

Ηπατίτιδα: Φλεγμονή ή/και νέκρωση του ηπατικού παρεγχύματος

ΑΙΤΙΑ

- Λοιμώξεις (ιοί, μικρόβια, παράσιτα, μύκητες, ριζέτσιες)
- Αλκοόλ
- Φάρμακα
- Αυτοάνοσες νόσοι
- Μεταβολικές νόσοι (αιμοχρωμάτωση, ν. Wilson, ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης)
- NASH
- Αγγειακά αίτια (ισχαιμία, απόφραξη ηπατικών φλεβών)
- Νεοπλάσματα
- Διηθητικές νόσοι

Ιός	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
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
Ανοσοπροφύλαξη					
Παθητική	+	+	-	-	-
Ενεργητική	+	+	-	-	-

Επιδημιολογία της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας

- Συχνά ασυμπτωματική
 - Δυσχερής ο υπολογισμός της επίπτωσης
- Με μαθηματικό μοντέλο υπολογίστηκε επίπτωση της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας για τα έτη προ του 1990, παγκοσμίως
 - Ηπατίτιδα Α: 50%
 - Ηπατίτιδα Β: 35%
 - Ηπατίτιδα C: 5-15%
- Μεγάλες γεωγραφικές διαφορές

Ιογενείς ηπατίτιδες

Οξείες

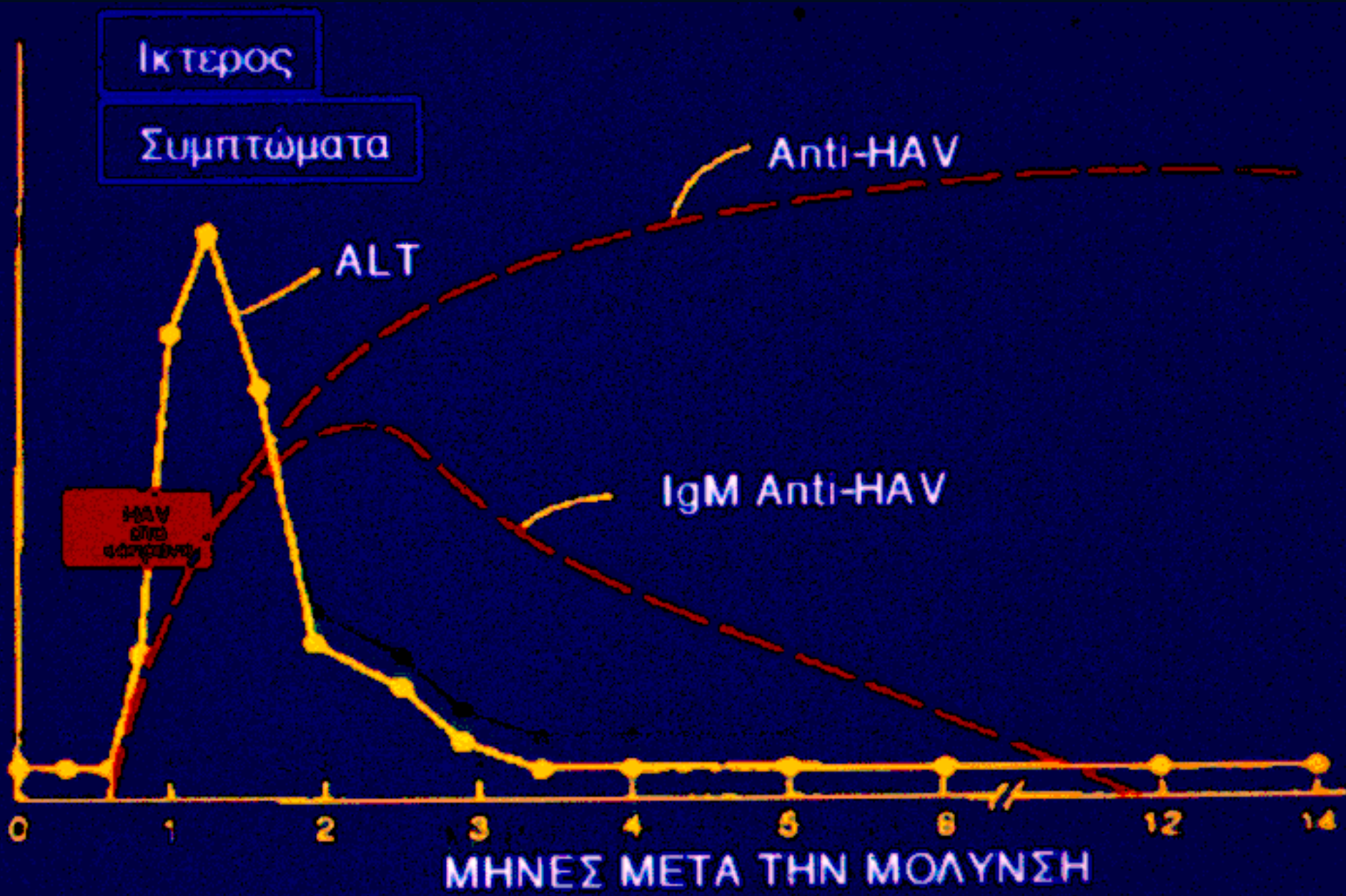
- Συχνά ασυμπτωματικές (υποκλινικές)
- Συμπτωματικές
 - Ικτερινές
 - Ανικτερινές
 - Χαμηλή νοσηρότητα
 - <1-2% κεραινοβόλος ηπατίτιδα
- Συνήθως διαρκούν λίγες εβδομάδες

Χρόνιες

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

HAV

- RNA Ιός (πικρορνοϊός)
- Επώαση: 14-50 ημέρες
- Μετάδοση: επαφή με πάσχοντα
μολυσμένο ύδωρ - τροφή
παρεντερικά (αίμα, βελόνα)
- Πρόληψη: Βελτίωση συνθηκών υγιεινής - διαβίωσης
Εμβολιασμός (αδρανοποιημένος ιός: 0,6 μήνες)
 - Ταξιδιώτες σε χώρες υψηλής ενδημικότητας
 - Εργαζόμενοι σε βρεφονηπιακούς σταθμούς
 - Εργαζόμενοι σε μονάδες καθαριότητας
 - Εργαζόμενοι σε μονάδες κατασκευής / επεξεργασίας τροφίμων
 - Ευαίσθητα άτομα σε επαφή με πάσχοντες
 - Ασθενείς με χρόνια HBV ή/και HCV
 - Νήπια και παιδιά



Τυπική πορεία οξείας ηπατίτιδας Α

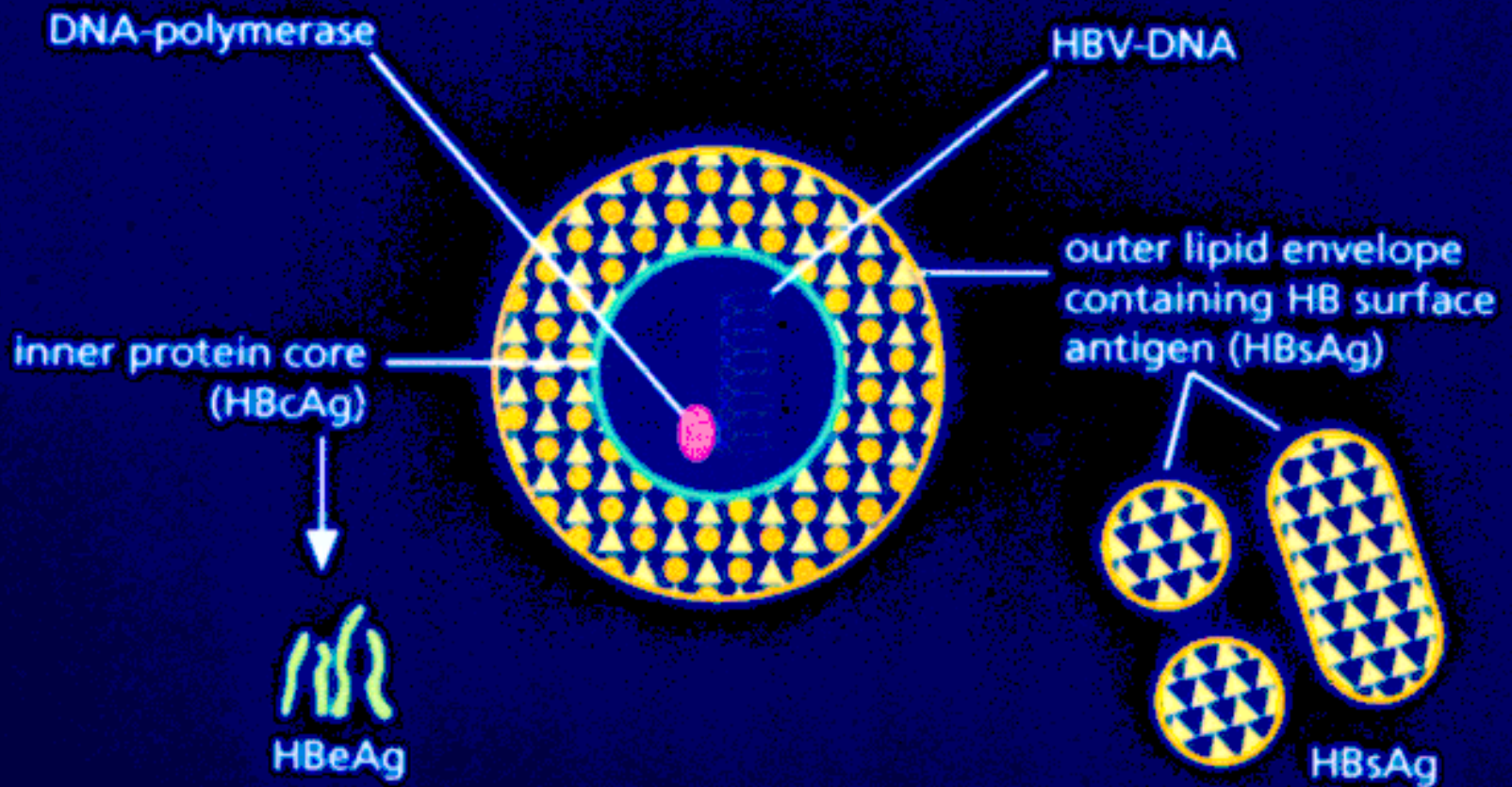
Κλινική εικόνα της οξείας ΗΑΥ

- 70-80% των ενηλίκων που θα μολυνθούν θα αναπτύξουν συμπτώματα
- 90% των παιδιών ηλικίας <5 ετών θα παραμείνουν ασυμπτωματικά κατά την πορεία της οξείας λοίμωξης
- Άτυπη πορεία της οξείας ΗΑΥ
 - Χολοστατική
 - Υποτροπιάζουσα

Επιδημιολογία της HBV

- Ο επιπολασμός της HBV λοίμωξης ποικίλλει παγκοσμίως
 - Επιπολασμός HBsAg: 5% παγκοσμίως
 - 0,1% στη Δύση
 - 15% σε περιοχές της Ασίας και της Αφρικής
 - Ελλάδα: 2-5%
- Η εφαρμογή προγραμμάτων συστηματικού εμβολιασμού μειώνει δραματικά τα καινούργια περιστατικά

Schematic presentation of hepatitis B virus (HBV)



Τρόπος μετάδοσης

- Μετάγγιση αίματος και παραγόντων
- Οδοντιατρικές πράξεις
- Αιμοκάθαρση
- 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	;;;

Κλινική εικόνα της οξείας HBV

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

Οξεία HBV στους ενήλικες

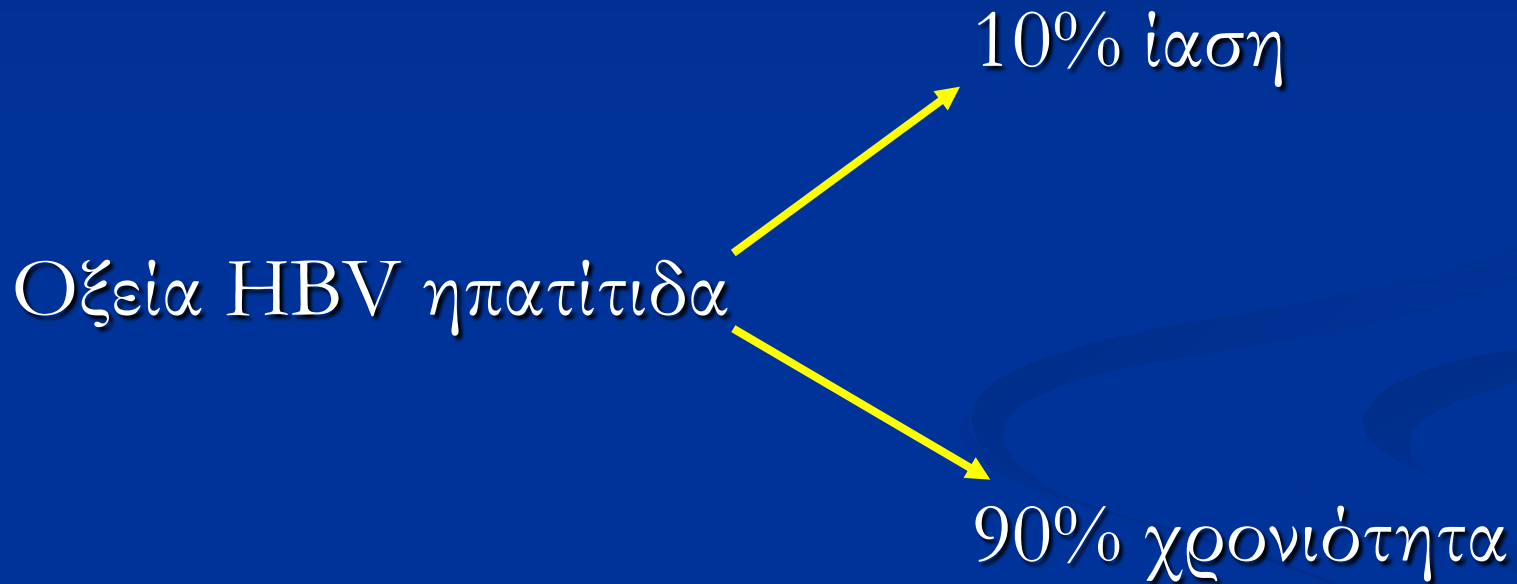
Οξεία HBV ηπατίτιδα

1-2% κεραυνοβόλος
ηπατική ανεπάρκεια

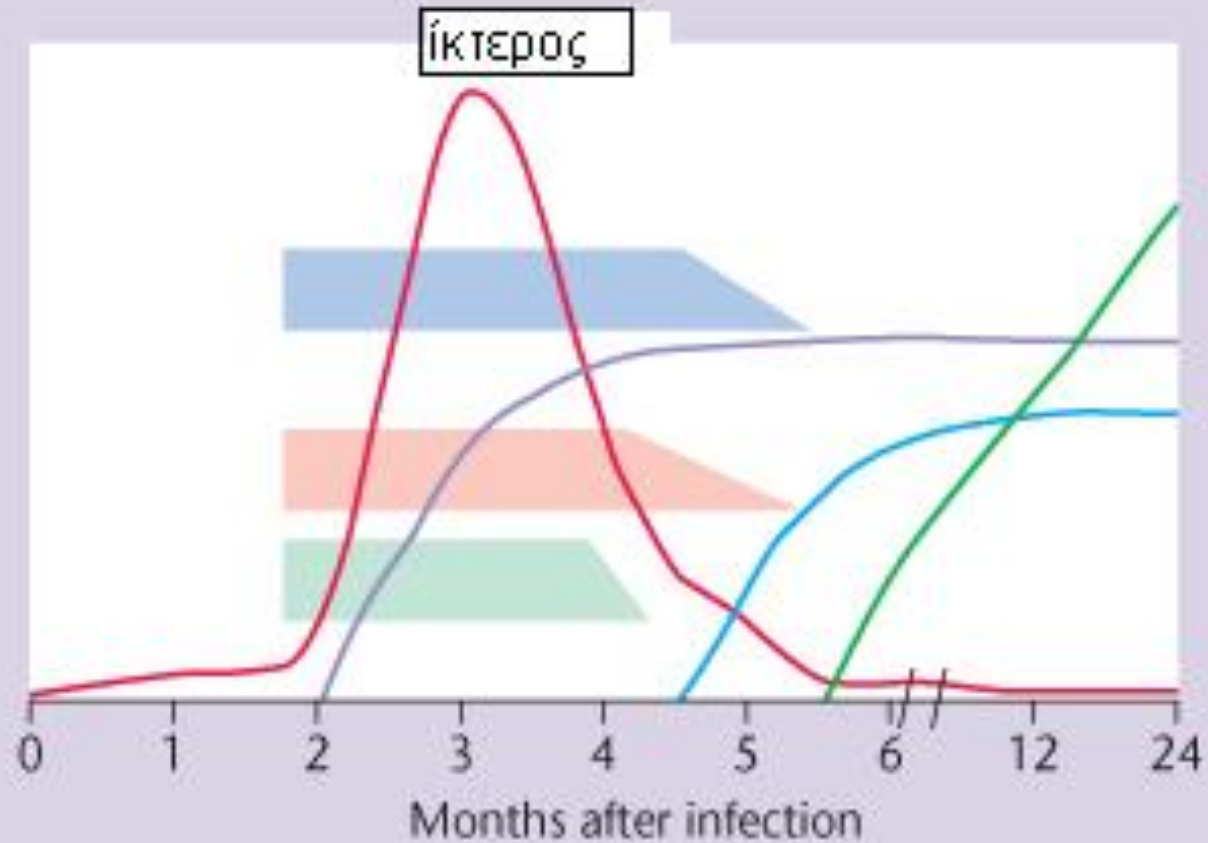
5% χρονιότητα

- μικρή ηλικία
- ανοσολογική ανεπάρκεια
- υποκλινική νόσηση

Οξεία ΗΒV στα παιδιά (νεογέννητα)



Διάγνωση της οξείας HBV



— anti-HBs
— anti-HBc
— anti-HBe
— ALT

— HBsAg
— HBV DNA
— HBeAg

Φυσική ιστορία της χρόνιας HBV

■ Ανοχή

- Πολύ υψηλοί τίτλοι HBV-DNA, HBeAg (+), φυσιολογική ALT, ελάχιστη ηπατική βλάβη
- ελάχιστη πιθανότητα αυτόματης ορομετατροπής

■ Κάθαρση

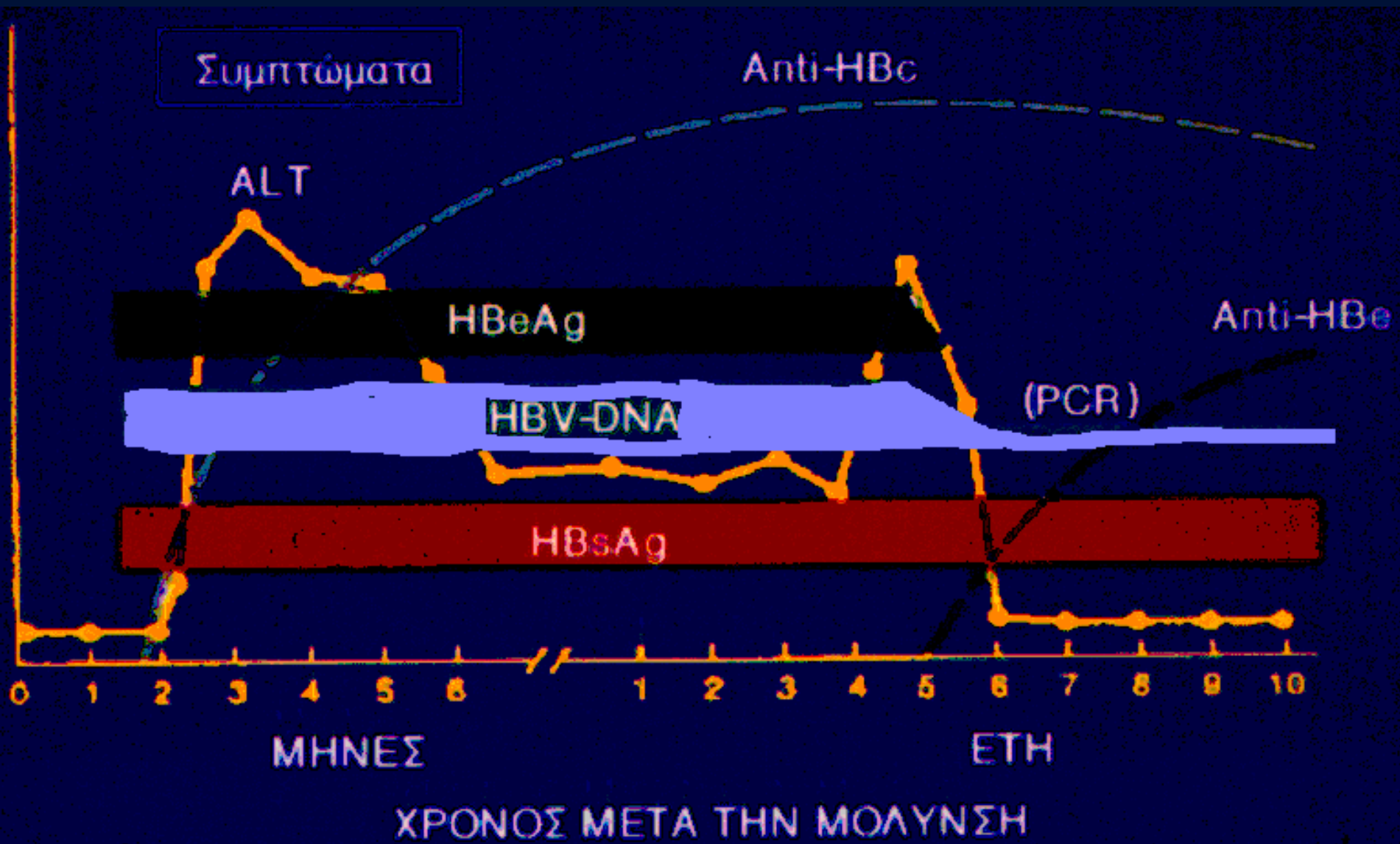
- Χαμηλός τίτλος ή μη-ανιχνεύσιμο HBV-DNA, HBeAg (-), anti-HBe (+), αυξημένη ALT, νεκροφλεγμονώδεις αλλοιώσεις ήπατος,
- Ποσοστό αυτόματης ορομετατροπής που ποικίλλει

■ Ενσωμάτωση

- Χαμηλός τίτλος ή μη-ανιχνεύσιμο HBV-DNA, HBeAg (-), anti-HBe (+), φυσιολογική ALT
- Κάθαρση HBV ή HBeAg(-) χρόνια ηπατίτιδα

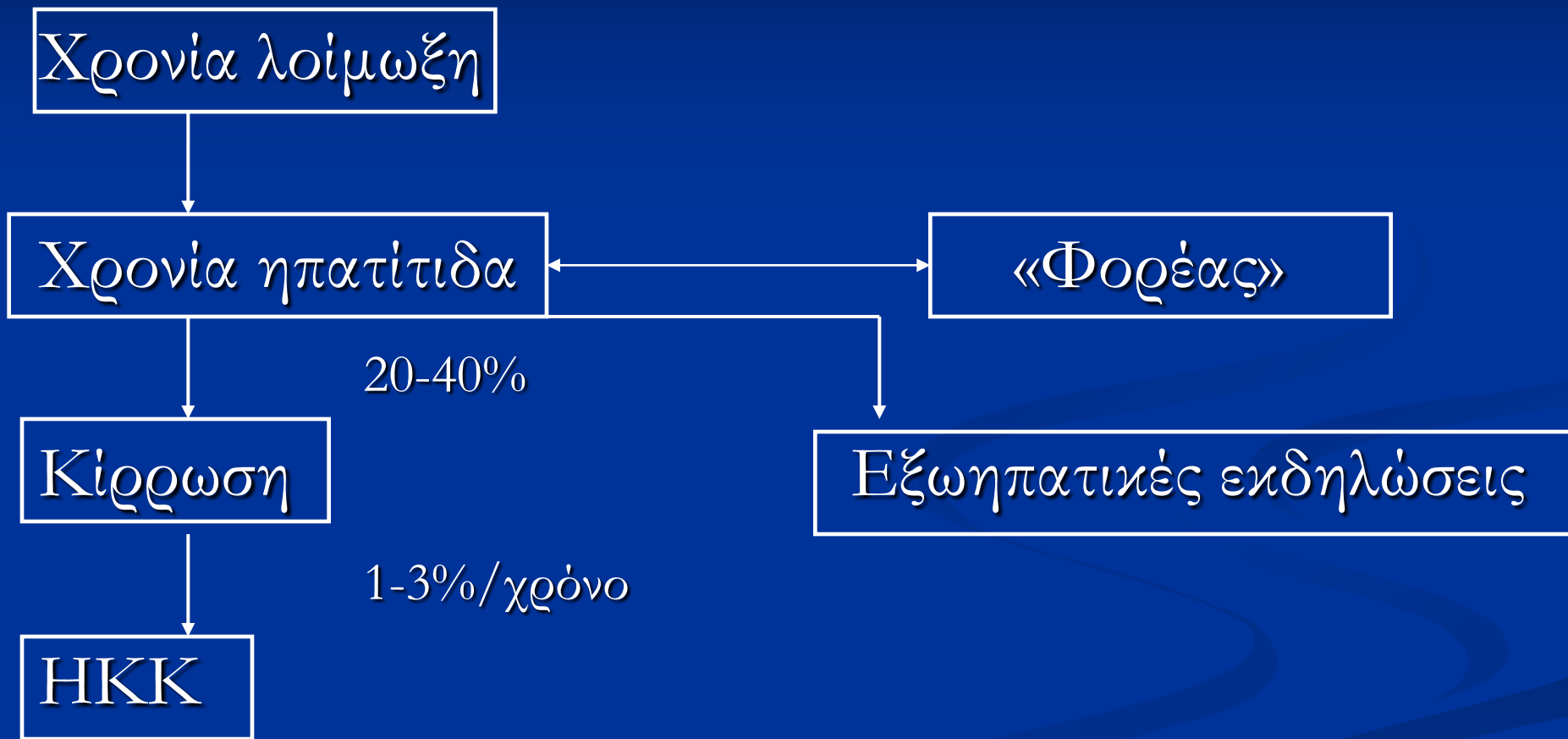
■ Ενεργοποίηση: HBeAg(-) χρόνια ηπατίτιδα

- Υψηλοί τίτλοι HBV-DNA, HBeAg (-), anti-HBe (+), αυξημένη ALT, νεκροφλεγμονώδεις αλλοιώσεις ήπατος
- Χαμηλό ποσοστό αυτόματης ύφεσης της νόσου



Αντιπροσωπευτική πορεία χρόνιας ηπατίτιδας Β όπου η οξεία λοίμωξη ακολουθείται από χρόνια λοίμωξη

Φυσική ιστορία χρόνιας ΗΒV



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

HBsAg(+) - HBeAg (+)

HBsAg(+) Χρόνια ηπατίτιδα Β

Ανά 3μηνο ALT / AST

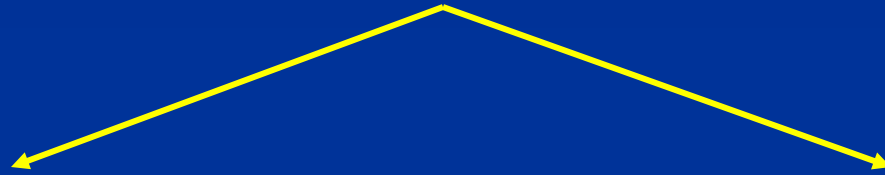
Αύξηση ALT / AST

Βιοψία ήπατος - Αντιϊική θεραπεία

HBsAg(+) - HBeAg(-) / anti-Hbe(+)



3/μηνια ALT/ AST (\pm IgM anti-HBc)



Αύξηση ALT / AST
+ HBV DNA (+)

Φυσιολογικές ALT / AST

HBeAg(-) Χρόνια ηπατίτιδα Β

Χρόνιος φορέας HBV

Βιοψία ήπατος - Θεραπεία

Ανά 6μηνο AST/ALT +
IgM-antiHBC

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

Αντιϊικές Θεραπείες στην ΧΗΒ

IFNα	+	++	-	+	++
LMV	++	-	+++	-	-
ADV	++	-	+	-	++
TEL	+++	-	++	-	+++
ENT	+++	-	-	-	+++
TEN	+++	-	-	-	+++
	Αντιϊκή δράση	Ανοσοτροπι- νητική δράση	Αντοχή Ιϊκή	Παρενέ- ργειες	Κόστος

Πρόληψη Χρόνιας Ηπατίτιδας Β

- α. Πρόληψη HBV λοίμωξης → μαζικός υποχρεωτικός εμβολιασμός βρεφών - εφήβων
- β. Εμβολιασμός ενηλίκων με χρόνια ηπατίτιδα C
- γ. Εμβολιασμός ομάδων υψηλού κινδύνου
 - Ομοφυλόφιλοι
 - Ετεροφυλόφιλοι με HBsAg(+) σύντροφο με πολλαπλούς συντρόφους
 - Χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών
 - Αιμοκαθαιρόμενοι, πολυμεταγγιζόμενοι, αιμορροφιλικοί
 - Φυλακισμένοι και προσωπικό φυλακών
 - Εργαζόμενοι σε επαγγέλματα υγείας
 - Τρόφιμοι και προσωπικό ιδρυμάτων

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	+	-

Επιδημιολογία ΗCV λοίμωξης

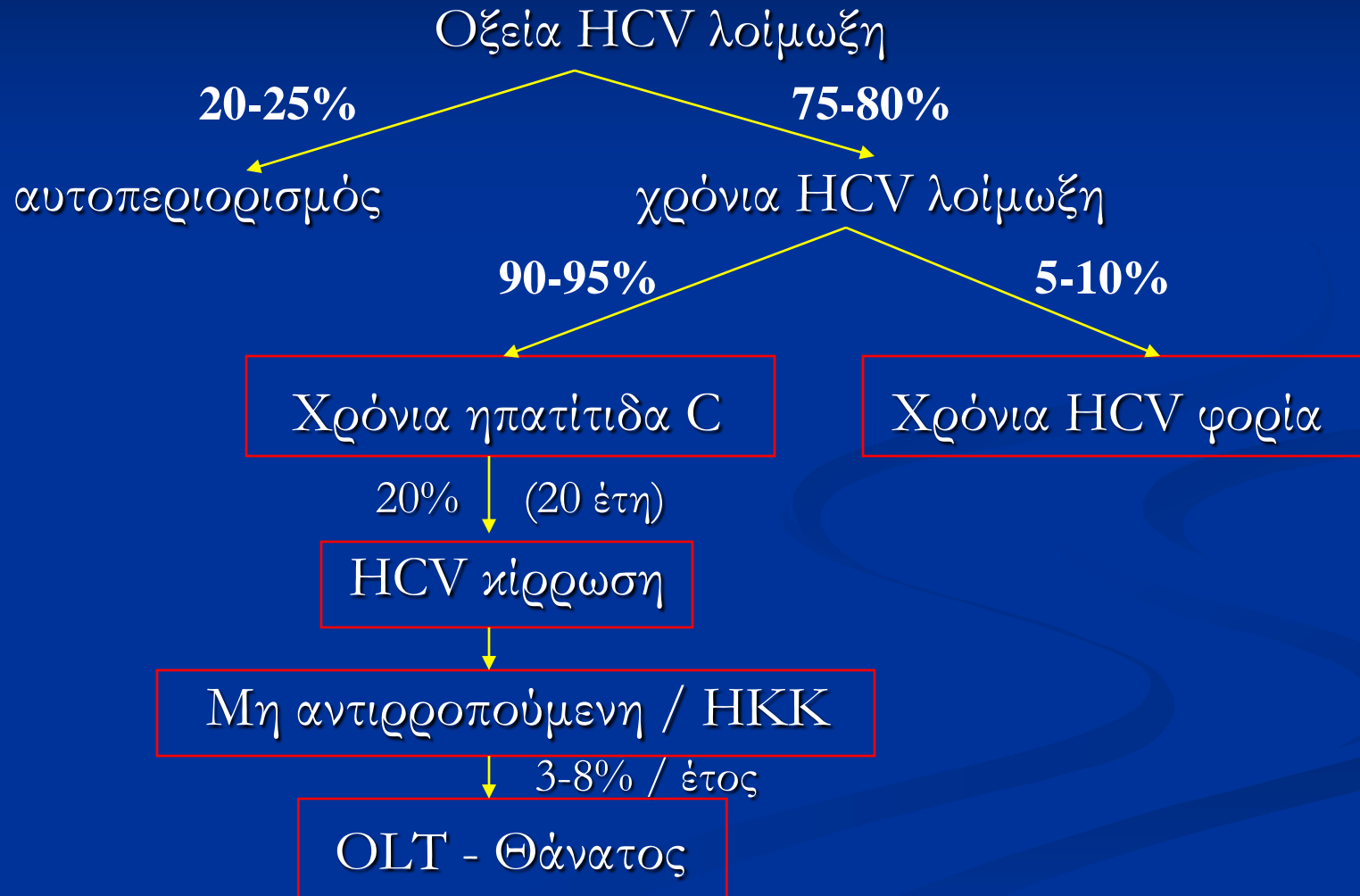
- Παγκόσμια: 0,5-1,5% σε αιμοδότες
- Ελλάδα: 0,9% σε αιμοδότες
 - Το αίτιο στο 1/4 των χρονίων ηπατιτίδων
- Μετάδοση παρεντερική
 - Σποραδική κρυψιγενής (>50% των περιπτώσεων)
 - Μετάγγιση αίματος και παραγώγων
 - Ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών
 - Ασθενείς Τεχνητού νεφρού
 - Ασθενείς με συχνές νοσηλείες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

ΣΠΑΝΙΑ

Γενετική ετερογένεια

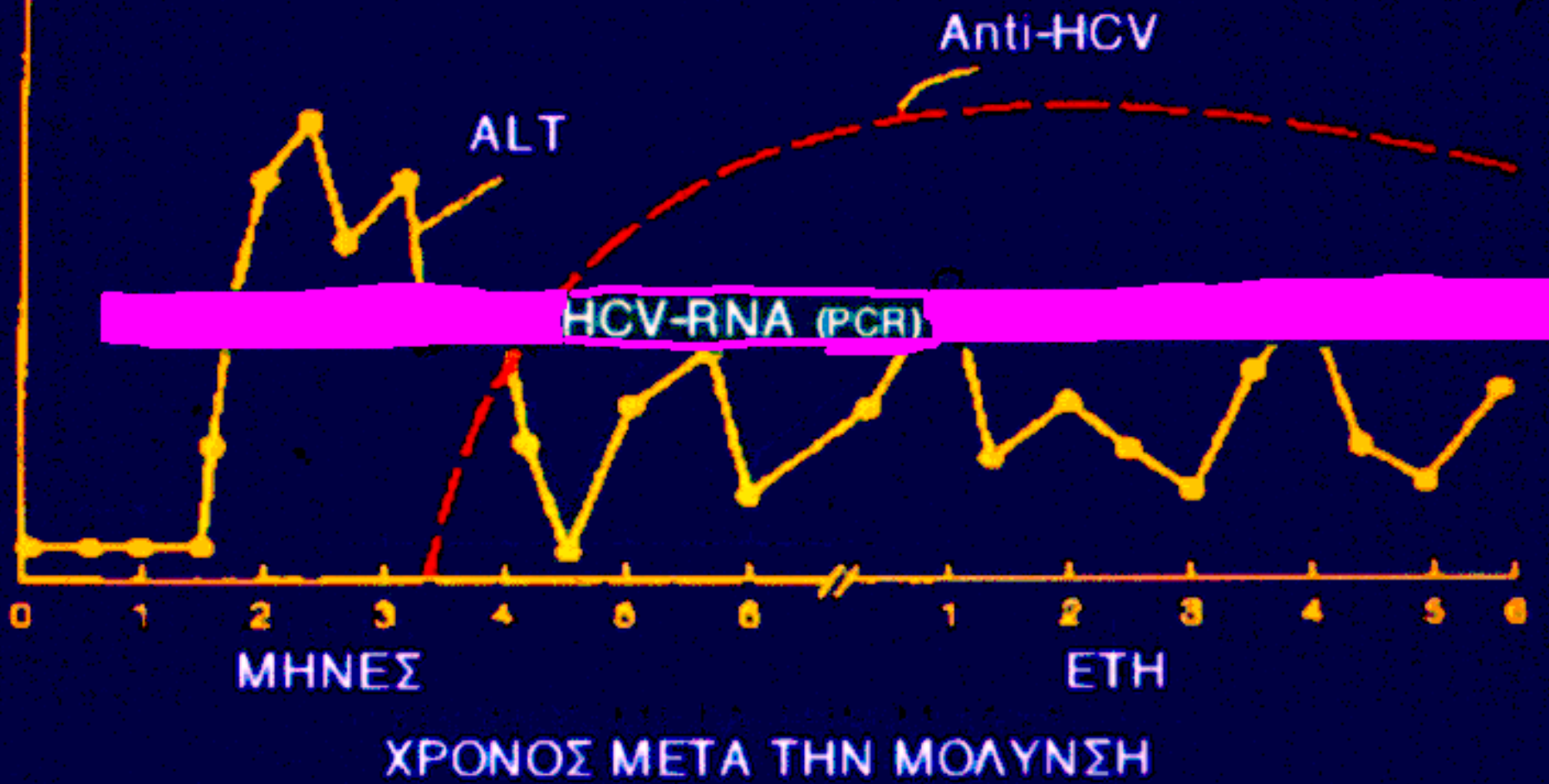
- 6 Γονότυποι (>20% ετερογένεια)
 - 1: Ευρώπη και Αμερική
 - 2-6: Ιαπωνία
 - Μίγμα διαφορετικών στελεχών σε όλες τις περιοχές
- Υπότυποι
- «Σχεδόν είδη» (quasispecies)
 - Μίγμα γονιδιωμάτων, συγγενών μεταξύ τους
 - Διαιώνιση της φλεγμονής

HCV λοίμωξη



Ικτερος

Συμπτώματα



Τυπική πορεία οξείας ηπατίτιδας C που εξελίσσεται σε χρόνια λοίμωξη και νόσο

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
- Διατακτική μυοκαρδιοπάθεια

HCV - Ορολογικοί δείκτες

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

Ορολογική Διάγνωση Οξείας Ηπατίτιδος C

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

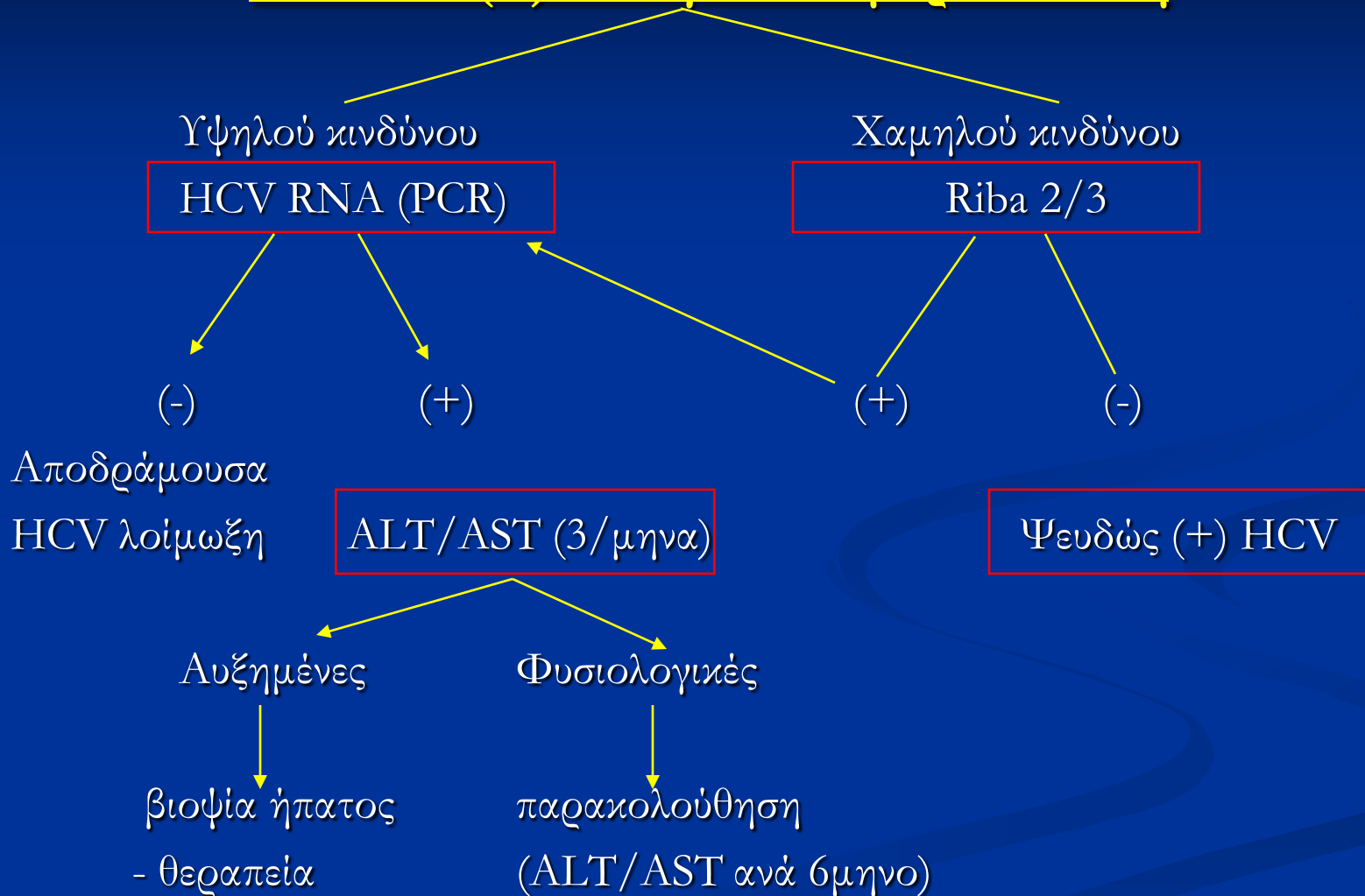
Ορολογική Διάγνωση Χρόνιας Ηπατίτιδας C

antiHCV(+) και HCV RNA(+) και ↑ALT

Ορολογική Διάγνωση HCV φορέας

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

AntiHCV(+) - Διαγνωστική προσπέλαση



Θεραπεία ΧΗC

PEG IFN α + Ριμπαβιρίνη

- Γονότυπος 1 : 12 μήνες

- Γονότυπος 2,3: 6 μήνες

Προγνωστικοί παράγοντες αποτελεσματικότητας της θεραπείας

- Ιικό φορτίο
- Γονότυπος
- Ιστολογία

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

Ηπατίτιδα Ε

- RNA ιός
- Ενδημική ή επιδημική (Ινδία, Μ. Ανατολή, Αφρική, Μεξικό), Σποραδική στη Δύση
- Εντερική μετάδοση
- Η πορεία της προσομοιάζει με αυτήν της ΗΑV
 - Θνητότητα
 - 1-3%
 - 10-20% στο τρίτο τρίμηνο της κύησης

Ηπατίτιδα Non-A, B, C, D, E

- 10% των οξείων ηπατιτίδων και 20% των χρονίων
- Η κρυψιγενής οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα
 - Αυτοάνοση, που δεν συνοδεύεται από τα γνωστά αυτοαντισώματα
 - Οροαρνητική HBV, HCV
 - Άγνωστοι ιοί
- Πρέπει να αποκλειστούν
 - Epstein Barr, MCV, HIV SHV, κλπ
 - Μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα
 - Κατάχρηση αλκοόλ
 - Αιμοχρωμάτωση
 - Νόσος Wilson

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

- Συχνότερη σε γυναίκες (4/1)
- Χαρακτηρίζεται από παρουσία αυτοαντισωμάτων
- Τα αυτοαντισώματα δεν είναι ειδικά, αλλά εμφανίζονται – σε χαμηλούς τίτλους- και σε άλλες οξείες ή χρόνιες ηπατίτιδες

Τύπος	ANA	SMA	LKM	SLA
1	+	+	-	-
2	-	-	+	-
3	-	-	-	+

Κλινική εκδήλωση

- Ήπια κλινική εικόνα (60%)
 - Αδυναμία, απώλεια βάρους, βάρος στο δ. υποχόνδριο, αρθραλγίες, μυαλγίες, χαμηλή πυρετική κίνηση, εξάνθημα
- Ύπερος (30%)
- Ασυμπτωματικοί (10%)
 - Τυχαίο εργαστηριακό εύρημα
 - Εκδηλώσεις κίρρωσης-πυλαίας υπέρτασης
- 20-80% των ασθενών βρίσκονται σε στάδιο κίρρωσης κατά τη διάγνωση

	Τύπος 1	Τύπος 2	Τύπος 3
Επιπολασμός (%)	80%	20% Ευρώπη 4% ΗΠΑ	<20%
Ηλικία εμφάνισης	Διφασική (16-30 και >50 χρ)	2-14 χρ	20-40 χρ
Εξωηπατικές εκδηλώσεις (%)	41	34	58
HLA	B8, DR3, DR4	B14, DR3, C4AQO	Άγνωστο
Εξέλιξη σε ΚΙ (%)	45	82	75

Νοσήματα που συσχετίζονται με αυτοάνοση ηπατίτιδα

- Θυρεοειδοπάθεια
- Ελιώδης κολίτιδα
- Αιμολυτική αναιμία
- Θρομβοπενία
- ΣΔ
- Άποιος διαβήτης
- Κοιλιοκάκη
- Πολυμυοσίτιδα
- Μυασθένεια
- Πνευμονική ίνωση
- Περικαρδίτιδα
- Σπειραματονεφρίτιδα
- Σύνδρομο Sjogren
- Ηωσινοφιλικό σύνδρομο
- ΣΕΛ
- Λειχηνοειδής πιτυρίαση

Θεραπεία-πρόγνωση

- **Ανοσοκαταστολή**
 - Πρεδνιζολόνη
 - Αζαθειοπρίνη
- **Ύφεση**
 - Κλινική και βιοχημική: 80% σε 3-6 μήνες θεραπείας
 - Ιστολογική: 80% μετά από 3 έτη θεραπείας
 - Υποτροπή: 80% μετά τη διακοπή
- **Επιβίωση**
 - >90% στα 10 έτη, υπό θεραπεία
 - 10% στα 10 έτη, χωρίς θεραπεία

Αλκοολική Νόσος του Ήπατος

- Ποσότητα και διάρκεια κατανάλωσης (όχι είδος)
 - Καθημερινή χρήση 20-40 γρ για τις γυναίκες και 40-60 γρ για τους άντρες για 10-20 χρόνια.
- 80%: Λιπώδες ήπαρ, 10-35% στεατοηπατίτιδα, 10% κίρρωση (συχνή η συνύπαρξη και των 3)
- Παράγοντες κινδύνου
 - Υποθρεψία
 - ΗCV λοίμωξη
 - Φύλο

Διάγνωση

- Ιστορικό
 - λοιμώξεων, υπέρτασης, αρρυθμιών
 - Επίμονη άρνηση κατάχρησης αλκοόλ
- Εργαστηριακά
 - AST/ALT >2
 - γ GT>35 U/L
 - MCV>95 fl
 - Υπερτριγλυκεριδαιμία
 - Υπερουριχαιμία
 - Επίπεδα αλκοόλ στο αίμα και στα ούρα

Αλκοολική Ηπατίτιδα

- Οξεία κλινική εμφάνιση
 - Πυρετός, κοιλιακό άλγος,
 - Ηπατομεγαλία, μικρή διόγκωση σπληνός,
 - Ασκίτης, εγκεφαλοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια
- Εργαστηριακά
 - Λευκοκυττάρωση
 - AST/ALT >2 (<300 U/L)
 - Αύξηση IgA
- Θνητότητα: 70%

Μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα

- Ειδήλωση της Μη-αλκοολικής νόσου του ήπατος
- Ειδήλωση άτυπη (κρόπωση)
- Διάγνωση ιστολογική
- Εργαστηριακά
 - AST/ALT <1
 - γGT>35 U/L (μικρότερη όμως της αλκοολικής)
 - MCV φυσιολογικό
 - Φυσιολογικά τριγλυκερίδια και ουρικό οξύ
- Πρόγνωση: 15-50% ίνωση, 7-15% κίρρωση

Οξεία φαρμακευτική ηπατίτιδα

Αιεταμινοφαίνη

Αλοπουρινόλη

Ασπιρίνη

Μπακλοφαίνη

Δικλοφαινάκη

Ιβουπροφαίνη

Ινδομεθακίνη

Αμιτροπτιλίνη

Ιμιπραμίνη

Κετοκοναζόλη

Φλουκοναζόλη

Ισονιαζίδη

Ριφαμπικίνη

Πυραζιναμίδη

Νιτροφουραντοίνη

Στατίνες

Υδραλαζίνη

Χλωροθειαζίδη

Μεθυλντόπα

Καπτοπρίλη

Εναλαπρίλη

Λισινοπρίλη

Προκαρβαζίδη

Βεραπαμίλη

Νιφεδιπίνη

Διλτιαζέμη

Αμιωδαρόνη

Λαβεταλόλη

Ατενολόλη

Προπρανολόλη

Κινιδίνη

Κυκλοσφαμίδη

Υδροξυουρία

Προκαρβαζίνη

Προπυλθειουρακίλη

Κυκλοσπορίνη

Ζιντοβουντίνη

Δισουλφιράμη

Καρβαμαζεπίνη

Διφαινυλνταντοίνη

Ενφλουράνη

Αλοθάνη

Χρόνια φαρμακευτική ηπατίτιδα

- Στατίνες ????????
- Μεθυλντόπα
- Ισονιαζίδη