

**Patologia Integrata 4**  
**CORSO di MALATTIE INFETTIVE**

. Prof. Giovanni Battista Gaeta

[giovannib.gaeta@unina2.it](mailto:giovannib.gaeta@unina2.it)

Sede: Policlinico Cappella Gangiani  
Edificio 3, 3° piano

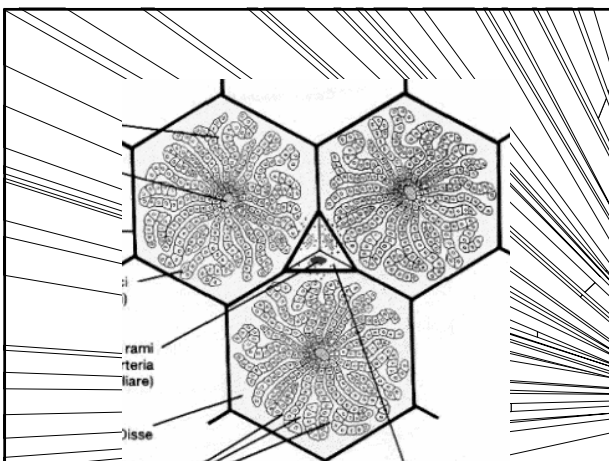
. Prof. Salvatore Nardiello

## Cosa si intende per epatite?

■ Per epatite si intende uno stato di malattia del fegato caratterizzato essenzialmente da due elementi:

- **infiammazione**, cioè afflusso nel fegato di una elevata quantità di cellule infiammatorie (prevalentemente linfociti)

- **necrosi** (cioè morte) di una elevata quantità di epatociti. Come conseguenza varie sostanze contenute nelle cellule epatiche, ed in particolare le transaminasi (che sono degli enzimi), vengono riversate nel sangue dove possono essere dosate



## Cause di epatite

- **Alcool**
- **Farmaci**
- **Autoimmunità**
- **Malattie ereditarie (es. Morbo di Wilson)**
- **Virus**

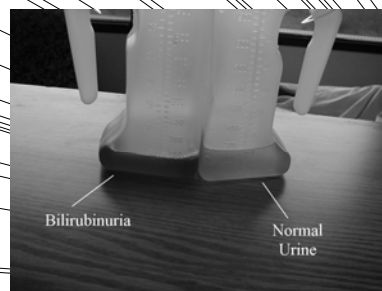
### Diagnosi di epatite

Sospetto: ipercromia urinaria; feci ipocoliche; ittero; astenia; inappetenza

Laboratorio: alti valori di transaminasi (AST, ALT) da 10 a 100 volte i valori normali

elevata bilirubina da 2-3 a 30 mg/dl

La clinica e gli esami di base non permettono di distinguere Tra i vari agenti etiologici



## Esami di laboratorio

- AST (GOT) e ALT (GPT) > 8-10 volte e più del limite superiore della norma
- Bilirubinemia: da pochi mg a 30-40 mg/dL (meta diretta e meta indiretta)
- Indici di protidosintesi epatica (albuminemia, colinesterasi, *attività protrombinica*): in genere normali e poco alterati

## EPATITI VIRALI

### Trasmissione feco-orale

Epatite A (HAV)  
Epatite E (HEV)

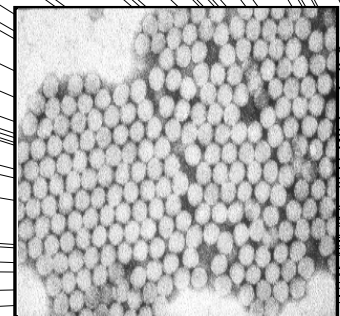
### Trasmissione parenterale

Epatite B (HBV)  
Epatite D (HDV)  
Epatite C (HCV)

## VIRUS EPATITICI A TRASMISSIONE ORALE

## HAV

- Picornavirus
- 27 nm
- RNA
- 1 solo sierotipo





### EPATITE A Epidemiologia

- **Sorgente del virus:** feci di una persona infetta
- **Vie di trasmissione**
  - **Fecale-orale**
    - Contatto personale stretto (bambini in asili-nido, conviventi, partner sessuali)
    - Acqua/cibi contaminati (acqua da bere, acqua di piscine, molluschi cresciuti in acque inquinate e consumati crudi)
  - **Ematica (rara)**

\* HAV sopravvive 3-10 mesi in acque infette

### MODALITA' DI TRASMISSIONE DEL VIRUS HAV

Endemicità	Età di infezione	Modalità di trasmissione
Alta	Prima infanzia	Contatto diretto, Epidemie rare
Moderata	Infanzia inoltrata/ giovani	Contatto diretto, Epidemie alimentari/idriche
Bassa/molto bassa	Giovani Adulti	Contatto diretto, Microepidemie alimentari, Viaggiatori, epidemie rare

### EPATITE A Clinica

- **Incubazione:** 30 gg (15-50 gg)
- **Fase pre-itterica:** 4-10 gg
  - **Sindrome simil-influenzale** (astenia, cefalea, mialgie,, febbricola) per 1-3 gg
  - **Anoressia** (breve durata!)
  - **Nausea e vomito**
  - **Intolleranza al fumo di sigaretta**
  - **Dolenzia addominale (vaga)**

## EPATITE A Clinica

- Fase itterica: 15-20 gg
  - Ipercromia urinaria (urine color coca cola)
  - precede l'ittero di circa 24 ore
  - Ipocolia fecale (feci chiare)
  - Iittero scleralecutaneo
  - Prurito (se l'ittero è intenso) /
  - Epatomegalia, splenomegalia
- Convalescenza

## Iittero in relazione alla età

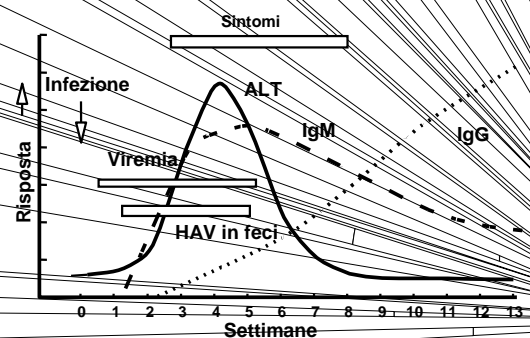
<6 anni	<10%
6-14 anni	40%-50%
>14 anni	70%-80%

Nella infanzia la maggior parte delle epatiti acute virali è anitterica, asintomatica !

## EPATITE A Diagnosi di laboratorio

- Ricerca degli anticorpi anti-HAV (ELISA)
  - Anti-HAV IgM presenti = infezione in atto
  - Ig totali presenti/IgM assenti = infezione pregressa (immune)

## EVENTI NELL'EPATITE ACUTA DA HAV



▲ **Complicazioni (0.5-1% dei casi)**

▲

1. Epatite fulminante (atrofia giallo-acuta)  
*Coma: Emorragie digestive*  
*Laboratorio: diminuzione t. protrombina, fattore V*
2. Epatite colestatica
3. Epatite a decorso protratto/recidivante  
*tipica dell'adulto*

▲ Sequele di cronicità: MAI

**PREVENZIONE DELL'EPATITE A**

---

▲ **Norme comportamentali (lavarsi le mani, non consumare frutti di mare crudi, lavare bene frutta e verdura, etc.)**

▲ **Vaccino (pre-esposizione) *Havrix***

▲ **Immunoglobuline (pre- e post-esposizione)**

**VACCINO ANTI-EPATITE A**

---

- **Raccomandato a viaggiatori verso aree ad endemia moderata o alta, omo-bisessuali, soggetti con malattie epatiche croniche**
- **Persistenza degli anticorpi**
  - ▲ **Almeno 5-8 anni**
  - ▲ **Efficacia: nessun caso di epatite in bambini vaccinati dopo un follow-up di 5-6 anni**
- **Modelli matematici suggeriscono che gli anticorpi protettivi persistono per almeno 20 anni**

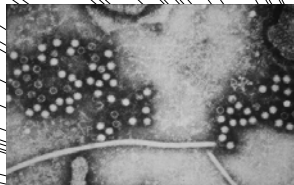
**PROFILASSI DELL'EPATITE A CON IMMUNOGLOBULINE**

---

- **Non esistono immunoglobuline specifiche anti-epatite A, e pertanto si usano ig umane standard (0,5-2 ml, in relazione al peso)**
- **Profilassi pre-esposizione**  
 Viaggiatori (per brevi periodi) verso aree ad alta o intermedia endemia che non hanno il tempo di vaccinarsi
- **Profilassi post-esposizione (entro 14 giorni)**
  - Contatti familiari
  - Contatti di casi occorsi in istituzioni

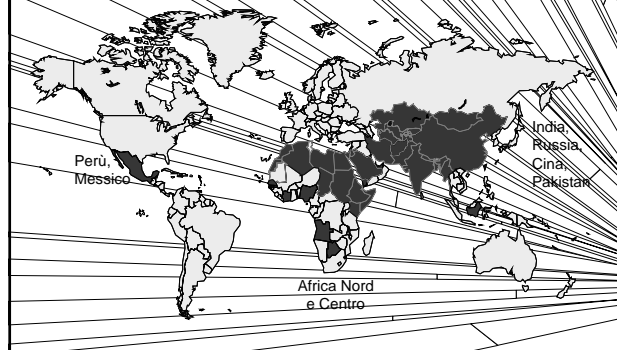
## Virus dell'epatite E

- HEV
- RNA
- Calicivirus-like



E' ormai accertato che i maiali sono il principale serbatoio

## Distribuzione geografica dell'epatite E



## EPATITE E Epidemiologia

- ▲ La maggior parte delle epidemie è causata dal consumo di acqua contaminata
- ▲ Nel mondo occidentale casi importati o casi sporadici (micro-epidemie)

E' considerata una zoonosi

I suini sono il reservoir del virus e lo eliminano nell'ambiente con le feci.

Presente nelle carni

Alta prevalenze di anticorpi anti-HEV in allevatori

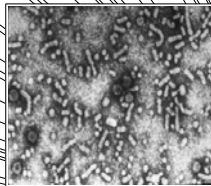
## EPATITE E Clinica

- ▲ Incubazione: 40 gg (15-60 gg)
- ▲ Tasso di mortalità: 1%-3%  
Donne gravide: 15-25%
- ▲ Sequete croniche: nessuna
- ▲ Di recente è stata segnalata la persistenza  
▲ del genoma virale in soggetti  
immunocompromessi (per es. trapiantati)

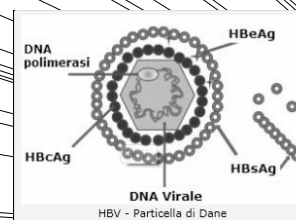
## VIRUS EPATITICI A TRASMISSIONE PARENTERALE

## Virus dell'epatite B

- Hepadnavirus
- DNA a doppia elica  
incompleta
- Envelope: HBsAg
- Core: genoma, HBcAg,  
HBeAg, DNA-polimerasi

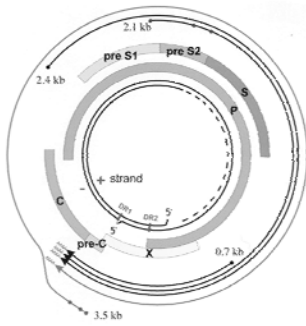


## Virus dell'epatite B (schema)





## GENOMA DELL'HBV



## EPATITE B Epidemiologia

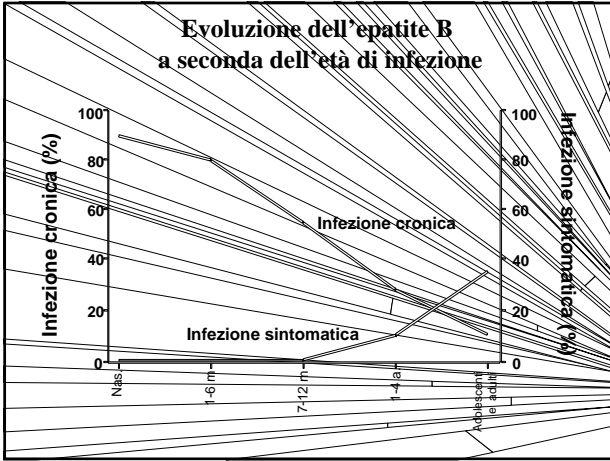
- Sorgente del virus: sangue di una persona infetta (in genere un portatore cronico del virus)
- Vie di trasmissione
  - Parenterale
    - Tossicodipendenza (uso di droghe per via endovenosa)
    - Esposizione professionale (punture accidentali)
    - Emotrasfusioni (rarissima oggi)
    - Trasmissione parenterale "inapparente"
  - Contagio sessuale
  - Perinatale (frequentissima in era pre-vaccinale)

## TRASMISSIONE PARENTERALE

- Strumentazione chirurgica non ben sterilizzata
  - Chirurgia
  - Agopuntura
- Altri strumenti non ben sterilizzati
  - Estetista
  - Barbiere
  - Tatuaggi
  - Piercing
- Oggetti da toilette taglienti o abrasivi
  - Rasoi
  - Lamette
  - Spazzolini da denti

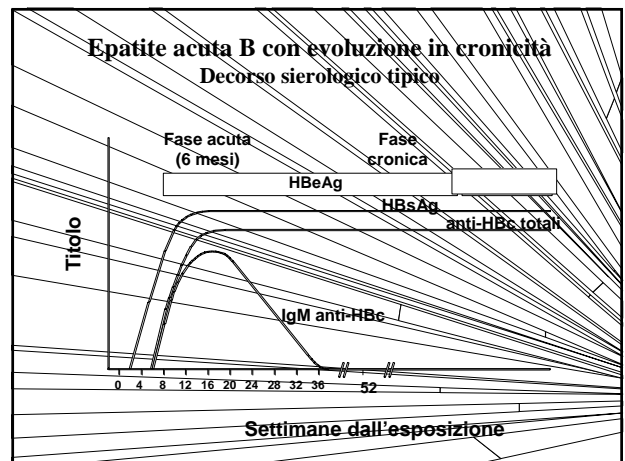
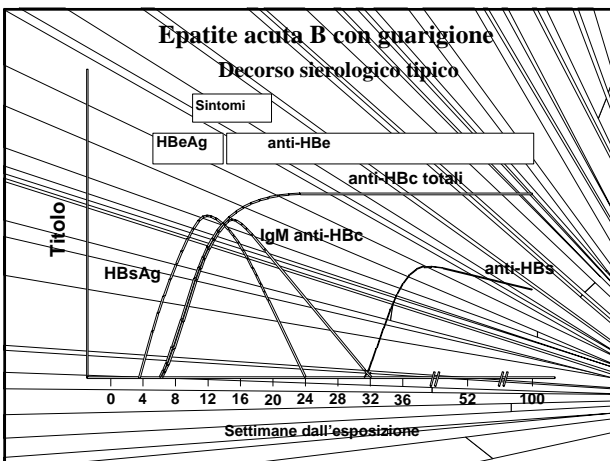
## Epatite acuta da HBV - Clinica

▲ <b>Periodo di incubazione</b>	60-90 gg (45-180)
▲ <b>Sindrome simil-influenzale</b>	poco frequente
▲ <b>Ittero</b>	<5 anni: <10% >5 anni: 30%-50%
▲ <b>Mortalità</b>	0.5%-1%
▲ <b>Cronicizzazione</b>	<5 anni: 30%-90% >5 anni: 2%-10%



### Il laboratorio di virologia

HBsAg	marker di soggetto infetto
HBeAg	marker di attiva replica (Epatite acuta o cronica "e positiva")
anti-HBe	fase di ridotta replica/epatite cronica "e negativa" / soggetto guarito
Anti-HBc	marker di avvenuto contatto con il virus
Anti-HBc IgM:	infezione acuta
Anti-HBs	soggetto immune



## DEFINIZIONI

### EPATITE ACUTA

Epatite che guarisce in meno di 6 mesi

### EPATITE CRONICA

Epatite che si protrae per più di 6 mesi

### Portatore inattivo

Soggetto HBsAg positivo, ma senza malattia epatica e sempre con bassa carica virale (HBV DNA)

### EPATITE CRONICA

Inflammatione/necrosi cronica del fegato sostenuta dalla continua replicazione del virus (HBV DNA nel plasma)

### CIRROSI

Sovvertimento strutturale del fegato, con progressiva riduzione delle capacità funzionali

### EPATOCARCINOMA

Tumore maligno primitivo del fegato

## Diagnosi di epatite acuta B

HBsAg

Anti-HBc Ig M

Interpretazione	HBsAg	HBsAb	HBcAb IgG	HBcAb IgM	HBV DNA	Transaminasi
Epatite Acuta	+	-	+	+	+	Alterate
Guarigione con immunizzazione	-	+	+	-	-	Normali
Persistenza di infezione: Epatite Cronica	+	-	+	- / +	+	Alterate
Persistenza di infezione: Portatore inattivo	+	-	+	-	+/-	Normali
Infezione pregressa	-	+/-	+	-	-	Normali
Immunizzazione post-vaccinazione	-	+	-	-	-	Normali

## Profilassi anti-HBV

- COMPORTAMENTALE
- VACCINAZIONE
- IMMUNOPROFILASSI PASSIVA

## PROFILASSI COMPORTAMENTALE

- **Educazione sanitaria:** rivolta sia ai portatori del virus (consapevolezza delle modalità di trasmissione), sia alle persone che sono a rischio per l'acquisizione dell'infezione, per motivi professionali (operatori sanitari) o per fattori comportamentali (tossicodipendenza, abitudini sessuali).
- **Controllo dei donatori** di sangue: ormai acquisito

## VACCINAZIONE ANTI-HBV

### ■ Vaccini disponibili

- *Engerix B, Smith Kline Beecham;*
- *Recombivax HB, Merk Sharpe & Dome;*
- *Twinrix, Smith Kline Beecham:* vaccino combinato anti-HAV e anti-HBV
- Particelle di HBsAg preparate artificialmente con la tecnica del **DNA ricombinante** (ingegneria genetica).
- Dal 1991 la vaccinazione è obbligatoria in Italia per tutti i nuovi nati e per i bambini al 12° anno di età, mentre viene **particolarmente consigliata** alle persone a rischio, in particolare ai conviventi dei portatori ed agli operatori sanitari.

## IMMUNOPROFILASSI PASSIVA

- Esposizione accidentale (es. puntura accidentale con ago contaminato)
- Al momento della nascita ai neonati da madri HBsAg positive (insieme al vaccino)
- **Immunoglobuline umane** specifiche contro l'HBV (anti-HBsAg)
  - entro 2-4 ore dall'esposizione
  - 12-20 unità/Kg
  - durata della protezione: 2-3 settimane

## VIRUS DELL'EPATITE DELTA (HDV)

- Piccolo virus a RNA
- Identificato nel 1977 da un gruppo di ricercatori italiani
- Virus difettivo (necessita dell'HBsAg per entrare nella cellula)
- Presente solo in soggetti portatori di HBV

## HDV - Epidemiologia

- Modalità di trasmissione uguale a quella dell'HBV
- HBV e HDV possono essere trasmessi contemporaneamente ad un soggetto indenne per entrambi i virus (COINFEZIONE)
- HDV può essere trasmesso ad un soggetto già portatore di HBV (SUPERINFEZIONE)

## Coinfezione HBV-HDV

- Epatite acuta quasi sempre sintomatica, spesso grave (epatite fulminante nel 5% dei casi)
- Raramente va incontro a cronicizzazione

## Superinfezione da HDV

- Non provoca quasi mai un'epatite grave, ma peggiora l'evoluzione della preesistente infezione da HBV:
  - Trasforma una condizione di portatore sano in epatite cronica
  - Accelera l'evoluzione dell'epatite cronica verso la cirrosi

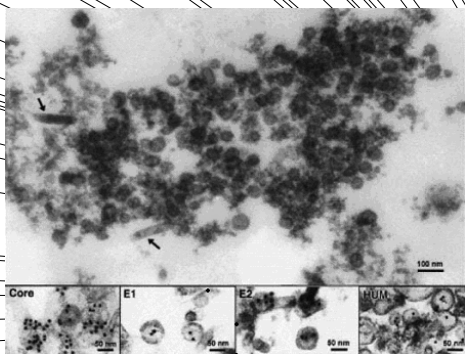
## Infezione da HDV - Diagnosi

- **HDV-Ab (anticorpi anti-HDV)**
  - HDV-Ab IgM: indica infezione o cronica in fase di replicazione del virus
  - HDV-Ab IgG: indica l'avvenuto contatto con il virus (ma non dice se replica !)
- **HDV-RNA:** indica attiva replicazione virale

## Epatite da HDV - Profilassi

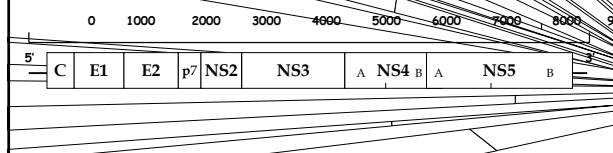
- Misure di carattere generale: valgono quelle descritte per l'epatite B
- Non è disponibile un vaccino specifico contro l'HDV, tuttavia la vaccinazione anti-HBV, proteggendo dall'epatite B, indirettamente protegge anche dal virus Delta.

## Particelle di HCV (Famiglia Flaviviridae, genere *Hepacivirus*)



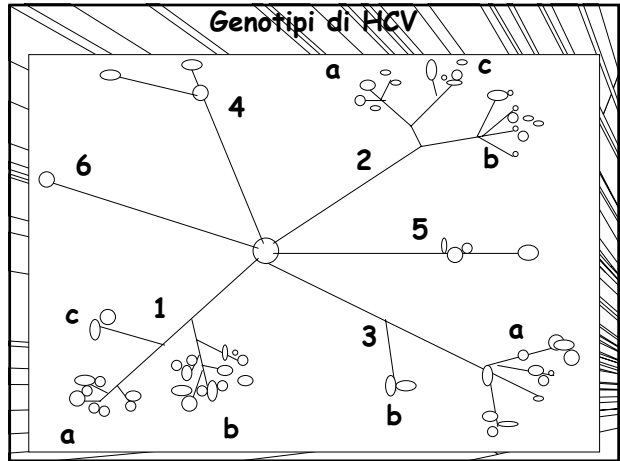
## Genoma di HCV (circa 9,5 kilobasi)

Codifica la sintesi di *proteine strutturali* del nucleocapside e due proteine del rivestimento esterno) e di *proteine non-strutturali*, importanti per la replicazione virale (includono una proteasi virale, una elicasi e una RNA-polimerasi RNA-dipendente).



## Genotipi di HCV

■ **Genotipi:** 6 (indicati con numeri arabi). Hanno fra loro una differenza della struttura genetica che arriva anche al 35%. All'interno di ogni genotipo sono stati successivamente distinti numerosi "sottotipi" (indicati con lettere minuscole dell'alfabeto).



### I genotipi presenti in Italia

Gen 1 (1b e 1a) - il più frequente (65%)

Gen 2 - circa il 25%

Gen 3 - in particolare tra i tossicodipendenti

Gen 4 - Importazione (Egitto) o tossicodipendenti

La sensibilità ai farmaci antivirali dipende dal genotipo

### VIRUS DELL'EPATITE C

elevata frequenza di cronicizzazione dell'infezione (il virus sfugge al sistema immunitario dell'ospite)

- insoddisfacente risposta alla terapia con interferone
- difficoltà di allestire vaccini.

## DIFFUSIONE DELL'HCV

- Nel mondo: stimati circa 150 Milioni di portatori
- In Italia: stimati circa 2 Milioni di portatori
- L'HCV è responsabile di circa il 70% di tutte le epatiti croniche

## EPATITE C Epidemiologia

- Sorgente del virus: sangue di una persona infetta
- Vie di trasmissione
  - Parenterale
    - Emotrasfusioni: rischi 1:100000 unità di sangue trasfuse
    - Tossicodipendenza (uso di droghe per via endovenosa)
    - Esposizione professionale (punture accidentali)
    - Trasmissione parenterale "inapparente"
- Contagio sessuale: molto meno frequente rispetto all'HBV (4-5%)
- Perinatale : 3-5% (molto più alta se madre HIV+)

## Epatite acuta da HCV – Clinica

- ▲ **Periodo di incubazione** 6-7 settimane (2 sett. → 4 mesi)
- ▲ **Transaminasi più basse che nell'epatite da HAV e da HBV**
- ▲ **Ittero** < 20% (lieve)
- ▲ **Mortalità** assente
- ▲ **Cronicizzazione** molto frequente (> 80%)

## Infezione da HCV – Test sierologici

Test	Applicazione	Commento
<b>HCVAb (ELISA)</b>	Metodica di screening. Indica infezione attiva o progressa, ma non è in grado di distinguere tra forma acuta, cronica o risolta.	Sensibilità 97%. Diventa positivo dopo circa 6-8 settimane dal momento del contagio.
<b>HCV-RNA (PCR)</b>	Rileva la presenza di RNA virale nel sangue. Utile per il monitoraggio della risposta alla terapia, e per stabilire la probabilità di risposta in base al valore iniziale.	Positivo dopo circa 2 settimane dal contagio. Un valore negativo non indica assenza del virus, per cui non può essere utilizzato per escludere la presenza di infezione.
<b>Genotipizzazione</b>	Identifica il genotipo del virus, distinguendo tra 6 genotipi e più di 90 sottotipi. Utile per stabilire la durata del trattamento, più lungo per alcuni genotipi.	Il Genotipo 1 è il più frequente sia in Europa che negli Stati Uniti, ed è quello associato ad una percentuale più bassa di risposta alla terapia.



## Epatite acuta da HCV – Diagnosi

- Possibile solo se si osserva una sieroconversione, cioè la comparsa di anticorpi anti-HCV in un soggetto conosciuto in precedenza come anti-HCV negativo. Presenza di HCV RNA nel plasma
- Test per IgM anti-HCV: non utile a differenziare infezione acuta da infezione cronica

## Infezione da HCV - Profilassi

- Non esiste vaccino per l'HCV
- Non raccomandati le immunoglobuline e gli antivirali
- In caso di esposizione all'HCV (ad es. puntura accidentale con sangue di soggetto infetto):
  - Testare per HCVAbs e transaminasi subito e dopo 4-6 mesi (per HCV-RNA dopo 4-6 settimane)

## Terapia dell'epatite acuta

- Sintomatica (infusioni e.v. se vomito; evitare alcool; dieta normale)
- Epatite acuta da HBV: antivirali
- Epatite acuta da HCV: IFN se
- EPATITE FULMINANTE
  - Conservativa (dieta ipoproteica, clisteri, antibiotici non assorbibili per os), con attento monitoraggio
  - Trapianto epatico

## Evoluzione dell'infezione da HCV

