

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

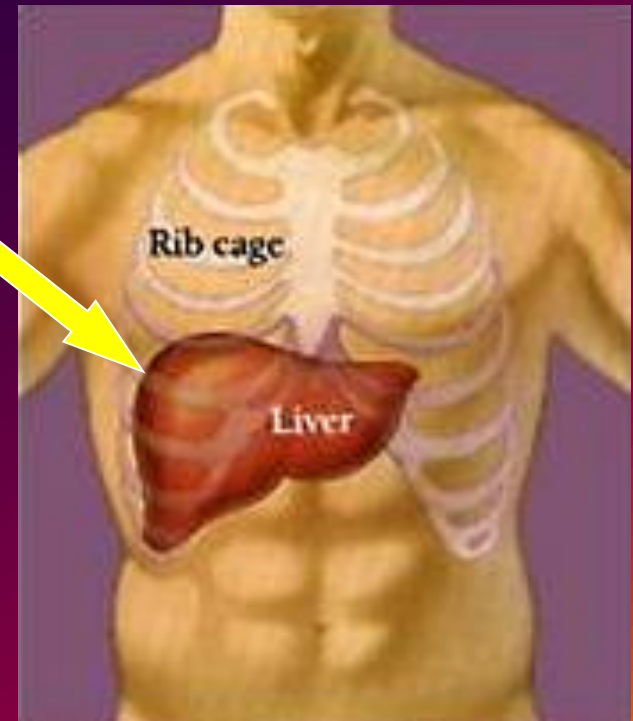
Πολύδωρος Κωνσταντινίδης
Εθελοντής Συλλόγου 'Νοσηλεία'
Παθολόγος – Εξειδικευομενος Ηπατολογίας

Θα μιλήσουμε για

1. Ήπαρ: Δομή και Λειτουργία
2. Τύποι Ηπατίτιδας
3. Αίτια οξείας Ηπατίτιδας
4. Αίτια Χρόνιας Ηπατίτιδας
5. Χρόνια Ηπατίτιδα C
6. Χρόνια Ηπατίτιδα B

Το ήπαρ

- Βρίσκεται στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλίας
- Ζυγίζει 1-1,5 Kg, 2% ΣΒ ενός ενήλικα και 5% ΣΒ του νεογέννητου
- Μεγαλύτερο συμπαγές εσωτερικό όργανο στον άνθρωπο



Είναι απαραίτητο για την ζωή

Ήπαρ - Λειτουργίες

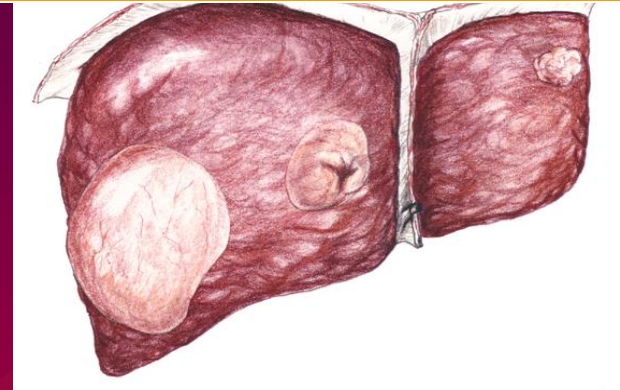
1. Παραγωγή χολής
2. Σύνθεση πρωτεϊνών
3. Μεταβολισμός υδατανθράκων και λιπιδίων
4. Μεταβολισμός φαρμάκων και αλκοόλ
5. Καταστροφή ερυθροκυττάρων
6. Παραγωγή και καταβολισμό ορμονών
7. Ανοσολογικές λειτουργίες

Τι είναι η Ηπατίτιδα?

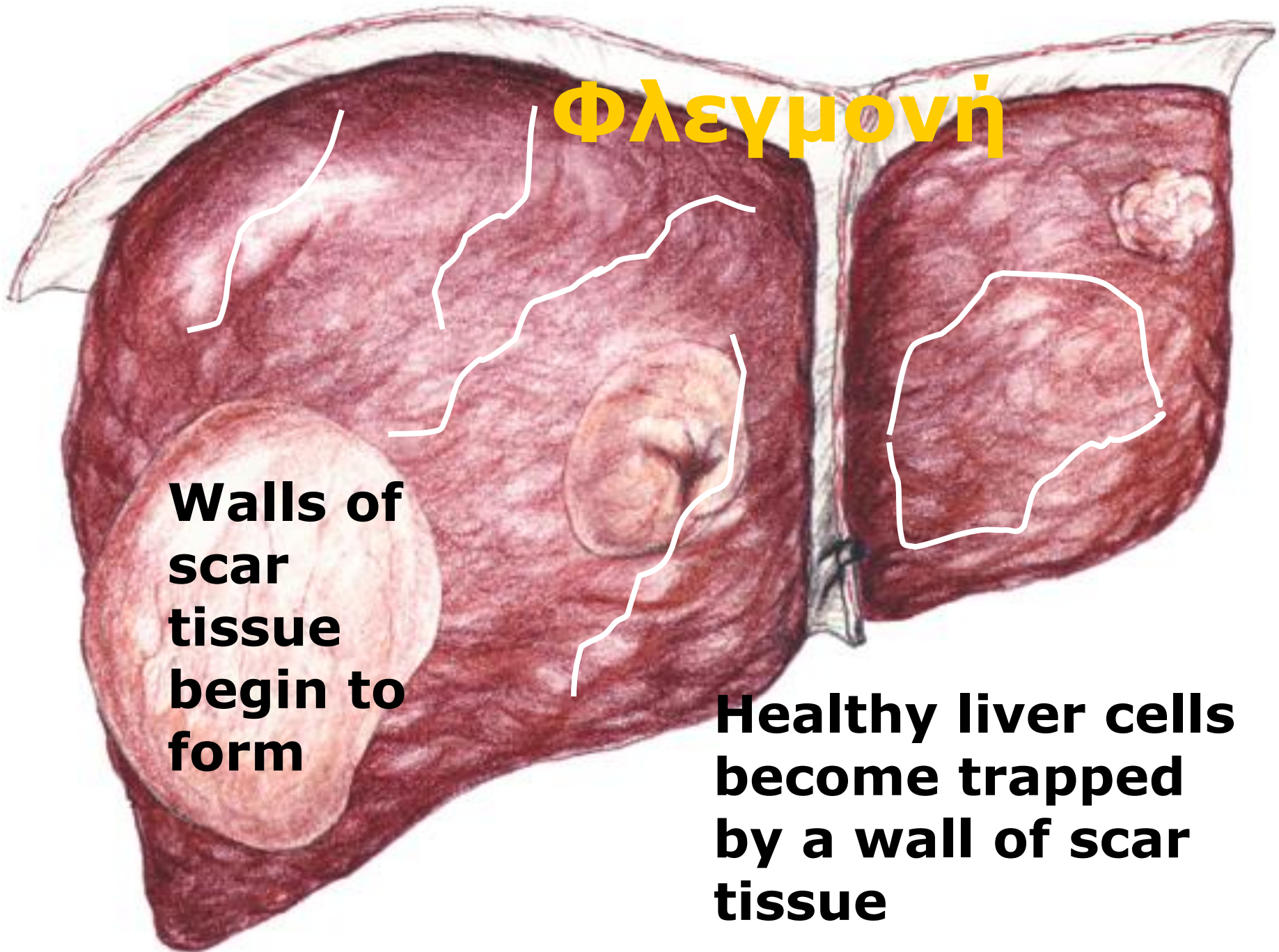
Διάχυτη νέκρωση και φλεγμονή
του ηπατικού παρεγχύματος

Ήπαρ (συκώτι) + ίτιδα (φλεγμονή) =
Ηπατίτιδα

Ετυμολογία -ίτιδα
από το παροχημένο επίθημα -ίτις
< αρχαίο ελληνικό -ἦτις.



Φλεγμονή



**Walls of
scar
tissue
begin to
form**

**Healthy liver cells
become trapped
by a wall of scar
tissue**

Αίτια οξείας Ηπατίτιδας

Λοιμώδη

- Ιοί
- Βακτήρια: toxoplasma, leptospira, coxiella burnetti
- Μύκητες
- Παράσιτα

Μη λοιμώδη

- Αλκοόλ
- Φάρμακα: παρακεταμόλη
- Τοξίνες
- Κύηση
- v. Wilson

Ιοί

Αποτελούν πάνω από το 50% των οξείων ηπατιτίδων

Ιογενείς Ηπατίτιδες

5 κύριοι τύποι:

**Υπάρχει
εμβόλιο**

A: κοπρο-στοματική οδός

B: ερωτική επαφή και αίμα με αίμα

C: αίμα με αίμα

D: μαζί με τη B

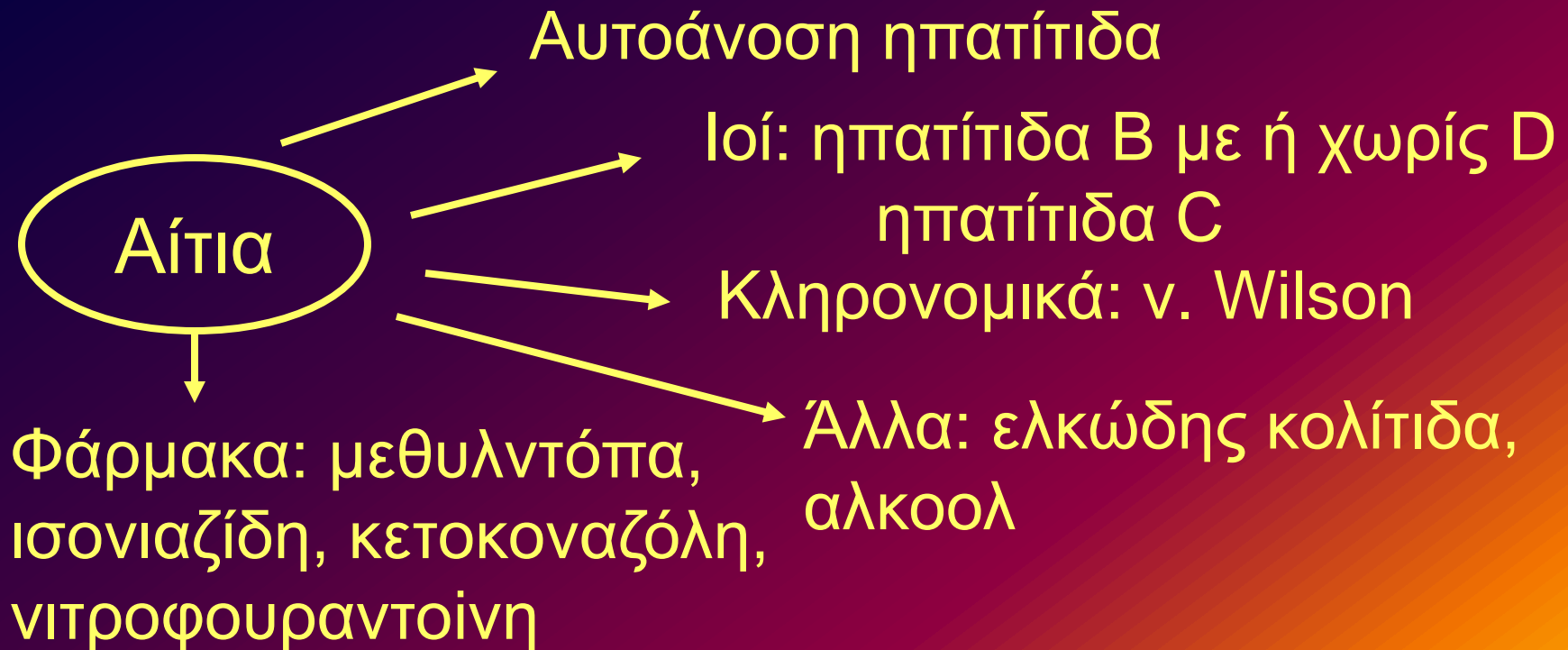
E: κοπρο-στοματική οδός

Χρόνια Νόσο

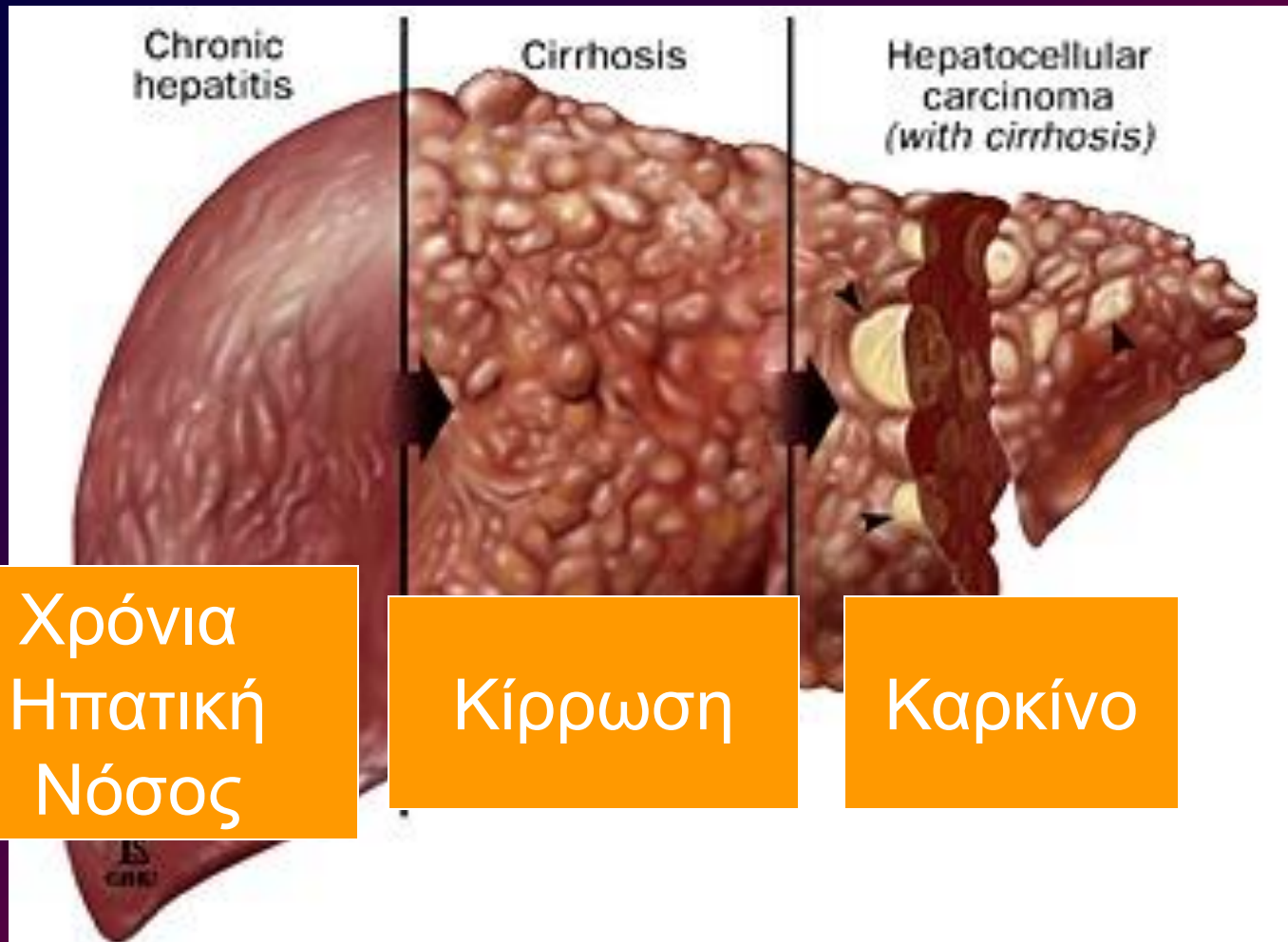
Χρόνια Ηπατίτιδα

- Η ηπατίτιδα που διαρκεί

>6 μήνες



Γιατί μας ενδιαφέρουν οι χρόνιες ηπατίτιδες?



Ηπατίτιδα C

- RNA ιός
- Πολλαπλασιάζεται στα ηπατοκύτταρα
- Οξεία και χρόνια νόσο



Παγκοσμίως - 170 εκατ. άνθρωποι



WHO 2000, BC Hepatitis Service 2003, VIDUS 2003

ΕΛΛΑΔΑ

- 1-2% του γενικού πληθυσμού
- 100.000 – 200.000
- Υψηλότερη συχνότητα 40-60 ετών
- Πολλές αδιάγνωστες περιπτώσεις
- Ο αριθμός των διαγνωσμένων ασθενών αναμένεται να αυξηθεί την επόμενη δεκαετία



Μετάδοση

- Χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών
(>80% τοξικομανών έστω και με βραχεία χρήση)
- Μετάγγιση αίματος και μεταμόσχευση οργάνων
(πριν το 1992)
- Αιμοκάθαρση
- Ιατρικές πράξεις (Η πιθανότητα μετάδοσης
μετά από τρύπημα με βελόνα είναι 2-6%)
- Τατουάζ
- Ενδοοικογενειακή μετάδοση
- Σεξουαλική μετάδοση (2-4%)
- Κάθετη μετάδοση (2-5%)
- Σπάνια Άγνωστος τρόπος μετάδοσης: 30-40%

Σπάνια

Δεν Μεταδίδεται με

- Αγκάλιασμα/φιλιά
- Κοινά σκευή μαγειρέματος
- Φτέρνισμα
- Χειραψία
- Κάθισμα τουαλέτας

Προλαμβάνεται η λοίμωξη από Ηπατίτιδα C?

Δεν υπάρχει ούτε προβλέπεται να
υπάρξει εμβόλιο

Επιβάλλεται να τηρούνται τα γενικά
μέτρα πρόληψης της μετάδοσης

Συμπτώματα

Συνήθως κανένα σύμπτωμα

Οξεία

20-30% συμπτώματα

Ίκτερος και συμπτώματα στην έναρξη
Ισοδυναμούν με υψηλή πιθανότητα
αυτόματης κάθαρσης

Χρόνια

Μη ειδικά συμπτώματα όπως καταβολή,
Fly-like symptoms, αρθραλγίες, φαγούρα,
Αυπνία, ανορεξία, ζάλη, κατάθλιψη

Εξωηπατικές Εκδηλώσεις

- Μικτή Κρυσφαιριναιμία (τύπου II και III)
- Ομαλός λειχήνας
- Όψιμη δερματική πορφυρία
- Λευκοκυτταροκλαστική Αγγειίτιδα
- Λεμφοκυτταρική Σιαλαδενίτιδα
- Σπεραματονεφρίτιδα
- ΣΔ-II
- Μη Hodgkin λέμφωμα

Χρόνια Ηπατίτιδα C

10-40%

Κίρρωση

ΗΚΚ

Ασυμπτωματικός κυρίως εκτός από προχωρημένο στάδιο που επιτείνει την ηπατική δυσλειτουργία

Παραμένει ασυμπτωματική για λίγο καιρό

Ετήσια Επίπτωση 6,4%

Συμπτώματα λόγω μειωμένης ηπατικής λειτουργίας και πυλαίας υπερτασης

- Περιφερικό οίδημα
- Ασκίτης
- Ίκτερος
- Εκχυμώσεις & αιμορραγίες
- Τριχόπτωση
- Κίρσοι
- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Οξεία Λοίμωξη

15-25% κάθαρση
HCV RNA

Κεραυνοβόλος
Ηπατίτιδα (σπάνια)

Χρόνια Λοίμωξη
75-85%

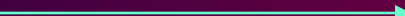
Εξωηπατικές εκδηλώσεις

Χρόνια Ενεργό
Ηπατίτιδα

Κίρρωση
10-15%

Μη αντιροπούμενη
Κίρρωση. 5ετής
επιβίωση 50%

ΗΚΚ
1-4% ανά έτος



Κίρρωση

- Συχνότερη αιτία θανάτου των ασθενών με Ηπατίτιδα C
- Κυριότερη αιτία μεταμόσχευσης ήπατος

Διάγνωση 1

- Συνήθως τυχαία (μετά αιμοδοσία)
- anti-HCV
(στο 80% των ασθενών 15w μετά την έκθεση και στο 97% μετά από 6 μήνες). Παραμένει ακόμη και αν υπάρξει αυτόματη κάθαρση
- HCV RNA με PCR
- Γονότυπο (Ελλάδα κυρίως 1, 2, 3, 4) Βάση γονότυπου καθορίζονται οι δόσεις φαρμάκων και η διάρκεια θεραπείας

Διάγνωση 2

Οξεία

Σπάνια διάγνωση επειδή
είναι ασυμπτωματική

Χρειάζεται ποσοτικός προσδιορισμός του HCV RNA αφού
εμφανίζεται 1-3 w πριν το antiHCV

Χρόνια

anti HCV (+)
HCV RNA για >6μήνες

Βιοψία

Οξεία

Σπάνια απαιτείται

Χρόνια

Εκτίμηση του βαθμού της φλεγμονής και της ίνωσης

- Διήθηση των πυλαίων διαστημάτων με ανοσοκύτταρα
- Β κύτταρα και μακροφάγα
- Φλεγμονή μεταξύ πυλαίου διαστήματος και ηπατικού παρεγχύματος
- Νέκρωση ηπατικού παρεγχύματος
- Ίνωση που ξεκινά αποτα πυλαία διαστήματα και εξελίσσεται σε κίρρωση

Ελαστογραφία

Μέτρηση της ελαστικότητας και της σκληρότητας των ιστών



10 μετρήσεις

Καλύτερο στην κίρρωση
παρά σε μικρού βαθμού
ίνωση

Ποιοί πρέπει να εξετάζονται για Ηπατίτιδα C

- Άτομα με υψηλές τρανσαμινάσες
- Πρώην και ενεργοί χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών
- Όσοι έχουν υποβληθεί σε μετάγγιση αίματος ή μεταμόσχευση οργάνου πριν 1992
- Όσοι υποβάλλονται σε τεχνητό νεφρό
- Ερωτικοί σύντροφοι φορέων ηπατίτιδας C
- Άτομα με πολλαπλούς συντρόφους
- Παιδιά μητέρων με ηπατίτιδα C

Μη φαρμακευτική αντιμετώπιση

- Αποφυγή αλκοόλ!
- Διατήρηση φυσιολογικού σωματικού βάρους!
- Η λήψη βιταμινών και παλαιότερες δίαιτες όπως αποφυγή λιπαρών, κόκκινου κρέατος δεν προσφέρουν ωφέλεια
- Διακοπή καπνίσματος

Θεραπεία

Στόχος

Εκκρίζωση του ιού

Τυπική θεραπεία

Πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη
(αντιική και ανοσορυθμιστική)

+ Ριμπαβιρίνη (νουκλεοσιδικό ανάλογο)

80% ασθενών με γονότυπο 2, 3

50% ασθενών με γονότυπο 1, 4

Νέες Θεραπείες

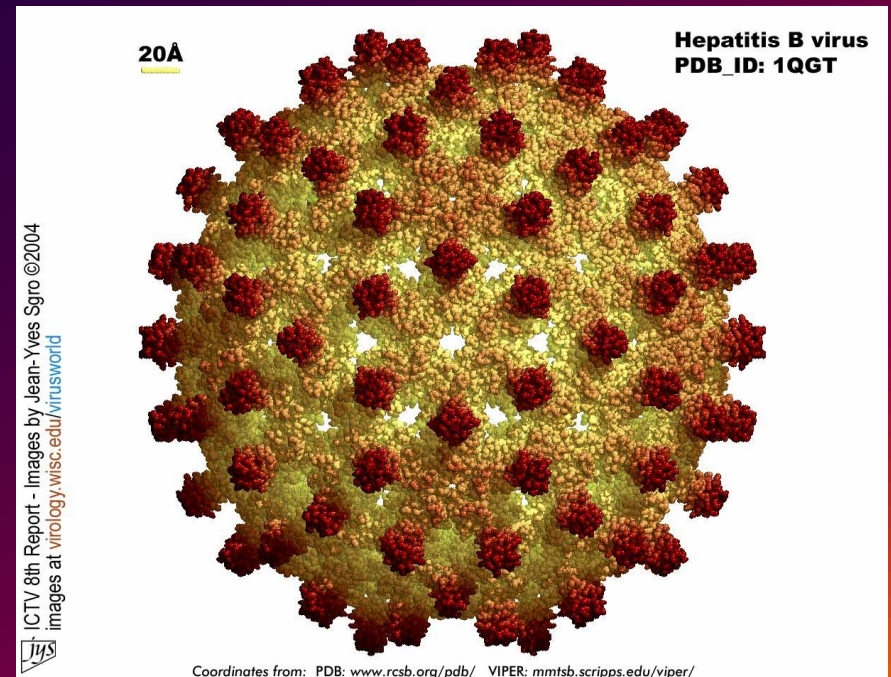
- Το 2011 εγκρίθηκαν 2 νέα φάρμακα για ασθενείς με γονότυπο 1
- Τελαπρεβίρη και Μποσεπρεβίρη
Αναστολείς πρωτεασών και δίνονται μαζί με
ιντερφερόνη/ριμπαβιρίνη
(triple therapy)
- Επιτυχία 65-85%

Θεραπεία

- Συμμόρφωση δύσκολη
- Ανεπιθύμητες ενέργειες
- Εγκυμοσύνη

Ηπατίτιδα Β

- ΗΒV είναι ένας μικρός DNA ιός
- Οξεία και χρόνια νόσο
- Κύρια αιτία ηπατικού καρκίνου
- 10^η αιτία θανάτου



Επιδημιολογία

- Παρά τον εμβολιασμό
 - > 5 εκατ. νέες περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας Β το χρόνο
- 1/3 του πληθυσμού της γης έχει μολυνθεί
- Και το 5% πάσχει από χρόνια ηπατίτιδα Β (350.000)
- Το 1/4 αυτών θα αποβιώσει από αυτή

Geographic Distribution of Chronic HBV Infection



HBsAg Prevalence

- $\geq 8\%$ - High
- 2-7% - Intermediate
- $< 2\%$ - Low

Μετάδοση

Πολύ μολυσματικός
Ο ιός επιβιώνει και στο περιβάλλον για ?

Από άτομο σε άτομο μέσω μολυσμένου
αίματος και υγρών

Σεξ, κάθετη μετάδοση, μεταγγίσεις,
χρήση ενδοφλεβίων ναρκωτικών, παρεντερικά

Ενδοοικογενειακή διασπορά (οριζόντια)

Δεν μεταδίδεται

από μαγειρικά σκεύη,
από τουαλέτες και
γενικότερα κοινωνική επαφή

Εμβολιασμός Hep B

- 3 δόσεις (0,1,6)
- Ασφαλής και αποτελεσματικός (>95%)
- Υποχρεωτικός στα βρέφη και εφήβους
- Επιτυχία του εμβολιασμού με ανίχνευση anti-HBs αντισωμάτων 1-2 μήνες μετά την ολοκλήρωση του εμβολιασμού



Χαρακτηριστικό γνώρισμα της λοίμωξης αποτελεί το γεγονός ότι ο κίνδυνος μετάπτωσης σε χρονιότητα εξαρτάται από την ηλικία κατά την οποία η λοίμωξη αποκτήθηκε!

Νεογνά και νήπια



90%

Παιδιά 1-5 ετών



30%

Παιδιά >5 ετών & ενήλικες



2%

Έκβαση ηπατίτιδας Β

Επηρεάζεται από πολλούς γνωστούς και άγνωστους παράγοντες όπως:

1. η ηλικία του ξενιστή
2. οι ιικές μεταλλάξεις
3. τα επίπεδα της ιαιμίας
4. το φύλο
5. η ανοσολογική κατάσταση του ξενιστή
6. η χρήση αιθανόλης
7. η παράλληλη λοίμωξη με άλλους ηπατοτρόπους ιούς

Οξεία HBV λοίμωξη

4-20 εβδομάδες
Χρόνος επώασης

20-30%

70-80%

Κλινική οξεία ηπατίτιδα Β

Υποκλινική ή ασυμπτωματική οξεία ηπατίτιδα Β

99%

1%

0,2-1%

5-10%

90-95%

ΐαση

Κεραυνοβόλο ηπατίτιδα

Χρόνια ηπατίτιδα Β

ΐαση

Θάνατος/ΜΗ

70-75%

25-30%

1-3%

6-15%

Κίρρωση

Χρόνια
Ανενεργός
Φορέας

ΗΚΚ

Θάνατος/ΜΗ

Σχέση HBV και ΗΚΚ

Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ο κίνδυνος ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) είναι 100 φορές μεγαλύτερος από τους μη μολυσμένους

Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988; 61:1942-1956.

1) Φάση ανοσοανοχής ή πολλαπλασιασμού

- HbeAg(+)
- Υψηλά επίπεδα HBVDNA (>20.000iu/ml)
- φυσιολογικές AST/ALT (ανοσολογική αδράνεια)
- χωρίς φλεγμονή ή ίνωση
- Διάρκεια μήνες έως 30 χρόνια
- Υψηλή μολυσματικότητα

2) Φάση κάθαρσης ή ορομετατροπής του ΗΒeAg

Διέγερση Ανοσολογικού συστήματος

Κυτταρόλυση

Αύξηση AST/ALT

Σταδιακά εξασθενεί ο πολλαπλασιασμός του ιού και μειώνεται το HBV DNA

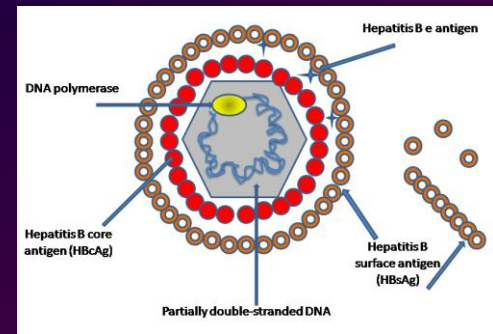
Επιτυχής ορομετατροπή

Εφόσον η ανοσοκαταστολή είναι ικανοποιητική Το HBV DNA εξαφανίζεται, το ΗΒeAg αρνητικοποιείται και εμφανίζεται το antiΗΒe σε 3 μήνες με 3 χρόνια (παράθυρο του e)

4) Φάση επανεργοποίησης με αρνητικό ΗΒεΑg ή ΗΒεΑg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα

- Αναζωπύρωση του πολλαπλασιασμού
- ΗΒεΑg(-), antiΗΒε(+)
- ΗΒV DNA (+)
- Κυμαινόμενες AST/ALT

Διάγνωση



1. HBsAg αντιγόνο επιφανείας ή Αυστραλιανό και το αντίσωμα του anti-HBs
2. Αντίσωμα έναντι πυρηνικού αντιγόνου του HBV (IgM ή IgG anti-HBc)
3. Το διαλυτό e αντιγόνο και το αντίσωμα του (HBeAg, anti HBe)
4. Ποσοτικό προσδιορισμό HBV DNA

Διάγνωση HBV λοίμωξης

Οξεία

HBsAg (+) IgM antiHBc (+)
Αύξηση AST/ALT

Αποδραμούσα
οξεία Β

HBsAg (-)
antiHBs (+) antiHBc (+)

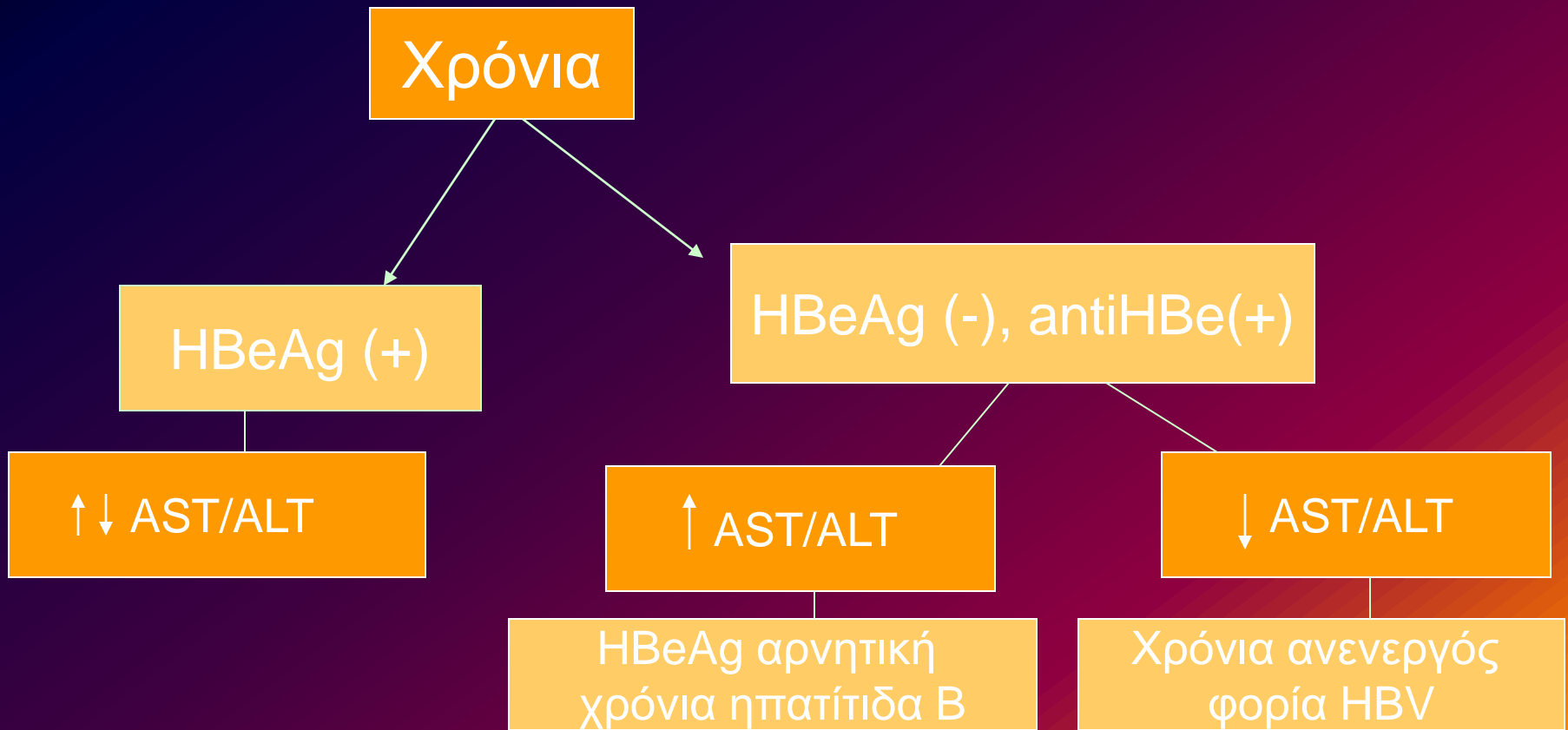
Χρόνια

HBsAg + για 6 μήνες
Απουσία IgM antiHBc

Εμβόλιο

HBsAg (-)
antiHBs (+) antiHBc (-)

Διάγνωση HBV λοίμωξης



ΗBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα

- Κυρίαρχη μορφή στη χώρα μας
- Σχετίζεται με ανάπτυξη HBV στελεχών με μεταλλαγές που εμποδίζουν την παραγωγή ΗBeAg αλλά επιτρέπουν τον πολλαπλασιασμό του ιού

Στόχος Θεραπείας

Καταστολή της αναπαραγωγής του ιού

Βελτίωση ποιότητας ζωής και αύξηση της επιβίωσης

Προλαμβάνουμε την εξέλιξη προς κίρρωση, ΗΚΚ, θανάτου

Η λοίμωξη από HBV δεν μπορεί να εξαλειφθεί λόγω της επιμονής των covalently closed circular DNA (cccDNA) στο πυρήνα των μολυσμένων κύτταρων

Το γονιδίωμα του HBV συνεχίζει να επιδρά στο ηπατοκύτταρο και μπορεί να αναπτύξει ΗΚΚ

Στόχος Θεραπείας 1

Ιδανικός

Κάθαρση του HBV
HBeAg(-), ίσως εξαφάνιση
cccDNA από ήπαρ

Κύριος

Βιοχημική και ιολογική
μακροχρόνια ανταπόκριση
(κατά και μετά τη διακοπή της θεραπείας)

Στόχος Θεραπείας 2

Φυσιολογικές
AST/ALT

Μη ανιχνεύσιμο ή
πολύ χαμηλές τιμές HBV DNA

Πλήρης
ανταπόκριση

Βιοχημική και ιολογική
μακροχρόνια ανταπόκριση και
απώλεια του HBsAg με ανάπτυξη antiHBs

ορομετατροπή HBeAg σε αντιHBe

Ενδείξεις Θεραπείας

Παρόμοια για ΗΒεΑg (-) και (+)

- Επίπεδα HBV DNA ($>2000\text{iu/ml}$)
- Επίπεδα τρανσαμινασών
- Βαθμός ηπατικής βλάβης

HBsAg (+) > 6 μήνες

HBV DNA <2000iu/ml

HBV DNA >2000iu/ml

ALT < ULN

ALT > ULN

ALT < ULN

ALT > ULN

Απέκλεισε άλλες αιτίες

Μη σημαντική ίνωση

Σημαντική ίνωση

Μη σημαντική ίνωση

Σημαντική ίνωση

Επανεκτίμηση Σε 3-6 μήνες

Θεραπεία

Επανεκτίμηση Σε 3-6 μήνες

Θεραπεία

Θεραπεία Hep B

1. IFN-α (υποδόρια ένεση τρεις φορές την εβδομάδα)
2. peg IFN-α-2a (υποδόρια ένεση μία φορά την εβδομάδα)

για
12 μήνες

τα αντιικά φάρμακα:
λαμβουδίνη, αντεφοβίρη, εντεκαβίρη,
τελμπιβουντίνη και η τενοφοβίρη

Μεγάλα χρονικά διαστήματα
Ελλάδα: ΗBeAg αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β
και φθάνουν 5 χρόνια

ΤΕΛΟΣ