

## **Epatite Delta**

Data Categoria 01 febbraio 2004 epatologia

"Questa volta, quando il signor Antonio, mio vecchio e affezionato paziente ormai settantenne, venne in studio lamentando i soliti vaghi disturbi (stanchezza, sonnolenza, difficolta' digestive) mi resi conto che, una volta tanto, poteva avere qualche serio motivo. Il fegato appariva infatti leggermente ingrossato, e dolente, la lingua patinosa e soprattutto le sclere erano di un bel colore giallino. Ovviamente feci effettuare di urgenza le consuete analisi del sangue: bilirubinemia, enzimi epatici, markers delle epatiti A,B, C. Gli enzimi mostravano alterazioni abbastanza tipiche dell' epatite, pero' i markers erano tutti negativi. L' ecografia escluse patologie neoplastiche, ma allora da cosa derivava il quadro in esame? Feci effettuare un controllo dell' HbsAg, dell' HCVab, ai quali aggiunsi la ricerca degli anticorpi per altri virus che mi sembrava di ricordare come possibili cause di epatite: cytomegalovirus, mononucleosi, ma erano tutti negativi.

Prima di arrendermi, feci effettuare un ultimo controllo affidando le analisi ad un diverso laboratorio della vicina universita', e finalmente si osservo' una positivita' degli anticorpi IgM per l' epatite B in assenza di HBsAg. Una strana infezione, che mi mise un po' in difficolta' finche' non decisi di consultare un testo aggiornato di Malattie Infettive".

L' evoluzione anomala dei markers sierologici dell' epatite, riportata dal collega, potrebbe derivare da un errore di laboratorio o da una variabilita' cronologica dell' espressione anticorpale verso il virus dell' epatite B, ma puo' essere spiegata anche dall' insorgenza di una patologia epatica quasi mai presa in considerazione dai medici: l' Epatite Delta. Si tratta infatti di un agente virale relativamente "nuovo" e dalle insolite caratteristiche.

La scoperta del virus dell'epatite Delta (Hepatitis Delta Virus= HDV) puo' essere fatta coincidere con la scoperta dell'antigene Delta nel 1977. L'antigene Delta venne inizialmente considerato un epifenomeno della infezione da virus B (HBV) con la quale era costantemente associato. Successivi studi dimostrarono invece che si trattava di un nuovo agente virale dipendente, per la sua espressione, dalla concomitante infezione da HBV; di questo nuovo virus fu successivamente isolato il virione e ne fu estratto il genoma.

Una singolare struttura: Il virus Delta è una particella sferica di circa 36 nm di diametro avvolta in un involucro costituito dall'antigene di superficie dell'HBV (HBsAg). All' interno e' contenuta una ribonucleoproteina senza che sia identificabile una struttura capsidica rigida. Il genoma dell'HDV è una molecola singola di RNA a struttura circolare; sono stati identificati numerosi ceppi di HDV. E' stato poi identificato un antigene specifico (antigene Delta: HD-Ag); la sua localizzazione intra-epatocitaria è principalmente nucleare ma puo' essere presente anche nel citoplasma.

Un virus vegetale trasmissibile all' uomo?

L' HDV ha evidenziato sin dall' inizio la singolare caratteristica di essere incapace di infezione autonoma ma potesse replicarsi solo in presenza di infezione da HBV. Era quindi un virus "difettivo", la cui infezione dipendeva da funzioni biologiche complementari fornite esclusivamente dall'HBV. Una volta attecchita la sua infezione, pero'. l'HDV (RNA-virus) era capace di inibire la replicazione dell' HBV (DNA-virus) con meccanismo inusuale, in quanto generalmente tali interferenze si verificano solo tra virus aventi analogo genoma. Una simile dipendenza biologica tra virus geneticamente eterogenei, inusitata nel regno animale, è invece nota e frequente in virologia vegetale, per cui si ipotizzo', clamorosamente, che l' HDV fosse in realta' analogo ad un "viroide" vegetale (termine con il quale si definiscono alcuni agenti patogeni similvirali che finora erano ritenuti capaci di infezione solo nel mondo vegetale). Tale

ipotesi (avanzata all'inizio degli anni 80) ha trovato poi conferma negli studi di biologia molecolare. Le caratteristiche strutturali del genoma dell'HDV non sono proprie, infatti, dei virus ad RNA animali ma sono invece tipiche dei viroidi delle piante: le sue dimensioni, ad esempio, sono molto piu' piccole dei virus animali; la conformazione di RNA in forma circolare non appartiene al regno animale ma e' invece propria di molti viroidi; la localizzazione endonucleare dell'HDV all' interno dell'epatocita è simile alla localizzazione prevalentemente nucleare dei viroidi nelle piante, contrariamente alla localizzazione citoplasmatica dei virus animali ad RNA. E' dunque verosimile che

l'HDV sia originato in parte da queste molecole simil-virali, finora ritenute infettive solo per i vegetali.

Strategia replicativa: L'analogia con i viroidi ha permesso di predire per l'HDV un modello replicativo particolare, a "cerchio rotante", tipico degli pseudovirus vegetali, sperimentalmente confermato. Per la replicazione virale sarebbe normalmente necessaria la trascrizione dell'RNA in DNA, cosa pero' non riscontrata, per cui e' verosimile che il virus si serva per la sua replicazione degli enzimi cellulari dell'ospite, similmente ai viroidi che si replicano sovvertendo a proprio vantaggio il normale meccanismo replicativo delle piante. L'HDV-RNA, insomma, ingannerebbe il normale meccanismo replicativo dell'epatocita costringendolo a riprodurre la sua molecola.

Ruolodell'HBV

La sola funzione richiesta dall' HDV all'HBV consiste solo nel fornire al virus difettivo il mantello di HbsAg con cui esso penetra negli epatociti e dai quali viene esportato in circolo. Una volta

penetrato nella cellula, l'HDV si replica autonomamente. L'epatotropismo dell' ADV è probabilmente conseguente solo all'epatotropismo del suo vettore.

Storianaturale

Per instaurare infezione "in vivo" l'HDV richiede obbligatoriamente un'infezione concomitante da HBV. I soggetti immuni all'HBV sono quindi immuni anche all'HDV.

1) Coinfezione HDV/HBV: Trasmissione contemporanea dell' HDV insieme all'HBV (coinfezione). L' HDV, in questo caso



si esprime in funzione della virulenza dell'HBV: quanto più il virus B diffonde negli epatociti, tanto più numerosi saranno epatocitiinfettabilidall'HDV.

Sovrainfezione: Un soggetto gia' portatore di HbsAG viene successivamente infettato da ADV.

ha gia' precedentemente colonizzato gli epatociti del portatore, il virus D puo' rapidamente replicarsi in modo massivo. La preesistente infezione da HBV e' risultata idonea ad attivare quantità infinitesimali di HDV, di per se' non sufficienti per infettare un soggetto sano. La sovrainfezione evolve, nella maggioranza dei casi, verso l'infezione cronica da HDV.

Patogenesi e forme cliniche

La patogenesi dell'epatite Delta è discussa, ma si opta per un effetto citopatico diretto, anche se alcuni studi hanno suggerito un possibile meccanismo indiretto, attraverso una risposta immunitaria citotossica. E' possibile che coesistano contemporaneamente i due meccanismi patogenetici.

I marcatori dell'HDV vengono normalmente ricercati, ovviamente, solo nei soggetti positivi per l'HBsAg. Per una diagnosi specifica vengono determinati il genoma virale, (HDV-RNA), la sua espressione antigenica (HDAg) e l'anticorpo prodotto dall'ospite (anti-HD).

Sono state anche introdotte delle sonde genetiche capaci di misurare direttamente la viremia: le metodiche RIA ed EIA disponibili in commercio invece determinano gli anticorpi contro

l'HDV totali (anti-HD), e gli anticorpi della classe IgM (IgM anti-HD).

Nel caso di coinfezione HBV/HDV si osserva il comune profilo sierologico dell'infezione HBV con possibile assenza di HbsAg conseguente all'inibizione sulla replica dell'HBV esercitata dall'HDV. Questa eventualità deve essere tenuta presente nel caso di un'epatite acuta negativa per HBsAg ma positiva per IgM anti-HBc; questo e' stato, probabilmente, cio' che si e' verificato nel caso esposto dal collega.

I marcatori di replicazione dell'HDV (HD Ag e HDV-RNA) compaiono tra 1 e 4 settimane dall'esordio clinico, mentre gli anticorpi antiHD-IgM compaiono in genere dopo 2-5 settimane; le IgG possono comparire dopo altre 1- 2 settimane oppure, a volte, alcuni mesi dopo l'infezione acuta

Nel caso di sovrainfezione si assiste ad una rapida e violenta moltiplicazione dell' HDV: il quadro sierologico si manifesta col rapido comparire della batteria completa dei marcatori dell'HDV (HDAg, HDV-RNA seguiti da IgM ed IgG

anti-HD) oppure dalla comparsa di anti-HD di tipo IgM ed IgG ad alti titoli.
Nei casi che risolvono in guarigione l' antiHD-IgM declina rapidamente mentre l'anticorpo di tipo IgG rimane determinabile per vari mesi. Nei casi ad evoluzione cronica la replicazione virale continua ed entrambi gli anticorpi persistono a titolo elevato. Sono stati osservati profili sierologici atipici (assenza di anti-HD in presenza costante di HD Ag) in pazienti con infezione da HIV simultaneamente infettati con l'HDV, a causa dell' immunodepressione che abolisce la risposta anticorpale all'HDV.

Epidemiologia

L'infezione da HDV è ubiquitaria; sembra presente in non meno del 5% dei portatori

di HBsAg nel mondo, per un totale di circa 15 milioni di casi. Malgrado l' interdipendenza obbligata con il virus B, sono state osservate notevoli differenze nella trasmissione e nelle aree di diffusione: la trasmissione madre-figlio, importante per l' HBV, sembra trascurabile per l' HDV; anche la diffusione geografica non coincide, con notevoli discrepanze: in zone dell'Africa tropicale e del bacino Amazzonico i portatori di HBsAg infettati anche dall'HDV arrivano al 60%, nel Sud-Est Asiatico si osservano basse percentuali di coinfezioni. In Italia l'infezione Delta e' presente nel 20-30% dei portatori di HbsAg, mentre tale percentuale scende a meno del 3% in Giappone.

In Italia e in Grecia si osserva un profilo endemico nella popolazione generale e da una tendenza epidemica tra le categorie a rischio di infezione da HBV. I soggetti tossicodipendenti costituiscono il gruppo più esposto nelle aree urbane, con frequenza d'infezione superiore al 50%, ma sono stati identificati anche altri gruppi a rischio numericamente meno importanti.

La trasmissione dell'HDV per via trasfusionale e' rara, tuttavia negli anni 70 si osservo' un elevato tasso di infezioni nei soggetti emofilici portatori di HBV trattati con fattori della coagulazione commerciali ottenuti da pool "allargati", cosa che non si osservo' negli emofilici trattati con fattori derivati da singoli donatori o pool ristretti.

L'infezione da HDV è frequente anche tra i soggetti istituzionalizzati e tra i carcerati, pur non potendosi ancora discriminare l'influenza della concomitante tossicodipendenza.

Non si riscontra infezione Delta tra gli omosessuali maschi, in opposizione all' elevato rischio

di infezione da HBV. E' stato poi documentato un rischio legato all'esposizione professionale: tra il personale ospedaliero la positività per marcatori dell'HDV è stata osservata in percentuale piu' elevata rispetto ad altre occupazioni lavorative (20% dei casi HBsAg positivi).

Quadriclinici

Dal punto di vista clinico non è possibile delineare un quadro tipico di epatite Delta: la sintomatologia è aspecifica, simile a quella delle altre epatopatie virali. Tuttavia l' evoluzione e il quadro umorale puo' differire a seconda di alcune circostanze:

1) Epatite Delta da coinfezione

L'espressione morbosa della coinfezione deriva dalla somma del quadro clinico provocato dal

virus B sommato a quello provocato dal virus Delta. Nei casi con scarsa espressione dell'HDV, la

gravità del quadro viene sostanzialmente determinata dal solo HBV; in questi casi la coinfezione può rimanere perfino misconosciuta, la viremia HDV è di breve durata, e la risposta anticorpale puo' mancare o essere limitata alla comparsa di IgM anti-HD.

Nei casi in cui l'espressione dell'HDV è elevata, la malattia è severa e talora fulminante; la

risposta anticorpale è completa, segue ad una precoce antigenemia sostenuta da anticorpi anti-HD delle classi IgM ed IgĠ.

Nella maggioranza dei casi si osservano epatiti di severità medio-grave. E' caratteristica della coinfezione la tendenza ad un andamento bifasico, con due picchi di necrosi epatica intervallate da poche settimane.



In corso di coinfezione, l'HDV ha talora un effetto inibitorio così marcato sulla replicazione del virus B da reprimere la sintesi dell'HBsAg sotto la soglia misurabile, determinando quindi la comparsa di quadri di epatite a etiologia sconosciuta, simile alla vecchia forma non A- non B. E' importante dunque, qualora si osservino tali anomalie sierologiche, tenere a mente questa eventualita' al fine di effettuare gli accertamenti "mirati".

2) Epatite da sovrainfezione

L'infezione Delta che colpisce un soggetto già portatore di HBsAg ha presentazioni cliniche diverse a seconda della situazione basale del paziente.

Anche in questi casi possono presentarsi notevoli difficolta' diagnostiche: se il paziente era sano ed ignaro del suo stato di portatore di HBV l'infezione può essere scambiata per un'epatite B acuta, a causa del riscontro di positività dell'HBsAg. Analogamente la forma cronica dell' HDV (a causa del persistere dell'HBsAg nel suo successivo decorso) può essere scambiata per un'epatite B cronicizzata.

Qualora il paziente sia gia' noto come portatore asintomatico di HbsAg, il quadro può assumere le caratteristiche di un' improvvisa riacutizzazione del processo morboso sottostante.

Il controllo dei markers completi di entrambi i virus ha consentito di chiarire molti casi prima non diagnosticati.

Puo' anche verificarsi, a causa del marcato effetto inibitorio dell'HDV sulla replicazione del virus B, che ad un portatore di HBsAg tale antigene venga a scomparire, assistendosi addirittura, a volte, ad una sieroconversione ad anti-HBs. Si tratta pro' di un fenomeno momentaneo, che torna alla norma al termine dell'infezione acuta da HDV.

3) Epatite Delta atipica e fulminante

L'HDV può indurre quadri di epatite fulminante, sia in caso di coinfezione che di sovrainfezione. Nelle zone in cui è molto elevato il tasso di portatori di HBsAg, come nei paesi tropicali, l'epatite fulminante fa seguito per lo più a sovrainfezioni; nelle zone industrializzate è invece più spesso associata a coinfezione, soprattutto nei tossicodipendenti.
4) Epatite Delta cronica

Nell'ambito dei portatori di HBsAg, l'HDV è maggiormente riscontrabile in quelli che presentano un danno epatico, con una prevalenza in relazione diretta alla gravità del quadro (soprattutto, quindi, nei pazienti con epatite cronica attiva o cirrosi piuttosto che in quelli affetti da epatite cronica persistente od in quelli asintomatici).

La sottostante infezione da HBV è solitamente inattiva, con presenza di anti-HBe e mancanza dei segni umorali di sintesi del virus B; in alcuni casi pero' (in genere quelli più gravi) l'infezione B rimane attiva con positività per l'HBeAg. Il quadro anatomo-patologico è aspecifico, con lesioni necrotico-infiammatorie simili a quelle dell'epatite B; aspetti tipici dell'epatite Delta sono una marcata infiammazione lobulare con degenerazione eosinofila granulare degli epatociti. Profilassi e terapia

a) Profilassi: La vaccinazione contro l'HBV previene anche l'epatite Delta; la prevenzione dell'infezione da HBV comporta ovviamente anche la prevenzione dell'infezione da HDV.

Non e' stato invece risolto il problema della profilassi nei portatori di HBsAg, per i quali sono

indicate solo misure di ordine generale volte ad evitare il contatto con il virus. Non e' disponibile un vaccino specifico. b)Terapia

Nell'infezione cronica l'esperienza terapeutica è limitata all'interferone (IFN) alfa. Non e' stata dimostrata efficacia ne' dagli steroidi ne' dal levamisolo.

La somministrazione di IFN determina la normalizzazione o la riduzione dei livelli di GOT in una discreta percentuale di pazienti con epatite cronica Delta, che si accompagna sovente anche ad una riduzione dell'infiammazione e della necrosi epatica. La risposta può essere più o meno precoce (talora può richiedere anche 10 mesi) ma è sempre caratterizzata da una regolare discesa dei livelli di GOT, con una evoluzione simile a quella dell' epatite C, piuttosto di quella dell'epatite B.

l'migliori risultati si ottengono con somministrazione continuativa ad alte dosi, in quanto le percentuali di risposta sembrano proporzionali ai dosaggi impiegati. Si osserva pero' una tendenza alla recidiva all' interruzione del trattamento.

Nei casi di cirrosi o epatite fulminante l' unica terapia efficace e' costituita, attualmente (malgrado un elevato tasso di recidiva di infezione da HDV (> 80%), dal trapianto di fegato.

Daniele Zamperini (Doctor 15, dicembre 2003)