

Le epatopatie

L'epatite virale è uno dei più importanti problemi sanitari in tutto il mondo. Si stima che ci siano approssimativamente circa 300 milioni cronici di portatori di epatite B nel mondo, di cui la metà nel continente asiatico. In Italia il 3-4% della popolazione è portatore cronico di epatite; un portatore cronico di epatite può sviluppare malattie gravi (epatite acuta, cirrosi epatica e tumore del fegato) alcune delle quali mortali. La media è tra i 15 e i 25 anni, con una netta prevalenza per il **sesso maschile**.

Il fegato è l'organo più voluminoso del corpo umano, ed ha un peso nell'adulto di circa 1500 g. E' situato nella parte superiore destra dell'addome, al di sotto dell'arcata costale. Il fegato svolge svariate funzioni, indispensabili per la vita dell'organismo:

- **trasforma gli alimenti** assorbiti durante la digestione nelle sostanze chimiche che servono per produrre l'energia necessaria per tutte le funzioni vitali delle cellule che compongono l'organismo;
- **elimina** numerose sostanze tossiche, trasformandole in composti non più tossici e favorendone il successivo smaltimento dall'organismo.
- **produce la bile**, un liquido di colorito giallo-verdastro, che viene accumulata nella cistifellea e quindi immessa nell'intestino, necessaria per la digestione di alcune sostanze alimentari.
- **regola il metabolismo** di molte sostanze organiche, fra le quali il colesterolo, il glucosio, vitamine ed ormoni;
- **interviene nella produzione di varie proteine**, come l'albumina e vari fattori della coagulazione, indispensabili per molte funzioni vitali dell'organismo.

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

infiammazione, cioè afflusso nel fegato di una elevata quantità di cellule infiammatorie richiamate da un agente nocivo che deve essere combattuto ed eliminato; come risultato di tale afflusso si ha un ingrossamento del fegato;

necrosi di una elevata quantità di **epatociti**; come conseguenza varie sostanze contenute nelle cellule epatiche, ed in particolare **le transaminasi**, vengono riversate nel sangue dove possono essere dosate; perciò se noi troviamo **le transaminasi** aumentate nel sangue possiamo dire che è in corso una epatite.

L'epatite virale è quindi una malattia infiammatoria del fegato, causata da un agente virale, che provoca la distruzione delle cellule di questo organo.

L'epatite si può manifestare nelle seguenti forme:

Epatite Acuta

La maggior parte delle infezioni da virus **epatitici** è **asintomatica**; a volte però si può manifestare una epatite acuta, dimostrata da un marcato aumento degli indici di necrosi epatica, con valori che possono arrivare anche fino a 2-3.000. Il quadro clinico delle diverse forme di epatiti acute virali è sostanzialmente sovrapponibile; per stabilire l'eziologia è quindi necessario eseguire la ricerca dei marcatori virali.

Epatite Fulminante

In rari casi l'infiammazione è così violenta da provocare in brevissimo tempo la distruzione quasi completa dell'organo, con rapida compromissione delle fondamentali attività metaboliche del fegato. Può essere provocata da tutti i tipi di **virus epatitici** maggiori. La mortalità di questa forma è molto elevata; una possibilità di guarigione è costituita dal trapianto di fegato eseguito d'urgenza.

Epatite Cronica

E' una infiammazione permanente del fegato, provocata dalla persistente presenza del virus. Solo i virus dell'epatite B, C e Delta possono provocare una epatite cronica, che quindi non si potrà mai manifestare in seguito ad una epatite A oppure E. L'epatite cronica viene diagnosticata quando si riscontrano **transaminasi** costantemente elevate per più di 6 mesi; nella maggior parte dei casi l'epatite cronica è del tutto **asintomatica**, per cui il riscontro spesso avviene in modo casuale (per esempio in occasione di esami del sangue eseguiti per altri motivi). La diagnosi definitiva di epatite cronica viene posta tramite **agobiopsia** del fegato, che consente l'analisi istologica del tessuto epatico. Nella è schematizzata la struttura normale di un lobulo epatico.

Cirrosi

Il grado più severo di compromissione del **fegato** è rappresentato dal quadro della **cirrosi**: con il passare degli anni l'infiammazione può provocare una specie di cicatrizzazione di ampie zone del fegato, denominata **fibrosi**, con conseguente alterazione della struttura dell'organo e grave compromissione delle sue capacità funzionali. **La cirrosi**, a differenza della epatite cronica, è un processo irreversibile e può essere causa di morte, sia per la progressiva riduzione delle capacità funzionali del fegato, sia in quanto favorisce l'insorgenza del tumore primitivo del fegato.

I diversi tipi di epatite virale, ad eccezione dell'epatite **A e E**, si trasmettono attraverso il sangue infetto, i rapporti sessuali con persone portatrici, con la saliva e altri liquidi biologici (**epatite B**). Molto spesso le epatiti non danno luogo a particolari sintomi. Con esami di laboratorio su sangue, feci ed urine è possibile diagnosticare l'epatite virale.

E P A T I T E - A

Il virus dell'epatite A, scoperto per la prima volta nel 1973, è un virus con **genoma ad RNA**, appartenente alla famiglia dei **Picornavirus**. Il danno che esso svolge nei confronti delle cellule del fegato sembra dovuto ad una azione **citopatica** diretta.

Più nota come epatite alimentare, la malattia è sporadica ma soprattutto nel periodo estate-autunno può essere favorita dalla scarsa igiene ambientale. Dal momento dell'avvenuta infezione alla manifestazione della malattia passano in media 4 settimane. Si **manifestano allora stanchezza, nausea, perdita di appetito, diarrea, dolori al fegato e una leggera febbre**. Dopo una settimana compare **l'ittero** con la caratteristica colorazione giallastra della cute e delle mucose, accompagnato da prurito e da emissione **di feci chiare e di urine scure**.

La trasmissione del virus è di tipo oro-fecale, per cui un soggetto si infetta mangiando cibi contaminati ed elimina il virus con le feci, nelle quali il virus si ritrova a concentrazioni

elevate. L'inquinamento delle acque fognarie può portare alla contaminazione delle acque potabili e delle coltivazioni; per questo i cibi considerati più a rischio per la trasmissione dell'infezione sono principalmente i frutti di mare crudi, ma anche l'acqua, la frutta e le verdure crude.

La maggior parte delle infezioni **da HAV** decorre in modo **asintomatico**. L'incubazione è di circa 15-60 giorni, e la durata dei sintomi è solitamente più breve rispetto alle forme da **virus B e C**. L'andamento clinico è benigno, dato che non si ha mai la cronicizzazione, e la guarigione si ottiene mediamente dopo circa 3 mesi.

La ricerca viene effettuata nel siero del paziente degli anticorpi specifici contro il virus, che si formano dopo che questo ha infettato l'organismo. Questi anticorpi possono essere di due tipi: **HAV-Ab IgM**: indicano infezione acuta; scompaiono dopo la guarigione. **HAV-Ab IgG**: indicano infezione pregressa; restano positivi tutta la vita e proteggono da future reinfezioni.

In linea generale l'infezione si può prevenire mediante un miglioramento delle condizioni **igienico-sanitarie** e, soprattutto nelle aree a rischio, evitando di consumare frutti di mare crudi; tali alimenti vanno infatti consumati cotti, tenendo però presente che una sola breve esposizione al calore è sufficiente a far aprire i molluschi, ma non ad eliminare il virus. E' disponibile un vaccino contro l'epatite A che viene attualmente consigliato alle persone **considerate a rischio: addetti al settore alimentare, viaggiatori internazionali, familiari di persone con l'infezione, personale di asili ed istituti per anziani ed handicappati, tossicodipendenti ed omosessuali**. La vaccinazione viene inoltre consigliata alle persone affette da altre forme di epatiti croniche, nelle quali una ulteriore epatite potrebbe provocare particolare danno.

E P A T I T E - B

Il virus dell'epatite B, identificato verso la fine degli anni 60, è un virus con **genoma a DNA**, appartenente alla famiglia degli **Hepadnavirus**. Il danno **sugli 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.

L'epatite B è diffusa in tutto il mondo. In Italia la prevalenza media negli ultimi anni è stata del 3% circa, ma nel corso del 2000 si è ridotta al 2%. Il virus deve la sua notevole diffusione anche alla sua particolare resistenza ambientale. La trasmissione del virus può avvenire mediante scambio di sangue, per via parenterale inapparente, per via sessuale. **L'infezione da HBV** ha un'incubazione variabile da 40 a 180 giorni e decorre solitamente in modo asintomatico, ma nel 10% circa dei casi si può manifestare con una epatite acuta; l'infezione può quindi evolvere verso la guarigione, con o senza immunizzazione, quando il virus viene eliminato dall'organismo, oppure può evolvere verso la forma cronica (circa il 10% dei casi nell'adulto sano), **quando il virus permane nell'organismo. In questo caso si può avere la persistenza di una infezione asintomatica oppure l'evoluzione verso l'epatite cronica.**

La diagnosi di infezione da **HBV** viene posta mediante la ricerca nel sangue del paziente dei marcatori virali, **costituiti da antigeni (Ag) e da anticorpi (Ab)**:

HBsAg: è l'antigene di superficie del virus. La sua presenza indica lo stato di infezione, e tutte le persone che risultano **HBsAg** positive sono da considerarsi potenzialmente

infettanti. **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 la vaccinazione.

- **HBcAg**: è un antigene della parte centrale del virus, ed è l'unico marcatore che non si riscontra mai nel sangue, ma solo nelle cellule del fegato.
- **HBcAb-IgM**: questo anticorpo si riscontra solo nelle fasi di attiva replicazione del virus, per cui risulta positivo nelle forme acute e nelle forme croniche riacutizzate.
- **HBcAb-IgG**: dopo un contatto con il virus, indipendentemente dall'esito dell'infezione, questo anticorpo rimane positivo per tutta la vita, per cui la sua presenza indica l'avvenuto contatto con il virus.
- **HBeAg**: è l'antigene del **nucleocapside del virus**, e la sua presenza indica attiva replicazione virale. Lo si riscontra nella fase iniziale delle epatiti acute e in alcune forme di epatite cronica.
- **HBeAb**: è l'anticorpo diretto **contro l'HBeAg**; la sua presenza non impedisce tuttavia l'evoluzione verso la forma cronica.
- **HBV-DNA**: è il **genoma del virus**, ed è l'indicatore più sensibile della replicazione virale. La sua presenza indica sempre attività dell'infezione. **Per definizione il portatore sano sarà sempre HBV-DNA negativo.**

La prevenzione si basa su misure di carattere generale volte a limitare la trasmissione del virus e, principalmente, su misure di immunoprofilassi. Un ruolo molto importante è rivestito dalla educazione sanitaria, rivolta sia ai portatori del virus, sia alle persone che sono a rischio per l'acquisizione dell'infezione, per motivi professionali o per fattori comportamentali (tossicodipendenza, promiscuità sessuale). Notevole importanza assume anche l'adeguato controllo dei donatori di sangue, per la prevenzione della diffusione del virus mediante trasfusioni di sangue o di emoderivati. 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.

E P A T I T E - C

Denominata fino a pochi anni fa epatite non A non B, è un'infezione diffusa in tutto il mondo e rappresenta 1/5 dei casi di epatite virale. Il virus dell'epatite C, un piccolo virus **appartenente alla famiglia dei Flaviviridae**, genere **Hepacivirus**, è stato identificato nel 1989. **Il genoma virale è costituito da una molecola di RNA lineare ad elica singola**, con polarità positiva di circa 9,5 kb, che è in grado di codificare la sintesi di proteine strutturali e di proteine non-strutturali, importanti per la replicazione virale.

La diffusione **dell'HCV** è elevata in tutto il mondo; negli Stati Uniti l'**HCV** è responsabile del 20% dei casi di epatite acuta, del 70% delle epatiti croniche e del 30% dei casi di malattia epatica avanzata. Secondo stime recenti dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, almeno il 3% della popolazione mondiale ha un'infezione cronica da **HCV**, e si ritiene che l'1-2% della popolazione residente in Europa occidentale e nel Nord America sia portatore cronico **dell'HCV**. **L'epatite C**, con 4 milioni di individui infetti negli Stati Uniti d'America e più di 1 milione in Italia, è quindi diventata anche nel mondo occidentale una delle più diffuse ed importanti cause di malattia cronica del fegato.

La trasmissione avviene attraverso sangue infetto e rapporti sessuali con persone portatrici. **Tuttavia la trasmissione sessuale sembra essere meno importante rispetto a quanto si verifica per l'epatite B**

La dimostrazione dell'infezione da **HCV** si basa sulla ricerca degli anticorpi specifici contro il virus. Il test attualmente utilizzato per lo screening utilizza una metodica immunoenzimatica (**test EIA o ELISA, Enzyme Linked ImmunoSorbent Assay**) di terza generazione, in grado di identificare anticorpi diretti contro antigeni strutturali e non strutturali del virus, con una sensibilità di circa il 97%; se il test **ELISA** risulta positivo, per la conferma viene utilizzata una metodica ancora più specifica (**test RIBA, Recombinant ImmunoBlot Assay**) in grado di riconoscere singolarmente ciascun tipo di anticorpo. Per stabilire invece il grado di replicazione virale, e quindi il grado di attività dell'infezione, viene misurata nel sangue la quantità di **genoma del virus (HCV-RNA)**. Tale test viene eseguito con metodiche di **PCR o di bDNA (branched DNA signal amplification Assay)**. La biopsia epatica è poi di fondamentale importanza nel definire il danno istologico, stabilendo il grado e lo stadio del danno epatico.

La malattia epatica resta asintomatica per molto tempo, ma se sono presenti dei sintomi questi sono generalmente rappresentati da stanchezza, dolori addominali, calo dell'appetito e a volte prurito. La maggior parte dei soggetti con l'infezione scopre casualmente il proprio stato, solitamente in seguito ad indagini **ematochimiche** effettuate per altre ragioni, che mettono in evidenza un aumento (spesso modesto) degli indicatori di **citolisi epatica**, cioè le **transaminasi**. In generale, i soggetti con epatite cronica hanno livelli di transaminasi persistentemente, ma anche saltuariamente, elevati; è stata tuttavia dimostrata la presenza di un quadro di epatite cronica **istologicamente** documentata anche in pazienti con **transaminasi** normali per periodi prolungati.

Le uniche forme di prevenzione possibile sono quelle di tipo comportamentale e di igiene sanitaria, quali evitare l'uso in comune di strumenti taglienti o abrasivi (aghi, siringhe, rasoi, spazzolini, forbicine, ecc.), **evitare pratiche quali tatuaggi i body piercing se effettuate da personale non preparato, sterilizzare adeguatamente i presidi medico-chirurgici, effettuare un adeguato controllo dei donatori di sangue.**

E P A T I T E - D

Il virus **dell'epatite Delta** è stato identificato nel 1977 da un gruppo di ricercatori italiani; ha un **genoma ad RNA**, ed ha la caratteristica di essere un virus difettivo, in quanto dipende obbligatoriamente da funzioni biologiche che gli vengono fornite dal virus dell'epatite B, senza le quali non è in grado di esercitare la propria azione patogena; quindi è causata dal **virus D** ma per verificarsi è necessaria una concomitante o preesistente infezione da virus dell'epatite B. Infatti il rivestimento superficiale di **HDV** è costituito dall'envelope **dell'HBV**. Il danno **epatocellulare** è verosimilmente dovuto ad una azione diretta da parte del virus.

L'HDV ha una infettività molto elevata; si trasmette per via parenterale allo stesso modo **di HBV e HCV**. In seguito alle sue caratteristiche virologiche sopra descritte, **l'HDV** può infettare solo persone già portatrici dell'infezione da virus dell'epatite **B**. L'infezione con entrambi i virus può anche avvenire contemporaneamente, e ciò si può verificare principalmente nei tossicodipendenti per lo scambio di siringhe sporche di sangue infetto, attraverso i rapporti sessuali e con oggetti taglienti contaminati.

L'infezione da HDV solitamente si manifesta con una forma acuta, che può evolvere verso la forma fulminante in una percentuale di casi più elevata rispetto all'epatite B. Solitamente una sovra infezione Delta peggiora il decorso di una epatite cronica B, aumentando la possibilità di evoluzione verso la cirrosi.

La diagnosi si effettua ricercando nel sangue degli anticorpi specifici contro il virus:

HDV-Ab IgG, che indica infezione preesistente.

HDV-Ab IgM, che indica infezione in atto o recente.

HDV-Ag, la cui presenza è indicativa di attiva **replicazione virale**. Questo antigene è identificabile anche nelle cellule epatiche.

Valgono ovviamente le misure precauzionali di carattere generale descritte per l'epatite B e C. Non è disponibile un vaccino specifico contro l'HDV, tuttavia la vaccinazione anti-HBV, proteggendo dall'epatite B, indirettamente protegge anche dal virus Delta.

E P A T I T E - E

Il virus dell'epatite E, identificato nel 1990, è un **virus ad RNA** appartenente alla famiglia dei **Calicivirus**.

Le modalità di trasmissione sono simili a quelle dell'epatite A; la fonte principale di infezione è costituita dall'acqua contaminata e dalle feci. Il virus è attualmente diffuso solo nei Paesi Asiatici, nell'America Centrale e nell'Africa del Nord; i pochi casi in Italia sono riscontrati in soggetti che si erano recati nelle zone a rischio.

La forma acuta ha una incubazione di circa 2 - 8 settimane, ed ha un andamento simile a quello della epatite A. Non si ha mai la cronicizzazione dell'infezione, ma è descritta una **maggiore frequenza di evoluzione verso la forma fulminante, soprattutto nelle donne gravide**.

Si effettua mediante la ricerca degli anticorpi specifici; tale esame però viene attualmente eseguito solo presso laboratori molto specializzati.

La prevenzione di questa epatite è indirizzata ad interrompere le vie di contagio (controllo delle acque potabili, degli alimenti) e all'educazione igienica individuale. **Non esiste un vaccino**.

E P A T I T E - G

Si tratta di un virus appartenente alla **famiglia dei Flavivirus**, come l'**HCV**, identificato solo negli ultimi anni. Si trasmette per via parenterale, come i **virus B e C**.

Non è stato ancora chiaramente stabilito il suo ruolo esatto nel determinare una malattia epatica, ma molti studi sembrano dimostrare che l'**HGV** avrebbe un ruolo molto limitato come agente **epatitico**. È stato visto infatti che la maggior parte delle infezioni non sono accompagnate da un danno sul fegato.

Per quanto riguarda la prevenzione valgono le norme generali descritte per i virus **B e C**. Non sono ancora disponibili test diagnostici di screening. Il riscontro dell'infezione viene effettuato solo in laboratori molto specializzati mediante la **ricerca dell'RNA virale**.