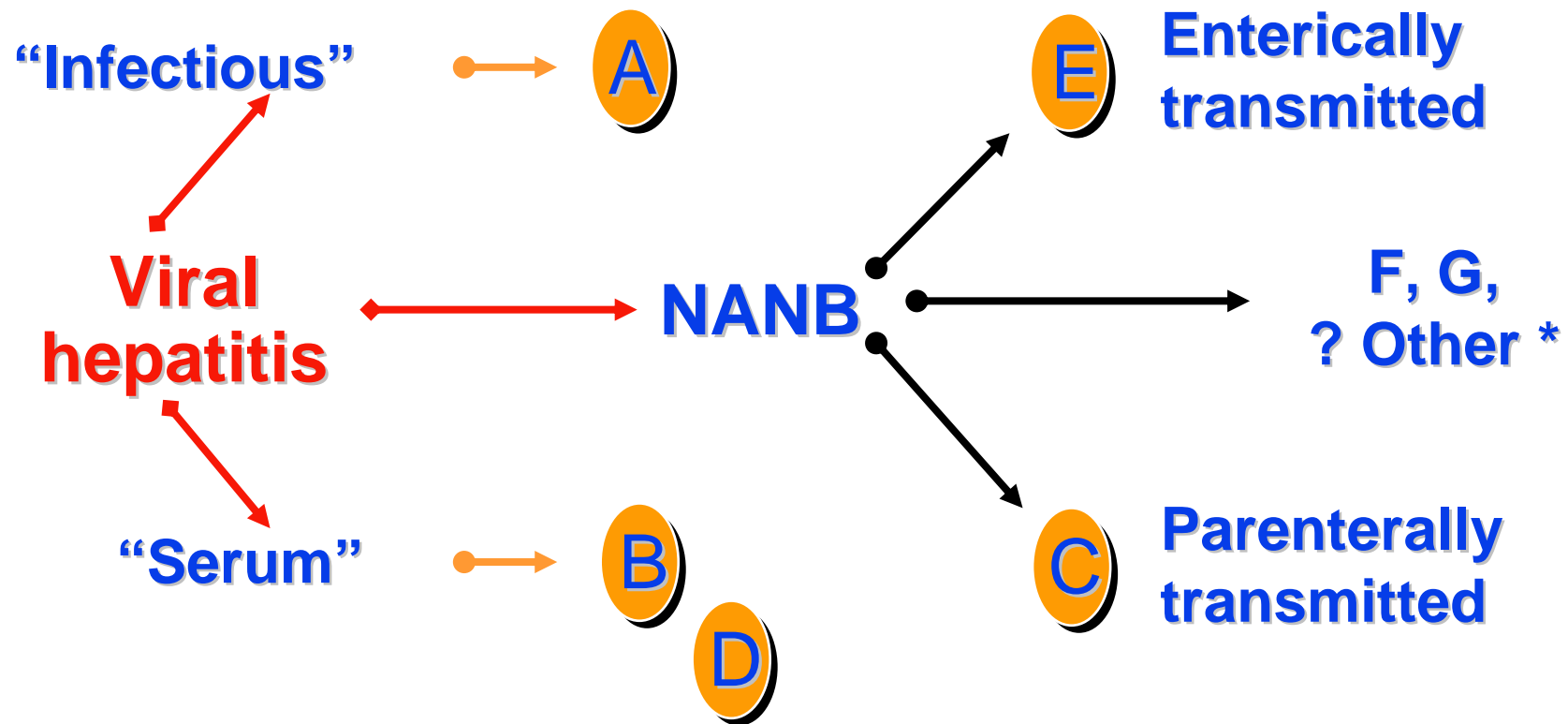


L'EPATITE VIRALE PUO' ESSERE CAUSATA DA ALMENO SEI VIRUS DIVERSI E SPECIFICI PER GLI EPATOCITI



* 10-20% dei casi ancora hanno una etiologia sconosciuta

...ma vari altri virus possono causare epatite

- CMV
- EBV
- HSV
- VZV
- Adenovirus
- Virus della Rosolia
- Virus della Parotite
- Virus delle febbri emorragiche
- Enterovirus (cox e echo)

GLI AGENTI DI EPATITE VIRALE

	A HAV	B HBV	C HCV	D DELTA	E HEV	F	G HGV
CLINICA							
Incubazione gg	15-45	40-120	30-150	21-909	21-42		?
Inizio	Acuto	Insidioso	Aspecifico	Acuto	Acuto		?
Ittero (%)	10%	15-20%	25%	vario	?		?
TRASMISSIONE							
Oro-fecale	Consueta	-	-	-	Consueta		
Parentale	Rara	Consueta	Consueta	Consueta	?		si
Sessuale	No	Si	Si	Si	no		
Congenita	No	Si	Si	Si	Solo se inf. 3 trim.		
altre	No	Secreti vari					saliva
DECORSO							
Portatore cronico	No	Si	50%	Si			
Epatite cronica	No	++++	++++	++			
Mortalità %	0,2%	1>3%	1>3%	30%	1-20(grav)		
VIRUS	Picornia	Hepadna	Flavi	viroide	Calici		Flavi
ANTIGENI	HAV	HBs,Hbc, e	Env, core, pol	HDV	HEV		

Le epatiti in Italia

A	52%
B	32%
C	7% (forse sottostimata)
nAnC	10%

VIRUS DELL' EPATITE B (HBV)

Famiglia **Hepadnaviridae**

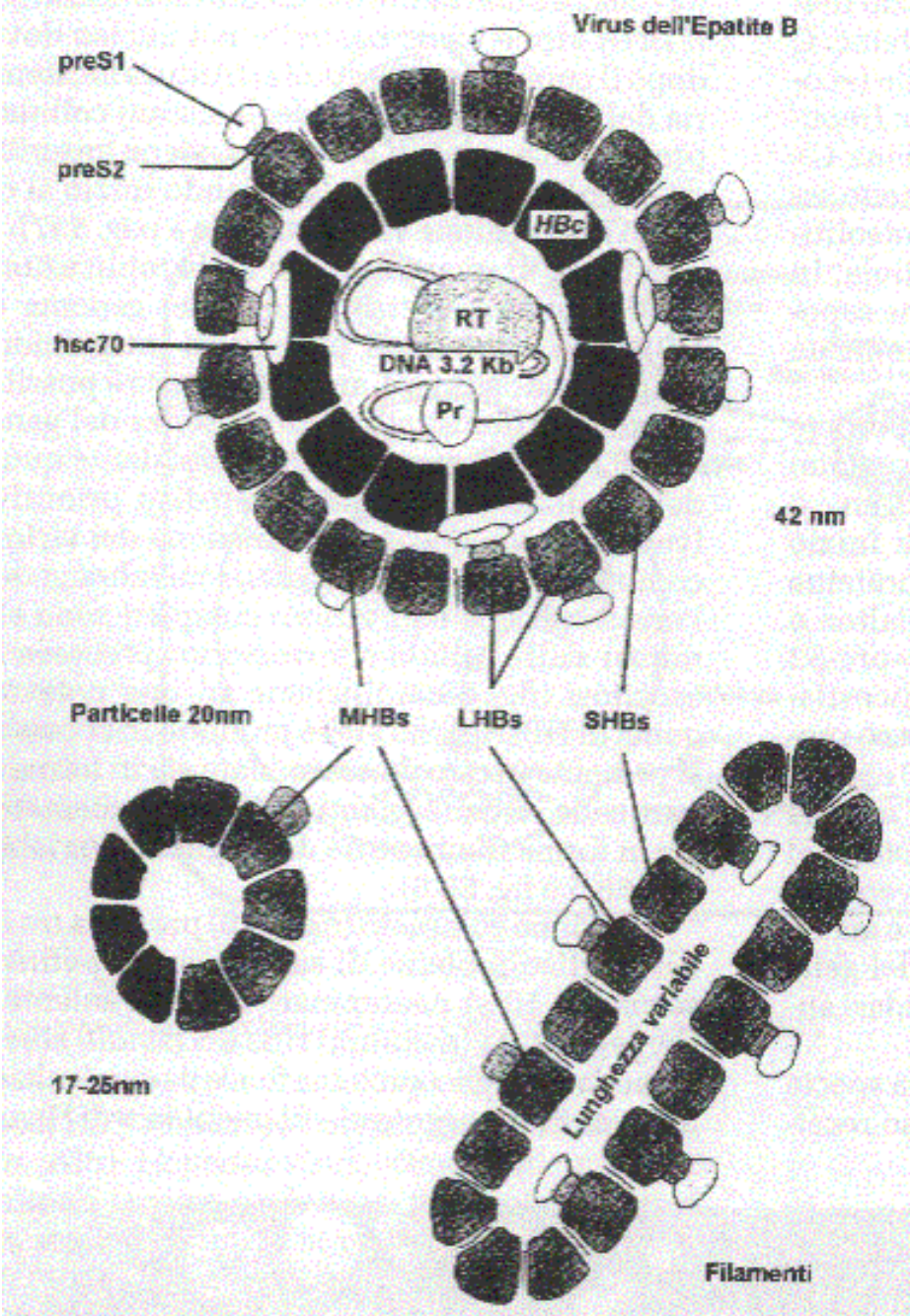
Particelle rotondeggianti di 42 nm (Dane) + 2 tipi di particelle difettive (20-22nm)

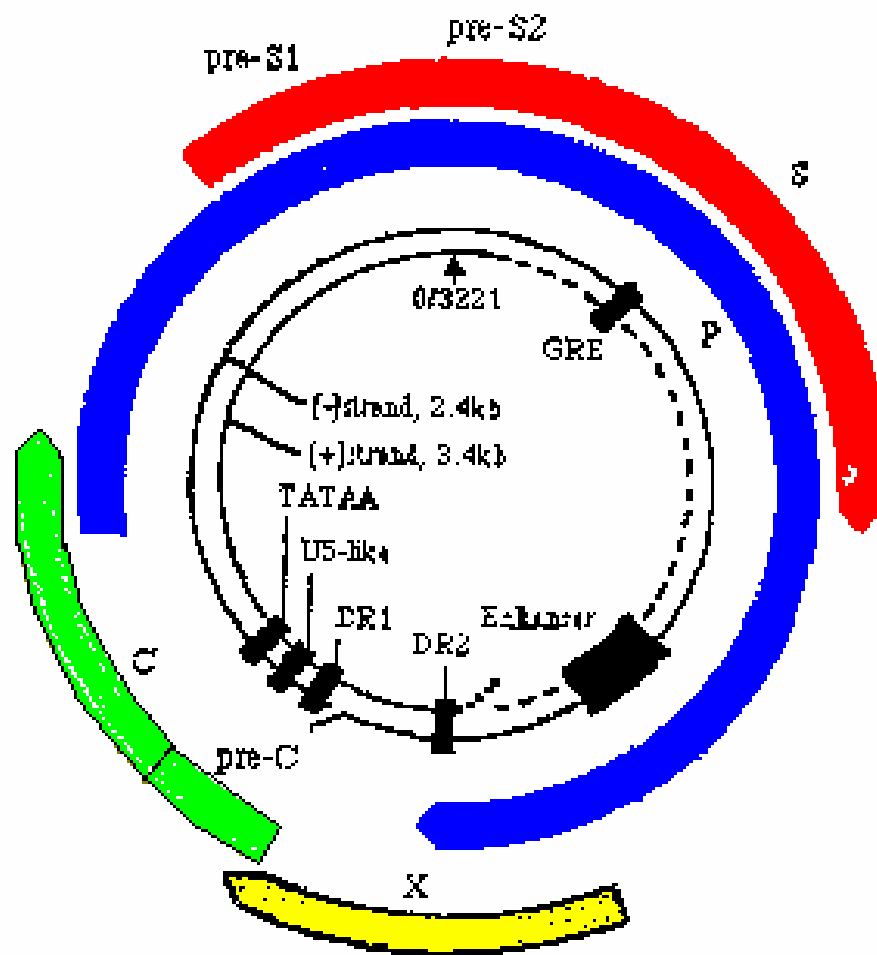
Capside icosaedrico, pericapside glicolipidico

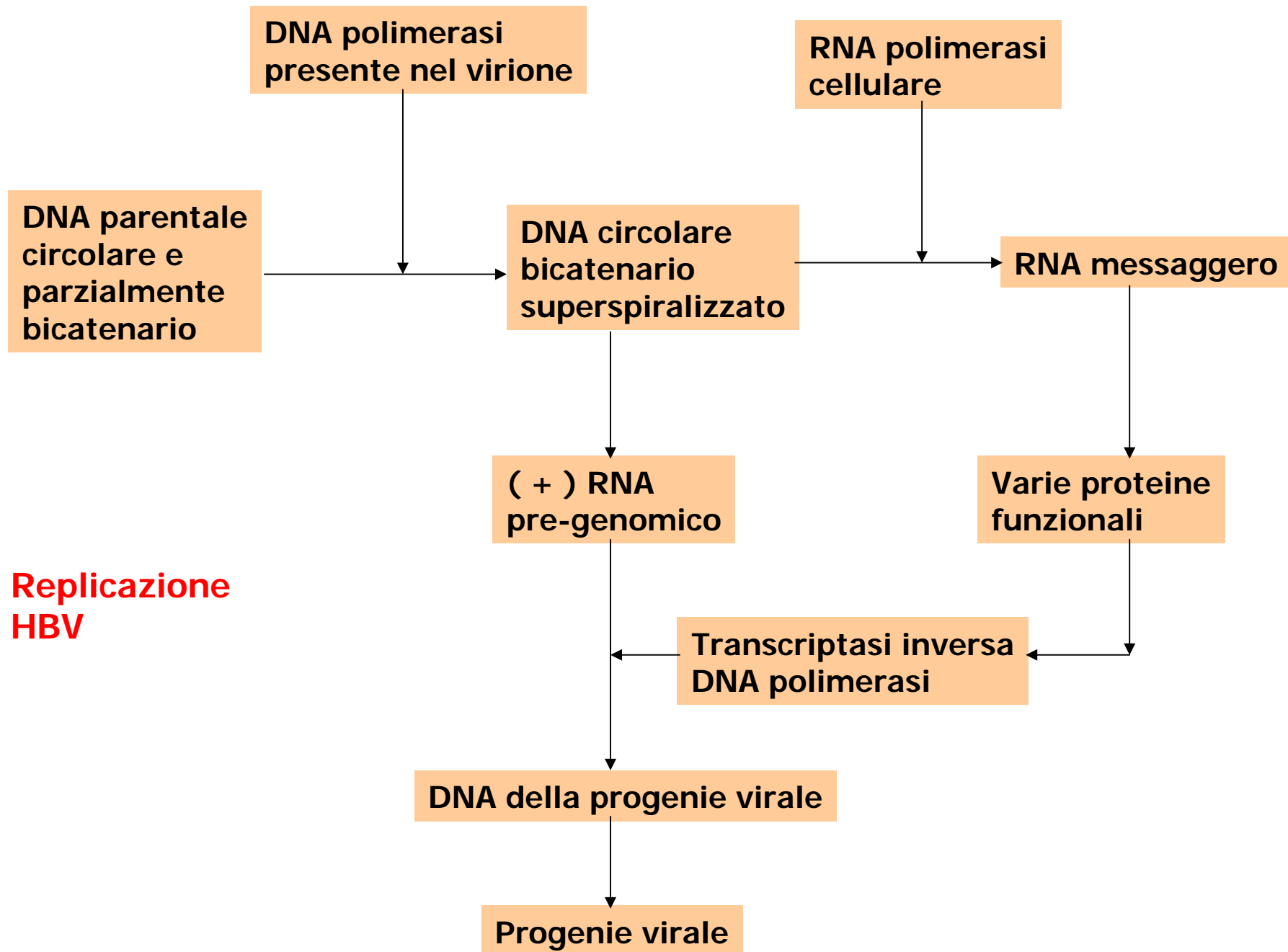
Genoma DNA bicatenario (parziale perché mancano 700 nucleotidi) e circolare con 3200 nucleotidi

La famiglia comprende anche virus simili che causano epatite in vari animali

Geni	proteina codificata		
C	proteine del capsid	HBcAg	core
P	trascrittasi	pol	
S	glicoproteine del pericapsid	HBsAg	ag australia
X	proteina non strutturale transattivatore eterologo		







**Replicazione
HBV**

Il capside contiene:

HBcAg di 22 Kd codificato dal gene C

HBc/Ag di 16 Kd codificato dal gene C + preC

(il prodotto viene tagliato ad entrambe le estremità da proteasi cellulari)

DNA pol / RNA dip 90 Kd (prodotto del gene P)

Genoma

Il pericapside (HBsAg) contiene:

3 gp di peso 27 (gene S), 36 (gene S + preS1), 42 (gene S + preS1 e pre S2), Kd

Trasmissione preferenziale PARENTALE —————> **incubazione 40-120gg**

↓
Recettore sconosciuto

↓
Viremia

↓
Localizzazione epatica

↓
Replicazione epatica

↓
Necrosi epatica diffusa

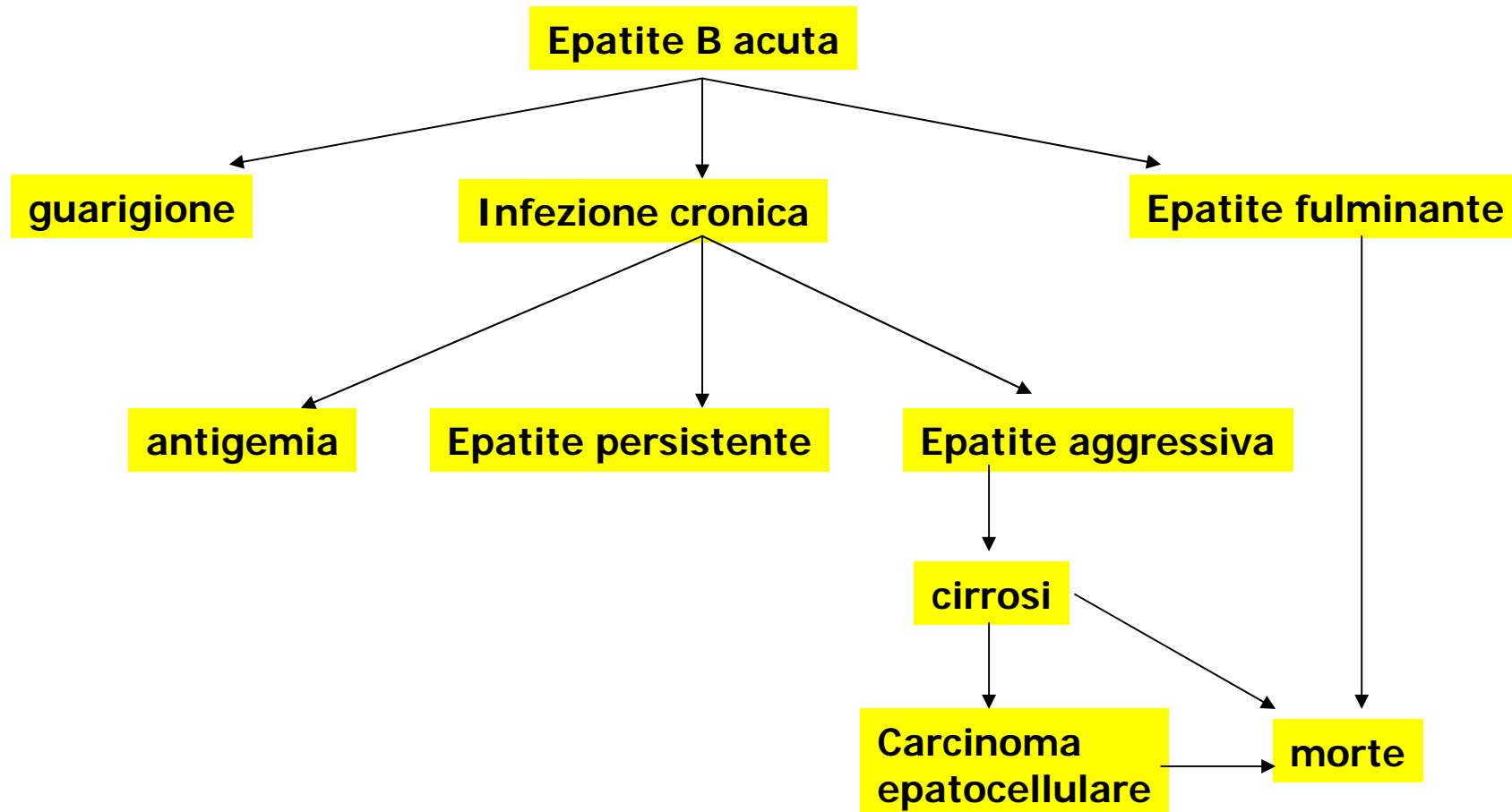
↓
**Esordio della sintomatologia con
malessere, disappetenza, disordini
addominali, febbre, urine scure, feci pallide**

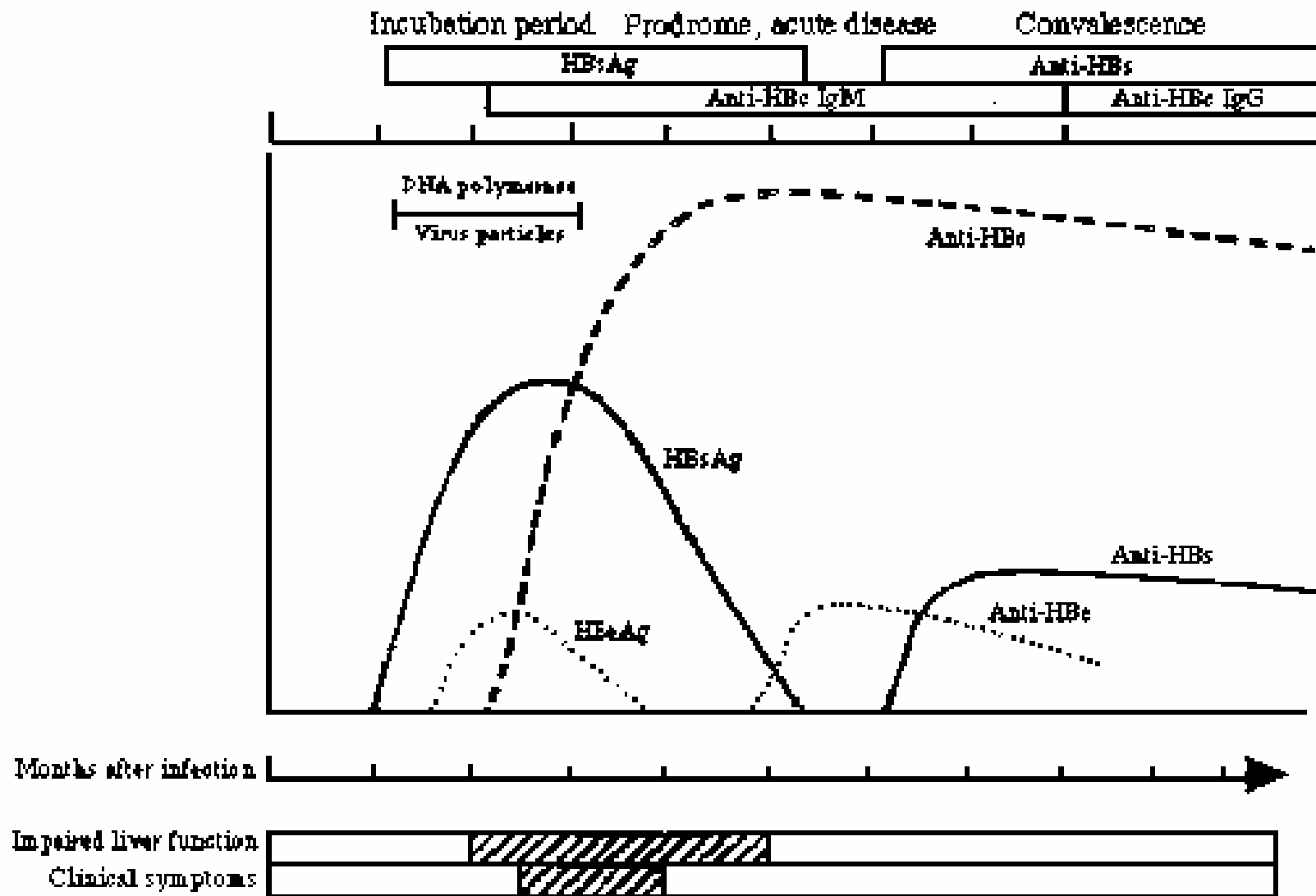
ittero

L'infezione di HBV ha 3 diversi quadri clinici:

- 1) decorso **acuto** con completo recupero e immunità dall'infezione
- 2) **fulminante**: epatiti con mortalità del 90% (1% dei casi)
- 3) infezione **cronica**: persistenza del virus, il malato diventa portatore (10% dei casi)

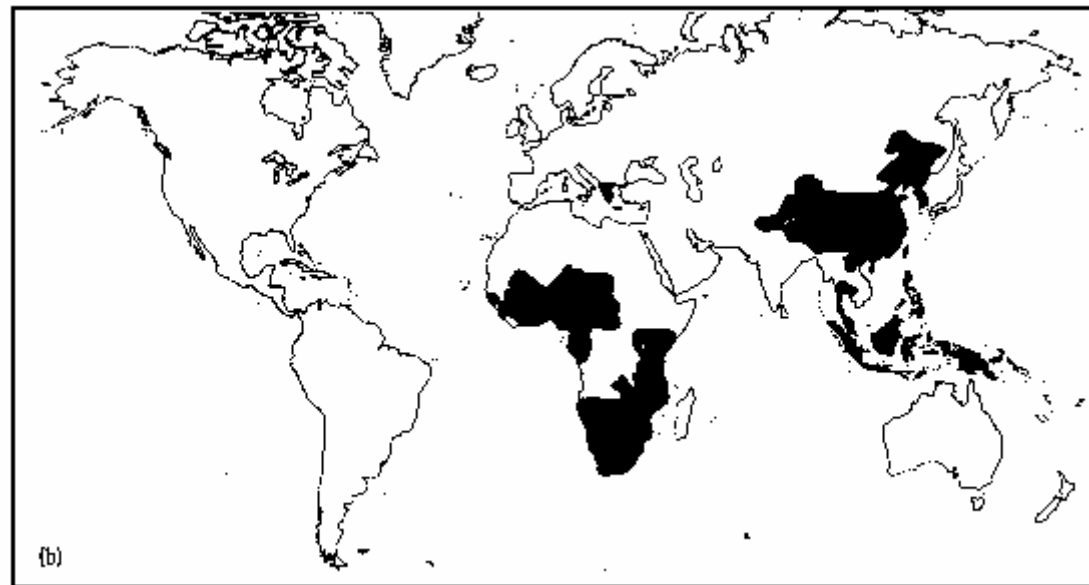
Nel mondo ci sono più di 200milioni di portatori di HBV







**HBV
cronico**



**Carcinoma
epatocellulare
primario**

V a c c i n o

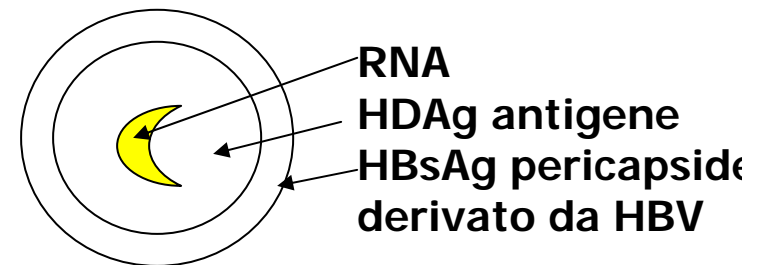
Prima: HBsAg purificato dal sangue dei portatori cronici

Ora: Gene S (e pre-S) clonati in lieviti

VIRUS DELTA HDV

- Scoperto nel 1977 a Torino da Rizzetto.
- Particella sferica diametro 36 nm
- Genoma **RNA monocatenario circolare, (-)**, 680 nm, con associate 2 proteine virali di 27 e 29 Kd
- Con peplos → HbsAg
- Si moltiplica nel nucleo degli epatociti infettati da HBV
- HDV è endemico nel bacino del Mediterraneo, Europa dell'Est, America Latina.
- Infezione per trasmissione parentale (sessuale??)
- La sovrainfezione di un soggetto con epatite B, con HDV porta ad un aggravamento dell'epatite e ad una più probabile cronicizzazione dell'infezione di HBV.
- Profilassi → profilassi anti HBV

RNA monoc. circolare a polarità negativa
680 nucleotidi
2 proteine (27 Kd e 29 Kd)



VIRUS DELL' EPATITE A HAV

Famiglia Picornaviridae, chiamato Enterovirus 72 del genere Hepatovirus
Non infetta i piccoli animali da laboratorio, non infetta gli embrioni di pollo,
cresce molto difficoltosamente in colture cellulari in vitro

Trasmissione oro-fecale

viremia



Replicazione intestinale



Localizzazione epatica



Replicazione epatica



Necrosi epatica più pronunciata verso il centro dei lobuli

Incubazione 2-6 settimane

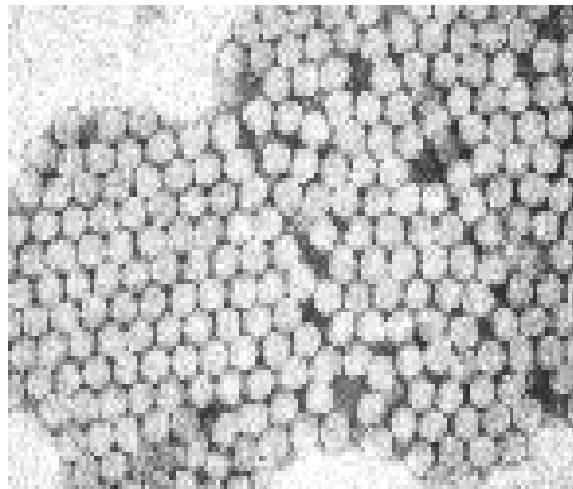
Esordio della sintomatologia con malessere,
disordini addominali, febbre, urine scure

ittero

Grandi quantità di virioni vengono escrete nelle feci per parecchi giorni prima
E parecchi giorni dopo l'ittero.

HAV sopravvive per molto tempo nell'acqua e in ambiente umido.

HAV

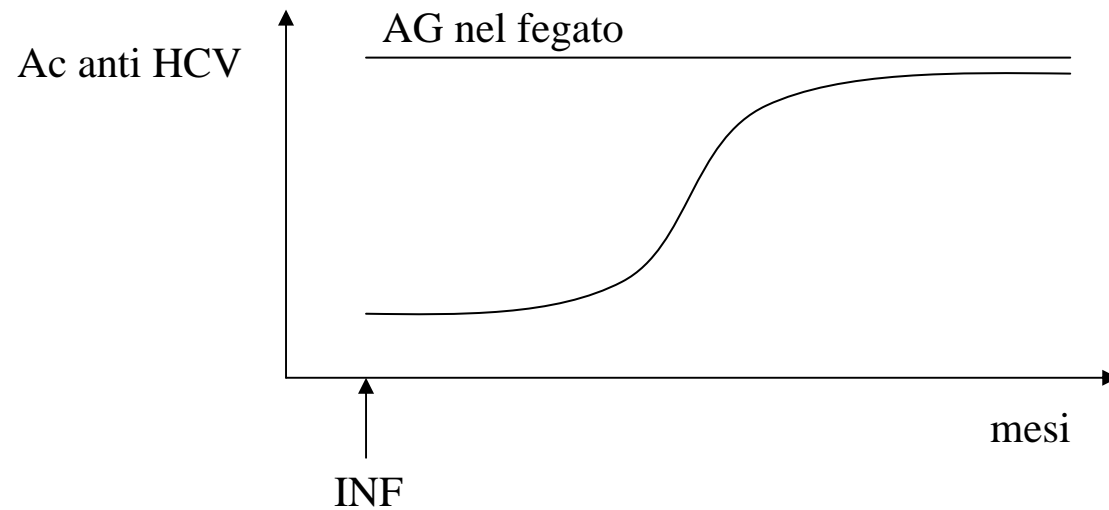


www.fisiokinesiterapia.biz

- **Diagnosi: ricerca IgM specifiche**
- **Controllo:**
 - **vaccino tradizionale con virus inattivato con formalina.**
 - **vaccino ricombinante**

VIRUS DELL'EPATITE C HCV

FLAVIVIRUS → virioni rotondeggianti, 40-50 nm di diametro
RNA (+) monocatenario lineare di 10 Kb
con pericapside
replicazione citoplasmatica



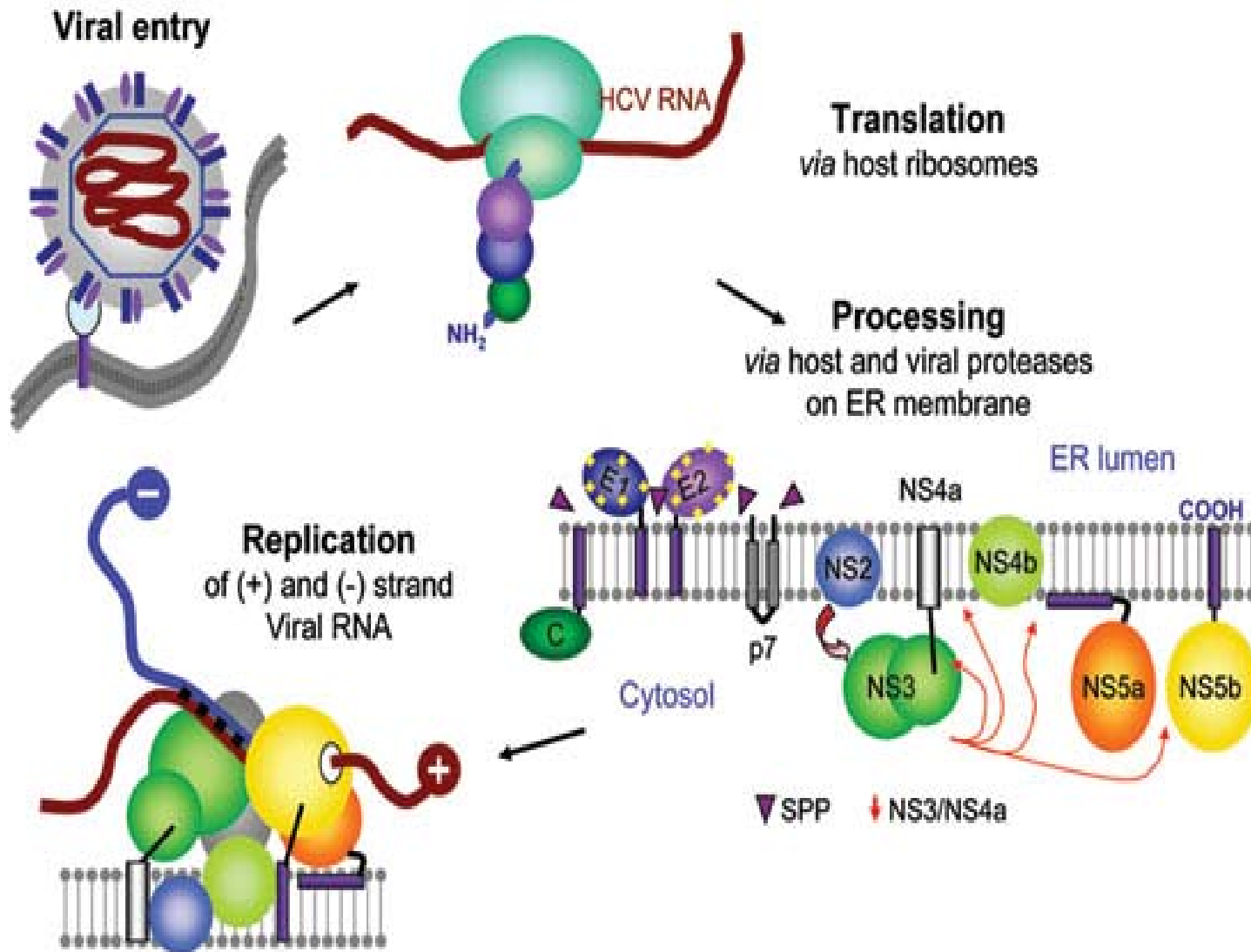
VIRUS DELL'EPATITE C HCV

Trasmissione parentale

Incubazione 20-40 gg

Molto probabile la latentizzazione

Fino al 1990 (anno di introduzione dello screening) l' HCV era la causa del 60-90% di epatiti PT.

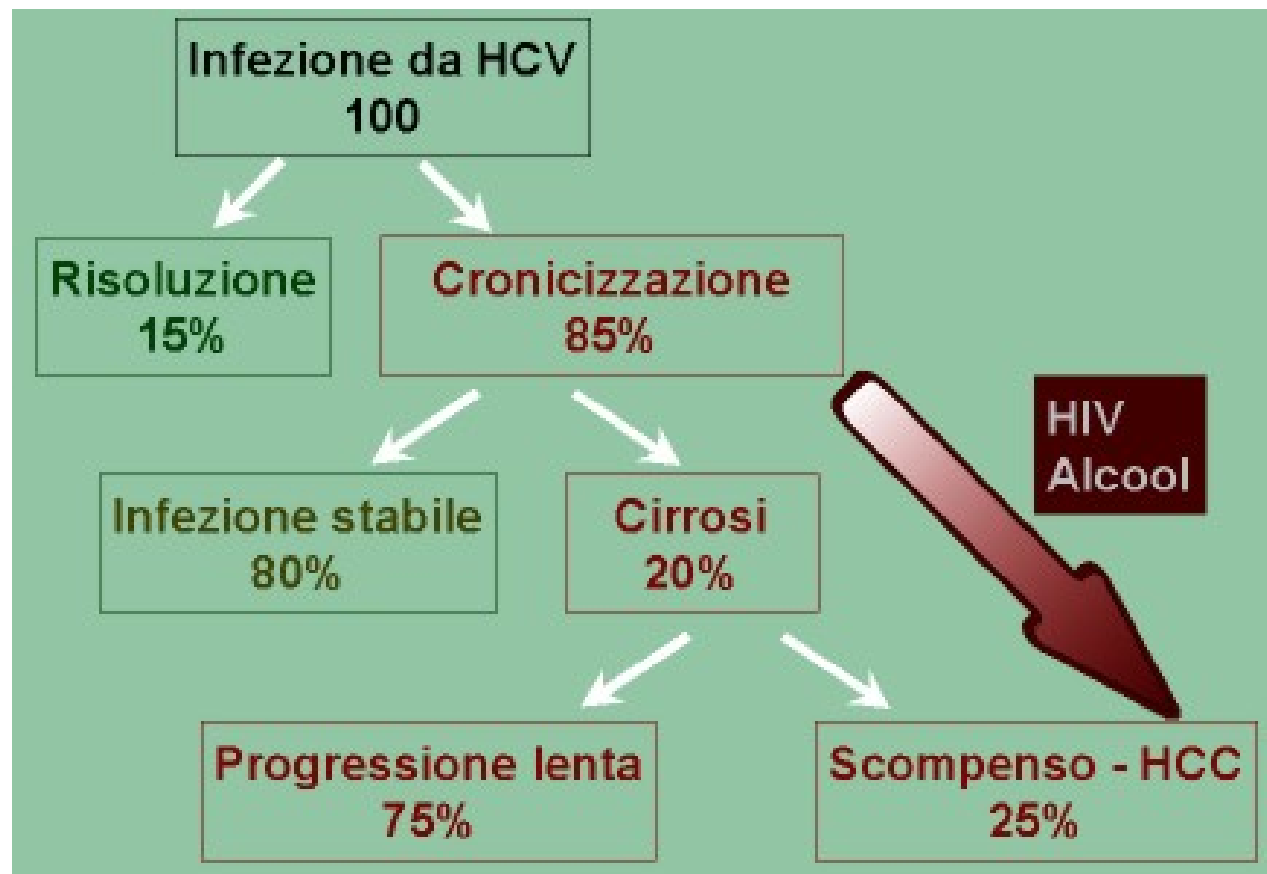


GENOTIPI di HCV

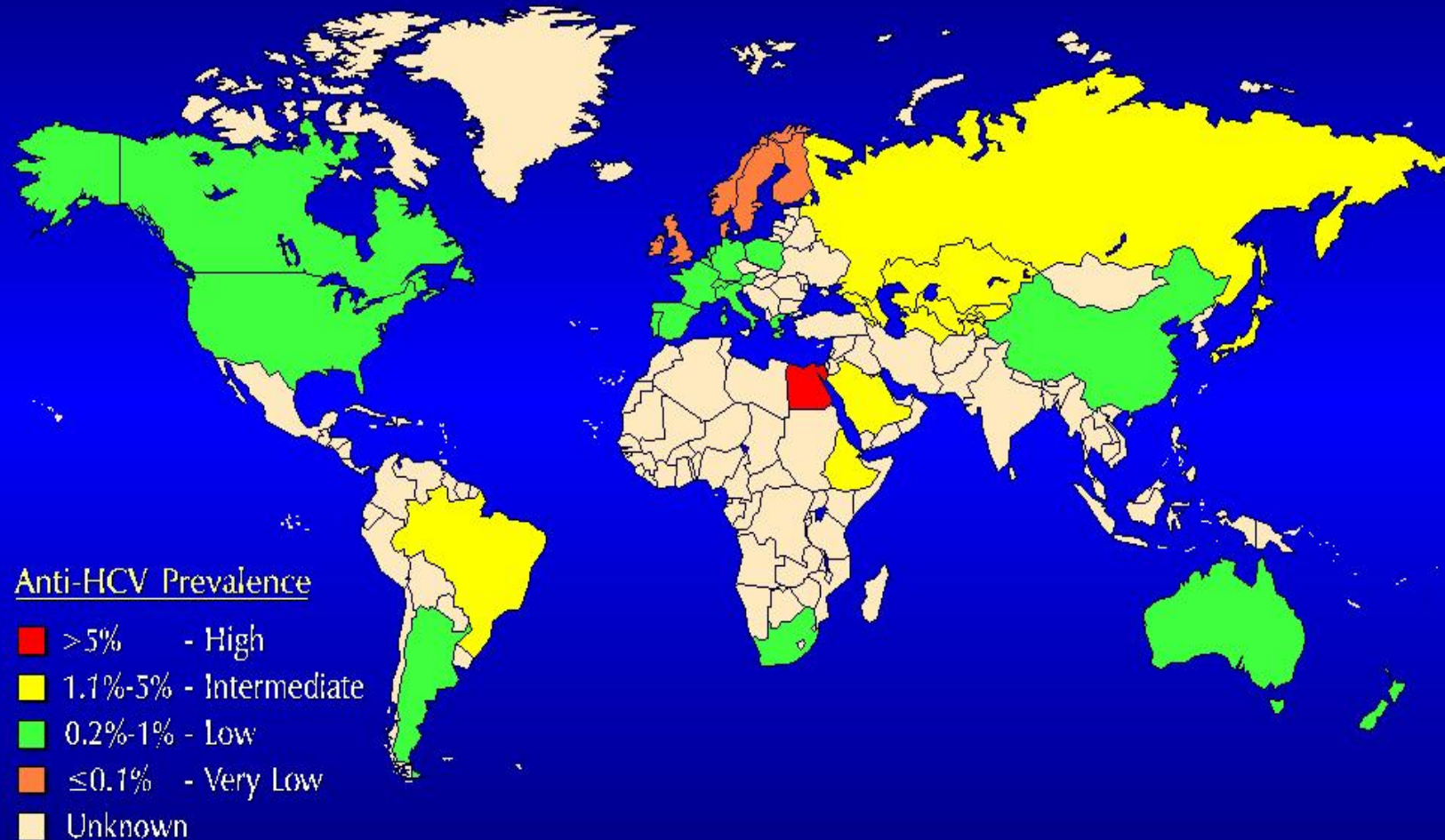
HCV è un virus molto eterogeneo perché molto mutante

- Sei genotipi maggiori, sulla base dell'analisi filogenetica delle regioni del core, E1 e NS5**
- Ogni genotipo è suddiviso in sottotipi minori**
- Altro tipo di variabilità, le quasi-specie, cioè varianti spontanee o indotte dalla terapia e presenti nel singolo paziente infetto**

In Italia i genotipi più frequentemente trasmessi sono il genotipo 1 e il genotipo 3, essendo il genotipo 1 quello più rappresentato nella nostra popolazione e il genotipo 3 quello selezionatosi più recentemente nei giovani.



Prevalence of HCV Infection Among Blood Donors*



* Anti-HCV prevalence by EIA-1 or EIA-2 with supplemental testing; based on data available in January, 1995.

Al mondo oltre 80 milioni di donne HCV positive sono in età fertile.

In Italia --→ prevalenza dell' Infezione da HCV in gravidanza

1-2,4 %

Nel 40-50% dei casi non è possibile individuare nessun fattore di rischio, negli altri casi i fattori di rischio sono quelli tipici delle infezioni da HCV:

- **30-40% stupefacenti per via endovenosa**
- **< 20% trasfusioni di sangue / emoderivati**
partner di persona anti HCV positivo
tipo di lavoro svolto

Il rischio di trasmissione verticale dell'infezione da HCV è circa del 6%

Nessun genotipo di HCV è specificamente correlato alla trasmissione verticale.

HCV

Caratteristiche biologiche dei virus principali epatitici e relazione con la gravidanza.

	<i>HAV</i>	<i>HBV</i>	<i>HCV</i>	<i>HDV</i>	<i>HEV</i>
Famiglia	Picornia	Hepadna	Flavi	Delta	?
Genotipi	7	5	>6	3	3
Principale via di trasmissione	Oro-fecale	Parenterale/ sessuale	Parenterale	Parenterale	Oro-fecale
Trasmissione verticale	NO	SI	SI	RARA	SI
Decorso fulminante	<1%	1%	Raro/NO	<5%	SI (gravidanza)
Vaccino	SI	SI	NO	SI (HBV)	NO
Disponibilita' Ig ipseimmuni	SI	SI	NO	NO	NO

VIRUS DELL'EPATITE E HEV

CALICIVIRUS → virus con forma **isometrica**, 35-40 nm diametro
sprovvisto di peplos
replicazione citoplasmatica
RNA lineare (+) monocatenario

Con 3 ORF

ORF1: codifica la poliproteina non strutturale con attività enzimatica

ORF2: codifica la proteina principale del capsid

ORF3: codifica per proteina che interviene nell' assemblaggio ma ha anche funzione patogenetica: interagisce con proteine ad azione proinfiammatoria del fegato favorendo la replicazione del virus

VIRUS DELL'EPATITE E HEV

- trasmessa attraverso il circuito oro – fecale (acqua contaminata)
- incubazione più lunga di HAV
- le epidemie colpiscono varie migliaia di persone
- presente in Asia centrale, USSR, Algeria, Africa centrale, America latina, Borneo, AREE A BASSO LIVELLO IGIENICO E SOCIALÇE
- i colpiti sono gli adulti 15-40 anni
- alta mortalità (20%) nelle donne in gravidanza

incubazione 25-5 giorni

diagnosi: esclusione delle altre forme più dati epidemiologici e ricerca di IgM per antigeni virali.

HGV

Nel 1994 un campione di sangue proveniente da un chirurgo con epatite non A/non E è stato inoculato in una scimmia. La scimmia ha sviluppato epatite.

Tre virus sono stati isolati dal suo sangue:

HGVA }
HGVB } VIRUS DELLE SCIMMIE
HGVC → IDENTIFICATO COME L'AGENTE EZIOLOGICO
DI EPATITE

Il genoma è stato completamente sequenziato. Il virus è un **flavivirus**

Mediante RT PCR: 25% dei tossico-dipendenti sono positivi
3% degli emodializzati
circa 10% delle epatiti non A/non E

Recent studies have failed to prove a connection between HGV and clinical illness.

Some studies have suggested that in contrast to HCV, the liver is **not** the primary replication site for HGV.

Where does HGV grow?

The precise role of HGV/GB-C in human disease is currently under investigation; however, most experts now feel that this virus is not responsible for clinically significant cases acute or chronic hepatitis.

VIRUS DELL' EPATITE F

EPATITE F: epatite francese

- Particelle di 27-37 nm di diametro ritrovate nelle feci di scimmie alle quali era stato inoculato materiale fecale da pazienti francesi che avevano avuto una forma di epatite a trasmissione oro-fecale non A/ non E.
- Genoma a DNA bicatenario di 20 Kb (non è certo se può essere impaccato in una particella di 30 nm di diametro)
- Calcolato che sia il responsabile del 60% delle epatiti non A/ non E in India
- Studi da confermare

EPATITE F: epatite fulminante

Particelle virali sono state ritrovate con ME in epatiti a trasmissione oro-fecale non A/ non E a decorso fulminante

Attualmente non sembra opportuno assegnare il termine di epatite F

TTV

- 1997: ssDNA circolare, 3852 basi, 3 ORF
- Circoviridae
- Sangue e feci
- Associato con epatiti acute e croniche
- Ruolo nella patologia epatica incerto