

# Le epatiti virali oggi

M. Chiamonte

U.O.C. di Gastroenterologia, Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria, Negrar (VR)

## Riassunto

Nonostante l'ampia diffusione delle norme igienico-sanitarie mirate, l'introduzione della vaccinazione per HBV ormai da quasi 20 anni e la continua implementazione di terapie antivirali, le infezioni da virus epatitici continuano a rappresentare un problema clinico importante in Italia. Le modificazioni, infatti, degli scenari epidemiologici e della storia clinica di malattia a seguito degli interventi medici sempre più sofisticati hanno introdotto nuovi scenari e nuovi problemi, anche di ordine diagnostico.

## Summary

### Viral hepatitis today

In spite of the wide sanitation improvement, the introduction of HBV vaccination for almost 20 years and the continued implementation of antiviral therapy, hepatitis virus infections continue to pose a significant clinical problem in Italy. The changes of the epidemiological features and of the clinical history of the disease as a result of increasingly sophisticated medical interventions have introduced new scenarios and new problems, as well as new diagnostic procedures.

*Key-words:* HAV, HBV, HCV, HDV, HEV.

## Hepatitis A virus (HAV)<sup>1</sup>

L'infezione da HAV era fino a 20-30 anni fa molto frequente in età infantile e quindi oligosintomatica. Il miglioramento delle norme igienico-sanitarie ha portato ad una popolazione di giovani e di giovani adulti completamente indenni da pregresse infezioni e quindi non immuni.

Le infezioni da HAV nell'adulto e/o nell'anziano sono invece molto sintomatiche e talora anche a prognosi grave. Il vaccino per HAV è consigliato solo a persone che, non essendo dotate di anticorpi, sono a rischio di infezione (viaggi in aree ad alta endemia, rapporti stretti con malati di epatite da HAV).

Per questo motivo può essere interessante sapere se una persona è immune per HAV ad esempio prima di proporre una vaccinazione (soprattutto se la persona è di età avanzata e/o ha una storia di esposizione a rischi) o per valutare un quadro clinico (ad esempio in caso di epatite autoimmune). In questo caso è indispensabile usare il test per anti HAV totali. Infatti il più usato test per anti-HAV IgM è utile solo nella diagnostica di epatite acuta da HAV.

Sempre per i motivi epidemiologici sopra elencati (alto tasso di infezione nell'infanzia in situazioni igienico-sanitarie scadenti) le popolazioni di immigrati adulti sono per la maggior parte immuni per HAV.

## Hepatitis B virus (HBV)<sup>2-7</sup>

Il programma di vaccinazione introdotto nel 1991 ha portato alla pressochè totale immunizzazione di tutti i giovani fino all'età di 30 anni (l'adesione al programma vaccinale negli infanti e negli adolescenti è stata superiore al 95%). Lo screening delle gravide per identificare le madri HBsAg+ e la relativa vaccinazione dei loro neonati è prassi universale nelle strutture di ostetricia. Il numero di giovani donne portatrici di HBsAg è inoltre in rapida diminuzione grazie alla immunizzazione vaccinale praticamente diffusa a tutti i giovani.

Anche in alcuni gruppi a rischio (personale sanitario, tossicodipendenti, familiari di portatori di HBsAg) l'adesione (volontaria) alla vaccinazione è stata soddisfacente, con un buon tasso di immunizzazione. Il tasso di portatori di HBsAg nella popolazione generale è ora sceso a < 0,5%.

Tutto questo vale, però, per la popolazione italiana o, comunque, per soggetti nati in Italia.

Il fenomeno dei portatori di HBsAg si sta spostando oggi nelle popolazioni di immigrati, che arrivando in Italia da adulti, riproducono le prevalenze di infezione dei loro paesi di origine.

Tra le partorienti di nazionalità non italiana (e quindi non vaccinate nella loro infanzia) persiste una percentuale non

indifferente di soggetti HBsAg+. La prevalenza di portatori di HBsAg in popolazioni immigrate varia a seconda della provenienza (Tab. 1).

La presenza di portatori cronici di HBsAg provenienti da altri paesi porta ad un altro nuovo scenario epidemiologico. Si sa ora che HBV presenta diversi genotipi che hanno una diffusione geografica diversa. Pian piano va emergendo che, oltre ad un significato epidemiologico, questi genotipi possono avere un diverso impatto clinico sia come severità della malattia sia come risposta alle terapie. *E' verosimile che in tempi brevi la tipizzazione del genotipo di HBV dovrà passare dall'ambito della ricerca alla comune diagnostica clinica.*

Nell'ultimi decenni si sono affacciati alla scena clinica l'interferone, che agisce modulando al risposta immunologica dell'ospite, ma soprattutto numerosi farmaci antivirali, molto potenti ma anche molto costosi e con potenziali effetti collaterali importanti. Gli antivirali nucleosidici o nucleotidici agiscono sostanzialmente interferendo con il meccanismo di replicazione virale a livello della DNA polimerasi.

Il problema principale che provocano è la comparsa di mutanti virali resistenti alla terapia. Questo naturalmente complica la storia naturale della malattia. Inoltre questi farmaci agiscono reprimendo la replicazione ma non eliminando il virus per cui richiedono una assunzione continua, pena la riattivazione della replicazione virale con rischio di epatiti acute anche fulminanti.

La gestione di questi farmaci richiede una diagnostica di laboratorio fine e tempestiva. Le modifiche terapeutiche devono poter essere eseguite in tempi anche molto brevi (giorni).

L'emergenza di mutanti può essere studiata con adeguate test di biologia molecolare, per ora in laboratori specialistici. *I test comunque dovrebbero essere accessibili a tutti coloro che utilizzano questi farmaci.*

Criterio selettivo per la diagnosi di stadio di infezione da HBV, per l'indicazione alla terapia e per il monitoraggio della stessa è il valore di HBV-DNA. *Pertanto il dosaggio quantitativo di HBV-DNA con metodiche sensibili diventa un esame fondamentale nella comune diagnostica dei soggetti HBsAg+.*

Anche il dosaggio quantitativo di HBsAg sembra avere oggi un significato prognostico importante nella stadiazione della malattia da HBV.

Ancora discussa è l'utilità del dosaggio quantitativo di antiHBc. Di fatto valori elevati di antiHBc sottintendono una reazione immunologica dell'ospite ad HBV come avviene in alto grado nell'epatite acuta (ecco l'utilizzo nella diagnostica di infezione acuta) ed in minor grado nelle epatiti croniche in fase di attività. Esistono lavori che ci dicono che la terapia con interferone iniziata in pazienti con valori di antiHBc convenzionalmente ritenuti elevati, ma sotto al cut-off dell'infezione acuta, hanno maggiori possibilità di risposta.

Un altro problema è dato dalla presenza delle così dette infezioni occulte da HBV. Con il termine infezione occulta si intende la presenza nel siero e/o nel tessuto epatico di particelle di HBV replicante pur in presenza di negatività dei marcatori tradizionali.

Questo è problema importante sia nella diagnostica trasfusionale sia in soggetti immunodepressi naturalmente o

**Tabella I.** Prevalenza di HBV in extracomunitari a seconda della provenienza (Veneto)<sup>7</sup>.

PAESE D'ORIGINE	HBsAg+ (%)	ANTIHBc+ (%)
Africa Subsariana	16,1	60,8
Europa dell'Est	13,6	47,2
Nord-Africa - Medio Oriente	4,7	29,9
Sud Est Asiatico	3,0	19,7
America Latina	1,0	15,6

a seguito di terapie immunomodulanti, oggi sempre più diffuse.

La diagnosi di queste situazioni è affrontata ora diffusamente nei Centri Trasfusionali con la NAT. Meno diffusi sono i test in ambiente clinico.

### Hepatitis C virus (HCV)<sup>8</sup>

L'infezione da HCV si trasmette esclusivamente per via parenterale. Se si eccettua il rischio legato alla tossicodipendenza la sua diffusione è principalmente iatrogena. Rimane attualmente un certo rischio legato a pratiche di tipo estetico (tatuaggi, piercing) in ambienti non sterili.

La comparsa di nuovi casi è pertanto molto diminuita: praticamente limitata a gruppi di persone a rischio comportamentale (tossicodipendenti, soggetti che effettuano tatuaggi, piercing, ecc, in situazioni di non sterilità, ecc).

La maggior parte dei portatori cronici di HCV sono attualmente persone di età adulta o geriatrica, che hanno acquisito l'infezione per via iatrogena nei decenni passati.

L'infezione da HCV può avere decorsi molto diversi, da completamente "asintomatica" a epatopatia grave. Aggravano la storia naturale la concomitante presenza di diabete mellito tipo 2, obesità, steatosi, coinfezioni virali (HBV, HIV).

I soggetti con infezione da HCV sono esposti al rischio di sviluppare epatocarcinoma, soprattutto se affetti da cirrosi.

L'identificazione di questa infezione è sempre utile, anche se non vi sono i presupposti per la terapia antivirale. I pazienti con HCV che hanno una diagnosi precoce possono venir trattati precocemente con miglioramento della storia clinica, ed anche quelli identificati già con cirrosi e/o complicanze possono essere sottoposti a sorveglianza per HCC. Più subdola è invece la situazione dei così detti "portatori asintomatici" di HCV (spesso con cirrosi in stadio Child A) che possono arrivare alla diagnosi di HCC senza segnali precedenti di malattia epatica.

La terapia antivirale per HCV prevede Interferone + Ribavirina. I nuovi farmaci antivirali in studio andranno aggiunti a questi, non li sostituiranno.

Nella diagnostica dell'infezione da HCV è fondamentale conoscere se vi è replica virale e, possibilmente, il suo livello. Infatti in soggetti anti HCV positivi ma senza replica virale il rischio di sviluppare cirrosi e/o HCC è molto basso, mentre è alto in soggetti con HCV RNA ad alto titolo il rischio è elevato. *Come test di secondo livello è ora indicato usare HCV RNA quantitativo.*

Il titolo di HCV RNA è inoltre fondamentale nel monitoraggio della terapia. In particolare la valutazione dell'ab-

battimento della viremia a 15 giorni di trattamento consente la previsione di una terapia efficace e di una risposta sostenuta e il dosaggio a tre mesi consente la valutazione se continuare la terapia.

*Si evince pertanto che la conoscenza, in tempo reale, della dinamica della viremia è fondamentale nel monitoraggio della terapia con anti-virali.*

La conoscenza del genotipo virale è fondamentale nel disegnare lo schema di terapia e nella previsione della risposta. Può essere qualche volta utile a scopi epidemiologici.

Il genotipo 1, molto frequente in Italia, è il più difficile da curare, richiede terapie più lunghe, ha associazioni diverse con i vari cofattori di rischio. I più rari genotipi 4 e 6 (rispettivamente di provenienza africana ed asiatica) sembrano, in parte, condividere le difficoltà di risposta con il genotipo 1.

### Hepatitis D virus (HDV)<sup>9</sup>

L'infezione da HDV è sempre associata all'infezione da HBV, soprattutto a particolari genotipi poco frequenti in Europa. L'infezione da HDV è significativamente calata in Italia negli ultimi 20 anni, tanto da far prevedere la sua prossima scomparsa dall'Europa. In anni recenti tuttavia il suo calo si è fermato, con anzi alcuni accenni di ripresa in vari paesi europei.

Tutto questo è legato prevalentemente alla immigrazione. Infatti in alcune aree del mondo (es nel bacino amazzonico) l'infezione da HDV ha ancora grande diffusione e rimane un grande problema sanitario. Dal punto di vista pratico questo porta alla necessità di avere ancora a disposizione test di laboratorio diagnostici per infezione da HDV.

### Hepatitis E virus (HEV)<sup>1,10</sup>

L'infezione da HEV, verosimilmente una zoonosi, ha in genere una diffusione epidemica in aree geografiche con

scarsi livelli di igiene ambientale e/o in presenza di grandi dissesti idrogeologici. Comincia ad interessare anche le popolazioni europee, sia con casi di importazione che autoctoni. La diagnostica, per ora ancora riservata a casi selezionati, è limitata a centri di ricerca o di alta specializzazione.

### Bibliografia

1. FitzSimons D, Hendrickx G, Vosters A, Van Damme P. Hepatitis A and E: update on prevention and epidemiology. *Vaccine* 2010; 28:583-8.
2. McMahon BJ. Hepatitis B surface antigen (HBsAg): a 40 year-old hepatitis B virus seromarker gets new life. *Gastroenterology* 2010; 139:380-2.
3. Brunetto MR, Olivieri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology* 2010; 139:483-90.
4. McMahon BJ. The influence of hepatitis B virus genotype and subgenotype on the natural history of chronic hepatitis B. *Hepatol Int* 2009; 3:334-42.
5. Raimondi S, Maisonueve P, Bruno S, Mondelli MU. Is response to antiviral treatment influenced by hepatitis B virus genotype? *J Hepatol* 2010; 52:441-9.
6. Stroffolini T, Coppola R, Carvelli C, D'Angelo T, De Masi S, Maffei C, et al. Increasing hepatitis B vaccination coverage among healthcare workers in Italy 10 years apart. *Dig Liver Dis* 2008; 40:275-7.
7. Chiramonte M, Pupo A, Menegon T, Baldo V, Malatesta R, Trivello R. HBV and HCV infection among non-European Union immigrants in North-East Italy. *Epidemiol Infect* 1998; 12:179-83.
8. AISF/SIMIT/SIMAST expert collaborative group. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST expert opinion meeting. *Dig Liver Dis* 2010; 42:81-91.
9. Rizzetto M. Hepatitis D: thirty years after. *J Hepatol* 2009; 50:1043-50.
10. Meng XJ. Recent advances in hepatitis E virus. *J Viral Hepat* 2010; 17:153-61.