

IL VIRUS DELL'EPATITE B

Dall'antigene Australia agli
analoghi nucleos(t)idici

Alfredo Marzano



© **SEEd srl**
C.so Vigeveno, 35 - 10152 Torino
Tel. 011.566.02.58 - Fax 011.518.68.92
www.edizioniseed.it
info@edizioniseed.it

Tutti i diritti riservati
Prima edizione
Ottobre 2008
ISBN 978-88-8968-831-1

SEEd S.r.l. declina ogni responsabilità derivante da un uso improprio delle informazioni contenute nel presente volume. Tali informazioni non devono essere utilizzate o interpretate come ausilio diagnostico e/o terapeutico e non devono essere intese come sostitutive del consulto del medico.

Fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, comma 4, della legge 22 aprile 1941 n. 633 ovvero all'accordo stipulato tra SIAE, AIE, SNS e CNA, CONFARTIGIANATO, CASA, CLAAI, CONFCOMMERCIO, CONFESERCENTI il 18 dicembre 2000.

Le riproduzioni per uso differente da quello personale potranno avvenire solo a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dagli aventi diritto/dall'editore.

A mia moglie **Wilma**

Un particolare ringraziamento al Dott. **Andrea Marengo**,
per il prezioso aiuto nella revisione del testo

Sommario

1	INTRODUZIONE.....	7
2	LA STORIA.....	9
2.1	La scoperta dell'antigene Australia, del virus Delta e l'avvento degli antivirali	9
3	L'INFEZIONE E LE RESISTENZE.....	11
3.1	Il virus dell'epatite B (HBV)	11
3.2	Geni e replicazione virale	13
3.3	Portatore occulto.....	19
3.4	Genotipi	23
3.5	Mutanti.....	25
3.6	Mutanti della polimerasi.....	27
3.7	Meccanismi di resistenza agli analoghi nucleos(t)idici.....	28
3.8	Caratteristiche dei diversi analoghi nucleos(t)idici.....	30
3.9	Resistenze crociate tra i diversi analoghi nucleos(t)idici e terapia sequenziale	38
4	MODALITÀ DI TRASMISSIONE DELL'HBV.....	49
4.1	Epidemiologia.....	51
4.2	Profilassi immunitaria dell'infezione da HBV	61
5	LA MALATTIA.....	65
5.1	Epatite acuta	65
5.2	Epatite cronica.....	67
5.3	Sovrainfezione Delta	70
5.4	Cirrosi	70
5.5	Implicazioni nell'immunocompetente e nell'immunocompromesso ..	72

6	DIAGNOSI.....	75
6.1	Significato dei diversi marcatori.....	76
7	DEFINIZIONI CLINICHE E VIROLOGICHE.....	83
7.1	Portatori conclamati (HBsAg-positivi) e portatori occulti (HBsAg-negativi).....	83
7.2	Eventi virologici significativi.....	85
7.3	Inquadramento clinico basale.....	87
7.4	Strategie di trattamento.....	87
8	OPZIONI TERAPEUTICHE.....	91
8.1	Interferoni.....	92
8.2	Interferone pegilato.....	93
8.3	Lamivudina.....	94
8.4	Adefovir.....	96
8.5	Entecavir.....	98
8.6	Telbivudina.....	99
8.7	Emtricitabina.....	100
8.8	Tenofovir.....	101
8.9	Clevudina.....	102
8.10	Risposta alla terapia.....	102
8.11	Monitoraggio.....	104
9	APPENDICE.....	107
9.1	Trattamento dell'epatite cronica B: le raccomandazioni italiane 2008.....	107
9.2	Indicazioni nelle diverse categorie.....	109
	BIBLIOGRAFIA.....	117
	AUTORE.....	127

1 Introduzione

Negli ultimi 10 anni l'interesse per il virus dell'epatite B (HBV) e le sue manifestazioni cliniche è aumentato, in relazione ai significativi progressi intervenuti nella diagnosi e, soprattutto, nella terapia. L'affinamento della diagnostica permette, oggi, la definizione delle diverse condizioni virologiche legate al virus B, talvolta associate a manifestazioni cliniche significative. Ciò rende più complessa l'interpretazione da parte del clinico. Difatti, se la classica condizione di epatite cronica o di cirrosi risultano patrimonio oramai consolidato della cultura medica, le più recenti definizioni di portatori attivi o inattivi, o addirittura "occulti", appaiono talvolta di difficile comprensione.

I diversi quadri assumono, inoltre, una differente valenza clinica nel soggetto immunocompetente e nell'immunocompromesso, una condizione, questa, in rapido incremento in relazione allo sviluppo delle chemioterapie e della medicina dei trapianti. Nell'immunodepresso, in particolare, alcune condizioni virologiche di scarso interesse generale assumono una grossa valenza clinica per il potenziale rischio di riacutizzazione epatitica, coinvolgendo specialisti di diverse branche.

Infine l'introduzione, nell'ultimo decennio, di numerosi antivirali ha prepotentemente riportato alla ribalta la prospettiva terapeutica. L'uso di questi farmaci e delle loro combinazioni, specie nel lungo termine, ha introdotto nuovi criteri, quali la potenza e la barriera genetica dei diversi medicamenti, strettamente correlati agli

aspetti di farmaco-resistenza. Alcune similitudini con il virus dell'immunodeficienza acquisita (HIV) hanno, inoltre, portato al frequente confronto tra la terapia delle due virosi croniche. Oltre alle analogie, legate all'uso di analoghi nucleos(t)idici che agiscono su un comune sito d'attacco (la transcriptasi inversa), i due virus presentano, però, numerose differenze, che portano a ritenere non costantemente trasferibile a HBV l'esperienza acquisita per HIV. Tutto ciò giustifica questo scritto, dedicato all'infezione da HBV e ideato come un agile e pratico strumento di utilizzo per il clinico. Il manuale si pone l'obiettivo di fornire una rapida puntualizzazione degli aspetti virologici del virus B, del loro inquadramento clinico, delle opzioni terapeutiche, del monitoraggio e della gestione delle resistenze, sia nell'ambito generale, sia nella condizione di immunodepressione. I riferimenti all'immunodepresso saranno evidenziati in blu.

Alfredo Marzano

2 La storia

2.1 LA SCOPERTA DELL'ANTIGENE AUSTRALIA, DEL VIRUS DELTA E L'AVVENTO DEGLI ANTIVIRALI

La scoperta dell'**antigene Australia**, sul finire degli anni '60, da parte di Alter e Blumberg, e la definizione del **virus Delta**, al termine del decennio successivo da parte di Mario Rizzetto, hanno sicuramente contribuito allo sviluppo della moderna epatologia. Con queste osservazioni venivano, difatti, individuati gli agenti patogeni di una parte delle "epatiti da siero", definite nosologicamente dal secondo dopoguerra. Inoltre la definizione delle forme da virus B e la possibile individuazione di epatiti a contagio oro-fecale (in particolare l'epatite A) permettevano una diagnosi di esclusione delle rimanenti forme non-A-non-B, che troveranno il loro principale agente eziologico (il **virus dell'epatite C**) solo sul finire degli anni '80.

Alla fase pionieristica della diagnosi eziologica e della correlazione anatomo-patologica (tramite la tecnica della *one-second biopsy*, introdotta sul finire degli anni '50 da Menghini e profondamente interpretata da Giorgio Verme) succedeva l'era della terapia. All'inizio degli anni '90 venivano introdotti gli interferoni, che aprivano una prima fase di trattamento dell'epatite B. Agli interferoni si affiancavano dapprima antivirali a bassa potenza, quali ganciclovir, foscarnet o famciclovir, per poi affermarsi, dalla metà degli anni '90, una schiera di potenti farmaci, a partire da lamivudina, pro-

venienti dalla sperimentazione e dall'utilizzo clinico nei pazienti con HIV.

Difatti l'analogia replicativa tra i due virus, appaiati dall'utilizzo di una transcriptasi inversa, portava allo sviluppo di un armamentario di farmaci efficaci nel contenerne la replicazione. L'enorme volume d'interesse e di investimenti sul virus HIV si rifletteva, di conseguenza, su HBV.

La cronaca degli ultimi 10 anni è, quindi strettamente legata all'avvento di diversi e sempre più potenti farmaci antivirali e al loro utilizzo, sia nell'ambito storicamente consolidato della malattia cronica, sia nel campo innovativo della medicina dei trapianti, sia, infine, nella vasta e polimorfa categoria dei soggetti immunodepressi, una condizione, questa, legata alla malattia di base oppure a trattamenti soppressivi o chemioterapici.

3 L'infezione e le resistenze

3.1 IL VIRUS DELL'EPATITE B (HBV)

Il virus dell'epatite B (*Hepatitis B Virus*, HBV) è un virus a DNA appartenente alla famiglia degli **Hepadnavirus**. La particella virale completa o particella di Dane è una particella sferica del diametro di 42 nm, composta da un involucro esterno lipoproteico (envelope), dove sono localizzate le proteine **HBsAg, pre-S1 e pre-S2**, e da un nucleocapside interno, contenente l'**antigene core** (HBcAg). Il nucleocapside racchiude il genoma virale costituito da una molecola di DNA circolare a doppio filamento di lunghezza

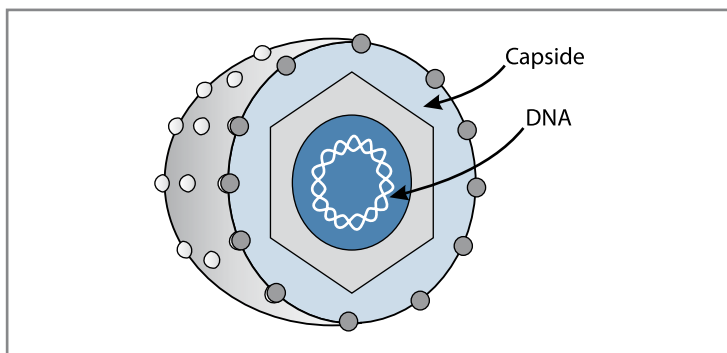


Figura 1. Particella di HBV

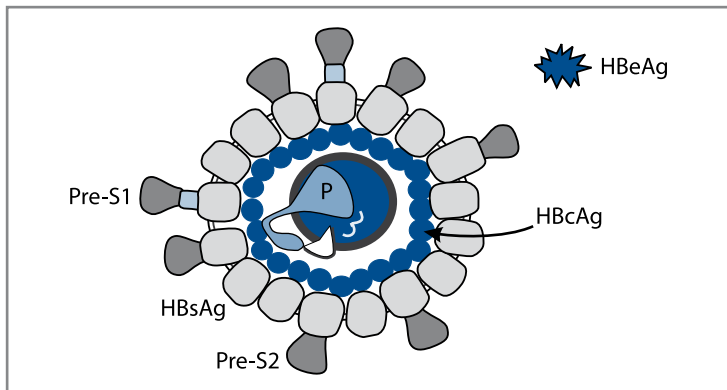


Figura 2. Struttura e componenti del virus B

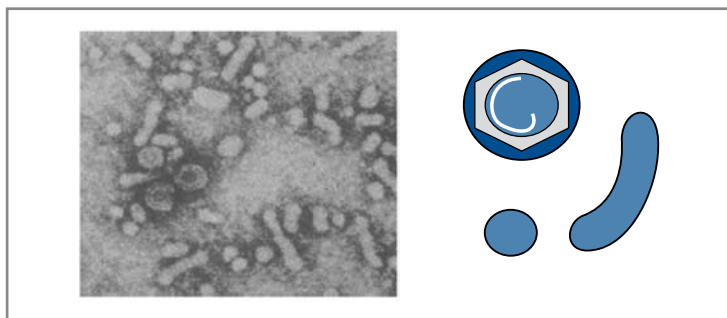


Figura 3. Immagine al microscopio elettronico delle particelle di Dane e delle particelle sferiche e filamento, in forma schematizzata a destra

pari a 3.200 nucleotidi (HBV DNA) e la **DNA-polimerasi** virus-specifica (Figure 1 e 2). Oltre alle proteine che fanno parte della struttura propria del virus, in fase di replicazione viene prodotta una

proteina non strutturale, che viene secreta in circolo, denominata HBeAg.

Durante la sintesi del virione, le proteine dell'involucro esterno (**HBsAg, pre-S1 e pre-S2**) **sono prodotte in eccesso** (da 100 a 1.000 volte rispetto alle particelle complete) e circolano nel sangue sotto forma di strutture sferiche di 22 nm e di filamenti (Figura 3). Queste particelle non sono infettive, in quanto sprovviste di core, e servono a "distrarre" la risposta immune umorale neutralizzante.

Significato clinico

- L'iperproduzione di proteine dell'involucro esterno assume una particolare valenza clinica nell'utilizzo di immunoglobuline specifiche anti-HBV (HBIG) nell'ambito dei trapianti d'organo
- La presenza di HBeAg circolante si associa, nella grande maggioranza dei casi, a replicazione virale attiva