



HERPESVIRIDAE

Si conoscono almeno 80 virus appartenenti a questa famiglia capaci di infettare l'uomo e diverse specie animali. Il genoma è costituito da DNA lineare a doppio filamento racchiuso in un capsidico proteico icosaedrico (\varnothing 100 nm) costituito da 162 capsomeri cavi. Materiale amorfo detto "tegumento" avvolge il capsidico, l'involucro esterno è costituito da glicoproteine e lipidi, pertanto i solventi organici distruggono l'infettività del virus. I virioni hanno forma sferoidale con un diametro tra 120 e 300 nm. L'uomo è ospite naturale dei seguenti herpes virus contraddistinti con la numerazione progressiva da 1 a 7:

Herpes simplex di tipo 1	(HSV 1)
Herpes simplex di tipo 2	(HSV 2)
Virus Varicella Zoster	(VZV)
Virus Epstein Barr	(EBV)
Virus Citomegalovirus	(HCMV)
Herpesvirus umano 6	(HHV6)
Herpesvirus umano 7	(HHV7)
Virus B della scimmia	

Caratteristiche biologiche comuni.

-la sintesi del DNA virale e l'assemblaggio del capsidico avvengono nel nucleo della cellula infetta. mentre l'involucro esterno si forma durante la maturazione nel passaggio attraverso la membrana cellulare.

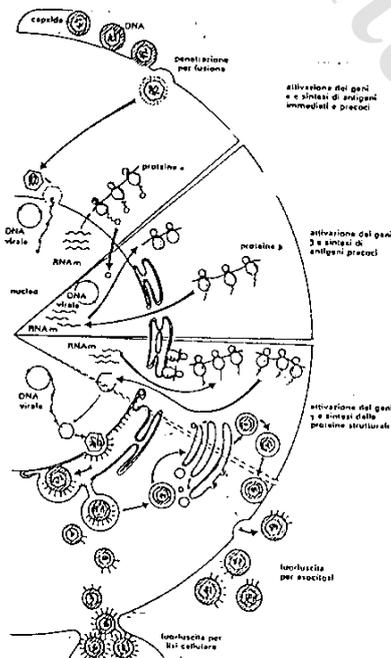
Il DNA contiene geni che codificano enzimi specifici per la sintesi del DNA-polimerasi ed il clivaggio delle proteine virali

-le cellule infette vengono sempre distrutte.

-tendenza a determinare una infezione latente per tutta la vita

-caratteristiche epidemiologiche comuni.

la modalità di replicazione degli herpesvirus si attua attraverso un ciclo particolare, chiaramente schematizzato nella Figura n. 1



Gli herpes virus dopo l'esaurimento della fase clinica dell'infezione primaria si mantengono allo stato latente per molti anni o per tutta la vita localizzandosi in organi o tessuti diversi, riattivandosi a seguito di stimoli quali febbre, traumi, immunodepressione o per una diminuita attività immunitaria cellulo mediata.



Dinamica delle popolazioni batteriche
Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
tel. +39 010 353.38136 - fax +39 010 353 7651*

Riattivandosi danno origine ad un quadro sintomatologico identico dell'infezione primario o totalmente diverso.

HERPES SIMPLEX

Fa parte della sottofamiglia degli Alphaherpesvirinae.

Si distinguono due tipi di herpes simplex: HSV1 e HSV2 che possiedono strutture antigeniche in parti comuni e in parte distinte. Hanno glicoproteine ad attività diversa, differiscono nella neurovirulenza negli animali da laboratorio e per la differente sensibilità alle alte temperature. L'HSV1 è responsabile di manifestazioni cutanee localizzate nella parte superiore del corpo. L'HSV2 provoca lesioni nella parte inferiore, cute dei genitali maschili e femminili. La maggior parte delle persone si infettano con uno di questi virus durante le prime due o tre decadi di vita. Il contagio interumano è attraverso la saliva, bicchieri infetti. L'HSV2 si contrae tramite rapporti sessuali.

Le infezioni primarie o iniziali si manifestano con segni clinici evidenti o del tutto asintomatici. Le lesioni cutanee hanno un aspetto vescicoloso, riunite in grappoli vanno incontro a rottura con erosioni che guariscono con esiti cicatriziali. (proliferazione e morte cellulare)

DIFFUSIONE DEL VIRUS DAL SITO D'IMPIANTO

Durante l'infezione primaria l'HSV si moltiplica localmente e diffonde da cellula a cellula.

Instaura una viremia di breve durata. Durante questa fase il virus entra nelle fibre sensitive locali. Si suppone che la diffusione centripeta del virus lungo il nervo può avvenire lungo l'assone stesso, i linfatici perineurali o lo spazio endoneurale o le cellule di Schwann. Recentemente si dà una maggiore importanza alla teoria del trasporto passivo retrogrado assoplasmatico. L'HSV1 raggiunge alla velocità di circa 200-400 mm per giorno i gangli del trigemino. L'HSV2 i gangli sacrali prima dell'instaurarsi della latenza. Se l'infezione non procede oltre i gangli sensitivi fino al nevrasso, l'organismo ospite diviene portatore di un'infezione latente.

LATENZA

È una condizione statica con il virus che non si replica mantenuto silente per integrazione nei cromosomi della cellula ospite oppure perché isolato in un episoma (il genoma virale acquisisce una configurazione circolare e rimane nella cellula in forma episomiale).

RIATTIVAZIONE

A seguito di stimoli, stress, febbre, eventi scatenanti, interventi dentali, mestruazioni, si ha una recrudescenza con replicazione del virus che si origina nel ganglio cranio-spinale responsabile dell'innervazione del sito di recrudescenza. Il virus prodotto migra lungo le terminazioni nervose fino a giungere alle zone cutanee innervate dove si ha poi la manifestazione erpetica.

L'immunità umorale e quella cellulare limitano l'infezione del virus favorendo la guarigione. La riattivazione del virus si manifesta con una patologia meno grave per la presenza di anticorpi specifici che determinano una più veloce risoluzione dell'infezione.

Di solito i neuroni non sono danneggiati dal virus durante la latenza e la riattivazione. La resezione della radice sensitiva del ganglio trigemino causa la riattivazione dell'herpes simplex, la manipolazione chirurgica delle sue radici causa herpes facciale ricorrente.

IDENTIFICAZIONE

Il virus si isola in coltura, prelevato dalle vescicole cutanee, dalla saliva, dal liquido cefalorachidiano. Si identifica con le reazioni di neutralizzazione di immunofluorescenza direttamente sul materiale patologico impiegando anticorpi monoclonali. L'unica metodica per chiarire se l'infezione è primaria o ricorrente è quella di determinare la presenza di anticorpi specifici di classe IgM che rimangono per settimane. I test RIA e ELISA sono indicati per questo tipo di indagine.

IMMUNIZZAZIONE

Esistono dei vaccini contenenti le glicoproteine del peplomo (GD) purificate da colture cellulari infette.

CHEMIOTERAPICI



Dinamica delle popolazioni batteriche
Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
tel. +39 010 353.38136 - fax +39 010 353 7651*

L'acyclovir agisce in modo selettivo sulle cellule infette provocando la sintesi di DNA virale non funzionante. Può essere somministrato sia per via generale che a livello topico. È molto efficace nelle infezioni primarie, meno efficace in quelle ricorrenti.

SINDROMI CLINICHE SPECIFICHE CAUSATE DALL' HSV 1

Gengivostomatite o stomatite aftosa

Si manifesta generalmente nei bambini fra gli 1 e 6 anni ed è caratterizzata da febbre, eruzioni vescicolari, ulcerative, delle gengive, della lingua, della mucosa della bocca, labbra, con linfadenopatia locale. La guarigione si ha in 2-3 settimane.

Eczema erpetico

Manifestazioni cutanee generalizzate, eruzioni vescicolari diffuse o in alcune aree del corpo. Si manifesta più frequentemente in persone con disturbi eczematosi con frequenti abrasioni cutanee.

Infezione erpetica delle dita (girodito)

È causata da HSV di entrambi i tipi. Le vie d'ingresso sono le zone cutanee con soluzione di continuità. Dolore e vescicole nelle zone cutanee delle dita si risolvono in 2-3 settimane. Gli odontoiatri sono particolarmente esposti a questa infezione poiché spesso presentano lesioni cutanee alle dita data la maggior esposizione con materiale infetto.

Herpes oftalmico

Fra i sintomi della malattia si riscontrano sensazioni di corpo estraneo, dolori, lacrimazioni, fotofobia, piccole vescicole o ulcere sulla cornea; il decorso è di 2 settimane. Per un processo di scivolamento delle cellule l'ulcera si ripara e dopo la cicatrizzazione non rimangono croste. Nei soggetti con ulcere ricorrenti si può avere una diminuzione visiva. L'ulcera protratta causa opacità corneale. Il virus dopo l'infezione mucocutanea labiale migra attraverso il nervo olfattivo, al lobo temporale, può causare lesioni cerebrali. Non trattato è letale e i pazienti sopravvissuti presentano deficit neurologici di notevole grado.

Herpes labiale

È la più comune manifestazione clinica con eruzioni vescicolari raggruppate o singole a livello della giunzione mucocutanea delle labbra, dolorose e fastidiose.

I pazienti colpiti da tale infezione costituiscono una fonte d'infezione per gli odontoiatri che debbono prendere le dovute precauzioni

Herpes genitale

Il quadro clinico è caratterizzato da un esantema vescicolare poco esteso con dolori, irritazioni, circoscritti alle zone genitali. Lesioni localizzate sul prepuzio, dorso del pene, scroto, ano, vulva. Spesso infezioni batteriche si sovrappongono alle lesioni. L'herpes neonatale è una conseguenza dell'herpes genitale: infatti i neonati contraggono l'infezione alla nascita da madri con herpes genitale per contatto diretto durante il tragitto lungo il canale del parto. È una patologia grave che può compromettere la sopravvivenza del neonato per coinvolgimento del sistema nervoso centrale, fegato, polmone.

VIRUS DELLA VARICELLA- ZOSTER

Fa parte della sottofamiglia delle Alphaherpesvirinae.

Mentre la varicella è un'afezione esantematica dell'età infantile, l'herpes-zoster è un'afezione esclusiva dell'età adulta e si manifesta nei soggetti che hanno sofferto di varicella nell'età infantile.

Il virus VZV è lo stesso che causa la varicella e l'herpes-zoster.

I virus responsabili di queste due patologie sono morfologicamente e immunologicamente indistinguibili.

Varicella

L'infezione primaria avviene prevalentemente nell'età infantile anche se si può contrarre nell'età adulta. Il periodo d'incubazione è di circa due settimane e la malattia si manifesta con papule cutanee che evolvono in vescicole che rapidamente si rompono con formazione di croste. Le croste si staccano in una decina di giorni lasciando la pelle sana o con piccole cicatrici. Complicazioni: sepsi, sintomi emorragici, epistassi, melena o ematuria. Il virus può coinvolgere frequentemente il polmone e la polmonite virale e la



Dinamica delle popolazioni batteriche
Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
tel. +39 010 353.38136 - fax +39 010 353 7651*

complicanza più seria specialmente negli individui immunocompromessi. La varicella può inoltre causare serie complicanze in donne gravide nei primi e ultimi mesi di gestazione.

Herpes-Zoster

Come avviene per gli altri herpesvirus anche il VZV dopo l'infezione primaria, stabilisce latenza nei nervi cranici o nelle radici dorsali dei nervi sensitivi. Da queste sedi il virus si riattiva migrando attraverso le fibre nervose fino a raggiungere la cute dove provoca un esantema vescicolare. Sono le persone anziane e i soggetti con deficit immunitari che manifestano complicanze nevralgiche post erpetiche con sindrome dolorosa che persiste per mesi ed anni. Il virus cresce esclusivamente in colture di fibroblasti umani e non si trasmette agli animali o embrioni. L'isolamento del VZV può essere effettuato da materiale prelevato dalle vescicole. Mediante i metodi IFA e i test ELISA si possono ricercare, per verificare la situazione immunitaria dei soggetti o per documentare un'infezione attiva, gli anticorpi anti VZV. L'osservazione dell'IgM specifiche anti VZV possono attestare un'infezione primaria. È disponibile attualmente un vaccino ricavato dalla particella zoster (OKA) che conferisce una buona protezione. Viene somministrato agli individui immunocompromessi. Altre terapie: l'acyclovir e le immunoglobuline specifiche.

Virus Epstein-Barr

Fa parte della sottofamiglia dei *Gammaherpesvirinae*

È stato osservato per la prima volta in biopsie di un linfoma di Burkitt, è coinvolto in altre manifestazioni cliniche come il linfoma a cellule B in pazienti con immunodeficienza acquisita. Il virus provoca la mononucleosi infettiva malattia tipica dell'età giovanile. Dopo un periodo di incubazione i primi sintomi che si manifestano sono: febbre, cefalea, anoressia, faringiti, linfo e splenomegalia, rash cutanei, una forma leggera di epatite.

Anche l'EBV può rimanere latente e riattivarsi in individui immunodepressi; l'eliminazione con la saliva del virus in pazienti asintomatici con la saliva richiede un'adeguata protezione con maschere, guanti, occhiali per prevenire il rischio dell'esposizione agli odontoiatri in corso di trattamento con pazienti affetti. Nel corso dell'infezione produttiva il virus da origine alla produzione di numerose proteine virali antigene EA-VCA-MA. Si ritiene che l'infezione avviene nei linfociti B del tessuto linfonodale dell'anello del Waldayer e nelle cellule epiteliali del rinofaringe e ghiandole salivari. Da questi siti le cellule infettate dal virus EBV vengono disseminate nel corpo attraverso il sangue; tuttavia l'azione dei linfociti T limita la proliferazione dei linfociti B e quindi della malattia. Questo processo infettivo stimola l'immunità umorale e l'immunità cellulomediata così, prima dei sintomi si possono trovare anticorpi, possiamo avere ricadute dopo 6-12 mesi successivi alla prima infezione.

Le complicanze sono: meningiti, encefaliti, danno epatico cellulare, rottura della milza, l'edema delle tonsille, adenoidi e ugola può provocare cianosi.

CITOMEGALOVIRUS

Fa parte della sottofamiglia dei Betaherpesvirinae.

Il virus cresce solo nelle colture cellulari di fibroblasti umani, cellule come quelle della tiroide e i fibroblasti di coniglio sono passibili di infezione, ma non permettono la produzione dei virioni.

A differenza dell'HSV il CMV non impedisce la sintesi di macromolecole dell'ospite, ma stimola la sintesi di DNA, RNA e proteine.

Il genoma del CMV stimola l'attività di sintesi della cellula ospite mentre una funzione precoce del virus interrompe la sintesi delle macromolecole. Il virus attiva transitoriamente le funzioni cellulari nelle cellule destinate a produrre virioni e in modo continuativo nelle cellule non permissive infettate.

Il CMV blocca successivamente le funzioni dell'ospite come la produzione di Interferone.

Le infezioni da CMV sono clinicamente per 80% inapparenti, dopo l'infezione primaria il virus rimane in uno stato di latenza e si riattiva con o senza manifestazioni apparenti.

Il virus può essere isolato nell'urina, saliva, sangue, seme, latte materno.

L'infezione primaria avviene attraverso la via orale o respiratoria. L'infezione congenita e neonatale può avvenire in utero o durante il parto per contatto con secrezioni genitali contenenti virus

I bambini con infezione congenita o gravemente affetti presentano una minore capacità uditiva, basso peso alla nascita, epatosplenomegalia con ittero, anemia emolitica, ritardo mentale, squilibri motori. In alcuni soggetti trasfusi si sviluppa una patologia simile alla mononucleosi con febbre, epatite, splenomegalia. Ciò



Dinamica delle popolazioni batteriche
Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
tel. +39 010 353.38136 - fax +39 010 353 7651*

avviene in soggetti giovani trasfusi ed è quindi necessario distinguere questo quadro di mononucleosi da quello causato dal virus da Epstein-Barr.

Stati febbrili, sindrome da mononucleosi ed epatiti polmoniti da CMV possono causare morte nei trapiantati renali.

Per la ricerca di anticorpi della classe IgG ed IgM vengono utilizzati test RIA ed ELISA.

Per l'isolamento virale il virus può essere isolato su leucociti o urine utilizzando colture di fibroblasti umani (viruria e viremia). Si possono ricercare su leucociti polimorfonucleati antigeni precoci (EA) o immediatamente precoci (IEA) utilizzando anticorpi monoclonali con metodica IFA (antigenemia).

IL VIRUS DELL'AIDS (HIV)

Nel 1981 negli USA vennero osservati in una popolazione di omosessuali maschi un complesso di sintomi che vennero definiti come sindrome da immunodeficienza acquisita (AIDS) causata da microrganismi opportunisti su una situazione di grave deficit immunitario.

Nel 1983 contemporaneamente sia in Francia che negli USA si identificò e isolò da pazienti affetti da AIDS un virus della famiglia dei Retrovirus considerato l'agente etiologico della sindrome: *HIV (HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS)*.

L'HIV è il prototipo dei Lentivirinae, una delle tre sottofamiglie in cui sono divisi i Retroviridae che infettano l'uomo.

Si distingue dagli altri Retrovirus per la complessa struttura genomica e la capacità di esprimere differenti prodotti genici caratteristiche importanti nell'indurre lo stato di persistenza e di latenza.

Struttura e Replicazione

L'HIV è un Retrovirus umano il cui virione presenta al microscopio elettronico una forma quasi sferica con un \varnothing di 80-130 nm, costituito da un peplone con pleplomeri evidenti che racchiude un capsido isometrico; a sua volta quest'ultimo contiene un nucleo capsido di probabile organizzazione elicoidale. La parte centrale densa (core) di forma cilindrica è avvolta da un rivestimento lipidico acquisito durante la gemmazione delle particelle virali delle cellule infette. Il virione contiene 7-8 proteine strutturali: le glicoproteine del peplone contengono antigeni specifici, mentre le proteine interne contengono antigeni di gruppo.

L'HIV possiede due copie di RNA genomico a singolo filamento 35 S con polarità positiva e quindi uguale a quella dell'RNA messaggero. L'RNA genomico contiene l'enzima trascrittasi inversa (p55-p61), l'endonucleasi (p32) e la proteina gag derivata che lega l'RNA (p9). Il core del HIV contiene 4 proteine del nucleocapside, p24, p17, p9, p7 che derivano dal taglio proteolitico del precursore di 53 Kd codificato dal gene *gag*. La proteina p24 forma la parte interna del nucleocapside mentre la p17 forma il guscio esterno ed è associata con la superficie interna del doppio strato lipidico. La proteina p7 si lega direttamente all'RNA genomico e con la p9 forma il core. La glicoproteina extracellulare (gp120) e la transmembrana (gp41) si trovano nel pericapside sottoforma di complesso non covalente.

ORGANIZZAZIONE DEL GENOMA.

Il genoma dell'HIV-1 oltre a tre geni strutturali (*gag*, *pol*, *env*) codifica per altri 8 geni.

REPLICAZIONE.

La replicazione avviene ad opera dell'enzima trascrittasi inversa presente nel virione. Essa inizia la trascrizione inversa (RNA \rightarrow DNA) di ciascuna molecola di RNA del virus infettante in una molecola di DNA bicatenario che si integra nel genoma della cellula infetta dal quale poi viene trascritto, ad opera dell'RNA polimerasi II della cellula, l'RNA che provvede sia i messaggeri virus specifici sia i genomi per la nuova progenie virale. L'assemblaggio delle particelle virali neoformate avviene nel citoplasma insieme all'acquisizione del peplone mediante gemmazione.

MECCANISMI PATOGENETICI.

Le principali cellule bersaglio dell'HIV sono i linfociti T che esprimono il recettore CD4+, monociti ed i macrofagi.

Il virus viene internalizzato nella cellula mediante endocitosi cellulo-mediata o per fusione del virus con la membrana cellulare. La fusione coinvolge la proteina gp41



Dinamica delle popolazioni batteriche
Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
tel. +39 010 353.38136 - fax +39 010 353 7651*

che si ancora allo strato lipidico del pericapside. La morte delle cellule è dovuta a meccanismi citopatici indotti dal virus con formazione di sincizi ed aumento della permeabilità della membrana cellulare. L'infezione da HIV può indurre nei linfociti persistentemente una riduzione dell'espressione del recettore CD4+ e della produzione di interleuchina 2 con diminuzione alla risposta agli antigeni e l'attivazione di altre cellule T.

MODALITA' DI TRASMISSIONE DELL'INFEZIONE

Il virus dell'HIV determina negli individui infetti un'infezione latente cronica con scarsa sintomatologia clinica: Questa è la prima tappa di un processo che può durare anche anni e che può evolvere in un quadro patologico con conseguente riduzione del numero dei linfociti CD4+ che si conclude con la morte del paziente.

Il virus è presente nel sangue e nel liquido seminale dei soggetti HIV positivi; Si trasmette per contatto sessuale per esposizione al sangue ed ai prodotti derivati da esso o liquidi biologici . Si può ritrovare nella saliva, ma con scarsa potenzialità. Tra i tossicodipendenti si può trasmettere attraverso la via intravenosa.

La trasmissione verticale da madre a figlio può venire per via transplacentare o nel periodo perinatale, durante il parto e l'allattamento.

L'infezione primaria ha un periodo di incubazione di 3-6 settimane può decorrere asintomatica o manifestarsi con i sintomi della mononucleosi infettiva. Si riscontra in essa una elevata viremia con risposta immunitaria che riduce quest'ultima mentre il virus si localizza nei linfonodi.

Nei soggetti infetti si ha un calo di linfociti CD4+ circolanti , il quadro non diventa drammatico fino a che i linfociti T4 superano 5-600/mm³ .

Nell'infezione HIV-1 i linfociti T4 sono il miglior bersaglio del virus , ma il numero dei T4 non supera il 20 - 30% della popolazione totale ed è inspiegabile come possa verificarsi una totale distruzione anche perchè in condizioni normali vengono rimpiazzati. Si suppone pertanto che i T4 non infetti siano sequestrati ed indotti a una morte cellulare programmata. Proteine liberate da cellule infette funzionano da amplificatori del danno cellulare inducendo in cellule non infette la produzione di citochine in modo abnorme provocando disgregazione nei sistemi omeostatici che controllano la proliferazione cellulare. Sembrerebbe che le proteine virus specifiche, eliminate dalle cellule infette, interagendo con elementi cellulari non infetti inducano il manifestarsi di patologie che coinvolgono tutte le cellule.

SINTOMATOLOGIA

I primi sintomi si verificano quando la proliferazione virale nei linfonodi raggiunge livelli critici. Si hanno i seguenti stadi:

LAS - comparsa di linfadenopatie persistenti.

ARC - calo ponderale, diarrea, astenia diminuzione dei linfociti T helper circolanti 3- 400\mm³, anemie ed altre emocitopenie periferiche.

AIDS - in concomitanza con l'ulteriore riduzione dei linfociti T-helper ad di sotto dei valori di 3-400\ mm³ inizia la fase di AIDS conclamata.

I linfonodi presentano gravi lesioni, il virus è presente nel sangue (viremia) seguono infezioni causate da agenti opportunisti o da altri virus che evolvono in forme gravi (toxoplasmosi viscerale - polmonite da Pneumocystis carinii, candidosi - polmoniti da entonylviris - Herpes simplex - Sarcoma di Kaposi - lesioni degenerative del sistema nervoso.

Nei neonati infetti nati da madre siero-positiva l'evoluzione della malattia è molto più rapida e si conclude con la morte nei giro di 5-6 anni.

DIAGNOSTICA

L'indagine più indicata come test di screening è la ricerca degli anticorpi che viene effettuata con metodi immunoenzimatici (ELISA). Il test di conferma per L'ELISA è rappresentato dal Western blot dotato di elevatissima specificità ed il RIPA (radio immunoprecitazione) altro test di conferma sensibile e specifico. Il test per la rivelazione del virus sono: l'isolamento virale che viene effettuato su linfociti in coltura; vengono utilizzate poi metodiche di ibridazione degli acidi nucleici e la PCR per amplificare la quantità di acido nucleico virale.



Dinamica delle popolazioni batteriche
Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
 Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
 tel. +39 010 353.38136 - fax +39 010 353 7651*

TERAPIA

FARMACI	MODALITA' D'AZIONE
Azidotimidina (AZT) Zidovudina	Inibisce la trascrittasi inversa
Dideoxycytidina (DDC)	Inibisce la trascrittasi inversa
Dideoxyinosina (DDI)	Inibisce la trascrittasi inversa
Fosfonoformato (Foscarnet)	Inibisce la trascrittasi inversa
Ribovirina	Inibisce la trascrittasi inversa
CD4 solubile	Blocco del recettore virale (gp 120)
α -interferone	Diverse
	Inibitori della proteasi

VIRUS EPATITICI

Premessa: negli ultimi 25 anni le conoscenze sull'epatite virale hanno avuto uno straordinario sviluppo, culminato nel 1988 con l'identificazione del virus C. Purtroppo per quanto riguarda la terapia, non esiste, a tutt'oggi una cura farmacologica specifica per l'epatite virale in fase acuta.

VIRUS DELL'EPATITE A (HAV)

Epidemiologia: le indagini sierologiche hanno permesso di constatare che la diffusione dell'infezione è ubiquitario, con tassi di prevalenza che variano col differire delle condizioni socio economiche, geografiche, climatiche ed in relazione con la realizzazione di adeguate infrastrutture di igiene ambientale. Esistono quindi Paesi a bassa prevalenza di anticorpi specifici (Paesi Scandinavi), a media prevalenza (Paesi Nord Americani) e popolazioni ad elevata prevalenza (Paesi dell'area Mediterranea, Paesi Africani e dell'Asia Orientale). In Italia l'incidenza dell'epatite virale acuta dal 1974 si è stabilizzata su 25.000/30.000 casi /anno, con netta differenza tra Nord, Sud ed Isole in cui fino al 90% della popolazione esaminata dimostra presenza di anticorpi contro il virus A.

L'infezione si trasmette per via oro-fecale, attraverso l'ingestione di acqua contaminata, frutta e verdura lavate male, frutti di mare consumati crudi.

Non esistono portatori cronici del virus A.

Eziologia: virus a RNA monocatenario, 27 nm, simmetria cubica, privo di involucro. Appartenente alla famiglia dei Picornavirus (Enterovirus), tipo antigene 72, è inattivato dalla formalina e dal cloro, dai raggi U.V. e da temperature superiori a 60°C, resiste all'etere, al congelamento e agli acidi.

Clinica: periodo di incubazione compreso tra 20 e 40 gg. 11 virus viene eliminato con le feci, con una concentrazione massima nel periodo che precede l'insorgenza dell'ittero; nell'infanzia la malattia è prevalentemente anitterica. La sintomatologia è simile a quella delle altre epatiti, guarisce nella maggior parte dei casi. Raramente evolve in epatite fulminante; non cronicizza mai.

Diagnosi: Diretta: (dimostrazione del virus)

- su materiale fecale (6-7 gg. prima dell'inizio dei sintomi)
- su sangue in fase acuta.

Più frequentemente diagnosi sierologica: (ricerca nel sangue di Ab anti-HAV).

Precocemente (infezione acuta) Ig M che cominciano a comparire **3/4** settimane dopo l'infezione e possono essere presenti in circolo, anche se a basso titolo, fino a 12 mesi. in convalescenza: IgG anti-HAV che persistono per oltre 6 mesi ed anche per tutta la vita.

Profilassi: Preinfezione: misure igieniche Ig umane (0.02-0.12 n-d/kg), vaccinazione (indicata nei viaggiatori in zone endemiche senza Ab anti-HAV nel sangue). Postesposizione: □-globuline indicate nei familiari di soggetti con epatite A o in casi di epatite A epidemica.



VIRUS DELL'EPATITE B

Epidemiologia: nel mondo ci sono circa 300 milioni di portatori del virus B, con variazioni geografiche nella prevalenza: dallo 0.1% dei Paesi Anglosassoni al 20% e più dei Paesi Africani ed Orientali. In Itali a la prevalenza é del 4-5%.

L'infezione avviene in tre modi:

- 1) trasmissione orizzontale (passaggio da un individuo affetto da malattia o portatore sano ad uno non immunizzato). Le categorie di persone a rischio sono medici e personale paramedico, emotrasfusi, emodializzati, tossicodipendenti.
- 2) Trasmissione verticale (dalla madre al figlio, si verifica al momento della nascita nel periodo immediatamente post-natale.
- 3) Trasmissione per via sessuale.

Eziologia: virus a DNA circolare a doppia elica incompleta (0 42 nm), resistenti al congelamento, all'etere a temperatura di 60 °C, ai raggi U.V.; inattivabile ad alte temperatura 121 °C e dal trattamento con acidi,

Appartiene alla famiglia degli Hepadnavirus provvisto di peplomo con specificità antigenica di gruppo.

Clinica: incubazione da 30 a 180gg; nei casi tipici la malattia dura pochi mesi ed è frequente il decorso sub-clinico anitterico. Possono manifestarsi forme con decorso prolungato e recidivante e forme colestatiche. Cronicizza in modo variabile secondo l'età: neonato 75%, bambino 50%, adulto meno del 5%. Può evolvere in cirrosi epatica ed epatocarcinoma.

Diagnosi: metodi radioimmunologici ed immunoenzimatici in microscopio elettronica (ricerca Ag):

- 1) particelle rotondeggianti (0 42=) virioni completi detti "particelle di Dane".
- 2) particelle tubolari o sferoidali più piccole, prive di strutturazione interna (0 22nm) detti "gusci vuoti": HBsAg (primo marcatore a comparire nel siero si evidenzia un mese prima delle manifestazioni cliniche).
- 3) HBcAg (Core Antigene) è il più importante Ag espresso sul nucleocapside: non è determinabile nel sangue ma solo negli epatociti con biopsia epatica.
- 4) HBeAg: componente solubile del nucleocapside virale

Metodiche biochimiche ricerca negli epatociti nel siero di attività della DNA polimerasi del'HBV (presenza del virus nella sua forma completa)

Markers:

HBsAg: (Antigene Australia) compare nel sangue un mese prima delle manifestazioni cliniche. Il virus si sta replicando negli epatociti e libera nel sangue involucrú in eccesso.

HBcAg: (antigene core) è presente negli epatociti dopo un mese dall'infezione, quando la replicazione del virus ha raggiunto un livello critico e le particelle virali complete sono presenti in circolo. E' presente negli epatociti per tutto il periodo della malattia.

Ab-anti HBs: dimostrabili solo nella convalescenza. Prima di classe IgM (scompaiono rapidamente), poi di classe IgG (persistono per molti anni), il paziente è immune e non contagia.

Ab-Anti HBc: compaiono nel sangue all'inizio della fase clinica dell'epatite prima di classe IgM poi di classe IgG.

N.B Nel periodo compreso tra scomparsa dell'HBsAg e comparsa dell'Ab-AntiHBs, gli Ab-AntiHBc di tipo IgM possono costituire l'unico marker sierologico di una recente infezione da virus B (Finestra di convalescenza o core window).

HBeAg: (antigene e) dimostrabile nel sangue già all'inizio della fase clinica scompare però rapidamente.

Ab-AntiHBe: compaiono dopo gli Anti HBe e persistono per alcuni anni.

N.B. La persistenza di HBsAg e HBeAg nel sangue sta ad indicare la presenza del virus nell'organismo e quindi la possibilità di contagio (probabilmente anche una maggiore tendenza alla cronicizzazione).



Dinamica delle popolazioni batteriche
Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e
Farmaceutiche

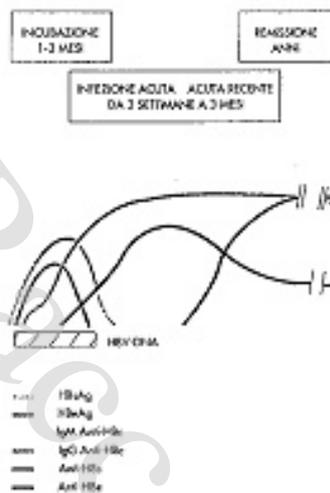
DISC

Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
tel. +39 010 353.38136 - fax +39 010 353 7651

Profilassi: Pre-esposizione: vaccinazione (vaccino prodotto con la tecnica del DNA ricombinante) indicata in tutti i soggetti HBsAg e anti-HBs negativi appartenenti a categorie a rischio. Essa è obbligatoria in Italia dal 1992.

Post-esposizione globuline iperimmuni associate alla vaccinazione

Sierologia tipica dell'epatite acuta B



VIRUS DELL'EPATITE C

Epidemiologia: in passato denominata epatite non A-non B, è diffusa in tutto il mondo e ad essa si può attribuire circa il 30% delle epatiti virali acute. La fonte di infezione è costituita dal sangue e dagli emoderivati. La trasmissione è simile a quella dell' HBV. Categorie a rischio sono: i politrasfusi, gli emodializzati e i tossicodipendenti. E' stato il diffondersi dell'AIDS che ha riportato drammaticamente in primo piano la virulenza dell'epatite C.

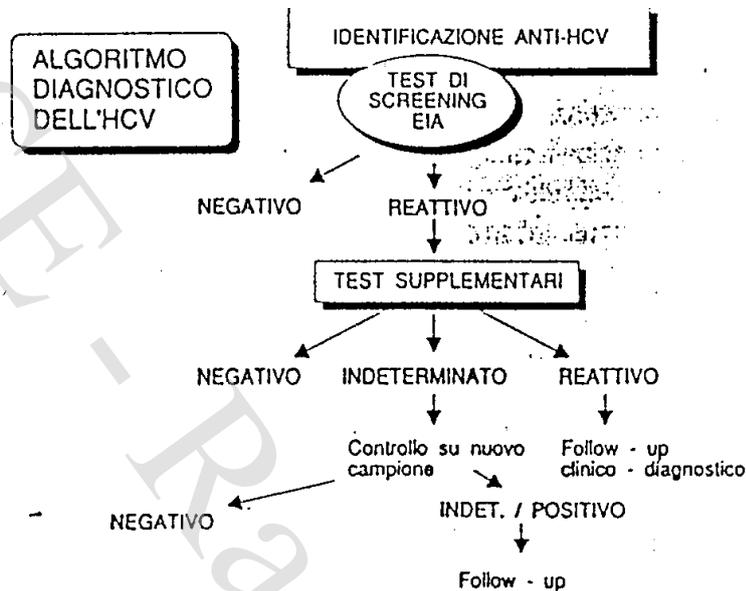
Eziologia: virus a RNA monocatenario (o 60nm), appartenente ai Flavivirus.

Clinica: periodo d'incubazione variabile da 2 settimane a 6 mesi. La forma post trasfusionale è più spesso un'epatite subclinica anitterica. La forma sporadica può dar luogo a forme colestatiche di lunga durata. Alta tendenza alla cronicizzazione e all'evoluzione in cirrosi (20%). Può dar luogo ad epatiti fulminanti ad elevata mortalità.

Diagnosi: sierologia: Ab anti-HCV che compaiono nel sangue dopo 1-3 mesi dall'esordio clinico dell'epatite.

Identificazione dei diversi genotipi grazie ad una procedura di PCR specifica.

Profilassi: somministrazione di globuline standard.



Algoritmo diagnostico dell'HCV.

VIRUS DELL'EPATITE D

Epidemiologia: comune in Italia, nelle zone mediterranee, nel Medio Oriente ed in aree isolate del Sud America. Il virus delta si sta diffondendo sempre di più negli USA e nell'Europa Settentrionale: in Svezia l'HVD, comparsa nei tossicodipendenti nel 1973, ha raggiunto nel 1981 -oltre i 2/3 di questa popolazione. Si calcola che almeno il 5% dei portatori cronici di HBsAg siano infettati dal virus delta. La trasmissione dell'infezione è simile a quella dell'HBV, però la trasmissione verticale materno-fetale sembrerebbe rara.

Eziologia: piccolo virus (o 35 nm) ad RNA, difettivo perché necessita della presenza del virus B (virus helper) per la sua replicazione. (Il rivestimento del virus delta è dato dall'HBsAg).

Clinica: l'epatite delta non avviene in assenza di HBsAg nel sangue. L'infezione acuta può avvenire in due modi: -coinfezione (epatite acuta contemporanea B+D)

- superinfezione (epatite acuta delta in portatore cronico di HBsAg).

Nella coinfezione il virus D non sembra aumentare il rischio di evoluzione cronica dell'epatite B, ma provoca epatiti fulminanti in una percentuale maggiore rispetto a quelle da HBV. Nei casi di superinfezione il virus D aumenta la gravità delle lesioni epatiche.

Sierologia: nel caso di coinfezione dopo il periodo di incubazione compare nel siero l'antigene HBs e delta. La durata dell'antigenemia delta è variabile però generalmente è breve. Utile la ricerca di anticorpi anti HDV IgM e IgG. Nel caso di superinfezione in un portatore cronico di HBsAg, dopo 3-8 settimane dall'infezione compare nel siero l'antigene D.

Profilassi: mancando una profilassi attiva o passiva è fondamentale la prevenzione dell'epatite B con la vaccinazione.



Dinamica delle popolazioni batteriche
*Università degli Studi di Genova, Scuola di Scienze Mediche e
Farmaceutiche*

DISC

*Sezione di Microbiologia "C.A. Romanzi",
Largo Rosanna Benzi, 10 - 16132 - Genova
tel. +39 010 353.38136 - fax +39 010 353 7651*

VIRUS DELLEPATITE E

Epidemiologia: anche detta epatite NANB epidemica. E' diffusa nei paesi in via di sviluppo. La prima epidemia fu osservata in India nel 1956, probabilmente dovuta ad acqua contaminata. La trasmissione dell'infezione avviene per via oro-fecale, colpisce soprattutto soggetti fra i 15 e i 40 anni. Sono stati descritti casi sporadici nelle regioni occidentali ma solo in viaggiatori in zone endemiche.

Eziologia: virus a RNA ad elica singola (o 27-38 n-m) privo di "envelope", appartenente alla famiglia dei Calicivirus.

Clinica: l'epatite E possiede una stagionalità invernale e primaverile (simile alla A); il periodo di incubazione va da 2 a 9 settimane. Non sono mai state osservate forme croniche di HEV mentre sono possibili forme subcliniche. L'epatite presenta un'alta mortalità (10-20%) in donne gravide.

Sierologia: il virus è stato identificato nelle-feci di soggetti con HEV epidemica. Utile è la ricerca di anticorpi HEV e la ricerca di antigeni specifici.