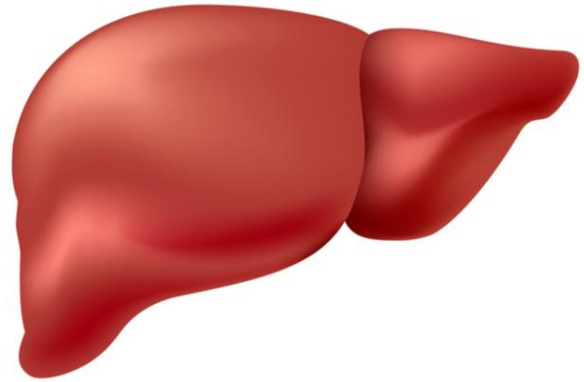
Ιογενείς ηπατίτιδες

Θεόδωρος Ανδρουτσάκος

Παθολόγος – Ηπατολόγος

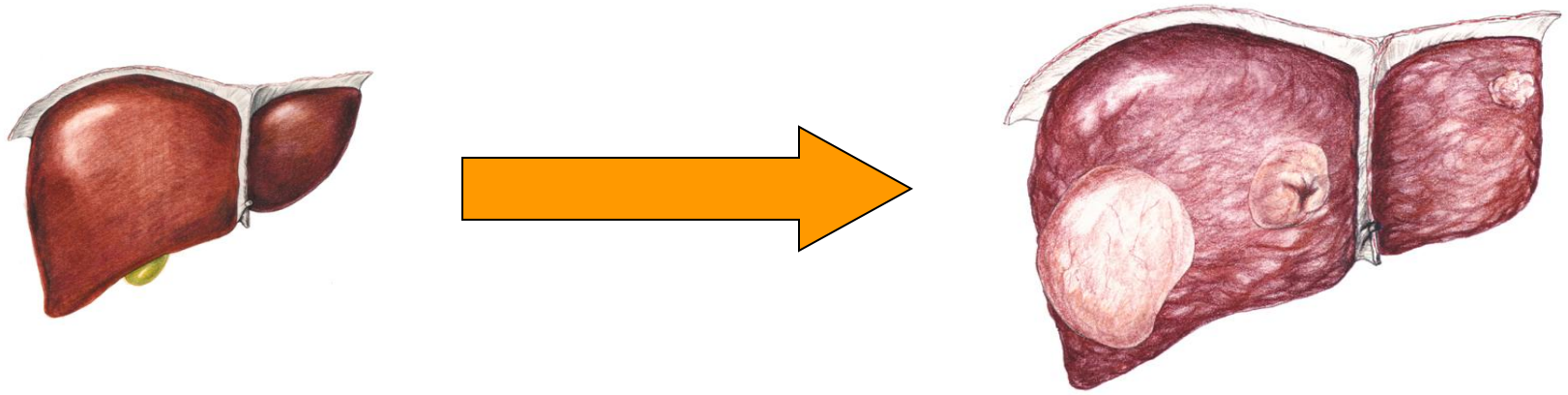
Κλινική και εργαστήριο Παθολογικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ



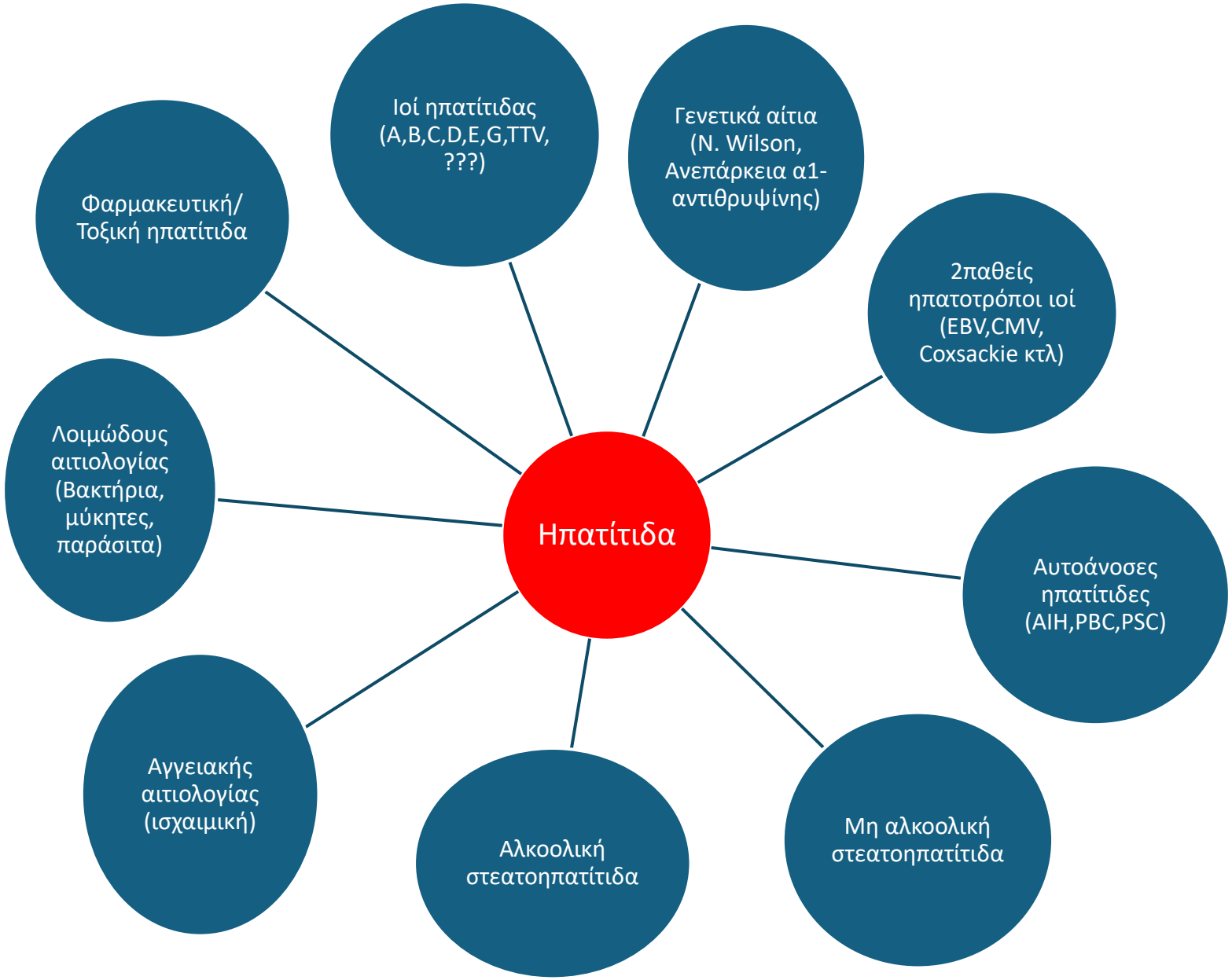
Ορισμός ηπατίτιδας

- Κλινικοπαθολογοανατομικός όρος που σημαίνει τη φλεγμονή και νέκρωση ηπατικού παρεγχύματος

- Εκδηλώνεται ως οξεία ή χρόνια συνδρομή



Αίτια ηπατίτιδας



Ιογενείς ηπατίτιδες

- Ιοί ηπατίτιδας
  - HAV
  - HBV
  - HCV
  - HDV
  - HEV
  - HGV
  - TTV
  - ????

- 2παθείς ηπατοτρόποι ιοί
  - CMV
  - EBV
  - HSV
  - VZV
  - Coxsackie
  - Echo
  - Lassa
  - Ricketsia rickettsia
  - Σχεδόν όλοι οι ιοί

Ιογενείς ηπατίτιδες από ηπατοτρόπους ιούς

Αποκλειστικά οξεία ηπατίτιδα

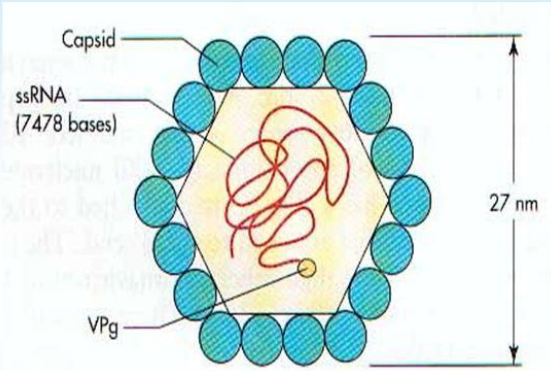
Συχνότερα οξεία ηπατίτιδα

Τόσο οξεία όσο και χρόνια ηπατίτιδα

Ιός	*Γονιδίωμα*	*Μέγεθος kD*	*Φάκελος*
HAV	RNA	7.5	-
HEV	RNA	7.5	-
HBV	DNA	3.2	HBsAg
HDV	RNA	1.7	HBsAg
HCV	RNA	9.4	+

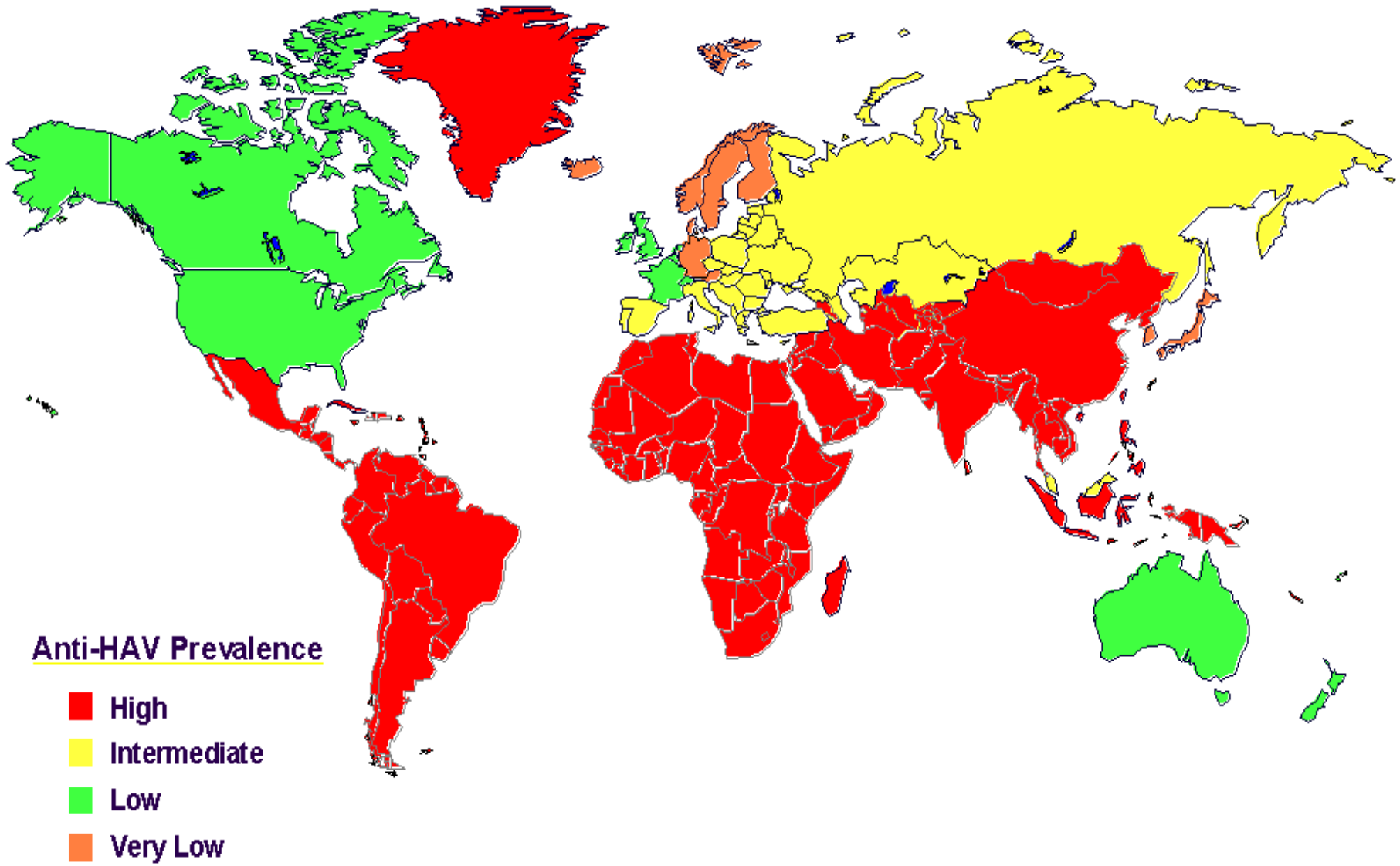
HAV

- Μονής έλικας RNA ιός, οικογένεια Picorna
- 1 ορότυπος, πολλοί γονότυποι
- Μετάδοση με κοπρανοστοματική οδό
- Καταστροφή κυττάρου μέσω ανοσιακής διέγερσης
- Μόνο οξεία ηπατίτιδα

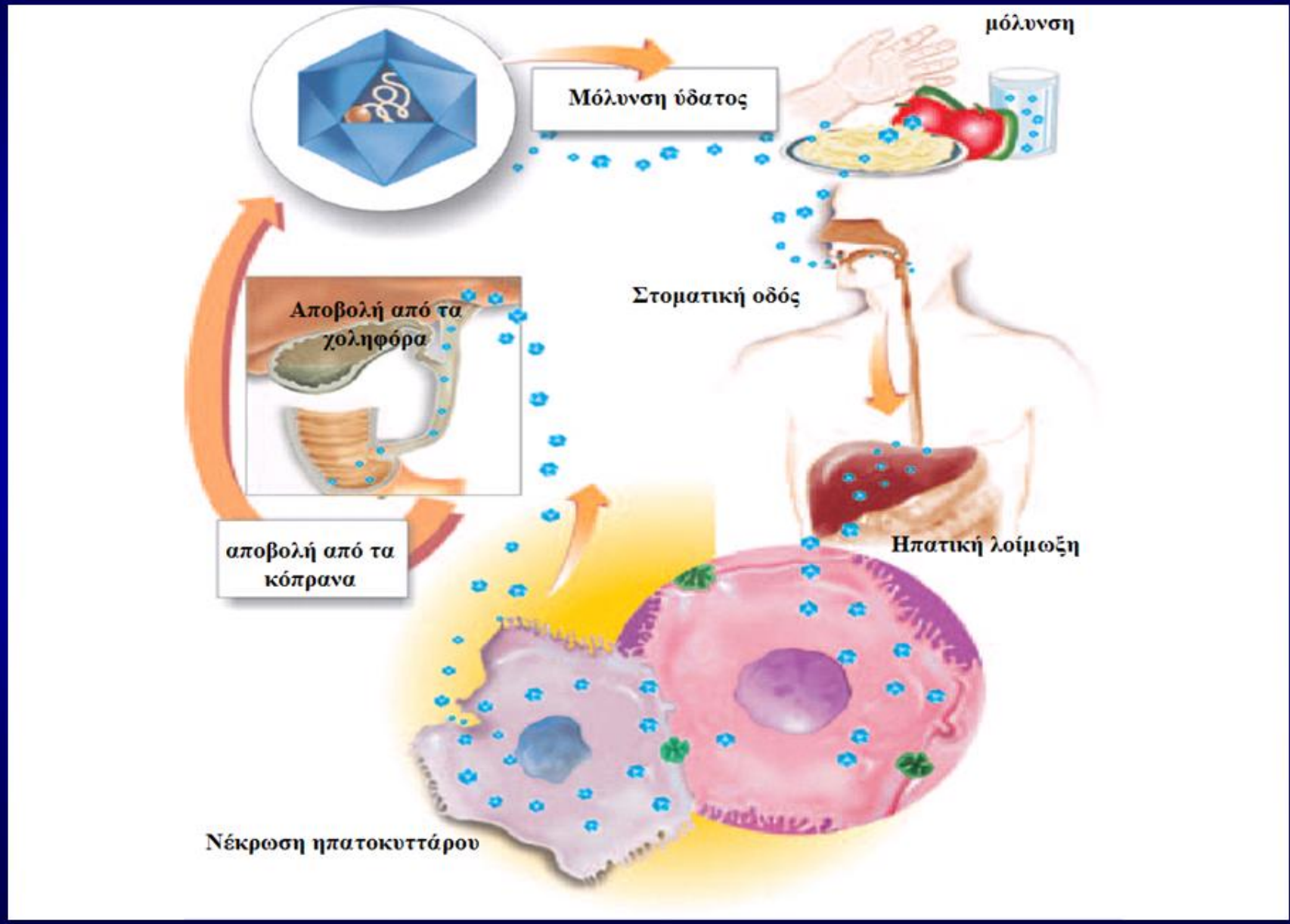


Hepatitis A virus particles found in fecal extracts by immunoelectron microscopy. Both full and empty particles are present. The virus is 27 to 29 nm in diameter. (X 125,000.)

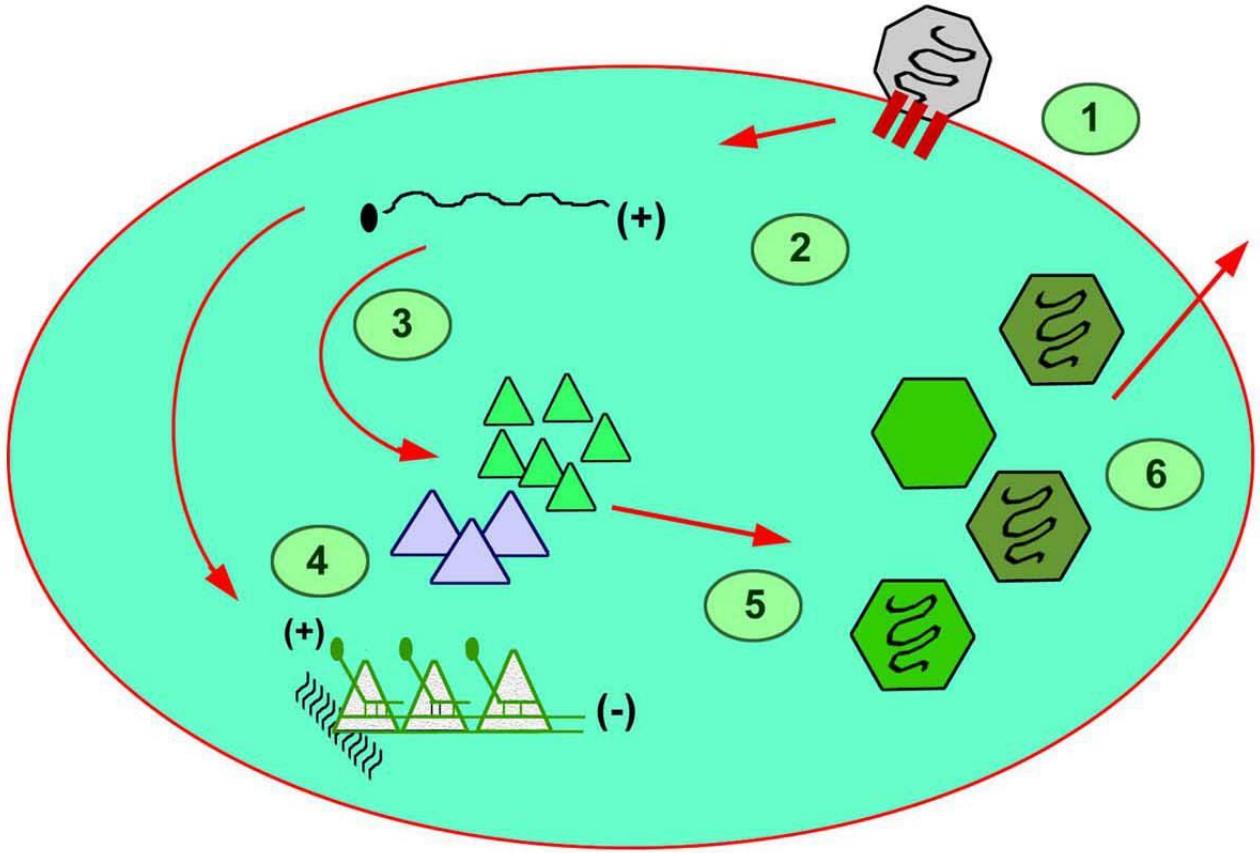
Geographic Distribution of HAV Infection



Κύκλος μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας Α



Πολλαπλασιασμός HAV



1 Receptor binding

2 RNA uncoating

3 Translation and proteolytic processing

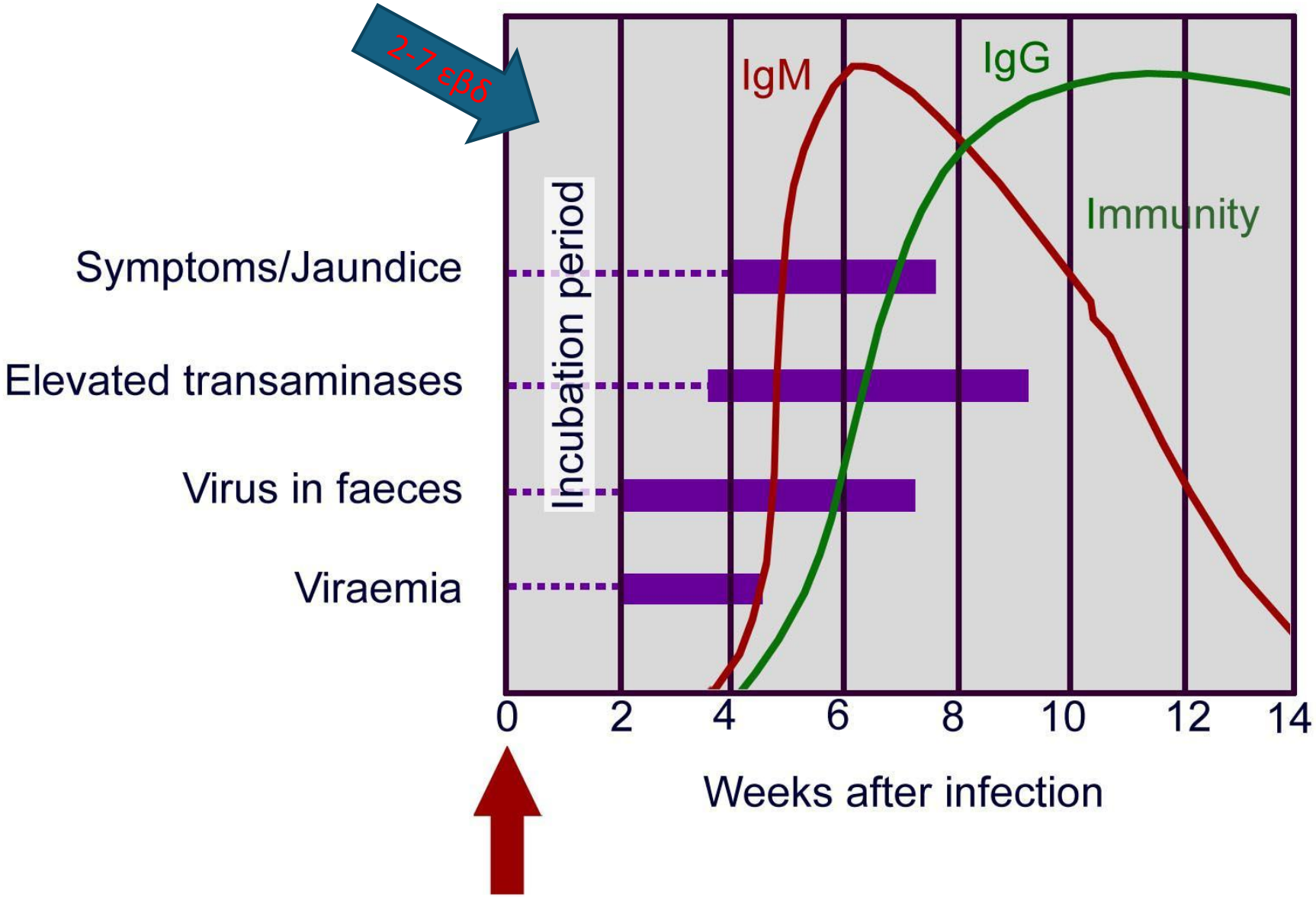
4 RNA replication

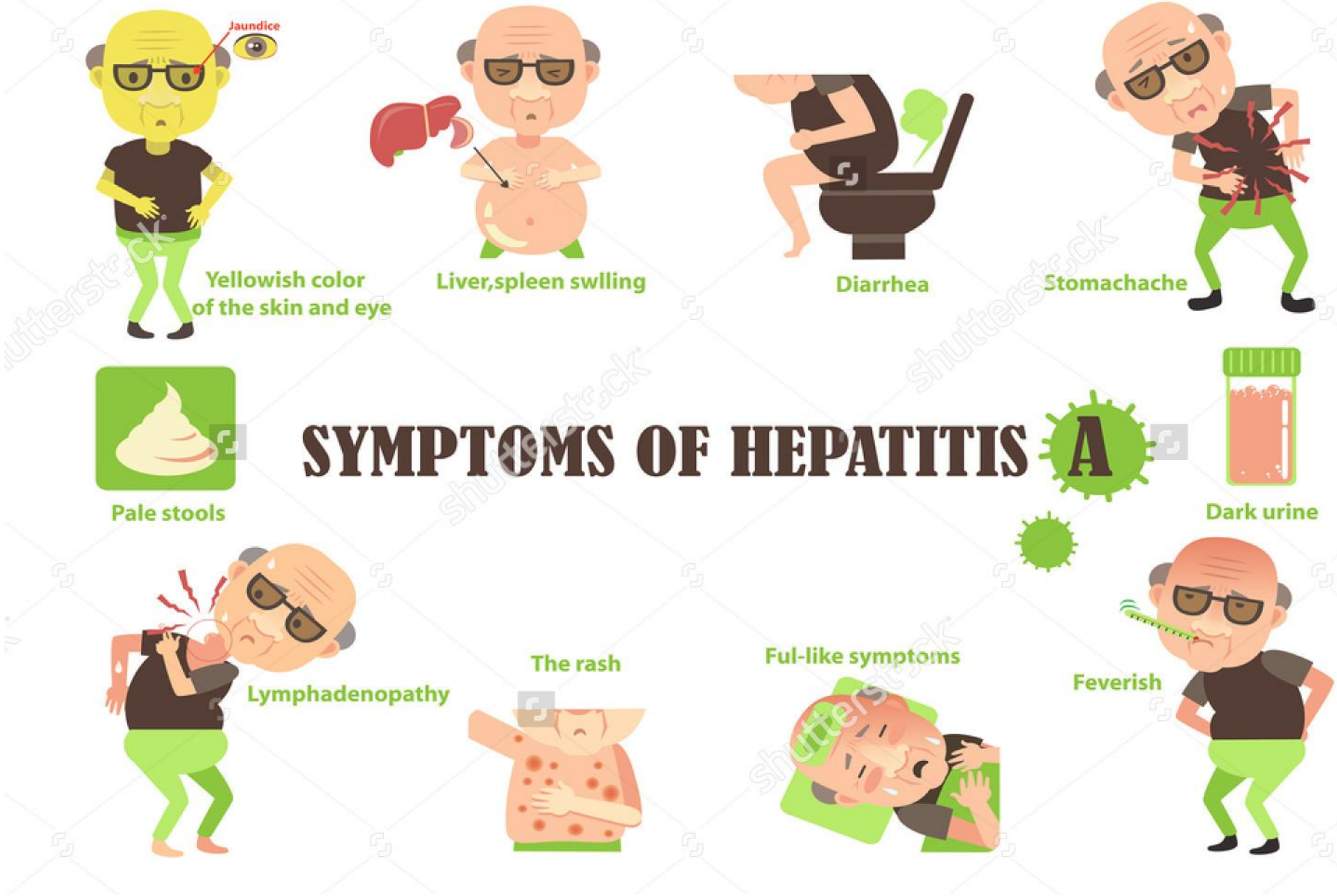
5 Virion assembly

6 Maturation and release

http://www.medscape.com

Hepatitis A time course of infection




Jaundice
Yellowish color of the skin and eye
Liver,spleen swlling
Diarrhea
Stomachache
SYMPTOMS OF HEPATITIS A
Pale stools
Dark urine
Lymphadenopathy
The rash
Ful-like symptoms
Feverish

Φυσική πορεία λοίμωξης

- Συνήθως ασυμπτωματική
- Καλοηθέστερη πορεία στα παιδιά (50% ασυμπτωματική)
- Στους ενήλικες >75% ικτερική συνδρομή, 0.2% κεραυνοβόλο ηπατίτιδα και θάνατο
- Δεν οδηγεί σε χρονιότητα

Διάγνωση

- Anti- HAV IgM: Οξεία λοίμωξη
- Anti-HAV IgG: Παρελθούσα λοίμωξη

Θεραπεία

- Υποστηρικτική – Μεταμόσχευση σε ΟΗΑ

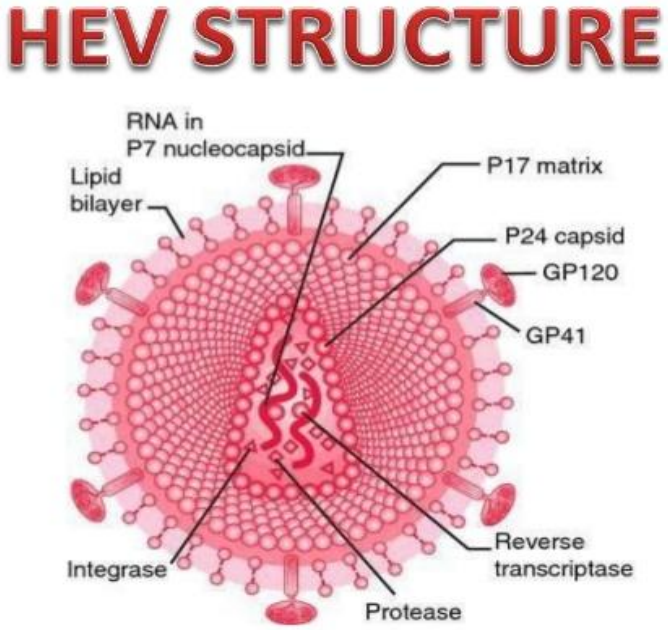
- Η πρόληψη το πιο σημαντικό κομμάτι

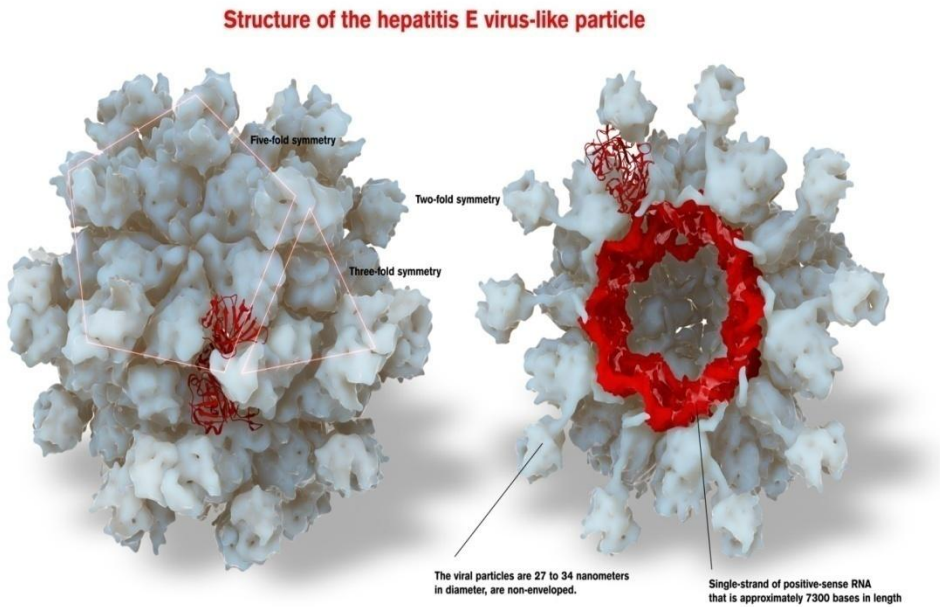
➢ ‘Απολύμανση’ πόσιμου ύδατος

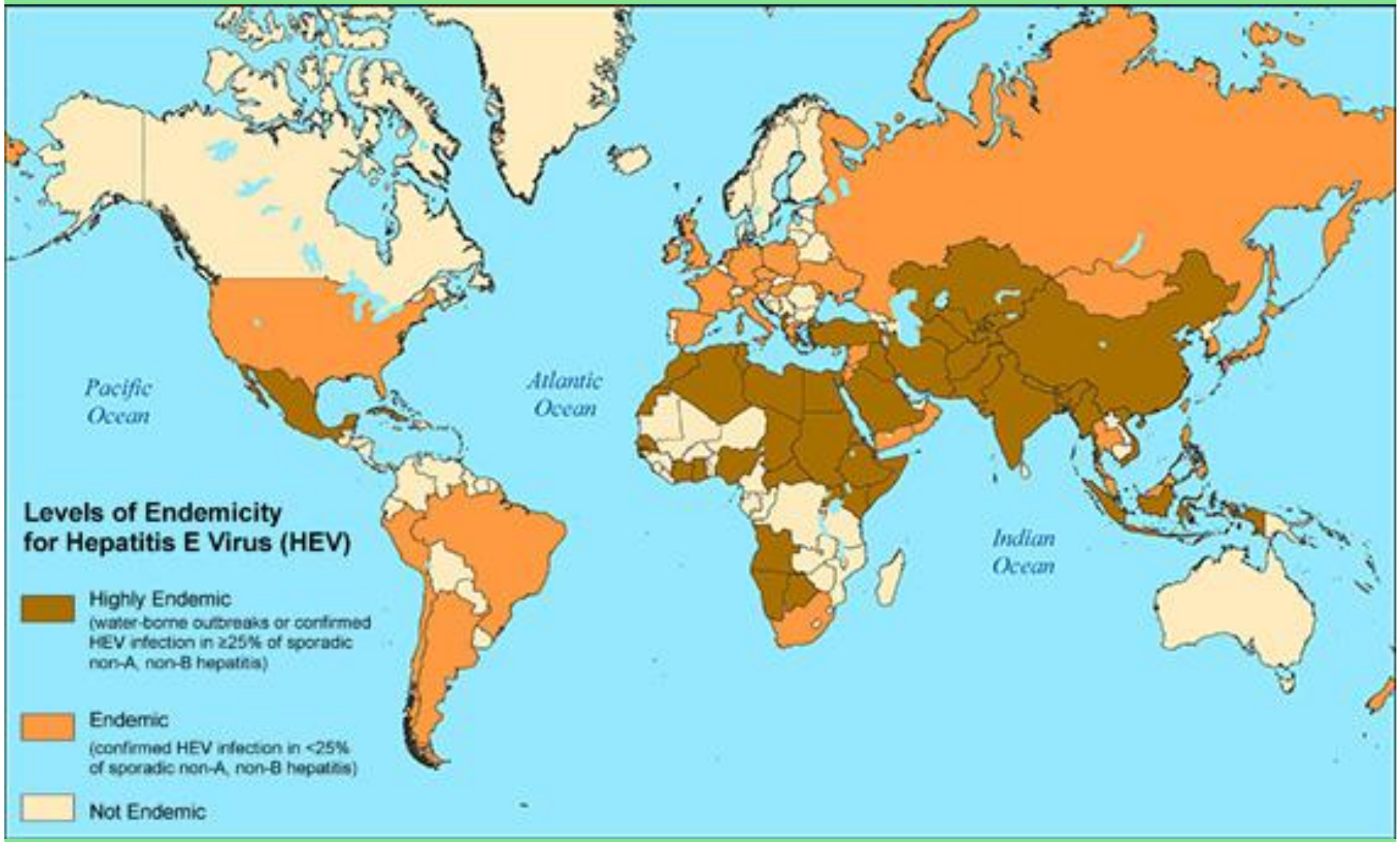
➢ Εμβολιασμός με αδρανοποιημένο ιό

HEV

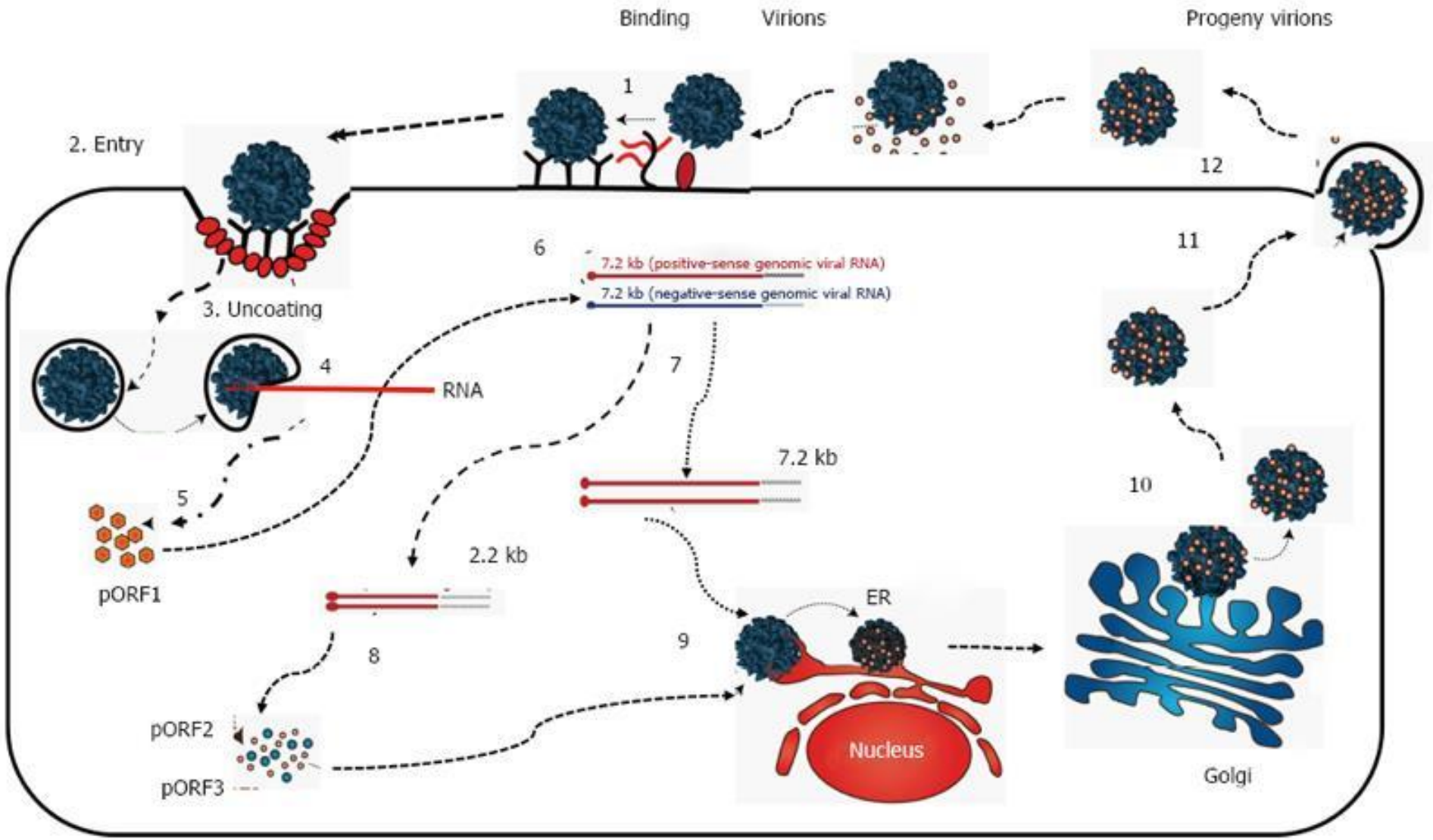
- Μονής έλικας, χωρίς φάκελο RNA ιός, 4 γονότυποι σε ανθρώπους
- Γένος Hepevirus, οικογένεια Hepeviridiea (μόνο μέλος)
- Μετάδοση με κοπρανοστοματική οδό
- 1^{H} πιθανή επιδημία 1955-56 σε Ινδία : 55000 θάνατοι
- Θνητότητα 20% σε εγκύους

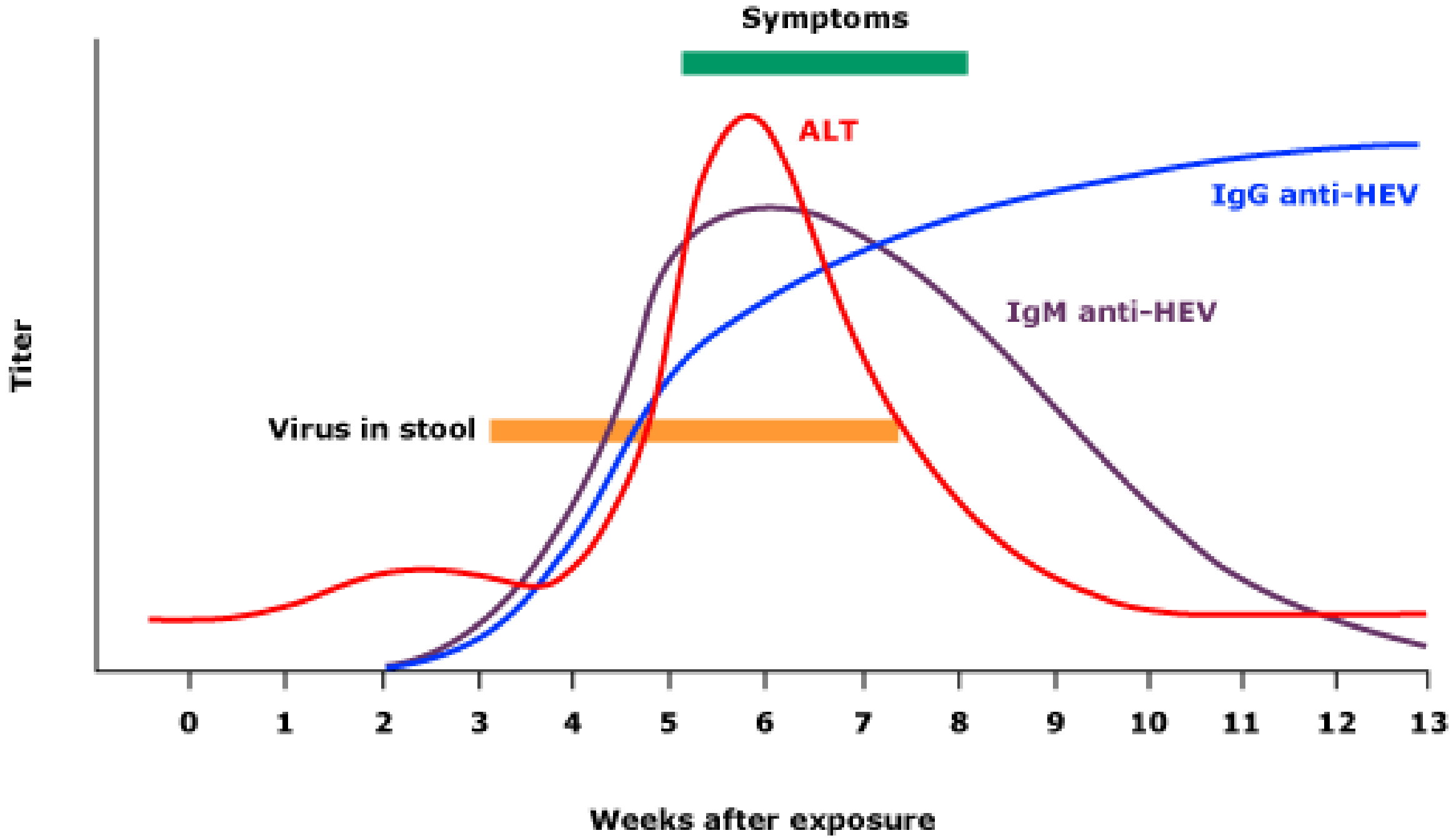





Pacific Ocean
Atlantic Ocean
Indian Ocean
Levels of Endemicity for Hepatitis E Virus (HEV)
Highly Endemic
(water-borne outbreaks or confirmed HEV infection in ≥25% of sporadic non-A, non-B hepatitis)
Endemic
(confirmed HEV infection in <25% of sporadic non-A, non-B hepatitis)
Not Endemic

Πολλαπλασιασμός HEV





http://www.uptodate.com

Φυσική πορεία λοίμωξης

- Χρόνος επώασης 3 έως 8 εβδομάδες

- Οξεία λοίμωξη:

➢ Πρόδρομη φάση λίγων ημερών με γενικά συμπτώματα

➢ Κυρίως φάση με χολοστατική ηπατίτιδα, ηπατομεγαλία, ναυτία, εμπύρετο και εμέτους

➢ Συνήθως αυτοϊώμενη ,σπάνια κεραυνοβόλος (0.5-4% πληθυσμού, 20% εγκύους)

- Χρόνια λοίμωξη:

➢ Σε ανοσοκατεσταλμένους (μεταμόσχευση οργάνων, ΧΜΘ, HIV (+))

➢ Μπορεί να οδηγήσει σε ίνωση/κίρρωση

Διάγνωση

- **Anti-HEV IgM:** Οξεία λοίμωξη

- **Anti-HEV IgG:** Παρελθούσα ή Χρόνια λοίμωξη (προστασία από επαναλοίμωξη περίπου 50-60% - σημαντική προστασία από σημαντική λοίμωξη)

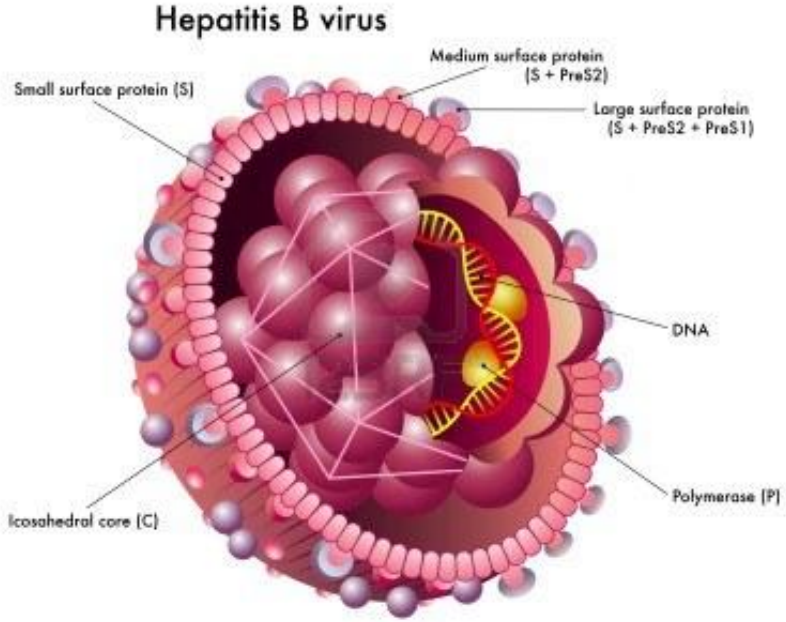
- **HEV RNA:** Οξεία λοίμωξη (προ θετικοποίησης IgM) / Χρόνια ενεργός λοίμωξη

Θεραπεία

- Καμία με αποδεδειγμένα αποτελέσματα – Ριμπαβιρίνη??
- Δεν υπάρχει ακόμη εμβόλιο
- Μόνη λύση η ‘απολύμανση’ του πόσιμου ύδατος

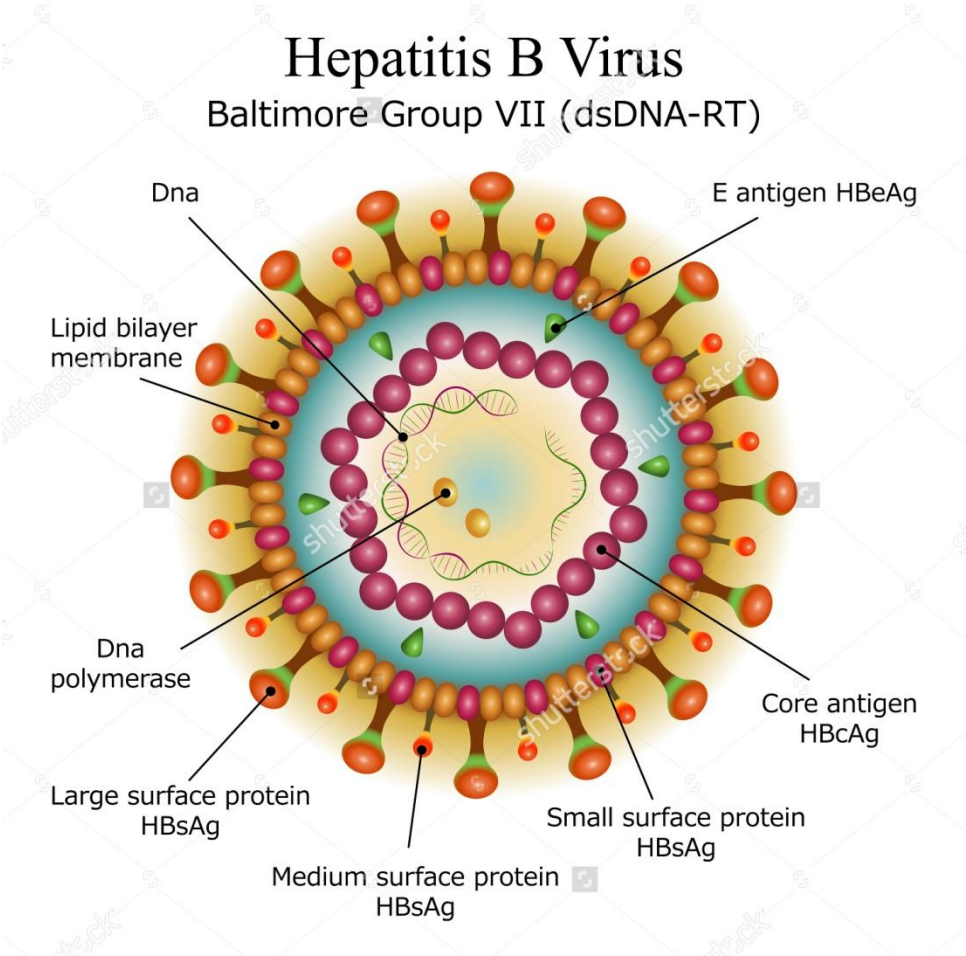
HBV

- Μερικώς δίκλωνος DNA ιός που περιβάλλεται από φάκελο
- Ιός Hepadna, 8 γονότυποι και 4 ορότυποι
- Μετάδοση περιγεννητικά, μέσω αίματος (μετάγγιση, χρησιμοποιημένες βελόνες από ασθενή με ηπατίτιδα Β κτλ) και μέσω σεξουαλικής επαφής



Δομικά χαρακτηριστικά ιού

- Λιποπρωτεϊνικό επιφανειακό στρώμα με 2πλο στρώμα λιπιδίων και επιφανειακές γλυκοπρωτεϊνες ιού (HBsAg (small-medium-large)
- Εικοσαεδρικό περίβλημα πυρήνα (νουκλεοκαψίδιο) με πρωτεΐνη πυρήνα Hbcore
- Μονήρες αντίγραφο γονιδιώματος
- Πολυμεράση ιού

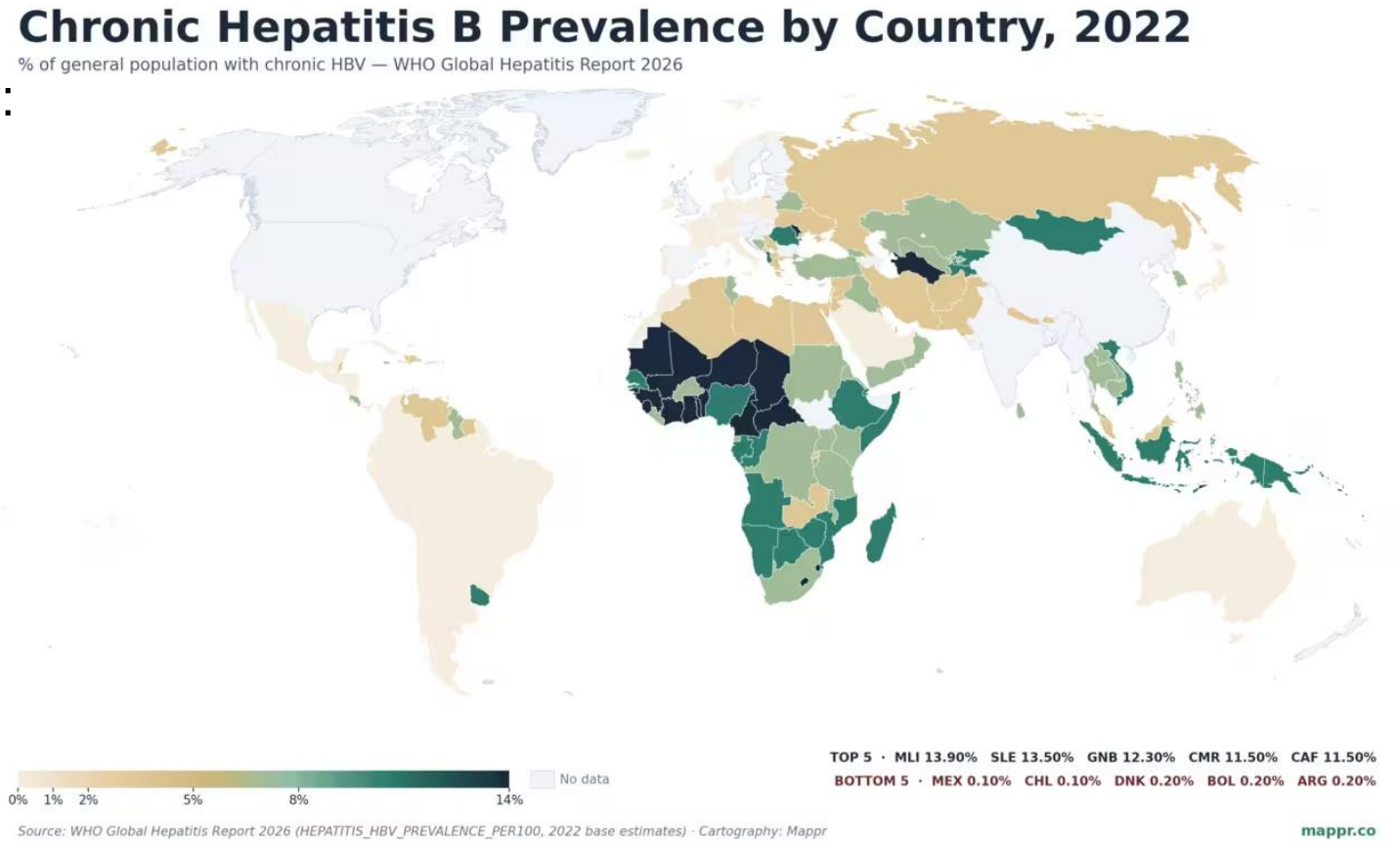


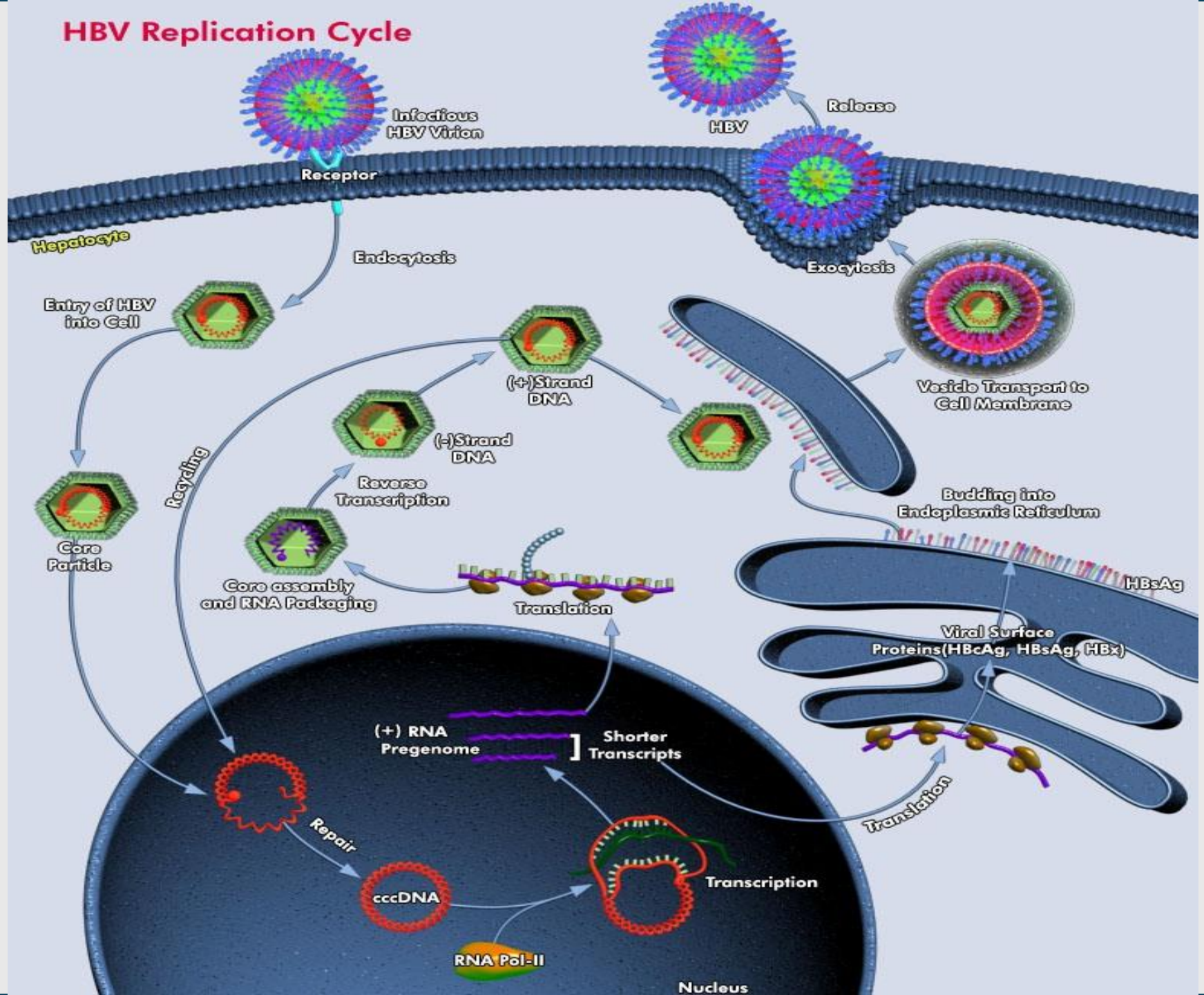
- 240 εκατομμύρια άτομα με HBV (2024)
- 1.1 εκατομμύρια θάνατοι ετησίως
- <5% σε θεραπεία

- Δυτική Αφρική ο μεγαλύτερος επιπολασμός:
  - Mali (13.9%)
  - Sierra Leone (13.5%)
  - Guinea-Bissau (12.3%)
  - Central African Republic (11.5%)
  - Cameroon (11.5%)
  - Benin (11.2%)

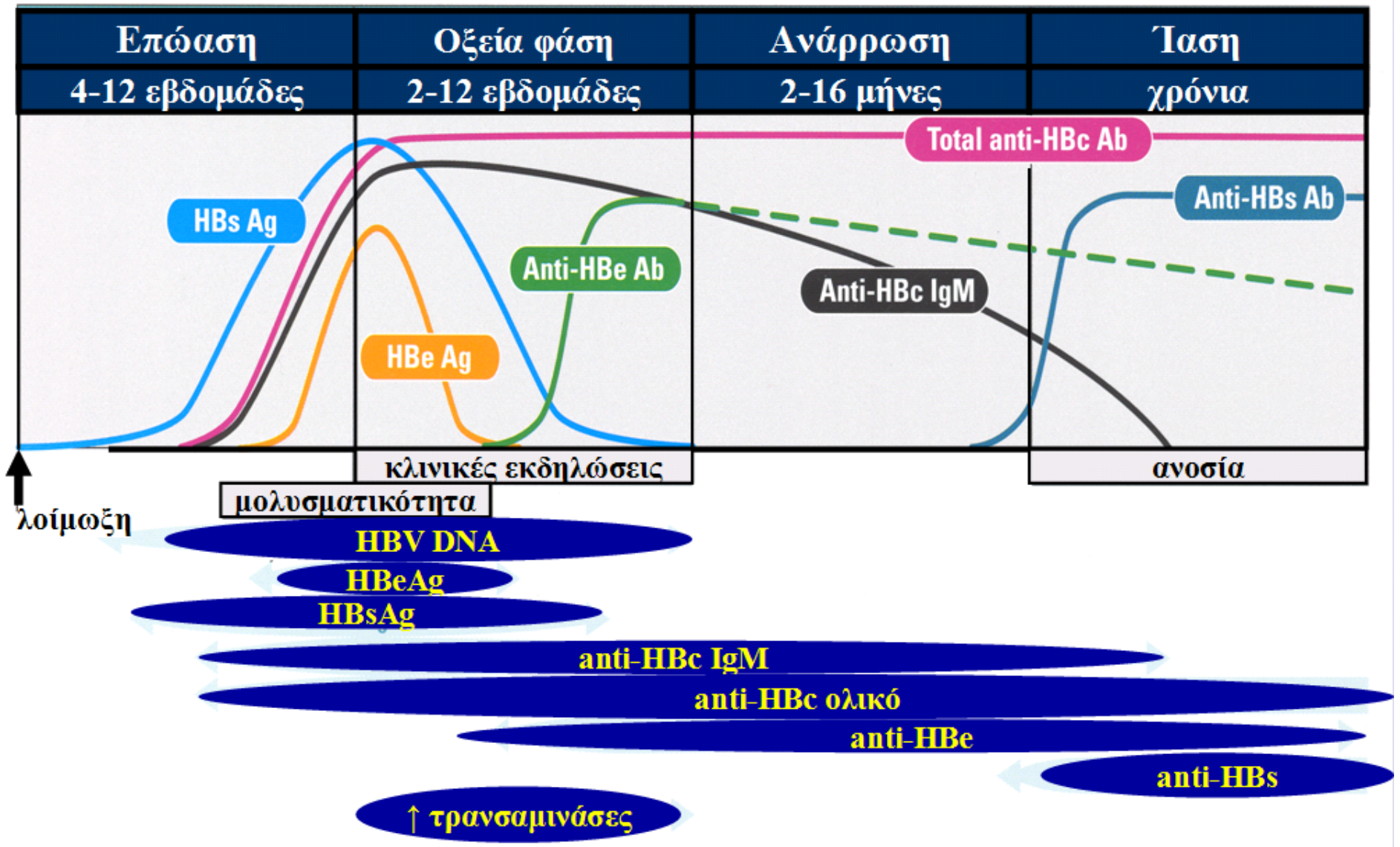
- Μεγαλύτερος αριθμός ασθενών:
  - Indonesia 17.5 εκατομμύρια
  - Nigeria 14.4 εκατομμύρια
  - Ethiopia 7.7 εκατομμύρια
  - Vietnam 6.5 εκατομμύρια
  - Philippines 5.7 εκατομμύρια

- Αμερική και Ευρώπη <1%
- Ελλάδα 2-3%




HBV Replication Cycle
Infectious HBV Virion
Receptor
HBV
Release
Hepatocyte
Endocytosis
Exocytosis
Entry of HBV into Cell
(+)Strand DNA
(-)Strand DNA
Vesicle Transport to Cell Membrane
Recycling
Reverse Transcription
Budding into Endoplasmic Reticulum
Core Particle
Core assembly and RNA Packaging
Translation
HBsAg
Viral Surface Proteins(HBcAg, HBsAg, HBx)
(+) RNA Pregenome
Shorter Transcripts
Repair
cccDNA
Transcription
Translation
RNA Pol-II
Nucleus

Διάγνωση οξείας ηπατίτιδας Β



Ορολογικοί και Ιολογικοί δείκτες της HBV λοίμωξης

HBsAg	HBV λοίμωξη, οξεία ή χρόνια
HBeAg	↑ επίπεδα πολλαπλασιασμού του ιού και λοιμογόνου δυνατότητας- Δείκτης απάντησης στη θεραπεία
HBV DNA PCR	Επίπεδα πολλαπλασιασμού του ιού-.Δείκτης απάντησης στη θεραπεία
Anti-HBc(IgM)	Οξεία HBV λοίμωξη –Παρόξυνση χρόνιας HBV λοίμωξης
Anti-HBc(IgG)	Ανάρρωση ή χρόνια HBV λοίμωξη
Anti -HBs	Ανάρρωση-Ανοσία
Anti -HBe	↓ πολλαπλασιασμός του ιού και λοιμογόνου δυνατότητας Δείκτης απάντησης στη θεραπεία
Anti-HBc(IgG) και Anti -HBs	Αποδραμούσα HBV λοίμωξη- φυσική ανοσία
Anti-HBc(IgG) και HBsAg	Χρόνια HBV λοίμωξη
Anti-HBc(IgG) ή/και Anti –HBs Και HBV DNA PCR	Λανθάνουσα ή Κρυπτική HBV λοίμωξη

Common serological pattern in hepatitis B

HBsAg	Anti – HBs	Anti – HBc	HBeAg	Anti – HBe	Interpretation
+	-	Ig M	+	-	Acute hepatitis B
+	-	Ig G	+	-	Chronic hepatitis B with active viral replication
+	-	Ig G	-	+	Chronic hepatitis B with low viral replication
+	+	Ig G	+/-	+/-	Chronic hepatitis B with heterotypic anti-HBs
-	-	Ig M	+/-	-	Acute hepatitis B
-	+	Ig G	-	+/-	Recovery from hepatitis B (immunity)
-	+	-	-	-	Vaccination (immunity)
-	-	Ig G	-	-	False positive, less commonly, infection in remote past

Φυσική πορεία λοίμωξης

- Χρόνος επώασης 1-6 μήνες (συνήθως 4-12 εβδ)

- Αρχικά πρόδρομη φάση (λίγες ημέρες) με εμπύρετο, αρθραλγία/αρθρίτιδα, εξάνθημα, λεμφαδενοπάθεια. Υψηλότατα επίπεδα ιαιμίας

- Ικτερική φάση (έως 12 εβδ) με αίσθημα βάρους δ υποχονδρίου, ίκτερο, ναυτία, αδυναμία και άλλα μη ειδικά συμπτώματα. Σταδιακή μείωση ιαιμίας.

- 10-30% των ασθενών χρόνια ηπατίτιδα Β

➢HBV DNA (+), HBsAg (+), ALT αυξημένα ή ΚΦ

➢Κίρρωση σε 5-20 έτη, αυξημένη πιθανότητα για ΗΚΚ

Extrahepatic manifestations associated with HBV infection

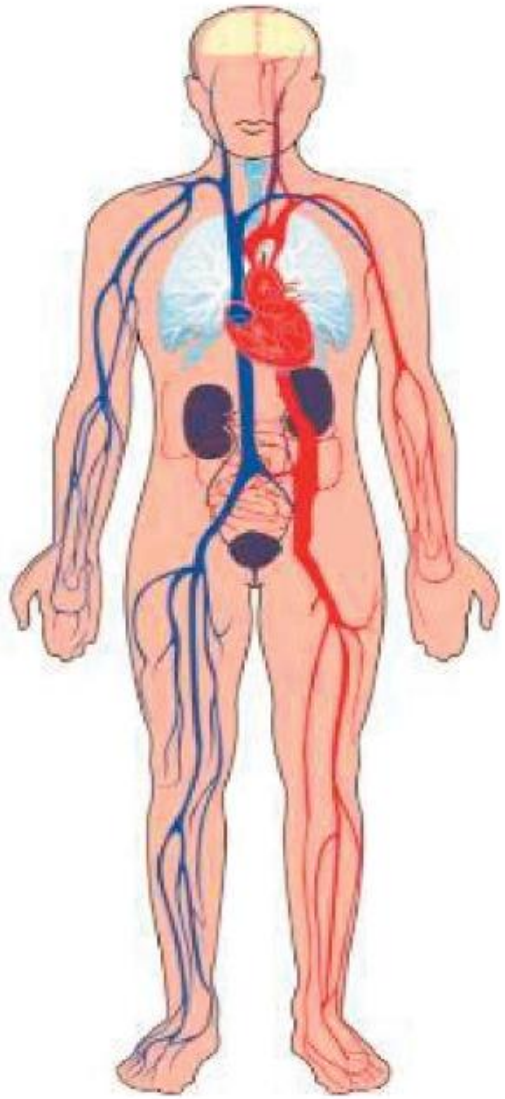
Systemic
- Flu-like syndrome
- Serum sickness
- Polyarteritis nodosa *
- Cryoglobulinemia *

Rheumatological
- Polyarticular joint pain
- Polyarticular arthritis

Skin
- Papular acrodermatitis of childhood
- Acute urticarial
- Leukocytoclastic vasculitis

Renal
- Membranous glomerulonephritis *

Neurological
- Polyradiculoneuritis



Reduced quality of life*

Ophthalmological
- Uveitis

Hematological
- Non-Hodgkin's lymphoma

Skin
- Oral lichen planus
- Pitted keratolysis
- Rheumatoid purpura

Renal
- Membranoproliferative glomerulonephritis *
- IgA nephropathy

Autoantibodies
- Anti-smooth muscle, anti-nuclear, anti-SSA/SSB

* Efficacy of HBV nucleos/tide analogues

Cacoub P, Am J Gastroenterol 2021

Θεραπεία

- Βασική η πρόληψη
  - Εμβολιασμός
  - Έλεγχος μονάδων αίματος
  - Προσοχή σε χρήση αιχμηρών αντικειμένων
  - Σεξ με προφύλαξη

- Φάρμακευτική αγωγή
- Peg-IFN
  - Νουκλεοσιδικά ανάλογα (Lamivudine, Telbivudine, **Entecavir**)
  - Νουκλεοτιδικά ανάλογα (Adefovir, **Tenofovir**)

Screening

- Τρανσαμινασαιμία
- Σημεία ηπατικής νόσου
- Νεφροπαθείς σε αιμοκάθαρση

Statement

- Because of the importance of early diagnosis of HBV infection (prevention of transmission, availability of safe and effective treatment measures), EASL advocates population-based screening beyond risk groups to identify unknown cases, especially in countries with intermediate to high endemicity **(strong consensus).**

- Από π
- Συγγε
- Με πολλαπλούς σεξουαλικούς συντρόφους
- Με σεξουαλικώς μεταδιδόμενα νοσήματα
  - IVDU (πρώην και active)

EASL, J Hep 2025

Στόχοι θεραπείας

- Στόχος της λήψης θεραπείας είναι η μείωση των επιπλοκών (κίρρωση, άρση αντιρρόπησης, ΗΚΚ) και η βελτίωση της επιβίωσης

- Κύριοι στόχοι θεραπείας

➢ Απώλεια HBsAg και εμφάνιση HBsAb

➢ Εξαφάνιση HBV DNA όταν υπό θεραπεία

➢ Φυσιολογική ALT

- Δευτερεύοντες στόχοι θεραπείας

- Απώλεια HBeAg και εμφάνιση HBeAb + HBV DNA <2000 IU/ml
- Βελτίωση ίνωσης
- Βελτίωση εξωηπατικών εκδηλώσεων
- Πρόληψη μετάδοσης
- Πρόληψη επανενεργοποίησης

EASL, J Hep 2025

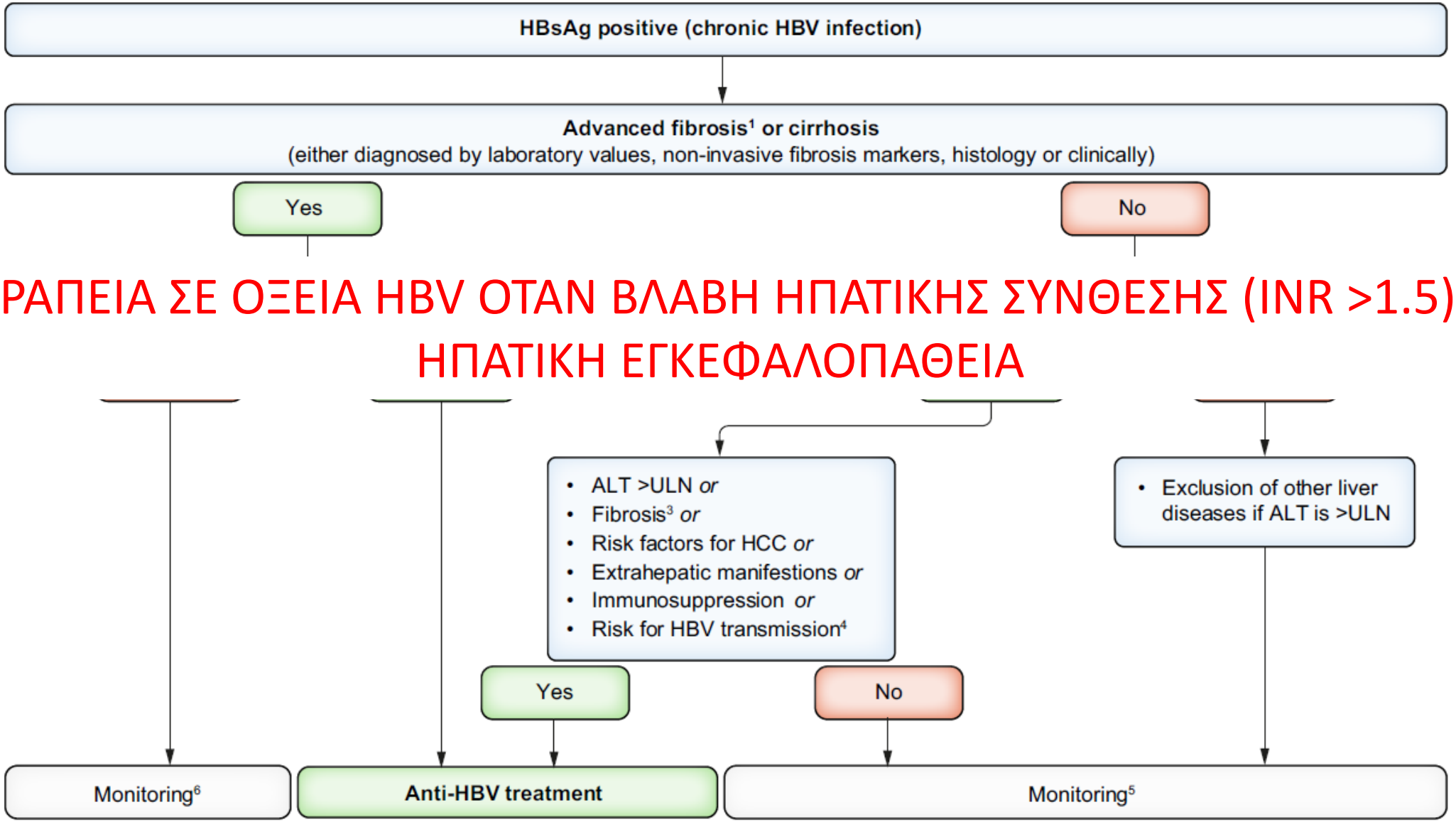


Fig. 1. Treatment indication for chronic HBV infection. [1]Equivalent of ISHAK F ≥4/Metavir F ≥3 (non-invasive assessment is preferred, LSM > 8 kPa). [2]Sensitive NAT assay (lower limit of detection <20 U/L). [3]Equivalent of ISHAK ≥F3/Metavir ≥F2 (non-invasive assessment is preferred, LSM > 7 kPa). [4]The threshold values for HBV DNA vary depending on the activity and risk of transmission. Important: Tenofovir in pregnant women with HBV DNA ≥200,000 IU/ml. [5]Anti-HBV treatment in HCC, HIV co-infection, extrahepatic manifestations, immunosuppression. [6]Anti-HBV treatment in immunosuppression. ALT, alanine aminotransferase; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; HIV, human immunodeficiency virus; LSM liver stiffness measurement; ULN, upper limit of normal.

EASL, J Hep 2025

Table 8. Risk factors that have been associated with HCC risk in individuals with chronic HBV infection.

Risk factor	Comments and references
Viral factors	
HBV DNA*	Non-linear risk starting with >2,000 IU/ml[111,161,163] Highest risk in HBeAg-positive individuals with 6-7 log_{10} IU/ml (lower risk if HBV DNA is ≥8 log_{10})[207]
HBsAg	High HBsAg (≥1,000 IU/ml) in HBeAg-negative individuals[163]
HBeAg*	In overall analyses, positive HBeAg (in individuals older than 30 years) is associated with HCC[163,166,167]
HBcrAg	Prognostic marker for occurrence and recurrence;[164,165,208] importance of HBcrAg in HBeAg-negative infection[209]
HBV genotype	Genotype C,[197] genotype A (*e.g.* in The Gambia[199]), genotype F in Alaska native persons,[197] genotype D in India[210]
Core promoter mutations	Present[169,211]
Viral coinfections	HDV,[212,213] HCV,[167,184,214] HIV[215]
Host factors	
Cirrhosis	Strongest risk factor for HCC[161,167,169] HCC risk remains after viral suppression[170,171]
Low platelets*	Indicator for cirrhosis[195]
Family history of HCC	Independent risk factor in all phases of chronic HBV infection[192,193,216]
Age*	HCC risk increases with age, with most studies focusing on individuals older than 30 years.[161,185] Evidence increases with age ≥35,[166] ≥40,[163] ≥50.[167] HCC risk varies in different age groups for men and women and for different ethnic groups[191]
Sex*	Higher risk among males[161,166,169,185]
ALT*	Elevated (or in the upper normal range)[163,166,167,185]
Type 2 diabetes mellitus (T2D)	T2D is independently associated with HCC.[183,217,218] Glycaemic burden is associated with HCC.[219] T2D is included in HCC risk scores[168,218] However, one analysis showed that T2D was not independently associated with HCC in chronic HBV infection[179]
Steatotic liver disease (SLD)	Conflicting data: - Increased risk of HCC and cirrhosis[188] - Lower risk of HCC, cirrhosis, and mortality[180,182,189]
Body mass index (BMI)	High BMI ≥30,[179] HR stronger in females[178]
Metabolic syndrome	Multiple (≥3) metabolic risk factors or increasing burden of metabolic dysfunction are associated with HCC[180–182,190]
Cigarette smoking	Present[181,184–187]
Alcohol consumption	Heavy alcohol intake ≥60 g/d[161]
Ethnicity	Evidence low or absent: - Birth in Africa/Oceania: linked to very early-onset HCC[194] - Sub-Saharan Africans with HBV in Europe: lower HCC incidence, similar risk factors to general population[195] - Western *vs.* Eastern studies: no significant age-adjusted differences in HCC incidence[161]
Environmental factors	
Aflatoxin B1 (AFB1)	In high-exposure areas, AFB1 and HBV synergistically increase HCC risk; reducing aflatoxin exposure could lower HCC cases by 23%[198]
Air pollution	Association between fine particulate matter and HCC[200,201]

EASL, J Hep 2025

NAs ή Peg-IFNa ?

Table 9. Differences between PEG-IFNα and NA therapy.

Features	ETV, tenofovir (TDF, TAF)	PEG-IFNα
Strategy	Preventing disease progression through persistent HBV suppression	Induction of an off-treatment response through finite treatment
Administration	Oral, once daily	Subcutaneous, once weekly
Treatment duration	Long-term	Finite (48 weeks)
Response guided treatment	Criteria for stopping long-term therapy before HBsAg loss (see "When can antiviral therapy for hepatitis B with NAs be stopped?")	Stopping rules after 12-24 weeks of therapy (see "How should therapy with PEG-IFNα be administered in patients with chronic HBV infection?")
Side effects	Very low	Moderate to high
Contraindications	Very few (*e.g.* ETV in pregnancy)	Numerous
Level of viral suppression	High	Low to high, depending on patient profile
HBeAg/anti-HBe seroconversion rates	Initially low, moderate during long-term treatment	Low to high, depending on patient profile
HBsAg loss	Very low <1%	Low, higher compared to NAs 3-5%
Risk of viral resistance	Very low	Absent

EASL, J Hep 2025

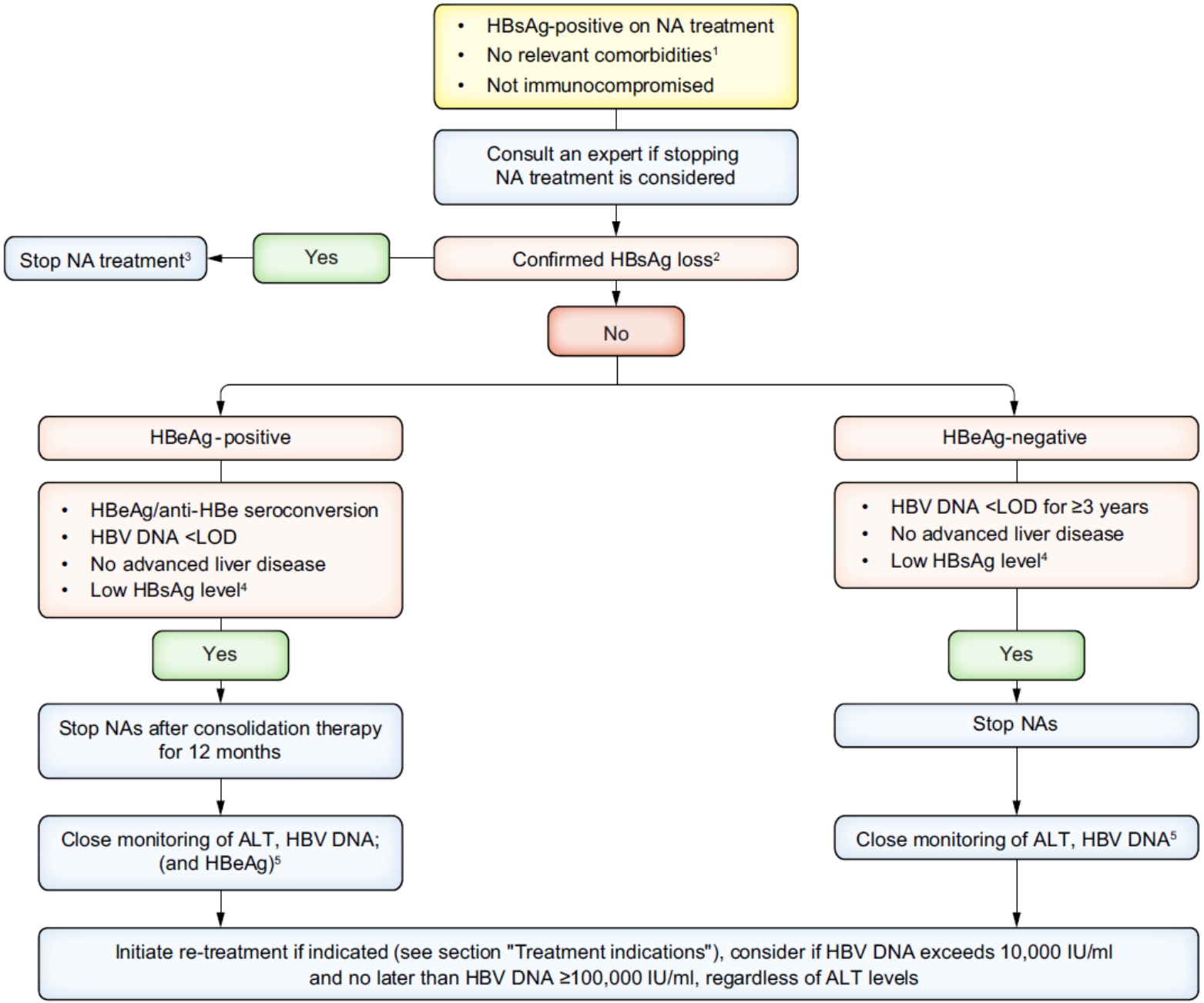


Fig. 2. Algorithm for stopping NA treatment. [1]HCC, decompensated cirrhosis, HIV. [2]HBsAg loss is confirmed on two occasions 6 months apart. [3]In patients with compensated cirrhosis, we suggest discontinuing NA therapy only after confirmed seroconversion to anti-HBs or following HBsAg loss with at least 12 months of consolidation therapy. [4]HBsAg <1,000 IU/ml for Caucasians; <100 for Asians (data more robust in HBeAg-negative); HBcrAg, HBV RNA can be used to further improve stratification. [5]Monitoring at least monthly for the first 6 months, followed by every 3 months for 12–24 months, considering earlier relapse with tenofovir *vs.* entecavir.

EASL, J Hep 2025

HBV reactivation - ορισμοί

- **Σε HBsAg (+) ή HBsAg (-), HBV DNA (+) ασθενείς**

➢Αύξηση Χ10 του HBV DNA

- **Σε HBcAb (+), HBsAg (-), HBV DNA (-) ασθενείς**

➢Επανεμφάνιση HBV DNA (>100 IU/ml) ή

➢Επανεμφάνιση HBsAg (HBsAg)

HBV reactivation

- Κίνδυνος ανάλογα με:
  - Status HBV λοίμωξης
  - Τύπο ανοσοκαταστολής

- Λίγες οι μελέτες στα νεότερα φάρμακα (Anti-IL-12/23, Anti-IL-17, Anti-IL-6, JAKi)
  - Σε αντικρουόμενα αποτελέσματα επιλέχθηκε ο μεγαλύτερος κίνδυνος επανενεργοποίησης

Table 14. Risk of HBV reactivation in individuals undergoing immunosuppressive therapies.

Risk of reactivation	HBsAg-positive or HBsAg-negative/anti-HBc-positive but HBV DNA-positive	HBsAg-negative/anti-HBc-positive (HBV DNA-negative)*
High >10%	• Immunosuppression in the context of stem cell transplantation[604] • High-dose combination chemotherapy (*e.g.* R–CHOP)[605] • B cell-depleting therapies[606] • CAR-T cell immunotherapy targeting B cells (BCMA, CD19)[577] • HCC therapies (TACE, radiotherapy, resection, ablation, systemic therapies)[598] • Anthracyclines[607] • Anti-TNF therapies[586] • Corticosteroids (>4 weeks, >20 mg/day)[608] • Cyclophosphamide[609] • JAK inhibitors[610] • IL-6 receptor antagonists[594] • Anti-IL-17[610–612] • Tyrosine kinase inhibitors[593,613]	• Immunosuppression in the context of stem cell transplantation[614] • High-dose combination chemotherapy (*e.g.* R–CHOP)[605] • B cell-depleting therapies[595,596] • HCC therapies (TACE)[599,600] • Anthracyclines[588] • T cell-depleting therapy belatacept – 17% in the setting of transplantation[615]
Moderate or intermediate (1-10%)	• Anti-IL-12/23 (*e.g.* ustekinumab)[586] • T cell activation blocking therapies (e.g., abatacept, belatacept)[616] • mTOR inhibitors[617]	• T cell-depleting therapies (*e.g.* abatacept[577]) • CAR-T cell immunotherapy • Corticosteroids (>40 mg)[585] • Anti-TNF therapies[586] • Anti-IL-12/23[586,610] • Anti-IL-17[610] • JAK inhibitors[590,610] • Tyrosine kinase inhibitors (*e.g.* ibrutinib) • Cyclophosphamide[524]
Low (<1%)	• Azathioprine[588] • Methotrexate[588] • Mycophenolate mofetil[588] • Corticosteroids (low-dose <10 mg/day)[608] • Immune checkpoint inhibitors[588]	• Azathioprine[588] • Methotrexate[588] • Mycophenolate mofetil[588] • mTOR inhibitors[617] • Corticosteroids (<40 mg/day) for ≤1 week)[585]

Έναρξη αντιϊκής θεραπείας

HBsAg, hepatitis B surface antigen; HBV, hepatitis B virus; HCC, hepatocellular carcinoma; TACE, transarterial chemoembolisation.
*The classification of moderate/high risk in HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients in some cases is based on low-certainty evidence, with safety and prophylaxis decisions balanced against risk assessment.

EASL, J Hep 2025

HBV reactivation – Σημαντικά σημεία

- Σε μη έναρξη αντιϊκής θεραπείας παρακολούθηση με HBV DNA /3 μήνες
- Εάν αυτό όχι εφικτό ➡ έναρξη προφύλαξης

- Προφύλαξη με πρώτης γραμμής θεραπείες (TDF, TAF, ETV)

- Άγνωστη η χρησιμότητα του τίτλου HBsAb

HDV

- Ατελής RNA ιός που περικλείεται από το περίβλημα του HBV
- Εμφανίζει 8 γονοτύπους και μεταδίδεται όπως ο HBV
- 2 τύποι νόσησης: Συλλοίμωξη – Επιλοίμωξη
- HDV RNA, IgG και IgM Ab

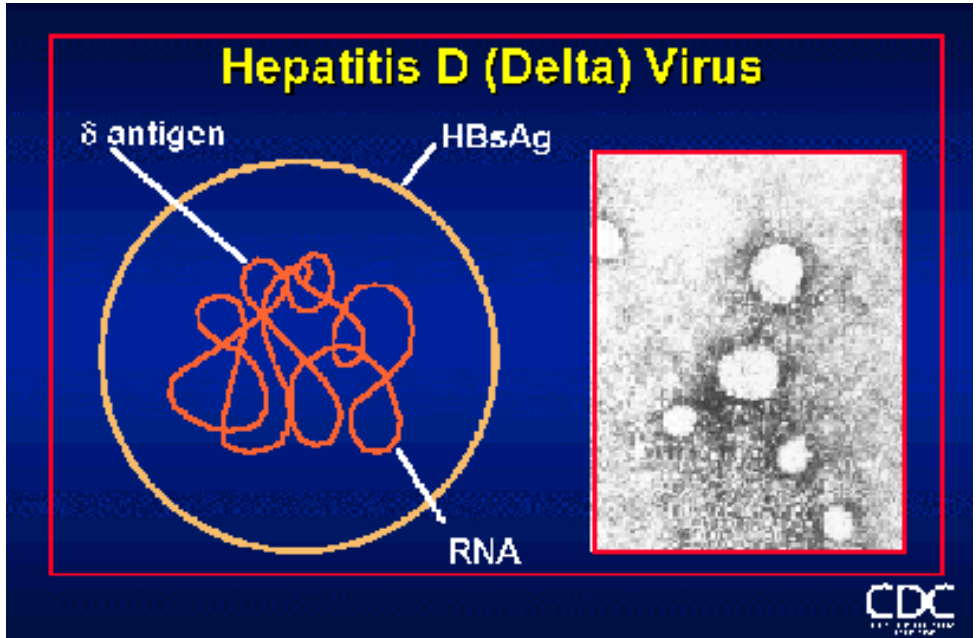
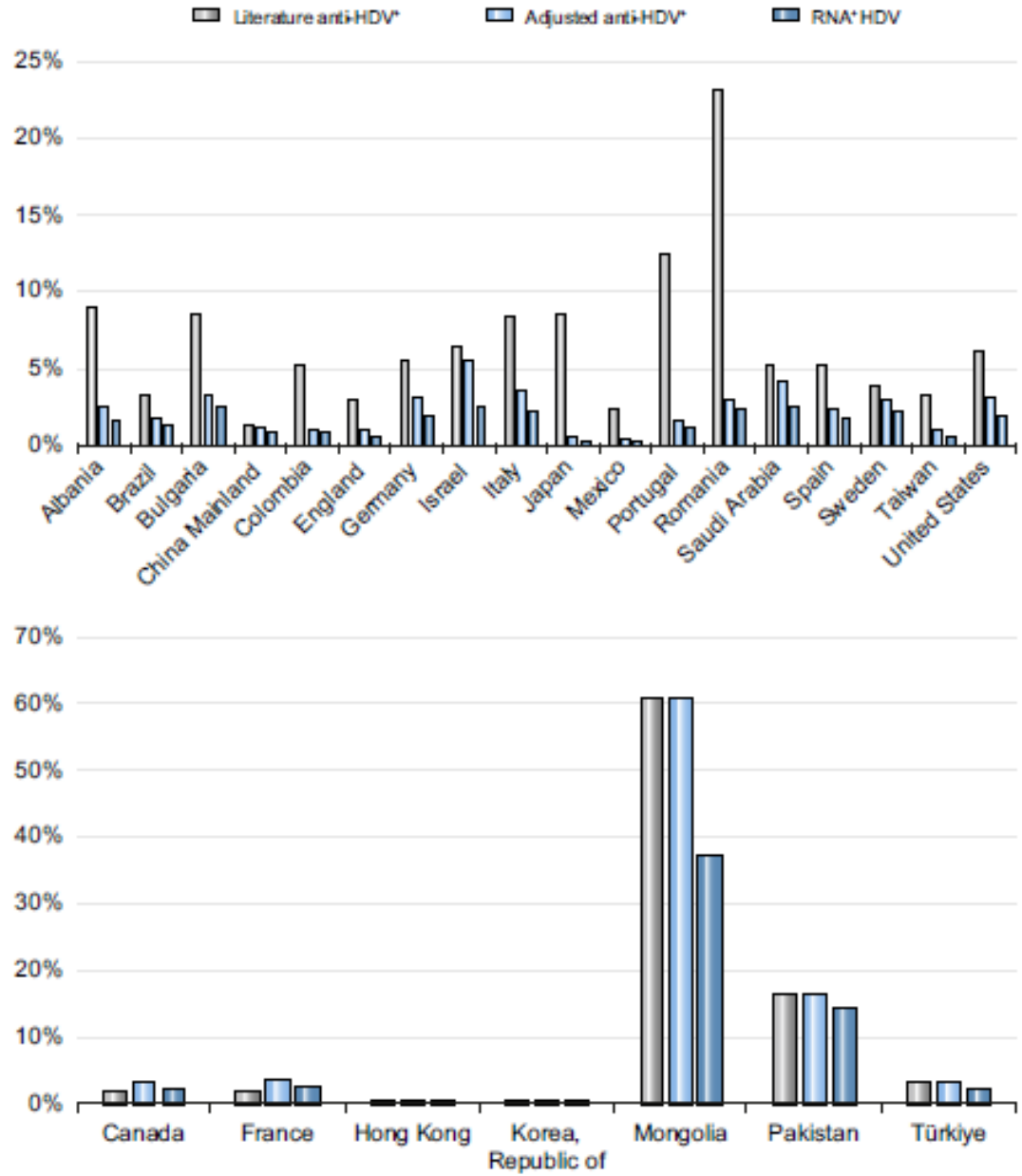


Table 1. Anti-HDV and HDV RNA prevalence in 25 countries and territories.

Country/Territory	2023 HBsAg+	Literature % anti-HDV+	Adjusted % anti-HDV+
Albania	183,000	9.0%	2.4%
Brazil	1,025,000	3.2%	1.7%
Bulgaria	169,000	8.6%	3.2%
Canada	214,000	1.6%	3.0%
China Mainland	78,548,000	1.2%	1.2%
Colombia	302,000	5.2%	1.0%
England	418,400	2.9%	1.0%
France	142,000	1.8%	3.5%
Germany	215,000	5.5%	3.0%
Hong Kong	332,000	0.2%	0.2%
Israel	129,000	6.5%	5.4%
Italy	336,400	8.3%	3.4%
Japan	926,000	8.5%	0.5%
Korea, Republic of	1,360,000	0.3%	0.3%
Mexico	116,000	2.4%	0.2%
Mongolia	191,000	61.0%	61.0%
Pakistan	3,762,000	16.6%	16.6%
Portugal	110,000	12.6%	1.5%
Romania	568,000	23.1%	2.9%
Saudi Arabia	570,000	5.3%	4.0%
Spain	208,000	5.2%	2.3%
Sweden	31,000	3.8%	2.8%
Taiwan	1,864,000	3.3%	0.9%
Türkiye	1,962,000	2.8%	2.8%
United States	1,650,000	6.0%	3.0%

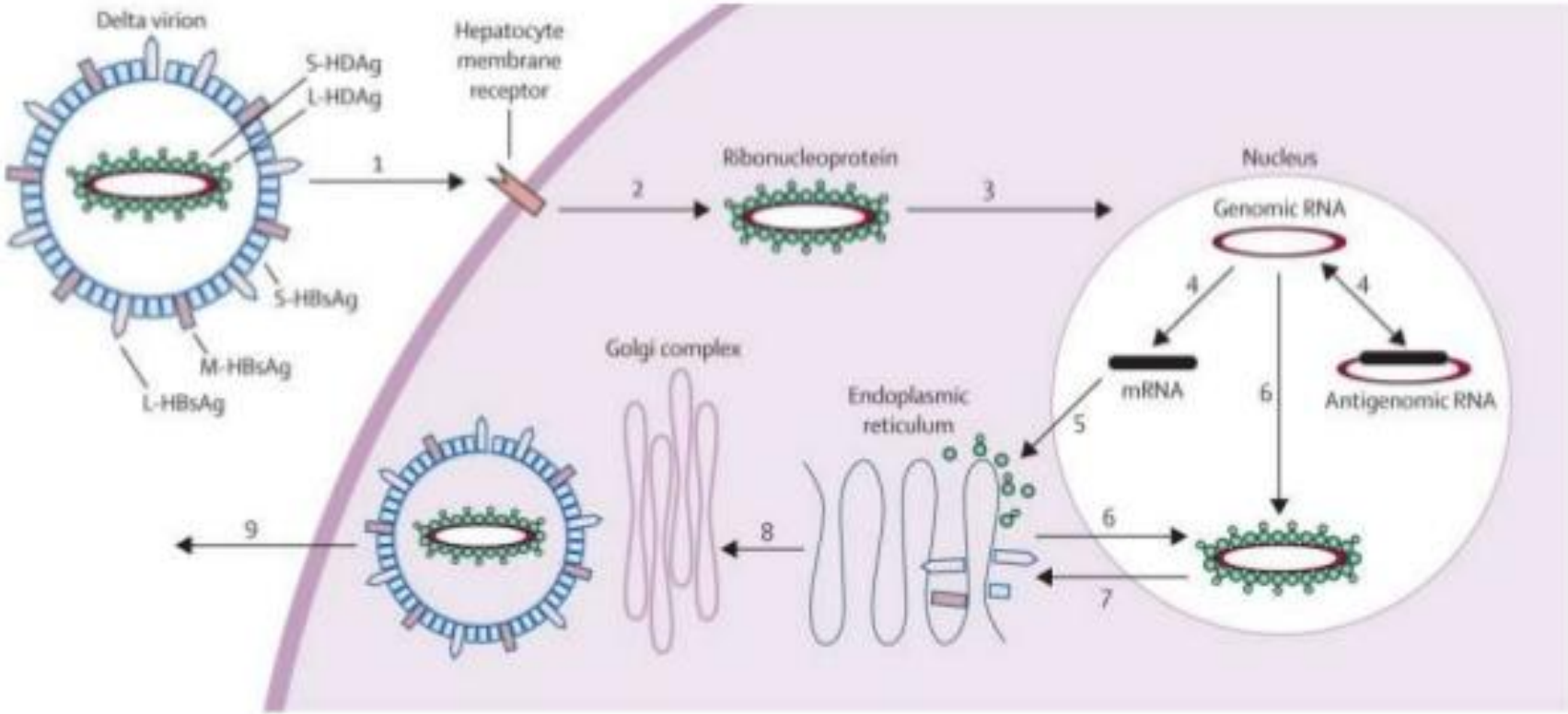
HDV, hepatitis delta virus.

Ελλάδα 5.8%



J Hep 2024

Life Cycle


Delta virion
S-HDAg
L-HDAg
S-HBsAg
M-HBsAg
L-HBsAg
Hepatocyte membrane receptor
Ribonucleoprotein
Nucleus
Genomic RNA
mRNA
Antigenomic RNA
Golgi complex
Endoplasmic reticulum
1
2
3
4
4
5
6
6
7
8
9

Φυσική πορεία λοίμωξης

- Χρόνος επώασης 1-6 μήνες. Συλλοίμωξη > Επίλοίμωξη

- Συλλοίμωξη (χρόνια λοίμωξη περίπου 5%)

➢ Προϊκτερική φάση (<1 εβδ) με αδυναμία, λήθαργο, ανορεξία, ναυτία και τρανσαμινασαιμία

➢ Ικτερική φάση (έως 6 μήνες)

➢ Φάση ανάρρωσης

- Επιλοίμωξη (χρόνια λοίμωξη έως 80%)
- Συνήθως ως βαρειά οξεία ηπατίτιδα
- Υψηλά ποσοστά κεραυνοβόλου (έως 5%)
- Κίρρωση σε 2-10 έτη

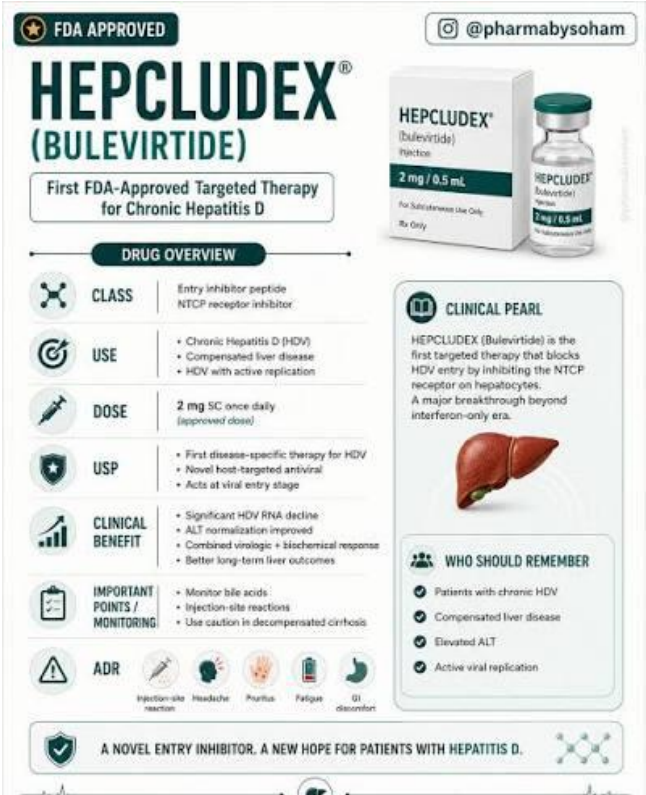
Θεραπεία

- Bulevirtide (μπλοκάρει σύνδεση HBV/HDV με NCTP υποδοχέα) +/- Tenofovir

➢Άγνωστο το χρονικό διάστημα χρησιμοποίησης της

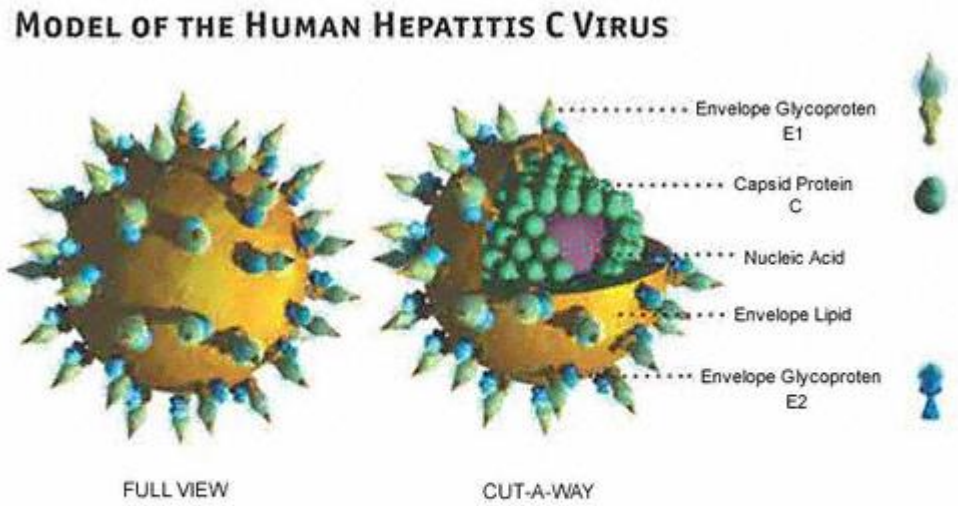
- Βασική η πρόληψη

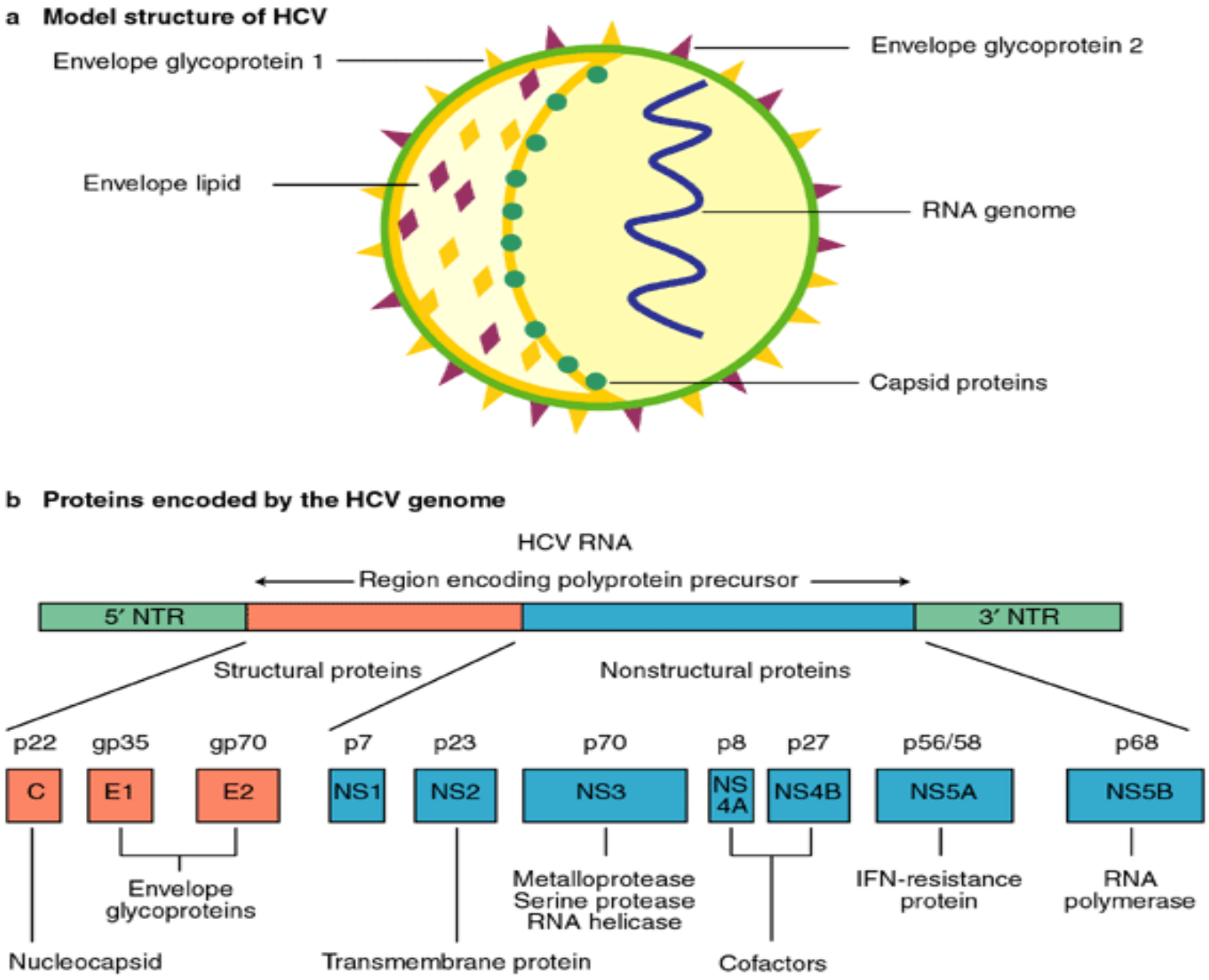
➢Εμβολιασμός έναντι HBV



HCV

- Μονής έλικας RNA ιός που περιβάλλεται από φάκελο
- Ανήκει στην οικογένεια των Flavi-ιών (West-Nile, Dengue, Zika) και τον γένος των Hepaci-ιών
- Εμφανίζει με 6 γονοτύπους και πολλούς υποτύπους
- **Quasispecies**: γονιδιώματα ομοιάζοντα αλλά όχι ταυτόσημα





Hepatitis C virus (HCV): model structure and genome organisation

Expert Reviews in Molecular Medicine ©2003 Cambridge University Press

- 47 εκατομμύρια άτομα με HCV
- 0.9 νέες λοιμώξεις ετησίως
- 239.000 θάνατοι 2024 (Κίρρωση – HKK)

Χώρα	Επιπολασμός HCV (%)	Άτομα με χρόνια HCV	Διαγνωσμένοι	Σε θεραπεία
Αίγυπτος	6.0%	6,000,000	4,200,000	3,800,000
Πακιστάν	4.5%	4,700,000	1,900,000	1,300,000
Ρωσία	3.0%	3,300,000	1,100,000	450,000
Νιγηρία	2.0%	3,000,000	600,000	250,000
ΗΠΑ	1.0%	2,400,000	1,600,000	900,000
Κίνα	0.7%	7,700,000	3,000,000	1,200,000
Ιαπωνία	0.6%	750,000	600,000	500,000
Βραζιλία	1.3%	1,800,000	900,000	350,000
Μεξικό	1.0%	1,200,000	500,000	200,000
Ελλάδα	1.2%	120,000	70,000	45,000
Αυστραλία	0.5%	120,000	100,000	80,000

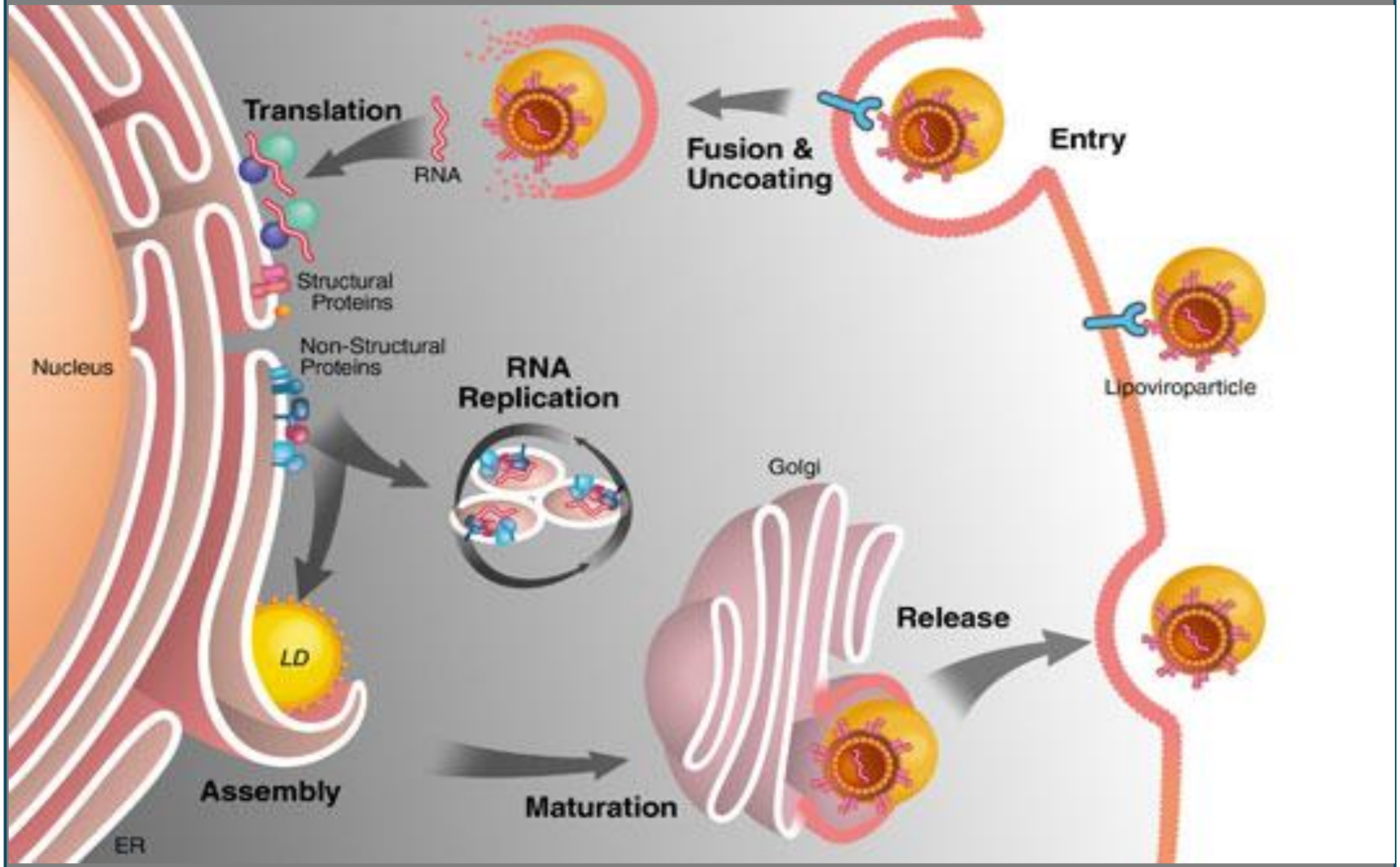
https://cdafound.org/polaris/database-query/

Μετάδοση ηπατίτιδας C

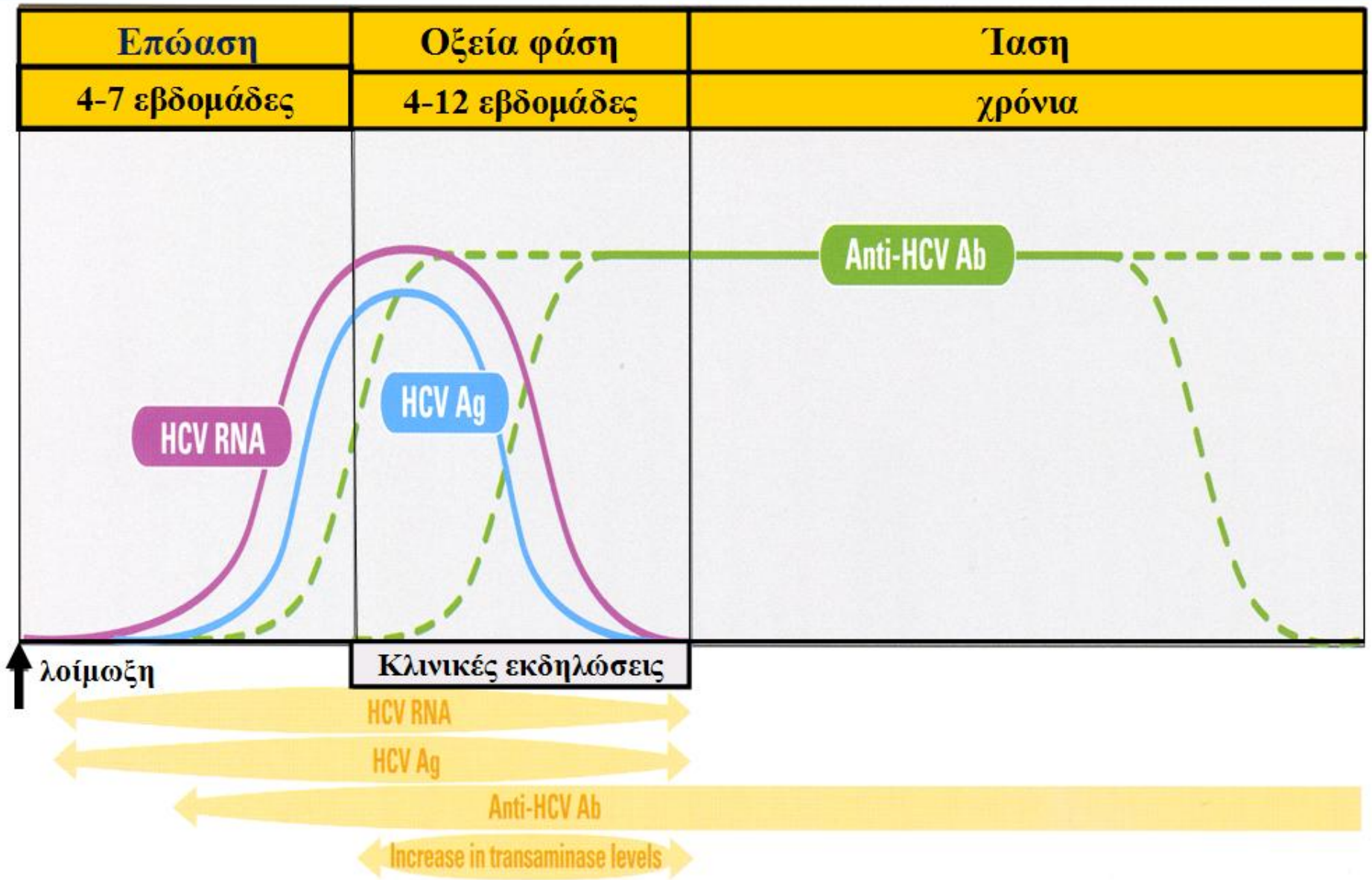
- Μεταγγίσεις αίματος, παραγώγων, μεταμόσχευση οργάνων (σπάνια μετά 1992)
- IVDU, ενδορρινική κοκαΐνης
- Ενδονοσοκομειακή – τραυματισμοί από αιχμηρά (1.8%/τρύπημα από HCV (+))
- Τατουάζ
- Σεξ ??
- Άγνωστος (10-55%)

Σεξ και ηπατίτιδα C

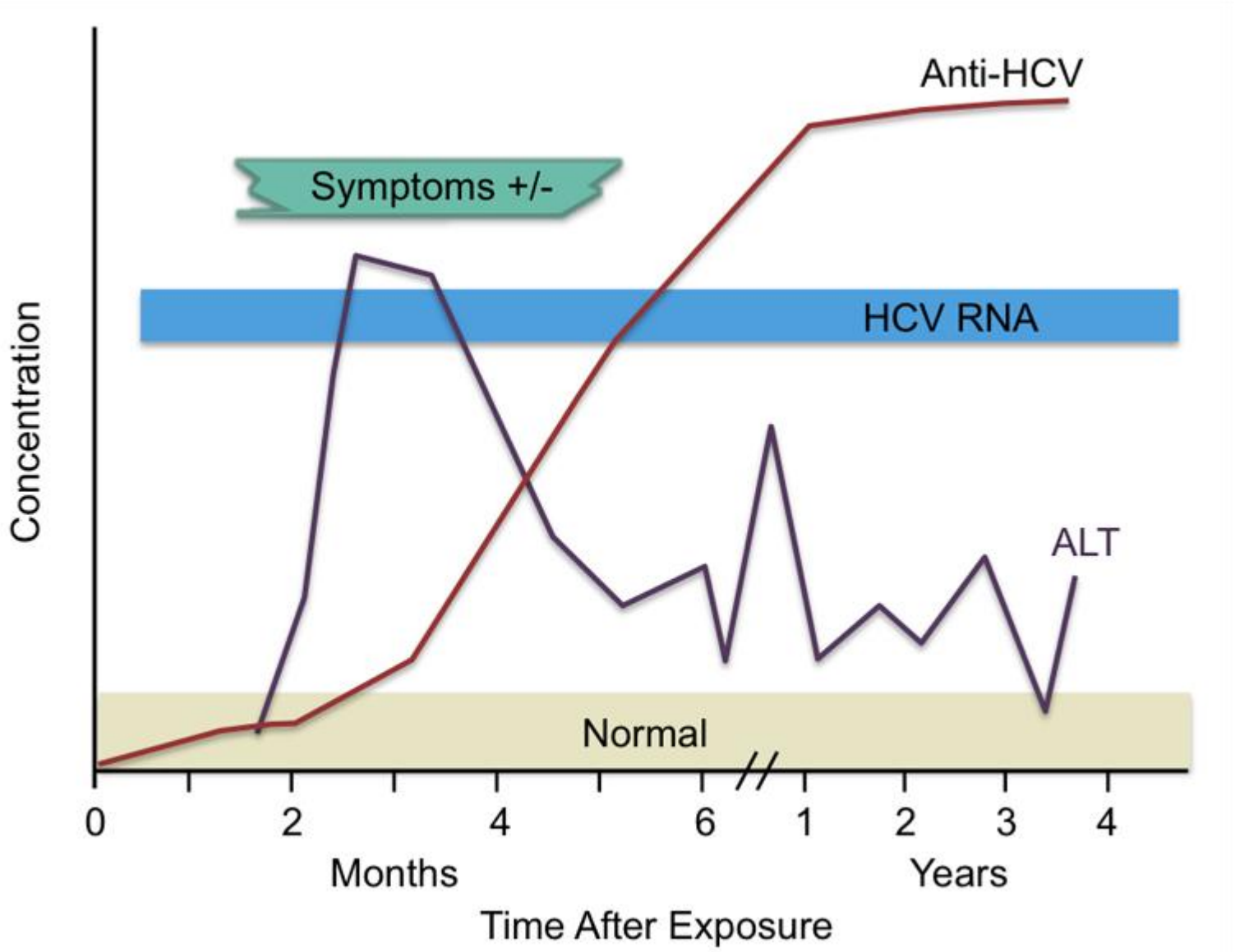
- Μακροχρόνιος σταθερός σύντροφος 1-1.5%
- Αύξηση αριθμού συντρόφων = αύξηση κινδύνου 2-3 φορές
- MSM = αύξηση κινδύνου ιδίως εάν HIV(+)/HCV (+)


Translation
RNA
Fusion &
Uncoating
Entry
Structural
Proteins
Non-Structural
Proteins
Nucleus
RNA
Replication
Lipoviroparticle
Golgi
LD
Release
Assembly
Maturation
ER

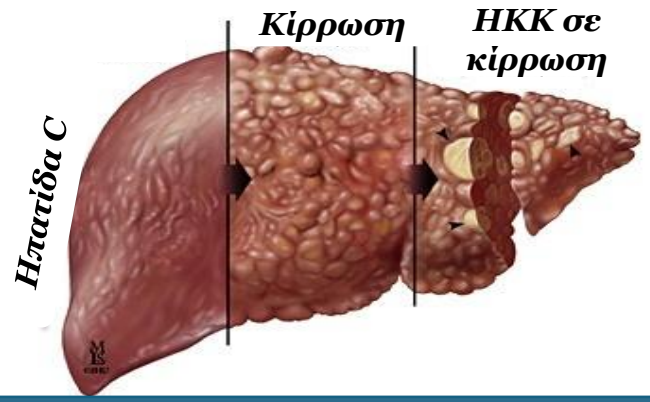
Διάγνωση οξείας ηπατίτιδας C



Χρόνια HCV λοίμωξη



ΕΞΕΛΙΞΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C



ΒΡΑΔΕΙΑ

Γυναίκες & άτομα μολυνθέντα σε νεαρά ηλικία ≥ 30 χρόνια

Οξεία λοίμωξη

Αυτόματη ίαση (20%)

Χρόνια ηπατίτιδα 80%

Εξω-ηπατικές εκδηλώσεις

Ήπια ίνωση

Μέτρια ίνωση

Κίρρωση (15-30%)

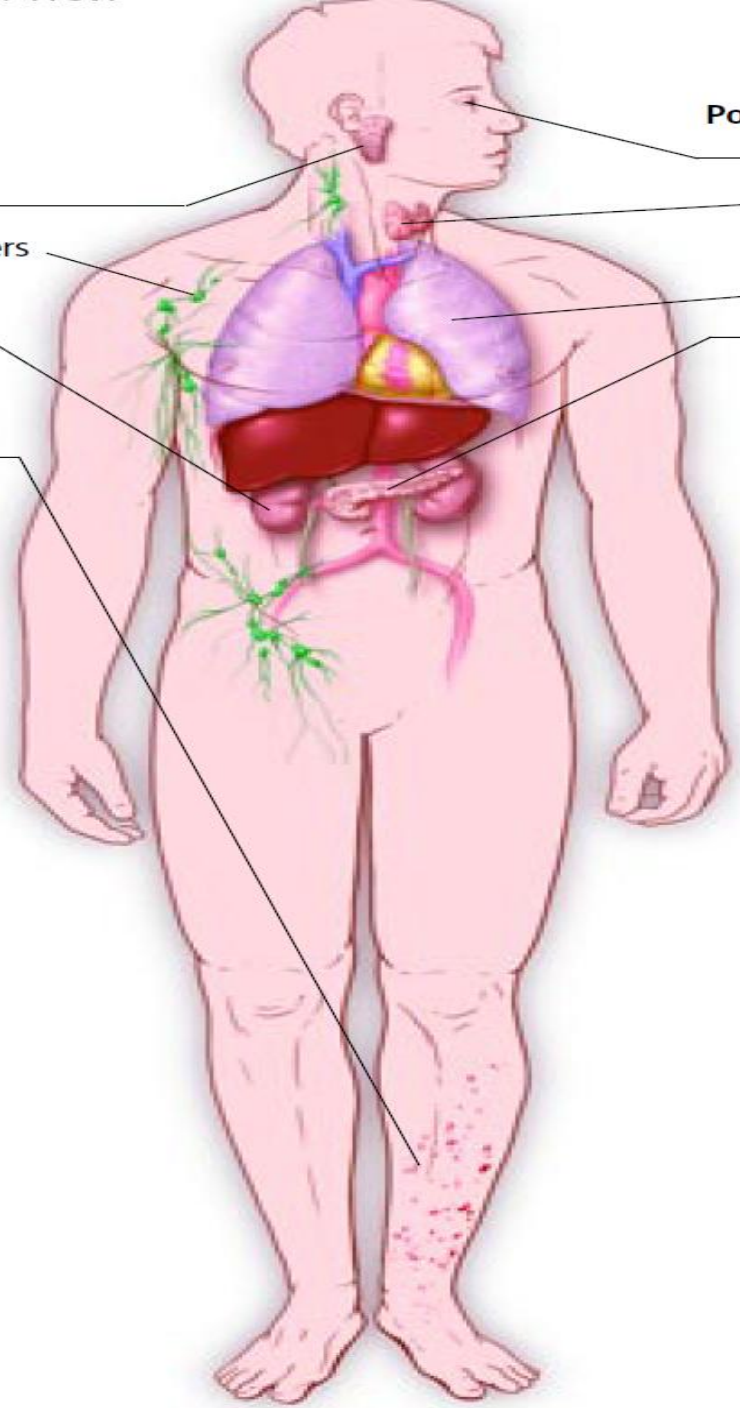
Ρήξη αντιρρόπησης (~20%)

ΗΚΚ (1–4% /έτος)

ΤΑΧΕΙΑ

Αλκοόλ, συνλοιμώξεις (HIV, HBV) ≤ 20 Χρόνια

Lauer G & Walker B. N Engl J Med 2001, WHO Guidelines for the screening, care and treatment of persons with HCV infection April 2014



Strongly associated

- Mixed cryoglobulinemia
- Sjögren (sicca) syndrome
- Lymphoproliferative disorders
- Porphyria cutanea tarda
- Membranoproliferative glomerulonephritis
- Neuropathy
- Cryoglobulinemic (leukocytoclastic) vasculitis

Possibly associated

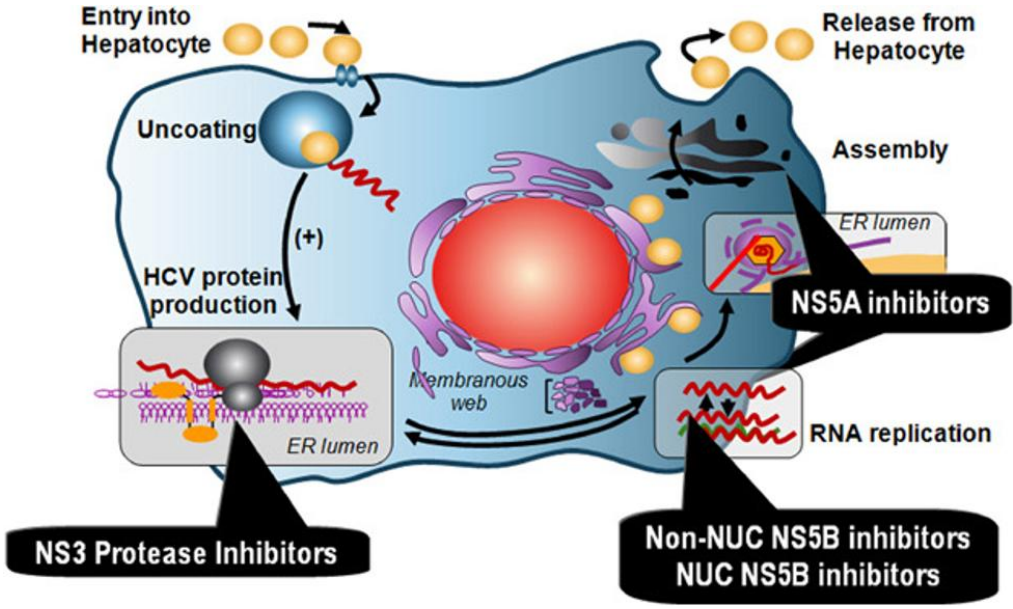
- Corneal ulcers (Mooren ulcers)
- Thyroid disease
- Lichen planus
- Pulmonary fibrosis
- Type 2 diabetes
- Systemic vasculitis (polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis)
- Arthralgias, myalgias, inflammatory polyarthritis
- Autoimmune thrombocytopenia

Manifestations associated with interferon therapy

- Thyroiditis
- Myelosuppression
- Lichen planus
- Myalgias
- Retinopathy
- Depression
- Arthralgias

Θεραπεία

- Νεότερα από του στομάτος αντιϊκά (DAAs)
- Σε **Χρόνια ΚΑΙ Οξεία** λοίμωξη
- Στόχος: Sustained Virological Response (SVR): Αρνητικό RNA 12 εβδομάδες μετά τη θεραπεία
- >95% κάθαρση του ιού (SVR)
- Άσχετα με ύπαρξη κίρρωσης ή συννοσυροτήτων
- Θεραπεία από 8-12 εβδομάδες για πρωτολοίμωξη σε μη κιρρωτικούς
- Θεραπεία και σε ασθενείς με αποτυχία με DAAs με >90% SVR
- Ελάχιστες έως καμία ανεπιθύμητη



SUMMARY

Φυσική πορεία ιογενών ηπατιτίδων (1)

- Αρχική λανθάνουσα περίοδος με μετάδοση ιού αλλά όχι συμπτώματα
  - HBV, HCV, HDV 1-6 μήνες
  - HAV 2-7 εβδ
  - HEV 3-8 εβδ

- Οξεία φάση: μη ειδικά συμπτώματα
  - Αδυναμία, εύκολη κόπωση (το συχνότερο όλων)
  - Δεκατική πυρετική κίνηση
  - Εξάνθημα
  - Λεμφαδενοπάθεια
  - Ίκτερος
  - SOS!!! Συχνά ασυμπτωματική (ιδίως στα παιδιά)

- Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα
  - 0.2% HAV
  - 0.5% HEV (εως 20% σε εγκύους)
  - 1-2 % HBV, έως 5% σε HDV
  - σπάνια HCV

Φυσική πορεία ιογενών ηπατιτίδων (2)

- Χρόνια φάση
  - HBV 10-30%
  - HDV 5% σε συλλοίμωξη με HBV, 80% σε επιλοίμωξη
  - HCV >80%
  - HEV σε ανοσοκατεσταλμένους

- Συνηθέστερα ασυμπτωματική
- Εξωηπατικές εκδηλώσεις σε HBV, HCV

- Διάρκεια έως κίρρωση ποικίλλει από 10-30 έτη

- Μικρότερη διάρκεια σε συλλοιμώξεις, ύπαρξη HIV λοίμωξης, κατάχρηση αλκοόλ, ηπατική στεάτωση

Διάγνωση

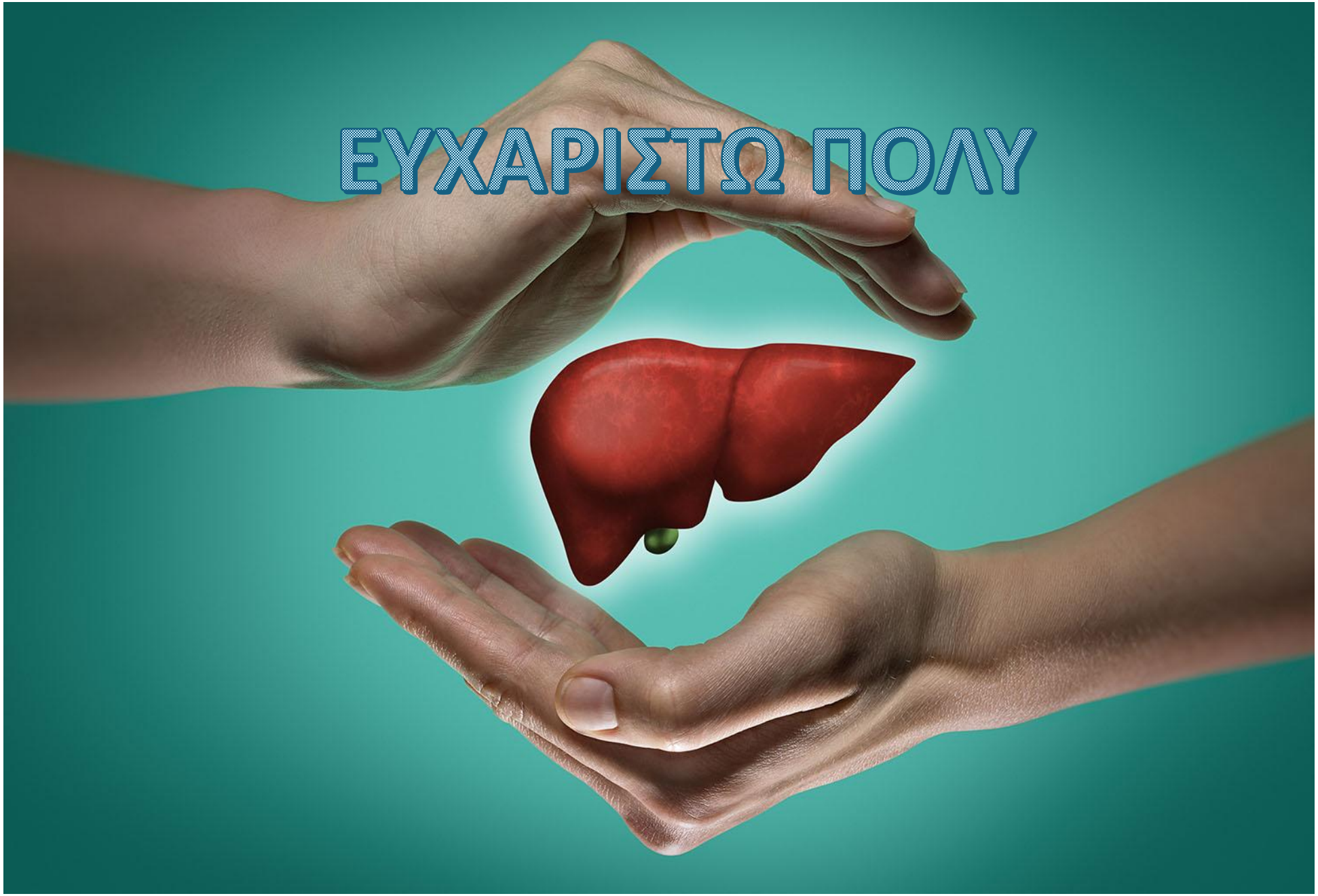
- **Οξεία φάση**
  - HAV: Anti-IgM, RNA δε χρειάζεται συνήθως
  - HBV: HBsAg, HBcAb IgM, HBV DNA (+)
  - HDV: HBsAg, HDV Ab, HDV RNA, συνήθως υψηλές τιμές ALT
  - HCV: HCV Ab (screening), HCV RNA – δύσκολη η απόδειξη οξείας λοίμωξης
  - HEV: HEV IgM, HEV RNA όταν υπεροξεία

- **Χρόνια φάση**
  - HAV: Όχι χρονιότητα
  - HBV: HBsAg, HBcAb IgG, HBV DNA (+)
  - HDV: HBsAg, HDV Ab, HDV RNA
  - HCV: HCV Ab (screening), HCV RNA
  - HEV: HEV IgG, HEV RNA

Θεραπεία

- **Οξεία φάση**
  - HAV: Δε χρειάζεται
  - HBV: Tenofovir ή Entecavir εάν βαριά εικόνα
  - HDV: Bulevirtide +/- Tenofovir/Entecavir
  - HCV: DAAs
  - HEV: Δεν υπάρχει / Ribavirin?

- **Χρόνια φάση**
  - HAV: Όχι χρονιότητα
  - HBV: Tenofovir ή Entecavir αναλόγως ίνωσης, συννοσυροτήτων και HBV DNA
  - HBVr: Tenofovir ή Entecavir αναλόγως ληφθείσας θεραπείας, HBsAg, HBV DNA και ίνωσης
  - HDV: Bulevirtide +/- Tenofovir/Entecavir
  - HCV: DAAs
  - HEV: Δεν υπάρχει / Ribavirin?


ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ