

HEPATITE CRONICE

Ludmila CONDRAȚCHI
Doctor în medicină

Actualitatea temei

Creșterea vertiginoasă a numărului de infectați cu hepatite virale a fost recunoscută de către Asambléa Mondială a Sănătății prin intermediul prezentării a două rezoluții, prima în 2010, urmată de a doua în 2014. Aceste rezoluții au identificat hepatita virală ca o problemă de sănătate globală ce necesită un “abordare eficientă și integră” privitor la prevenție, control și management.

Actualitatea temei

La nivel global, hepatita virală este responsabilă pentru 144 mln de decesuri fiecare an (comparativ cu 146 mln de decesuri de HIV/SIDA, 120 mln de decesuri de tuberculoză și 117 mln de malarie.)

Actualitatea temei

Hepatitele virale cronice prezintă la ora actuală una din cele mai serioase probleme medicale și socio-economice din Republica Moldova. Este de ajuns de menționat faptul, că în Republica Moldova anual se înregistrează mai bine de 10.000 de îmbolnăviri prin hepatite virale, incidența atingând- 150,0 cazuri la 100 mii populație.

Actualitatea temei

Deși incidența hepatitelor virale în Republica Moldova a scăzut considerabil, în bună parte datorită aprobării în practică a Programelor Naționale de combatere a maladiilor respective, totuși în ultimii ani se atestă o creștere succesivă a morbidității cauzate de ciroza hepatică care depășește indicii similari din țările vecine.

Hepatitele cronice

- Definiție - este o boală a ficatului de etiologie diversă, ce asociază caracterele clinice, biologice și histologice de inflamație și citoliză a celulelor hepatice, cu o durată mai mare de 6 luni, dar care nu s-a transformat în ciroză hepatică.

Etiologia hepatitelor cronice

1. Factori virali (virusurile B, C, D)
2. Factori autoimuni
3. Medicamentele și noxele chimice profesionale
4. Neprecizată

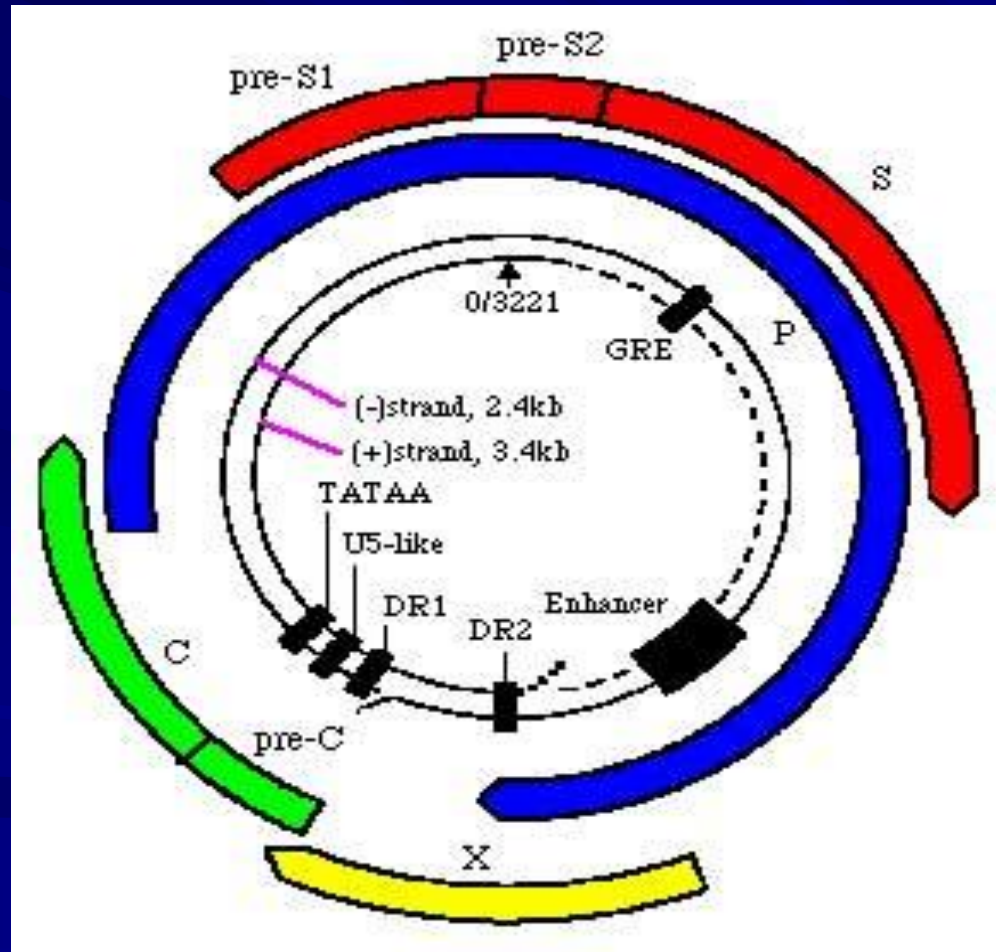
Patogenia hepatitelor

- VHB este format dintr-un înveliș exterior alcătuit din AgHBs (de suprafață), care se găsește sub trei forme (mici, medii, mari).

Celor trei forme ale AgHBs le corespund trei proteine diferite antigenice:

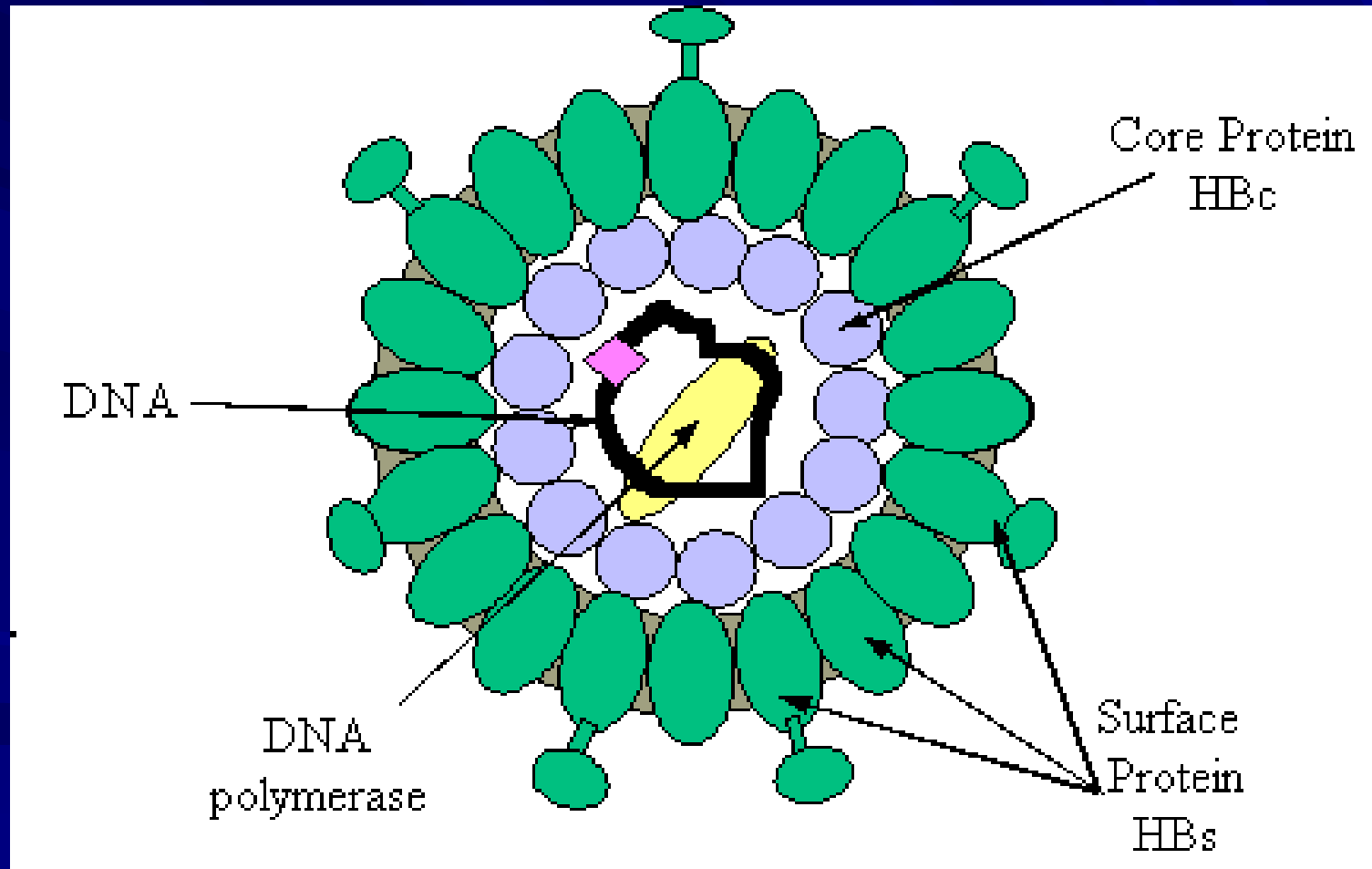
- proteina S, proteina pre-S1 și proteina pre-S2.

proteina S, proteina pre-S1 și proteina pre-S2.



- Învelișul exterior al VHB acoperă un miez și care conține AgHBc (core-miez) și AgHBs (peptida, care intră în componența miezului).
- AgHBs este marker constant al infecției cu VHB (acută, cronicizată, purtător); și dispare din ser în 1-3 luni.

AgHBs, AgHBc (cor- miez), AND, AND polimeraza.



- Anticorpul anti-AgHBs apare în ser după 1-2 luni de la dispariția AgHBs ("fereastra imunologică"), indicând vindecarea.
- Anticorpul (IgM anti AgHBc) este singurul marker de infecție acută recentă cu VHB în perioada de "fereastră imunologică".

- Anticorpul anti HBc apare precoce odată cu AgHBs, fiind marker de infecție cu VHB.
- Anticorpul (IgG anti AgHBc) sunt marker de infecție cronică.
- Ag HBe apare concomitent cu AgHBs, fiind marker de replicare activă.
- Persistența în ser a AgHBe peste 6-7 săptămâni indică evoluție spre cronicizare.

- Anticorpul anti-AgHBe apare după dispariția AgHBe, marcând încetarea contagiozității și o evoluție favorabilă.

Marcherii fazei de replicare:

În hepatocite: este prezent AgHBc

În sânge se determină antigenele:

- AgHBs
- AgHBe
- ADN-VHB
- ADN polimeraza

În sânge se determină anticorpzii:

- IgG -anti HBc (infecții cronice)
- IgM- anti HBc (infecții acute)

Marcherii fazei de integrare:

În sânge:

- AgHBs
- Anticorpi VHB:
 - Anti HBc
 - Anti HBe
 - Anti HBs
 - ADN-VHB.

VHD (hepatita D)

- Este un virus mic, care posedă o catenă circulară de ARN și se comportă ca un parazit viral al VHB.
- VHD infectează organismul fie printr-o infecție concomitentă cu VHB (coinfecție), fie prin suprapunere pe fondul unei infecții preexistente cu VHB (superinfecție).

VHD (hepatita D)

- AgHD apare precoce în ser, dispare repede.
- Anticorpi anti -VHD apar relativ precoce.
- Persistența lor indică evoluția spre cronicizare.

În hepatita cronică virală C

- Anticorpul anti VHC apar târziu, în medie după 16 săptămâni de la debut.
- Persistența luni de zile a anticorpilor anti -VHC, cu transaminazele cu valori mici și ondulante atestă infecție cronică.

Genotiparea virusului C

Pe parcursul ultimilor ani în Republica Moldova se observă creșterea incidenței maladiilor hepatice virale, în special a hepatitei virale C (HCV). La circa 80-85% din persoanele infectate cu virusul C se dezvoltă hepatită virală cronică C. Ciroza hepatică virală C se constată la 15-20% din pacienții cu infecție cronică și reprezintă ultima fază de evoluție a procesului infecțios. Durata și calitatea vieții pacientului depind de faptul cât de rapid va evolua maladia în ciroză și cât de rapid se va decompensa.



Genotiparea virusului C

VHC prezintă la nivel nucleotidic o diversitate genetică considerabilă generată de rata înaltă a mutațiilor virusului. Sunt cunoscuți 6 genotipuri pe baza analizei filogenetice a secvenței genomice. Fiecare genotip este divizat în unul sau mai multe subtipuri (a,b,c, etc.).

Tipurile genetice diferă între ele:

- la nivelul secvențelor nucleotidice în proporție de 30-35%;
- între subtipuri în proporție de 20-25%;
- în cadrul aceluiași subtip în proporție de până la 10%.



Genotiparea virusului C

- Este important ca genotiparea HCV să fie efectuată înainte inițierii tratamentului antiviral.
- Tratamentul puțin efektiv poate fi cauzat de nedeterminarea corectă a subtipurilor virale.
- Pacienții cu subtipul 1b se asociază cu un răspuns slab la tratament și cu un risc crescut de ciroză și carcinom hepato-celular.
- Pacienții cu genotipurile 2 și 3 se asociază cu un răspuns favorabil la terapie antivirală.
- Diferă și durata de tratament. La pacienții cu genotipul 1 este de 48 săptămâni, dar la cei cu genotipul 2 și 3 va fi de 24 săptămâni cu doze mai mici de Ribaverină.
- Este important de cunoscut că gravitatea bolii nu depinde de genotip!

Distribuția geografică a genotipurilor virusului C

Genotipurile și subtipurile HCV au:

- distribuție geografică,
- prevalență relativă,
- moduri de transmitere a infecției.

Subtipurile 1a, 1b, 2a, 2b, 3a sunt responsabile de majoritatea infecțiilor de pe glob, au răspândire rapidă, cauzată de transmiterea prin produse de sânge infectate și administrare de droguri intravenos. Prevalența subtipurilor 1b și 2a a scăzut în ultimii ani ca urmare a îmbunătățirii screening-ului donatorilor.

Subtipul 5a se întâlnește în Africa de Sud și Canada.

Subtipul 4a este rar întâlnit în afara Egiptului.

Genotipul 6 se găsește numai în sud-estul Asiei.

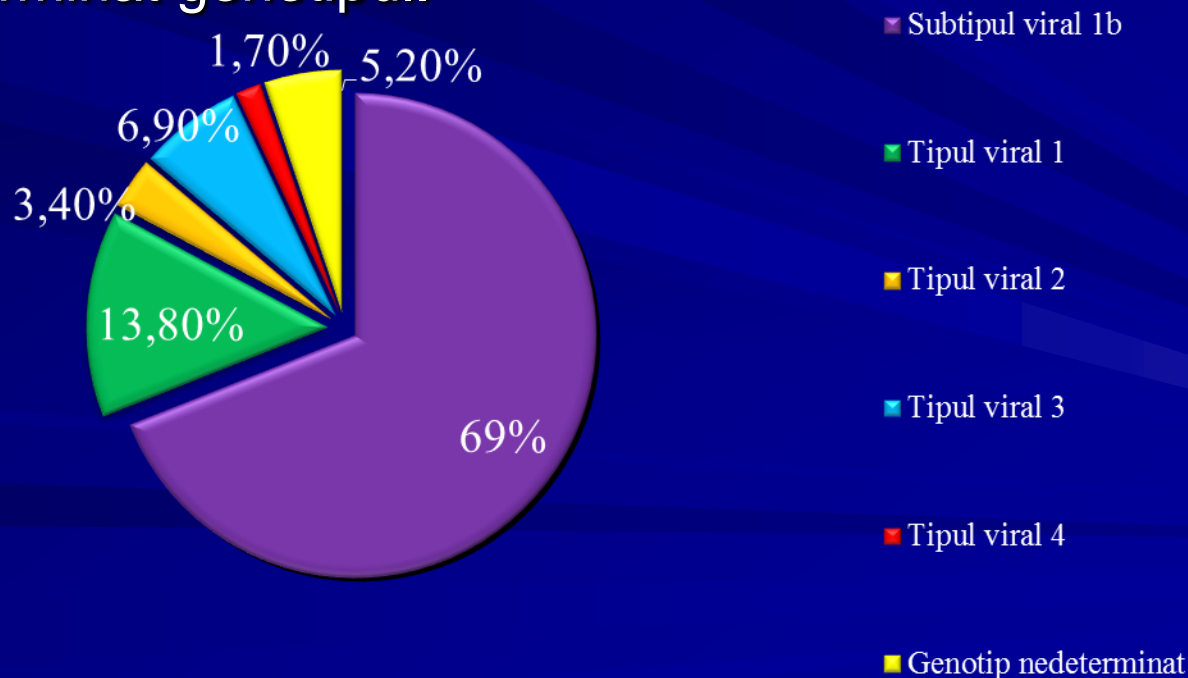
În R. Moldova predomină genotipul 1b și un amestec de 1b+1a.

În prezent e importantă clinică a cu genotipurile 1, 2 și 3

Genotiparea virusului C

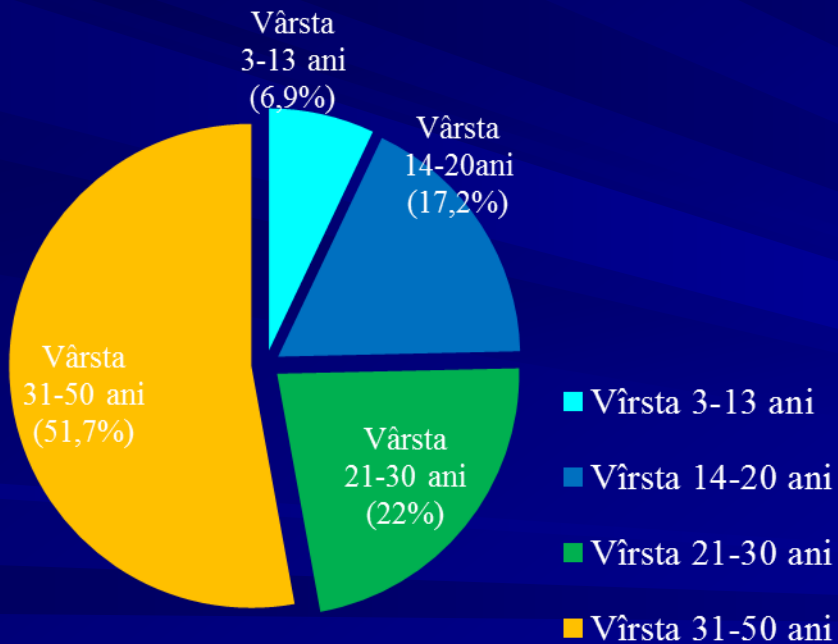
În Centrul Medical «MedExpert» S.C. IMUNOTEHNOMED S.R.L. prin metoda PCR RealTime cu trusa producătorului Abbott au fost testați 116 pacienți cu HCV .

Din ei, la 80 pacienți (69%) a fost depistat subtipul viral 1b, la 16 pacienți (13,8%) tipul viral 1, la 4 pacienți (3,4%) tipul viral 2, la 8 pacienți (6,9%) tipul viral 3, la 2 pacienți (1,7%) tipul viral 4 și la 6 pacienți (5,2%) nu a fost determinat genotipul.

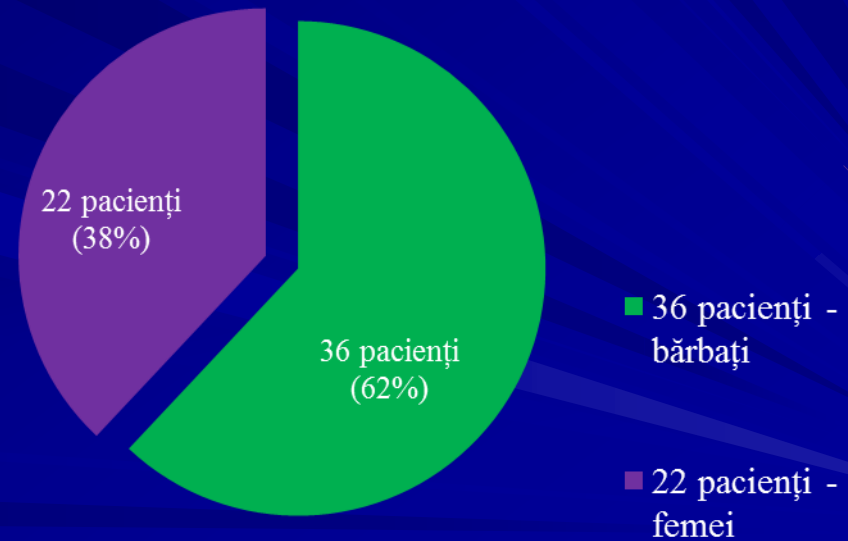


Genotiparea virusului C

Repartizarea pacienților în dependență de vârstă



Repartizarea pacienților după sex



Genotiparea virusului C

- Au fost depistați 2 pacienți cu genotipul 4. Genotipul 4 este foarte rar întâlnit în afara Orientului Mijlociu. Acest fapt este posibil cauzat de migrația populației din Orientul Mijlociu în ultima perioadă.
- Nu au fost determinate genotipurile 5 și 6, ceea ce dovedește probabil menținerea unor modalități de transmitere, printre care și cea sexuală numai în interiorul etniilor sale.
- Nu s-a determinat genotipul la 6 pacienți din motivul că concentrația virală a fost mai mică de 25UI/ml ce ține de sensibilitatea testului.

Genotiparea virusului C

Testul efectuat în Centrul Medical MedExpert folosește tehnica PCR de amplificare a regiuni

5 UTR și NS5B ale genomului VHC urmată de revers-hibridizare pentru identificarea genotipurilor HCV de la 1 la 6

și a subtipurilor a și b ale genotipului 1.



Genotiparea virusului C

Este oare posibil ca genotipul să se schimbe pe parcursul vieții?

Nu! Pentru aceasta sunt necesari mii de ani.

Pe parcursul vieții pacientul se poate infecta și cu alți

genotipi , atunci vorbim despre infecție mixtă cu o preponderență a unuia din ei.

Genotiparea virusului C

Efectuarea genotipării HCV nu este recomandată pentru screening-ul sau confirmarea HCV.

Testul este posibil numai în cazul existenței unei viremii C > 25 UI/ml.



În hepatita cronică autoimună se presupun două grupuri de factori etiologici: **endogeni** și **exogeni**.

- Factorul endogen: din cauza defectului genetic de limfocite T-supresoare are loc activarea B-celulelor cu eliminarea de anticorpi față de antigenii membranei hepatocitelor cu dezvoltarea citolizei lor.

Factorii exogeni:

- infecții virale, anumite medicamente - modifică imunoreactivitatea organismului cu predispoziție genetică, favorizând apariția fenomenului de autoimunitate.

HEPATITA AUTOIMUNĂ:

-se caracterizează prin afectare hepatică cronică și manifestări imune sistemice; afectează predominant sexul feminin.

-suferința hepatică cronică apare la o pacientă cu hipergamaglobulinemie, febră, artralгии și maekeri virusali negativi.

-etiopatogenie: datorită predispoziției genetice sau a unui factor exogen

TABLOU CLINIC:

- Mai relevant decât în hepatitele cronice virale.
- debut de obicei la o femeie tânără cu astenie, febră, artralгии.
- prezența manifestărilor imune: tiroidită, amenoree, anemie hemolitică autoimună, glomerulonefrită cronică, purpură trombocitopenică, poliartrită reumatoidă, etc.

TABLOU BIOLOGIC:

-sindrom de citoliză.

-hipergamaglobulinemie

-modificări imune – *autoantcorpi*:

- ANA – anticorpi antinucleari

- AMA – anticorpi antimitocondriali

- SMA – anticorpi antimușchi neted.

- anti LKM1 (liver kidney microsomal)

- anti LSP (liver specific protein).

-examen histologic.

HEPATITA AUTOIMUNĂ

DIAGNOSTICUL POZITIV:

TIPURI:

- tip1: ANA, SMA (cel mai frecvent)
- tip2: anti LKM1
- tip3: anti LSP (foarte rar)

- În hepatita cronică medicamentoasă are loc un efect toxic direct al medicamentului sau al unui metabolit al său asupra hepatocitelor.

Sindroamele principale de laborator în hepatitele cronice

1. Sindromul citolitic: creșterea transaminazelor (ALAT, ASAT, lactat dehidrogenaza (4,5), momofosfataldolaza, arginaza, glucozo-6-fosfataza).
2. Sindromul colestatic: creșterea bilirubinei, fosfatazei alcaline, 5-nucleotidaza, γ -glutamiltranspeptidaza, colesterolului, β -lipoproteidelor, trigliceridelor, fosfolipidelor.

3. Sindromul imuno-inflamator:

creșterea leucocitelor nesegmentate, limfocitelor, VSH↑, γ-globulinelor, ↓complementul C3, ↑IgA, IgM, IgG, ↑autoanticorpi.

4. Sindromul insuficienței

hepatocelulare: ↓proteinei totale, ↓protrombinei, ↓albuminei, ↓factorilor de coagulare, ↓fibrinogenului

- Pentru hepatitele cronice virale - marcherii virușilor hepatici
- O mare însemnătate pentru depistarea hepatitelor cronice are **examenul ecografic** (explorarea cu ultrasunet) care determină dimensiunile ficatului, ecostructura (omogenă sau neomogenă).

Examenul cu izotopi

(sau scintigrafia cu tehnetiu-99),
care se fixează selectiv în celulele
sistemului reticulohistiocitar.

În hepatitele cronice se determină
reducerea difuză a captării
hepatice a izotopului.

STADIALIZAREA HISTOLOGICĂ:

- se determină *scorul Metavir* pentru evaluarea fibrozei și activității necroinflamatorii hepatice la pacienții cu hepatită cronică (în special virală C) la care se practică biopsie. Scorul cuprinde 2 sisteme de gradație - a inflamației și a fibrozei.

- *scorul Knodell* – Indice al activității histologice (HAI)

Este un scor mai complex, are 3 componente

- necroză periportală
- degenerescență intralobulară
- inflamație portală

STADIALIZAREA HEPATITEI CRONICE-

În funcție de rezultatele scorului METAVIR și KNOPELL

FORMĂ	HAI	FIBROZĂ
Minimă	0 – 3	0
Ușoară	4 – 7	0
Medie	8 – 12	1 – 2
Severă	13 - 18	2 – 3 - 4

Rezultatul Fibrotest este un scor de la 0 la 1, proporțional cu severitatea fibrozei, fiind prezentat și sub o formă similară clasificăției METAVIR (de la F0 la F4). Pentru facilitarea interpretării vizuale, rezultatul este obligatoriu însoțit de un grafic de culori, pe trei clase de severitate

verde (minimă sau absență)

portocaliu (moderată)

roșu (importantă)

Biopsia hepatică

cu scop de a determina tipul morfologic al hepatitelor cronice.

Contraindicații pentru biopsia hepatică: hemofilie, indicele protrombinic↓, trombocitopenie, anemie, chist hidatic, ficat de stază.

Tomografia computerizată

pentru a determina dimensiunile hepatice,
dilatarea v. porte, v. splenice,
dimensiunile splinei.