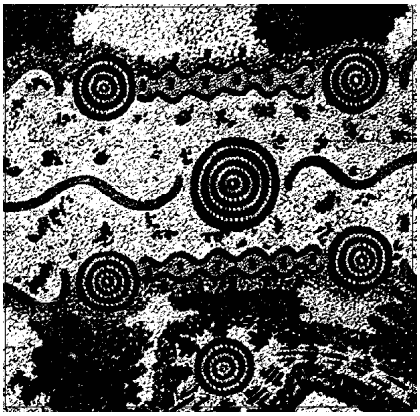
Caleidoscopio



Mario Rizzetto

L'epatite C

Cattedra di Gastroenterologia
Istituto di Medicina Interna
Università degli Studi
Torino

81

Direttore Responsabile
Sergio Rassu

MEDICAL
SYSTEMS S.P.A.

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. 010 83.401
Stampato a Genova 1993

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

INFORMAZIONI GENERALI. *Caleidoscopio* pubblica lavori di carattere monografico a scopo didattico su temi di Endocrinologia, di Patologia Clinica o di particolare interesse in altri campi della Medicina. La rivista segue i requisiti consigliati dall'*International Committee of Medical Journal Editors.* Gli Autori vengono invitati dal Direttore Responsabile in base alla loro esperienza e competenza. La rivista pubblica anche monografie libere, proposte direttamente dagli Autori, purché redatte secondo le regole editoriali e conformi allo spirito della Rivista.
TESTO. In considerazione del carattere didattico, la monografia deve essere articolata in paragrafi snelli, di rapida consultazione, completi ed allo stesso tempo chiari. I contenuti riportati devono essere stati sufficientemente confermati, è opportuno evitare di riportare contrastanti o solo proprie personali opinioni dando un quadro limitato delle problematiche. La lunghezza del testo può variare dalle 60 alle 70 cartelle dattiloscritte, in rapporto anche al numero di tabelle e figure. Si prega di dattilografare su una sola facciata del foglio. Tutte le pagine del testo devono essere scritte a spaziatura 2, con sufficienti margini e numerate consecutivamente.
TABELLE E LE FIGURE. Si consiglia una ricca documentazione iconografica esplicativa (in bianco e nero eccetto in casi particolare da concordare). Figure e tabelle devono essere numerate consecutivamente (secondo l'ordine di comparsa nel testo) e separatamente; sul retro delle figure deve essere indicato l'orientamento. Le figure devono essere realizzate professionalmente; è inaccettabile la riproduzione di caratteri scritti a mano libera. Lettere, numeri e simboli dovrebbero essere chiari ovunque e di dimensioni tali che, quando pubblicati, risultino ancora leggibili. Si consiglia la realizzazione di disegni e figure con una larghezza non superiore ai 9 cm. Su fogli a parte devono essere riportate le legende per le illustrazioni. Le fotografie devono essere stampe lucide, di buona qualità. Gli Autori sono responsabili di quanto riportato nel lavoro ed in particolare dell'autorizzazione alla pubblicazione di figure o altro.
FRONTESPIZIO. Deve riportare il nome e cognome dell'Autore(i) -non più di cinque- il titolo del volume, l'eventuale Clinica o Istituto di lavoro, l'indirizzo compreso il numero di telefono e fax.
BIBLIOGRAFIA. Deve essere scritta su fogli a parte secondo ordine alfabetico seguendo le abbreviazioni per le Riviste dell'Index Medicus e lo stile illustrato negli esempi:
1) Bjorklund B., Bjorklund V.: Proliferation marker concept with TPS as a model. A preliminary report. J. Nucl. Med. Allied. Sci 1990 Oct-Dec, VOL: 34 (4 Suppl), P: 203.
2 Jeffcoate S.L. e Hutchinson J.S.M. (Eds): The Endocrine Hypothalamus. London. Academic Press, 1978.
La Redazione è collegata on-line con le più importanti Banche Dati europee e statunitensi (per esempio: Medline, Cancerlit, AIDS etc) e fornisce ogni eventuale assistenza agli Autori.
ABBREVIAZIONI. Utilizzare solo abbreviazioni standard. Il termine completo dovrebbe precedere nel testo la sua abbreviazione, a meno che non sia un'unità di misura standard.
PRESENTAZIONE DELLA MONOGRAFIA. Riporre le fotografie e le diapositive in busta separata, una copia del testo archiviata su un dischetto da 3.5 pollici preferibilmente Macintosh, se MS-DOS il testo dovrà essere in formato RTF ed i grafici in formato PC.TIF o PC.Paintbrush.
E' inoltre necessario accompagnare il lavoro da copie di ogni permesso di riprodurre materiale pubblicato o di usare illustrazioni che possono far riconoscere soggetti umani.
Il dattiloscritto originale, le figure e le tabelle devono essere spedite al Direttore Responsabile in duplice copia. L'autore dovrebbe conservare una copia a proprio uso. Dopo la valutazione espressa dal Direttore Responsabile, la decisione sulla eventuale accettazione del lavoro sarà tempestivamente comunicata all'Autore. Il Direttore responsabile deciderà sul tempo della pubblicazione e conserverà il diritto usuale di modificare lo stile del contributo; più importanti modifiche verranno eventualmente fatte in accordo con l'Autore. I manoscritti e le fotografie se non pubblicati non si restituiscono.
L'Autore riceverà le bozze di stampa per la correzione e sarà Sua cura restituirle al Direttore Responsabile entro cinque giorni, dopo averne fatto fotocopia. Le spese di stampa, ristampa e distribuzione sono a totale carico della Medical Systems che provvederà a spedire all'Autore cento copie della monografia.
L'Autore della monografia cede i pieni ed esclusivi diritti sulla Sua opera alla Rivista *Caleidoscopio* con diritto di stampare, pubblicare, dare licenza a tradurre in altre lingue in Nazioni diverse rinunciando ai diritti d'Autore.
Tutta la corrispondenza deve essere indirizzata al Direttore Responsabile al seguente indirizzo:

Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari

Editoriale

Dopo una ricerca durata oltre venti anni quattro anni fa è stato identificato e caratterizzato il virus responsabile di buona parte delle epatiti virali non A - non B e sebbene l'incidenza di queste come delle altre epatiti in Italia sia in diminuzione, esse costituiscono tuttora una importante causa di morbilità e mortalità.

Le difficoltà incontrate nella individuazione di questo virus sono legate alla sua scarsa attività replicativa ed antigenicità con conseguente scarsa risposta anticorpale dei soggetti che contraggono l'infezione.

Le nostre conoscenze sulla infezione indotta da questo virus sono cresciute in modo incredibile dopo la realizzazione di un metodo sierologico in grado di fornire una spia, anche se tuttora non perfetta, degli individui che hanno contratto l'infezione.

Il nostro Gruppo editoriale si è occupato di questo argomento più volte: già tre anni fa, ad un anno dalla pubblicazione del lavoro originale di Choo, pubblicammo una monografia, scritta proprio dal Professor Rizzetto, che subito dopo fu aggiornata e ristampata. Numerosi articoli originali sono comparsi sulle altre riviste Pandora e Tribuna Biologica e del tutto recentemente abbiamo raccolto nel primo numero di questo anno della rivista Journal of Preventive Medicine and Hygiene le relazioni dei più prestigiosi ricercatori mondiali nel campo delle epatiti intervenuti al Congresso Internazionale tenutosi al Centro Congressi della Medical Systems di Torre Cambiaso ed organizzato dai Professori Rizzetto e Crovari.

Proprio la rapida acquisizione di nuove conoscenze ci ha indotto a ritornare su questo tema con un volume praticamente ripensato rispetto a quello di tre anni fa a dimostrazione dello sforzo costante che il medico è chiamato a fare per poter seguire l'ormai fulminea acquisizione delle conoscenze nel nostro campo.

Più volte ho avuto il piacere di presentare il Professor Rizzetto (vedi Caleidoscopio n. 55) che mi pare quasi conoscerlo da sempre e credo proprio che ormai tutti lo conoscano e stimino.

D'altra parte il pragmatismo e la personalità del Professor Rizzetto mal si sposano con pompose presentazione.

Come tutti sanno il Suo nome è indissolubilmente legato alla individuazione del sistema antigene delta / anticorpo anti-delta identificato per la prima volta nel 1977 mentre lavorava nella Divisione di Gastroenterologia dell'Ospedale Mauriziano di Torino diretta dal Prof. Giorgio Verme. Ha svolto gran parte della successiva caratterizzazione clinica ed epidemiologica dell'epatite delta sempre insieme ed in collaborazione con il Prof. Verme e la sua equipe, trasferitisi dagli inizi degli anni 80 alle Molinette di Torino.

Attualmente è Professore di Gastroenterologia dell'Università degli Studi di Torino e continua con lo stesso impegno, curiosità e costanza la ricerca in campo epatologico con riconoscimenti e stima internazionali.

Sergio Rassu

Prefazione

La scoperta del virus dell'epatite C (Hepatitis C Virus o HCV) ha chiuso l'era dell'epatite denominata non A - non B. Tale dizione nacque nella metà degli anni '70, quando l'entrata in uso dei reattivi per la diagnosi dell'infezione da virus dell'epatite A (HAV) e dell'epatite B (HBV), da poco identificati, rivelò che una parte di epatiti non era causata né dall'HAV né dall'HBV. La disponibilità su larga scala di test per la diagnosi dell'infezione da HCV ha portato negli ultimi 3 anni alla revisione globale dell'epatite non A - non B in tutti i suoi aspetti epidemiologici, clinici e terapeutici. E' emersa l'importanza sempre maggiore dell'HCV, che appare al momento il responsabile principale dell'epatite virale in Italia.

Sebbene la scoperta dell'HCV abbia clamorosamente consolidato il successo della ricerca nell'epatite virale degli ultimi 25 anni, essa tuttavia non ha chiuso definitivamente questo capitolo. La disponibilità di un test per l'HCV riapre un sofferto problema: circa il 15% delle epatiti del nostro territorio non reagiscono a questo test come non reagivano ai tests per il virus A ed il virus B.

E' dunque iniziata l'era dell'epatite non A - non B - non C. Speriamo che l'identificazione del virus responsabile chiuda questo momento in tempi più brevi di quelli che sono stati richiesti per chiarire l'epatite non A - non B.

Cenni storici

Le tappe fondamentali che hanno portato al riconoscimento prima dell'epatite non A - non B, poi del virus C sono riassunte nella tabella 1.

La presa di coscienza dell'esistenza dell'epatite non A - non B dal contesto trasfusionale ha inizialmente indirizzato la ricerca dell'agente eziologico nelle due direzioni che avevano 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 non A - non B 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 della futura epatite C pur in mancanza di una struttura virale e di metodiche sierologiche specifiche:

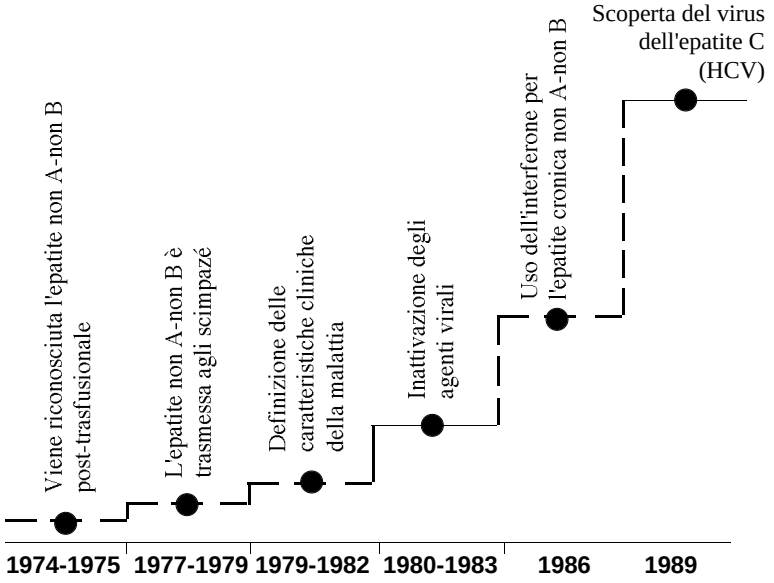


Tabella 1. Tappe fondamentali nel riconoscimento dell'epatite non A - non B (tipo C).

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

-i pazienti con l'epatite non A - non B post-trasfusionale o non A - non B sporadica ("acquisita in comunità") avevano entrambi un'infezione virale considerato che i loro sieri erano in grado di trasmettere la malattia allo scimpanzé;

-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;

-v'erano apparentemente molteplici forme di infezione non A - non B 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 non A - non B 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'ipotetico virus, che rivelarono come l'agente infettivo passasse attraverso pori di 50 nm ma non attraverso pori di 30 nm (*Bradley, 1979*).

Il virus dell'epatite non A - non B 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 non A - non B.

Partendo dalla premessa che plasma capace di trasmettere epatite non A - non B dovesse contenere il virus (quindi in quel plasma, oltre ai residui genetici dell'ospite, dovesse esservi un genoma extracromosomico corrispondente al genoma virale) e forti delle esperienze precedenti che avevano di fatto procurato gran quantità di materiale plasmatico adeguato a studi analitici, i ricercatori della Chiron Corporation hanno trascritto in DNA complementare tutta l'informazione genetica contenuta nel sangue d'uno scimpanzé infetto con non A - non B (*Choo, 1989*).

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

Le proteine tradotte dal genoma clonato sono state sistematicamente cimentate con il plasma di un paziente affetto da epatite cronica non A - non B: 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), utilizzato come il primo antigene specifico nell'allestimento delle metodiche radioimmunologiche ed immunoenzimatiche per la determinazione dell'anticorpo anti HCV (*Kuo, 1989*).

Il virus dell'epatite C

Il genoma è costituito da una catena singola di RNA a polarità positiva, della lunghezza di circa 10000 basi, con un'unica "cornice di lettura" (ORF) che esprime una poliproteina. Già in epoca presierologica era noto che questo virus, alla stregua dei flavivirus, era sensibile ai solventi lipidici e superava i filtri di 50 nm *(Bradley, 1985; He, 1987; Feinstone, 1983)*. Il virus non è stato visualizzato al microscopio elettronico e non è stato finora possibile infettare colture cellulari od animali diversi dallo scimpanzé.

Tassonomia

Le considerazioni sulla tassonomia dell'HCV aiutano a comprenderne la struttura genetica virale, i meccanismi di replicazione, la trasmissione e la patogenesi. Il confronto dei profili genomici e dei profili idrofobici della poliproteina espressa dal virus suggerisce che l'HCV è parente dei flavivirus; questo gruppo è stato inserito nella categoria degli "arbovirus", termine arcaico che include un'ampia varietà di virus ma che esclude quelli non trasmessi da vettori artropodi (*Melnick, 1991).* Sono inclusi nella vecchia definizione di "arbovirus" i cosiddetti togavirus, oggi definiti "alphavirus" il cui prototipo è il "sindbis" virus. La definizione di alphavirus comprende anche il gruppo di virus encefalitogeni ed il virus venezuelano dell'encefalite equina, il genere "rubivirus" rappresentato dal virus della rosolia, ed il genere "flaviviridae" oggi diventato una famiglia a parte. Quest'ultima abbraccia il genere "flavivirus" composto dal virus della febbre gialla (YFV), quello della dengue e della encefalite giapponese (JE) ed il genere "pestivirus" che comprende solo virus responsabili di infezioni in animali come il virus della diarrea bovina (BVDV) e del colera nei suini (HgCV).

I flavivirus hanno dimensioni di circa 60 nm di diametro, un mantello in cui sono inserite glicoproteine specifiche ed un nucleocapside con simmetria icosaedrica che avvolge un genoma lineare ad RNA di circa 10000 nucleotidi, a polarità positiva ed a catena singola.

I classici flavivirus sono trasmessi attraverso un vettore artropode in cui il virus può replicare; vi sono tuttavia esempi di flavivirus per cui non è stato ancora identificato un vettore.

I flavivirus sono responsabili solo di infezioni acute; se non sono fatali, l'ospite elimina completamente il virus. A differenza dei flavivirus, i pestivirus geneticamente e strutturalmente a loro vicini non richiedono nessun vettore, inducono sia infezioni acute che croniche e possono determinare lo stato di portatore asintomatico.

L'HCV non sembra richiedere un vettore artropode e l'epidemiologia della malattia non suggerisce tale modalità di trasmissione. Poiché tuttavia la precisa modalità della trasmissione non parenterale dell'HCV resta sconosciuta, l'ipotesi dell'intervento di un vettore non può essere attualmente del tutto esclusa.

Contrariamente al comportamento dei flavivirus le infezioni da HCV sono spesso persistenti, esitando in malattia cronica o nello stato di portatore asintomatico.

Il genoma dell'HCV ha dunque alcune caratteristiche che rassomigliano ai flavivirus ma altre sembrano più simili ai pestivirus. Appartiene quasi sicuramente alla famiglia dei flavivirus ma sembra differire in modo sostanziale sia dai flavi che dai pestivirus tanto da poter costituire un genere proprio.

Genoma dell'HCV

Sono state pubblicate quasi per intero le sequenze nucleotidiche dei ceppi finora isolati: 9401 basi per l'HCV1 clonato negli USA *(Choo, 1991; Han, 1991)* , 9413 basi per l' "HCV-J" (*Kato, 1990*) e 9416 basi per l' "HCV JK" *(Takamizawa, 1991)* isolati in Giappone.

L'organizzazione genomica dell'HCV assomiglia a quella dei flavivirus in quanto è costituita da una catena singola di RNA a polarità positiva che inizia in posizione 5' terminale con una regione non codificante seguita da un unica sequenza di lettura che termina in prossimità della posizione 3' finale (Figura 1).

Regione non codificante 5' terminale

La porzione 5' terminale dell'HCV1 inizia con una regione di almeno 341 basi che precede il codone di partenza per la codifica

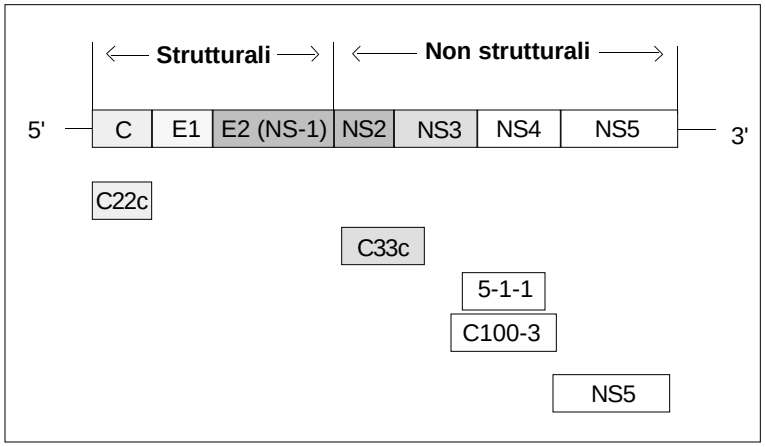


Figura 1. Rappresentazione schematica del genoma dell'HCV: regioni codificanti per gli antigeni strutturali e non strutturali.

della poliproteina (*Han, 1991*); contiene circa 100 nucleotidi nel YFV, JEV e Dengue, ma oltre 350 basi nei pestivirus BVDV e HgCV (*Chambers, 1990; Collett, 1988)*; nell'HCV presenta un'analogia di circa il 50% con l'HgCV e BVDV ma sostanzialmente nessuna con il YFV. Vi sono in questa regione 3 potenziali brevi sequenze di lettura. La sequenza appare altamente conservata con analogie >98% tra tutti i ceppi finora sequenziati. Tale analogia è in contrasto con il resto del genoma dove sono state identificate notevoli differenze. Poiché tale regione appare così conservata, essa probabilmente contiene importanti siti per la traduzione, replicazione ed assemblamento del genoma.

Regione codificante

La regione codificante è costituita da 9033 nucleotidi dell'HCV1 e da 9030 nucleotidi in entrambi i ceppi giapponesi, pertanto la poliproteina dovrebbe contenere 3011 o 3010 aminoacidi (*Kato, 1990; Takamizawa, 1991)*. La differenza tra le sequenze nucleotidiche dell'HCV1 e dell'HCV-J in questa regione va dal 10 al 39,4% (*Kato, 1990*).

Regione non codificante 3' terminale

La regione codificante dell'HCV termina con un unico codone finale seguito da una piccola regione di 27-51 basi, non codificante. Questa regione è più corta di quanto non lo sia nei flavivirus o nei pestivirus facendo supporre che possano esistere più sequenze non ancora identificate. La regione non codificante 3' del YFV é di 511 basi e di 229 nel HgCV. Han et al (*Han, 1991*), hanno ipotizzato la presenza di una catena poly(A) in corrispondenza della posizione 3' terminale dell'HCV, similmente a quanto avviene negli alfavirus ma non nei flavivirus; questo sarebbe un aspetto peculiare dell'HCV.

Prodotti del genoma dell'HCV

L'HCV 1 può codificare per 3011 aminoacidi con l'unica sequenza di lettura. Questa poliproteina come in altri flavivirus, è sottoposta ad una serie di clivaggi proteolitici che portano alla formazione di proteine strutturali e non strutturali. Nei flavivirus i clivaggi sono compiuti da proteasi codificate dal virus e da proteasi dell'ospite. I geni strutturali dei flavivirus sono codificati da un terzo del genoma a partire dalla posizione 5', e consistono nelle proteine del nucleocapside (C), di membrana (M) e dell'envelope (E). Le proteine non-strutturali sono indicate NS1-NS5 in ordine di traduzione. La regione genomica dei pestivirus analoga alla NS1 dei flavivirus codifica per una seconda glicoproteina dell'envelope (gp53). Nei flavivirus la NS1 associata alla proteina di membrana non è ritenuta parte della struttura virale ma è stato dimostrato che anticorpi verso NS1 possono neutralizzare il virus attraverso un meccanismo sconosciuto. Le funzioni del NS2 e NS4 sono sconosciute ma si presume che siano importanti per la replicazione virale. La proteina NS3 è una proteasi-elicasi e NS5 è la polimerasi RNA dipendente.

Da quanto finora stabilito il genoma dell'HCV appare più corto rispetto ai flavivirus ed ai pestivirus. Le differenze più marcate si riscontrano nella regione codificante per le proteine strutturali. Mentre l'HCV ha la capacità di codificare solo 3011 aminoacidi, il YFV e lo HgCV codificano per poliproteine di 3411 e 3898 aminoacidi rispettivamente (*Meyers, 1989; Rice, 1985*). La regione dell'HCV preposta a codificare per i geni strutturali C, preM ed E, è circa di soli 1140 nucleotidi codificando per 380 aminoacidi. La stessa regione

nel YFV è di 2334 nucleotidi codificando per 778 aminoacidi. Pertanto l'HCV sembra avere una regione codificante per i geni strutturali notevolmente più corta rispetto a quella del YFV. E' possibile che l'HCV abbia una seconda proteina dell'envelope codificata nella regione indicata come NS1 nel YFV analoga alla gp53 o E2 nei pestivirus (*Collett, 1988).*

Come nei flavivirus e nei pestivirus, la prima regione tradotta dovrebbe codificare per una proteina (C) che presumibilmente rappresenta la proteina del capside che avvolge l'RNA virale; si ritiene essa contenga 114-190 aminoacidi (*Choo, 1991; Kato, 1990; Takamizawa, 1991*).

Non è chiaro se nell'HCV esista una proteina analoga alla proteina preM dei flavivirus (*Takamizawa, 1991; Choo, 1991*).

Le proteine non strutturali sembrano essere simili sia nelle dimensioni che nei profili idrofobici a quelle dei flavivirus e dei pestivirus. La regione NS3 è identica alla stessa regione del YFV; si ritiene essa rappresenti una proteasi-elicasi. Le regioni che codificano per enzimi sono particolarmente ben conservati. Allo stesso modo, la regione NS5 che codifica per l'RNA polimerasi RNA dipendente ha caratteristiche simili a quelle delle polimerasi in altri virus ad RNA.

Al momento non sono disponibili dati certi sulle dimensioni e funzioni delle proteine non-strutturali (*Choo, 1991; Miller, 1990*).

Variabilità genetica

Dall'analisi dei diversi ceppi di HCV, è emerso che una delle principali caratteristiche del genoma virale è la variabilità di alcune sequenze del genoma e la conseguente variabilità nelle proteine codificate.

Sono state identificate regioni ad alta e regioni a moderata variabilità nell'ambito della sequenza che codifica per le glicoproteine dell'envelope (E, NS1/E2), sia all'esame del ceppo dell'HCV isolato negli USA (*Weiner, 1991*) che in quelli giapponesi (*Hijikata, 1991)*

In campioni di siero statunitensi ed italiani (*Weiner, 1991*) il confronto delle sequenze delle regioni E ed NS1/E2 ha evidenziato un'area a moderata eterogeneità tra gli aminoacidi 215 e 255 (proteine E) ed un'area estremamente variabile tra gli aminoacidi 386 e 411 (proteine NS1/E2)

Sarebbe interessante sapere se queste regioni giocano un ruolo nel determinare la cronicizzazione dell'infezione, codificando antigeni diversi nella loro composizione che possono sfuggire alla risposta immunitaria dell'ospite. La variabilità antigenica di questa regione ha importanti implicazioni diagnostiche e può avere importanti implicazioni nell'allestimento di eventuali vaccini: anche se al momento non è stato identificato un anticorpo neutralizzante il virus, è ormai accertato che questo non è diretto verso gli antigeni codificati dalle regioni NS3 ed NS4 (C-100-3, 5-1-1, C33),essendo gli omologhi anticorpi utilizzati per l'identificazione dei portatori cronici dell'HCV. Resta incerto se gli anticorpi diretti verso le glicoproteine E o NS1/E2 vengono prodotti durante l'infezione e soprattutto se siano in grado di neutralizzare il virus.

Diagnostica

Tecniche di prima generazione per la determinazione dell'anti-HCV.

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

Nella prima versione, entrambe prevedono l'utilizzazione di pozzetti o sferette ricoperte con l'antigene C 100-3 il primo polipeptide prodotto dal clonaggio ed espressione proteica dell'HCV; il reattivo usato nei kit diagnostici è composto da 154 aminoacidi della SOD e da 363 aminoacidi della parte non strutturale della poliproteina dell'HCV (C-100) che corrisponde alla maggior parte della regione NS4 ed alla parte terminale di NS3, entrambi non strutturali. L'antigene è legato alla fase solida. La presenza di anticorpi anti-HCV legati sull'antigene è svelata dal legame con anticorpi anti-IgG radiomarcati (RIA), o anti-gammaglobuline umane rilevati mediante reazione colorimetrica (EIA)

Questa procedura come tutte le procedure "sandwich" comporta il rischio di risultati falsi positivi dovuti al legame non specifico di IgG umana alla fase solida.

Si sono resi disponibili test di conferma, per esempio prove di inibizione utilizzando peptidi sintetici. Per evitare risultati aspecifici è possibile utilizzare tecniche immunoblot (Recombinant Immunoblot Assay = RIBA) che impiegano tre antigeni ricombinanti fissati su striscie di cellulosa: C100-3 espresso nei lieviti, una porzione del C100-3 espresso nell'E. Coli (5-1-1) e la superossidodismutasi come controllo; sfortunatamente l'immunoblot è meno sensibile dei tests EIA ed è solo utile per confermare la specificità di un risultato dubbio con questo test.

Studi sulla cinetica dell'anti-C-100-3 durante l'epatite acuta post trasfusionale hanno dimostrato che l'anticorpo spesso non é rivelabile

durante il periodo di incubazione e la fase acuta; diventa determinabile 2-52 settimane dopo il primo picco di transaminasi (*Alter H, 1989 b*); nei casi che guariscono l'anticorpo può non essere determinabile del tutto per la sua fugace comparsa o per le sue basse concentrazioni.

Il follow-up a lungo termine dimostra che soggetti con epatite acuta autolimitante divengono negativi per l'anticorpo in alcuni anni (*Alter H, 1989 b*) mentre l'anticorpo persiste indefinitamente quando l'infezione cronicizza (*Saracco, 1989; Oliveri, 1990)*. La positività sierologica per anti-C-100-3 correla con l'HCV RNA nel siero e nel fegato determinato con PCR (*Weiner, 1990*).

Tecniche di seconda generazione per la determinazione dell'anti-HCV.

Sono state introdotte di recente tecniche immunoenzimatiche di seconda generazione che determinano gli anticorpi verso la miscela di antigeni ricombinanti dell' HCV, C33-c, C-100-3, e C-22c, codificate dalle regioni NS3, NS4 e S1 (Figura 2) corrispondenti a circa il 90% dell'ipotetica proteina del nucleocapside e fissati alla fase solida. Questi tests hanno una sensibilità più alta di quelli di prima generazione e sono in grado di determinare ulteriori casi di infezioni HCV (10-20% in più) nonché di diagnosticare in epoca più precoce i casi di epatite acuta (*Alter H, 1992; Baldi, 1991).*

La sensibilità inferiore dei test di prima generazione è adducibile all'assenza dell'anti-C-100-3 in un considerevole numero di soggetti infettati. L'eterogeneità dei patterns sierologici riscontrati in diverse casistiche potrebbe dipendere dalle divergenze nelle sequenze nucleotidiche dell'RNA che rendono insufficiente per la diagnosi di tutte le infezioni da HCV un test che si basa sulla determinazione di un solo anticorpo; vi è difatti ampia variabilità nei diversi ceppi di HCV, in particolare nella regione S2 del genoma che corrisponde alle proteine dell'envelope (*Weiner, 1991; Cariani, 1991).*

L'eterogeneità osservata nella regione dell'envelope (E1, NS1/E2), può rendere conto delle irregolari positività anticorpali verso queste proteine. Dati preliminari segnalano che la positività per anticorpi verso le proteine dell'envelope (anti-S2) potrebbe essere prognostica di guarigione dell'infezione. La sequenza di aminoacidi dei prodotti codificati dal gene core appare molto meno variabile

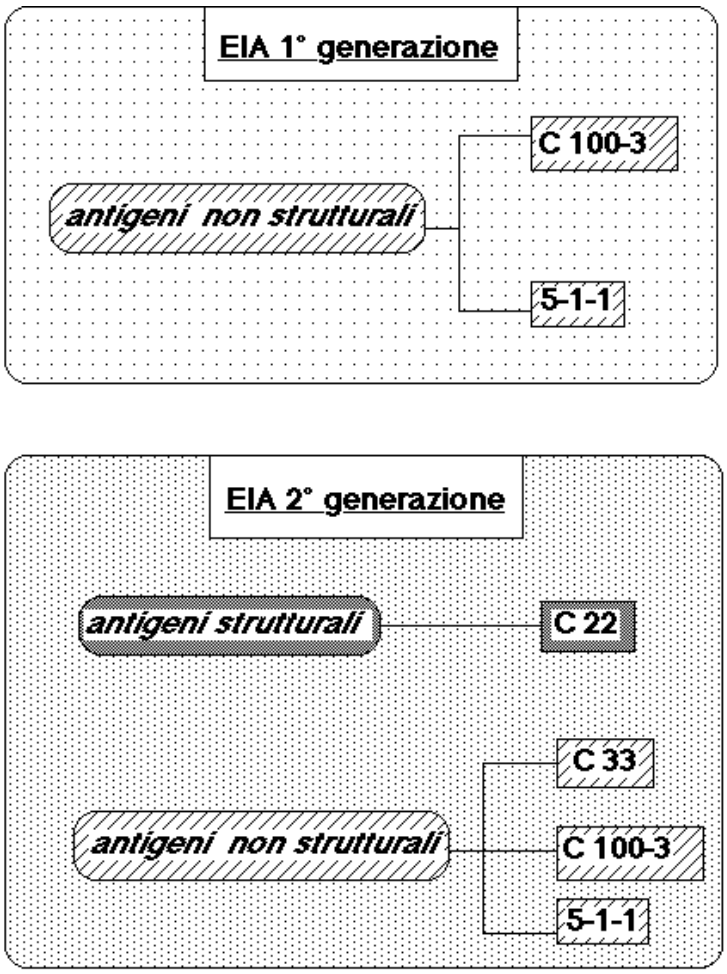


Figura 2. Antigeni dell'HCV utilizzati nella diagnostica per la determinazione degli anti-HCV con tecniche immunoenzimatiche di 1° e 2° generazione.

rispetto a quella dei prodotti dei geni dell'envelope e di quelli non strutturali (*Weiner, 1991*). Questa osservazione concorda con il riscontro più costante e precoce dell'anticorpo verso le proteine del core (C-22) (*Chiba, 1991; Watanabe, 1991*).

Poiché tutti i test di seconda generazione, come quelli di prima generazione, si basano sul principio dell'evidenziazione di anticorpi verso l'HCV mediante un sandwich con anticorpi anti-IgG umane marcati, il rischio di false positività permane.

E' inoltre disponibile un test immunoblot di seconda generazione (RIBA II) per distinguere le positività anticorpali verso 4 diversi antigeni (C-100-3, 5-1-1, C-33c e C-22c); anche questo test può essere impiegato per confermare risultati di dubbia interpretazione in EIA e per studiare la variabilità nei patterns anticorpali verso l'HCV nelle diverse condizioni cliniche.

Determinazione del genoma dell'HCV

L'RNA del virus può essere determinato nel siero o nel fegato dopo trascrizione inversa ed amplificazione genomica (Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction = RT-PCR) (*Weiner, 1990*). Alcuni ricercatori hanno ritrovato il genoma virale dopo RT-PCR nel siero del 30-60% dei pazienti affetti da epatite cronica nonA-nonB. Studi sulla variabilità genomica nei diversi ceppi sequenziati hanno dimostrato che la regione non codificante 5' è la meno variabile e quindi gli oligonucleotidi corrispondenti ad essa sono i più indicati per essere utilizzati come "primer" nella RT-PCR, consentendo di svelare la quota più alta di soggetti infetti (*Abate, 1991*).

Interpretazione dei marcatori sierologici dell'HCV

Esiste una buona correlazione tra ***HCV-RNA*** sierico ed epatico e presenza di anti-HCV (Tabella 2), ma in alcuni soggetti l'HCV-RNA può rappresentare l'unico marcatore di infezione. Il monitoraggio per HCV-RNA può essere utilmente impiegato nei pazienti con epatite cronica sottoposti a terapia con interferone, indicando una risposta o meno al farmaco. Tuttavia l'applicazione clinica della tecnica RT-PCR è limitata da due problemi principali: la variabilità delle sequenze genomiche e la degradazione e denaturazione dell'RNA successiva a manipolazioni quali ripetuti congelamenti e scongelamenti dei campioni.

HCV-RNA	anti C22	anti C33	anti C100-3	anti 5-1-1	Significato
+	+	+	+	+	Infezione acuta/cronica in atto
-	+	+	+	+	Infezione pregressa.

Tabella 2. Significato dei marcatori sierologici dell'HCV.

Il test per l'***anti-HCV*** è indispensabile per la diagnosi di infezione da HCV e per prevenire la trasmissione del virus dai donatori infetti. Le tecniche di seconda generazione sono in grado di identificare il 95% circa delle infezioni. L'associazione tra positività per anti-HCV e HCV-RNA indica che l'anti-HCV è un marcatore indiretto di infettività. Tuttavia la determinazione dell'anti-HCV non discrimina infezione pregressa da infezione in atto; la valutazione del titolo dell'anti-HCV in campioni di siero seriati può fornire indicazioni in questo senso, i titoli più alti essendo verosimilmente indicativi d'una maggiore infettività. La positività per HCV-RNA conferma che l'infezione è in atto; la sua determinazione può essere di aiuto nella diagnosi precoce dell'infezione e rappresenta una valida alternativa diagnostica nei soggetti anti-HCV negativi. I test di conferma sono indispensabili nei casi di dubbia interpretazione dove la positività per anti-HCV rappresenta l'unica evidenza di epatite virale. Test di inibizione sono disponibili per confermare risultati positivi dubbi per anti-HCV in EIA.

Gli anticorpi sviluppati durante un'infezione che evolve verso la guarigione scompaiono nell'arco di più anni (*Alter H, 1989 b*).

Con le tecniche comunemente disponibili (Figura 3) non è semplice distinguere i pazienti con epatite cronica da HCV da quelli portatori del virus con malattia epatica HCV indipendente (Tabella 2). Valide alternative diagnostiche potrebbero essere l'immunoistochimica o l'ibridizzazione in situ in quanto sia l'HC-Ag che l'HCV-RNA sono stati dimostrati nel fegato. L'assenza dell'anti-HCV nel siero in pazienti con epatite nonA-nonB non esclude l'infezione da HCV poiché alcuni pazienti con HCV-RNA epatico sono risultati

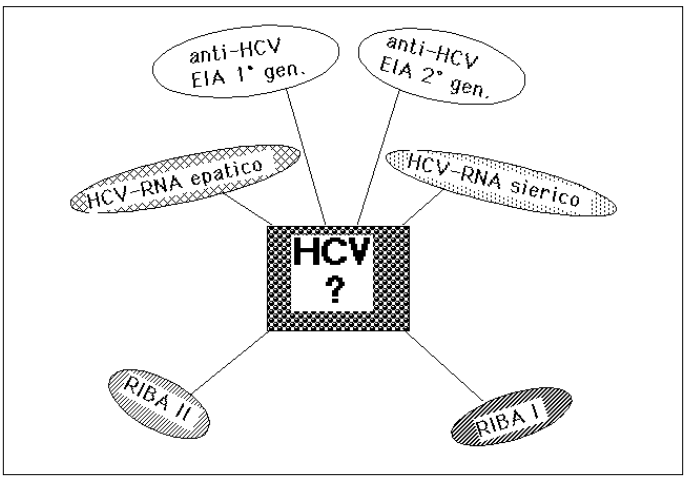


Figura 3. Marcatori diagnostici utilizzati negli studi epidemiologici dell'infezione HCV.

negativi alla ricerca sierologica per l'anti-HCV; tale situazione è relativamente rara.

Nei pazienti sottoposti a terapia antivirale l' HCV-RNA e l'anti HCV con RIBA II o tecniche EIA di prima gene-razione rappresentano validi strumenti per monitorare la risposta alla terapia. I test di seconda generazione che determinano insieme, senza discriminarli, diversi anticorpi sembrano inadeguati per il monitoraggio perché perdono l'asincronismo nella scomparsa dei vari anticorpi anti-HCV che sembra essere prognostico di guarigione e di risposta alla terapia. In pazienti con una persistente normalizzazione dei test di funzione epatica è stato notato che i livelli di anti-C-100-3 e /o anti-C-33c normalmente diminuiscono o diventano indeterminabili entro due anni dalla fine del trattamento, mentre gli anti-C-22c persistono (*Abate, 1991)*.

Il test RIBA II consente una valutazione semiquantitativa dei diversi titoli anticorpali. Globalmente l'anti-C-22c sembra essere l'anticorpo più frequentemente e precocemente determinabile e normalmente raggiunge i livelli sierici più elevati; l'anti-C-33c e l'anti-C-100 hanno spesso livelli inferiori ed in pazienti con epatite cronica che rispondono alla terapia diminuiscono o diventano indeterminabili più rapidamente, entro 6-18 mesi dopo la normalizzazione delle transaminasi, rispetto agli anti-C-22c .

Storia naturale

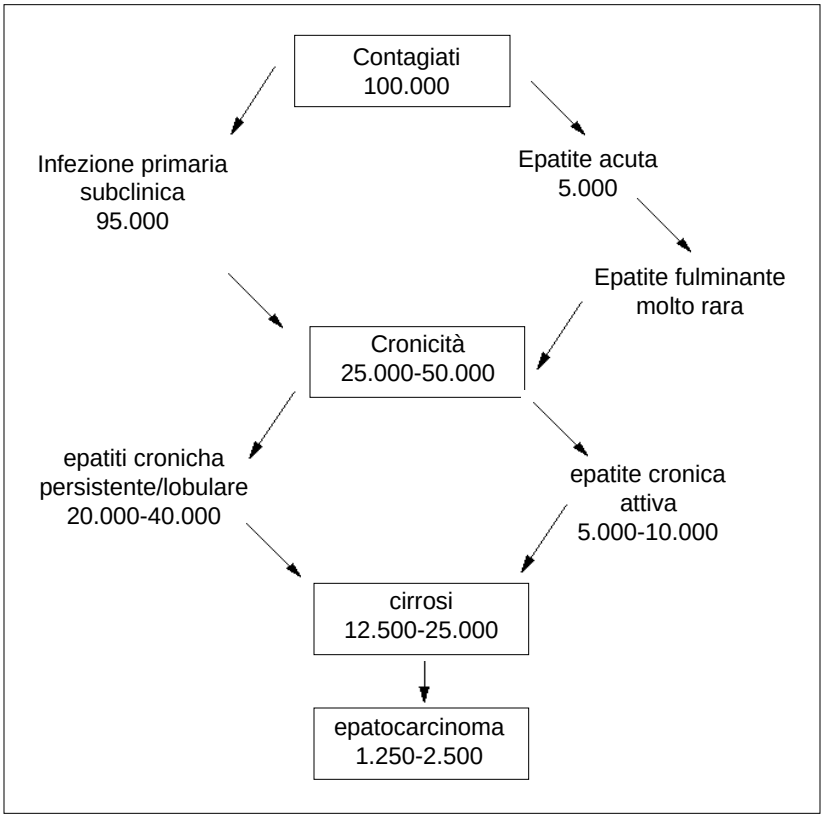


Tabella 3. Storia naturale dell'infezione da HCV. Notare che i valori massimi si riferiscono alla epatite C post trasfusionale. Il tasso di cronicità, di cirrosi e di epatocarcinoma nelle forme sporadiche sembra essere inferiore ma non è ancora definito.

a) Epatite C acuta

L'HCV-RNA compare precocemente e scompare rapidamente con la risoluzione della malattia; il tempo di sieroconversione ad anti-HCV è invece variabile.

Pazienti con malattia autolimitante possono rimanere siero-negativi. Nell'epatite C post-trasfusionale il test rimane spesso negativo

durante la fase iniziale (Figura 4) (*Aach, 1991*). L'anti-HCV può tuttavia essere transitoriamente positivo dopo la trasfusione per il trasferimento passivo di anticorpi dal donatore. In alcuni pazienti l'anti-HCV compare precocemente, da due a quattro settimane dall'inizio dell'epatite; in altri non si positivizza fino a diversi mesi dall'aumento delle transaminasi (*Alter H, 1989 b*).

Per questo motivo e per la limitata possibilità di ricorrere alla ricerca dell'HCV-RNA, la diagnosi di epatite acuta da HCV si basa essenzialmente sulla storia clinica del paziente, l'epidemiologia, e l'esclusione di altre cause di malattia; gli anticorpi anti-c22c e anti-c33c sono i primi a comparire (*Katayama, 1992*). L'epatite C acuta non ha caratteristiche specifiche; la biopsia epatica non è indicata nella diagnosi differenziale.

b) Epatite C cronica

L'epatite cronica C viene definita dalla positività per l'anti-HCV e la persistenza di alanina aminotransferasi (ALT) elevate per più di sei mesi (Figura 5).

La malattia può decorrere con ampie fluttuazioni dell'ALT, sovente con transitori periodi di normalizzazione enzimatica che possono confondere il quadro clinico (Figura 6) (*Alberti, 1991*).

Circa il 90% dei casi con epatite cronica post-trasfusionale non A non B risulta positiva alla ricerca degli anticorpi anti-HCV. In quelli che rimangono negativi, l'epatite C può spesso essere confermata dalla presenza dell'HCV-RNA nel siero (*Alter H, 1989 b*).

C) Carcinoma epatocellulare

Studi epidemiologici hanno dimostrato un legame tra epatite cronica nonA-nonB e carcinoma epatocellulare; ciò è confermato dall'alta prevalenza di anticorpi anti-HCV tra i pazienti con cancro epatico (*Bruix, 1989; Colombo, 1991 a*). In Europa, USA e Giappone l'HCV è probabilmente ancor più importante dell'HBV in questo contesto. Come per l'HBV il rischio di sviluppare epatocarcinoma materializza solo quando si sia instaurata la cirrosi, pertanto è la comparsa della cirrosi e non l'infezione da HCV a condizionare la trasformazione maligna (*Vargas, 1990; Colombo, 1991 b*). A differenza dell'HBV, non v'è evidenza che il genoma dell'HCV venga integrato con quello dell'ospite nella cellula epatica.

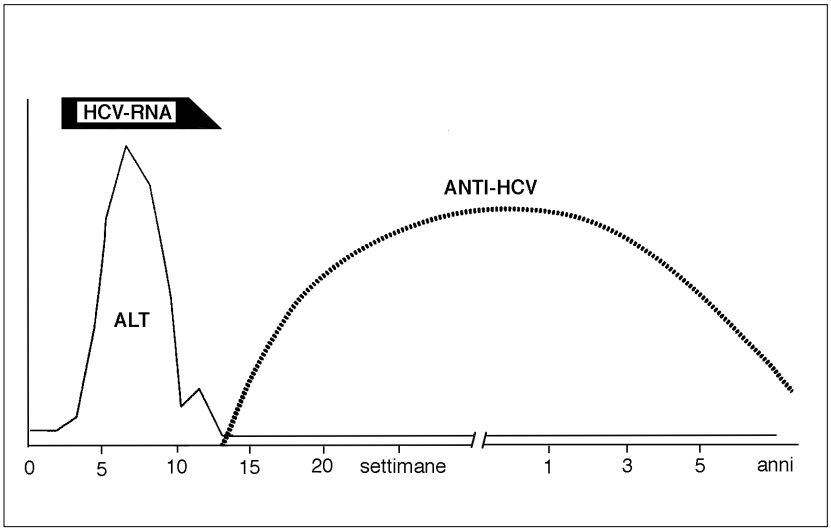


Figura 4. Decorso sierologico dell'epatite C acuta.

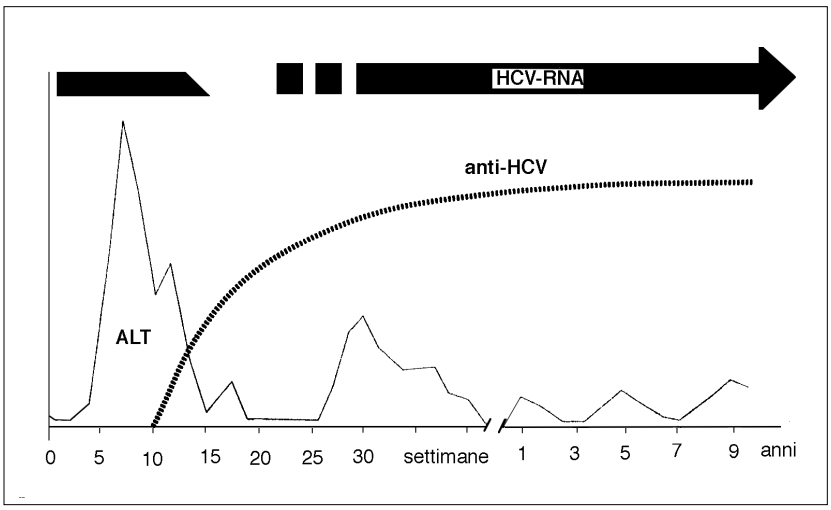


Figura 5. Decorso sierologico dell'epatite C cronica.

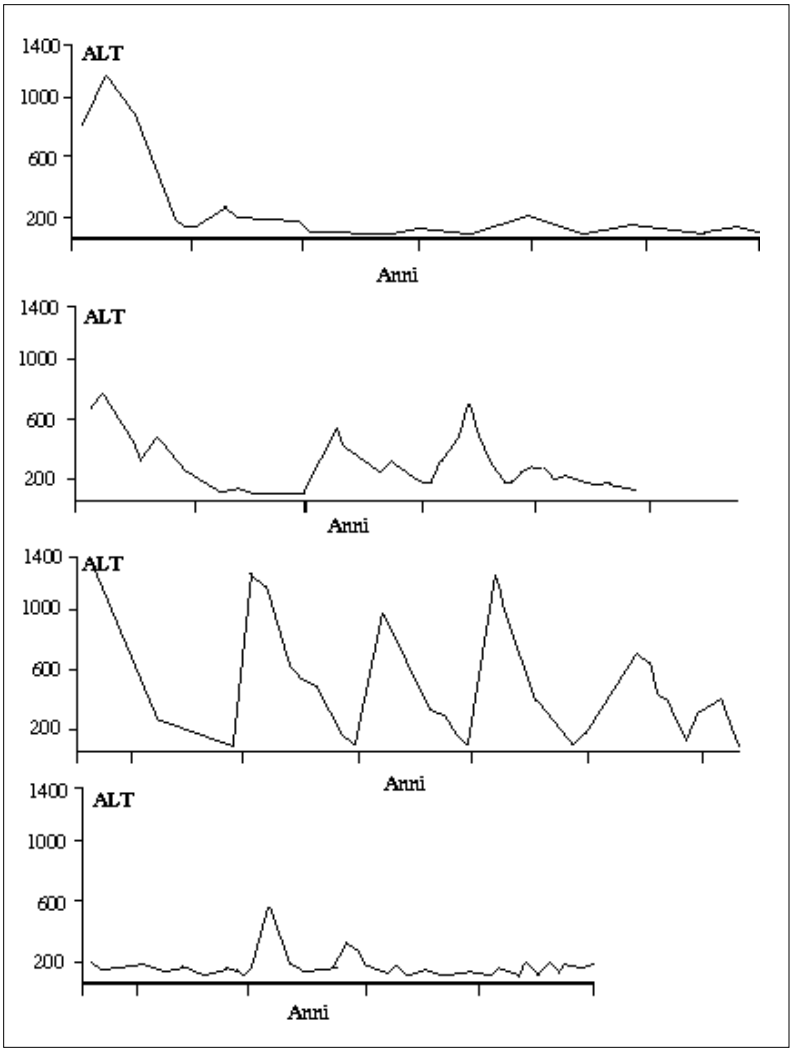


Figura 6. Comportamento delle ALT nell'epatite cronica C.

Epidemiologia

Negli ultimi anni l'andamento epidemiologico delle epatiti virali in Italia è stato caratterizzato, secondo il Sistema Epidemiologico Integrato Epatiti Virali Acute (SEIEVA) operante presso l'Istituto Superiore di Sanità, da una progressiva diminuzione dei casi notificati di epatiti virali acute; quelle notificate come epatiti non A - non B nel 1990 hanno rappresentato il 18% del totale delle epatiti virali acute con 1532 casi segnalati pari ad un'incidenza di 2/100.000. E' verosimile che la quasi totalità delle epatiti notificate come non A - non B sia attribuibile, in Italia, al virus dell'epatite C (HCV)

La contrazione nell'incidenza dell'infezione è maggiore nei soggetti più giovani anche se questi restano globalmente i più colpiti.

La distribuzione geografica nel nostro Paese ha dimostrato una maggior frequenza dell'infezione al Sud-Centro rispetto al Nord e nei maschi rispetto alle femmine.

L'HCV è trasmesso per via **parenterale** sia essa ***apparente*** che ***inapparente*** (Figura 7):

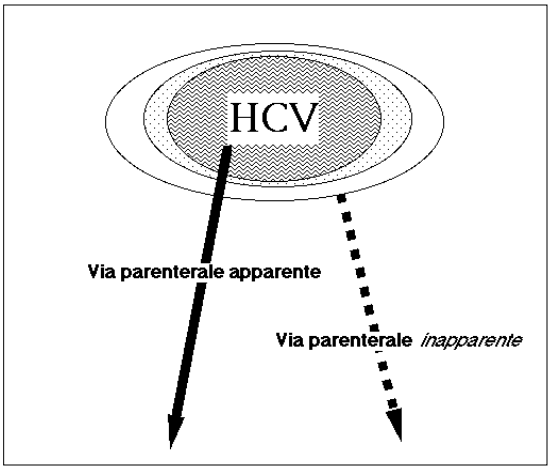


Figura 7. Modalità di diffusione dell'HCV.

La diffusione dell'HCV tra la popolazione generale italiana è piuttosto scarsa, non interessando mediamente più dell'1% dei donatori di sangue esaminati sia con tecniche di 1° *(Sirchia, 1989)* che di 2° generazione; si osservano notevoli differenze tra Nord e Sud dove la prevalenza è circa doppia rispetto al Nord (0,7% e 1,4% rispettivamente) così come nel resto del mondo (<1% e 2-6%). I segni della risposta immunitaria al virus sono generalmente assenti nella popolazione pediatrica; l'infezione predomina soprattutto nella 3°-4° decade della vita.

Il raffronto con la distribuzione dell'anti-HCV tra i donatori di sangue fa emergere alcuni gruppi di soggetti tra i quali la diffusione dell'infezione appare più frequente e che pertanto presentano, per motivi diversi, un rischio di esposizione al virus più elevato rispetto alla popolazione generale. In alcuni di tali gruppi il rischio è implicito in vie parenterali apparenti di trasmissione, quali l'uso promiscuo di siringhe nei drogati, ma in oltre il 40% dei casi non è possibile risalire ad un rischio di esposizione palese e pertanto la trasmissione dell'HCV deve essere legata a modalità di diffusione, seppur parenterali, inapparenti che sfuggono al momento agli interventi di controllo dell'infezione (*Alter M.J., 1990*).

a) la trasmissione ***parenterale apparente***, veicolata dal sangue o suoi derivati era causa di epatiti *post-trasfusionali (PT)* nel 10% circa dei soggetti trasfusi in epoca precedente alla disponibilità del test per l'anti-HCV (Figura 8).

Tra i veicoli di trasmissione che utilizzzano vie parenterali apparenti, le trasfusioni di sangue e la somministrazione di prodotti emoderivati provenienti da donatori infetti dall'HCV rimangono le vie di diffusione del virus più efficienti; esse sono responsabili dell'infezione nei soggetti *politrasfusi* ed in quelli affetti da patologie che richiedono frequenti somministrazioni di emoderivati, in particolare i fattori della coagulazione. Infatti, oltre il 90% delle epatiti conseguenti a trasfusioni, definite post-trasfusionali, sono imputabili all'HCV e sono risultati positivi per l'anti-HCV fino all'85% dei pazienti *emofilici (Rumi, 1990)* ed il 50% dei talassemici *(Mozzi, 1990).*

Anche il trattamento emodialitico espone i pazienti al rischio di contrarre l'HCV: in Italia tra 2358 *emodializzati* la frequenza dei pazienti anti-HCV positivi è risultata del 27,9%, lievemente superiore al Nord-Centro (30,5%) rispetto al Sud (26,1%) *(Chiaramonte, 1991)*; da recenti studi condotti con tecniche di 2° generazione la prevalenza

è risultata ancora più elevata (fino al 73%) *(Baldi, 1992; Icardi, 1992)*. Tuttavia, oltre il 50% dei soggetti risultati positivi per l'anticorpo avevano ricevuto almeno una trasfusione in passato, pertanto il rischio legato al trattamento emodialitico è spesso accompagnato dal rischio connesso alla trasfusione.

I rituali seguiti nell'assunzione di droghe per via parenterale e la promiscuità e le abitudini di vita dei soggetti *tossicodipendenti*, forniscono una motivazione all'estrema diffusione dell'HCV tra questa categoria di soggetti. Le numerose indagini condotte sui soggetti tossicodipendenti hanno riportato la presenza dell'anti-HCV nel 60%-92% dei soggetti esaminati sia con tecniche di 1ª *(Chiaramonte M., 1991)* che di 2ª generazione *(Donata, 1992; Cargnel 1992; Coppola, 1992)*.

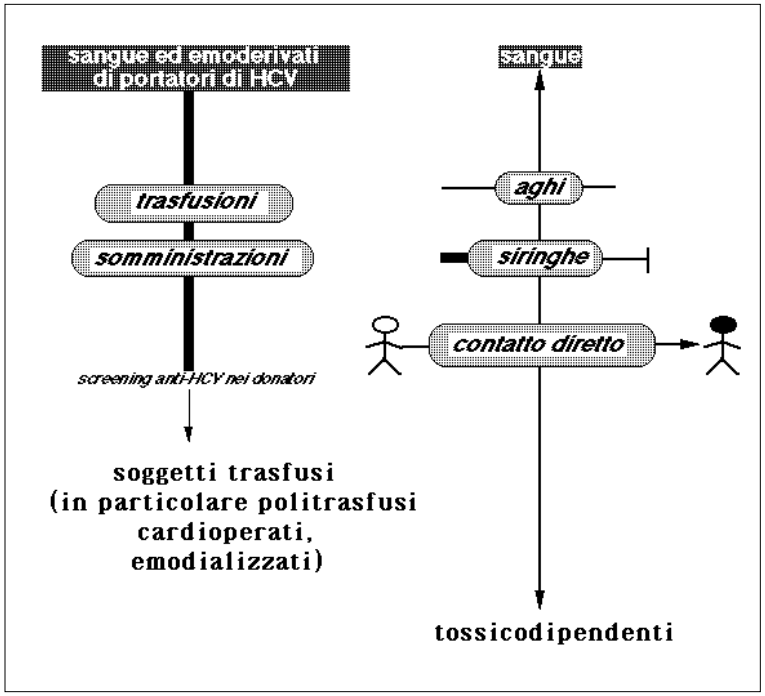


Figura 8. Veicoli di trasmissione dell'HCV per vie parenterali apparenti.

b) La maggior parte dei casi di infezione HCV non è tuttavia, attribuibile ad una trasmissione parenterale apparente e segue dunque vie di trasmissione ***parenterale inapparente*** finora non identificate. Queste forme sono definite "sporadiche" o, secondo la terminologia anglosassone "acquisite in comunità" ("community acquired") (Figura 9).

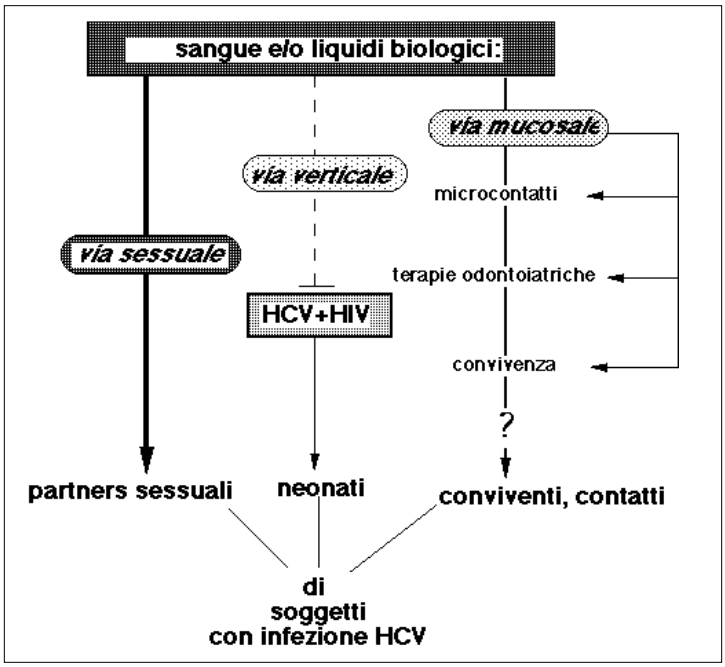


Figura 9. Diffusione dell'HCV per vie parenterali inapparenti.

Le possibili vie parenterali inapparenti per definizione potrebbero essere più numerose o diverse rispetto a quelle che sono state finora ipotizzate e studiate:

La **via sessuale** rappresenta verosimilmente, tra quelle inapparenti, la via più efficace nella trasmissione dell'HCV. Il virus trasmette per via sessuale con prevalenza variabile in diverse casistiche. Ricerche eseguite in Italia sui partner sessuali di soggetti affetti da epatite C hanno segnalato frequenti positività anticorpali, riportando presenza di anti-HCV nel 13%-17% dei partners eterosessuali *(Caporaso, 1992; Cargnel, 1992; Demelia, 1992)*. Tali osservazioni confermano, seppur in maniera più incisiva, quanto

emerso da studi analoghi condotti in ambito europeo (2%-10%, *Riesta, 1992, Diago, 1992; Dény, 1992)* ed oltre oceano *(Everhart, 1990, Akahane, 1992)*. L'entità del rischio di contrarre l'infezione sembra dipendente dal numero di anni di esposizione al soggetto infetto e dalla presenza di malattia epatica nel soggetto infettante *(Riestra, 1990; Riestra, 1992)*.

La trasmissibilità per via sessuale è stata valutata anche tra i soggetti omosessuali. Positività per anti-HCV si sono ritrovate nel 4-7% degli omosessuali pervenuti all'osservazione dei centri per malattie veneree *(Melbye, 1991; Tedder, 1991)*; tra questi soggetti, peraltro, esiste una correlazione significativa con storia di tossicodipendenza *(Riestra, 1991)* ed è pertanto possibile che in parte l'infezione HCV sia stata contratta per via endovenosa piuttosto che per via sessuale.

Tuttavia, da alcuni studi nazionali, la percentuale di omosessuali non tossicodipendenti positivi al test per l'anti-HCV risulta essere il 5-9% *(Cargnel, 1992; Ricchi, 1992)*, dal Nord al Sud rispettivamente; ciò deporrebbe per un'eventuale trasmissione dell'HCV anche per via omosessuale.

A dispetto di queste evidenze sieroepidemiologiche, l'HCV non è stato finora isolato nel liquido seminale *(Morris, 1992)* ed è pertanto possibile che la trasmissione sessuale prescinda dalla presenza del virus in tale liquido biologico ma sia causata da ricorrenti microlesioni delle mucose. La presenza del virus nella saliva potrebbe rafforzare l'efficienza della trasmissione per via sessuale. Numerose le segnalazioni del genoma virale nella saliva di pazienti affetti da epatite cronica HCV *(Takamatsu, 1990; Couzigou, 1992; Morris, 1992)*; della saliva è stata anche dimostrata la capacità infettante *(Abe, 1987).*

Controversa appare ancora oggi la possibilità che l'HCV trasmetta per via materno-fetale ossia per **via verticale,** via molto studiata considerata la sua efficienza nella trasmissione dell'HBV e dell'HIV. L'evidenza è contraddittoria: l'HCV sembrerebbe diffondere soprattutto in presenza di un'infezione da HIV risultando infetti prevalentemente i neonati da madre con duplice infezione HCV/HIV *(Weintrub, 1990; Giovannini, 1990; Thaler, 1991; Degos, 1991)*. Tuttavia la suggestiva identificazione, da parte di ricercatori giapponesi, di trasmissione dell'HCV per via verticale attraverso due generazioni nell'arco di ben 27 anni *(Inoue, 1991)* fa ritenere possibile questa via di propagazione. L'infezione rivelata nella nonna e madre del neonato studiato dalla sola positività al test anticorpale verso l'antigene c22

dell'HCV e dalla positività del genoma, è stata trasmessa al neonato, in forma autolimitante e subclinica; l'implicazione dello stesso virus è stato confermata dalla corrispondenza delle sequenze nucleotidiche del genoma virale nei tre campioni.

La trasmissione passiva di anti-HCV al neonato è peraltro frequente ma non è indice di infezione essendo la positività anticorpale fugace ed esaurendosi in media nell'arco di 6 mesi.

Meno incisiva è la diffusione **intrafamiliare** "extra-sessuale"; i familiari di soggetti con epatopatia cronica C sono solo raramente infettati dall'HCV.

I contatti intrafamiliari svolgono un ruolo ancora indefinito nella trasmissione dell'HCV coinvolgendo figli, genitori e fratelli, assai meno frequentemente dei coniugi. La condizione clinica del soggetto anti-HCV positivo è determinante, risultando i soggetti con valori di transaminasi elevate più infettanti rispetto a quelli con transaminasi normali. Risultano a rischio significativamente più elevato di contrarre l'infezione i figli di genitori entrambi infetti e positivi per il genoma virale. *(Nishigouchi, 1992).*

I veicoli responsabili di questo tipo di trasmissione sono verosimilmente gli oggetti di uso personale e domestico contaminati da sangue infetto usati promiscuamente nell'ambito familiare.

E' stato di recente segnalato il rischio di infezione da HCV in seguito a **esposizione professionale** ed in particolare negli operatori sanitari (Tabella 4): in seguito a puntura accidentale con aghi utilizzati per l'assistenza di pazienti con epatite C è avvenuta sieroconversione ad anti-HCV nel 10% del personale di un'ospedale nipponico (*Mitsui, 1992*), senza peraltro che si sia sviluppata malattia. Quest'evidenza non è stata confermata in Europa (*Hernandez, 1992*).

Categoria	**Località**	**N° soggetti pos/tot studiati (%)**	
Odontoiatri	Galles (UK)	0/94	(0)
Personale ospedaliero	Germania	6/1033	(0.58)
Chirurghi Odontoiatri	New York (USA)	4/43	(9.3)
Odontoiatri	"	4/413	(0.97)
Personale ospedaliero	Napoli (Italia)	45/945	(4.8)

Tabella 4. Prevalenza dell'anti-HCV negli operatori sanitari.

Caratteristiche cliniche

a) Epatite C acuta

L'epatite C acuta ha un periodo di incubazione compreso tra le sei e le dodici settimane (*Dourakis, 1992*). L'incubazione può essere più breve, da due a ventiquattro giorni nei pazienti che contraggono l'infezione da prodotti del sangue, come il fattore VIII; in questo caso l'incubazione oscilla in media tra le sette e le otto settimane (*Alberti, 1991*).

L'infezione primaria da HCV è per lo più asintomatica e comunque più spesso asintomatica rispetto a quella da HAV ed HBV, mentre l'interessamento del fegato è meno importante (*Alberti, 1991*).

Solo il 25% dei casi con epatite acuta C post-trasfusionale presentano ittero e meno del 10% malattia severa; una minoranza presenta sintomi prodromici quali febbre, comparsa di urine scure, malessere, nausea, dolore addominale e ittero (*Sherlock, 1992*).

Nella epatite da virus C i livelli serici della ALT possono salire, e poi scendere bruscamente. Possono innalzarsi e rimanere stabili in "plateau". Più comunemente fluttuano per settimane o mesi.

Dal 25% al 50% dei pazienti con epatite C normalizza i valori di ALT da sei mesi a 12 mesi dopo l'esordio della malattia. I pazienti positivi per l'anti-HCV perdono l'anticorpo nel giro di qualche anno, mentre l'HCV-RNA scompare precocemente. L'altro 50% va incontro a epatite cronica. L'epatite post-trasfusionale tende più facilmente alla cronicizzazione rispetto a quella sporadica.

I pazienti anziani e gli immunocompromessi sono particolarmente suscettibili alla progressione della malattia.

b) Epatite C fulminante

Sebbene in passato l'epatite fulminante non A- non B sia stata descritta con una certa frequenza e con percentuali di sopravvivenza minori rispetto alle forme da HAV e HBV (*Gimson, 1983*), un'associazione reale tra HCV ed epatite fulminante appare rara (*Yanagi, 1991*)

da considerare tuttavia che la malattia è spesso rapidamente mortale ed il paziente muore prima d'avere il tempo di sieroconvertire ad anti-HCV.

Casi diagnosticati originariamente come epatite fulminante non A- non B , sono risultati conseguenti ad infezioni da virus E e da virus B (*Sallie, 1991*). E' possibile che l'infezione combinata da HCV\HBV possa aumentare il rischio di epatite fulminante.

c) Epatite C cronica

L'epatite cronica C implica il rischio di un decorso verso una malattia a lungo termine severa o fatale (*Tremolada, 1992*). Dopo un certo numero di anni (di solito decadi), circa il 20-40% dei casi sviluppa cirrosi; la cirrosi è fattore di rischio per il successivo sviluppo di epatocarcinoma (*Colombo, 1991*). In uno studio di 155 pazienti con epatite cronica C, il 30% ha presentato evoluzione in cirrosi e il 15% in HCC dopo un periodo medio di osservazione di 8 anni; una remissione spontanea si è avuta solo nel 2%.

L'epatite cronica C raramente causa evidenti manifestazioni cliniche; la comparsa di ittero indica una malattia avanzata (*Dienstag, 1983*). La grande maggioranza dei pazienti con epatite cronica rimane asintomatica fino a quando raggiunge la cirrosi e l'ittero è un segno prognostico sfavorevole. L'identificazione dei pazienti con epatite cronica C, soprattutto dei casi sporadici è pertanto difficile; nella maggior parte dei pazienti la malattia viene svelata da screening casuale per anti-HCV, in seguito allo sviluppo di una sintomatologia aspecifica o, il più spesso, per il riscontro occasionale di livelli serici di ALT aumentati. Alcuni pazienti rimangono asintomatici sino allo sviluppo dell'HCC.

L'età avanzata al tempo dell'infezione, l'abuso d'alcool e l'infezione concomitante da HBV favoriscono la progressione della malattia. Le ALT tendono a fluttuare per mesi o anni generalmente in un ambito compreso tra 1,5 e 4 volte i valori normali, sebbene si possano verificare picchi francamente epatitici o valori transitoriamente normali.

I livelli della gammaglutamiltranspeptidasi tendono ad essere più alti rispetto ad altre forme di epatite virale. La frazione IgG delle immmunoglobuline seriche può essere aumentata, ma in genere rimane nei limiti di norma per lunghi periodi di tempo. Valori

dell'aspartato aminotransferasi maggiori di quelli dell'ALT suggeriscono lo sviluppo della cirrosi, come pure bassi livelli di albumina ed il prolungamento del tempo di protrombina.

Sebbene i soggetti positivi per marcatori dell'HCV che mantengono valori normali di ALT siano usualmente considerati "sani", studi recenti suggeriscono che ciò può essere non vero, essendo l'HCV-RNA predittivo di malattia; è stato dimostrato che soggetti positivi per questo marcatore hanno un'epatopatia indipendentemente dai valori delle transaminasi (*Alberti, 1992*). In uno studio in cui sono state usate procedure per la quantificazione dell'HCV-RNA, i titoli di RNA virale sono risultati più alti nei pazienti con epatite cronica attiva rispetto sia a quelli con epatite cronica persistente sia a quelli con cirrosi (*Jeffers, 1992*).

Ricercatori giapponesi hanno invece dimostrato che tanto maggiore è la quantità di virus nel fegato tanto più avanzata è l'epatopatia (*Hiramatsu, 1992*).

L'HCV-RNA è stato individuato nel siero e nel tessuto epatico dei pazienti con epatite cronica C, ma anche nei linfociti (*Quan, 1992*). Il fegato sembra tuttavia essere il maggior sito di replicazione.

Istologia

Il tipo istologico di epatopatia cronica è convenzionalmente classificata in epatite cronica persistente, lobulare e attiva.

Nel contesto dell'epatite cronica C queste categorie non rappresentano in realtà entità patologiche distinte, ma piuttosto istantanee di tipi istologici di malattia in un dato momento; in rapporto alla replicazione virale, alla risposta immunitaria dell'ospite e a numerosi fattori modulanti, i pazienti possono passare in mesi o anni da una categoria all'altra. E' ormai chiaro che la progressione della malattia non è appannaggio solo dell'epatite cronica attiva, ma anche delle forme persistenti e lobulari. Sebbene in tempi diversi, tutte e tre le forme possono condurre alla cirrosi; esse non implicano pertanto, come si credeva in passato, un significato prognostico differente. Dal punto di vista clinico le categorie di epatite cronica persistente ed epatite cronica attiva sono state ora largamente abbondonate e sostituite da termini quali epatite cronica lieve, moderata o severa. Non è chiaro come si attui la progressione da malattia "lieve" a cirrosi; si suppone che ciò si verifichi attraverso attacchi ripetuti di necrosi lobulare associati "piecemeal necrosis" (*Berman, 1979; Realdi, 1982; Alter, 1989*).

Non esistono alterazioni istologiche specifiche dell'epatite cronica C (*Scheuer, 1992*); vi sono tuttavia aspetti di micro-macro steatosi degli epatociti e aspetti di lesione e proliferazione dei duttuli biliari raramente osservati nell'epatite B. Nei casi più lievi le lesioni sono prevalentemente degenerative, difficili da differenziare da lesioni degerative indotte dall'alcol o dall'obesità.

Infezioni virali multiple

Possono verificarsi infezioni virali multiple, da HCV e HBV, con o senza infezione da virus dell'epatite delta (HDV), soprattutto nel tossicodipendente (*Fong, 1991*). L'HCV sembra capace di reprimere sia l'infezione da HBV che quella da HDV. L'infezione cronica combinata da HCV ed HBV incrementa la gravità dell'epatopatia ed aumenta il rischio di cirrosi e di epatocarcinoma (*Kaklamani, 1991*).

HCV ed epatite autoimmune

V'è una significativa associazione tra l'infezione da HCV e l'espressione di autoanticorpi contro i microsomi epatici e renali (Liver-Kidney microsomal antibody = LKM), considerati caratteristici dell'epatite cronica autoimmune di tipo 2. In casistiche italiane evidenza sierologica di infezione da HCV si riscontra nell'80% dei pazienti (*Lenzi, 1990; Todros, 1991*). Meno frequente, ma parimenti significativa, l'associazione con gli anticorpi antinucleo; dal 30% al 50% degli epatopatici con questo autoanticorpo reagiscono al test per anti-HCV (*Magrin, 1991*). Ricercatori giapponesi hanno identificato un peptide (GOR) codificato da un gene umano, di cui hanno sequenziato l'epitopo corrispondente (*Mashiro, 1990*). GOR condivide una sequenza aminoacidica con un peptide (cp10) codificato dalla regione del core dell'HCV ed anticorpi contro GOR si formano nel corso dell'infezione da HCV. La positività per l'anti-GOR potrebbe riflettere un disordine autoimmunitario HCV-relato.

In uno studio tedesco i pazienti con epatite autoimmune positivi per anti-HCV/anti-GOR erano più vecchi e meno frequentemente di sesso femminile dei pazienti con epatite autoimmune "pura" e presentavano malattia epatica meno attiva con un titolo significativamente più basso di LKM, quando presente (*Michel, 1992*).

Associazione con altre malattie

E' stato ipotizzato un ruolo eziologico dell'HCV in altre malattie oltre all'epatite autoimmune. Ricercatori francesi hanno suggerito che l'infezione possa attivare reazioni autoimmunitarie focali che esitano in una sialoadenite linfocitica tipica della Sindrome di Sjogren (*Haddad, 1992*). Studi italiani, invece, non hanno individuato legame tra l'infezione da HCV e la Sindrome di Sjogren (*Aceti, 1992*). Una risposta immunologica abnorme potrebbe essere implicata anche nella patogenesi della crioglobulinemia mista essenziale (CME) (*Pascual, 1990; Casato, 1991*). In uno studio, 21 di 30 pazienti con CME erano positivi per anticorpi anti-HCV; su questa base è stato

suggerito un possibile ruolo dell'alfa-interferone nel controllo della crioglobulinemia (*Disdier, 1991*).

Oltre un terzo dei pazienti con epatopatia alcolica reagisce al test per anti-HCV e/o HCV-RNA (*Nishiguchi, 1991; Nalpas, 1992*); in questo contesto la presenza di HCV-RNA incrementa la probabilità di epatopatia grave e della cirrosi. Di maggiore rilievo, la sopravvivenza a 4 anni in pazienti con epatite alcolica e marcatori per l'HCV è ridotta del 50% paragonata a quella di pazienti senza marcatori virali (24% contro 49%, p=0.008) (*Mendenhall, 1991*).

Prevenzione

Da quando è stato introdotto lo screening per l'anti-HCV nei donatori afferenti ai centri trasfusionali il rischio di epatite post-trasfusionale o da derivati del sangue si è ridotto marcatamente. Mettendo a confronto la frequenza di infezione da HCV nei trasfusi prima e dopo l'introduzione dello screening per l'anti-HCV il rischio per paziente è sceso da 3.84% a 0.57% (o da 0.45% a 0.03% per unità trasfusa) in uno studio americano (*Donahul, 1992*), dal 4.9% all'1.9% nei pazienti che hanno ricevuto da 1 a 10 unità di sangue e dal 16.3% a 3.3% in quelli che hanno ricevuto da 11 a 20 unità in uno studio giapponese (*Japanese Red Cross non A non B Hepatitis Research group, 1991*) (Tabella 5).

Precauzioni trasfusionali

-Riduzione all'essenziale dell'uso della trasfusione (autotrasfusione quando è possibile)
-Esclusione dei donatori a rischio
-Screening per anti-HCV

Inattivazione del virus C negli emoderivati

-Calore a 60°C
-Pasterurizzazione
-β-propriolattone + irradiazione U.V.
-Solventi organici-detergenti

Tabella 5. Riduzione del rischio post-trasfusionale di epatite non A - non B.

Terapia

Nei pazienti con epatite cronica C la ribavirina è efficace solo temporaneamente nel diminuire le aminotransferasi; il suo effetto antivirale sembra irrilevante (*Reichard, 1991; Rassam, 1992*). L'acyclovir (*Pappas, 1985*) ed i farmaci immunostimolanti come il Levamisolo ed immunodepressori come gli steroidi (*Stokes, 1987*) si sono dimostrati inefficaci (*Hoofnagle, 1988*). Gli unici farmaci di comprovata efficacia sono gli interferoni (IFN); si tratta di glicoproteine prodotte da alcuni stipiti cellulari in seguito alla stimolazione da parte di virus, batteri, macromolecole e strutture estranee.

Terapia con interferone

Dei tre tipi di IFN (alfa o leucocitario, beta o fibroblastico, gamma o immune) l'uso terapeutico è essenzialmente limitato al primo tipo. Nell'epatite cronica C la risposta terapeutica all'IFN è costituita dalla normalizzazione delle ALT e dalla scomparsa della viremia; riduzioni anche sostanziali degli enzimi senza il conseguimento della normalità non rappresentano risposta. L'esperienza terapeutica ha dimostrato che più del 50% dei pazienti con epatite cronica C, che non siano cirrotici, risponde. Tuttavia, dei pazienti che rispondono mentre sono in terapia, circa il 50% presenta recidiva dopo sospensione della cura (*Davis, 1989; Di Bisceglie, 1989; Saracco, 1990; Weiland, 1990; Marcellin, 1991; Causse, 1991*).

In totale dunque circa il 25% dei pazienti trattati normalizza persistentemente l'enzimologia dopo un ciclo di IFN (ed è probabilmente guarita dall'epatite C), il 50% non risponde alla terapia, il 25% recidiva dopo il primo ciclo e necessita di ulteriore terapia.

Il protocollo terapeutico più usato è di tre milioni di unità (MU) di IFN sottocute a giorni alterni (*Schiff, 1992*) (Tabella 6).

Se dopo due mesi di terapia le ALT si normalizzano è opportuno continuare per altri quattro mesi per un totale di sei mesi. Se rimangono alterate è opportuno aumentare la dose a 6 MU per altri due mesi; dopo di che, se le ALT persistono alterate è inutile con-

Interferone alfa (ricombinante/linfoblastoide)
3-6 milioni di unità, tre volte alla settimana per 6-12 mesi

Controllo periodico:
-Emocromo+formula leucocitaria+piastrine
-Glicemia
-AST, ALT, gGT, Fosfatasi alcalina
-Quadro proteico elettroforetico
-Tempo di Quick
-Funzionalità renale (azotemia, creatinina plasmatica etc.) e tiroidea

Per il controllo degli effetti collaterali (febbre, mialgie, cefalea, dolori ossei, etc)
prodotti a base di paracetamolo (Tachipirina, Panadol, Nevral)

Tabella 6. Terapia dell'epatite cronica C.

tinuare l'IFN, se le ALT si normalizzano la terapia va continuata per altri quattro mesi, alla dose di 6 MU.

Dosaggi inferiori a tre milioni per iniezione non sono efficaci.

La risposta si evidenzia in genere entro due mesi dall'inizio della terapia con il decremento progressivo delle ALT fino alla normalizzazione. Se la risposta è permanente, le ALT permangono normali dopo la sospensione dell'IFN (Figura 10); l'istologia migliora e la flogosi diminuisce e scompare.

Se la risposta è transitoria si assiste durante la terapia ad un decremento e normalizzazione delle ALT simile a quello dei pazienti che guariscono ma alla sospensione dell'IFN le ALT risalgono ed il virus C riappare e persiste nel sangue (Figura 11).

Non vi sono criteri ben definiti che predicano la risposta all'IFN (*Davis, 1990*). Sembra che pazienti con basso titolo di HCV-RNA prima del trattamento e danno epatico meno grave abbiano maggiori possibilità di risposta; la risposta è ridotta nei pazienti con cirrosi (*Saracco, 1990; Serejo, 1990; Perez, 1992*).

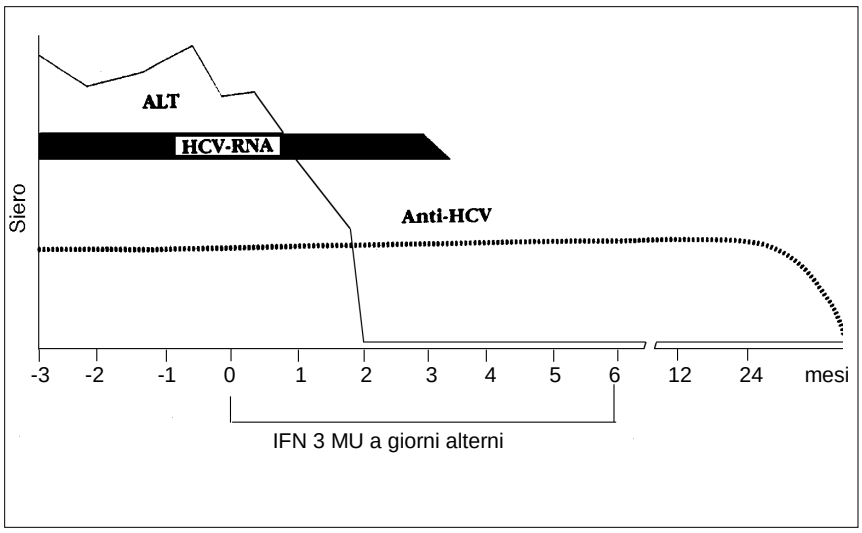


Figura 10. Decorso dell'epatite C che risponde permanentemente all'IFN.

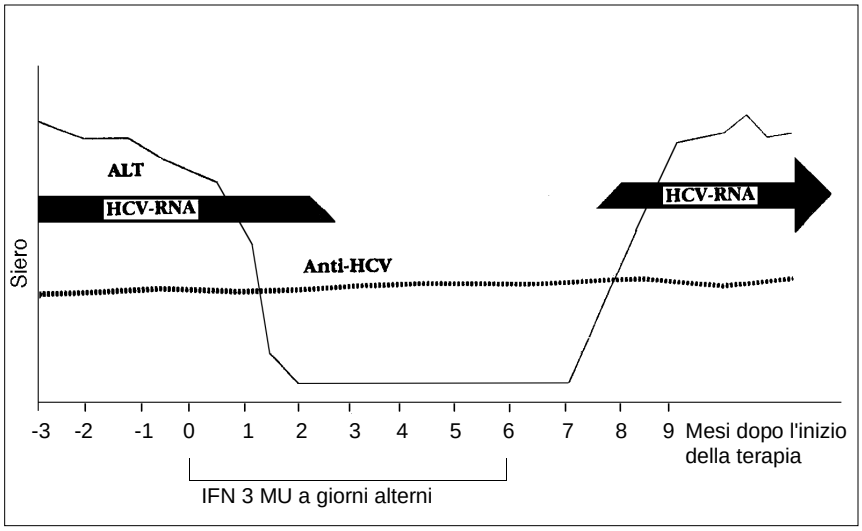


Figura 11. Decorso dell'epatite C che risponde all'IFN ma recidiva dopo la terapia.

Limiti all'uso dell'interferon

Sebbene l'uso dell'IFN sia controindicato nei pazienti con autoanticorpi in quanto il farmaco può potenziare aberranti reazioni autoimmuni, autoanticorpi possono essere suscitati anche come epifenomeno patogeneticamente irrilevante in corso di epatite C. Il dilemma terapeutico è importante poichè per l'epatopatia virale è indicato l'IFN, che può nondimeno essere pericoloso se la malattia è in realtà autoimmune. Viceversa per l'epatite autoimmune l'indicazione terapeutica d'elezione è l'immunosoppressione con steroidi e/o azatioprina.

L'esperienza finora acquisita consente le seguenti conclusioni:

- nei pazienti in età pediatrica con epatite virale tipo C ed autoanticorpi di qualsiasi tipo e nei pazienti adulti con reattività antinucleo e/o antimuscolo liscio, ad alto titolo (>1:80 diluizioni sieriche) soprattutto se di sesso femminile e se esistono altre potenziali spie di autoimmunità (aumento cospicuo delle IgG, anemia emolitica etc.) (e comunque in ogni paziente in cui la diagnosi di epatite C sia dubbia) è prudente iniziare la terapia con steroidi e passare eventualmente all'IFN solo se i primi non sono stati efficaci.
- nei pazienti adulti con epatite C ed autoanticorpi LKM non sembra esservi rischio significativo ad instaurare subito terapia con IFN. Nei pazienti adulti con epatite C ed autoanticorpi ANA e/o antimuscolo liscio a basso titolo (< 1:80), non sembra esservi rischio ad instaurare subito terapia con IFN.

Risultati della terapia a lungo termine

Sono disponibili dati relativi a 3-4 anni di follow up in pazienti trattati con alfa-IFN alla dose di 1 o 3 MU tre volte alla settimana (TVS) per 48 settimane, che hanno risposto in modo permanente. I pazienti trattati con 3 MU TVS per 48 settimane hanno ottenuto risposte significativamente più prolungate rispetto ai pazienti trattati con 1 MU TVS per 24 o 48 settimane, o 3 con MU TVS per 24 settimane (*Saracco, 1993*).

In uno studio americano la risposta ottenuta su 20 pazienti trattati con alfa-2b-IFN alla dose di 2 MU TVS per 12 mesi è stata analoga a quella in pazienti trattati per soli 6 mesi ma il 28% dei pazienti del

primo gruppo contro il 10% del secondo era ancora in remissione 6 mesi dopo la sospensione del trattamento (*Shindo, 1992*).

In uno studio italiano in cui è stato somministrato IFN-alfa-2b a diversi dosaggi per sei mesi, il 75% dei pazienti che hanno risposto alla terapia (ma anche il 20% di quelli che non hanno risposto) hanno perso l'HCV-RNA (*Piazza, 1993*).

Un'elevata percentuale di eliminazione dell'HCV-RNA è stata riportata anche in uno studio giapponese che ha utilizzato l'alfa-IFN ad alte dosi (10 MU, 6 volte o 3 volte la settimana, per un periodo di 12 settimane) (*Lino, 1993*). Da tale studio è emerso che 23 di 28 pazienti (80%) che hanno normalizzato l'ALT, sono risultati negativi per HCV-RNA a sei mesi dalla sospensione della terapia.

In uno studio condotto a Torino, tuttavia, circa il 50% dei pazienti in remissione clinica dopo 2-3 anni dalla sospensione della terapia sono rimasti positivi per HCV-RNA durante tutto il follow-up (*Saracco, 1993*).

Risposta anticorpale all'HCV in trattamento con alfa-IFN

Solo il titolo di anti-c100-3 si riduce nei pazienti che hanno risposto al trattamento con alfa-IFN, mentre non si rileva alcuna variazione a carico degli altri anticorpi (*Saracco, 1993*).

L'uso dell'IFN nell'epatite cronica C del talassemico, dell'emofilico e nella crioglobulinemia

La terapia con alfa-IFN nei pazienti con emofilia ed epatite cronica C sembra ottenere risposte simili a quelle dei pazienti non emofilici (*Makris, 1991; Bresters, 1992*). In uno studio controllato per valutare l'effetto dell'IFN-alfa-2b in pazienti affetti da crioblobulinemia mista con epatite cronica C (*Ferri, 1992*), sono stati valutati 26 pazienti in trattamento per 6 mesi solo con steroide e per 6 mesi con steroide associato ad IFN, alla dose di 2 MU al giorno per un mese e a giorni

alterni per i successivi 5 mesi; è stato evidenziato un significativo miglioramento della porpora ed una riduzione dei livelli dell'ALT durante il trattamento combinato con IFN, insieme ad una significativa riduzione del criocrito rispetto ai livelli basali.

In uno studio pilota, 12 pazienti con beta-talassemia ed epatite cronica C sono stati trattati con IFN-alfa-2b alla dose di 5 MU/m2 ridotta poi a 3 MU/m2 TVS per 26 settimane (*Di Marco, 1992*). 3 pazienti hanno sospeso il trattamento per il persistere di febbre e anemia emolitica; 7 dei restanti 9 pazienti hanno raggiunto normali valori di ALT. Cinque di questi hanno mantenuto la risposta alla sospensione del trattamento con riduzione della flogosi portale, periportale e lobulare.

L'IFN nella epatite acuta non A non B/C

Sono stati effettuati studi sia con alfa che con betaIFN per valutare se l'IFN dato durante la fase acuta della malattia può ridurre la progressione verso la cronicizzazione; i risultati non sono ancora conclusivi. Uno studio multicentrico italiano (*Colombo, 1992*) ha paragonato pazienti con epatite acuta C post-trasfusionale trattati con IFN-alfa-2b alla dose di 3 MU TVS per tre mesi con pazienti non trattati. Si è ottenuta una rilevante riduzione dei valori dell'ALT a breve termine nei pazienti trattati, ma la differenza tra pazienti trattati e non trattati non si è mantenuta nel lungo termine. La terapia è risultata comunque sicura e ben tollerata.

Ricercatori greci hanno dimostrato un effetto positivo del farmaco (*Tassopoulos, 1992*): solo in 3 dei 12 pazienti (25%) trattati con IFN-alfa-2b alla dose di 3 MU TVS per 6 settimane la malattia è cronicizzata, in confronto a sei su dodici pazienti non trattati (50%). Anche in questo studio la terapia è stata ben tollerata, anche nei pazienti itterici.

In uno studio giapponese 11 pazienti con epatite acuta C post-trasfusionale sono stati trattati per un periodo di circa 30 giorni in media con 52 MU di beta-IFN naturale (*Omata, 1991*). 10 su 11 pazienti avevano valori di funzionalità epatica normali dopo tre anni contro 3 su 14 pazienti non trattati. I pazienti trattati erano anche divenuti negativi per l'HCV-RNA contro uno solo dei controlli.

Malgrado questi promettenti risultati, sono necessarie ulteriori conferme prima che l'IFN possa venire raccomandato come terapia della epatite acuta C.

Bibliografia

Aach R.D., Stevens C.E., Hollinger B.F. et al.: Hepatitis C virus infection in post-transfusion hepatitis. An analysis with first and second-generation assays. N. Engl. J. Med. 1991; 325: 1325-1329.

Abate M.L., Chiaberge E., Giarin M.M. e al.: Detection of 5' untranslated HCV-RNA region by PCR in anti-C 100-3 positive patients treated with interferon. Proceedings of the International Symposium on Genetic Heterogeneity of Hepatitis Viruses, Clinical Implications. Sestriere April 5-7, 1991. pag. T 12.

Abe K., Inchauspe G.: Transmission of hepatitis C by saliva. Lancet 1991; 337: 248.

Aceti A., Taliani G., Sorice M., Amendolea M.A.: HCV and Siögren's syndrome. Lancet 1992; 339: 1425-1426.

Akahane Y., Aikawa T., Sugai Y., et al.: Transmission of HCV between spouses. Lancet, 1992; 339: 1059.

Alberti A., Realdi G.: Parenterally-acquired non-A, non-B (type C) hepatitis. In: McIntyre N., Benhamou J-P, Bircher J., Rizzetto M., Rodés J., eds. Oxfortd Textbook of Clinical Hepatology. Oxford: Oxford University Press, 1991; 605-617.

Alberti A., Morsica G., Chemello L. et al.: Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV. Lancet 1992; 340: 697-698.

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, 1989(a); 83-97.

Alter H.J., Purcell R.H., Shih J.W. e 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. 1989 b; 321: 1494 - 1500.

Alter H.J.: New kit on the block: evaluation of second-generation assays for detection of antibody to the hepatitis C virus. Hepatology, 1992; 15,2: 350-353.

Alter M.J., Hadler S.C., Judson F.N. et al. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C virus infection. JAMA 1990; 264: 2231-2235.

Baldi M., Manzini P., Calvo L. et al.: Evaluation and clinical significance of immunoenzymatic tests for hepatitis C virus. Proceedings of the International Symposium on Genetic Heterogeneity of Hepatitis Viruses, Clinical Implications. Sestriere April 5-7, 1991. Pag. P 29.

Baldi M., Gramaglia M., Fabiano A. et al.: HCV infection in hemodialysis patients. J. Hepatol. 1992; 16, suppl.1: S79.

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

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

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., 1980; 6: 185-201.

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

Bresters D., Mauser-Bunschoten E.P., Cuypers HTM, et al.: Long-term treatment of chronic hepatitis C with interferon alfa-2b: Disappearance of HCV-RNA in a pilot study of eight haemophilia patients. Gut 1992, 34 Suppl. 2, S 124 - 125.

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 1898; 2: 1004-6.

Caporaso N., Romano M., Marmo R. et al.: Hepatitis C virus infection is an additive risk factor for development of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. J. Hepatol. 1991; 12: 367-71.

Caporaso N., Suozzo R., Morisco F. : Diffusione di HCV in ambito familiare. The Ligand Quaterly 1992; 11: 169-171.

Cariani E., Fiodalisi G., Zonaro A. et al.: Heterogeneity of the hepatits C virus genome. J. Infect Dis. 1991; 163: 1383-1384.

Cargnel A., Gubertini G., Viganò P.: HCV e tossicodipendenza. The Ligand Quaterly 1992;11: 183-185.

Casato M., Taliani G., Pucillo L.P. et al.: Cryoglobulinaemia and hepatitis C virus. Lancet 1991; 337: 1047-1048.

Causse X., Godinot H., Chevallier M. et al.: Comparison of 1 or 3 MU interferon alfa-2b and placebo in patients with chronic non-A, non-B hepatitis. Gastroenterology 1991; 101: 497-502.

Chambers T.J., Hahn C.S., Galler R., Rice C.M.: Flavivirus genome organization, expression and replication. Ann. Rev. Microbiol. 1990; 44: 649-688.

Chiaramonte M., Stroffolini T., Caporaso N., et. al.: Hepatitis C infection in Italy: a multicenter epidemiological study. A report from the HCV study group of the Italian Association Study Liver (AISF). Italian J. Gastroenterol., 1991; 23: 555-558.

Chiba J., Ohba H., Matsura Y. et al.: Serodiagnosis of hepatitis C virus (HCV) infection with an HCV core protein molecularly expressed by a recombinant baculovirus. Proc. Natl. Acad. Sci USA 1991; 88: 4641-4645.

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 genome. Science 1989; 244: 359-362.

Choo Q-L, Richman K.H., Han J.H. et al.: Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. Proc. Nat. Acad. Sci USA 1991; 88: 2451-2455.

Collett M.S., Larson R., Gold C., et al.: Molecular cloning and nucleotide sequence of the pestivirus bovine viral diarrhoea virus. Virology 1988; 165: 191-199.

Collett M.S., Anderson D.K., Retzel E.: Comparisons of the pestivirus bovine viral diarrhoea virus with members of the flaviviridae. J. Gen. Virol. 1988; 69: 2637-2643.

Colombo M., De Franchis R., Del Ninno E. et al.: Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. N. Engl. J. Med., 1991(a); 325: 675-80.

Colombo M., Rumi M.G., Donato M.F. et al.: Hepatitis C antibody in patients with chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Dig. Dis. Sci 1991(b); 36: 1130-1133.

Colombo M., Lampertico P., Rumi H.: A multicentre, randomised controlled trial of recombinant interferon alfa-2b in patients with acute post-transfusion non-A, non-B/type C hepatits. Gut 1992. 34. Suppl. 2, S 141.

Coppola R.C., Manconi P.E., Piro R., : Interactions among HDV, HBV, HCV and HIV in intravenous drug addicts. In Hepatitis Delta Virus Molecular biology, pathogenesis and clinical aspects. Eds S. Hadziyannis, J.M. Taylor F. Bonino. Progress in Clinical and Biological Research Vol. 382 Wiley Liss , 1993 pag. 455.

Couzigou P., Richard L., Dumas F., et al.: Detection of virus C RNA in saliva of patients with chronic hepatitis C. J. Hepatology 1992; 16 suppl.1: S3.

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

Davis G.L.: Recombinant a- interferon treatment of non-A, non-B (type C) hepatitis: Review of studies and recommendations for treatment. J. Hepatol. 1990; 11 suppl 1: S72-77.

Degos F., Maisonneuve P., Thiers V., et al.: Neonatal transmission of HCV from mother with chronic hepatitis. Lancet 1991; 338: 758..

Demelia L., Vallebona E., Poma R. and Coppola R.: Intrafamilial transmission of HCV in Sardinia. In Hepatitis C Virus and related viruses. Molecular Virology and Pathogenensis, Fondazione G Cini, Venezia, July 6-9, 1992, abstract book, F12.

Dény P., Roulot D., Asselot C. et al.: Low rate of hepatitis C virus (HCV) transmission within the family. J. Hepatol. 1992; 14: 409.

Diago M., Carbonell P., Zapater R.et al.: Intrafamily transmission of the hepatitis C virus. J. Hepatol. 1992; 16, suppl.1: S53.

Di Bisceglie A.M., Martin P., Kassaniades C. et al.: Recombinant interferon alfa therapy for chronic hepatitis C: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. N. Engl. J. Med. 1989; 321: 1506-1510.

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

Di Marco V., Lo Iacono O., Capra M. et al.: Alpha interferon treatment of chronic hepatitis C in β-thalassemia. Gut 1992, 34 Suppl. 2, S 142-143.

Disdier P., Harlé J-R., Weiller P-J.: Cryoglobulinaemia and hepatitis C virus infection. Lancet 1991; 338: 1151-1152.

Donaga C., Zanette G., Inchiostro S. et al.: Prevalence of anti-HCV in chronic liver diseases. In Hepatitis C Virus and related viruses. Molecular Virology and Pathogenesis, Fondazione G Cini, Venezia, July 6-9, 1992, abstract book, F13.

Donahue J.MG., Munoz A., Ness P.M. et al.: The declining risk of post-trasfusion hepatitis C virus infection. N. Engl. J. Med. 1992; 327: 369-373.

Dourakis S., Brown J., Kumar U; et al.: Serological response and detection of viraemia in acute hepatitis C infection. J. Hepatol. 1992; 14: 370-376.

Everhart J.E., Di Bisceglie A.M., Murray L.M. et al.: Risk for non-A, non-B (type C) hepatitis through sexual or household contact with chronic carriers. Ann. Intern. Med. 1991; 115: 443-449.

Feinstone S.M., Mihalik K.B., Kamimura T., et al.: Inactivation of hepatitis B virus and non-A, non-B hepatitis by chloroform. Infect. Immun. 1983, 41: 816-821.

Feray C., Gigou M., Samuel D. et al.: Hepatitis C (HCV) RNA and hepatitis B (HBV) DNA in patients with fulminant hepatitis. Hepatology 1991; 14 : 130 A.

Ferri C., Marzo E., Longombardo G. et al.: Interferon alfa-2b in mixed cryoglobulinaemia: A controlled crossover trial. Gut 1992 34 Suppl.2, S 144-145.

Fong T.L., Di Bisceglie A.M., Waggoner J.MG., et al.: The significance of antibody to hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis B. In: Hollinger F.B., Lemon S.M., Margolis H.S., eds. Viral Hepatitis and liver Disease. Baltimore; Williams & Wilkins, 1991; 413-415.

Gimson A. et al. Clinical and prognostic differences in fulminant hepatitis type A, B and non-A, non-B. Gut 1983; 24: 1194-1198.

Govannini M., Tagger A., Ribero M.L. et al.: Maternal infant transmission of hepatitis C virus and HIV infections: a possible interaction. Lancet 1990; 335: 1166.

Haddad J., Dény P., Munz-Gotheil C. et al. Lymphocytic sialoadenitis of Sjögren's syndrome associated with chronic hepatitis C virus liver disease. Lancet 1992; 339: 321-323.

Han J.H., Shyamala V., Richman K.H. et al.: Characterization of the terminal regions of hepatitis C viral RNA: identification of conserved sequences in the 5' untranslated region and poly (A) tails at the 3' end. Proc. Nat. Acad. Sci USA 1991; 88: 1711-1715.

He L.F., Alling D., Popkin T. et al.: Determining the size of non - A, non-B hepatitis by filtration. J. Infect. Dis. 1987, 156:636.

Hernandez M.E., Bruguera M., Puyuelo T., et al.: Risk of needle-stick in the transmission of hepatitis C virus in hospital personnel. J. Hepatol. 1992; 16: 56-58.

Hijikata M., Kata N., Ootsuyama Y., et al.: Hypervariable regions in the putative glycoprotein of hepatitis C virus. Biochem Biophys Res Com. 1991; 175: 220-228.

Hiramatsu N., Hayashi N., Haruna Y. et al.: Expression of HMCV-related antigen and liver damage in the patients with chronic hepatitis C, J. Hepatol. 1992; 16: 544.

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; 1978, 10: 60-68.

Hollinger F.B., Mosley J.W., Smuness W. et al. Transfusion Transmitted viruses study: experimental evidence for two non A, non b hepatitis agents. J. Infect. Dis. 1980; 142: 400-407.

Hoofnagle J.H., Di Bisceglie A.M., Lisker-Melman M., et al.: Management of post-transfusion hepatitis. Transfus. Med. Rev. 1988; 2: 215-220.

Iino S.: High-dose interferon therapy in chronic hepatitis c. Gut 1992, 34 Suppl. 2, S 114 - 118

Inoue Y., Miyamura T., Unayama T., et al.: Maternal transfer of HCV. Nature 1991; 353: 609.

Japanese Red cross Non-A, non-B Hepatitis Research Group.Effect of screening for hepatitis C virus antibody and hepatitis B virus core antibody on incidence of post-transfusion hepatitis. Lancet 1991; 338: 1040-1041.

Jeffers I.J., Cheinquer H., Hunt W. et al.: Correlation of ALT levels and severity of hepatic histology with a new quantitative HCV-RNA method in patients with chronic hepatitis C. J. Hepatol. 1992; 16: 551.

Kaklamani E.: Hepatitis B and C viruses and their interaction in the origin of hepatocellular carcinoma. JAMA 1991; 265: 1974-1976.

Katayama T., Mazda T., Kikuchi S. et al: Improved serodiagnosis of non- A, non-B hepatitis by an assay detecting antibody to hepatitis C virus core antigen. Hepatology 1992; 15: 391-394.

Kato N., Hijikata M., Ootsuyama Y. et al: Molecular cloning of the uman hepatitis C virus genome from Japanese patients with non-A, non-B hepatitis. Proc. Nat. Acad. Sci Usa 1990; 87: 9524-9528.

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 1989; 244: 362-364.

Lenzi M., Ballardini G., Fusconi M. et al: Type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. Lancet 1990; 335: 255-259.

Magrin S., Craxì A., Fiorentino G. et al: Is autoimmune chronic active hepatitis a HCV-related disease? J. Hepatol. 1991; 13: 56-60.

Makris M., Preston F.E., Triger D.R. et al: A randomized controlled trial of recombinant interferon-a in chronic hepatitis C in hemophiliacs. Blood 1991; 78: 1672-1677.

Marcellin P., Boyer N., Giostra E. et al: Recombinant human a-interferon in patients with chronic non-A, non-B hepatitis: A multicenter randomized controlled trial in France. Hepatology 1991; 13: 393-397.

Mashiro S., Hoschi Y., Takeda K. et al: Non- A, non-B specific antibodies directed at host-derived epitope: implication for an autoimmune process. Lancet 1990; 336: 1400-1403.

Melbye M., Biggar R.J., Wan Tzin P., et al.: Sexual transmission of hepatitis C virus: cohort study among European homosexual men. Br. Med. J. 1990; 301: 210-212.

Melnick J.L.: Structure and classification of viruses. In: Text book of Human Virology, edited by Belsche RB. St. Louis: Mosby Year Book, 1991; pp: 1-23.

Mendenhall C.L., Seeff L., Diehl A.M. et al: Hepatitis B and C serological markers: Relationship to alcoholic hepatitis and cirrhosis. In: Hollinger F.B., Lemon S.M., Margolis H.S., eds. Viral Hepatitis and Liver Disease. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991; 448-450.

Meyers G., Rumenapf T., Thiel H.J.: Molecular cloning and nucleotide sequence of the genome of hog cholera virus. Virology 1989; 171: 555-567.

Michel G., Ritter A., Gerken G. et al: Anti-Gor and hepatitis C virus in autoimmune liver diseases. Lancet 1992; 339: 267-269.

Mitsui T., Iwano K., Masuko K., et al.: Hepatitis C virus infection in medical personnel after needlestick accident. Hepatology 1992; 16: 1109-14.

Miller RM., Purcell RH.: Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as membres of two plant virus supergroups. Proc. Nat. Acad. Sci Usa 1990; 87: 2057-2061.

Morris A.J., Rassam S.W., Brown D., Dusheiko G.M.: Detection of HCV RNA in body fluids of patients with chronic hepatitis C infection. Hepatology 1992; 16, 2: 570.

Mozzi F. Rebulla P., Vianello L. et al: Prevalence of anti-HCV in Italian Thalassemics. In Second International Symposium on HCV, November 8-9 1990, Los Angeles-California; abstract book: 79, E37.

Nalpas B. Thiers V., Pol S. et al: Hepatitis C viremia and anti-HCV antibodies in alcoholics. J. Hepatol. 1992; 14: 381-384.

Nishiguchi S., Kuroki T., Yabusako T. et al: Detection of hepatitis C virus antibodies and hepatitis C virus RNA in patients with alcoholic liver disease. Hepatology 1991; 14: 985-989.

Nishiguchi S., Fukuda K., Shiomi S. et al: Familial clustering of HCV. Lancet 1992; 339: 1486.

Oliveri F., Baldi M., Brunetto M.R. et al: Antibody to hepatitis C virus in the serum of patients with chronic hepatitis. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1990; 2: 347-350.

Omata M., Yokosuka O., Takano S. et al: Resolution of acute hepatitis C after therapy with natural beta interferon. Lancet 1991; 338: 914-915.

Pappas S.C., Hoofnagle J.H., Young N. et al: Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with acyclovir: A pilot study. J. Med. Virol. 1985; 15: 1-9.

Pascual M., Perrin L., Giostra E;, Schifferli J.A.: Hepatitis C virus in patients with cryoglobulinemia type II. J. Infect. Dis. 1990; 162: 569-570.

Pèrez R., Pravia R., Linares A. et al: Response-related factors in recombinant interferon alfa-2b treatment of chronic hepatitis C. Gut 1992, 34 Suppl 2, S 139 - 140.

Piazza M., Orlando R.,Tosone G., et al: Therapy of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa-2b. Gut 1992, 34 Suppl 2, S 128 -129

Quan C., Camps J., Maluenda M.D., et al.: Replication of hepatitis C virus in peripheral blood mononuclear cells. Effect of alpha-interferon therapy. Hepatology 1992; 16: 380-383.

Rassam S., Dusheiko G.M.: Ribavirin treatment of chronic hepatitis C: A phase I study . Hepatology 1992; 16: 585.

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

Reichard O., Andersson J., Schvarcz R., Weiland O.: Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. Lancet 1991; 337: 1058-1061.

Ricchi E., Borderi M., Costigliola P., et al.: Anti-Hepatitis C virus antibodies amongst italian homo-bisexual males. Eur J. Epidemiol. 1992; 8, 6: 804-807.

Rice C.M., Lenches E.M., Eddy S.R., et al.: Nucleotide sequence of yellow fever virus: implications for flavivirus gene expression and evolution. Science 1985; 229: 726-733.

Riestra S., Suarez A., Rodrigo L.: Trasmission of hepatitis C virus. Ann. Intern. Med., 1990; 113: 411-2.

Riestra S., Carcaba V.: Hepatitis C virus: evidence for sexual transmission. Br. Med. J. 1991; 303: 310-311.

Riestra S., Fernandez E., Rodriguez M., et al.: Spread of HCV among heterosexual partners of HCV carriers. J. Hepatology, 1992; 16 supp. 1, S53.

Rumi M.G., Colombo M., Gringeri A., Mannucci P.M.: High prevalence of antibody to hepatitis C in multitransfused hemophiliacs with normal transaminases. Ann. Intern. Med. 1990; 112: 379-380.

Sallie R., Tibbs C., Silva A.E. et al: Detection of hepatitis 'E' but not 'C' in sera of patients with fulminant NANB hepatitis. Hepatology 1991; 14 68 A.

Saracco G., Kuo G., Brunetto M.R. et al: Hepatitis C virus, a major cause of non-A non-B post-transfusion hepatitis (PT-NANBH) in Italy. Ital. J. Gastroenterol. 1989; 21: 95.

Saracco G., Rosina F., Torrani Cerenzia M.T. et al: A randomised controlled trial of interferon alfa-2b as therapy for chronic non-A, non-B hepatitis. J. Hepatol. 1990; 11 Supp. 1 S43-S49.

Saracco G., Rizzetto M., Rosina F. et al: Long-term-follow up of patients with chronic hepatitis C treated with different doses of interferon alfa-2b. Hepatology, in pubblicazione.

Scheuer P.J., Ashrafzadeh P., Sherlock S.: The pathology of Hepatitis C. Hepatology 1992; 15: 567-571.

Schiff E.R.: Treatment algorithms for hepatitis B and . Gut 1992, 34 Suppl. 2, S148-149.

Schindo M., Di Bisceglie A.M., Hoofnagle J.H.: Long -term- follow up of patients with chronic hepatitis C treated with a-interferon. Hepatology 1992; 15: 1013-16.

Serejo F., Marinho, Raimundo M. et al: Long term interferon therapy in chronic hepatitis C: Study of predictive factors of response. Hepatology 1992; 16: 591.

Sherlock S.: Viral hepatitis. Lancet 1992; 339: 802.

Sirchia G. Bellobuono A., Giovanetti A., Marconi M.: Antibodies to hepatitis C virus in Italian blood donors. Lancet 1989; 2: 797.

Stokes P., Lopez W.C., Balart L.: Effects of short-term corticosteroid therapy in patients with chronic non-A, non-B hepatitis. Gastroenterology 1987; 92: 1783.

Takamatsu K., Koyanagi J., Okita K., Yamamoto N.: Hepatitis C virus RNA in saliva. Lancet 1990; 336: 1515.

Takamizawa A., Mori C;, Fuke I. et al: Structure and organization of the hepatitis C virus genome Isolated from human carriers . J. Virol. 1991; 65: 1105-1113.

Tedder R.S., Gilson R.J.C., Briggs M., et al: Hepatitis C virus: evidence for sexual transmission. Br. Med. J. 1991; 302: 1299 302.

Thaler M.M., Park C.K., Landers D.V. et al: Vertical transmission of hepatitis C virus. Lancet 1991; 338: 17-18.

Todros L., Touscoz A., D'Urso N. et al: Hepatitis C virus related chronic liver disease with autoantibodies to liver - kidney microsomes (LKM). Clinical characterization from idiopathic LKM positive disorders. J. Hepatol. 1991; 13: 128-131.

Tremolada F., Casarin C., Alberti A. et al: Long term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. J. Hepatol. 1992; 16: 273-281.

Vargas V., Castells L., Esteban J.I.: High frequency of antibodies to hepatitis C virus among patients with hepatocellular carcinoma. Ann Int. Med. 1990; 112: 232-3.

Watanabe Y., Harada S., Satto I., Miyamura T: Prevalence of antibody against the core protein of hepatitis.C virus in patients with hepatocellular carcinoma. Int. J. Cancer 1991; 48:340-343.

Weiland O., Schvarcz R., Wejstal R., et al.: Therapy of chronic post-transfusion non-A, non-B hepatitis with interferon alfa-2b: Swedish experience. J. Hepatol. 1990; 11 Supp. 1, S57-S62.

Weiner A.J., Kuo G., Bradley D.W., et al: Detection of hepatitis C viral sequences in non-A, non-B hepatitis. Lancet 1990, 335: 1-3.

Weiner A.J., Brauer M., Rosenblatt J. et al: Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV corresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. Virology 1991; 180: 842-848.

Weintrub P.S., Veereman G., Cowan M.J., Thaler M.M.: Vertical transmitted hepatitis C/HIV co-infection: a cause of infantile liver disease. Hepatology 1990; 12: 49.

Yanagi M., Kaneko S., Unoura M. et al: Hepatitis C virus in fulminant hepatic failure. N. Engl. J. Med. 1991; 324: 1895.

Indice

Editoriale ..... pag. 3
Prefazione ..... » 5
Cenni storici ..... » 6
Il virus dell'epatite C ..... » 9
Tassonomia ..... » 9
Genoma dell'HCV ..... » 10
Regione non codificante 5' ..... » 10
Regione codificante ..... » 11
Regione non codificante 3' ..... » 12
Prodotti del genoma dell'HCV ..... » 12
Variabilità genetica ..... » 13
Diagnostica ..... » 15
Tecniche di prima generazione ..... » 15
Tecniche di seconda generazione ..... » 16
Determinazione del genoma dell'HCV ..... » 18
Interpretazione dei marcatori sierologici ..... » 18
Storia naturale ..... » 21
a) Epatite C acuta ..... » 21
b) Epatite C cronica ..... » 22
c) Carcinoma epatocellulare ..... » 22
Epidemiologia ..... » 25
Caratteristiche cliniche ..... » 31
a) Epatite C acuta ..... » 31
b) Epatite C fulminante ..... » 31
c) Epatite C cronica ..... » 32
Istologia ..... » 34
Infezioni virali multiple ..... » 34
HCV ed epatite autoimmune ..... » 35
Associazione con altre malattie ..... » 35
Prevenzione ..... » 36

Terapia ..... » 37
Terapia con interferone ..... » 37
Limiti all'uso dell'interferone ..... » 40
Risultati della terapia a lungo termine ..... » 40
Risposta anticorpale all'HCV in trattamento ..... » 41
L'uso dell'IFN nell'epatite cronica ..... » 41
L'uso dell'IFN nell'epatite acuta non A non B ..... » 42
Bibliografia ..... » 43
Indice ..... » 54

Collana Caleidoscopio - Ed. Italiana

Medical Systems S.p.A.

CONTATE SU DI NOI!

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 allergo-acari.* Agosto '90.
55. Rizzetto M.: *L'epatite non A non B (tipo C).* Settembre '90.
56. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Razzini E. e Gulminetti R.: *Infezione da HIV-1:patogenesi ed allestimento di modelli animali*. Ottobre '90.
57. La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (I).* Gennaio '91.
58. La Vecchia C. *Epidemiologia e prevenzione del cancro (II).* Febbraio '91.
59. Santini G.F., De Paoli P., Mucignat G., e Basaglia G., Gennari D.: *Le molecole dell'adesività nelle cellule immunocompetenti.* Marzo '91.
60. Bedarida G., Lizioli A.: *La neopterina nella pratica clinica.* Aprile '91.
61. Romano L.: *Valutazione dei kit immunochimici.* Maggio '91.
62. Dondero F. e Lenzi A.: *L'infertilità immunologica*. Giugno '91.
63. Bologna M. Biordi L. Martinotti S.: *Gli Oncogèni*. Luglio '91.
64. Filice G., Orsolini P., Soldini L., Gulminetti R., Razzini E., Zambelli A. e Scevola D.: *Infezione-malattia da HIV in Africa*. Agosto '91.
65. Signore A., Chianelli M., Fiore V., Pozzilli P., Andreani D.: *L'immunoscintigrafia nella diagnosi delle endocrinopatie autoimmuni.* Settembre '91.
66. Gentilomi G.A.: *Sonde genetiche in microbiologia*. Ottobre '91.
67. Santini G.F. , Fornasiero S., Mucignat G., Besaglia G., Tarabini-Castellani G. L., Pascoli L.: *Le sonde di DNA e la virulenza batterica.* Gennaio '92.
68. Zilli A., Biondi T.: *Il piede diabetico.* Febbraio '92.
69. Rizzetto M.: *L'epatite Delta.* Marzo '92.
70. Bracco G., Dotti G., Pagliardini S., Fiorucci G.C.: *Gli screening neonatali.* Aprile '92.
71. Tavani A., La Vecchia C.: *Epidemiologia delle patologie cardio e cerebrovascolari.* Luglio '92.
72. Cordido F. , Peñalva A. , De la Cruz L. F. , Casanueva F. F., Dieguez C.: *L'ormone della crescita.* Agosto '92.

73. Contu L.., Arras M.: ***Molecole di membrana e funzione immunologica (I)*****. Settembre '92.**
74. Ferrara S.:***Manuale di laboratorio I*****. Ottobre '92.**
75. Gori S.: ***Diagnosi di laboratorio dei patogeni opportunisti*****. Novembre '92.**
76. Ferrara S.: ***Manuale di laboratorio II*****. Gennaio '93.**
77. Pinna G., Veglio F., Melchio R.: ***Ipertensione Arteriosa.*** **Febbraio '93.**
78. Alberti M., Fiori G.M., Biddau P.: ***I linfomi non Hodgkin.*** **Marzo '93.**
79. Arras M., Contu L.: ***Molecole di membrana e funzione immunologica (II)*****. Aprile '93.**
80. Amin R.M., Wells K.H., Poiesz B.J.: ***Terapia antiretrovirale*****. Maggio '93.**
81. Rizzetto M.: ***L'epatite C*****. Settembre '93.**

Ad ogni passo nasce un pensiero!!!!!

Abbiamo una esperienza ultradecennale.
Abbiamo pubblicato riviste in italiano, inglese, francese, spagnolo, albanese...
Abbiamo distribuito le nostre riviste in tutto il mondo: dalle Americhe all'Australia, dall'Europa alla Cina, dall'Africa alla Confederazione degli Stati Indipendenti.

MEDICAL SYSTEMS S.P.A.

....IL FUTURO HA IL CUORE ANTICO

Editor in Chief: Dott. Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel. e Fax 079 270464
Amministrazione: Medical Systems S.p.A.
Via Rio Torbido, 40 - 16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 167 8 01005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 803498- 809070.

EDITORE

Abbiamo deciso di mettere a Vostra disposizione la nostra esperienza, la nostra passione, le nostre tecnologie
per la pubblicazione di Atti di Congressi,
per la ideazione e realizzazione di riviste scientifiche, per la pubblicazione di libri e monografie, per la raccolta e
stampa di articoli scientifici.....

Consultateci!!!!!!

Caleidoscopio

Rivista mensile di Medicina

anno 11, numero 81

user data-star
A service of Radio Suisse

Direttore Responsabile
Sergio Rassu
Via Pietro Nenni, 6
07100 Sassari
Tel.-Fax 079 270464

Responsabile Commerciale
Alessandra Pater

European Association of Science Editors

Consulenti di Redazione
Giancarlo Mazzocchi ed
Angelo Maggio

Segretaria di Direzione
Giovanna Nieddu

Servizio Abbonamenti
Fina Grandeppieno
Giuseppe Gambetta

Editore
Medical Systems S.p.A.
CONTATE SU DI NOI!

Via Rio Torbido, 40
16165 Genova (Italy)
Tel. (010) 83401 Numero Verde 167 801005 (senza prefisso);
Telex 270310 Ideal I.
Telefax (010) 809737- 809070.
La Medical Systems pubblica anche le seguenti riviste: Caleidoscopio -Ed. Spagnola- Caleidoscopio letterario, Caleidoscopio literario, Kaleidoscope - Engl. Ed.,- Pandora, Tribuna Biologica e Medica, The Medical Systems Voice, Journal of Preventive Medicine and Hygiene.

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 1993
Sped. in Abb. Post. gr. III/70%

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)

VIA LIBERA ALLA DIAGNOSTICA DELL'EPATITE CON CAREPASS

1) REATTIVI PRONTI ALL'USO ED INTERSCAMBIABILI TRA I VARI KIT
2) ELEVATA SENSIBILITA' E SPECIFICITA'
3) ANTI-HBs E ANTI-HBc IgM QUALITATIVI E QUANTITATIVI CON CURVA PRONTA ALL'USO
4) STANDARDIZZAZIONE IN UNITA' PEI/ml
5) AUTOMAZIONE COMPLETA SU STRUMENTAZIONE LADY

MEDICAL SYSTEMS SPA

IL FUTURO HA IL CUORE ANTICO

☎1678 01005