

Actualități în diagnosticul și tratamentul hepatitelor cronice

Conf. Dr. DUMITRU MATEI

Șef Disciplina Medicină de Familie UMF „Carol Davila“

1. DEFINIȚIE

Hepatita cronică reprezintă un sindrom plurietiologic care are ca element comun existența unor leziuni necroinflamatorii și a unui grad variabil de fibroză, care evoluează fără ameliorare minim 6 luni. Aceste modificări histologice asociază manifestări clinice variabile ca intensitate și expresivitate și anomalii biochimice imunologice și imagistice.

2. IMPORTANȚA EPIDEMIOLOGICĂ

2.1. Infecția cu virusurile hepatice VHB, VHC și VHD reprezintă o problemă de sănătate publică în lume.

Infecția cu VHB

Se estimează că în lume există 400 milioane de purtători de VHB și că aproximativ jumătate de milion de persoane mor anual prin infecție cu VHB (50.000 prin infecție acută și 470.000 prin afectare hepatică cronică sau carcinom hepatocelular).

În multe zone de pe glob curba epidemică a infecției cu VHB a depășit-o pe cea a infecției cu VHA.

În România, după unele sondaje, prevalența infecției cu VHB este de 7% din populație, ponderea hepatitei cronice VHB reprezintă 22% din totalitatea bolilor cronice hepatice (10,6% din bolile cronice hepatice la copil și 43% din bolile cronice hepatice ale adultului > 30 de ani).

Infecția cu VHC

Hepatita cu VHC afectează aproximativ 200 milioane de persoane din toată lumea, aproximativ 3% din populația globului fiind infectată cu virus VHC. În general, prevalența infecției cu VHC este subestimată, fiind dificil de apreciat,

multe persoane fiind „ silențioase ” din punct de vedere clinic și biochimic.

În România se apreciază că 2% dintre hepatitele cronice virale sunt date de infecția cu VHC. La copil există 2 modalități de transmitere: 2/3 din cazuri prin transfuzii de sânge și derivate și 1/3 transmitere verticală mamă-făt.

2.2. Progrese recente:

- descoperirea de noi virusuri hepatice (de la A la G)
- progrese privind testarea markerilor virali (ELISA, RIBA, PCR);
- investigații imagistice: ECHO-DOPPLER, CT, RMN);
- scorificarea histologică (scor ISHACK, KNODEL etc.);
- progrese terapeutice:
 - vaccinarea antihepatitică A și B;
 - tratament cu interferon;
 - tratament antiviral (lamivudin, ribavirin, ganciclovir, IL-2 etc.)
 - transplantul hepatic. □

3. NOMENCLATURA (TERMINOLOGIA) HEPATITELOR CRONICE

Concomitent cu progresele tehnice de diagnostic și tratament s-au creat unele controverse

privind clasificarea hepatitelor cronice care au constituit principalele motive privind nomenclatura hepatitelor cronice (HC).

3.1. Prima clasificare a HC a fost elaborată în 1968 și se baza pe criteriile histologice:

- absența leziunilor de necroză de interfață (piece-meal necrosis) definea HC persistentă (HCP);
- prezența leziunilor de interfață (definea hepatita cronică activă HCA).

3.2. În 1981 a apărut un sistem de scorificare histologică denumit index de activitate histologică (HAI – Histological Activity Index)

3.3. Redefinirea și actualizarea terminologiei ca urmare a progreselor privind etiopatogenia și histologia hepatitelor cronice:

- etiologic 75% cu etiologie identificabilă;
- descoperirea virusului hepatitei C a făcut incertă aprecierea prognosticului după criteriul histologic.

3.4. Gastroenterologia modernă este preocupată pentru folosirea unui limbaj comun privind redefinirea periodică a criteriilor de diagnostic și a terminologiei impuse de progresele tehnice de diagnostic și tratament.

Începând cu 1992, sesiuni succesive ale unor grupuri de experți au încercat redefinirea hepatitelor cronice care s-au finalizat în 1994 prin adoptarea la Congresul Mondial de Gastroenterologie de la Los Angeles a unui nou consens privind nomenclatura hepatitelor cronice bazat pe criteriile etiopatogenice precum și scoruri histologice de apreciere a severității.

3.5. Consensul Național de Gastroenterologie și Hepatologie din iunie 1997 de la Tg-Mureș adoptă aceeași terminologie și nomenclatură pentru hepatitele cronice la adult și copil. □

4. CLASIFICAREA HEPATITELOR CRONICE

În prezent se acceptă clasificarea pe principii etiologice a hepatitelor cronice stabilită prin consens la Tg-Mureș 1997 în concordanță cu clasificarea Los Angeles 1994.

Hepatitele cronice:

I. Hepatita autoimună

II. Hepatita cronică cu virus hepatic B

- Hepatita cronică cu virus hepatic D
- Hepatita cronică cu virus hepatic C
- Hepatita cronică medicamentoasă

- Hepatita cronică neclasificabilă ca autoimună sau virală

III. Afecțiuni hepatice cronice primitiv biliare

- Ciroza biliară primitivă
- Colangita sclerozantă primitivă

IV. Afecțiuni hepatice cronice cu etiologie genetic metabolică

- Boala Wilson
- Deficitul congenital de alfa 1 antitripsină.

5. CRITERII DE DIAGNOSTIC ÎN HEPATITELE CRONICE VIRALE

- anamneza pozitivă pentru expunerea virală;
- manifestări clinice variabile (asimptomatică, sindrom astenic, sindrom dispeptic, sindrom hepatosplenomegalic, icter, sindrom hemoragipar, manifestări sistemice etc.);
- manifestări biochimice (aminotransferaze crescute, fosfataze alcaline, hipoalbuminemie, teste de coagulare, gama GT etc.);
- serologie pozitivă pentru VHB (Ag HBs, Ag Hbe, Ac HBc, ADN virus B), pentru VHC (Ac VHC, ARN virus C), pentru virus D (Ag HBs+ HVD);
- modificări histologice variabile (inflamație portală sau periportală, piece-meal necrosis, bridging – necrosis, spoty necrosis, hepatocite în sticlă mată – ground glass hepatocytes);
- manifestări imagistice (ecografie, ecodopler, CT, RMN, scintigrafie, endoscopie etc);
- studii virusologice (în vederea terapiei antivirale).

5.1. Importanța anamnezei

Deși rareori se pot stabili circumstanțele infecției cu virusurile hepatitei B, C, și D, anamneza poate fi sugestivă în unele circumstanțe:

- transfuzii de sânge și derivate
- administrarea de droguri
- contacte sexuale cu parteneri multipli
- intervenții chirurgicale, stomatologice, ORL
- tratamente parenterale prelungite
- transmitere verticală mamă-făt
- alte circumstanțe cu risc de expunere la derivați de sânge (plăgi), metode cosmetice sângerânde

5.2. Manifestări clinice

Hepatitele cronice au un tablou clinic comun, cu anumite particularități legate de etiologie.

5.2.1. Subiectiv

- asimptomatică
- sindrom astenodinamic
- sindrom dispeptic
- inapetență/anorexie
- intoleranțe alimentare
- hepatologii (postprandiale de efort).

5.2.2. Obiectiv

- hepatomegalie – consistență, suprafață, sensibilitate
- splenomegalie – ușoară, moderată
- eritem palmo-plantar, facial
- icter – absent, ușor moderat
- sindrom hemorogipar – purpură, echimoze, sângerări ale mucoaselor (prin insuficiență hepatică sau hipersplenism)
- manifestări sistemice – vasculită, artrită, nefrită (în special virusul B și C).

5.3. Manifestări biochimice

Testele biochimice hepatice reprezintă markeri ai intensității și complexității leziunilor hepatice. Sunt indispensabile pentru diagnosticul pozitiv și diferențial precum și pentru aprecierea prognosticului și răspunsului la tratament.

5.3.1. Teste enzimatic

Sunt importante pentru:

- reevaluarea unei hepatopatii necunoscute
- monitorizarea răspunsului la tratament
- aprecierea prognosticului
- orientarea investigațiilor (serologice, imagistice și histologice)

Testele biochimice includ dozările de aminotransferaze, fofatază alcalină, gamaglutamil transpeptidază (gama GT), bilirubinemia totală și gamaglobulinemia.

Pentru instituirea unui tratament specific, creșterea GPT peste 100 u.i., într-un anumit context imunologic și morfologic, poate reprezenta un criteriu privind tratamentul cu interferon.

- Transaminazele
 - sunt indicatori ai leziunilor hepatocelulare
 - o creștere de 3-4 ori (>100ui) înseamnă hepatită cronică
 - comportamentul fluctuant al transaminazelor este sugestiv pentru infecție cu virus hepatic C
 - raportul GPT/GOT = 1,33 (coeficientul de Ritis)
 - raport > 1,33 – semne de evolutivitate
 - raport < 1,33 – semn de stabilitate în evoluție

III. inversarea raportului GOT/GPT – hepatită cronică alcoolică

- Lactic dehidrogenază și aldoloză serică – creșterea lor are aceeași semnificație ca și a transaminazelor și în general nu se determină.
- Fosfatazele alcaline – creșterea lor se corelează cu colestaza fiind în general cu valori normale ca de altfel și 5 – nucleotidoza.

5.4. Alte constante biochimice

- Bilirubina serică – poate fi crescută prin componenta indirectă la 3-10 mg% în formele de exacerbare ale hepatitei cronice.
- Albumina serică scăzută – exprimă un puseu de agravare cu insuficiență hepatică.
- Activitatea protrombinică – scade tot în puseele de exacerbare ca urmare a insuficienței sintezei factorilor de coagulare II, V, VII, IX și X.
- Electroforeza proteinelor serice – exprimă activitatea mezenchimală – gamaglobulinele fiind moderat crescute în formele active de hepatită cronică cu virus B și semnificativ crescute în hepatita cronică autoimună.

5.5. Studiarea markerilor virali

Sunt studiați markerii virali pentru virusurile hepatice B, C și D în special în vederea terapiei antivirale.

5.5.1. Markerii virali pentru VHB

- Markerii virali pentru VHB – semnificația lor este prezentă în tabelul 1.
- Determinarea viremiei prin tehnica PCR

Tabelul 1. Markerii infecției cu VHB și semnificația lor

Markerul	Semnificație diagnostică
AgHBs	Purtător VHB, nu întotdeauna infectiv
AgHBe	VHB în stare replicativă – infectivitate
AgHBc(în țesut)	VHB în stare replicativă – infectivitate
ADN polimeraza	VHB în stare replicativă – infectivitate
Ac anti-HBcIgM	Infecție activă sau reinfecție. Risc de cronicizare a infecției cu VHB
Ac anti HBc tip IgG	În titru ridicat exprimă persistența infecției În titru mic asociat cu Ac anti-HBs exprimă instalarea imunității (vindecare)
Ac anti-HBs	Imunitate (vindecare)
Ac anti-Hbe	Dispariția infectivității

Determinarea viremiei se poate realiza prin tehnica PCR, care permite detectarea ADN – VHB chiar și la cei considerați purtători inactivi. În general se acceptă că un purtător inactiv are o valoare mai mică de 105 copii/ml (limita de detectare a ADN-VHB).

Datorită viremiei în cursul boli hepatice, pentru a defini starea de purtător inactiv, sunt necesare mai multe determinări succesive ale viremiei. Infecția cu VHB se caracterizează prin nivelul nedetectabil al AgHBs, dar cu ADN-VHB pozitiv seric sau în țesutul hepatic.

Prin tehnica de imunohibridizare, se consideră o valoare normală a viremiei de 0-0,5 mg/ml.

În general, prezența în ser a Ag HBs alături de Ag HBe înseamnă markeri de evolutivitate, iar absența Ag HBe cu prezența de Ac anti-HBe înseamnă stabilitate în evoluție, exceptând hepatita cronică cu virus mutant care are un profil imunologic similar (Ag HBs prezenți, Ag HBe absenți, Ac anti HBe prezenți).

Mutațiile genetice din regiunea pre-S opresc sinteza Ag HBe la nivelul translației sau transcripției informației genetice prin apariția a unui stop codon sau lipsa codonului start.

Această stare de mutant Ag HBe negativ crește riscul de cronicizare, absența Ag HBe de pe suprafața hepatocitelor împiedică imunoeliminarea hepatocitelor infectate.

5.5.2. Markeri virali pentru VHC

- Depistarea infecției VHC se realizează cu ajutorul testului ELISA de evidențiere a Ac anti-VHC, suficient pentru screening, dar nu depistează VHC în primele 3-6 luni de la infecție, iar intervalul necesar formării de Ac anti VHC, ca și la imunodeprimați (HIV, transplantați), nu diferențiază o infecție actuală de infecția în antecedente.
- Studierea genotipului de virus
- Prin urmare detectarea ARN VHC este necesară pentru confirmarea infecției. Studiarea genotipului de virus C este importantă, deoarece se poate corela cu prognosticul bolii. Virusul hepatitic C are o heterogenitate marcată. Infecția realizându-se cu genotipuri distincte: 1 (a, b), 2 (a, b), 3 (a, b), 4 (a), 5 (a) și 6 (a).

Tabelul 2. Markerii serologici pentru VHC

Test screening – detectarea Ac anti VHC.
Test de confirmare – detectarea ARN VHC (fereastra imună, imunodeprimați).
Genotiparea – determinarea genotipului 1 a, b, 2 a,b etc. (utilă pentru aprecierea prognosticului și răspunsului la tratament).
Tipul 2 este cel mai agresiv VHC.

Tipul 2 este cel mai agresiv și răspunde cel mai slab la tratamentul cu interferon (90% din infecția cu VHC în România).

5.5.3. Markeri virali pentru VHD

Diagnosticul virusologic al hepatitei cronice cu VHD constă în determinarea serică a ARN VHD sau Ag HD, la un pacient cu markerii infecției cu virus hepatic B. Prezența Ac anti VHD de tip Ig M înseamnă infecție acută, iar prezența Ac anti VHD de tip Ig G înseamnă cronicizare.

Tabelul 3. Markeri serologici pentru VHD

Ag HBs prezenți
Ag HD prezenți
Ac anti – HD – totali
Ac anti – HD de tip Ig M – infecție acută cu VHD
Ac -anti – HD de tip IG G – infecție cronică cu VHD
Detectarea ARN – VHD

5.6. Explorări imunologice

5.6.1. Imunograma

Hepatitele cronice se asociază cu dereglări imune cu unele particularități în funcție de etiologie:

- creșterea Ig G în HC cu VHB și H. autoimună
- creșterea IG M în ciroza de căi biliare primitivă (CBP)
- creșterea Ig A în HC alcoolică

5.6.2. Complementul seric

Complementul seric (fracțiunea C3) este scăzut în H.C. autoimună.

5.6.3. Crioglobulinele serice

Sunt prezente în HC cu VHC și HC autoimună.

5.6.4. Autoanticorpii

Sunt caracteristici HC autoimune, dar pot fi prezenți și în HC cu VHB și VHC.

- AAN – anticorpi antinucleari
- SMA – anticorpi antimușchi neted
- AMA – anticorpi antimitocondriali
- LMA – anticorpi antifosfat (hepatocitari).

5.7. Aspecte histologice

Reprezintă criteriul cel mai valoros pentru aprecierea cronicizării și a formei clinice de HC și este indispensabil pentru instituirea tratamentului cu INF.

Variatatea leziunilor necroinflamatorii și de fibroză hepatică este utilă atât pentru confirmarea

diagnosticului, identificarea altor etiologii posibile și a gradării severității necroinflamatiei și a fibrozei prin diferite scorificări histologice (Knodell, Ishack, Knodell modificat etc.).

Conceptul de grading și de staging în afecțiunile hepatice cronice este împrumutat din patologia tumorală și este bazat pe activitatea necroinflamatorie (grading) și pe modificările arhitecturale datorate fibrozei hepatice (staging).

În aceste scoruri histologice sunt cuantificate 4 elemente histologice care permit definirea severității hepatice cronice, după activitatea necroinflamatorie, acest scor este denumit HAI (Histological Activity Index):

- necroza de la periferia lobului – piece-meal necrosis, 0-4 pct
- necroza confluentă (în punte) – bridging necrosis: 0-6 pct.
- necroza litică – spaty necrosis: 0-4 pct
- inflamația portală: 0-4 pct.

În prezent diagnosticul morfologic trebuie să cuprindă elemente de descriere a leziunilor și punctaje separate pentru necroinflamatie (grading) și pentru fibroză (staging). Cele mai folosite sisteme de scorificare sunt scorul Ishack și Knodell.

Aprecierea fibrozei bazată pe scorul Ishack permite stagingul fibrozei.

Scor fibroză:

- fibroză ușoară
- fibroză moderată
- 3-4 – fibroză severă
- 5-6 – ciroză

5.8. Explorări imagistice

5.8.1. Echografia abdominală standard și cea Doppler – utilă pentru aprecierea diametrelor hepatice, a venei porte, CBP precum și a prezenței fluxului portal centrifug sau centripet.

Permite diagnostic diferențial al cirozei și al proceselor înlocuitoare de spațiu.

5.8.2. CT și RMN cu indicație pentru tumorile hepatice.

5.8.3. Scintigrama hepatică

- furnizează date cu valoare morfofuncțională
- prezența hepatomegaliei
- omogenitatea captării hepatice
- prezența captării splenice
- permite diferențierea de ciroză
- scorul scintigrafic se realizează prin diferența captării între lobul hepatic drept față de lobul stâng și a prezenței captării splenice

Tabelul 4. Aprecierea necroinflamatiei după scorul Ishack

HAI	Nomenclatura actuală	Nomenclatura veche
1 – 3	Hepatita cronică minimă	Hepatita cronică persistentă
4 – 8	Hepatita cronică cu activitate ușoară	HC persistentă sau HC activă – ușoară
9 – 12	HC moderată	HC activă moderată
13 – 18	HC severă	HC activă severă

Stagingul fibrozei în hepatitele cronice

Terminologia stagingului

Semni-cantitativ	Descriptiv	Criterii
0	fără fibroză	țesut conjunctiv normal
1	fibroză portală	fibroză portală extensivă
2	fibroză periportală	fibroză periportală
3	fibroză septală	fibroză septală cu distrugerea arhitecturii – precede ciroza
4	ciroză	ciroză

Gradingul activității histologice în hepatitele cronice

Terminologie. Criterii

Semni-ficativ	Descriptiv	Piecemeal necrosis	Inflamație lombară și necroză
0	Numai inflamație portală fără activitate	Nu	Nu
1	Minimă	Minimă parcelară	Minimă, ocazional spotty necrosis
2	Medie	Medie, dezvoltare rareori periportală	Medie, minime modificări hepatocelulare
3	Moderată	Moderată, frecvent periportală	Moderată, modificări hepatocelulare notabile
4	Severă	Severă, leziuni de bridging necrosis	Severă, cu modificări hepatocelulare pronunțate și difuze

Batts KP, Ludwig J – Chronic hepatitis an update on terminology. *Am J Surg Pathol*, 1995, 19 (12), 1409 – 1417.

- Scăderea LD
- Creșterea LS
- Creșterea captării splenice
- Scor scintigrafic: 1-3 HC persistentă, 3-5 HC activă, 6-9 ciroză (0-9)

5.9. Concluzii diagnostice

Diagnosticul pozitiv de HC presupune parcurgerea mai multor etape:

1. Identificarea hepatopatiei
2. Identificarea etiologiei
3. Precizarea substratului histologic, aprecierea gradului lezional și stadializării fibrozei
4. Identificarea formei clinice particulare (colestatică, cu hipersplenism, hipergamaglobulinemiei etc.). □

6. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

A. Ciroză posthepatică

B. Cu alte HC infecțioase

- virale (m. Infecțioasă, citomegal virus, ECHO, COXACHIE B, HIV)
- ricketzii
- bacterii (leptospiroză, bruceloză, TBC, leus)
- protozoare (malaria, toxoplasmoză)
- micelii (actinomicoză, blastomicoză)

C. Hepatite cronice din boli metabolice ereditare

- Boala Wilson (ceruloplasmină scăzută, Cu²⁺ crescut în urină, manifestări neurologice asociate)
- Porfirie hepatică (fotosensibilitate cutanată, Fe și sidiremie crescută, uroporfirina urinară)
- Deficit de alfa-1 – antitripsină (manifestări pulmonare asociate, dozarea de alfa-1 antitripsină)
- Hemocromatoză ereditară (ferritină serică > 1000 mg/l, PBH prezența fierului în cantitate crescută)
- FKP (testul sudării pozitiv, manifestări pulmonare și digestive)

D. Boli de teaurizare

- glucide (galactozemie, intoleranță ereditară la fructoză, glicogenoză hepatică);
- lipide (B.Gocher și Nieman Pick)
- MPZ (B. Hurler)

E. Alte boli ereditare – fibroză hepatică congenitală

F. HC toxicmedicamentoase

- alcoolică
- steroizi anabolizanți
- tetraciclină
- paracetamol
- HIN
- fenotiazine, metotrexat

G. HC din boli inflamatorii gastrointestinale

- colită ulceroasă (RCUH)
- ileită terminală (boala Crohn)

H. HC – sechele de hepatită neonatală (metabolice, infecțioase, ereditare, familiale, genetice)

I. Boli sistemice

- HC din P. Nodooasă
- ARJ
- LES
- Amiloidoză
- Sarcoidoză
- Malignități hematologice. □

7. FORME CLINICE DE HEPATITĂ CRONICĂ

7.1. Hepatită autoimună

Definiție: inflamație idiopatică predominant portală determinată de pierderea toleranței imune pentru antigene tisulare hepatice autologe, asociată cu hipergamaglobulinemie și prezența autoanticorpilor, cu răspuns favorabil la tratamentul imunosupresor. Diagnosticul poate fi definit sau probabil.

Diagnosticul definit

- absența markerilor de infecție virală activă (inclusiv V. Citamegalic și Epstein Barr);
- anamneza negativă pentru transfuzii de sânge și derivate de sânge;
- absența altor factori etiologici (alcool, medicamente hepatotoxice);
- prezența anticorpilor antinucleari (AAN), antimușchi neted (SMA), anti-sistem microzomal ficat – rinichi (anti LKM0 tip 1);
- nivelul IgG mai mari de 1,5 ori limita superioară;
- nivelul crescut al aminotransferazelor;
- piece-meal necrosis cu/fără hepatită lobulară;
- absența leziunilor – biliare, granuloamelor, siderozei, depozitelor de cupru.

Diagnostic probabil

- nivelul anormal al gamaglobulinelor serice, dar nu excesiv crescut;
- titruri ale autoanticorpilor mai mici de 1:80;
- prezența altor autoanticorpi decât cei convenționali (anticorpi anti-antigen solubil hepatic (anti-SLA), anti-receptor asialoglicoproteic (anti-AS GPR);
- absența unor factori de risc (alcool, medicamente toxice);

Autoanticorpii definesc sub-tipuri în cadrul hepatitei autoimune cu implicații terapeutice și prognostice:

Tipul I („hepatita lupoidă“)

- prezența AAN, anti SMA

Tipul II

- anticorpi antisistem microzomal ficat – rinichi;
- tipul 2 a: prezența anti LKM1;
- tipul 2b: prezența anti LKM1 și anti VHC. Tipul 2b constituie un sindrom clinico-biologic de „interferență” diagnostică între hepatita autoimună și hepatita cronică cu virus hepatic C ridicând probleme terapeutice.

Tipul III

- prezența anticorpilor anti SLA (antigen solubil hepatic)

Tipul IV

- prezența anticorpilor anti LKM III și anti – VHD;
- constituie un sindrom clinico-biologic de „interferență” („overlap”) diagnostică între hepatita autoimună și hepatita cronică cu virus D.

Leziunile histologice definitorii pentru hepatita autoimună sunt:

- piecemeal necrosis moderată/severă;
- hepatita lobulară;
- infiltrare plasmocitară moderată/severă a tracturilor portale;
- absența agregatelor limfoide și a leziunilor de steatoză.

7.2 Hepatita cronică cu virus hepatic B**7.2.1. Definiție**

Inflamație cronică determinată de infecția cu VHB cu potențial evolutiv spre ciroză hepatică.

Riscul de cronicizare este de 30%, iar cel de evoluție spre ciroză de 10%, jumătate din aceștia dezvoltând hepatocarcinom.

7.2.2. Criterii de diagnostic:

- anamneza pozitivă pentru expunerea virală;
- manifestări clinice variabile (astenie);
- aminotransferaze crescute;
- serologia pozitivă pentru VHB (Ag HBs, Ag HBe, anticorpi anti-HBc Ig M, AND VHB);
- modificări histologice variabile;
- inflamație portală/periportală;
- piecemeal necrosis;
- bridging-necrosis (necroză confluentă multifocală);
- hepatocite în „sticlă mată” (ground glass hepatocytes);

7.2.3. Genotipurile VHB sunt: A, B, D, E, F, G și H. Genotipurile A și D se întâlnesc în Africa de Nord, Europa și India, iar genotipurile B și C se întâlnesc în Asia.

Genotipul F se întâlnește în America de Sud, genotipul H în America Centrală. Genotipul G a fost găsit în Franța și Germania, iar genotipul E în Africa de Vest.

Genotipurile asiatice B și C sunt greu tratabile, în timp ce genotipurile europene și americane (A, D, F, G) răspund la tratamentul antiviral.

Hepatita cronică cu virus B are 4 faze:

a) Faza de imunotoleranță:

- Ag HBs și Ag HBe pozitiv
- ADN – VHB ridicate (1 ml-10 mil copii/ml care reflectă replicare activă)
- ALT normale
- PBH – leziuni minime

b) Faza de clearance imun:

- Ag HBs pozitiv, Ag Hbe pozitiv sau negativ (seroconversie pentru Ag Hbe reprezintă un indicator de remisie parțială)
- ADN VHB > 100.000 copii/ml
- ALT crescute (reflectă un răspuns imun eficient mediat de celulele T citotoxice)
- PHB – cu leziuni histologice tipice

c) Faza de replicare joasă

- Ag HBs pozitiv sau negativ
- Apariția de Ac anti Ag HBs
- Ag Hbe negativ
- ADN VHB < 100.000 copii/ml
- ALT normale

d) Faza de reactivare

- creșterea intermitentă a ADN VHB > 100.000 copii/ml
- ALT crescute
- Ag Bs pozitiv
- pot apărea mutații pre-core sau core ce duc la Ag HBe negativ

Hepatita cronică cu VHB are 2 entități în funcție de prezența sau absența Ag HBe.

Hepatita cronică B cu Ag HBe pozitiv

Se caracterizează printr-o replicare virală mare cu ADN VHB > 1 mil.-10 mil. fenocopii/ ml, ALT crescute și scor Knodell > 7 puncte, iar potențialul de evoluție spre ciroză sau hepatocarcinom.

Hepatita cronică B cu Ag HBe negativ

Se caracterizează prin nivelurile de replicare joasă cu ADN VHB < 100.000 copii/ml, cu ALT normale sau moderat/intermitent crescute. Este evoluția finală a unei hepatite cronice, fiind frecvent întâlnită la pacienții de vârstă medie la care frecvent se depistează o ciroză sau hepatocarcinom.

Prezența Ag HBe se corelează cu un risc de 6 ori mai mare de a dezvolta hepatocarcinom, iar un nivel ADN VHB > 700.000 copii/ml se corelează cu un risc de 4 ori mai mare de a dezvolta

carcinom hepatocelular. În consecință, inhibarea replicării virale cu seroconversia Ag HBe determină scăderea incidenței complicațiilor HC cu VHB.

7.3. Hepatita cronică cu virus D

7.3.1. Definiție

Inflamație cronică determinată de infecție cronică cu VHD și VHB cu potențial evolutiv spre ciroză hepatică – VHD este virus defectiv care necesită prezența VHB (coinfecție, suprainfecție)

7.3.2. Criterii de diagnostic:

- anamneza pozitivă pentru expunerea virală
- aminotransferaze crescute
- elemente de insuficiență hepatică
- serologic: anticorpi-VHD în serul pacienților VHB pozitivi (Ag HBs, AgHBe, anti HBc, AND VHB) sau ARN VHD

7.4. Hepatita cronică cu virus hepatic C

Inflamație cronică determinată de infecție cu virus VHC, cu potențial evolutiv spre ciroza hepatică.

7.4.1. Criterii de diagnostic

- anamneza pozitivă pentru expunere virală;
- manifestări clinice variabile;
- aminotransferaze crescute;
- elemente de insuficiență hepatică;
- serologic: anticorpi-VHD în serul pacienților VHB pozitivi (Ag HBs, AgHBe, anti-HBc, AND VHB) sau a ARN VHD;
- histologic sugestiv – topografia lobulară a necro-inflamației și degenerarea granulară eozinofilică hepatocitară fără infiltrant inflamator limfocitar.

7.4.2. Genotiparea și serotiparea

Există 6 genotipuri și mai mult de 50 de subtipuri de virus hepatic C. Determinarea genotipului de virus C are valoare atât epidemiologică, cât și în privința aprecierii răspunsului la tratament.

Genotipul 2 și 3 răspunde de 2-3 ori mai bine la tratament decât genotipul 1.

Prin urmare folosirea terapiei combinate, a duratei tratamentului și a dozelor recomandate depinde de genotip.

Pentru pacienții cu genotipul 2 și 3, 24 săptămâni (6 luni) de tratament INF – 800 mg/zi și Ribavirin este suficient în timp ce pentru cei cu tipul 1 sunt necesare 48 de săptămâni folosind 1200 mg/zi INF în asociere cu ribavirină.

7.4.3. Manifestări extrahepatice

Cea mai frecventă complicație întâlnită la 1-2% dintre bolnavi este crioglobulinemia evidențiată prin:

- rash cutanat, purpură, vasculită sau urticarie
- dureri articulare și musculare
- afectare renală
- prezența crioglobulinelor serice FR și C3 scăzut

Alte complicații:

- glomerulonefrita
- artrita seronegativă
- cherotoconjunctivita uscată
- fibromialgia
- lichenul plan
- limfomul non Hodgkinian

7.5. Hepatita cronică neclasificabilă – „criptogenetică“

Inflamație cronică determinată viral sau autoimun fără elemente certe de diagnostic.

Criterii de diagnostic:

- serologie negativă pentru determinanții virali, cât și pentru autoanticorpi;
- prezența manifestărilor clinice de hepatită cronică (variabile);
- aminotransferaze crescute;
- infiltrant inflamator la PBH.

7.6. Hepatita cronică medicamentoasă

Inflamație cronică datorată efectului hepatotoxic al unor medicamente: metildopa, HIN, nitrofurantoin etc.

Criterii de diagnostic:

- anamneza pozitivă pentru consum de medicamente;
- tablou clinic (astenie fizică, hepatosplenomegalie, icter);
- aminotransferaze, teste de colestoza;
- histologic: colestaza, steatoza, granuloame asemănător hepatitei autoimune.

7.7. Ciroza biliară primitivă

În stadiile I și II (colangită distructivă nonsupurativă).

Afecțiuni inflamatorii cronice idiopatică cu patogenie autoimună, distructivă și colestatică interesând ductele biliare septale și (interlobulare) cu potențial de evoluție spre ciroză.

Criterii de diagnostic:

- epidemiologice – sexul feminin (90% dintre cazuri);
- vârsta medie (40-50 de ani);
- asocierea cu afecțiuni autoimune extrahepatice;
- markeri serologici virali negativi;

- anamneza negativă pentru consum de etanol sau medicamente hepatotoxice;
- absența criteriilor de diagnostic pentru afecțiunii metabolice genetice;
- asocierea cu markeri HLA (B8, DR3, DRw52, DR7);
- clinic: prurit \pm icter cronic, astenie fizică, hepatosplenomegalie;
- biochimic: valori crescute de IgM, prezența anticorpilor antimitocondriali (în 98% dintre cazuri);
- PBH- este esențial;
- evoluție stadială, stadiul I și II;

Stadiul I – leziuni ductale floride;
Stadiul II – ductopenie – reducerea numărului ductelor biliare interlobulare; creșterea numărului ductelor biliare de neoformație;

7.8. Colangita sclerozantă primitivă

Afecțiune idiopatică primitivă cu patogenie autoimună caracterizată prin inflamația cronică și fibroza ductelor biliare intra și extrahepatice, obliterarea acestora și evoluția spre ciroză biliară și insuficiența hepatică.

Criterii de diagnostic:

- interesarea sexului masculin la vârsta tânără (25-40 ani);
- asocierea cu boli inflamatorii intestinale idiopatice (rectocolită ulcerohemoragică în 70% dintre cazuri);
- debut insidios: astenie, icter, febră, hepatomegalie, teste de colestază anormală;
- determinanți serologici virali și autoanticorpi negativi;
- prezența anticorpilor anti-neutrofilici (asociată cu RCUH în 70% dintre cazuri);
- colangiografia endoscopică retrogradă sau transhepatică percutară este înalt specifică punând în evidență stenoze neregulate de 0.5-2cm lungime, inelare, ce interesează ductele biliare intra și extrahepatice, alternând cu segmente normale sau dilatate („aspect de șirag de mățanii”);
- histologic – inflamație și fibroză periductală;
- ductopenie septală/interlobulară („colangita obliterantă fibrozantă”) proliferare ductală;

7.9. Boala Wilson hepatică

Boala metabolică AR (gena patologică este situată pe cromozomul 13) caracterizată prin anomalii ale metabolismului cuprului – ce determină teaurizarea acestuia în țesuturi. Este asociată cu modificări de steatohepatită cu potențial evolutiv spre ciroză și insuficiență hepatică fulminantă.

Criterii de diagnostic

- antecedente heredocolaterale pozitive;
- manifestări clinice variabile:
- icter, hepatomegalie, manifestări neuropsihice;
- prezența inelului Kayser – Fleischer;
- aminotransferaze și gamaglobuline crescute;
- histologic – prezența granulelor rodanin – pozitive;
- analiza cantitativă a cuprului tisular hepatic (> 250 micrograme/gram) este patognomonică pentru diagnostic

7.10. Afectarea hepatică prin deficit de alfa-1 antitripsină

Boală genetică transmisă AR (genă localizată pe cromozomul 6), caracterizată prin anomalia metabolismului proteic ce determină scăderea valorilor alfa-1 antitripsinei serice, afectarea hepatică și respiratorie.

Criterii de diagnostic

- valori scăzute de alfa-1 antitripsinei < 25 micromoli/l;
- sindrom de colestază clinic și biologic;
- hepatosplenomegalie;
- histologic – granule PAS pozitive în citoplasma hepatocitelor. □

8. TRATAMENTULUI ANTIVIRAL ÎN HEPATITELE CRONICE (INDICAȚII, CONTRAINDICAȚII, MONITORIZARE)

8.1. Tratamentul cu interferon în hepatita virală B

Tratamentul cu INF a HC cu virus B trebuie să se răspundă la câteva probleme:

- a) criteriile de selecție a pacienților;
- b) posologia și durata tratamentului;
- c) monitorizarea pacienților în timpul tratamentului;
- d) tipuri de răspuns la INF;
- e) factori de predicție a răspunsului la tratament;
- f) atitudinea la nonresponderi;
- g) interacțiunea virusilor B și D și implicațiile terapeutice;

Tratamentul cu INF are ca obiective:

- a) ameliorarea evoluției naturale a infecției cronice cu VHB în sensul normalizării nivelului ALT;
- b) diminuarea inflamației hepatice;
- c) clearance-ul viral sau măcar scăderea infecției;
- d) întreruperea progresiei spre ciroză;
- e) ameliorarea calității vieții bolnavului.

a) Criterii de selecție a pacienților

- pacienți cu hepatită acută virală B nere-zolvată în 6 luni;
- pacienți cu istoric sugestiv de infecție urmăriți clinic-biologic și serologic viral cel puțin de la decelarea pozitivității Ag HBs, indiferent de vârstă;
- includerea ciroticilor cu scor Child A și nuanțat, a pacienților cu coinfecție HIV fără depleție limfocitară.

Criterii de includere:

- pacient cu diagnostic de HC/CH virală tip B argumentat prin:
 - nivel crescut ALT (= 2 x N);
 - replicare virală:
 - Ag Hbe sau/și AND VHB VHB mutant în pre - C
 - ADN VHB+
 - Anti HBe +
 - Anti HBc Ig M+
- PBH = 6 luni anterior tratamentului: scor de activitate necro-inflamatorie = 4, fibroză redusă = 2 (Clasificare Ishak);

Criterii hematologice:

- Hb: 12 - 13 g% (F, M);
- N L: = 3000/mm²;
- Tr: = 100.000/mmc;
- A P: = 60%;

Criterii biochimice:

- Bilirubină totală > 3 mg/dl;
- Albuminemie < 3 g/dl;

Criterii de excludere:

- Boală hepatică de altă cauză;
- coinfecție cu HIV ±;
- hemocromatoză;
- deficit de alfa 1 antitripsină;
- B Wilson;
- hepatită autoimună;
- ciroză hepatică avansată;
- pacient cu transplant renal (hepatic/cardiac);
- boală pulmonară cronică;
- diabet zaharat dezechilibrat;
- boli hematologice cronice;
- boli de SNC (inclusiv afecțiuni convulsivante);
- boli psihice - mai ales asociate cu depresie;
- afecțiuni mediate imun: RCUH, B.CROHN, LES, ACJ, sclerodermie;
- sarcina și perioada de lactație;
- teren alergic la droguri;

b) Posologia și durata tratamentului

În prezent se folosește interferonul pegylat alfa 2 ca fiind superior interferonului simplu ca eficacitate, efecte secundare și ușor de administrat.

Doza este de 180 mg/săpt.

Forma Ag HBe (-) nu are efecte benefice în plus la asocierea interferonului pegylat cu lamivudină față de monoterapie cu INF pegylat.

În forma Ag Hbe (-) monoterapia cu INF pegylat a dus la următoarele rezultate:

- ADN - VHB < 2000 copii/ml/ la 60% dintre cazuri
- ADN - VHB < 400 copii /ml/la 19% dintre cazuri

Nu s-au observat diferențe între genotipuri în ceea ce privește răspunsul la tratament.

Lamivudina este un analog nucleozic cu efect de inhibare a replicării virale atât în cazurile Ag HBe + cât și în cele Ag HBe-. Lamivudina inhibă ADN polimerază și reverstranscriptază. Doza de lamivudină este de 100 mg/zi administrată minim 2 ani.

Numeroase studii au arătat că seroconversia Ag Hbe se corelează cu nivelul de citoliză inițial, fiind cu atât mai mare cu cât nivelul de citoliză este mai mare.

De asemenea, seroconversia Ag HBe este mai mare cu cât durata tratamentului este mai mare. În schimb, cu cât crește durata tratamentului, cu atât crește riscul mutațiilor (38% la 2 ani) și (67% la 4 ani).

Citoliza hepatică crescută relevă un răspuns imunologic crescut din partea gazdei.

Timozina alfa, un peptid secretat de timus cu efect antiviral (în prezent obținute prin recombinare) în doză de 1,6 mg de două ori pe săptămâna și-a dovedit eficacitatea pentru virusul hepatic B (Ag Hbe + sau Ag Hbe -).

Entecavirul - analog nucleozidic are efect superior lamivudinei după 48 de săptămâni de tratament, în doză de 1 mg/zi.

Interferonul pegylat alfa 2 b nu are indicație în hepatita cronică cu virus B.

Evaluarea bolnavului înaintea terapiei antivirale va cuprinde: hemoleucograma, nivelul transaminazelor și nivelul ADN - VHB.

Pacienții cu niveluri normale sau ușor crescute ale ALT nu au indicație de tratament cu INF. Ei vor fi monitorizați la 3 luni în primul an dacă sunt Ag Hbe + și la 6 luni dacă sunt Ag Hbe.

c) Monitorizarea pacienților în timpul tratamentului:

- supravegherea pacienților la tratament cu IFN 6 luni pre-terapeutic, perioadă în care se fac 2 bilanțuri la interval de 3 luni;
- monitorizarea intra- și post terapeutică cu urmărirea eficienței terapeutice și a toleranței.

Evaluarea securității administrării alfa - IFN impune aprecierea corectă a afecțiunilor morbide

preexistente și verificarea în cursul tratamentului a câtorva efecte adverse care impun stoparea acestuia:

- hemogramă – lunar;
- dozarea TSH, a anticorpilor antitiroidieni și mai ales anti-tiroperoxidază – la 3 luni.

Apariția neutropeniei, trombocitopeniei va conduce la întreruperea temporară a tratamentului.

Apariția manifestărilor de tipul: depresie, delir, criză epileptică, cardiopatie, manifestări autoimune va conduce la întreruperea tratamentului.

d) Tipuri de răspuns la INF

Criteriile corecte de apreciere a răspunsului la tratamentul cu INF sunt de ordin:

- biochimic (ALT);
- virusologic (markeri de replicare virală sau și infecțiozitate);
- histologic.

Tipuri de răspuns:

a) Complet:

- dispariția AND VHB și AND-P;
- dispariția Ag HBe sau/și seroconversie „e”;
- dispariția Ag HBs sau/și seroconversie „s”;
- normalizarea ALT;
- ameliorarea histologică;

b) Parțial:

- dispariția AND-VHB și AND-P;
- dispariția Ag HBe sau/și seroconversie „e”;
- persistența Ag HBs;
- normalizarea ALT;
- posibil ameliorare histologică.

c) Lipsa de răspuns: absența oricăror modificări biochimice/serologice/histologice;

d) Răspuns susținut (complet/parțial) – este considerat atunci când rezultatele benefice se mențin > 6 luni de la întreruperea tratamentului.

e) Răspuns temporar – este considerat cel parțial și care se menține < 6 luni de la întreruperea tratamentului, fiind grevat de apariția reactivării.

f) Reactivare: creșterea ALT, reapariția Ag HBe și AND VHB după o perioadă de negativare.

e) Factori de predicție a răspunsului la tratament

a) Factorii prognostici favorabili:

- infecție virală recentă;
- infecție contractată la vârsta adultă;
- apărută la populația vârstnică;
- nivel crescut al ALT;

- histologie mai agresivă;
- nivel scăzut al AND VHB;
- absența coinfecției cu VHD sau HIV;
- comportamentul heterosexual.

b) Lipsa de răspuns:

- infecție contractată la naștere sau în copilărie;
- infecție de lungă durată;
- histologie cu leziuni minore;
- nivel crescut al AND VHB;
- sexul masculin;
- homosexualitatea;
- coinfecție HIV sau VHD

f) Atitudinea la non responderi

- reevaluarea cazului, schema de tratament folosită;
- statusul imun al pacientului;
- prezența unei asocieri virale nedepistate anterior.

Se recomandă instituirea tratamentului după o altă schemă:

- fie asocierea INF + Aciclovir + Fanciclovir + Vidarabin;
- fie INF + Lamivadina.

Atitudinea față de suprainfecții VHD

După greșirea virusului la purtători de Ag HBs (suprainfecție) evoluția bolii poate urma 3 căi:

- una rapidă – spre insuficiență hepatică în decurs de 2 ani (15% dintre cazuri);
- una lentă – ce durează 10-20 ani – cu evoluție lentă spre ciroză (70% dintre cazuri);
- remisiune spontană în 15% dintre cazuri.

După Rizzetto – România se află în zona cu cea mai ridicată prevalență a suprainfecției cu VHD (83%).

Deși rezultatele terapiei cu INF sunt modeste, aceasta reprezintă singura alternativă terapeutică.

Schema de tratament:

- alfa INF 5-10 mil/m² timp de 12 luni – urmată de scăderea dozei;
- supravegherea celor tratați va fi ca la cei cu hepatita B la care se vor adăuga testările pentru ARN VHD și anti VHD-Ig M.

Răspunsul complet: normalizarea ALT, negativarea ARN-VHD și anti VHD Ig M și ameliorarea histologică.

Răspunsul incomplet: scăderea ALT = 50% din valorile inițiale și scăderea nivelului ARN VHD.

Cazuri particulare la care se discută indicația de tratament antiviral

- ciroza hepatică la copil, stadiul Child A;
- infecția cronică cu VHD în replicare virală cu nivel normal al ALT și necroinflamație absentă.

Prevenirea transmisiei infecției cu HBV

Managementul persoanelor AgHBs – pozitive
Toate persoanele Ag HBs pozitive vor fi raportate la un departament local de evidență a infecției.

Verificarea prezenței unei infecții cronice cu HBV-AgHBs pozitiv

- absența anticorpilor
- IgM pentru AgHBc (> 6 luni)

Persoanele cu infecție cronică cu HBV vor fi trimise pentru evaluare la un specialist în tratarea hepatitei cronice (gastroenterolog) pentru a se aprecia oportunitatea:

- terapiei antivirale
- screening pentru hepatocarcinom în stadii timpurii.

Identificarea contactilor cu persoanele cu infecție HBV cronică pentru verificarea infecției cu virus B și ulterior pentru vaccinare cu prima doză sau pentru vaccinare completă dacă ea a fost începută.

Partenerii sexuali ai celor AgHBs pozitivi vor fi consiliați în a folosi metode de protecție a transmiterii bolii prin spermă sau secreții vaginale până la verificarea eficacității răspunsului imun prin vaccinare (anti HBs > 10 ui/ml).

Prevenirea transmiterii infecției cu AgHBs la copii nou-născuți din mame AgHBs pozitive.

Persoanele AgHBs pozitive vor fi sfătuite să:

- folosească metode de protecție pentru evitarea transmiterii pe cale sexuală la parteneri neimunizați sau care nu au o documentație a vaccinării sau imunizării;
- acoperirea plăgilor și leziunilor cutanate pentru evitarea transmiterii infecției prin sânge, să nu doneze sânge sau organe;
- să folosească strict individual obiecte casnice cu risc de infecție cum ar fi: periuța de dinți, aparate de ras, echipamente pentru tratamente injectabile ce pot conține urme de sânge.

Protecția hepatică – pe termen lung la persoanele AgHBs pozitive presupune sfătuirea:

- limitării consumului de alcool
- folosirea unor medicamente hepato-protectoare inclusiv medicamente pe bază de plante
- vaccinare împotriva hepatitei A – este benefică

La tratarea cariilor dentare, persoanele AgHBs pozitive trebuie să atragă atenția medicului stomatolog pentru a lua o măsură suplimentară de protecție.

Alte informații utile:

- Virusul HB nu se transmite prin alăptat la sân, sărut, îmbrățișare, tuse, ingestia de apă și alimente, folosirea în comun a veselei și contact obișnuit
- Persoanele Ag HBs pozitive nu vor fi excluse din școli, jocuri, programe pentru copii, locul de muncă sau alte locuri pentru activități comune.

8.2. Tratamentul HC cu VHC

Virusul hepatic C (VHC); ARN – virus din familia flavoviridae indentificat în 1989 – agent al majorității hepatitelor non A-non B.

Particularități:

- tropism hepatic și extra hepatic;
- mare variabilitate genomică (1a, 1b, 2a, 2b, 3);
- abilitate mare de a se sustrage sistemului imun al gazdei;
- este implicat în etiopatogenia unui mare număr de afecțiuni extrahepatice (ulcer cornean, tiroidită autoimună, hepatită autoimună, glomerulonefrite, pneumonii);
- majoritatea infecțiilor evoluează subclinic;
- cronicizarea este importantă – 80%;
- infecția cronică evoluează predominant asimptomatic;
- evoluția spre hepatită cronică (cel puțin periportală) este lentă > 10 ani, iar spre ciroză > 15 ani este regulă;
- ciroza apare la 15-38% dintre cei cu infecție cronică.

Diagnosticul serologic prin testarea anticorpilor anti HCV a devenit obligatoriu în centrele de transfuzii din 1995.

Tratamentul antiviral este instabil, „oferta“ de cazuri de hepatită C pentru terapia antivirală pare să o depășească pe cea de tip B în replicarea virală.

Obiectivul tratamentului antiviral în hepatita C îl reprezintă influențarea istoriei naturale a afecțiunii dominată de riscul cirozei eradicarea infecției rămâne, deocamdată un țel ideal.

Tratamentul recomandat este interferon pegylat alfa 2 a subcutanat în doză de 180 mg/săpt. sau alfa 2 b subcutanat în doză de 1,5mg/Kg/săpt. sau între 75-150 mg/săpt. în funcție de greutate.

Ribavirina se administrează de 2 ori pe zi sub formă de capsule de 200 mg/doză, în funcție de greutate (1000 mg/zi < 75 KG, 1200 mg/zi > 75 Kg).

Rata de răspuns susținut este în medie de 55% în terapia combinată și 35% în monoterapia cu peg INF. Se consideră rata susținută dacă ARN

VHC rămâne nedetectabil 6 luni sau mai mult după oprirea tratamentului.

Pentru genotipul 2 și 3 rata de răspuns este de 75-80% în 24 de săptămâni, pentru genotipul 1 rata de răspuns este 40-50% după o cură de 48 de săptămâni. Doza de Ribavirina este în funcție de genotip: pentru genotipul 2 și 3 este de 800 mg/zi, iar pentru genotipul 1 este de 1000 mg/zi.

Criterii de selecție a pacienților:

- probarea infecției cu virus C – anti – VHC sau/și viremia (ARN – VHC);
- creșterea transaminazelor ALT;
- histologic – necroinflamație moderată/severă (scor HAI > 4 – Ishak);
- nivel redus al fibrozei (scor F < 2, Ishak).

Candidații la tratament cu INF trebuie să dispună de un minimum de parametri biochimici și hematologici de siguranță:

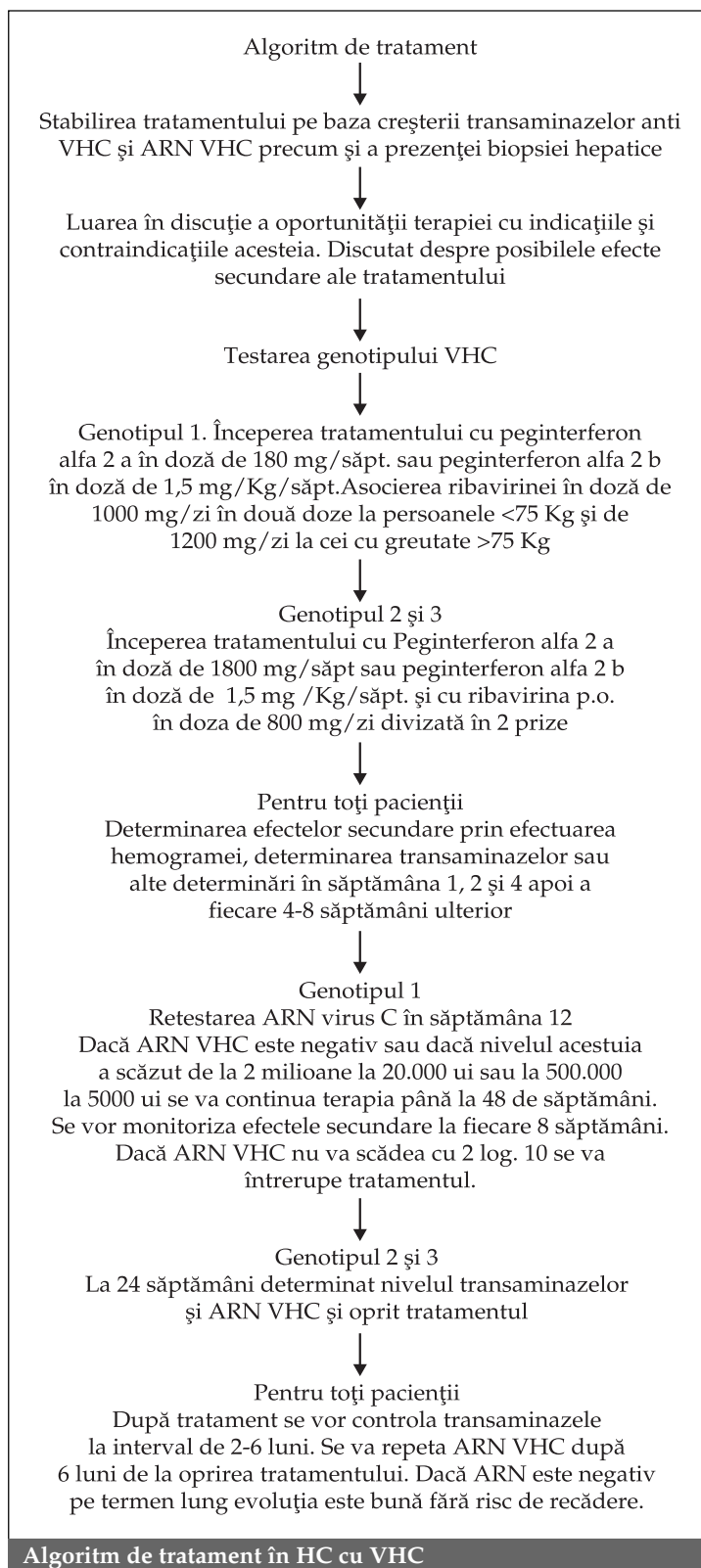
- hemoleucogramă normală: Hb = 12-13 g/dl;
- leucocite = 3000/mm³;
- trombocite > 100.000/mm³;
- bilirubinemie < 3 mg/dl;
- activitate protombinică > 60%;
- albuminemie > 3 g/dl.

Tratamentul cu alfa INF va fi contraindicat la pacienții cu:

- ciroză hepatică decompensată parenchimos și vascular;
- asocierea cu alte boli hepatice: infecție cu VHB, HIV, hemocromatoză, B Wilson, alfa-1 – antitripsina, hepatita autoimună medicamentoasă;
- afecțiuni cronice severe, neurologice, psihiatrice, boli mediate imun (b. Crohn, RCUH, LES, PCE, psoriazis, diabet dezechilibrat, disfuncții tiroidiene.);
- transplant renal, hepatic, cardiac;
- alergii severe la medicamente;
- femei gravide sau în perioada de lactație.

Monitorizarea tratamentului

- La inițierea tratamentului: bilanț complet hepatic (inclusiv histologic), excluderea altor maladii hepatice sau extrahepatice asociate;
- în cursul tratamentului: efectuarea lunar a ALT, gama GT;
- hemoleucograma ARN VHC (PCR) calitativ exprimat ca (+) sau (-), reluat după 3 luni printr-un test preferabil cantitativ;
- TSH va fi dozat la intervale de 3 luni;



- în perioada post terapeutică: bilanțurile se vor face la 2 luni în primul semestru;
- ulterior la 3 luni până la finele unui an;
- apoi bilanț anual timp de 3-5 ani.
- asociere consum de etanol;
- depozite intrahepatice de fier crescute (> 2+);
- viremii mari;
- gen tip 1 b;
- existența cirozei;

Tipuri de răspuns:

- complet: normalizarea ALT și negativarea ARN VHC (la 3 luni de la întreruperea tratamentului);
- incomplet: diminuarea ALT = 58% față de valorile inițiale; persistența pozitivității ARN VHC;
- susținut: răspuns complet durând > 6 luni de la finele tratamentului;
- nesusținut: răspuns complet durând < 6 luni de la finele tratamentului;
- lipsa de răspuns: absența modificării ALT, persistența ARN VHC

Factori de predicție ai răspunsului la tratament**Factori prognostici favorabili:**

- infecție recentă;
- infecție la vârstă tânără/adultă;
- infecție non-transfuzională;
- sexul feminin;
- normoponderabilitate;
- nivelul crescut al ALT preterapeutic;
- viremie redusă;
- genotip non 1-b;
- histologic – pattern de hepatită lobulară și infiltrat inflamator portal de tip folicular.

Factori prognostici defavorabili:

- infecție transfuzională;
- vârstă avansată;
- obezitate;

Atitudinea față de lipsa de răspuns

Efectuarea unui bilanț biologic și serologic viral incluzând ALT și ARN VHC la 3 luni de la inițierea tratamentului pentru a identifica situații care nu răspund și a nu prelungi inițial un tratament inefficient.

Se va încerca un tratament de 6 luni cu o asociere de antivirale: alfa INFb Mu x 3/săptămână + Ribavirin 1-1,2 g/zi.

Noi tratamente

Se încearcă noi alternative de tratament cum ar fi:

- inhibitori enzimatici specifici pentru VHC-proteaze, helicaze, inhibitori ai polimerazei
- inhibitori ai glicozilării ce blochează producerea de proteină specifică VHC
- blocarea pătrunderii virusului C în celule – prin blocarea receptorilor, agenți citoprotectori – ce sunt în curs de investigare
- enzime ribozimice ce distrug moleculele de ARN VHC. Toate aceste alternative de tratament sunt în faza de cercetare.

Prevenție

Nu există vaccin sau imunoglobuline specifice pentru VHC și nici nu se întrezărește ceva în acest sens din cauza varietății genotipurilor VHC ce induc o varietate de anticorpi. □

BIBLIOGRAFIE

1. Weinberg MS, Gunn RA, Mast EE, Greshmi Ginsberg M – Preventing transmission of hepatitis B. Virus from people with chronic infection Am J Prev Med, 2001; 20: 272-276
2. CDC Medical examinations Atlanta GA – US Department of Health and Human Services, CDC; 2005
3. Lok AS; MC Mohon BJ – Chronic hepatitis B Hepatology, 2001; 34: 1225-1241
4. Shepriro CN, MC Caig LF, Gensheimer KF et al. – Hepatitis B virus transmission between children in day care. Rediat Infect. Dis J, 1989; 8: 870-875
5. Alter HJ, Seeff LB – Recovery, Persistence and sequelae in hepatitis C virus infection a prospective on long term outcome. Seminars in Liver Disease, 2000; 20(1): 17-35.
6. Center for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus HVC infection and HVC – related chronic disease. Morbidity and Mortality Weekly Report, 1998, 47: 1-39
7. Laner GM, Welker BD – Hepatitis virus C infection New England Journal of Medicine, 2001; 345: 41-52
8. Manns MP, MC Hutehinson JG et al. – Interferon alfa 2 b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. New England Journal of Medicine, 1998; 339: 1485-1492
9. Manns MP, Mc Hucthinson JG, Gordon SC et al. – Reginterferon alfa 2 b plus ribavirin compared with interferon alfa 2 b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: randomised trial. Lancet, 2001; 358: 958-965
10. Proceedings of the June 11-12 „Management of Hepatitis C”: 2002 national of Heath Consensus. Development Conference Update Hepatology, 2002; 36 (5, part. 2)
11. GKK Lon – Registerferon alfa-2 a, lamivudine and the combination for Hbe Ag – positive chronic hepatitis N Engl J Med; 2005. 352: 268-294
12. P Marcellin – Registerferon alfa 2 a alone, lamivudine dane, and the two in combination in patients with Hbe-Ag negative chronic hepatitis C N Engl J; 351: 1206-1216
13. Consensus Conference, Tg. Mures, Romania, June 6-7, 1997
14. I. New terminology of chronic hepatitis. II. Indications, contraindications and monitoring of antiviral therapy in chronic Hepatitis. Romanian Journal of gastroenterology, pag. 9-33