

Hepatite virale (II)

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);

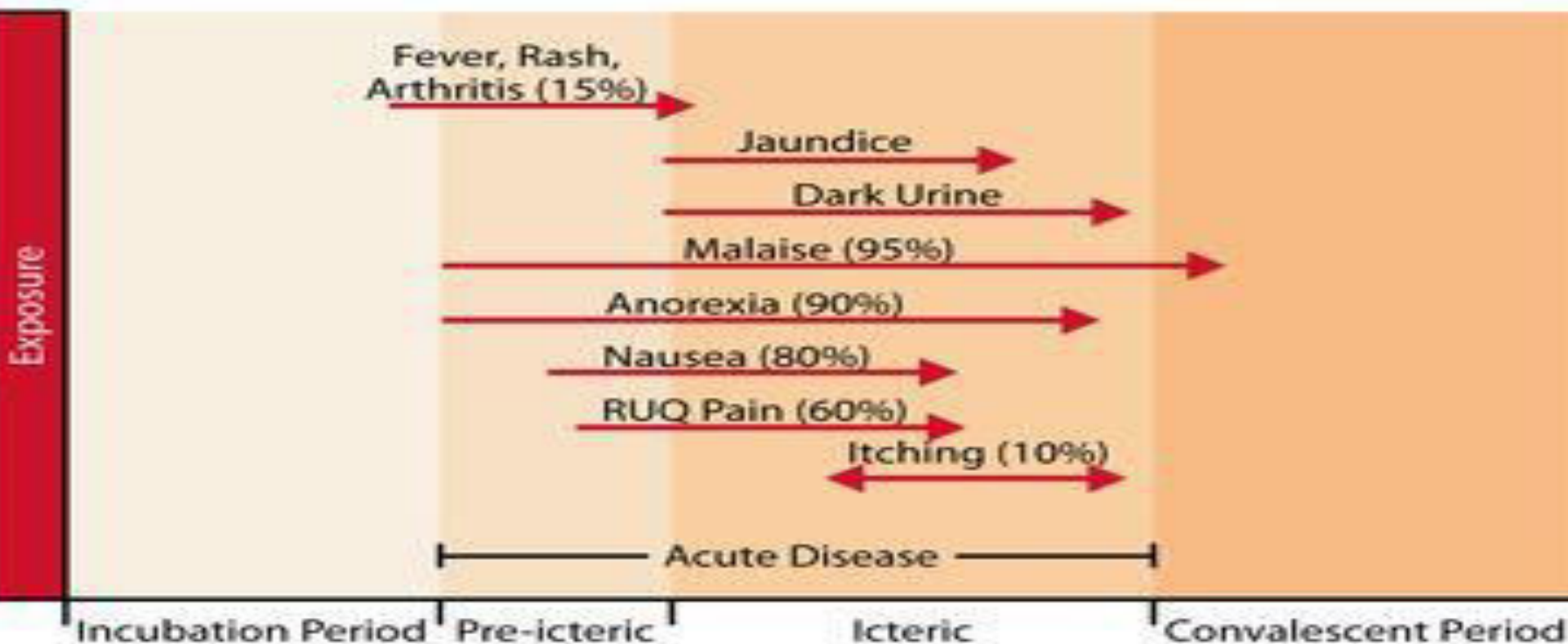
- faza integrativă (lipsa ADN sau ARN viral)

Hepatite virale acute

Evoluție clinică . Stadiile maladiei:

- **perioada de incubație;**
- **perioada preicterică;**
- **perioada icterică:**
 - faza de creștere a icterului
 - perioada de stare
 - faza de descreștere a icterului
- **perioada de convalescență.**

Course of Symptoms in Typical Acute Viral Hepatitis



.Perioada de incubație:

HVA – 7-50 zile;

HVB – 45-180 zile;

HVC – 7-180 zile;

HVD- 30-180 zile

HVE – 15-60 zile.

Perioada preicterică lipsește la 5 %.

Variante de perioada preicterică:

- sindrom dispeptic;
- sindrom asteno-vegetativ;
- sindrom pseudogripal;
- sindrom artralgie.
- Mixt.

Durata perioadei preicterice:

HVA - 3-4 zile;

HVE – 6-9 zile;

HVB – 5 zile – 2luni;

HVD – coinf. – 5-6 zile;

suprainf. 2-3 zile.

HVC – 1-2 săptămâni.

În HVA și HVE este caracteristică perioada preicterică de tip pseudogripal cu febră 38-39⁰C, semne de intoxicație, slăbiciune generală, cefalee, inapetență, grețuri, vomă. Hepatomegalie, iar o parte – splenomegalie. Semne catarale nu sunt.

În HVB și HVC – temperatura normală.

În HVD temperatura poate fi ridicată.

În HVA și HVE – perioada preicterică de tip dispeptic cu dureri în abdomen, inapetență, grețuri, vomă, 2-3 scaune diareice.

În HVB, C, D – perioada preicterică de tip asteno-vegetativ.

În HVB, C, D – de tip artralgie când sunt implicate în patogenie mecanisme autoimune.

De tip mixt – sindrom dispeptic cu alte – HVB, C, D.

Hepatomegalie. Splenomegalie.

În toate hepatitele virale acute 1-2 zil urina întunecată și scaun de culoare deschisă-suriu în debutul **perioadei icterice**

faza de creștere a icterului:

HVA – 3-4 zile;

HVE – 10 zile;

HVB și HVD – 2-3 săptămâni;

HVC – 1-2 săptămâni.

Icterul este mai pronunțat în HVB și HVD și se menține un timp mai îndelungat în HVB, HVC și HVD.

În HVA o dată cu apariția icterului semnele de intoxicație devin mai puțin pronunțate sau chiar dispar.

În HVB și D din contra – semnele de intoxicație devin mai intensive și se accentuează pe durata a 2-3 săptămâni.

Prurit cutanat și alte semne ale colestazei intrahepatice (scaun aolic, urina hipercromă, icterul intensiv) mai frecvent în HVB, HVC, HVD.

Forme colestatice – 1% în HVB.

În perioada de stare HVD – febră, splenomegalie, frecvent ascită, dureri în rebordul costal drept, evoluție bi-trifazică.

Sindrom hemoragic – hemoragii subcutanate, nazale, gingivale, gastrointestina.

Perioada convalescență – săptămâni, luni.



9. INVESTIGAȚII BIOCHIMICE ÎN HEPATITELE VIRALE ACUTE ȘI CRONICE

- **SINDROM CITOLITIC**

ALT, AST, FDFA, ...

- **SINDROM COLESTATIC**

Bilirubina generală și fracțiile ei, fosfataza alcalină, G-GTP, β -LP, colesterolul...

- **SINDROM DE INFLAMAȚIE MEZENCHIMALĂ**

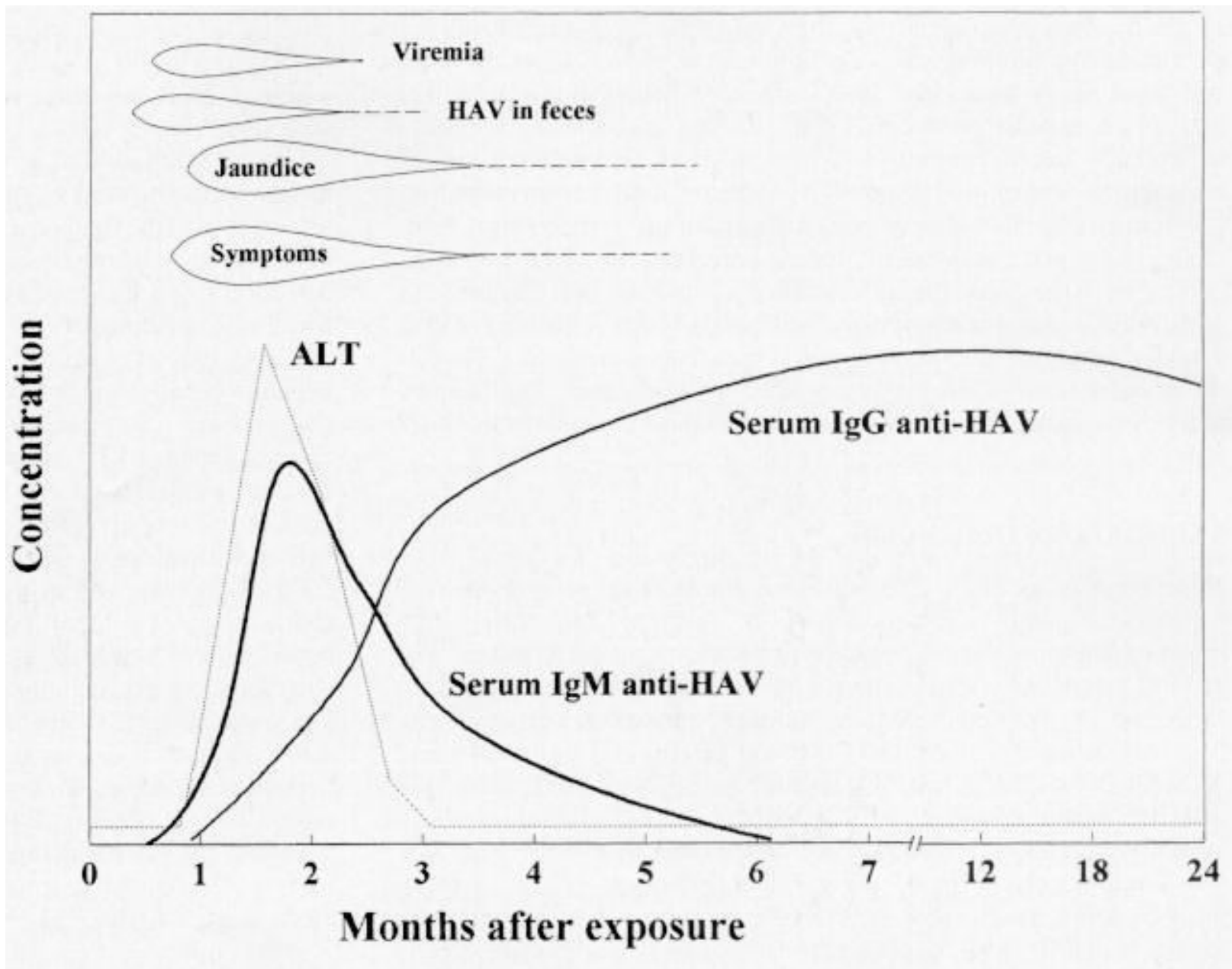
Fracțiile proteice, proba cu timol, proba cu sublimat....

- **SINDROM DEREGLĂRI DE COAGULARE**

Indicele protrombinei, fibrinogenul, proaccelerina, proconvertina....

1. IMPORTANȚA DETERMINĂRII MARKERILOR HEPATITELOR VIRALE

- DIAGNOSTIC
- PROGNOSTIC
- DETERMINAREA STADIEI MALADIEI
- CONTROLUL EFICACITĂȚII TRATAMENTULUI
- STABILIREA INDICAȚIILOR PENTRU VACCINARE
- APRECIEREA NIVELULUI DE IMUNITATE
- DETERMINAREA GRAVITĂȚII MALADIEI
- DETERMINAREA RĂSPÂNDIRII MALADIEI



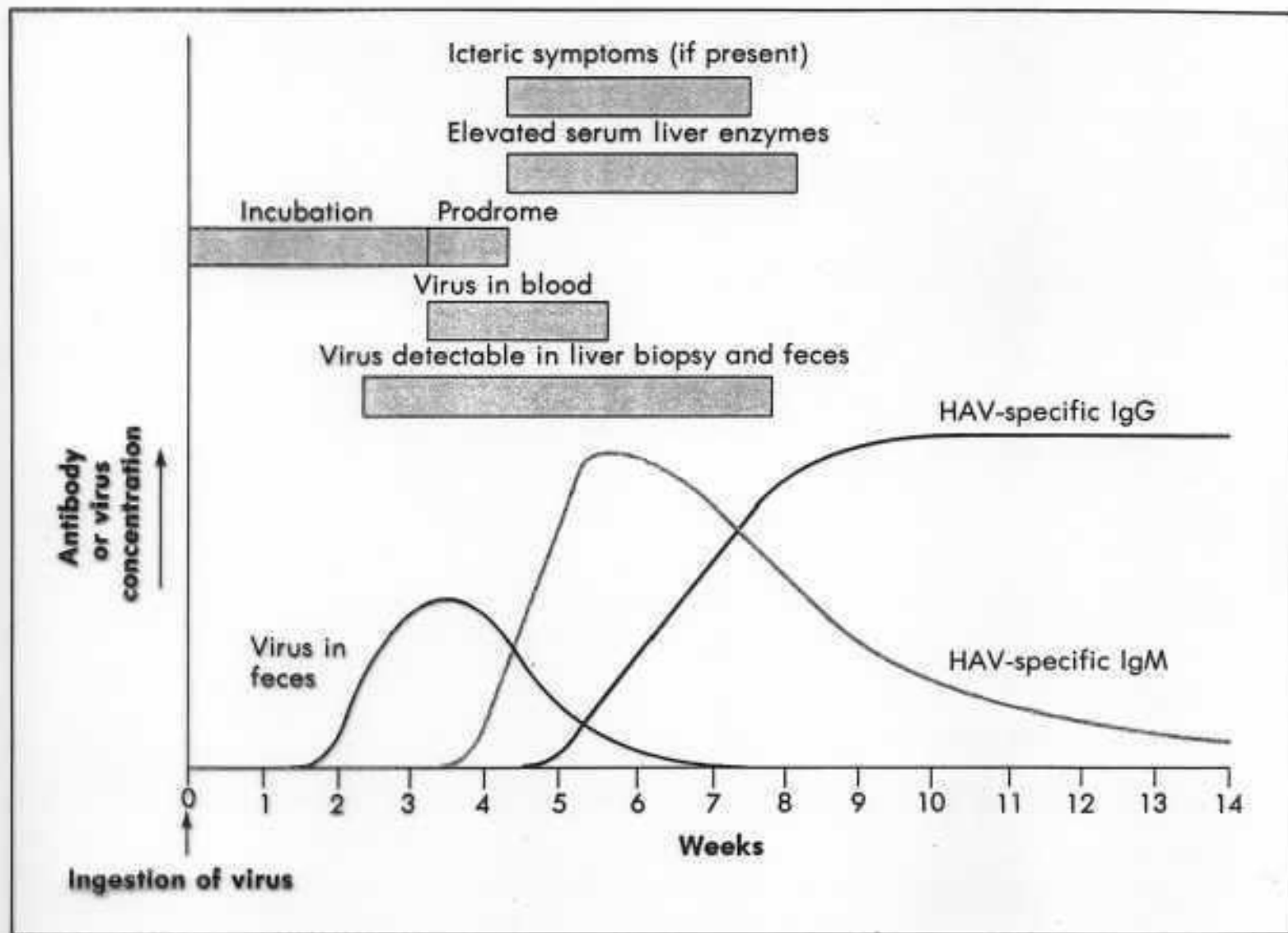
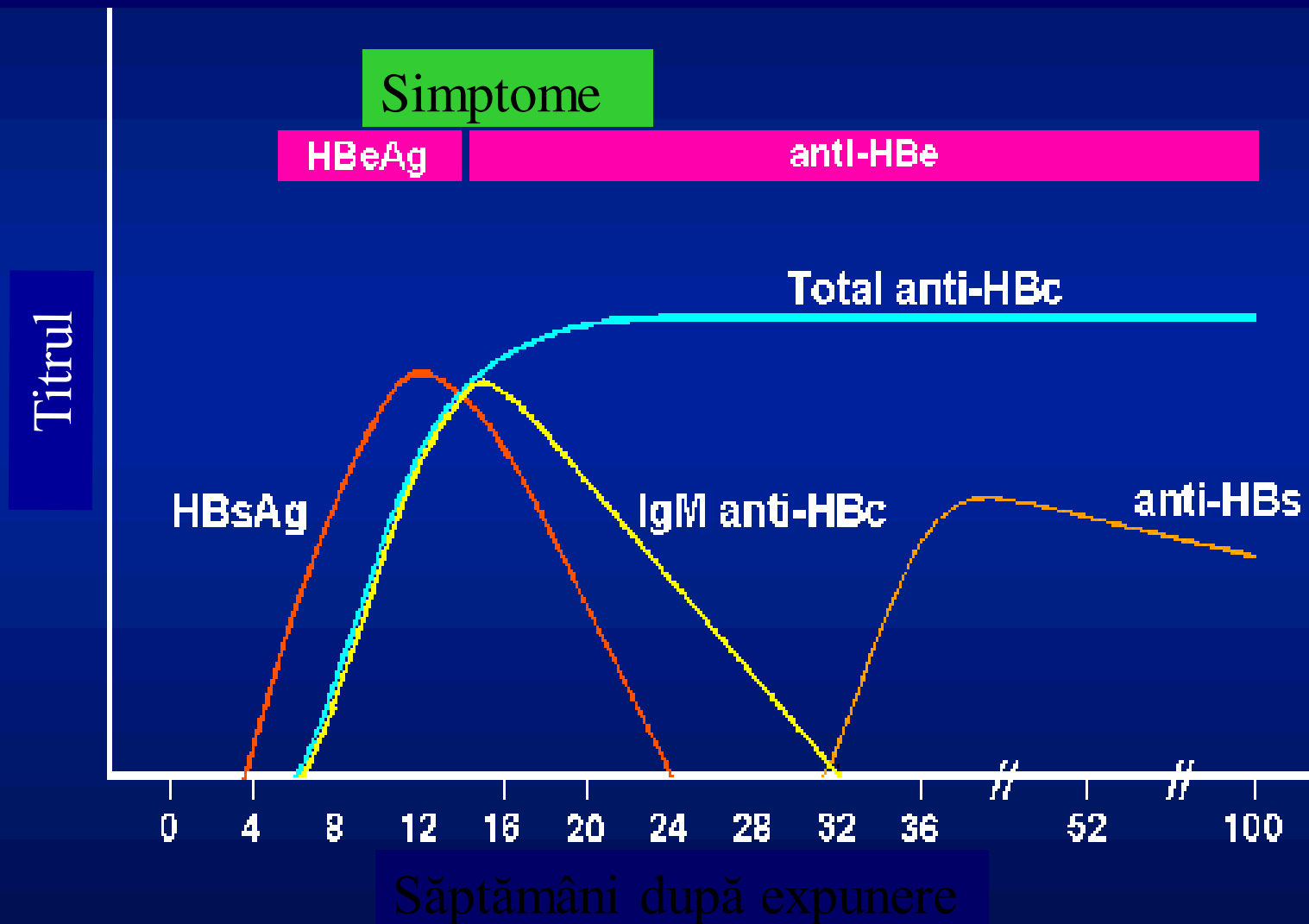
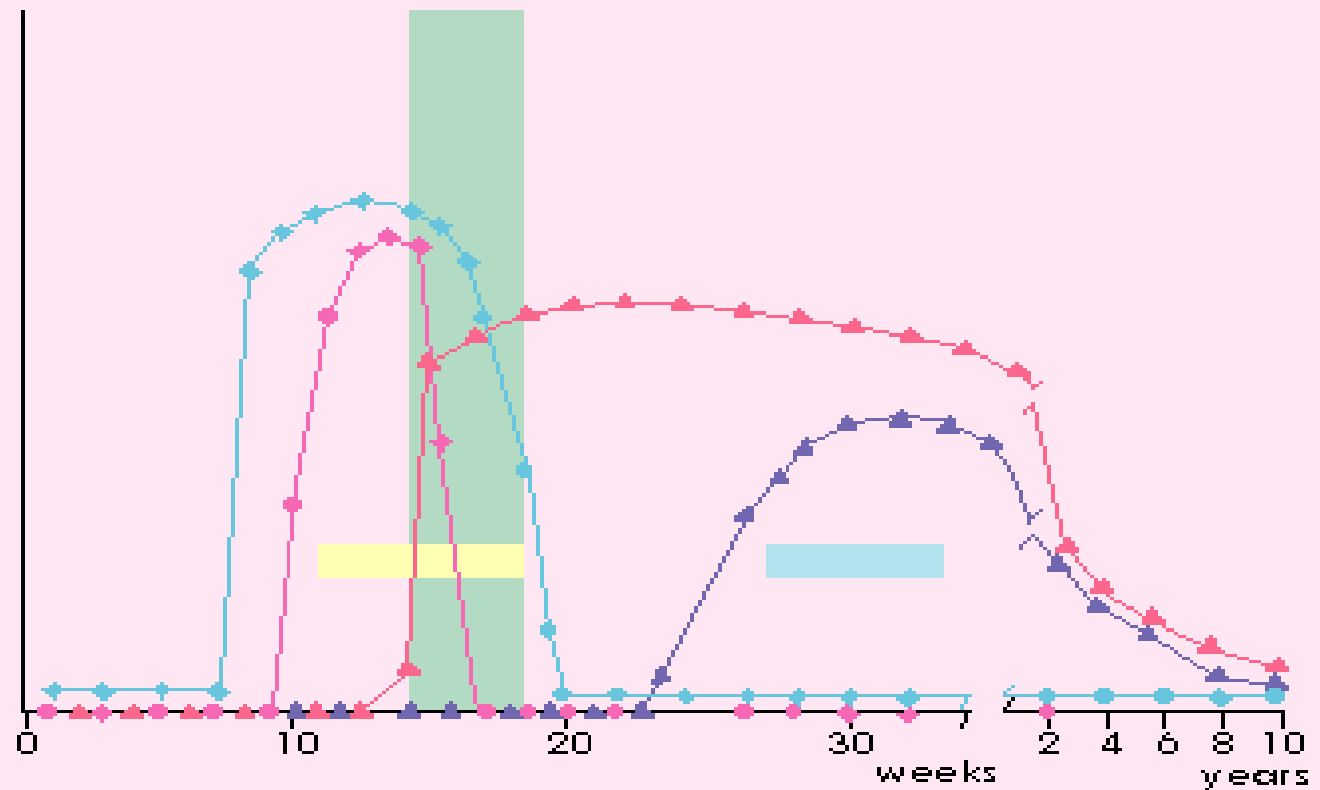


FIGURE 68-3 Time course of HAV infection.

Paternal infecției acute cu HBV



Self Limited HBsAg Positive HBV Infection



■ +HBeAg

■ anti-HBe

■ clinical hepatitis

● HBsAg

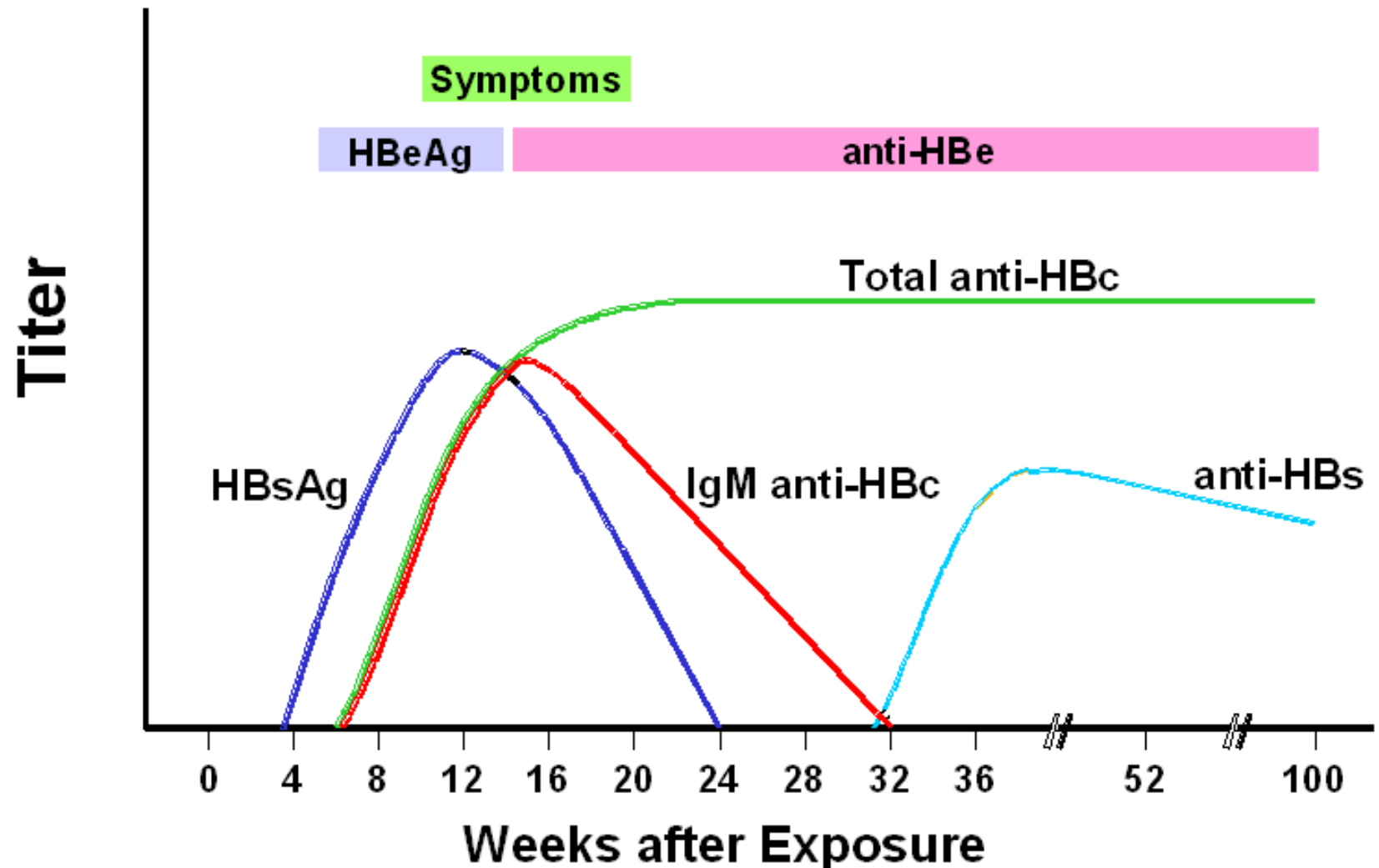
● Dane part. DNA pol.

▲ anti-HBs

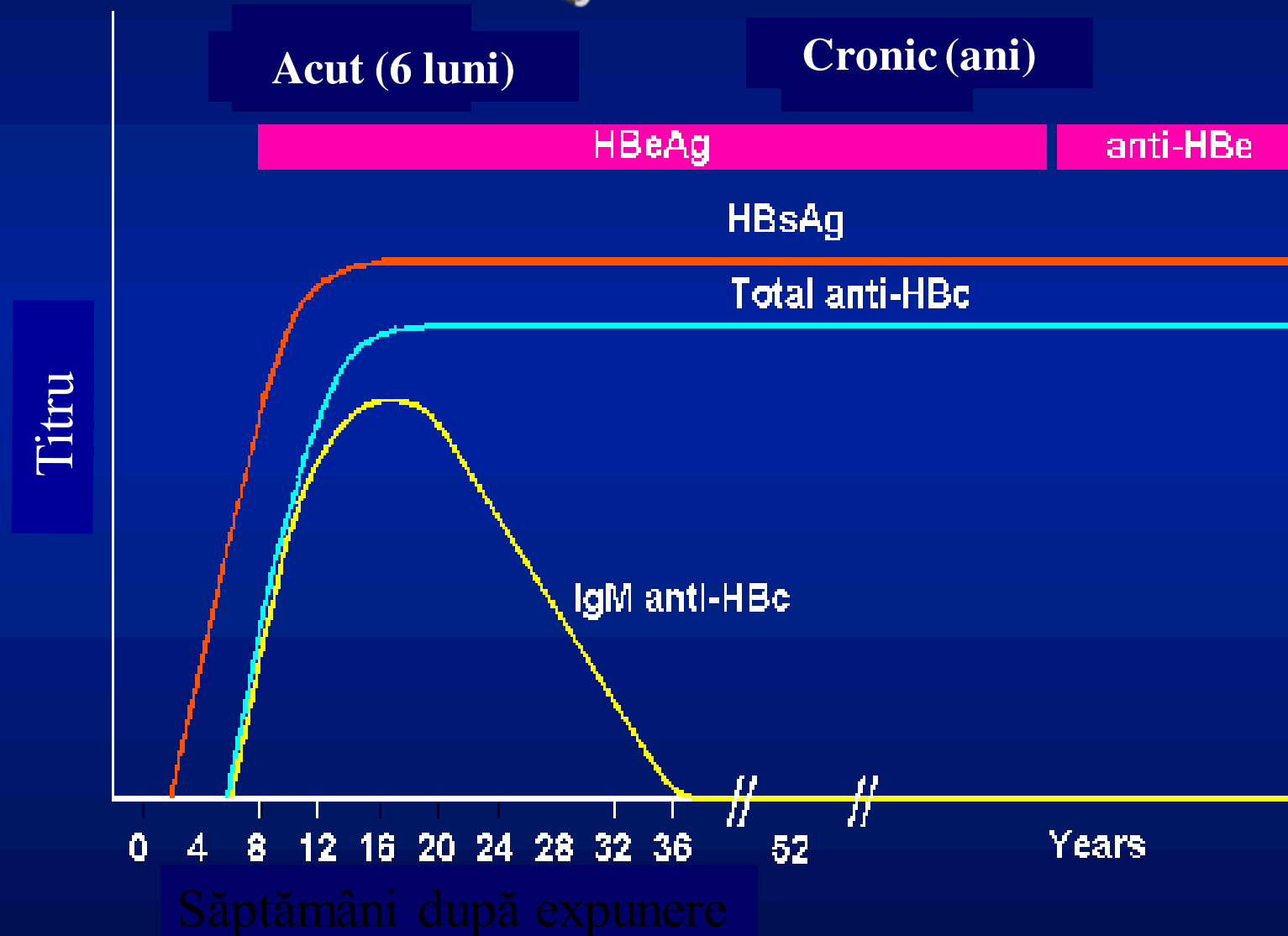
▲ anti-HBc

Acute Hepatitis B Virus Infection with Recovery

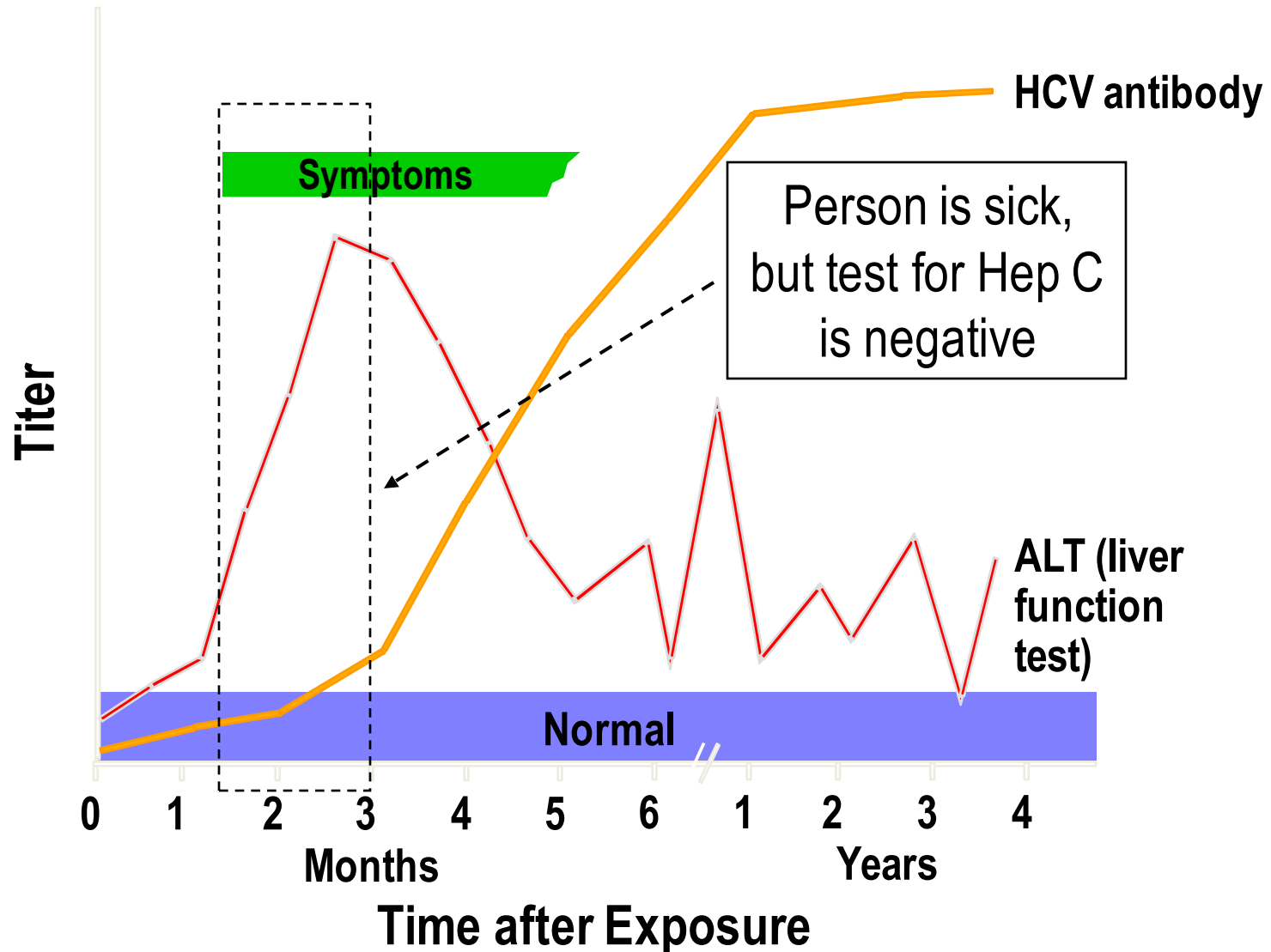
Typical Serologic Course



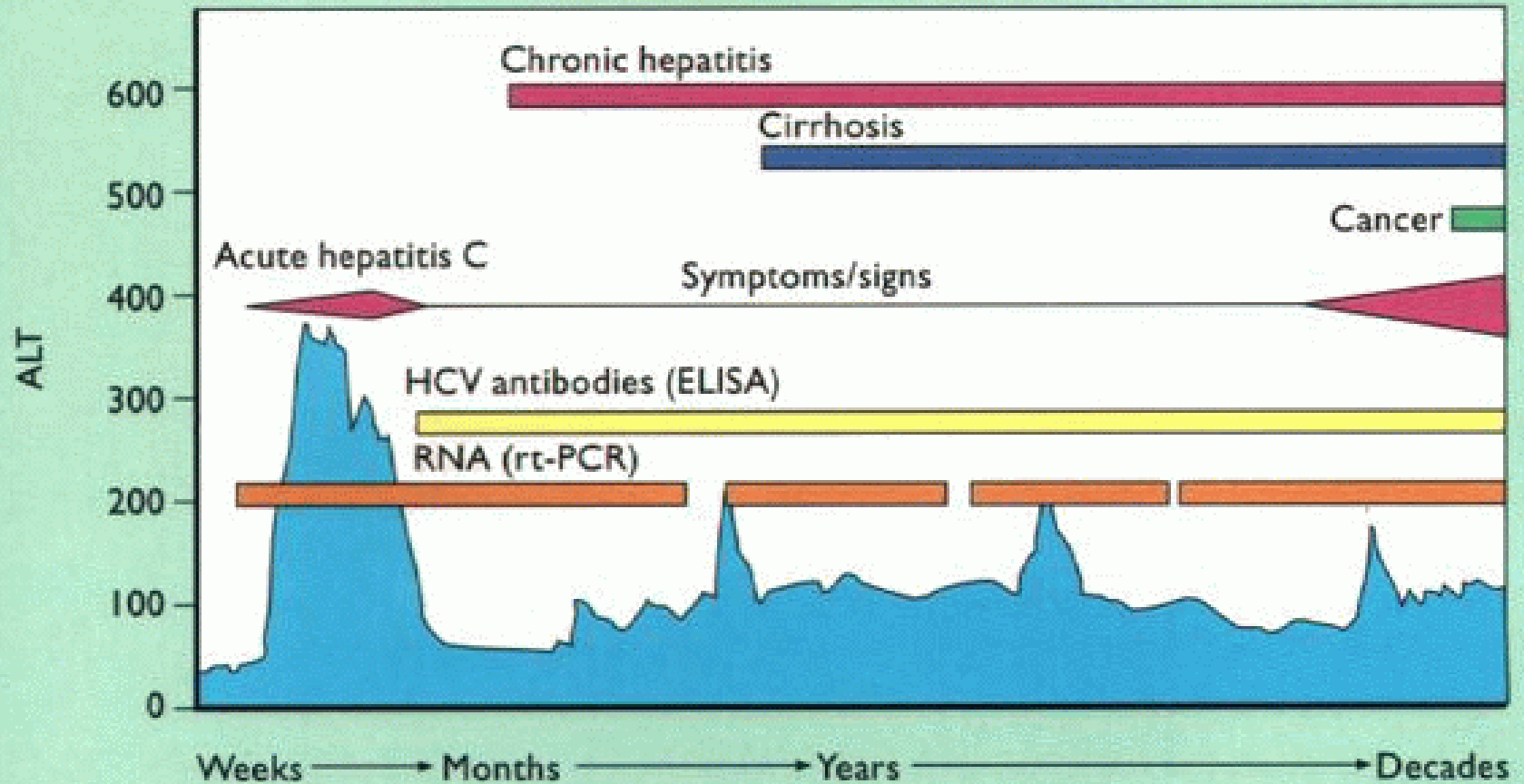
Paternalul infecției cronice cu HBV

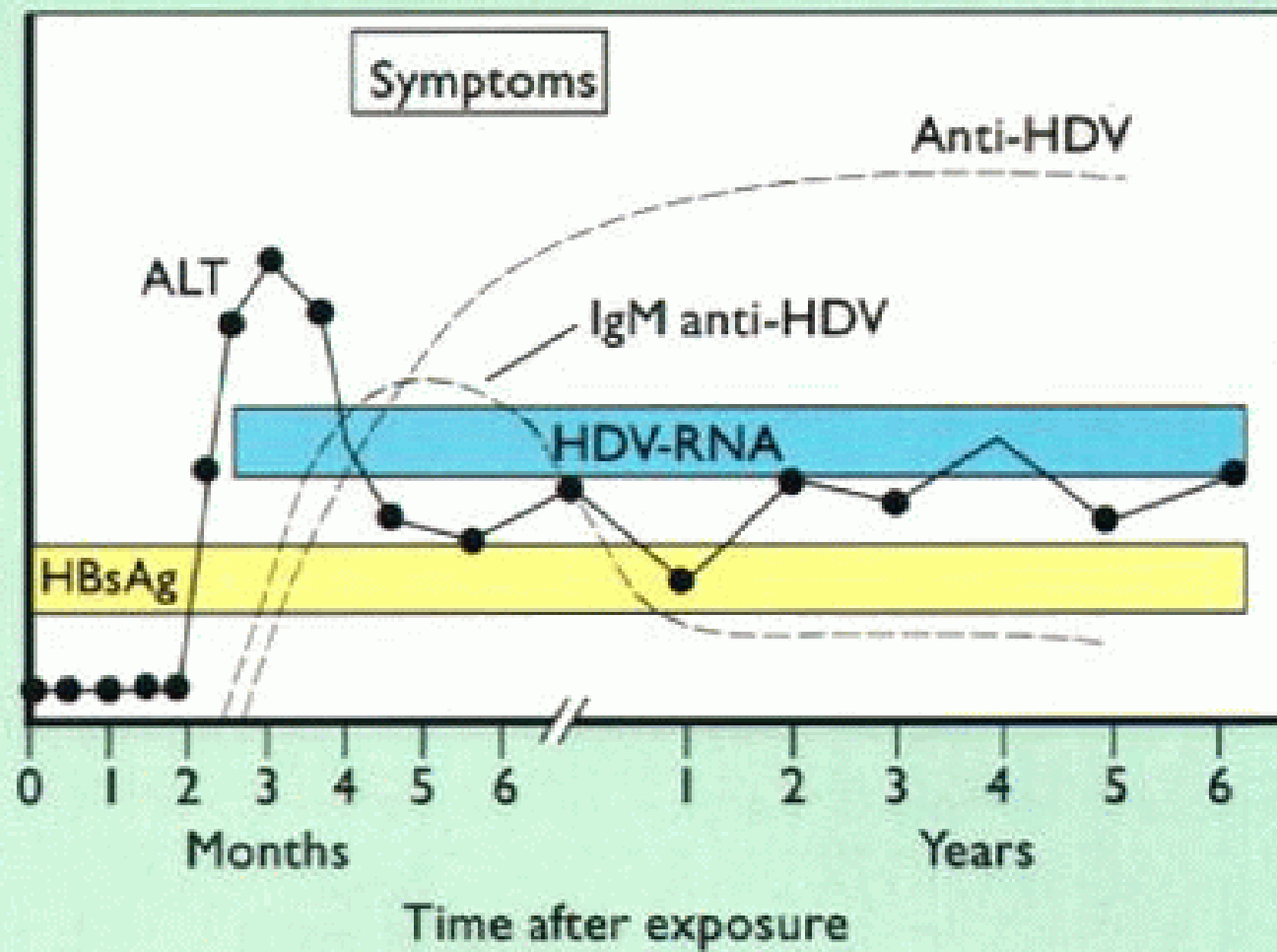


Hepatitis C: Typical Serologic Course

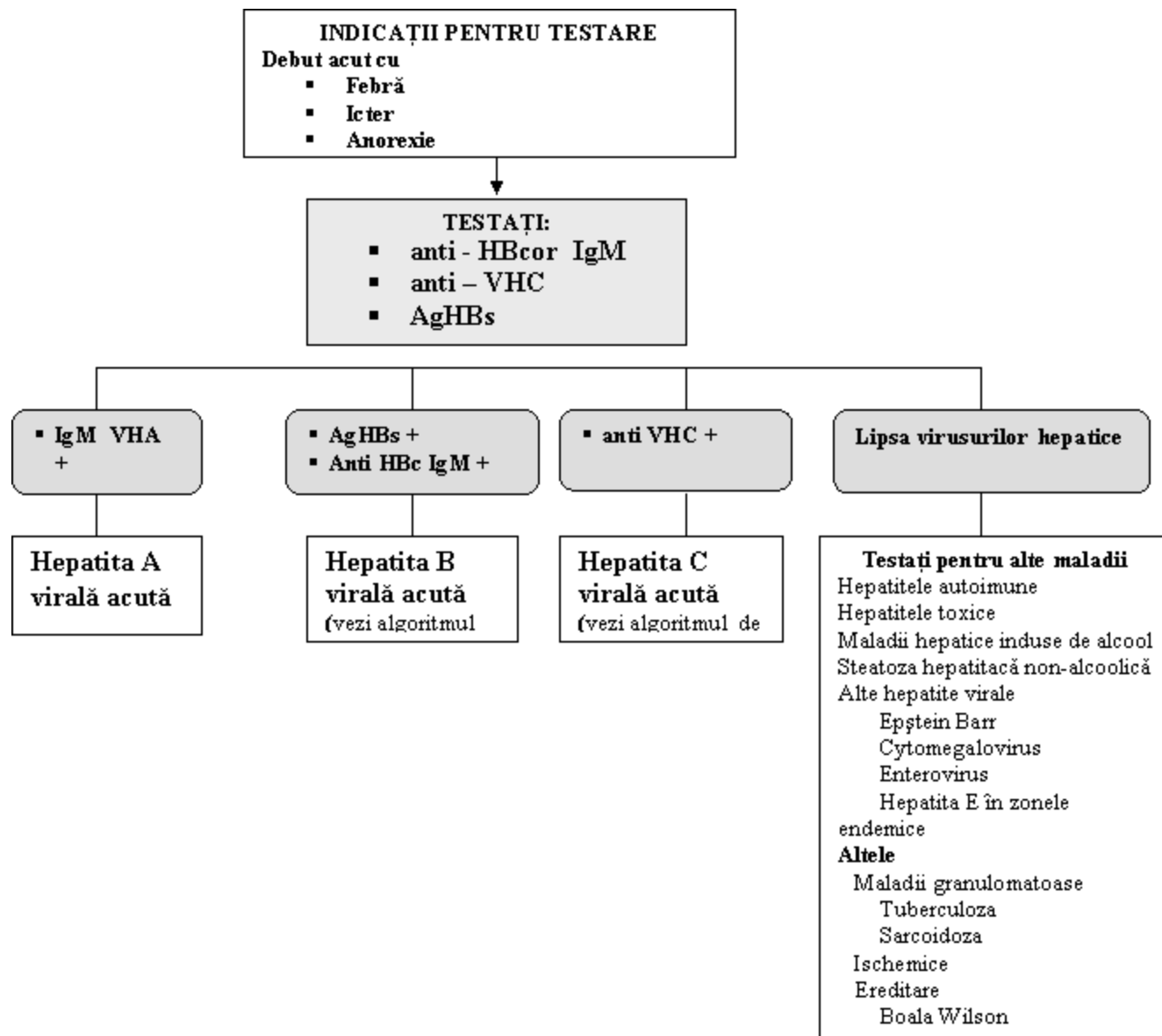


Natural history of hepatitis C





3. ALGORITMUL DE DIAGNOSTIC PENTRU HEPATITA ACUTĂ



10. INVESTIGAȚII DE LABORATOR SUPLIMENTARE

- Genotiparea
- Teste de rezistență la antivirale
- Teste de autoimunitate (ANA, anti-LKM ș.a.)
- Fibroteste
- Teste de imunitate celulară (CD4, CD8, NK ș.a.)
- Teste de imunitate umorală (IL-2, IF- γ , ș.a.)
- Teste hormonale (T3, T4, TSH, ș.a)

Gravitatea unei hepatite acute

În practica clinică este important de a stabili gravitatea pentru a prescrie tratamentul adecvat, de aceea trebuie apreciată deja în timpul primului contact cu bolnavul. Au importanță: intensitatea sindromului de intoxicație, prezența sindromului hemoragic, factorii agravanți. Criterii de laborator.

Noțiunea de intoxicație – o noțiune clinică și este o manifestare clinică a reacției organismului la acumularea și circularea toxinelor. Spre deosebire de icter, intensitatea căruia poate fi apreciată după nivelul bilirubinei, intensitatea intoxicației poate fi apreciată doar clinic. Evidența și aprecierea gradului de intoxicație se efectuează în baza acuzelor (slăbiciune generală, fatigabilitate, lipsa apetitului, grețuri, vărsături, cefalee, vertijuri, dereglarea somnului). Sunt informative starea de depresie, lăbilitatea psihică.

Sindromul hemoragic

Maxim – hepatita fulminantă.

HV evoluează grav – hemoragii subcutanate, conjunctivale, gingivale, nazale, uterine, microhematurie, mai rar intestinale. În forme ușoare – lipsește.

Factori agravanți

- Mixt – hepatite;
- Narcomanie;
- Alcoolism;
- Alimentație proteică insuficientă, disbalansat;
- Afectări medicamentoase;
- Factori ecologici;
- Vârsta de până la 1 an + copii;
- Vârsta înaintată;
- Factori genetici, HLAB;
- Efort fizic, alcool în perioada de debut a maladiei;

Criterii de laborator

Înainte – bilirubina	ușoare 85 medii 170 grave >170
ALAT	nu corespunde
	Nu B-LP
	Sublimat – scăderea 1,5 ml – este informativ, dar aceasta are loc mai târziu

Cei mai informativi indici care caracterizează sistemul de coagulare:

- Protrombina – factorul II
- Proaccelerina – factorul V
- Proconvertina - factorul VII

Hepatite fulminante

Patogenie:

Cauza? De ce unul și același virus? Particularitățile macroorganismului.

I metabolism dereglarea neutralizării produselor de metabolism absorbite din intestin.

Amoniacul → ficat → uree

În ficat se mai metabolizează: fenolul, inolinul, indol, scatol, mercaptane, acizii – oleinic, valerianic, capronic și al. → substanțe netoxice.

Dereglarea funcției hepatice → intoxicație.

Sistemul nervos este deosebit de sensibil la diferite toxine, în special celulele encefalului → efect cerebrotoxic cu dereglări de conștiință și dezvoltarea comei.

Acest mecanism mai des are loc în caz decompensare a cirozelor cu hipertensiune portală.

În caz de HF de etiologie virală substanțele cerebrotoxice pe lângă origine intestinală se formează și în procesul de autoliză a hepatocitelor, în special a aminoacizilor aromatizați – tirozina, fenilalanina, triptofanul, care trec bariera hematoencefalică. Din ei se formează derivații cu înaltă toxicitate – octopamina, feniletanolamina. Aceste substanțe după structura lor se aseamănă cu mediatorii adrenergici – dopamina și adrenalina.

Sunt neuromediatorii falși → dereglarea transmiterii impulsului nervos în sinapse, în special în formația reticulară și determină efectul comatogen.

Stadiile comei hepatice în hepatitele virale acute sunt următoarele.

I.Prodrom de comă. Stare de agitație psihică cu dezorientare ușoară. Vorbire nedeșluită. Tulburări ale somnului (somnolență, insomnia nocturnă). Asterixis (flappingtremor) = tremurări fine ale degetelor.Reflexe prezente.Foetor hepaticus. Sindrom digestiv intens (anorexie și vărsături). Ficatul scade ca volum. Teste de coagulare prăbușite. Modificările EEG mai des lipsesc.

•**Precomă.** Stare de confuzie accentuată. Bizarerii psihice. Halucinații. Delir. Agitație neuropsihică, uneori extremă, nebunia hepatică. Tremurături. Reflexe prezente. Matitatea hepatică s-areduș notabil.Foetor hepaticus intens.Modificările EEG sunt moderate.

•**Coma (excitabilă).** Comă instalată, cu somn profund, din care bolnavul poate fi trezit(răspunde la excitanți externi). Vorbire incoerentă.Tonus muscular crescut (rigiditate).Tulburări de reflexe. Ficatul este mult redus ca volum (greu percutabil). Sindrom hemoragic posibil. Modificările EEG sunt pronunțate.

•**Comă profundă,** din care bolnavul nu poate fi trezit. Inexcitabilitate completă. Fără mișcări active. Pierdere reflexelor și acontrolului sfincterilor. Ficatul este mult redus ca volum (greu percutabil). Sindrom hemoragic posibil. Insuficiență renală. Hipertermie și tahicardie (terminale). Modificările EEG sunt foarte pronunțate.

Forme atipice de hepatite virale (după C. Andriuță)

Forma frustă

subicter scleral moderat și de scurtă durată;
celelalte semne clinice – puțin pronunțate;
bilirubina – nu mai mult de 25 mcmmoli/l;
100% - hepatomegalie;
confirmare serologică.

Forma anicterică

lipsește icterul;
semne clinice puțin pronunțate;
hepatomegalie – 95-97%;
bilirubina – N- la 50-60% - fracția directă.

Forma subclinică

se consideră sănătos;
se depistează la examinarea persoanelor care au fost în contact;
lipsa semnelor clinice;
lipsa hepatomegaliei;
creșterea activității fermenților citolitici – 1-2 săptămâni;
morfologic în ficat - citoliza.

Inaparente

se consideră absolut sănătos;
nu sunt semne clinice;
nu avem creșteri ale activității fermenților citolitici;
doar serologic.

Purtători de virus (Portaj)

PRINCIPII DE TRATAMENT ÎN HEPATITA VIRALĂ B

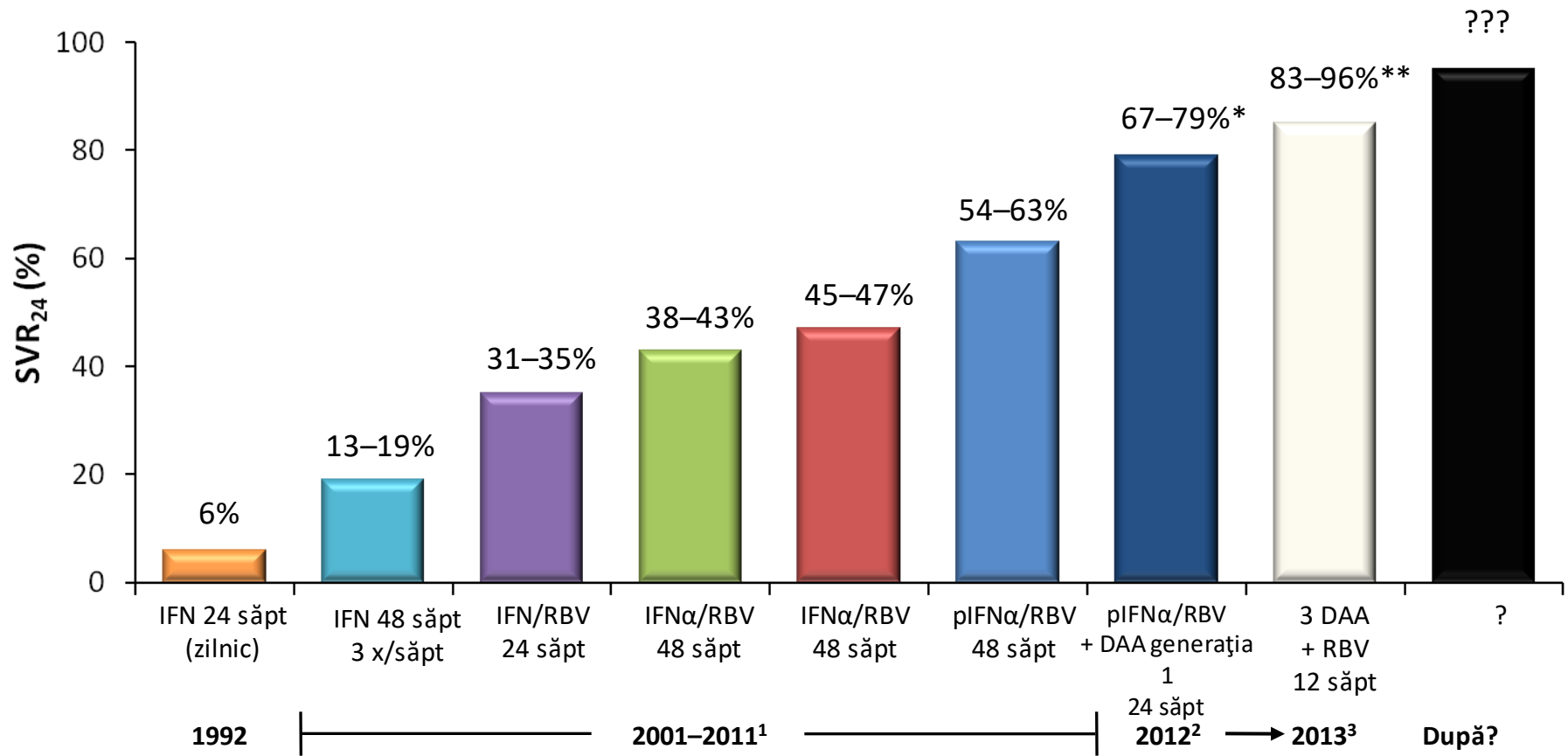
- Repaus la pat;
- Regim dietetic.

În general tratamentul hepatitei virale B trebuie să fie mai atent, mai complex și mai prelungit decât în hepatita virală A și adaptat formelor clinice. Cel mai bun tratament existent nu pot fi controlate, în mod satisfăcător, cele două manifestări majore a hepatitei virale: hepatita cu evoluție în necroza acută și hepatită cu evoluție spre hepatită cronică.

Tratamentul va fi condus în baza următoarelor principii:

- Orice caz de hepatită virală B trebuie considerat ca potențial sever și în primele 2-3 săptămâni se va respecta o conduită foarte atentă: examen clinic de 2 ori pe zi, teste de laborator repetate, pentru determinarea precoce a unei necroze acute hepatice.
- Tratamentul trebuie individualizat în funcție de forma clinică, de starea de nutriție, de prezența de noxe hepatice
- Tratamentul trebuie început cât mai precoce
- Toate măsurile terapeutice vizează: protejarea ficatului de solicitări funcționale mari și de noxe hepatice supraadăugate, spriginirea regenerării celulelor hepatice, corectarea reacțiilor inflamatorii intense, a icterului intens și a altor dezechilibrări funcționale.

Succesul vindecării VHC: era antiviralelor cu acțiune directă (DAA)



*La pacienții cu VHC genotip 1; ** La pacienții neexperimentați terapeutic

DAA, antiviral cu acțiune directă; IFN, interferon; RBV, ribavirină

1. Adaptat după Manns MP, et al. Gut 2006;55:1350–9. 2. Tran TT. Am J Manag Care 2012;18(14 Suppl):S340–9.

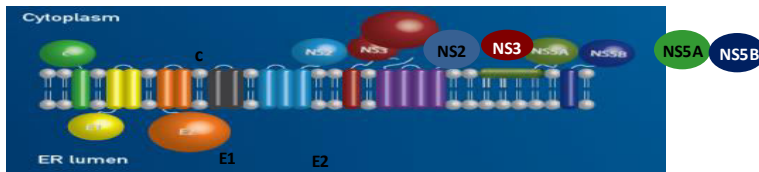
3. Kowdley KV et al. EASL 2013, oral 3. URL: http://www.natap.org/2013/EASL/EASL_106.htm.

Hepatita cronică C - curabilă

- **VHC - nu se replică prin intermediar ADN nu implică genomul gazdei**
- **Se replică în citoplasmă**
- **Nu există mecanisme cunoscute de persistență intracelulară**
- **Variantele rezistente nu se arhivează**

- Posibilitate de administrare orală
- Durată scurtă de tratament
- RVS înalt și reacții adverse minime
- Scăderea rigidității hepatice (fibrozei) la pacienții cu RVS
- Îmbunătățirea funcției hepatice

Several potential innovative drug targets in HCV



NS3/4A (--previr)	NS5A (--asvir)	NS5B(--buvir)	
A serine protease, essential for post-translational processing of HCV polyproteins	Multifunctional membrane-associated phosphoprotein, essential component of the HCV-RNA replication complex	An HCV-specific, RNA-dependent RNA polymerase	
Boceprevir ¹ Telaprevir ¹ ABT-450/r ² (Paritaprevir) Sovaprevir ³ Asunaprevir ¹¹ Simeprevir ⁹ Faldaprevir ¹² Danoprevir ¹² GS-9451 ¹³ MK-5172 ¹⁴ ACH-806/GS-9132 ¹	Daclatasvir ⁴ Ledipasvir ⁴ ABT-267 ² (Ombitasvir) PPI-668(ravidasvir) AZ-689 ⁴ BMS-824393 ⁴ PPI-461 ⁴	<u>Nucleos(t)ide analogue</u> Sofosbuvir ¹⁰ Mericitabine ¹⁵ VX-135 ²⁰	<u>Non-nucleoside analogue</u> BI-207127 ¹⁶ ABT-333 ² ABT-072 ¹⁷ BMS-791325 ¹⁸ Tegobuvir ¹² Setrobuvir ¹² VX-222 ¹⁹ Filibuvir ¹²

IFN-lambda

A type III interferon with a restricted distribution of receptors contributing to a favourable adverse event profile⁷

BMS-914143⁸

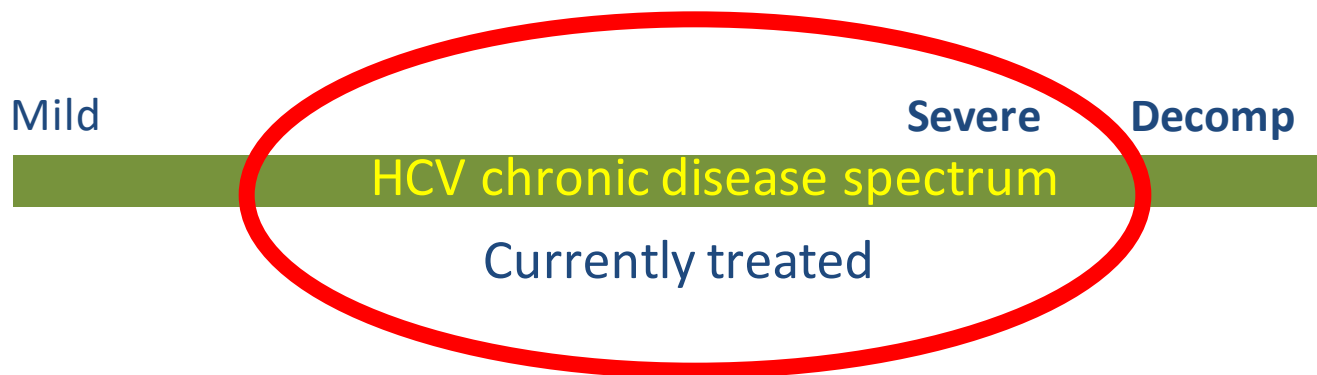
Cyclophilin A

Host protein involved in HCV replication through interaction with NS5A and the HCV polymerase

Alisporivir^{5,*}
SCY-635¹

*On clinical hold, Novartis press release

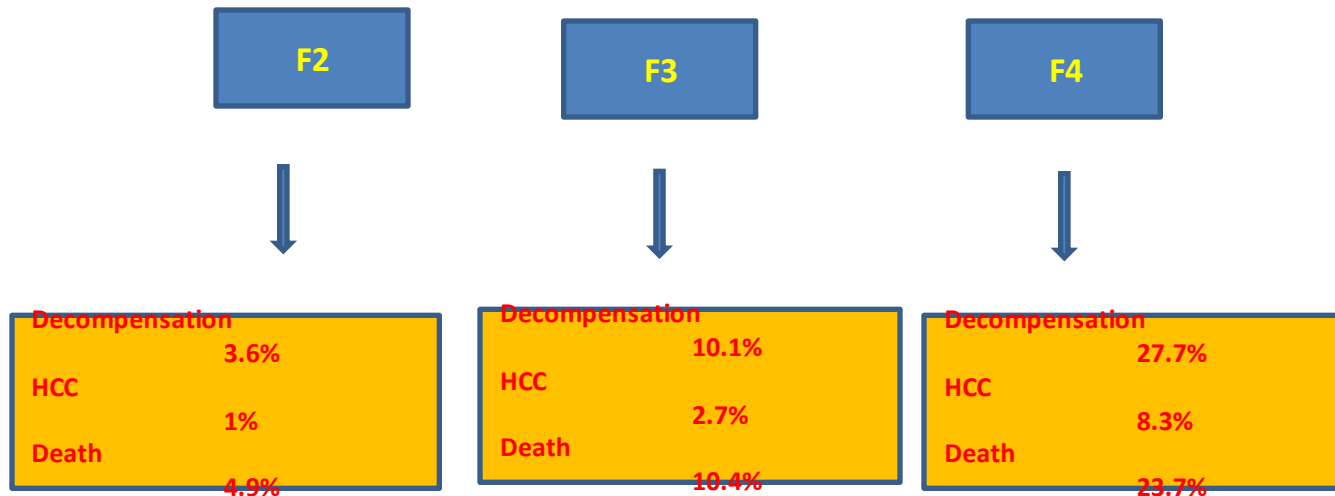
IFN free DAA have expanded the pool of treatable patients



- By enrolling new patients at the extreme of the spectrum
- By enforcing need for mass screening for HCV

What Happens Without Therapy?

4 years follow up of 2120 patients



*Fried M, AASLD 2014
Saleem M AASLD 2014*

Targets

90-95-95

By 2020

- ✓ 90% of people living with HCV are diagnosed
- ✓ 95% of those diagnosed are treated
- ✓ 95% of those treated are cured

Table 10. Options for Treatment Modification in the Case of a Suboptimal Response Based on Known Data on Cross-Resistance
N/A, not applicable.

Nucleo(s)tide Analogue	AASLD Recommendations[Lok 2009]	EASL Recommendations[EASL HBV]
Lamivudine	• Add tenofovir or adefovir • Switch to tenofovir plus emtricitabine	• Switch to tenofovir • Add adefovir if tenofovir not available
Adefovir	• Add lamivudine • Switch to tenofovir plus emtricitabine • Switch to or add entecavir	• Switch to entecavir or tenofovir if patient was nucleos(t)ide analogue naive before adefovir • Switch to tenofovir and add nucleoside analogue if patient had previous lamivudine resistance
Telbivudine	• Add tenofovir or adefovir • Switch to tenofovir plus emtricitabine	• Switch to or add tenofovir • Add adefovir if tenofovir not available
Entecavir	• Switch to tenofovir or tenofovir plus emtricitabine	• Switch to or add tenofovir • Add adefovir if tenofovir not available
Tenofovir	• N/A	• Add entecavir, telbivudine, lamivudine, or emtricitabine