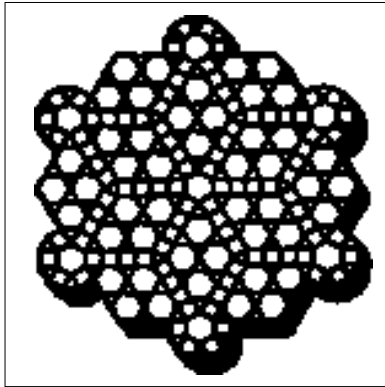


Caleidoscopio



Mario Rizzetto

L'epatite non A non B (tipo C)

Cattedra di Terapia Medica Sistemica
Istituto di Medicina Interna
Università degli Studi
Torino

55

**Direttore Responsabile
Sergio Rassu**

 **MEDICAL
SYSTEMS S.P.A.**

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. (010) 83.401
Ristampato a Genova 1991.

Editoriale

Un anno fa compariva sulla prestigiosa rivista *Science* un lavoro del dottor Choo e dei suoi collaboratori che riportava l'identificazione del virus dell'Epatite C.

Si trattava di una ulteriore pietra miliare nella strada del chiarimento diagnostico delle epatiti sino ad allora definite non A, non B e che permetteva allo stesso gruppo di approntare e mettere a disposizione una metodica sierologica per l'identificazione anche di questa infezione.

Le nostre conoscenze su questa malattia sono così cresciute in modo esponenziale in brevissimo tempo e questo volume rappresenta una sintesi aggiornatissima dello stato attuale delle nostre conoscenze.

L'Autore che abbiamo inviato e che in brevissimo tempo ha realizzato questa sintesi è un Autore d'eccezione.

Il Professor Mario Rizzetto è, infatti, prima di tutto, un ricercatore che ha dato e continua a dare prestigio e lustro all'Italia; è un nome che può essere citato con orgoglio a livello internazionale tanto più se si considerano le condizioni spesso non certo di privilegio in cui opera la Ricerca nel nostro Paese.

Specialista in Gastroenterologia e quindi in Epatologia, è attualmente Professore Associato di Terapia Medica Sistemica presso l'Università di Torino dopo aver maturato varie esperienze internazionali in Istituti di prestigio quali il Dipartimento di Immunologia del Middlesex Hospital Medical School di Londra ed il National Institute of Health di Bethesda.

Il nome del professor Rizzetto è legato, senza nulla togliere ad altri successivi ed importanti contributi, alla individuazione del sistema antigene delta/anticorpo anti-delta identificato per la prima volta nel 1977 nel fegato e nel siero di portatori italiani di antigene di superficie del virus dell'epatite B.

L'intensa attività di ricerca è stata riconosciuta con vari premi: il Premio Internazionale Chianciano 1984 per la Ricerca Epatologica (Italia), Il Premio Internazionale "Re Faisal" per la Medicina 1985 (Arabia Saudita); il Premio Internazionale "Fiuggi" per la Medicina 1986 (Italia), il Premio Internazionale Robert Koch per la Medicina 1987 (Germania), il Premio William Beaumont, American Gastroenterology Association 1988 (USA), la Medaglia d'Oro per la Sanità, 1988 (Italia) ed il Premio Internazionale dell'Accademia dei Lincei per la Virologia, 1989 (Italia).

Il Professor Mario Rizzetto è socio della Società Italiana di Gastroenterologia, dell'Associazione Italiana Studio Fegato (AISF) di cui è stato segretario dal 1983 al 1984, dell'European Association for the Study of the Liver di cui è segretario dal 1987, dell'American Association for the Study of Liver Diseases e dell'International Association for the Study of the Liver (IASL).

Il Professor Rizzetto fa infine parte del Comitato Editoriale di numerose Riviste: Journal of Hepatology, Italian Journal of Gastroenterology, La Ricerca in Clinica e Laboratorio, Argomenti di Gastroenterologia Clinica, The Ligand Quarterly e l'European Journal of Epidemiology.

Direi che lo spessore culturale e scientifico associato alla, giustamente, giovane età nella quale ha conseguito i primi rilevanti risultati fanno del Professor Rizzetto un modello ed un punto di riferimento estremamente importante per la ricerca scientifica in Italia e nel mondo.

Sergio Rassu

Introduzione

Le deduzioni cliniche della prima metà del secolo e gli studi di infezione in volontari del dopoguerra hanno perpetuato fino agli anni '70 l'equivoco epidemiologico che esistessero solo due forme di epatite virale, l'epatite A trasmessa per via orofecale e l'epatite B trasmessa per via parenterale.

Con la scoperta del virus dell'epatite B (HBV=Hepatitis B Virus) e poi del virus dell'epatite A (HAV=Hepatitis A Virus) e con la successiva disponibilità di test commerciali per la diagnosi di entrambe le infezioni, è emerso che una quota consistente di epatiti virali non era causata né dall'uno né dall'altro virus (Alter, 1975).

Poiché anche questo contingente era verosimilmente dovuto ad un'infezione virale, nacque negli anni '70 la dizione di epatite non A non B (nA, nB) (Feinstone, 1975) ad identificare una forma di malattia non causata dall'HAV o dall'HBV ma da un virus ignoto che divenne l'oggetto concupito della ricerca epatologica; la diagnosi era allora stabilita in *negativo*, dall'assenza di fattori virali, tossici o farmacologici noti, capaci di provocare epatopatia.

Inizialmente ritenuta responsabile solo di forme di epatopatia post-trasfusionale, l'epatite nAnB fu successivamente riconosciuta (con i medesimi criteri di esclusione) in assenza di trasfusione (Dienstag, 1977); la malattia poteva essere trasmessa da individui sani mai trasfusi, indicando quindi l'esistenza di forme di nA nB indipendenti dal rischio legato all'esposizione al sangue.

A cavallo fra gli anni '70 ed '80 la versatilità consentita dall'imprecisione della diagnosi portò ad estendere il termine di epatite nAnB virtualmente a tutte le forme di epatopatia infiammatoria ad eziologia sconosciuta; quest'entità venne dunque a comprendere un universo di malattie non riconducibili ad un unico quadro clinico, variamente definite come epatite nAnB endemica, sporadica, epidemica, post-trasfusionale, acquisita in comunità etc. (Tab. 1).

Malgrado i più intensi sforzi di ricerca, l'impreciso agglomerato dell'epatite nAnB è rimasto sostanzialmente tale sino a poco fa. L'infezione sperimentale negli scimpanzé aveva portato a differenziare all'interno del gruppo una varietà trasmessa per via orofecale (Balayan, 1983), ad andamento acuto ed epidemico, denominata epatite E, ma si trattava di una variante esotica; essa è stata recentemente suffragata dall'identificazione di un virus ad RNA responsabile della malattia (Reyes, 1990).

<i>Definizione</i>	<i>Modalità di trasmissione</i>
Post-trasfusionale	Trasfusione
Percutanea	Non trasfusionale, parenterale drogati tatuaggi emodialisi punture accidentali
Sporadica	Occasionale senza ovvie vie di trasmissione
Endemica	<div style="border-left: 1px solid black; border-right: 1px solid black; padding: 0 5px;"> Intercambiabile per alcuni con la forma post-trasfusionale Per altri intesa come la forma sporadica, senza fattori di rischio trasfusionale </div>
Community acquired	Tutti i casi senza precedenti di trasfusione
Epidemica	Dovuta a contaminazione idrica, trasmessa per via oro-fecale, colpisce più individui simultaneamente.

Tabella 1. Classificazione dell'epatite nA nB in epoca presierologica.

La svolta più importante è stata compiuta nel 1989, con la scoperta del virus dell'epatite C (HCV=Hepatitis C Virus) da parte dei biologi molecolari della Chiron Corporation (Choo, 1989); la successiva messa a punto di un test sierologico per la determinazione dell'anticorpo omologo (anti-HCV) ha finalmente permesso di diagnosticare *in positivo* l'infezione nA nB (Kuo, 1989).

Malgrado il rapido accrescersi delle conoscenze sull'epatite C indichi che essa è la causa più frequente dell'epatite nAnB, la gran parte degli studi su cui si basa l'attuale nosografia sono stati condotti in epoca presierologica. Di seguito il termine nA nB viene quindi mantenuto a significare che esso si riferisce a studi precedenti alla verifica sierologica con l'anti-HCV mentre quella di epatite C si applica agli studi dell'ultimo anno in cui v'è stata tale verifica. Sebbene intercambiabile nella maggior parte dei casi, è tuttavia possibile che l'epatite C non sia la causa di tutte le forme di epatiti nA nB ma esistano altri virus ancora sconosciuti (nA, nB, nC?) responsabili di una parte minore della malattia.

Dal riconoscimento epidemiologico dell'epatite nA nB alla scoperta dell'HCV

Le tappe fondamentali che hanno portato al riconoscimento prima dell'epatite nA nB, poi del virus C sono riassunte nella tabella 2.

La presa di coscienza dell'esistenza dell'epatite nA nB dal contesto trasfusionale ha inizialmente indirizzato la ricerca dell'agente eziologico nelle due direzioni che aveva-

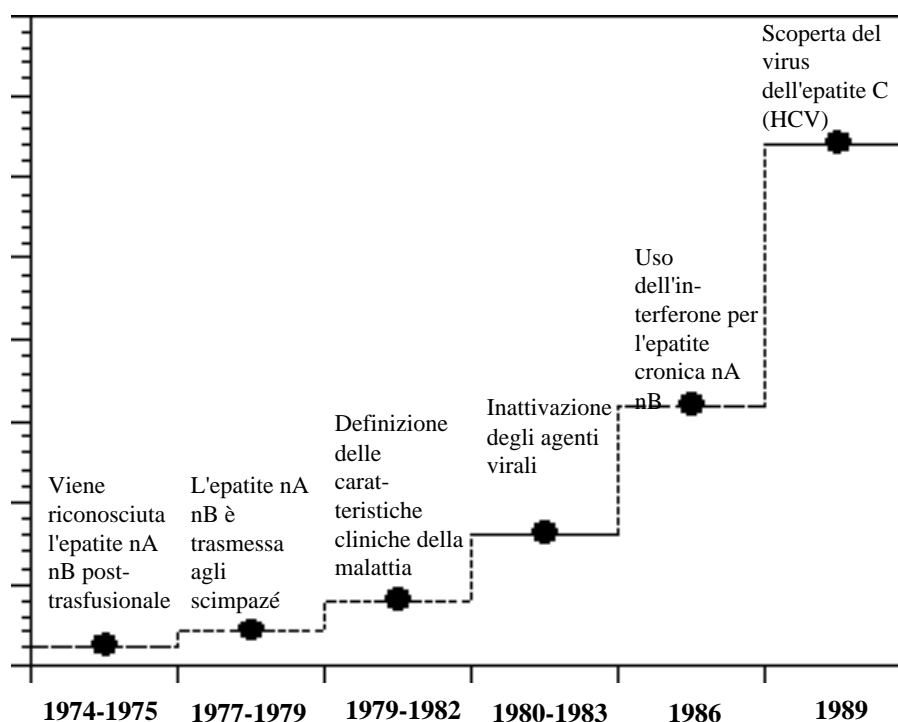


Tabella 2. Tappe fondamentali nel riconoscimento dell'epatite nA nB (tipo C).

no portato alla scoperta dell'HBV e dell'HAV, da una parte all'identificazione di un sistema antigene-anticorpo specifico mediante le tecniche immunologiche convenzionali, dall'altro gli studi di infettività sperimentale nello scimpanzé; la suscettibilità di questo animale all'epatite nA nB è stata dimostrata tra il 1977 ed il 1979 (Hoofnagle, 1977; Hollinger, 1978; Bradley, 1979) comprovando inequivocabilmente che la malattia era trasmessa da un agente trasmissibile.

Mentre l'approccio immunologico classico è risultato improduttivo, l'approccio sperimentale nell'animale ha permesso di delineare molte delle caratteristiche dell'HCV e dell'epatite C pur in mancanza di una struttura virale e di metodiche sierologiche specifiche:

- l'epatite nA nB non era correlata all'HBV, HAV né ad altri virus epatotropi conosciuti;

- i pazienti con l'epatite post-trasfusionale o "acquisita in comunità" avevano entrambi un'infezione virale considerato che i loro sieri erano in grado di trasmettere la malattia;

- l'infezione poteva essere trasmessa per via intramuscolare, sottocutanea ed intraepatica, senza associazione tra gravità della malattia ed entità dell'inoculo;

- la viremia si verificava precocemente e poteva persistere a lungo dopo la fase acuta;

- l'infezione poteva cronicizzare in assenza di sintomi clinici e con indici biochimici di funzionalità epatica nei limiti della norma, indicando la possibile esistenza di portatori asintomatici (Tabor, 1980);

- v'erano apparentemente più forme di infezione nAnB che non conferivano immunità crociata. Studi sulla trasmissione dell'agente virale ed indagini epidemiologiche suggerivano l'esistenza di più di un agente trasmissibile per via parenterale (Bradley, 1980; Hollinger, 1980)

L'analisi del fegato degli animali infettati ha portato ad identificare nel citoplasma degli epatociti aspetti ultrastrutturali caratteristici, rappresentati da convoluti a doppia membrana che circoscrivevano una densità centrale; sebbene non specifici per l'epatite nA nB tali aspetti erano sufficientemente caratteristici da distinguere al Microscopio Elettronico tale epatite dalla A e dalla B (Bradley, 1985).

Studi in America ed in Giappone dimostrarono inoltre che l'agente responsabile delle variazioni ultrastrutturali era sensibile al cloroformio e pertanto fornito di un involucro lipidico. Di seguito a questi studi sono stati condotti esperimenti di filtrazione per determinare le dimensioni dell'HCV, che rivelarono come l'agente infettivo passasse attraverso pori di 50 nm ma non attraverso pori di 30 nm (Bradely, 1979).

Il virus dell'epatite nA nB era dunque piccolo, del diametro di circa 30-60 nm ed incapsidato, ciò che limitava considerevolmente il numero delle famiglie virali cui avrebbe potuto appartenere. Il dr Bradley del Center of Disease Control di Atlanta suggerì per primo che si trattasse di un virus simile ai togavirus, ipotesi ora confermata dalle caratteristiche dell'HCV (Bradley, 1985).

L'identificazione del virus C ha premiato una ricerca durata molti anni, caparbiamente indirizzata ad evidenziare con le nuove tecniche genetiche il genoma del virus nA nB (Tab. 3)

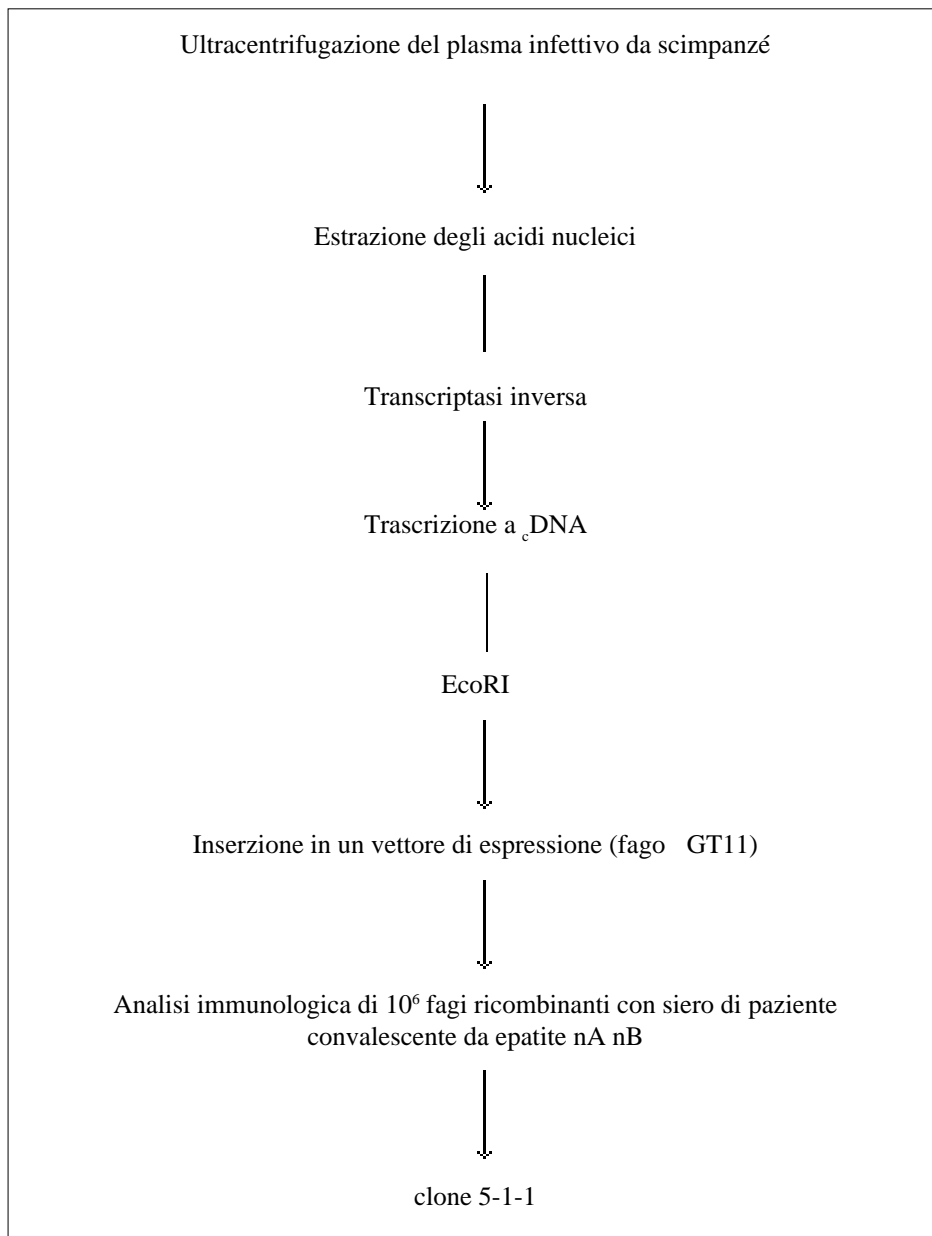


Tabella 3. Identificazione del clone ricombinante nA nB.

Partendo dalla premessa che plasma infettivo per nA nB dovesse contenere il virus (quindi in quel plasma, oltre ai residui genetici dell'ospite, dovesse esserci un genoma extracromosomico corrispondente al genoma virale) e forti delle esperienze precedenti che avevano di fatto procurato gran quantità d'un tal materiale per gli studi analitici, i ricercatori della Chiron hanno trascritto in DNA complementare tutta l'informazione genetica contenuta nel sangue d'uno scimpanzé infetto con nA nB (Choo, 1989).

Il cDNA clonato ha generato una libreria che è stata inserita in un batteriofago (gt-11) usato inizialmente per infettare l'*Escherichia Coli* e successivamente un lievito.

Le proteine tradotte dal genoma clonato venivano sistematicamente cimentate con il plasma di un paziente affetto da epatite cronica nA nB: dopo l'esame di circa un milione di cloni, è stato identificato un clone (5-1-1) che esprimeva una proteina in grado di reagire con il plasma del paziente.

L'estrazione di un inserto di 155 paia di basi e la sua espressione nell'*E. Coli* ne ha permesso l'utilizzazione come "probe"; è stata così esaminata la libreria originale di cDNA, ciò che ha portato all'identificazione di altri cloni tutti compresi in un'unica continua sequenza di lettura (ORF=open reading frame) dalla quale s'è potuto risalire alla conformazione genomica del virus.

L'ORF è stata espressa nel lievito come proteina di fusione con la superossido dismutasi umana (SOD), enzima che facilita l'espressione di proteine estranee nei lieviti e batteri; in tal modo è stato sintetizzato un polipeptide SOD/HCV di 363 aminoacidi (C 100-3), che viene al momento utilizzato come antigene specifico nell'allestimento delle metodiche radioimmunologiche ed immunoenzimatiche per la determinazione dell'anticorpo anti HCV (Kuo, 1989).

L'HCV e l'anti-HCV

Il genoma è costituito da una catena lineare di RNA a polarità positiva che si comporta come un RNA messaggero. E' composta da 10.000 nucleotidi che codificano per proteine strutturali e non strutturali in un'unica ORF; la poliproteina viene clivata da meccanismi post-trascrizionali.

Queste caratteristiche accomunano l'HCV alla famiglia dei *togaviridae* (Tab. 4).

Il confronto dei profili idrofobici nella poliproteina espressa dal virus suggerisce che l'HCV è un parente lontano dei Flavivirus, il cui prototipo è il virus della febbre gialla; altri membri importanti di questa famiglia sono i virus della Dengue, dell'encefalite giapponese, della febbre del Nilo occidentale (Westaway, 1985).

Genoma:	RNA di 10.000 nucleotidi
Polarità:	Positiva, si comporta come RNA messaggero
Dimensione del virione:	30-60 nanometri
Capside:	di natura lipidica
Analogie:	Flavivirus

Tabella 4. Caratteristiche dell'HCV.

La struttura fisica dell'HCV non è nota ma è al momento ipotetica; il virus non è stato visualizzato al Microscopio Elettronico e non è stato finora possibile infettare culture cellulari od animali diversi dallo scimpanzé. I tre quarti del genoma vengono adoperati per dirigere la sintesi di proteine non strutturali che comprendono proteasi virus specifiche, la polimerasi RNA-dipendente ed altri fattori trascrizionali.

Tutti i Flavivirus noti sono capaci di infettare un ampio spettro di ospiti, hanno specificità d'organo larga, usano come vettori degli artropodi e di solito non causano malattia cronica; l'HCV differisce in tutti questi aspetti.

Test per l'anti-HCV

I test sierologici per la diagnostica dell'infezione da HCV si sono resi disponibili dalla 2^a metà del 1989 (Kuo, 1989); si basano sulla determinazione dell'anticorpo omologo (anti-HCV) mediante metodiche radioimmunologiche (RIA) ed immunoenzimatiche (EIA).

Entrambi prevedono l'utilizzazione di pozzetti o sferette ricoperte con l'antigene C 100-3 prodotto dal clonaggio dell'HCV. L'antigene è composto da 154 aminoacidi della SOD e da 363 aminoacidi della parte non strutturale della poliproteina dell'HCV (C 100); corrisponde alla maggior parte della regione NS4 ed alla parte terminale di NS3.

Anticorpi anti-HCV presenti nel siero in esame si legano all'antigene sulla fase solida e la loro presenza è poi svelata dal legame con anticorpi anti-IgG radiomarcate (RIA), o da anticorpi monoclonali di coniglio anti-gammaglobuline umane il cui legame viene rilevato mediante reazione colorimetrica (EIA) (Fig. 1).

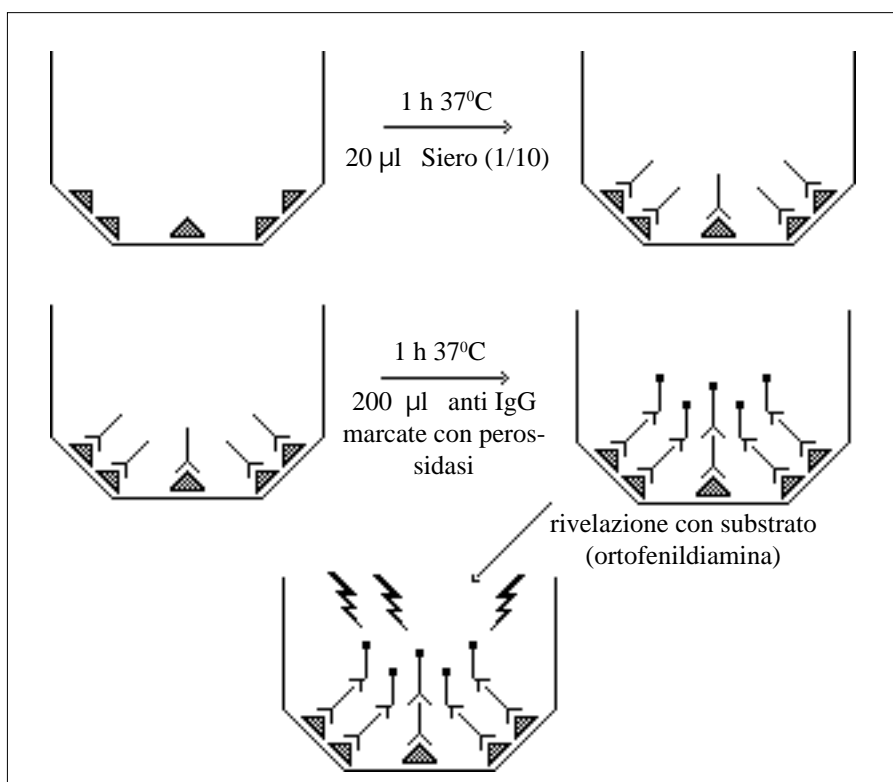


Figura 1. Procedimento immunologico per la determinazione dell'anti-HCV.

▲=C100-3.

Il significato degli anticorpi diretti contro la proteina C 100-3 non è chiarito; la proteina codificata dalla stessa regione del genoma del virus della febbre gialla presenta un'affinità per la membrana cellulare.

Gli anticorpi anti-HCV attualmente determinabili non sono neutralizzanti, considerata la natura non strutturale della proteina C 100-3; poiché la risposta anticorpale è diretta verso una proteina virale (seppur non strutturale) essa costituisce comunque un indicatore generale di infezione.

La correlazione tra presenza di anti-HCV ed infettività è stata oggetto di studi su pazienti con epatiti croniche nA nB (Weiner, 1990). La determinazione dell'HCV-RNA mediante la tecnica della PCR (polymerase chain reaction) nel fegato è risultata positiva nel 70% dei pazienti con reattività sierologica per anti-HCV, ma in alcuni pazienti è stato possibile determinare sequenze virali a livello epatico senza evidenza sierologica di anti-HCV; può dunque esistere infezione in assenza di risposta anticorpale.

Epidemiologia

L'entità del problema

La prevalenza reale dell'epatite nA nB non è nota ma la malattia è molto comune; rappresenta probabilmente la più frequente fra le epatopatie mediche.

Dato che il rischio post-trasfusionale di epatite nA nB è non meno del 5% e considerato che negli USA 3.000.000 di persone vengono trasfuse annualmente, è verosimile che in questa nazione 150.000 individui contraggano ogni anno l'epatite nA nB. Si tratta tuttavia solo di una frazione del totale delle nuove nA nB (Tab. 5).

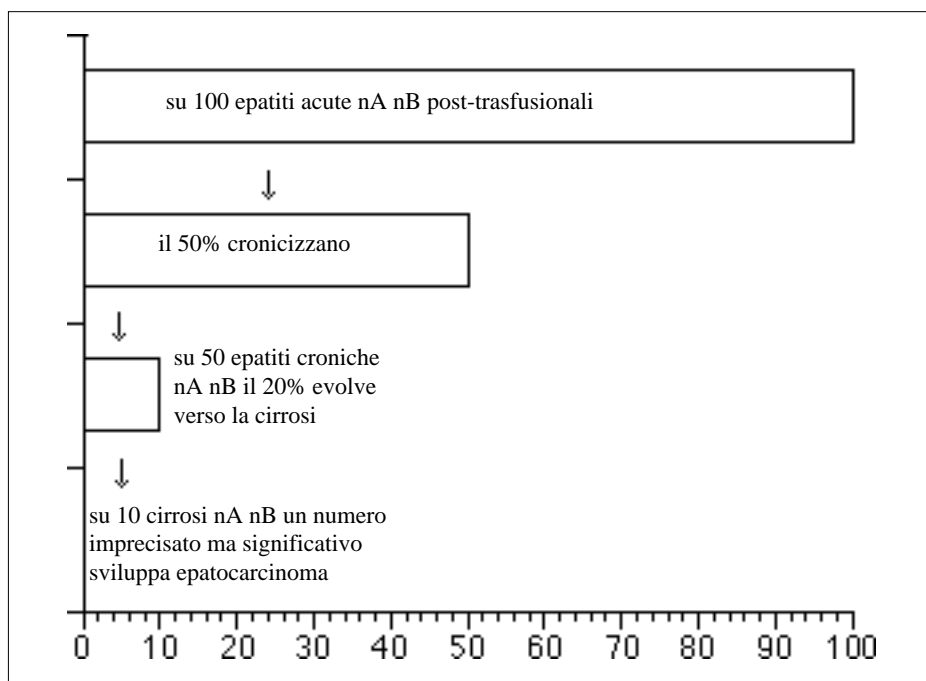


Tabella 5. Il problema medico dell'epatite nA nB.

E' calcolato infatti che solo il 16% della malattia derivi dalla trasfusione, per cui un numero molto elevato di persone contraggono annualmente l'infezione per via non-parenterale.

Considerato che il rischio di cronicizzazione dell'epatite nAnB post-trasfusionale non è inferiore al 50%, ogni anno negli USA 75.000 individui trasfusi sviluppano infezione nA nB cronica.

In Italia si calcola che questa malattia colpisca un numero ancora più alto (il 10%) dei 500.000 soggetti trasfusi ogni anno, causando quindi 50.000 epatiti post-trasfusionali all'anno.

Distribuzione geografica

Il test per l'anti-HCV ha permesso di tracciare un primo profilo epidemiologico dell'epatite C, confermando l'importanza di questa malattia in tutti i continenti.

In analogia alle caratteristiche epidemiologiche dell'epatite B, la distribuzione dell'epatite C segue un gradiente geografico Nord-Sud: la prevalenza di positività per l'anti-HCV risulta più bassa nei donatori di sangue del Nord America e Nord Europa (0,1-0,7%) rispetto a quelli dell'Europa Meridionale (1-2%) o dei Paesi Africani (6%).

Tra gli 11.117 donatori di sangue controllati sul territorio italiano la sieroprevalenza media è risultata inferiore all'1%; comprende valori tra l'1,73%-1,37% nelle regioni meridionali e 0,68% nelle regioni settentrionali (Sirchia, 1989).

L'anti-HCV nelle epatiti post-trasfusionali

Il test per l'anti-HCV è stato originariamente convalidato in scimpanzé sperimentalmente infettati con virus nA nB, dimostrandosi capace di distinguere quest'infezione dall'infezione indotta dall'HAV o dall'HBV.

L'ulteriore verifica è stata condotta in una batteria di sieri da soggetti malati di epatite nAnB o capaci di trasmettere l'epatite nAnB, costituenti un *panel* di conferma raccolto al National Institute of Health Americano con il quale avevano fallito tutti i sistemi antigene anticorpo nA nB proposti in precedenza; il test della Chiron è stato il primo a violare il codice del panel.

A seguito di tali verifiche il test è entrato nella diagnostica corrente.

L'anti-HCV è molto frequente nei pazienti con epatite cronica nAnB post-trasfusionale (80-100%) (Esteban, 1989; Alter, 1989a) ma meno frequente in quella con epatite acuta a risoluzione spontanea (15-60%) (Tab. 6);

-Epatite cronica nA nB post-trasfusionale	75-100%
-Epatite cronica nA nB sporadica	50-70%
-Drogati (abuso > 1 anno)	45-92%
-Emofilici trattati con fattori della coagulazione commerciali	60-90%
-Emofilici che non richiedono terapia sostitutiva	17%
-Epatiti autoimmuni	44%
-Epatiti alcoliche	42%
-Epatocarcinomi	37%
-Emodializzati	2-30%
-Omosessuali maschi	4%
-Donatori di sangue	
Canada	0,3%
Europa	0,5%
U.S.A.	0,6%
Italia	1%
Giappone	1,5%
Africa	6%

Tabella 6. Prevalenza dell'anti-HCV.

le probabilità che, in corso di epatite cronica, il test risulti positivo sono invero tanto più alte quanto più è verosimile la diagnosi circostanziale di epatite cronica nA nB. L'anticorpo persiste in genere nei cronici ma scompare in quelli acuti, sebbene in un caso la sua scomparsa sia avvenuta dopo nove anni dall'episodio acuto.

Da rilevare che la comparsa dell'anticorpo (Fig. 2) è spesso ritardata rispetto all'elevazione dei livelli di aminotransferasi (20-22 settimane dopo l'esposizione e 14-16 settimane dopo l'instaurarsi del quadro clinico).

Una comparsa precoce e fugace corrisponde al passaggio passivo dell'anticorpo da un soggetto donatore infetto ed è seguita dalla negativizzazione dopo circa 5 settimane; la produzione attiva dell'anticorpo si verifica dopo 14 settimane dalla trasfusione (Alter, 1989a). La comparsa dell'anti-HCV può essere transitoria; nei casi di epatite autolimitante è possibile che non si sviluppi positività.

Emerge quindi che l'assenza di anti-HCV non significa necessariamente assenza di infezione, ma può essere imputabile ad una precocità nel tempo di prelievo del campione.

La conferma della replica virale in assenza di positività anticorpali deriva dagli studi sull'infettività condotti nello scimpanzé dove è stato dimostrato che già dopo 3 giorni dall'inoculazione dell'HCV, sequenze virali erano determinabili per mezzo della PCR negli epatociti, accompagnate dalla comparsa delle tipiche variazioni ultrastrutturali (Alter, 1990).

L'anti-HCV, tuttavia, può essere negativo anche per altri motivi quali un'errore diagnostico, l'epatite presunta nA nB essendo dovuta a fattori non virali, oppure perché il paziente ha un'epatite nA nB dovuta ad un virus sconosciuto diverso dall'HCV, ha quindi un'epatite nA, nB, nC.

Studi estesi ai donatori di sangue hanno dimostrato che l'anti-HCV è frequentemente presente nei donatori che hanno trasmesso l'epatite nAnB mentre non lo è nei donatori non implicati nella trasmissione della malattia; nei donatori positivi per l'anti-HCV le aminotransferasi sono spesso anormali (Van der Poel, 1990).

L'uso di prodotti emoderivati preparati da *pool* di unità di unità di plasma implica un rischio elevato in particolare per i fattori della coagulazione. Di consanguineità, la malattia rappresenta un problema di fondamentale importanza nei pazienti con disordini della coagulazione, come gli emofilici ed i talassemici (Tab. 6) (Mannucci, 1988; Esteban, 1989; Visona, 1990).

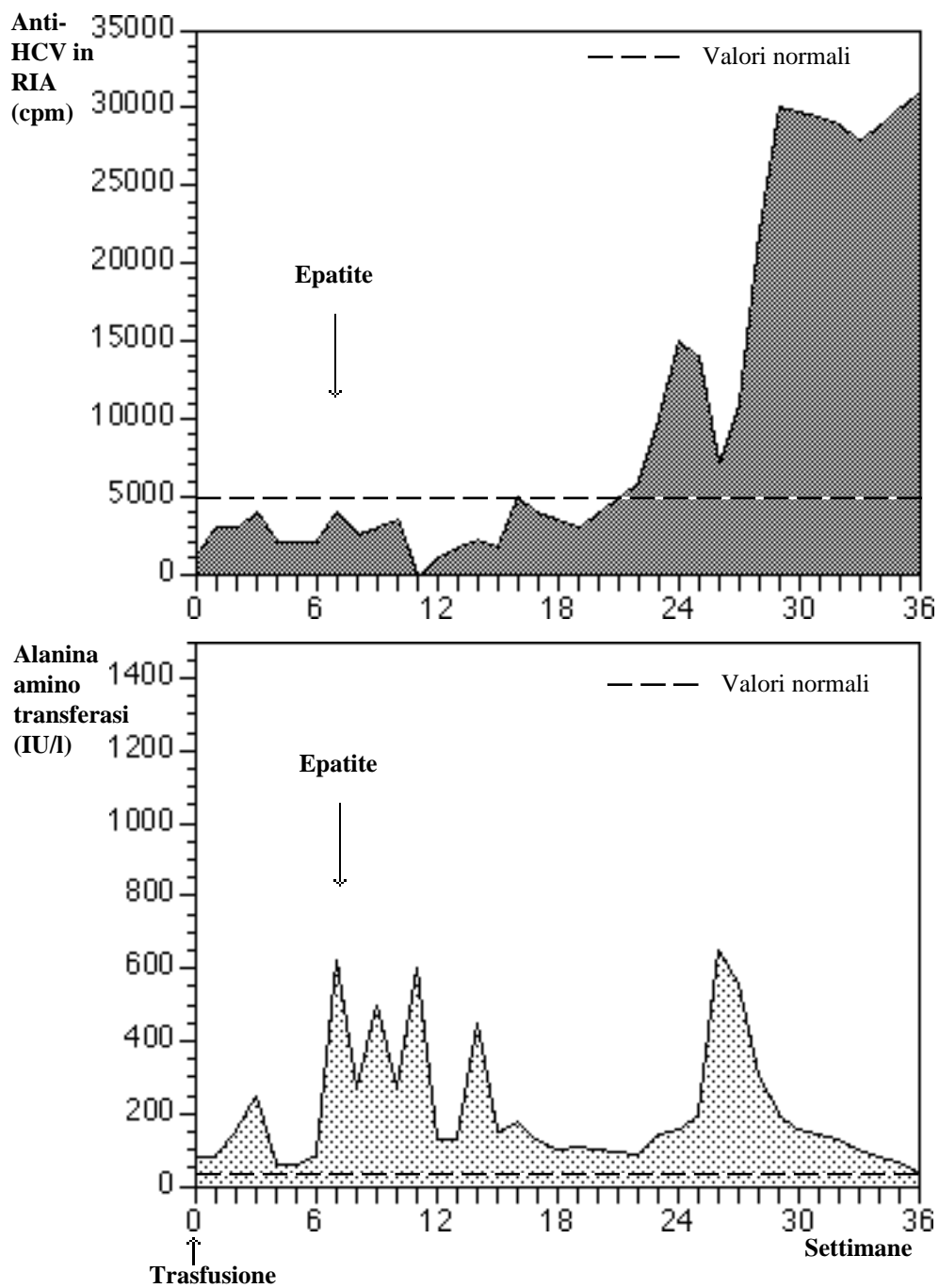


Figura 2. Cinetica dell'anticorpo anti-HCV in corso di epatite nAnB acuta in evoluzione verso la cronicità; tipicamente, v'è un intervallo prolungato tra la trasfusione e la comparsa di anti-HCV (modificato da Alter HJ; N. Eng. J. Med. 1989; 321; 1494-1500).

Trasfusione percutanea non-trasfusionale

L'epatite nA nB è significativamente più frequente in soggetti a rischio di infezione a trasmissione parenterale rispetto a soggetti non a rischio; emerge dunque l'importanza della trasmissione percutanea mediata da siringhe o strumenti infetti, anche al di fuori dell'elemento trasfusione.

Nei *tossicodipendenti* si riscontrano anticorpi anti-HCV nel 45-92% dei casi nelle diverse parti del mondo (Lesnievki, 1990; Chaudary, 1990; Van der Poel, 1990) e l'infezione nAnB è stata identificata quale causa importante di forme acute e croniche di epatite nei dializzati (Couroucé, 1990; Mondelli 1990; Seaworth, 1990; Schlipkfer, 1990); dal 2 al 30% di questi pazienti hanno mostrato positività per l'anti-HCV indipendentemente dalle trasfusioni ricevute.

L'attività professionale degli operatori sanitari espone al rischio di contrarre un'epatite nAnB a seguito ma anche in assenza di contatti manifesti con materiale infetto (Tabor, 1980).

Focolai epidemici di epatite nA nB in ambito nosocomiale sono stati riportati in reparti di oncologia e centri di plasmateresi (Meyers, 1977; Guyer, 1979); l'epatite nA nB può svilupparsi nello 0,5-2% dei pazienti ospedalizzati non trasfusi, sottoposti ad interventi chirurgici (Aach, 1978).

Epatite nA nB sporadica (non-trasfusionale)

Studi prospettici agli inizi degli anni '80 confermarono che circa il 40% delle epatiti acute nA nB nella popolazione generale si verificavano in assenza di esposizione a sangue od emoderivati, a materiale potenzialmente contaminato con sangue o ad altri fattori di rischio che potevano motivare l'infezione; queste forme di epatite nA nB sono state denominate sporadiche o acquisite in comunità, termine in cui è implicito il concetto di diffusione attraverso vie diverse da quelle ematiche apparenti, identificate tentativamente con quella sessuale ed intrafamiliare.

I risultati di studi di prevalenza dell'anti-HCV in queste forme hanno segnalato che esso è riscontrabile nel 38-75% dei casi (Esteban, 1989; Hopf, 1989).

Mentre la trasmissione dell'HCV per le vie parenterali è conclamata, gli altri modi di trasmissione sono poco conosciuti. Poiché nelle epatiti sporadiche manca spesso una fonte di infezione percutanea, è ovvio che esistono meccanismi non parenterali di trasmissione dell'HCV.

L'ipotesi d'una trasmissione per via sessuale non è al momento corroborata dai dati. Né i partners sessuali di pazienti con epatite C né i contatti di drogati con anti-HCV sono a maggior rischio di epatite nA nB rispetto alla popolazione generale e la prevalenza dell'anti-HCV negli omosessuali maschi promiscui non supera il 4% in confronto ad un rischio di infezione con l'HBV e l'HIV superiore al 60%.

L'evidenza disponibile al momento nega altresì un ruolo prominente alla trasmissione materno-fetale (Alter, 1990).

L'anti-HCV nelle epatopatie croniche

L'anti-HCV è riscontrabile nel 62-100% dei casi di epatiti croniche o cirrosi associate a precedenti di trasfusione ma anche fino al 70% delle forme croniche criptogenetiche (Alter MJ, 1989, Ortho Chiron Anti-HCV Clinical Trials, 1989).

Tali dati indicherebbero che l'HCV è responsabile della maggioranza delle epatopatie HBs-Ag negative non alcoliche e non autoimmuni; poiché tale tipo di epatopatia rappresenta dal 30 al 60% di tutte le forme di malattia epatica cronica nel mondo, l'HCV sarebbe dunque responsabile di un numero enorme di forme morbose.

La specificità dei test per l'anti-HCV, tuttavia, non è ottimale, potendosi verificare artefatti in sieri congelati e scongelati od in sieri di vecchia data. Più importante, è stata di recente ipotizzata la possibilità che sieri ad alto contenuto di immunoglobuline possano produrre falsi positivi per la presenza di anti-idiotipi (McFarlane, 1990).

L'opportunità di una migliore definizione della specificità del test (e la necessità di test di seconda generazione) è sottolineata dall'alta prevalenza dell'anticorpo in forme di epatite croniche in cui l'eziologia virale non era attesa, come l'epatopatia alcolica, dove il 40% dei pazienti sono anti-HCV positivi e l'epatopatia autoimmune dove circa il 50% dei pazienti sono positivi (Esteban, 1989); nell'epatite autoimmune tipo 2 associata all'espressione di autoanticorpi contro i microsomi epatici e renali (LKM=liver-kidney microsomal antibodies), il tasso di anti-HCV sale ad oltre l'80% (Lenzi, 1990). Mentre è possibile che l'HCV sia la causa misconosciuta di molte epatopatie alcoliche ed autoimmuni, è altresì possibile che il test per l'anti-HCV dia risultati spuri in talune di queste circostanze cliniche.

Di recente disponibilità è un test di conferma, messo a punto dalla Chiron, il RIBA-HCV test. Si tratta di un test immunoenzimatico, in cui sono presenti, depositi su una striscia di nitrocellulosa, gli antigeni ricombinanti, C-100-3 e 5-1-1 entrambi legati alla SOD e la SOD come controllo di eventuali anticorpi anti-SOD.

Aspetti clinici

Epatite nA nB acuta

L'incubazione dell'epatite nA nB post-trasfusionale è in media di 7-8 settimane ma può variare da 2 a 28 settimane; può essere molto breve negli emofilici trattati con fattori della coagulazione (2-14 giorni).

L'epatite acuta è in genere lieve e clinicamente inapparente. Dopo infezione post-trasfusionale solo il 25% dei pazienti divengono itterici e meno del 10% lamenta sintomi importanti. Quando presenti, i sintomi sono quelli tipici dell'epatite virale (nausea, vomito, astenia, malessere, artralgie); non v'è criterio clinico, biochimico od istologico che distingua l'epatite acuta nA nB dall'epatite acuta A o B (Dienstag, 1983).

Sebbene l'epatite nA nB sia citata in letteratura come causa relativamente frequente di epatite fulminante, studi prospettici hanno rivelato che la variante post-trasfusionale assume solo molto raramente tale andamento clinico; è verosimile che per l'imprecisione della diagnosi molti di questi casi siano causati da fattori tossici o farmacologici ed attribuiti ad una causa virale. Da notare che l'attuale test per l'anti-HCV non può dirimere il dubbio diagnostico, in quanto l'anticorpo insorge tardivamente rispetto al decorso spesso fatale della malattia; l'accertamento diretto del virus mediante la PCR specifica dovrebbe fornire una diagnosi precisa.

Epatite nA nB cronica

Come la forma acuta, l'epatite nA nB cronica ha fama d'essere malattia clinicamente lieve, il più spesso asintomatica. Malgrado un decorso asintomatico, la malattia non è benigna in quanto la metà circa dei casi è rappresentata in istologia da un'epatite cronica attiva ed il 20% sviluppa cirrosi nell'arco di 5 anni (Berman, 1979; Iwarson, 1979; Realdi, 1982; Weistal, 1987; Jove, 1988; Mattson, 1988).

E' verosimile, per il decorso lento della malattia, che nel lungo termine la percentuale di progressione verso la cirrosi sia ben più consistente (Fig. 3); la prevalenza di cirrosi in pazienti con epatite cronica attiva nA nB è stata di recente valutata a circa il 50% nel corso di sette anni (Davis, 1989), con una progressione ancora più accelerata negli anziani e negli immunodepressi (La Quaglia, 1981).

E' stato anche evidenziato che l'infezione e l'epatite cronica da HCV costituiscono un importante fattore predisponente allo sviluppo dell'epatocarcinoma (Kiyosowa, 1984; Bruix, 1989; Colombo, 1989).

Sebbene l'evoluzione dell'epatite nA nB sia spesso estremamente lenta, misurabile nell'arco di decenni piuttosto che di anni, i pazienti corrono un rischio consistente di sviluppare (tempo permettendolo) l'insufficienza epatica clinicamente evidente; inoltre essi rappresentano probabilmente la fonte più importante di infezione.

Nessun parametro clinico distingue con certezza l'epatite cronica nA nB dall'epatite cronica B (Tab. 7) ma una serie di particolarità biochimiche ed istologiche sono caratteristiche di questa malattia.

L'andamento delle transaminasi è spesso polifasico con ampie fluttuazioni; talora è caratterizzato da periodi prolungati di normalità intervallati a picchi di attività enzimatica molto pronunciati. Frequente è altresì un profilo enzimatico a plateau con aminotransferasi poco ma persistentemente alterate che seguono un episodio acuto relativamente insignificante (Fig. 4).

L'istologia dimostra lo spettro classico dei quadri patologici dell'epatite cronica virale, che include l'epatite lobulare, persistente ed attiva, oltreché la cirrosi (Aledort, 1985, Alter, 1989).

Vi sono tuttavia aspetti di micro-macro steatosi degli epatociti e proliferazione dei dotti biliari raramente osservati nell'epatite B e nei casi più lievi, la lesione epatica è prevalentemente epatotossica e non viene agevolmente distinta dalle lesioni degenerative indotte dall'alcol o dall'obesità.

Le gamma-globuline sieriche sono di solito normali o di poco elevate nei pazienti senza cirrosi mentre aumentano quando v'è cirrosi conclamata; l'attività delle - glutamil transferasi è spesso sproporzionatamente aumentata rispetto alle aminotransferasi mentre le fosfatasi alcaline non subiscono alterazioni di rilievo.

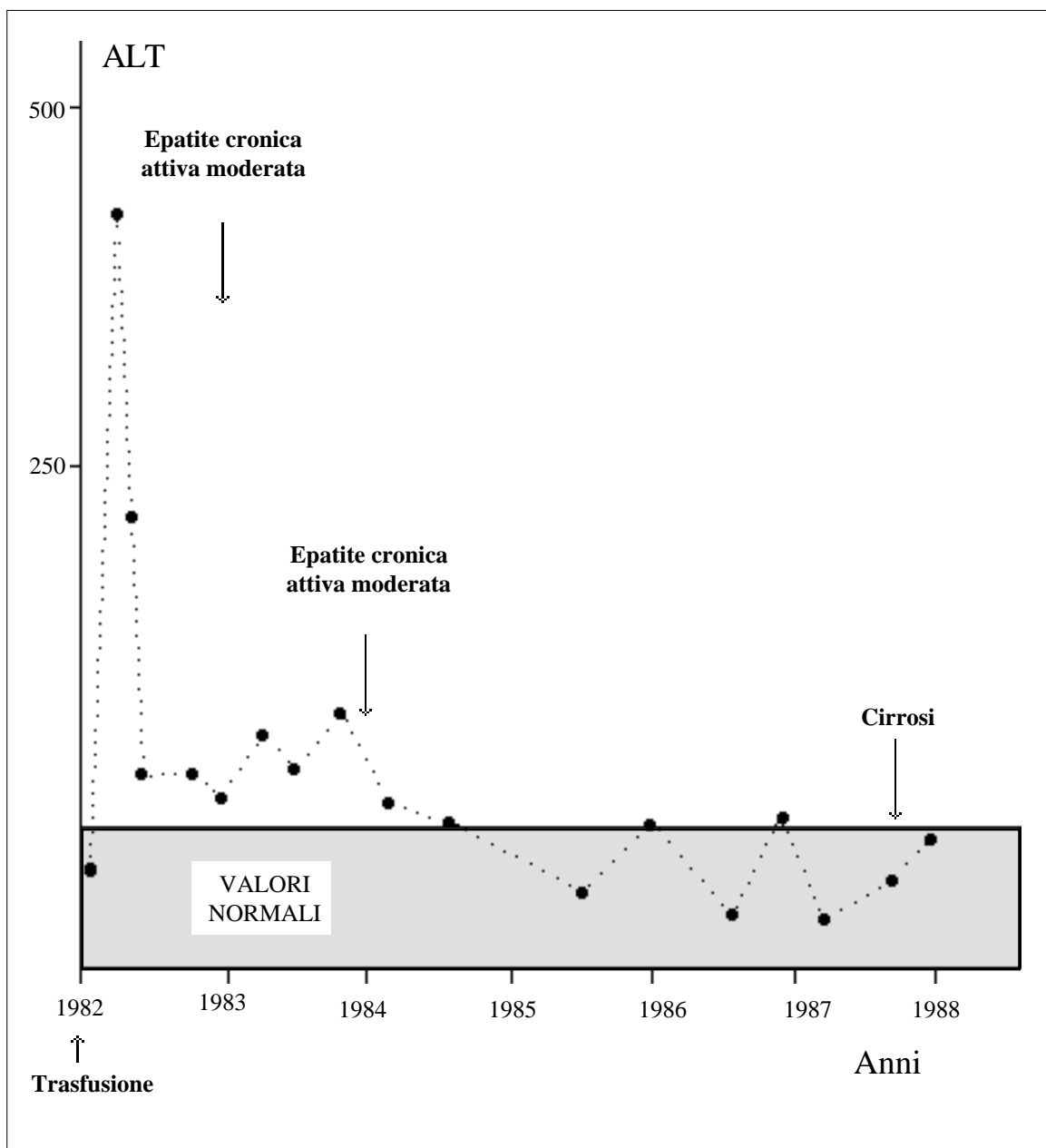


Figura 3a. Decorso clinico dell'epatite cronica nA, nB.

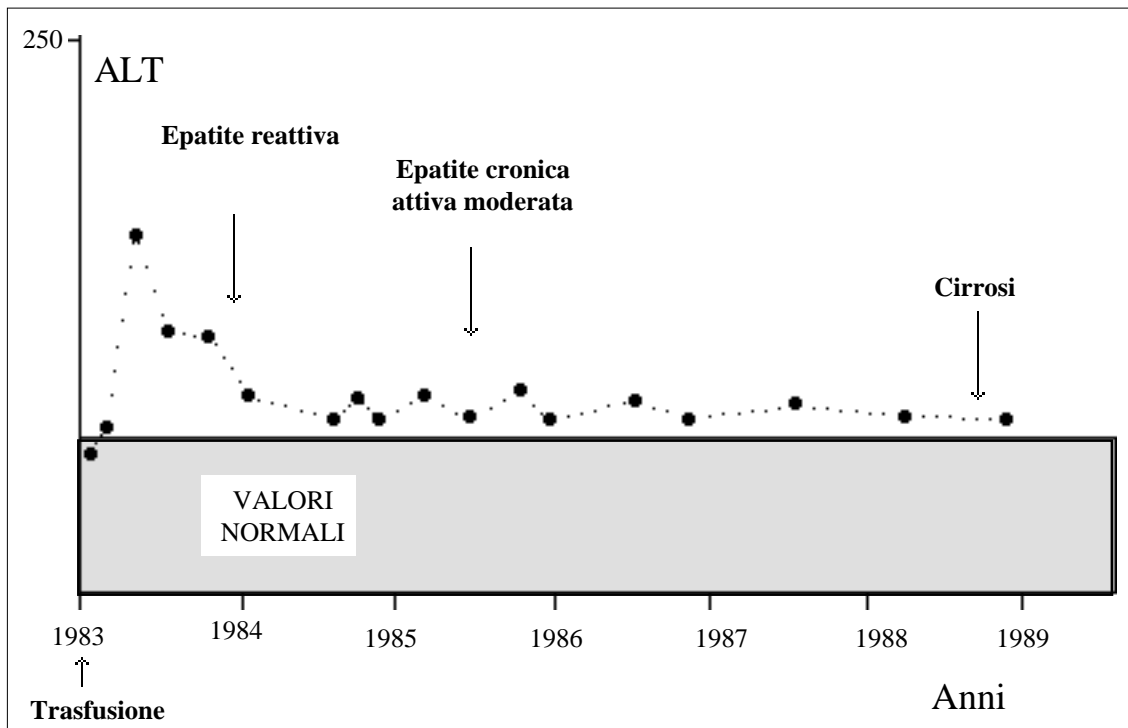


Figura 3b. Decorso clinico dell'epatite cronica nA, nB.

<p>Diagnosi di epatite cronica nA nB</p> <ul style="list-style-type: none"> -ALT elevate da oltre 12 mesi -epatite cronica in istologia -assenza di: <ul style="list-style-type: none"> HBsAg, autoanticorpi di titolo e tipo significativo storia di alcolismo malattie metaboliche assunzione di farmaci epatotossici <p>Diagnosi di epatite cronica C</p> <ul style="list-style-type: none"> -come sopra, più positività per anti-HCV

Tabella 7. Diagnosi di epatite cronica nA nB e di epatite cronica C.

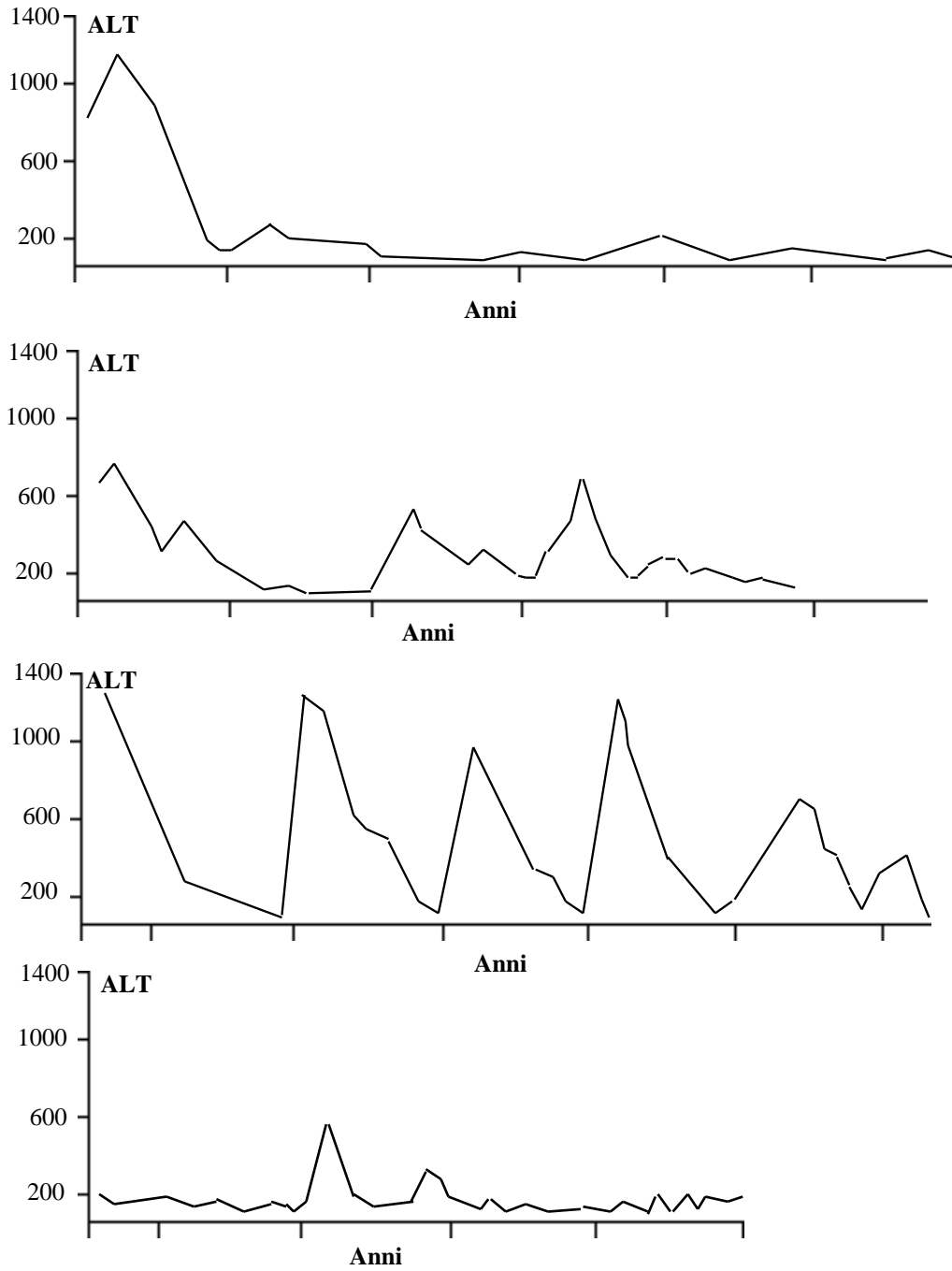


Figura 4. Tipi di comportamento delle ALT nell'epatite cronica nA, nB.

Prevenzione e terapia

Prevenzione

I risultati nella prevenzione dell'epatite nA nB post-trasfusionale sono stati notevoli (Tab. 8); la maggioranza sono stati ottenuti prima della scoperta dell'epatite C e rappresentano soprattutto l'indotto della prevenzione dell'AIDS (Alter, 1988).

Il declino dell'epatite post-trasfusionale riflette i progressi sierologici ma soprattutto deriva da un migliore reclutamento dei donatori ed una migliore pratica della trasfusione (v. Caleidoscopio 50; F. Cappi: La trasfusione di sangue: terapia a rischio).

Precauzioni trasfusionali
-Riduzione all'essenziale dell'uso della trasfusione (autotrasfusione quando è possibile)
-Esclusione dei donatori a rischio
-Screening dei donatori con i test surrogati (ALT, anti-HBc)
-Screening per anti-HCV
Inattivazione del virus negli emoderivati
-Calore a 60°C
-Pasterizzazione
-propriolattone + irradiazione U.V.
-Psoralen
-Solventi organici-detergenti

Tabella 8. Riduzione del rischio post-trasfusionale di epatite nA nB.

La minaccia dell'AIDS ha suscitato nel medico e nel paziente la coscienza d'un rischio mortale, portando da una parte ad uso oculato della trasfusione, dall'altra ad una giudiziosa selezione dei donatori di sangue.

Il primo e più importante passo è stato l'esclusione di donatori pagati e l'esclusione di donatori a rischio (drogati, omosessuali) (Alter, 1985).

Questi atteggiamenti precauzionali sono stati supplementati dall'introduzione di procedimenti per l'inattivazione dei virus nel sangue donato (col calore o con solventi organici) (Tabor, 1980b; Prince, 1980) e dallo screening dei donatori con i cosiddetti test surrogati, cioè le aminotransferasi e l'anticorpo contro l'antigene core dell'HBV (Alter, 1988) (anti-HBc).

Nel primo caso le presenze di un'anomalia enzimatica ha permesso di escludere donatori con sospetta epatopatia (nA nB?); nel secondo caso la presenza di anti-HBc ha rispecchiato un rischio epidemiologico generico di esposizione a virus veicolati dal sangue (l'HBV essendone il prototipo) e quindi il rischio di infezione con virus nA nB. Tali misure indirette hanno in più centri ridotto l'incidenza di epatite nA nB post-trasfusionale a meno del 5%.

Con l'implemento del test per l'anti-HCV in tutte le sacche di sangue è prevista una ulteriore riduzione del 2%; l'attesa d'una quota residua è dovuta alla possibile presenza di virus nA nB diversi dall'HCV e dall'inadeguatezza dell'anti-HCV nel depistare tutti i casi di infezione latente da HCV.

La profilassi con immunoglobuline ha fornito risultati variabili. In uno studio ha ridotto l'incidenza dell'epatite nA nB post-trasfusionale dall'11% nei controlli al 3% nei trattati.

Terapia

Tentativi terapeutici con gli steroidi e l'acyclovir non hanno dato risultati consistenti.

Nel 1986 Hoofnagle e coll. (Hoofnagle, 1986) usarono per primi l' -interferone, dimostrando un uno studio pilota che, in otto su dieci pazienti trattati, le aminotransferasi si normalizzavano o diminuivano durante la terapia.

Sono seguite conferme aneddotiche (Thomson, 1987) ma la prova più convincente dell'efficacia dell'IFN è fornita da una serie di studi multicentrici di recente portati a termine in Europa ed USA (Tab. 9) (Davis, 1989; Rizzetto ed Hoofnagle, 1990).

<p>Interferone (ricombinante/linfoblastoide) 3-5 milioni di unità, tre volte alla settimana per 6-12 mesi</p> <p><u>Controllo periodico:</u> -Emocromo+formula leucocitaria+piastrine -Glicemia -AST, ALT, GT, Fosfatasi alcalina -Quadro proteico elettroforetico -Tempo di Quick -Funzionalità renale (azotemia, creatinina plasmatica etc.) e tiroidea</p> <p><u>Controllo degli effetti collaterali</u> (febbre, mialgie, cefalea, dolori ossei, etc) Usare prodotti a base di paracetamolo (Tachipirina, Panadol, Nevril)</p>

Tabella 9. Terapia dell'epatite cronica nA nB. (Pazienti anti-HCV+, ed anti-HCV- con credenziali cliniche, epidemiologiche di epatite nA nB).

Nei vari studi controllati (Rizzetto e Hoofnagle, 1990) sono stati trattati in totale 388 pazienti con risultati che possono essere sintetizzati come segue:

L'IFN alla dose di 3 milioni di unità (MU) 3 volte alla settimana per sei mesi normalizza le aminotransferasi nel 38% dei trattati durante la terapia (Fig. 5); una quota addizionale e consistente di pazienti ha migliorato il profilo enzimatico, pur senza raggiungere la normalità.

Meno efficace la terapia con 1 MU secondo lo stesso protocollo; le aminotransferasi si sono normalizzate solo nel 23% dei casi, risultato comunque significativo se si

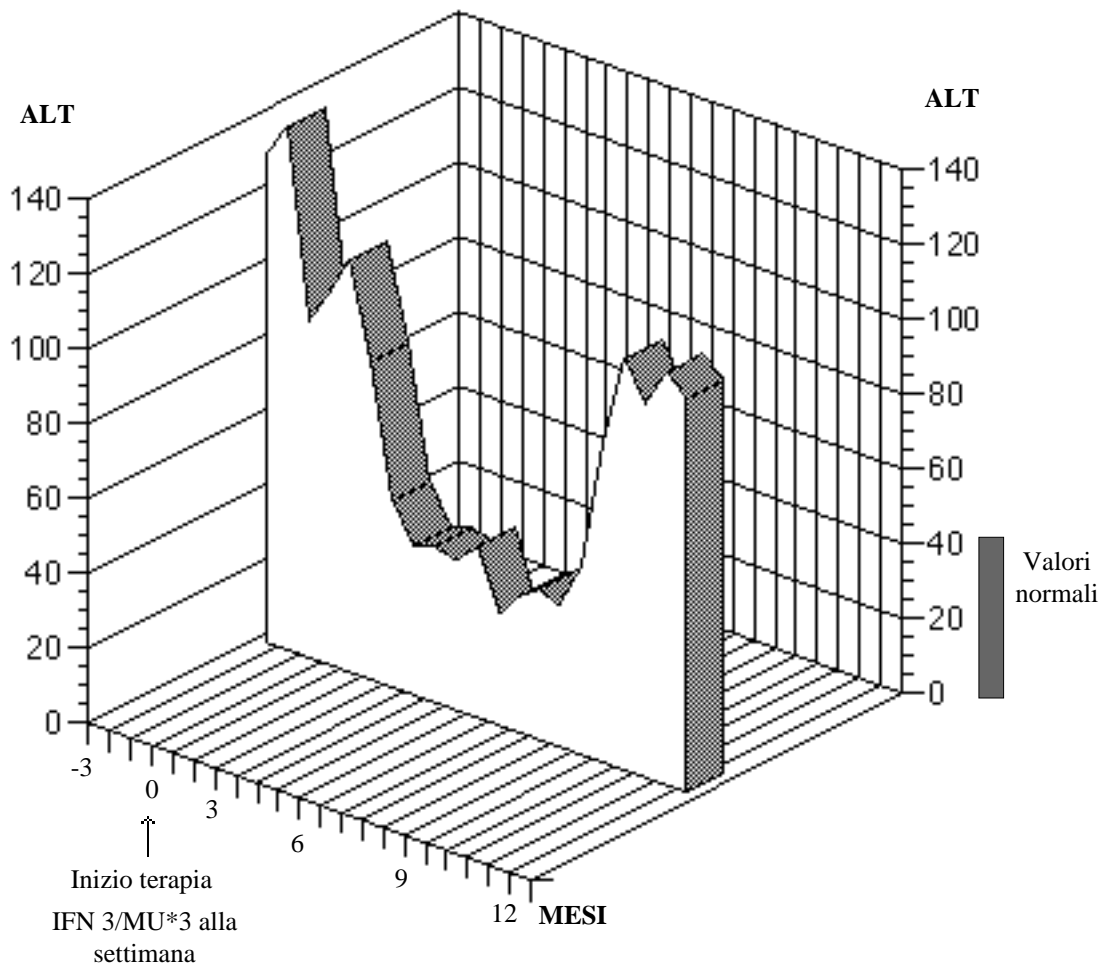


Figura 5. Effetto della terapia con Interferone sulle ALT.

considera che solo 2 dei 150 controlli non trattati (1%) hanno normalizzato spontaneamente il profilo enzimatico durante il follow-up.

Il miglioramento non è stato solo biochimico ma anche morfologico; l'istologia alla fine della terapia ha dimostrato, in coloro in cui v'era stata risposta enzimatica, diminuzione dell'attività flogistica lobulare e periportale. Con le dosi di 3 MU gli effetti collaterali sono stati relativamente minori, ed essenzialmente limitati alle prime iniezioni; il più comune è la cefalea con artralgie ed una sindrome influenzale nella prima-seconda settimana di terapia.

Un problema non risolto è come trattare i pazienti che non rispondono al farmaco. Non v'è ancora consenso d'opinione; mentre trattamenti prolungati (un anno o due) a dosi di 3 MU non sembrano efficaci, dati preliminari indicano che l'aumento della dose a 6 o 9 MU è in qualche caso riuscito ad indurre risposta in pazienti resistenti alla dose convenzionale.

Un secondo problema è l'alto tasso di recidiva della malattia una volta sospesa la terapia. L'attività enzimatica riprende 1-4 mesi dopo la sospensione dell'IFN in circa il 50% dei trattati con 3 MU e nel 57% in quelli trattati con 1 MU (Fig. 5); il trattamento con la dose originale è tuttavia di regola efficace nell'indurre una pronta remissione biochimica. Anche in questa circostanza non è ancora codificato un approccio terapeutico standard; sono in corso studi per determinare se terapie con 3 MU prolungate oltre l'anno o terapie ad alte dosi per 6 mesi siano capaci di ridurre il tasso di recidiva, ma i risultati non sono al momento disponibili.

Da rilevare che la terapia non è influenzata dalla presenza o meno dell'anti-HCV nel senso che rispondono (e non rispondono) sia i soggetti anti-HCV positivi che quelli anti-HCV negativi (che abbiano le appropriate credenziali cliniche ed epidemiologiche dell'epatite cronica nA nB).

Bibliografia

Aach R.D., Jerold G.I., Laurence A et. al.: Transfusion transmitted viruses: interim analysis among transfused and non transfused patients. In "Viral Hepatitis" ed. Vyas, Franklin Inst. Press, 383-396, 1978.

Aledort L.M., Levine P.H., Hilgartner M., et al.: A study of liver biopsies and liver disease among hemophiliacs. *Blood*, 66: 367-372, 1985.

Alter H.J., Purcell R.H., Holland P.V. et al.: Clinical and serological analysis of transfusion-associated hepatitis. *Lancet*, 2: 838-841, 1975.

Alter H.J.: Post-transfusion hepatitis: clinical features, risk and donor testing. *Infection, Immunity and Blood Transfusion*, Alan Liss, Inc. New York: 47-61, 1985.

Alter H.J.: In Transfusion-associated nAnB hepatitis: the first decade. In Zuckerman A.J. ed "Viral Hepatitis and Liver Disease" Alan Liss, Inc. New York: 537-542, 1988.

Alter H.J., Purcell R.H., Shih J.W., et al.: Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non A-non B hepatitis. *N. Engl. J. Med.*, 321, 1494-1500, 1989a.

Alter H.J.: Chronic consequences of non-A, non-B hepatitis. In Seef L.B., Lewis J.H., eds. *Current Perspective in Hepatology*. New York: Plenum Publishing, 83-97, 1989b.

Alter H.J.: Clinical, virological and epidemiological basis for the treatment of chronic non A, non B hepatitis. *J. Hepatol* 11, suppl. 1, 1990.

Alter M.J., Sampliner R.E.: Hepatitis C: and miles to go before we sleep. *N. Engl. J. Med.*, 321: 1538-1540, 1989.

Balayan M.S., Andjaparidze A.G., Savinskaya S.S., et al.: Evidence for a virus in non A, non B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*, 20: 23-31, 1983.

Berman M., Alter H.J., Ishak K.G.: The chronic sequelae of non A, non B hepatitis. *Ann. Intern. Med.* 91: 1-6, 1979.

Bradley D.W., Maynard J.E., Cook E.H., et al.: Experimental infection of chimpanzees with antiemophilic factor (factor VIII) materials: recovery of virus-like particles associated with non-A, non-B hepatitis. *J. Med. Virol.*, 3: 253-254, 1979.

Bradley D.W., Maynard J.E., Cook E.H., et al.: Non A, non B hepatitis experimentally infected chimpanzees: cross challenge and electron microscopic studies. *J. Med. Virol.*, 6: 185-201, 1980.

Bradley D.W.: The agents of non A non B viral hepatitis. *J. Virol. Methods*, 10: 307-319, 1985.

Bradley D.W., McCaustland K.A., Cook E.H., et al.: Post-transfusion non-A, non-B hepatitis in chimpanzees: physiochemical evidence that the tubule forming agent is a small, enveloped virus. *Gastroenterology*, 88: 773-779, 1985.

Bruix J., Barrera J.M., Calvet X., et al. : Prevalence of antibodies to Hepatitis C Virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet*, ii, 1004-1006, 1989.

Chaudhary R.K. and Mo I.: Antibody to hepatitis C virus in risk groups in Canada. In "The 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver disease", Houston (Texas), April 4-8-1990, 441, 1990.

Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J., et al.: Isolation of a cDNA clone derived from blood-borne non-A non-B viral hepatitis genoma. *Science* 244: 359-62, 1989.

Colombo M., Kuo G., Choo Q.L., et al.: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet*, ii: 1006-1008, 1989.

Courouché A.M., Chauveau P., Simon N., et al. Antibodies to hepatitis C in hemodialysis patients. In "The 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver disease", Houston (Texas), April 4-8-1990, 395, 1990.

Davis G.L., Balart L., Schiff E.R., et al.: The treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa: a multicenter, randomized, controlled study. *N. Engl. J. Med.*, 321: 1501-1506, 1989.

Dienstag G.L., Alaama A., Mosley J.W., et al.: Etiology of Sporadic Hepatitis B Surface Antigen negative Hepatitis. *Ann. Intern. Med.*, 87: 1-6, 1977.

Dienstag G.L.: Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology and clinical features. *Gastroenterology*; 85: 439-462, 1983.

Dienstag G.L.: Non-A, non-B hepatitis. II. Experimental transmission, putative virus agents and markers and prevention. *Gastroenterology*; 85: 743-768, 1983.

Esteban J.I., Viladomiu L., Gonzalez A., et al.: Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* ii: 294-296, 1989.

Feistone S.N., Kapikian A.Z., Purcell R.H., et al.: Transfusion associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *N. Engl. J. Med.*, 292: 767-770, 1975.

Hasan F., Jeffers L., deMedina M., et al.: Hepatitis C (HCV) associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 10: 608.

Hollinger F.B., Gitnick G.L., Aach R.D., et al.: Non A, non B hepatitis transmission in chimpanzees; a project of the Transfusion-Transmitted Virus Study Group. *Intervirology*, 10: 60-68, 1978.

Hollinger F.B., Mosley J.W., Szmuness W., et al.: Transfusion transmitted viruses study: experimental evidence for two non A, non B hepatitis agents. *J. Inf. Dis.* 142: 400-407, 1980.

Hoofnagle G.H., Gerety R.J., Tabor E., et al.: Transmission of nAnB hepatitis. *Ann. Intern. Med.* 87: 14-20, 1977.

Hoofnagle J.H., Mullen K.D., Jones D.B., et al. : Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon: preliminary report. *N. Engl. J. Med.*, 315: 1575-1578, 1986.

Hopf U., Moller B., Kuther D., et al.: Long term follow-up of post-transfusion and sporadic chronic hepatitis non-A, non-B and frequency of circulating antibodies to hepatitis C virus (HCV). *J. Hepatol* 10: 69-76, 1989.

Iwarson S. Lindeberg J., Lundin P.: Progression of hepatitis non-A, non-B to chronic active hepatitis. *J. Clin. Pathol*, 32: 351-355, 1979.

Jove J., Sanchez-Tapias J.M., Bruguera M., et al.: Post-transfusional vs sporadic non-A, non-B chronic hepatitis: a clinico-pathological and evolutive study. *Liver*, 8: 42-47, 1988.

Kiyosawa K., Akahane Y., Nagata A., et al.: Hepatocellular carcinoma after non-A, non-B post-transfusion hepatitis. *Am. J. Gastroenterology*, 79: 777-781, 1984.

Kuo G., Choo Q-L., Alter H.J., et al: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 244: 362-64, 1989.

La Quaglia M.P., Tolkoff-Rubin N.E., Dienstag J., et al.: The impact of hepatitis on renal transplantation. *Transplantation* 32: 504-507, 1981.

Lenzi M., Ballardini G., Fusconi M., et al.: Type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Lancet*, i: 258-59, 1990.

Lesniewski R.R., Dawson G.J., Holzer T.J., et al.: Prevalence of HCV infection in a population of intravenous drug users in Chicago. In "The 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver disease", Houston (Texas), April 4-8-1990, 412, 1990.

Mannucci P.M., Colombo M.: Virucidal treatment of clotting factor concentrates. *Lancet*, ii: 782-785, 1990.

Mattson L., Weiland O., Glaumann H.: Chronic non-A, non-B hepatitis developed after transfusions, illicit self-injections or sporadically. Outcome of long-term follow-up - a comparison. *Liver* 8: 184-188, 1988.

McFarlane I.G., Smith H.M., Johnson P.J., et al.: Hepatitis C virus antibodies in chronic active hepatitis: pathogenic factor or false positive result. *Lancet* i: 754-757, 1990.

Mondelli M.U., Cristina G., Rondanelli E.G.: High prevalence of antibodies to hepatitis C virus in haemodialysis patients: possible relationship with liver disease. In "The 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver disease", Houston (Texas), April 4-8-1990, 394, 1990.

Ortho-Chiron Anti-HCV Clinical Trials: Report of the Proceedings of First International Symposium Hepatitis C Virus, Rome, Italy. September 14-15, 1989.

Prince A.M., Stephan W., Brotman R., et al.: Evaluation of the effect of beta-propiolactone/ultraviolet irradiation (BPL/UV) treatment of source plasma on hepatitis transmission by factor IX complex in chimpanzees. *Throm. Haemos.* 44: 138-142, 1980.

Purcell R.H., Walsh J.H., Holland P.V., et al.: Seroepidemiological studies of transfusion associated hepatitis. *J. Inf. Dis.*, 123: 406-413, 1971.

Realdi G., Alberti A., Rugge M., et al.: Long-term follow-up fo acute and chronic non-A non-B post-transfusion hepatitis: evidence of progression to liver cirrhosis. *Gut*, 23: 270-275, 1982.

Reyes G.R., Purdy M.A., Kim J.P. et al.: Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 247; 1335-1339, 1990.

Rizzetto M., Hoofnagle J.: Management of chronic viral hepatitis. Focus on Intron A. *J. Hepatol* 11, Suppl. 1, 1990.

Seaworth B., Street A., Alter M., et al.: Hepatitis C in previously described population of chronic dialysis patients. In "The 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver disease", Houston (Texas), April 4-8-1990, 396, 1990.

Schlipkoter U., Roggendorf M., Rasshofer R., et al.: Prevalence of anti-HCV in haemodialysis patients in Southern Germany. In "The 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver disease", Houston (Texas), April 4-8-1990, 397, 1990.

Sirchia G., Bellobuono A., Giovannetti A., Marconi M.: Antibodies to hepatitis C virus in Italian blood donors. *Lancet*, ii, 797, 1989.

Tabor E., Seeff L.B., Gerety R.J.: Chronic non-A, non-B hepatitis carrier state: transmissible agent documented in one patient over a six-year period. *N. Engl. J. Med.*, 303: 140-143, 1980a.

Tabor E., Gerety R.J.: Inactivation of an agent for human non-A, non-B hepatitis by formalin. *J. Infect. Dis.*, 142: 767-770, 1980b.

Thomson B.J., Doran M., Lever A.M.L., Webster A.D.G., et al.: Alpha interferon therapy for non-A, non-B hepatitis transmitted by gammaglobulin therapy. *Lancet*, i: 539-541, 1987.

Van der Poel C.L., Reesink H.W., Schaaseberg W., et al.: Infectivity of blood seropositive for hepatitis C virus antibodies. *Lancet*, i, 558-560, 1990.

Visona K.A., Montero C., Cordero R., et al.: Analysis of hepatitis C infection in hemophiliacs of Costa Rica. In "The 1990 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver disease", Houston (Texas), April 4-8-1990, 404, 1990.

Weiner A.J., Kuo G., Bradley D.W., et al.: Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. *Lancet*, i: 1-3, 1990.

Wejstal R., Lindberg J., Lundin P., et al.: Chronic non-A, non-B hepatitis: a long-term follow up study in 49 patients. *Scand J Gastroenterol*, 22: 1115-1123, 1987.

Westaway E.G., Brinton M.A., Gaidamovich S.Y., et al.: Togaraviridae. *Intervirology*, 24: 125-139, 1985.

Indice

Istruzioni per gli Autori.....	pag.	2
Editoriale.....	»	3
Introduzione.....	»	5
Dal riconoscimento epidemiologico dell'epatite non A, non B alla scoperta del virus C	»	7
L'HCV e l'anti-HCV.....	»	11
Test per l'anti-HCV	»	12
Epidemiologia	»	14
L'entità del problema.....	»	14
Distribuzione geografica.....	»	15
L'anti-HCV nell'epatite post-trasfusionale.....	»	16
Trasmissione parenterale non-trasfusionale.....	»	19
Epatite non A, non B sporadica	»	19
L'anti-HCV nelle epatopatie croniche.....	»	20
Aspetti clinici.....	»	21
Epatite non A, non B acuta	»	21
Epatite non A, non B cronica.....	»	22
Prevenzione e terapia.....	»	26
Prevenzione	»	26
Terapia.....	»	28
Bibliografia	»	31
Indice	»	36
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio.....	»	37
Concorso Internazionale di Pittura	»	39

Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio

1. Rassu S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rassu S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rassu S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna., Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rassu S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rassu S.: *L'obesità*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*. Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D., Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La β -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio '86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*. Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimoimmunologico ed fluoroimmunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rassu S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settembre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*. Marzo '88.

34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.
35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunistiche in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriogonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.
53. Manni C., Magalini S.I. e Proietti R.: *Le macchine in terapia intensiva*. Luglio '90.
54. Goracci E., Goracci G.: *Gli allergeo-acari*. Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C)*. Settembre '90.



Caleidoscopio
Rivista di Medicina
anno 8, numero 55

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel. Fax e Modem (079) 270464

Responsabile Commerciale
Alessandra Pater

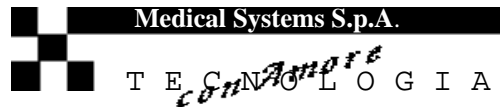


Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Fiorella Gaggero

Servizio Abbonamenti
Elisabetta Ricci
Giuseppe Gambetta

Editore



Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 (7 linee r.a.) Numero Verde 1678 01005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 809737- 802257.

La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio -Ed. Spagnola-
Caleidoscopio letterario, Pandora, Tribuna Biologica e Medica,
The Medical Systems Voice.

Stampa

ATA-Azienda Tipografi Associati
Via G. Torti, 32 C Rosso
16143 Genova - Tel. 010 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Finito di stampare: Settembre 1990. Ristampato nel Febbraio 1991

Pubblicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e
scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento
professionale continuo e riservata ai medici.

Associata all'USPI
Unione Stampa Periodica Italiana



Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:
"L'ECO DELLA STAMPA"
Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4 - 3/
8/6 DPR 627/78)