

# Hepatite virale (I)

curs

Hepatitele virale – grup de maladii acute și cronice, provocate de variate virusuri, pentru care ficatul este ținta principală a proceselor patologice.

- Hepatitele virale A,B,C,D,E.
- Alfabetul HV.
- Cedează ca răspîndire doar IRVA.
- Alte virusuri hepatotrope

## Afecțiuni hepatice de etiologie virală

<b>Hepatitele virale, provocate de virusuri „hepatice”</b>	<b>În cadrul unor boli infecțioase sistemice</b>	<b>În cadrul unor infecții virale din țări tropicale, „exoti</b>
<i>HVA</i>	<i>HSV</i>	<i>Febra galbenă</i>
<i>HVB</i>	<i>HZV</i>	<i>Febra de Ebola</i>
<i>HVC</i>	<i>CMV</i>	<i>Febra de Marburg</i>
<i>HVD</i>	<i>EBV</i>	<i>Febra de Lassa</i>
<i>HVE</i>	<i>Enterovirusuri</i>	
<i>HVG</i>	<i>HIV</i>	
<i>TTV</i>	<i>Rujeola</i>	
<i>SEN</i>	<i>Rubeola</i>	

# Hepatitele virale. Răspândire – Incidență – Morbiditate

HVB – 2 mlrd infectați (1/3)

350 mln → 290 mln- infecție cronică

RM – 4-6 % (8-20%)

HVC – 72 mln bolnavi

RM – 4-5%

HVD – 15 mln bolnavi

25% - din cei cu HVB în R.Moldova

HVA- RM

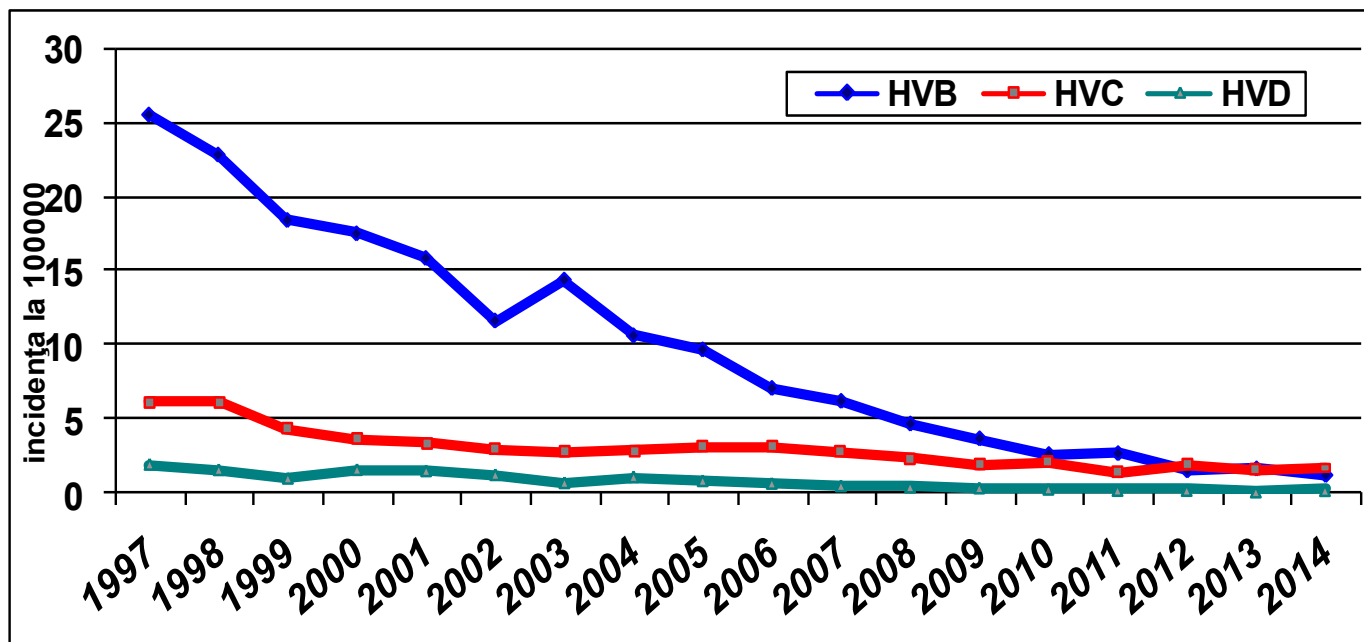
a.2002 – 8754

a.2011 – 4

a.2013 – 96

HVE – 11% anticorpi în România

## Rezultatele valorificării Programelor Naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova, 1997-2014



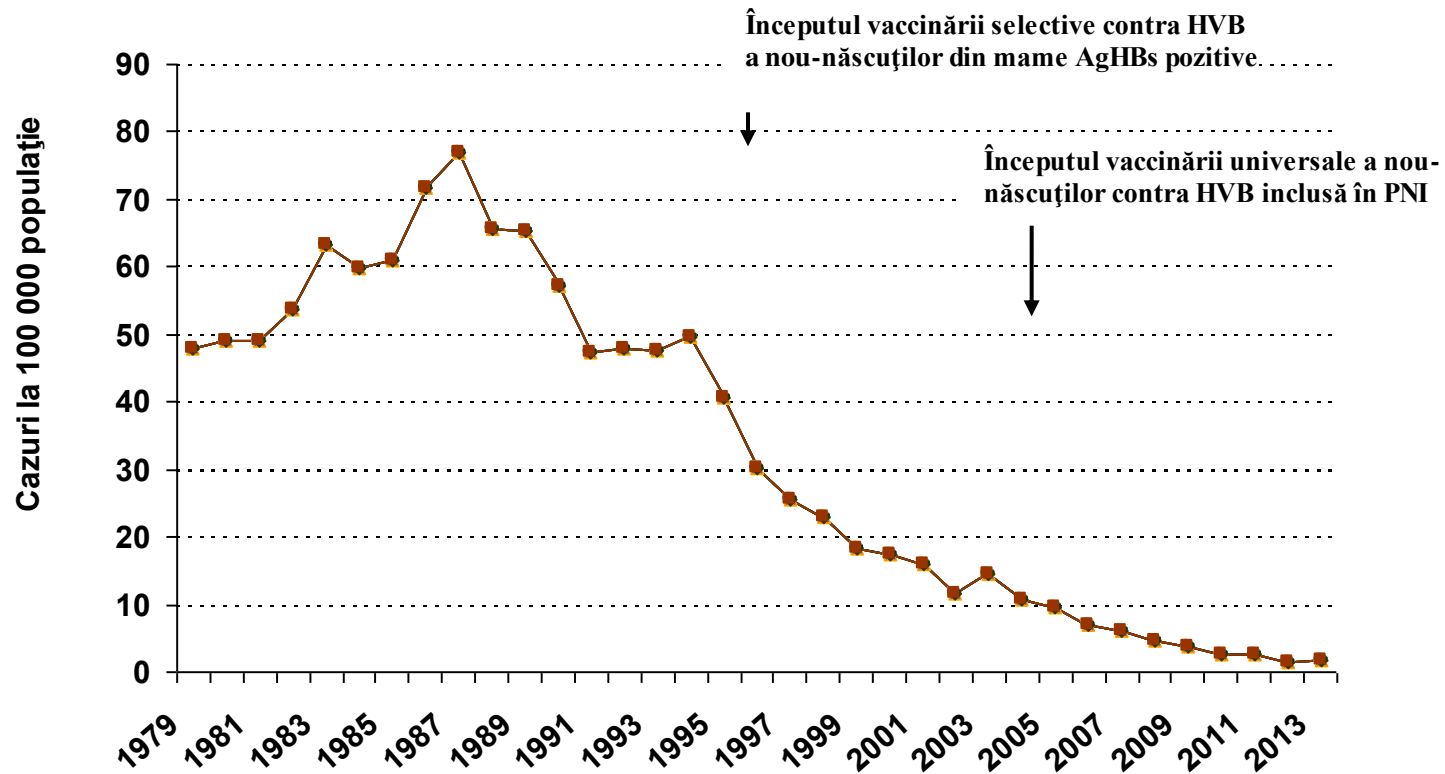
Obiectivele strategice pentru anii 2012-2016 : reducerea în continuare a morbidității prin hepatite virale B, C și D cu racordarea incidenței la nivelul țărilor Comunității Europene :

Incidența prin hepatita virală acută B nu va depăși 2 la 100000 populație generală

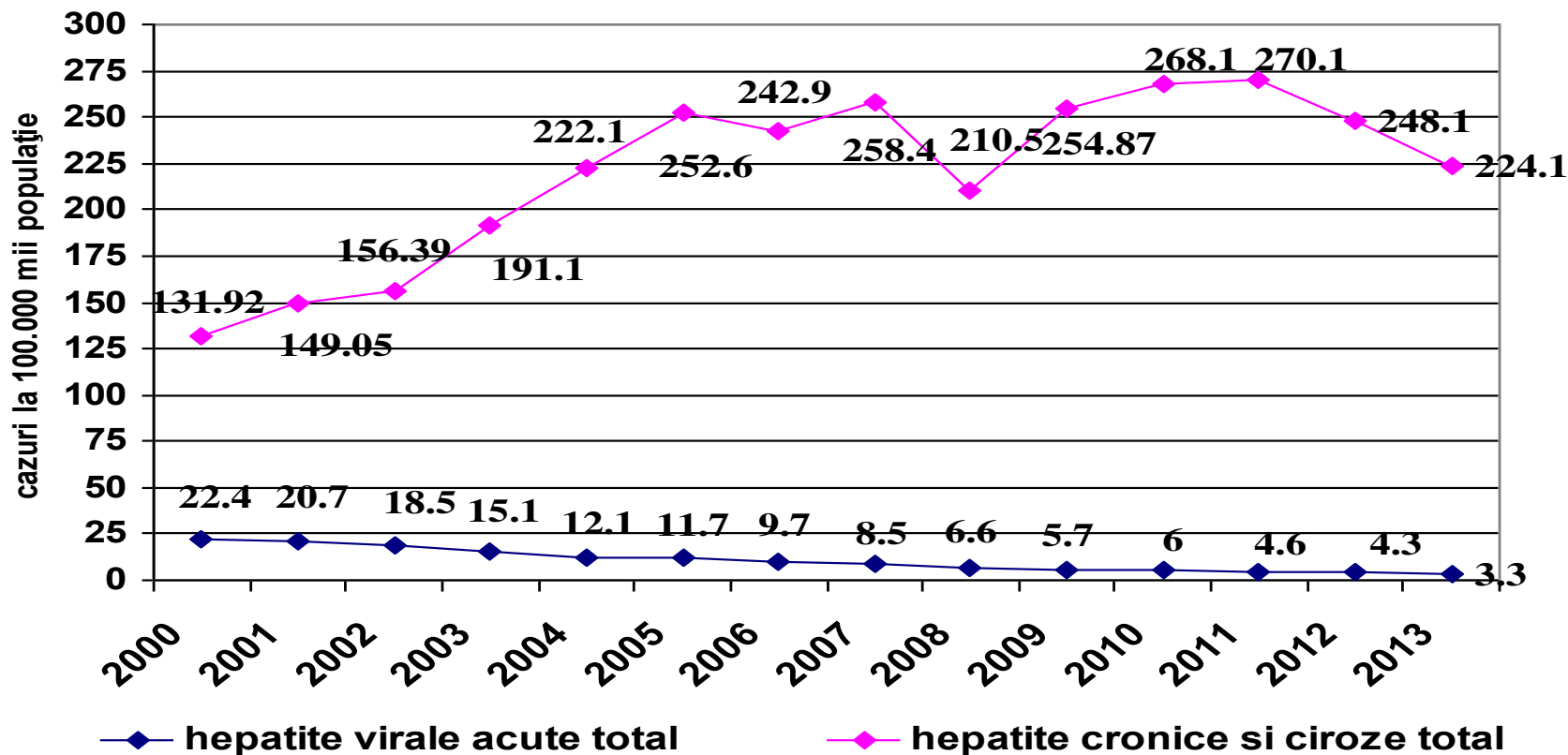
Incidența prin hepatita virală acută C nu va depăși 2 la 100000 populație generală

Incidența prin hepatita virală acută D nu va depăși 0,2 la 100000 populație generală

# Rata incidenței hepatitei virale B acute în Republica Moldova, 1979-2013



## Incidența prin hepatite virale acute total și hepatite cronice și ciroze total, 2000-2013 în Republica Moldova



**Determinarea markerilor hepatitelor virale B și C  
în grupele de risc în Republica Moldova (CNSP)**

Nr d/o	Grupele cu risc sporit de infectare	Număr ul persoa ne	Pozitive la markerii			
			HBsA g	%	Anti- HCV	%
1	Personal medical al staționarelor	1149	115	10,1	51	4,4
2	Stomatologi	292	17	8,6	15	7,8
3	Bolnavi din secțiile de hemodializă	460	38	8,3	199	43, 2
4	Infecțați cu HIV	574	122	21,2	327	56, 9
5	Bolnavii cu tuberculoză	110	18	16,4	9	8,1
6	Femei de vârstă fertilă	1182	52	4,4	30	2,5
7	Donatori	70178	2175	3,1	1125	1,6



## **Importanța HV**

- Hepatite fulminante – letalitate 70 – 100%
  - Potențial de cronicizare
- HVC - 70 – 80%
- HVB – 5 – 10%
- HVD supr. – 100%
- Potențial oncogen

# Hepatite virale – istoric

Antichitate – Avicena

Botkin S.P

1960...

Hepatita infecțioasă

Hepatita serică

1963 VHB – B. Blumberg

1973 VHA – Feinstone

1977 VHD – M. Rizzetto

1980...

Hepatita A, B, non-A, non-B (fecalo-oral, posttransfuzional)

1983 – VHE – Mihail Balayan

1989 – VHC – “Chiron”

1995 ... F, G, H , TTV, sen

# Hepatitele virale A,B,C,D,E

## **Se deosebesc după:**

- Apartenența taxonomică a virusurilor;
- Mecanismul de infectare;
- Căile de transmitere;
- Patogenie;
- Imunogeneză;
- Manifestări clinice;
- Gravitatea maladiei;
- Sechele;
- Posibilități ce cronizare;
- Posibilități de malignizare;
- Criterii de diagnostic specific;
- Program de tratament;
- Profilaxie.

## **Trăsături comune:**

- Tabloul clinic;
- Diagnostic primar nespecific;
- Criterii de clasificare clinică;
- Programul tratamentului nespecific patogenetic;
- Regimul igieno- dietetic;
- Sistemul de dispensarizare a convalescenților.

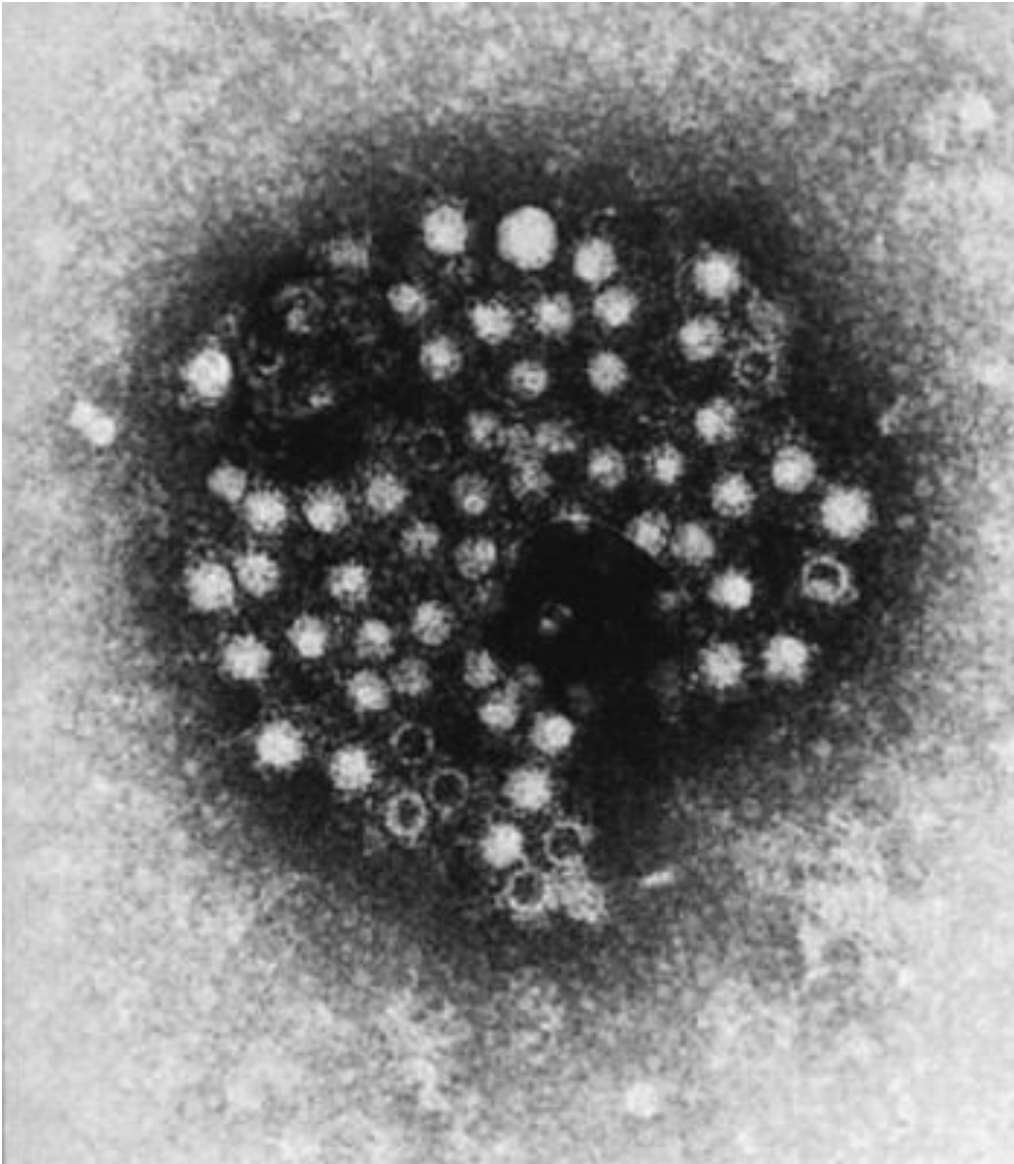
# Virusurile hepatice

Virusul	Acidul nucleic	Anvelopă	Dimensiuni	Clasificare	Transmisibilitatea	Diagnostic serologic
<b>A</b>	ARN	absentă	27 nm	Heparnavirus	digestivă	Anti - HVA Ig. M = acut Ig. G = veche
<b>B</b>	ADN	Ag.HBs (21 nm)	42 nm Particula DANE	Hepadnavirus	parenteral sexual vertical	Ag.HBs Anti-HBc: Ig.M = acut Ig.M = veche  Ag. HBe AntiHBe AntiHBs ADN viral ADN - polimerază
<b>C</b>	ARN	da	55 - 65 nm	Hepacavirus (Flavivirus)	parenteral sexual vertical	Anti HCV ELISA RIBA ADN viral
<b>D</b>	ARN	nu (de împrumut)	35 nm	Neclasificat	parenteral sexual vertical	Ag. HDV Anti HDV  Ig. M = acut Ig. G = veche
<b>E</b>	ARN	nu	27 - 34nm	Calicivirus	digestiv	Anti ORF. 2 Anti ORF. 3

## Prezentare generală: principalele trăsături distinctive virale ale HIV, VHB și VHC

Virus	HIV	VHB	VHC
Producția zilnică de virioni pe zi	$10^{10}$	$10^{12}$ – $10^{13}$	$10^{12}$
Timp de înjumătățire al virionilor liberi (ore)	1	3–24	2–3
Timp de înjumătățire al virionilor intracelulari	Zile (în funcție de $t_{1/2}$ al celulelor infectate)	Luni (în funcție de $t_{1/2}$ al celulelor infectate)	Ore (independent de $t_{1/2}$ al celulelor infectate)
Rata mutațiilor	Foarte înaltă	Înaltă	Foarte înaltă
Constrângeri din cauza cadrelor de citire deschisă ale enzimelor virale țintă	Moderate	Mari	Deloc
Mutații "de scăpare" mediate imun	Frecvente	Infrecvente	Frecvente
Principalele celule țintă	Celulele T CD4 <sup>+</sup>	Hepatocite	Hepatocite
Timp de înjumătățire al celulelor infectate	Zile	Luni	Săptămâni
Rezervor viral intracelular	Da (ADNc integrat)	Da (ADN ccc)	Nu

HIV: virusul imunodeficienței umane  
VHB: virusul hepatitei B  
ADNc: ADN complementar  
ADNccc: ADN circularcovalentînchis



*Electron micrograph  
of the hepatitis A  
virus.*

*The micrograph  
discloses virus  
particles, 27 to 28  
nm in diameter,  
aggregated by  
antibody.*



# Human Hepatitis B Viral Capsid (Hbcag)

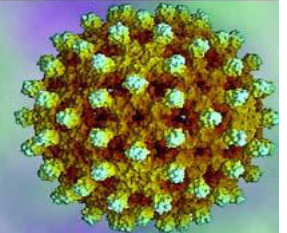
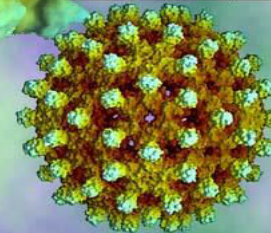
**PDB\_ID: 1QGT**

Wynne, S. A., Crowther, R. A.,  
Leslie, A. G. W.: The Crystal  
Structure of the Human  
Hepatitis B Virus Capsid  
**Molecular Cell** 3 pp. 771  
(1999)

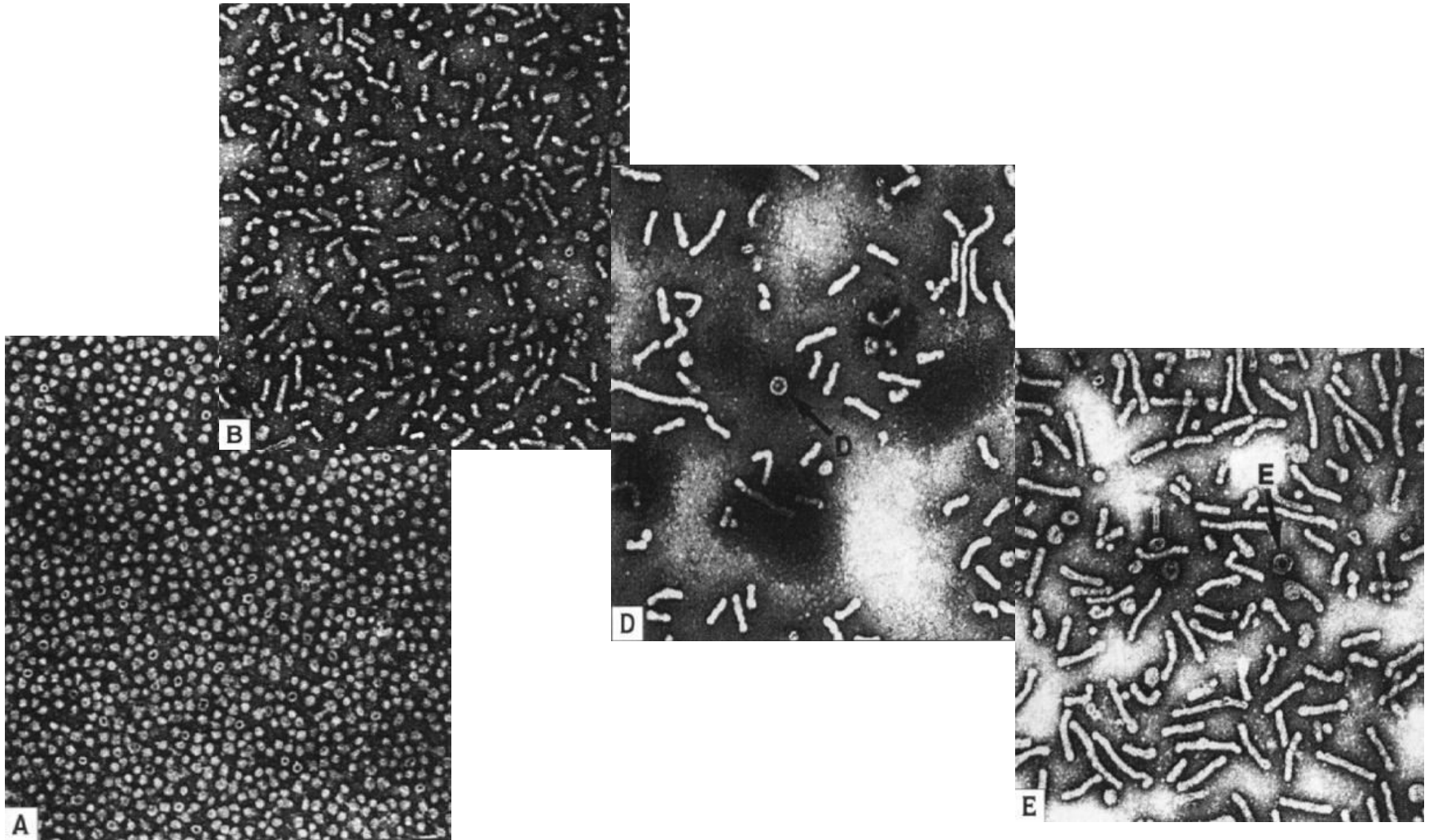
GRASP image by Jean-Yves Sgro ©2001  
[www.bocklabs.wisc.edu](http://www.bocklabs.wisc.edu)



Coordinates from:  
PDB: [www.rcsb.org/pdb/](http://www.rcsb.org/pdb/) · VIPER: [mmtsb.scripps.edu/viper/](http://mmtsb.scripps.edu/viper/)

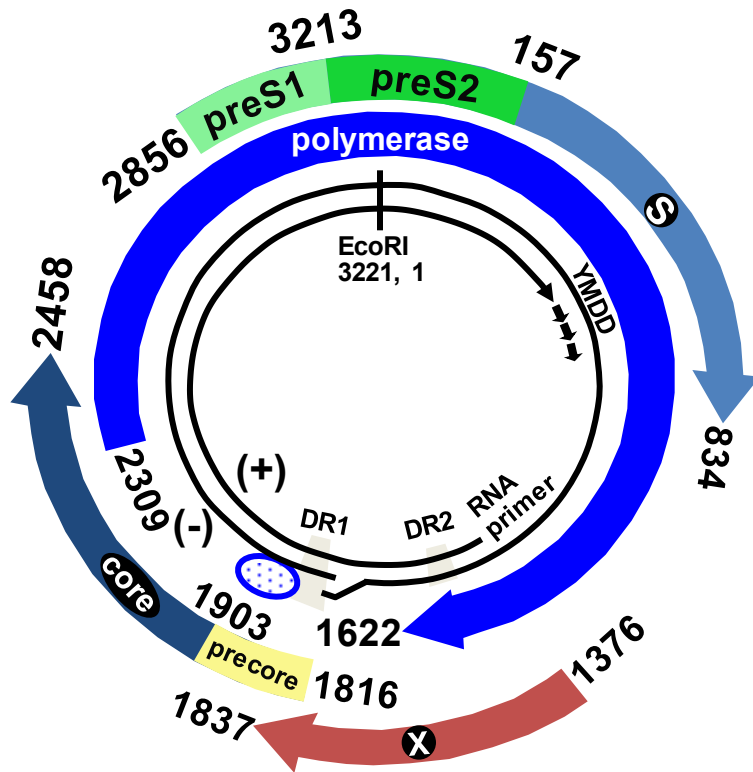


***Electron micrograph of hepatitis B viral forms in infected patient showing sucrose density gradient fractions after rate-zonal sedimentation of particles.***



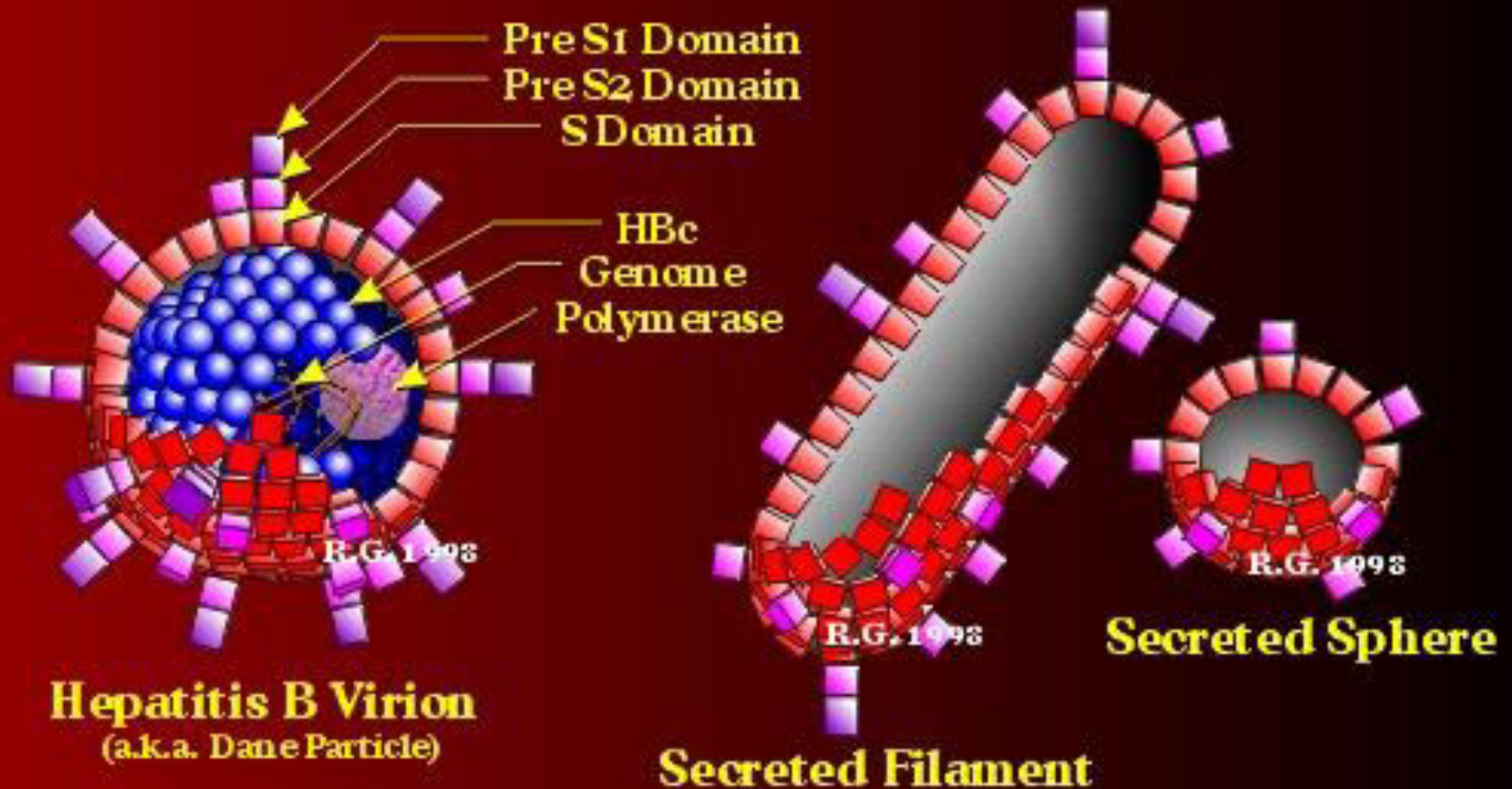


# Hepatitis B Virus (HBV)

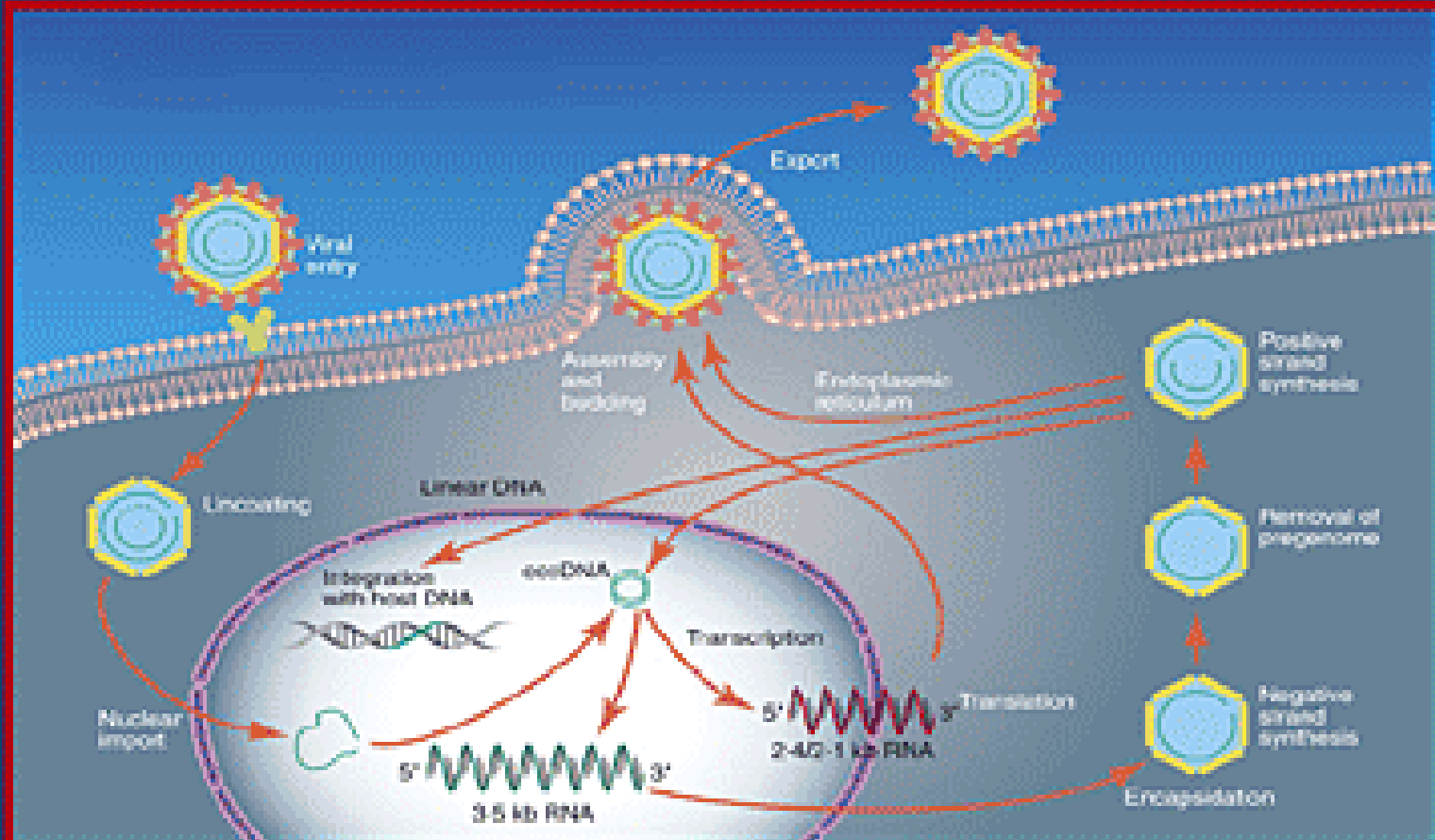


- 4 ORF - suprapuse
- Revers transcriptaza/ DNA polimeraza suprapusă cu genele de suprafață
- De 100 ori mai infectant ca HIV-ul
- Găsit în sânge și fluidele organismului

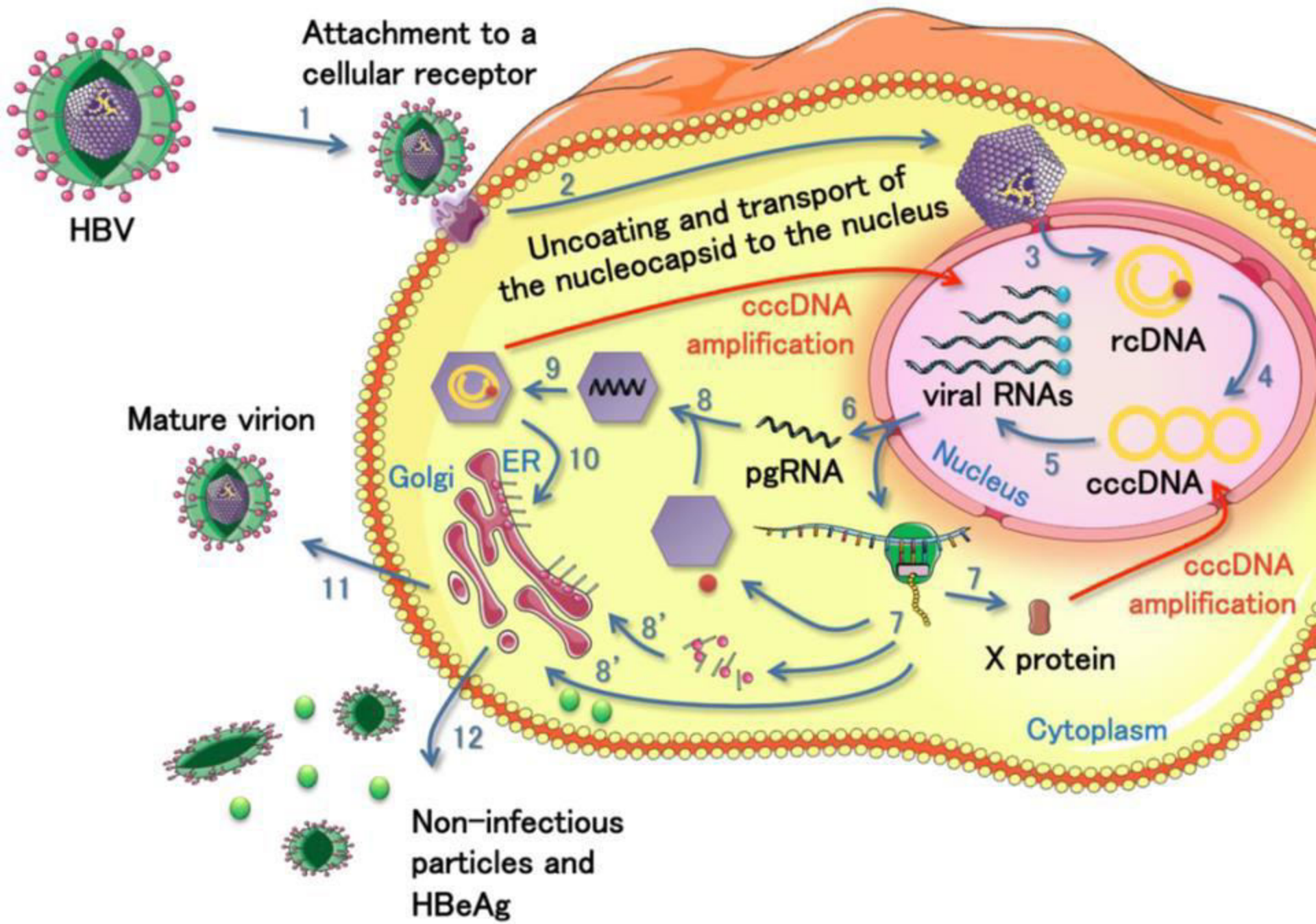
# Hepatitis B Particle Types



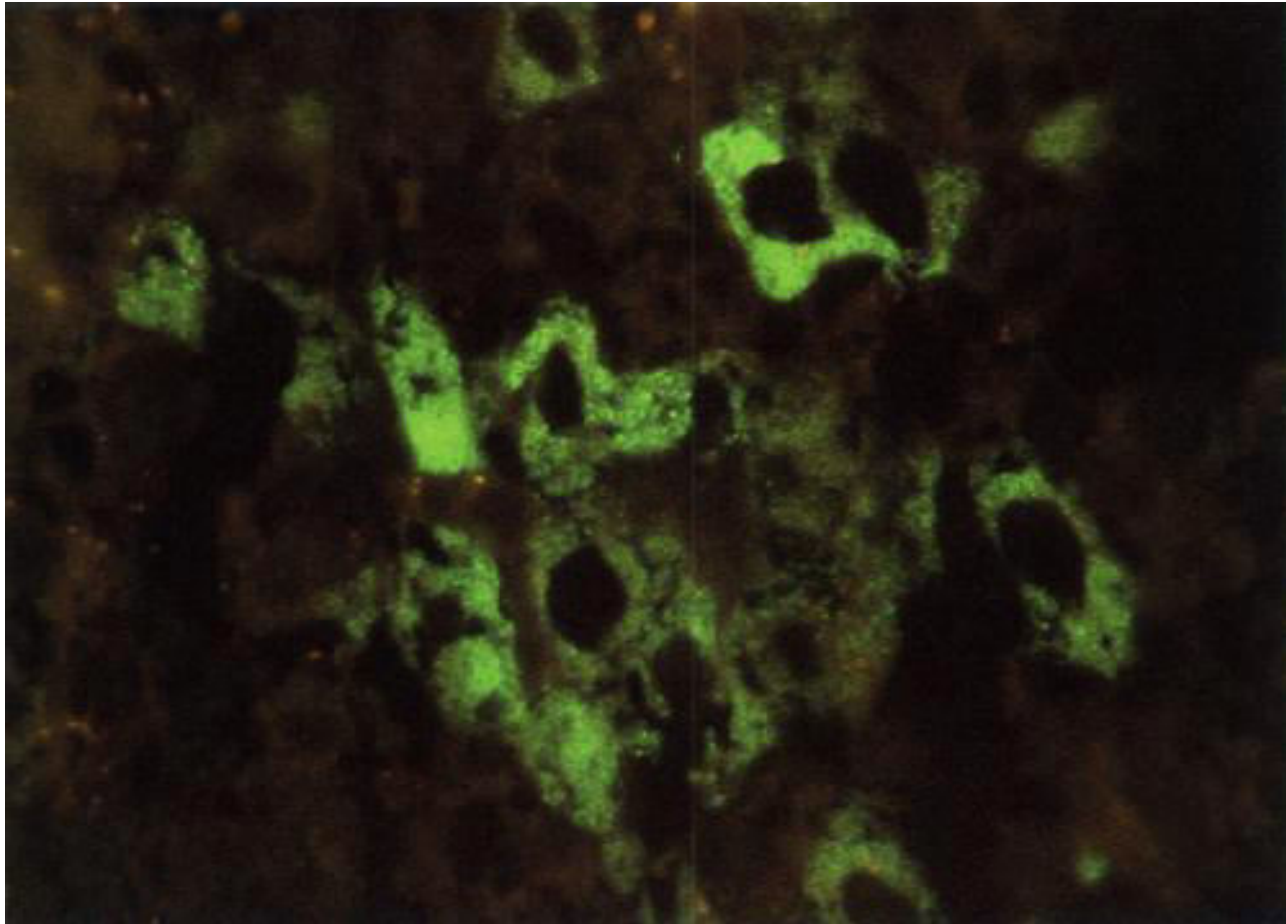
# Replication of the hepatitis B virus



- cccDNA is the template for viral replication; persists long term
- cccDNA explains inactive carriership and capacity to reactivate
- Not directly targeted by antiviral therapy







***Hepatitis C virus antigen (HCVAg) in cytoplasm of hepatocytes, identified by fluorescein isothiocyanate–labeled polyclonal IgG anti-HCVAg. Liver biopsy specimen from a hepatitis C virus–infected patient shows very prominent deposits of HCVAg, with a distinct granular pattern in the hepatocyte located in the center of the field.***

# Virusurile hepatitice implicate în etiologia hepatitelor acute/cronice

	Hepatită A	Hepatită B	Hepatită Delta	Hepatită C/G/TTV/SEN	Hepatită E
<b>Transmiterea</b>					
<b>Orală</b>	++	+	?	-	++
<b>Injecții</b>	-	++	++	++	-
<b>Sexuală</b>	-	+	+	+	-
<b>Produse infectante:</b>					
<b>Materii fecale</b>	++	-	-	-	++
<b>Sânge și produse de sânge</b>	-	++	++	++	-
<b>Secreții</b>	-	+	+	?	-
<b>Incubație - în săptămâni</b>	<b>2 - 6</b>	<b>4 - 28</b>	<b>4 - 12</b>	<b>4 - 6</b>	<b>6</b>
<b>Hepatită cronică</b>	-	+	++	+	-
<b>Purtător cronic asimptomatic</b>	-	+	+	++	-

# Epidemiologie

- Căile de transmisie sunt reprezentate în general de apa și alimentele contaminate cu HAV
- Spre deosebire de virusurile hepatitice B și C, HAV, odată secretat de hepatocite, rămâne stabil în secreția biliară, și implicit la nivelul materiilor fecale
- Materiile fecale de la o persoană infectată conțin un număr foarte mare de particole virale infectante începând cu perioada de incubație și până spre sfârșitul perioadei icterice
- În același timp saliva și/sau alte fluide ale corpului conțin virus în concentrații mult mai mici.
- Virusul poate supraviețui în materiile fecale contaminate și pe suprafețe timp de 3 – 4 ore la temperatura camerei
- De aici decurge și calea de transmitere directă “persoană-persoană”, via:
  - Sărut
  - Sex anal
  - Obiecte contaminate.
- Acele de seringă contaminate folosite la administrarea de droguri i.v. reprezintă o altă cale de transmitere, din ce în ce mai frecventă.
- Cu toate acestea în cca. 40% din cazurile raportate calea de transmitere rămâne necunoscută.

# Nosocomial transmission. Needle-stick risk

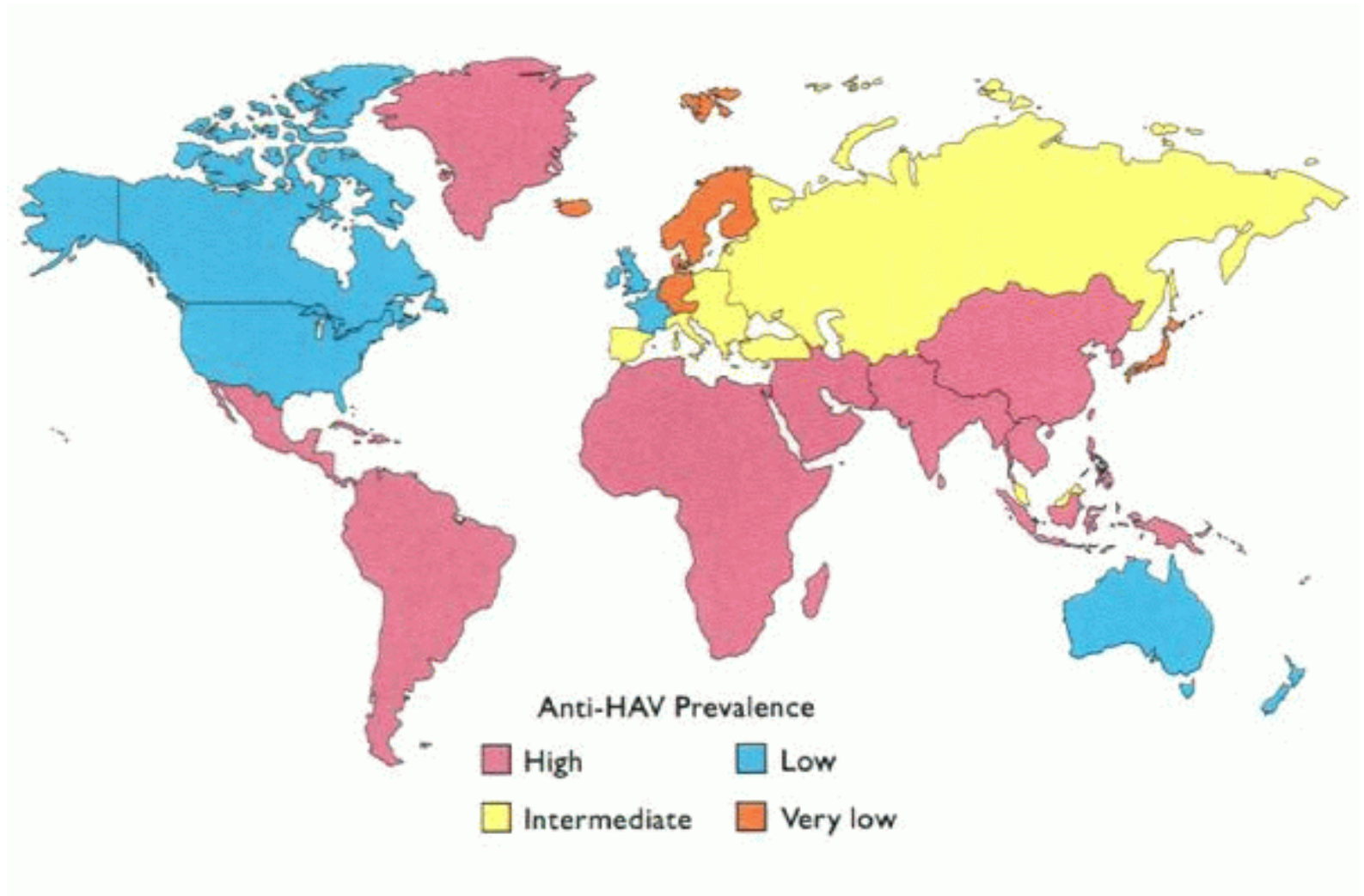
VHB- 15-20%, 0,00001 ml

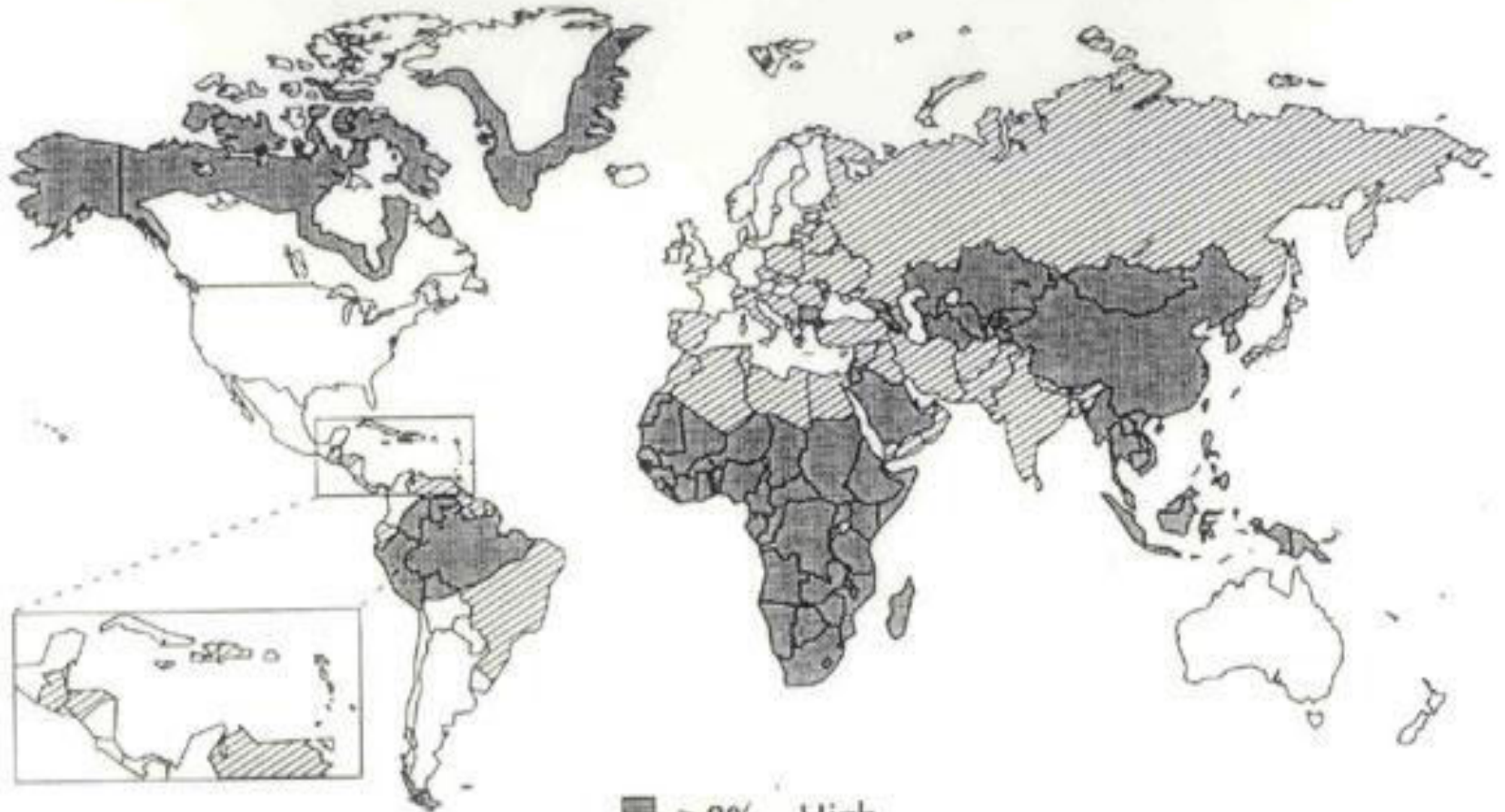
VHC – 5-7%

HIV- 0,5%



# *Worldwide prevalence of hepatitis A virus ( HAV)*

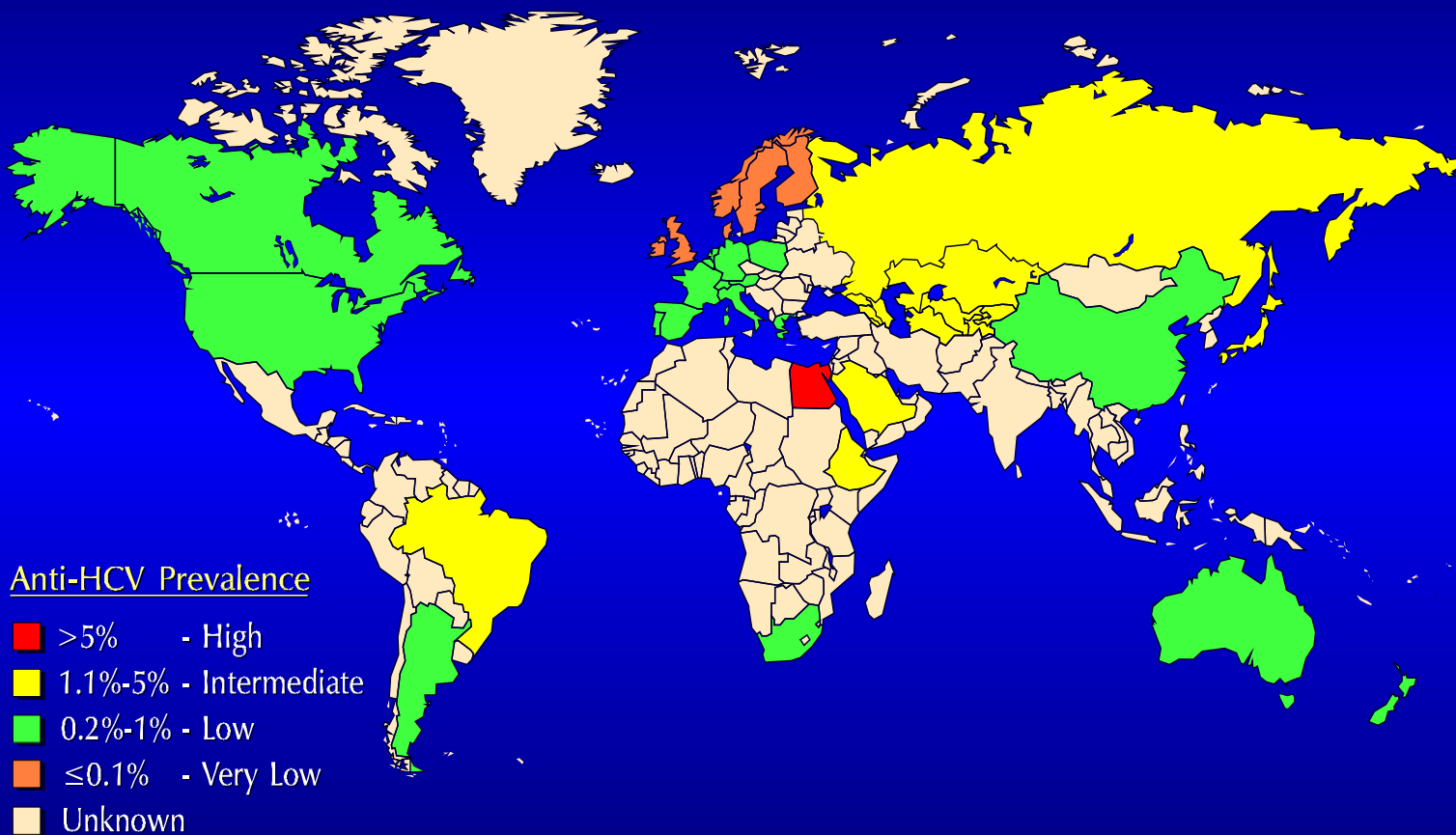




## hepatitis B

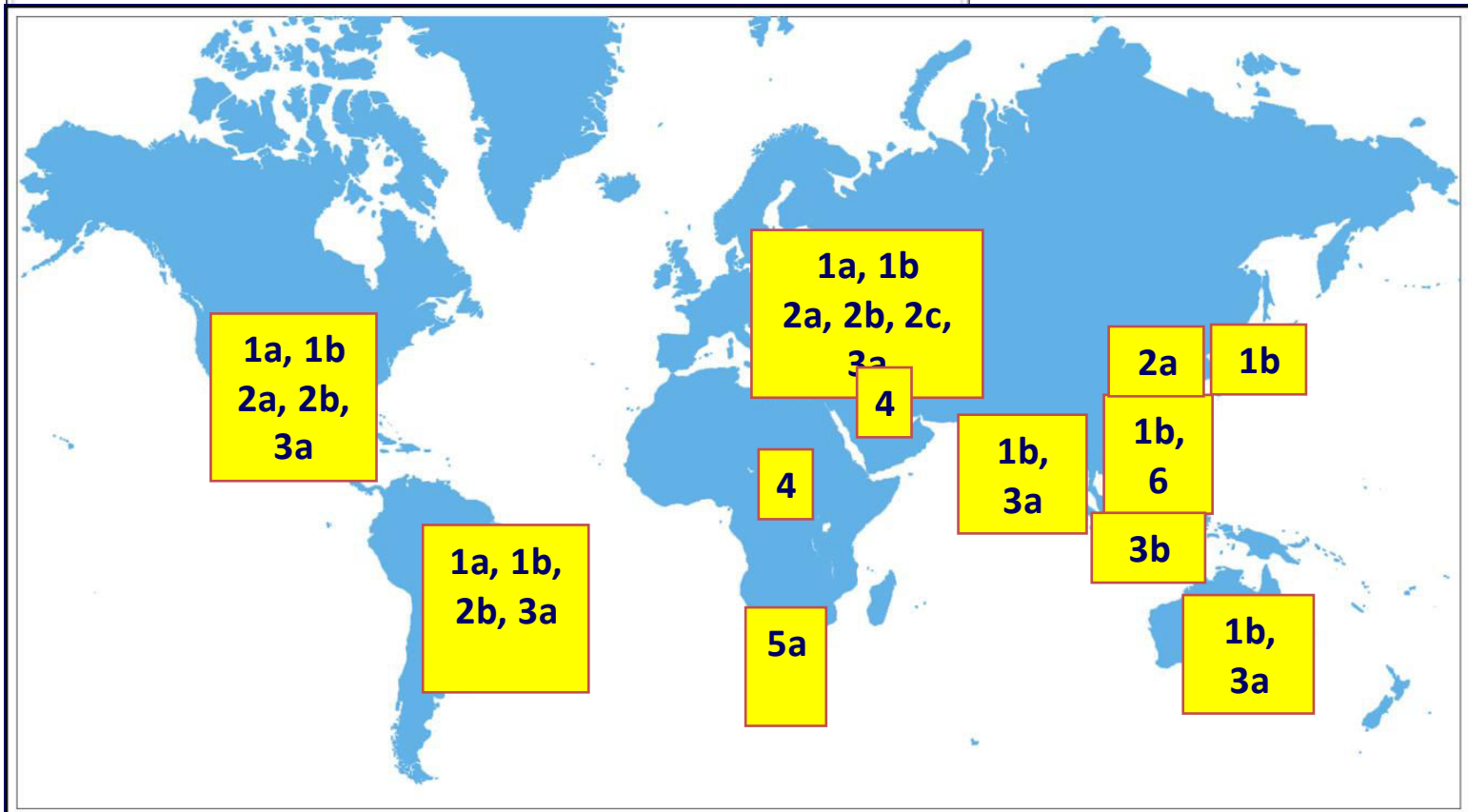
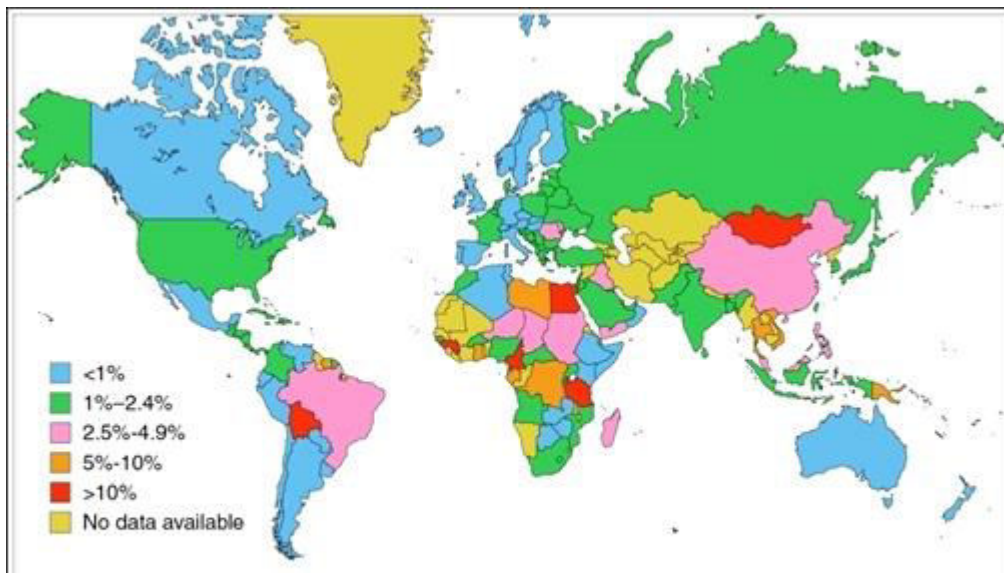
- ≥8% - High
- ▨ 2-7% - Intermediate
- <2% - Low

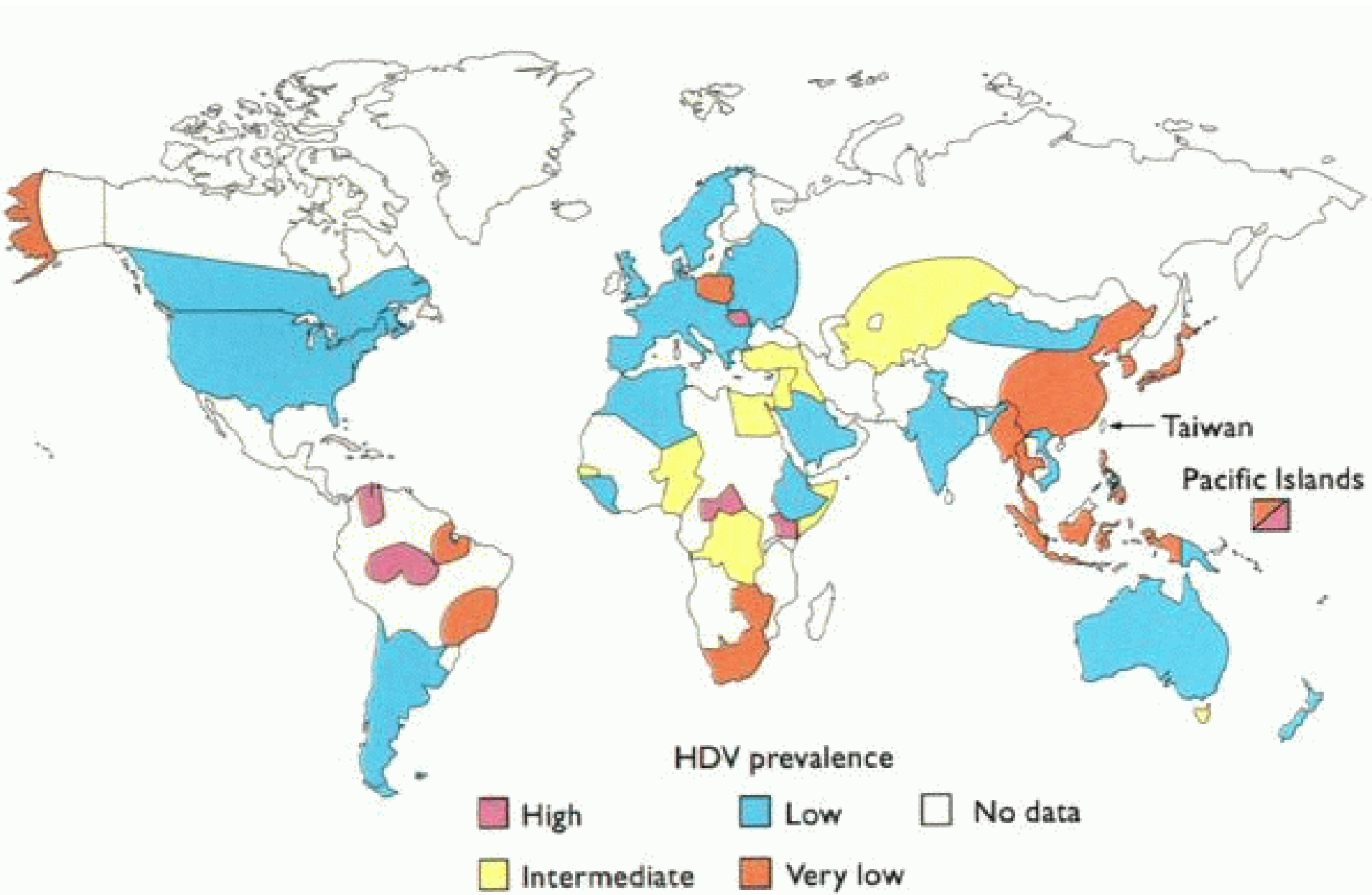
# Prevalence of HCV Infection Among Blood Donors\*



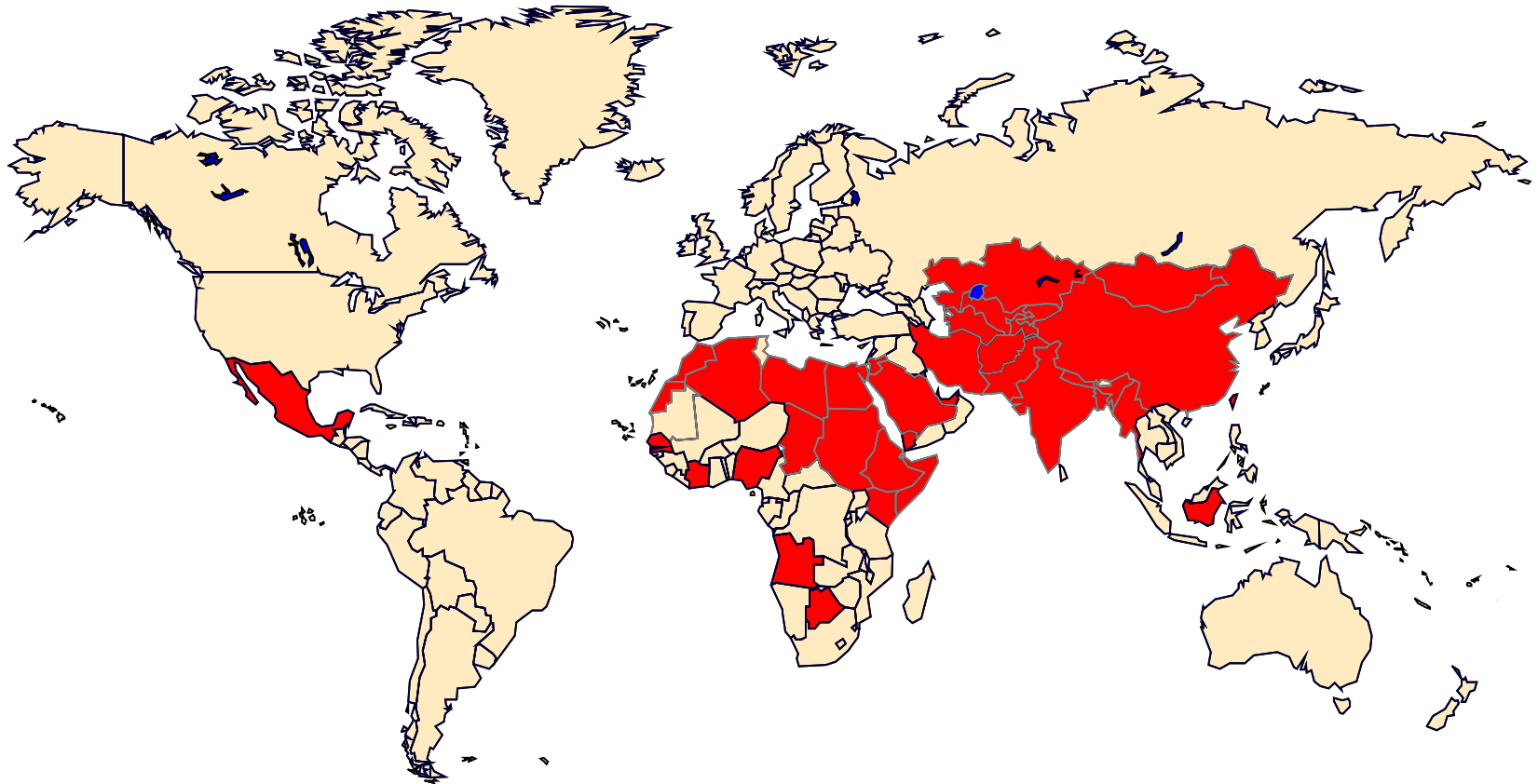
\* Anti-HCV prevalence by EIA-1 or EIA-2 with supplemental testing; based on data available in January, 1995.

# HCV Infection: Worldwide Prevalence





# ***Gheographic distribution of HVE***



# Patogenie

## Modelul general, cu unele particularități în funcție de etiologie

După **pătrunderea** în organism are loc **multiplicarea**:

**VHA și VHE** – în orofaringe, glandele salivare și epiteliul intestinului

**VHC** – în mononuclearele circulante

**VHB, VHD** se presupune că primar se multiplică intrahepatic

Din aceste focare pătrunde în sânge și se dezvoltă **viremia**

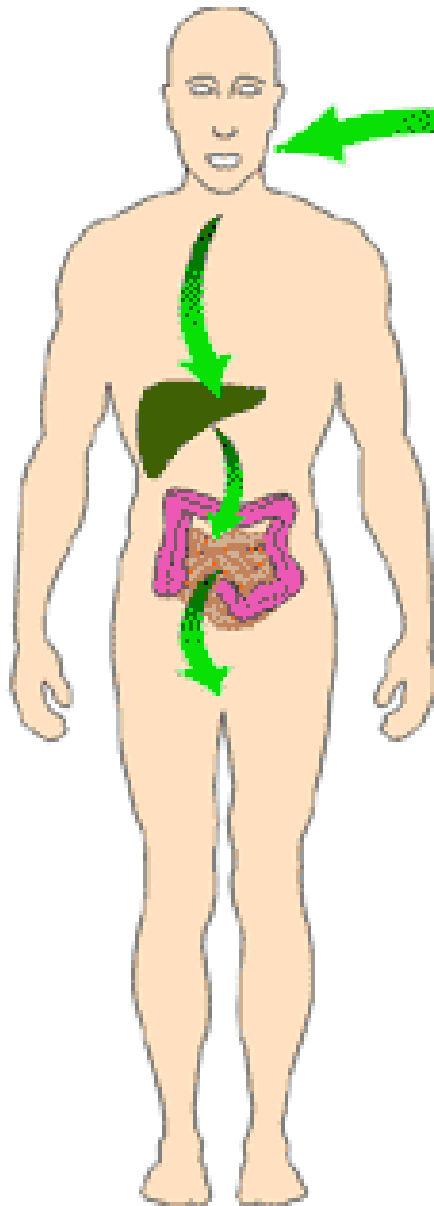
**Diseminarea hepatică și multiplicarea virusului în hepatocite**

**Activarea reacțiilor de apărare** contra infecției a sistemului imun celular (macrofage, limfocite T și B) cu eliberarea de citokine (IL, interferoni și al.) și (formarea de anticorpi specifici contra antigenelor virale circulante și intracelulare).

În **HVA, C, D, E** **multiplicarea virusului în hepatocite duce la distrugerea lor.**

În **HVB și C** pe membrana hepatocitelor are loc expresia antigenelor virale, alături de propriile antigene de histocompatibilitate HLA de tipul I. aceste celule devin ținta reacțiilor de apărare celulară și umorală, suferind o agresiune indirectă, secundară din partea acestora (citotoxică prin limfocite NK, T-citotoxice mediate prin complexe imune, CD8 – supresoare) și inflamatorie la care participă macrofagele și celulele limfoplasmocitare ce infiltrază spațiile periportale și perilobulare în cazurile de infecție persistentă cronică.

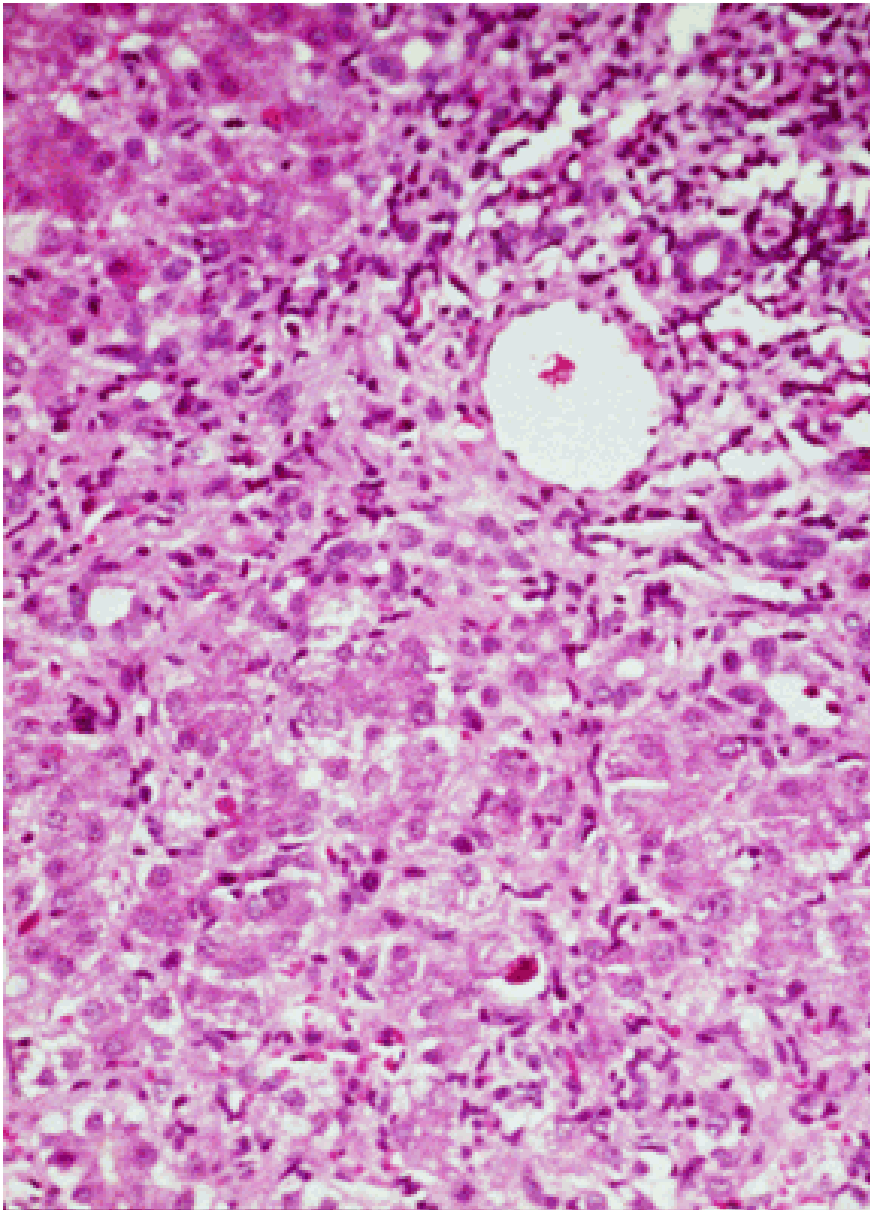
# Hepatitis A Pathogenesis



- Ingestion
- Replication in oropharynx/GI tract
- Transported to liver - major site of replication
- Shed in bile, transported to intestines
- Shed in feces
- Brief viremia
- Cellular immune response: clinical disease and control

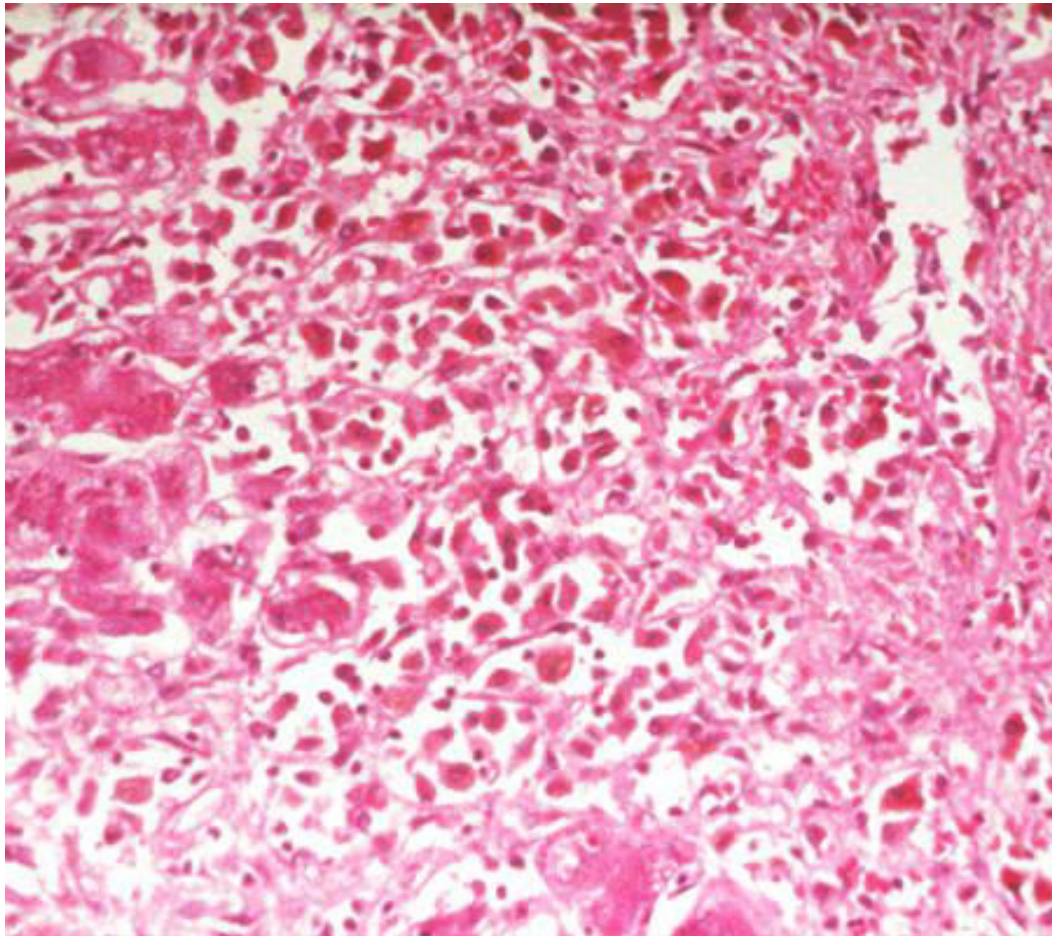
Incubation Period (15-50 days)



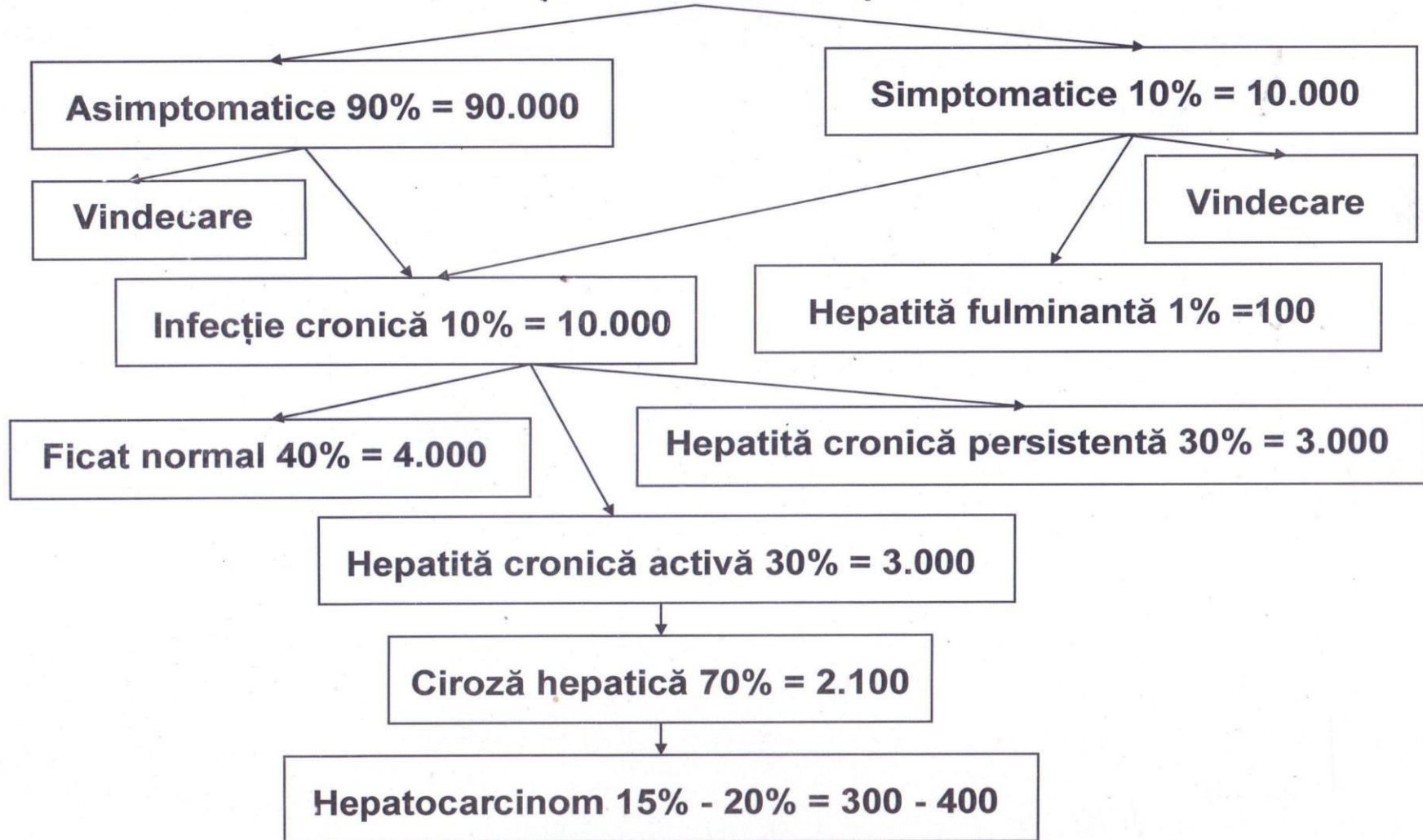


*Acute viral hepatitis:  
hystological section of liver  
showing hepatocytes in  
degeneration, necrosis and  
regeneration.*

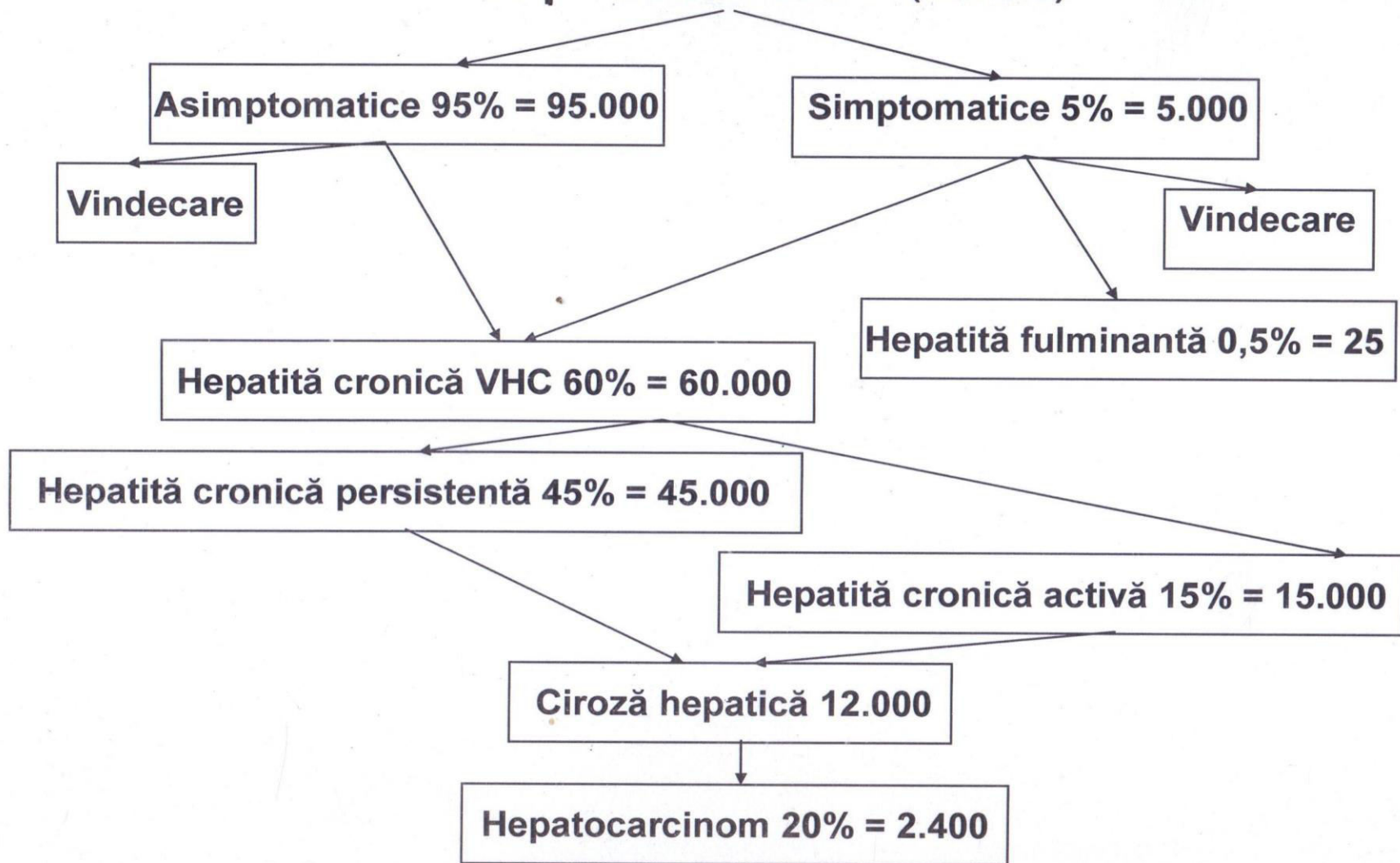
*Hystological section of liver showing massive hepatic necrosis due to hepatitis A virus infection. There is a paucity of hepatocytes and large numbers of pigment-laden macrophages.*



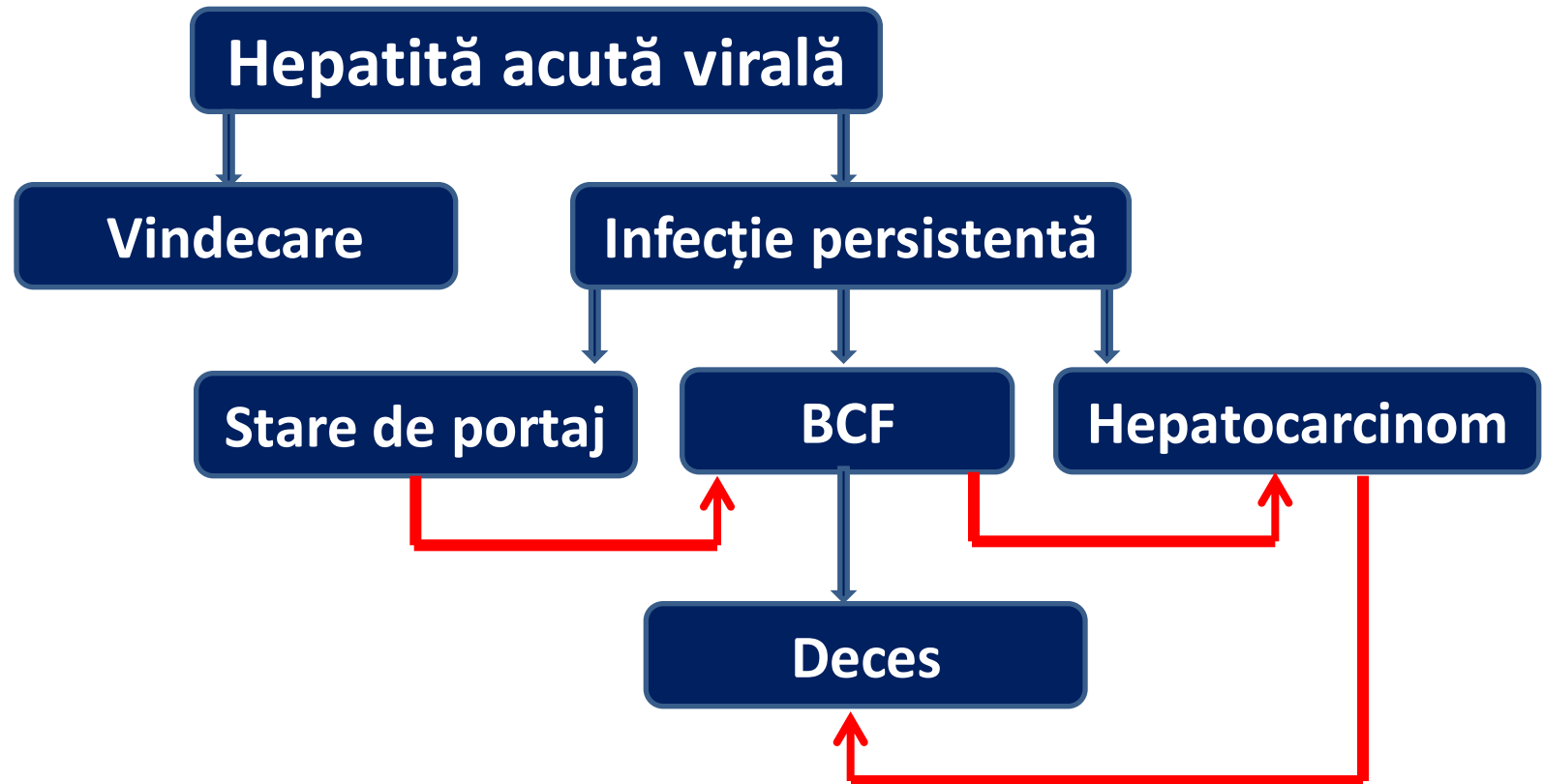
## Infecții acute VHB (100.000)



# Infecții acute HVC (100.000)



# Dinamica infecției cu virusuri hepatitice



## Clasificarea hepatitelor virale

### **I După etiologie:**

HVA; 2) HVB; 3) HVC; 4) HVD; 5) HVE și alte provocate de VHG, TTV, sen-virus etc.

### **II După formele clinice:**

Tipice;

Atipice;

subclinice;

anicterice;

fruste;

inaparente;

portaj

### **III După gravitate:**

ușoare

- medii

- severe

- fulminante

### **IV După evoluția clinică:**

acute (până 3 luni);

trenante (3-6 luni);

cronice (peste 6 luni)

### **V Hepatitele virale cronice B, C, D:**

- faza replicativă (prezența ADN sau ARN viral);

- faza integrativă (lipsa ADN sau ARN viral)