

HEPATITELE VIRALE

- **HEPATITE** – leziuni inflamatoare ale ficatului
- **ORIGINE** – infecțioasă, medicamentoasă, toxică, autoimună, etc
- **Hepatitele virale** – leziuni determinate de acțiunea citopatică directă a virusului în cauză, sau, mai frecvent, de reacția imună contra celulelor hepatice infectate

VIRUSURILE HEPATITICE

- **Virusuri dominant hepatotrope**
 1. Virusul hepatitei A – HAV- (fam. Picornaviridae)
 2. Virusul hepatitei B – HBV- (fam. Hepadnaviridae)
 3. Virusul hepatitei C – HCV- (fam. Flaviviridae)
 4. Virusul hepatitei D – HDV - (neclasificat)
 5. Virusul hepatitei E – HEV - (fam. Hepeviridae)
 6. Virusul hepatitei G – HGV?
 7. Virusurile TT (Circovirus ?)
- **Virusuri ce afectează ficatul ocazional:** Coxsackie, virusul citomegalic (CMV), virusul Epstein-Barr (EBV), virusul herpes simplex (HSV), ș.a.

MANIFESTĂRI CLINICO-BIOLOGICE ALE HEPATITELOR

- Incubația – variabilă (15 zile – 6 luni)
 - Gravitatea – hepatitele A și E au evoluție benignă, hepatitele B, C, D – acute și cronice, complicații grave
 - **Forma clinică clasică** – febră, artralgii, astenie, erupții, dereglări digestive, urmate de icter (3 săptămâni), asociat cu anorexie, oligurie, decolorarea maselor fecale, bilirubinurie
 - **Forme anicterice, asimptomatice** (80-90% cazuri)
 - **Hepatita fulminantă** – foarte gravă
 - **Hepatita cronică** *persistentă* și *cronică activă* (cu citoliză)
- Complicații – ciroză, cancer primitiv al ficatului
- Manifestări extrahepatice, determinate de complexe imune circulante – periarterită nodoasă, poliartrită, glomerulonefrită, poliradiculonevrite, etc.

- RM - țară endemică prin hepatitele B și C. Indicele de prevalență a HBV este de peste 8%, iar al HCV de 5%.
- Program național de combatere a hepatitelor virale B, C și D (Hotărârea Guvernului RM nr 1143 din 19 octombrie 2007)

VIRUSUL HEPATITEI A

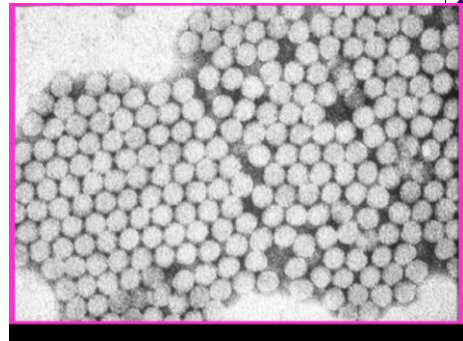
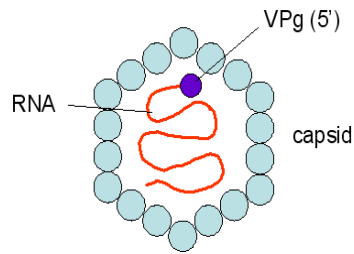
- **Familia** Picornaviridae
- **Genul** Hepatovirus
- **Specie** Virusul hepatitei A (HAV)

Dimensiuni – 28-30 nm

Genom – ARN+, liniar

Capsidă – icosaedrică, 60 capsomeri, compuși fiecare din 4 polipeptide VP1, VP2, VP3, VP4

Rezistență: totală la 60 grade – 1 oră, parțială - 12 ore, rezistă la % de clor uzuale. Inactivat de formol, beta-propiolacton, UV, hipoclorit de sodiu.



- HAV a fost depistat în 1973 prin IME
- Primul vaccin – 1992

Se cunosc 7 genotipuri (om, maimuțe)

Cultivarea :

- Marmozete, cimpanzei
- Celule de hepatocarcinom uman
- Celule diploide umane
- Celule din rinichi de maimuță

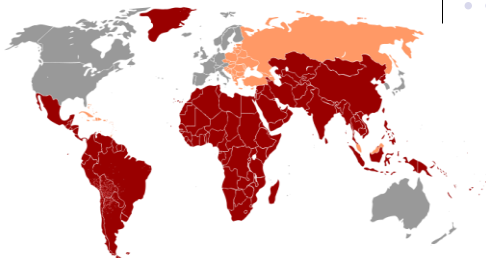
Receptorul celular – mucina (GP membranar)

ECP nu provoacă

PATOGENEZA HEPATITEI A

- **Sursă și rezervor de infecție** – omul bolnav
- **Mecanismul de transmitere** – fecal-oral (mâini murdare, alimentele, apa contaminate); cazuistic – transfuzional

HAV se multiplică în țesutul limfoid intestinal și citoplasma hepatocitelor. Se elimină cu masele fecale după 2 săptămâni de la infectare, diminuează odată cu apariția semnelor clinice. Viremia – 1-2 săptămâni
Hepatocitoliza este determinată de LT CD8, NK.

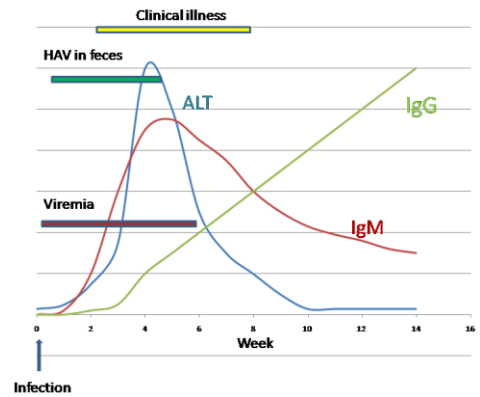
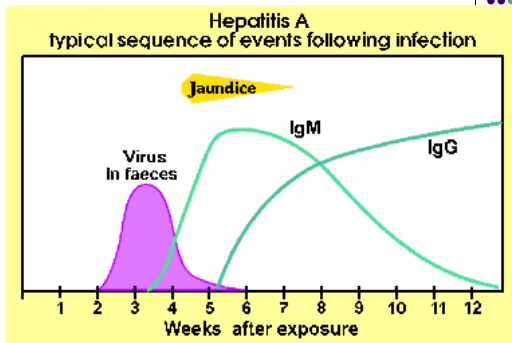


Incubația – 30 zile (15 – 50 zile)

Forme clinice – forme asimptomatice (90%), forme benigne (1-2 săpt.), rareori – forme grave, fulminante. **Lipsa cronicizării!**

Markerii virali în cursul maladiei:

1. **HAV (Ag viral)** (mase fecale, sânge) în ultimele 2 săptămâni de incubație și câteva zile de la apariția icterului
2. **IgM anti-HAV** – depistate de la debutul fazei icterice, titru maxim peste o săptămână și dispar după 8-12 săptămâni.
3. **IgG anti-HAV** – persistă toată viața
4. **ARN viral** (în mase fecale, sânge, hepatocite)



VIRUSUL HEPATITEI VIRALE E (HEV)

HEV - depistat în 1983 prin ME

- **Familia** - Hepeviridae
- **Genul** - Hepevirus
- **Structura HEV**

Dimensiuni - 27 - 30 nm

Genom - ARN+ (descriș în 1990)

Capsidă - icosaedrică (proteină unică glicozilată)

HEV se repartizează în 3 grupe genomice:

- I - asiatică, II - mexicană, III - nord-americană (include și tulpini porcine)



Patogeneza

Sursa de infecție - omul bolnav

Mecanismul de transmitere - fecal-oral (apă, alimente), posibil parenteral (la hemofili, persoane cu transfuzii, hemodializă)

Perioada de incubație - 30 zile

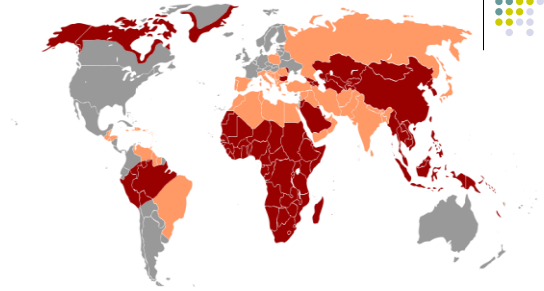
Clinica - hepatită acută, asemănătoare cu hepatita A. *Forme grave la femei gravide, în special în trimestrul III al sarcinii (20-40% mortal). Risc de avort și naștere prematură (12 - 30% cazuri)*

Markerii HEV:

1. **Virusul (Ag viral)** prezent în mase fecale în faza acută (ME)
2. **IgM** (3 luni de la debut) și **IgG anti-HEV**
3. **Genomul viral** în mase fecale, hepatocite

VIRUSUL HEPATITEI VIRALE B (HBV)

- Ag "Australia" a fost detectat în 1964 de Blumberg, actualmente numit Ag HBs
- **HBV** – virus ADN, ciclul de replicare comportă o etapă de transcripție inversă;
- Extrem de contagios și prezent în titruri mari în lichide biologice. Provoacă hepatite acute, chiar fulminante, hepatite cronice, ciroză, hepatocarcinom.
- Peste 350 mln persoane infectate în lume
- Peste 1,5 mln decesuri anual



Clasificare

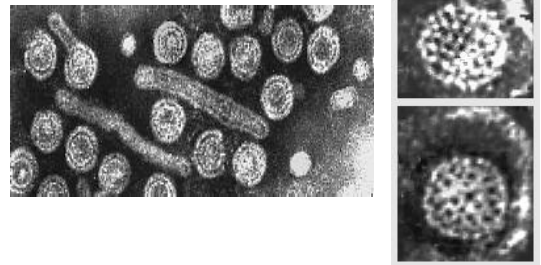
Familia – **Hepadnaviridae**

Genul – **Orthohepadnavirus**

Specia – **Virusul hepatitei B (HBV)**

Morfologia

- Particule sferice de 42 nm (particulele Dane), infecțioase – virionul complet (10^9 part/ml)
- Particule sferice, lipsite de acid nucleic, de 22 nm, neinfecțioase
- Structuri tubulare, 200-700 nm lungime, neinfecțioase



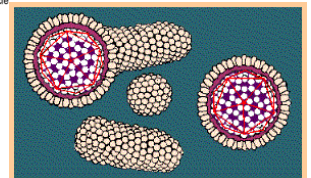
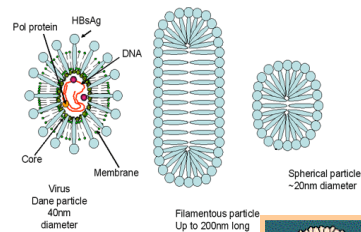
Structura HBV (particula Dane)

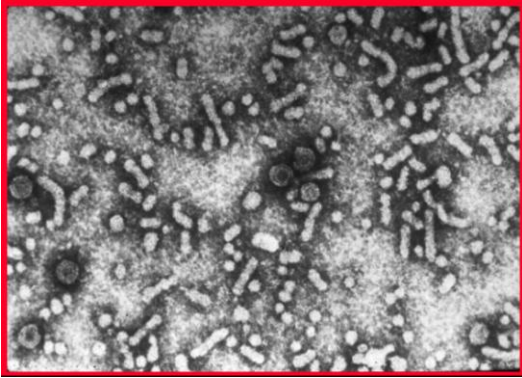
Genomul: ADN circular bicatenar parțial (2/3).

Posedă catena lungă L(-) și catena scurtă S(+). Se disting 8 genotipuri (A – H).

Nucleocapsida (NC, core) – icosaedrică, comportă **Ag HBc**, asociat cu **Ag HBe** (solubil). În NC se află și **ADN-polimeraza** și **timidin kinaza**.

Supercapsida – dublu strat lipidic asociat cu proteine virale (**Ag HBs**). Un receptor pentru albumină din supercapsidă intervine la etapa de penetrare a virusului.





Rezistența : HBV este rezistent la acțiunea eterului, la desicare și căldură.

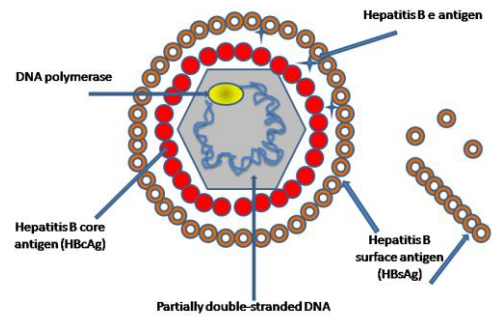
HBV își păstrează infecțiozitatea mai mulți ani la -20 grade, câteva luni la +30 grade, câteva ore la +60 grade. Este distrus la fierbere și cu hipoclorit de sodiu.

Animale experimentale – maimuțe cimpanzei



• **Structura antigenică a HBV (markeri virali)**

1. **Ag HBs**, de suprafață. Posedă determinanți de grup (a) și de tip (d/y și w/r). Serotipuri ale Ag HBs : ayw, ayr, adw, adr, etc. Anticorpii anti-HBs au rol protector.
 2. **Ag HBc**, din NC, nu este detectabil în ser, doar în nucleul hepatocitelor infectate.
 3. **Ag HBe**, solubil, component al NC. Prezent în ser și martor de infecțiozitate (replicare virală).
 4. **ADN polimeraza**
 5. **Timidin kinaza**
- Ag suscită sinteza **Ac anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe, anti-ADN polimerază.**



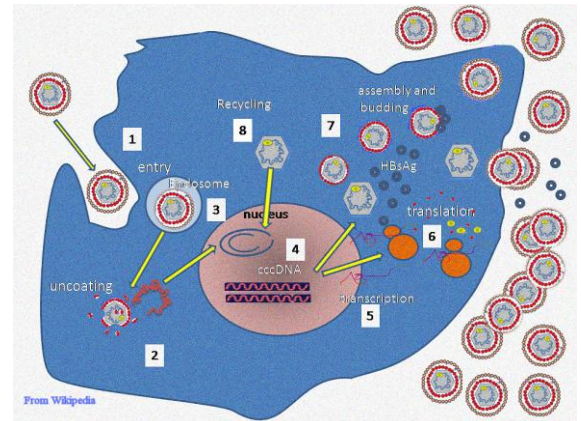
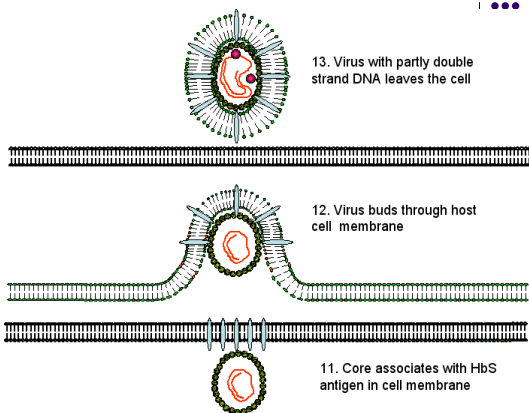
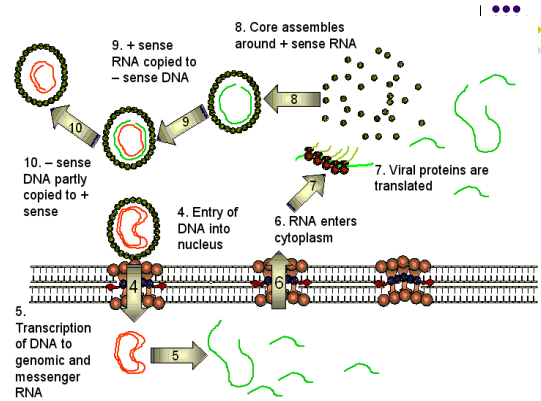
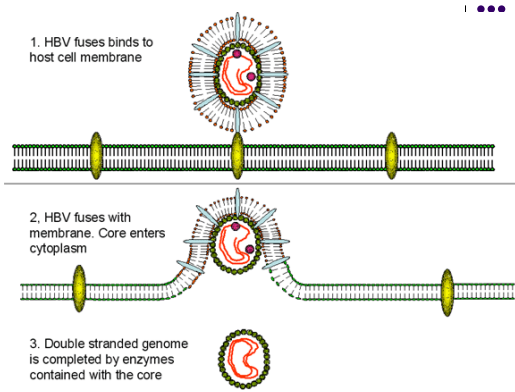
• **Multiplcarea HBV**

- Virusul penetrează în hepatocit debarasat de supercapsidă datorită receptorului său pentru albumină
- După decapsidare ADN este completat de polimeraza virală, devenind bicatenar
- ADN-ul viral pătrunde în nucleul celulei
- ARN polimeraza gazdei transcrie catena ADN L(-) în ARN-pregenomic (+) și ARNm
- În citoplasmă are loc translarea ARNm și sinteza proteinelor virale
- ARN-pregenomic (+) este încorporat în capsidă și ADN polimeraza virală sintetizează catena L (-) - activitate de reverstranscriptază



- Pe matricea catenei L (-) este sintetizată catena S (+)
 - Polimeraza manifestă activitate de RNază H și degradează ARN-pregenomic
 - NC capătă supercapsida la nivelul MC și virionul nou format este eliberat prin înmugurire (particulele Dane, infecțioase).
- Proteinele externe (HBs) sunt produse în exces și se asamblează în ser în particule sferice sau tubulare, neinfecțioase.





HBV nu este citolitic. Hepatocitoliza este determinată de răspunsul imun al gazdei. Hepatocitele infectate prezintă pe suprafața lor antigene virale, ce stimulează un răspuns imun.

Limfocitele T CD8 și celulele NK atacă și distrug celulele bolnave, iar anticorprii specifici neutralizează virusul circulant.

• DE REȚINUT !!!

- ADN dublu catenar este extrem de stabil, poate persista sub formă de plasmidă în hepatocit, fiind la originea portajului cronic și fenomenelor de reactivare.
- ADN viral se poate integra în cromozomul hepatocitelor (acțiune oncogenă posibilă)
- Implicarea transcriptazei inverse se află la originea unei rate de mutații crescute (rezistență la chimioterapie, eșec în cursul seroterapiei sau vaccinare, mutante fără Ag HBe)

Patogeneza hepatitel virale B

Sursa de infecție – omul. HBV este prezent în sângele bolnavului, secreții genitale și spermă, salivă, lapte, urină, lacrimi.

Căile de transmitere a HBV:

- **Parenteral** prin sânge și derivate (transfuzii, tratament cu produse sangvine, activitate profesională, injecții cu seringi contaminate - toxicomani, tatuaj, piercing, acupunctură)
- **Sexual** (homo- hetero)
- **Vertical** – de la mamă la copil (la naștere sau în perioada neonatală)
- **Transmiterea directă** (contact, sărut) nu este exclusă

Riscul infecției prin injecție – 20-30%

Contagiozitate sangvină extremă – de 10 ori superioară infecției cu HCV și de 100 ori – HIV.

Perioada de Incubație - 30–180 zile (10 săptăm.)

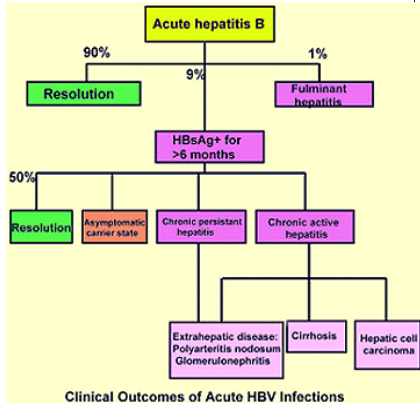
Perioada de stare – simptomatică la 20-30% pacienți (forme anicterice 70-80%)

Vindecare – 90%

Hepatita virală B poate evolua spre **cronicizare** (10% la persoane imunocompetente).

Hepatita fulminantă – 0,1 - 1%

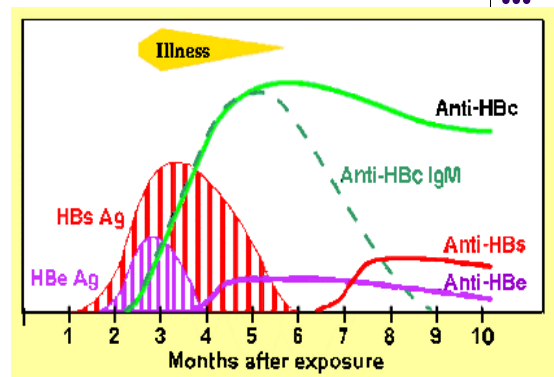
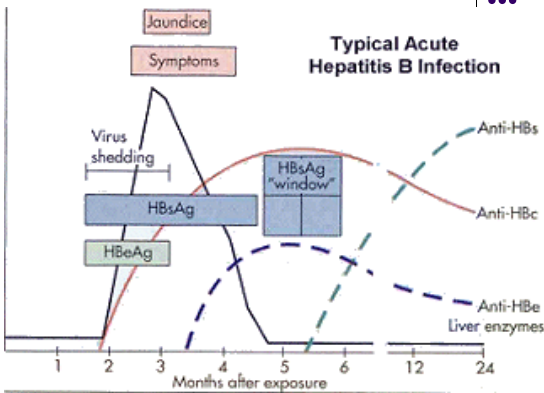
Ciroza hepatică sau cancer – 20%



CINETICA MARKERILOR

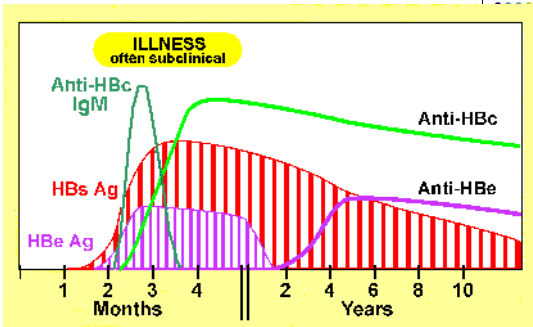
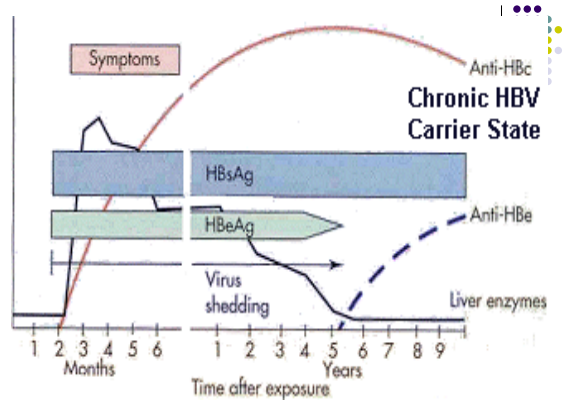
• **Hepatita acută**

- **Ag HBs** este primul marker depistat în ser după 1-3 luni de la contagiul, persistă 1-2 luni și dispare peste câteva săptămâni după normalizarea transaminazelor. Persistă la purtătorii cronici
- **Ag HBe** apare imediat după HBs, marker de replicare virală, dispare înaintea Ag HBs
- **Ac anti-HBc (IgM)** apar peste 2-4 săptăm. după Ag HBs
- **Ac anti-HBe** apar după încetarea replicării virale, odată cu dispariția Ag HBe. Marker de pronostic favorabil
- **Ac anti-HBs** apar peste 2-3 săptămâni după dispariția Ag HBs (fereastră imunologică). Neutralizanți. Markerii ai vindecării. Lipsesc la purtătorii cronici
- **Evoluție favorabilă:** dispariția Ag HBs și Ag HBe, apariția succesivă a Ac anti-HBc, anti-HBe și anti-HBs



- **Hepatita fulminantă** – prezența constantă a IgM anti-HBc în titru înalt
- **Hepatite cronice** (evoluție peste 6 luni)
 - **Hepatită cronică activă** (persistența Ag HBs, Ag HBe și Ac anti-HBc - IgG)
 - **Hepatită cronică persistentă** (Ag HBs, Ac anti-HBe, anti-HBc) - **purtător cronic de Ag HBs**

(Reactivări sunt posibile, supraveghere necesară).



	Hepatită acută		Hepatită cronică	Purtător	Vaccinat
	Stare	Vindecare			
ADN viral	+		+		
Ag HBe	+		+		
Ag HBs	+		+	+	
Ac anti-HBs		+			+
IgG anti-HBc	+	+	+	+	
IgM anti-HBc	+				
Ac anti-HBe		+/-		+/-	

VIRUSUL HEPATITEI D

Agent viral defectiv, satelit al HBV, 36-37 nm.
Descoperit în 1977

Genul Deltavirus

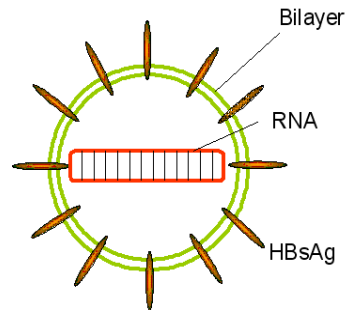
Genom – ARN-, circular (3 genotipuri)

Capsida – sferică, 2 proteine, Ag Delta

Supercapsidă – derivată din HBV, cu 3 forme de Ag HBs

Se replică în nucleu, independent de HBV, dar care îi asigură supercapsida cu Ag HBs.

Manifestă efect citopatic direct sau via răspunsul imun celular.



- **Markerii HDV – Ag HDV, Ac anti-HDV, ARN viral (asociați cu markerii ai HBV)**

- **Patogeneza hepatitei D**

Mecanismele și căile de transmitere – identice cu HBV.

Infecția Delta se poate manifesta în același timp cu hepatita B (**co-infecție**, evoluție acută, risc de forme fulminante) sau survine la un purtător cronic (**suprainfecție**, risc de hepatită cronică activă cu evoluție rapidă în ciroză, forme fulminante sunt posibile)



VIRUSUL HEPATITEI C

Identificat în 1989. În prezent – 180-200 mln infecții

Familia Flaviviridae

Genul Hepacivirus

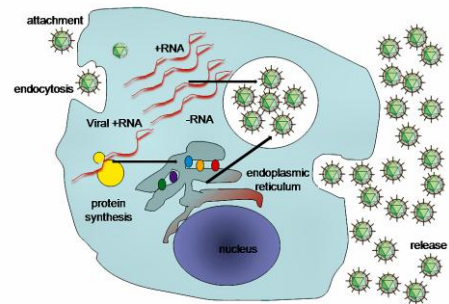
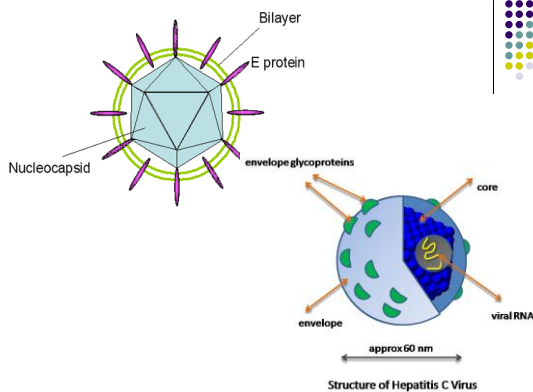
Dimensiuni – 55-65 nm

Genom – ARN+, liniar. Heterogenitate genetică - se disting 6 (11 ?) genotipuri și numeroase subgenotipuri. HCV circulă sub forma de un amestec complex și instabil de populații virale genetic distincte. În Europa predomină genotipul 1, care este mai puțin sensibil la tratamentul cu IFN.

Capsida – icosaedrică, proteină unică

Supercapsida – derivată din membrana reticulului endoplasmatic, cu 2 glicoproteine virale E1 și E2

Replicarea HCV are loc în citoplasma hepatocitelor și a celulelor mononucleate din sânge



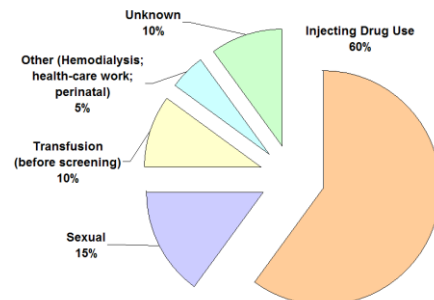
- **Markeri virali – Ag HCV, Ac anti-HCV, ARN viral**

- **Transmitere:**

- Prin transfuzii, transplant de țesut și organe
- Droguri administrate i/v
- Nozocomial (în mediu medico-chirurgical, stomatologie, piercing, tatuaj, acupunctură)
- Vertical
- Sexual
- Intrafamilial (foarfece, peptene, aparat de ras, etc)



Sources of Infection for Persons with Hepatitis C



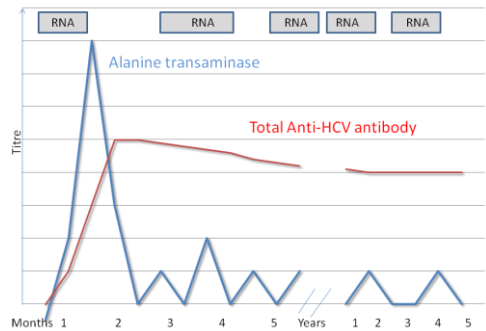
Incubația – 4 – 12 săptămâni

Hepatita C acută: 70-90% - asimptomatică, activitatea serică a transaminazelor (în special ALAT) este moderat crescută și tranzitorie, uneori oscilantă. Se poate vindeca spontan în 20 % cazuri, fără a conferi imunitate completă.

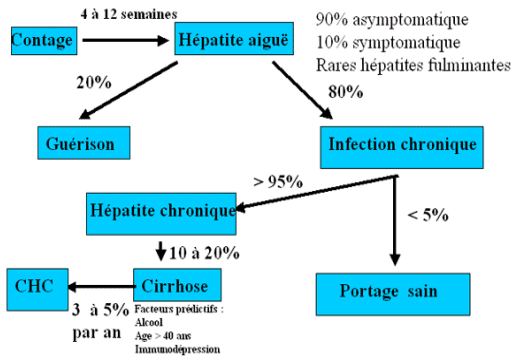
Hepatita C fulminantă – co-infecție cu HBV sau HAV

Hepatita C cronică (80% cazuri) – persistența HCV peste 6 luni de la infecția acută. Creștere cronică a activității ALAT, care este moderată și fluctuantă. Co-infecția cu HIV – factor stimulator

Complicații – ciroză (20% cazuri), cancer



Histoire naturelle de la maladie après infection par le virus de l'hépatite C



Virusul hepatitei virale G (HGV, GBV-C)

- Descoperit concomitent de către 2 echipe de cercetători, manifestă analogie genomică cu HCV.
- Transmiterea parenterală este predominantă. Există portaj cronic (2 – 30 %) fără anomalie hepatică. Formele acute sunt rare, asociate cu alte hepatite virale.
- Clinic se aseamănă cu hepatita virală C.

Virusul TT (TTV)

- Virus ADN simplu, apropiat de Circovirus.
- Se transmite prin sânge, fecal-oral și vertical.
- Este foarte răspândit în rândul populației – 2-12% din donatori sunt purtători de virus (20-60 % la hemofili, toxicomani, hemodializați)
- Se identifică la 40-50 % de bolnavi cu hepatită nonA-nonG.

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL HEPATITELOR VIRALE

- **Diagnostic paraclinic:** dozarea transaminazelor, bilirubinei, raportul albumine/globuline.
Trombopenie, leucocitoză, diminuarea protrombinei – factori de "alertă".
- **Diagnostic etiologic**
 - Detectarea virionilor (ME, IME) sau Ag virale (ELISA, RIF) în biotatate hepatice sau sânge
 - Detectarea AN virali întrahepatic sau în sânge (hibridare, PCR)
 - Evidențierea anticorpilor antivirali în serul sangvin prin tehnici ELISA, ARI, imunoblot, RIFI

- **Diagnosticul hepatitei A**
- Evidențierea Ig M anti-HAV (Ig G – imunitate)
- **Diagnosticul hepatitei B**
- Depistarea Ag HBs, Ag HBe, Ac anti-HBc, anti-HBs, anti-HBe, anti-polimerază în ser; Ag HBc – în hepatocit)
- **Diagnosticul hepatitei C**
- Depistarea Ac anti-HCV (80% peste 15 săpt de la expoziție, 95% - 5 luni, 97% - 6 luni)
- **Diagnosticul hepatitei D**
- Evidențierea Ac anti-HDV



PROFILAXIA HEPATITELOR VIRALE

- 1- Control eficace al donatorilor de sânge, țesuturi, organe, spermă, prevenirea MST și nozocomiale, utilizarea materialelor de uzaj unic, ameliorarea condițiilor sanitare, etc.
- 2 – **Imunizarea activă**
 - Anti-hepatita A – vaccin inactivat (10-20 ani)
 - Anti-hepatita B (vaccin recombinant Ag HBs).
 - Vaccin anti-hepatita D și E- în curs de studiu
- 3 – **Imunizarea pasivă**
 - Imunoglobuline specifice anti- HAV, anti-HBV, anti-HEV



- **Tratament specific al hepatitelor A și E nu există.**
- **Tratamentul specific al hepatitei B**
- Interferon alfa
- Vidarabin, lamivudin, entecavir, telbivudin, adefovir (!!! Selecția tulpinilor rezistente)
- Imunoterapie
- Tratamentul specific al hepatitei C**
- Interferon alfa
- Ribavirin
- Imunoterapie

