

# HEPATITELE CRONICE

## DEFINIȚIE:

Procese necro-inflamatorii și fibrotice hepatice  
cu o evoluție de peste 6 luni.

# ETIOLOGIE

- virusul hepatitic B
- virusul hepatitic D
- virusul hepatitic C
- cauză autoimună
- steatohepatita alcoolică și nonalcoolică
- boala Wilson (deficit de ceruloplasmină)
- deficitul de alfa 1 antitripsină
- cauză medicamentoasă (oxifenisatinul, izoniazida, nitrofurantoinul, alfa-metildopa, etc.)

# DIAGNOSTIC

- ❖ **clinic** – frecvent asimptomatic
- ❖ **biologic** – sindrom de citoliză
- ❖ **paraclinic** – ecografic uneori splenomegalie, FibroScan
- ❖ **histologic** – PBH
  - încadrarea histologică
  - prognostic
  - elemente diagnostice

# STADIALIZARE

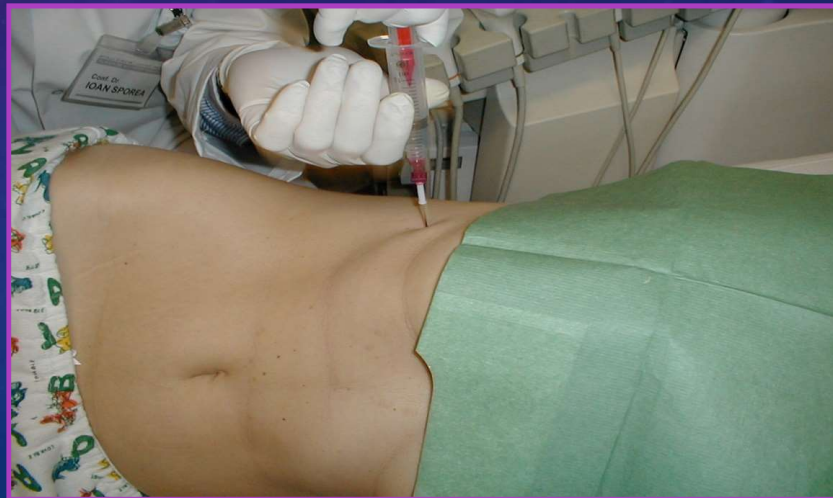
- **prin PBH**  $\Rightarrow$  fragment bioptic  $\Rightarrow$  fixare și colorare cu HE sau colorații speciale  $\Rightarrow$  Descierea și cuantificarea leziunilor
  - $\Rightarrow$  **scorul Knodell** (pentru hepatita cr. B):  
Activitate (0-18) + fibroză –de la 0 la 4 sau
  - $\Rightarrow$  **scorul Metavir** (pentru hepatita cr. C)
    - Activitatea necroinflamatorie – grading
    - Evaluarea fibrozei –staging
- Evaluare prin metode noninvazive:
  - **FibroTest** (teste biologice puse într-o formulă),
  - **FibroScan** (elastografie impulsională-valori 2,5-75 kPa)
  - **Alte metode elastografice** (VTQ, ElastPQ, SSI)

# PBH





PBH



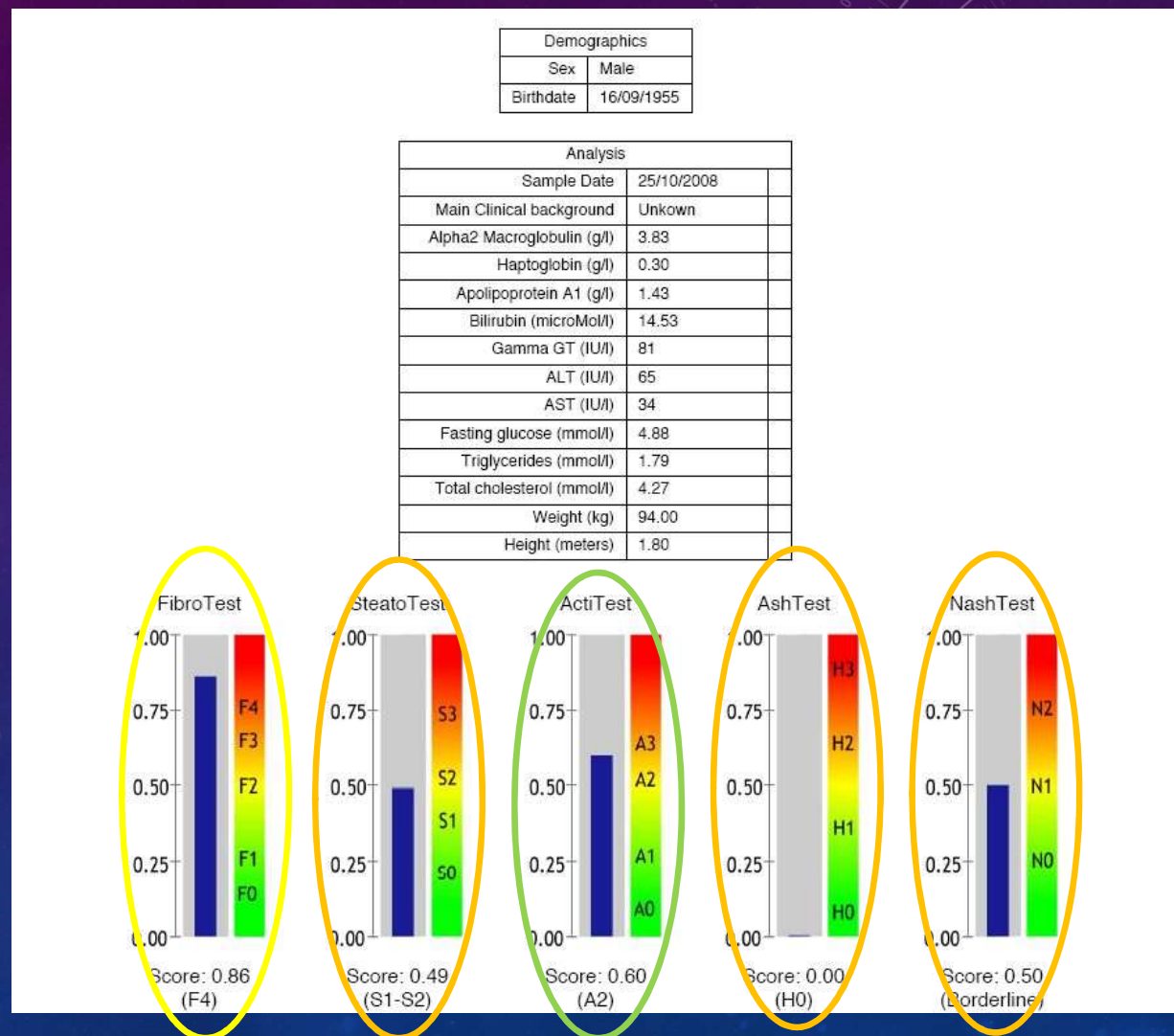
# FibroScan



# FibroTest – ActiTest; FibroMax

Formule patentate ce includ în calculi mai mulți parametri biologici, vârsta, sexul, IMC și pot estima:

- Fibroza (F)
- Necroinflamatia (A)
- Steatoza
- Afectarea hepatică determinată de alcool (H)
- Afectarea hepatică determinată de steatoza (N)





# HEPATITELE CRONICE VIRALE

1. HEPATITA CRONICĂ CU VIRUS B (HBV)
2. HEPATITA CRONICĂ B ASOCIATĂ CU VIRUS D (HDV)
3. HEPATITA CRONICĂ CU VIRUS C (HCV)

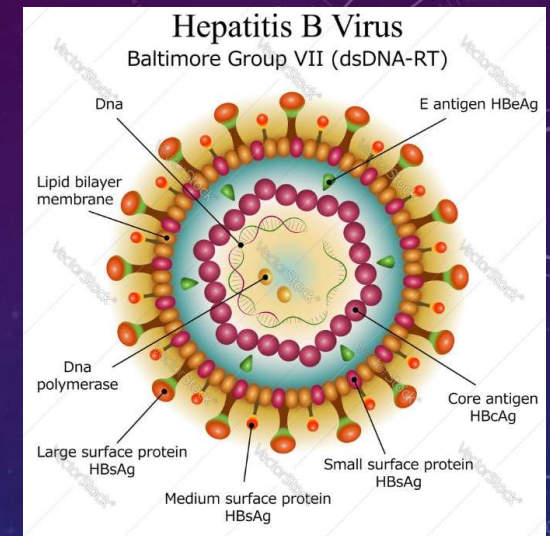
# HEPATITA CRONICĂ HBV



# HEPATITA CRONICĂ HBV

## EPIDEMIOLOGIE

- la noi în țară – AgHBs + aprox. 5%
- aprox. 5-10% din cazurile de hepatită acută B se cronicizează
- rezervorul natural
  - persoanele infectate
  - virusul există în sânge, salivă și alte secreții



# HEPATITA CRONICĂ HBV

**TRANSMITERE** - Virusul poate supraviețui în exteriorul corpului perioade lungi de timp

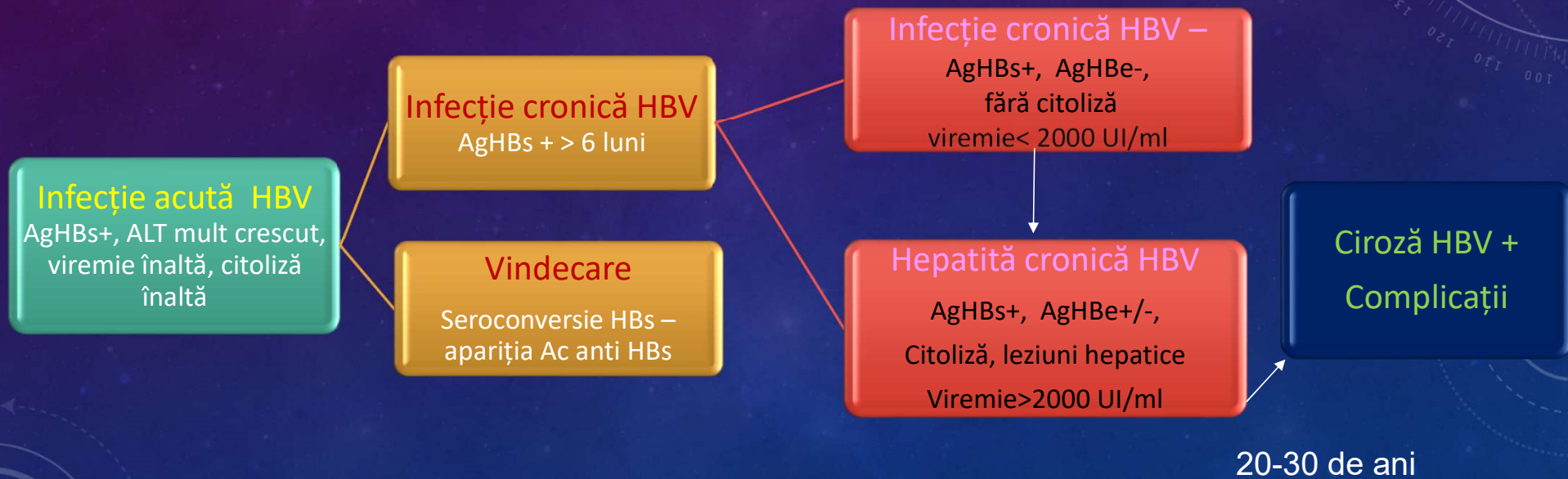
## A. Orizontală

- parenteral sau percutan
- contact fizic non-sexual
- contact sexual - **HBV mai contagios decât HIV**

B. Verticală – perinatală (risc substanțial dacă viremia maternă este  $> 200.000$  UI/ml) – cea mai importantă cale în țările endemice, obligatorie imunoprofilaxia



# EPIDEMIOLOGIA HBV – ISTORIE NATURALĂ





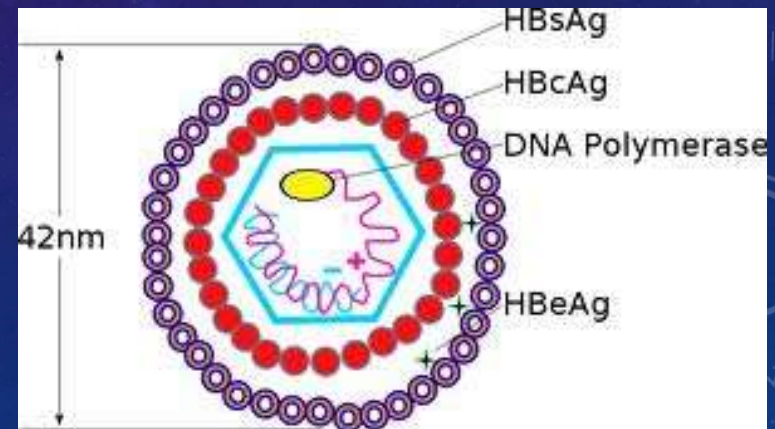
# HEPATITA CRONICĂ HBV

## HBV

- familia Hepatnaviridae
- tropism hepatocelular
- lezarea ficatului prin inducerea unui răspuns imun mediat celular
- evoluție cronică → CH → HCC

## Structură

- core
  - ADN parțial dublu catenar, monocatenar,
  - ADN polimerază
  - Ag HBc, Ag HBe
- Nucleocapsida – Ag HBs



# HEPATITA CRONICĂ HBV

## MARCHERI SEROLOGICI

- Ag HBs – marker de infecțiozitate
  - persistența peste 6 luni – cronicizare
- Anti HBc – marker de **trecere prin boală**
- Ag HBe – antigen de replicare, **virus sălbatic**
- Anti HBe – seroconversie, **mutant**
- Anti HBs – imunizare prin infecție/vaccinare
- DNA HBV – replicare virală (tehnică PCR)
- **Genotipare** (4 genotipuri principale A-D, la noi domină genotipul D)

# HEPATITA CRONICĂ HBV

## TABLOU CLINIC

- șters, frecvent asimptomatic
- descoperire întâmplătoare
- sindrom neurasteniform
- hepatomegalie
- splenomegalie
- moment infectant din anamneză

## PERSOANELE AG HBS+

- 1. **Hepatită cronică** - când replicarea virală este prezentă la valori peste 2000 UI/ml (cu sau fără citoliză)
- 2. **Infecție cronică HBV** (purător non replicativ de virus B) - viremia < 2000 UI/ml , persistent fără citoliză și Ag HBe-



# HEPATITA CRONICĂ HBV

## TABLOU BIOLOGIC

- sindrom hepatocitolitic (2-3xN),
- sindrom inflamator ( $\gamma$  globuline crescute)
- sindrom hepatopriv – puțin modificat
- sindrom bilioexcretor – rar
- marcheri virusali – Ag HBs, Ag HBe, Anti Hbe, DNA HBV, anti D
- stadializarea – PBH sau non-invaziv - FibroTest /FibroScan



# HEPATITA CRONICĂ HBV

## TRATAMENT

- ◆ Măsuri generale – *alcoolul* contraindicat
- ◆ Dieta
- ◆ medicamente *hepatotrope* (*nu au valoare*)
- ◆ *Testarea și vaccinarea* membrilor anturajului
- ◆ medicația antivirală
  - interferon
  - analogi nucleosidici/ nucleotidici

# HEPATITA CRONICĂ HBV

## INDICAȚII DE TRATAMENT ANTIVIRAL –PARAMETRI:

- a. Virusologici:* Ag HBs+, Ag HBe/antiHBe+, DNA HBV+ în ser,  
Genotiparea virusului B – în România mai frecvent genotipul D  
(urmat de A)
- b. Biologici:* transaminaze crescute de peste 2xVN, de peste 6 luni.
- c. Histologici:* scorul Knodell (activitate) peste 4, sau/și  $F \geq 1$ .

# HEPATITA CRONICĂ HBV

INTERFERONUL - PEG IFN – preparat retard (interferon pegylat)

◆ in Romania **terapia standard** actuală este cu PEGINTERFERON pentru **48 săptămâni, 1 injecție/săptămână** :

- ◆ **Supraveghere** - urmărirea lunară a *transaminazelor* și *hemoleucogramei cu trombocite*
- ◆ **Contraindicații:** forme nereplicative, leuco-trombocitopenie, tulburări psihice, ciroză hepatică decompensată.
- ◆ **Efecte adverse:** flu-like syndrom, astenie, scădere ponderală, alopecie, leuco-trombocitopenie, depresie, delir, distiroidie, cardiopatie, manifestări autoimune.

# HEPATITA CRONICĂ HBV

## ANALOGII NUCLEOTIDICI / ZIDICI - administrare orală!

- Lamivudina doza 100 mg/zi - generează forme mutante YMDD (50-70% mutații la 5 ani) – **nu se mai folosește!!!**
- Adefovirul (10 mg/zi) – pentru non responsivi și pentru mutații YMDD – **risc de afectare renală.**
- Entecavir (0,5-1 mg/zi)– generează puține mutații.
- Tenofovirul- foarte eficient
- Tenofovirul și Entecavirul mai scumpe decât Lamivudina.

Tratament indefinit pentru analogi!!!



## DECIZIE DE TERAPIE DIFICILĂ !

- **PegInterferonul** este o terapie finită de 48 săptămâni și are efect imunomodulator și antiviral. Multe efecte adverse (în special la vârstnici).
- **Analogii nucleotidici/nucleozidici** trebuie administrați pentru un timp indefinit, sunt bine tolerați și au efecte adverse minime.



# HEPATITA CRONICĂ HBV+ HDV

# HEPATITA CRONICĂ HBV+ HDV

## HDV

- *virus defectiv*, suprainfectează purtătorii de HBV
- *calea de transmitere*: parenteral/sanguină, sexuală.
- *coinfecție* sau *suprainfecție*
- evoluție rapidă spre ciroză - cea mai severă formă de hepatită cronică virală

Fără testare – infecția HDV nu este identificată → Căutați întotdeauna Ac anti HDV la pacienții AgHBs+

Subiecții imunizați natural sau prin vaccinare împotriva HBV (*anti HBs+*) nu sunt susceptibili la infecția HDV

# HEPATITA CRONICĂ HDV - DIAGNOSTIC

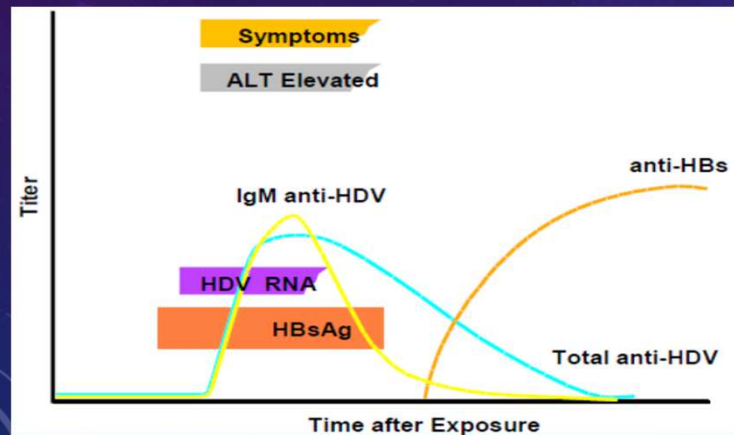
## Biologic

- AgHBs +
- Ac anti HDV +
- Obligatorie determinarea viremiilor pentru cele 2 virusuri:
  - PCR-DNA-HBV
  - PCR-RNA-HDV
- Stadializare (PBH sau teste non-invazive)

# HDV CO-INFECTIE VS. SUPRAINFECTIE

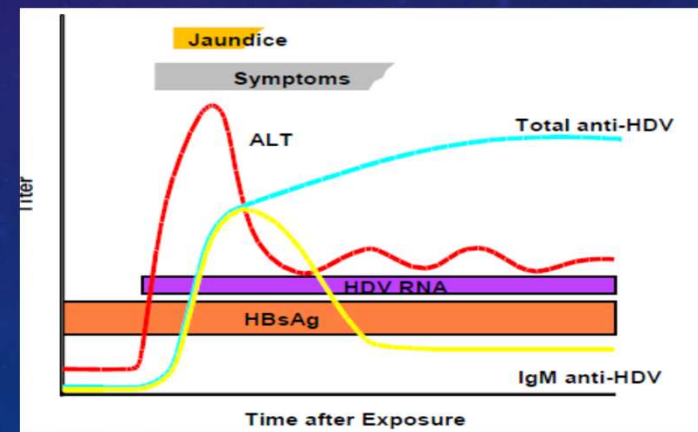
## Co-infecție

- Clinic - similară hepatitei acute HBV
- De obicei autolimitată (95%) → cu clearance viral HDV și HBV
- Insuficiență hepatică acută la utilizatori de drog i.v.



## Suprainfecție

- Hepatită acută severă la un pacient cunoscut cu AgHBs+, sau flare de transaminaze la pacient cu hepatită cronică HBV
- Infecția HDV se cronicizează în aprox. 90%





## HDV – EVOLUȚIE NATURALĂ

- cea mai severă formă de hepatită virală
- Infecția acută determină frecvent forme severe fulminate, asociate cu un risc crescut de insuficiență hepatică acută și cu o mortalitate de aprox. 5%
- Hepatita cronică HDV are o istorie naturală rapid progresivă, ducând la CH în 2/3 din cazuri în 1-2 decade (cu o decadă mai devreme decât monoinfecția HBV)

Tratament: - PegInterferonul sc 1 injecție/săptămână-12 luni – rezultate descurajatoare

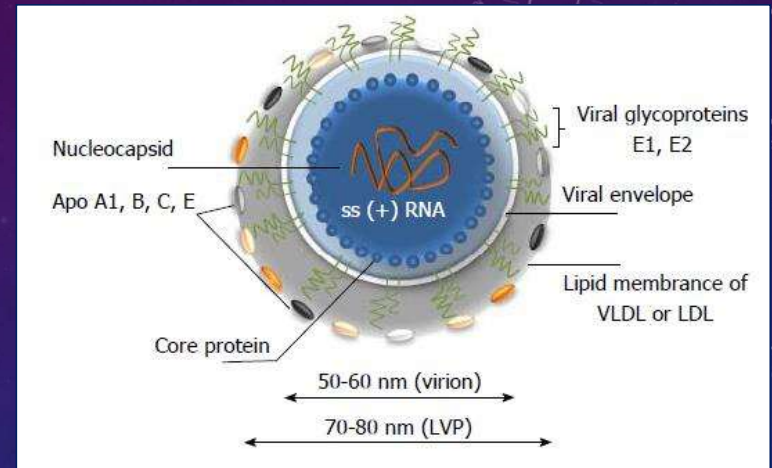


# HEPATITA CRONICĂ HCV



# HCV

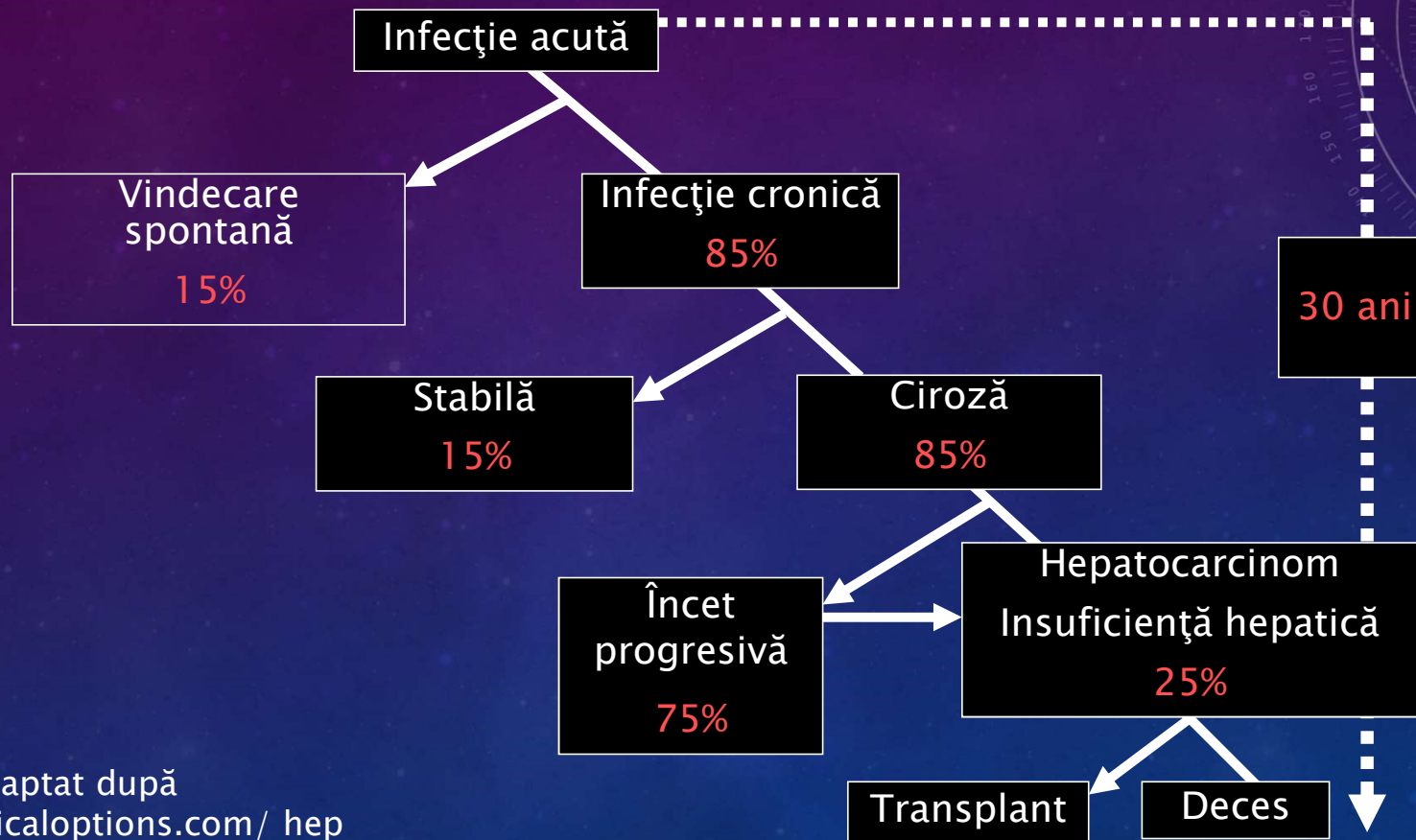
- **ARN virus**
- familia Flaviviride, genul Hepacivirus
- Alcătuirea particulei virale:
  - genomul ARN
  - nucleocapsida
  - proteina de înveliș
- Markerii infecției: **Ac anti HCV, viremia – PCR-RNA-HCV**
- 6 genotipuri – 1b cel mai frecvent în România
- cunoscut numai din 1990 (anterior hepatită nonA nonB).
- intervine prin mecanism citopatogen direct și prin mecanism mediat imunologic



# HCV – CĂI DE TRANSMITERE

- **Cale parenterală:**
  - Transfuzii de sânge/produse de sânge, expunere nosocomială - **actualmente accidental**
  - **Orice transfuzie înainte de 1990 considerată ca potențial infectantă**
  - **Droguri i.v, tatuaje, body piercing:** principala rută actuală de transmitere - 80% din infecțiile acute
  - Riscul de transmitere a infecției prin **înțepătura cu ace contaminate:** 1/50 → 1/200
- **Cale transmucosală:**
  - pe cale sexuală, la persoane cu comportament sexual cu risc: homosexuali, sex neproteat cu parteneri multipli/necunoscuți HBV > HIV > HCV
- **Cale verticală:**
  - nr ↓ de infecții HCV; risc transmitere: HBV > HIV > HCV

# ISTORIA NATURALĂ A HEPATITEI C



Adaptat după  
[www.clinicaloptions.com/hep](http://www.clinicaloptions.com/hep)



# HEPATITA CRONICĂ HCV

## TABLOU CLINIC

- șters sau absent cel mai frecvent
- **sindrom neurasteniform**, inapetență, mialgii, dureri în hipocondrul dr.
- icter, hepatosplenomegalie.

## Manifestări extrahepatice:

- purpură trombocitopenică, artralгии, crioglobulinemie mixtă, porfirie cutanea tarda, tiroidită autoimună, glomerulonefrită membranoasă, etc.

# HEPATITA CRONICĂ HCV

## EVALUARE

**Etiologia:** Ac anti HCV, RNA HCV (PCR).

- genotiparea virusului C (în România genotip 1b prezent la 99,7% din populație).
- sindromul de citoliză.
- ecografic: splenomegalie.
- **Stadializare** - PBH sau FibroScan și FibroTest (convergente)
- evaluarea manifestărilor extrahepatice.

# HEPATITA CRONICĂ HCV - EVOLUȚIE COMPLICAȚII

-hepatită cronică —→ ciroză hepatică —→ hepatocarcinom!

-manifestări extrahepatice: purpură, glomerulonefrită – IRC

-asociere cu alte boli autoimune.

# HEPATITA CRONICĂ HCV

## TRATAMENT

*a. Măsuri generale:* interzicerea consumului de alcool.

*b. Terapia medicamentoasă:*

### 1. Bazată pe interferon

- PEG-INTERFERON adm s.c. doza unică/săpt. (PegIFN $\alpha$ 2a 180  $\mu$ g/sapt sau PegIFN $\alpha$ 2b 1,5 $\mu$ g/kg corp/săpt) + RIBAVIRINĂ 1000-1200 mg/zi timp de 12 luni (1b).
- *supravegherea tratamentului:* lunar hemoleucogramă cu trombocite, transaminaze.

Rata de răspuns virusologic (SVR) - 50-60%



# HEPATITA CRONICĂ HCV

2. **Tratament fără interferon** – asocierea mai multor agenți antivirali cu acțiune directă – AAD – care inhibă unele enzime virale (polimeraze, proteaze) → inhibă replicarea virală

- Sofosbuvir+ Ledispavir (Harvoni) 1cp/zi,
- Sofosbuvir + Simeprevir
- Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir + Dasabuvir (Viekirax/Exviera)
- Elbasvir + Grazoprevir (Zepatier)
- Indicații diferite în funcție de genotip
- Tratament 8- 12 săptăm (24 în ciroză)
- SVR -90-95%
- Efecte adverse minimale, complianță bună
- Scumpe!
- generația următoare – pangenotipice (Sofosbuvir + Veltapasvir + Voxilaprevir; Glecaprevir + Pibrentasvir)