

# EPATITE

**INFIAMMAZIONE DIFFUSA DEL PARENCHIMA EPATICO CARATTERIZZATA DA:**

NECROSI degli  
EPATOCITI

+

INFILTRATO  
FLOGISTICO



**ACUTA**

***Ristabilizzazione della  
funzionalità epatica***

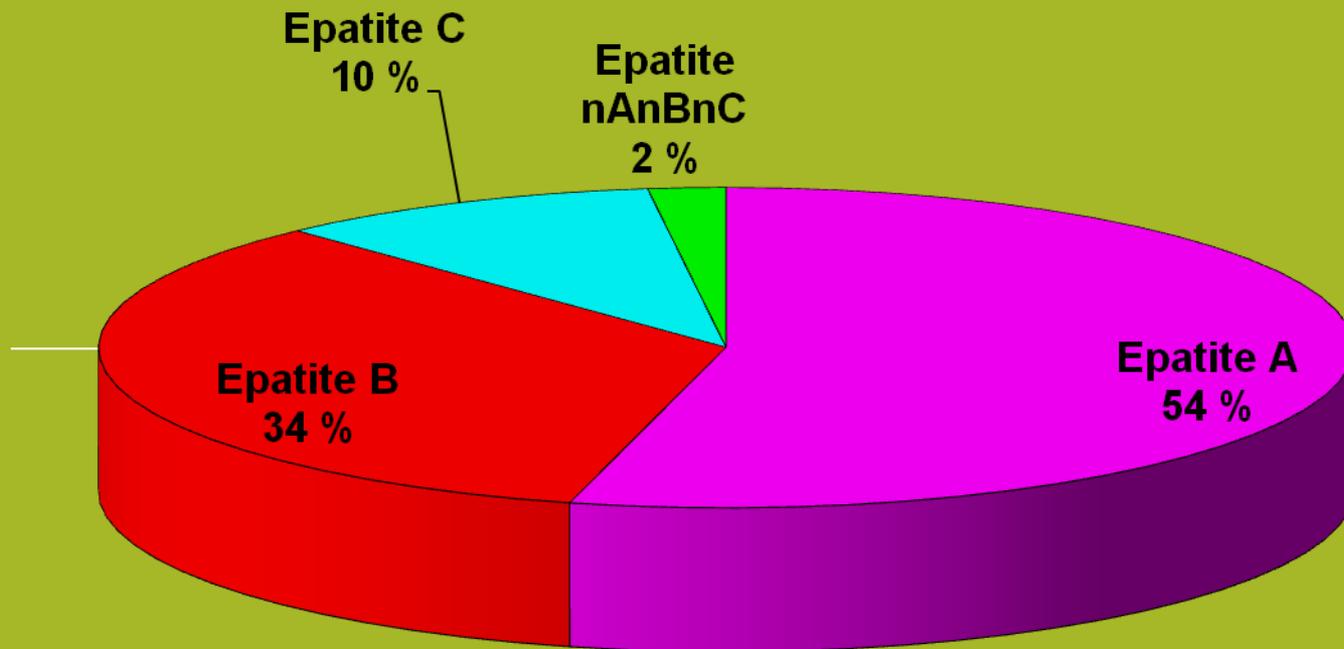
**CRONICA**

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

# Virus Epatitici

<b>Virus</b>	<b>Famiglia</b>	<b>Genere</b>	<b>Genoma</b>
<b>HAV</b>	Picornaviridae	Heparnavirus	RNA
<b>HBV</b>	Hepadnaviridae	Orthohepadnavirus	DNA
<b>HCV</b>	Flaviviridae	Hepacivirus	RNA
<b>HDV</b>	Deltaviridae	Deltavirus	RNA
<b>HEV</b>	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

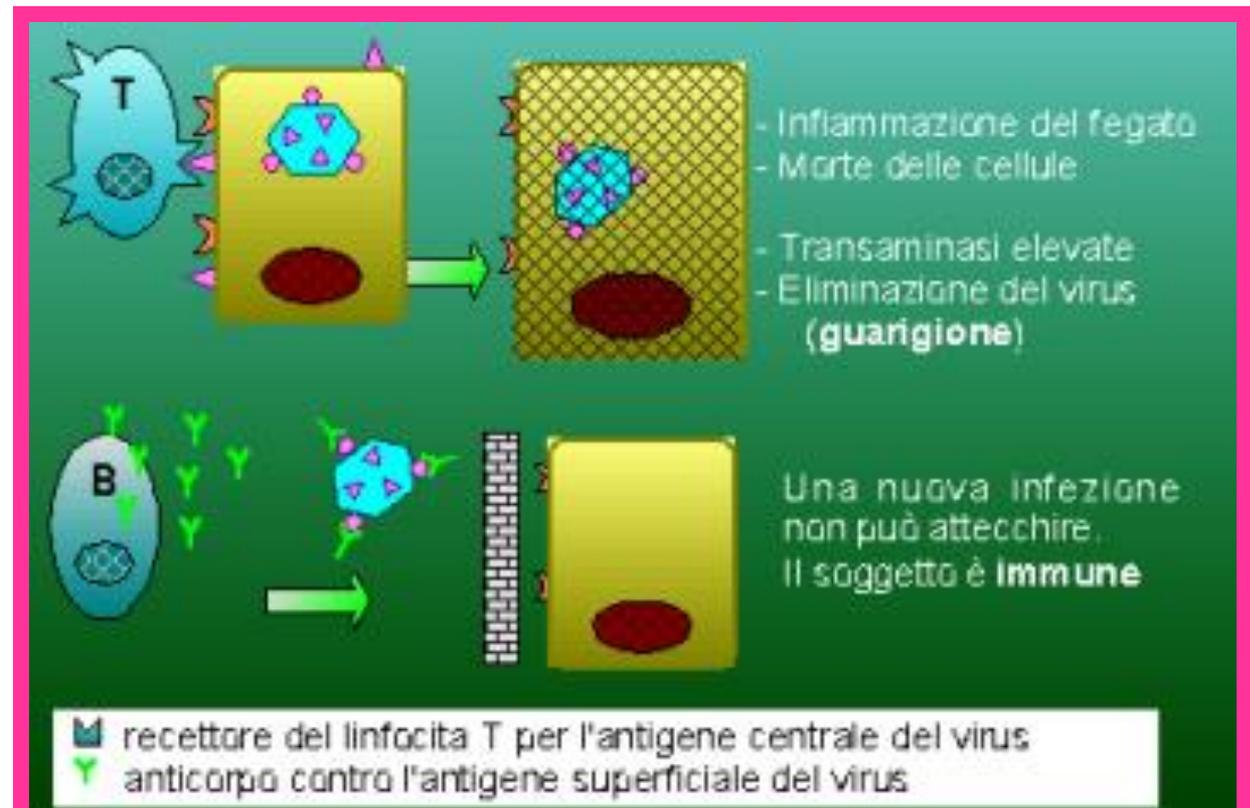
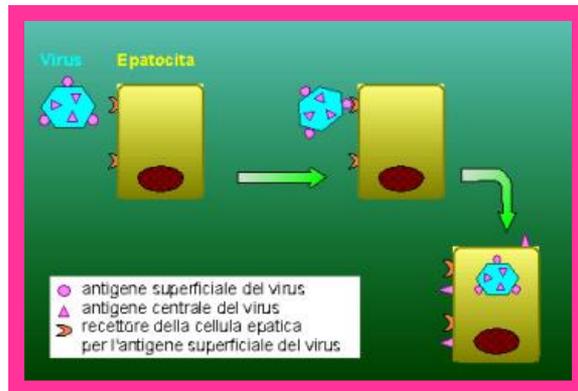
Genoma: **RNA a singola elica, lineare e a polarità positiva**, di 9.4 Kb

**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?



# HBV= HEPATITIS B VIRUS

Famiglia: *Hepadnaviridae*

Genere: *Orthohepadnavirus*

Virione: di forma sferica, 42nm  
rivestito di envelope

Genoma: DNA a doppia elica con 4 geni:

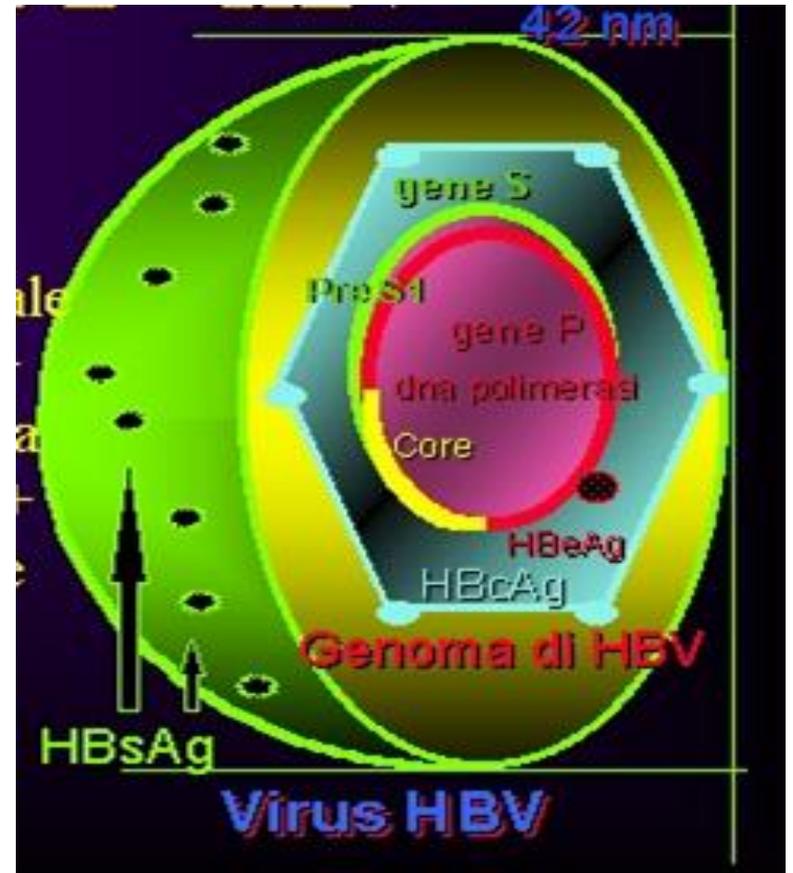
S (Ag di superficie)

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

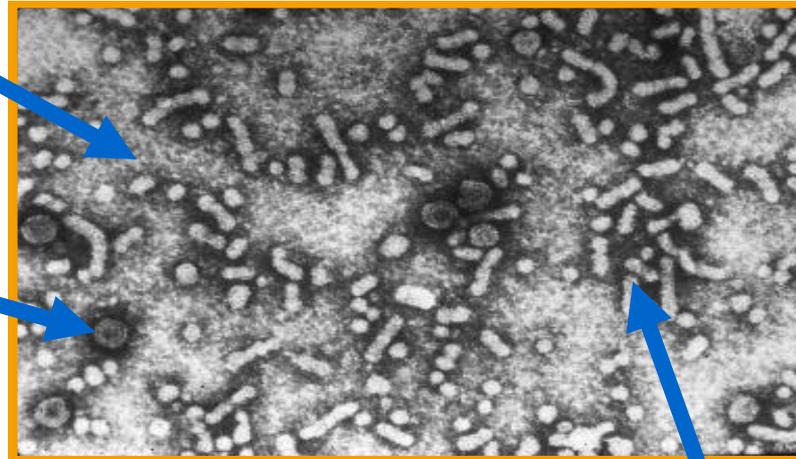
# CARATTERISTICHE PECULIARI DI HBV

- ✓ 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.

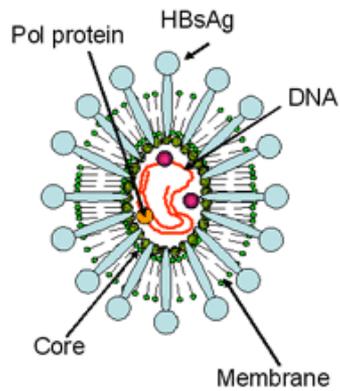
# HBV - Polimorfismo

Forme Sferiche

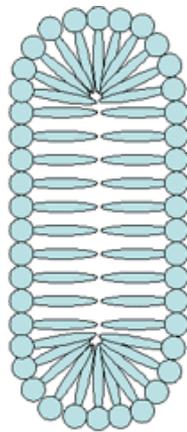
Particelle di Dane



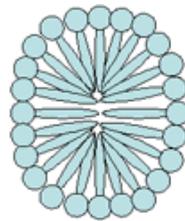
Forme Filamentose



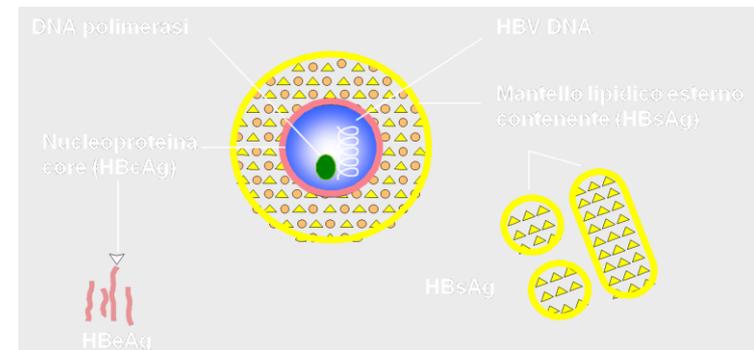
Virus  
Dane particle  
40nm  
diameter



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**

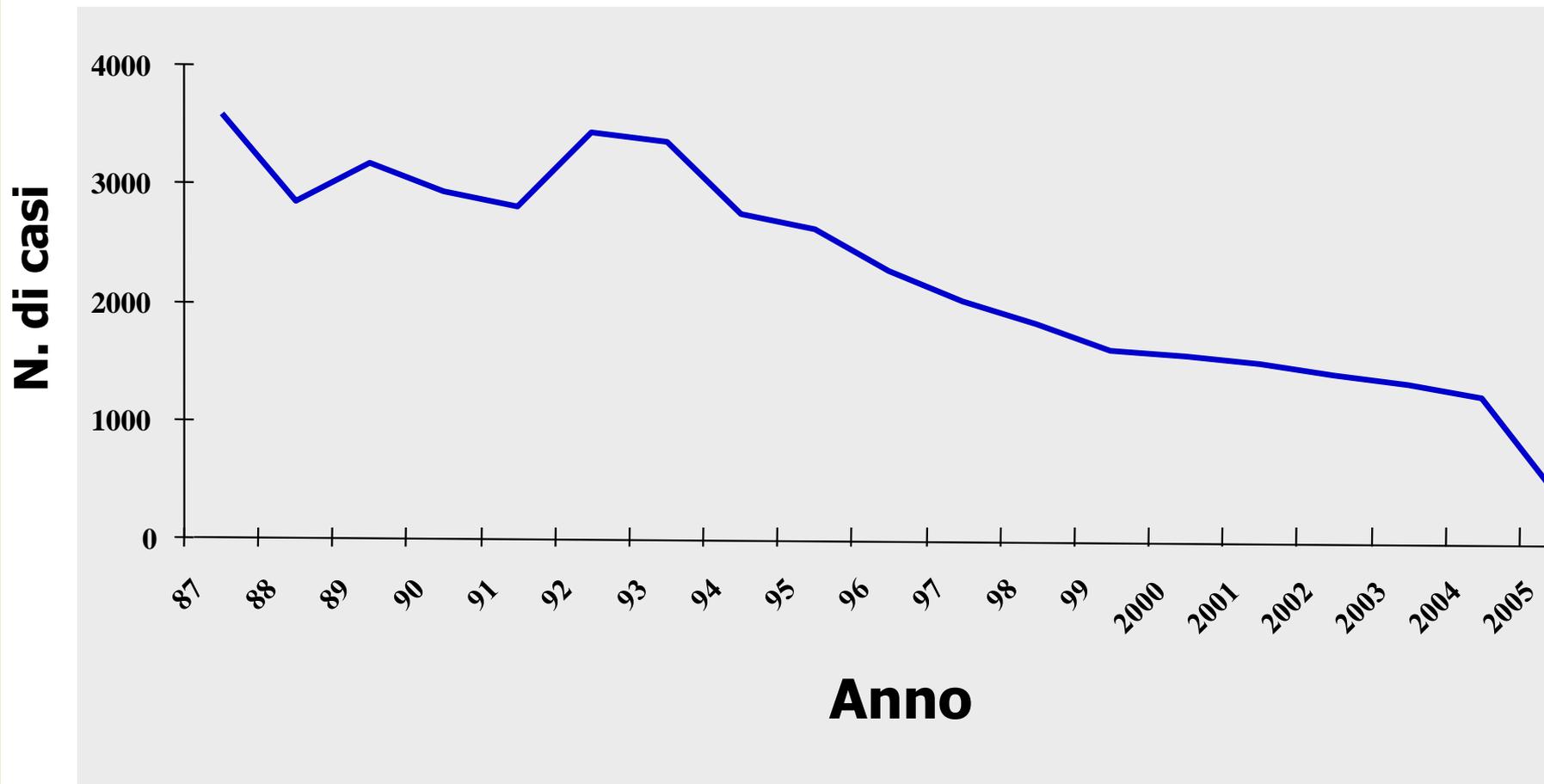


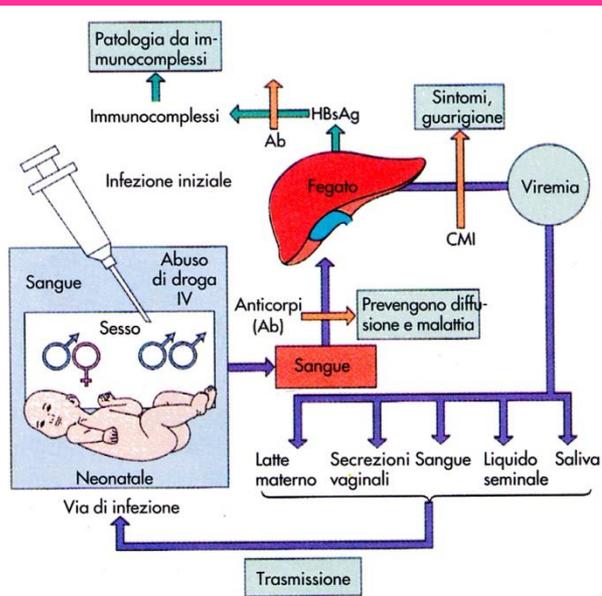
**Popolazione mondiale 6 miliardi**

- **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

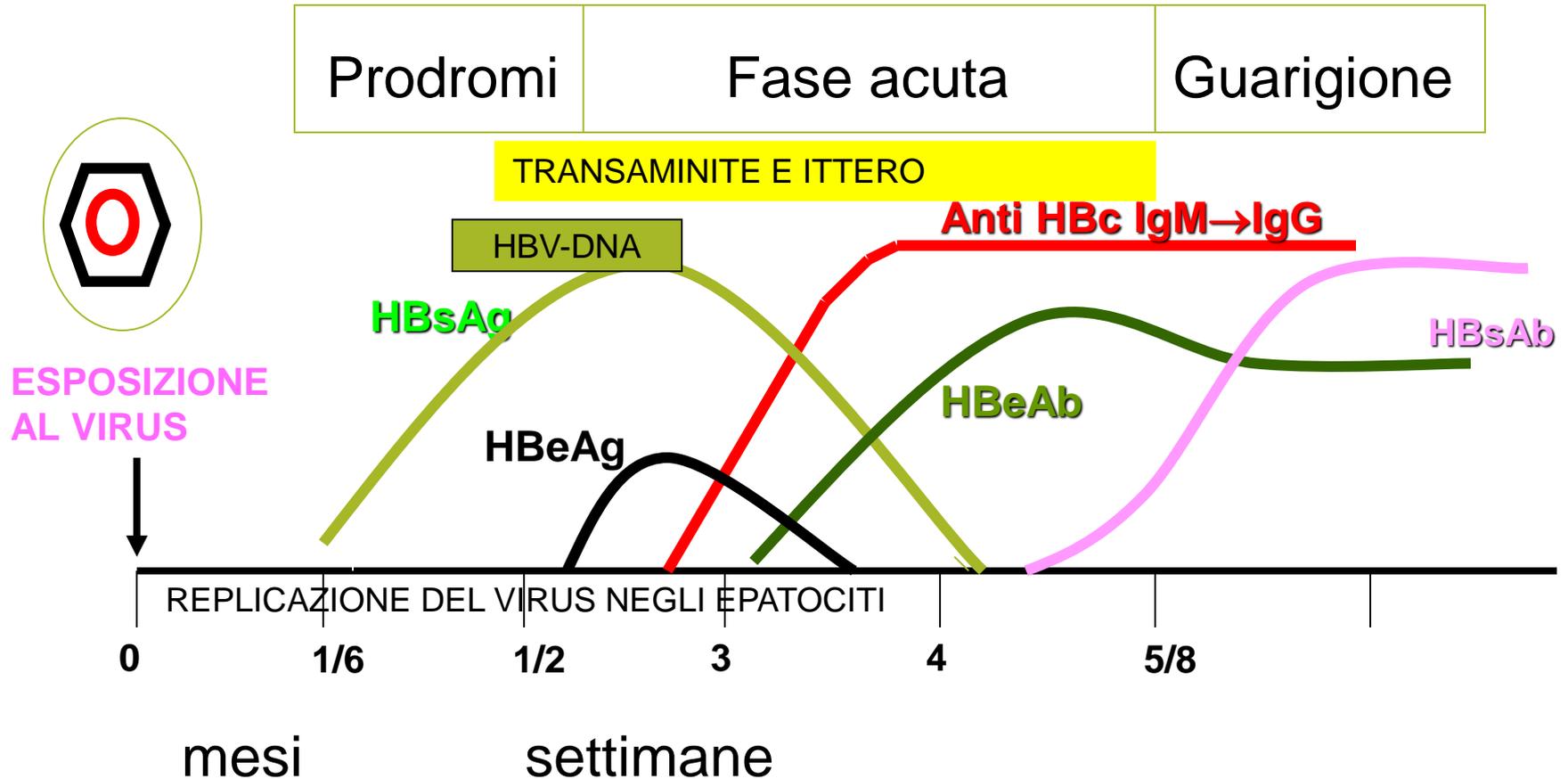
**HBcAb - IgM:** anticorpo precoce non protettivo: si riscontra solo nelle fasi di attiva replicazione virale, per cui risulta **positivo nelle forme acute e nelle forme croniche in riacutizzazione.**

**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.

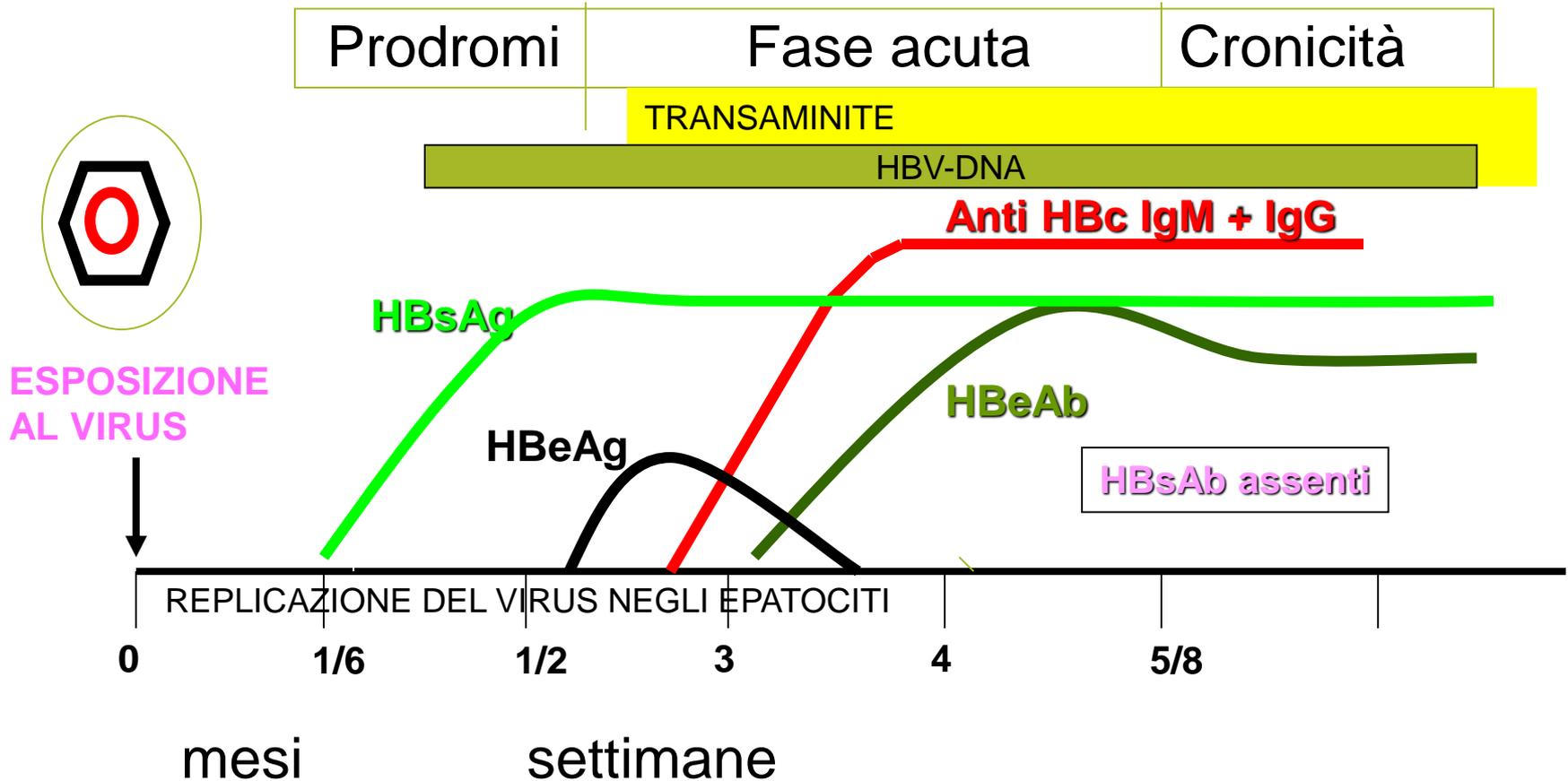
**HBsAb:** è l'anticorpo contro l'antigene di superficie. La sua presenza indica protezione dall'infezione (immunizzazione). **Si riscontra dopo guarigione da una infezione, oppure dopo vaccinazione.**

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

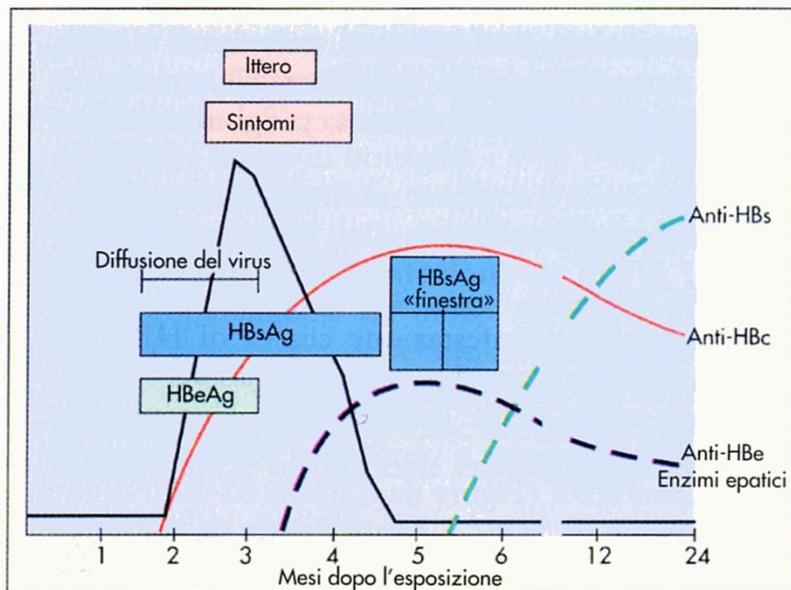
# EPATITE HBV CON GUARIGIONE



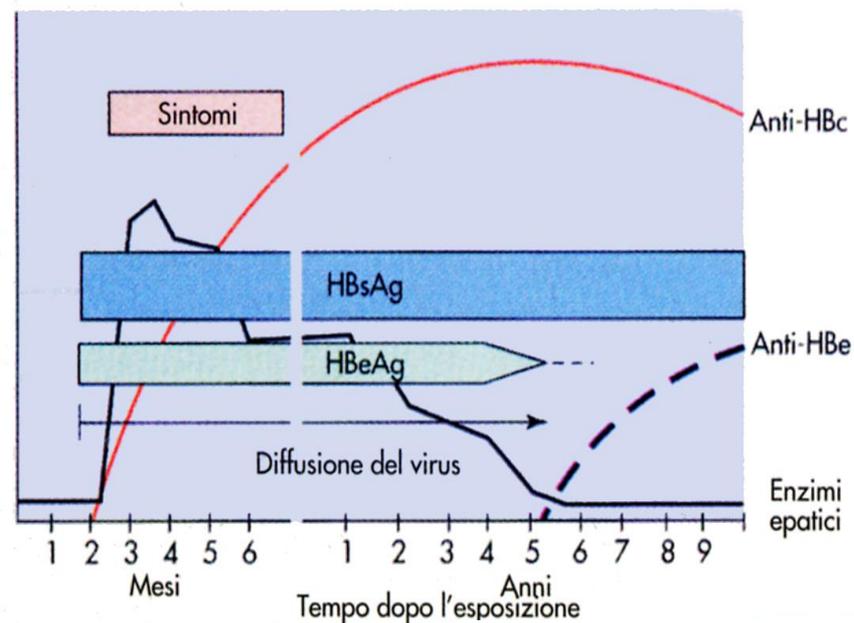
# EPATITE HBV CHE CRONICIZZA



## Malattia Acuta



## Cronicizzazione



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

\* 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.



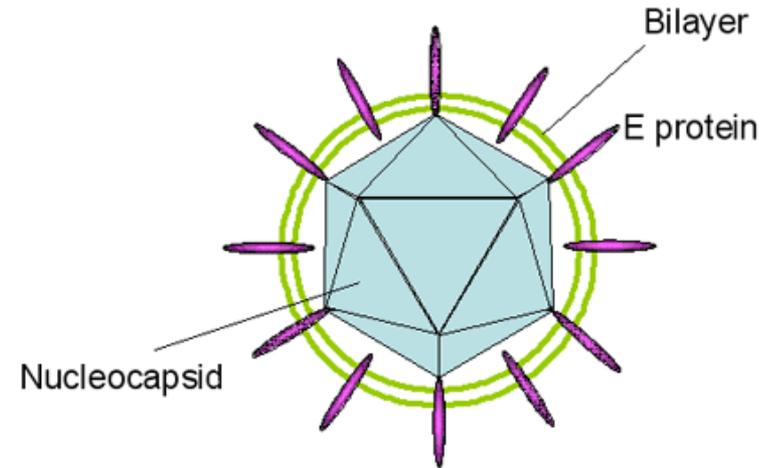
# HCV= HEPATITIS C VIRUS

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

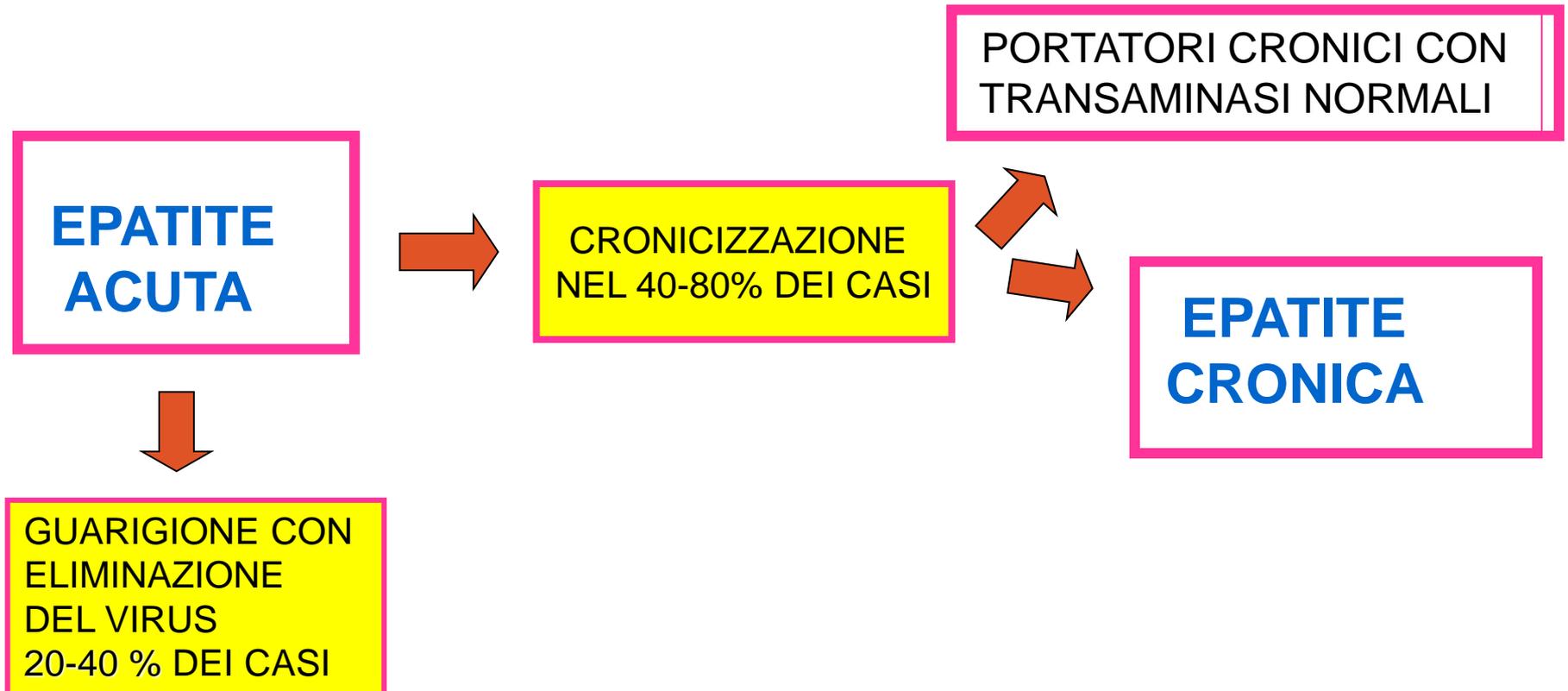
Il virus presenta una discreta “**variabilità**” genomica che si traduce nella dimostrata presenza di almeno **6 genotipi principali**, all’interno dei quali sono differenziabili diversi sottotipi.

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

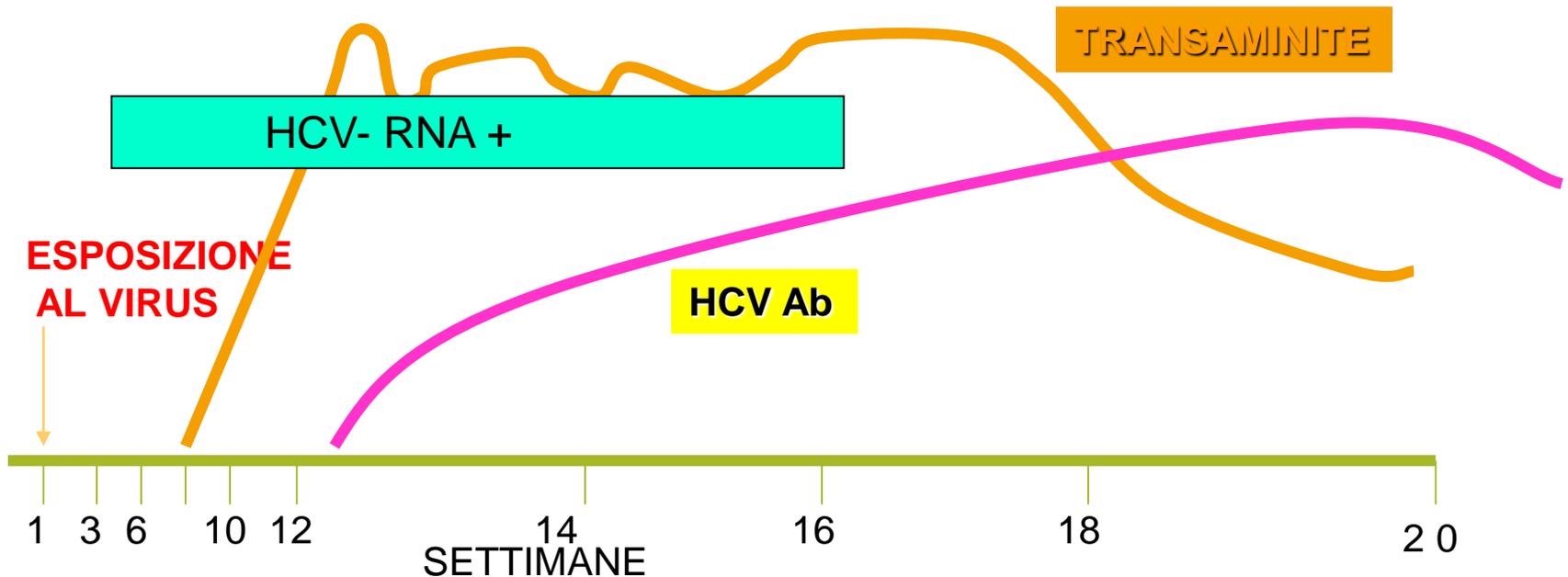
La storia clinica è variabile: molte osservazioni sono derivate dalle forme post-trasfusionali prima del 1989.

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)

# VIRUS EPATITICI

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