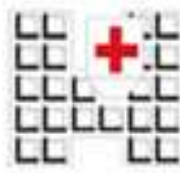


Le infezioni da virus dell'epatite C (HCV)

Trento, 14 ottobre 2011

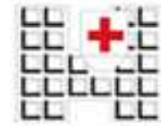
HCV: il virus, i fattori di rischio e le modalità di trasmissione

Prof. Maria Chiaramonte
Dir. U.O.C. di Gastroenterologia



**Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria
Negrar (Verona)**

HCV



IL VIRUS

IL VIRUS DELL'EPATITE C (HCV)

Flaviviridae: piccolo virus RNA

- Alta velocità di replicazione
- Utilizza polimerasi e proteasi per replicazione
- Elevata capacità di mutare
- Sfugge al controllo immune
- Alti tassi di cronicizzazione
- Non integra nel genoma dell'ospite
(possibilità di eradicazione completa e definitiva con la terapia antivirale)

HCV ha:

- **Diversi genotipi e sottotipi**

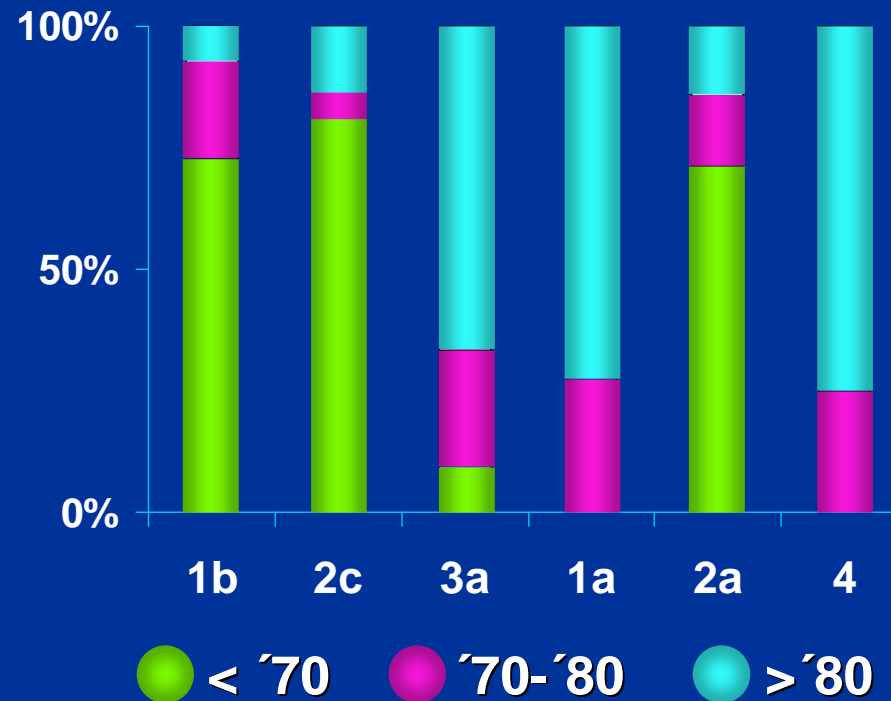


HCV: genotipi

Diffusione geografica

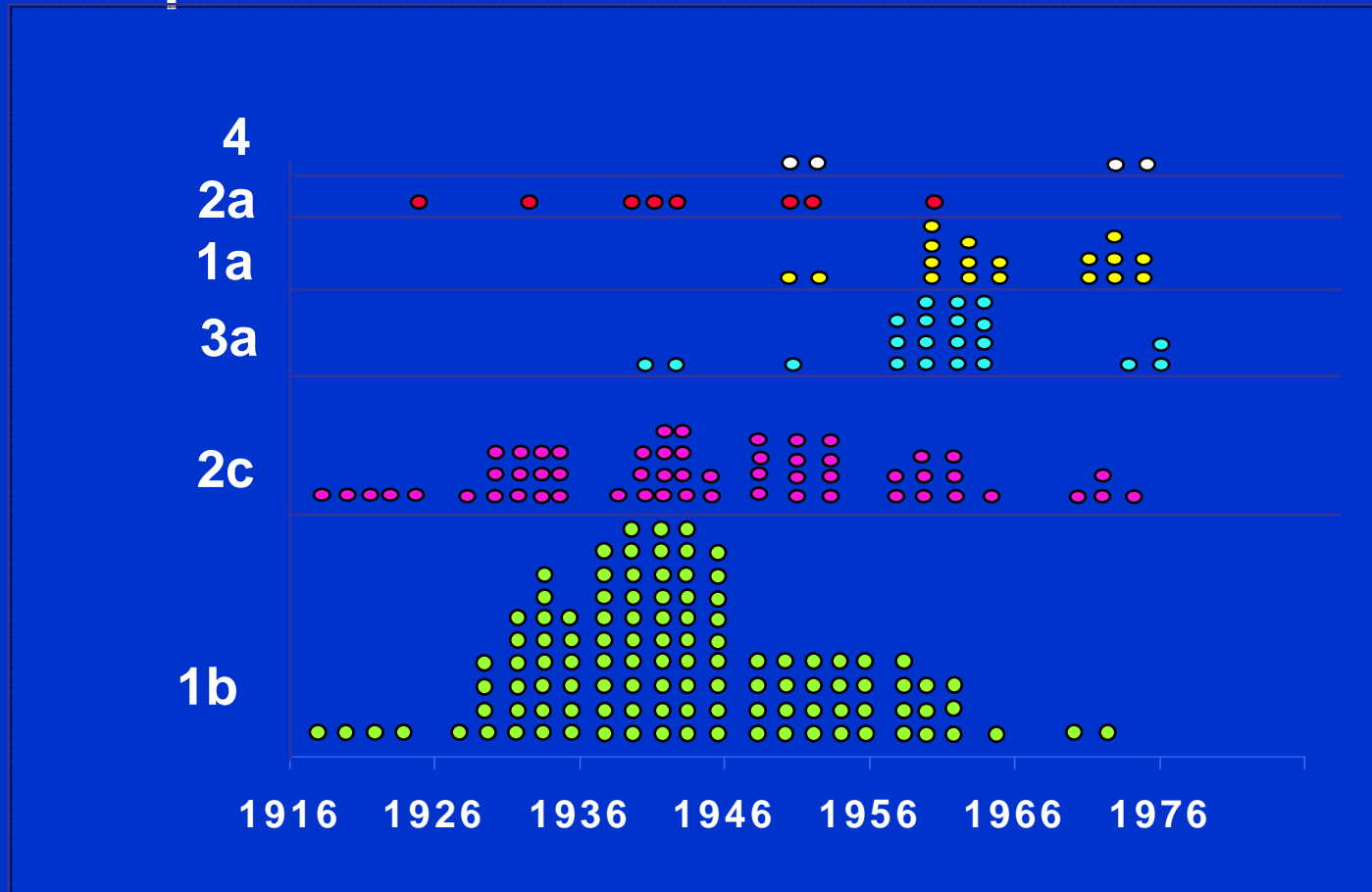
1a	USA (in Europa con D.A.)
1b	Europa Sud
2a/c	Europa aree (Italia Nord-Est)
3a	Europa D.A.
4	Nord-Africa (Egitto) in Europa importato
5	Asia
6	Asia

Genotipi ed epoca infezione



Questi dati indicano la presenza di clusters epidemiologici e sostengono l'ipotesi di modificazioni "epocali" nella presentazione di HCV

Genotipi e fasce di età



Questi dati indicano la presenza di clusters epidemiologici e sostengono l'ipotesi di modificazioni "epocali" nella presentazione di HCV



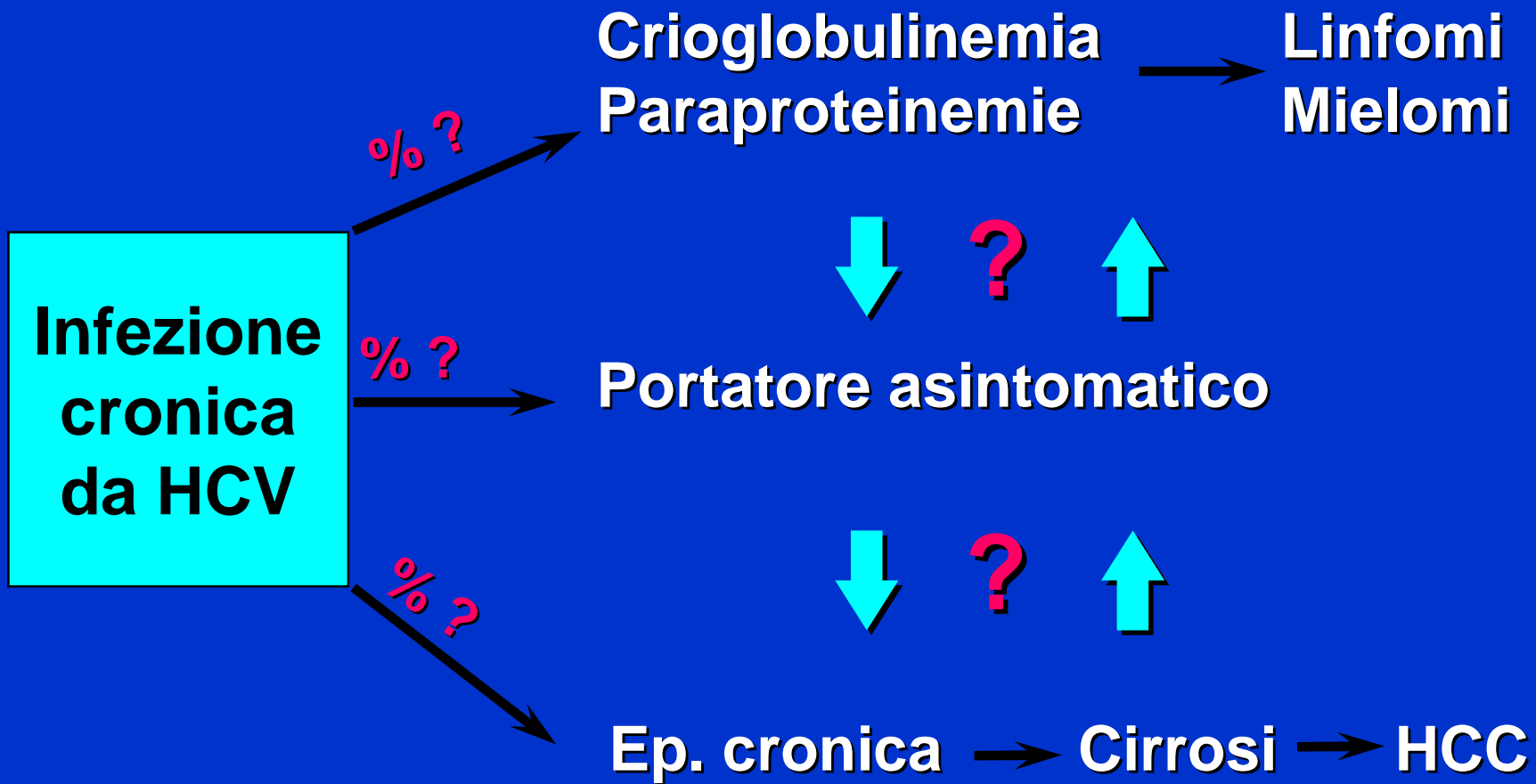
HCV: genotipi

Influenza su clinica?

- | | |
|-------|---|
| 1a-1b | Minore risposta alle terapia
Malattie più avanzate? |
| 2a/c | Ottima risposta alla terapia
Maggiore associazione con crioglobulinemia? |
| 3a | Associazione a steatosi "virale"
Buona risposta a terapia? |
| 4 | Risposta a terapia bassa (come 1)? |
| 5,6 | Risposta a terapia buona? |

L'infezione da HCV ha:

- **Espressioni di malattia molto diverse**
- **Patologia extraepatica correlata od associata**





HCV

**Epidemiologia e
vie di trasmissione**

Epidemiologia di HCV

Limiti nello studio

- Mancano marcatori di immunità (per valutazione di pregressa infezione eliminata)
- HCV-RNA è il solo marcatore disponibile di infezione attiva

HCV epidemiological profiles

Low prevalence
<3%

*North-Europe,
U.S.,
Australia*

Medium-high prevalence
5-15%

*Japan, South
Europe (Italy)*

Very high prevalence
>15-20%

Ie.: Egypt

Very low prevalence
<1%

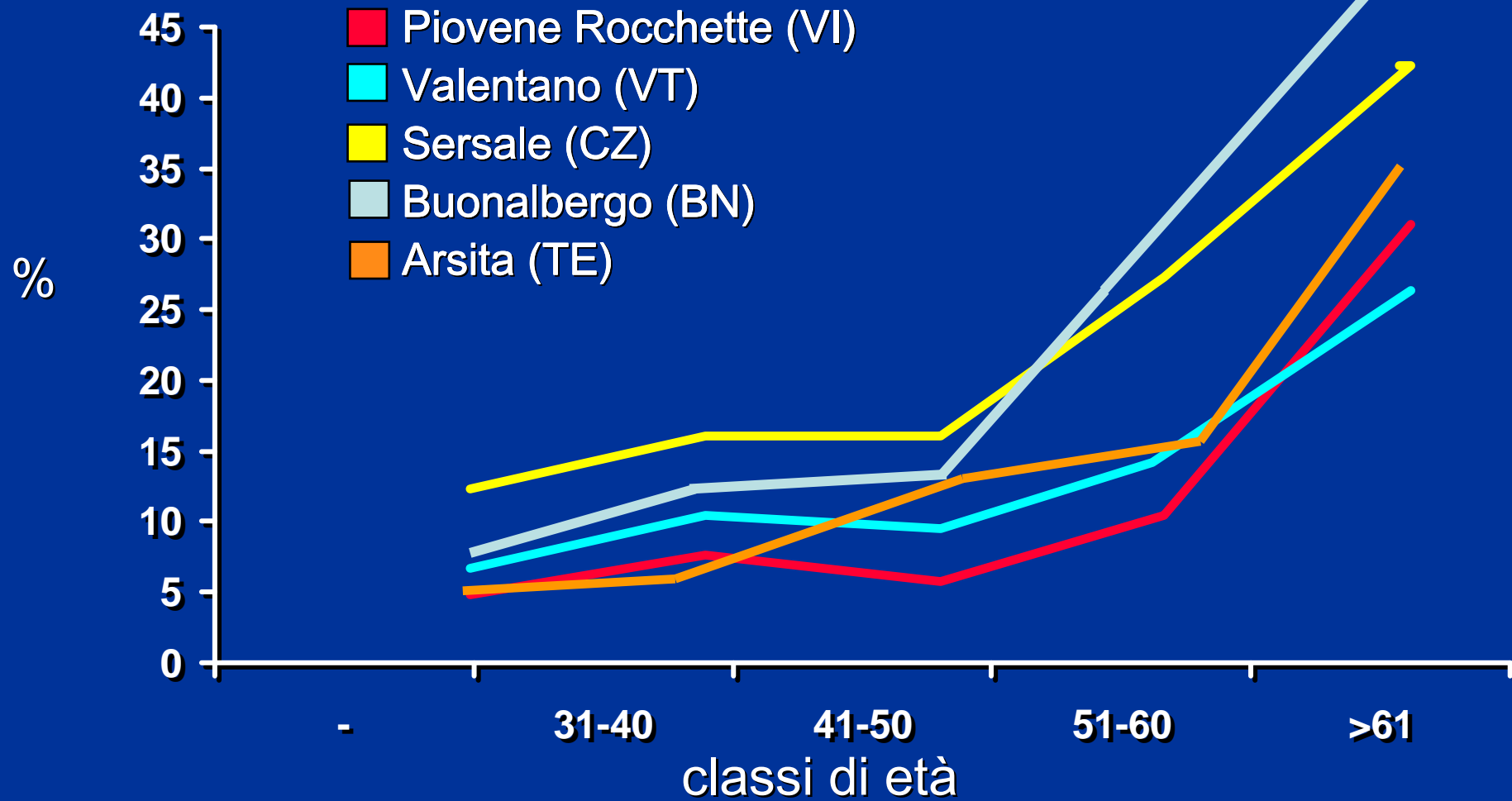
*Ie.: natives
groups, isolated
populations*

AntiHCV prevalence in Italy

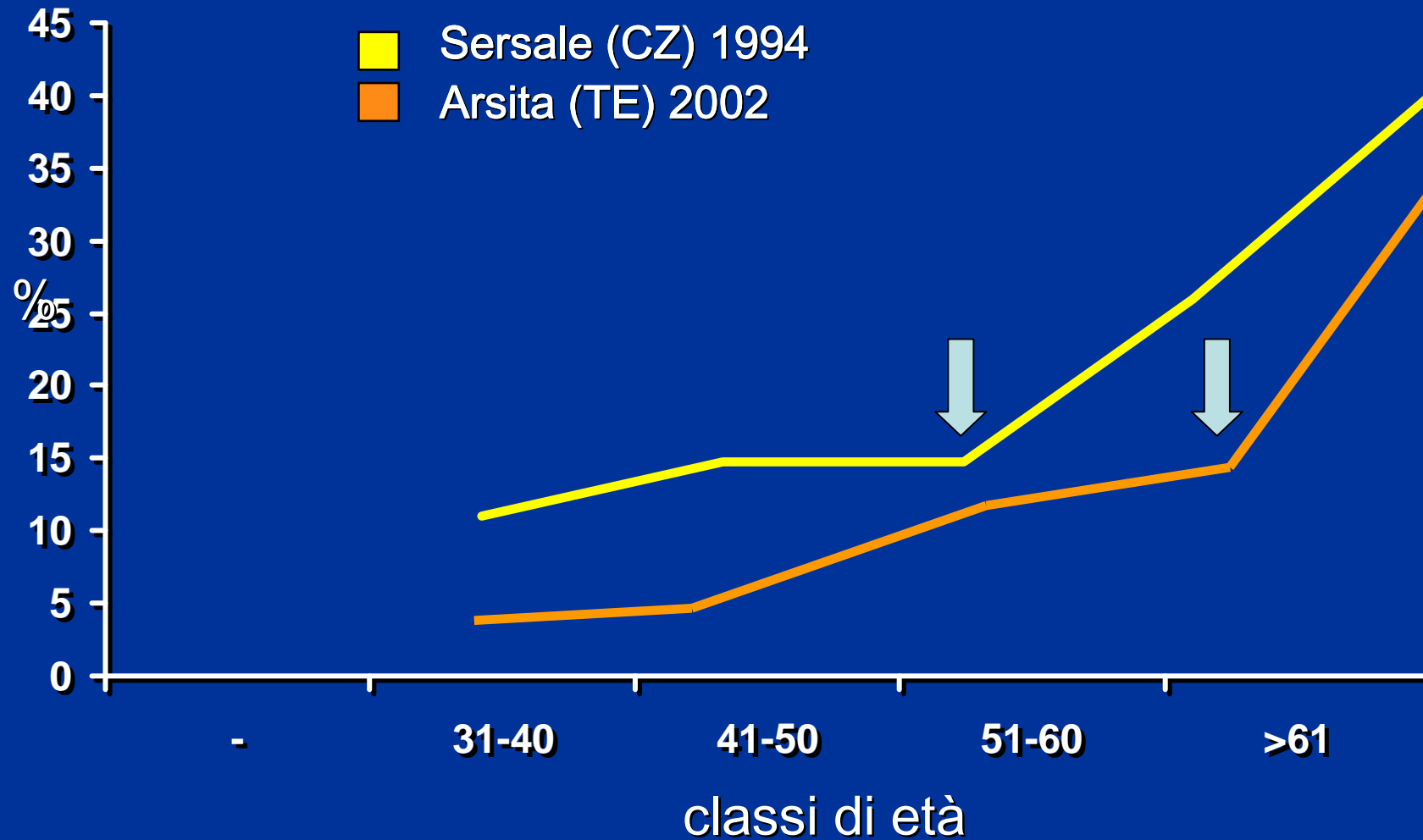
(epidemiological studies in open population)

	Areas	Anti- HCV + (%)
• Dionysus	(North)	3.2 *(no aged!)
• Piovene R.	(North)	4.2
• Valentano	(Central)	8.4
• Arsita	(Central)	10.7
• Sersale	(South)	12.6
• Buonalbergo	(South)	16.2

AntiHCV+ ed età in Italia



AntiHCV+ ed età in Italia: epoca dello studio



*Risk factors associated with HCV infection
(500 HCV chronic carriers vs 500 controls)*

<i>Risk factors</i>	<i>O.R.</i>	<i>95% C.I.</i>
Blood transfusion	2.9	1.9-4.4
Blood products	0.7	0.2-2.0
I.V. drug use	112	14.6-860
Syringes in family	1.6	1.1-2.1
Syringes extra-family	3.8	2.7-5.3
Hospital before 1970	2.1	1.4-3.1
Hospital after 1970	0.9	0.6-1.2
Previous tuberculosis	3.4	1.8-6.2
STD	1.1	0.2-6.6
Surgery before 1970	0.8	0.5-1.4
Surgery after 1970	0.5	0.3-0.9

Risk factors in HCV chronic infection

	Age classes and gender					
	< 41 yrs		41-60 yrs		> 60 yrs	
	M (n.80) %	F (n.46) %	M (n.107) %	F (n.91) %	M (n.73) %	F (n.103) %
<i>Blood transfusion</i>						
controls	7.5	19.6	5.6	25.3	8.2	22.3
anti HCV+	26.2	21.7	23.4	37.4	24.7	27.2
<i>I.V. drugs</i>						
controls	2.5	-	-	-	-	-
anti HCV+	43.7	30.4	-	-	-	-
<i>TBC</i>						
controls	-	4.3	5.6	3.3	4.1	5.8
anti HCV+	2.5	2.1	16.8	7.7	35.6	20.3
<i>Extrafam.syringes</i>						
controls	15.0	15.2	33.6	34.1	34.2	33.0
anti HCV+	48.2	45.6	64.4	57.1	75.3	65.0

HCV routes of transmission in medium-high prevalence areas

- **Glass syringes and non-disposable medical equipment**
- **Blood and/or blood products**
- **Drug addiction**
- **Minor surgery, tattoos, piercing, acupuncture, etc**
- **Sexual? Vertical ? Household??**

HCV routes of transmission: the Egypt story

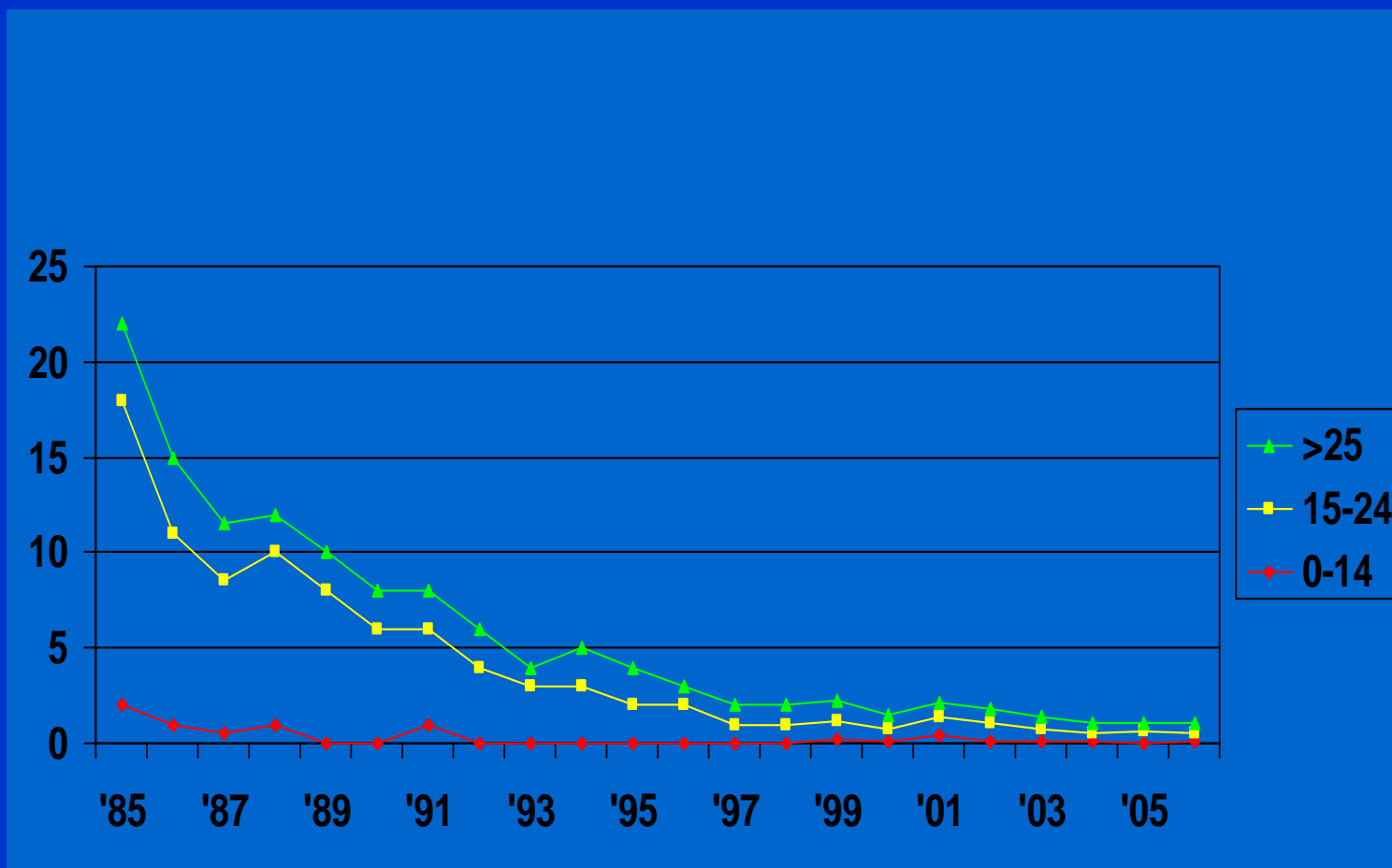
**In some areas of Upper Egypt an extraordinary
high prevalence (>20%) of antiHCV+ in the
general population**

**HCV infection associated with mass
parenteral schistosmiasis treatments
in 1960-1980**

HCV+ vs HBV+ prevalence in native or closed populations

Ethnic group	antiHCV+ %	HBsAg+ %	HBV+ %	Reference
Inuits	<1	7	42	Langer 1997
Africa	1.5-0	16.1	80.8	Chiaramonte 1998, 2011

Tassi di incidenza (x100.000) dell'epatite nAnB per età e anno (SEIEVA)



Low prevalence areas **(ie.: U.S., U.K., Australia)**

- *AntiHCV prevalence (range): 1.5-2.5%*
- *Maximum prevalence in 30-49 yrs class of age*
- *M:F = 3:1*

Casi notificati di epatite C con fattore di rischio identificato SEIEVA 2006

	15-24 anni N. 21	25 e + anni N.110	Totale
Ospedale	4 (21%)	27 (29%)	31 (28%)
Chirurgia	3 (17%)	24 (24%)	27 (23%)
Tossico dipendenza	18 (86%)	19 (20%)	37 (32%)
Cure estetiche	10 (48%)	22 (23%)	32 (28%)

HCV vertical transmission?

YES

from mothers:

- **HCV-RNA positive**
- **High viremia**
- **HIV positive**

- **Breast feeding no associated**
- **Cesarean vs vaginal delivery: still doubt**

HCV vertical transmission?

Infection in babies is rare

- **All babies antiHCV positive**
- **5% of babies HCV-RNA positive**
- **progressive chronic liver disease
in babies rare**

Anti HCV prevalence in the general population

(All Italy, sera collected between 1987-1990)

	<i>HCV+/n. tested</i>	<i>% HCV+</i>	
Children (3-11 yrs)	4/1786	0.22	Romanò et al, 1994
Teenagers (14-19 yrs)	6/963	0.62	Romanò et al, 1994
Air Force recruits (18-25 yrs)	24/4978	0.48	D'Amelio et al, 1995

HCV sexual transmission?

Possible

- **HCV+ve more frequent in sexually promiscuous individuals (U.S.)**
- **HCV+ve more frequent in spouses of HCV carriers than in controls**
- **HCV-RNA in body fluids (saliva, vaginal secretion, seminal fluid)**

HCV sexual transmission?

But

In high prevalence areas

- **HCV+ve rate higher in siblings than in spouses**
- **antiHCV+ spouses show the same risk than the index cases (HCV carriers)**
- **no incident HCV infections observed in spouses of HCV chronic carriers in long term follow-up**

HCV household transmission ?

Anti HCV prevalence in family contacts

	Males	Females	Total
Spouses	8/53 (15.1%)	6/61 (9.8%)	14/114 (12.3%)
Parents	2/10 (20.0%)	-	2/20 (10.0%)
Siblings	3/27 (11.1%)	5/22 (22.7%)	8/49 (16.3%)
Offspring	4/111 (3.6%)	7/107 (6.5%)	11/218 (5.0%)

**Rischio di infezione
intrafamiliare?**

**Rischio di infezione in
comunità chiuse?**

**Solo attraverso rischi
parenterali (es siringhe)**

Maggior prevalenza in popolazioni immigrate?

A tutt'oggi no.

**Ma aree ad alta prevalenza in paesi non Europei
per incidenti “iatrogeni” (es. Delta del Nilo)**

Quale futuro?

Rischio di infezione in personale sanitario?

Rischio di infezione (medio) dopo esposizione parenterale a paziente con infezione da HCV:

1,9%

(Henderson DK, Clin. Microbiol. Rev 2003)

Tasso di Sieroconversione a 6 mesi in 4403 operatori italiani esposti a HCV:

0,31%

(De Carli et al., Infection 2003)

Lo scenario epidemiologico di HCV nel 2011

- Progressiva scomparsa dei pazienti cronici
- Nuove infezioni genericamente in calo
- Mantenimento di infezioni in gruppi a rischio:
 - tossicodipendenza (non solo e.v.!)
 - trattamenti "estetici" (piercing, tatuaggi, agopuntura ecc)

Possibili nuovi scenari da infezioni in paesi in via di sviluppo?



HCV

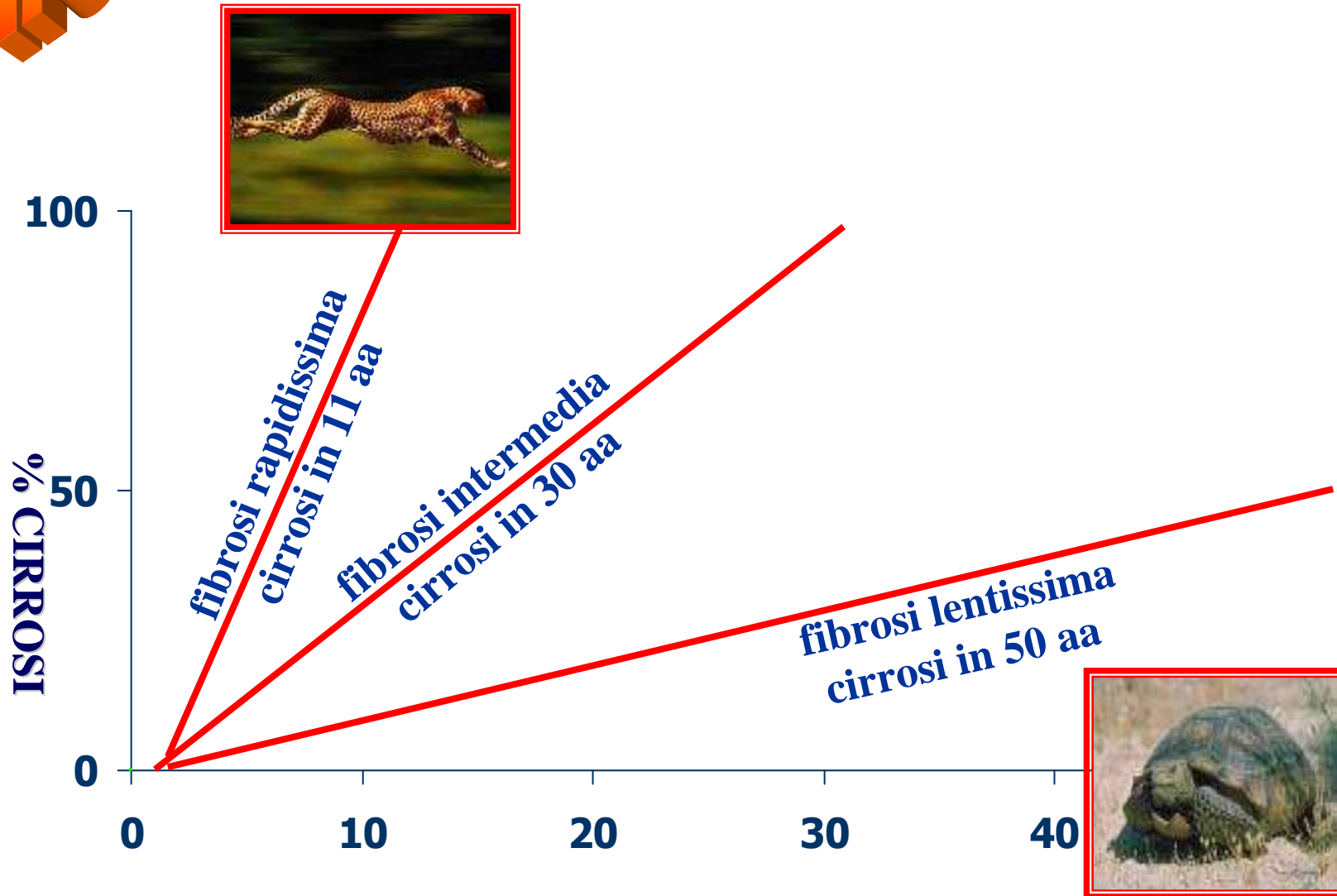
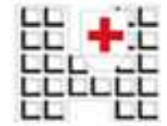
I "cattivi compagni"

L'infezione da HCV :

- Ha decorso clinico molto variabile
- E' molto frequente nella popolazione generale (anziani), spesso silente

HCV

PROGRESSIONE della Malattia



(Poynard et al Lancet 1997;349:825-832)

O I SUOI
CATTIVI
COMPAGNI ?

HCV ?



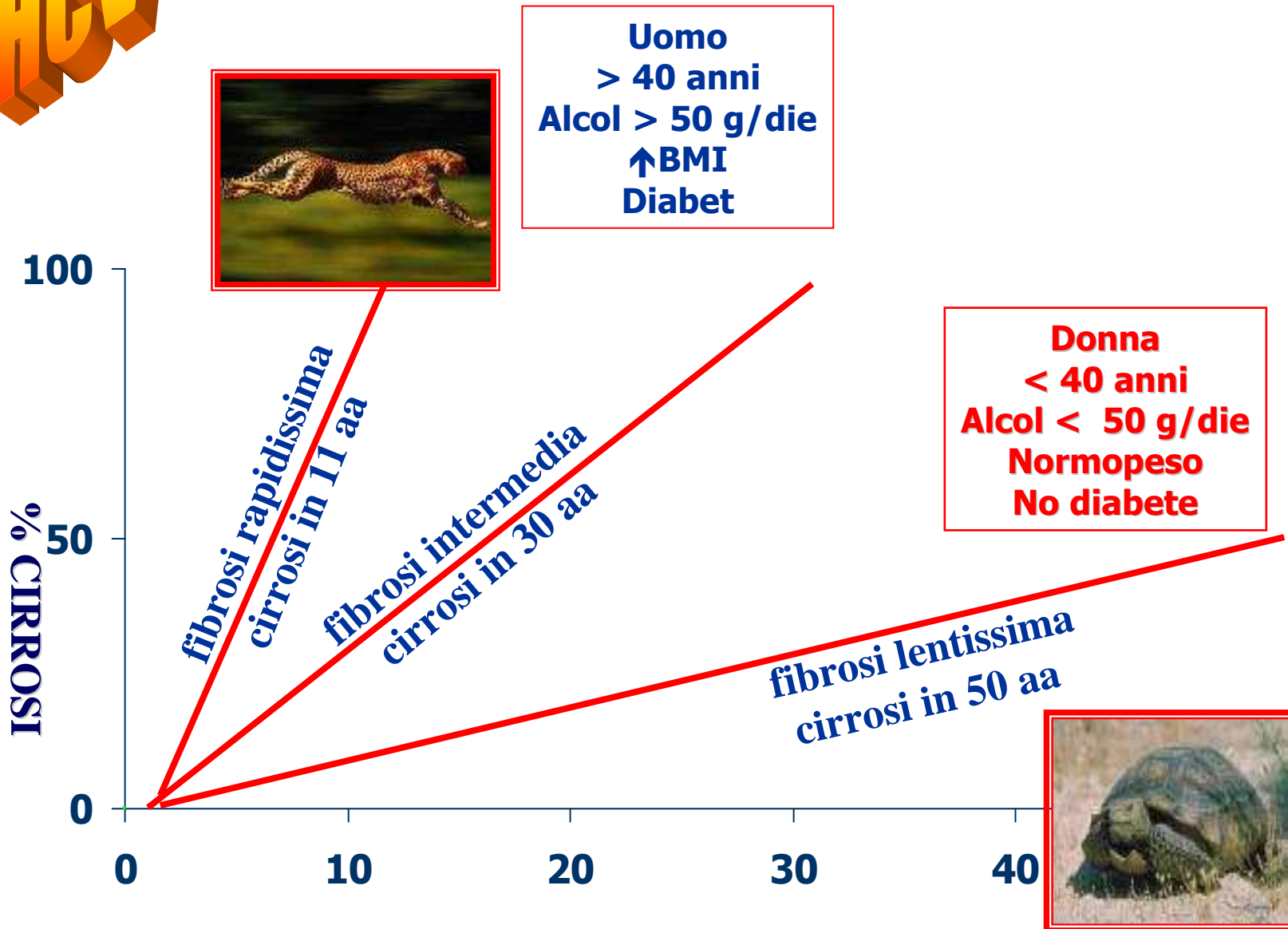
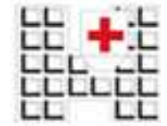
L'infezione da HCV ha:

- Decorso clinico influenzato da:
 - Fattori del virus (carica virale, genotipo)
 - Patologie associate (diabete, obesità, alcol, NAFLD)
 - Fattori dell'ospite (sesso, età, etnia)

New entry?

HCV

PROGRESSIONE della Malattia



(Poynard et al Lancet 1997;349:825-832)

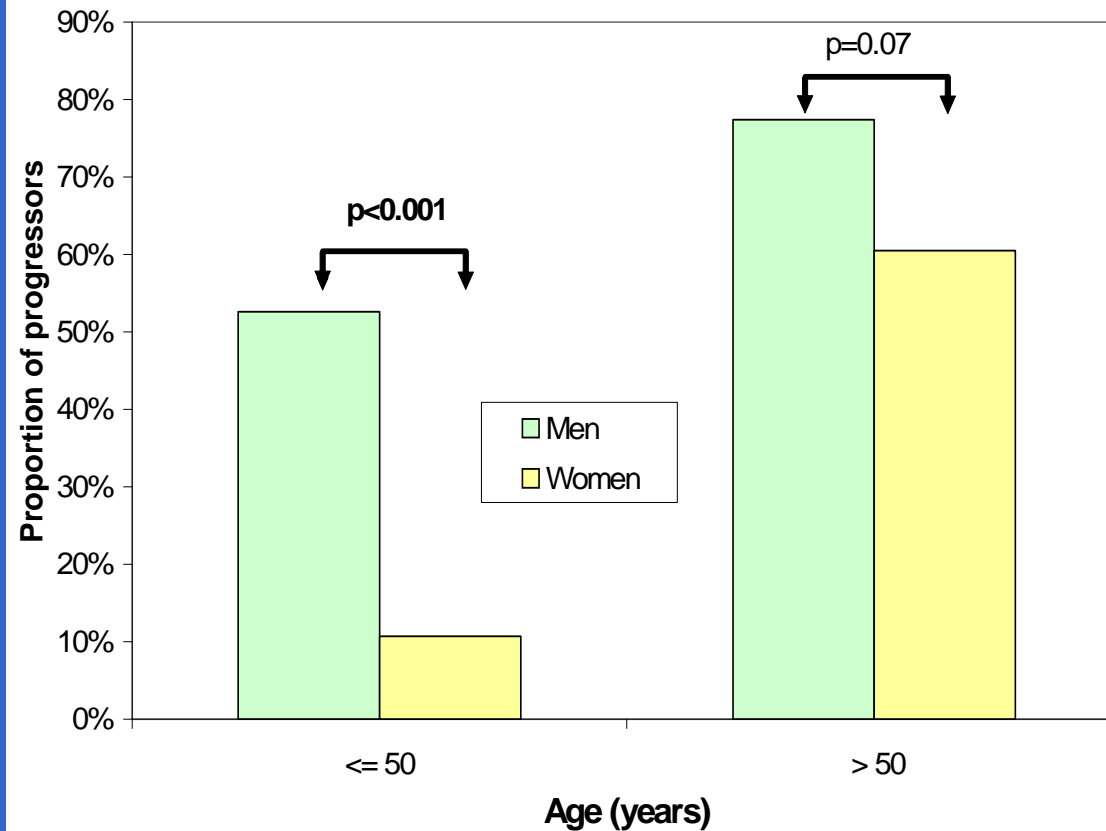
HCV e sesso

FEMMINE

- **Più infezioni croniche da HCV in assoluto (perché?)**
- **Meno malattie severe (cirrosi, HCC): meno co-fattori?**
- **Migliore risposta a IFN**
- **Più clearance di virus ?**



Progression of fibrosis in men and women according to age



The association between fibrosis progression and gender is strong before 50 years but decreases with increasing age.

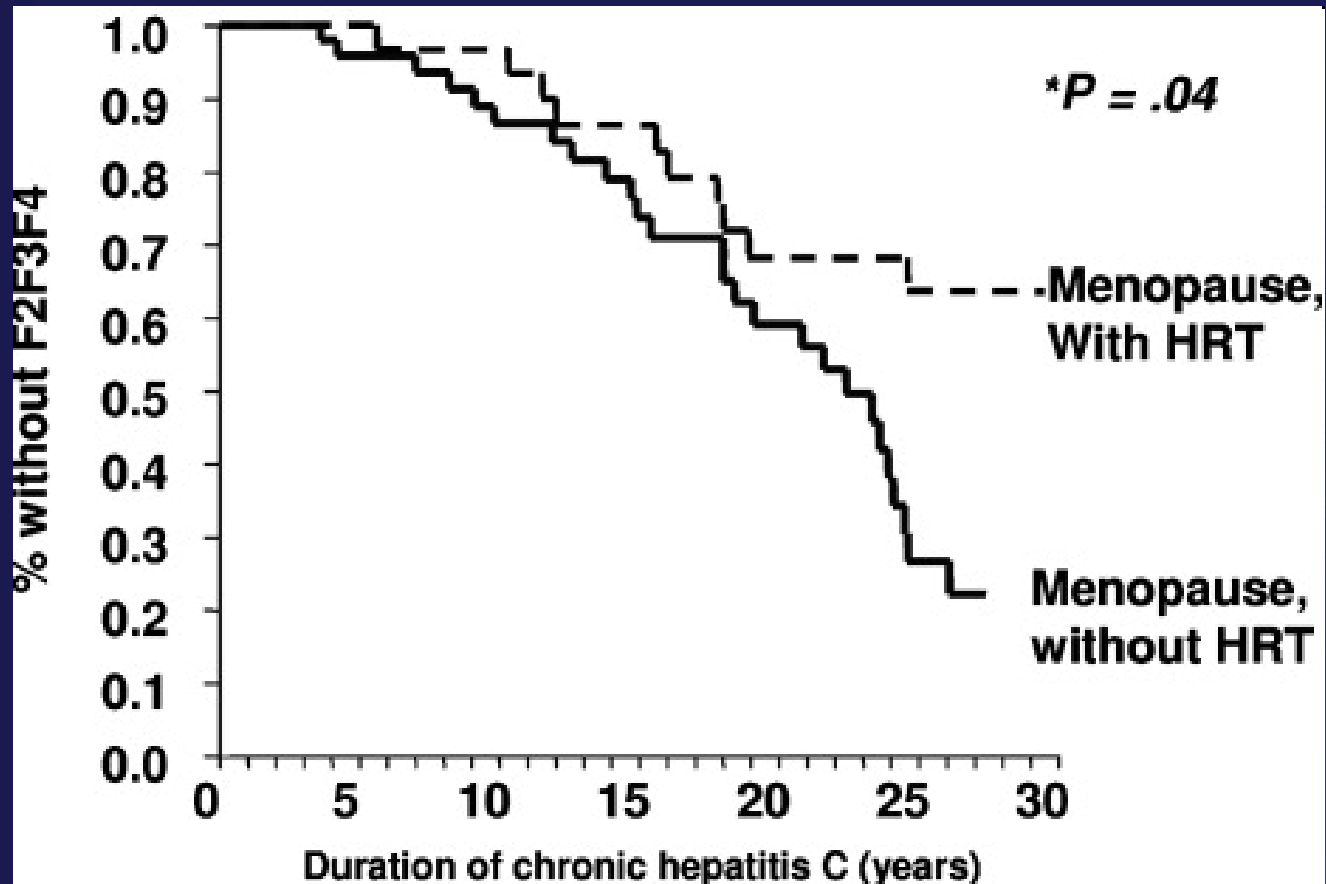
Reproductive status and HCC risk in women with chronic viral hepatitis

218 women HCC (majority infected with HBV or HCV), 719 controls

Reproductive factor	HCC OR (95% CI)	P value
# full-time pregnancies (≥ 4 vs ≤ 1)	0.45 (0.24-0.84)	0.0216
Age of natural menopause		0.0251
> 50 yrs	1.46 (0.52-4.08)	
45-49yrs	2.14 (0.80-5.73)	
< 45 yrs	4.27 (1.01-18.07)	
Bilateral oophorectomy <age 50 yrs	2.57 (1.42-4.63)	0.0003

Yu MW et al, Hepatology 2003

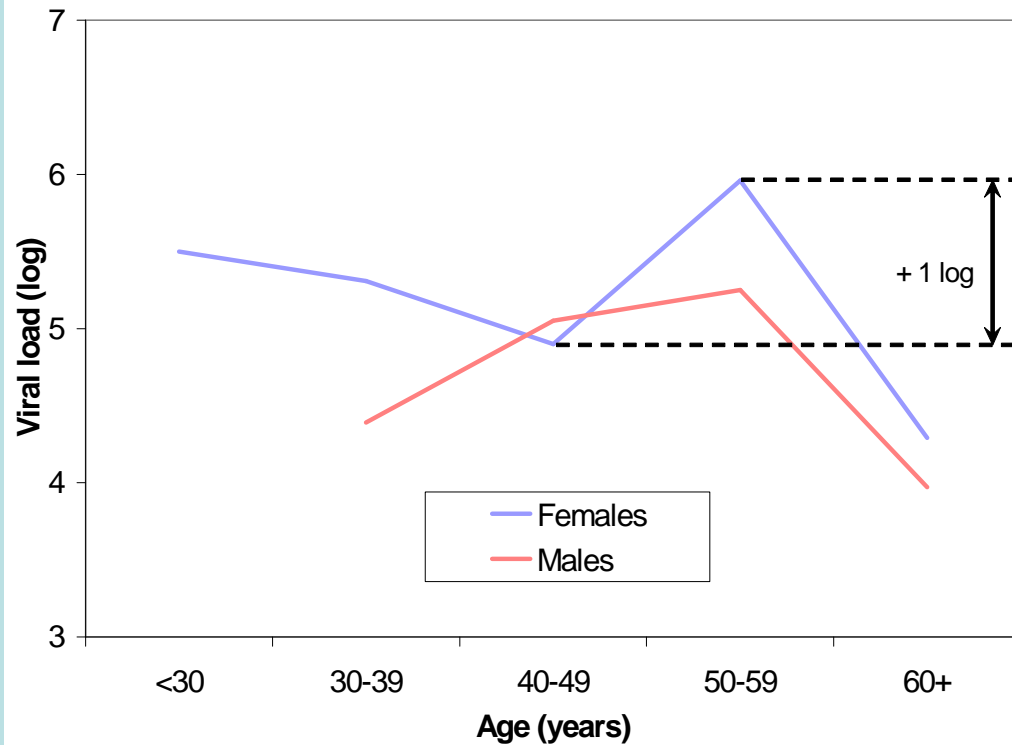
Long-term progression to septal fibrosis (F2) or greater according to past history of Hormone Replacement Therapy (HRT)



HRT seems to protect against long-term fibrosis progression

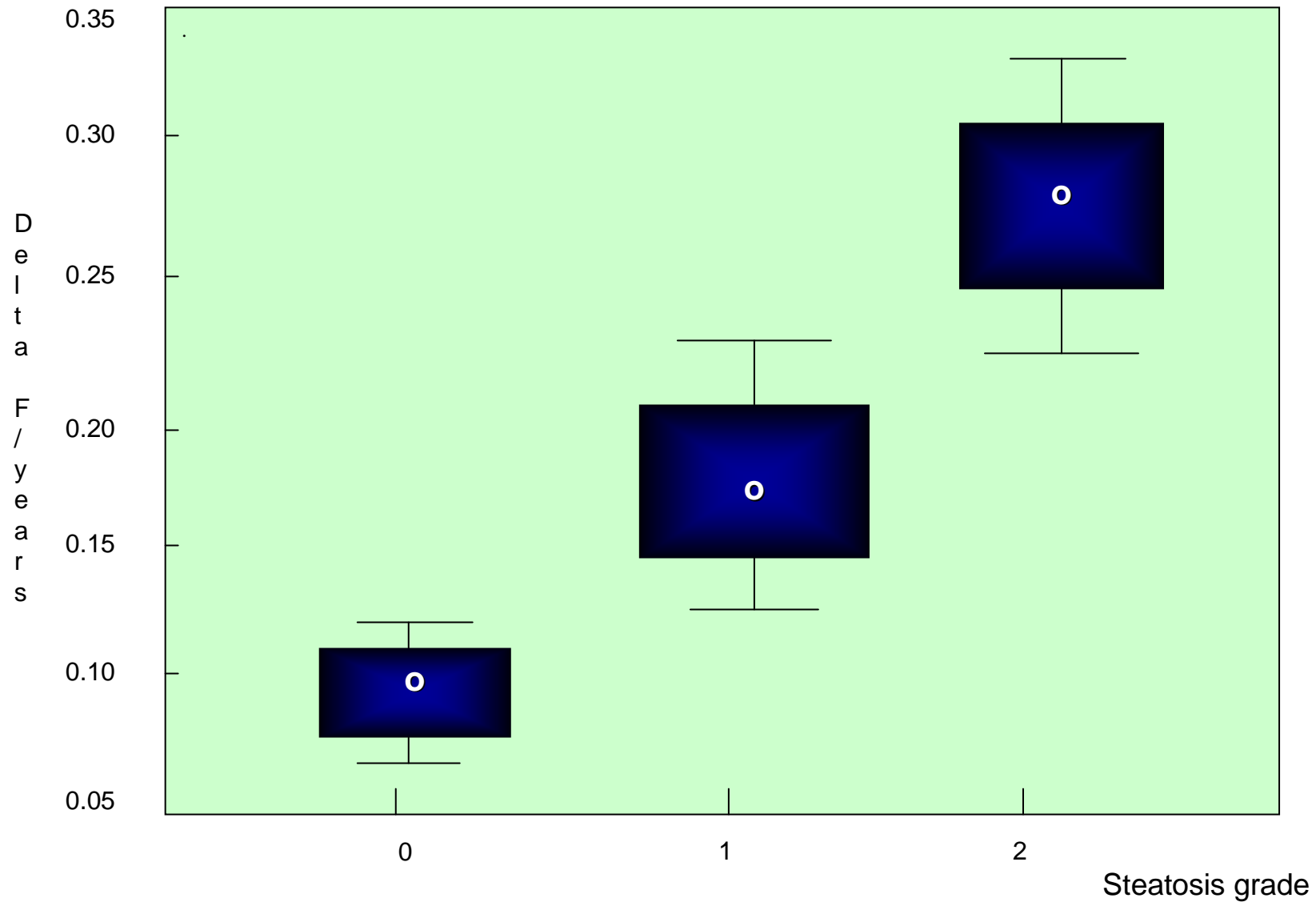
Di Martino et al. Hepatology 2004; 40: 1426-33

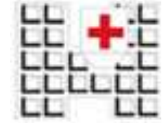
Viral load kinetics according to age and gender



In women, viral load increases noticeably (+ 1 log) after 50 years (p=0.06)

Fibrosis Progression Correlates with Steatosis %





Lipidi e HCV

Sintesi ed assemblaggio di HCV richiede lipidi

Alvisi et al RNA, Biol 2011

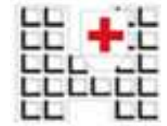
HCV si propaga all'interno di gocce lipidiche

Herker et Ott, Trends Endocrinol Metab, 2011

HCV (G3) può aumentare la neolipogenesi ed inibire la degradazione degli acidi grassi nei mitocondri

F. Negro, Gut 2010, Dig. Dis 2010

HCV



Lipidi e HCV

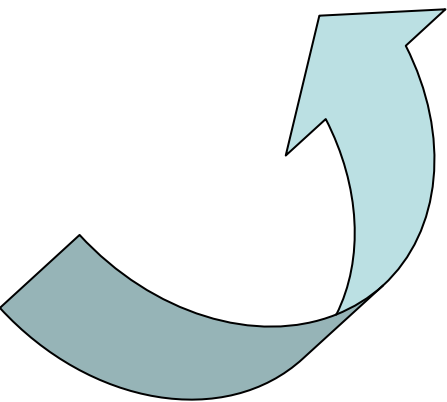
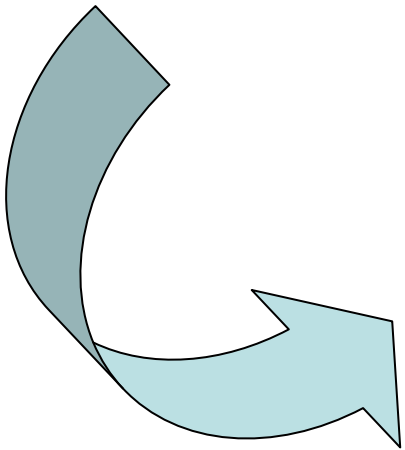
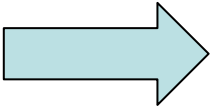
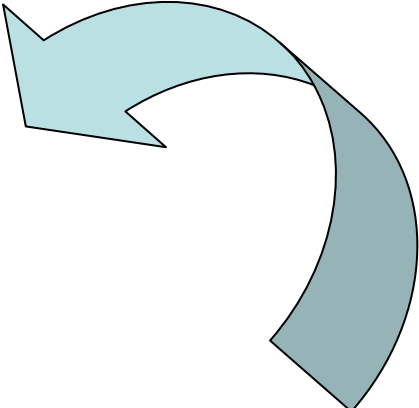
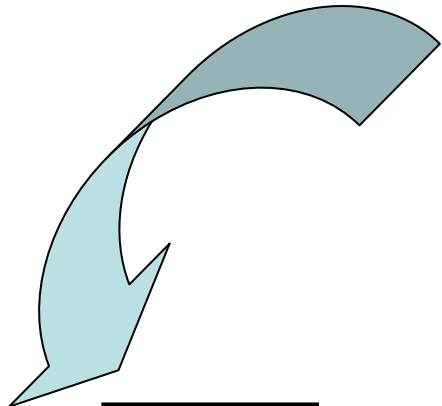
Favorisce replica virale

HCV

MALATTIA PIU' GRAVE

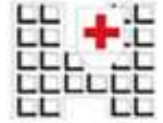
Steatosi

Induce sintesi di lipidi (G3)





Resistenza insulinica



Associata a minor risposta alla terapia in HCV-G1

Associata a maggiore evoluzione ad HCC

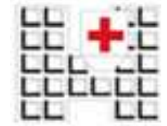
Associata a maggiore fibrosi (cirrosi)

Steatosi, Diabete, Obesità?

HCV induce insulinoresistenza → steatosi → DM ?

- **In modelli animali transegenici: HCV core induce insulinoresistenza, steatosi, DM da overproduzione di TNF-alfa**

(Romero-Gomez M. World.J. Gastroent. 2006) (Shintani Y. et al. Gastroenterology, 2004)



Vitamina D

Livelli correlano direttamente con risposta a terapia

Lange et al, J Hepatol 2011
Bitetto et al, Hepatology 2011

Bassi livelli associati malattia più grave

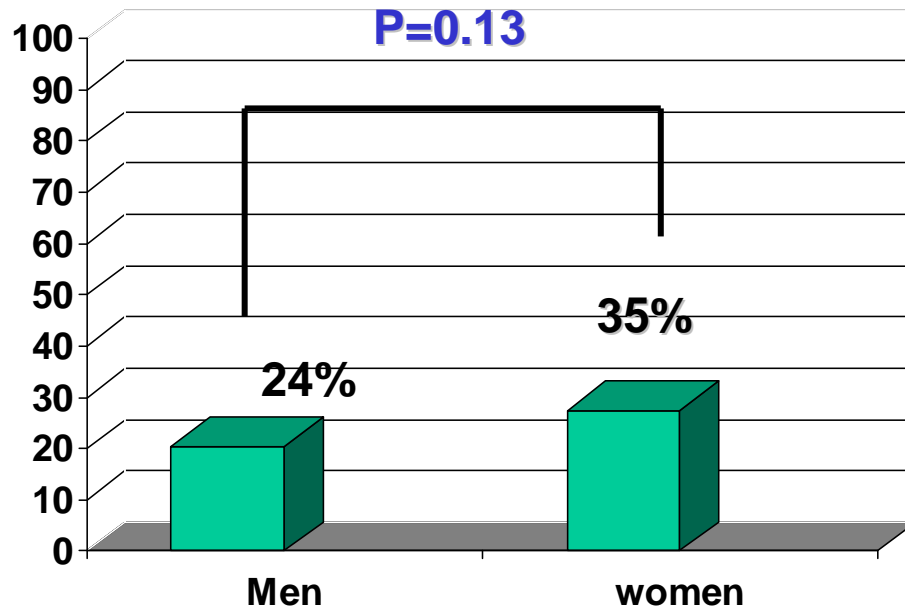
Terrier et al, J Hepatol 2011

Vit D ha azione antivirale innata?

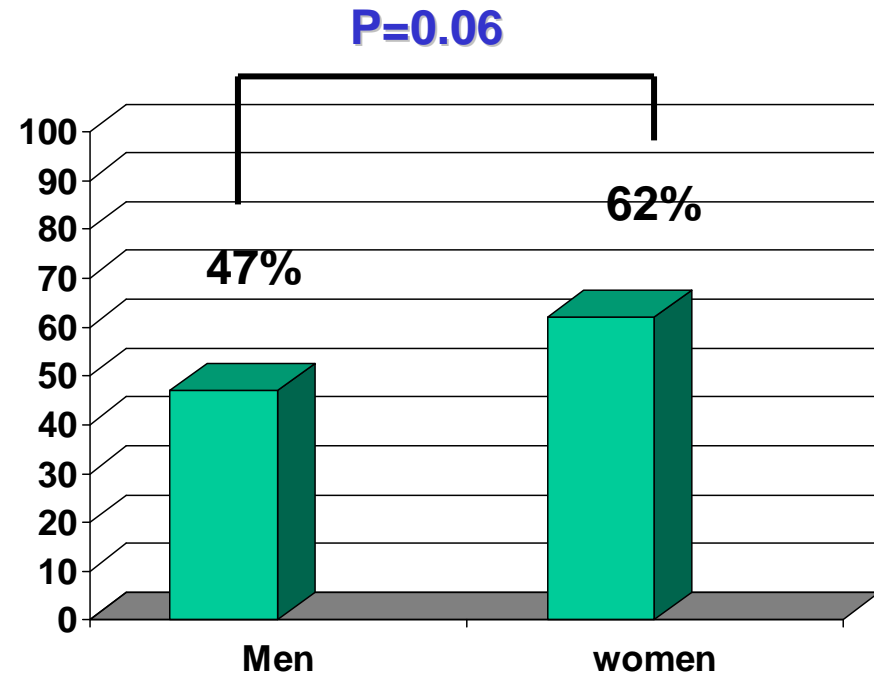
Gal-Tanamy et al, Hepatology 2011

SVR Rates by Race and Gender

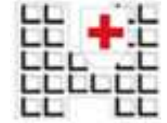
African Americans



Caucasian Americans



Conjeevaran et al, Gastroenterology 2007



Genetica: polimorfismi di IL28B su cromosoma 19

Genotipo CC associato con maggiore (2,5X) risposta a terapia antivirale in HCV-G1

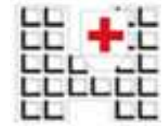
Ge et al Nature, 2009; Suppiah et al Nat Gen, 2009; Tanaka et al, Nat Gen 2009

IL28B Polimorfismo favorevole (CC) associato a clearance spontanea nell'infezione acuta e cronica

Thomas et al, Nature, 2009; Tillmann et al, Gastroenterology 2010;
Mangia et al, J Hepatol, 2010

IL28B Polimorfismo sfavorevole (TT) associato a minore risposta in HCV-G2 e HCV-G3

Mangia et al, Gastroenterology 2010



Cosa chiede il clinico al laboratorio?

Genotipo
HCV-RNA Quantitativo

AST/ALT
GGT
Ferritina
HOMA-IR
antiHBc
Vit D
Autoanticorpi
Polimorfismi di IL28B?

O I SUOI
CATTIVI
COMPAGNI ?

QUALI
NUOVI
CATTIVI
COMPAGNI?

HCV ?

