

## Infezioni da virus dell'epatite C nell'anziano: studio sierologico e valutazione dei fattori di rischio.

A. Francescon<sup>1</sup>, G. Gessoni<sup>2</sup>, F. Manoni<sup>3</sup>, R. Scarpa<sup>1</sup>

Divisione di Geriatria<sup>1</sup>, Servizio Trasfusionale<sup>2</sup>, Servizio Laboratorio Analisi<sup>3</sup>, Ospedale di Chioggia, ULSS/14, Regione Veneto.

**Riassunto** - Gli autori hanno condotto uno studio sieroepidemiologico sulle infezioni da HCV nell'anziano nel quale sono stati considerati 489 soggetti con oltre 65 anni, suddivisi in quattro sottogruppi: 142 ospiti dell'istituto per anziani (IPA), 144 pazienti con patologia acuta ricoverati presso la Divisione di Geriatria del nostro Ospedale, 108 pazienti ambulatoriali afferiti ai punti prelievi del nostro Laboratorio, 95 ex donatori di sangue. Gli anti-HCV sono stati ricercati con una metodica ELISA di seconda generazione e la loro presenza è stata confermata mediante il RIBA di seconda generazione. L'11% degli anziani esaminati era anti-HCV positivo con oscillazioni dal 4% osservato tra gli ex donatori, al 17% osservato tra gli ospiti dell'IPA. Non abbiamo osservato correlazione tra anti-HCV e sesso, età, pregressa infezione da HBV, storia di trasfusioni e ALT sierica. Abbiamo trovato una correlazione tra anti-HCV e autosufficienza, istituzionalizzazione e presenza di malattie croniche del fegato. In Italia l'HCV è il principale virus a trasmissione parenterale, agente di infezioni nosocomiali ed una delle maggiori cause di epatopatie croniche. In gran parte delle forme "community acquired" non è peraltro possibile evidenziare la via di infezione. Negli anziani istituzionalizzati l'alta frequenza di anti-HCV può essere ricondotta, soprattutto in pazienti non autosufficienti, alla promiscuità, alle frequenti cadute e ad episodi di confusione mentale acuta. Tra gli ospiti dell'IPA abbiamo osservato una correlazione inversa tra anti-HCV e durata dell'istituzionalizzazione. Ciò deporrebbe per infezioni contratte in una fase precoce dell'istituzionalizzazione con successiva clearance del virus e scomparsa degli anticorpi.

**Parole chiave:** Epatite C, anti-HCV, istituzionalizzazione dell'anziano.

**Summary** - "Hepatitis-C virus infection in the elderly: a serological study and evaluation of risk factors": A seroepidemiologic survey on HCV infection in the elderly was carried out given that, in Italy, HCV is the principal parenteral viral agent for the transmission of nosocomial infection; it is also one of the major causes of chronic liver disease whose origin cannot be traced. Four hundred and eighty-nine subjects over the age of 65 were studied: 142 were from the institute for aged (IPA); 144 were patients who had been admitted to the geriatrics unit at our hospital for acute disease; 108 outpatients who had to undergo blood testing at our laboratory and 95 ex-blood donors. A second generation commercial Elisa was used to confirm the presence of the virus and a second generation Riba was used as backup. 11% of those examined were anti-HCV positive; the range was from 4% among the ex-blood donors to 17% among those at the IPA. There was no correlation between anti-HCV and sex, age, previous HBV infection, history of blood transfusions or Alt

activity. Our results show that there is a correlation between the self reliant elderly, those institutionalized and those with chronic liver disease and anti-HCV. Among the institutionalized elderly, especially in those who were not self reliant the high frequency of anti-HCV may have been due to close proximity with others, frequent falls and episodes of mental confusion. Among those at the IPA, an inverse correlation was observed between anti-HCV and the duration of recovery; this may be due to the fact that HCV infection had taken place before admittance and clearance of the virus and the disappearance of the circulating antibodies had already occurred.

**Key words:** hepatitis C, anti-HCV, elderly institutionalization.

### Introduzione

L'esistenza di un agente epatotropo a trasmissione parenterale diverso da quelli allora noti fu dimostrata su base clinica ed epidemiologica negli anni '70 ma solo nella primavera del 1989 si è reso disponibile un test affidabile per la dimostrazione degli anticorpi verso questo agente, nel frattempo denominato virus dell'epatite C (HCV)<sup>1, 2</sup>. Si tratta di un RNA-virus con un genoma, interamente sequenziato di circa  $10 \times 10^3$  nucleotidi. La struttura genomica presenta notevoli affinità con i Flavivirus, e permette di riconoscere regioni strutturali (Core, E1, E2/NS1) e non strutturali (NS2, NS3, NS4, NS5)<sup>3, 4</sup>. I dati attualmente disponibili circa la sieroepidemiologia dell'HCV indicano come la sua diffusione, in Italia, sia piuttosto modesta tra i donatori di sangue (1%) e gli adolescenti (0,4%)<sup>5, 6</sup>. La percentuale di sieropositivi è assai maggiore tra i tossicodipendenti eroinomani (70%), gli emofilici (73%), i talassemici (58%), gli emodializzati (27%)<sup>7</sup>. I soggetti che passano parte della loro vita in comunità chiuse, soprattutto se non autosufficienti, sono maggiormente esposti ad infezioni virali a trasmissione parenterale, soprattutto da virus dell'epatite B (HBV)<sup>8</sup>. I dati riportati in letteratura circa la prevalenza degli anti-HCV in comunità chiuse riguardano soprattutto pazienti psichiatrici e bambini han-

dicappati e presentano risultati assai variabili da istituzione ad istituzione ma comunque costantemente superiori a quanto osservato tra i donatori<sup>9, 10</sup>. Recentemente alcuni lavori italiani sembrano negare un ruolo all'istituzionalizzazione dell'anziano quale fattore di rischio per le infezioni da HCV<sup>11, 12</sup>.

Il presente studio si propone di portare il nostro personale contribuito alla conoscenza delle infezioni da HCV negli anziani, in particolare per quanto riguarda le forme "community acquired". Nella casistica considerata abbiamo studiato la relazione fra alcuni potenziali fattori di rischio quali l'età, il sesso, una pregressa diagnosi di epatopatia cronica, l'attività sierica dell'alanina amino transferasi (ALT), emotrasfusioni, l'eventuale istituzionalizzazione e la sua durata con la prevalenza degli anticorpi anti-HCV.

### Materiali e Metodi

**Selezione della casistica:** sono stati esaminati 489 anziani di età superiore ai 65 anni, età media  $75.2 \pm 8.1$ , dei quali 236 maschi e 253 femmine. Questi soggetti sono stati suddivisi in quattro sottogruppi: 1) Soggetti istituzionalizzati: tutti i 142 ospiti dell'istituto per anziani (IPA) del comune di Chioggia; 2) Soggetti ospedalizzati: 144 pazienti ricoverati consecutivamente per patologie acute presso la Divisione di Geriatria del nostro Ospedale; 3) Soggetti ambulatoriali: 108 pazienti afferiti consecutivamente ai punti prelievi del Laboratorio Analisi per l'esecuzione di esami ematochimici; 4) Ex donatori di sangue: 95 ex donatori abituali di sangue che avevano sospeso le donazioni al compimento del 65° anno di età prima del 1990 (in quell'anno divenne infatti obbligatorio lo screening per gli anti-HCV di tutte le unità di sangue raccolte). Le caratteristiche anagrafiche dei quattro gruppi considerati sono riportate nella tabella 1. Limitatamente ai gruppi I e 2 dalla documentazione clinica sono stati desunti dati relativi a pregresse trasfusioni, epatopatie, allo stato di autosufficienza del soggetto valutato secondo Katz<sup>13</sup>.

**Test sierologici:** i campioni di sangue sono stati prelevati mediante puntura della vena antecubitale, con materiale sterile monouso; il siero è stato ottenuto entro quattro ore dal prelievo, suddiviso nelle opportune aliquote e conservato a  $-30^{\circ}\text{C}$  sino al momento di effettuare i test sierologici. Ogni paziente è stato indagato per la sierologia dei virus dell'epatite B e C utilizzando le metodiche routinariamente in uso presso il nostro Centro Trasfusionale. Per i marcatori dell'HBV: l'HBs, le IgG anti-HBc, le IgG anti HBs abbiamo utilizzato test ELISA (Roche/MI), su strumentazione automatica dedicata. La ricerca degli anti-HCV è stata effettuata utilizzando un test ELISA di seconda generazione (Ortho/MI) utilizzando quali antigeni adesi in fase solida, oltre la proteina C-100.3, codificata dalla regione NS4 e costituente l'originale antigene utilizzato dai primi studi<sup>1, 2</sup>, anche due altri antigeni, denominati rispettivamente C-22 codificato dal Core virale, e C-33c codificato dalla regione NS3. L'introduzione nel test diagnostico di questi ulteriori antigeni ne ha grandemente incrementato le caratteristiche di sensibilità e specificità<sup>14, 15</sup>. Tutti i campioni "inizialmente reattivi" sono stati ripetuti con lo stesso metodo; se "ripetibilmente reattivi" sono stati sottoposti a test di conferma mediante immunoblotting. Il test di conferma utilizzato è stato il RIBA II (Orto/MI) utilizzando quattro antigeni ricombinanti (5.1.1, C-100-3, C22, C33c) immobilizzati su di una striscia di nitrocellulosa. Sono stati considerati RIBA positivi i campioni presentanti almeno due immunoreattività virus specifiche; RIBA negativi i campioni non presentanti alcuna immunoreattività virus specifica; indeterminati i campioni presentanti immunoreattività verso una sola banda virale<sup>16</sup>. Ai fini di questo studio sono stati considerati anti-HCV positivi solo i campioni risultati ripetibilmente reattivi in ELISA e confermati con il RIBA. L'attività della alanina transaminasi (ALT) è stata determinata, nel siero fresco, secondo le raccomandazioni IFCC, senza utilizzo di piridossal fosfato; sono stati considerati normali i valori sino a 46 UI/L.

**Tabella 1** - Descrizione della casistica esaminata.

| Provenienza della casistica |                           | Numerosità | Età<br>N.       | Maschi<br>N. | Femmine |
|-----------------------------|---------------------------|------------|-----------------|--------------|---------|
| Gruppo I                    | (Ospiti Ist. per Anziani) | 142        | $82.4 \pm 9.5$  | 70 49%       | 72 51%  |
| Gruppo II                   | (Divisione per Acuti)     | 144        | $77.9 \pm 10.4$ | 47 33%       | 97 67%  |
| Gruppo III                  | (Ambulatoriali)           | 108        | $73.4 \pm 6.7$  | 46 43%       | 62 57%  |
| Gruppo IV                   | (Ex donatori di sangue)   | 95         | $69.3 \pm 3.9$  | 73 77%       | 22 23%  |
| Totale                      |                           | 489        | $75.2 \pm 8.1$  | 236 48%      | 253 52% |

Gruppo I: ospiti dell'Istituto per Anziani.

Gruppo II: pazienti ricoverati in Divisione di Geriatria per patologia acuta.

Gruppo III: pazienti ambulatoriali afferenti ai punti prelievo del Laboratorio di Analisi.

Gruppo IV: ex donatori di sangue, posti in quiescenza per limiti d'età prima del 1990.

**Analisi statistica:** per il confronto delle proporzioni abbiamo utilizzato il test Chi quadro di Pearson e per il confronto delle medie abbiamo utilizzato il test t di Student. Tutti i limiti fiduciali delle medie si intendono calcolati al 95%.

## Risultati

Come indicato nella tabella 1, i pazienti istituzionalizzati, ricoverati in ospedale ed afferenti al Laboratorio Analisi, avevano una composizione simile per sesso e per classe d'età, mentre gli ex donatori erano tendenzialmente più giovani e più frequentemente maschi. In tutti i 489 soggetti studiati abbiamo rilevato il "performance status" trovando 341 (70%) anziani autosufficienti; la ALT era aumentata in 92 pazienti (19%). Tra gli ospiti dell'Istituto per Anziani, gli ex donatori ed i degenti in reparto per acuti, 381 soggetti in tutto, nel 9% (34 casi) era nota una pregressa diagnosi di epatopatia cronica e l'8% (29 casi) aveva subito emotrasfusioni. La prevalenza degli anti-HCV, dei portatori cronici di HBsAg e dei soggetti con evidenza sierologica di pregressa infezione da HBV sono riportate nella tabella 2. La prevalenza globale dei soggetti presentanti evidenza sierologica di pregressa infezione da HBV era del 67%, senza differenze

significative tra maschi (72%) e femmine (60%). I portatori cronici di HBsAg erano il 2.4%, con un rapporto di cronicizzazione (anti-HBc positivi/HBsAg positivi) di 28.5. La percentuale dei soggetti anti-HBc positivi non differiva nei primi tre gruppi, mentre era significativamente ( $p < 0.05$ ) inferiore nel quarto. La prevalenza degli anti-HCV è risultata significativamente ( $p < 0.05$ ) più elevata negli anziani istituzionalizzati (16%) rispetto ai ricoverati in ospedale per acuti (11%) e ai pazienti afferenti al laboratorio (9%) che non differivano tra loro. Gli ex donatori presentavano una prevalenza di anti-HCV del 4%, significativamente inferiore di quanto osservato sia nei soggetti viventi in residenza ( $p < 0.01$ ) che negli anziani degenti per malattie acute e nei soggetti afferenti al laboratorio ( $p < 0.05$ ). I risultati dell'analisi dell'associazione tra la presenza di anti-HCV ed i fattori di rischio considerati è esposta nella tabella 3. Non abbiamo rilevato nessuna associazione tra presenza di anti-HCV e sesso del paziente, attività della ALT sierica al momento del prelievo, una anamnesi positiva per emotrasfusioni, evidenza sierologica di pregressa infezione da HBV. Sono risultate correlate in maniera statisticamente significativa ( $p < 0.05$ ) con la presenza di anti-HCV la presenza di una epatopatia cronica e l'istituzionalizzazione.

**Tabella 2** - Prevalenza degli anti-HCV, dei portatori dei HBsAg e dei soggetti con pregressa infezione da HBV in una popolazione di anziani provenienti da diversi contesti sociali.

| Provenienza della casistica        | Soggetti | HCV positivi |     |         | HBsAg positivi |    | HBV positivi |     |
|------------------------------------|----------|--------------|-----|---------|----------------|----|--------------|-----|
| Gruppo I (Ospiti Ist. per Anziani) | 142      | 24%          | 17% | 11 - 23 | 3              | 2% | 109          | 77% |
| Gruppo II (Divisione per Acuti)    | 144      | 16%          | 11% | 6 - 16  | 5              | 3% | 104          | 72% |
| Gruppo III (Ambulatoriali)         | 108      | 10%          | 9%  | 5 - 15  | 3              | 3% | 70           | 64% |
| Gruppo IV (Ex donatori di sangue)  | 95       | 4%           | 4%  | 1 - 7   | 0              | 0% | 44           | 47% |

Per ognuno dei quattro gruppi considerati sono indicati, in numero assoluto e percentuale, i soggetti positivi per anti-HCV, HBsAg, HBV. Per gli anti-HCV sono inoltre indicati i limiti fiduciali al 95%.

**Tabella 3** - Correlazione tra presenza degli anti-HCV e fattori di rischio esaminati.

| Parametro in esame       | N.  | anti-HCV+ | Limiti fiduciali | Significatività dell'associazione |
|--------------------------|-----|-----------|------------------|-----------------------------------|
| Età < 75                 | 269 | 10%       | 5 - 15           | NS                                |
| Tra 76 e 85              | 173 | 11%       | 6 - 16           |                                   |
| > 86                     | 47  | 12%       | 5 - 19           |                                   |
| Sesso maschile           | 236 | 12%       | 10 - 14          | NS                                |
| Sesso                    | 253 | 10%       | 8 - 12           |                                   |
| ALT elevata              | 92  | 14%       | 12 - 16          | NS                                |
| ALT normale              | 397 | 10%       | 9 - 11           |                                   |
| Epatopatia sì            | 34  | 18%       | 16 - 20          | $p < 0.05$                        |
| Epatopatia no            | 347 | 8%        | 5 - 11           |                                   |
| Trasfusioni sì           | 29  | 14%       | 11 - 17          | NS                                |
| Trasfusioni no           | 352 | 8%        | 6 - 10           |                                   |
| HBV positivi             | 327 | 11%       | 9 - 13           | NS                                |
| HBV negativi             | 162 | 11%       | 8 - 14           |                                   |
| Autosufficienza sì       | 341 | 9%        | 7 - 11           | $p < 0.05$                        |
| Autosufficienza no       | 148 | 16%       | 13 - 19          |                                   |
| Istituzionalizzazione sì | 142 | 17%       | 11 - 23          | $p < 0.05$                        |
| Istituzionalizzazione no | 347 | 9%        | 4 - 13           |                                   |

Per ognuno dei parametri considerati sono indicate: la prevalenza di anti-HCV con i limiti fiduciali al 95%, il numero dei soggetti su cui il dato è stato rilevato, la significatività delle differenze rilevate.

Abbiamo poi valutato la prevalenza dei soggetti anti-HCV positivi nella popolazione esaminata stratificata per anno di nascita: nella classe d'età compresa tra 65 e 75 anni il 10% (29/269) era anti-HCV positivo, contro l'11% (20/173) osservato tra 76 ed 85 anni ed il 10% (5/47) rilevato per i soggetti con oltre 86 anni. Limitatamente agli ospiti dell'IPA abbiamo posto in relazione la durata dell'istituzionalizzazione con la prevalenza degli anti-HCV (Fig. 1). Tra i 59 anziani ospiti dell'IPA da meno di due anni ben 15 (25%) presentavano anti-HCV, tra i 41 anziani ospiti per un periodo compreso tra 2 e 5 anni il 14% (6-41) erano anti-HCV positivi, tra i 42 anziani ospiti dell'IPA da oltre 5 anni il 7% (3/42) presentavano anti-HCV. Il gruppo di anziani ospiti dell'IPA da meno di due anni presentava una prevalenza di anti-HCV significativamente superiore sia al gruppo istituzionalizzato da 2-5 anni ( $p < 0.05$ ) sia rispetto al gruppo istituzionalizzato da oltre 5 anni ( $p < 0.01$ ). Gli altri due gruppi non differivano tra di loro in maniera statisticamente significativa.

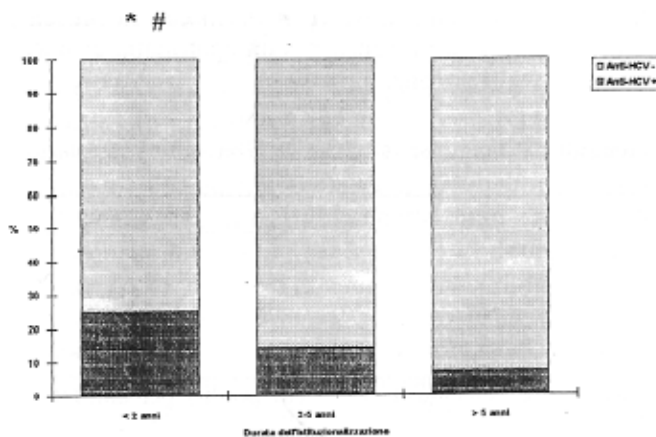


Fig. 1 - Prevalenza degli anti-HCV in ospiti dell'Istituto per Anziani a seconda della durata dell'istituzionalizzazione. I 142 ospiti dell'Istituto per Anziani sono stati suddivisi in tre sottogruppi: il primo costituito da 59 soggetti (età media 83 anni) istituzionalizzati da meno di due anni, il secondo costituito da 41 soggetti (età media 79 anni) istituzionalizzati da oltre 2 ma meno di 5 anni, il terzo costituito da 42 soggetti (età media 85 anni) istituzionalizzati da oltre 5 anni (\*  $p < 0.05$  versus 2-5 anni -  $p < 0.01$  versus oltre 5 anni).

## Discussione

La popolazione considerata nel nostro studio, costituita esclusivamente da anziani ultrasessantacinquenni residenti nella città di Chioggia, presenta peculiari caratteristiche d'età, fattori di rischio associati all'esposizione di virus trasmissibili per via parenterale, stile di vita. Per quanto riguarda la sieroprevalenza dell'HBV il 67% degli anziani esaminati presentava evidenza sierologica di pregressa infezione, mentre i por-

tatori di HBsAg erano solo il 2.2%. Si tratta verosimilmente di infezioni contratte molto tempo prima, come suggerito dalla prevalenza di HBsAg, più bassa di quella osservata nella popolazione generale della nostra città; infatti è noto che una certa percentuale di portatori cronici di HBsAg va incontro, nel tempo a clearance spontanea dell'antigenemia ed a sieroconversione con comparsa di anti-HBs<sup>17</sup>. Del resto un alto rapporto tra anti-HBc positivi e portatori cronici di HBsAg è tipico delle infezioni contratte in età adulta<sup>18</sup>. L'elevata percentuale di soggetti sieropositivi testimonia comunque l'esposizione della popolazione considerata a virus epatotropi a trasmissione parenterale.

Chioggia si caratterizza per una elevata incidenza di infezioni da HBV, come dimostrato da recenti studi epidemiologici<sup>17, 18</sup>, al pari di qualche altra zona del nord Italia quale la Lombardia, ove D'Angelo e coll.<sup>19</sup> hanno rilevato una prevalenza simile - 62% - negli anziani. È comunque interessante notare come vi sia una correlazione tra età e prevalenza di soggetti anti-HBc positivi e come tale prevalenza sia più elevata tra i soggetti istituzionalizzati. Ciò può essere dovuto al concorso di più fattori: l'età più avanzata di tale gruppo e la provenienza di tali pazienti dalle fasce più deboli dal punto di vista socio-economico, la possibilità, anche se remota, di forme acquisite in comunità. In effetti tra gli ospiti dell'IPA ben il 77% presenta evidenza sierologica di pregressa infezione da HBV; questa alta prevalenza di soggetti sieropositivi potrebbe ridurre le possibilità di circolazione del virus. In Chioggia la prevalenza degli anti-HCV è del 2% tra i donatori di sangue<sup>20</sup> mentre la percentuale dei sieropositivi tra i tredicenni è 0.4%<sup>6</sup>. La prevalenza totale osservata tra i 489 anziani esaminati era l'11%.

Nei paesi occidentali, la percentuale di soggetti presentanti anticorpi anti-HCV tende ad aumentare con l'età della popolazione considerata, anche se nel formare tale dato un peso notevole viene giocato dalla selezione della casistica, dalla scelta del test da utilizzare, dal tipo di criteri diagnostici adottati. Esaminando separatamente i quattro sottogruppi osserviamo che tra gli ospiti dell'IPA il 17% presentava anti-HCV, mentre la prevalenza di sieropositivi era dell'11% tra i pazienti acuti ricoverati presso la Divisione Geriatrica del nostro Ospedale, del 9% tra gli anziani afferenti ai punti prelievi del nostro Laboratorio e del 4% tra gli ex donatori. Mentre la percentuale di questi ultimi è assai simile a quanto riportato da Albano e coll. (4.1%)<sup>22</sup>, le altre percentuali sono assai più elevate di quanto riportato da altri Autori in soggetti anziani sia in Italia che negli USA. In Italia, Floreani e coll. osservavano una prevalenza di anti-HCV pari al 2.2%<sup>11</sup>, Pauletto e coll. 2.6%<sup>12</sup>, Rapietta e coll. 0.7%<sup>21</sup>. Negli USA, Simor e coll. riportano una prevalenza di anti-HCV in anziani istituzionalizzati pari all'1.4%<sup>23</sup>. La differenza nella prevalenza rispetto

ad alcuni degli studi citati potrebbe in parte essere legata a differenze nelle metodologie diagnostiche utilizzate. Nel presente studio infatti la ricerca degli anticorpi anti-HCV è stata condotta utilizzando un test di seconda generazione che è dotato di una sensibilità più elevata<sup>24, 25</sup> rispetto a quelli di prima generazione utilizzati in alcuni degli studi italiani citati<sup>11, 12, 21</sup>. Queste differenze nella tecnologia diagnostica adottata non possono invece essere chiamate in causa per giustificare l'incidenza marcatamente più bassa rilevata da Simor e coll.<sup>23</sup> in anziani nordamericani, in quanto questi autori hanno utilizzato, come nel presente studio, un test di seconda generazione.

Queste considerazioni sembrano quindi indicare effettivamente una maggiore prevalenza di sieropositivi nella popolazione da noi esaminata. Del resto l'area indagata si caratterizza per una elevata endemia di epatopatie croniche e per una mortalità da carcinoma epatocellulare sei volte maggiore che in altre parti d'Italia<sup>26</sup>. Tra gli ospiti dell'IPA, peraltro, abbiamo osservato una prevalenza di anti-HCV significativamente maggiore di quanto evidenziato negli altri tre gruppi. Diverse segnalazioni recenti hanno riportato, in anziani istituzionalizzati, prevalenze simili alla nostra. A Milano Negri-Chinaglia e coll. riportavano, in due diversi lavori, una prevalenza del 20%<sup>27</sup> tra pazienti oncologici e del 13% in una popolazione meno selezionata<sup>28</sup> e, sempre a Milano Lucchi e coll. riportano una prevalenza del 22% in anziani affetti da patologia acuta extraepatica<sup>29</sup>.

Per quanto riguarda la disamina dei fattori di rischio non abbiamo rilevato differenze significative nella prevalenza degli anti-HCV nei pazienti suddivisi per sesso ed età. Tale osservazione potrebbe suggerire la presenza di un certo effetto coorte, riconducibile ad una remota iper-endemia di epatite C, di cui, nel nostro studio, si sia rilevata la memoria immunologica. Per valutare questa possibilità abbiamo valutato le ratio di sieroconversione, rappresentanti l'incidenza percentuale annua di comparsa di anti-HCV. Con i test ed i criteri adottati per questo studio abbiamo rilevato una ratio di sieroconversione pari a 0.03 tra gli adolescenti<sup>4</sup> e di 0.06 tra i donatori di sangue afferenti al nostro Centro Trasfusionale. Tale ratio tende a mantenersi piuttosto costante tra i 18 e i 65 anni<sup>19</sup>, mentre è maggiore (0.2) tra i 13 ed i 18 anni<sup>4, 20</sup>; probabilmente in questo periodo contribuiscono ad aumentare l'incidenza delle sieroconversioni sia vie di trasmissione parenterale apparente (esperienze di tossicofilia, tatuaggi, body piercing) e/o inapparente (attività sessuale). Le ratio di sieroconversione osservate nei quattro gruppi di anziani erano 0.2 per gli ospiti dell'IPA, 0.14 e 0.12 rispettivamente tra i ricoverati in Divisione Geriatrica ed i pazienti ambulatoriali, di 0.06 tra gli ex donatori. Ciò porterebbe ad escludere la presenza di un effetto coorte. Anche i livelli di ALT determinati al momento dell'arruolamento nello

studio non correlano con la presenza di anti-HCV. In effetti è noto che nel follow-up dei pazienti con epatite C il singolo valore normale di ALT non ha praticamente alcun significato e si utilizzano dosaggi a cadenza mensile<sup>30</sup>. Alcuni autori, proponevano l'utilizzo degli anti-HBc come marcatore paradossale di epatite non-A e non-B nella presunzione che tale parametro indicasse l'appartenenza a gruppi genericamente a rischio per infezioni virali a trasmissione parenterale<sup>31, 32</sup>. Tale ipotesi non è stata assolutamente confermata nella nostra casistica ed appare comunque improponibile in aree in cui la maggior parte della popolazione adulta presenta evidenza sierologica di pregressa infezione da HBV.

Per quanto riguarda la mancata associazione tra anti-HCV e trasfusioni, se è vero che oltre il 90% delle epatiti post-trasfusionali è da ricondurre ad una infezione da HCV è altrettanto vero che solo una esigua minoranza delle infezioni da HCV è post-trasfusionale, ed anzi, nella maggior parte dei casi non è possibile dimostrare una via apparente di esposizione parenterale<sup>33</sup>. I pazienti con epatopatia cronica presentavano una prevalenza di anti-HCV significativamente maggiore. In effetti l'infezione di HCV rappresenta, in Chioggia, la più importante causa nell'etiopatogenesi delle epatiti croniche, della cirrosi epatica, del carcinoma epatocellulare<sup>26</sup>. Era inoltre possibile evidenziare una relazione statisticamente significativa tra anti-HCV da un lato, istituzionalizzazione ed autosufficienza dall'altro. Effettivamente è logico ritenere che anziani non autosufficienti e/o istituzionalizzati siano maggiormente esposti al rischio di infezioni virali a trasmissione parenterale soprattutto per la necessità di sottoporli a procedure invasive diagnostiche e/o terapeutiche.

Tra gli ospiti dell'IPA abbiamo osservato una relazione inversa tra anti-HCV e durata dell'istituzionalizzazione. Negli anziani non istituzionalizzati (sottogruppi II e III) la prevalenza di sieropositivi era tra il 9% e l'11%, nei pazienti con meno di due anni di istituzionalizzazione questa saliva al 25% per tornare in seguito a valori che non differivano dai controlli. Riteniamo che la durata dell'istituzionalizzazione costituisca una variabile indipendente quale fattore di rischio per le infezioni da HCV e non costituisca un semplice epifenomeno dovuto ad una particolare aggregazione dei pazienti per due motivi: in primo luogo la distribuzione delle età degli ospiti dell'IPA non differisce in maniera statisticamente significativa a seconda della durata della istituzionalizzazione; in secondo luogo tra i pazienti istituzionalizzati da meno di due anni si ha un aumento dei soggetti con ALT elevata. Sembra quindi ipotizzabile una alta incidenza di infezioni, peraltro in gran parte clinicamente non evidenti, in una fase precoce di istituzionalizzazione o nel periodo immediatamente precedente. Si tratterebbe, in gran parte dei casi, come peraltro spesso osservato nell'anzi-

no, di infezioni oligosintomatiche con rapida clearance dell'antigene, perdita degli anticorpi diretti verso antigeni virali non strutturali e persistenza, in una percentuale dei casi, dei soli anti C22. Ciò comporterebbe, come peraltro già osservato, la reattività ai test ELISA con RIBA indeterminati<sup>34</sup>.

### Conclusioni

Alla luce dei risultati ottenuti riteniamo che nell'anziano in buona salute e con uno stile di vita corretto (ex donatori ad esempio) l'aumento della prevalenza dei soggetti anti-HCV positivi sia da ricondurre al sommarsi delle possibilità d'esposizione al virus durante l'arco degli anni. A suffragio di questa ipotesi sta l'osservazione che in questo gruppo, pur osservandosi una prevalenza maggiore di quanto descritto nei nostri donatori di sangue, si rileva la stessa ratio di sieroconversione, cioè la stessa incidenza percentuale annuale di sieroconversioni. La situazione sembra cambiare radicalmente quando l'anziano perde il suo stato di salute o peggio di autosufficienza. Il paziente geriatrico presenta spesso una polipatologia cronica invalidante che alterna fasi di relativa quiescenza a fasi di acuzie durante le quali è frequente il ricorso a terapie parenterali od al ricovero in reparti per acuti. Durante tali ricoveri il paziente verrà, con frequenza, sottoposto a procedure diagnostiche e/o terapeutiche invasive ed a volte ad emotrasfusioni per correggere gli stati di oligoemia frequenti in questi soggetti. Il paziente geriatrico può inoltre presentare disturbi della motilità con frequenti cadute favorite anche dalle alterazioni dello stato di vigilanza conseguenti, talvolta, al ricorso a terapie sedative prescritte (a volte incongruamente) per i non rari episodi di confusione mentale acuta. Nei pazienti geriatrici, peraltro, è alta l'incidenza delle cerebropatie vascolari e degenerative e ciò comporta, soprattutto in casa di riposo, un aumento della promiscuità con scambi di oggetti per l'igiene e la pulizia della persona: forbicine, spazzolini, rasoi etc. Tali pazienti, soprattutto se istituzionalizzati e non autosufficienti, si procurano frequentemente soluzioni di continuo cutanee, per episodi di aggressività verso gli altri ospiti, il personale e anche verso se stessi. Come risultante di questi fenomeni aumenta la prevalenza di anti-HCV positivi, con un aumento della ratio di sieroconversione. Tale fenomeno è di entità crescente in anziani con patologia ancora gestibile a domicilio (e quindi sostanzialmente autosufficienti), appare più evidente in pazienti geriatrici con patologia acuta ricoverati in una divisione ospedaliera di diagnosi e cura, per raggiungere il massimo in ospiti di una casa di riposo, ove è presente un alto numero di ospiti non autosufficienti.

### Bibliografia

1. KUO G., CHOO Q., ALTER H., GITNICK G., REDEKER G., PURCELL R., MYAMURA T., DIENSTAG L., ALBERT M., STEVENS C., TEGTMEIER G., BONINO F., COLOMBO M., LEE W., KUO C., BERGER K., SHUSTER J., OVERBY L., BRADLEY D., HOUGHTON M.: An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A non-B hepatitis. *Science*, 244, 362, 1989.
2. CHOO Q., KUO G., WEINER A., OVERBY L., BRADLEY D., HOUGHTON M.: Isolation of cDNA clone derived from a blood-borne non-A non-B viral hepatitis genome. *Science*, 244, 359, 1989.
3. CHOO Q., RICHMAN K., BERGER K., LEE C., DOMG C., CALLEGOS C.: Genetic organization and diversity of the hepatitis C virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 2451, 1991.
4. TAKAMIZAWA A., MORI C., FUKU I., MANABE S., MURAKAMI S., FUJITA J., ONISHI E.: Structure and organization of the hepatitis C virus genome isolated from human carriers. *J. Virol.*, 65, 1105, 1991.
5. SIRCHIA G., ALMINI A., BELLOBUONO A., GIOVANETTI A., MARCONI M., MERCURIALI F., MOZZI F., PARRAVICINI A., PIZZI M., ZANUSO F. AND THE ITALIAN COOPERATIVE GROUP. Prevalence of hepatitis C virus antibodies in Italian blood donors. *Vox Sang.*, 59, 26, 1990.
6. GESSONI G., MANONI F.: Prevalence of anti-HCV antibodies among teenagers in the Venetian area: a seroepidemiological study. *Europ. J. Med.*, 2, 78, 1993.
7. CHIAROMONTE M., STROFFOLINI T., CAPORASO N., COPPOLA R., CRAXI A., GAETA G., SAGNELLI E., ZANETTI A.: Hepatitis C virus infection in Italy: a multicentric study. *Ital. J. Gastroenterol.*, 23, 555, 1991.
8. FLOREANI A., BERTINI G., SOFFIATI G., NACCARATO R., CHIAROMONTE M.: Are homes for elderly still a risk area for HBV infection? *Eur. J. Epidemiol.*, 8, 808, 1992.
9. VRANCKY R., VAN DAMME P.: Hepatitis C in istituzionalized children, (lett.). *N. Engl. J. Med.*, 7, 1050, July, 1990.
10. BRACONIER J., NORFELDT E.: Serum hepatitis at home for the aged. *Scand. J. Infect Dis.*, 4, 72-82, 1972.
11. FLOREANI A., BERTINI T., SOFFIATI G., NACCARATO R., CHIAROMONTE M.: Anti hepatitis C virus antibody in the elderly: a sero-epidemiological study in a home for the aged. *Gerontology*, 38, 214, 1992.
12. PAULETTO N., BOVO G., SCHIESARI F., TERRINI G., FACCINATTI R., ALBERTI A., CANALI G.: Il virus dell'epatite C in età geriatrica: indagine sero-epidemiologica in Verona. *Nuovi Argomenti in Medicina*, 8/11, 437, 1992.
13. KATZ S.: Progress in the development of the index o A.D.L. *Gerontologist*, Part 1, 20, 1970.
14. LELIE N., CUYPERS T., REESINK H., VAN DER POEL C., WINKEL I., BAKKER E., VAN EXEL-OEHLERS P., VALLARI D., ALLAIN P., MIMMS L.: Patterns of serological markers in transfusion transmitted hepatitis C virus infection using second generation HCV assays. *J. Med. Virol.*, 37, 203, 1992.
15. BROWN J., DOURAKIS S., KARAYANNIS P., GOLDIN R., CHIBA J., OHBA H., MIYAMURA T., THOMAS H.: Seroprevalence of hepatitis C virus nucleocapsid antibodies in patients with cryptogenetic chronic liver disease. *Hepatology*, 15, 175, 1992.