HEPATITELE VIRALE

- **HEPATITE** – leziuni inflamatoare ale ficatului
- **ORIGINE** – infecţioasă, medicamentoasă, toxică, autoimună, etc
- **Hepatitele virale** – leziuni determinate de acţiunea citopatică directă a virusului în cauză, sau, mai frecvent, de reacţia 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 - (Deltaviridae?)
5. Virusul hepatitei E – HEV - (fam. Hepeviridae)

Virusul hepatitei G – HGV? – GB virus C

- Virusuri ce afectează ficatul ocazional: Coxsackie, virusul citomegalic (CMV), virusul Epstein-Barr (EBV), virusul herpes simplex (HSV), ş.a.

Hepatitis Viruses: Hepatitis A, B, C, D, and E:

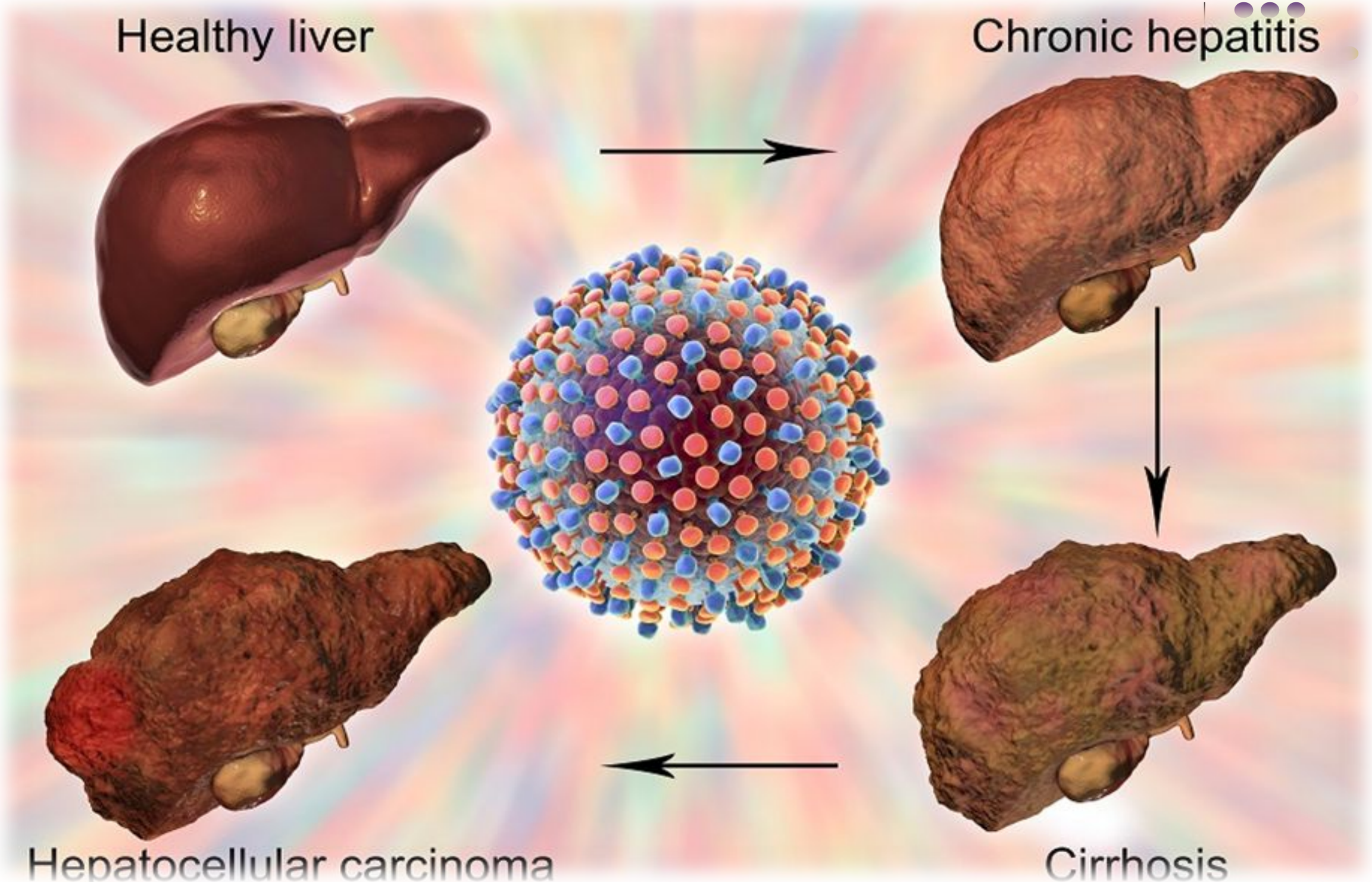
Type	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Mode of Transmission	Fecal-Oral	Bloodborne Sexual Vertical	Bloodborne Sexual Vertical	Bloodborn Sexual Vertical	Fecal-Oral
Classification & genetic material	Picornaviridae. Linear SS-RNA	Hepadnaviridae. Circular DS-DNA-R.T enz	Flaviviridae Linear SS-RNA	Deltaviridae. Circular SS RNA	Caliciviridae Linear SS-RNA
Incubation & Chronic infection	15-40 days NO.	60-180 days **YES(5%)**	60-120 days **YES (80%)**	60-180 days YES	21-42 days NO.
Clinical outcomes of Chronic Inf	NO	Cirrhosis or Hepatocellular Carcinoma	Cirrhosis or Hepatocellular Carcinoma	Co-infection	NO

MANIFESTĂRI CLINICO-BIOLOGICE ALE HEPATITELOR

- Incubaţia – variabilă (15 zile – 6 luni)
- Gravitatea – hepatitele A şi E au evoluţie benignă, hepatitele B, C, D – acute şi cronice, complicaţii grave
- **Forma clinică clasică** – febră, artralgii, astenie, erupţii, 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* şi *cronică activă* (cu citoliză)

Complicaţii – ciroză, cancer primitiv al ficatului

Manifestări extrahepatice, determinate de complexe imune circulante – periarterită nodoasă, poliartrită, glomerulonefrită, poliradiculonevrite, etc.


Healthy liver
Chronic hepatitis
Hepatocellular carcinoma
Cirrhosis

- 114 mln infectati cu hepatite A anual, 11.200 decese
- 20 mln infectati cu HEV anual, 44 mii decese
- Conform estimărilor OMS, două miliarde de persoane au fost în contact cu virusul hepatitei B (VHB), 343 milioane au devenit purtători cronici cu risc înalt de infectare cu virusul hepatitei D (VHD);
- Circa 185 milioane de persoane sunt infectate cu virusul hepatitei C (VHC), mai mult de 10 milioane – cu virusul hepatitei D (VHD).
- În diferite zone geografice anual apar peste 100 mii de cazuri de **hepatită fulminantă**, 400 mii de **hepatite cronice**, 700 mii de **ciroze hepatice** şi cca 300 mii de cazuri de **carcinom hepatic** primar. De hepatitele virale B şi C respectiv **decedează** anual 680 mii şi 700 mii persoane.

- Program naţional de profilaxie si combatere a hepatitelor virale B, C şi D pentru anii 2017-2021 (Hotărârea Guvernului RM nr 342 din 26 mai 2017)
- Actualmente ţara noastră poate fi calificată drept zonă cu endemicitate medie privind hepatita B (riscul de infectare pe parcursul vieţii este de 20-60%).
- Indicele morbidităţii prin hepatita virală B acută s-a redus de la 25,46 cazuri la 100 de mii de populaţie în anul 1997, până la 0,57 cazuri în 2017 (Franţa – 0,2, Germania – 0,7, Polonia – 0,2) prin hepatita virală C – de la 6,14 până la 1,29 (Grecia – 0,1, Irlanda – 0,3, Olanda – 0,3 și Romania – 0,4) şi prin hepatita virală D (HVD) – de la 1,89 până la 0,07.

În anul 2017 în RM au fost înregistrate 3810 cazuri de hepatite virale, dintre care în 82,09% cazuri forme cronice și în 17,9% cazuri forme acute.

Structura morbidităţii prin hepatite virale acute a fost determinată de: hepatita virală A – 86,6%, hepatita virală B – 3,38 %, hepatita virală C – 7,62%, hepatita virală D – 0,44% și hepatitele virale cu etiologie nedeterminată – 1,9% din suma totală

- In mai 2016 Asambleea Mondiala a Sanatatii a adoptat prima *Strategie globala privind hepatitele virale, 2016-2021*.
- Scopul strategiei – eliminarea hepatitelor virale ca problema de sanatate publica prin **reducerea cu 90% a cazurilor noi de hepatite virale si reducerea deceselor determinate de hepatite cu cel puțin 65% până în 2030.**

VIRUSUL HEPATITEI A

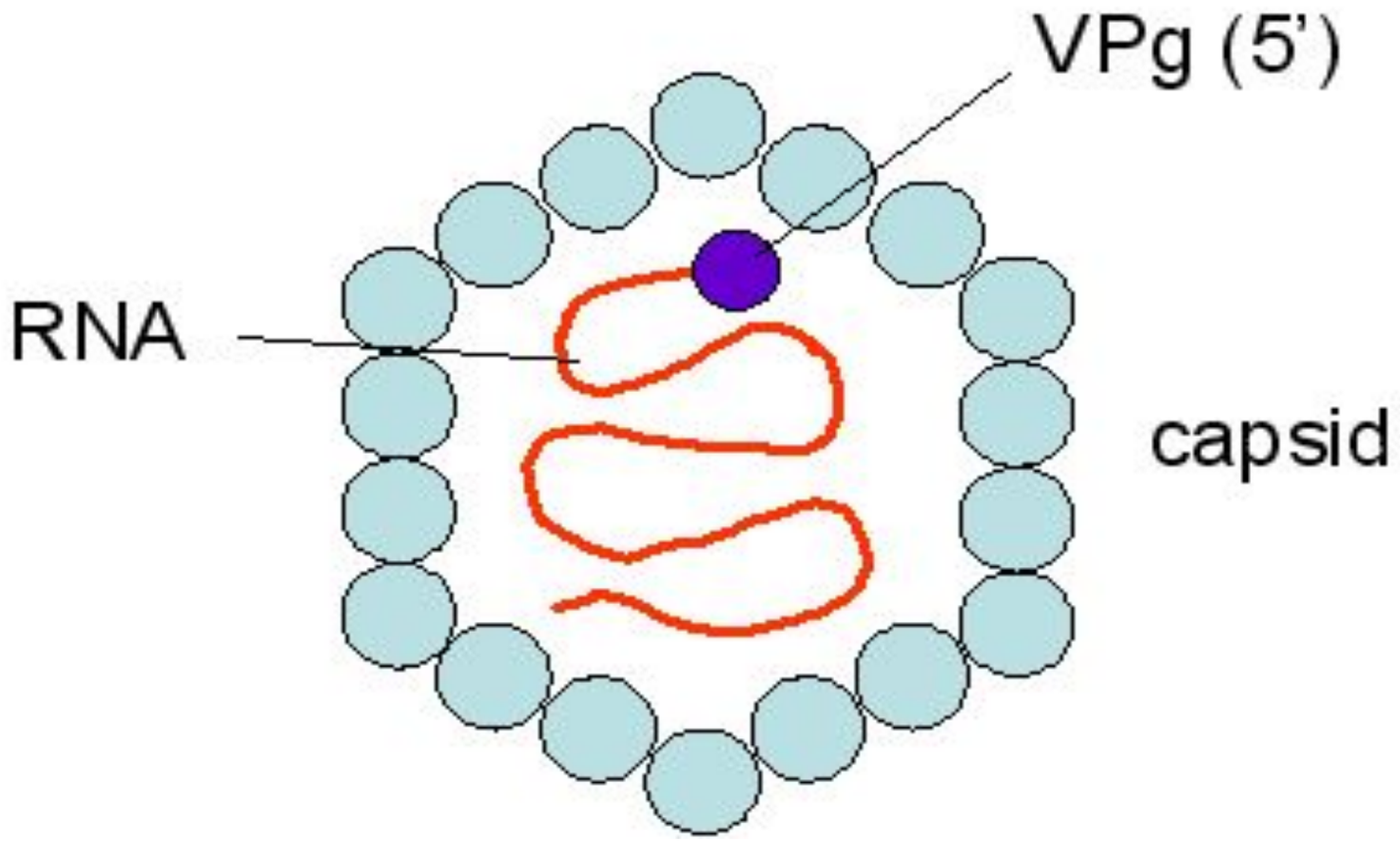
- **Familia** Picornaviridae
- **Genul** Hepatovirus
- **Specie** Virusul hepatitei A (HAV)

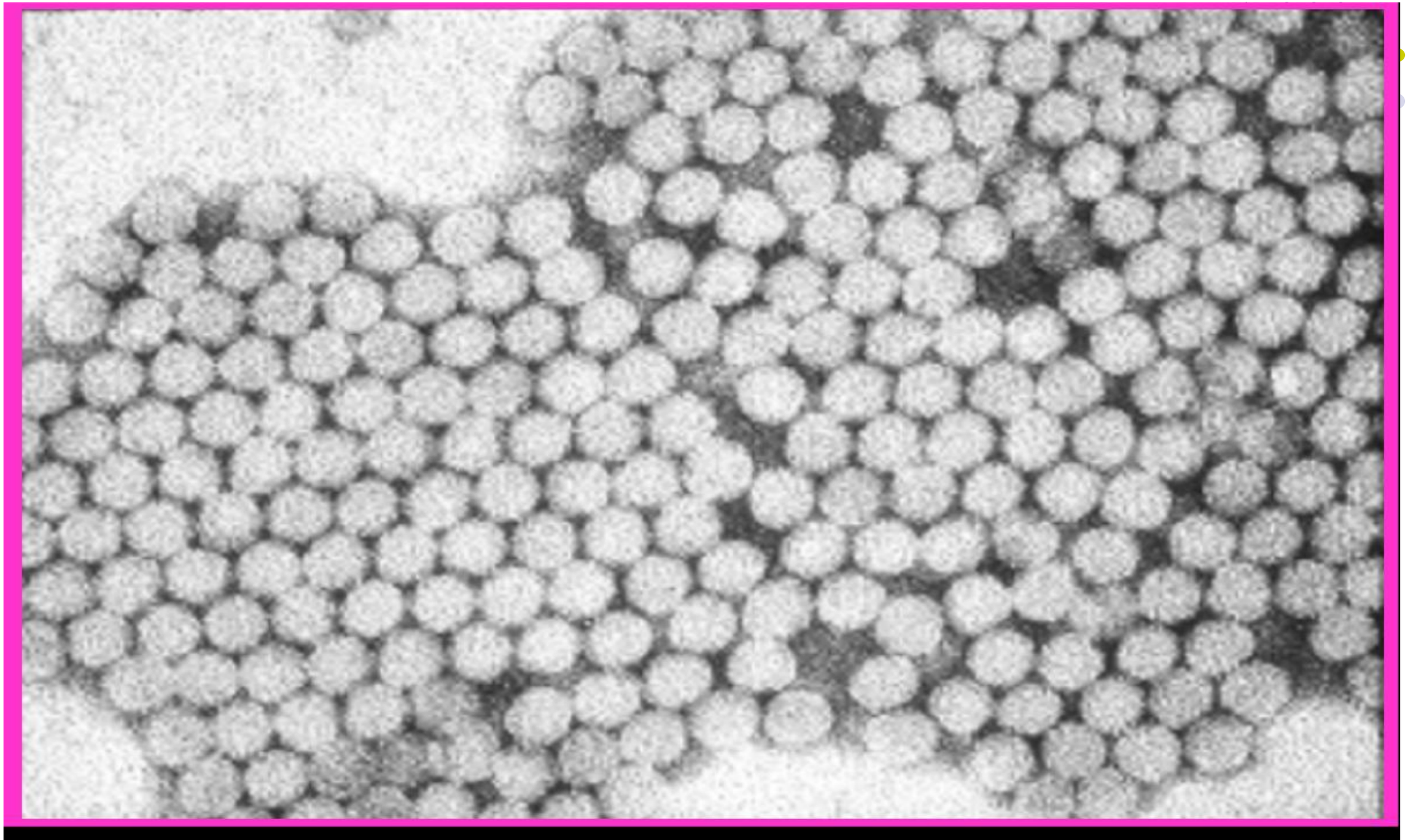
Dimensiuni – 28-30 nm

Genom – ARN+, liniar, proteina VPg asociată

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

Rezistenţă: la 60 grade: totală – 1 oră, parţială - 12 ore, la 4 grade – săptămâni, rezistă la % de clor uzuale. Inactivat de formol, beta-propiolacton, UV, hipoclorit de sodiu.


VPg (5')
RNA
capsid



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

Se cunosc 7 genotipuri (om, maimuţe)

Cultivarea :

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

Receptorul celular – HAV CR-1 (glicoproteic), exprimat pe celulele ficatului și LT

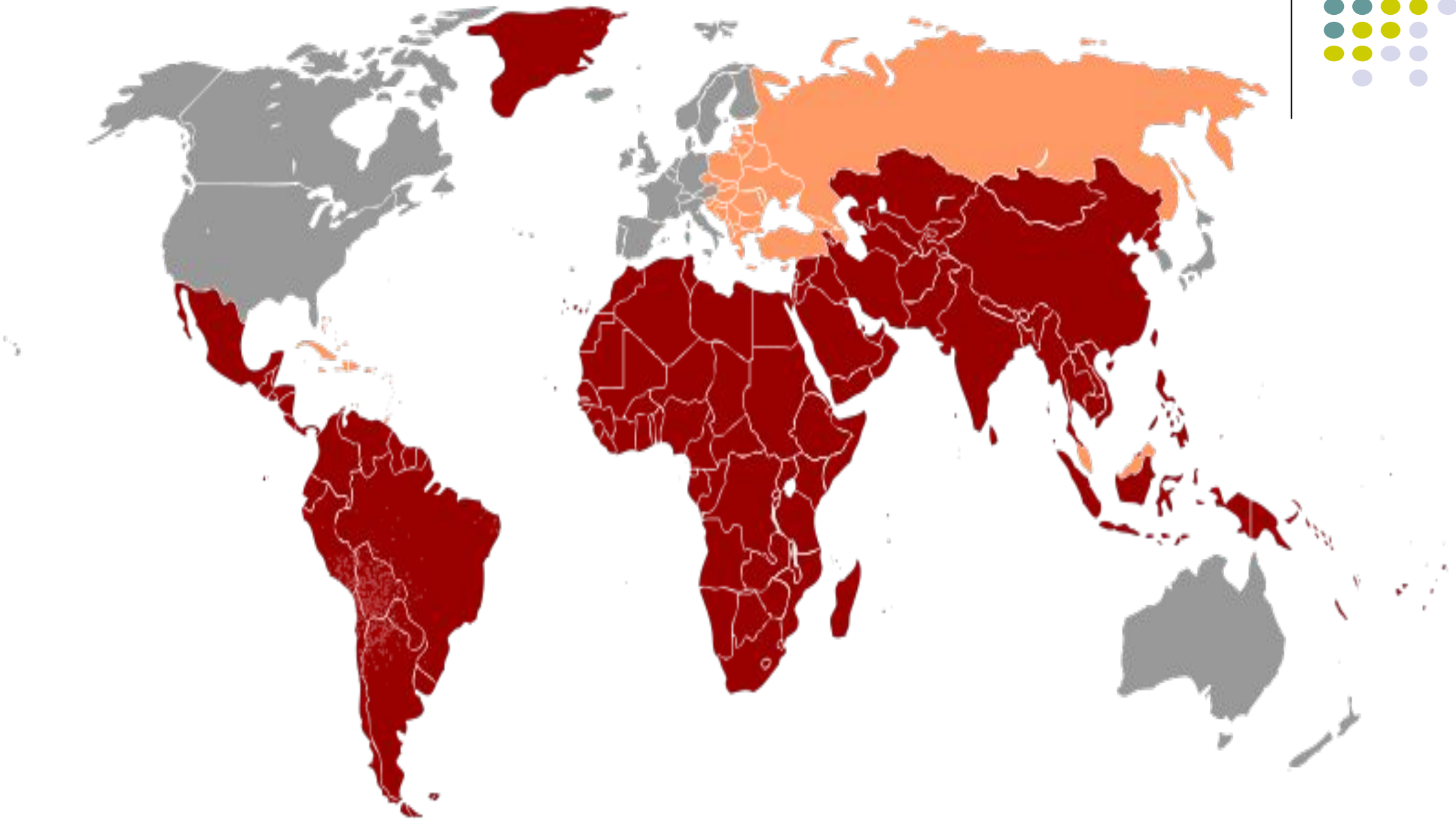
Replicarea virusului se produce in citoplasma celulei gazda. ECP nu provoacă.

PATOGENEZA HEPATITEI A

- **Sursă şi rezervor de infecţie** – omul bolnav
- **Mecanismul de transmitere** – fecal-oral (mâini, alimente, apa contaminate); cazuistic – transfuzional

HAV se multiplică în ţesutul limfoid intestinal, urmând viremia şi infectarea hepatocitelor și a celulelor Kupffer. Din ficat HAV ajunge în bilă și apoi în masele fecale. Se elimină cu masele fecale după 2 săptămâni de la infectare, diminuează odată cu apariţia semnelor clinice. Viremia – 1-2 săptămâni

Hepatocitoliza este determinată de LTc, NK.

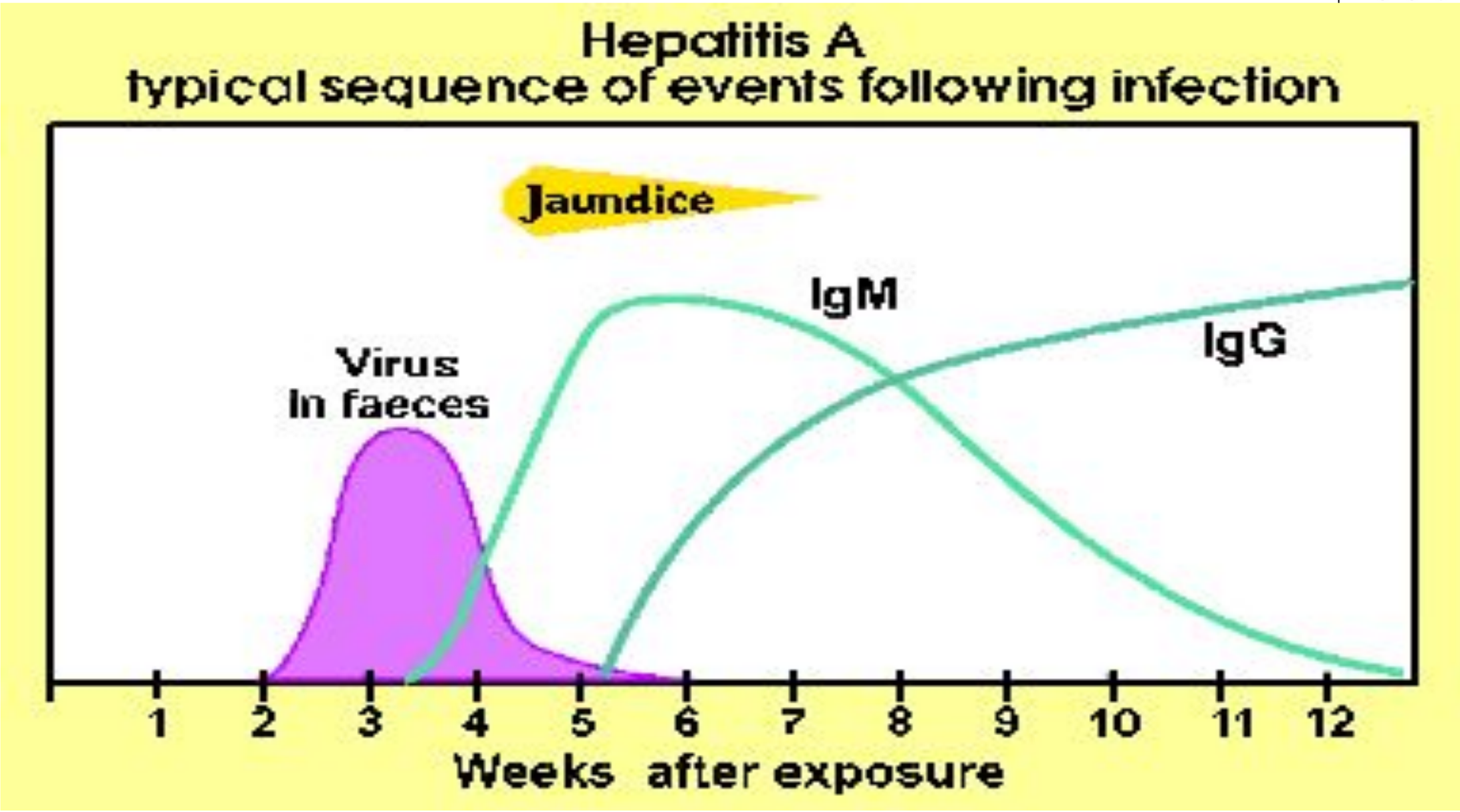


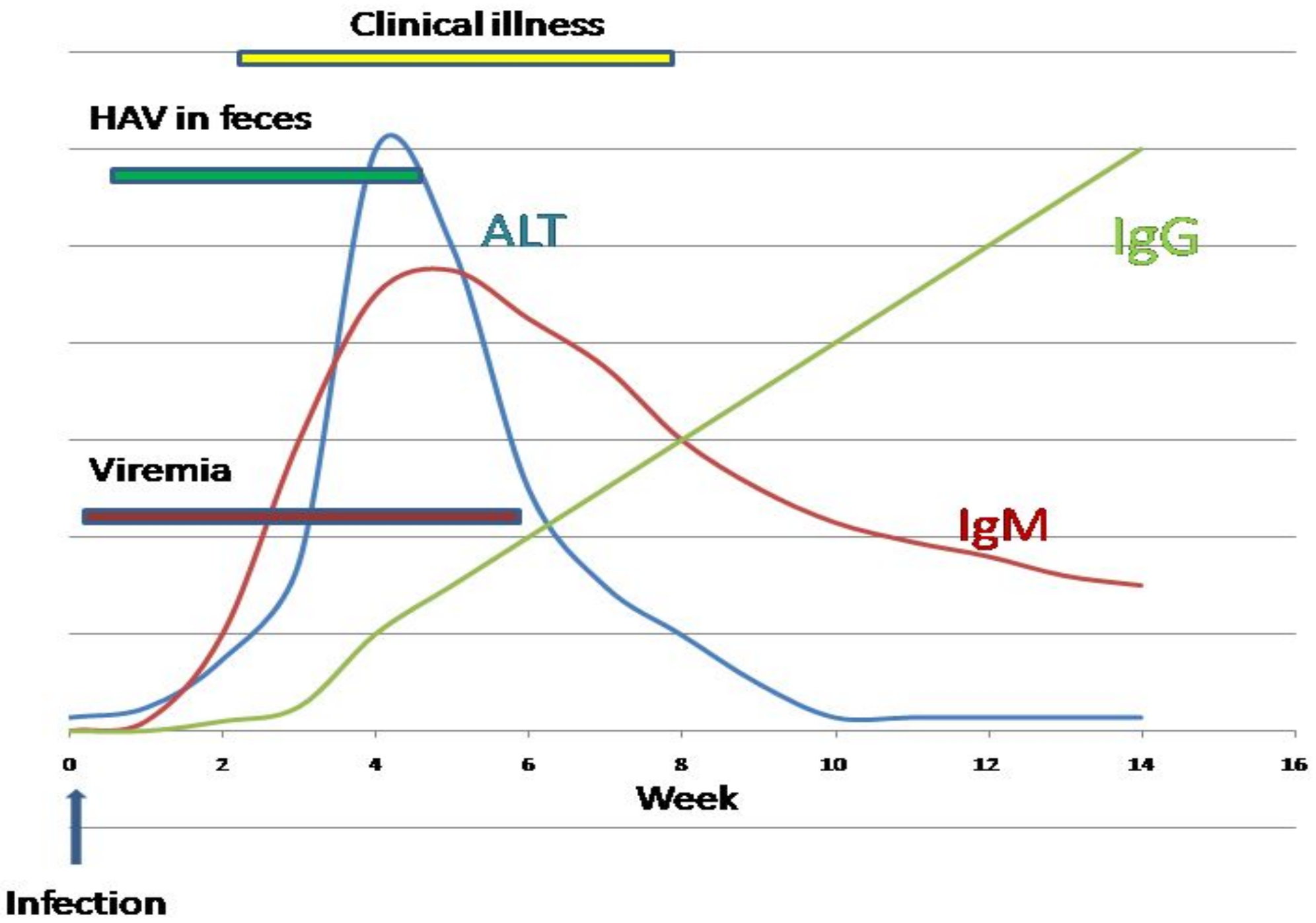
Incubaţia – 30 zile (15 – 50 zile)

Forme clinice – forme asimptomatice (90%), forme benigne (durata apr. 2-4 săpt.), rareori – forme grave, fulminante. **Lipsa cronicizării!**

Markerii virali în cursul maladiei:

1. **HAV** (Ag viral) prezent in mase fecale în ultimele 2 săptămâni de incubaţie şi câteva zile de la apariţia icterului
2. **IgM anti-HAV** – depistate de la debutul fazei icterice, titru maxim peste o săptămână şi dispar după 8-12 săptămâni
3. **IgG anti-HAV** – asigura imunitatea, persistă toată viaţa
4. **ARN viral** (în mase fecale, sânge, hepatocite)


Hepatitis A
typical sequence of events following infection
Jaundice
IgM
IgG
Virus
In faeces
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
Weeks after exposure


Clinical illness
HAV in feces
ALT
IgG
Viremia
IgM
0
2
4
6
8
10
12
14
16
Week
Infection

VIRUSUL HEPATITEI VIRALE E (HEV, Orthohepevirus A)

HEV – depistat în 1983 prin ME

- **Familia**– Hepeviridae
- **Genul** - Orthohepevirus

Structura HEV

Dimensiuni – 27 – 30 nm

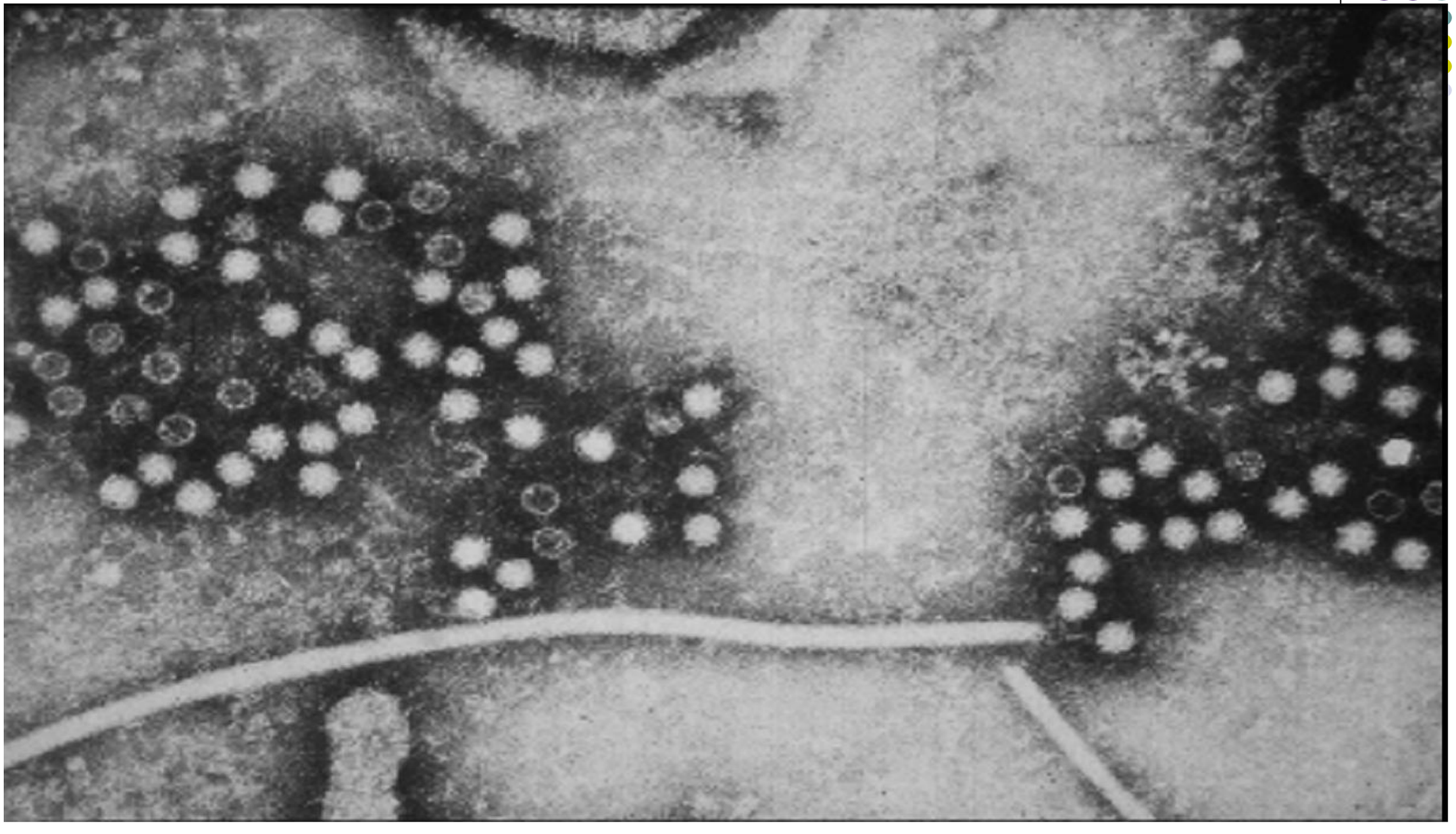
Genom – ARN+ liniar (descris în 1990)

Capsidă – icosaedrică (proteină unică glicozilată)

HEV se repartizează în 3 (4) grupe genomice:

I – asiatică, II – mexicană, III – nord-americană (include şi tulpini porcine).

25-30 mln infectați anual



Patogeneza hepatitei virale E

Sursa de infecţie – omul bolnav

Mecanismul de transmitere – fecal-oral (apă, alimente, în special carne de porc), posibil parenteral (la hemofili, persoane cu transfuzii, hemodializă)

Perioada de incubaţie – 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 şi naştere prematură (12 – 30% cazuri)*

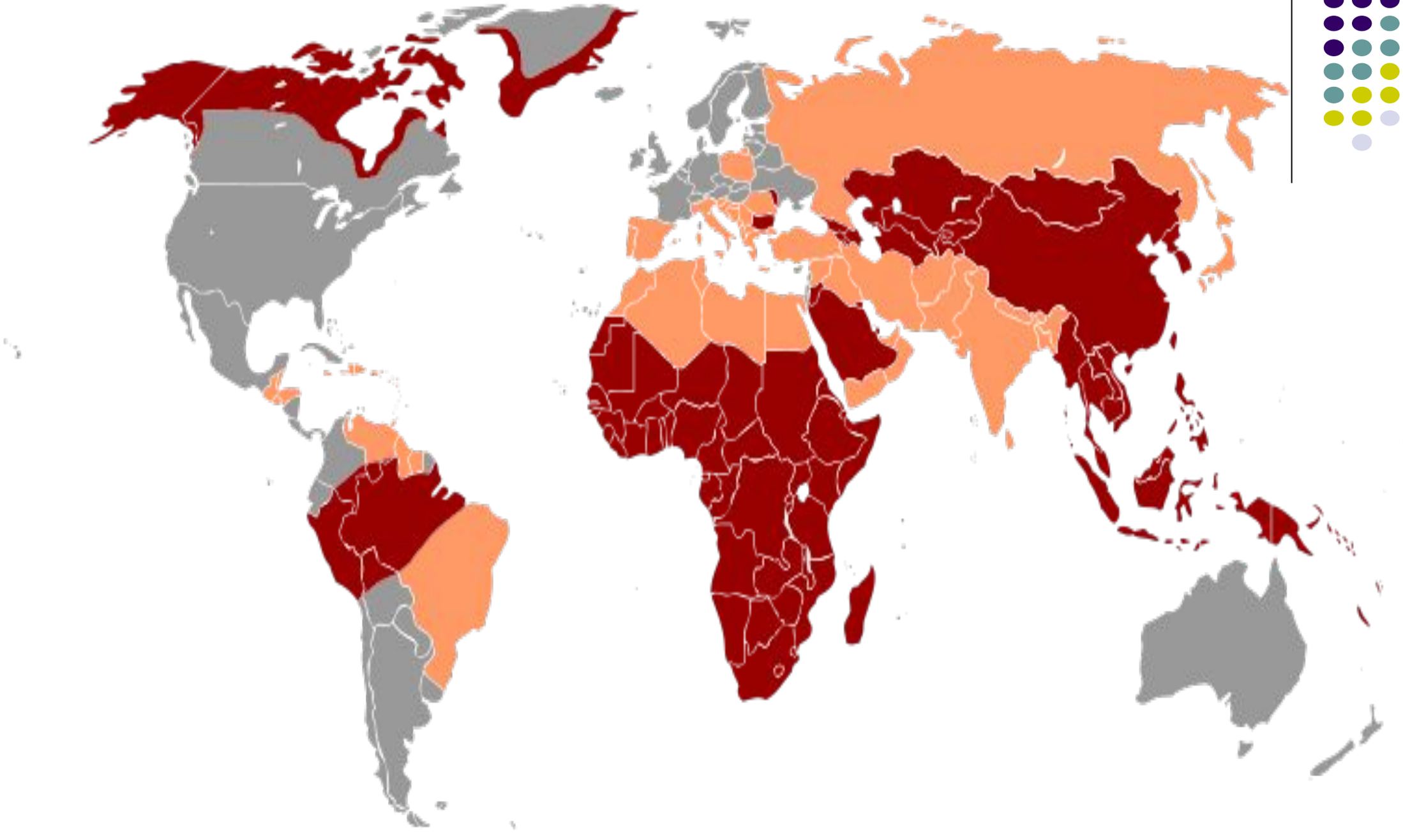
Infectia cronică se poate manifesta la

Markerii HEV:

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

VIRUSUL HEPATITEI VIRALE B (HBV)

- Detectat în 1964 de Blumberg
- **HBV** – virus ADN, ciclul de replicare comportă o etapă de transcripţie inversă;
- Extrem de contagios şi prezent în titruri mari în lichide biologice. Provoacă hepatite acute, chiar fulminante, hepatite cronice, ciroză, hepatocarcinom.
- Peste 2 mlrd persoane infectate în lume, inclusiv 343 mln de purtatori cronici
- 700 mii - 1,5 mln decese anual



Clasificare

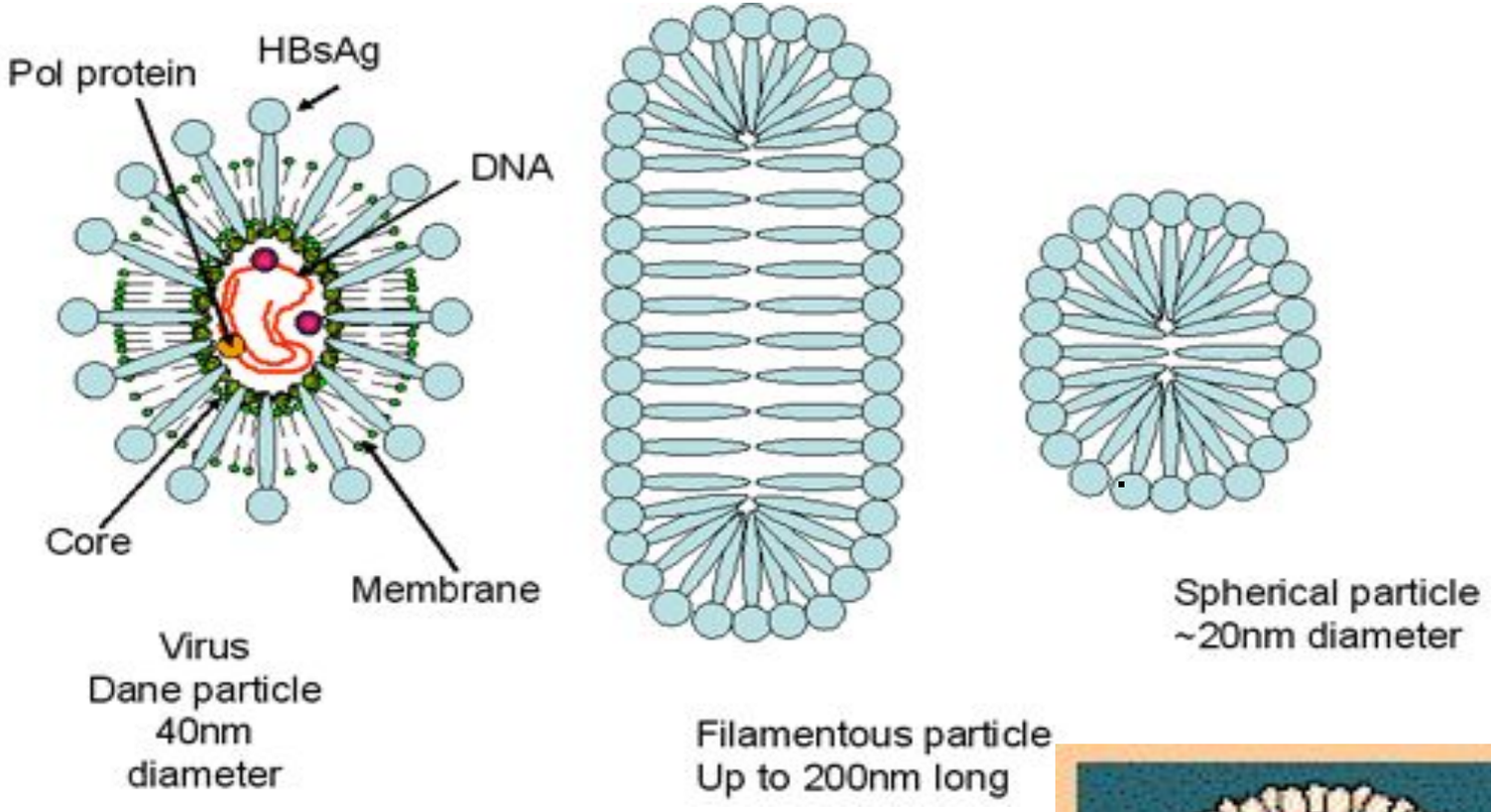
Familia – Hepadnaviridae

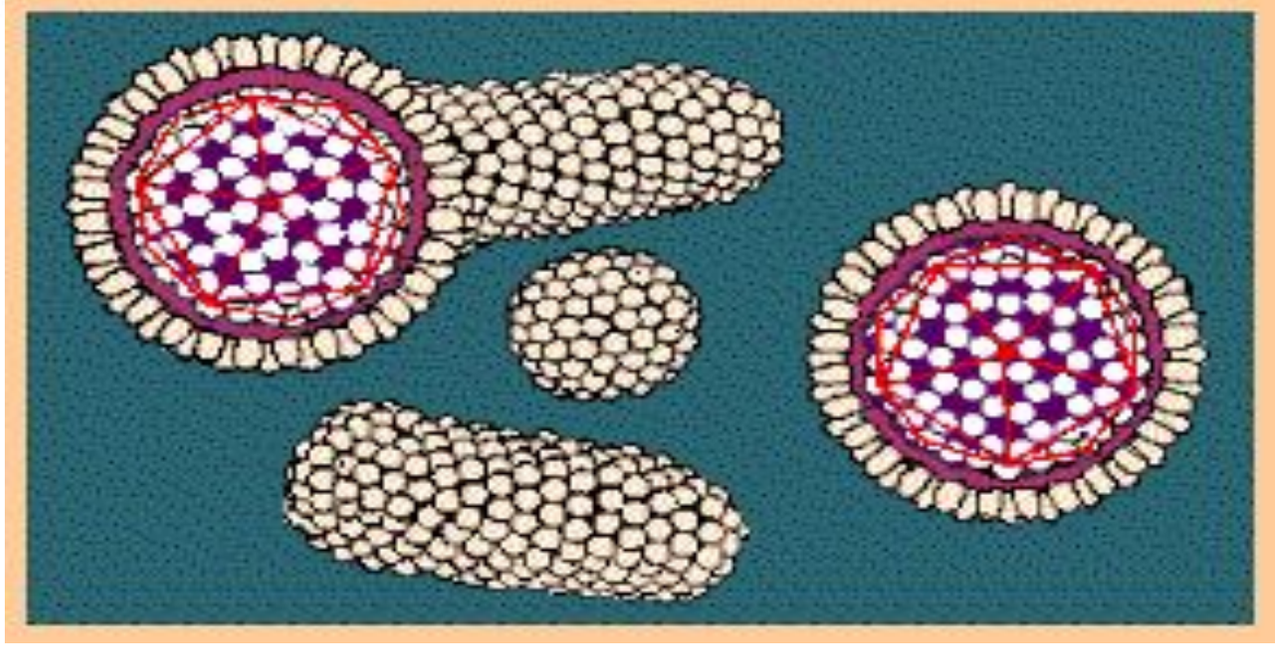
Genul – Orthohepadnavirus

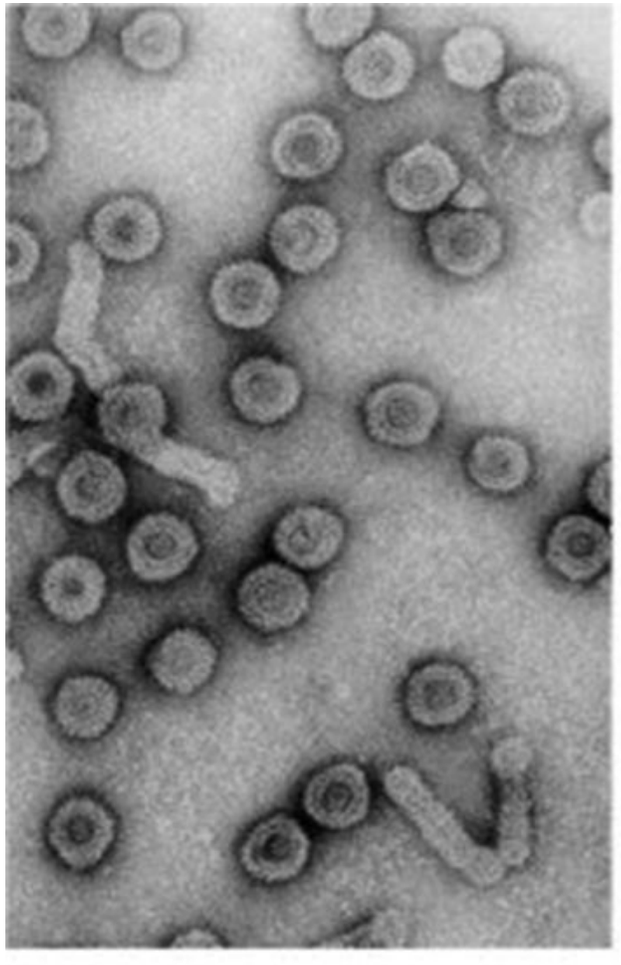
Specia – Virusul hepatitei B (HBV)

Morfologia

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

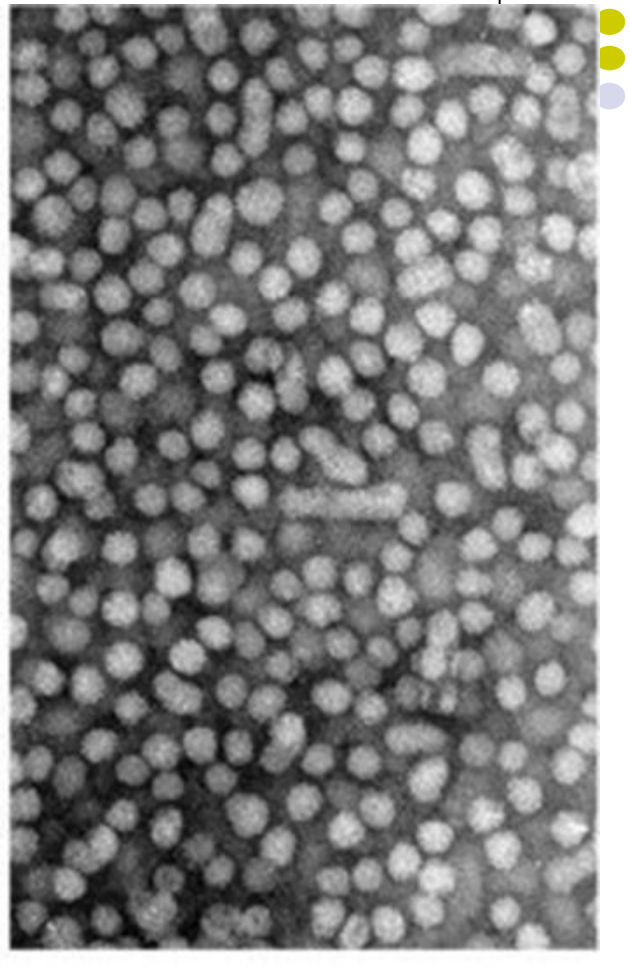

Pol protein
HBsAg
DNA
Core
Membrane
Virus
Dane particle
40nm
diameter
Filamentous particle
Up to 200nm long
Spherical particle
~20nm diameter



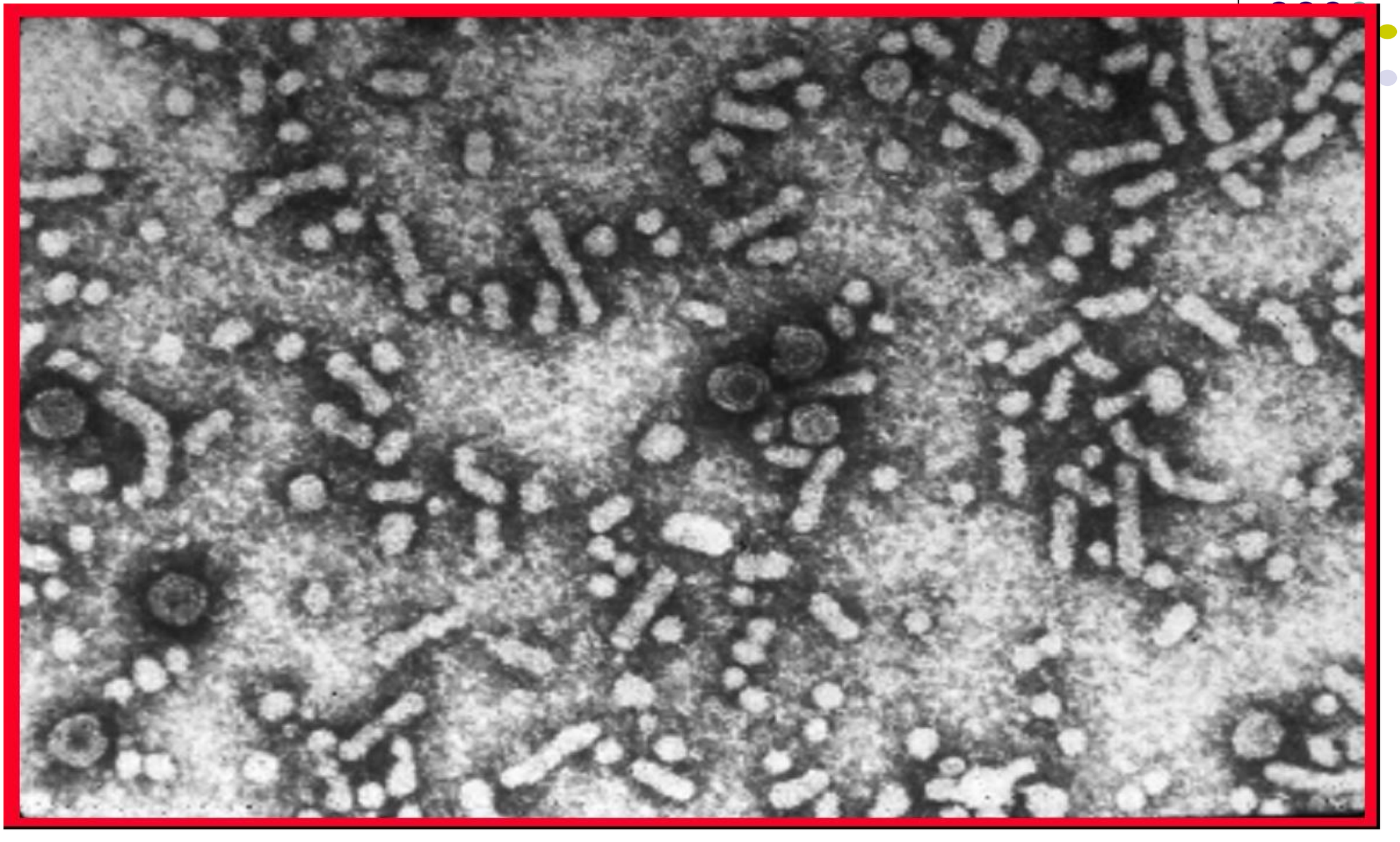


Dane particles
10^9

filaments
10^{10}



spheres
10^{13}



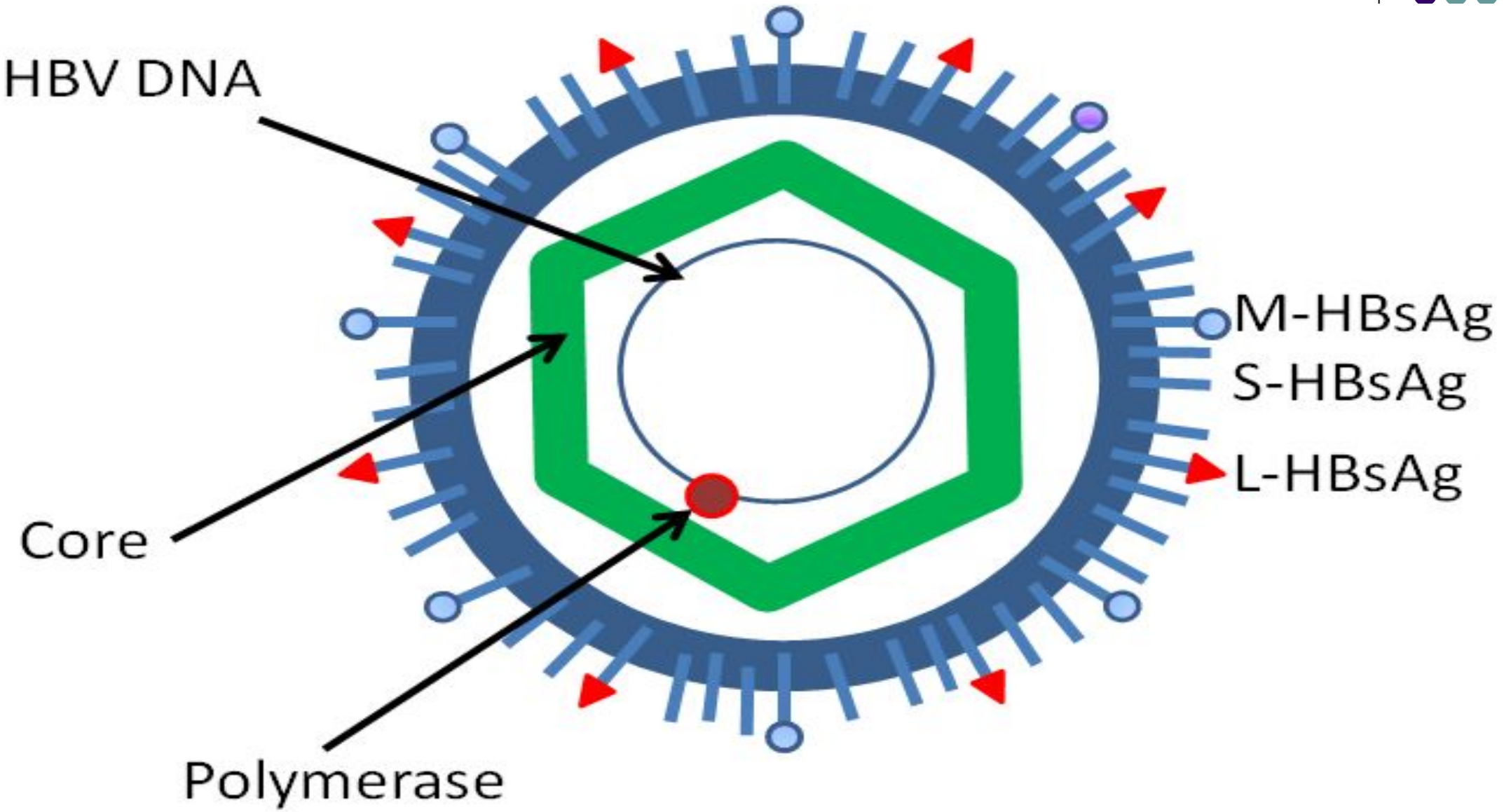
Structura HBV (particula Dane)

Genomul: ADN circular bicatenar parţial (2/3). Posedă catena lungă L(-) şi catena scurtă S(+). Se disting 8 genotipuri (A – H).

Nucleocapsida (NC, core) – icosaedrică, comportă Ag HBc, asociat cu Ag HBe (solubil, apare in timpul replicarii). În NC se află şi ADN-polimeraza.

HBx proteina (proteina transactivatoare transcripțională)– participa in activarea transcriptiei virale, inhiba activitatile celulei-gazda. Posibil rol în cancerogeneză (activează Src kinaza, acțiune asupra genei de supresie a tumorilor p53)

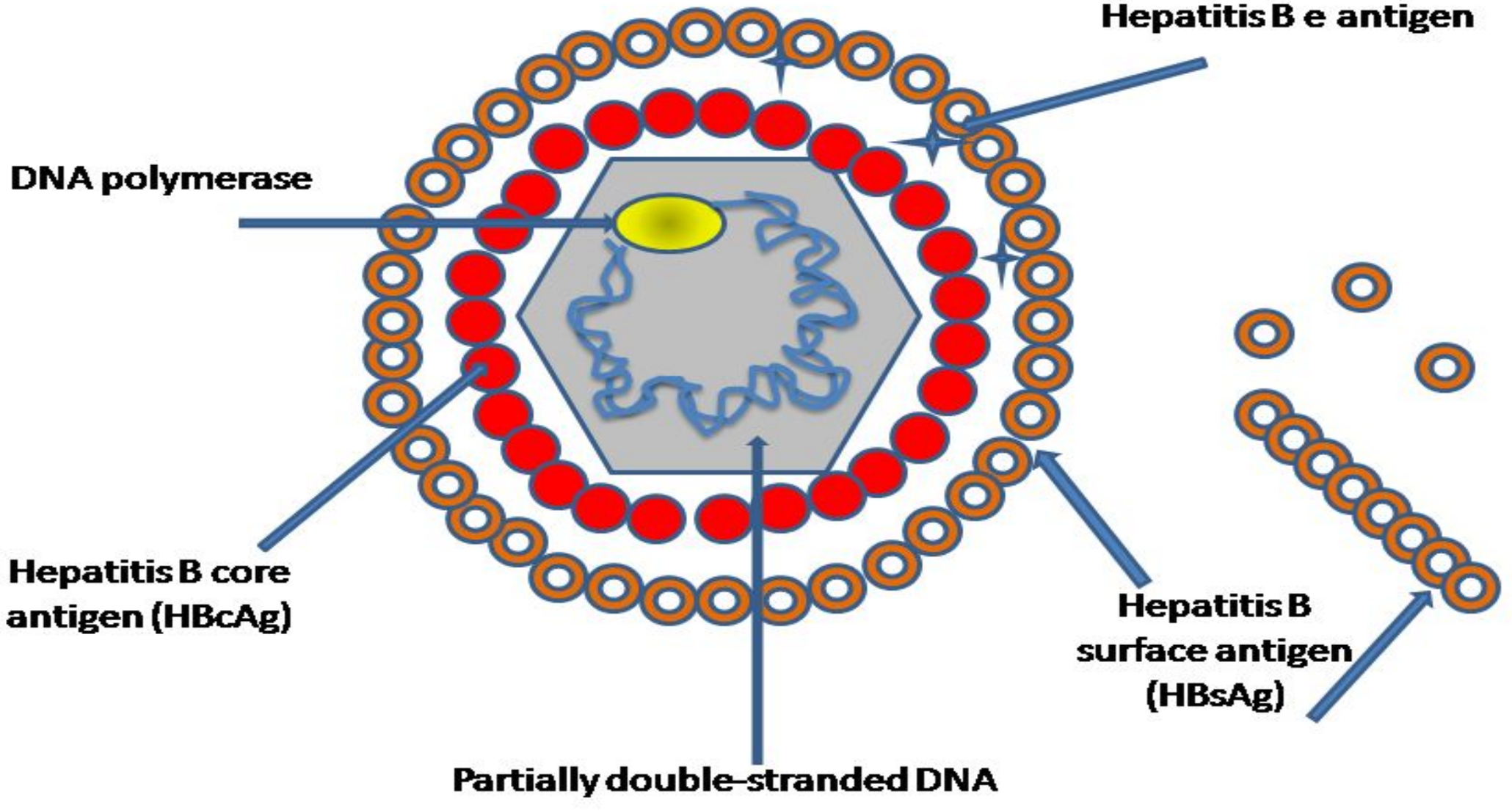
Supercapsida – dublu strat lipidic asociat cu 3 glicoproteine virale (L,M și S) - Ag HBs. Glicoproteinele de leagă de albumina serică polimerizată și de alte proteine serice, facilitând penetrarea virusului în celulele ficatului.


HBV DNA
M-HBsAg
S-HBsAg
L-HBsAg
Core
Polymerase

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

1. Ag HBs, de suprafaţă. Posedă determinanţi de grup (*a*) şi de tip (*d/y* şi *w/r*). Serotipuri ale Ag HBs : *ayw, ayr, adw, adr*. 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 şi martor de infecţiozitate (replicare virală).
4. ADN polimeraza (cu activitate de reverstranscriptază și ribonuclează H)

Ag suscită sinteza Ac anti-HBs, anti-HBc, anti-HBe, anti-ADN polimerază.

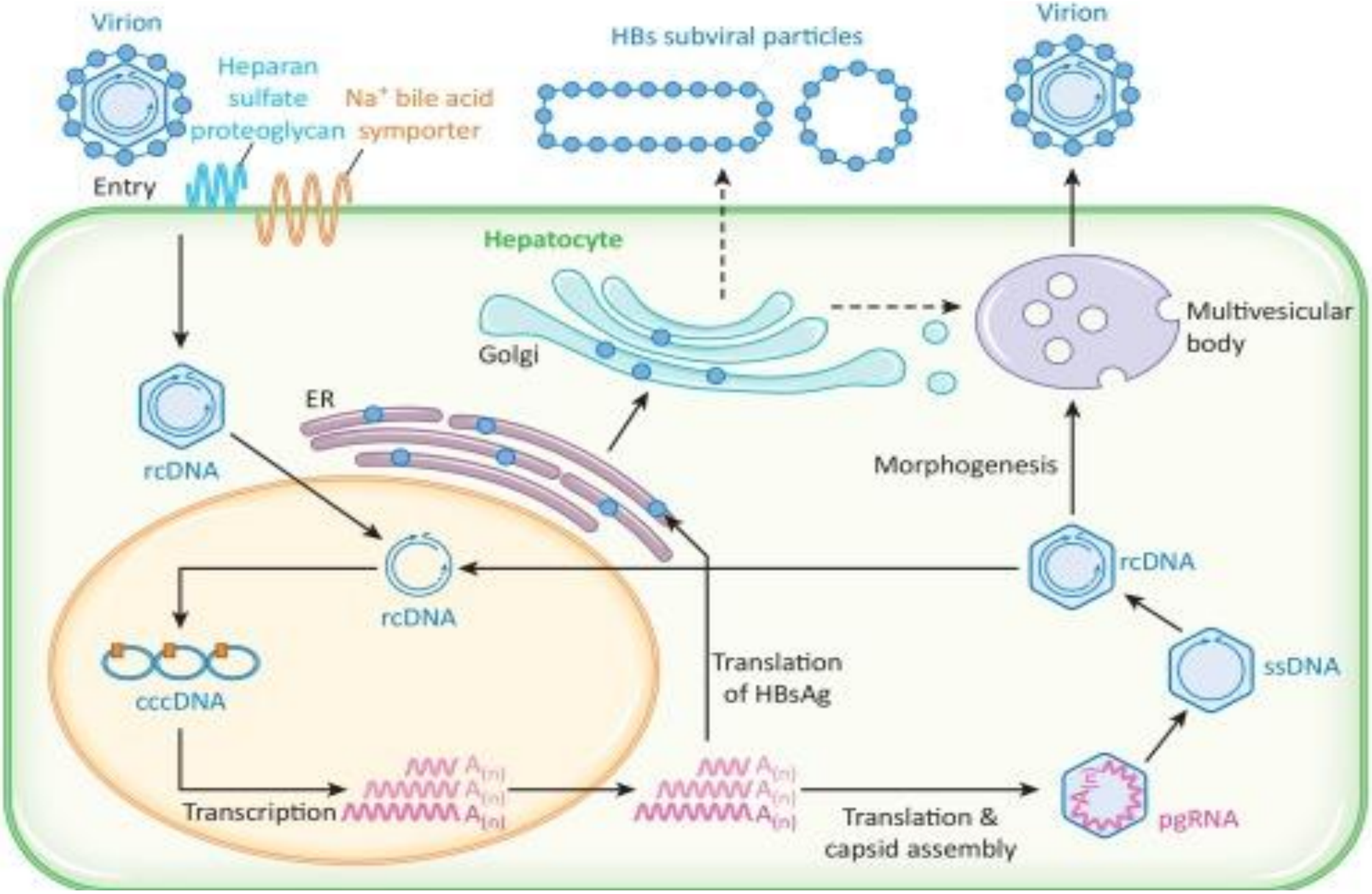

Hepatitis B e antigen
DNA polymerase
Hepatitis B core antigen (HBcAg)
Hepatitis B surface antigen (HBsAg)
Partially double-stranded DNA

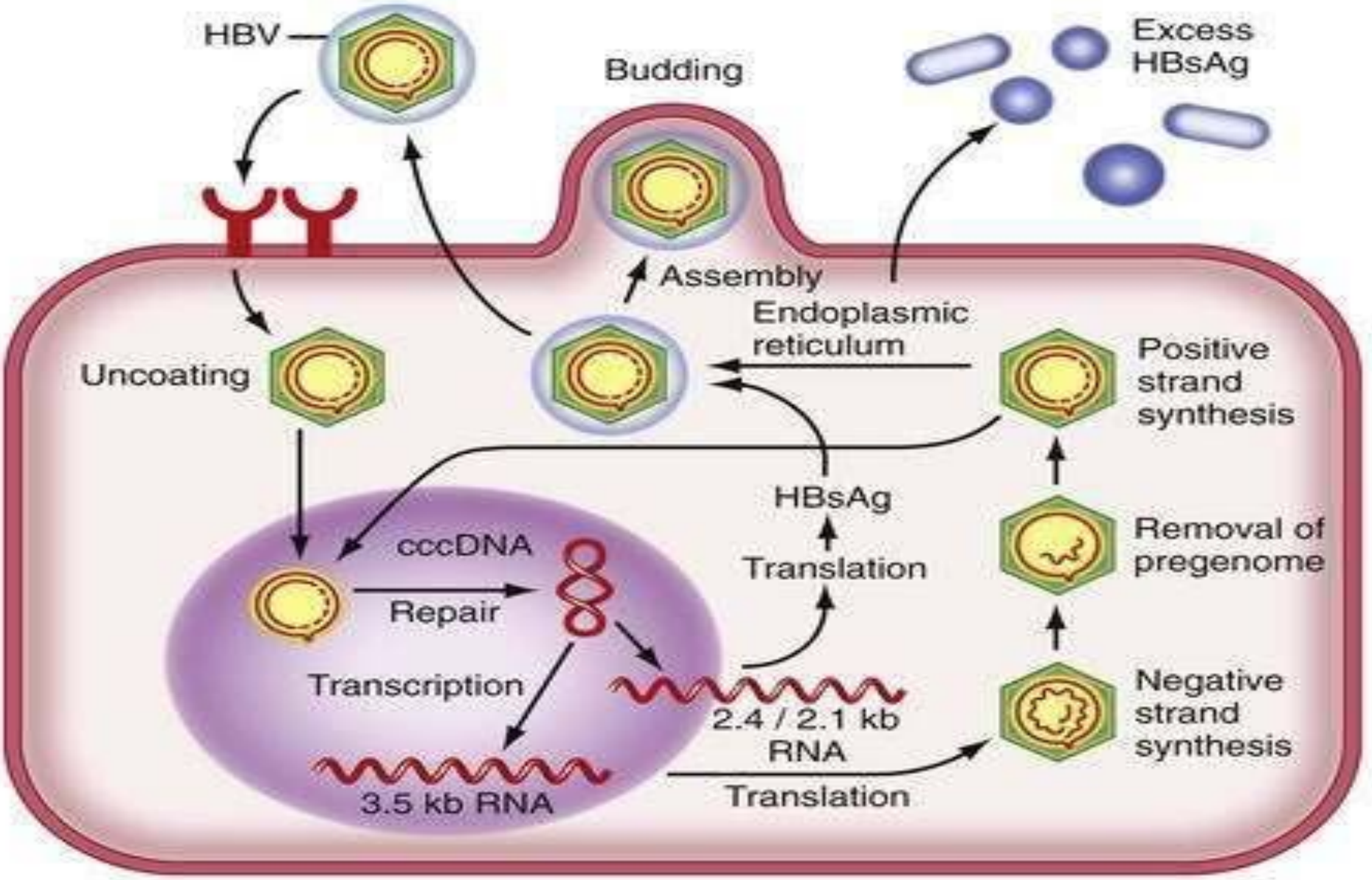
- **Multiplicarea HBV**

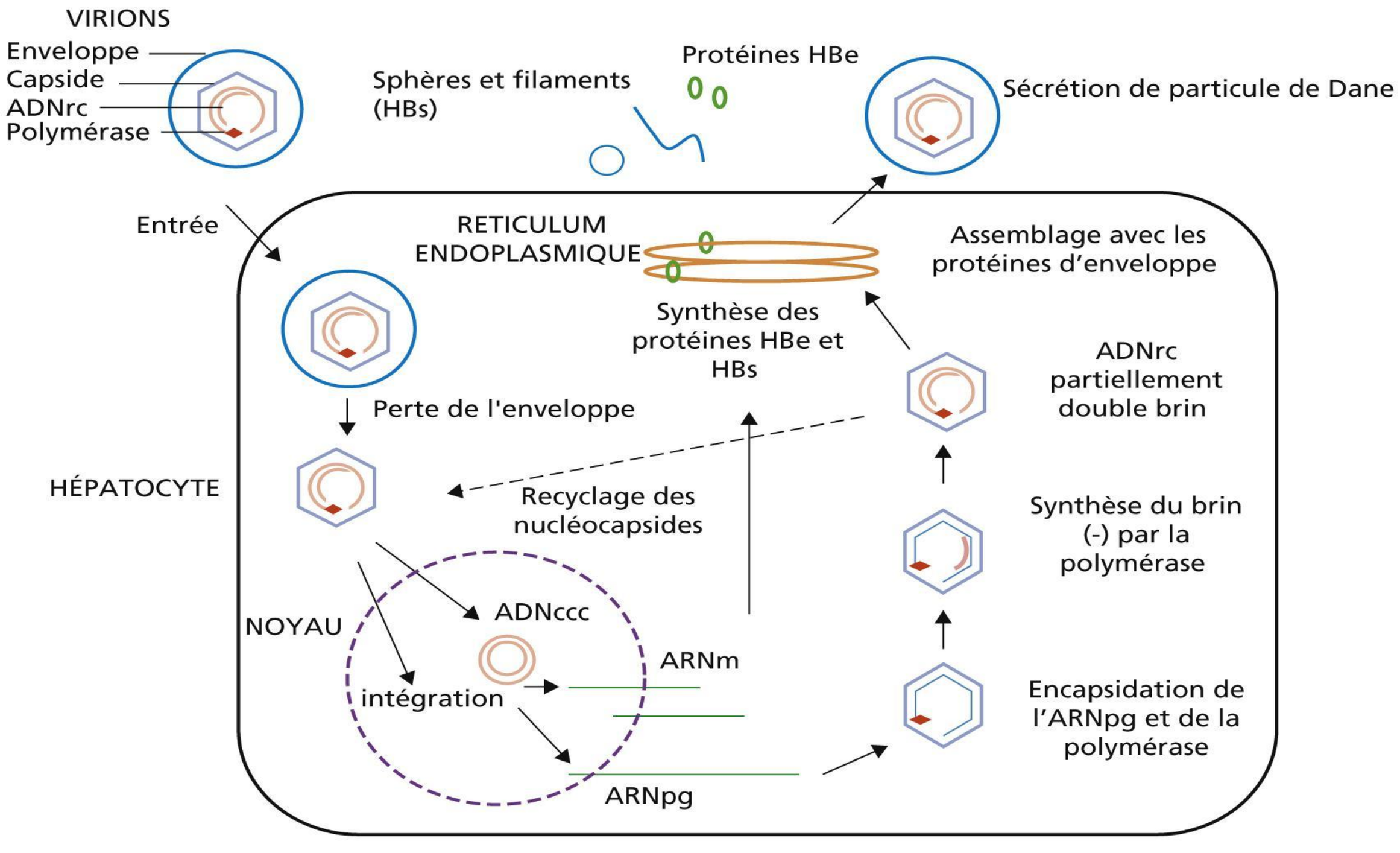
- Atașarea virusului de hepatocit prin intermediul glicoproteinelor AgHBs si receptorului celular *Na^+-taurocholate cotransporting polypeptide* (**NTCP**)
- Virusul penetrează în hepatocit prin endocitoza
- După decapsidare ADN viral pătrunde în nucleu și este completat de polimeraza virală, devenind bicatenar
- ARN polimeraza gazdei transcrie catena ADN L(-) în ARN-pregenomic (+) şi ARNm
- În citoplasmă are loc translația ARNm şi sinteza proteinelor virale
- ARN-pregenomic (+) este încorporat în capsidă şi ADN polimeraza virală sintetizează catena ADN L (-) – *activitate de reverstranscriptază*

- Polimeraza manifestă activitate de RNază H şi degradează ARN-pregenomic
- Pe matricea catenei ADN L (-) este sintetizată catena ADN S (+)
- NC capătă supercapsida la nivelul reticulului endoplasmatic (RE), unde sunt înserate glicoproteinele AgHBs şi virionul nou format este eliberat din celula prin exocitoză (particulele Dane, infecţioase).

Proteinele externe (AgHBs) sunt produse în exces şi se asamblează în ser în particule sferice sau tubulare, neinfecţioase.


Virion
Heparan sulfate proteoglycan
Na⁺ bile acid symporter
Entry
HBs subviral particles
Virion
Hepatocyte
Golgi
Multivesicular body
ER
rcDNA
Morphogenesis
rcDNA
rcDNA
cccDNA
Translation of HBsAg
ssDNA
Transcription
Translation & capsid assembly
pgRNA


HBV
Budding
Excess
HBsAg
Assembly
Endoplasmic
reticulum
Uncoating
Positive
strand
synthesis
HBsAg
Translation
Removal of
pregenome
cccDNA
Repair
Transcription
2.4 / 2.1 kb
RNA
Negative
strand
synthesis
3.5 kb RNA
Translation


VIRIONS
Enveloppe
Capside
ADNrc
Polymérase
Sphères et filaments (HBs)
Protéines HBe
Sécrétion de particule de Dane
Entrée
RETICULUM ENDOPLASMIQUE
Assemblage avec les protéines d'enveloppe
Synthèse des protéines HBe et HBs
ADNrc partiellement double brin
Perte de l'enveloppe
HÉPATOCYTE
Recyclage des nucléocapsides
Synthèse du brin (-) par la polymérase
NOYAU
ADNccc
ARNm
intégration
Encapsidation de l'ARNpg et de la polymérase
ARNpg

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

Limfocitele T CD8 (LTc) şi celulele NK atacă şi distrug celulele infectate, iar anticorpii specifici neutralizează virusul circulant.

- DE REŢINUT !!!
- ADN viral dublu catenar este extrem de stabil, poate persista sub formă de plasmidă în hepatocit, fiind la originea portajului cronic şi fenomenelor de reactivare.
- ADN viral se poate integra în cromozomul hepatocitelor (acţiune oncogenă posibilă)
- Implicarea transcriptazei inverse se află la originea unei rate de mutaţii crescute (rezistenţă la chimioterapice, eşec în cursul seroterapiei sau vaccinare, mutante fără Ag HBe)

Patogeneza hepatitei virale B

Sursa de infecţie – omul. HBV este prezent în sângele bolnavului, secreţii genitale şi spermă, salivă, lapte, urină, lacrimi.

Căile de transmitere a HBV:

- Parenteral prin sânge şi derivate (transfuzii, tratament cu produse sangvine, activitate profesională, injecţii cu seringi contaminate - toxicomani, tatuaj, piercing, acupunctură)
- Sexual
- Vertical – de la mamă la copil *(la naştere sau în perioada neonatală)*

Riscul infecţiei prin injecţie – 20-30%

Contagiozitate sangvină extremă – de 10 ori superioară infecţiei cu HCV şi de 100 ori – HIV.

Perioada de incubaţie - 30–180 zile (10 săptăm)

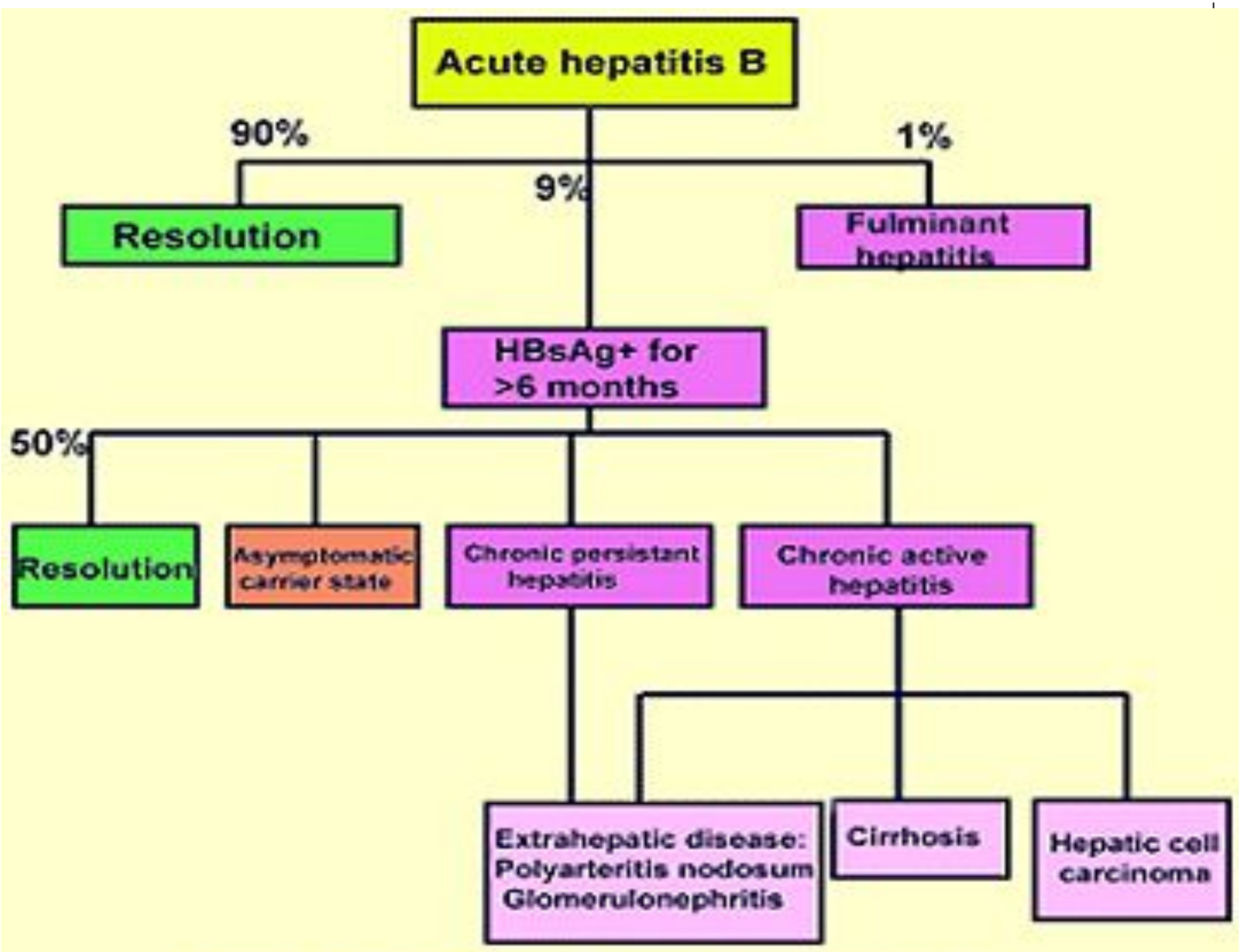
Perioada de stare – simptomatică la 20-30% pacienţi (forme anicterice 70-80%)

Vindecare – 90%

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

Hepatita fulminantă – 0,1 - 1%

Ciroza hepatică sau cancer – 20%

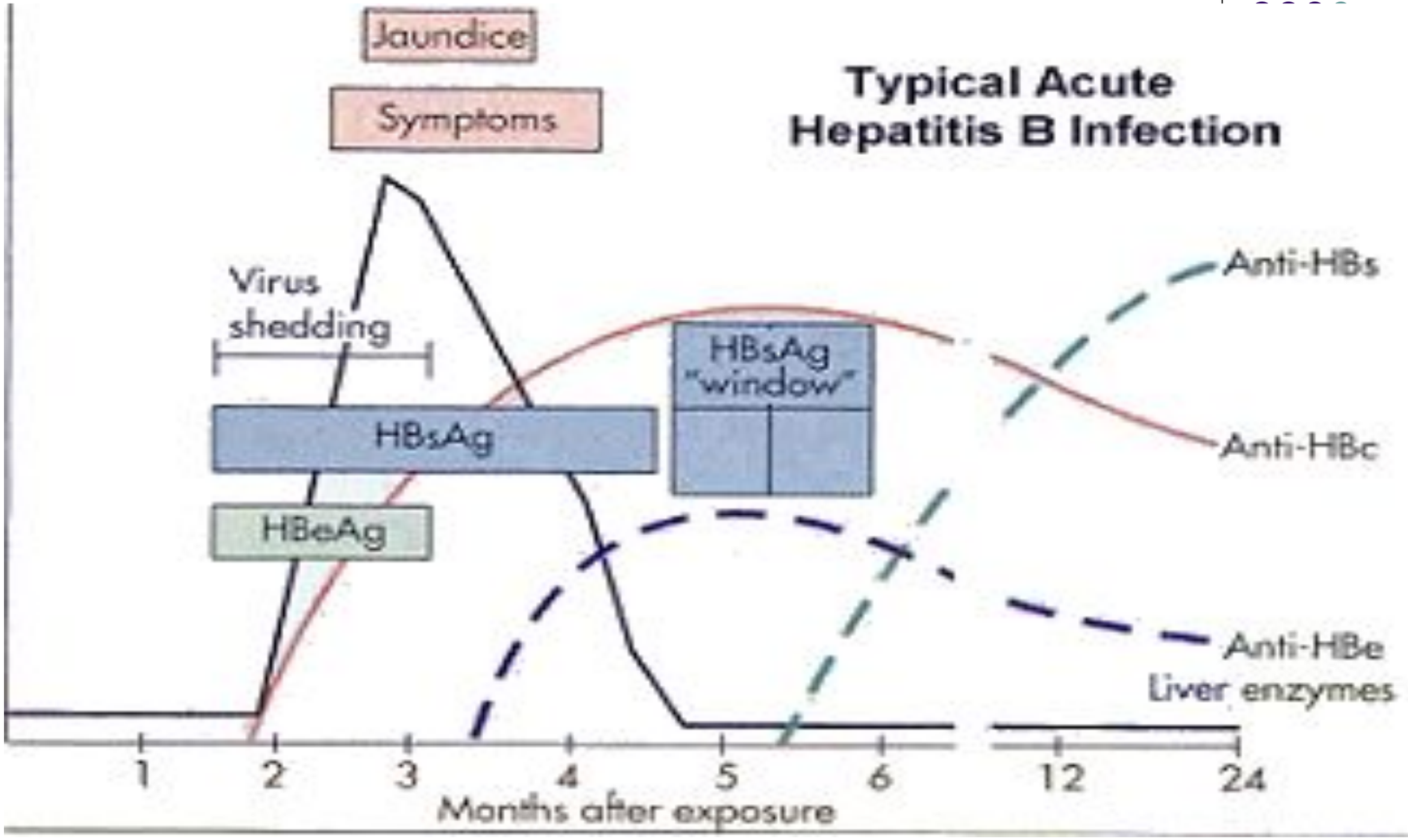


Clinical Outcomes of Acute HBV Infections

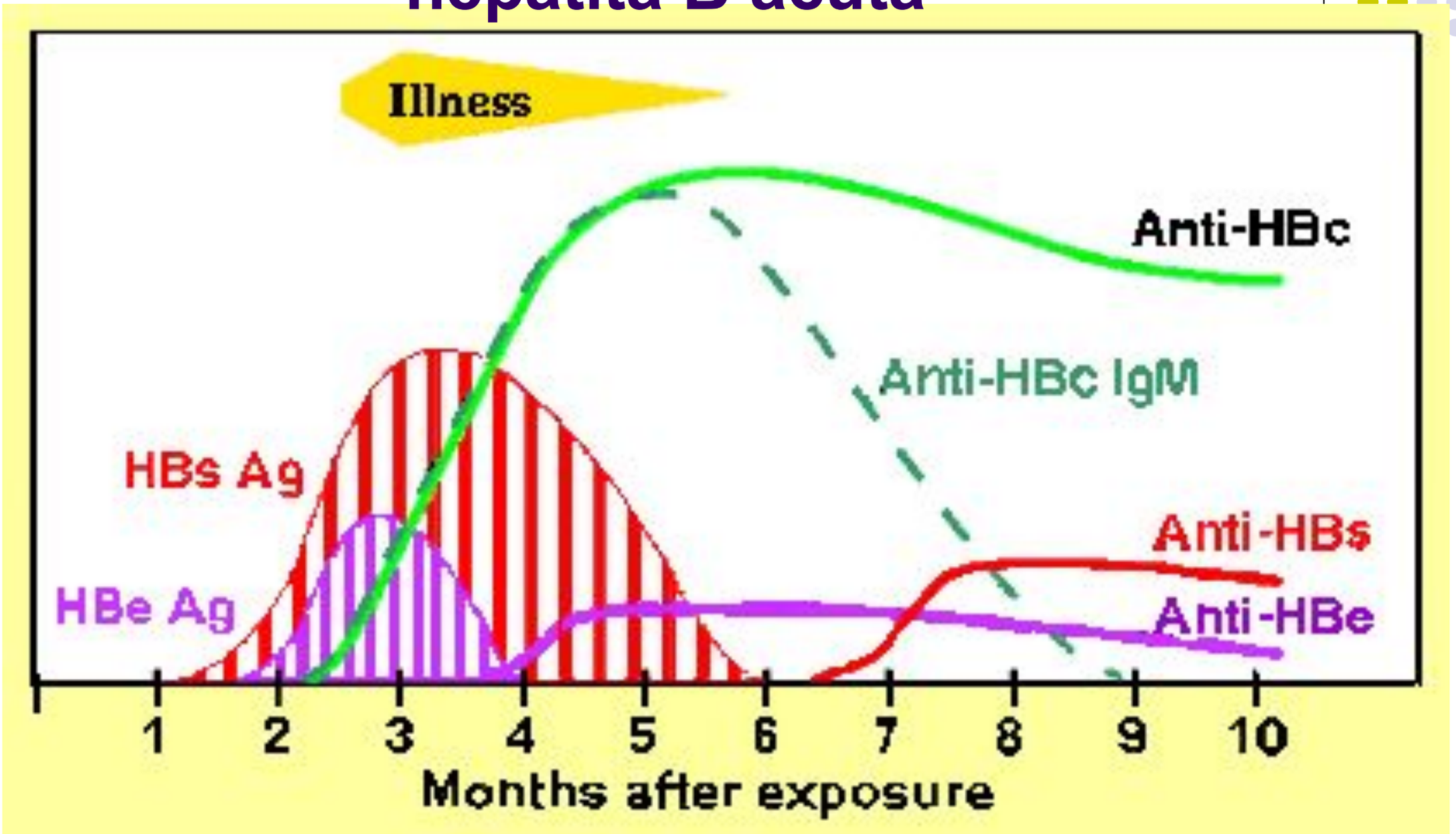
CINETICA MARKERILOR

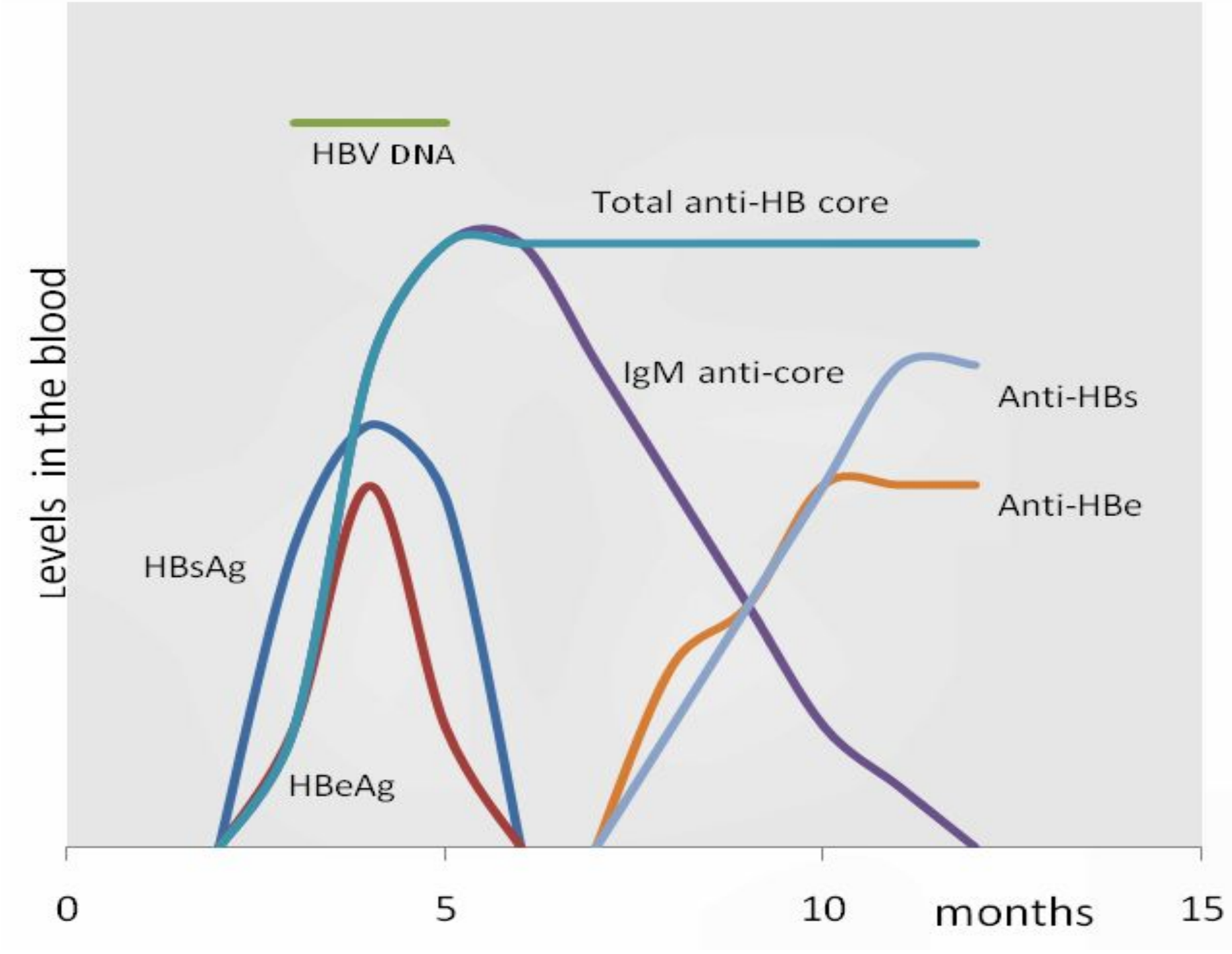
- Hepatita acută

- **Ag HBs** este primul marker depistat în ser după 1-3 luni de la contagiu, persistă 1-2 luni şi 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 săpt după Ag HBs, dispar peste 6 luni dupa infectie
- **Ac anti-HBe** apar după încetarea replicării virale, odata cu dispariţia Ag HBe. Marker de pronostic favorabil
- **Ac anti-HBs** apar peste 2-3 săptămâni după dispariţia Ag HBs (*fereastră imunologică*). Neutralizanţi. Markeri ai vindecării. Lipsesc la purtătorii cronici
- **Evoluţie favorabilă**: dispariţia Ag HBs şi Ag HBe, apariţia succesivă a Ac anti-HBc, anti-HBe şi anti-HBs


Typical Acute
Hepatitis B Infection
Jaundice
Symptoms
Virus
shedding
HBsAg
HBeAg
HBsAg
"window"
Anti-HBs
Anti-HBc
Anti-HBe
Liver enzymes
1
2
3
4
5
6
12
24
Months after exposure

Evolutia markerilor in hepatita B acuta

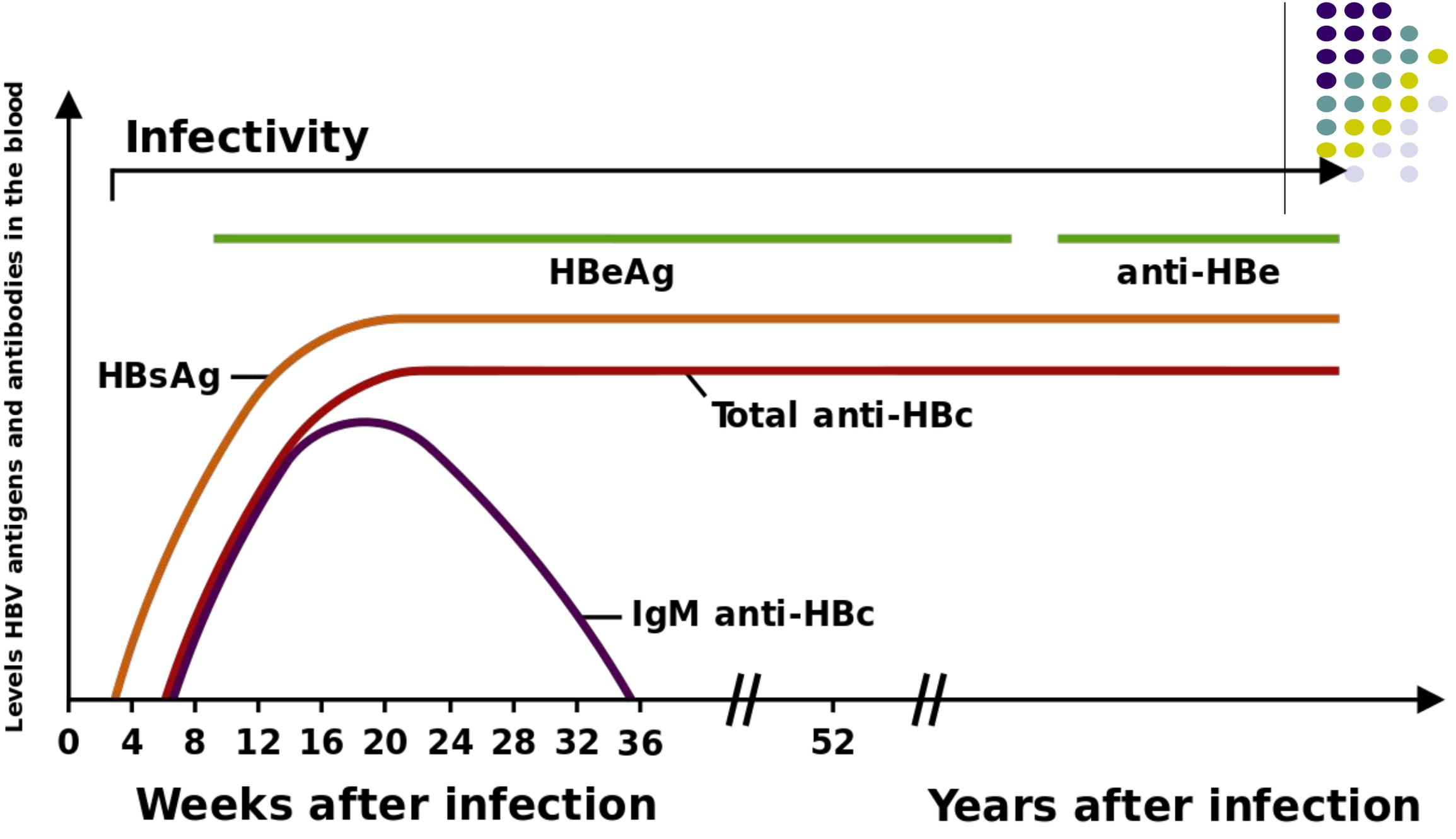


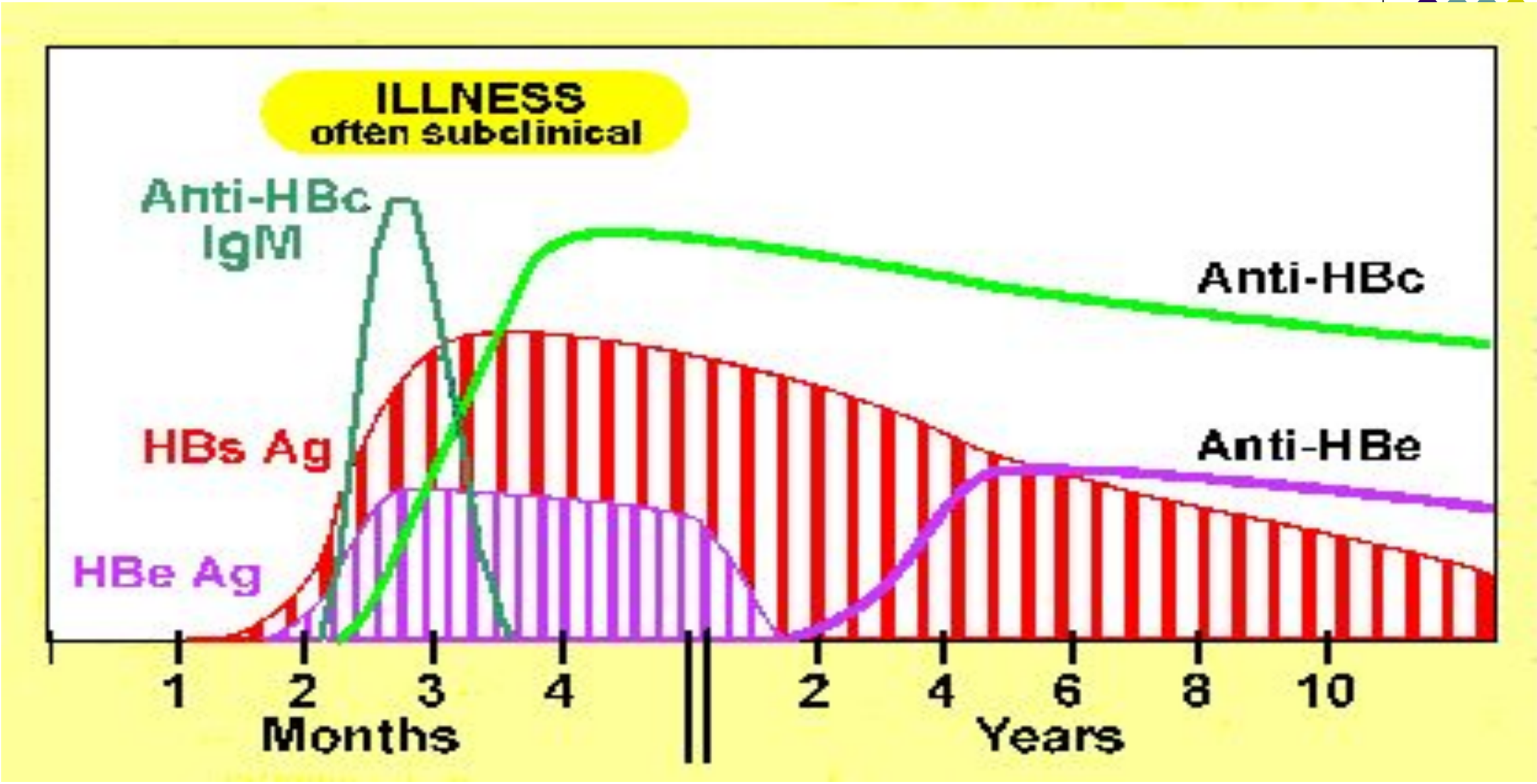

HBV DNA
Total anti-HB core
IgM anti-core
Anti-HBs
Anti-HBe
HBsAg
HBeAg
Levels in the blood
0
5
10
months
15

- Hepatita fulminantă – prezenţa constantă a IgM anti-HBc în titru înalt
- Hepatite cronice (evoluţie peste 6 luni)

- **Hepatită cronică activă** (persistenţa Ag HBs, Ag HBe şi Ac anti-HBc - IgG)
- **Hepatită cronică persistentă** (Ag HBs, **Ac anti-HBe**, anti-HBc- IgG) - purtător cronic de Ag HBs

(Reactivări sunt posibile, supraveghere necesară).


Levels HBV antigens and antibodies in the blood
Infectivity
HBeAg
anti-HBe
HBsAg
Total anti-HBc
IgM anti-HBc
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
52
Weeks after infection
Years after infection


ILLNESS
often subclinical
Anti-HBc
IgM
Anti-HBc
HBs Ag
Anti-HBe
HBe Ag
1
2
3
4
Months
2
4
6
8
10
Years

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

Common serological pattern in hepatitis B

HBsAg	Anti – HBs	Anti – HBc	HBeAg	Anti – HBe	Interpretation
+	-	Ig M	+	-	Acute hepatitis B
+	-	Ig G	+	-	Chronic hepatitis B with active viral replication
+	-	Ig G	-	+	Chronic hepatitis B with low viral replication
+	+	Ig G	+/-	+/-	Chronic hepatitis B with heterotypic anti-HBs
-	-	Ig M	+/-	-	Acute hepatitis B
-	+	Ig G	-	+/-	Recovery from hepatitis B (immunity)
-	+	-	-	-	Vaccination (immunity)
-	-	Ig G	-	-	False positive, less commonly, infection in remote past

VIRUSUL HEPATITEI D (HDV)

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

Descoperit în 1977

Genul - Deltavirus

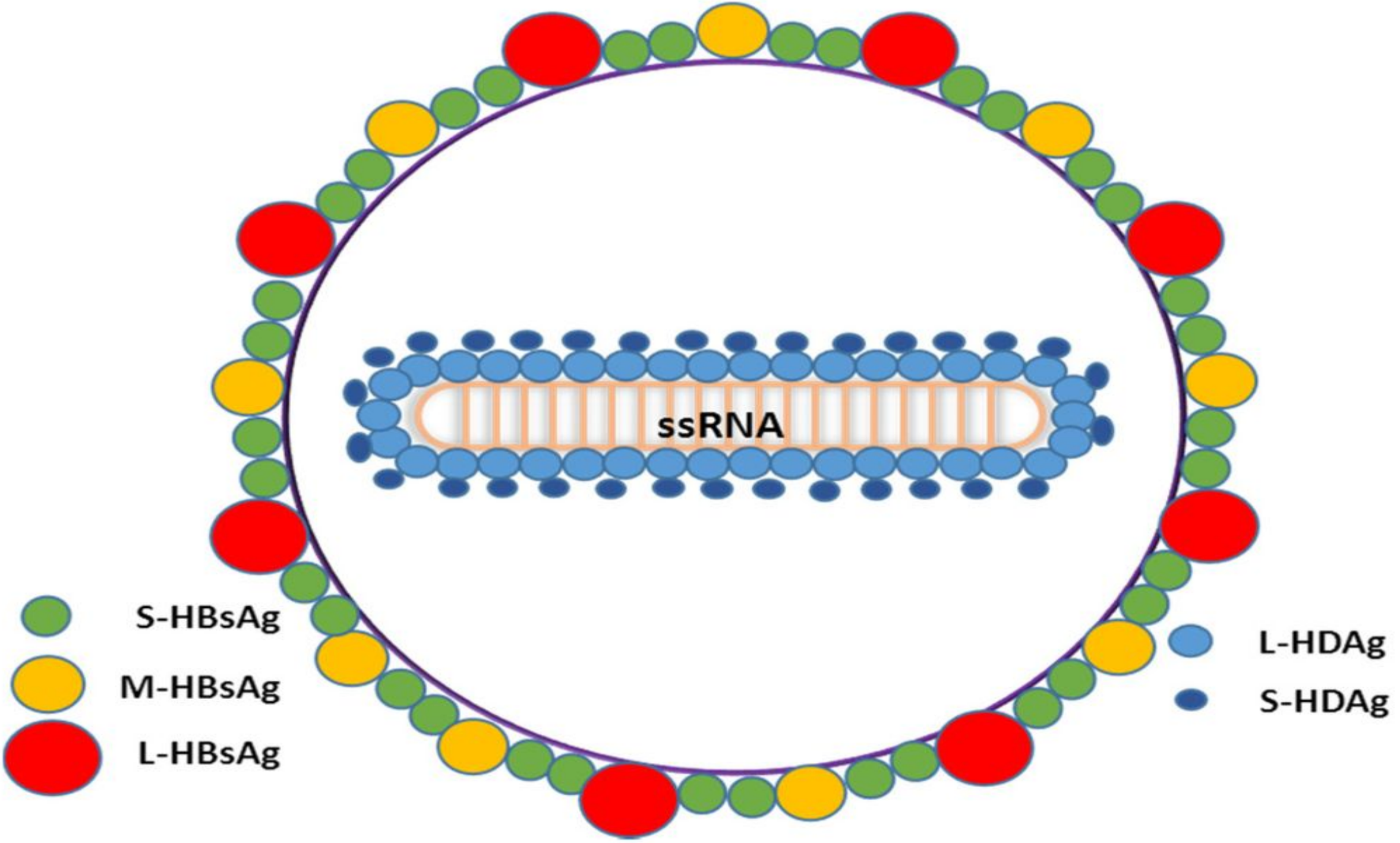
Genom – ARN-, circular (8 genotipuri), nu codifică ARN-polimeraza

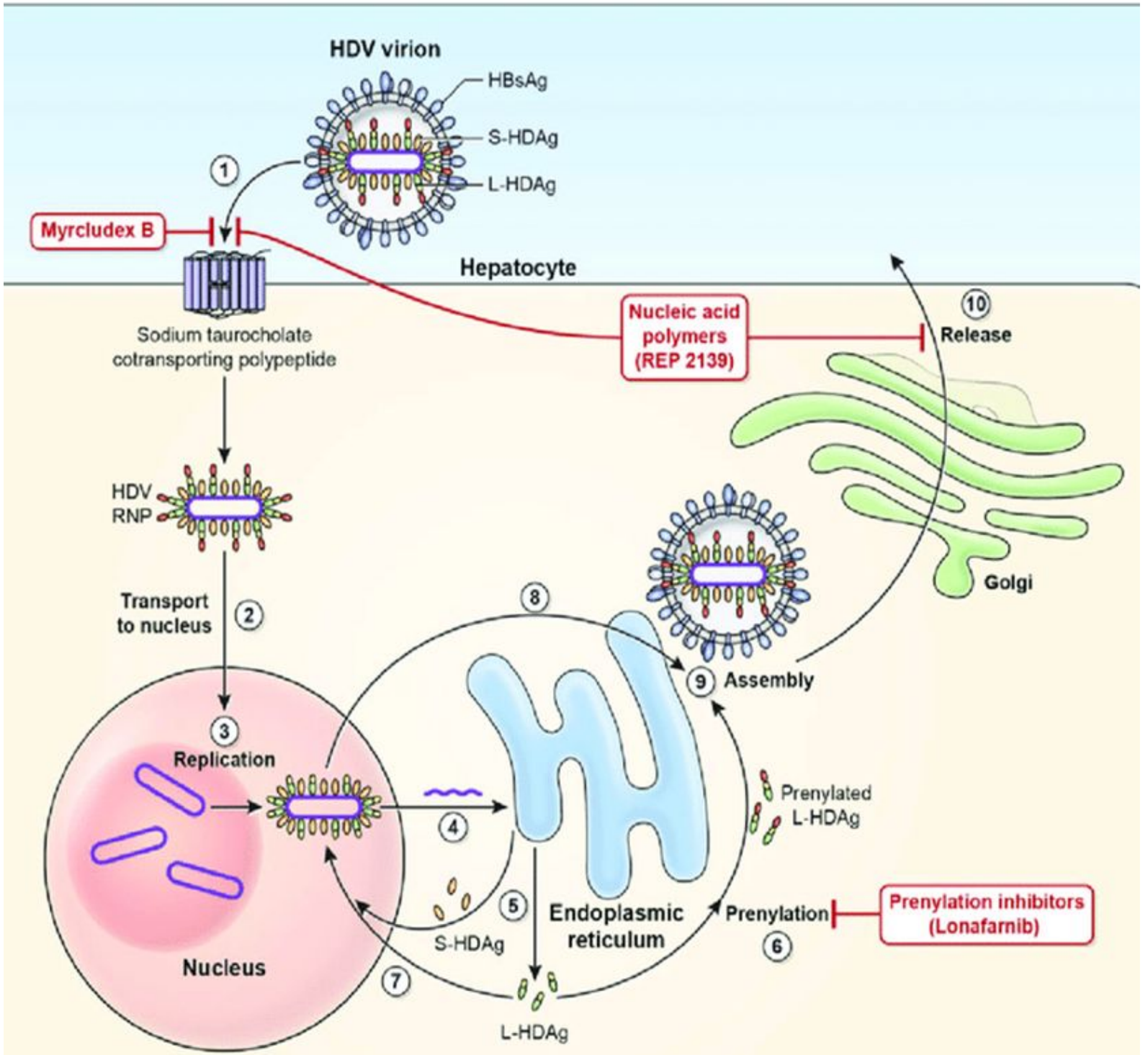
Capsida icosaedrică, formată din 2 proteine, Ag Delta

Supercapsidă – derivată din membrana RE, cu 3 forme de Ag HBs

Se replică în nucleu, independent de HBV, utilizând ARN-polimeraza celulară pentru sinteza ARNm și ARN viral.

Manifestă efect citopatic direct sau via răspunsul imun celular


ssRNA
S-HBsAg
M-HBsAg
L-HBsAg
L-HDAg
S-HDAg

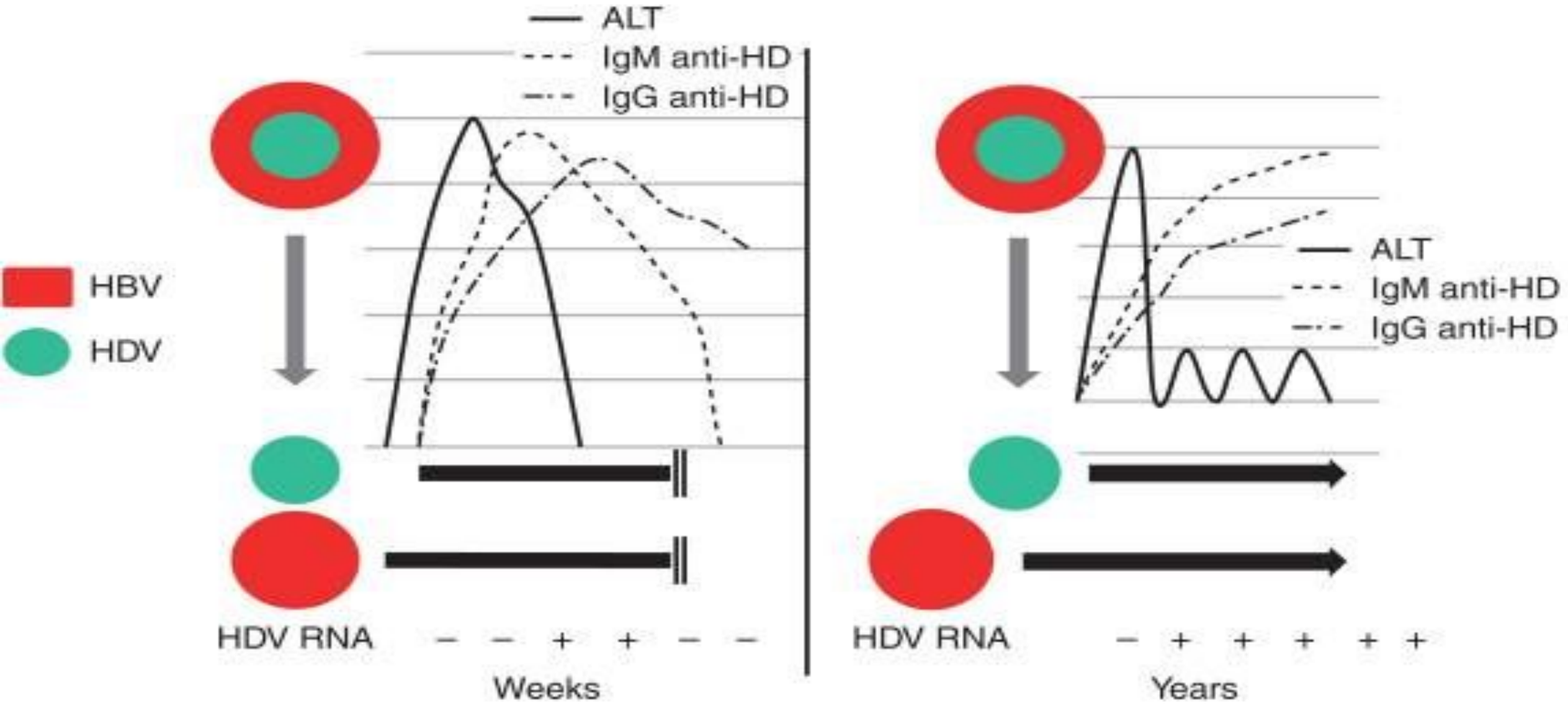

HDV virion
HBsAg
S-HDAg
L-HDAg
1
Myrcludex B
Hepatocyte
Sodium taurocholate cotransporting polypeptide
Nucleic acid polymers (REP 2139)
10
Release
HDV RNP
Transport to nucleus
2
8
Golgi
9
Assembly
3
Replication
4
Prenylated L-HDAg
5
S-HDAg
Endoplasmic reticulum
Prenylation
6
Prenylation inhibitors (Lonafarnib)
Nucleus
7
L-HDAg

- **Markerii HDV – Ag HDV, Ac anti-HDV, ARN viral (asociaţi cu markeri ai HBV)**
- **Patogeneza hepatitei D**

Mecanismele şi căile de transmitere – identice cu HBV.

Infecţia Delta se poate manifesta în acelaşi timp cu hepatita B (co-infecţie, evoluţie acută, risc de forme fulminante) sau survine la un purtător cronic de HBV (suprainfecţie, risc de hepatită cronică activă cu evoluţie rapidă în ciroză, forme fulminante sunt posibile)

Cinetica markerilor în hepatitele B și D



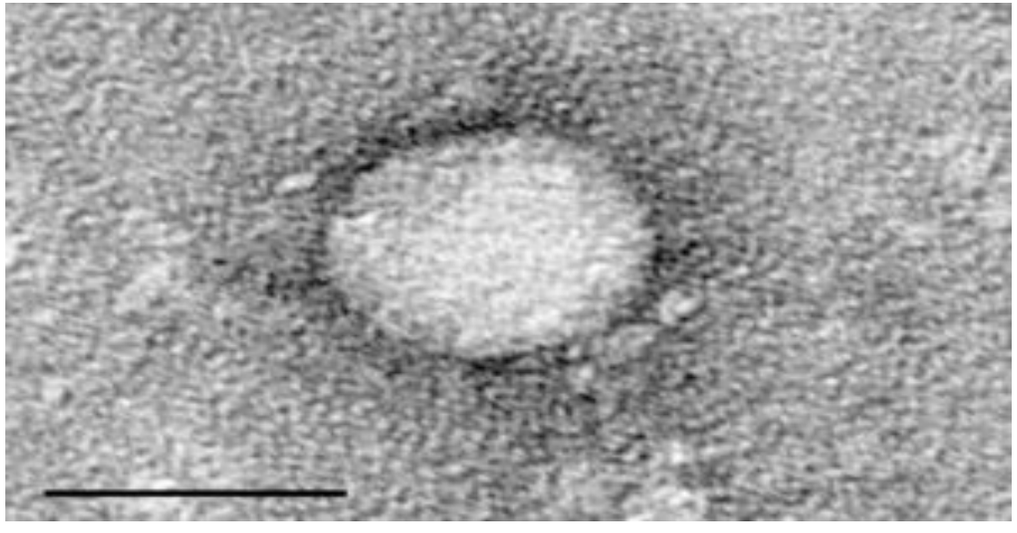
VIRUSUL HEPATITEI C

Identificat în 1989. În prezent – 150-200 mln infectaţi

Familia Flaviviridae

Genul Hepacivirus

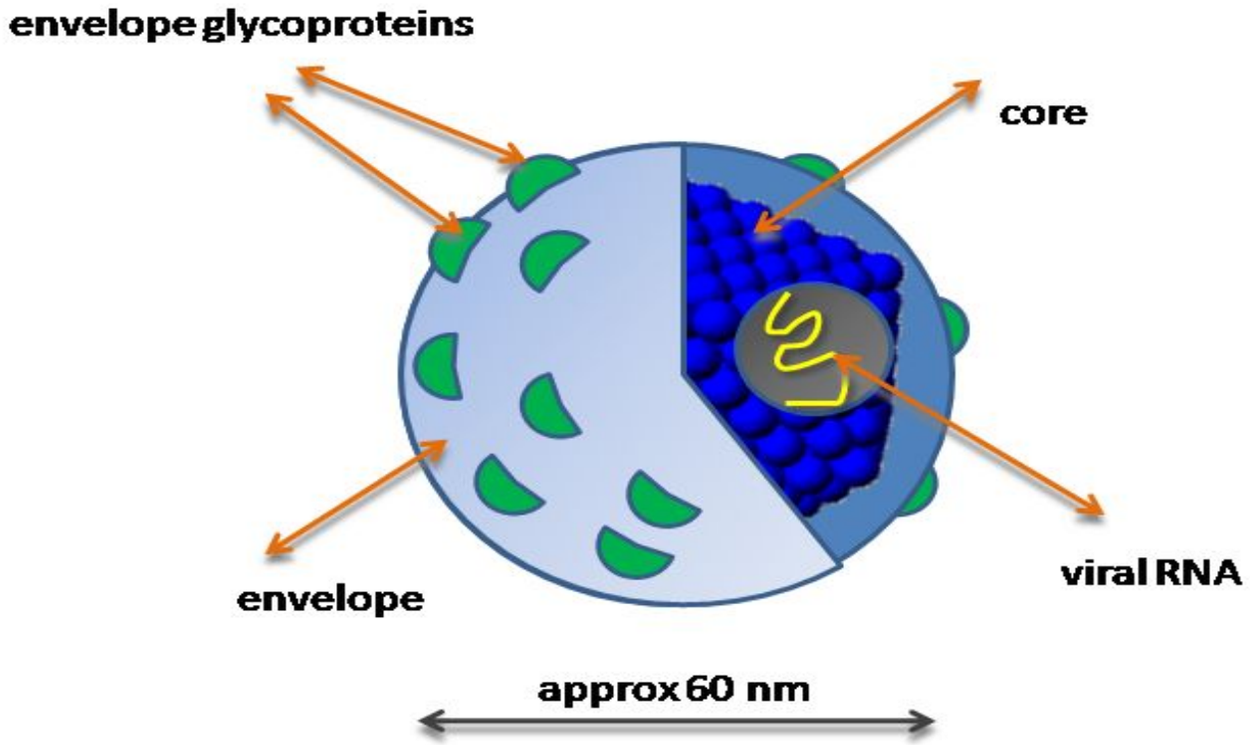
Dimensiuni – 55-65 nm



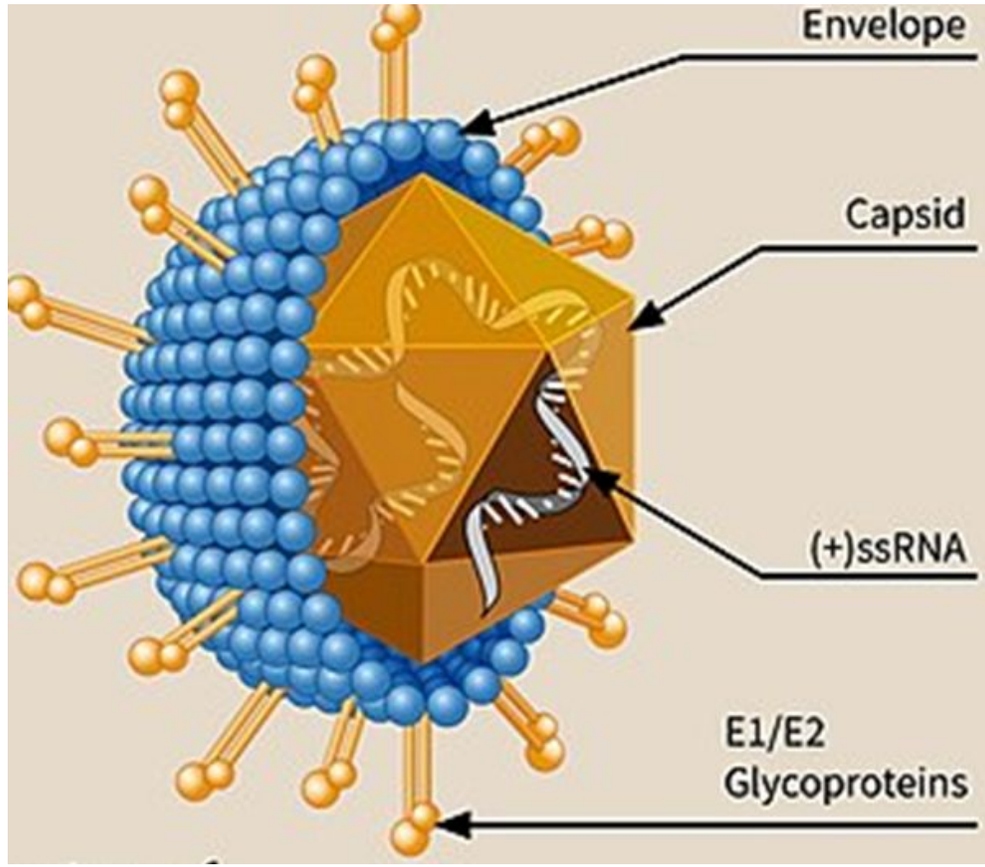
Genom – ARN+, liniar. Heterogenitate genetică - se disting 6 (11 ?) genotipuri şi numeroase subgenotipuri. HCV circulă sub forma de un amestec complex şi instabil de populaţii virale genetic distincte. În Europa predomină genotipul 1, care este mai puţin sensibil la tratamentul cu IFN.

Capsida – icosaedrică, proteină unică (proteina C)

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



Structure of Hepatitis C Virus



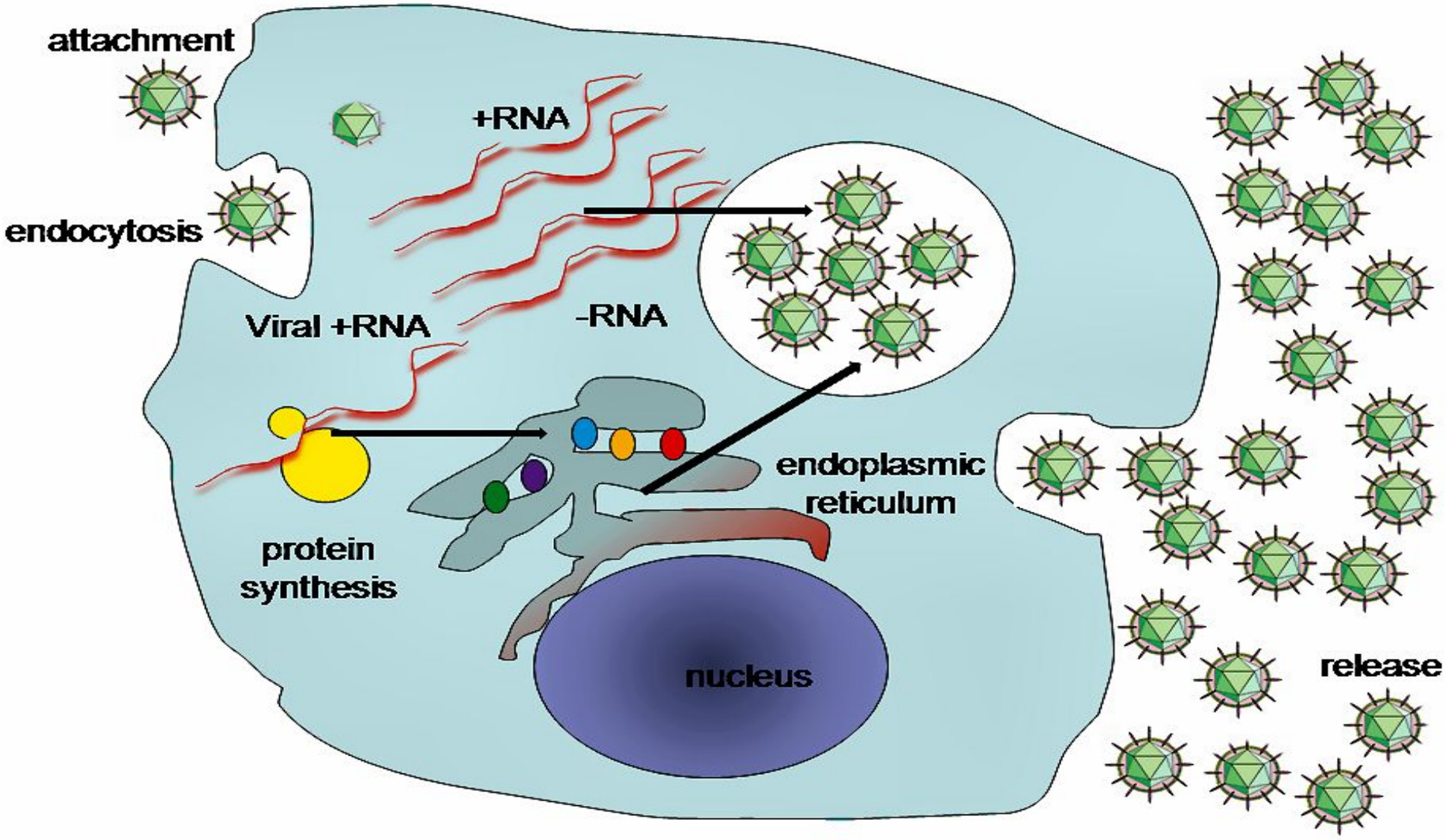
Proteine nestructurale – NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A, NS5B – enzime ce participă în procesul de reproducere a virusului.

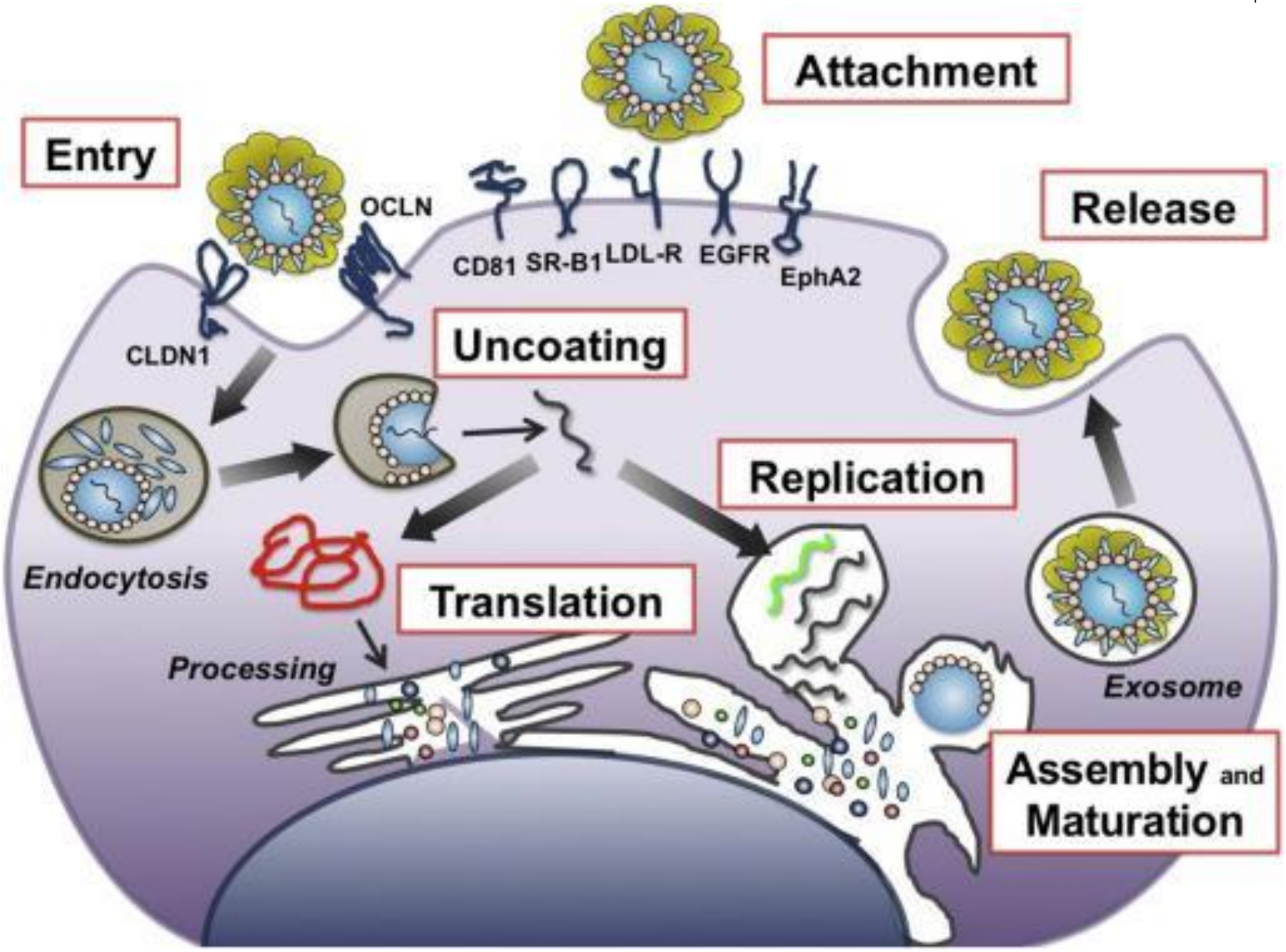
•Replicarea HCV

HCV (prin E2) se leagă de receptorul CD-81 de pe suprafața limfocitelor /monocitelor (inițial) și a hepatocitelor.

Replicarea are loc in citoplasma acestor celule, asamblarea se produce cu formarea unor vezicule, care ulterior fuzionează cu MCP eliberând virionii.

Proteinele HCV inhibă apoptoza celulei gazdă, promovând astfel infecția persistentă.

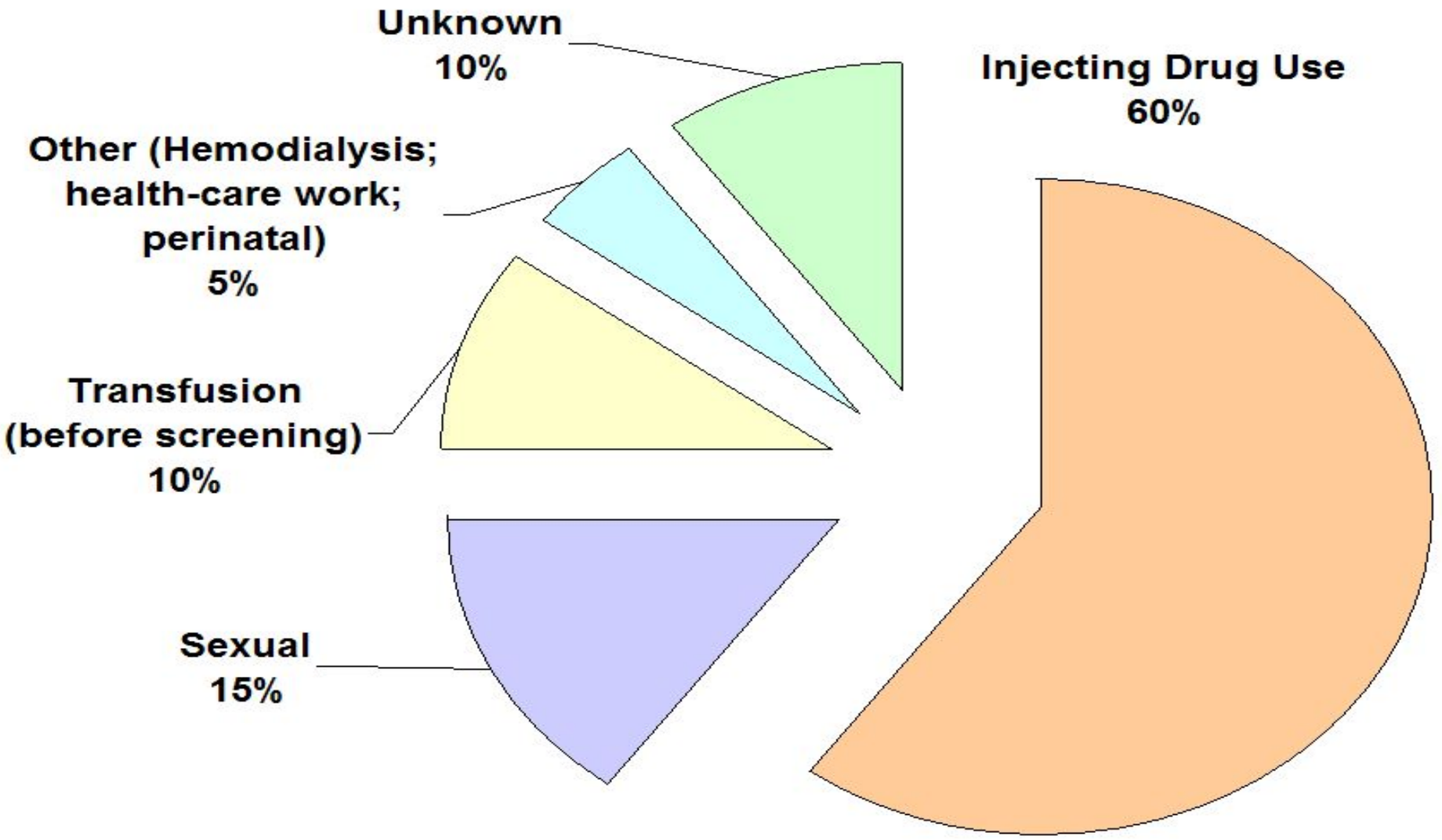

attachment
+RNA
endocytosis
Viral +RNA
-RNA
endoplasmic
reticulum
protein
synthesis
nucleus
release


Attachment
Entry
OCLN
CD81
SR-B1
LDL-R
EGFR
EphA2
Release
CLDN1
Uncoating
Replication
Endocytosis
Translation
Processing
Exosome
Assembly and Maturation

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

- Prin transfuzii, transplant de ţesut şi organe
- Droguri administrate i/v
- Nozocomial (în mediu medico-chirurgical, stomatologie, piercing, tatuaj, acupunctură)
- Vertical *(in timpul nasterii)*
- Sexual
- Intrafamilial (foarfece, pieptene, aparat de ras, etc)

Sources of Infection for Persons with Hepatitis C



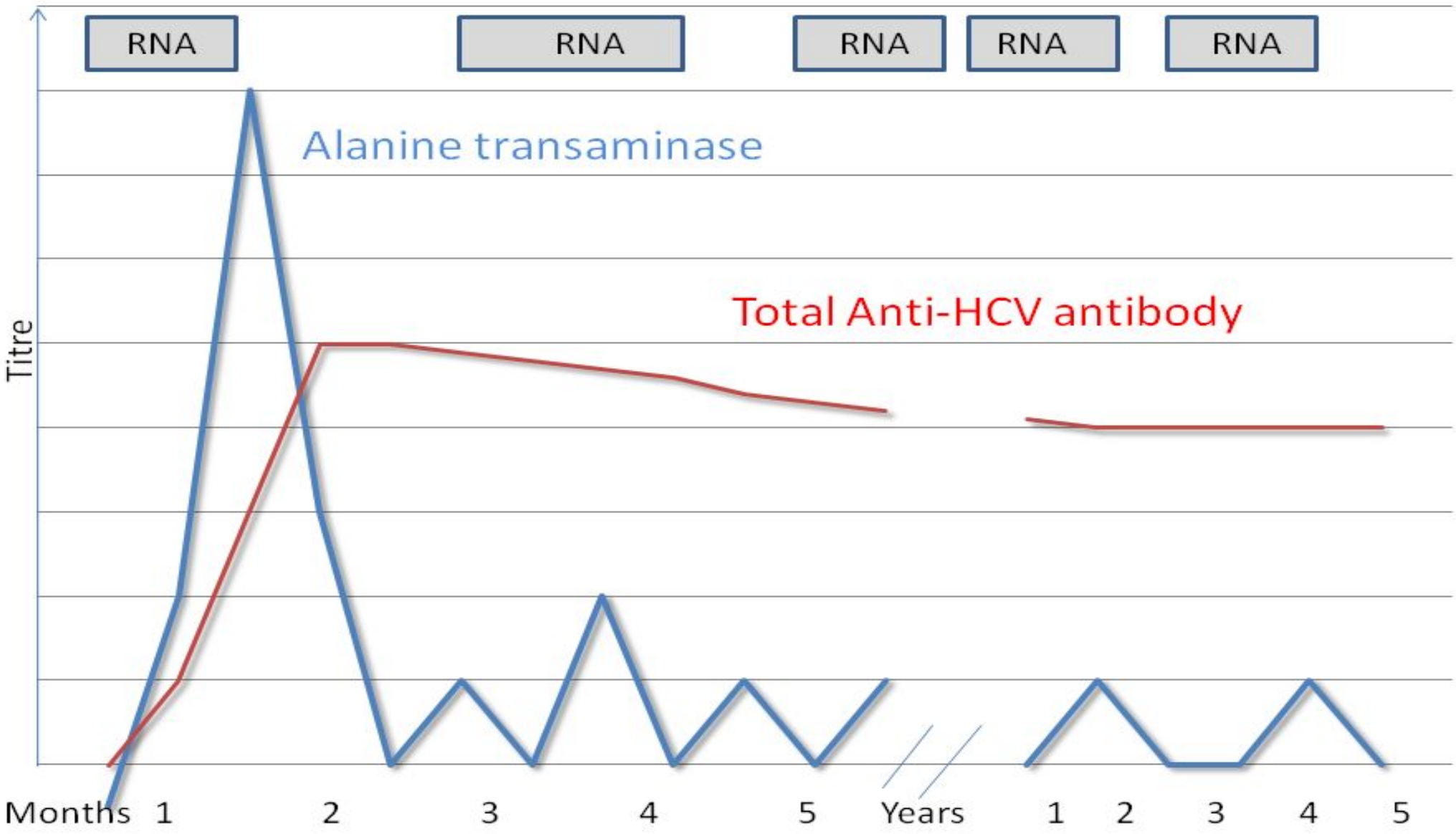
Incubaţia – 4 – 12 săptămâni

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

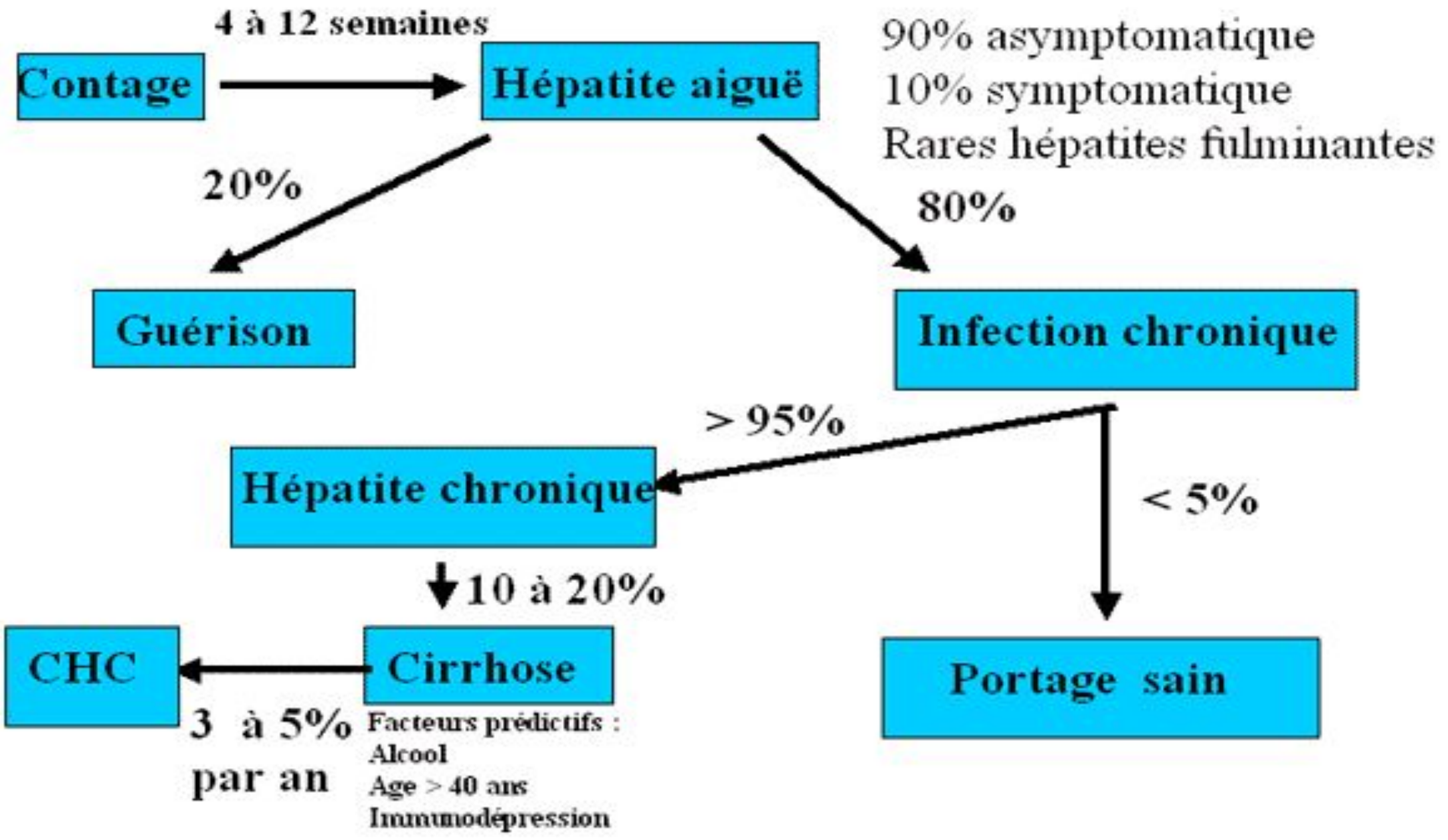
Hepatita C fulminantă – co-infecţie cu HBV sau HAV

Hepatita C cronică (80% cazuri) – persistenţa HCV peste 6 luni de la infecţia acută. Creştere cronică a activităţii ALAT, care este moderată şi fluctuantă. Co-infecţia cu HIV – factor stimulator

Complicaţii – ciroză (20% cazuri), cancer


RNA
RNA
RNA
RNA
RNA
Alanine transaminase
Total Anti-HCV antibody
Titre
Months 1
2
3
4
5
Years
1
2
3
4
5

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



Virusul GBV-C (HPgV)

- Descoperit concomitent de către 2 echipe de cercetători, manifestă analogie genomică cu HCV.

- Familia Flaviviridae

- Genul Pegivirus
- Specia *Pegivirus C*

Genom monocatenar ARN+, 2 proteine structurale (E1 și E2) și 5 nestructurale (NS)

Se replică primar în limfocite și foarte puțin în hepatocite.

Încetinește replicarea HIV

- Transmiterea parenterală este predominantă.
- Inițial GBV-C a fost asociat cu hepatite cronice, dar studii ulterioare nu au demonstrat rolul etiologic al virusului
- Există portaj cronic fără anomalie hepatică (1/6 din populație este infectată).
- Formele acute sunt rare, asociate cu alte hepatite virale.

DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL HEPATITELOR VIRALE

- **Diagnostic paraclinic**: dozarea transaminazelor, bilirubinei, raportul albumine/globuline.

Trombocitopenie, leucocitoză, diminuarea protrombinei – factori de “alertă”.

- **Diagnostic etiologic**

- Detectarea virionilor (ME, IME) sau Ag virale (ELISA, RIF) în bioptate hepatice sau sânge
- Detectarea AN virali întrahepatic sau în sânge (PCR)
- Evidenţierea anticorpilor antivirali în serul sangvin prin tehnici ELISA, ELFA, imunoblot, RIFI

- **Diagnosticul hepatitei A**
  - Evidenţierea 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 hepatocite
- **Diagnosticul hepatitei C**
  - Depistarea Ac anti-HCV (80% peste 15 săpt de la expunere, 95% - 5 luni, 97% - 6 luni)
- **Diagnosticul hepatitei D**
  - Evidenţierea Ac anti-HDV

In toate formele de hepatite virale – detectarea AN virali prin PCR

PROFILAXIA HEPATITELOR VIRALE

1- Control eficace al donatorilor de sânge, ţesuturi, organe, spermă, prevenirea MST şi nozocomiale, utilizarea materialelor de uz unic, ameliorarea condiţiilor sanitare, etc.

2 –**Imunizarea activă**

- Anti-hepatita A – vaccin inactivat/atenuat, 2 doze (protectie 10-20 ani)
- Anti-hepatita B (vaccin recombinant cu Ag HBs), 3 doze.
- Vaccin recombinant anti-hepatita E - HEV 239 (autorizat in China)
- Vaccin anti-hepatita C – în curs de studiu

3 – **Imunizarea pasivă**

- Imunoglobuline specifice anti- HAV, anti-HBV, anti-HEV

- **Tratament specific** al hepatitelor A şi E nu există.
- **Tratamentul specific al hepatitei B cronice**
  - Interferon alfa (IFN alfa conjugat cu polietilenglicol, etc)
  - Vidarabin, lamivudin, entecavir, telbivudin, adefovir (!!! Selecţia tulpinilor rezistente)
  - Imunoterapie (Ig anti-HBV)

- **Tratamentul hepatitei D**
  - Inhibitorul penetrării *bulevirtida* a primit autorizație condițională de introducere pe piață în Uniunea Europeană în 2020 (**Hepcludex**).
  - Inhibitorul de prenilare *lonafarnib* este în prezent investigat în studiile clinice de fază III.

Tratamentul specific al hepatitei C

- Ledipasvir, sofosbuvir (12 saptamani)
- Paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir (12-24 sapt)
- Interferon alfa + ribavirin (24-48 saptamani)

- *Ledipasvir* si *ombitasvir* inhiba fosfoproteina virala *NS5A*, implicata in replicarea, asamblarea, secretia virusului
- *Sofosbuvir* si *dasabuvir* reprezinta un analog nucleotidic, care blocheaza proteina virala *NS5B* (polimeraza), ce determina stoparea replicarii ARN viral