

EPATITI RARE MA NON TROPPO

GIUSEPPE MAGGIORE, SILVIA CAPRAI

Istituto di Clinica Pediatrica dell'Università di Pisa, Spedali di S. Chiara, Pisa

HEPATITIS VIRUSES: OLD AND NEW MEMBERSHIP (M&B 8, 497-500, 1997)

Key words

Hepatitis A, Hepatitis D, Hepatitis E, Hepatitis G

Summary

The incidence of hepatitis A has recently increased in Italy, the majority of cases being adolescents or young adults living in southern Italy. Shellfish consumption and travel to endemic areas are the main risk factors associated to an increased risk for HAV infection. Hepatitis D endemicity is decreased in Italy probably as a consequence of the decreased pool of HBsAg chronic carriers, the reduced family size, the improved socio-economic conditions and the changes of intravenous drug abuser behaviour. Hepatitis E virus is a single stranded RNA virus. The virus is transmitted from contaminated drinking water. Fulminant hepatitis may occur in 0.5 to 3% of cases, but in pregnant women, it may reach 15 to 25%. Vertical transmission appears to be frequent with occasional occurrence of fatal forms. Diagnosis is made by detection of IgM and IgG by current ELISA tests. Recombinant vaccines are currently being tested in animals. GBV-C and hepatitis G virus are a unique virus recently described. HGV may infect humans and the presence of HGV-RNA in serum by polymerase chain reaction demonstrates the infection. HGV-RNA may be also found in healthy individuals. Current evidence suggest that the virus is probably harmless.

In Italia, l'epidemiologia delle epatiti virali si è modificata radicalmente in questi ultimi anni, in relazione alla diminuzione della natalità, al miglioramento delle condizioni di igiene ambientale e anche in funzione dell'introduzione della vaccinazione universale contro l'epatite B (Tabella I).

EPATITE A

Il declino dell'incidenza dell'epatite A in età "strettamente" pediatrica, con la conseguente bassa percentuale di adolescenti "naturalmente" sieroprotetti, ha prodotto una espansione della coorte di adulti suscettibili all'infezione, spostando l'età dell'infezione da virus HAV in un periodo della vita in cui la malattia è abitualmente più severa. Sempre nel nostro paese, dopo un generale declino in tutta la popolazione, dell'incidenza di epatite A negli anni 1985-87, si è osservato, a partire dal 1991, un aumento della morbilità per infezione da HAV, in particolare nella fascia di età dai 15 ai 24 anni e soprattutto nelle regioni meridionali del paese¹.

Il consumo di frutti di mare rappresenta ancora la più importante via di contaminazione con il virus HAV. L'altro importante fattore di rischio, in particolare per gli italiani che risiedono nel centro e nel nord del paese, è rappresentato dai viaggi in regioni endemiche per l'HAV. Il turismo è una delle principali risorse dei paesi in via di sviluppo dove l'epatite A è generalmente endemica; dal momento che i giovani adulti rappresentano la fascia più esposta al rischio di epatite A, è opportuno che que-

sti individui, se devono viaggiare in zone a rischio, siano protetti. La vaccinazione anti-epatite A rappresenta oggi il modo più efficace di protezione.

EPATITE D

L'epatite D, già nota come epatite Delta, è causata da un viroide a RNA (HDV) che necessita della presenza di una infezione da HBV per potersi replicare. In Italia, alla fine degli anni '80, la prevalenza dell'infezione da HDV riguardava circa il 25% dei pazienti adulti con epatite cronica HBsAg positiva, e circa il 10% dei pazienti in età pediatrica². I principali fattori di rischio associati all'infezione da HDV erano la tossicodipendenza, il contatto intrafamiliare con un individuo HBsAg/anti-HDV positivo e la residenza nel meridione del paese. Il declino della endemicità dell'HBV in Italia si è associato anche con una significativa riduzione della prevalenza della positività per anticorpi anti-HDV. Un recente studio multicentrico italiano ha mostrato che la prevalenza media di anti-HDV positività nel paziente portatore cronico di HBsAg si è ridotta di circa il 50% e oggi si attesta nell'adulto intorno al 14%³.

Inoltre le segnalazioni pediatriche autoctone di infezioni da HDV sono oggi eccezionali. La riduzione della endemicità dell'HDV è probabilmente multifattoriale, legata alla riduzione della coorte di portatori cronici di HBsAg, al miglioramento delle condizioni socio-economiche e al mutato comportamento dei tossicodipendenti nei riguardi dell'uso promiscuo delle siringhe.

CARATTERISTICHE DEI VIRUS EPATOTROPI PIÙ COMUNI

| | Acido nucleico | Famiglia | Trasmissione | Incubazione (giorni) | Evoluzione dell'infezione | Anticorpi neutralizzanti | Malattia nel bambino |
|---------|----------------|------------|--|----------------------|---------------------------|--------------------------|---|
| Virus A | RNA | Picorna | Oro-fecale Sessuale (rara) | 15-45 | Acuta | + | Epatite acuta E. fulminante |
| Virus B | DNA | Hepadna | Parenterale Perinatale Sessuale | 60-90 | Acuta Cronica | + | Epatite acuta E. fulminante E. cronica Cirrosi Epatocarcinoma |
| Virus C | RNA | Flavi | Parenterale Perinatale Sessuale (rara) | 15-160 | Acuta Cronica | | Epatite acuta E. fulminante E. cronica Cirrosi |
| Virus D | RNA | Viroidi | Parenterale Sessuale (rara) | 30-180 media 80 | Acuta Cronica | + | Epatite acuta E. fulminante E. cronica Cirrosi |
| Virus E | RNA | Calicilike | Oro-fecale Perinatale | 14-60 | Acuta | + | Epatite acuta E. fulminante |
| Virus F | DNA | Adenolike? | | | | | |
| Virus G | RNA | Flavi | Parenterale | | Acuta Cronica | + | |

Tabella 1

EPATITE E

L'epatite E è entrata nell'alfabeto delle epatiti virali nel 1990, anno in cui il genoma del virus E (HEV) è stato clonato e sequenziato. La malattia era però già nota sin dal 1980 con le caratteristiche di una epatite acuta a carattere sporadico o epidemico, a trasmissione oro-fecale, distinta dall'epatite A e denominata con il termine provvisorio di epatite non-A non-B a trasmissione enterica. L'epatite E è una epatite acuta a risoluzione spontanea che non evolve in cronicità. L'epatite E può avere occasionalmente un decorso fulminante, ma quello che la caratterizza clinicamente è la sua particolare severità nei riguardi della donna gravida.

Il virus HEV

È un virus molto labile, in quanto privo di involucro, di 32-34 nanometri di diametro, evidenziabile in forma di particelle più piccole (27-30 nm) nelle feci di pazienti affetti, con tecniche di immunoelettromicroscopia.

Il virus ha una superficie irregolare e un genoma a RNA a singola elica, lungo circa 7,5 kb, che codifica per un'unica lipoproteina. Alcune caratteristiche genomiche tendereb-

bero a farlo classificare nella famiglia *Caliciviridae*. Esistono almeno tre porzioni genomiche distinte: quella denominata ORF 1 (open reading frame) 1 contiene i geni che codificano per le proteine non strutturali del virus, importanti per la sua replicazione; la porzione ORF 2 contiene i geni per le proteine strutturali; la porzione ORF 3 ha una funzione ancora non definita. Numerosi epitopi, capaci di indurre una risposta anticorpale e di indurre protezione nella scimmia, sono stati identificati nella regione ORF 2 (Figura 1). Esiste un unico genotipo del virus, anche se differenti ceppi sono stati identificati (Messico, Burma) con una omologia nucleotidica tra loro superiore all'80%.

Epidemiologia

Il virus circola in tutti i paesi dove le condizioni di igiene ambientale sono precarie. L'epatite E si diffonde per via oro-fecale prevalentemente con la contaminazione delle acque e spesso assume le caratteristiche di grandi epidemie che interessano alcune decine di migliaia di casi, talora fino a 100.000 pazienti. Esistono anche forme sporadiche o micro-epidemiche e la malattia può essere trasmessa anche per via verticale, dalla madre al bambino. La malattia è diffusa in Asia (India, Pakistan, ex-URSS, Cina, Birmania), ma risparmia il Giappone. Tutto il continente africano sembra inte-

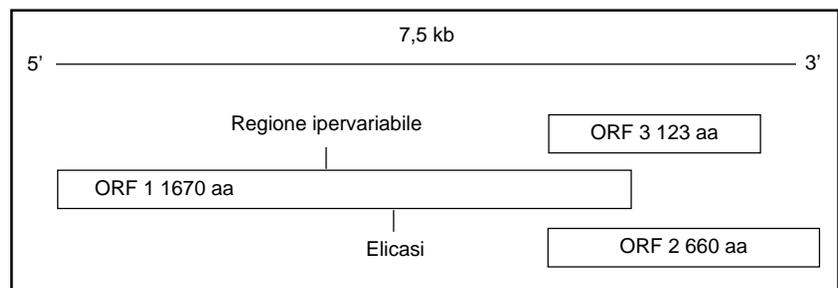


Figura 1. Rappresentazione schematica del genoma del virus HEV. La porzione ORF 1 contiene i geni non strutturali, quella ORF 2 i geni strutturali. La funzione della porzione ORF 3 non è conosciuta.

ressato dalla circolazione di questo virus; in particolare esistono segnalazioni di epatite E anche in paesi di rilevante interesse turistico per il viaggiatore europeo come l'Egitto, il Senegal, la Costa d'Avorio e il Maghreb. Il virus è presente in America centrale e principalmente in Messico. Nessuna epidemia è stata segnalata in Europa o in Nord-America; tuttavia casi sporadici sono stati segnalati in Grecia, in Turchia e nel Caucaso⁴. In Italia sono descritti esclusivamente casi di importazione. Studi di sieroprevalenza hanno dimostrato che una percentuale variabile dall'1 al 7% di donatori di sangue ha anticorpi di classe IgG contro l'epatite E. Nei paesi in via di sviluppo l'epatite E è la principale causa di epatite acuta nell'adulto: dal 6 al 22% dei pazienti con epatite acuta in Egitto o a Hong-Kong ha IgM anti-HEV.

La diagnosi

La diagnosi di infezione si basa sulla ricerca, con metodo immunoenzimatico (ELISA) o di Western-blot, di anticorpi di classe IgG e IgM diretti contro alcune proteine strutturali del virus (*Tabella II*).

Due proteine codificate dalla regione ORF 2 sono utilizzate a scopo diagnostico nei test in commercio. Questi test hanno elevata sensibilità ma mancherebbero di specificità specialmente nei pazienti affetti da malattia epatica cronica. Per la diagnosi di casi sporadici il test ottimale è rappresentato dalla ricerca del genoma virale tramite reazione a catena di polimerasi (PCR). Il test va eseguito sui feci, dopo estrazione con proteinasi K e fenoli (che eliminano gli inibitori), utilizzando primers che corrispondano alla regione che codifica per la RNA - polimerasi o per la ORF 2. L'eliminazione del virus nelle feci svelabile con la PCR può durare alcune settimane. Questo test può essere eseguito anche su siero nella (breve) fase viremica della malattia.

La malattia

Il periodo di incubazione è in media di 40 giorni (15-60 giorni); la malattia interessa prevalentemente il giovane adulto con un picco di frequenza tra i 15 e i 40 anni. È generalmente una malattia benigna che guarisce spontaneamente in un periodo variabile da 3 settimane a 3 mesi.

Nel periodo prodromico prevalgono i sintomi aspecifici di compromissione dello stato generale (astenia, anoressia, vomito); diarrea e febbre possono essere presenti in circa il 15-20% dei casi. L'ittero è quasi costante con talora una iperbilirubinemia assai marcata. La ma-

| STRUMENTI DIAGNOSTICI PER LA DIAGNOSI DI INFEZIONE IN ATTO PER I PRINCIPALI VIRUS EPATOTROPI | | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|---------|---------|
| VIRUS | SIERO | | | FECI |
| | Antigeni | Anticorpi | Viremia | |
| HAV | anti-HAV IgM (transitoria) | HAV-RNA | HAV-RNA | Virioni |
| HBV | HBsAg/HBeAg | anti-HBc IgM | HBV-DNA | |
| HCV | | | HCV-RNA | |
| HDV (transitorio) | HDAg | anti-HD IgG/M | HDV-RNA | |
| HEV | | anti-HEV IgM (transitoria) | HEV-RNA | HEV-RNA |
| HGV | | | HGV-RNA | |

Tabella II

lattia può esordire occasionalmente (1-3% dei casi) con le caratteristiche di una epatite fulminante.

L'incidenza di epatite severa/fulminante raggiunge il 25% nel terzo trimestre di gravidanza. La ragione di questa particolare vulnerabilità della donna gravida nei riguardi del virus HEV non è nota. L'epatite E può manifestarsi nel neonato in seguito a una trasmissione per via verticale: in questi casi la malattia è solitamente benigna, anche se eccezionalmente sono state segnalate evoluzioni fulminanti⁵.

La profilassi

Le misure d'igiene ambientale in particolare nei confronti delle acque potabili rappresentano la principale misura profilattica nei riguardi dell'epatite E. La fragilità dello stesso virus rende poco probabile una trasmissione diretta con il consumo di frutti tropicali. L'immunità nei confronti di questa infezione è mediata da anticorpi: questo rende ragionevole l'utilizzazione di gammaglobuline specifiche per prevenire l'infezione nella donna gravida.

L'immunizzazione attiva con sequenze proteiche codificate dall'ORF 2 protegge la scimmia dalla malattia, anche se la reinoculazione del virus nell'animale è seguita da una eliminazione fecale del virus senza però significativo aumento delle transaminasi.

EPATITE F

Descritto nel 1994 da un gruppo indiano⁶ dalle feci di un paziente con epati-

te acuta post-trasfusionale. L'isolato avrebbe indotto una epatite acuta esclusivamente nella scimmia *Rhesus*. Le caratteristiche genomiche di questo virus a DNA sembrano però inconciliabili con la sua morfologia.

Allo stato attuale delle conoscenze l'esistenza di questo agente infettante appare poco credibile.

EPATITE G

Gli isolati virali

Il virus dell'epatite G (HGV) è un virus "quasi orfano" (la sua patogenicità nell'uomo è ancora da provare). Ciononostante ha dato occasione per una vasta produzione di letteratura scientifica; e la sua storia costituisce un episodio, forse marginale ma molto espressivo, della ostinazione, della sistematicità e delle potenzialità della ricerca medica.

La storia, che cercheremo di riassumere, e che speriamo possa interessare anche il lettore "non specialista", parte dai "genitori" del HGV: un padre e una madre, due virus isolati in un chirurgo colpito da epatite, che hanno preso il nome dalle iniziali di questo chirurgo (GB): GBV-A e GBV-B. Sfortunatamente il nome di battesimo del chirurgo cominciava anche lui con la lettera G e questo rende più difficile l'immediata comprensione delle sigle.

Comunque, il siero del dottor GB è stato iniettato in scimmie *Tamarinus* e in queste è stato poi possibile isolare i due genomi a RNA di GBV-A e di GBV-B, rispettivamente di 9,1 e 9,4 kb.

Questi due virus assomigliano al vi-

rus dell'epatite C, HCV. Dai due genomi sono state ricostituite le rispettive proteine virali con tecnica ricombinante e si è potuto vedere che il 20% dei soggetti africani era portatore di anticorpi verso GBV-A e/o GBV-B, senza che però fosse mai possibile isolarne lo RNA.

Come spiegare questa contraddizione? Si è ipotizzato che si trattasse di una reazione crociata verso un terzo virus, che contenesse epitopi comuni a entrambi (omologia nucleotidica). In effetti, è proprio così. Infatti è stato possibile clonare un terzo virus, con omologia nucleotidica del 50% con GBV-A, del 28% con GBV-B e del 25% (proprio così) con HCV, il virus dell'epatite C. Questo virus a tre teste potrebbe essere il progenitore del nostro virus C; e almeno una parte delle sieropositività ritrovate potrebbe esser dovuta a infezione da HCV.

Continuando nel loro paziente viaggio di scoperta, l'esercito dei ricercatori si è imbattuto finalmente e fortuitamente in un paziente con epatite cronica, dal cui sangue è stato isolato un virus (battezzato HGV, perché scoperto dopo i virus A, B, C, D ed E). Questo virus, come i lettori avranno già capito, è risultato identico al virus "clonato", quel GBV-C di cui si era alla ricerca e nella cui sigla, per un doppio ordine di coincidenze, erano già contenute sia la lettera G del HGV che la lettera C del virus "cugino", lo HCV. Che confusione!

Da allora, il nome anomalo e complicato di GBV-C è stato definitivamente sostituito con quello più normale di HGV. Il suo genoma è di 9,3 kb e ha un sistema di replicazione simile a quello dei *Flavivirus*, come quello dell'epatite C, a cui dunque è effettivamente apparato (Figura 2).

Il virus HGV e i virus non A-E

In molti paesi dall'1 al 2% dei donatori di sangue volontari e negli Stati Uniti fino al 13% dei donatori "retribuiti" hanno una viremia HGV testimoniata dalla presenza di HGV-RNA nel siero. Circa il 10% degli adulti con malattie epatiche croniche e il 50% dei pazienti con epatiti

virali indotte da altri virus epatotropi sono HGV-RNA positivi.

A differenza dal virus HCV, dotato certamente di attività patogena nell'uomo, il virus HGV, pur appartenendo alla famiglia dei *Flavivirus*, ha un genoma sprovvisto della sequenza che codifica per le proteine del nucleocapside. La mancanza di sequenze genomiche nucleocapsidiche in un virus comporta di solito l'assenza di patogenicità.

Nello scimpanzé l'infezione sperimentale da HGV dà una lunga viremia senza epatite. Nell'uomo l'infezione trasfusionale dà egualmente viremia protratta senza epatite, che si risolve con la comparsa di anticorpi specifici denominati anti-E2 antigene del mantello virale (envelope) denominato E2.

Quante delle epatiti ad agente eziologico non identificato potrebbero essere da HGV?

Attualmente, le epatiti "orfane", un tempo chiamate nonA nonB, hanno cambiato nome e (per il succedersi delle scoperte dei nuovi virus, dall'A alla E) si chiamano, appunto, epatiti non A-E.

Le epatiti non A-E possono essere distinte in sporadiche, fulminanti, croniche.

Le *epatiti sporadiche* sono dovute raramente (2% dei casi) a virus non A-E. L'RNA di HGV è stato isolato, con tecniche PCR, in non più del 14% di queste (lo 0,36% di tutte le epatiti sporadiche).

Le *epatiti fulminanti* quasi certamente non sono mai da HGV. Infatti, non solo non c'è stato isolamento di HGV ma, in più, esse non sono, di regola, post-trasfusionali come sembra essere invece l'infezione da HGV⁷.

Alcune recenti segnalazioni suggeriscono invece che HGV possa giocare un ruolo nella sindrome epatite-aplasia midollare⁸.

Le *epatiti croniche* sono attribuite solo per il 5% a virus non A-E, e circa nel 10% di queste si isola l'RNA del HGV. D'altronde, lo stesso RNA si isola nel 10% dei bambini con epatite cronica da HCV: si tratterebbe quindi di una dop-

pia infezione HGV-HCV, sulla cui evoluzione la clearance del HGV non sembra abbia alcuna rilevanza. Tutto fa credere, dunque, che HGV non abbia un ruolo eziologico nella epatite cronica non A-E; né esiste prova che HGV sia effettivamente un virus epatitico.

In attesa di un giudizio definitivo, però, e a differenza di quanto si farebbe in una Corte di Giustizia, HGV va ancora considerato potenzialmente colpevole, fino a prova contraria.

È possibile che, pur non essendo abitualmente epatotropo, lo possa diventare in circostanze particolari, come accade per il *citomegalovirus* o per il virus della febbre gialla.

Bibliografia

1. Mele A, Stroffolini T, Palumbo F et al: Incidence of and risk factors for hepatitis A in Italy: public health indications from a 10-year surveillance. *J Hepatol* 26, 743-7, 1997.
2. Maggiore G, Hadchouel M, Sessa F et al: A retrospective study of the role of delta agent infection in children with HBsAg positive chronic hepatitis. *Hepatology* 5, 7-9, 1985.
3. Sagnelli E, Stroffolini T, Ascione A, Chiaramonte M, Craxi A, Giusti G, Piccinino F: Decrease in HDV endemicity in Italy. *J Hepatol* 26, 20-24, 1997.
4. Lok ASF, Soldevila-Pico C: Epidemiology and serologic diagnosis of hepatitis E. *J Hepatol* 20, 567-9, 1994.
5. Khuroo MS, Kamili S, Jameel S: Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 345, 1025-6, 1995.
6. Deka N, Sharma MD, Mukerjee R: Isolation of a novel agent from human stool samples that is associated with sporadic non A non B hepatitis. *J Virol* 68, 7810-15, 1994.
7. Kiem HP, Storb R, McDonald GB: Hepatitis-Associated Aplastic anemia. *N Engl J Med* 337, 424-5, 1997.
8. Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpolder J, Wages J, Wesley R, Shih JWK, Kim JP: The incidence of transfusion-associated Hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med* 336, 747-54, 1997.

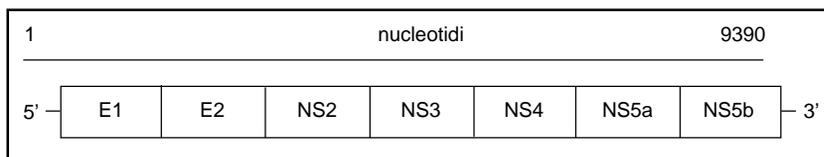


Figura 2. Rappresentazione schematica della organizzazione genomica del virus GBV-C/HGV: E regione del mantello, NS regioni non strutturali. Notare l'assenza della regione che codifica per il nucleocapside.

