



UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PALERMO
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DOTTORATO DI RICERCA IN
FISIOPATOLOGIA DELLE MALATTIE DEL FEGATO
XXII° CICLO
MED 09

PROGETTO DI RICERCA

**“PREVALENZA ED INCIDENZA DELLE EPATITI CRONICHE
IN DIFFERENTI POPOLAZIONI DELLA
SICILIA OCCIDENTALE”.**

TUTOR
PROF. SILVIO TRIPI

DOTTORANDA
DOTT. AMEDEA ALESSANDRI

COORDINATORE
PROF. GIUSEPPE MONTALTO

ANNO ACCADEMICO 2007-2008; 2008-2009; 2009-2010

INTRODUZIONE

Le epatiti croniche indipendentemente dalla loro etiologia (virale e non virale) rappresentano un notevole problema di salute pubblica in Italia sia per il loro esordio insidioso che per il loro decorso in elevata percentuale perfettamente asintomatico (1-2).

Approssimativamente un terzo della popolazione mondiale presenta un'evidenza di infezione da HBV (virus dell'epatite B) presente o passata e circa 350 milioni di persone sono cronicamente infette.

Per quanto riguarda l'HCV (virus dell'epatite C) si stima che il 3% della popolazione mondiale è infetta, ne deriva che esistono al mondo oltre 170 milioni di persone con presenza cronica del virus (3).

Le malattie epatiche rappresentano la 10^a causa di morte nella popolazione generale degli USA. Per i soggetti di ambo i sessi in età compresa tra 45 e 64 anni costituiscono invece la 7^a causa di morte.

In Italia le malattie del fegato sono la 6^a causa di morte. Nel 2001 sono state registrate 11.171 morti per cirrosi epatica e 5143 per epatocarcinoma (dati ISTAT).

L'epatite cronica associata al virus C o al virus B è la causa principale di cirrosi e di epatocarcinoma (4-5).

L'epatite cronica è una condizione potenzialmente reversibile con il trattamento farmacologico. La cirrosi epatica è una condizione irreversibile, evolutiva nel tempo qualunque possa essere la sua etiopatogenesi, che andrà incontro a scompenso, con problemi notevoli alla qualità ed aspettativa di vita del paziente.

Le malattie epatiche terminali cioè la cirrosi epatica e l'epatocarcinoma collegati a questi due virus rappresentano le principali cause di trapianto epatico.

In relazione a tali dati epidemiologici è **evidente quanto possa essere importante la precocità della diagnosi con l'identificazione e la valutazione dei possibili fattori di rischio.**

E' ampiamente noto come sia stato e continui ad essere notevolmente difficile fornire le misure di frequenza (incidenza e prevalenza) delle epatiti croniche sul nostro territorio nazionale.

L'epatite cronica è una malattia multiforme, molto sfumata nelle sue manifestazioni cliniche.

Vari tentativi a partire dagli anni 80 sono stati effettuati in Italia allo scopo di stimare la prevalenza, l'incidenza e l'etiologia delle epatiti croniche.

I primi studi di prevalenza effettuati negli anni '90 in Italia sull'HCV sono stati condotti su popolazione di emodonatori è già allora si rilevò come nel nostro paese vi fosse una diversa distribuzione

geografica del virus con prevalenze che andavano dallo 0.68% nel Nord a 1.32 % nelle regioni meridionali (6).

Tuttavia , gli studi sui donatori volontari di sangue hanno diversi limiti: sono condotti su soggetti giovani, apparentemente sani, vengono escluse categorie a rischio come i tossicodipendenti o i pazienti sottoposti a terapie con emoderivati e pertanto possono essere considerati solo come studi epidemiologici preliminari ed i cui dati sono approssimativi.

Inoltre le ricerche epidemiologiche condotte fino alla fine degli anni '80 in Italia che si erano poste lo scopo di stimare prevalenza, incidenza, etiologia, storia naturale delle epatopatie HBV correlate ed alcoliche si basano esclusivamente su studi caso-controllo di tipo retrospettivo o su coorti di pazienti ospedalizzati e pertanto espressione solo delle fasi più avanzate della malattia (7-8-9).

Ulteriori indagini epidemiologiche effettuate su popolazione aperta negli anni '90 e successivamente negli anni 2000 sono state condotte in aree geografiche rurali o comunque in piccole cittadine **che non sempre sono rappresentative della realtà delle aree metropolitane nazionali dove sicuramente è molto più evidente il fenomeno della tossicodipendenza.**

In Italia i primi studi disegnati con criteri prospettici sono stati il Dionysos I e II effettuati nel Nord-Est del paese, precisamente

Campogalliano e Cormons, due piccole cittadine in provincia di Modena e Gorizia ove prospetticamente dal 1992 al 2000 sono state studiate diversi aspetti delle malattie croniche di fegato, dalla steatosi alla NASH, all'epatite cronica, alla cirrosi , all'epatocarcinoma (10) .

Va sottolineato, che **i risultati di queste indagini sono validi per l'area geografica del Nord-Est Italia e non sono rapportabili sicuramente alle altre aree epidemiologiche Italiane, specie a quelle insulari ove sono molto più diffusi i virus epatitici (virus C e virus B) e molto meno l' uso dell'alcool.**

FATTORI DI RISCHIO DELLE EPATITI CRONICHE :

VIRUS C (HCV)

L'epatite cronica da virus C è a tutt'oggi considerata un problema di salute pubblica (Fig.1) sia in relazione alla sua vasta diffusione nel mondo, sia alla sua completa assenza di "visibilità" in quanto perfettamente asintomatica (1-2).

Il virus dell'epatite C è responsabile del 70% di tutte le epatiti croniche e del 20-30% di tutti i casi di cirrosi epatica (4).

Non sono da trascurare, inoltre, le numerose evidenze di una correlazione dell'HCV con il carcinoma primitivo del fegato (HCC) (5).

Si stima che il 3% della popolazione mondiale è stata infetta dal virus dell'epatite C (HCV) ne deriva che esistono al mondo oltre 170 milioni di persone con presenza cronica del virus (3).

La sua prevalenza per area geografica è: Africa 5,3%; Mediterraneo orientale 4,6%; Pacifico Occidentale 3,9%; Sud-Est Asiatico 2,2%; America 1,7%; Europa 1% (Tab.1).

La storia naturale dell'epatite C è conosciuta solo in parte ed è a tutt'oggi oggetto di discussione e controversie.

L'infezione acuta è del tutto asintomatica nel 70-75% dei casi, presentando sintomi aspecifici nel 10-20% dei casi e solo nel 5% dei casi un quadro di epatite acuta sintomatica (ittero, aumento delle transaminasi, moderato rialzo termico, dolenzia all' ipocondrio destro, astenia, mialgie) (11-12),(Tab 2).

L'infezione tende alla guarigione spontanea in circa il 15% dei casi, nell'85% dei casi cronicizza (13) e va incontro per l'80% ad infezione stabile con persistenza del virus e transaminasi elevate o fluttuanti in circa il 50%, persistenza del virus e transaminasi normali in circa il 30%, evoluzione in cirrosi epatica nel 20% che per un 75% presenta una progressione molto lenta (circa trenta anni), mentre per un 25% va nelle fasi di scompenso con ittero, ascite, encefalopatia epatica e varici esofagee emorragiche (Fig. 2).

Alcuni fattori quali altre coinfezioni virali tipo HIV (14) e/o consumo giornaliero di alcool favoriscono l'iter evolutivo della cirrosi (15).

L'agente eziologico dell'epatite da virus C è l'HCV, un piccolo virus ad RNA, identificato per la prima volta nel 1989 (6), costituito da una particella sferica provvista di un rivestimento esterno di circa

50 nm di diametro, l'envelope; è molto simile ad altri virus a RNA quali quelli appartenenti alla famiglia dei flaviviridae (16), (Fig. 3).

La struttura fisica dell'HCV rimane a tutt'oggi sostanzialmente da scoprire nonostante i numerosi tentativi di visualizzazione in microscopia o in immunomicroscopia elettronica (17).

La caratterizzazione strutturale del genoma virale è stata permessa grazie all'approccio molecolare che contrariamente a quanto si verifica, di solito, per le altre infezioni da virus, ha preceduto, non seguito le conoscenze di virologia, biologia, immunologia.

Il genoma virale risulta costituito da una molecola di RNA lineare a singola elica di circa 10.000 basi (18) a polarità positiva di circa 9.5 Kb che codifica le proteine strutturali: E1-E2-NS1 componenti la particella virale e la sintesi delle proteine non strutturali: NS2-NS3-NS4-NS5 importanti per la replicazione virale.

Il virus è inattivato dalla formalina, cloroformio, β -propiolattone e solventi organici, calore secco a 60° C, non è molto resistente all'ambiente esterno, infatti il suo HCV-RNA è stato evidenziato mediante PCR (Polymerase Chain Reaction) in materiale essiccato e tenuto a temperatura ambiente, solo per 48 ore. Campioni di siero contenenti elevate concentrazioni di virus, tenuti a temperatura ambiente dopo 5 giorni divengono HCV-RNA negativi (19).

Il periodo di incubazione del virus varia da 5 a 12 settimane.

Nel sangue l'RNA del virus può essere dimostrato mediante PCR 1-2 settimane dopo l'infezione e circa 1 mese prima dell'incremento delle transaminasi. Gli anticorpi diretti contro l'antigene virale compaiono più tardivamente e sono svelabili mediante metodica immunoenzimatica (ELISA). Con i test di seconda generazione dopo 11 settimane e comunque entro 20 settimane dall'infezione, con i test di terza generazione dopo 6-8 settimane dall'infezione.

Il virus presenta un'alta eterogeneità delle sequenze per la codificazione dell'envelope (regione HVRI. In relazione a tale ipervariabilità delle sequenze si viene ad avere la cosiddetta **“popolazione quasispecie”** .

La **“quasispecie”** è una delle caratteristica del virus C per cui le particelle virali che infettano un individuo mutano continuamente e rapidamente sotto la pressione immunitaria dell'organismo ospite, facilitando la persistenza dell'infezione (fenomeno escape).

Durante l'infezione il virus C, quindi, circola come popolazione complessa di virus diversi sia pure altamente correlati.

Sulla base di tale eterogeneità genetica la popolazione virale è stata suddivisa in genotipi e sottotipi: sono noti almeno 6 genotipi HCV ed oltre 30 sottotipi (20), (Tab. 3).

I genotipi sono gruppi di particelle virali che condividono un certo numero di regioni genomiche con notevole variabilità delle zone E1-E2, cioè i diversi genotipi hanno in comune tra di loro circa il 70 % delle sequenze nucleotidiche del genoma e differiscono per il 30%. Le regioni C, NS3, NS4 e NS5 del genoma virale sono conservati in tutti i genotipi, per cui esse sono utilizzate come antigeni per i tests diagnostici.

Il test diagnostico più comune che generalmente viene eseguito dai laboratori di analisi è il test immunoenzimatico di terza generazione (21) con tale test è possibile svelare gli anticorpi anti-HCV 6-8 settimane dopo l'avvenuta infezione. Tali anticorpi non indicano uno stato di immunizzazione ma al contrario, si associano alla persistenza del virus nell'organismo e quindi infettività. C'è da dire che la correlazione tra presenza di anti-HCV ed infettività non è assoluta perché esistono soggetti anti-HCV positivi senza viremia e pazienti HCV negativi con viremia. La viremia è quindi l'infettività del virus, è evidenziata dalla presenza di HCV-RNA nel siero.

La presenza di HCV-RNA è stata dimostrata nella saliva di pazienti con epatite C e nelle lacrime così come nel liquido seminale, nel liquido ascitico e nelle urine sottoposte a concentrazione di pazienti anti-HCV positivi.

I sottotipi sono virus isolati differenti tra loro nella sequela genomica, non in grado però da poterli inquadrare in un ulteriore genotipo, ognuno di loro comprendono numerose varianti (o quasispecie) che hanno in comune circa 85% delle sequenze nucleotidiche.

I diversi genotipi sono importanti poiché sono correlati sia con la gravità ed evolutività del quadro epatitico, sia con la differente risposta all'attività dei farmaci antivirali (Interferoni ect) oggi utilizzati.

Il genotipo 1b mostra una resistenza maggiore alla terapia con IFN rispetto ad altri genotipi quali per esempio il genotipo 3.

Numerosi studi disponibili sembrano indicare una associazione fra quadri clinici più severi quali cirrosi epatica ed HCC e genotipo 1 b.

Alcuni ricercatori hanno evidenziato una stretta correlazione tra genotipi e sottotipi virali e modalità di trasmissione dell'infezione, ad esempio: il sottotipo 3a è più frequente nei giovani tossicodipendenti, mentre il sottotipo 1 b si riscontra più frequentemente nei soggetti anziani (22).

Le varianti di virus C sono la causa di reinfezioni in soggetti già precedentemente affetti da epatite C. E' stato infatti osservato che nel passato alcuni emofiliaci con evidenza di precedente infezione da

virus C (ipertransaminasemia e presenza di anti C22-3 ed anti C33-c ma con assenza di anti C100-3), durante la terapia con fattori concentrati della coagulazione sviluppavano la comparsa di anticorpi anti C100-3 e nuovo ulteriore incremento delle transaminasi.

Tale fenomeno indica l'esistenza di ceppi di HCV sufficientemente diversi da permettere una reinfezione in soggetti già precedentemente infetti.

I genotipi 1-2-3 presentano una distribuzione molto ampia nell'Europa Occidentale, in Australia, negli Stati Uniti e nel Giappone (Fig. 4). Il 4 è molto diffuso in Africa, ma è stato trovato anche in India, il tipo 5 è predominante in Sud Africa ma è stato trovato anche in Olanda, il tipo sei è stato riscontrato ad Hong-Kong.

A tali genotipi si correlano i sottotipi che presentano anch'essi una distribuzione molto ampia. Negli USA è molto comune il sottotipo 1 a, in Europa è l'1b a prevalere per un 47% (Fig. 5).

Le variazioni del genotipo hanno una importanza rilevante per l'elaborazione di vaccini e terapia contro l'HCV, in quanto l'esistenza di differenti ceppi di HCV, costituisce un ulteriore ostacolo all'allestimento di un vaccino specifico.

E' stato osservato che l'anticorpo indotto da un genotipo può non proteggere dalla coinfezione e reinfezione di altri varianti. Tali osservazioni sono stati evidenziati in numerosi studi effettuati su

casistica di pazienti con infezioni da HCV acuta o cronica, e nei quali è stato ipotizzato che il mantenimento dell'infezione cronica potrebbe essere dovuto a tali forme mutanti "escape" in grado cioè di sfuggire alla risposta immunitaria dell'ospite (23-24) .

Nelle epatiti croniche da virus C in relazione alla comparsa continua di tali forme mutanti potrebbe correlarsi la responsività o meno del trattamento con interferone (25-26-27).

L'Italia presenta una prevalenza per l'1b del 51% che nell'Italia meridionale si presenta in circa l'85% dei casi (Fig. 6).

E' stata osservata la possibilità della coinfezione con due o più genotipi e sottotipi.

Il virus C è stato evidenziato in una varietà di manifestazioni extraepatiche (Fig. 7). La connessione fra malattia extraepatica e virus è circostanziata non solo da evidenze epidemiologiche ma anche da dati di tipo patogenetico. Ai primi posti si trovano disordini linfoproliferativi, quali la crioglobulinemia mista, la quale in assoluto è la patologia extraepatica più strettamente connessa con l'infezione. La crioglobulinemia mista (CM) è una malattia da immunocomplessi circolanti (le crioglobuline) la cui produzione è secondaria ad un processo linfoproliferativo B cellulare. Il nome deriva dalla presenza nel siero di immunocomplessi che presentano la peculiarità di

precipitare a temperatura al di sotto di 37 °C e di redissolversi dopo il riscaldamento del siero.

La stretta associazione tra CM ed infezione da HCV è emersa in molti studi sia sierologici che molecolari, in alcuni di questi è stata evidenziata la determinazione di prevalenze estremamente elevate dei marcatori HCV e/o sequenze anti-HCV che variano dal 43% a più del 90%. Tali pazienti in genere rispondono al trattamento con IFN, però nell'80% recidivano alla sospensione della terapia (28-29).

Le crioglobulinemie sono di solito a bassi livelli e nella maggior parte dei casi i sintomi sono assenti o molto limitati, solo una bassa percentuale di soggetti HCV positivi avrebbe un CM di notevole entità, associata a sintomi propri della sindrome crioglobulinemica (5% del totale dei pazienti con infezione da HCV).

Fra i sintomi più comuni troviamo: stanchezza, artralgie e porpora, nei casi più gravi importante compromissione dei reni quali per esempio la glomerulonefrite membranosa-proliferativa (30) e polineuropatie.

Oggetto di studio sono le associazioni dell'HCV con altre patologie autoimmuni, come la tiroidite di Hashimoto (31), la sindrome di Sjogren (32), malattie dermatologiche quali il lichen del cavo orale, la porfiria cutanea tarda (33), il linfoma HCV positivo, il diabete HCV correlato (34), le gammopatie monoclonali.

E' stato ipotizzato che il genotipo 2 a/c gestisca l'evoluzione della malattia in senso extraepatico. Una delle ipotesi più interessante, si basa sul linfotropismo del virus C genotipo 2a/c per le cellule B. Altra associazione notevolmente importante è quella tra virus C ed epatocarcinoma. Il protrarsi dell'infezione negli anni accresce il rischio dell'evoluzione dell'epatopatia in epatocarcinoma.

Studi recenti hanno dimostrato un rischio d'insorgenza di epatocarcinoma in circa il 3% di pazienti con cirrosi epatica.

L'evento neoplasia trattandosi di un virus ad RNA e quindi incapace di integrarsi nel genoma cellulare degli epatociti è probabilmente dovuto all'esistenza di altri cofattori quali alcolismo, carico marziale, coinfezione con altri virus, tipo il virus B associati alla cirrosi (35).

L'infezione da HCV si trasmette per via parenterale o parenterale inapparente, a differenza dall'HBV sembrerebbe presentare un minore rischio di trasmissione sessuale e materno-fetale. (36).

La sorgente d'infezione è rappresentata oltre che dai soggetti sintomatici, con malattia acuta o cronica in atto, da soggetti con infezione in atto asintomatica o paucisintomatica, difficilmente individuabili, e pertanto sfuggenti alle misure profilattiche usuali, e soprattutto dai portatori cronici asintomatici che sono da ritenere

contagiosi anche in assenza di segni clinici e bioumorali di malattia epatica (37).

In passato la trasmissione dell'infezione (Tab. 4) era tipicamente associata alle trasfusioni di sangue , questa trasmissione è stata drasticamente ridimensionata con l'effettuazione dei tests sierologici diagnostici che oggi vengono effettuati a tutti gli emodonatori, molto efficaci per la prevenzione del rischio trasfusionale.

Negli ultimi anni sono emerse come importanti altre vie di trasmissione l'uso promiscuo di oggetti personali traumatizzanti fra soggetti infetti e soggetti sani (piercing, rasoi, spazzolino da denti, forbici, orecchini, siringhe), fra tossicodipendenti: tatuaggi, agopuntura, strumenti usati in più pazienti consecutivi (quali siringhe) senza attuare opportune procedure di sterilizzazione, punture accidentali con aghi infetti. La trasmissione sessuale di HCV è stata lungamente dibattuta e fino a qualche anno fa molti ricercatori apparivano scettici circa la possibilità che il virus potesse trasmettersi attraverso tale via. Oggi si è giunti alla conclusione che l'HCV si trasmette anche per via sessuale.

Tale trasmissione anche se meno frequente di quella che si verifica per altri virus sessualmente trasmessi come l'HBV (38-39) ed HIV, molto probabilmente contribuisce in notevole percentuale al numero totale di casi d'infezione da HCV oggi esistenti (40-41).

Infatti anche se la trasmissione di HCV si verifica poco frequentemente in seguito al singolo atto sessuale è da considerare: 1) la grande ripetitività nel tempo di tale atto, 2) la elevatissima percentuale dei soggetti che esplica l'attività sessuale. Tuttavia quando si parla di trasmissione sessuale è necessario analizzare distintamente (Tab.5) a) il rischio di acquisire l'infezione per le persone che hanno molti partner sessuali alcuni dei quali potrebbero essere infetti (prostitute, omosessuali, pazienti che si rivolgono a strutture mediche specializzate per le malattie sessualmente trasmissibili); b) il rischio di acquisire l'infezione per le persone che hanno una relazione stabile con un partner sessuale HCV positivo (41), che non sa di esserlo, portatore cronico asintomatico di virus C, con la ripetitività nel tempo dell'atto **(da notare che in USA il 20% delle epatiti acute si verifica in soggetti che sono partner sessuali di pazienti anti-HCV positivi; il rapporto sessuale è al secondo posto fra le cause di epatite C (41).**

È stata anche documentata la possibilità di trasmissione dell'HCV dalla madre al neonato. In genere il rischio è basso ad eccezione dei casi nei quali la madre è portatrice anche da infezione da HIV.

In molte situazioni, infine, non è possibile definire con precisione la possibile fonte di infezione che resta sconosciuta nel 30-40% dei casi (Tab. 4).

L'azione del virus nel dare il danno epatico è ancora dibattuta, cioè se il danno è dovuto ad un'azione citotossica diretta del virus o ad una risposta immunomediata dell'organismo offeso.

Alcuni autori hanno evidenziato una spiccata azione lesiva da parte di linfociti citotossici i cui livelli sono rapportabili con l'intensità dell'inflammazione epatica (42-43).

Numerosi studi, inoltre, hanno evidenziato una correlazione tra il grado d'inflammazione ed entità di fibrosi con la comparsa della cirrosi, così come la durata dell'infezione, il genotipo, la quantità virale inoculata e l'età al momento del contagio (44-45).

E' stata notata una spontanea capacità di eliminare il virus, in alcuni pazienti infettati in relazione ad un particolare assetto del sistema HLA di tipo II (46).

L'Italia insieme ad altri paesi dell'Area Mediterranea (Spagna, Grecia, Francia ed Egitto) ed al Giappone è uno dei paesi a più alta prevalenza di soggetti con epatopatia da virus C con una stima di 400 mila nuovi casi d'infezione da HCV per anno; circa 2 milioni di portatori cronici asintomatici (1-2 % della popolazione generale), 40

mila casi di epatite cronica /anno e 10 mila decessi l'anno per cirrosi ed epatocarcinoma (Tab. 6).

Gli studi di sieroprevalenza (10-48-49) anche se con notevole difficoltà, in relazione all'alta incidenza di infezioni asintomatiche ed oligosintomatiche, hanno evidenziato che la prevalenza dell'infezione nella popolazione generale è di circa il 3 %.

Per valutare la prevalenza del virus C nelle varie fasce di età sono state effettuate indagini nella popolazione generale in alcune aree geografiche del paese (48-49-50-51-52-53).

Da tali indagini sono emerse risultati sorprendenti con prevalenza globale oscillante dal 3.9 % di un Comune del Veneto al 10.4 in un Comune della Sicilia, al 16.2 di un Comune della Campania (Tab. 7).

Una prevalenza bassa meno dell'1% nei soggetti di età infantile e giovanile che evidenzia una limitata circolazione del virus in tali fasce di età con successivo incremento nelle classi di età successive fino a raggiungere prevalenza di oltre il 40% in soggetti di età maggiore di 60 anni (Fig. 8).

Gli elevati livelli di prevalenza di HCV osservati prevalentemente nei Comuni del Sud sicuramente non possono essere ritenuti rappresentativi delle intere realtà regionali cui questi Comuni

appartengono, in quanto si tratta di centri la cui limitata dimensione può avere favorito l'entità della diffusione del virus.

Due aspetti sono ritenuti validi da alcuni Autori nella loro indagine, che potrebbero anche riflettere l'intera realtà nazionale: un forte gradiente Nord-Sud che riflette la grande differenza socio economica fra queste aree, ed un effetto coorte per quanto riguarda l'incremento della prevalenza con l'età, piuttosto che una esposizione continua all'agente.

Cioè un'infezione che avrebbe avuto una larga diffusione negli anni 50-60, avvenuta prevalentemente attraverso modalità iatrogene.

VIRUS B (HBV)

L'infezione da virus dell'epatite B è diffusa in tutto il mondo e rappresenta ancora oggi un **problema di salute pubblica mondiale non trascurabile**. **1/3 della popolazione mondiale presenta evidenze sierologiche di attuale o pregressa infezione da HBV con circa 400 milioni di portatori cronici di virus B, e circa 1 milione di decessi l'anno per cirrosi epatica ed epatocarcinoma (HCC) (54-55).**

In Italia sono stimati attualmente circa 1 milione di portatori cronici di virus B (750.000 Italiani -250.000 immigrati), con circa 5000 decessi ogni anno per cirrosi epatica ed HCC .

Il virus B è ubiquitario nel mondo con estrema variabilità non solo fra le diverse aree geografiche ma anche nelle singole popolazioni. (56) (Fig 9). Tali aree differiscono anche per l'epidemiologia e le modalità di trasmissione del virus (57). Tab 8

Nelle zone a **bassa prevalenza**: Australia, Europa centrale, Nord America la presenza di portatori di HBsAg oscilla tra il 0,2 – 0,5%; nelle zone ad **intermedia prevalenza**: Europa occidentale, Giappone, India, ex URSS, area mediterranea tra il 2-6% ; nelle zone ad **elevata prevalenza**: Cina, Sud Asia, Africa sub-tropicale oltre 8 e fino al 20% (Tab 8).

I soggetti immuni cioè che presentano anti HBs sieropositività nella zona a bassa prevalenza sono compresi tra il 4 – 6 %; i gruppi a rischio sono operatori sanitari, emodializzati, tossicodipendenti.

Nella zona ad intermedia prevalenza i soggetti immuni sono il 20-25% , gruppi a rischio frequentemente i bambini in età neonatale.

Nella zona ad elevata prevalenza dal 70 al 95% con i bambini che si infettano molto frequentemente in età neonatale (58) Tab 8

La predominanza di tali vie di trasmissione ha importanti conseguenze perché più bassa è l'età in cui si contrae il virus maggiore è la possibilità di una cronicizzazione della malattia e dell'insorgenza delle complicanze ad essa correlata, quali l'insufficienza epatica, le emorragie digestive da ipertensione portale e l'epatocarcinoma (58).

L'Italia attualmente è da considerare fra i paesi a bassa endemia, la prevalenza dei portatori di HBsAg è stimata intorno al 1.5% con livelli estremamente bassi nell'età giovanile che aumenta con l'età. In Sicilia la prevalenza dei portatori di HBsAg è stata stimata in circa 1.8% con lo 0.2 % -0.3% nei giovani (10)

Attualmente il picco della **prevalenza di 2.1 %** sembra assestarsi tra i 40 e i 55 anni con uno spostamento molto evidente rispetto a 10 anni fa quando era tra i 26 ed i 40 anni (Fig 10), quindi l'infezione si

verifica soprattutto in età adulta, mediante contatto sessuale ed uso di stupefacenti per via e.v. (59-60)

Correlatamente alla riduzione della prevalenza dell'HBV anche l'incidenza dell'epatite acuta da virus B negli ultimi 20 anni è scesa da **i 12 casi degli anni '80 a 1.4 nuovi casi ogni 100.000 abitanti negli ultimi anni** (61) (Fig 11), negli ultimi anni è stato notato un nuovo aumento dell'HBV in relazione all'immigrazione di soggetti infetti provenienti dalle aree dove il virus è ad elevata prevalenza.

Tale declino epidemiologico è dovuto a diversi fattori: la **vaccinazione antiepatite B**, l'Italia negli anni '80 è stata uno dei primi paesi nel mondo ad adottare la vaccinazione anti-epatite B con la vaccinazione obbligatoria dei nuovi nati e degli adolescenti (legge 27 maggio 1991, 65.), da allora sono stati vaccinati oltre 24 coorti di nuovi nati ed adolescenti. Nel 2003 è stata immunizzata l'intera popolazione Italiana dalla nascita ai 24 anni (circa 15 milioni di individui) con il declino dei casi di epatite acuta B in tale fascia d'età, **l'effetto AIDS, le migliorate condizioni socio economiche ed igienico sanitario, il calo delle natalità** (minore affollamento delle aule scolastiche e nuclei familiari), **l'utilizzo di siringhe a perdere.**

STRUTTURA VIRALE DELL'HBV

Il virus B appartiene alla famiglia degli hepadnavirus, è un grosso virione di 42 nm di diametro, sferico (noto anche come particella di dane) costituito da un rivestimento esterno lipoproteico, envelope, formato dalle proteine di superficie HBsAg (zona pre-S1, zona pre S2) (Fig 12)

Lo HBsAg costa di 3 proteine small, middle, large. Sulla proteina large è presente il sito di attacco del virus alla cellula epatica.

All'interno vi è un nucleocapside costituito da un altro antigene virale lo HbcAg; il core contiene l'acido nucleico HBV- DNA da cui dipende la codifica di tutte le proteine del virus e la polimerasi avente attività sia di transcriptasi inversa che di polimerasi.

Nel genoma virale sono stati identificati 4 geni che codificano la sintesi degli antigeni, il gene S codifica per l' HBsAg, pre S1 e pre S2; il gene C codifica per l' HBcAg e HBeAg; il gene p codifica per la DNA- polimerasi, transcriptasi inversa; il gene x codifica per la proteina x con funzione di regolazione dell'espressione dei geni virali (possibile sviluppo di HCC). (62)

Il DNA dello HBV ha la capacità di integrarsi nel genoma degli epatociti (63) per cui nello stesso epatocita possono coesistere

genomi virali integrati nel nucleo e con replicazione attiva nel citoplasma e forme integrate del virus inattive .

Gli epatociti in cui sono presenti solo forme integrate del virus , non esprimono tutti gli anticorpi virali ed è ipotizzabile che essi possono sfuggire all'eliminazione da parte del sistema immune .

E' importante ricordare che la terapia con farmaci capaci di interferire con la replicazione del virus ha come bersaglio essenzialmente il virus che replica mentre è inefficace nei confronti del virus integrato .

In fase di replicazione virale è prodotta una proteina non strutturale denominata HBeAg. Nell'evoluzione del processo in guarigione l'HBeAg antigene di replicazione virale scompare dopo 4 settimane dall'inizio della malattia. Nelle forme che cronicizzano persiste nel sangue anche per anni.

L'HBsAg non è infettante (non contiene DNA) ed è sintetizzato in eccesso dal virus, per questo se ne trova in grande quantità nel sangue ed in circolo sottoforma di strutture sferiche o di filamenti.

In corso di infezione il virus B attraversa varie fasi.La prima fase è la fase di attacco del virione alla cellula epatica da infettare. Tale attacco avviene tramite la presenza di siti proteici (proteine large) che viene riconosciuta dai componenti strutturali dell'epatocita. (Fig. 13)

La seconda fase è la cosiddetta fase citoplasmatica dello HBV. L'HBV penetrato nel citoplasma dell'epatocita si spoglia del suo involucro esterno (l'envelope) permettendo al genoma DNA di migrare all'interno del nucleo dell'epatocita (Fig. 13).

La terza fase è la fase nucleare: il Dna virale dell'HBV nel nucleo dell'epatocita assume una forma circolare a doppia elica completa per cui si forma il cosiddetto cccDNA. (Fig. 13).

Da tale cccDNA derivano tramite la trascrizione inversa l'RNA pregenomico e l'RNA messaggero. L'RNA messaggero migra nel citoplasma e regola la sintesi di proteine virali (proteine del core e DNA polimerasi) (Fig. 13) che dopo encapsidazione con l'RNA pregenomico permette la retrotrascrizione nel DNA ad opera della transcriptasi inversa e della DNA polimerasi.

Tale peculiare strategia rende ragione della simultanea presenza in ciascuno individuo infetto di molteplici varianti virali e della possibile presenza nel nucleo degli epatociti infetti di varie copie di cccDNA che fungono da riserva permanente per future replicazioni (Fig.13).

L'altra parte del DNA che può essere direttamente integrato nel genoma ospite può assumere funzione oncogenetica.

L'infezione da HBV è pertanto sostenuta da popolazione virale eterogenea con una sequenza più frequentemente rappresentata ed un ampio spettro di varianti definite quasispecie.

Tali variazioni genetiche impediscono l'espressione completa della sequenza pre C e la secrezione dello HBeAg, i portatori con **variante e-minus** sono positivi per l'HBV-DNA e l'anti HBe, negativi per HBeAg. Predominano nei paesi mediterranei ed in Giappone (85%): presentano moderati livelli di replicazione virale, lesioni attive a livello epatico, HBV-DNA sierico fluttuante, anti HBe sieropositività. Il virus B ha in genere un periodo di emivita pari a circa 2-3 giorni. Il fegato non è il solo organo bersaglio. E' stato ampiamente dimostrato che l'HBV è capace di infettare oltre il fegato il sistema linfatico, il pancreas, i reni, i linfociti.

La localizzazione extraepatica dello HBV è importante, in quanto in tali organi extraepatici il virus può persistere e non essere aggredito dalla terapia antivirale.

Fino ad oggi in relazione alle sequenze nucleotidiche virali sono stati individuati 8 genotipi HBV dalla A alla H (64) con divergenze nucleotidica all'8% che hanno una diversa distribuzione geografica.(Fig 14) la prevalenza dei diversi genotipi varia a seconda della localizzazione geografica: A genotipo ubiquitario, B e C frequente in Asia, D genotipo Europa del Sud ed Est, E genotipo

Africa, F genotipo America Latina e Polinesia, G genotipo USA e Francia, H genotipo America Centrale e Sud.

I genotipi A e D sono più comuni in Europa, nelle regioni del mediterraneo e negli Stati Uniti, mentre i genotipi B e C sono prevalenti in Asia.

La rilevanza clinica dei genotipi non è stata ancora esattamente definita. I diversi genotipi potrebbero influenzare l'evoluzione della malattia che sembrerebbe essere migliore con i genotipi A e B rispetto ai genotipi C e D. Il genotipo C risponde meno al trattamento (65) ed è stato evidenziato in circa il 60% di tutti i casi di HCC.

Il virus B è uno dei virus più infettivi esistenti in natura considerate che in 1 ml³ di sangue di portatore di HIV sono presenti 100 particelle virali a fronte di 100.000.000 di particelle virali che si trovano nella stessa quantità di sangue di un portatore di HBV ed è fortemente resistente alle condizioni ambientali avverse, resiste ai raggi UV ed al congelamento. Molto resistente a tutti gli agenti : sicura sterilizzazione in autoclave o ebollizione per 10' in stufa a 180° C.

Oltre al sangue quasi tutti i liquidi biologici possono trasmettere la malattia e diversamente dall'infezione da HIV essa si può trasmettere facilmente ai conviventi in condizione di scarsa igiene,

promiscuità, o sovraffollamento quindi l' HBV è un virus altamente trasmissibile per via cutanea , mucose , sessuale.

Nelle aree ad alta endemicità la via di trasmissione maggiore è la via perinatale, nelle aree a media endemicità frequente è la trasmissione ai bambini ed in età perinatale, nelle aree a bassa endemicità via cutanea mucosa.

Il virus è stato isolato in tutti i liquidi biologici. Materiale di trasmissione può essere anche siringhe infette,apparecchiature di laboratorio di analisi, apparecchiature per dialisi, apparecchiature usate in reparti di terapia intensiva o rianimazione, attrezzature dentistiche , interventi chirurgici, tatuaggi e piercing.

I soggetti che presentano maggiore rischio di contagio sono le categorie a rischio : operatori sanitari, emodializzati, tossicodipendenti.

L'azione del virus B è immunomediata. (66) Al momento in cui un soggetto acquisisce l'infezione si può sviluppare una epatite acuta legata alla risposta immune, sia umorale che cellulare dell'organismo ospite. La risposta umorale comporta la produzione di anticorpi diretti in maniera specifica verso i componenti virali quali l'anti HBc, anti HBe, anti HBs. La risposta cellulare invece consiste in una risposta di linfociti T di classe HLA 1 e 2.

Attualmente differentemente da quanto sostenuto da vari autori in passato, vi è accordo sul fatto che l'epatite acuta va in risoluzione non perché si viene ad avere una eradicazione completa del virus , **ma perché vi è un controllo continuo e completo da parte del sistema immunitario dell'ospite sul virus.**

Quindi la guarigione clinica non coincide con la clearance del virus, ma corrisponde **al controllo immunomediato dell'organismo ospite.**

Tale aspetto spiega perché nel momento in cui vi è un **deficit indotto o spontaneo della risposta immune cioè uno stato di immunocompromissione o immunodeficienza, si viene ad avere una ripresa della replicazione virale con possibile insorgenza di un nuovo episodio di epatite acuta.**

Negli adulti l'infezione da HBV è autolimitantesi , infatti in genere per il 90% va spontaneamente in guarigione e solo il 10% va in cronicizzazione. Nei soggetti infettati in età neonatale solo il 10% si immunizza e guarisce, il 90% cronicizza (67).

Lo stato di portatore cronico acquisito alla nascita è stato infatti associato ad una maggiore incidenza di cirrosi, ed HCC nell'età adulta.

Il danno epatico è immuno-mediato, infatti è la reazione del sistema immunitario dell'ospite che aggredisce le cellule infette

causandone la necrosi, ne deriva che l'infezione non sempre è seguita dalla malattia, può instaurarsi infatti una condizione di immunotolleranza caratterizzata da **elevata replicazione virale in assenza di danno epatico**. Una tale condizione è frequente nei bambini infettati nel periodo perinatale da madre HBeAg positiva (si ritiene che l'esposizione durante la gravidanza all'HBeAg prodotto dall'HBV della madre porta nel feto delezione timica dei linfociti citotossici deputati al riconoscimento degli antigeni non autologhi conseguentemente si instaura uno stato di tolleranza nei confronti degli antigeni espressione di replicazione virale HBcAg ed HBeAg che in altre condizioni costituiscono il principale bersaglio della risposta immunomediata).

Nel caso in cui invece gli antigeni espressione della replicazione virale HBsAg HbcAg ed HbeAg vengono riconosciuti non self dal sistema immune del soggetto infettato si sviluppa una risposta specifica con aggressione dell'epatocita e comparsa di danno epatico.

In tale condizione se durante la fase acuta della malattia avviene l'eliminazione completa del virus dal fegato e dal circolo del paziente, si viene ad avere la risoluzione dell'infezione e l'epatocita va in guarigione.

Se invece la risposta immune dell'organismo non riesce ad eradicare la replicazione virale, il sistema immune continua ad

esercitare un'azione parziale ed insufficiente di lisi degli epatociti infetti senza mai giungere all'eradicazione completa virale e all'eliminazione dell'infezione. Questa condizione caratterizzata da episodi epatitici ripetuti è tipica dell'epatite cronica B correlata.

ALCOOL

L'alcol è uno dei principali fattori di rischio per la salute dell'uomo e risulta essere la principale causa di cirrosi epatica e la terza causa di mortalità prematura in Europa (68).

Per definizione l'alcolista è colui che consuma una quantità di alcool tale da potergli produrre lesioni organiche. Per molti individui tale dose è al di sopra di 80 grammi /die, che convertite in volume di bevande alcoliche equivale a più di 2 litri di birra o 1 l di vino o 200 ml di whisky.

Lo spettro della patologia epatica, rispetto alla gravità delle lesioni riscontrate negli alcolisti varia da una modesta steatosi ad una cirrosi potenzialmente mortale, l'epatopatia alcolica rappresenta una manifestazione intermedia di questo processo patologico che nella sua forma acuta può anche essere mortale (69)

Per epatopatia alcolica si intende qualunque patologia epatica causata da un consumo eccessivo di alcol, tali patologie sono molto pericolose e a volte mortali (70)

L'epatite alcolica colpisce prevalentemente le donne, anche se in realtà il rapporto fra i due sessi per quanto riguarda il consumo di alcool è di 11:4 a favore degli uomini. Si stima che oltre 15 milioni di persone dipendono dall'alcool. Si presuppone che le donne hanno meno difese per via del minore apporto di alcoldeidrogenasi, che

riduce il possibile danno. Numerosi studi hanno dimostrato che nella sola Inghilterra in dieci anni (dal 1996 al 2005) i casi clinici di epatopatia alcolica si sono triplicati. (71)

Negli USA è stato calcolato che l'epatopatia alcolica coinvolge più di 2.000.000 di persone e la mortalità per le varie patologie epatiche da alcool supera quella delle forme più comuni di tumori.(70)

Per quanto riguarda l'Italia, l'epatopatia alcolica è presente con maggiore frequenza nelle regioni settentrionali, e condiziona il 20% dei bevitori. (72)

La malattia è strettamente correlata all'abuso di alcool, infatti fra i fattori di rischio si distinguono: la quantità di alcool assunto e la durata dell'abuso dell'alcool.

La durata è la quantità sono strettamente correlate; se una persona è predisposta a tali malattie basta anche una quantità davvero misera di alcool assunta per anni per provocare danni anche gravi all'organismo. Ad esempio nella donna possono essere sufficienti soltanto 20 grammi, mentre l'uomo resiste bene fino ai 60 grammi. (73)

Metabolismo dell'alcool :

Normalmente l'alcool viene assorbito nello stomaco e nell'intestino tenue. Benché vi siano diverse ipotesi, il procedimento

con cui l'alcool provoca un danno a tutte le cellule dell'organismo ancora non è chiaro, vi sono alcune teorie in proposito che evidenziano che etanolo induce uno stato di "stress ossidativo" nell'organismo. (74)

L'eccesso di idrogenioni (sottoforma di NADH) prodotti dal sovraccarico del metabolismo epatico attuato dall'alcol deidrogenasi e dall'aldeide deidrogenasi induce un incremento della sintesi di piruvato e acidi grassi. Questi ultimi, previamente trasformati in trigliceridi, si accumulano nel fegato provocando steatosi epatica che per alcuni casi può evolvere e complicarsi in cirrosi epatica.(Fig 15 schema Pagiario)

I bevitori sembrano avere una stretta correlazione genetica alla predisposizione alle malattie alcoliche, vi è un'alterazione, un "polimorfismo genetico" degli enzimi addetti alla trasformazione e assorbimento dell'alcool nell'organismo. Normalmente i sintomi compaiono dopo la quarta decade di età, peggiorando negli anni.

Fra la varie forme la steatosi la più lieve solitamente asintomatica può anche presentare : Contrattura di Dupuytren, una deformazione della mano dove le dita sono soggette a flessioni progressive e permanenti. Neuropatia periferica, una patologia che si sviluppa a carico del sistema nervoso periferico. Psicosi di Korsakoff malattia degenerativa del sistema nervoso, il paziente presenta un'

amnesia anterograda cioè perdono la capacità di apprendere nuove informazioni con **anosognosia**, non si rendono conto del loro problema. Nella maggior parte dei casi la memoria implicita e semantica è conservata. Comunque, le condizioni generali sono: dimagrimento, astenia, insufficienza epatica.

Negli uomini risultano anche segni evidenti di anomalie ai genitali, fra cui: Ipogonadismo ,Ginecomastia , Atrofia testicolare . Inoltre le varie malattie alcoliche sono correlate anche ad un eccessivo accumulo di ferro nel corpo.(75)

Il trattamento più immediato e importante è considerato da anni una combinazione fra l'astinenza da assunzione di alcool e una dieta equilibrata da seguire. (76)

Per alcune forme di cirrosi ed epatite la mortalità è elevatissima con una prognosi più infausta del tumore alla prostata ed alla mammella. (77)

Gli effetti dell'intossicazione acuta o cronica da bevande alcoliche sul fegato sono rappresentati dall'**epatite acuta alcolica** caratterizzata dalla necrosi epatocitaria. Clinicamente non sempre è facile da diagnosticare specie nelle forme anitteriche, che si manifesta grossolanamente con dimagrimento, astenia, nausea, vomito dolori addominali e talune volte febbre, ittero e ascite. Spesso emorragie digestive ed encefalopatia epatica completano il quadro.

Obbiettivamente è possibile palpare un fegato ingrandito duro, dolente anche se non sono infrequenti forme asintomatiche o paucisintomatiche in cui la diagnosi viene fatta con biopsia epatica.

Le lesioni croniche invece trovano nella steatosi epatica cioè nell'accumulo di grassi (specie trigliceridi) nella cellula epatica, la maggior rappresentazione.

La Cirrosi alcolica

La cirrosi alcolica colpisce dal 10% al 15% delle persone che consumano grandi quantità di alcol al di sopra di un prolungato periodo di tempo. Esiste una considerevole variazione nel grado di suscettibilità delle persone nell'assunzione di quantità alcoliche.

Il progetto Dionysos ha dimostrato recentemente che comunque c'è una componente genetica di predisposizione al danno epatico indotto dall'assunzione di grandi quantità di alcol e questo spiegherebbe perché soltanto il 10-15% dei forti bevitori sviluppa la cirrosi alcolica. Se non si smette di bere, la cirrosi alcolica può progredire fino alle complicanze più gravi, tra cui il tumore maligno del fegato, o epatocarcinoma.

STEATOSI EPATICA E STEATOEPATITE (SINDROME METABOLICA)

Va distinta la steatosi semplice dalla steatoepatite quadri clinici correlati alla sindrome metabolica (SM) (78) . Nella steatosi epatica è presente grasso negli epatociti senza reazione infiammatoria, nella steatoepatite l'accumulo di grasso si accompagna in genere all'infiammazione e/o necrosi epatocitaria.

Il grasso presente nell'epatosteatosi è determinato dall'accumulo dei lipidi negli epatociti, per la maggior parte trigliceridi.

L'epatosteatosi non alcolica o **sindrome metabolica**, **denominata anche sindrome da insulino-resistenza** è determinata da vari fattori: **obesità viscerale (addominale), iperglicemia o diabete di tipo II, aumento dei livelli di trigliceridi, riduzione del colesterolo-HDL e ipertensione arteriosa.**

L'enorme interesse scientifico che negli ultimi tempi si è concentrato su tale patologia è giustificato da due ordini di fattori:

- 1) la sua **alta prevalenza** dovuta all'incremento dei fattori di rischio correlati a modificazioni dello stile di vita di molti paesi occidentali.
- 2) la steatosi epatica non è da considerarsi un'entità del tutto benigna o, addirittura "parafisiologica" infatti lo spettro di lesioni istopatologiche osservabili nei pazienti con steatosi non alcolica può

comprendere segni di danno epatocellulare e/o fibrosi, in un quadro istologico denominato **“steatoepatite non-alcolica” (NASH)** (79).

Studi effettuati in popolazione generale adulta nei paesi industrializzati (80) hanno dimostrato infatti che il 15-20% di tutti i soggetti presentano steatosi, e che il 15-20% di questi (quindi il 3-4% della popolazione generale) è affetto da **“steatoepatite non-alcolica” (NASH)**. Da notare che i pazienti con NASH rappresentano un importante sottogruppo poiché la presenza di steatoepatite è associata ad un rischio più elevato di progressione della malattia verso la cirrosi con il possibile sviluppo di epatocarcinoma. (81-82)

La steatosi epatica è quasi sempre del tutto asintomatica, spesso il paziente presenta modesto incremento degli enzimi di citonecrosi epatica e della gammaGT in assenza di altre cause di malattia di fegato. All'ecografia il parenchima epatico presenta aspetto iperecogeno “brillante”.

Anche la steatoepatite in genere si presenta perfettamente asintomatica, solo qualche paziente accusa astenia e senso di peso all'ipocondrio destro.

Rispetto all'epatosteatosi, in genere, nella steatoepatite l'epatomegalia è molto evidente così come l'aumento delle transaminasi con incremento della fosfatasi alcalina e della gammaGT, della glicemia, dei trigliceridi , del colesterolo con

riduzione dell'HDL. In circa il 15% dei pazienti con steatoepatite è riscontrabile splenomegalia. Il quadro ecografico in genere è sovrapponibile a quello della steatosi epatica.

In caso di NASH nel 50% dei pazienti è evidenziabile un incremento della ferritina senza che però ciò comporti un'accumulo significativo di ferro nel fegato (83).

L'epatosteatosi per circa il 40-45% persistendo le cause che l'hanno provocata (ulteriore aumento del peso corporeo, incremento dei grassi ematici, diabete in costante squilibrio ect) può evolvere in steatoepatite ed eventualmente in un succedersi di anni in cirrosi epatica ed epatocarcinoma (84-85). Nella maggior parte dei casi però in genere la forma è stabile per anni con prognosi buona (Fig 16) 7 pag 117 da fare)

OBIETTIVI DELLA RICERCA :

Gli obiettivi dell'indagine effettuata nella popolazione della nostra isola, la Sicilia, confrontando i dati riscontrati in un Comune collinare rurale Roccapalumba ed in un Comune marinaro l'Isola di Ustica, sono:

Obiettivo primario:

valutare la prevalenza e l'incidenza delle epatiti croniche in relazione all'etiologia in campioni di popolazione generale appartenenti ad aree epidemiologiche diverse quali: Roccapalumba, piccola città collinare rurale con approssimativamente 2000 abitanti localizzata a circa 60 Km dalla città di Palermo; Ustica, piccola Isola posta a circa 35 miglia dalla città di Palermo con circa 1300 abitanti.

Obiettivi secondari:

in relazione alle diverse aree epidemiologiche cercare di identificare i fattori di rischio delle epatiti croniche con particolare riferimento al ruolo delle infezioni virali, dell'alcool, l'uso di farmaci potenzialmente epatolesivi, gli aspetti genetici nutrizionali ed ambientali. Costruire un database (nel rispetto della tutela della privacy) sull'attuale incidenza e prevalenza delle epatiti croniche in

relazione alla loro etiologia nella nostra area epidemiologica- Sicilia Occidentale.

Valutare la prevalenza delle alterazioni persistenti di alcuni **“indici di funzionalità epatica”** che sono frequentemente utilizzati in studi epidemiologici e nella pratica medica quotidiana. Il pannello di test da noi usato comprende **AST, ALT, γ GT e piastrine.**

CARATTERISTICHE DELLA RICERCA:

La ricerca è stata condotta presso il Servizio di Prevenzione e Cura delle Malattie Epatobiliari, Policlinico “ P. Giaccone” Università degli Studi di Palermo, Responsabile Prof. Silvio Tripi nell’ambito del Dottorato di Ricerca: Fisiopatologia delle Malattie di Fegato, Coordinatore Prof. Giuseppe Montalto.

La durata della ricerca è stata di trentasei mesi, dal gennaio 2008 al febbraio 2011.

Lo studio clinico epidemiologico di tipo retrospettivo e prospettico è stato condotto nella popolazione generale di Roccapalumba piccolo Comune collinare di tipo rurale con circa 2000 abitanti localizzato a 60 Km dalla città di Palermo; Ustica,

piccola Isola posta a circa 35 miglia dalla città di Palermo con circa 1300 abitanti.

Lo scopo dello studio è di avere dati epidemiologici attuali sulle epatiti croniche in relazione alla loro etiologia in differenti aree epidemiologiche da noi considerati rappresentative della nostra zona.

L'indagine effettuata nella popolazione generale di Roccapalumba ha utilizzato il database riguardante i dati anamnestici, epidemiologici ed i prelievi ematici venosi effettuati ad un campione rappresentativo della popolazione residente , **1013** soggetti residenti selezionati con campionatura random dall'ultimo censimento della popolazione generale effettuata dalle Autorità del luogo che hanno aderito alla nostra indagine.

I risultati rilevati sono stati confrontati per la valutazione della significatività statistica con i dati ottenuti da un campione omogeneo di **404** soggetti appartenenti a popolazione aperta dell'Isola di Ustica, comunità con scarse comunicazioni con la terraferma e con alimentazione presumibilmente a base di pesce.

MATERIALE E METODI

Nel periodo compreso 10.01.2008-10.07.2008 sono stati rilevati e tabulati i dati retrospettivi dell'indagine effettuata nel Comune di Roccapalumba. Successivamente dopo che il presente studio è stato approvato dal Comitato Bioetico AOUP "P. Giaccone" di Palermo il 13 gennaio 2010, si è passato alla fase prospettica da espletare nell'Isola di Ustica.

L'indagine nel Comune dell'Isola di Ustica è stata effettuata nella popolazione residente con le stesse modalità espletate precedentemente nella cittadina del Comune di Roccapalumba con la disponibilità delle Istituzioni Sanitarie Comunali ed i Sanitari del luogo, con l'obiettivo di avere dati epidemiologici riguardanti la prevalenza e l'incidenza delle epatiti croniche con i fattori di rischio aggiornati e rappresentativi della popolazione dell'Isola di Ustica.

Nel periodo compreso tra il 01/03/2010 ed il 31/07/2010 sono stati esaminati, in giorni prefissati 404 abitanti, residenti ad Ustica, selezionati con campionatura random dall'ultimo censimento della popolazione generale effettuata dalle Autorità del luogo che hanno aderito alla nostra indagine.

CRITERI D'INCLUSIONE

Ai fini dell'arruolamento sono stati convocati i cittadini (maschi e femmine) residenti nel Comune di Ustica con età compresa fra i 18 ed i 70 anni.

CRITERI DI ESCLUSIONE

Soggetti di età inferiore ai 18 anni e superiori ai 70 anni.

CONSENSO INFORMATO

Ad ogni soggetto partecipante all'indagine dopo che è stato informato sulle modalità e finalità dello Studio, è stato chiesto di leggere e firmare un modulo di consenso informato conforme sia alle linee guida della dichiarazione di Helsinki del 1975 relativo alla partecipazione ed all'utilizzo del sangue prelevato per analisi biochimiche, virali, genetiche che ai requisiti di legge sulla protezione dei dati (Data Protection Act 1998) nonché la tutela della privacy ai sensi della legge Health Insurance and Accountability Act (allegato 1)

Per ogni soggetto prima di praticare il prelievo ematico venoso i Sanitari hanno raccolto i dati anamnestici al fine di potere costruire il database necessario per lo Studio dell'incidenza delle epatiti croniche ed i loro fattori di rischio nell'Isola di Ustica .

Di ogni soggetto sono stati registrati i dati relativi alle malattie pregresse ed attuali sulla scorta di una scheda raccolta dati simile a quella già precedentemente elaborata per gli abitanti di Roccapalumba (allegato 2).

In tali schede sono state registrate le informazioni sulla familiarità (se soggetti epatopatici nella famiglia naturale o acquisita del paziente), sull'uso e quantità di alcool, sui consumi dei farmaci, sui comportamenti di vita, sullo stato nutrizionale utilizzando metodi antropometrici basati sul rilievo del Body Mass Index (BMI) e sulle eventuali esposizioni a fattori di rischio lavorativi ed ospedalieri.

Dopo la raccolta dei dati il paziente è stato sottoposto a visita generale con registrazione dell'esame clinico determinato e rilievo dei valori del peso corporeo, BMI, altezza, circonferenza addominale e pressione arteriosa (allegato3).

Quindi, è stato fissato dall'Operatore Sanitario il giorno di convocazione del paziente per essere sottoposto a prelievo ematico venoso.

Tale convocazione è stata effettuata in giorni settimanali stabiliti e concordati con il corriere inviato per ritirare i campioni da fare afferire al Centro Coordinatore "Servizio di Prevenzione e Cura delle Malattie Epatobiliari".

Ivi è stata effettuata la determinazione di vari indici bioumorali di primo livello: emocromo, ALT,AST, fosfatasi alcalina, bilirubinemia, gamma-GT, sideremia, ferritinemia, saturazione della transferrina, glicemia, azotemia, colesterolemia, trigliceridemia, uricemia, albuminemia e degli indici virologici: antiHBc, HBsAg, anti HBe, anti HBs, antiHCV utilizzando kit del commercio del tipo Microparticle Enzyme Immunoassays (MEIA) (Abbott Laboratories, Chicago, IL, USA), seguendo le indicazioni del produttore.

Nei soggetti HBsAg positivi è stata effettuata la determinazione degli anticorpi anti-delta utilizzando un kit del commercio di tipo ELISA (Nuclear Laser, Settala, Italy) e la determinazione del genotipo HBV e dell'HBV-DNA (COBAS AmpliPrep Taqman HBV test Roche molecular systems). Nei soggetti anti HCV positivi la determinazione del genotipo HCV (Inno Lipa HCV, innogenetics, Gent, Belgium) e dell'HCV-RNA quantizzato con COBAS AmpliPrep Taqman HCV test Roche molecular systems.

Nei soggetti anti HCV ed HBsAg positivi con transaminasi normali è stato monitorizzato il dosaggio del valore dell'ALT ogni 2 mesi. Ai fini della ulteriore stadiazione dell'epatopatia è stata effettuata l'ecografia addome superiore da un unico ecografista l'elastografia transiente (fibroscan) e per i soggetti che hanno voluto aderire , la biopsia epatica. (Tab 9)

In relazione alla stadiazione dell'epatopatia, i soggetti con epatite cronica sono stati inviati presso gli ambulatori del Servizio. Ivi, i pazienti che presentavano una etiologia da virus B e da virus C sono entrati in protocolli terapeutici secondo le linee guida predeterminate e standard.

Individuato il numero dei soggetti positivi per infezioni da virus dell'epatite B e C, abbiamo stimato la prevalenza delle alterazioni nel nostro pannello degli indici: **AST, ALT, γ GT e piastrine**, ritenendo che tali test sono i più utilizzati in studi epidemiologici e nella pratica clinica quotidiana .

Nei soggetti anti-HCV negativi e HBsAg negativi, **portatori di alterazioni persistenti degli indici di funzionalità epatica** abbiamo studiato la correlazione tra queste ed alcuni indici antropometrici (BMI), caratteri anagrafici (età, sesso), abitudini di vita (potus, farmaci) ed inoltre con alcuni indicatori biochimici di patologia metabolica (malattie da accumulo di ferro e rame, diabete, dislipidemie ecc.) e con alcuni indici biumorali di malattie autoimmuni (cirrosi biliare primitiva ,epatite autoimmune , celiachia).

Tutti i soggetti esaminati e screenati sono stati suddivisi per sesso e per fasce di età (18-30 , 30-50 , 50-70 anni).

ANALISI STATISTICA

Le differenze in proporzioni e medie furono valutate usando il test del chiadrato ed il test esatto di Fisher, rispettivamente quando appropriati.

L'odds ratio reale (O.R.) cioè la valutazione del rischio relativo collegando la siero positività da HCV e HBV dei soggetti a potenziali fattori di rischio quali: l'età, il sesso, le trasfusioni, l'uso di siringhe di vetro , gli interventi chirurgici, l'ospedalizzazione, l'alcool, il BMI, il colesterolo, i trigliceridi , la glicemia, fu calcolato da una analisi di regressione logistica e multipla (Klimbaum 1982).

RISULTATI:

Si riportano i dati relativi al campione rappresentativo della popolazione residente a Roccapalumba (**gruppo I**) confrontati al campione rappresentativo della popolazione residente nell'Isola di Ustica (**gruppo II**).

Gruppo I : (tab 10) **di 1013** (67.53%) **soggetti** di 1500 abitanti residenti a Roccapalumba con età media 49,7 (range 18-69), maschi 420 (41.46%) femmine 593 (58.54%), che hanno dato la loro disponibilità a partecipare all'indagine, **145** soggetti sono risultati anti-HCV positivi con una prevalenza generale di **14.31%**, (**4.74%** nei soggetti di sesso maschile , **9.58%** nei soggetti di sesso femminile).

Tale prevalenza di anti-HCV sieropositività è risultata aumentata da 2.94% nei soggetti di età compresa tra 18 e 30 anni, a 25.57% nei soggetti di età compresa fra 50 e 70 anni. (Tab. 11)

La prevalenza di anti-HCV sieropositività nei 145 soggetti suddivisi in relazione all'età ed al sesso non ha mostrato differenze significative tra uomini e donne nelle diverse fasce di età escluso per quelli al di sopra dei 50 anni di età .(Tab. 12)

La prevalenza dello HBsAg sieropositività è stata rilevata in **19** soggetti su 1013 (**1.88%**), **0.79%** nei soggetti di sesso maschile , **1.09%** nei soggetti di sesso femminile). (Tab. 13)

Tale prevalenza risultata dello 0% nei soggetti di età compresa tra 18 e 30 anni, si incrementa con il crescere dell'età fino a 2.71% nei soggetti di età compresa fra 50 e 70 anni. (Tab. 14)

In tali soggetti HBV correlati non è stata rilevata alcuna differenza significativa per quanto riguarda il sesso nelle diverse fasce di età. (Tab. 15)

La Tab. 16 mostra la frequenza dei potenziali fattori di rischio segnalati nei soggetti risultati HCV/HBsAg positivi o negativi e l'OR grezzo stimato con l'analisi univariata nella popolazione di Roccapalumba. Una associazione è stata trovata con ognuna delle esposizioni considerate. L'uso nel passato delle **siringhe di vetro** è stato evidenziato nel 50.60 % dei soggetti anti-HCV/HBsAg positivi e nel 10.36 % dei soggetti anti-HCV/HBsAg negativi (OR 8.862; 95% CI 6.075-12.923), **l'età** >50 anni nel 81.10% dei soggetti anti-HCV/HBsAg positivi e nel 40.99% dei soggetti anti-HCV/HBsAg negativi (OR 6.176; 95% CI 4.082-9.345).

Dei 145 soggetti risultati anti-HCV positivi nessuno era consapevole dello status di HCV siero positività, solo 3 dei 19 soggetti HBsAg positivi erano consapevoli della loro patologia .

Per quanto riguarda poi la frequenza degli altri potenziali fattori di rischio (tab 17) già precedentemente segnalati cioè alcool, BMI colesterolemia, trigliceridi e glicemia rilevati nei soggetti screenati,

una associazione è stata trovata con ognuna delle esposizioni considerate.

L'alcool è stato evidenziato nel 39.03 % dei soggetti anti – HCV/HBsAg positivi e nel 12.25 % dei soggetti anti-HCV/HBsAg negativi (OR 4.584; 95% CI 3.151-6.669), il **colesterolo** nel 46.35% dei soggetti anti –HCV/HBsAg positivi e nel 16.25% dei soggetti anti-HCV/HBsAg negativi (OR 4.449; 95% CI 3.142-6.358), la **glicemia** nel 43.90% dei soggetti anti–HCV/HBsAg positivi e nel 16.02% dei soggetti anti-HCV/HBsAg negativi (OR 4.102; 95% CI 2.865-5.873),

Gruppo II: di 404 (50.50 %) soggetti di 800 abitanti residenti nell'Isola di Ustica con età media 49.50 (range 18-69), maschi 172 (42.57%) femmine 232 (57.43%) che hanno dato la loro disponibilità a partecipare all'indagine, **66** soggetti sono risultati anti-HCV positivi con una prevalenza generale di **16.34%**, (**4.95%** nei 172 soggetti di sesso maschile , **11.39%** nei 232 soggetti di sesso femminile). Tab. 18

Tale prevalenza di anti-HCV sieropositività è risultata aumentata da 4.34% nei soggetti di età compresa tra 18 e 30 anni, a 24.50% nei soggetti di età compresa fra 50 e 70 anni. Tab.19

La prevalenza di anti-HCV sieropositività nei 66 soggetti suddivisi in relazione al sesso non ha mostrato differenze significative tra uomini e donne nelle diverse fasce di età escluso per quelli al di sopra dei 50 anni di età .Tab.20

La prevalenza dello HBsAg sieropositività è stata rilevata in 7 soggetti su 404 (1.74%), 0.75% nei soggetti di sesso maschile, 0.99% nei soggetti di sesso femminile). Tab. 21

Tale prevalenza risultata dello 0% nei soggetti di età compresa tra 18 e 30 anni, si incrementa con il crescere dell'età fino a 2.45% nei soggetti di età compresa fra 50 e 70 anni. Tab. 22

In tali soggetti HBV correlati non è stata rilevata alcuna differenza significativa per quanto riguarda il sesso nelle diverse fasce di età .Tab. 23

La Tab. 24 elenca la frequenza dei potenziali fattori di rischio segnalati nei soggetti risultati positivi o negativi all'anti HCV/HBsAg e l'OR grezzo stimato con l'analisi univariata nella popolazione di Ustica. Una associazione è stata trovata con ognuna delle esposizioni considerate. L'uso nel passato delle **siringhe di vetro** è stato evidenziato nel 50.69 % dei soggetti anti -HCV/HBsAg positivi e nel 10.58 % dei soggetti anti-HCV/HBsAg negativi (OR 8.692; 95% CI 4.879-15.482), l'età >50 anni nel 75.35 % dei soggetti anti -

HCV/HBsAg positivi e nel 45.01 % dei soggetti anti-HCV/HBsAg negativi (OR 3.732; 95% CI 2.101-6.630).

Solo 2 dei 66 soggetti anti-HCV positivi e solo 1 dei 7 soggetti HBsAg positivi erano consapevoli della loro patologia, i rimanenti non erano a conoscenza del loro stato di anti –HCV e HBsAg sieropositività.

Per quanto riguarda poi la frequenza degli altri potenziali fattori di rischio (tab 25) già precedentemente segnalati cioè alcool, BMI colesterolemia, trigliceridi e glicemia rilevati nei soggetti screenati, una associazione è stata trovata con ognuna delle esposizioni considerate.

Il **colesterolo** è stato evidenziato nel 52.06% dei soggetti anti – HCV/HBsAg positivi e nel 19.34% dei soggetti anti-HCV/HBsAg negativi (OR 4.529; 95% CI 2.622-7.727), la **glicemia** nel 32.88% dei soggetti anti–HCV/HBsAg positivi e nel 10.28% dei soggetti anti-HCV/HBsAg negativi (OR 4.278; 95% CI 2.339-7.824). **L'alcool** nel 31.51% dei soggetti anti–HCV/HBsAg positivi e nel 14.81 % dei soggetti anti-HCV/HBsAg negativi (OR 2.647; 95% CI 1.482 – 4.726),

Nel nostro studio abbiamo valutato ancora **l'Influenza dell'alcool, del BMI, dei lipidi plasmatici e della glicemia sugli enzimi epatici sia nei soggetti con presenza di virus che in assenza di virus.** Tab 17-tab 25

Soggetti virus positivi con test di funzionalità epatica positivi: correlazioni eziologiche nella popolazione di Roccapalumba (gruppo I) e nella popolazione di Ustica (gruppo II):

nei 43 (26.22%) soggetti anti HCVpositivi /HBsAg positivi della popolazione di Roccapalumba che presentavano incremento del valore dell'ALT confrontati con i 30 (41.10%) soggetti anti HCVpositivi /HBsAg positivi della popolazione di Ustica che presentavano incremento del valore dell'ALT, è stata notata una correlazione non statisticamente significativa con l'assunzione di alcool ≥ 28 gr/die, con un BMI ≥ 25 kg/m², con l'alterazione dei lipidi e della glicemia.

Soggetti virus negativi con test di funzionalità epatica positivi: correlazioni eziologiche: nella popolazione di Roccapalumba (gruppo I) e nella popolazione di Ustica (gruppo II):

nei 70 (8.25%) soggetti virus negativi della popolazione di Roccapalumba e nei 38 (11.48%) soggetti virus negativi della popolazione di Ustica che presentavano incremento del valore

dell'ALT. È stato notato che in **13** soggetti l'incremento del valore dell'ALT era correlato all'uso di farmaci (10 da FANS, 2 da estroprogestinici, 1 da fenobarbital).

In tali soggetti infatti è stata osservata la normalizzazione delle ALT alla sospensione dei farmaci.

Nei **95** soggetti rimanenti è stata notata una correlazione statisticamente significativa con l'assunzione di alcool ≥ 28 gr/die, con un BMI ≥ 25 kg/m², con l'incremento della glicemia e dei lipidi.

In ultimo sono stati sottoposti ad ecotomografia epatica 164 soggetti HBV ed HCV correlati e 70 soggetti non virus correlati ma che presentavano incremento del valore dell'ALT e della γ GT della popolazione di Roccapalumba (gruppo 1), 73 soggetti HBV ed HCV correlati, 38 soggetti con incremento del valore dell'ALT e della γ GT non virus correlati della popolazione di Ustica (gruppo2).

Nei 237 soggetti virus positivi, 110 (46.42%) mostravano un'ecostruttura disomogenea. I rimanenti 127 non mostravano alcuna alterazione dell'ecostruttura.

42 soggetti presentavano una ecostruttura iperecogena di lieve entità ed omogenea in tutto il fegato (**steatosi lieve**), 18 di questi avevano esami ematochimici di funzionalità epatica normali, 6

bevevano alcoolici > 28 gr die con un BMI > 25; 12 non bevevano alcoolici ma 9 di questi aveva un BMI > 28, 3 BMI > 32.

24 soggetti con steatosi lieve presentavano tutti un aumento del colesterolo > 200 mg/dl, solo 12 di questi bevevano alcoolici > 28 gr die; 6 avevano un BMI di 24, 9 avevano un BMI di 27, 9 avevano un BMI > di 33.

In 30 soggetti con diagnosi di **steatosi moderata**, 9 avevano esami ematochimici nella norma, 3 di questi beveva alcool > 28 gr die ed un BMI di 29, 6 non bevevano alcoolici ma avevano un BMI di 30; 15 avevano aumento del colesterolo > 200 mg/dl, di questi 6 non bevevano alcoolici con un BMI di 28, 9 bevevano alcoolici con un BMI di 30; 3 avevano aumento dei valori glicemici > 110 mg/dl con BMI 26, 3 avevano aumento dell'ALT > 40 con BMI 31, non bevevano alcoolici.

In 16 soggetti si è posta diagnosi di **steatosi severa**, 14 avevano aumento del colesterolo > 200 mg/dl, ed 2 aumento dell'ALT > 40; 8 non bevevano alcoolici con un BMI di 33, i rimanenti bevevano alcoolici > 28 gr die ed un BMI di 28.

20 soggetti presentavano ecostruttura omogenea, 10 avevano un aumento del colesterolo > 200 mg/dl, 5 di questi bevevano alcoolici > 28 gr die ed un BMI di 26.

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Per quanto riguarda le epatiti croniche post-epatitiche da virus dell'epatite C, il nostro studio conferma nella zona di Roccapalumba e nell'Isola di Ustica le alte percentuali di infezione di anti-HCV (fig 17) già segnalate in precedenti studi effettuati da altri Autori (48-49-50-51-52-53) in altre aree italiane, così come evidenzia l'aumentata prevalenza di anti-HCV sieropositività col crescere dell'età.

Tale dato riflette un effetto coorte, cioè una larga diffusione dell'infezione in anni pregressi.

La nostra indagine nell'area epidemiologica di Roccapalumba ed Ustica ha confermato una elevata associazione fra l'incremento della sieroprevalenza dell'anti-HCV con il progredire dell'età e con il sesso, infatti le donne > di 50 anni hanno presentato una siero prevalenza del **30.34%** per l'anti HCV nell'area di Roccapalumba e **29.51%** nell'area di Ustica , notevolmente superiore a quella riscontrata nei soggetti di sesso maschile compresi nella stessa fascia di età che è stata a Roccapalumba del **18.32%**, nell'Isola di Ustica del **17.08%** .

Tale incremento d'infezione da HCV è probabilmente correlabile sia all'uso promiscuo in famiglia di oggetti personali traumatizzanti che all'attività sessuale come ripetitività dell'atto fra partner

monogami, promiscuità sessuale nei soggetti con elevato numero di partner.

Per quanto riguarda la frequenza degli altri fattori di rischio considerati è stato evidenziato un aumento di sieroprevalenza di anti HCV sieropositività nei soggetti che avevano fatto nel passato uso di pratiche sanitarie con siringhe di vetro non adeguatamente sterilizzate.

Alterazioni dei **test di funzionalità epatica** correlate ad infezioni da virus epatitici sono presenti nel 26.22% e 27.44% della popolazione di Roccapalumba e nel 41.10% e 38.36% della popolazione di Ustica.

Inoltre il 39.03% e il 31.51% della popolazione in esame presenta danno epatico correlato ad eccesso etilico.

Così come il $BMI \geq 25$ si correla significativamente con alterazione dei **test di funzionalità epatica**, ma la correlazione per valori più elevati di BMI non è proporzionale.

Inoltre il 46.35% ed il 52.06 % dei due gruppi presi in esame presentano elevazioni del colesterolo; il 25.60% della popolazione di Roccapalumba rispetto al 18.18% della popolazione di Ustica presenta elevazione dei trigliceridi ; il 43.90 ed il 32.88 presenta incremento della glicemia.

INDICE

Introduzione	pag	1
Fattori di rischio delle epatiti croniche	pag	5
Virus C	pag	5
Virus B	pag	20
Alcool	pag	32
Steatosi epatica e steatoepatite	pag	37
Obiettivi della ricerca	pag	40
Caratteristiche della ricerca	pag	41
Materiali e metodi	pag	43
a) criteri d'inclusione		
b) criteri di esclusione		
c) consenso informato		
Analisi statistica	pag	48
Risultati	pag	49
Discussione e conclusioni	pag	57
Tabelle e figure		
Modulo di consenso informato (allegato 1)		
Scheda raccolta dati (allegato 2)		
Esame obiettivo (allegato 3)		
Bibliografia		

BIBLIOGRAFIA

1. Alter HJ. *Natural History of Hepatitis C virus infection. Postgraduate course: viral hepatitis A to F: an update.* 45 th Annual Meeting and Postgraduate Course of the American Association for the Study of Liver Diseases. Chicago, 11-15 novembre 1994
2. Booth JCL, Brown JL, Thomas HC. *The management of chronic hepatitis C virus infection.* Gut 1995;37: 499.
3. Marcellin P . *Hepatitis C:clinical spectrum of the disease.* J Hepatology 1999; 31, suppl. 1: 9-16.
4. Hopf U, Moller B, Kother D, et al . *Long-term follow-up of post-trasfusion and sporadic chronic hepatitis non-A, non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C Virus (HCV).*
J Hepatology 1990;10: 69.
5. Simonetti R G, Cammà C, Fiorello F, Cottone M, Rapicetta M et al. *Hepatitis C virus infection as a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. A case-control study.* Ann. Intern. Med. 1992; 2:97-102.
6. Sirchia A., Almini D., Bellobuono A. *Prevalence of hepatitis C virus antibodies in Italian blood donors.* Vox sang 1990; 59:26-29.
7. Pagliaro L, Saracci R, Bardelli D, Filippazzo G. *Chronic liver disease, alcohol consumption and HBsAg antigen in Italy:*

- multiregional case-control study. Ital. J. Gastroenterol* 1982; 14:90-5.
8. D'Amico, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E, and the liver study group of " V. Cervello" hospital. *Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. Dig Dis Sci* 1986; 31: 468-75.
 9. Capocaccia R, Farchi G, Manotti S. *Mortalità per cirrosi epatica in Italia: un modello a due componenti per la quota attribuibile all'alcool. Epidemiol Prev.* 1990; 42: 34-49.
 10. Bellentani S., Tiribelli C, Saccoccio G, et al. *Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos study. Hepatology* 1994;20:1442-1449.
 11. Orland JR, Wright TL, Cooper S. *Acute hepatitis C. Hepatology* 2001;33:321-327.
 12. Santantonio T, Mazzola M, Gaustadisegni A, Casalino C, Pastore G. *A cohort study of acute hepatitis C infection: a natural course and outcome. Hepatology* 1999; 30 (Suppl):205 A.
 13. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Management of Hepatitis C:2002.*
 14. Avelle W., Nokes D.J., Abele A et al *Higher prevalence of anti-HCV antibodies among HIV-positive compared to HIV-negative inhabitants of Addis Abeba, Ethiopia. J Med Virol.*2002;68:12-17.

15. Wiley TE, McCarthy TM, Breidi L, et al. *Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection*. Hepatology 1998; 28:805-809.
16. De Francesco R. *Molecular virology of the hepatitis C virus*. J Hepatology 1999; 31:47-53.
17. Abe K., Kurata t., Shikata T. *Visualization of virus-like particles in sera of chimpanzees and humans with borne non –A, non –B hepatitis. Viral hepatitis C, D and E*. Proceedings of the International Meeting on non-A, non –B hepatitis. In Shikata T, Purcell RH, Uchida T eds. Excerpta medica, Amsterdam, 1991,17.
18. Choo Q.L., Richman K.H, Han J.H. et al : *Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991; 88:2451-2455.
19. Honda M., Kanedo S., Uno moro M et al. *Risk of hepatitis C virus infection through household contact with chronic carriers: analysis of nucleotide sequences*. Hepatology 1993;17: 971-976.
20. Simmonds P., Smith D.B., McOmish F., Yap P.L., Kolberg J., Urdea M.S., Holmes E.C.: *Identification of genotypes of hepatitis C virus by sequence comparisons in the core, E1 and NS5 regions*. J. Gen. Virol.1994; 75 :1053-1061.
21. Baumann E. *Diagnosi di infezione da HCV con test di terza generazione*. Esa System , 1995;4:35.

22. Garcia-Bengoechea M., Cilla G., Montalvo I. et al. *HCV genotypes association with source of infection an age of infected individuals*. Abstracts of AASLD-AGA, San Francisco, 1996.
23. Enomoto M., Kurosaki M., Tanaka Y. et al. *Fluctuation of hepatitis C virus quasispecies in persistent infection and interferon treatment revealed by single-strand conformation polymorphism analysis*. J. Gen. Virol. 1994; 75: 1361-1369.
24. Enomoto M., Kurosaki M., Marumo F. et al. *Evolution and selection of hepatitis C virus variants in patients with chronic hepatitis C*. Virology 1994; 205: 161-169.
25. Koizumi K., Enomoto M., Kurosaki M. et al. *Diversity of quasispecies in various disease stages of chronic hepatitis C virus infection and its significance in interferon treatment*. Hepatology 1995; 22: 30-35.
26. Kanazawa Y., Hayashi N., Mita E. et al. *Influence of quasispecies on effectiveness of interferon therapy in chronic hepatitis C patients*. Hepatology 1994; 20: 1121-1130.
27. Moribe T., Hayashi N., Kanazawa Y. et al. *Hepatitis C viral complexity detected by single-strand, conformation polymorphism response to interferon therapy*. Gastroenterology 1995; 108: 789-795.
28. Hartmann H., Scott P., Polzien F. et al. *Cryoglobulinemia in chronic hepatitis C virus infection: is cross-reactivity of anti-HCV IgM to IgG a pathogenetic mechanism*. J Hepatol. 1995; 23(suppl 1):80.

29. Cacoub P., Frangeul L., Lunel F. et al. *Mixed cryoglobulinemia and hepatitis C virus infection : A multivariate analysis*. *Arth Rheum*:1995;38 (suppl. 9) S199.
30. Johnson R. J., Gretch D.R., Janable H. et al. *Membranoproliferative glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection*. *N. Engl. J. Med.* 1993;328:465-470.
31. Trau A., Quaranta J.F., Beusnel C. et al. *Hepatitis C Hashimoto's thyroiditis*. *E. J. M.* 1992,1:116-118.
32. Haddad J., Deny P., Munz-Gotheil C. et al. *Lymphocytic sialoadenitis of Sjogren's Syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver diseases*. *Lancet* 1992;339:321-323.
33. Ferri C., Baicci V., La Civita L. et al. *Autoimmunity in porphyria cutanea tarda associated with HCV infection*. *Ital. J. Gastroenterol.* 1993;25:456.
34. Mason Al., Lai JY., Hoang N. et al *Association of diabetes mellitus and chronic hepatitis C virus infection*. *Hepatology* 1999 ; 29 :328-333.
35. *Annuario statistico italiano*. Rome: National Institute of Statistics. 1990.
36. Ohoto H., Terzawa S., Sasaki N. *Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants*. *N. Engl. J. Med.* 1994;330:744-750.
37. Esteben J.I., Lopez-Talavera J.C., Genesca J., Mador P., Viladomimiu L, Munir E., Martin-Vega C., Rossell m., Allende

- H., Vidal X. et al. *High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus*. Ann. Intern. Med. 1991; 115:443-449.
38. Migneco G., Valentino L., Tripi S. et al. *Infezione da virus della epatite B in partners sessuali abituali*. Boll. Ist. Sieroter. Mil., 1987; 66, 3:175-180.
39. Migneco G., Di Gaetano G., Tripi S. et al. *Attuali dati di prevalenza di infezione da virus della epatite B in un campione di popolazione aperta della Sicilia Occidentale*. Giorn. Mal. Infett e Parass. 1991; 43: 298-303
40. Terrault N.A. *Sexual activity as a risk factor for hepatitis C*. Hepatology 2002; 36: S99-S105.
41. Terrault N.A. *Sex and hepatitis C*. Am J Gastroenterol 2005; 100: 825-826.
42. Gonzalez-Peralta R.P., Davis G.L., Lau J.Y.N. *Pathogenetic mechanism on hepatocellular damage in chronic hepatitis C virus infection*. J.Hepatol.1994;21:255-259.
43. Nelson D.R., Marousis G.C., Davis G.L. et al. *Defining the role of intrahepatic HCV-specific cytotoxic T-Lymphocytes in chronic hepatitis C*. Hepatology 1995;22:287A.
44. Takahashi M., Yamada G., Myamoto R. et al. *Natural history of chronic hepatitis C*. Am J. Gastroent. 1993;88:240-243.
45. Lucidarme D., Dumas F., Arpurt J.P. et al. *Natural history of chronic hepatitis C: age at the time of the transfusion might be*

*an important predictive factor of progression to cirrhosis. J Hepatol.*1997 ;26 (suppl. 1) :88.

46. Cramp M.E., Carucci P., Donaldson P.T. et al. *HLA class II alleles and spontaneous clearance of hepatitis C virus. J Hepatol.*1997 ;26 (suppl. 1) :81.
47. Montalto G., Soresi M., Tripi S., Carroccio A., Bascone F., Di Martino D., Bonfissuto G., Notarbartolo A. *Frequenza di positività per anti-HCV in una popolazione di epatitici siciliani. Ann. Ital. Med. Intern.,* 1995; 10:89-92.
48. Stroffolini T , Menghinelli M, Taliani G, et al. *High prevalence of hepatitis C virus infection in a small Central Italian town : lack of evidence of parenteral exposure. Ital. J Gastroenterol.* 1995;27:235-238.
49. Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M et al. *Prevalence, risk factors and genotype distribution of hepatitis C virus infection in the general population: a community based survey in Southern Italy. Hepatology.* 1997; 26:106-111.
50. Osella A.R., Misciagna G., Leone A. et al. *Epidemiology of hepatitis C virus infection in an area of Southern Italy. J Hepatol.* 1997; 27 (1):30-35.
51. Maio G, D'Argento P, Stroffolini T et al. *Hepatitis C virus infection and alanine transaminase levels in the general population: a survey in a Southern Italian town. J Hepatol.* 2000; 33:116-120.
52. Di Stefano R, Stroffolini T , Ferraro D et al. *Endemic hepatitis C virus infection in a Sicilian town: further evidence for*

iatrogenic transmission. J Med. Virol. 2002; 67:339-44 (TESI
MIA SPECIALIZZAZIONE)

53. Pendino G.M, Mariano A., Surace P. et al. *Prevalence and etiology of altered liver tests: a population-based survey in a mediterranean town.* Hepatology 2005; 41: 1151-1159
54. EASL Intern. Consensus Conference J Hepatol 2003; 38:533-540.
55. Perz JF., Armstrong GL. et al. *The contribution of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide.* J Hepatology 2006; 45:529-538.
56. Lok A.S.F et al *Chronic Hepatitis B* Hepatology 2007; 45:507-539.
57. Bellentani S., Tiribelli C. et al. *The spectrum of liver disease in the general population: the Dionysos study.* Hepatology 2001;35:531-537.
58. Maddrey W.C. et al *Hepatitis B : an important public health.* J Med Virol 2000; 61 (3) : 362-366.
59. Lok AS, Heathcote EJ, Hoofnagle JH. *Management of hepatitis B:2000-summary of a workshop.* Gastroenterology 2001; 120(7):1828-1853.
60. Gust ID. *Epidemiology of hepatitis B infection in the Western Pacific and South East Asia.* Gut 1996;38 Suppi 2:S18-S23.

61. SEIEVA (Sistema Epidemiologico Integrato dell'Epatite Virale Acuta) 1985-2005 *Incidenza di casi (x 100.000 abitanti) di epatite acuta B in Italia.*
62. Kremsdorf D., Soussan P. et al *Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: paradigms for viral-related human carcinogenesis.* Oncogene 2006; 25:3823-3833.
63. Dejean A, Sonigo P, Waain-Hobson S, Tiollais P. *Specific hepatitis B virus integration in hepatocellular carcinoma DNA through a virai 11- base-pair direct repeat.* Proc Nati Acad Sci USA 1984;81(17):5350-5354.
64. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff, et al. *A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States.* Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2(2):87-106.
65. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. *Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus in patients with chronic hepatitis B virus infection.* j Clin Microbiol 2002;40(4):1207-1209.
66. Ferrari C, Missale G, Boni C, Urbani S. *Immunoepathogenesis of hepatitis B.* J Hepatol. 2003;39;S36-S42.
67. Lok. AS, McMahon BJ. *Chronic hepatitis B: update of recommendations.* Hepatology 2004;39(3):857-61 and AASLD Practice Guidelines 2003: *chronic hepatitis B.* (Accessed August 16, 2004)
68. Anderson P, Baumberg B. et al. *Alcohol in Europe London :institute of alcohol studie.* 2006

69. Williams R. *The pervading influence of alcoholic liver disease in hepatology*. Alcohol Alcohol. 2008;43: 393-397.
70. Barve A, Khan R, Marsano L, Ravindra KV, McClain C. *Treatment of alcoholic liver disease*. Ann Hepatol. 2008; 7: 5-15.
71. Welch C, Harrison D, Short A, Rowan K. *The increasing burden of alcoholic liver disease on United Kingdom critical care units: secondary analysis of a high quality clinical database*. J Health Serv Res Policy. 2008;4-13.
72. Anacleto Peracchia Okolicsanyi Lajos, Roncoroni Luigi, *Malattie dell'apparato gastrointestinale, 3^a edizione pag 340*, Milano, McGraw-Hill, 2004. ISBN 88-386-2386-4.
73. Research Laboratories Merck, *The Merck Manual quinta edizione pag 221*, Milano, Springer-Verlag, 2008. ISBN 978-88-470-0707-9

74. Conde de la Rosa L, Moshage H, Nieto N. *Hepatocyte oxidant stress and alcoholic liver disease*. Rev Esp Enferm Dig. 2008;100: 156-163.
75. Kohgo Y, Ohtake T, Ikuta K, Suzuki Y, Torimoto Y, Kato J. *Dysregulation of systemic iron metabolism in alcoholic liver diseases*. J Gastroenterol Hepatol. 2008;3-23.
76. Zhang FK, Zhang JY, Jia JD. *Treatment of patients with alcoholic liver disease*. Hepatobiliary Pancreat Dis Int. 2005;4: 12-17.
77. Bergheim I, McClain CJ, Arteel GE. (. *Treatment of alcoholic liver disease*. Dig Dis.. 2005;
78. Lee RG., Kefe EB., *Non alcoholic fatty liver; causes and complications*. Xoford texbook of Clinical Hepatology . Xoford Medical Publicatitons 1999:1251.
79. Brunt E.M., Jannej CG et al. *Nonalcoholic steatohepatitis : a propsal for grading and staging the histological lesions*. American J. Of Gastroent 1999;94:2467-2474.
80. Bellentani S., Saccoccio G. et al. *Prevalence of and risk factors for hepatic steatosis in Northern Italy*. Ann. Intern Med 2000;132:112.

81. Marchesini G., Brizi M. et al. *Association of non-alcoholic fatty liver disease with insulin resistance.* Am J. Med 1999; 107:450-455.
82. Seki S., Kitada T. et al. *In situ detection of lipid peroxidation and oxidative DNA damage in non-alcoholic fatty liver disease.* J Hepatol . 2002;37: 56-62.
83. Mendler MH., Turlin B. et al *Insulin resistance-associated hepatic iron overload.* Gastroenterology 1999;117:1155.
84. Tarantino G, Conca P. et al *Silent non-alcoholic fatty liver diseases: A clinical histological study.* J Hepatol . 2004;41: 751-757.
85. Fassio E., Alvarez E. et al *Natural history of non-alcoholic steatohepatitis : a longitudinal study of repeated liver biopsies .* Hepatology, 2004;40: 820-826.

***Servizio di Prevenzione e Cura delle Malattie Epatobiliari
Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti
Università di Palermo***

Studio osservazionale sulle “prevalenza ed incidenza delle epatiti croniche in differenti popolazioni della Sicilia Occidentale”.

Modulo di consenso informato

Ricercatore Responsabile dello Studio: Prof. Silvio Tripi.

Il presente consenso che descrive il modo in cui verrà eseguito lo studio Le viene presentato al fine di darLe le informazioni riguardanti la procedura che verrà espletata. Un appartenente al gruppo incaricato dello studio risponderà ai quesiti che Lei vorrà porre. Una copia di queste informazioni potrà esserLe fornita a Sua richiesta.

Procedura dello studio

Nell’ambito di questo studio si prevede di ottenere circa tremila campioni di sangue di soggetti affetti da epatiti croniche virali, alcoliche, farmaci, dismetaboliche, autoimmuni, criptogenetiche, individuate in popolazioni aperte di tre aree epidemiologiche diverse: Roccapalumba una cittadina collinare rurale, Ustica piccola isola e Palermo città capoluogo della Sicilia con circa 1 milione di abitanti.

I campioni di sangue verranno esaminati per individuare i possibili fattori di rischio associati alle patologie su riferite al fine di **evidenziare infezioni non ancora diagnosticata e malattie di fegato indipendentemente dalle cause che le hanno provocate.**

Le informazioni ottenute saranno utili a valutare la frequenza di tali epatopatie e di potere incidere sulla loro storia naturale con terapie mediche al fine di bloccare l’evoluitività del danno epatico in quadri clinici terminali quali la cirrosi epatica ed il carcinoma primitivo del fegato.

Rischi sulla riservatezza dei dati personali.

Verranno adottate tutte le precauzioni ai fini della protezione dei Suoi dati personali e per mantenere la riservatezza delle Sue Informazioni.

Tali dati verranno conservati in archivi cartacei ed informatici presso il Servizio di Prevenzione e Cura delle Malattie Epatobiliari, Responsabile Prof. Silvio Tripi.

Confidenzialità e misure di sicurezza.

Prof. S.Tripi - Servizio Autonomo per la Prevenzione e Cura delle Malattie Epatobiliari - Dipartimento di Medicina Clinica e delle e Patologie Emergenti - Università degli Studi di Palermo - Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "PAOLO GIACCONE"

Via del Vespro, 141 - 90127 PALERMO - Tel. (091) 6552129 / 2143 / 2247 / 2267 - Fax: (091) 6552199 - E-mail: epatvac@unipa.it

Al fine di proteggere i Suoi dati personali nonché la Confidenzialità e la sicurezza delle informazioni da Lei fornite ai ricercatori:

- Le verrà assegnato **un numero di codice**.
- Tale codice sostituirà i suoi dati anagrafici e verrà riportato sul Suo campione di sangue e sulle informazioni riguardanti le patologie e le alterazioni su base genetica da cui è affetto.

Rischi medici.

I rischi medici associati a questo studio sono minimi, e si correlano soltanto al prelievo di un campione di sangue venoso. Eccezionalmente l'inserimento dell'ago può dar luogo a una piccola emorragia o allo sviluppo di un ematoma. Le verranno consigliate delle procedure per ridurre la possibilità, anche se minima, di andare incontro durante il prelievo a vertigini o senso di mancamento.

L'utilizzo dei dati sarà solo per finalità scientifiche così come l'utilizzo dei campioni di sangue o altro materiale biologico prelevato.

Se Lei acconsente a prendere parte alla ricerca, i Suoi dati medici potranno essere consultati dal Personale responsabile dello studio e dagli Enti di controllo, deputati a verificare la corretta esecuzione dello studio. I Suoi dati anagrafici non verranno però rivelati.

Il centro presso cui si svolge lo studio tratterà con confidenzialità tutte le informazioni, e non le rivelerà a terzi, tranne quando ciò è imposto dalla legge o da Enti di controllo. In tutti casi, le informazioni eventualmente rivelate **non saranno tali da identificarLa per nome**. Il presente assenso soddisfa i requisiti di legge sulla protezione dei dati (Data Protection Act 1998) nonché la tutela della privacy ai sensi della legge Health Insurance and Accountability Act.

Il personale Medico farà tutto il possibile affinché il Suo stato di salute non soffra assolutamente conseguenze negative dovute alla partecipazione al presente studio.

La Sua partecipazione al presente studio non comporta costi e Lei non riceverà alcuna forma di pagamento relativa alla sua disponibilità a partecipare allo studio.

La Sua partecipazione è completamente volontaria. Se Lei decide di partecipare, le verrà chiesto di dare il proprio consenso scritto firmando questo foglio informativo. Durante lo studio potrà ritirare la sua partecipazione a questa ricerca in qualunque momento e per qualsiasi motivo, senza alcuna penale relativa a tale ritiro.

Prof. S.Tripi - Servizio Autonomo per la Prevenzione e Cura delle Malattie Epatobiliari - Dipartimento di Medicina Clinica e delle e Patologie Emergenti - Università degli Studi di Palermo - Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "PAOLO GIACCONE"

Via del Vespro, 141 - 90127 PALERMO - Tel. (091) 6552129 / 2143 / 2247 / 2267 - Fax: (091) 6552199 - E-mail: epatvac@unipa.it

La Sua partecipazione a questo studio può essere interrotta in qualsiasi momento dal Medico Sperimentatore senza la Sua autorizzazione.

Il presente studio è stato approvato dal “**Comitato Bioetico A.O.U.P. “P. Giaccone” di Palermo**”. I comitati etici sono commissioni composte da Professionisti responsabili della protezione dei diritti, della sicurezza e del benessere dei volontari che partecipano alla sperimentazione clinica.

***Servizio di Prevenzione e Cura delle Malattie Epatobiliari
Dipartimento di Medicina Clinica e Patologie Emergenti
Università di Palermo***

MODULO DI CONSENSO

**Apporre le proprio
iniziali nell'apposito
riquadro**

1. Confermo di aver letto e compreso il foglio informativo per lo studio sopra menzionato. Mi è stata fornita la possibilità di riflettere sulle relative informazioni e di porre delle domande, alle quali ho ricevuto risposte soddisfacenti.
2. Sono consapevole della natura volontaria della mia partecipazione, e della mia facoltà di ritirarmi in qualsiasi momento, senza fornirne motivo, senza compromettere le mie cure mediche né i miei diritti di legge.
3. Sono consapevole che le parti rilevanti delle mie cartelle cliniche e dei dati raccolti durante lo studio potranno essere analizzati dai responsabili degli enti di controllo, quando ciò ha rilevanza per la mia partecipazione a questo studio. Autorizzo l'accesso ai miei dati da parte di queste persone.
4. Autorizzo la notifica della mia partecipazione allo studio al mio medico di base.
5. Acconsento a partecipare allo studio sopra menzionato.

Nome del partecipante

Firma

Data

Nome della persona che
riceve l'assenso (se diversa)

Firma

Data

Prof. S.Tripi - Servizio Autonomo per la Prevenzione e Cura delle Malattie Epatobiliari - Dipartimento di Medicina Clinica e delle e Patologie Emergenti - Università degli Studi di Palermo - Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "PAOLO GIACCONE"

Via del Vespro, 141 - 90127 PALERMO - Tel. (091) 6552129 / 2143 / 2247 / 2267 - Fax: (091) 6552199 - E-mail: epatvac@unipa.it

dal responsabile dello studio)

Responsabile dello studio

Firma

data

Prof. S.Tripi - Servizio Autonomo per la Prevenzione e Cura delle Malattie Epatobiliari - Dipartimento di Medicina Clinica e delle e Patologie Emergenti - Università degli Studi di Palermo - Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico "PAOLO GIACCONE"

Via del Vespro, 141 - 90127 PALERMO - Tel. (091) 6552129 / 2143 / 2247 / 2267 - Fax: (091) 6552199 - E-mail: epatvac@unipa.it

SCHEMA RACCOLTA DATI

Compilatore: _____ codice paziente

Dati Anagrafici

Cognome _____ Nome _____ Sesso _____ Età _____
_____ data nascita _____ Residenza via _____ Comune _____

Telefono

_____ Titolo di Studio : No ; : Lic Elem ; : maturità ; : laurea

Stato Civile _____ Professione (specificare se professione o mansioni a

rischio per patologie

epatiche) _____

emigrazione/mobilità _____

gravidanza in atto si no

Componenti del nucleo familiare e composizione (specificare se conviventi del

soggetto, affetti da patologie epatiche, viventi o deceduti):

padre _____

madre _____

fratelli _____

sorelle _____

lavoro o 0 1 2 3

tempo libero 0 1 2 3

Fumo 0 -1 -2

sospensione _____)

0 assente

1 ex fumatore (n sigarette _____ anni dalla

2 fumatore (n sigarette die _____)

Uso di farmaci o altre droghe: (specificare)

SI

NO

Quali: _____

Anamnesi patologica remota e prossima (specificare la patologia epatica):

Epatite virale croniche post epatitiche HBV HDV HCV data _____ NO

Epatite cronica da alcool SI NO data _____

Epatite cronica da farmaci SI NO data _____

Colestasi croniche SI NO data _____

Epatopatie autoimmune SI NO data _____

Epatopatie dismetaboliche SI NO data _____

Diabete SI NO data _____

Ipertensione SI NO data _____

Dislipidemie SI NO data _____

Cardiopatía ischemica SI NO data _____

IMA SI NO data _____

ICTUS SI NO data _____

TIA SI NO data _____

Ricoveri ospedalieri

: _____

Interventi chirurgici ed

odontoiatrici: _____

Valutazione fattori di rischio:

emodonatori?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
emotrasfusi?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Ha mai fatto uso di siringhe di vetro?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Assiste epatopazienti cronici?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>
Si è sottoposto a piercing, tatuaggi agopuntura?	SI <input type="checkbox"/>	NO <input type="checkbox"/>

Specificare i comportamenti sessuali (se più partners, se rapporto di tipo omosessuale):

ESAME OBIETTIVO

(del eseguito da)

peso kg. statura cm. circonferenza addominale cm.

PA FC

situazione generale

altri organi ed apparati (se obiettività patologica)

eritema palmare naevi racemosi

ascite edemi emorroidi

circoli collaterali superf.

sindrome emorragica

Fegato: margine superiore

margine inferiore deborda cm. sulla ascell. ant. prol.

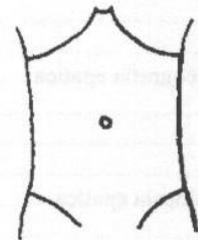
» » » » sulla emiclav. prol.

» » » » sulla parastern. prol.

consistenza superficie

margine dolente?

Milza



Tab.1 Prevalenza dell'HCV nelle aree del mondo

Aree	Prevalenza
Africa	5.3%
Mediterraneo Orientale	4.6%
Pacifico Occidentale	3.9%
Sud Est Asiatico	2.2%
America	1.7%
Europa	1%

Tab. 2 Infezione da virus C

- **Asintomatica: 75 %**
- **Sintomatica (con sintomi aspecifici: astenia; nausea, anoressia, calo ponderale) : 20 %**
- **Sintomatica (con sintomi specifici: ittero; ↑ ALT; moderato rialzo termico; dolenzia ipocondrio dx; astenia; mialgie): 5%**

**Tab 3 Principali sistemi di
classificazione dei genotipi HCV**

Simmonds et coll.	Okamoto	Cha
1 a	I	1 a
1 b	II	1 b
1 c	n.c.	n.c.
2 a	III	2 a
2 b	IV	2 b
2 c	n.c.	n.c.
3 a	V	3
3 b	VI	n.c.
4 a	n.c.	4
5 a	n.c.	n.c.
6 a	n.c.	n.c.

Tab. 4 La trasmissione del virus C :

- **Parenterale apparente:**
 - sangue ed emoderivati infetti
 - puntura accidentale con aghi infetti
 - scambi di siringhe tra tossicodipendenti
 - interventi chirurgici ed odontoiatrici

- **Parenterale inapparente:**
 - uso promiscuo di oggetti potenzialmente contaminati :rasoi, pettini, forbici, spazzolino da denti, *piercing, tatuaggi.*

- **Sessuale:**
 - omosessuali
 - eterosessuali
 - i partner sessuali di soggetti infetti mostrano una prevalenza di anti-HCV doppia/tripla: 6% rispetto a quella che si osserva nella popolazione generale: 3%

- **Perinatale (materno-fetale):**
 - moderata e variabile (0-13%) in relazione alla carica virale.
 - Notevole efficacia di trasmissione se la madre è anche HIV+

- **Non individuabile: 30-40 %**

Tab. 5 La trasmissione del virus C per via sessuale

a) rischio di acquisire l'infezione per le persone che hanno molti partner sessuali;

b) rischio di acquisire l'infezione per le persone che hanno una relazione stabile con un partner sessuale HCV positivo in relazione alla ripetitività dell'atto;

In USA il rapporto sessuale è al secondo posto fra le cause di epatite

Terrault N.A. *Sex and hepatitis C*. Am JGastroenterol 2005;100:825-826

Tab. 6 Mappa dell'epatite da HCV in Italia

- **2 milioni di portatori cronici**
- **400.000 nuovi casi /anno**
- **40.000 casi di epatite cronica /anno**
- **10.000 morti per cirrosi/ anno**
- **4 casi di epatocarcinoma HCV**
correlato x 100.000 abitanti/anno
- **Costante aumento/gruppi a rischio**

Tab. 7 Prevalenza di anti-HCV nella popolazione generale di alcuni Comuni Italiani

Area geografica	N. soggetti studiati	% con anti-HCV	Anno dello studio
Veneto	745	3.9 %	1997
Lazio	681	8.4 %	1994
Calabria	1352	12.6 %	1996
Campania	488	16.2 %	1997
Sicilia	721	10.4 %	1999

Bellentani et al.: Gut 1999

Stroffolini et al.: Ital. J Gastroenterol 1995

Guadagnino et al.: Hepatology 1997

Maio et al.: J Hepatol 2000

Di Stefano et al.: J. Med Virol. 2002

Tab. 8 Prevalenza dell'infezione da HBV nel mondo (anni 2000)

	Bassa	Intermedia	Alta
HBsAg+	0.2-0.5%	2.-6%	8-20%
Anti-HBs+	4-6%	20-25%	70-95%
Gruppi a rischio	Operatori sanitari Emodializzati Tossicodipendenti Infrequente nei bambini	Frequente nei bambini in età neonatale	Molto frequente nei bambini in età neonatale
Zone "a rischio"	Australia Europa Centrale Nord America	Europa Occid Giappone India Ex-URSS Area mediterr	Cina Sud-Est-Asiatico Africa sub-sahariana

Tab. 9 esami considerati e valutati nella popolazione in esame

Esami ematologici	ALT, AST, fosfatasi alcalina, bilirubinemia, gamma-GT, emocromo, sideremia, ferritinemia, saturazione della transferrina, glicemia, azotemia, colesterolemia, trigliceridemia, uricemia, albuminemia
Esami virologici	antiHBc, HBsAg, anti HBe, anti HBs, anti delta, antiHCV, genotipo HBV ed HCV,HBV-DNA ed HCV-RNA real time metodo quantitativo
Esami morfologici	Ecotomografia addome superiore, elastografia transiente (fibroscan) biopsia epatica (per quelli che hanno dato il loro consenso)

Tab. 10 Prevalenza di HCV sieropositività nella popolazione generale di Roccapalumba

N° soggetti screenati %	HCV + (%)	uomini % HCV+ (%)	Donne % HCV+ (%)
1013 (67.53)	145 14.31*	420 (41.46) 48 4.74	593 (58.54) 97 9.58

* chiquadro p=0.05

Tab. 11 Prevalenza di soggetti HCV positivi nella popolazione generale di Roccapalumba in relazione all'età

Età (anni)	HCV+	Totale M+F	Maschi	Femmine	(%)
18-29	4	136	3/55	1/81	2.94
30-49	18	396	10/174	8/222	4.55
50-70	123	481	35/191	88/290	25.57

Tab. 12 Prevalenza di soggetti HCV positivi nella popolazione generale di Roccapalumba secondo l'età e il sesso

Maschi			Femmine		
età	HCV pos	%	HCV pos	%	* P<
18-29	3/55	5.45	1/81	1.23	ns
30-49	10/174	5.75	8/222	3.60	ns
50-70	35/191	18.32	88/290	30.34	0.001

*test exact di Fisher

Tab. 13 Prevalenza dell'HBsAg sieropositività nella popolazione generale di Roccapalumba

N° soggetti screenati	%	HBsAg+	(%)	uomini	%	HBsAg+	(%)	Donne	%	HBsAg+	(%)
1013	(67.53)	19	1.88	420	(41.46)	8	0.79	593	(58.54)	11	1.09

Tab. 14 Prevalenza di soggetti HBsAg positivi nella popolazione generale di Roccapalumba in relazione all'età

Età (anni)	HBsAg+	Totale M+F	Maschi	Femmine	(%)
18-29	0	136	0/55	0/81	0
30-49	6	396	3/174	3/222	1.52
50-70	13	481	5/191	8/290	2.71

Tab. 15 Prevalenza di soggetti HBsAg positivi nella popolazione generale di Roccapalumba secondo l'età e il sesso

Maschi			Femmine		
Età	HBsAg +	%	HBsAg +	%	* P<
18-29	0/55	0	0/81	0	ns
30-49	3/174	1.73	3/222	1.36	ns
50-70	5/191	2.62	8/290	2.76	ns

* test exact di Fisher

Tab. 16 Frequenza dei fattori di rischio nei soggetti screenati anti-HCV/HBsAg positivi e negativi nella popolazione di Roccapalumba

Risk factor	145 HCV +/19HBsAg+	%	849 HCV-/HBsAg-	%	O.R. *	95% C.I.
Age (Years)						
<50	31	18.90	501	59.01	6.177	[4.082-9.345]
>50	133	81.10	348	40.99		
Sex						
Men	57	34.75	363	42.75	1.402	[0.989- 1.987]
Women	107	65.25	486	57.24		
Blood transfusion						
No	136	82.92	817	96.23	5.256	[3.067-9.000]
yes	28	17.08	32	3.77		
Surgical intervention						
No	150	91.46	799	94.11	1.491	[0.804-2.766]
yes	14	8.54	50	5.89		
Hospitalization						
No	126	76.83	793	93.40	4.270	[2.715-6.716]
yes	38	23.17	56	6.60		
Use of glass syringes						
No	81	49.40	761	89.63	8.862	[6.075-12.923]
yes	83	50.60	88	10.36		

* Crude Odds Ratios (O.R.) derived by univariate analysis

Tab. 17 Frequenza dei fattori di rischio considerati nei soggetti screenati anti-HCV /HBsAg positivi e negativi nella popolazione di Roccapalumba

Risk factor	145 HCV +/19HBsAg+ %	849 HCV-/HBsAg- %	O.R.*	95% C.I.	
Age (Years)					
<50	31	18.90	501	59.01	6.177 [4.082-9.345]
>50	133	81.10	348	40.99	
Sex					
Men	57	34.75	363	42.75	1.402 [0.989- 1.987]
Women	107	65.25	486	57.24	
ALT (UI/L)					
<40	121	73.78	779	91.75	3.954 [2.584- 6.051]
>40	43	26.22	70	8.25	
GGT(UI/L)					
♂<61 ♀<36	119	72.56	777	91.51	4.080 [2.682- 6.207]
♂>61 ♀>36	45	27.44	72	8.49	
Alcol (gr /die)					
0-27	100	60.97	745	87.75	4.584 [3.151-6.669]
> 28	64	39.03	104	12.25	
BMI(Kg/m²)					
<24.9	92	56.10	663	78.10	2.789 [1.968- 3.953]
> 25	72	43.90	186	21.90	
Colesterolo (mg/dl)					
<200	88	53.65	711	83.75	4.449[3.143-6.358]
>200	76	46.35	138	16.25	
Trigliceridi (mg/dl)					
<175	122	74.40	769	90.58	3.309 [2.175-5.033]
>175	42	25.60	80	9.42	
Glicemia (mg/dl)					
<110	92	56.10	713	83.98	4.102[2.865-5.873]
>110	72	43.90	136	16.02	

* Crude Odds Ratios (O.R.) derived by univariate analysis

Tab. 18 Prevalenza di HCV sieropositività nella popolazione generale di Ustica

N° soggetti screenati %	HCV + (%)	uomini % HCV+ (%)	Donne % HCV+ (%)
404 (50.50)	66 16.34	172 (42.57) 20 4.95	232 (57.43) 46 11.39

Tab. 19 Prevalenza di soggetti HCV positivi nella popolazione generale di Ustica in relazione all'età

Età (anni)	HCV+	Totale M+F	Maschi	Femmine	(%)
18-29	2	46	1/18	1/28	4.34
30-49	14	154	5/72	9/82	9.09
50-70	50	204	14/82	36/122	24.50

Tab. 20 Prevalenza di soggetti HCV positivi nella popolazione generale di Ustica secondo l'età e il sesso

Maschi			Femmine		
Età	HCV pos	%	HCV pos	%	* P<
18-29	1/18	5.56	1/28	3.58	ns
30-49	5/72	6.95	9/82	10.98	ns
50-70	14/82	17.08	36/122	29.51	0.001

* test exact di Fisher

Tab. 21 Prevalenza dell'HBsAg sieropositività nella popolazione generale di Ustica

N° soggetti screenati %		HBsAg+ (%)		uomini % HBsAg+ (%)		Donne % HBsAg+ (%)	
404	(50.50)	7	1.74	172 (42.57)	3 0.75	232 (57.43)	4 0.99

Tab. 22 Prevalenza di soggetti HBsAg positivi nella popolazione generale di Ustica in relazione all'età

Età (anni)	HBsAg+	Totale M+F	Maschi	Femmine	(%)
18-29	0	46	0/18	0/28	0
30-49	2	154	1/72	1/82	1.29
50-70	5	204	2/82	3/122	2.45

Tab. 23 Prevalenza di soggetti HBsAg positivi nella popolazione generale di Ustica secondo l'età e il sesso

Maschi			Femmine		
Età	HBsAg +	%	HBsAg +	%	* P<
18-29	0/18	0	0/28	0	ns
30-49	1/72	1.38	1/82	1.22	ns
50-70	2/82	2.43	3/122	2.45	ns

* test exact di Fisher

Tab. 24 Frequenza dei fattori di rischio nei soggetti screenati anti-HCV/HBsAg positivi e negativi nella popolazione di Ustica

Risk factor	66 HCV+ / 7 HBsAg+	%	331 HCV-/HBsAg-	%	O.R. *	95% C.I.
Age (Years)						
<50	18	24.65	182	54.99	3.732	[2.101-6.630]
>50	55	75.35	149	45.01		
Sex						
Men	23	31.50	149	45.02	1.779	[1.037- 3.051]
Women	50	68.50	182	54.98		
Blood transfusion						
No	61	83.56	307	92.75	2.516	[1.194-5.303]
yes	12	16.44	24	7.25		
Surgical intervention						
No	67	91.78	311	93.95	1.392	[0.538-3.599]
yes	6	8.22	20	6.05		
Hospitalization						
No	59	80.82	309	93.35	3.332	[1.613-6.885]
yes	14	19.18	22	6.65		
Use of glass syringes						
No	36	49.31	296	89.42	8.692	[4.879-15.482]
yes	37	50.69	35	10.58		

* Crude Odds Ratios (O.R.) derived by univariate analysis

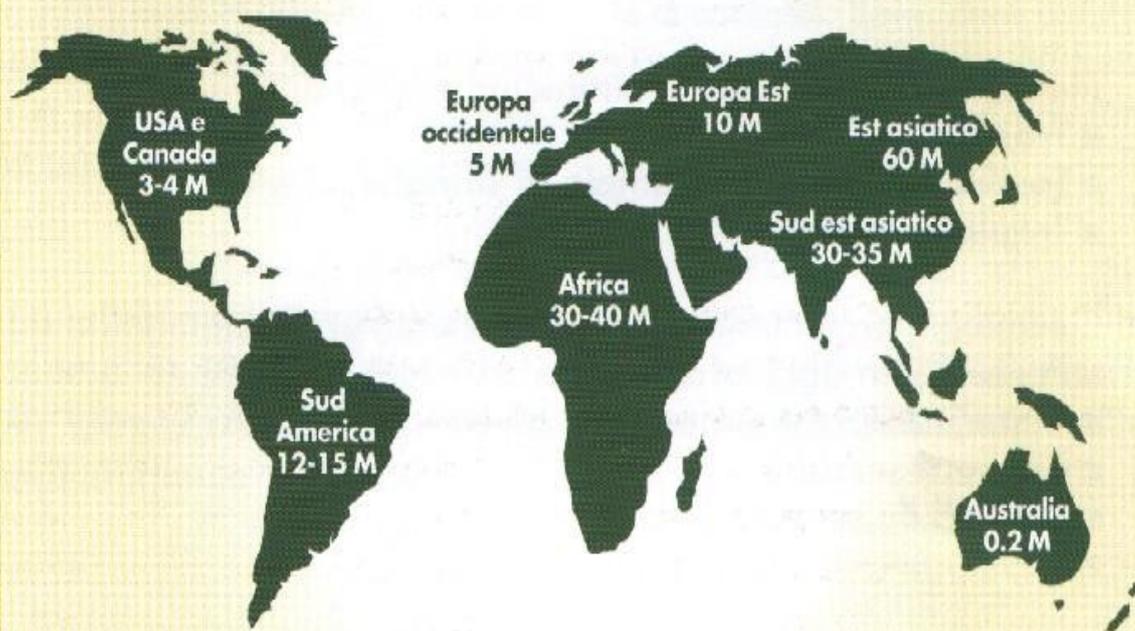
Tab. 25 **Frequenza dei fattori di rischio considerati nei soggetti screenati anti-HCV /HBsAg positivi e negativi nella popolazione di Ustica**

Risk factor	66 HCV+ / 7 HBsAg+ %	331 HCV-/HBsAg- %	O.R. *	95% C.I.	
Age (Years)					
<50	18	24.65	182	54.99	3.732 [2.101-6.630]
>50	55	75.35	149	45.01	
Sex					
Men	23	31.50	149	45.02	1.779 [1.037- 3.051]
Women	50	68.50	182	54.98	
ALT (UI/L)					
<40	43	58.90	293	88.52	5.379 [3.024-9.568]
>40	30	41.10	38	11.48	
GGT(UI/L)					
♂<61 ♀<36	45	61.64	295	89.12	5.098 [2.840- 9.152]
♂>61 ♀>36	28	38.36	36	10.88	
Alcol (gr /die)					
0-27	50	68.49	282	85.19	2.647 [1.482-4.726]
> 28	23	31.51	49	14.81	
BMI(Kg/m²)					
<24.9	37	50.68	238	71.90	2.490 [1.483- 4.178]
> 25	36	49.32	93	28.10	
Colesterolo (mg/dl)					
<200	35	47.94	267	80.66	4.529 [2.655-7.727]
>200	38	52.06	64	19.34	
Trigliceridi (mg/dl)					
<175	59	80.82	311	93.95	3.689 [1.764- 7.714]
>175	14	18.18	20	6.05	
Glicemia (mg/dl)					
<110	49	67.12	297	89.72	4.278 [2.339-7.824]
>110	24	32.88	34	10.28	

* Crude Odds Ratios (O.R.) derived by univariate analysis

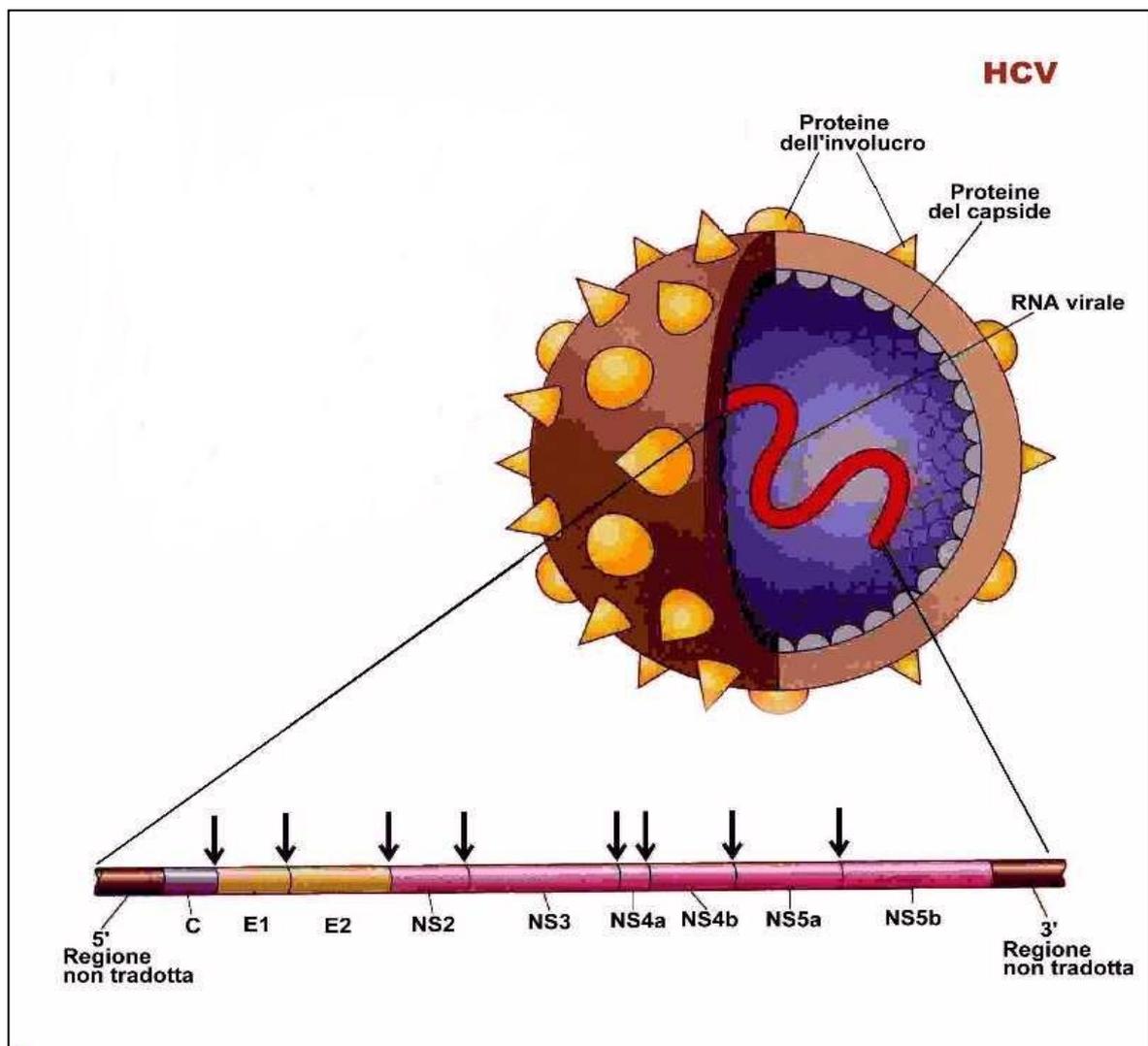
Figura 1 - Epatite C: un problema sanitario globale

170 - 200 milioni di portatori di HCV



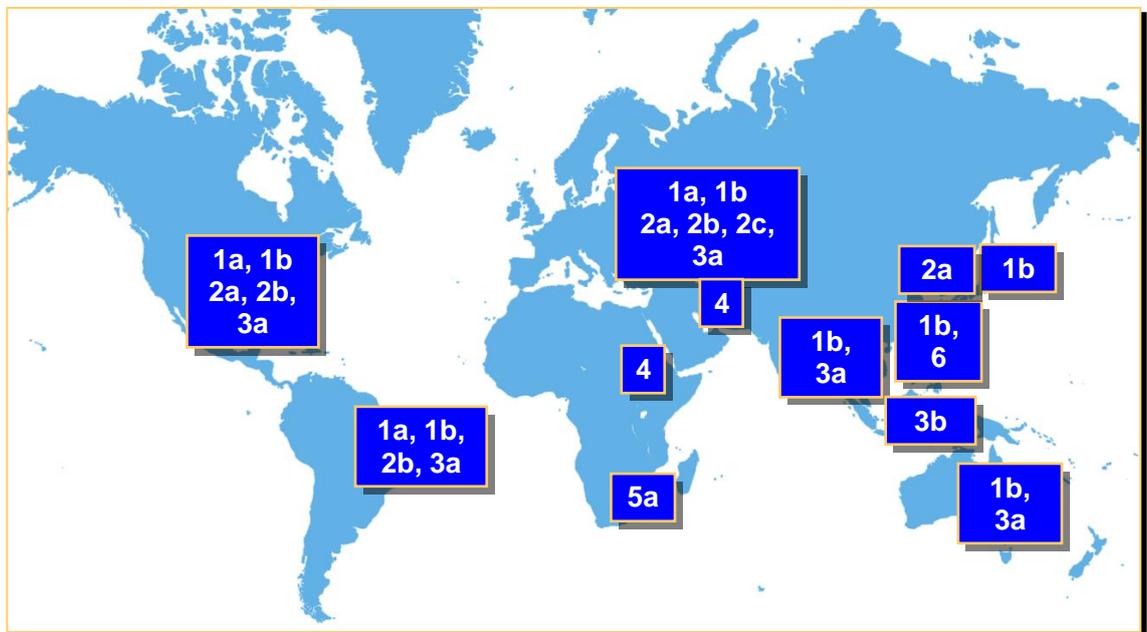
WHO 1999

Fig. 3 Morfologia del virus C



particella sferica provvista di envelope di diametro di circa 50 nm

Fig 4 *Distribuzione geografica dei genotipi e sottotipi HCV nel mondo*



Fang JWS et al. Clin Liver Dis. 1997;1:493-514.

Fig 5 Distribuzione dei genotipi HCV in Europa

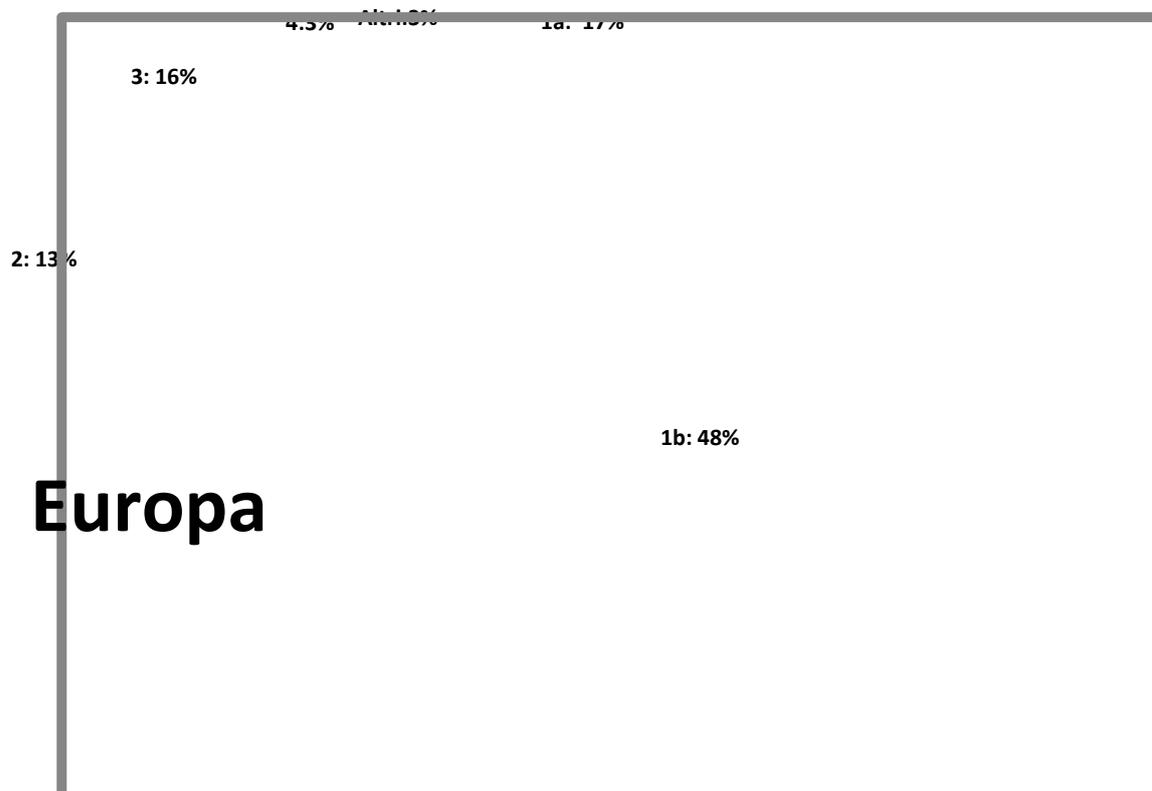
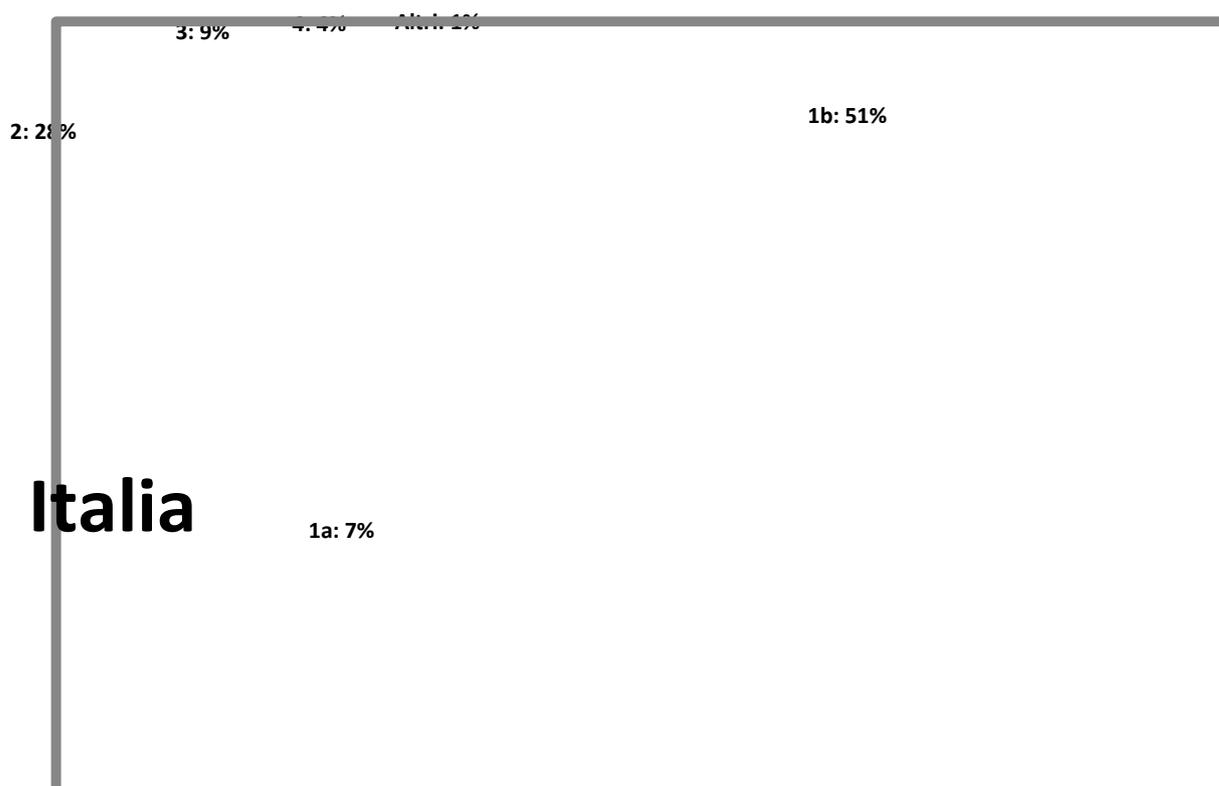
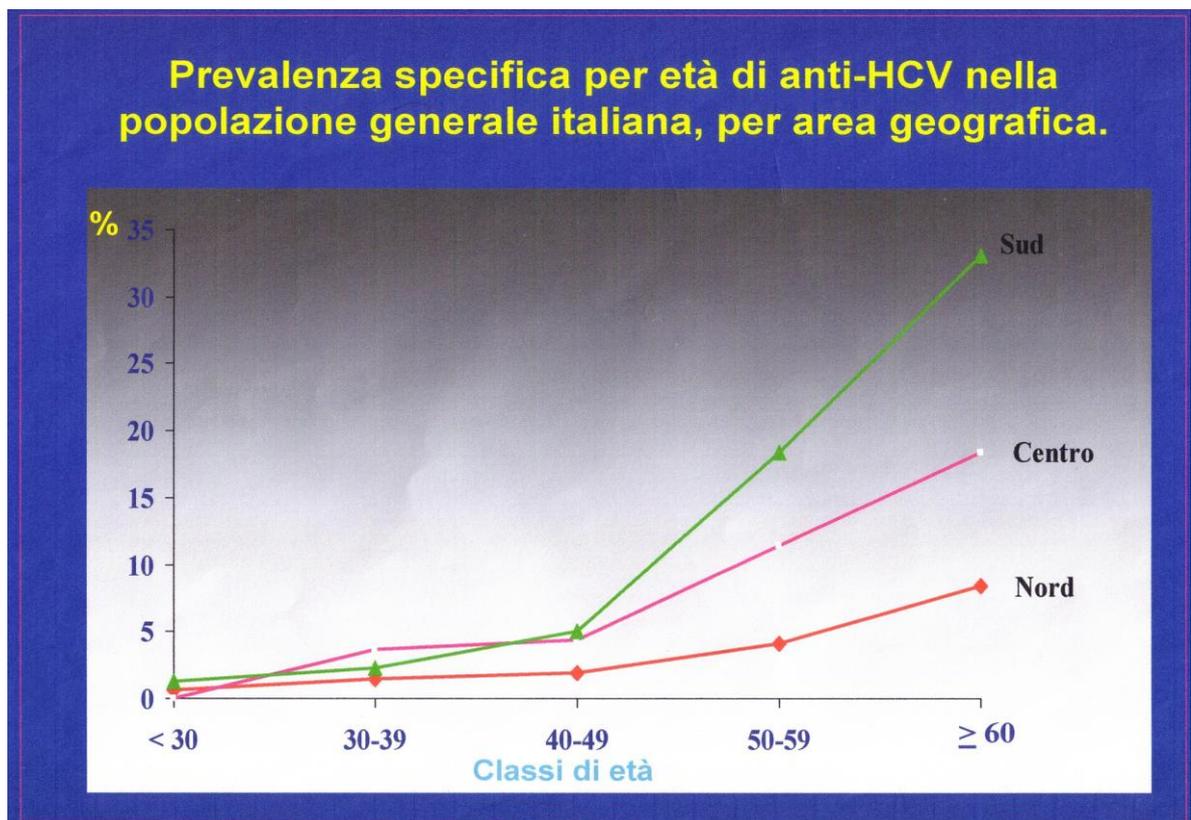


Fig.6 Distribuzione dei genotipi HCV in Italia



Nell'Italia meridionale l'1b si presenta nel 51% dei casi

Fig.8



Mele et al. :J. Hepatology 2000
Bellentani et al.: Gut 1999

Campello et al.: Infection 2002
Di Stefano et al.:J. Med Virol. 2002

Fig. 9 Prevalenza di HBsAg nel mondo

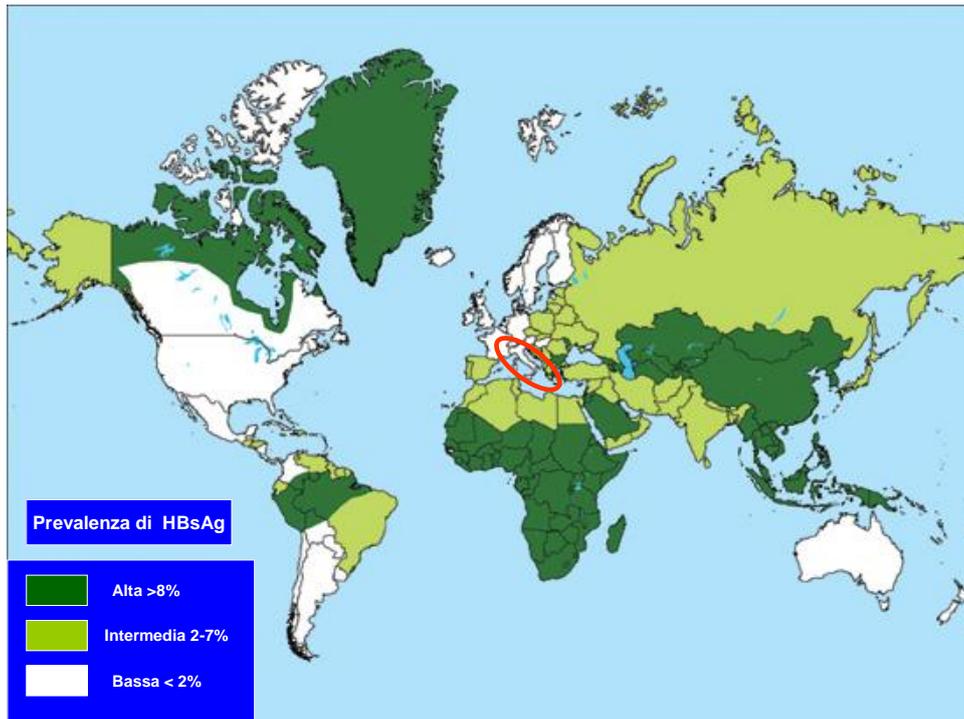


Fig. 10

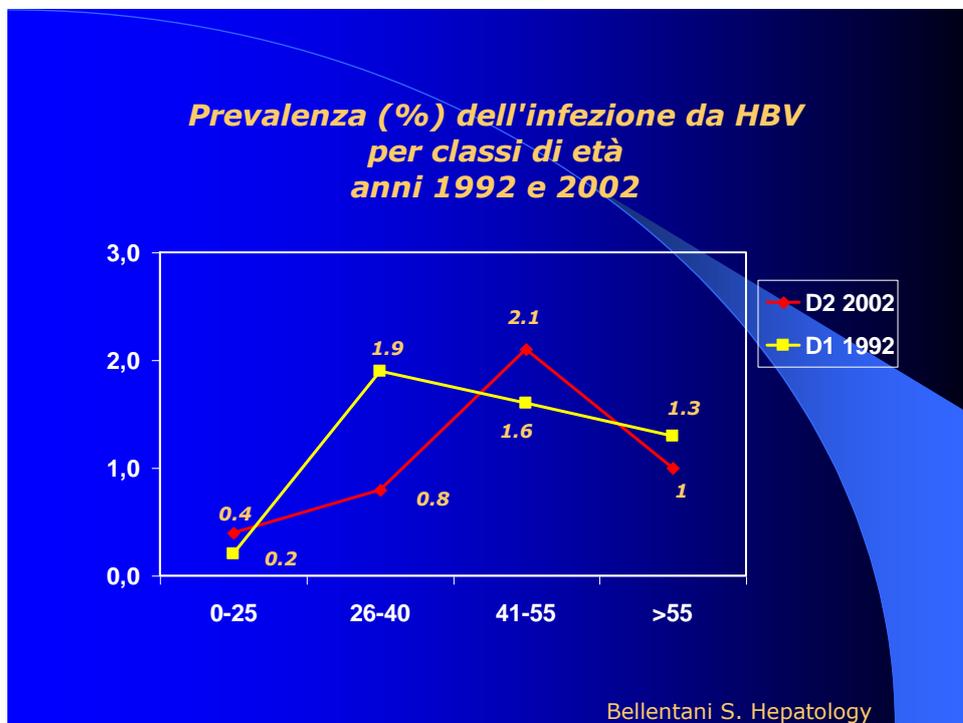


Fig. 11

***Incidenza di casi (x 100,000 abitanti)
di epatite acuta B in Italia.
SEIEVA, 1985-2005***

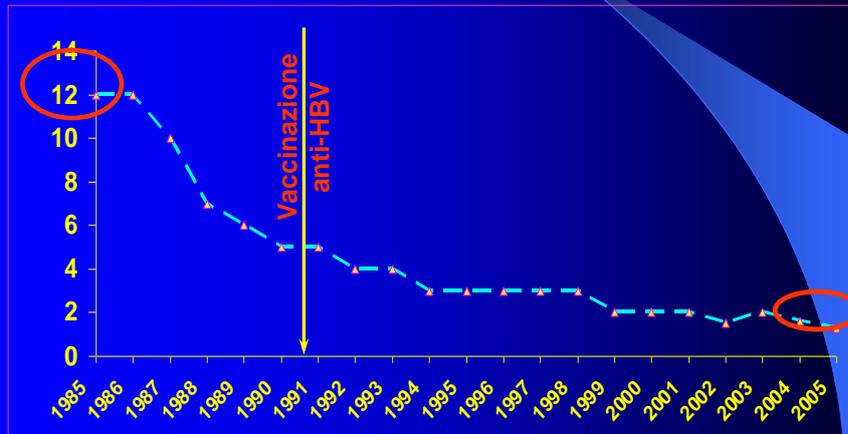


Fig. 12 Morfologia del virus B

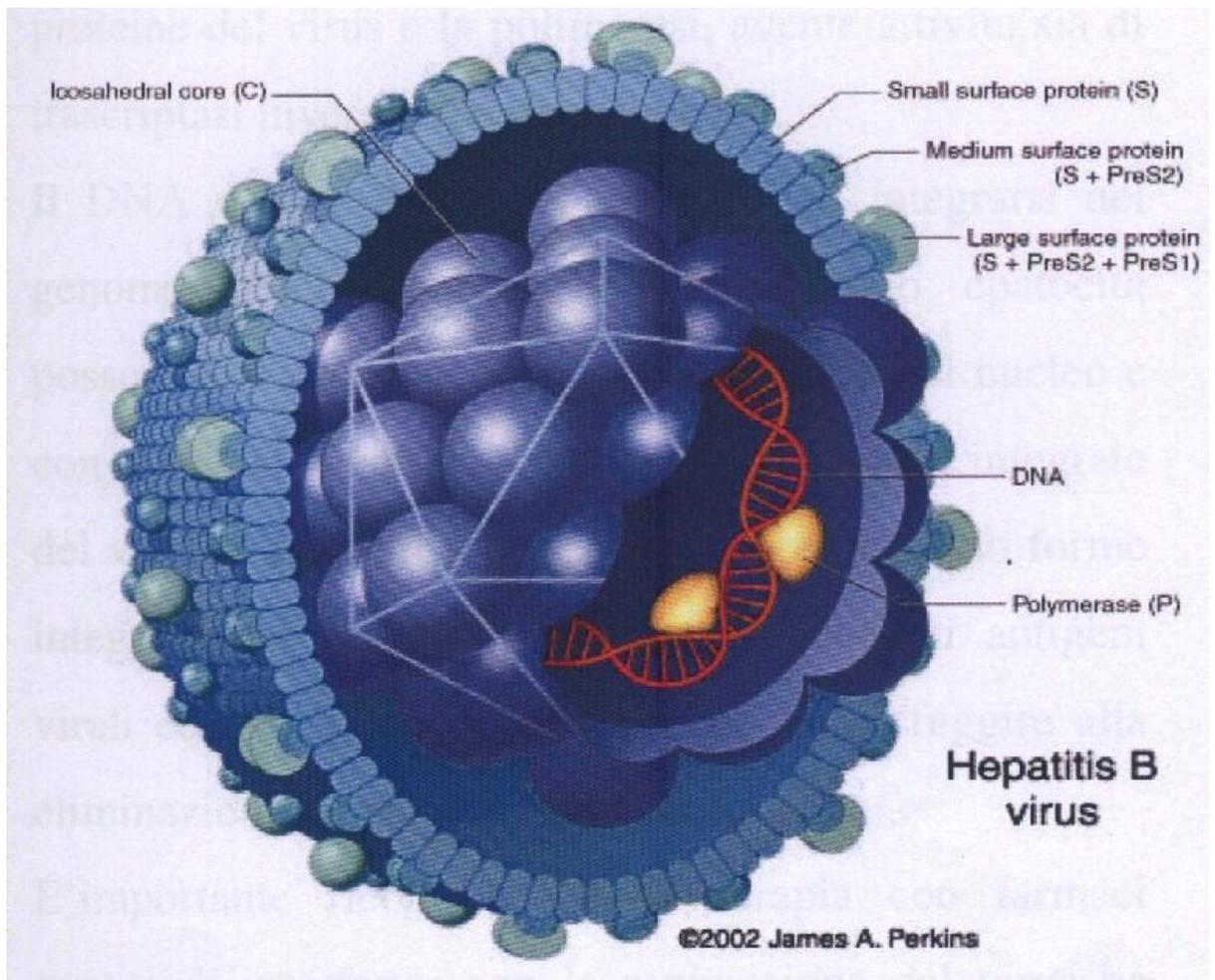


FIG. 13 CICLO REPLICATIVO DELLO HBV

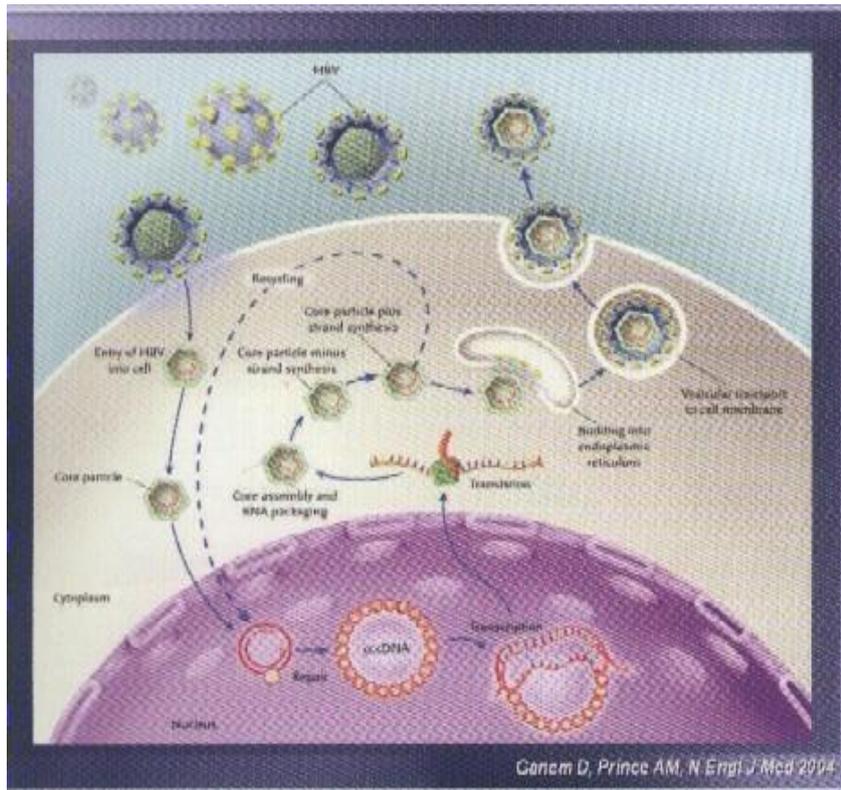


Fig. 14

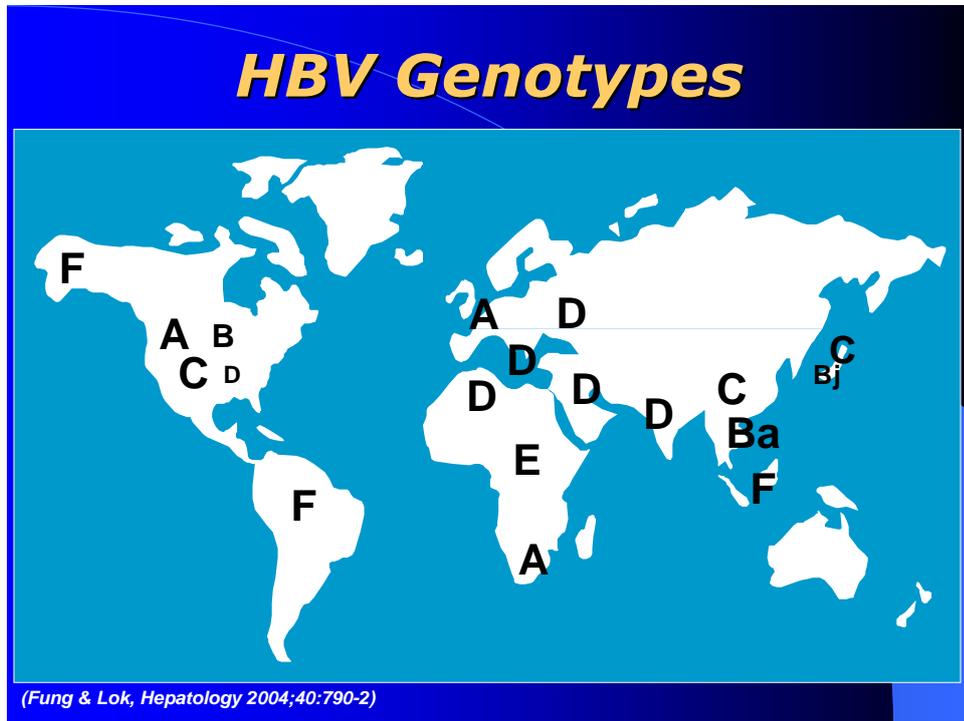


Fig. 15 Epatopatia alcolica: forme anatomo-cliniche

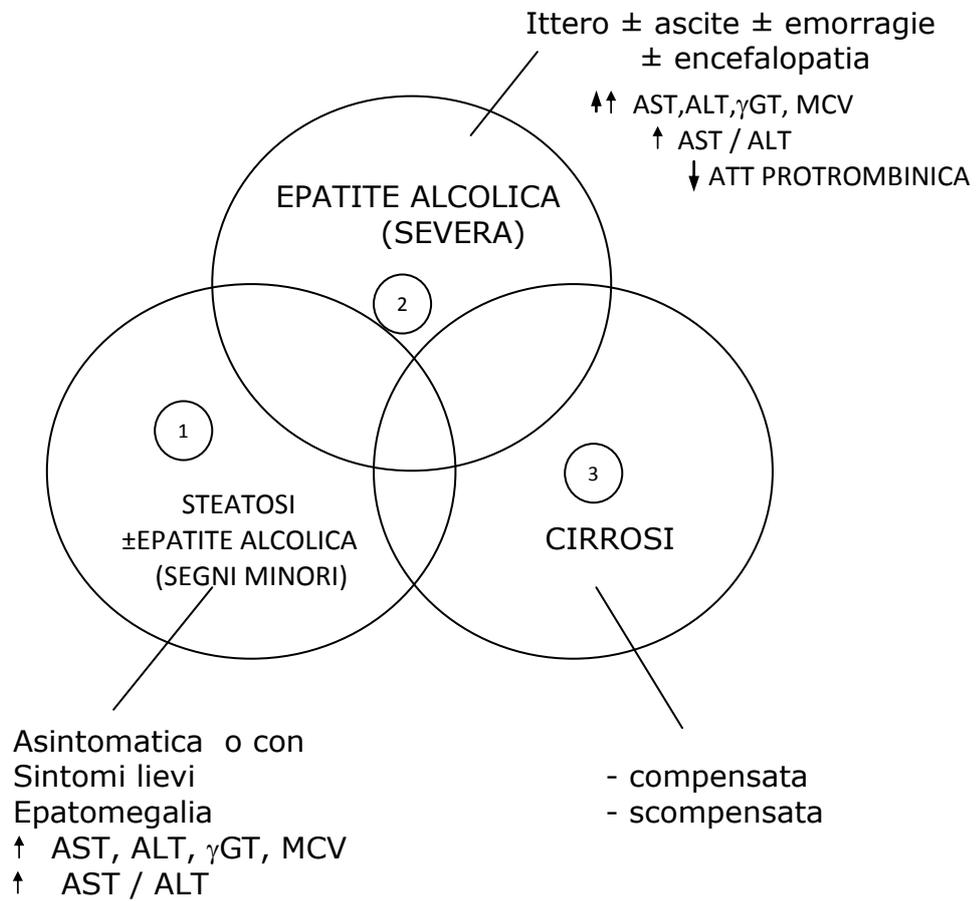


Fig. 17 : Prevalenza di HCV sieropositività nella popolazione di Ustica e Roccapalumba

