

# Φυσική ιστορία της χρόνιας ηπατίτιδας

Κ Τριανταφύλλου

# Ιογενείς ηπατίτιδες

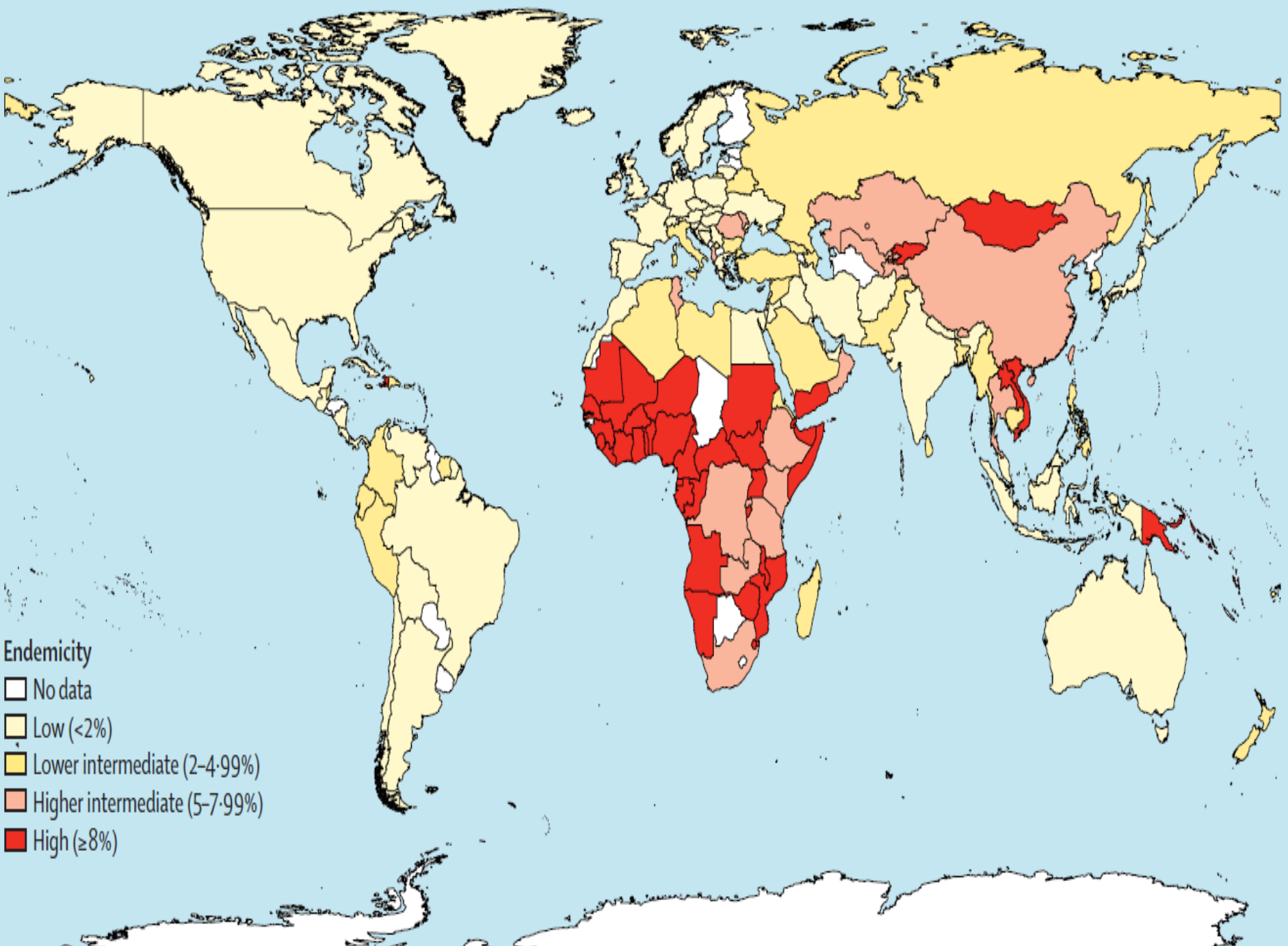
## Οξείες

- Συχνά ασυμπτωματικές (υποκλινικές)
- Συμπτωματικές
  - Ικτερινές
  - Ανικτερινές
  - Χαμηλή νοσηρότητα
  - <1-2% κεραινοβόλος ηπατίτιδα
- Συνήθως διαρκούν λίγες εβδομάδες

## Χρόνιες

- Συχνά ασυμπτωματικές
- Εξέλιξη σε κίρρωση
- Κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ
- Αυξημένη νοσηρότητα - θνητότητα

<b>Ιός</b>	<b>HAV</b>	<b>HBV</b>	<b>HCV</b>	<b>HDV</b>	<b>HEV</b>
Γονιδίωμα	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
Διαγνωστική δοκιμασία	Anti-HAV (IGM)	HBsAg, Anti-HBc	Anti-HCV	Anti-HDV	Anti-HEV
Μετάδοση	Εντερική	Παρεντερική	Παρεντερική	Παρεντερική	Εντερική
Περ. Επώασης (ημ.)	14-50	25-160	21-90	60-110	10-60
Χρ. Ηπατίτιδα	Όχι	Ναι	Ναι	Ναι	Όχι
Θεραπεία στην οξεία φάση	Όχι	Όχι	Ναι	Όχι	Όχι
<b>Ανοσοπροφύλαξη</b>					
Παθητική	+	+	-	-	-
Ενεργητική	+	+	-	-	-



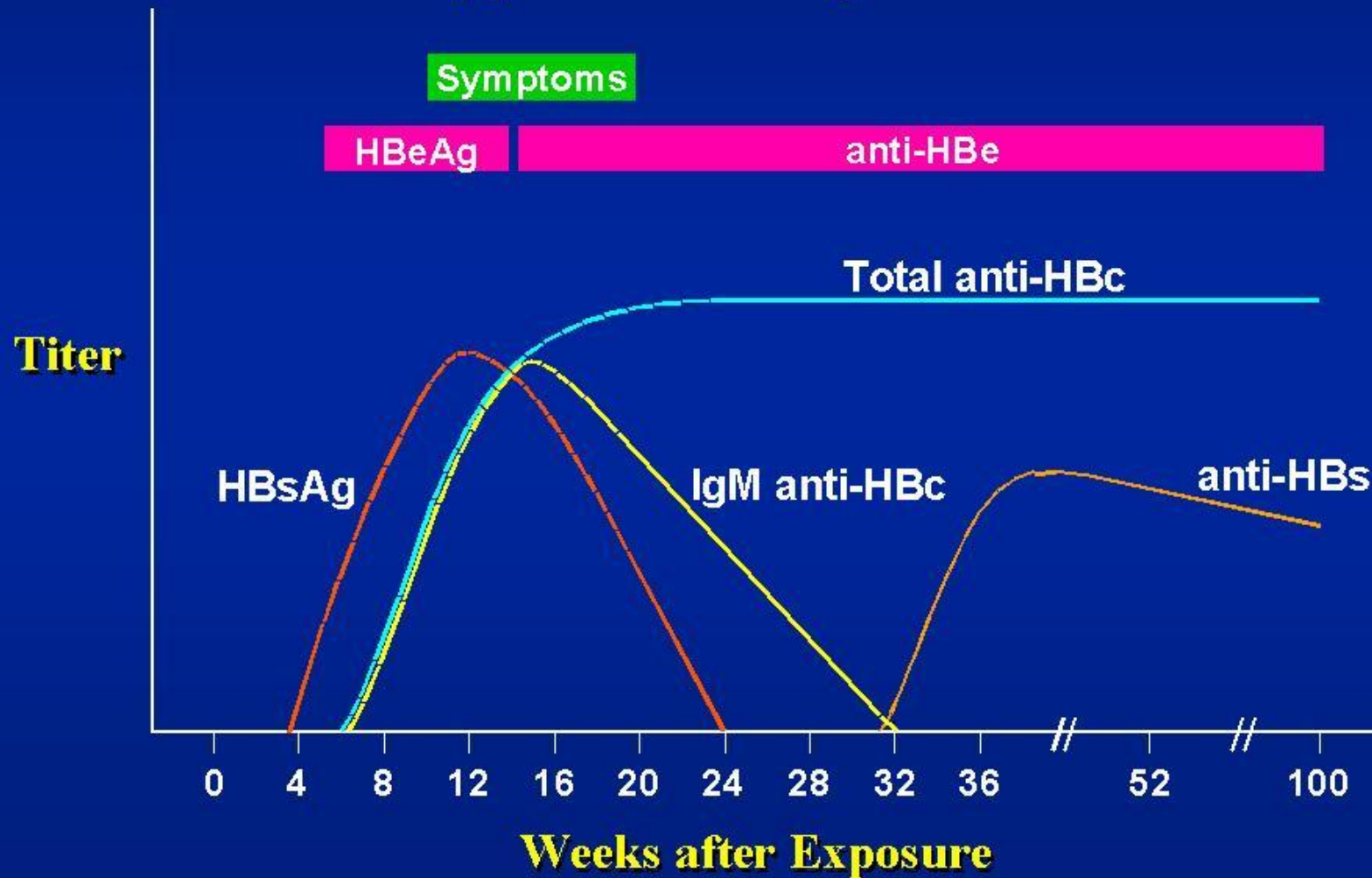
# Τρόπος μετάδοσης

- Μετάγγιση αίματος και παραγόντων
- Οδοντιατρικές πράξεις
- Αιμοιάθαρση
- Ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών
- Σεξουαλική
- Ενδοοικογενειακή
- Ενδονοσοκομειακή
- Αφανής παρεντερική
- Κάθετη

# Μεταλλάγες του HBV

Μεταλλαγή	Κλινική σημασία
Pre-core/core 1896: UGG-UAG	HBeAg (-), Anti-HBe (+) Ο συχνότερος τύπος χρόνιας HBV στην Ελλάδα Σοβαρή κλινική εικόνα Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα
Pre-S/ S	Δυσχέρεια στη διάγνωση Ανοσολογική διαφυγή Δεν προστατεύει ο εμβολιασμός
Polymerase	Χρονιότητα της λοίμωξης, λανθάνουσα λοίμωξη
X	;;;

# Acute Hepatitis B Virus Infection with Recovery Typical Serologic Course





# Κλινική εικόνα της οξείας HBV

- Ποικίλλει
  - Ασυμπτωματική
  - Ήπτερική
  - Χολοστατική
  - Κεραυνοβόλος
- Αυτοπεριοριζόμενη
- Τα συμπτώματα υφίονται συνήθως μέσα σε 4 μήνες



# Οξεία HBV στους ενήλικες

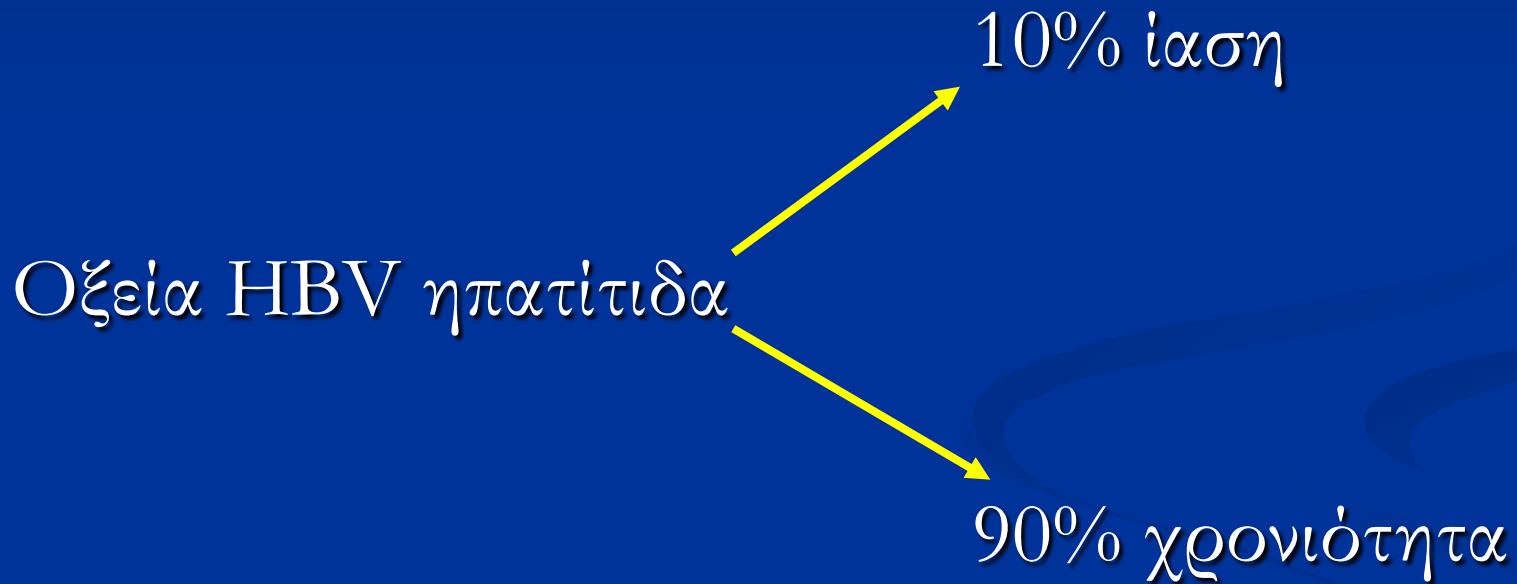
Οξεία HBV ηπατίτιδα

1-2% κεραυνοβόλος  
ηπατική ανεπάρκεια

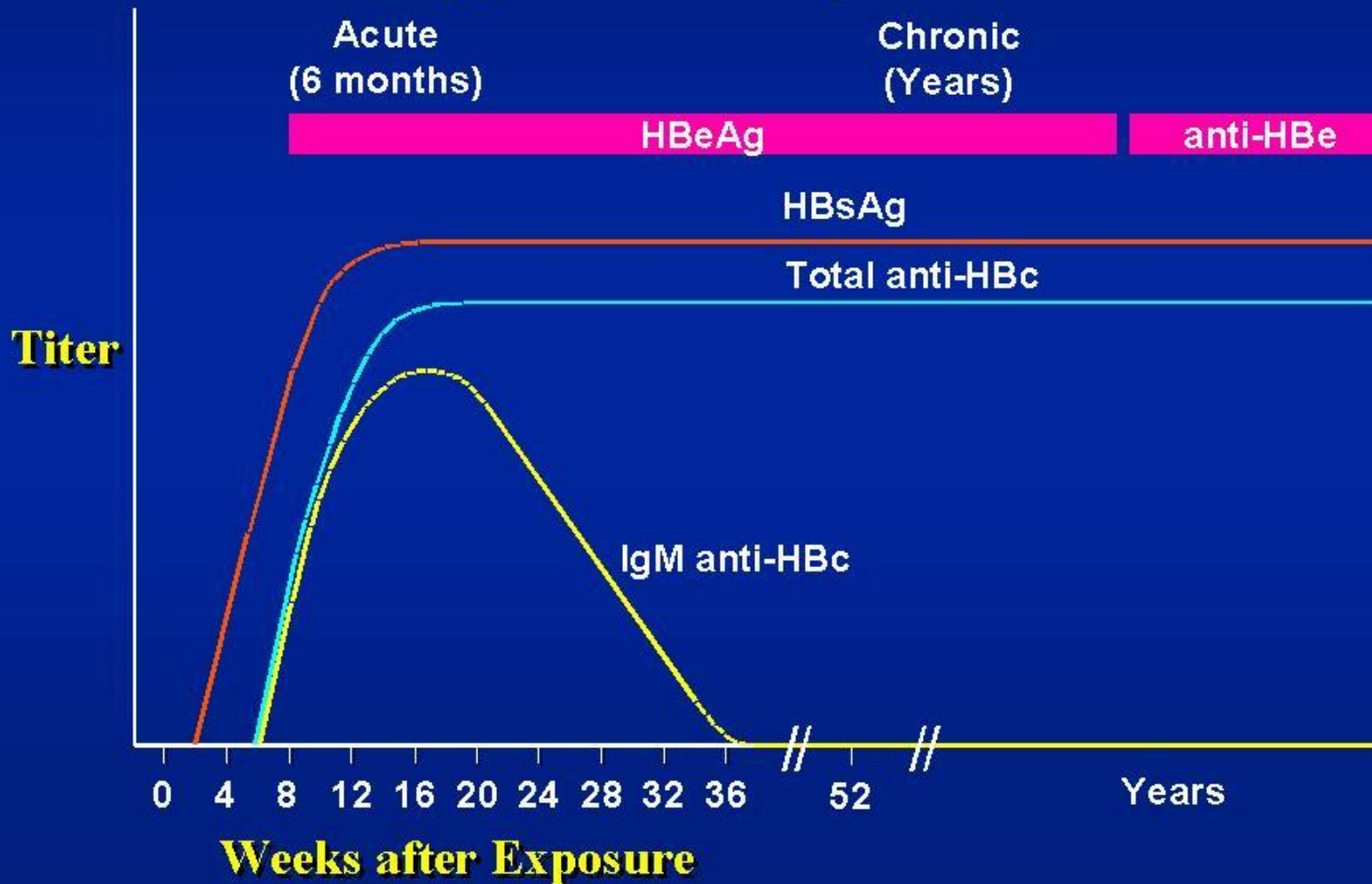
5% χρονιότητα

- μικρή ηλικία
- ανοσολογική ανεπάρκεια
- υποκλινική νόσηση

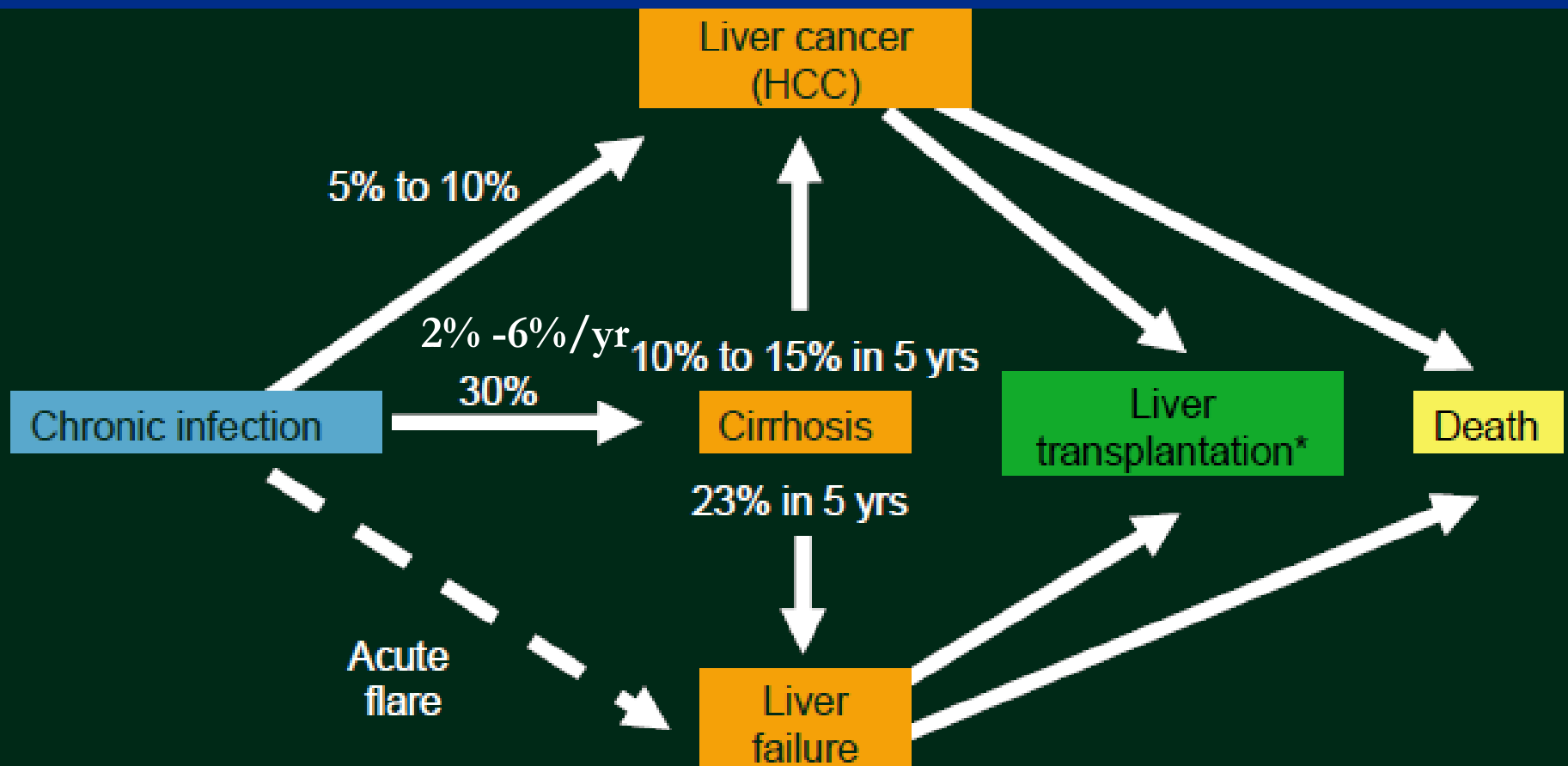
# Οξεία ΗΒV στα παιδιά (νεογέννητα)



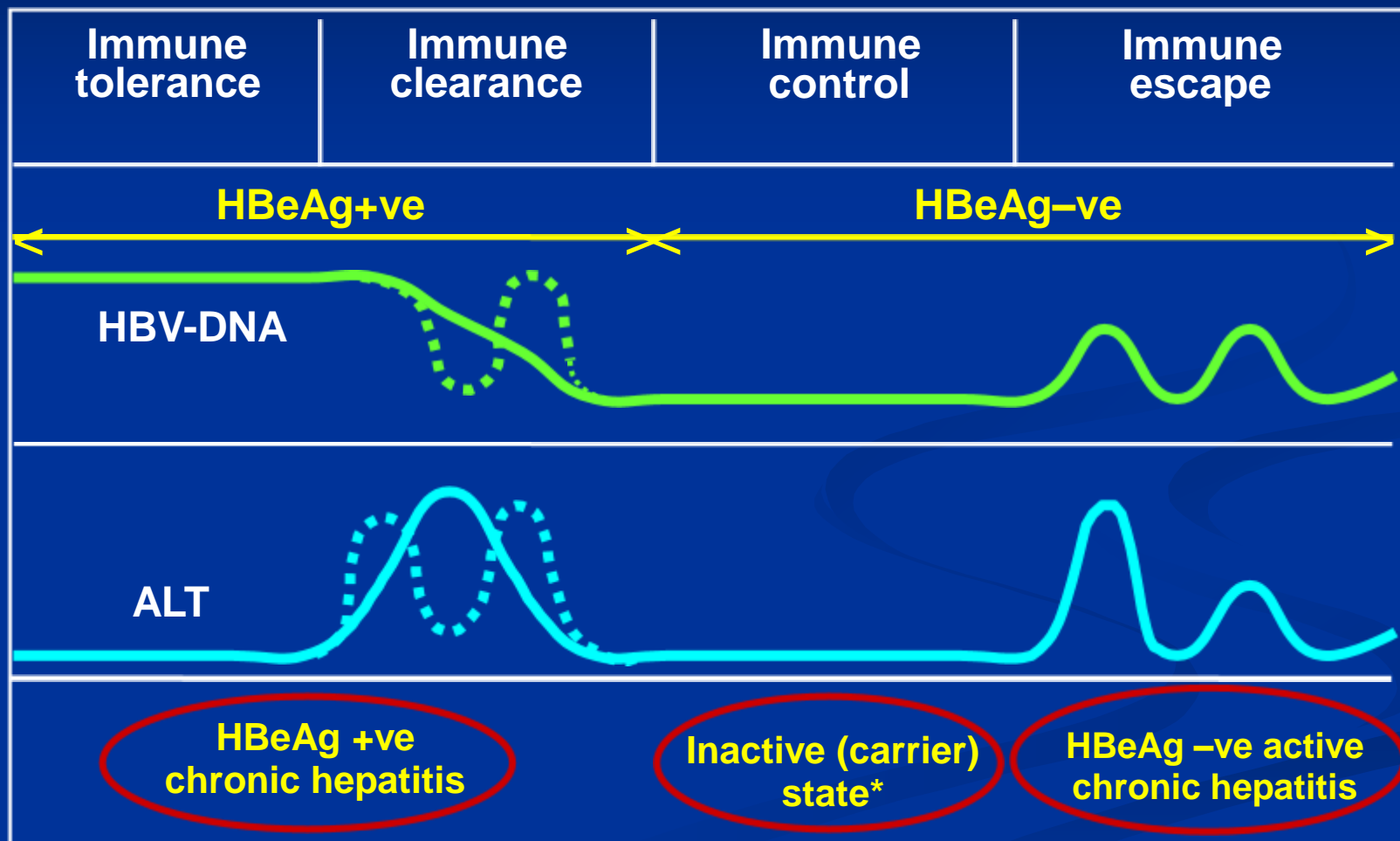
# Progression to Chronic Hepatitis B Virus Infection Typical Serologic Course



# Φυσική ιστορία της χρόνιας HBV



# Φυσική ιστορία της χρόνιας ηπατίτιδας Β



# Φυσική ιστορία της χρόνιας HBV

- HBeAg –θετική χρόνια HBV λοίμωξη (προηγουμένως γνωστή ως φάση ανοσολογικής ανοχής)
- HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα B
- HBeAg-αρνητική χρόνια HBV λοίμωξη (προηγουμένως γνωστή ως φάση ανενεργού φορέα)
- HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα B
- HBsAg-αρνητική φάση (γνωστή ως «λανθάνουσα ή κρυπτική λοίμωξη»)

# Φυσική ιστορία της χρόνιας HBV

	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	$>10^7$ IU/ml	$10^4$ - $10^7$ IU/ml	$<2,000$ IU/ml <sup>90</sup>	$>2,000$ IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis



# Αρχική εκτίμηση ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη

- Πλήρες ατομικό ιστορικό και οικογενειακό ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή ΗΚΚ
- Προσεκτική αντικειμενική εξέταση
- Γενική αίματος, βιοχημικός έλεγχος, χρ προθρομβίνης, U/Sάνω κοιλίας
- **Έλεγχος σταδίου ηπατικής ίνωσης: ελαστογραφία**
- **Εκτίμηση κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ**
- Έλεγχος για HDV, HAV & HIV
- Συστάσεις για αποφυγή κατανάλωσης αλκοόλ
- Συστάσεις για έλεγχο συγγενών 1<sup>ου</sup> βαθμού

## PAGE-B score για πρόβλεψη ΗΚΚ

Ηλικία (έτη)	Φύλο	Αιμοπετάλια (/mm <sup>3</sup> )
16-29: 0	Γυναίκα: 0	≥200.000: 0
30-39: 2	Ανδρας: 6	100.000-199.000: 6
40-49: 4		<100.000: 9
50-59: 6		
60-69: 8		
≥70: 10		

Score<10 χαμηλό κίνδυνο, score 11-17 μέτριο κίνδυνο & score >17 υψηλό κίνδυνο για ΗΚΚ

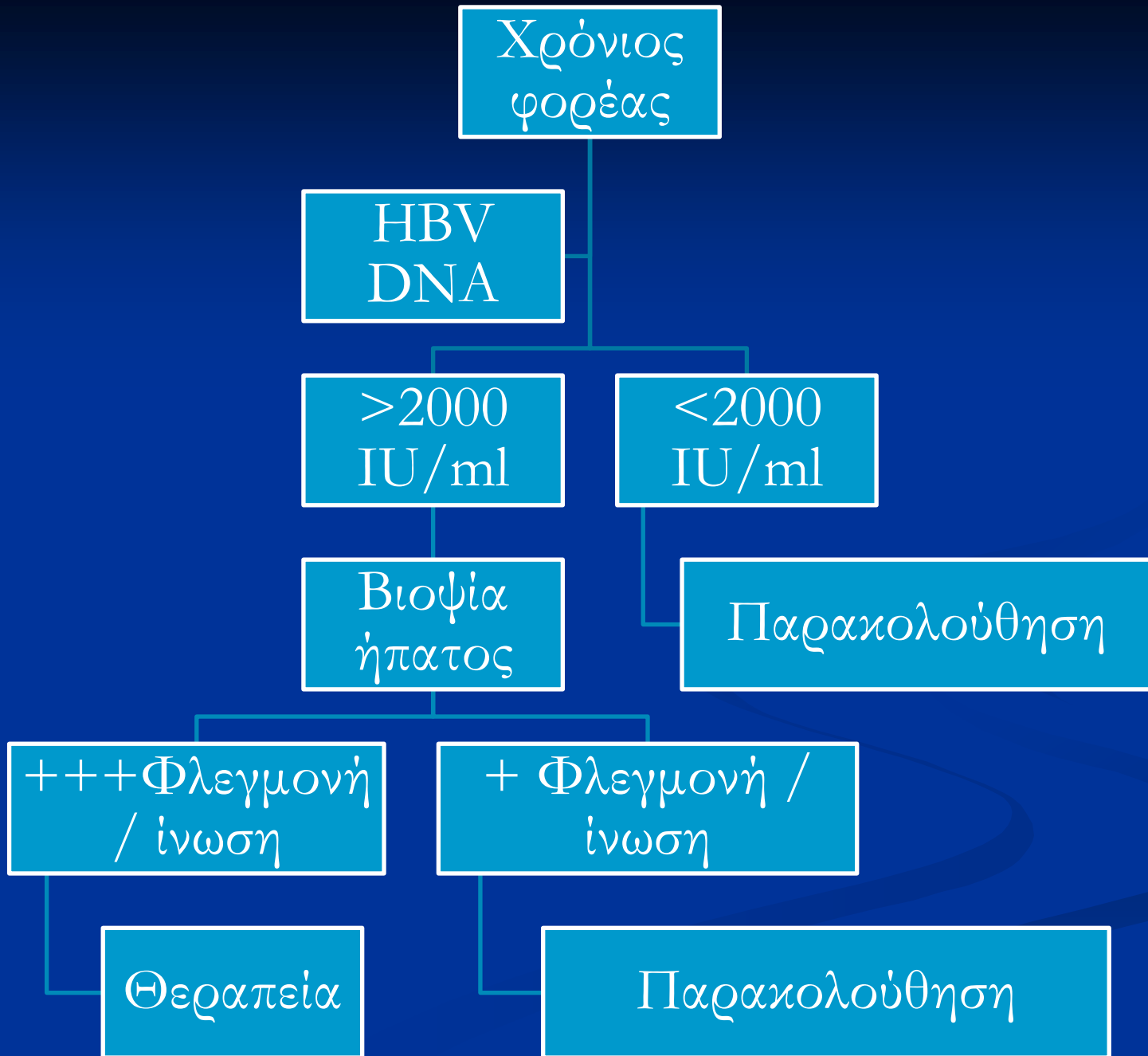
# Στόχοι Θεραπείας

- Μείωση επιπλοκών νόσου και βελτίωση προσδόκιμου επιβίωσης
- Μείωση ποσοστών περιγεννητικής μετάδοσης
- Προφύλαξη από αναζωπύρωση νόσου σε άτομα που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή
- Αντιμετώπιση εξωηπατικών εκδηλώσεων λοίμωξης
- Κλινική σταθεροποίηση ασθενών με ΗΚΚ
- Αντιμετώπιση σοβαρών περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας Β
- Υποστροφή ίνωσης και κίρρωσης

# Θεραπεία και παρακολούθηση

HBeAg	HBV DNA	ALT	Ιστολογική	Συστάσεις
	(IU/mL)		εκτίμηση	
+	Συνήθως ≥20.000	<A.Φ.Τ.	Όχι	ALT κάθε 3, HBV DNA κάθε 6-12, ελαστογραφία κάθε 12 μήνες - Θεραπεία εάν ηλικία >30 ετών
+	Συνήθως >20.000	1-2x A.Φ.Τ.	Ναι	Θεραπεία σε τουλάχιστον μέτριες ιστολογικές βλάβες¶
+	>20.000	>2x A.Φ.Τ.	Όχι	Θεραπεία απαραίτητη

	HBV DNA		Ιστολογική	
HBeAg	(IU/mL)	ALT	εκτίμηση	Συστάσεις
-	<2.000	<Α.Φ.Τ.	Όχι	ALT κάθε 6-12 μήνες, HBV DNA και ελαστογραφία κάθε 2-3 έτη <sup>#</sup>
-	2.000- 20.000	<Α.Φ.Τ.	Όχι	ALT ανά 3μηνο το 1 <sup>ο</sup> έτος & ανά 6μηνο στη συνέχεια, HBV DNA και ελαστογραφία ανά έτος x3 έτη
-	2.000- 20.000	1-2xΑ.Φ.Τ.	Ναι	Θεραπεία σε τουλάχιστον μέτριες ιστολογικές βλάβες <sup>¶</sup>
-	>20.000	>2xΑ.Φ.Τ.	Όχι απαραίτητη	Θεραπεία
+/-	>2.000	<Α.Φ.Τ.	Ναι	Θεραπεία σε τουλάχιστον μέτριες ιστολογικές βλάβες <sup>¶</sup>
Κίρρωση*	+	Οποιαδή- ποτε	Όχι	Θεραπεία



# Ερμηνεία ορολογικών δεικτών ΗΒV λοίμωξης

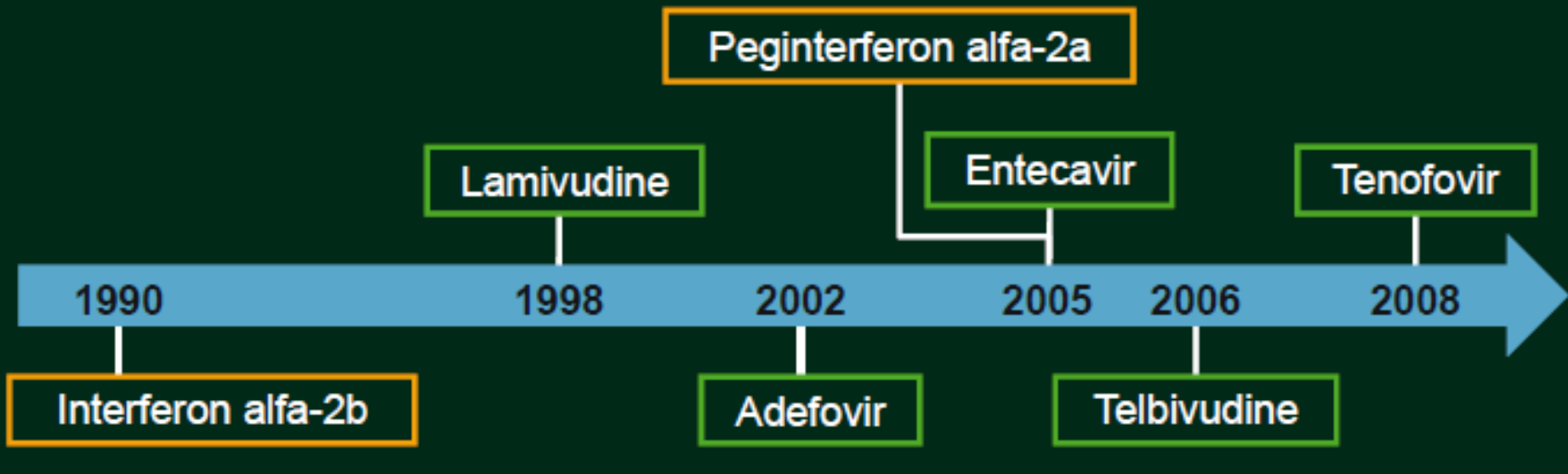
HBsAg (+/-), anti-HBc IgM (+)	Οξεία λοίμωξη
HBsAg (+), anti-HBc (+) HBeAg (+) HBeAg (-), HBV DNA (+) HBeAg (-), HBV DNA (-)	Χρόνια λοίμωξη Hπατίτιδα (φυσικός ΗΒV) Hπατίτιδα (mu-1896 ΗΒV) «Φορέας»
HBsAg (-), anti-HBs (+), anti-HBc (+)	Ίαση, Φυσιική ανοσία
HBsAg (-), anti-HBs (+), anti-HBc (-)	Εμβολιασμός



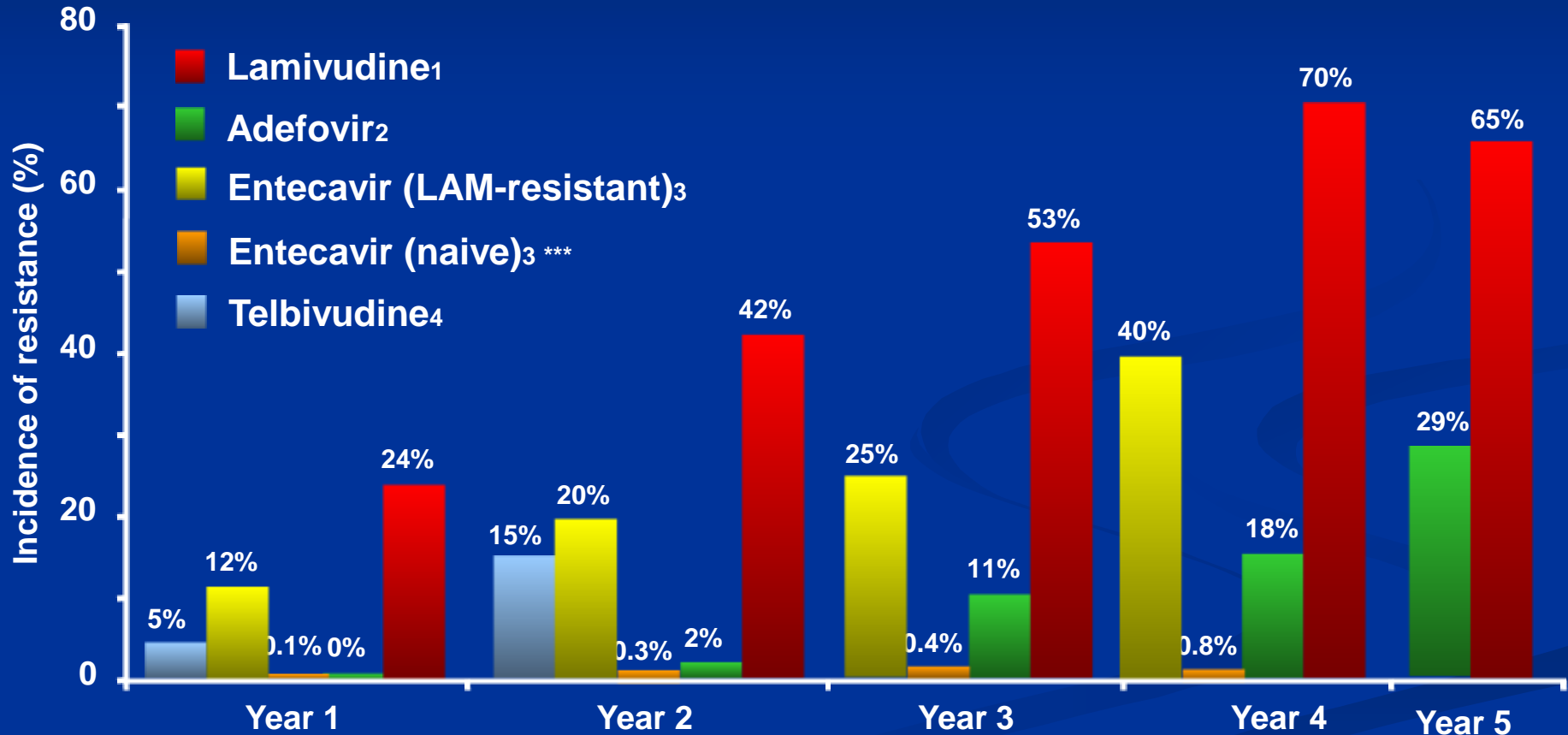
# Εξωηπατικές εκδηλώσεις της HBV

- Αρθραλγίες, εξανθήματα
- Ορονοσία (πυρετός, συμμετρική αρθραλγία, κνίδωση)
- Λεμφοπενία, θρομβοπενία, αιμοκυτταραιμία, απλαστική αναιμία
- Βραδυκαρδία, υπέρταση μυοκαρδίτιδα
- Πλευρίτιδα, λοίμωξη αναπνευστικού
- Αρτιρίτιδα
- Σπειραματονεφρίτιδα
- Μικτή κοινή ρευματική πολυμυαλγία τύπου II
- Κρυσφαιριναιμία
- Κατάθλιψη, αϋπνία
- Κεφαλαλγία
- Πολυνευροπάθεια, Guillen-Barre

# Θεραπεία της χρόνιας ΗΒV



# Antiviral resistance increases over time



Resistance to NAs...is it just a matter of time??

# Διακοπή ΝΑ

- Μετά από κάθαρση HBsAg με ή χωρίς (+) anti-HBs
- Σε μη ιορροτικούς HBeAg(+) ασθενείς με σταθερή οροαναστροφή και μη ανιχνεύσιμο HBV DNA και που ολοκλήρωσαν τουλάχιστον 12 μήνες θεραπεία σταθεροποίησης
- Σε μη ιορροτικούς HBeAg(-) ασθενείς μετά από μακρόχρονη (□ 3 χρόνια) ιική καταστολή αν είναι εφικτή η στενή post-NA παρακολούθηση

# Χρόνιος HBV φορέας και χημειοθεραπεία

- Συχνή αναζωπύρωση (20% - 55%)
  - Συχνότερη στις αιματολογικές κακοήθειες
- Σε κίνδυνο αιόμα και ο HBsAg (-) / AntiHBs (+)
- Ρήξη της ηπατικής αντιρρόπησης 4-36 εβδ. μετά την έναρξη της χημειοθεραπείας
- Πρόληψη
  - Σε όλους του HBsAg (+) / HBV DNA (+)

# HDV λοίμωξη

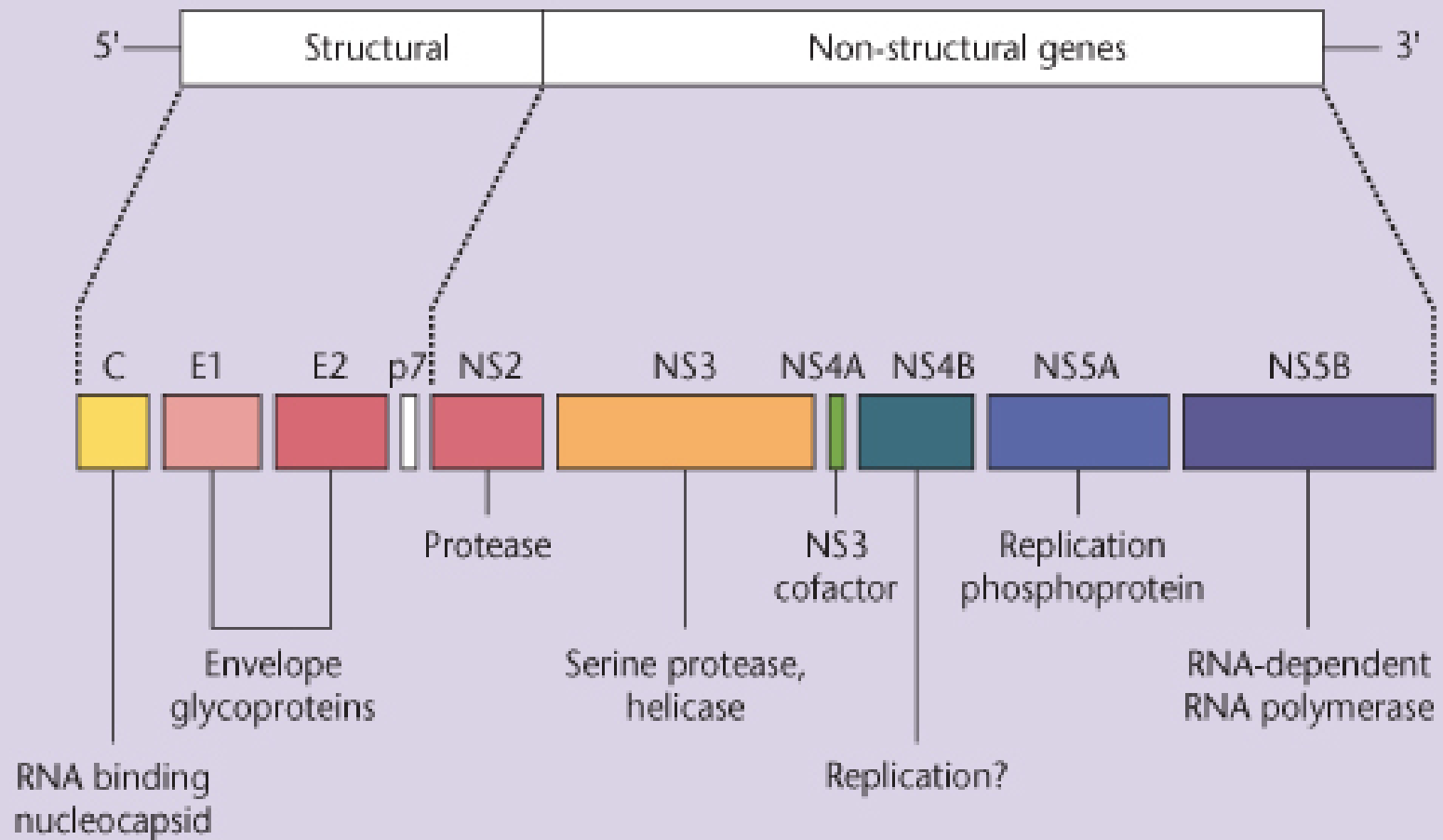
- Ατελής RNA ιός
- Χρησιμοποιεί ως περίβλημα το HBsAg
- Μεταδίδεται παρεντερικά
- 5-10% των πασχόντων από HBV παρουσιάζει και HDV λοίμωξη
- Η επιδημιολογία του δεν ακολουθεί αυτήν του HBV αφού είναι σπάνιος στην Άπω Ανατολή

# Κλινικά χαρακτηριστικά και διάγνωση της οξείας HDV λοίμωξης

	Συλλοίμωξη	Επιλοίμωξη
HDV	Οξεία	Οξεία
HBV	Οξεία	Χρόνια
Θνητότητα	1-2%	1-5%
Χρονιότητα	2-7%	70-90%
HBsAg	+	+
Anti-HD IgM	+	+
Anti-HBc IgM	+	-



## ORGANIZATION OF HCV GENOME AND CLEAVAGE PRODUCTS



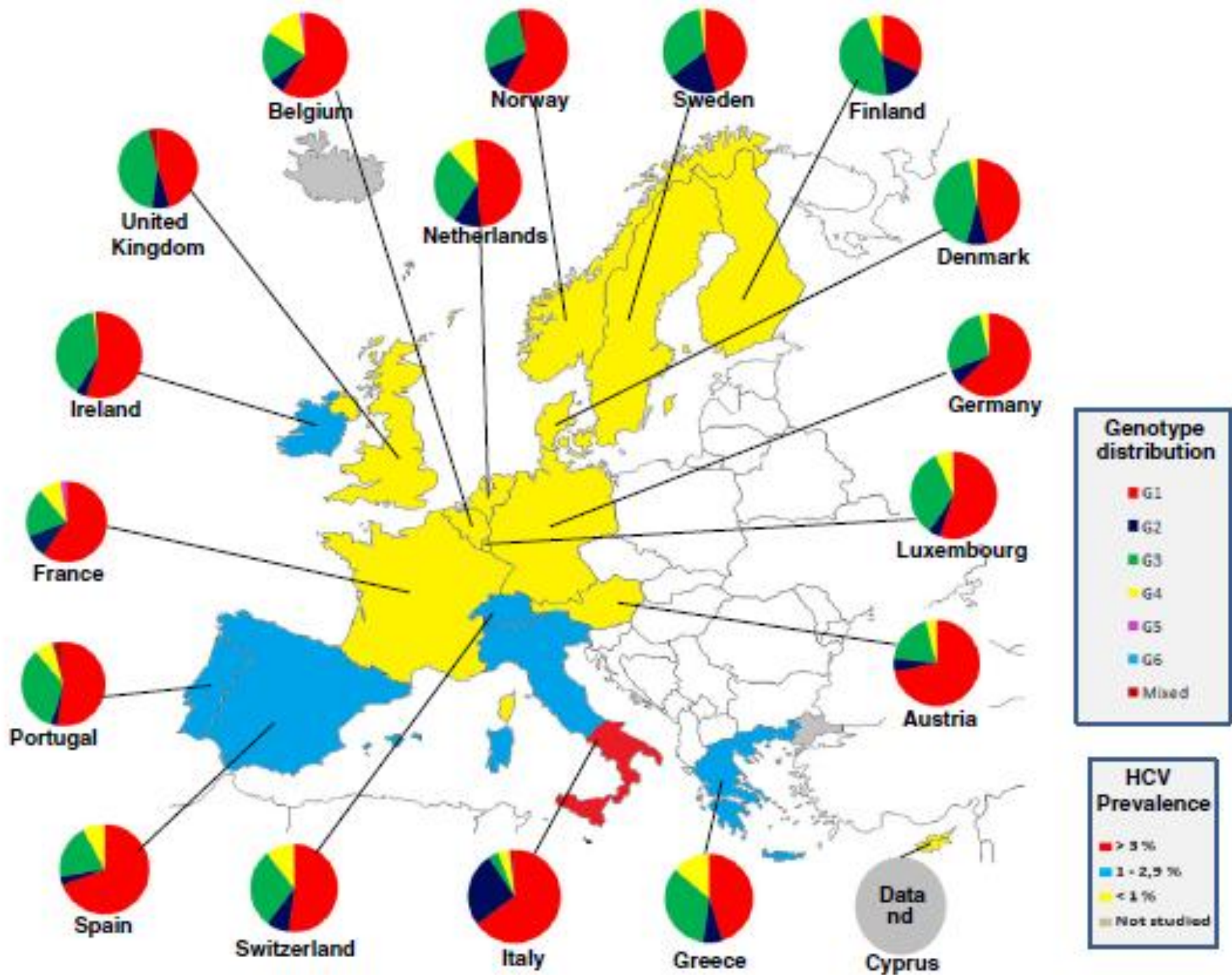
# Επιδημιολογία ΗCV λοίμωξης

- Παγκόσμια: 0,5-1,5% σε αιμοδότες
- Ελλάδα: 0,9% σε αιμοδότες
  - Το αίτιο στο 1/4 των χρονίων ηπατιτίδων
- Μετάδοση παρεντερική
  - Σποραδική κρουσιγενής (>50% των περιπτώσεων)
  - Μετάγγιση αίματος και παραγώγων
  - Ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών
  - Ασθενείς Τεχνητού νεφρού
  - Ασθενείς με συχνές νοσηλείες
  - Μεταμόσχευση
    - Σεξουαλικά
    - Ενδοοικογενειακά
    - Περιγεννητικά
  - Μετά από τρύπημα μολυσμένης βελόνας (4%)

ΣΠΑΝΙΑ

# Γενετική ετερογένεια

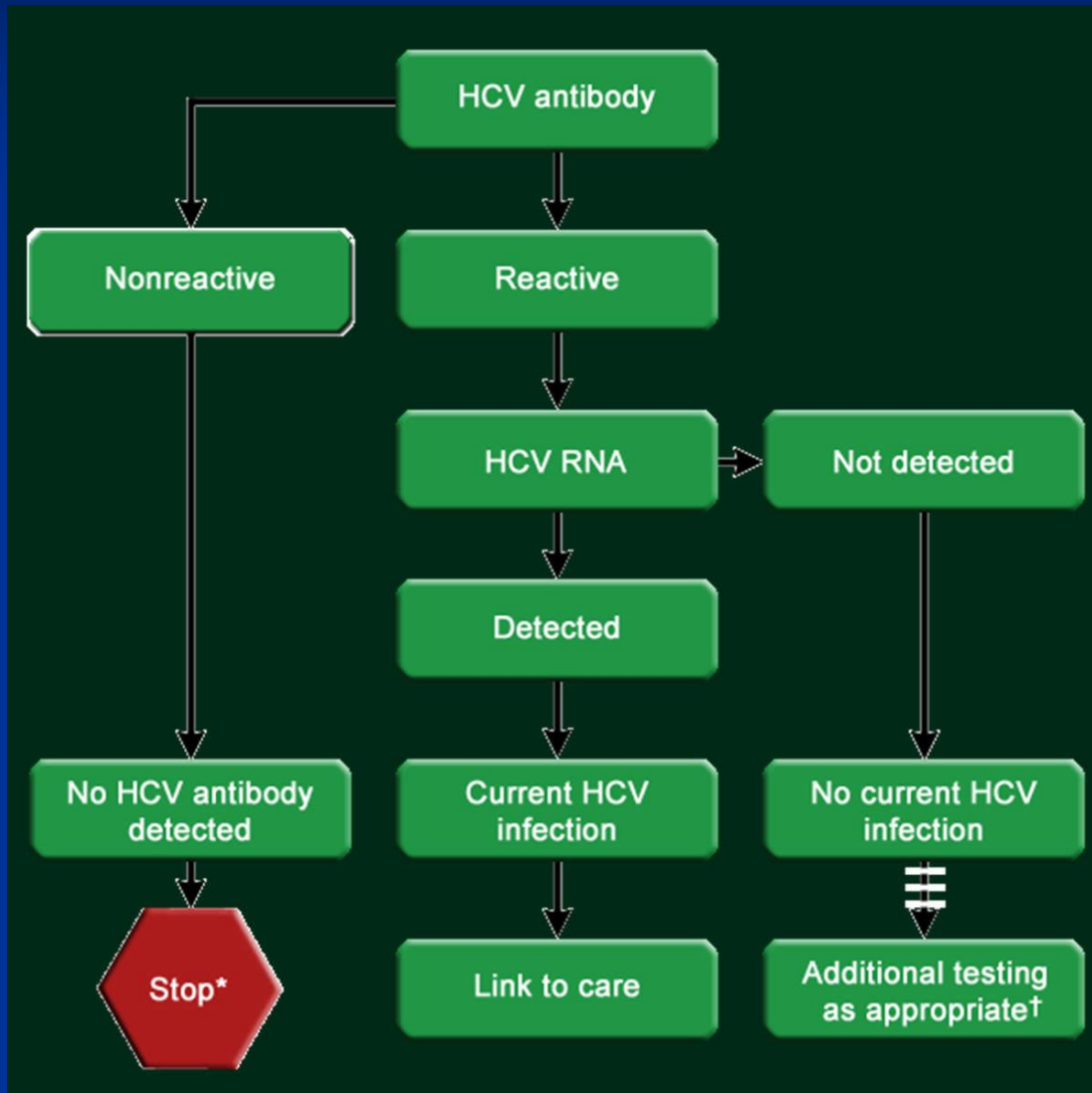
- 6 Γονότυποι (>20% ετερογένεια)
  - 1: Ευρώπη και Αμερική
  - 2-6: Ιαπωνία
    - Μίγμα διαφορετικών στελεχών σε όλες τις περιοχές
- Υπότυποι
- «Σχεδόν είδη» (quasispecies)
  - Μίγμα γονιδιωμάτων, συγγενών μεταξύ τους
    - Διαιώνιση της φλεγμονής

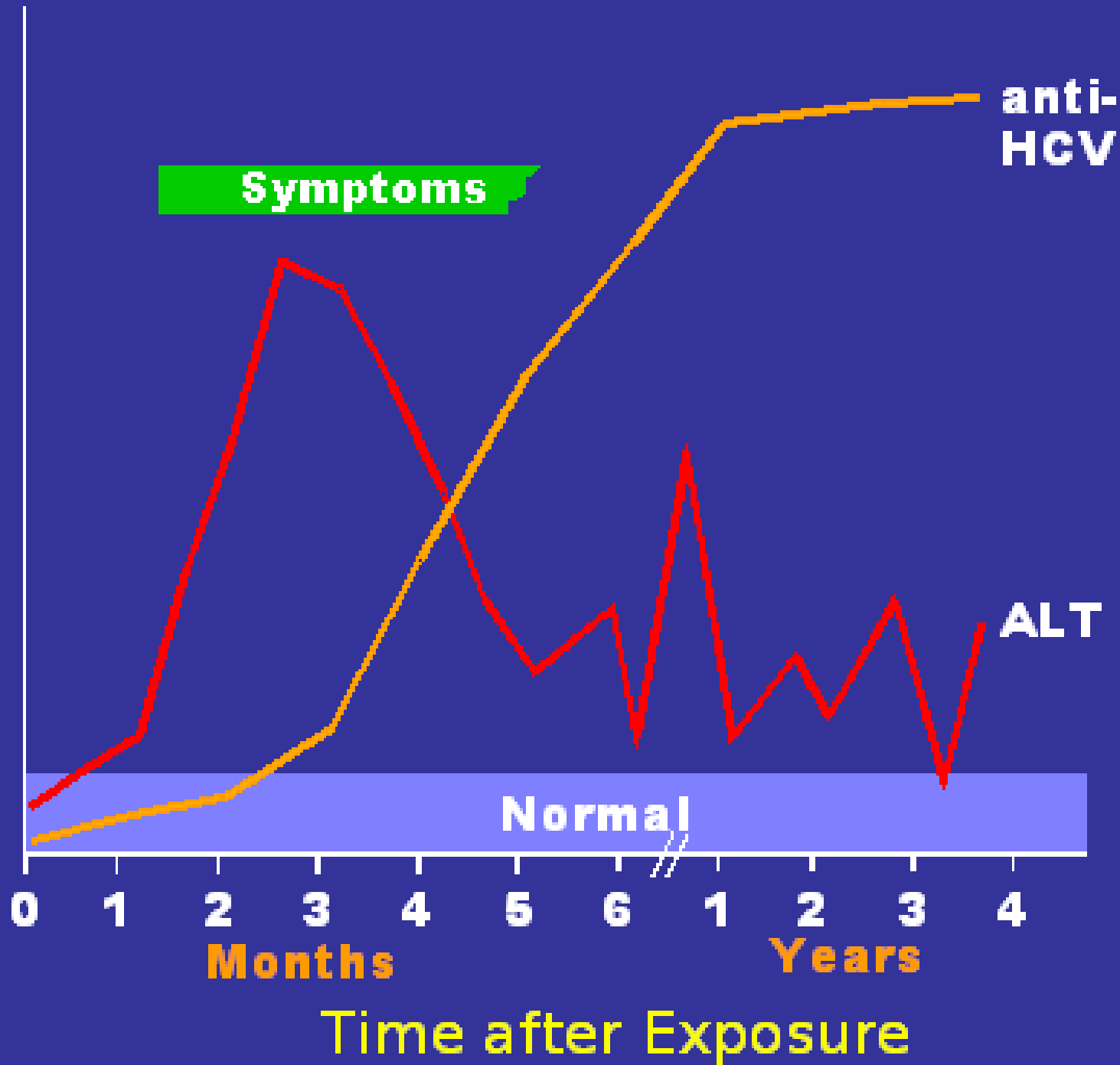


## HCV - Ορολογικοί δείκτες

- Anti-HCV: Elisa, Riba
- HCV RNA ορού: ποιοτική ανίχνευση (PCR)  
ποσοτικός προσδιορισμός
- HCV γονότυπος

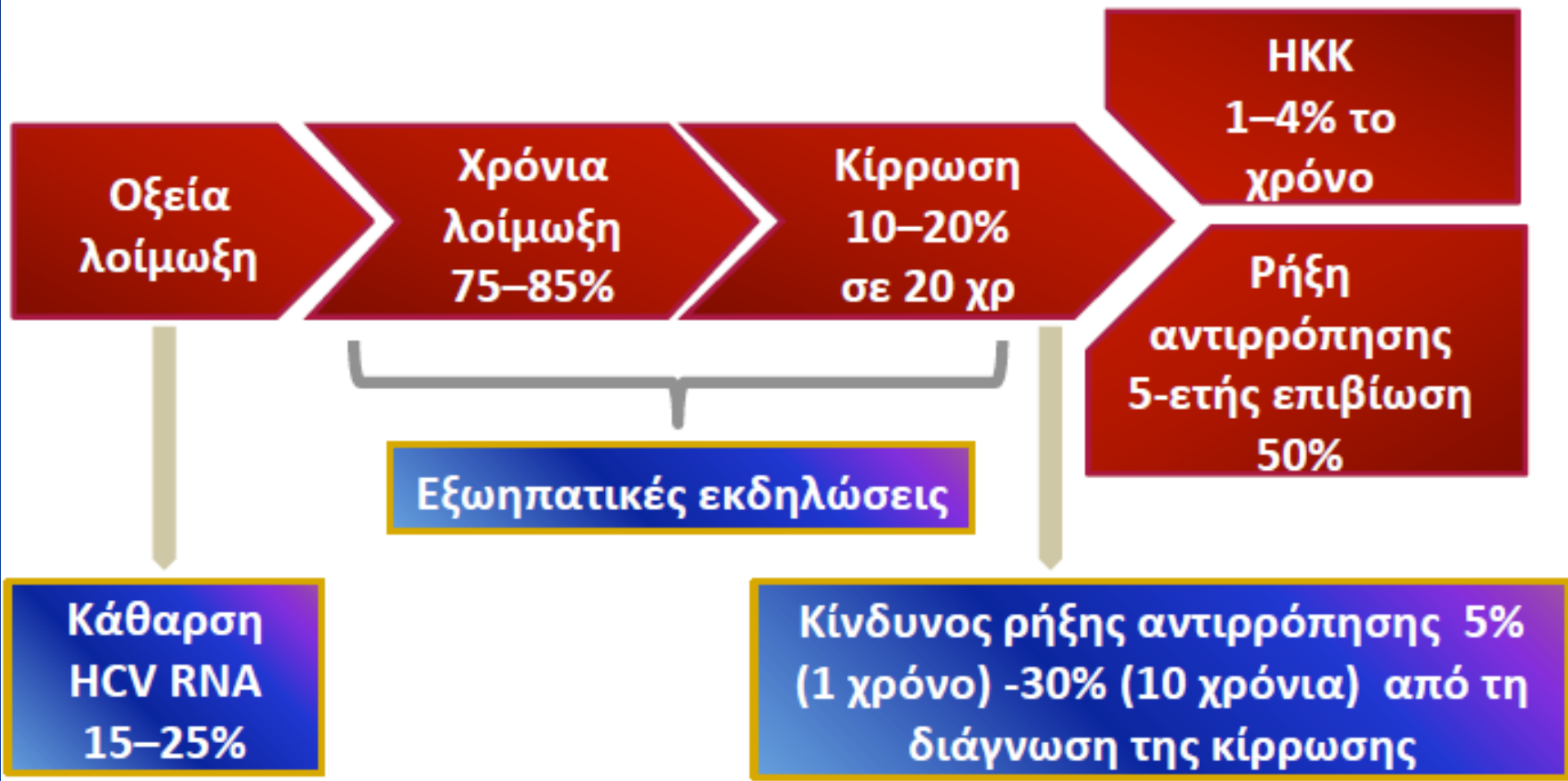
# Διάγνωση HCV







# Φυσική ιστορία της χρόνιας ΗCV



# Εξωηπατικές εκδηλώσεις ΧΗC

- Αυτοαντισώματα (αντι-GOR, αντι-LKM1)
- Μικτή κρουσφαιριναιμία II, III
- Λευκοιλαστική αγγειίτιδα
- Σπειραματονεφρίτιδα
- Non Hodgkin's Λέμφωμα
- Θρομβοπενική πορφύρα
- Όψιμη δερματική πορφυρία
- Ομαλός λειχήνας
- Έλιος κερατοειδούς του Mooren
- Εστιακή χρόνια λεμφοκυτταρική σιαλαδενίτιδα
- Οζώδης πολυαρθρίτιδα
- ΣΕΛ, ΡΑ, Πολυμυοσίτιδα, Δερματομυοσίτιδα
- Οζώδες ερύθημα
- Κνίδωση
- Πολύμορφο ερύθημα
- Σύνδρομο αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων
- Σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet
- Θυρεοειδίτιδα
- ΣΔ
- Πνευμονική ίνωση
- Διατατική μυοκαρδιοπάθεια

## Ορολογική Διάγνωση Οξείας Ηπατίτιδος C

Οξεία ηπατίτιδα (ALT > 8-10 x ΑΦΤ) + antiHCV(+) ή  
HCV RNA(+)

ή Οξεία ηπατίτιδα + antiHCV(-) και HCV RNA(+)

## Ορολογική Διάγνωση Χρόνιας Ηπατίτιδας C

antiHCV(+) και HCV RNA(+) και ↑ALT

## Ορολογική Διάγνωση HCV φορέας

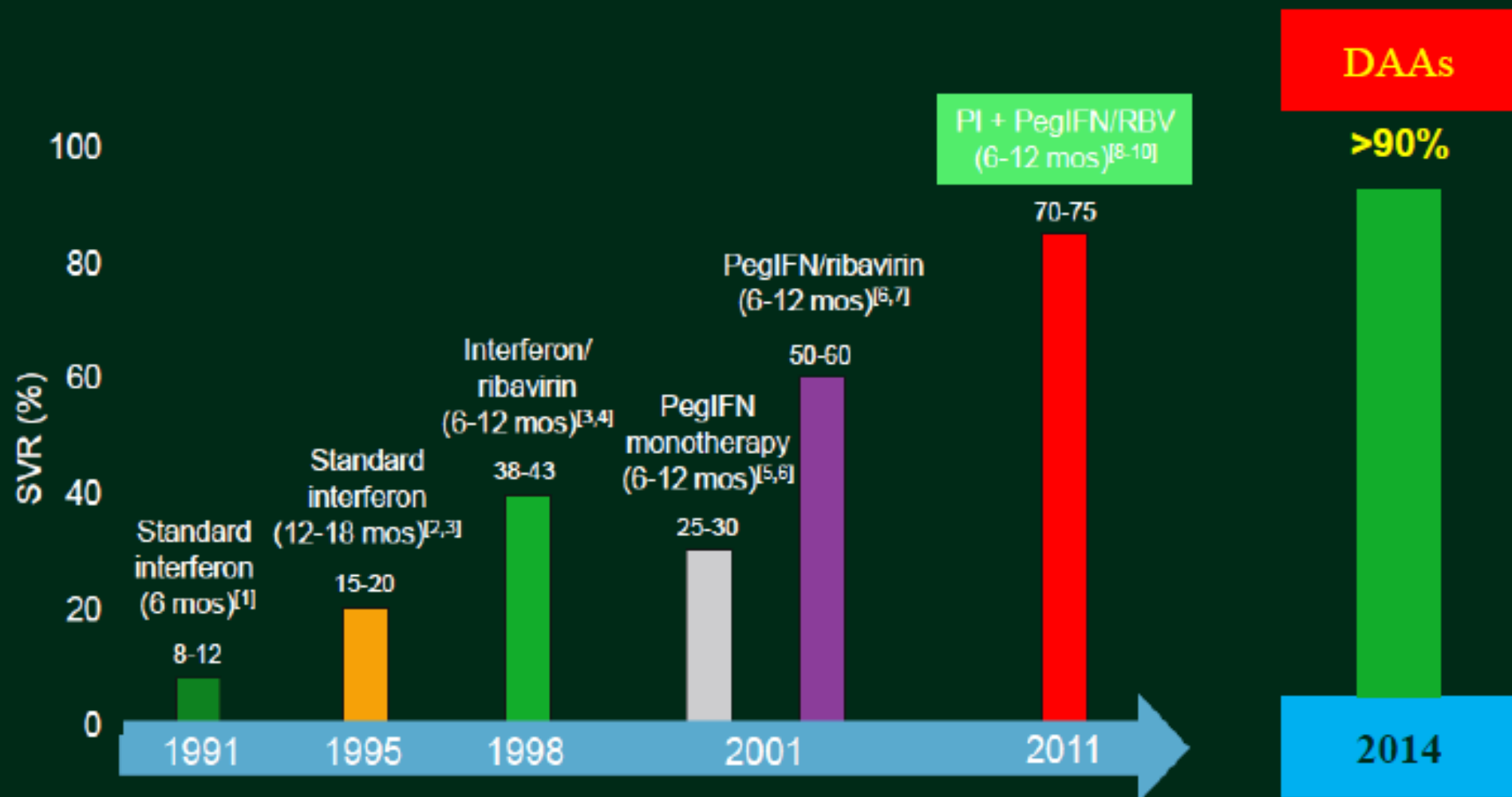
antiHCV(+) και HCV RNA(+) με επίμονα  
φυσιολογικές ALT/AST

# Προγνωστικοί παράγοντες αποτελεσματικότητας της θεραπείας

- Ιικό φορτίο
- Γονότυπος
- Ιστολογία

- Ηλικία
- Καταγωγή
- Φύλο
- Βάρος
- «σχεδόν είδη»
- Κατάχρηση αλκοόλ
- Ανοσοανεπάρκεια
- Συλλοίμωξη με HBV

# Θεραπεία της χρόνιας ΗCV



# Θεραπεία της χρόνιας ΗCV

HCV GT	Regimen	Duration, Wks	
		No Cirrhosis	Compensated Cirrhosis
1	GLE/PIB	8	12
	GZR/EBR*	12	12
	SOF/LDV	8 or 12 <sup>†</sup>	12
	SOF/VEL	12	12
2 or 3	GLE/PIB	8	12
	SOF/VEL	12	12 <sup>‡</sup>
4	GLE/PIB	8	12
	SOF/VEL	12	12
	GZR/EBR	12	12
	SOF/LDV	12	12
5 or 6	GLE/PIB	8	12
	SOF/LDV	12	12
	SOF/VEL	12	12

AASLD/IDSA. HCV guidelines. September 2017.

# Κίνδυνος λοίμωξης μετά από τρύπημα

- HBV - HBe (+) μέχρι και 30%
- HBV - HBe (-) ~ 5%
- HCV- 2%
- AIDS = 0,3%