



ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

# Ηπατίτιδες

**Ευάγγελος Χολόγκιτας**

Καθηγητής Παθολογίας-Ηπατολογίας ΕΚΠΑ

Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «Λαϊκό»

# Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας

- Διαταραχές ηπατικής λειτουργίας (abnormal “liver function tests”)
  - INR, λευκωματίνη, χολερυθρίνη
- Διαταραχές ηπατικής βιοχημείας
  - ALT/ AST/ ALP/ γGT

# Έλεγχος ηπατικών ενζύμων

- **ALT** (SGPT): αλανινική αμινοτρανσφεράση
  - **AST** (SGOT): ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
  - **ALP**: αλκαλική φωσφατάση (ALP)
  - **γ-GT**: γ-γλουταμινική τρανσπεπτιδάση
  - **LDH**: γαλακτική δεϋδρογονάση
- τρανσαμινάσες
- χολοστατικά

# Διλλήματα στον ορισμό της ηπατίτιδας

- Οξεία ηπατίτιδα: ALT>10 φορές την ΑΦΤ
- Οξεία ηπατική βλάβη: INR>1,5 αλλά χωρίς εγκεφαλοπάθεια
- Οξεία κεραυνοβόλος ηπατίτιδα: INR>1,5 και εγκεφαλοπάθεια

# Ηπατοκυτταρική ή χολοστατική βλάβη?

## • Ηπατοκυτταρική

- Αύξηση κυρίως AST και ALT
  - Ιογενείς
  - Φάρμακα/αλκοόλ
  - Αυτοάνοσα
  - NAFLD/MASLD (λιπώδες ήπαρ)
  - ν. Wilson

## • Χολοστατική

- Αύξηση κυρίως ALP ( $\pm$ γGT)
  - Φάρμακα
  - PBC (Απαθή χολική χολαγγειίτιδα)
  - PSC (Απαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα)
  - Διηθητικά νοσήματα ήπατος

ΔΔ από εξωηπατικά αίτια (π.χ. χολολιθίαση, Ca παγκρέατος)

# Έλεγχος τρανσαμινασών

- **ALT** (SGPT): ήπαρ >νεφροί >μυοκάρδιο >μύες
- **AST** (SGOT): μυοκάρδιο >ήπαρ >μύες >νεφροί >πάγκρεας

## Εξωηπατικά αίτια υπερτρανσαμινασαιμίας

- Μυϊκή βλάβη (σκελετικοί μύες, μυοκάρδιο)
- Ανεπάρκεια επινεφριδίων
- Νευρική ανορεξία
- Θυρεοειδοπάθεια (υπό-, υπέρ-)
- Εντεροπάθεια από γλουτένη

Ιστορικό, εξέταση CPK, LDH, τροπονίνη

Ιστορικό, εξέταση Νάτριο, κάλιο

Ιστορικό, εξέταση TSH

Ιστορικό, εξέταση  
Αναιμία, Ενδοσκόπηση,  
IgA anti-TGG

# Ιογενείς Ηπατίτιδες

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Χρόνος επώασης	4 weeks	4-12 weeks	7 weeks	4-12 weeks	6 weeks
Μετάδοση	Κοπρανοστοματική				Κοπρανοστοματική Τροφιμογενής
Παρεντερική «Κάθετη» Σεξουαλική		+++ ++ ++	+++ + +	+++ ++ ++	
Οξεία ηπατική ανεπάρκεια	<1%	0,1%-1%	0,1%	0,1%-1%	1%-2%
Εξέλιξη σε χρονιότητα	Καμία	Παιδιά: 90% Ενήλικες: 1-10%	80%	Πολύ συχνά	Ναι (ειδικά σε ανοσοκαταστολή)

# Ηπατίτιδα Α



# Θεραπεία/Πρόληψη

- Υποστηρικτική
- Εμβολιασμός. Καλή υγιεινή

# Ηπατίτιδα Β

## Ορολογικές φάσεις χρόνιας ηπατίτιδας Β

	HBeAg θετική		HBeAg αρνητική	
	Χρόνια λοίμωξη*	Χρόνια ηπατίτιδα	Χρόνια λοίμωξη**	Χρόνια ηπατίτιδα
HBsAg	+	+	+	+
HBeAg	+	+	-	-
HBV DNA, IU/mL	$>10^7$	$>10^4$	$<2000-20.000$	$>2000-20.000$
ALT	φυσιολογική	αυξημένη	φυσιολογική	αυξημένη
Ιστολογικές βλάβες ήπατος	Καμία/Ελάχιστες	Μέτριες/Σοβαρές	Καμία	Μέτριες/Σοβαρές

Παλαιότεροι ορισμοί: \*Φάση ανοχής, \*\* Φάση ανενεργού φορέα.

Ένδειξη χορήγησης αντικής αγωγής με νουκλεοσ(τ)ιδικό ανάλογο

# ΧΡΟΝΙΑ ΗΒV ΛΟΙΜΩΞΗ

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

(Peg-)IFNa ή Nucleos(t)ide analogues (NAs)

- Χρόνια ηπατίτιδα Β

Μόνο NA

- Μη αντιροσ

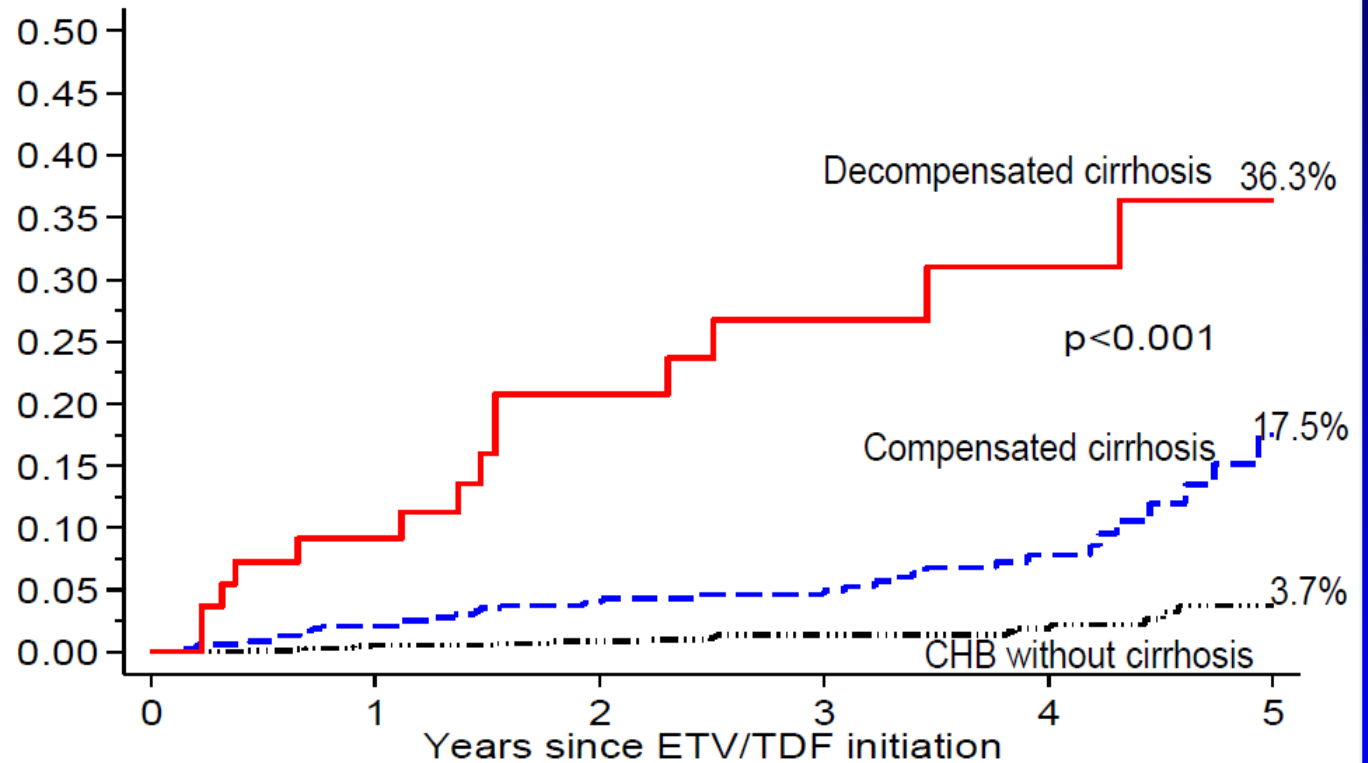
Πρακτικά το 2024 όλοι οι ασθενείς με ένδειξη θεραπείας:  
**Εντεκαβίρη ή Τενοφοβίρη (ή TAF)**

προστασία/επιμόσχευση σε HBV+ ασθενείς

προφυλακτική θεραπεία σε ανενεργούς φορείς HBV υπό ανοσοκατασταλτικά/χημειοθεραπευτικά

- Έγκυες γυναίκες με υψηλή HBV ιαίμια
- Εργαζόμενοι υγείας σε HBeAg+ φάση ανοσοανοχής

# Κίνδυνος ΗΚΚ σε ασθενείς με ΧΗΒ υπό ETV/TDF



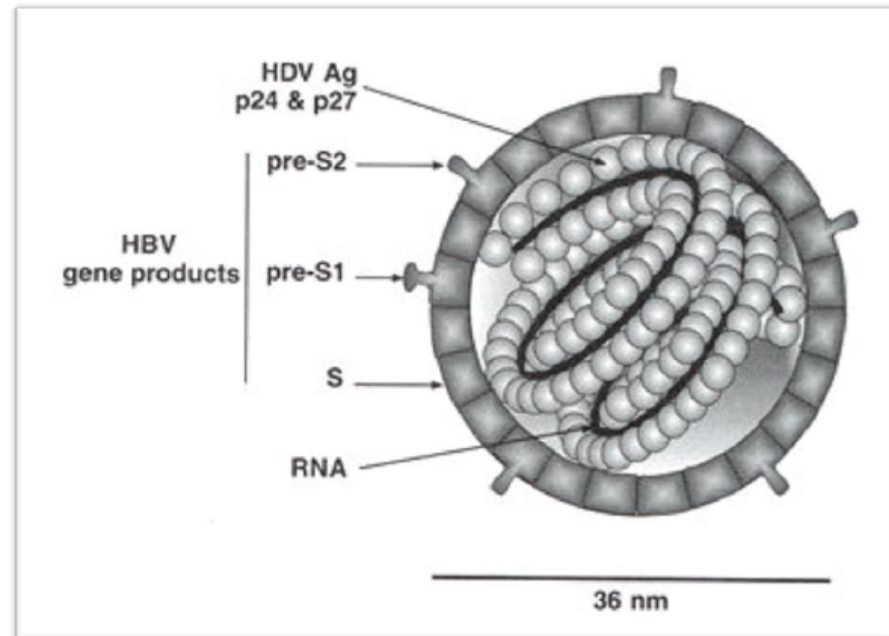
Number at risk		0	1	2	3	4	5
CHB	1085	1041	787	566	327	124	
Comp. cirrhosis	476	443	355	280	168	33	
Decomp. cirrhosis	55	46	31	21	14	5	



## Ο ιός της ηπατίτιδας δέλτα

### *Χαρακτηριστικά του ιού*

- Ο μικρότερος γνωστός λοιμογόνος παράγοντας που προσβάλλει τον άνθρωπο (μήκος  $\approx 1600$  νουκλεοτίδια)
- Είναι λοιμογόνος σε  $10^{-11}$  αραιώσεις σε ορούς HBsAg(+)





# Χρόνια ηπατίτιδα δέλτα

## Σύνοψη II

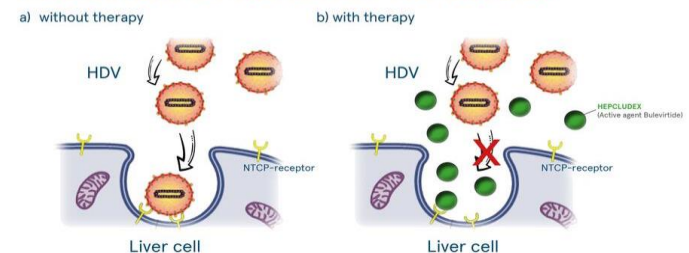
6. Απαραίτητος ο έλεγχος για anti-HDV σε όλους τους ασθενείς με ΧΗΒ
7. Το HDV RNA είναι απαραίτητο στην εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου και στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία
8. Αποτελεί δύσκολο θεραπευτικό πρόβλημα

- Peg-IFNα: πρώτης γραμμής θεραπεία, αλλά δεν επιτυγχάνει μακροχρόνιες απαντήσεις
- Τα NUCs ως μονοθεραπεία δεν έχουν αποτέλεσμα
- Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί σημαντική αλλά τελευταία λύση

9. Έρευνα για την ανάπτυξη νεότερων θεραπειών

- **Bulevirtide (EMA approved 2020)**

### MECHANISM OF ACTION OF HEPCLUDEX



# Ηπατίτιδα C



# Ποια αντικά εγκρίθηκαν το 2014-2016

---

**Sofosbuvir  
NS5B**

Ιανουάριος 2014

**Simeprevir  
NS3/4A**

Μάιος 2014

**Daclatasvir  
NS5A**

Σεπτέμβριος 2014

**Ledipasvir +  
Sofosbuvir  
NS5A+NS5B**

Νοέμβριος 2014

**Paritaprevir/r+Ombitasvir  
+ Dasabuvir  
PI+NS5A+NS5B**

Δεκέμβριος 2014

**Grazoprevir+Elbasvir  
NS5A+PI**

2016

**Velpatasvir+Sofosbuvir  
NS5A+NS5B  
(all genotypes)**

# Ποια αντικά εγκρίθηκαν το 2017

---

**Glecaprevir / Pibrentasvir**  
**(all genotypes)**

**Sofosbuvir / Velpatasvir /  
Voxilaprevir**  
**(DAA failures, all genotypes)**

**2017**

# HCV : θεραπεύσιμη νόσος

---

Κύριος στόχος = μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR) (ο HCV είναι RNA ιός)

SVR = μη ανιχνεύσιμο HCV RNA ορού 3 - 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας

## SVR υπό DAAs

1. Σχεδόν άριστο (>95%)
2. ιστολογική βελτίωση
3. μείωση επιπλοκών νόσου

# Βασικές διαφορές στη θεραπευτική διαχείριση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδας Β και C

	Ηπατίτιδα Β	Ηπατίτιδα C
Είδος ιού	DNA ιός	RNA ιός
Αντισώματα προστατευτικά έναντι επαναμόλυνσης	Ναι (Anti-HBs)	Όχι (Anti-HCV)
Στόχος αντικής θεραπείας	Καταστολή ιικού πολ/ασμού (HBV DNA ορού αρνητικό)	Εκκρίζωση του ιού από τον οργανισμό (HCV RNA ορού αρνητικό)
Διάρκεια θεραπείας	Συνήθως επ' άοριστον	Βραχεία διάρκεια (συνήθως 3 μήνες)

# Ηπατίτιδα Ε

# Χαρακτηριστικά στοιχεία της ηπατίτιδας Ε ανάλογα με το γονότυπο

	Γονότυπος 1 και 2	Γονότυπος 3 και 4
Είδη που μολύνονται	Αποκλειστικά άνθρωποι	Άνθρωποι και ζώα
Γεωγραφική περιοχή	Ασία, Αφρική	Ευρώπη, Αμερική
Τρόποι εξάπλωσης	Επιδημίες, σποραδικά	Σποραδικά
Επιπολασμός	50% ή περισσότερο	<1% έως 50%
Τρόποι μετάδοσης	Κοπρανοστοματική	Τροφιμογενής
Εξέλιξη σε χρονιότητα	Όχι	Ναι, κυρίως σε ανοσοκαταστολή
Θνητότητα	Αυξημένη σε εγκύους	Αυξημένη σε ηλικιωμένα άτομα
Θεραπεία	Υποστηρικτική	Ριμπαβιρίνη

**Πίνακας 2.** Εξωηπατικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με οξεία και χρόνια HEV λοίμωξη.

Σύστημα	Εκδηλώσεις	Συσχέτιση	Γονότυπος
<b>Νευρικό</b>	Αμυατροφική νευραλγία	Ισχυρή συσχέτιση	Γονότυπος 3
	Σύνδρομο Guillain-Barré	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ισχυρή συσχέτιση (δεδομένα από 2 μελέτες κοόρτης και αρκετές αναφορές περιπτώσεων στη βιβλιογραφία)</li> <li>• 5-11% των ασθενών με σύνδρομο Guillain-Barré έχει ενδείξεις λοίμωξης από HEV</li> </ul>	Όλοι οι γονότυποι
	Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πιθανή συσχέτιση</li> <li>• Ανίχνευση HEV RNA στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό</li> </ul>	
	Παράλυση προσωπικού νεύρου (παράλυση Bell)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αναφορές περιπτώσεων</li> </ul>	
	Πολλαπλή μονονευρίτιδα Μυελίτιδα		
<b>Γαστρεντερικό</b>	Οξεία παγκρεατίτιδα	Αρκετές αναφορές περιπτώσεων σε ασθενείς με οξεία HEV λοίμωξη	Γονότυπος 1
<b>Νεφροί</b>	Σπειραματονεφρίτιδα <ul style="list-style-type: none"> <li>• IgA νεφροπάθεια</li> <li>• Μεμβρανώδης και μεμβρανοϋπερπλαστική</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ισχυρή συσχέτιση</li> <li>• Νεφρική λειτουργία και πρωτεϊνουρία βελτιώνονται μετά από κάθαρση του HEV (αυτόματη ή μετά θεραπεία)</li> <li>• Συχνά νεφρική βλάβη σχετιζόμενη με κρυσφαιριναιμία</li> </ul>	Γονότυποι 1 και 3
	Κρυσφαιριναιμία (κυρίως σε συνδυασμό με νεφρική νόσο)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αυξημένος επιπολασμός anti-HEV αντισωμάτων σε ασθενείς με ιδιοπαθή κρυσφαιριναιμία</li> <li>• Η HEV λοίμωξη αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα εμφάνισης κρυσφαιριναιμίας σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων</li> </ul>	Γονότυπος 3
<b>Αίμα</b>	Θρομβοπενία Απλαστική αναιμία Αιμολυτική αναιμία Μονοκλωνική γαμμαπάθεια	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δεν είναι σαφές αν υπάρχει άμεση συσχέτιση</li> <li>• Κυρίως σε αναφορές περιπτώσεων στη βιβλιογραφία</li> </ul>	Γονότυποι 1 και 3

## ΟΡΟΛΟΓΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΙΟΓΕΝΩΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΩΝ

Οξεία ηπατίτιδα Α	anti-HAV IgM (+)
Παρελθούσα ηπατίτιδα Α ή εμβολιασμός	anti-HAV (+)
Οξεία ηπατίτιδα Β	anti-HBc IgM (+), HBsAg (+), anti-HBc (+)
Παρελθούσα οξεία ηπατίτιδα Β	HBsAg (-), anti-HBc (+), anti-HBs (+)
Εμβολιασμός	HBsAg (-), anti-HBc (-), anti-HBs (+)
Χρόνια ηπατίτιδα Β (συμπεριλαμβανομένων ανενεργών φορέων)	HBsAg (+), anti-HBc (+), anti-HBcIgM (-), HBeAg (+)/(-), anti-HBe (-)/(+), HBV DNA (+)/(-)
Χρόνια ηπατίτιδα D	HBsAg (+), anti-HBc (+), anti-HDV (+)
Οξεία ηπατίτιδα C	Ορομετατροπή σε anti-HCV (+), HCV RNA (+)
Χρόνια ηπατίτιδα C	anti-HCV (+), HCV RNA (+)
Οξεία ηπατίτιδα E	anti-HEV IgM (+)



# Αυτοάνοση Ηπατίτιδα

## Simplified Criteria for the Diagnosis of Autoimmune Hepatitis

HEPATOLOGY 2008;48:169-176

Elke M. Hennes,<sup>1</sup> Mikio Zeniya,<sup>2</sup> Albert J. Czaja,<sup>3</sup> Albert Parés,<sup>4</sup> George N. Dalekos,<sup>5</sup> Edward L. Krawitt,<sup>6</sup> Paulo L. Bittencourt,<sup>7</sup> Gilda Porta,<sup>8</sup> Kirsten M. Boberg,<sup>9</sup> Harald Hofer,<sup>10</sup> Francesco B. Bianchi,<sup>11</sup> Minoru Shibata,<sup>12</sup> Christoph Schramm,<sup>1</sup> Barbara Eisenmann de Torres,<sup>13</sup> Peter R. Galle,<sup>13</sup> Ian McFarlane,<sup>14</sup> Hans-Peter Dienes,<sup>15</sup> Ansgar W. Lohse,<sup>1</sup> and the International Autoimmune Hepatitis Group

- Elevation of serum total IgG

- IgG > UNL 1 point
- IgG > 10% UNL 2 points

- Autoantibodies

- ANA, SMA or LKM  $\geq$  1 : 40 1 point
- $\geq$  1 : 80, or SLA/LP positive 2 points

- Histology of chronic hepatitis

- Compatible with AIH 1 point
- Typical of AIH 2 points

- Absence of viral hepatitis

2 points

Score > 5 = probable AIH; Score > 6 = definite AIH

## Συνιστώμενο θεραπευτικό σχήμα συνδυασμού πρεδνιζολόνης και αζαθειοπρίνης για ενήλικες ασθενείς (π.χ. 70 kg) με πρόσφατη διάγνωση αυτοανόσου ηπατίτιδας

Week	Πρεδνιζολόνη (mg/d)	Αζαθειοπρίνη (mg/d)
1	70 (= 1 mg/kg ΒΣ)	-
2	60	-
3	50	50
4	40	50
5	30	100*
6	25	100
7	20	100
8 + 9	15	100
10 + 11	12.5	100
από 12	10	100

Χαμηλότερες αρχικές δόσεις πρεδνιζολόνης σε ήπια νόσο ή σε πρώιμες υποτροπές κατά την προσπάθεια πλήρους διακοπής κορτικοστεροειδών. Η μείωση τους πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την ταχύτητα ανταπόκρισης και τις επιπλοκές.

Όταν οι αμινοτρανσφεράσες ομαλοποιηθούν, μείωση πρεδνιζολόνης σε 7.5 mg/d και μετά 3 μήνες σε 5 mg/d, με προσπάθεια διακοπής της μετά από 3-4 μήνες άμεσα ή με μεσοδιάστημα 3 μηνών και δόση 2.5 mg/d ανάλογα με την εξατομικευμένη εκτίμηση του κινδύνου και της ανταπόκρισης. \*Αζαθειοπρίνη 1-2 mg/kg /d.

Μη αλκοολική λιπώδης  
νόσος του ήπατος  
(NAFLD)

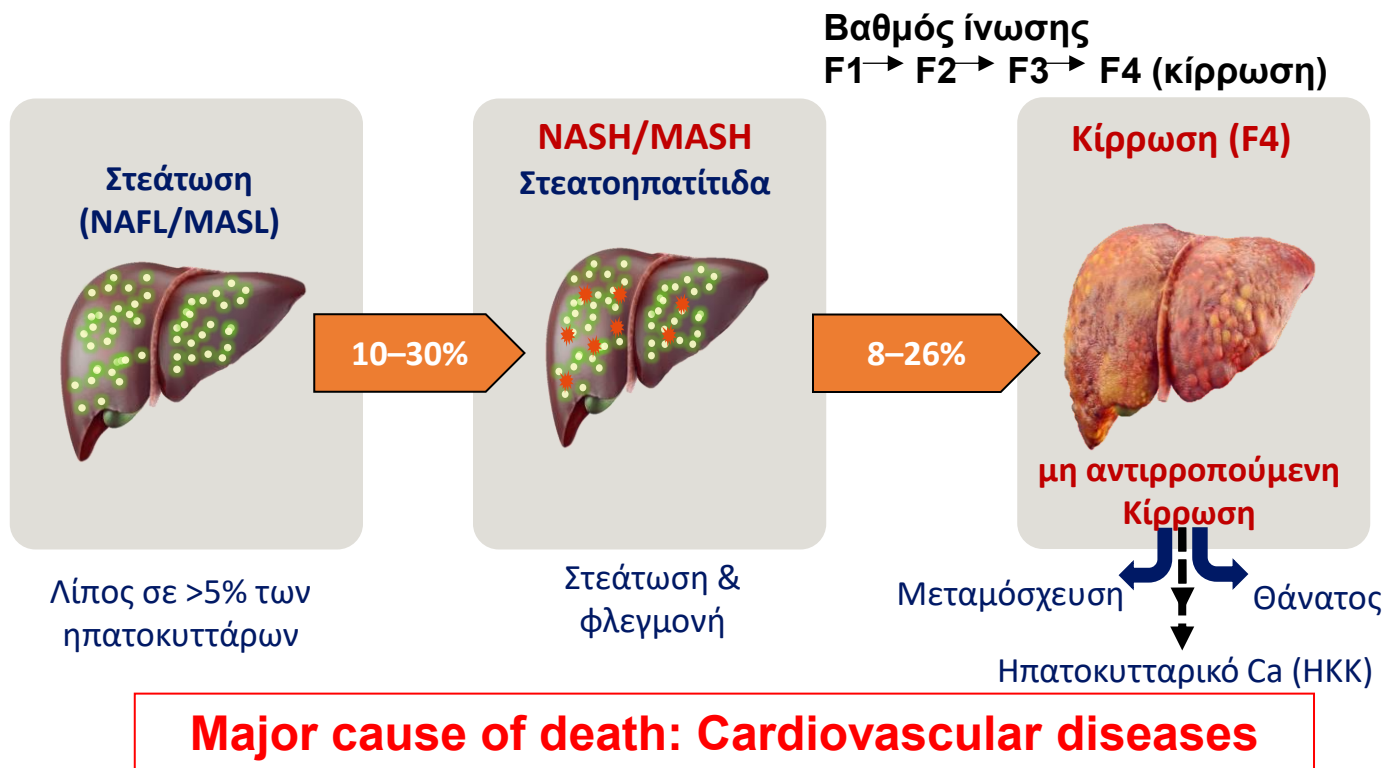
# Ονομασία

- **1980 NAFLD (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease)**  
NASH (Non-Alcoholic Steatohepatitis)



- **2023 MASLD (Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease)**  
MASH (Metabolic dysfunction-Associated Steatohepatitis)

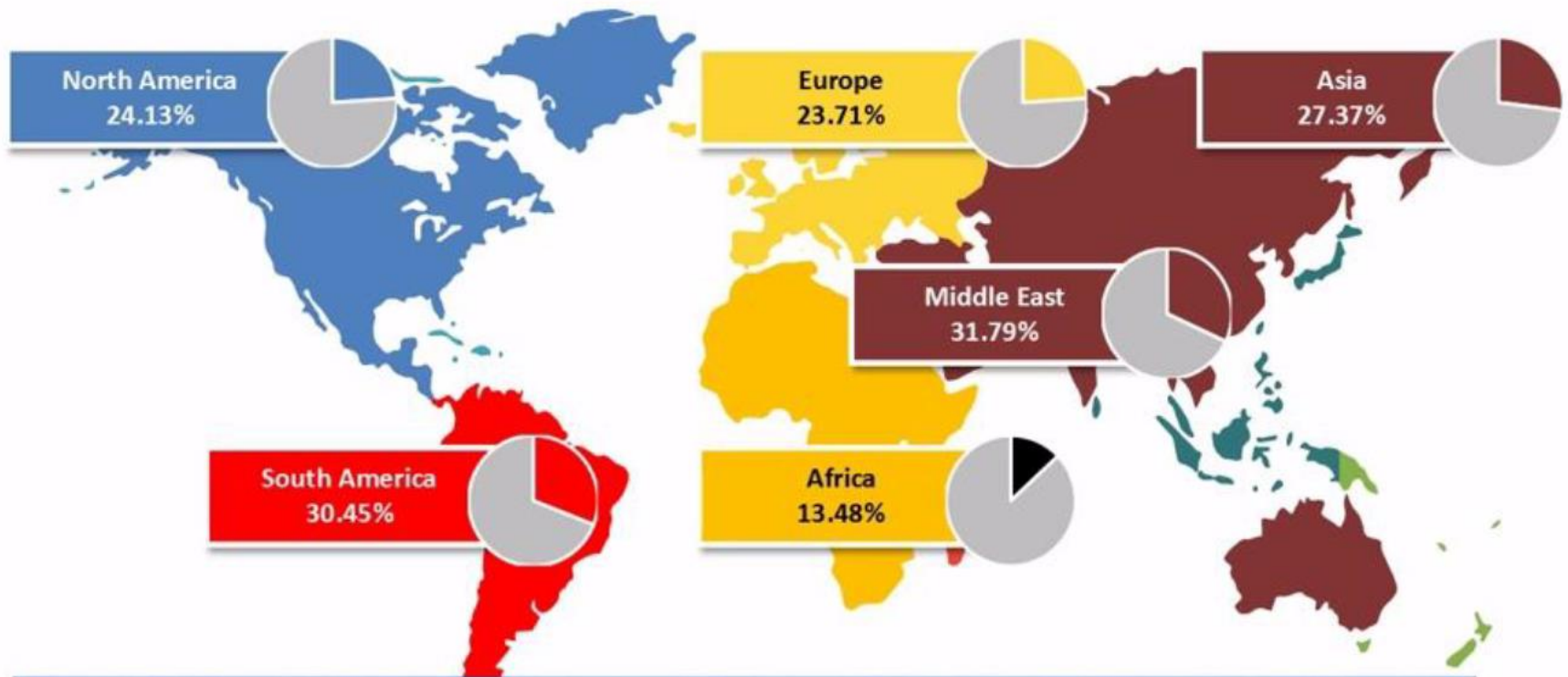
# Φυσική πορεία NAFLD/MASLD



**NAFL:** non-alcoholic fatty liver

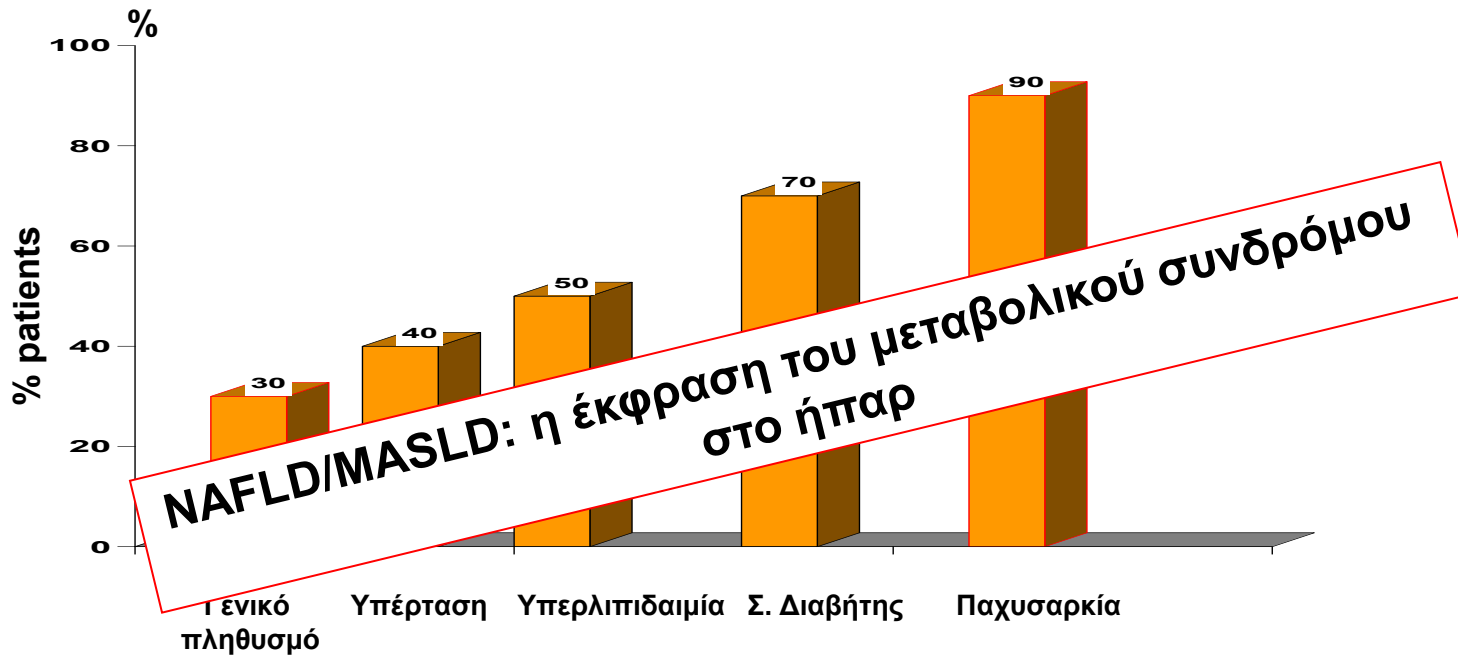
**MASL:** metabolic dysfunction-associated steatotic liver

## Global prevalence of **NAFLD**: 30%



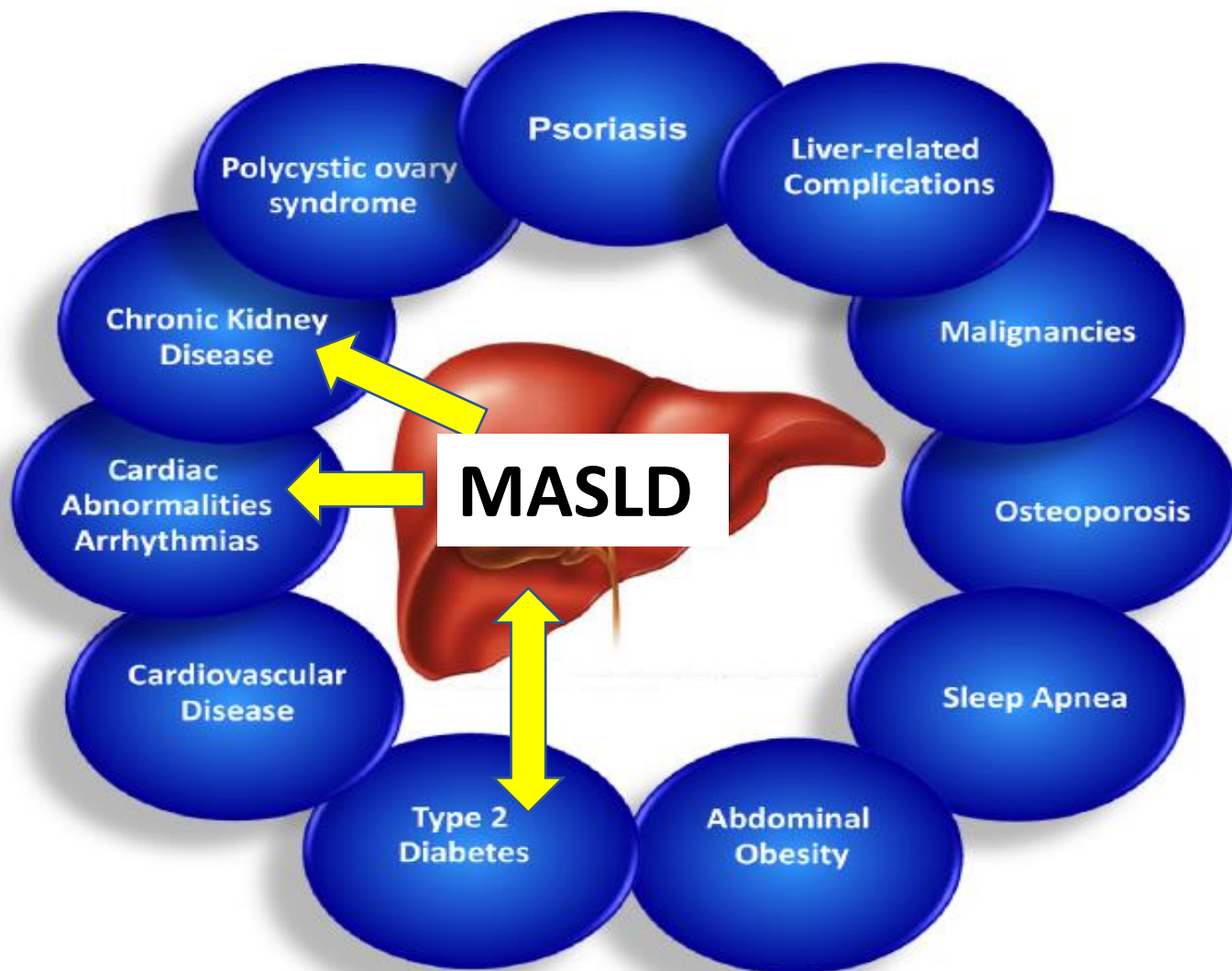
**Το U/S ανιχνεύει στεάτωση αν είναι >20-30%**

# Επιπολασμός NAFLD / MASLD



Μεταβολικό σύνδρομο = Αντίσταση στην ινσουλίνη

# Η NAFLD/MASLD ως συστηματικό νόσημα





**ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ  
ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΙΑΒΗΤΟΛΟΓΙΚΗ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΚΑΙ ΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑΣ ΓΙΑ ΤΗ  
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΛΙΠΩΔΟΥΣ  
ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ**



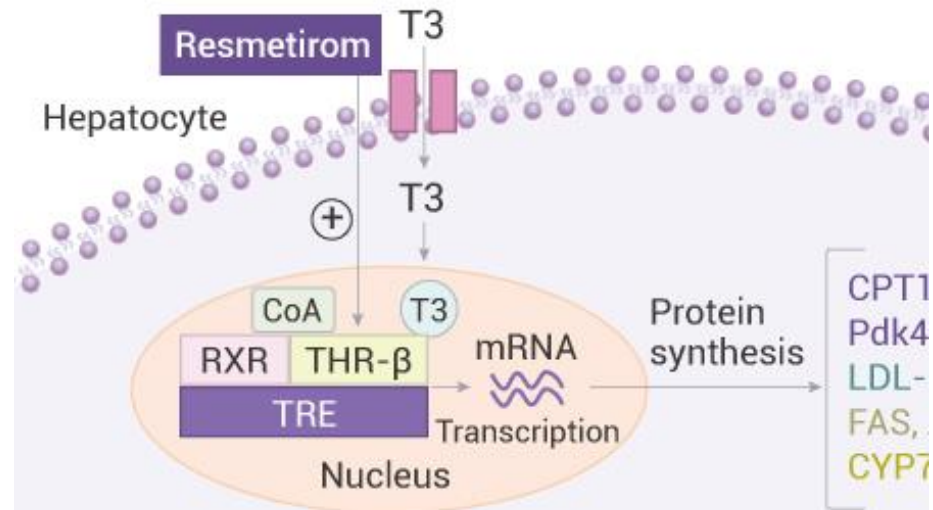
**ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ**

**Το υπερηχογράφημα αποτελεί την πρώτη επιλογή για τη  
διάγνωση της NAFLD/MASLD**

# MASLD : ολιστική προσέγγιση και κατάλληλη επιλογή αγωγής

- Αλλαγή τρόπου ζωής
    - άσκηση / Μεσογειακή διατροφή
    - / stop κάπνισμα / καθόλου αλκοόλ
  - Αντι-διαβητική αγωγή  
(metformin, glitazones, GLP-1, SGLT2)
  - $\alpha$ -ΜΕΑ, angiotensin II αναστολείς
  - Στατίνη
- Σε όλους τους ασθενείς
- T2DM
- Αρτ. Υπέρταση

# Το 2024 η 1<sup>η</sup> έγκριση από τον FDA NAFLD/MASLD “specific” therapy

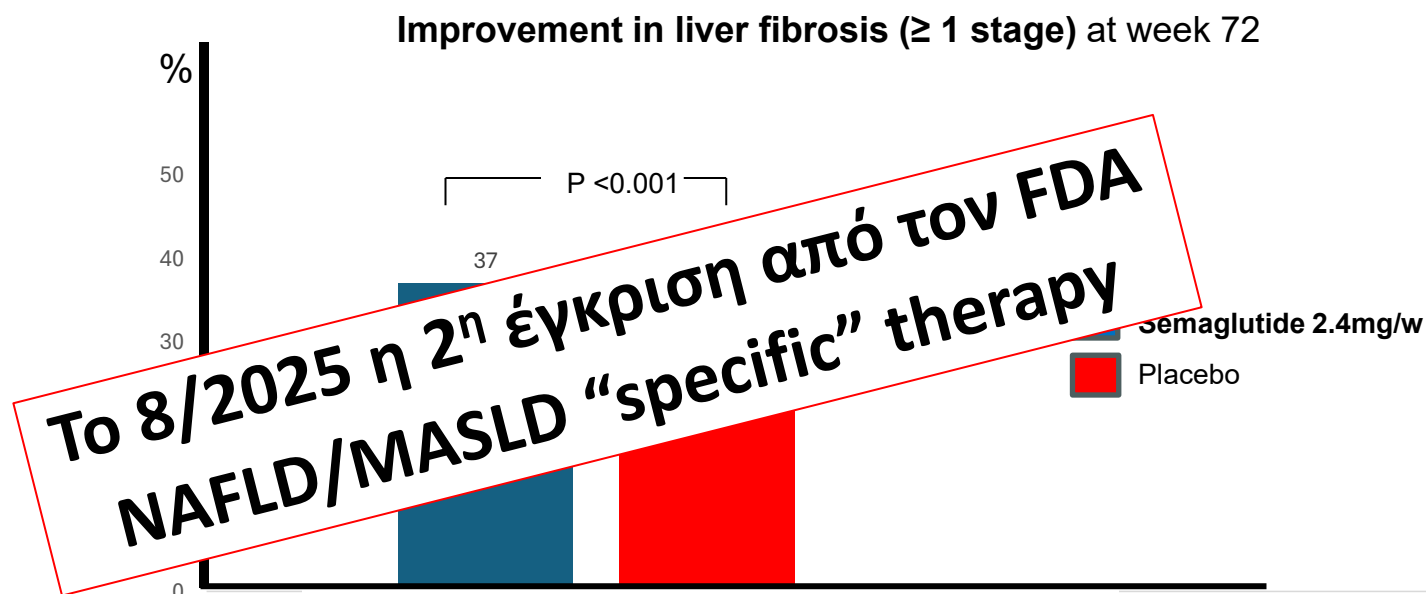


**Resmetirom** is a Selectiv

Non-alcoholic Fatty Liver Disease Research

## Semaglutide 2.4 mg in Participants With Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis: Baseline Characteristics and Design of the Phase 3 ESSENCE Trial

- 800 MASLD pts with stage F2/F3 fibrosis
- Once-weekly subcutaneous semaglutide 2.4 mg or placebo

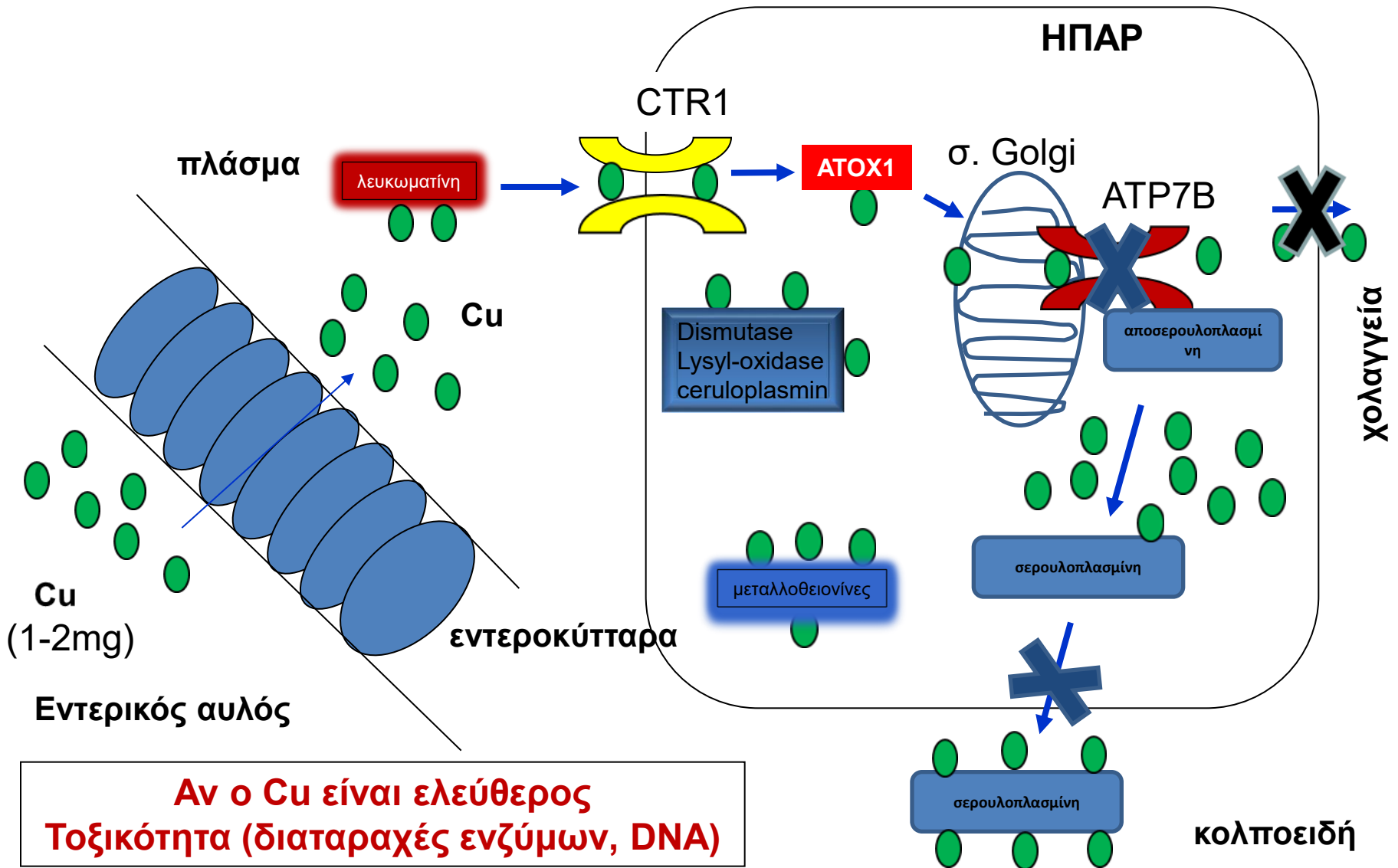


# Νόσος Wilson

# ΟΡΙΣΜΟΣ

- Είναι αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού με παθολογική εναπόθεσή του σε διάφορα όργανα και ιστούς.
- Μπορεί να εκδηλωθεί ως ηπατική νόσος, νευρολογική νόσος ή ως ψυχιατρική διαταραχή με ή χωρίς ηπατική διαταραχή
- Ως ηπατική διαταραχή προσβάλλει συχνότερα παιδιά και νεαρούς ενήλικες.

# Νόσος Wilson



# Θεραπεία ν. Wilson

- Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με ένα χηλικό παράγοντα (**D-πενικιλλαμίνη ή τριεντίνη**).
- Η θεραπεία συντήρησης γίνεται με μικρότερες δόσεις των ίδιων φαρμάκων ή με **ψευδάργυρο (zinc)**.
- Θα πρέπει να αποφεύγονται τροφές πλούσιες σε χαλκό (π.χ. οστρακοειδή).