



Prof. Pippi Luigi
Specialista in Malattie Infettive
luigipippi@libero.it

EPATITE DA HBV

Introduzione	1
Epidemiologia	2
Modalità e vie di trasmissione	2
Patogenesi	3
Clinica	4
Diagnosi	4
Terapia	4
Profilassi.....	5

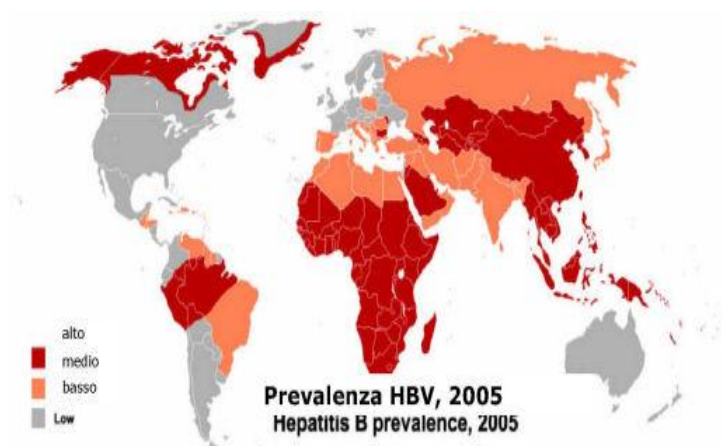
Introduzione

Con il termine di epatite si definisce un processo infiammatorio a carico del fegato, riconducibile a più cause, diverse fra loro ed individuabili in:

- virus,
- sostanze tossiche (farmaci, alcol)
- processi autoimmuni (situazioni nelle quali il sistema immunitario, responsabile in condizioni normali dei processi di difesa naturali, danneggia con lo stesso meccanismo gli organi propri della persona anziché gli agenti esterni).

Le epatiti virali sono quelle causate da virus che attaccano il fegato.

I principali virus in grado di causare epatite sono il virus Hav (epatite A), il virus Hbv (epatite B), il virus Hcv (epatite C).



Epidemiologia

Per quanto attiene al virus dell'epatite B si stima che nel mondo ci siano 400 milioni di persone con epatite cronica HBV correlata (circa il 5% della popolazione mondiale) di cui la maggior parte cittadini dell'Asia, anche se elevate percentuali di infezione si riscontrano in Africa.

Quasi tutti i pazienti in queste aree ad elevato rischio, sono infettati alla nascita (trasmissione verticale dalla madre) o entro i primi due anni di età (sempre dalla madre o da fratelli o parenti stretti conviventi).

Questo quadro epidemiologico è profondamente diverso nella realtà del Mondo Occidentale (compreso il nostro Paese) poiché in genere l'infezione è acquisita durante l'adolescenza o nell'età adulta, di solito attraverso contatti sessuali a rischio o con la condivisione di aghi infetti nel caso dei tossicodipendenti.

Si stima che in Europa ci siano oltre un milione di nuove infezioni all'anno e che circa 14 milioni di persone siano affette da epatite cronica da Hbv.

In Italia, l'incidenza di epatite B per anno ed età (SEIEVA, 2002) ha evidenziato **una progressiva diminuzione nel tempo** anche se negli ultimi anni sembra che ci sia un nuovo aumento in relazione all'immigrazione di soggetti infetti provenienti dalle aree dove il virus è molto diffuso.

In Italia dal 1996 ad oggi sono stati notificati 1068 nuovi casi di epatite acuta da virus B, con prevalenza nelle fasce di età comprese fra 25 e 65 anni e sopra i 65, anche se il dato può essere sottostimato perché non sempre vengono fatte le denunce di malattia.

La diminuzione dei casi nel nostro Paese è dovuta al fatto che dal 1991 è stata resa obbligatoria per i nuovi nati la vaccinazione per l'epatite B, pertanto nuovi casi dovrebbero verificarsi solo nelle persone che per motivi vari non sono state sottoposte alla vaccinazione (esenzioni per motivi sanitari o altri, età anteriore al 1980).

Modalità e vie di trasmissione

Durante tutta la fase acuta della malattia e nelle forme cronicizzate il virus dell'epatite B è costantemente presente nel sangue ma anche in altri fluidi corporei, quali sperma e secrezioni vaginali.

Pertanto esso può essere trasmesso:

- per via parenterale, cioè attraverso il sangue e i suoi derivati;
- per trasmissione sessuale, che oggi è la modalità prevalente;
- perinatale.

L'HBV ha quindi le stesse vie di trasmissione dell'HIV.

La trasmissione parenterale trova attuazione con l'inoculazione di sangue e derivati del sangue infetto, uso di aghi, siringhe, strumenti chirurgici contaminati, trapianto di organi infetti.

Si definisce trasmissione parenterale inapparente quella che si realizza con la penetrazione del virus, proveniente da materiali biologici infetti, attraverso lesioni o soluzioni di continuo della cute o delle mucose. In pratica si attua attraverso lesioni della mucosa oro-faringea, con l'uso di articoli da toilette come i rasoi, gli spazzolini da denti, le forbici per unghie di persone con l'infezione.

Altra modalità di trasmissione è quella sessuale.

La trasmissione sessuale nelle aree del mondo dove la diffusione del virus è bassa probabilmente rappresenta la maggior via di trasmissione. Dal 1980 al 1985 gli omosessuali avevano un rischio particolarmente alto e rappresentavano il 20% dei casi. I fattori associati al rischio elevato erano i partner multipli e i rapporti anali. Attualmente il rischio è calato notevolmente, probabilmente in concomitanza con il modificarsi dei rapporti sessuali in risposta all'epidemia di AIDS e al maggior uso del preservativo dovuto alla campagna di sensibilizzazione.

Adesso la maggior parte dei casi di infezione nei paesi industrializzati è costituita dai rapporti eterosessuali, nei quali i fattori associati all'aumento del rischio di infezione sono la durata dell'attività sessuale, il numero di partner, una storia di malattie sessualmente trasmesse e l'eventuale presenza di sifilide.

L'uso del preservativo chiaramente, anche in questo caso, come per l'HIV impedisce il trasmettersi dell'infezione.

Rara nel nostro Paese, molto più comune nei paesi dell'Africa, nella trasmissione verticale; i figli di madri infette con elevati livelli di replicazione virale hanno un rischio del 70-90% di infezione perinatale (alla nascita) in assenza di prevenzione. I neonati che non si infettano alla nascita hanno comunque un rischio di infettarsi entro i primi 5 anni del 60%. Il meccanismo di questa modalità di infezione non è ancora del tutto chiaro.

Altre circostanze che possono esporre al rischio di trasmissione, anche se più rare sono il lavoro in strutture sanitarie, le trasfusioni di sangue nel periodo finestra, la dialisi, l'agopuntura, i tatuaggi, i viaggi all'estero con comportamenti a rischio, pratiche odontostomatologiche in condizioni di scarso controllo e igiene.

Patogenesi

Contrariamente a quanto si verifica per l'epatite da Hcv, il virus epatite B è fortemente immunogeno, cioè determina una risposta importante dei nostri meccanismi di difesa naturali, con produzione di anticorpi e di cellule particolari, finalizzate alla distruzione dell'agente patogeno ed in questo caso del virus responsabile dell'epatite.

All'intervento dei meccanismi di difesa consegue la eliminazione del virus e quindi il controllo della malattia nella quasi totalità dei casi, con percentuali di guarigione dell' 80-85 %; nei restanti casi la malattia invece cronicizza.

Il virus si trova all'interno della cellula epatica, la sua distruzione comporta anche la distruzione della cellula che lo contiene, pertanto quando succede, per fortuna raramente, che la risposta dei meccanismi di difesa sia eccessiva con aggressione massiva delle cellule che contengono il virus, si può avere la distruzione totale del fegato (epatite fulminante) con esito rapidamente letale.

Nel 10/15 % dei casi però può succedere che questi meccanismi di difesa non siano sufficientemente efficienti per ottenere la progressiva totale distruzione dei virus. Una quota parte di questi virus rimane vitale all'interno degli epatociti, continuando a replicarsi e ad infettare sempre nuove cellule, perpetuando così lo stato di malattia. Infatti, le cellule infette vanno quasi inevitabilmente incontro alla necrosi, mentre il persistere del processo infiammatorio attiva in qualche modo la formazione di tessuto connettivo. In un numero limitato di casi si può creare però una sorta di equilibrio fra il virus ed il soggetto che lo ospita, per cui il virus non si replica attivamente e di conseguenza non distrugge l'epatocita. In questi casi non si ha progressione di malattia ed i soggetti affetti vengono definiti con il termine comune di "portatori sani" o "asintomatici".

La mancata guarigione della malattia in un tempo convenzionalmente definito di 6 mesi dal verificarsi dell'evento contagioso, determina il passaggio alla forma cronica, che è in genere definita dalla persistenza di HBsAg (Antigene Australia).

Il rischio di cronicizzazione è correlato a due fattori:

- l'età di acquisizione dell'infezione;
- le condizioni "immunitarie" del soggetto che viene a contatto col virus.

Il rischio di cronicizzazione dopo infezione è basso negli adulti immunocompetenti, ossia nei soggetti in cui il sistema immunitario è maturo ed efficace e può eliminare il virus, (rischio < 5%).

I pazienti in chemioterapia o immunodepressi, perché trapiantati o a seguito di altre condizioni mediche, hanno un rischio decisamente superiore per la ridotta capacità di riconoscere ed eliminare il virus.

Nei neonati anche se asintomatici, la cronicizzazione di malattia arriva fino al 90%, probabilmente perché il sistema immunitario in questa età è ancora immaturo. I bambini hanno un rischio di cronicizzazione elevato, ma sicuramente inferiore rispetto a quello dei neonati, con una percentuale di circa il 30-40%.

Maggiore è l'età del soggetto al momento del contagio, minore è la probabilità che la malattia diventi cronica, nei pazienti adulti, infatti, sono molto più frequenti le forme acute.

Clinica

Trascorso il periodo di incubazione, che rappresenta l'intervallo di tempo intercorrente dal momento dell'esposizione al virus alla comparsa dei sintomi e che varia dai 60 ai 180 giorni, il quadro clinico può manifestarsi:

- in forma totalmente asintomatica (quindi senza nessun disturbo);
- può esordire con forme sintomatiche con febbre, stanchezza, malessere generale, nausea, vomito, dolori articolari e muscolari. Si possono osservare anche dei quadri di epatite con la comparsa di ittero, cioè colorazione giallastra della cute e delle mucose, particolarmente evidente a carico delle congiuntive;
- raramente mostra una gravità tale da causare rapidamente insufficienza epatica con l'evoluzione verso l'epatite fulminante, per necrosi massiva del fegato, che nel caso rende necessario il ricorso al trapianto.

Altre alterazioni come nefropatie (problemi renali), neuropatie, pericardite (infiammazione del rivestimento del cuore) o pancreatite sono molto rare. La possibilità è che si presentino o no dei disturbi dipende anche dall'età nella quale si contrae l'infezione, il 90% delle infezioni acquisite alla nascita, sono asintomatiche mentre le manifestazioni tipiche si presentano in un 5-15% dei bambini da 1 a 5 anni e in un 33-55% degli adolescenti e adulti.

Nella fase di cronicizzazione della malattia la sintomatologia è comune a quella di tutte le malattie croniche di fegato: anoressia, astenia progressivamente ingravescente, sensazione di ingombro epigastrico, aumento di volume dell'addome con possibile presenza di versamento libero, comparsa di edemi degli arti inferiori.

E' anche possibile nel corso del tempo la comparsa di segni di scompenso cardiocircolatorio.

L'evoluzione naturale della malattia è verso la cirrosi con insufficienza epatica sempre più grave che si può concludere con il coma epatico o emorragie digestive.

Evoluzione possibile della cirrosi è anche quella verso il tumore primitivo del fegato (epatocarcinoma).

Diagnosi

La diagnosi si basa sulla ricerca dei cosiddetti "marcatori".

Questi sono tradizionalmente individuati nell'antigene Australia o HBsAg, nell'antigene core o HBcAg e nell'anticorpo anti S o HBsAb.

Gli antigeni sono correlati con la diretta presenza del virus mentre gli anticorpi sono la risposta alla presenza del virus.

Gli antigeni e gli anticorpi escludono reciprocamente la contemporanea presenza, la loro comparsa è progressiva e si verifica durante il periodo di incubazione; il loro assetto è definito nel momento in cui la malattia diviene sintomatica.

Le variazioni nell'assetto della risposta antigene/anticorpo nel tempo consentono anche di definire la fase di guarigione o di persistenza della malattia.

Collateralmente alla ricerca dei marcatori è possibile mettere in evidenza sul sangue o nel tessuto epatico, prelevato mediante biopsia, la presenza diretta del virus Hbv, mediante metodica PCR (polymerase chain reaction). La ricerca risulta positiva per tutta la durata della malattia sia in fase acuta che cronica.

Terapia

Data l'alta tendenza alla guarigione spontanea normalmente ***l'epatite acuta*** non richiede una terapia farmacologica ma solo un adeguato regime dietetico e comportamentale, di risparmio della funzione del fegato.

Nel caso di evoluzione sfavorevole si rende necessario il trapianto.

Invece nella ***fase di cronicizzazione*** della malattia è opportuno istituire un trattamento farmacologico anche al fine di prevenire la possibile evoluzione verso la cirrosi.

La terapia della malattia cronica si basa sull'utilizzo di due classi di farmaci:

- l'interferone
- farmaci che inibiscono la replicazione virale ("inibitori della trascrittasi").

L'**interferone**, è una sostanza prodotta in condizioni naturali da particolari cellule del nostro organismo, con funzione di difesa contro l'aggressione di virus, batteri ma anche cellule neoplastiche, al fine di mantenere le condizioni di "equilibrio" e di normalità dell'organismo stesso.

Il razionale dell'uso dell'interferone è nello stimolare i poteri di difesa, insufficienti per motivi genetici o situazioni concomitanti (età, insufficiente risposta immunitaria, primitiva o indotta da farmaci etc.) al fine di ottenere la clearance (eliminazione) spontanea del virus. In considerazione della difficoltà di eliminare il virus per i motivi suddetti, la somministrazione dell'interferone deve essere protratta a lungo, per 8-12 mesi, e a dosaggio elevato.

Poiché il farmaco può avere effetti collaterali anche importanti, il paziente candidato alla terapia deve essere prioritariamente attentamente valutato per evitare le possibili complicazioni.

Gli "**inibitori della trascrittasi**" sono in alternativa all'uso dell'interferone; questi farmaci di uso comune nella terapia dell'infezione da Hiv inibiscono la replicazione virale (la trascrittasi è un enzima fondamentale nel meccanismo di replica del virus una volta che questo è penetrato nella cellula epatica). Il problema di questi farmaci è che agendo direttamente sulla replicazione virale, il loro utilizzo deve essere protratto a lungo perché alla loro sospensione può aversi una ripresa della replicazione virale. Per contro questa terapia non presenta effetti collaterali importanti.

Pertanto con queste due classi di farmaci si perseguono obiettivi diversi: l'uso dell'interferone persegue l'eliminazione definitiva del virus e la guarigione dell'infezione, con gli inibitori si persegue il blocco della replica virale che, però, può non essere definitivo.

Profilassi

Anche se la malattia cronicizza in un numero non elevato di casi, però l'epatite cronica evolve solitamente in maniera sfavorevole dalla qualcosa scaturisce la necessità di prevenirla l'insorgenza. Dagli anni 90 è stata resa obbligatoria nel nostro Paese per i nuovi nati la vaccinazione per l'epatite da Hbv. Il ricorso a questa vaccinazione che è esente da rischi, è molto importante non solo perché prevenendo la malattia, previene le possibili complicazioni nel singolo individuo ma anche perché, riducendo progressivamente il numero dei soggetti suscettibili, riduce la circolazione del virus limitando così la possibilità del verificarsi di nuovi casi. Oltre alla profilassi specifica vaccinale, ed in modo particolare quando questa non è attuabile, diventa di fondamentale importanza l'adozione di norme comportamentali adeguate, anche da parte di chi sa di essere portatore del virus, e quindi possibile fonte di contagio per gli altri, atte ad evitare il contatto con il sangue o con materiali biologici che lo contengano, anche se in maniera non evidente, come si può verificare nelle modalità di contagio precedentemente esaminate.

Nei soggetti non vaccinati, siccome la malattia nei paesi evoluti oggi si trasmette quasi esclusivamente per via sessuale, diventa fondamentale per la prevenzione il ricorso a norme comportamentali corrette nei rapporti sessuali, quali fondamentale l'uso del profilattico.