni persistenti/ cancro del fegato

VIRUS DELL'EPATITE B

Caratteristiche

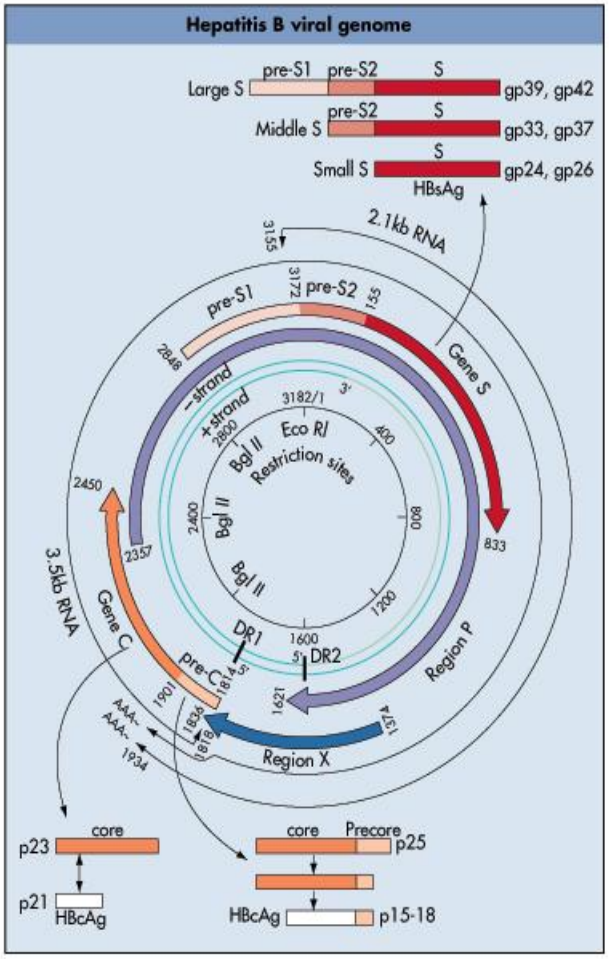
Capside icosaedrico, con envelope. DNA circolare a doppia elica, incompleto (solo l'emielica (-) è completa).
Incapace di crescere in coltura.
Una DNA pol (sia DNA dip che RNA dip) è trasportata nel core.
Virus molto stabile, può sopravvivere 6 mesi a temperatura ambiente.
Il siero di pazienti infettati contiene:
particelle sferiche (∅22nm) o filamentose (= aggregati di particelle sferiche), composte dall'antigene di superficie HBsAg = Antigene Australia; materiale prodotto in eccesso.
particelle di Dane (42nm) = particelle virali intatte ed infettanti.





VIRUS DELL'EPATITE B

ENVELOPE= costituito da 3 proteine, tutte codificate dal gene S.
CAPSIDE= formato da una sola proteina
DNA = 3200 pb, codifica 4 geni:
S = HBsAg, proteina glicosilata dell'envelope. La sequenza è divisa in diverse regioni: S → p24; pre-S1+S → p33; pre-S1+pre-S2+S → p39.
C = proteina capsidica o del core = HBcAg. Se la regione pre-C viene trascritta, la proteina viene tagliata e secreta nel siero.
P = codifica gli enzimi per la replicazione (attività polimerasica e retrotranscrittasica).
X = transattivatore, promuove e favorisce l'espressione dei geni virali cellulari.



Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2002 by Mosby, Inc.

Alcune somiglianze con i retrovirus!

- **Intermedio replicativo DNA-RNA**
- **C ~ gag (codifica la proteina del capside)**
- **P ~ pol (retrotrascrittasi)**
- **S ~ env (proteine inviluppo)**

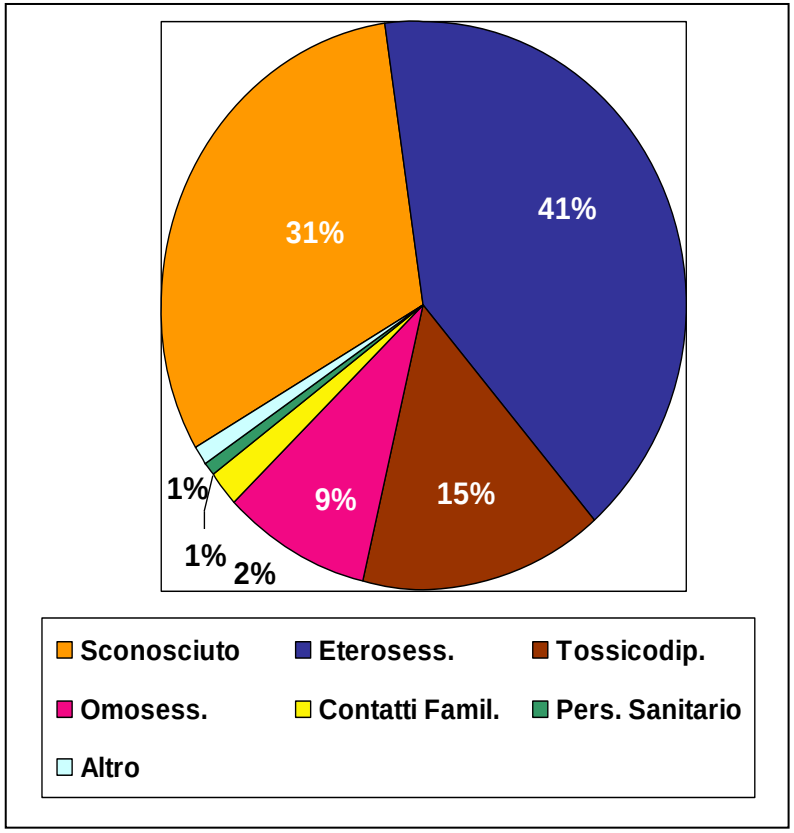
Epatite B - Malattia

TRASMISSIONE:
mediante sangue/emoderivati. Bastano piccole quantità di sangue per infettarsi (punture accidentali). Qualsiasi contatto intimo può trasmettere la malattia (virus in sangue, saliva, liquido seminale). Malattia sessualmente trasmessa: soprattutto omosessuali e persone con partners multipli.

Verticale: Madre → figlio. Transplacentare, perinatale o durante l'allattamento

Gruppi ad alto rischio: partners di portatori cronici, medici, dentisti, trasfusi, dializzati, tossicodipendenti I.V.

Il virus è epatotropo, ma infetta anche rene, milza, leucociti, ecc.



Fonti di trasmissione, USA (CDC)

Trattamento con interferone può portare alla diminuzione della carica virale, ma non all'eliminazione del virus.
Prevenzione: vaccino ricombinante contenente HBsAg.
Immunoglobuline specifiche: protezione passiva per soggetti esposti al virus (puntura con ago, rapporto sessuale con portatore).

Epatite B - Malattia

Epatite Acuta clinicamente simile a epatite A, ma sintomi più gravi e prolungati.

Incubazione molto lunga 50-180 giorni

Sintomi: febbre, rash, nausea, ittero, ma anche asintomatica. I sintomi spariscono con lo sparire di HBsAg. Durata ~ 10 settimane.

Epatite Acuta = autolimitante o può risultare in epatite cronica. La malattia può progredire, raramente, a epatite fulminante (dura 7-10 giorni → gravi danni epatici e mortalità dell'80%) → conseguenza di energica risposta immunitaria → linf. T citotossici attaccano le cellule che presentano ATG virali.

Epatite cronica, definita dalla persistenza di HBsAg nel siero per 6 mesi o più, presente in ~ 5-10% dei pazienti infettati. I portatori cronici sono infettanti.

Cronica persistente: caratterizzata da necrosi minima, di solito con prognosi favorevole.

Cronica attiva è più grave: progressiva necrosi degli epatociti, distruzione del parenchima, fibrosi.

I danni associati all'infez. cronica possono portare alla cirrosi e/o al carcinoma epatocellulare primario (rischio + di 100 volte maggiore per i paz. con epatite cronica).

Epatite B - Marcatori

Antigene

HBsAG
Presente durante incub., prodromi e infez. acuta . Test diagnostico più importante. E' il primo ATG a comparire. Se presente per più di 6 mesi indica
malattia cronica, stato di portatore.

HBcAg
Raramente presente nella fase acuta.
Assente nella fase cronica.

HBeAg

Associato al capside. Presente durante incub., prodromi e infez. acuta. Indica infettività. Se persiste + di 8 settimane tendenza ad
evoluzione verso epatite cronica attiva.

Anticorpo

HBsAb
Compare circa 6 mesi dopo l'infez. iniziale; indica guarigione e dà protezione contro l'infez.
N.B. C'è un periodo finestra fra scomparsa di HBaAg e la comparsa di HBsAb.

HBcAb
Primo ATC (IgM) a comparire (2 mesi dall'infez.). IgG permangono. Presente durante la fase finestra.

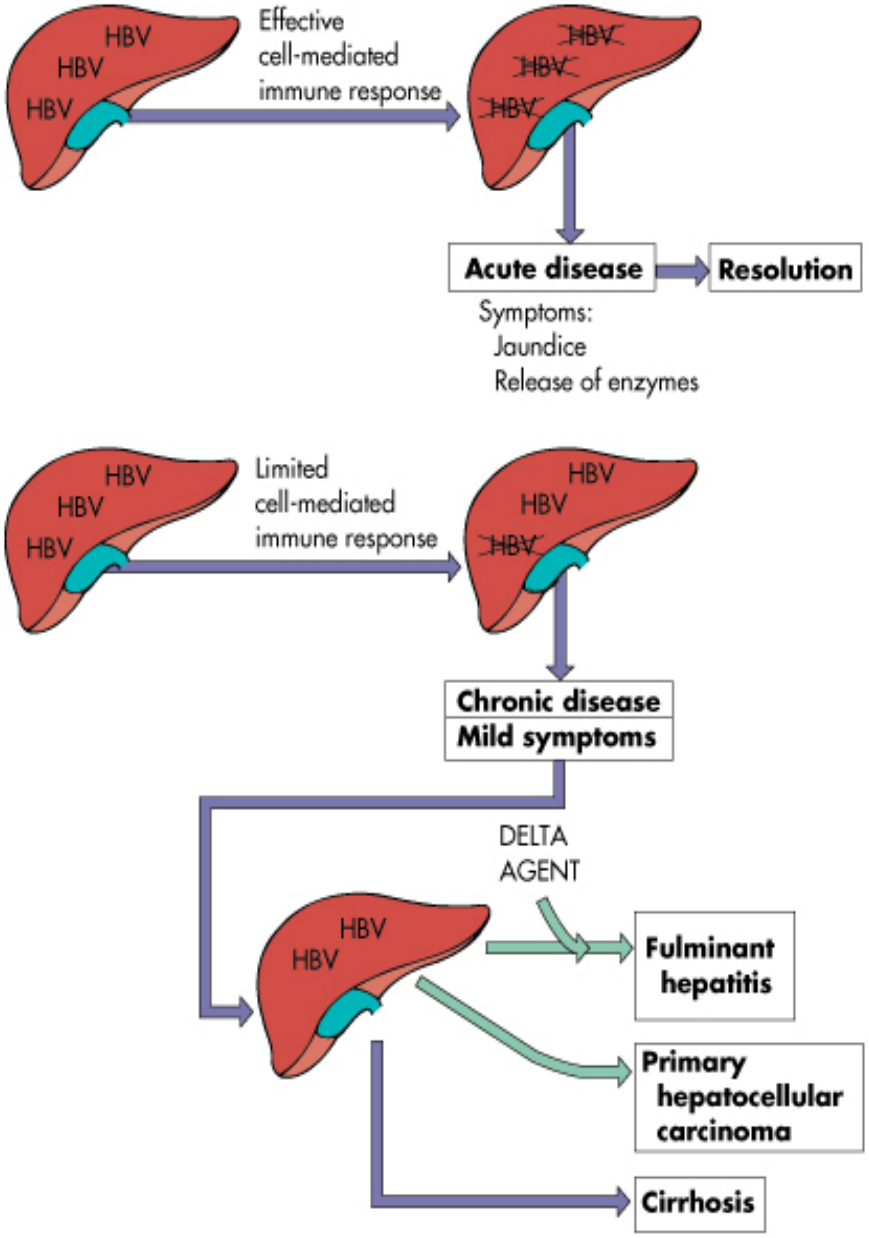
HBeAb
Secondo ATC a comparire (~5 mesi dopo l'esposizione). Indica riduzione della replicazione virale ed inizio della risoluzione.
Bassa infettività, buona prognosi.

I sintomi clinici e biologici scompaiono gradatamente durante la produzione di ATC contro il virus. In alcuni casi, il livello di ATG virali rimane elevato e non compaiono ATC contro HBsAg → infez. cronica. Il virus persiste nel fegato. Probabilmente l'instaurarsi dello stato cronico è dovuto ad una scarsa risposta immunitaria: infezione cronica in 80% dei bambini con infezione primaria (sistema immunitario immaturo), contro il 10% degli adulti.

Principali determinanti di infezione acuta e cronica da HBV.

HBV infetta il fegato ma non causa citopatologia diretta. La lisi immunitaria cellulo-mediata delle cellule infettate produce i sintomi e risolve l'infezione.

Una risposta immunitaria insufficiente può portare a patologia cronica, che predispone il paziente e conseguenze più gravi.

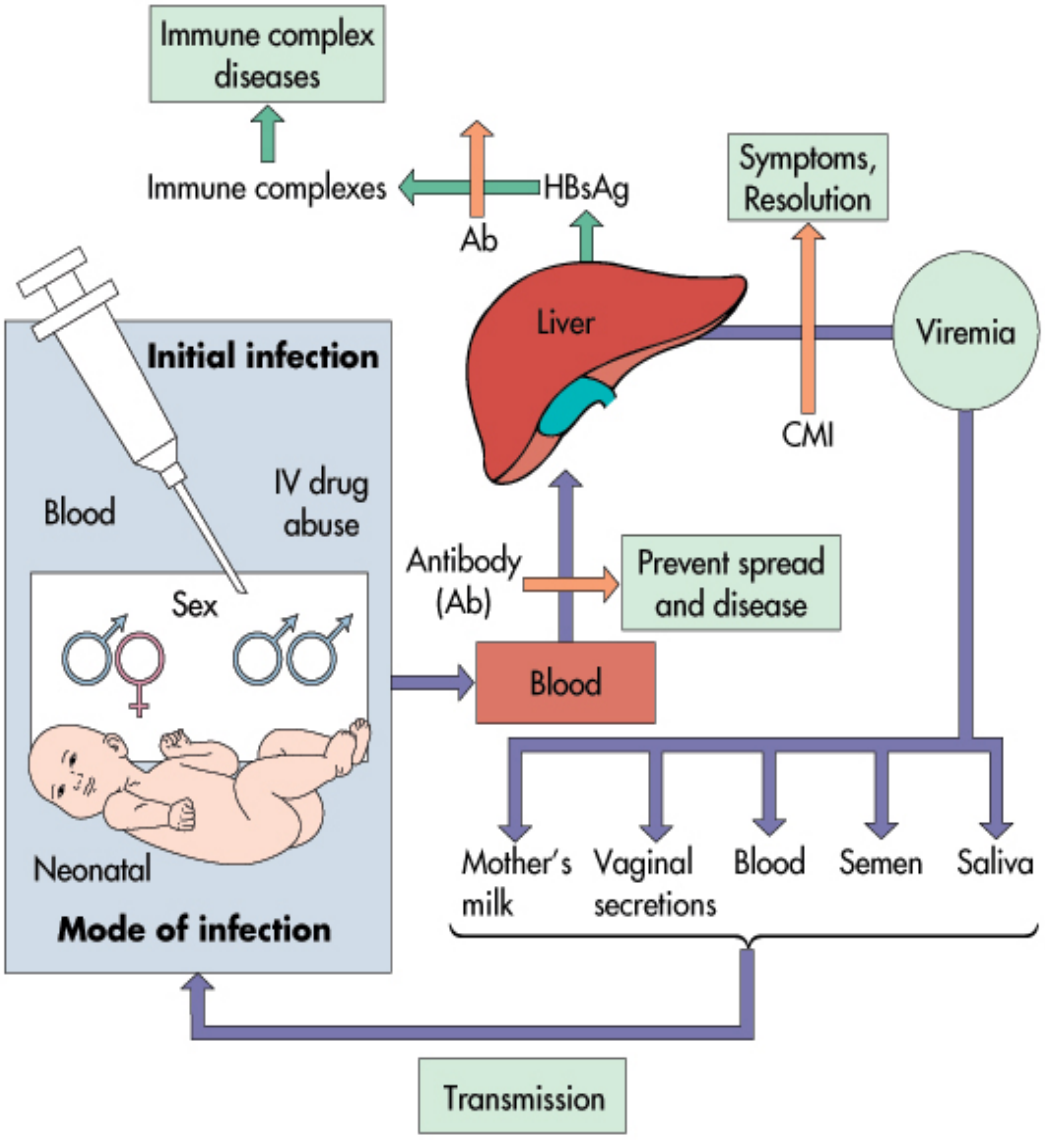


Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2002 by Mosby, Inc.

Diffusione di HBV nel corpo

L'infezione iniziale si verifica per via parenterale, sessuale e col parto. Il virus raggiunge il fegato, replica, determina viremia e viene trasmesso con sangue e secrezioni corporee.

I sintomi sono causati dall'immunità cellulo-mediata (CMI), e dagli immuno-complessi formati dal legame fra anticorpi e HBsAg.



Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2002 by Mosby, Inc.

- Madre portatrice asintomatica di HBsAg:rischio elevato di trasmissione e, se la madre è HBeAg +, il bambino svilupperà una epatite cronica o lo stato di portatore cronico nel primo anno di vita nel 70-90% dei casi
- Epatite acuta in gravidanza: rischio inferiore se contratta al 1 o 2 trimestre, molto elevato (50-70%) se contratta nel 3 trimestre o nel post-partum

I neonati che contraggono l'infezione più spesso diventano **portatori cronici asintomatici**; l'elevazione delle transaminasi e la biopsia + possono esserci anche in assenza di sintomi; rari i casi di epatite fulminante ed un poco meno rare le forme di epatite acuta

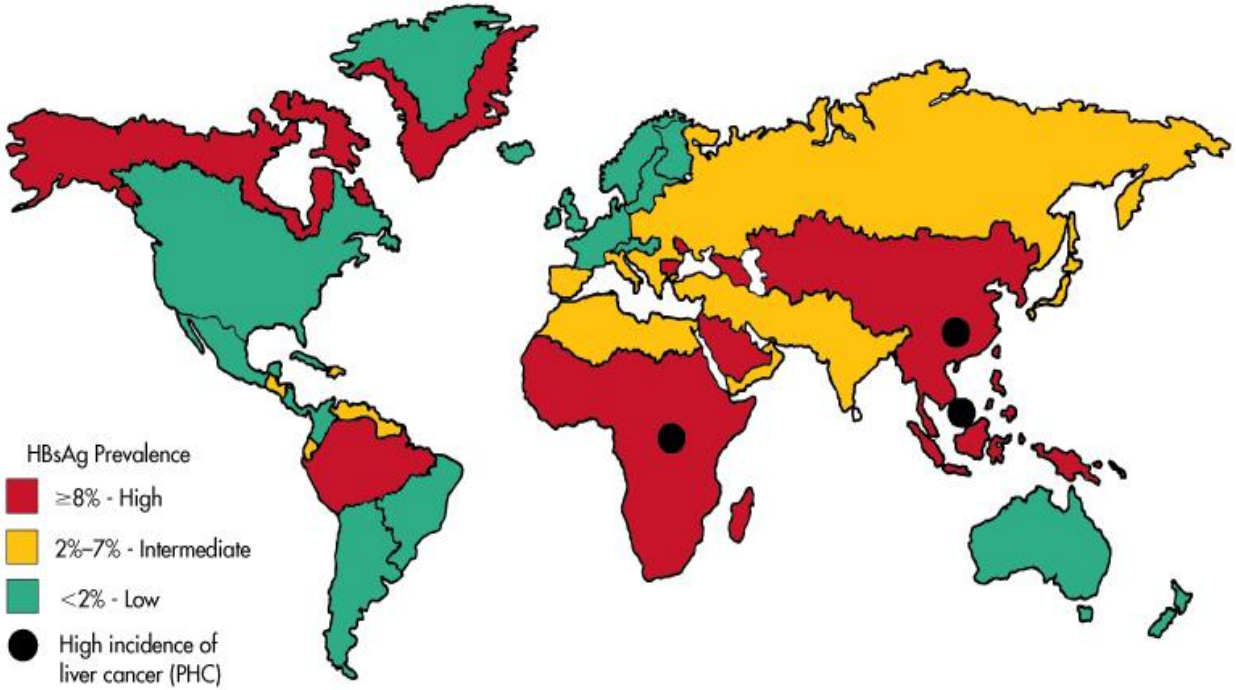
- I neonati di madre HBsAg positiva devono essere trattati con immunoglobuline specifiche (HBIg) e vaccinati alla nascita.

- Con questo trattamento è efficace nel 90-95% dei casi a prevenire la trasmissione perinatale.

Prevalenza nel mondo di portatori di HBV e di carcinoma epatocellulare primario

RIQUADRO 62–4. Gruppi ad alto rischio per infezione da HBV

Persone provenienti dalle regioni endemiche (ad es. Cina, zone dell'Africa, Alaska, isole del Pacifico).
Bambini di madri affette da epatite cronica da HBV.
Tossicodipendenti.
Persone con partner sessuali multipli: omosessuali e eterosessuali.
Emofiliaci e altri pazienti che richiedono trattamenti con sangue ed emoderivati.
Personale dei centri di cura che viene a contatto con sangue ed emoderivati.
Pazienti e operatori sanitari delle cliniche psichiatriche.
Pazienti emodializzati e pazienti trasfusi o trapiantati.



Mosby, Inc. items and derived items copyright © 2002 by Mosby, Inc.

Epatite Virale B

TABLE 3. *Interpretation of HBV serologic markers in patients with hepatitis*

Assay results			
HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	Interpretation
Positive	Negative	Negative	Early acute HBV infection. Confirmation is required to exclude nonrepeatable or nonspecific reactivity (see text).
Positive	(±)	Positive	HBV infection, either acute or chronic. Differentiate with IgM anti-HBc (see text for exceptions). Determine level of replicative activity (infectivity) with HBeAg or HBV DNA.
Negative	Positive	Positive	Indicates previous HBV infection and immunity to hepatitis B.
Negative	Negative	Positive	Possibilities include: HBV infection in remote past; "low-level" HBV carrier; "window" between disappearance of HBsAg and appearance of anti-HBs; or false-positive or nonspecific reaction. Investigate with IgM anti-HBc, and/or challenge with HBsAg vaccine (see text). When present, anti-HBe helps validate the anti-HBc reactivity.
Negative	Negative	Negative	Another infectious agent, toxic injury to liver, disorder of immunity, hereditary disease of the liver, or disease of the biliary tract.
Negative	Positive	Negative	Vaccine-type response.

Terapia

Negli anni recenti sono stati sviluppati farmaci efficaci anche contro l'Ep. B (miglioramento del danno epatico, riduzione della carica virale):

α-Interferon pegylato (legame covalente con una molecola ramificata di metossi- polietilenglicolo; lento rilascio)

Lamivudina, Adefovir, Entecavir, Telbivudina, Tenofovir – inibiscono la retrotrascrittasi virale