

Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Θεσσαλονίκης

Τμήμα Αισθητικής

Πτυχιακή εργασία

Θέμα:

ΙΟΓΕΝΕΙΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ

ΚΑΛΑΪΤΖΗ ΑΝΤΩΝΙΑ

Εισηγητής : Ηλίου Αλεξάνδρα

Θεσσαλονίκη 2009

Προλογος

Η ηπατίτιδα που προκαλείται από ιούς καταλήγει συχνά σε χρόνια πάθηση του ήπατος- ιογενής ηπατίτιδα. Η νοσηρότητα και η θνητότητα από τις επιπλοκές της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας (κίρρωση ήπατος, ηπατική ανεπάρκεια και καρκίνος του ήπατος) είναι μεγάλη. Παρά τις προσπάθειες πρόληψης, πάνω από μισό δισεκατομμύριο άνθρωποι στον πλανήτη έχουν προσβληθεί από χρόνια ηπατίτιδα Β και C και πάνω από ένα εκατομμύριο πεθαίνουν κάθε χρόνο από τις επιπλοκές τους.

Όσον αφορά τη χώρα μας η μετανάστευση στην Ελλάδα ατόμων από περιοχές με υψηλή ενδημικότητα αύξησε το γενικό επιπολασμό της ηπατίτιδας και επιβάλλει την έγκαιρη υιοθέτηση προγραμμάτων ενημέρωσης, πρόληψης, διάγνωσης και θεραπείας.

Με την εισοδο στον εικοστό πρώτο αιώνα και την εφαρμογή νέων δεδομένων οι ιογενείς ηπατίτιδες έπαψαν να είναι πλέον νόσοι για τις οποίες λίγα μπορούν να γίνουν προς όφελος του ασθενούς. Ιδιαίτερα για τις χρόνιες μορφές, όπου στο παρελθόν ο γιατρός περιοριζόταν σε προσεκτική παρακολούθηση και ενίσχυση του ασθενούς και η εξέλιξη σε κίρρωση και ηποκυτταρικό καρκίνο θεωρήτω βέβαιη, οι προοπτικές έχουν αλλάξει ριζικά.

Η εργαστηριακή διάγνωση περιλαμβάνει πλέον εξειδικευμένες μεθόδους μοριακής βιολογίας και γεννετικής.

Η θεραπευτική παρέμβαση έγινε πιο εύκολη, πιο αποτελεσματική και με λιγότερες παρενέργειες. Με τα νέα φάρμακα είναι δυνατή η καταστολή της αναπαραγωγής του ιού.

Η πρόληψη βασίζεται σε νέα ανασυνδιασμένα και χωρίς επιπλοκές εμβόλια.

Στην εργασία αυτή επιχειρήθηκε η αναλυτική προσέγγιση των σημαντικότερων μορφών ιογενούς ηπατίτιδας (A, B, C , D, E). Γίνεται αναφορά στην επιδημιολογία ,την κλινική εικόνα, τους τροπους διάγνωσης και ιδιαίτερα στη θεραπεία και την πρόληψη.

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή

2. Ηπατίτιδα Α

- i. Κλινική εικόνα
- ii. Διάγνωση
- iii. Πρόγνωση
- iv. Θεραπεία
- v. Πρόληψη

3. Ηπατίτιδα Β

- i. Επιδημιολογία
- ii. Πολλαπλασιασμός και παθογένεια του ιού
- iii. Δείκτες ηπατίτιδας
- iv. Οξεία Ηπατίτιδα Β
 - 1) Κλινική εικόνα
 - 2) Διάγνωση- εργαστηριακά ευρήματα
 - 3) Διαφορική διάγνωση
 - 4) Πρόγνωση
 - 5) Θεραπεία
- v. Κεραυνοβόλος Ηπατίτιδα Β
- vi. Χρόνια Ηπατίτιδα Β
 - 1) Κλινική εικόνα
 - 2) Εξέλιξη- Πρόγνωση
 - 3) Θεραπεία
- vii. Πρόληψη

4. Μη-Α –Μη –Β Ηπατίτιδα

5. Ηπατίτιδα C

- i. Επιδημιολογία
- ii. Διάγνωση
- iii. Οξεία ηπατίτιδα C
- iv. Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα C
- v. Χρόνια HCV λοίμωξη
- vi. Εξωηπατικές εκδηλώσεις
- vii. Φυσική πορεία
- viii. Θεραπεία
- ix. πρόληψη

6. Ηπατίτιδα Δ

7. Ηπατίτιδα Ε

8. Άλλοι ιοί ηπατίτιδας

- i. ιός Epstein-Barr
- ii. Μεγαλοκυτταροϊός
- iii. γιγαντοκυτταρική ηπατίτιδα
- iv. ηπατίτιδα G

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ηπατίτιδα μπορεί να προκληθεί από διάφορα φάρμακα, τοξικούς παράγοντες και πληθώρα ιών. Η ιογενής ηπατίτιδα είναι λοίμωξη η οποία χαρακτηρίζεται από διάχυτη ηπατοκυτταρική νέκρωση με χαρακτηριστική κλινική, βιοχημική και μορφολογική εικόνα. Οι ιογενείς ηπατίτιδες αποτελούν τη συχνότερη μορφή οξείας και χρόνιας ηπατίτιδας. Προκαλούνται από δυο ομάδες ιών : 1) τους ιούς ηπατίτιδας (A, B, C, D, E) και 2) τους ηπατομιμικούς ιούς (ιλαράς, κίτρινου πυρετού, μεγαλοκυτταροίου, Epstein Bare, απλού έρπητα, κ.α.).

Κλινικά μπορεί να παρουσιασθεί με τη μορφή οξείας ή χρόνιας ηπατίτιδας και στις περισσότερες περιπτώσεις η διαδρομή της είναι ανικτερική με ήπια συμπτωματολογία ή και τελείως συμπτωματική. Στις οξείες περιπτώσεις ιογενούς ηπατίτιδας η κλινική εικόνα είναι παρόμοια, ανεξάρτητα από τον υπεύθυνο ιό. Αντίθετα στις χρόνιες μορφές, λόγω της ετερογένειας των ιών B και C, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για τις περισσότερες χρόνιες ηπατίτιδες, η κλινική παρουσίαση ποικίλει και σε μεγάλο αριθμό ασθενών είναι ανύπαρκτη.

Οι παράγοντες A, B, C, D και E ευθύνονται για το 95% των περιπτώσεων οξείας ιογενούς ηπατίτιδας και στην πράξη όταν χρησιμοποιούμε τον όρο ηπατίτιδα αναφερόμαστε σε μια από τις συνήθεις μορφές ηπατίτιδα A, ηπατίτιδα B, ηπατίτιδα C,μη-A-μη-B ηπατίτιδα, ηπατίτιδα D, ηπατίτιδα E (πίνακας 1).

Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις κατά τις ιογενείς ηπατίτιδες χαρακτηρίζονται από νέκρωση των ηπατοκυττάρων, η οποία συνοδεύεται από υπερπλασία των κυττάρων του Kupffer, περιτυλαίες διηθήσεις από μονοκυτταρικά κύτταρα και τοπικές περιοχές νεκρώσεων με οξεόφιλο εκφύλιση. Οι αλλοιώσεις αρχικά εμφανίζονται στο κέντρο του ηπατικού λοβίου. Μετά παρατηρείται άθροιση λιποφουσκίνης στα κύτταρα του Kupffer η οποία προέρχεται από την καταστροφή των ηπατοκυττάρων. Η στάση της χολής και η εμφάνιση ικτέρου, προκαλείται από τη διόγκωση των ηπατοκυττάρων τα οποία παρεμποδίζουν την αποχέτευση της χολής. Κατά την εξέλιξη της νόσου σε μερικές περιπτώσεις το ήπαρ παρουσιάζει αλλοιώσεις από τις οποίες φαίνεται ότι θα εξελιχθεί σε οξεία νέκρωση. Παρολαυτά συνήθως επανέρχεται στη φυσιολογική του κατάσταση μετά από 8-12 εβδομάδες. Σε μερικές όμως περιπτώσεις οι ηπατοκυτταρικές βλάβες είναι δυνατόν να εξελιχθούν σε οξεία νέκρωση. Σε άλλες περιπτώσεις παρά την κλινική αποκατάσταση και υποχώρηση των συμπτωμάτων είναι δυνατό να παρατηρηθεί χρόνια ηπατίτιδα, μετανεκρωτική κίρρωση του ήπατος ή ηπατοκυτταρικο καρκίνωμα.

πίνακας 1

<u>Βασικά γνωρίσματα των ιογενών ηπατίτιδων</u>					
	ηπατίτιδα A	ηπατίτιδα B	ηπατίτιδα C	Ηπατίτιδα D	Ηπατίτιδα E
Περίοδος επώασης	2-6 εβδομάδες	2-6 μήνες	2-22 εβδομάδες	4-8 εβδομάδες	2-9 εβδομάδες
Εκδήλωση	Συνήθως οξεία	Συνήθως ύπουλη	Συνήθως ύπουλη	Συνήθως οξεία	Συνήθως οξεία
Συμπτώματα <ul style="list-style-type: none"> ○ Ναυτία-εμετός ○ Πυρετός ○ Ίκτερος ○ αρθραλγίες 	Συχνά Συχνά 50% σπάνια	Συχνά σπάνια 33% συχνά	Συχνά Σπάνια 25% σπάνια	Συχνά σπάνια ? σπάνια	Συχνά σπάνια 10-20% σπάνια
Διάγνωση	IgM anti-HAV	HBsAg	Anti-HCV	IgM anti-HDV	Anti-HEV
Μετάδοση <ul style="list-style-type: none"> ○ κόπρανα- στόμα ○ παρεντερική ○ σεξουαλική ○ περιγεννητική ○ 	Συνήθης σπάνια Ναι όχι	σπάνια Συνήθης Ναι ναι	σπάνια Συνήθης Ναι ναι	? Συνήθης ? ?	Συνήθης Όχι ? όχι
Επακόλουθα <ul style="list-style-type: none"> ○ χρόνιος φορέας ○ χρόνια ενεργός ηπατίτιδα ○ κεραυνοβόλος ηπατίτιδα ○ ανάνηψη 	Όχι Όχι 0,1% >99%	5-10% περίπου 5% 0,2-1% 85-90%	Μέχρι 60% 30-50% ? ?	Οι περισσότεροι Μέχρι 70% Μέχρι 17% ?	Όχι Όχι 2-10% 90-98%
Επιδημιολογία <ul style="list-style-type: none"> ○ σποραδικές περιπτώσεις ○ επιδημία ○ μετά-μεταγγισιακή 	Κυρίως σε παιδιά αναπτυσσόμενων και ενήλικες αναπτυγμένων χωρών Από τροφή ή νερό Εξαιρετικά σπάνια	Κυρίως σε άντρες Μολυσμένα προϊόντα αίματος < 5% των μετά από μετάγγιση περιπτώσεων	40-50% των σποραδικών περιπτώσεων Μολυσμένα προϊόντα αίματος 85-95% των μετά από μετάγγιση περιπτώσεων	- Μολυσμένα προϊόντα αίματος πιθανή	Νέοι και μεσήλικες Από τροφή νερό όχι
Πρόληψη	ISG	HBIG, εμβόλιο	ISG	εμβόλιο ηπατίτιδας B	ISG από ενδημικές περιοχές

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Α

Η ηπατίτιδα Α είναι οξεία φλεγμονώδης πάθηση του ήπατος που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Α (HAV). Είναι η αιτία για το 20-25% της κλινικής ηπατίτιδας στις αναπτυγμένες χώρες. Ο HAV είναι ένας 27nm ηπατοϊός της οικογένειας των πικορναϊών που προκαλεί μόνον οξεία ηπατίτιδα. Ο ιός μεταδίδεται με την κοπρανοστοματική οδό και η μετάδοση του ευνοείται από τον συνωστισμό και από συνθήκες πτωχής υγιεινής. Μολυσμένο νερό και τροφή ευθύνονται για ξεσπάσματα επιδημιών.

Ο ιός εισέρχεται από το στόμα, πολλαπλασιάζεται στο εντερικό τοίχωμα και μεταφέρεται στο ήπαρ με την πυλαία κυκλοφορία. Εκεί πολλαπλασιάζεται και απεκκρίνεται στο χοληφόρο σύστημα και στο έντερο.

Ο χρόνος επώασης είναι κατά μέσο όρο 30 ημέρες. Ο ιός απεκκρίνεται στα κόπρανα μέχρι και δυο εβδομάδες πριν από την κλινική εκδήλωση της νόσου.

Αντίσωμα στον ορό εμφανίζεται μετά την εξαφάνιση του ιού από τα κόπρανα στην αρχή με την μορφή IgM anti-HAV, το οποίο διαρκεί 2 έως 6 μήνες και υποδηλώνει πρόσφατη λοίμωξη. Στη συνέχεια ανιχνεύεται το IgM anti-HAV, που σημαίνει και μόνιμη ανοσία.

Η θνητότητα της ηπατίτιδας Α είναι μικρή και η κεραυνοβόλος μορφή είναι ασυνήθης. Δεν υφίσταται χρόνια ηπατίτιδα Α και δεν υπάρχει κατάσταση χρόνιας φορίας.

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα είναι συνήθως ήπια ιδιαίτερα στα παιδιά στα οποία είναι υποκλινική ή παίρνει τη μορφή γαστρεντερίτιδας. Στους ενήλικες είναι πιο βαριά και παρατεταμένη.

Το προϊκτερικό στάδιο διαρκεί περίπου δυο εβδομάδες και ο ασθενής αισθάνεται αδυναμία, καταβολή, ανορεξία, ναυτία, εμετούς, διάρροια, πονοκέφαλο και αποστρέφεται το κάπνισμα και το αλκοόλ. Ο πυρετός είναι μέτριος και πιθανόν να υπάρχει αίσθημα δυσφορίας στο επιγάστριο. Με την εμφάνιση ίκτερου τα ούρα σκουραίνουν, τα κόπρανα παίρνουν ανοικτό χρώμα και η γενική συμπτωματολογία αρχίζει να υποχωρεί. Καθώς ο ίκτερος βαθαίνει, η όρεξη αποκαθιστάται και ο πυρετός αρχίζει να υποχωρεί.

Κλινικά διόγκωση του ήπατος ανευρίσκεται στο 70% των ασθενών και του σπληνός στο 20%. Η αποδρομή του ίκτερου γίνεται σε διάστημα 3-6 εβδομάδων.

Κατά την κύηση, η ηπατίτιδα Α ακολουθεί καλοήγη πορεία και δεν σχετίζεται με αυξημένη μητρική ή εμβρυϊκή θνησιμότητα ή χρωμοσωμιακές μεταβολές. Η μετάδοση στο νεογνό είναι σπάνια.

Άτυπες εκδηλώσεις

Υπάρχουν τέσσερις άτυπες εκδηλώσεις της ηπατίτιδας Α. η χολόσταση, η υποτροπή, οι εξωηπατικές εκδηλώσεις και η πρόκληση αυτοάνοσης ηπατίτιδας τύπου 1.

Η χολοστατική μορφή, που συνοδεύεται με παράταση του ίκτερου και κνησμό, συνήθως αφορά μικρό ποσοστό ασθενών, είναι καλοήθης και υποχωρεί πλήρως μέσα σε 2-6 μήνες.

Υποτροπές της νόσου παρουσιάζονται σε ποσοστό 2-15%, είναι ηπιότερες και κατά κανόνα υποχωρούν πλήρως. Δεν είναι γνωστά τα αίτια που προδιαθέτουν σε υποτροπή αν και γενικώς αποδίδεται σε πρόωρη σωματική άσκηση, κατανάλωση αλκοόλ και χορήγηση κορτικοειδών.

Οι σχετικές συχνότερες εξωηπατικές εκδηλώσεις της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Α είναι: η λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, η αρθρίτιδα, η σπειραματονεφρίτιδα και η μεικτή κρυσθαιριναιμία. Άλλες σπάνιες εκδηλώσεις είναι το σύνδρομο Guillain Bare, ο ίλιγγος, η μονονευρίτιδα, έξαρση σκλήρυνσης κατά πλάκας, κτλ.

Οξεία ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια (κεραυνοβόλος μορφή)

Σε μικρό αριθμό ασθενών η εξέλιξη μπορεί να είναι ταχεία, με επιδεινούμενη εικόνα, με αποτέλεσμα ο ασθενής μέσα σε λίγες ημέρες να παρουσιάζει συγχυτικά φαινόμενα, τρόμο, αιμορραγική διάθεση, υψηλό πυρετό, ενώ ο ίκτερος βαθαίνει και το ήπαρ συρρικνώνεται. Η πρόγνωση είναι κακή.

Μερικοί ασθενείς εξακολουθούν να έχουν υποκειμενικά συμπτώματα όπως καταβολή, ανορεξία, και αποστροφή προς το αλκοόλ, τα οποία μπορεί να παραμείνουν μέχρι και ένα χρόνο χωρίς ιδιαίτερα εργαστηριακά ευρήματα.

Διάγνωση

Η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας Α γίνεται ορολογικά, με τη διαπίστωση ειδικού αντισώματος IgM anti-HAV έναντι του ιού, με μέθοδο RIA ή με μέθοδο ELISA. Μετά την αποδρομή ανιχνεύεται το IgG anti-HAV.

Εργαστηριακά ευρήματα

Στο προϊκτερικό στάδιο κυρίως αυξάνονται οι τρανσαμινάσες σε υψηλά επίπεδα, η αλκαλική φωσφατάση αυξάνεται σε διπλάσιες ή τριπλάσιες τιμές πάνω από τα φυσιολογικά όρια, ενώ στα ούρα ανιχνεύεται η χολερυθρίνη. Μετά την εμφάνιση του ικτέρου αυξάνεται η ολική χολερυθρίνη με σχέση άμεση/ έμμεση μισή-μισή. Ο χρόνος προθρομβίνης αυξάνεται ιδιαίτερα στην κεραυνοβόλο μορφή και είναι κακό προγνωστικό σημείο. Τα λευκά αιμοσφαίρια συνήθως είναι χαμηλά και υπάρχει σχετική λεμφοκυττάρωση. Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών είναι αυξημένη. Σπάνια παρατηρείται θετική Coombs, που είναι δυνατόν να συνοδεύει απλαστική ή αιμολυτική αναιμία. Απεικονιστικές εξετάσεις γίνονται στην περίπτωση της χολοστατικής μορφής για τη διαφορική διάγνωση από απόφραξη. Συνήθως οι υπέρηχοι αρκούν στις περισσότερες περιπτώσεις. Βιοψία ήπατος γίνεται μόνο όταν υπάρχει αμφιβολία για τη διάγνωση.

Διαφορική διάγνωση γίνεται από τις άλλες ιογενείς ηπατίτιδες με έλεγχο των δεικτών τους και από τις φαρμακευτικές ή αλκοολικές ηπατίτιδες από το λεπτομερές ιστορικό.

Πρόγνωση

Η πρόγνωση είναι πολύ καλή. Θάνατοι συμβαίνουν ένας κάθε χίλιες περιπτώσεις. Η συχνότητα της κεραυνοβόλου μορφής στο σύνολο των περιπτώσεων με οξεία ηπατίτιδα Α είναι 1%. Η ανάρρωση είναι πλήρης και η ανίχνευση του αντισώματος IgG-anti HAV σημαίνει μόνιμη ανοσία. Τα 2/3 των ενηλίκων με ικτερική ηπατίτιδα Α έχουν φυσιολογική βιοχημεία μετά από δύο μήνες. Το 85% στους τρεις μήνες και σχεδόν όλοι στους 6 μήνες. Η θνητότητα σχετίζεται με την ηλικία (πίνακας 2).

Πίνακας 2

Συσχέτιση θνητότητας οξείας ηπατίτιδας Α με την ηλικία	
Ηλικία	Θνητότητα
5-29	1,5‰
>49	27‰

Θεραπεία

Η πλειονότητα των ασθενών δε χρειάζεται θεραπεία και η αντιμετώπιση γίνεται στο σπίτι με ξεκούραση και ελαφρά διατροφή. Η συμπτωματική θεραπεία και η εισαγωγή στο νοσοκομείο γίνονται μόνο στην κεραυνοβόλα μορφή. Η ιογενής ηπατίτιδα Α αυτοπεριορίζεται στις περισσότερες περιπτώσεις εντός ολίγων εβδομάδων. Καλή συμβουλή είναι να ακολουθείται η διάθεση του ασθενούς για φαγητό, αρκεί να λαμβάνονται αρκετά υγρά για να προληφθεί η αφυδάτωση. Αποφεύγεται η χρήση κορτικοειδών. Μετά τους έξι μήνες και εφόσον η οξεία ηπατίτιδα αυτοϊάθηκε, επιτρέπεται η κοινωνική χρήση αλκοόλ.

Πρόληψη

Ο ιός απεκκρίνεται στα κόπρανα δύο εβδομάδες πριν την εμφάνιση του ικτέρου και η μόλυνση μπορεί να γίνει πριν τη διάγνωση, επομένως η απομόνωση του ασθενούς δεν προσφέρει ιδιαίτερα. Ο ιός ανθίσταται στη χλωρίωση, καταστρέφεται με βρασμό ή σε διάλυμα φορμαλίνης.

Η καλύτερη πρόληψη είναι οι καλοί κανόνες υγιεινής. Πρέπει να λαμβάνονται όλα τα μέτρα τα οποία εφαρμόζονται για την προφύλαξη από εντερικές λοιμώξεις. Η εφαρμογή των στοιχειωδών κανόνων προσωπικής υγιεινής, η χρήση αποχωρητηρίων, ο έλεγχος της ύδρευσης και η βελτίωση της διαπαιδαγώγησης του κοινού για θέματα υγιεινής είναι απαραίτητα μέτρα για την προφύλαξη.

Παθητική ανοσοπροφύλαξη

Η χορήγηση άνοσης γ-σφαιρίνης προφυλάσσει για διάστημα περίπου 6 μηνών και χορηγείται σε άτομα που ταξιδεύουν σε χώρες με χαμηλό επίπεδο υγιεινής, όπου η νόσος ενδημεί.

Στα άτομα του στενού οικογενειακού κύκλου ενός ασθενούς με ηπατίτιδα Α, μπορεί να χορηγηθεί υπεράνοσος σφαιρίνη.

Εμβολιασμός

Το πρώτο εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Α κυκλοφόρησε το 1995. Με τον εμβολιασμό προκαλείται παραγωγή αντισωμάτων και προσφέρεται μακροχρόνια προστασία (πάνω από 10 χρόνια). Το εμβόλιο είναι αποτελεσματικό και ασφαλές, χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Απαιτούνται δύο δόσεις ενδομυϊκά στο δελτοειδή μύ. Εμβόλια έχουν παρασκευαστεί από τον ιό μετά ανενεργοποίηση με φορμαλεΐδη και ανασυνδυασμένα, με πολύ καλή κάλυψη. Ο εμβολιασμός συνίσταται σε ειδικές ομάδες ατόμων όπως ταξιδιώτες, παιδιά και προσωπικό παιδικών σταθμών, προσωπικό που εργάζεται σε μονάδες εντατικής θεραπείας, άτομα που εργάζονται σε αποθήκες τροφίμων ή σε εστιατόρια, σε στρατιωτικές μονάδες με αποστολές σε περιοχές με χαμηλό επίπεδο υγιεινής. Η κάλυψη είναι πολύ καλή και μπορεί να αντικαταστήσει την παθητική ανοσοπροφύλαξη.

Λόγω εμφάνισης επιδημιών σε παιδικούς πληθυσμούς οι δυτικές χώρες οδηγήθηκαν στην ενσωμάτωση του εμβολίου της ηπατίτιδας Α στους υποχρεωτικούς εμβολιασμούς των παιδιών. Στην Ελλάδα από το καλοκαίρι του 2008, το εθνικό σύστημα εμβολιασμού περιλαμβάνει το εμβόλιο της ηπατίτιδας Α. Προτιμάται η χορήγηση μετά το δεύτερο έτος στα παιδιά, διότι έχει βρεθεί ότι στην ηλικία αυτή υπάρχει καλύτερη ανοσιακή απάντηση.

πίνακας 3

Διαφορές ηπατίτιδας Α και Β		
	ηπατίτιδα Α	ηπατίτιδα Β
Ιός	RNA	DNA
Στάδιο επώασης	2-6 εβδομάδες	2-6 μήνες
Μετάδοση	Εντερική οδός	Παρεντερική
Ηλικία	Σχολική ηλικία	Κυρίως νέοι ενήλικες
Εποχιακή κατανομή	Φθινόπωρο- Χειμώνας	Δεν υπάρχει
Έναρξη νόσου	Οξεία	Βραδεία- ύπουλη
Κλινική πορεία	Ηπιότερη	Περισσότερο βαριά
Αντιγόνο S	όχι	ναι

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Το 1965 ο Blumberg αναγνώρισε ένα αντιγόνο στον ορό του αίματος ενός Αυστραλού ιθαγενούς (αυστραλιανό αντιγόνο- HBsAg). Αργότερα το αντιγόνο αυτό αποδόθηκε στην πρωτεΐνη επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας Β. Το 1970 ο Dane αναγνώρισε στον ορό και στο ήπαρ σωματίδια μεγέθους 42nm (σωματίδια Dane), τα οποία αποτελούν αυτό καθ' εαυτό τον ιό. Τα σωματίδια αυτά κυκλοφορούν στο αίμα μαζί με το HBsAg, παίρνοντας τη μορφή σωληνίσκων και σφαιριδίων που έχουν μόνο αντιγονικές ιδιότητες.

Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) είναι ένας DNA ιός και ανήκει στην οικογένεια των ιών Hepadna. Στην ίδια οικογένεια ανήκουν επίσης ο ιός της ηπατίτιδας των τρωκτικών woodchuck, ο ιός ηπατίτιδας των σκίουρων εδάφους, ο ιός ηπατίτιδας που προσβάλλει τα παπάκια του Πεκίνου και άλλοι σπανιότεροι ιοί.

Ο ιός Β είναι κυρίως ηπατοτρόπος, κυκλικός, με διάμετρο 42nm και μοναδικό τρόπο πολλαπλασιασμού (μέσω RNA προγονιδιώματος). Αποτελείται από το εξωτερικό περίβλημα το οποίο περιέχει το επιφανειακό αντιγόνο του ιού- HBsAg και το πυρηνοκαψίδιο, που εκφράζει το αντιγόνο του πυρήνα- HBcAg και το αντιγόνο HBeAg και περιέχει το DNA του ιού και τη DNA πολυμεράση. Κατά τον πολλαπλασιασμό του ιού παράγεται η πρωτεΐνη e.

Το επιφανειακό αντιγόνο δεν είναι λοιμογόνο, διότι όπως αναφέρθηκε δεν περιέχει DNA του ιού και θεωρείται ότι είναι απλώς το περίβλημα του ιού. Στον ορό του πάσχοντος το HBsAg κυκλοφορεί σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες από τα πλήρως λοιμογόνα σωματίδια του ιού (σωματίδια Dane).

Ο ιός της ηπατίτιδας Β, διατηρεί τη λοιμογόνο δύναμη του για τουλάχιστον 6 μήνες σε θερμοκρασία 30- 32 βαθμούς Κελσίου. Θέρμανση στους 98 βαθμούς για ένα λεπτό αδρανοποιεί εν μέρει τον ιό, ενώ για είκοσι λεπτά τον αδρανοποιεί πλήρως. Σε ξηρά θερμότητα καταστρέφεται στους 160 βαθμούς μετά μια ώρα. Η λοιμογόνος δύναμη του ιού καταστρέφεται με την επίδραση διαφόρων απολυμαντικών ουσιών, όπως το υποχλωριώδες νάτριο, η γλουτεραλδεύδη, η ισοπροπυλική αλκοόλη και τα ιωδιούχα σκευάσματα.

Επιδημιολογία

Η ηπατίτιδα Β έχει παγκόσμια διασπορά. Η μόλυνση του πληθυσμού από τον ιό σε κάποιο στάδιο της ζωής του ανέρχεται στα 2 δισεκατομμύρια και από αυτούς 350 περίπου εκατομμύρια είναι χρόνιοι φορείς. Ένα μέρος των φορέων μπορεί να αναπτύξει χρόνια ηπατίτιδα με εξέλιξη προς κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Υπολογίζεται ότι 20-40% των χρονίως πασχόντων από HBV ηπατοπάθεια καταλήγουν από επιπλοκές της κίρρωσης ή ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Η συχνότητα της νόσου ποικίλλει από το ένα μέρος του κόσμου στο άλλο, είναι χαμηλή στις ανεπτυγμένες χώρες της βόρειας Ευρώπης, ενώ φτάνει στο 10-15% στην Αφρική και Άπω Ανατολή (πίνακας 4).

Πίνακας 4

Ενδημικότητα της HBV λοίμωξης			
Επιπολασμός	Χαμηλή	Μέση	Υψηλή
HBsAg Anti-HBs	<2% <20%	2-7% 20-60%	8-15% >60%
Χώρες	Δ. Ευρώπη ΗΠΑ Αυστραλία	Αν. Ευρώπη Μεσόγειος Ν. Αφρική	ΝΑ Ασία Κινά Αφρική

Οι χρόνιοι φορείς στους αιμοδότες στις διάφορες χώρες κυμαίνονται από 0,1 μέχρι 15% (πίνακας 5). Σε απομονωμένες κοινότητες τα ποσοστά είναι πολύ υψηλά όπως στους Εσκιμώους της Αλάσκας (45%) και τους γηγενείς Αυστραλούς (85%).

Ο ιός μεταδίδεται με το αίμα και τα σωματικά υγρά (παρεντερική οδός). Τα επίπεδα του ιού στο αίμα είναι πολύ υψηλότερα σε σύγκριση με τις άλλες εκκρίσεις του οργανισμού. Έχει αποδειχθεί ότι το σπέρμα και ο σίελος είναι μολυσματικά. Για τα ουρά, τις κολπικές εκκρίσεις, το μητρικό γάλα και τα δάκρυα δεν έχει αποδειχθεί η μολυσματικότητά τους. Η σεξουαλική μετάδοση είναι πολύ υψηλή και η ηπατίτιδα Β συγκαταλέγεται στα σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα.

Ο ΗΒV παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα σε ομοφυλόφιλους άντρες, ωστόσο ο μεγαλύτερος αριθμός κρουσμάτων οφείλεται σε ετερόφυλη μετάδοση. Επίσης αυξημένος είναι ο κίνδυνος στις περιπτώσεις που υπάρχει φορέας του ιού μέσα στην οικογένεια. Η χρήση αντικειμένων όπως ξυραφάκια ξυρίσματος και οδοντόβουρτσες από άτομα της οικογένειας μπορεί να είναι αιτία μετάδοσης του ιού.

Η μη χρήση βελονών μιας χρήσης στο βελονισμό, στα διάφορα τατουάζ, το τρύπημα των αυτιών ή η χρήση ίδιας βελόνης από άτομα που κάνουν ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών είναι αιτία διασποράς του ιού. Τα τσιμπήματα κουνουπιών και κοριών είναι πιθανός τρόπος μετάδοσης. Ο τραυματισμός του προσωπικού των νοσοκομειακών μονάδων με βελόνες που χρησιμοποιήθηκαν σε φορείς του ιού είναι συχνός τρόπος μετάδοσης.

Οι εργαζόμενοι σε μονάδες τεχνητού νεφρού, μονάδες αιμοδοσίας, μονάδες εντατικής νοσηλείας και χειρουργεία αποτελούν ομάδες υψηλού κινδύνου. Οι μεταγγίσεις αίματος και προϊόντων αίματος εξακολουθούν να είναι αιτία μετάδοσης σε χώρες που δεν γίνεται έλεγχος πριν από τις μεταγγίσεις.

Περιγεννητική μετάδοση της λοίμωξης (κάθετη μετάδοση από μητέρα σε νεογνό) μπορεί να γίνει από έγκυο μητέρα φορέα στο νεογνό. Η μετάδοση γίνεται συνήθως κατά τη γέννηση ή λίγο μετά από αυτή από την είσοδο αίματος της μητέρας στην κυκλοφορία του νεογνού.

Στις χώρες με χαμηλή ενδημικότητα ο ιός μεταδίδεται κυρίως σεξουαλικά, με ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών και με επαγγελματική έκθεση. Περιορίζεται στις ομάδες υψηλού κινδύνου (πίνακας 6). Στις χώρες με μέση ενδημικότητα μεταδίδεται κυρίως ενδοοικογενειακά. Στις χώρες με υψηλή ενδημικότητα μεταδίδεται κατ' εξοχήν κάθετα.

Πίνακας 5

Εκατοστιαία αναλογία υγιειών φορέων σε πληθυσμό αιμοδοτών	
Σκανδιναβία	0,1
Μ. Βρετανία	0,1
Η.Π.Α.	0,1
Ολλανδία	0,2
Ελβετία	0,2
Βέλγιο	0,5
Γαλλία	0,5
Ισπανία	2,0
Ν. Ιταλία	3,0
Ελλάδα	3,0
Ν. Αφρική	11,3
Σιγκαπούρη	15,0

Πίνακας 6

Ομάδες υψηλού κινδύνου για μετάδοση HBV
<ul style="list-style-type: none">• Ομοφυλόφιλοι• Ετεροφυλόφιλοι με πολλαπλούς συντρόφους• Χρηστές τοξικών ουσιών• Εργαζόμενοι στον τομέα υγείας• Πολυμεταγγιζόμενοι• Αιμορροφιλικοί• Φυλακισμένοι• Αιμοκαθαιρόμενοι• Πνευματικά καθυστερημένοι• Οδοντίατροι• Οικείοι φορέων• Νεογνά HBsAg θετικών μητέρων

Στη χώρα μας ο επιπολασμός είναι μεγαλύτερος σε κοινότητες με κακές συνθήκες υγιεινής και χαμηλό κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο. Η ενδοοικογενειακή μετάδοση είναι αρκετά υψηλή στην Ελλάδα. Η μετάδοση μεταξύ συζύγων φτάνει το 80% και στα παιδιά από τη μητέρα και τον πατέρα στο 65% και 42% αντίστοιχα. Η συχνότητα θετικού αυστραλιανού αντιγόνου στην ελληνική οικογένεια είναι ψηλότερη από του γενικού πληθυσμού (πίνακας 7).

Πίνακας 7

Μετάδοση του ιού Β στην ελληνική οικογένεια		
Μέλη οικογενειών		Γενικός πληθυσμός
Σύζυγοι	80%	
Παιδιά φορέας η μητέρα	65%	
φορέας ο πατέρας	42%	
Δείκτες στην ελληνική οικογένεια HBsAg	13%	3%

Πολλαπλασιασμός και παθογένεια του ιού

Ο HBV μολύνει και πολλαπλασιάζεται σε πολύ περιορισμένο είδος κύτταρων. Εκτός από τα ηπατοκύτταρα, υπάρχουν ενδείξεις ότι πολλαπλασιάζεται στα κύτταρα του παγκρέατος, του σπληνός, στα νεφρικά σωληνάκια και ίσως στα λεμφοκύτταρα. Μετά την είσοδο του ιού στο ηπατοκύτταρο, το DNA απελευθερώνεται από το πυρηνοκαϊνίδιο και μεταφέρεται στον πυρήνα, όπου πολλαπλασιάζεται μέσω ανάστροφης μεταγραφής. Ο πολλαπλασιασμός του ιού είναι πολύ γρήγορος με χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα 24 ώρες έως 3 ημέρες και μεγάλη ημερήσια παραγωγή ιικού γονιδιώματος.

Όπως όλοι οι DNA ιοί, ο HBV υφίσταται αυτόματες μεταλλάξεις με σκοπό την απόκτηση πλεονεκτημάτων έναντι της ανοσιακής αντίδρασης του ξενιστή και την διαίωσιση του. Αποτελέσματα σημαντικών μεταλλάξεων είναι η δημιουργία ποικιλιών ή παραλλαγών του ιού, που αναφέρονται ως γονότυποι, υπότυποι και ορότυποι.

Ο HBV σύμφωνα με την μοριακή ανάλυση του ιικού γονιδιώματος διακρίνεται σε 7 γονότυπους (A-G). Η ανάλυση των γονότυπων γίνεται σε περιορισμένη κλίμακα και είναι ασαφής η κλινική σημασία τους. Ο HBV διακρίνεται επίσης σε 4 κύριους υπότυπους και σε 9 ορότυπους.

Ο HBV δεν είναι κυτταροπαθογόνος. Η λύση των ηπατοκυττάρων προκαλείται από ενεργοποιημένα κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα, τα οποία αναγνωρίζουν ιικά αντιγόνα και γλυκοπρωτεΐνες στη πρωτοπλασματική μεμβράνη. Στην οξεία ηπατίτιδα Β, η ηπατοκυτταρική βλάβη ακολουθεί χρονολογικά μια αρχική φάση έντονου πολλαπλασιασμού του ιού και συμπίπτει με την ανοσιακή απάντηση του ξενιστού.

Την εξουδετέρωση του ιού, την προφύλαξη των ηπατοκυττάρων από επαναμόλυνση και του ξενιστή από μόλυνση, προσφέρουν αντισώματα έναντι των πρωτεϊνών του ιού. Η εξαφάνιση των μολυσμένων ηπατοκυττάρων εξαρτάται από τη λειτουργική επάρκεια και αποτελεσματικότητα της κυτταρικής και χημικής ανοσίας που προκαλεί την ηπατοκυτταρική νέκρωση. Η μετάπτωση σε χρονιότητα αποδίδεται τόσο σε ιικούς παράγοντες, όσο και σε μειονεκτική ανοσιακή απάντηση του ξενιστή.

Δείκτες ηπατίτιδας

Η διάγνωση της ηπατίτιδας B βασίζεται σε ορολογικούς δείκτες και στην ιαιμία (HBV DNA) στον ορό. Οι σύγχρονες μέθοδοι ορολογικού προσδιορισμού είναι η μέθοδος ELISA και RIA. Η ανίχνευση των πυρηνικών οξέων του ιού στον ορό γίνεται με τη μέθοδο της κηλίδας ή με υβριδισμό υγρής φάσης.

Υπάρχουν τρία διαφορετικά συστήματα αντιγόνου- αντισώματος που συνδέονται με την HBV λοίμωξη και αντίστοιχοι κυκλοφορούντες δείκτες (πίνακας 8).

1. **HBsAg** (αυστραλιανό αντιγόνο). Η εμφάνιση του HBsAg αποτελεί την πρώτη ένδειξη λοίμωξης, που εμφανίζεται πριν τις βιοχημικές ενδείξεις ηπατικής νόσου και παραμένει κατά τη διάρκεια της νόσου. Η επιμονή του HBsAg μετά την οξεία νόσο μπορεί να συνδέεται με κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα χρόνιας ηπατίτιδας B για διάφορα χρονικά διαστήματα. Η ανίχνευση του HBsAg τεκμηριώνει τη λοίμωξη από HBV και υποδηλώνει την ύπαρξη μολυσματικότητας.

2. **Anti- HBs**. Είναι ειδικό αντίσωμα κατά του HBsAg και εμφανίζεται στους περισσότερους ασθενείς μετά την κάθαρση του HBsAg και μετά από επιτυχή εμβολιασμό για Ηπατίτιδα B. Η εξαφάνιση του HBsAg και η εμφάνιση του anti- HBs αποδεικνύει ανάνηψη από HBV λοίμωξη, μη μεταδοτικότητα και ανοσία.

3. **Anti-HBc** (IgM anti-HBc και IgG anti-HBc). Τα IgM anti-HBc αντισώματα εμφανίζονται λίγο μετά την εμφάνιση του HBsAg. Η παρουσία τους στην οξεία ηπατίτιδα υποδεικνύει τη διάγνωση και συμπληρώνει το ορολογικό κενό ανάμεσα στη κάθαρση του HBsAg και την εμφάνιση μετρήσιμων επιπέδων anti- HBs. Τα IgM anti-HBc μπορούν να παραμείνουν για 3-6 μήνες. Μπορούν επίσης να εμφανιστούν κατά της αναζωπυρώσεις προηγουμένως ανενεργού χρόνιας ηπατίτιδας B. Τα IgG anti-HBc επίσης εμφανίζονται κατά την οξεία ηπατίτιδα και παραμένουν εφ' όρου ζωής, είτε ο ασθενής ανανήψει είτε αναπτύξει χρόνια ηπατίτιδα B.

4. **HBeAg**. Το HBeAg είναι μια διαλυτή πρωτεΐνη που ανιχνεύεται μόνο σε HBsAg θετικό ορό. Πρόκειται για μια εκκριτική μορφή του HBcAg που εμφανίζεται κατά την περίοδο επώασης, λίγο μετά την ανίχνευση του HBsAg. Η ύπαρξη HBeAg στον ορό είναι ενδεικτική ιικού πολλαπλασιασμού και μεταδοτικότητας. Η παραμονή του HBeAg στον ορό πέραν των 3 μηνών είναι ενδεικτική χρόνιας ηπατίτιδας B. Η εξαφάνιση του συνήθως ακολουθείται από την εμφάνιση anti-HBe που υποδεικνύει ελαττωμένο ιικό πολλαπλασιασμό και μεταδοτικότητα.

5. **HBV DNA.** Η παρουσία HBV DNA στον ορό συνήθως είναι ταυτόχρονη με αυτήν της παρουσίας HBeAg, αν και το HBV DNA είναι πιο ευαίσθητος και ακριβής δείκτης ιικού πολλαπλασιασμού και μεταδοτικότητας.

Πίνακας 8

Ορολογικά ευρήματα σε ασθενείς με Ηπατίτιδα Β και η ερμηνεία τους					
HBs Ag	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	ερμηνεία
+	-	IgM	+	-	Οξεία Ηπατίτιδα Β
+	-	IgG	+	-	Χρόνια ηπατίτιδα Β με ενεργό ιικό πολλαπλασιασμό
+	-	IgG	-	+	Χρόνια ηπατίτιδα Β με ενεργό ιικό πολλαπλασιασμό
-	-	IgM	+/-	-	Οξεία Ηπατίτιδα Β
-	+	IgG	-	+/-	Ανάρρωση από Ηπατίτιδα Β (ανοσία)
-	+	-	-	-	Εμβολιασμός (ανοσία)
-	-	IgG	-	-	Ψευδώς θετικό, πιο σπάνια λοίμωξη στο μακρινό παρελθόν

ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Κλινική εικόνα

Ο χρόνος επώασης κυμαίνεται από 30-90 ημέρες, αλλά μπορεί να φτάσει και τις 180 ημέρες. Η κλινική εικόνα ποικίλλει από ασυμπτωματική νόσο μέχρι κεραυνοβόλο ηπατίτιδα.

Η ανικτερική μορφή είναι η πλέον συχνή (70% των ασθενών), είναι υποκλινική και σε μεγάλο ποσοστό μεταπίπτει σε χρονιότητα. Η ικτερική μορφή κλινικά είναι παρόμοια με αυτή της Α και C ηπατίτιδας και κατά κανόνα υποχωρεί μέσα σε 2-3 μήνες, χωρίς μετάπτωση σε χρονιότητα. Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα (εμφάνιση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και διαταραχών της πήξεως) χωρίς να προϋπάρχει ηπατοπάθεια, παρατηρείται σε λιγότερο από 1% των περιπτώσεων. Η ανάρρωση από οξεία ηπατίτιδα Β εξαρτάται από τη λειτουργική επάρκεια του ανοσιακού συστήματος. Η ισχυρή ανοσιακή απάντηση σχετίζεται με σοβαρότερη κλινική εικόνα και την κάθαρση του ιού.

Στην πρόδρομη φάση της νόσου η έναρξη μπορεί να είναι αιφνίδια ή σταδιακή με γενικευμένη κακουχία, μυαλγίες, αρθραλγίες, εύκολη κόπωση και ανορεξία. Η απέχθεια προς το κάπνισμα και η ανορεξία μπορεί να αποτελούν τα πρώτα συμπτώματα. Η ναυτία και η εμετοί είναι συχνοί, ενώ μπορεί να υπάρχουν διάρροιες ή δυσκοιλιότητα. Μπορεί να υπάρχει δεκατική πυρετική κίνηση. Το κοιλιακό άλγος είναι συνήθως ήπιο και συνεχές στο δεξιό άνω τεταρτημόριο ή στο επιγάστριο.

Η ικτερική φάση ξεκινά συνήθως 5-10 ημέρες μετά και στους περισσότερους ασθενείς δεν εμφανίζεται ποτέ. Με την έναρξη του ικτέρου συνήθως υπάρχει επιδείνωση των πρόδρομων συμπτωμάτων που ακολουθείται από σταδιακή βελτίωση.

Ακολουθεί η φάση της ανάρρωσης όπου επιστρέφει η όρεξη, εξαφανίζεται ο ίκτερος, ο κοιλιακός πόνος και η εύκολη κόπωση. Σταδιακά επιστρέφει και το αίσθημα της ευεξίας.

Κατά την κλινική εξέταση υπάρχει ηπατομεγαλία καθώς και ευαισθησία στην ψηλάφηση του ήπατος. Αναφέρεται σπληνομεγαλία στο 15% των ασθενών καθώς και παρουσία μαλακών διογκωμένων λεμφαδένων.

Διάγνωση- εργαστηριακά ευρήματα

Στα εργαστηριακά ευρήματα ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι από φυσιολογικός έως χαμηλός και ενίοτε μπορεί να παρατηρηθούν μεγάλα άτυπα λεμφοκύτταρα. Κατά την ικτερική φάση υπάρχουν αχολικά κόπρανα. Αυξημένες τιμές τρανσαμινάσων (ALT και AST) εμφανίζονται νωρίς κατά την πορεία της νόσου και ακολουθούνται από ανοδο της χολερυθρίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης. Σε μερικές περιπτώσεις τα τελευταία επιμένουν και μετά την επιστροφή των τρανσαμινάσων στα φυσιολογικά επίπεδα.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει άλλες ιικές νόσους όπως η λοιμώδης μονοπυρήνωση, η λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό και η λοίμωξη από ιό του έρπητα.

Η διάγνωση βασίζεται στους ορολογικούς δείκτες. Οι δείκτες του ιού που εμφανίζονται πρώτοι στον ορό είναι το HBsAg και το HBeAg και στη συνέχεια εμφανίζεται το IgM anti-HBc. Τα επίπεδα του HBsAg φτάνουν στο μέγιστο ταυτόχρονα με τις τρανσαμινάσες και συμπίπτουν με την έναρξη του ικτέρου.

Πρώτο εξαφανίζεται το HBeAg και σε 1-2 εβδομάδες εμφανίζεται το anti-HBe. Στη συνέχεια μειώνεται το IgM anti-HBc και ανιχνεύεται το IgG anti-HBc. Το anti-HBs εμφανίζεται αργότερα και σημαίνει ανοσία.

Διαφορική διάγνωση

Τα συμπτώματα της ηπατίτιδας B είναι μη ειδικά και η διάγνωση υπονοείται από την ανεύρεση τυπικών ευρημάτων στο ιστορικό και την κλινική εξέταση. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται από εργαστηριακές και ορολογικές δοκιμασίες. Εάν οι ορολογικές δοκιμασίες αποβούν αρνητικές, ένας αριθμός από άλλες αιτιολογίες πρέπει να αναζητείται προτού τεθεί η διάγνωση της μη-A-μη-B ηπατίτιδας.

Αυτές οι παθήσεις είναι η αλκοολική νόσος του ήπατος, η φαρμακευτική ηπατίτιδα, η χοληδοχολιθίαση και κεντρική παθητική συμφόρηση και υποξία.

Πρόγνωση

Η πρόγνωση της οξείας ηπατίτιδας Β εξαρτάται από τη μορφή της (ικτερική ή ανικτερική). Η ικτερική μορφή συνήθως υποχωρεί και αφήνει ανοσία. Ένα ποσοστό 10% των ασθενών αδυνατεί να καθαρίσει το HBsAg με αποτέλεσμα να μεταπέσει σε χρονιότητα.

Η ανικτερική μορφή σε αρκετούς ασθενείς μεταπίπτει σε χρονιότητα, είτε με τη μορφή υγιούς φορέα, είτε ως χρόνια ηπατίτιδα με εξέλιξη σε κίρρωση ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Η μετάπτωση σε χρονιότητα είναι συχνότερη στους άντρες από τις γυναίκες (6/1) και στα νεογνά από τους ενήλικες (90%/10%). Η κάθαρση του HBsAg γίνεται μέσα στους πρώτους έξι μήνες. Η παραμονή του HBsAg πέραν των έξι μηνών σημαίνει χρονιότητα.

Θεραπεία

Ασθενείς με μη επιλεγμένη οξεία ηπατίτιδα Β αντιμετωπίζονται καλύτερα κατ'οίκον. Μόνο αυτοί που απαιτούν παρεντερική χορήγηση υγρών εξαιτίας έντονης ναυτίας ή εμετών ή παρουσιάζουν φυσικές ή βιοχημικές ενδείξεις κεραυνοβόλου ηπατίτιδας απαιτούν παραμονή στο νοσοκομείο.

Η θεραπεία της οξείας ηπατίτιδας είναι κυρίως συμπτωματική και βασίζεται κυρίως στη διαίτα και την κατάκλιση. Κατά την πρώιμη φάση της νόσου οι ασθενείς δεν επιθυμούν να είναι δραστήριοι εξαιτίας της σοβαρής αδυναμίας και της εύκολης κόπωσης. Είναι σημαντικό να περιοριστεί ο συνολικός χρόνος κλινοστατισμού, με προοδευτική αύξηση της δραστηριότητας για την αποφυγή της χρόνιας αδυναμίας και κόπωσης που αναπτύσσεται από οποιοδήποτε ασθενή που παρέμεινε κλινήρης για αρκετές εβδομάδες. Δίαιτα πτωχή σε λίπος και πλούσια σε υδατάνθρακες αποτελεί την πλέον εύληπτη τροφή για τους ασθενείς.

Γενικά ο ασθενής ενθαρρύνεται να διατηρεί υψηλή πρόσληψη υγρών και θερμίδων και τροποποιεί τη διαίτα του σύμφωνα με τις προτιμήσεις του. Μέχρι σήμερα δεν έχει διαπιστωθεί ότι ωφελεί κάποια αγωγή και δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι αγωγή με κορτικοειδή ή με ιντερφερόνη έχουν θέση επί οξείας ηπατίτιδας.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τουλάχιστον εβδομαδιαίως κατά την συμπτωματική φάση της νόσου. Όταν ο ασθενής εισέλθει στη φάση ανάνηψης, ο χρόνος επανεξέτασης μπορεί να επιμηκυνθεί, αλλά οι ασθενείς συνεχίζουν να ελέγχονται μέχρις ότου χαθεί το HBsAg και εμφανιστούν τα anti-HBs επιβεβαιώνοντας την κάθαρση από τη λοίμωξη.

ΚΕΡΑΥΝΟΒΟΛΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Η κεραυνοβόλος ηπατίτιδα χαρακτηρίζεται από την ταχεία ανάπτυξη ηπατικής ανεπάρκειας, που οδηγεί σε βαριά διαταραχή της πηκτικότητας και εγκεφαλοπάθεια εντός 4-8 εβδομάδων από την ανάπτυξη συμπτωμάτων.

Η ηπατίτιδα Β αποτελεί το 50% όλων των περιπτώσεων κεραυνοβόλου ηπατίτιδας, ενώ στο 30-50% όλων των περιπτώσεων κεραυνοβόλου ηπατίτιδας Β υπάρχει συλλοίμωξη από ηπατίτιδα D.

Η κλινική πορεία χαρακτηρίζεται από επιδείνωση της πηκτικολογικής διαταραχής και του κώματος, την ανάπτυξη ασκίτη, πνευμονικών επιπλοκών, νεφρικής ανεπάρκειας, εγκεφαλικού οιδήματος, σήψης και αιμορραγίας.

Οι τρανσαμινασες παραμένουν αρχικά μεταξύ 1000-2000 IU/L. Μια πτώση στις τιμές υποδηλώνει μειωμένο αριθμό βιώσιμων ηπατοκυττάρων. Η παρουσία αυξανόμενης χολερυθρίνης, αυξανόμενου χρόνου προθρομβίνης και πτώσης των επιπέδων λευκοματίνης και χοληστερόλης προαναγγέλλει πολύ κακή πρόγνωση. Η ανάπτυξη υπογλυκαιμίας προκαλεί αιφνίδια επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης και αποτελεί δυσοίωνη επιπλοκή.

Η θεραπεία της κεραυνοβόλου ηπατίτιδας είναι δυσχερής και παρέχει μέσα ποσοστά επιβίωσης μόνο 30-40%. Τα κορτικοειδή, η υποστήριξη με τεχνητό ήπαρ, οι αφαιμαξομεταγγίσεις και αλλά ηρωικά μέτρα δεν φαίνεται να αυξάνουν την επιβίωση. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική και απαιτεί μονάδα εντατικής θεραπείας με μεγάλη προσοχή στα υγρά και τους ηλεκτρολύτες, τα αέρια αίματος, τη γλυκόζη αίματος και την πρόληψη ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων. Η χρήση πλάσματος για τη βελτίωση του χρόνου προθρομβίνης δεν συνίσταται.

Τελικώς οι περισσότεροι από τους ασθενείς θα χρειασθούν μεταμόσχευση ήπατος για να επιβιώσουν. Το ενδεχόμενο αυτό πρέπει να εξετάζεται πρώιμα κατά τη νόσηση του ασθενούς, ώστε να μεταφέρεται σε κέντρο μεταμοσχεύσεων σε στάδιο που είναι σε σχετικά καλή κατάσταση. Ασθενείς που μεταφέρονται μετά την εγκατάσταση κώματος έχουν δυσμενέστερη έκβαση απ' αυτούς που μεταφέρονται πρωιμότερα κατά την πορεία της νόσου.

ΧΡΟΝΙΑ HBV ΛΟΙΜΩΞΗ

Ως χρόνια ηπατίτιδα χαρακτηρίζεται κάθε ηπατίτιδα που η διάρκειά της ξεπερνάει τους 6 μήνες. Σε χώρες με υψηλά ποσοστά φορέων του HBV, ο ιός είναι δυνατό να ευθύνεται για την πλειονότητα των χρόνιων ενεργών μορφών ιογενούς ηπατίτιδας, ενώ στις χώρες με χαμηλά επίπεδα φορέων, οι αντίστοιχες περιπτώσεις αντιπροσωπεύουν μικρό αριθμό ασθενών.

Η παρουσία του HBsAg για περισσότερο από 6 μήνες αποτελεί την ορολογική έκφραση της χρόνιας λοίμωξης. Η κλινική πορεία, η εξέλιξη και η πρόγνωση ποικίλουν και εξαρτάται από παράγοντες του ξενιστού (ηλικία λοίμωξης, φύλο, ανοσιακή απάντηση) και του ιού (πολλαπλασιασμός, μεταλλάξεις).

Οι ασθενείς με χαμηλή ανοσολογική κυτταρική αντίδραση στον ιό, κατά κανόνα μεταπίπτουν σε χρονιότητα. Αν η αντίδραση είναι πολύ ήπια, γίνονται υγιείς φορείς, οι οποίοι αντιπροσωπεύουν το 70-90%, ενώ αν η αντίδραση είναι σχετικά έντονη, η ηπατοκυτταρική βλάβη συνεχίζεται και παρατηρείται εικόνα χρόνιας ηπατίτιδας.

Κλινική εικόνα

Συνήθως προσβάλλει πιο συχνά τους άντρες και στις περισσότερες περιπτώσεις δεν υπάρχει ιστορικό οξείας ηπατίτιδας.

Η έναρξη της νόσου δεν είναι συνήθως γνωστή αφού η εξέλιξη είναι ασυμπτωματική και διαρκεί επί δεκαετίες. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί ή υπάρχουν ήπια συμπτώματα, όπως καταβολή, αδυναμία, αρθραλγίες, μυαλγίες και διάφορα εξανθήματα. Εξάρσεις της νόσου μπορεί να συνοδεύονται από ναυτία, ανορεξία, αίσθημα βάρους στο δεξιό υποχόνδριο, απώλεια βάρους και σπανιότερα υπέρχρωση των ουρών και ίκτερο.

Η ηπατίτιδα εξελίσσεται βραδέως και στους μισούς ασθενείς έχει ήδη εγκατασταθεί χρόνια ηπατική νόσος κατά τη διάγνωση. Η διάγνωση συνήθως ακολουθεί τυχαίο έλεγχο (μετά από αιμοδοσία) ή έλεγχο αυξημένων τρανσαμινάσων.

Από την κλινική εξέταση, η διόγκωση του ήπατος και του σπληνός είναι συχνή. Επίσης διάφορα ηπατικά στίγματα, όπως ευρυαγγείες, ηπατικές παλάμες, επίφλεβο στην κοιλιακή χώρα και γυναικομαστια είναι πιθανά.

Οι τρανσαμινασες είναι φυσιολογικές ή αυξάνουν σε επίπεδα 5-8 φορές μεγαλύτερα από την ανώτερη φυσιολογική τιμή.

Η αλκαλική φωσφατάση είναι φυσιολογική. Η χολερυθρίνη, οι λευκωματίνες και ο χρόνος προθρομβίνης είναι φυσιολογικά μέχρι το στάδιο της μη αντιροπουμένης κίρρωσης του ήπατος. Οι γ-σφαιρίνες μπορεί να είναι αυξημένες σε φάσεις έντονης φλεγμονής. Σε κίρρωτικούς ασθενείς τα αυτοαντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών και ο ρευματοειδής παράγοντας μπορεί να είναι θετικά.

Κατά την κλινική πορεία της χρόνιας HBV ηπατίτιδας έχουν περιγραφεί εξωηπατικές εκδηλώσεις, οι οποίες αποδίδονται στην κυκλοφορία και εναπόθεση στους ιστούς ανοσοσυμπλεγμάτων που περιέχουν πρωτεΐνες- αντιγόνα του ιού (πίνακας 9).

Εξέλιξη - Πρόγνωση

Η φυσική ιστορία της χρόνιας HBV λοίμωξης αποτελείται από 4 φάσεις (φάση της ανοχής, φάση της κάθαρσης, φάση της ενσωμάτωσης και φάση της ενεργοποίησης) με διάρκεια από λίγα χρόνια μέχρι δεκαετίες, ενώ μπορεί να μεταπέσουν η μια στην άλλη είτε αυτόματα είτε με τη θεραπεία.

Η εξέλιξη σε κίρρωση είναι συχνότερη στις λοιμώξεις της νεογνικής, βρεφικής ή παιδικής ηλικίας σε σχέση με τους ενήλικες. Η εξέλιξη σε κίρρωση είναι συνήθως ασυμπτωματική και απαιτεί 5-20 χρόνια.

Κατά τη φάση της ανοχής ο ιός ξεφεύγει από την προσοχή του ανοσιακού συστήματος και πολλαπλασιάζεται ανενόχλητα. Στη φάση αυτή οι τρανσαμινασες είναι φυσιολογικές, το HBV DNA στον ορό είναι σε υψηλά επίπεδα, το HBeAg είναι θετικό, το anti-HBc IgM είναι σχετικά χαμηλό, το HBcAg εκφράζεται ανοσοιστοχημικά στον πυρήνα των ηπατοκυτταρών, ενώ ιστολογικά διαπιστώνονται μη ειδικές ελαφρές αλλοιώσεις. Κατά τη φάση της ανοχής δεν αναπτύσσεται κίρρωση, αφού η ηπατοκυτταρική νέκρωση είναι ελαφρά ή ασήμαντη.

Στη φάση της κάθαρσης ο ιός συνεχίζει να πολλαπλασιάζεται, αλλά αναγνωρίζεται από το ανοσιακό σύστημα που επιδιώκει πλέον την εκρίζωση του. Στη φάση αυτή που χαρακτηρίζεται από την ορομετατροπή HBeAg σε anti-HBe, οι τρανσαμινασες είναι διπλασιασμένες, το HBV DNA στον ορό είναι σχετικά χαμηλό, το HBcAg εκφράζεται στον πυρήνα και το πρωτόπλασμα των ηπατοκυτταρών, ενώ ιστολογικά διαπιστώνεται σημαντική φλεγμονή. Σπάνια η οροαναστροφή μπορεί να συνοδευτεί από ίκτερο και εκδηλώσεις ηπατικής ανεπάρκειας.

Η διάρκεια της φάσης της κάθαρσης ποικίλει από εβδομάδες μέχρι μήνες. Εάν παραταθεί μπορεί να αναπτυχθεί κίρρωση του ήπατος που μπορεί να φτάσει μέχρι και το 10% των ασθενών.

Η πενταετής επιβίωση ασθενών με HBV κίρρωση είναι περίπου 70%. Σε κίρρωτικούς ασθενείς η ρήξη της αντιρρόπησης με εκδήλωση ασκίτη, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, ικτερου και κίρσοραγίας έχει κακή πρόγνωση.

Κατά τη φάση της ενσωμάτωσης, ο ιός είναι κυρίως ενσωματωμένος στο γενετικό υλικό των χρωματοσωμάτων των ηπατικών κυττάρων. Στη φάση αυτή οι τρανσαμινασες είναι φυσιολογικές, το HBV DNA ανιχνεύεται στον ορό μόνο με τη μέθοδο PCR, το HBeAg είναι αρνητικό, το anti-HBe είναι συνήθως θετικό, το HBcAg δεν εκφράζεται στο ηπατοκύτταρο και ιστολογικά δεν διαπιστώνεται φλεγμονή. Η διάρκεια της φάσης είναι συνήθως μακρά. Χαρακτηριστική είναι η ιστολογική εικόνα των ηπατοκυττάρων σαν «θαμπό τζαμί». Η πρόγνωση ατόμων που παραμένουν επί μακρό στη φάση αυτή είναι πολύ καλή.

Σημαντικός αριθμός ασθενών με χρόνια λοίμωξη και αυξημένο ιικό πολλαπλασιασμό, δεν παρουσιάζουν HBeAg, αλλά έχουν αυξημένες τρανσαμινασες και ενεργό ιστολογική εικόνα και βρίσκονται στη φάση της ενεργοποίησης. Οι κλινικές εκδηλώσεις δεν διαφέρουν από αυτές της φάσης κάθαρσης. Η πρόγνωση της νόσου κατά τη φάση αυτή χωρίς θεραπεία είναι επιφυλακτική, αφού το 8-10% των ασθενών αναπτύσσει κίρρωση και το 1-3% ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

πίνακας 9

Εξωηπατικές εκδηλώσεις της χρόνιας HBV ηπατίτιδας

- Οζώδης πολυαρθρίτιδα
- Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα
- Μεμβρανοπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα
- Μικτή κρυσφαιριναιμία τύπου II και III
- Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα
- Κνιδωτικό και αλλά εξανθήματα
- Αρθρίτιδα
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Μυοκαρδίτιδα
- Σύνδρομο Guillain –Barre
- Απλαστική αναιμία

Θεραπεία

Η επιθυμητή θεραπεία στην περίπτωση της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας Β αποσκοπεί στον έλεγχο της φλεγμονής, στην κάθαρση του ιού και στην πρόληψη της εξέλιξης προς κίρρωση ή ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Η κάθαρση του ιού είναι ανέφικτη με τα σημερινά δεδομένα. Η θεραπευτική αντιμετώπιση αφορά ασθενείς με ενεργή νόσο και αποβλέπει στο να αναστείλει τον πολλαπλασιασμό του ιού.

Ασθενείς με HBeAg και HBV-DNA θετικά και αυξημένες τρανσαμινασες είναι κατάλληλοι για θεραπεία. Οι προϋποθέσεις αυτές αφορούν ασθενείς που η λοίμωξη είναι σχετικά πρόσφατη και δεν έχει γίνει ενσωμάτωση του DNA του ιού στα ηπατοκύτταρα. Ωστόσο ασθενείς με anti-HBe(+) και HBV-DNA θετικό με ευρήματα ενεργού νόσου από τη βιοψία, μπορεί να αντιμετωπισθούν, αρκεί η κίρρωση να μην είναι σε στάδιο μη αντιρροπούμενο.

Από φαρμακευτικής άποψης δοκιμάστηκαν και δοκιμάζονται πολλά φάρμακα. Τα σημαντικότερα από αυτά είναι η ιντερφερόνη-α, τα νουκλεοσιδικά ανάλογα, η λαμβουδίνη και η αδεφοβίρη.

Ιντερφερόνη-α

Η IFN-α είναι πρωτεΐνη με αντική και ανοσοτροποποιητική δράση που παράγεται από μονοκύτταρα και Β-λεμφοκύτταρα μετά από ιικό ή αντιγονικό ερεθισμό. Η αντική της δράση οφείλεται στην αναστολή της παραγωγής των ιικών πρωτεϊνών. Η κυριότερη της δράση είναι η ενίσχυση του ανοσιακού συστήματος διεγείροντας τα μακροφάγα κύτταρα, τα φυσικά φονικά λεμφοκύτταρα και τα κυτταροτοξικά

T-λεμφοκύτταρα.

Σε HBeAg θετικούς ασθενείς χορηγείται καθημερινά 5MU ή 9-10 MU τρεις φορές την εβδομάδα υποδόριος ή ενδομυϊκώς, για 3-4 μήνες. Το 30% των ασθενών παρουσιάζουν ορομετρατοπή HBeAg σε anti-HBe που συνοδεύεται από ύφεση της νόσου. Στην θεραπεία ανταποκρίνονται καλύτερα ασθενείς με σχετικά χαμηλό HBV DNA στον ορό, υψηλές τρανσαμινάσες, επάρκεια ανοσιακών μηχανισμών και καλά αντιρροπούμενη ηπατική νόσο. HBeAg θετικοί ασθενείς με φυσιολογικές τρανσαμινάσες πρέπει να παρακολουθούνται και όταν αυτές αυξηθούν να υποβληθούν σε θεραπεία.

Σε HBeAg αρνητικούς ασθενείς με σημαντική ιαιμία και αυξημένες τρανσαμινάσες χορηγείται IFN-α 3-5 MU, 3 φορές την εβδομάδα, υποδορίως ή ενδομυϊκώς, για 12 μήνες. Οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται στη θεραπεία σε ποσοστό 80% περίπου.

Δυστυχώς το 70-90% υποτροπιάζει μετά τη διακοπή της θεραπείας, συνήθως κατά τα 2 πρώτα χρόνια.

Η IFN-α είναι ακριβή, χορηγείται μόνο παρεντερικά και παρουσιάζει παρενέργειες που είναι δόσοεξαρτώμενες. Οι πλέον συνήθεις παρουσιάζονται τις πρώτες ημέρες (πυρετός, κακουχία, μυαλγίες, κεφαλαλγία, ναυτία) και υποχωρούν με τη συνέχιση της αγωγής και τη χορήγηση ακεταμινοφαίνης και ινδομεθακίνης. Παρενέργειες που παρουσιάζονται αργότερα είναι αλωπεκία, κατάθλιψη, δυσχέρεια συγκέντρωσης, ευερεθιστότητα (πίνακας 10).

Σημαντική παρενέργεια είναι οι λοιμώξεις που μπορούν να αποβούν απειλητικές για τη ζωή.

πίνακας 10

Ανεπιθύμητες ενέργειες της ιντερφερόνη-α
Πρώιμες(1-2 εβδομάδες) <ul style="list-style-type: none">• Γριπώδες σύνδρομο
Ώσιμες <ul style="list-style-type: none">• Γαστρεντερικές διαταραχές• Απώλεια βάρους• Τριχόπτωση- αλωπεκία• Μυελοκαταστολή• Λοιμώξεις• Αυτοαντισώματα- αυτοάνοσα νοσήματα• Επιδείνωση προϋπαρχόντων αυτοάνοσων νοσημάτων• Ψυχικές εκδηλώσεις• Νευρολογικές εκδηλώσεις• Καρδιακή ανεπάρκεια• Υπερτριγλυκεριδιναιμία• Πρωτεинуρία- νεφρωσικό σύνδρομο• Απόρριψη μοσχεύματος• Πνευμονίτιδα• Εμβοές- κώφωση• Διαταραχές του οφθαλμικού βυθού• Κολίτιδα• Μονοαρθρίτιδα, πολυαρθρίτιδα• Πολυμυοσίτιδα

Νουκλεοσιδικά ανάλογα

Νουκλεοσιδικά ανάλογα χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια για τη θεραπεία ιογενών λοιμώξεων. Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα ενσωματώνονται στο γονιδίωμα κατά τον πολλαπλασιασμό του ιού και διακόπτουν την αλυσίδα των νουκλεοτιδίων.

Διακρίνονται σε ανάλογα της πουρίνης (βινταραμίνη, ασικλοβίρη, ριμπαβιρίνη, ζιντοβουντίνη, διδανοσίνη) και της πυριμιδίνης (λαμιβουδίνη, φιαλουριδίνη). Η χρήση τους ως αντικαταστάζει στην έλλειψη δράσεως τους στην πυρηνική ή μιτοχονδριακή ανθρώπινη πολυμεράση.

Η θεραπεία της χρόνιας HBV λοίμωξης με νουκλεοσιδικά ανάλογα παρουσιάζει πολλά πλεονεκτήματα. Χορηγούνται από το στόμα, δεν παρουσιάζουν σοβαρές παρενέργειες, μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε τελικού σταδίου ηπατική νόσο, η μυελοτοξικότητα είναι περιορισμένη και μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε άτομα με λευκοπενία και θρομβοπενία. Επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθούν πριν από τη μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενή με HBV κίρρωση για τον περιορισμό του ιικού πολλαπλασιασμού αλλά και μετά μεταμόσχευση, ως προφυλακτική αγωγή για την αποφυγή επαναμόλυνσης του μοσχεύματος.

Λαμβουδίνη

Η λαμβουδίνη (3TC) είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της κυτοσίνης. Χρησιμοποιείται ευρέως από το 1995 στην HIV λοίμωξη.

Η λαμβουδίνη έχει έντονη αντίκη δράση απέναντι στον HBV, αφού αναστέλλει την ιική ανάστροφη μεταγραφάση και διακόπτει την αλυσίδα των νουκλεοτιδίων. Έχουν δοκιμασθεί ποικίλα δασολογικά σχήματα αλλά φαίνεται ότι τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται με ημερήσια δόση 100mg. Δυστυχώς οι περισσότεροι ασθενείς υποτροπιάζουν μετά τη διακοπή της θεραπείας, αφού η λαμβουδίνη αναστέλλει τον ιικό πολλαπλασιασμό αλλά δεν εξαφανίζει πλήρως το ενδοκυττάριο HBV DNA. Η λαμβουδίνη χρησιμοποιήθηκε με επιτυχία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Αδεφοβίρη

Η αδεφοβίρη είναι το νεότερο νουκλεοσιδικό παράγωγο αδενίνης, δεν απαιτεί το μεταβολισμό του εντός του ξενιστή για την εκδήλωση της αντικαταστάζει δράσεως. Σε δόση 10mg είναι δραστικό χωρίς να παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή μετά τη διακοπή της μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των τρανσαμινάσεων λόγω ανοσιακής απάντησης στο περιοριζόμενο ιό.

Είναι δραστικό έναντι των μεταλλαγμένων στελεχών που αναδύονται κατά τη θεραπεία με λαμβουδίνη.

Ένα νεότερο νουκλεοσιδικό ανάλογο η τελμπιβουδίνη, έχει ήδη δοκιμασθεί με επιτυχία στην αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας Β.

Η εκρίζωση της HBV λοίμωξης μπορεί να επιτευχθεί θεραπευτικώς μόνο με μακροχρόνια χορήγηση αντικών νουκλεοσιδικών αναλόγων. Η μακροχρόνια όμως χορήγηση δημιουργεί το κατάλληλο πλαίσιο για την ανάδειξη μεταλλαγμένων στελεχών που δεν είναι πλέον ευαίσθητα στη θεραπεία.

Η κλινική σημασία της ανάδυσης μεταλλαγμένων στελεχών δεν είναι πλήρως γνωστή, αφού μπορεί να συνοδεύεται από άλλοτε άλλη αύξηση των τρανσαμινάσεων και σπανιότερα από εκδήλωση οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης.

Ο συνδυασμός δυο ή περισσότερων αντικών θα μπορούσε να καθυστερήσει την ανάδυση ανθεκτικών στελεχών και θα επέτρεπε τη μακροχρόνια θεραπεία. Ο συνδυασμός λαμβουδίνης με ιντερφερόνη-α έχει δοκιμασθεί με αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ανθεκτικούς στην ιντερφερόνη-α.

Πρόληψη

Η ηπατίτιδα Β προλαμβάνεται καλύτερα με την αποφυγή συμπεριφορών υψηλού κινδύνου συμπεριλαμβανομένων της κοινής χρήσης βελόνας από τους χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών, το χωρίς προφύλαξη ομοφυλόφιλο ή ετερόφιλο σεξ, τη σεξουαλική επαφή με πολλούς συντρόφους και τη χωρίς διάκριση χρησιμοποίηση παραγώγων αίματος.

Στα μέτρα αυτά συμπεριλαμβάνεται και η εκπαίδευση- ενημέρωση των εργαζομένων σε υγειονομικές-νοσηλευτικές μονάδες για τη σωστή χρήση, μεταφορά και απόρριψη αιχμηρών αντικειμένων (βελόνες, νυστέρια).

Η συμπυκνωθείσα ανθρώπιος ανοσοσφαιρίνη του ορού περιέχει ποικίλες ποσότητες αντισωμάτων έναντι της ηπατίτιδας Β, αλλά η ειδική γ-σφαιρίνη που παρασκευάζεται από πολυμεταγγιζόμενα άτομα και ονομάζεται ανοσοσφαιρίνη της ηπατίτιδας Β (HBIG), χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ασθενών που εκτέθηκαν στην ηπατίτιδα Β.

Μείζονες ενδείξεις της HBIG είναι η προφύλαξη μετά από έκθεση ατόμων που υπέστησαν νυγμό από βελόνα ή είχαν στενή σεξουαλική επαφή με φορείς.

Χρησιμοποιείται επίσης αμέσως μετά τον τοκετό σε νεογνά θετικών μητέρων. Επειδή η HBIG είναι δαπανηρή και διατίθεται σε περιορισμένες ποσότητες, πρέπει να παρέχεται σε άτομα που πραγματικά απαιτείται. Η γ-σφαιρίνη θεωρείται πλέον αποτελεσματική εφόσον χορηγηθεί εντός των επτά πρώτων ημερών από την έκθεση.

Για τα νεογνά θετικών μητέρων η χορήγηση γίνεται στην αίθουσα τοκετού με ταυτόχρονη χορήγηση της πρώτης δόσης του εμβολίου ηπατίτιδας Β. Τα νεογνά αναπτύσσουν άριστη απάντηση στο εμβόλιο και ο συνδυασμός αυτός έχει προκαλέσει μείωση της κάθετης μετάδοσης της ηπατίτιδας Β.

Μια σημαντική πρόοδος στην πρόληψη της ηπατίτιδας Β αποτέλεσε η ανάπτυξη του εμβολίου της ηπατίτιδας Β.

Το πρώτο εμβόλιο παρασκευάστηκε από το πλάσμα ασθενών με χρόνια ιοφορία και απεδείχθη αποτελεσματικό στην πρόληψη μετάδοσης ηπατίτιδας Β σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου. Λόγω φόβων ότι η ανθρώπινη προέλευση εγκυμονούσε κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό του AIDS, πολλοί αρνήθηκαν να εμβολιαστούν.

Τα πρώτα εμβόλια έχουν αντικατασταθεί στις περισσότερες χώρες από νεότερα που περιέχουν ανασυνδυασμένα αντιγόνα, αλλά εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται με επιτυχία στην Κινά και την Κορέα, χώρες με υψηλό αριθμό φορέων όπου η παραγωγή από το πλάσμα είναι φθηνή.

Το ανασυνδυασμένο εμβόλιο παράγεται σε ζυμομύκητα και προέρχεται από το γονίδιο του HBsAg του ιού. Ιικό DNA κλωνοποιημένο σε πλασμίδιο εισάγεται σε ζυμομύκητα και μετά από την καταστροφή του τοιχώματος ελευθερώνεται η πρωτεΐνη που υπερφυγοκεντρείται, καθαρίζεται και δημιουργείται διάλυμα που αποθηκεύεται σε 2-8 βαθμούς Κελσίου.

Το εμβόλιο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε νεογνά, παιδιά, εφήβους (95%) και ενήλικες (90%). Αιτίες αποτυχίας αποτελούν η ηλικία, η υποκείμενη χρόνια νόσος, η ανοσοκαταστολή, η γενετική προδιάθεση, η χορήγηση του εμβολίου στο γλουτό και η κατάψυξη του. Ο εμβολιασμός γίνεται καλά ανεκτός με ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως τοπικές (ερύθημα, κνησμός).

Ο εμβολιασμός των ομάδων υψηλού κινδύνου είναι επιβεβλημένος αλλά δεν έχει ακόμη εφαρμοσθεί. Αιτίες του περιορισμένου εμβολιασμού των παραπάνω ομάδων αποτελούν οι πολλές ενέσεις του εμβολιασμού (τρεις δόσεις), οι αδιαφορία των εργαζομένων σε υγειονομικές μονάδες, οι ανεπαρκώς ενημερωμένοι γιατροί και λοιπές ομάδες υψηλού κινδύνου και ο φόβος για πρόκληση επιπλοκών.

Σε χώρες όπως η Ελλάδα με υψηλό επιπολασμό ατόμων με χρόνια λοίμωξη, είναι πλέον υποχρεωτικός ο προληπτικός εμβολιασμός των παιδιών στη νεογνική ή προσχολική ηλικία.

Το πρόγραμμα του εμβολιασμού είναι τρεις δόσεις ενδομυϊκά στο δελτοειδή μύ. Η παραγωγή αντισωμάτων μειονεκτεί όταν η χορήγηση γίνει στο γλουτό. Το εμβόλιο χορηγείται υποδόρια σε αιμορροφιλικούς και ασθενείς με αιμορραγική διάθεση.

Η δεύτερη και η τρίτη δόση γίνονται 1 και 6 μήνες μετά την πρώτη. Η αναμενόμενη ανοσολογική απάντηση μπορεί να ελεγχθεί μετά 1-3 μήνες με έλεγχο του anti-HBs.

Σε άτομα υψηλού κινδύνου χορηγείται αναμνηστική δόση μετά 5-7 χρόνια ή αν ο τίτλος των αντισωμάτων anti-HBs είναι μικρότερος από 10IU/ml. Σε μη ανταποκριθέντες στον εμβολιασμό συνίσταται επανάληψη των 3 δόσεων του εμβολιασμού με διπλή δόση. Ο εμβολιασμός έναντι του HBV προφυλάσσει και από τον ιό της ηπατίτιδας Δ.

Μετά από έκθεση στον ιό ατόμου που δεν έχει εμβολιασθεί, συνίσταται η ταυτόχρονη χορήγηση υπεράνοσου γ-σφαιρίνης και της πρώτης δόσης του εμβολίου, ενδομυϊκά σε άλλη θέση.

Η ανάπτυξη των ανασυνδυασμένων εμβολίων δημιούργησε την ελπίδα ανάπτυξης μαζικών ποσοτήτων εμβολίου για την εφαρμογή παγκοσμίου προγράμματος για την εξάλειψη της ηπατίτιδας Β. Η δυνατότητα εξάλειψης αυτής της ιογενούς λοίμωξης υπάρχει καθώς ο άνθρωπος αποτελεί τη μοναδική δεξαμενή.

Δυστυχώς παρά τη διάθεση του πρώτου εμβολίου από το 1982 και των ανασυνδυασμένων από το 1988, ο ρυθμός προσβολής από ηπατίτιδα Β έχει αυξηθεί στην πράξη. Έτσι προτάθηκαν δυο επιπρόσθετα μέτρα. Ο έλεγχος όλων των εγκύων (κατ' επέκταση και των συζύγων) για πρόληψη της κάθετης μετάδοσης και ο καθολικός εμβολιασμός όλων των νεογέννητων παιδιών.

Η έγκαιρη αναγνώριση των ανθρώπων που είναι χρόνιοι φορείς του ιού HBV επιτρέπει την πρόληψη της μετάδοσης της νόσου σε άλλους, με εμβολιασμό ατόμων της οικογένειας και των σεξουαλικών τους συντρόφων. Με τον τρόπο αυτό διακόπτεται η αλυσίδα μετάδοσης του ιού.

Η διαφοροποίηση της επιδημιολογίας της ηπατίτιδας Β, η αύξηση των μολύνσεων από τον HBV και η αυξανόμενη μετανάστευση από χώρες με υψηλά ποσοστά φορέων οδήγησαν στην έκδοση επιπλέον συστάσεων για έλεγχο πληθυσμιακών ομάδων για αυστραλιανό αντιγόνο.

Αυτές περιλαμβάνουν μέλη της οικογένειας και σεξουαλικούς συντρόφους ατόμων που είναι φορείς, άτομα που γεννήθηκαν σε χώρες με ποσοστό θετικών για HBsAg μεγαλύτερο του 8%, ασθενείς που έχουν μολυνθεί από τον ιό του AIDS, χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών, ομοφυλόφιλους άντρες και άτομα που χειρίζονται ή εκτίθενται σε αίμα ή άλλα ανθρώπινα υγρά.

Πίνακας 11

Ενεργός και παθητική ανοσοποίηση έναντι ιογενούς ηπατίτιδας					
ιός	έκθεση	γ-σφαιρίνη		εμβόλιο	
		δόση	χρόνος	σύσταση	χρόνος
A	Ταξίδι σε ενδημική περιοχή	0,05 ml/kg	Επανάληψη κάθε 4-6 μήνες	Ναι	-
	επαφή σεξουαλική ή οικογενειακή	0,02 ml/kg	Εντός 7-14 ημέρες από την έκθεση	Ναι	-
	επαφή κοινωνική ή επαγγελματική	-	-	Ναι	-
B	επαφή με βελόνη ή με βλεννογόνους	0,06 ml/kg	Εντός 7 ημερών από την έκθεση	Ναι	Αμέσως μετά τον 1 ^ο και 6 ^ο μήνα
	Περιγεννητική έκθεση σε μητέρα με HBsAg +	0,5ml	Εφάπαξ δόση εντός 12 ωρών από τη γέννηση	Ναι	εντός 12 ωρών από τη γέννηση και στον 1 ^ο -6 ^ο μήνα
	σεξουαλική επαφή ή στενή προσωπική με ασθενή με οξεία B	0,06 ml/kg	Εφάπαξ δόση	Όχι	-
	οικογενειακή ή κοινωνική επαφή με ασθενή με οξεία B	-	-	-	-
C	Νύξη με βελόνα ή σεξουαλική έκθεση σε ασθενή με ηπατίτιδα C	0,05ml/kg	Εφάπαξ δόση	-	-

Μη-Α –Μη- Β ηπατίτιδα

Μετά την ανάπτυξη των ορολογικών δοκιμασιών για την ηπατίτιδα Α και Β έγινε ταχέως φανερό ότι πολλές περιπτώσεις μετά-μεταγγισιακών ηπατίτιδων, καθώς επίσης και σποραδικές περιπτώσεις ηπατίτιδας δεν προκαλούνται από Α ή Β ή άλλο γνωστό ιό. Σαν διάγνωση εξ αποκλεισμού οι περιπτώσεις αυτές ονομάστηκαν μη-Α –μη-Β ηπατίτιδα, αλλά προσεγμένες επιδημιολογικές μελέτες γρήγορα κατέστησαν σαφές ότι και η μη-Α –μη-Β ηπατίτιδα αποτελείται από πολλές παθήσεις με προφανώς διαφορετικούς αιτιολογικούς παράγοντες.

Η διάγνωση της ηπατίτιδας αυτής γίνεται εξ αποκλεισμού των άλλων αιτιολογικών παραγόντων (ηπατίτιδα Α, Β, C, D , Ε ή ηπατίτιδας από ηπατομιμικούς ιούς) σύμφωνα με τα εργαστηριακά αποτελέσματα. Εμφανίζεται συνήθως μετά μετάγγιση αίματος και αποτελεί το 5-10% των περιπτώσεων ηπατίτιδας μετά από μετάγγιση αίματος. Στην Ελλάδα η μη-Α –μη-Β ηπατίτιδα είναι υπεύθυνη για το 4,5% των περιπτώσεων οξείας ιογενούς ικτερικής ηπατίτιδας στους ενήλικες.

Μετάδοση παρατηρείται μετά από μετάγγιση μολυσμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων, αντιαμορροφιλικών παραγόντων και ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών. Επιδημιολογικά μοιάζει με την ηπατίτιδα Β. Έχει διαπιστωθεί μετάδοση από μητέρες στα παιδιά τους. Είναι πιθανόν η μετάδοση να γίνεται και από άτομο σε άτομο με τη στενή επαφή και διαβίωση. Ο χρόνος επώασης υπολογίζεται σε 6-8 εβδομάδες αλλά έχουν διαπιστωθεί και περιπτώσεις με βραχύτερο ή μεγαλύτερο χρόνο επώασης.

Η κλινική πορεία της νόσου είναι γενικά ήπια, με μικρή αύξηση των τρανσαμινασών και μεγάλη αναλογία ανικτερικών μορφών. Παρολαυτά σε 30-50% μεταπίπτει σε χρονιότητα αλλά με εξέλιξη ηπιότερη της ηπατίτιδας Β. Υπάρχουν χρόνιοι φορείς του πιθανού ιού. Όπως αναφέρθηκε δεν έχει απομονωθεί αιτιολογικός παράγοντας.

Εκτός από τον τύπο αυτό της μη-Α –μη-Β ηπατίτιδας έχει περιγραφεί και άλλη μορφή ενδημική, η οποία μεταδίδεται με την εντερική οδό, από κόπρανα που έχουν μολύνει πόσιμο νερό ή κόπρανα. Ο τύπος αυτός έχει προκαλέσει επιδημίες στην Ινδία, την Αλγερία, τη Σομαλία και το Σουδάν. Οι επιδημίες αυτές έχουν αποδοθεί στη μόλυνση του νερού από κόπρανα ή σημειώθηκαν σε περιόδους βροχών σε περιοχές με ακατάλληλο αποχετευτικό δίκτυο. Η νόσος προσβάλλει ιδιαίτερα τους ενήλικες και είναι βαριάς πρόγνωσης για τις έγκυες. Την αιτιολογία των επιδημιών υποπτευόμαστε από την όλη επιδημιολογική εικόνα και τον αποκλεισμό άλλης αιτιολογίας με ορολογικές δοκιμασίες. Για την πρόληψη και καταπολέμηση επιδημιών δίνεται μεγάλη προσοχή στο πόσιμο νερό για την αποφυγή μόλυνσης με κόπρανα καθώς και στα μέτρα ατομικής και ομαδικής υγιεινής.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) απομονώθηκε το 1989 και θεωρήθηκε υπεύθυνος για το 70-90% των μετά-μετάγγιση ηπατίτιδων στις χώρες όπου γινόταν έλεγχος για τον ιό B. Ο ιός αντιπροσωπεύει μεγάλο μέρος από την έως τότε θεωρούμενη μη-A-μη-B ηπατίτιδα. Η απομόνωση του HCV αποτέλεσε θρίαμβο της μοριακής βιολογίας και αποτέλεσμα μακροχρόνιας έρευνας.

Ο HCV είναι RNA ιός, διαμέτρου 40-60nm και είναι μέλος της οικογένειας των Flaviviridae, ανήκει στους Τογκα-ιούς και παρουσιάζει μακρά συγγένεια με τους φλαβι-ιούς και τους πέστι-ιούς. Ο τρόπος πολλαπλασιασμού του HCV δεν είναι γνωστός. Αυτό οφείλεται κυρίως στο ότι δεν υπάρχει κατάλληλο σύστημα καλλιέργειας του ιού σε κύτταρα. Φαίνεται ότι ο ιός μολύνει εκτός από τα ηπατοκύτταρα και άλλα κύτταρα. Ο HCV πολλαπλασιάζεται και εξωηπατικά στα T και B λεμφοκύτταρα και μονοκύτταρα γεγονός που έχει ιδιαίτερη σημασία για την υποτροπή της νόσου μετά από μεταμόσχευση ήπατος.

Όταν καθορίστηκε η ακολουθία των νουκλεοτιδίων και των αμινοξέων του ιού, φάνηκε ότι ο HCV παρουσιάζει μεγάλη πολυμορφία και τα στελέχη του, που έχουν απομονωθεί σε ολόκληρη την υφήλιο, παρουσιάζουν σχετικά περιορισμένη ομολογία στην αλληλουχία των βάσεων και των αμινοξέων.

Οι ιοί της ηπατίτιδας C κατατάσσονται πλέον σε πέντε ή έξι τουλάχιστον υποομάδες (I, II, III, IV, V, VI). Ο τύπος I κυριαρχεί στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ, ενώ οι τύποι II, III, IV και V στην Ιαπωνία. Συνήθως όμως διαπιστώνεται ότι πρόκειται για μείγμα διαφορετικών στελεχών σε όλες τις περιοχές της υφήςλιο.

Η γενετική ετερογένεια του γονιδιώματος αποτελεί γεγονός με ιδιαίτερη κλινική σημασία. Υπάρχουν ενδείξεις για την επίδραση της ετερογένειας του HCV στην παθογένεια και την φυσική ιστορία της νόσου που προκαλεί, στην λοιμογόνο δράση που παρουσιάζει, στο ποσοστό μετάπτωσης σε χρόνια και στην ανταπόκριση στη θεραπεία.

Ο HCV τροποποιεί το γονιδίωμα του με την πάροδο του χρόνου και οι μεταλλαγές αυτές αποτελούν μέρος της φυσικής ιστορίας της νόσου. Ένα μέρος από τα μεταλλαγμένα στελέχη επιζεί εάν προσφέρει κάποιο πλεονέκτημα στον ιό.

Σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη έχει διαπιστωθεί αιμία από διαφορετικά στελέχη, που ενδεχομένως οφείλεται σε μεταλλαγές του ιού κατά τη διάρκεια της λοίμωξης, έτσι ο HCV κυκλοφορεί σαν ένα ετερογενές μείγμα γονιδιωμάτων.

Η ετερογένεια του ιού και η προκύπτουσες αντιγονικές διαφορές στις πρωτεΐνες του μπορεί να διαιωνίζουν την ιογενή λοίμωξη προκαλώντας τις κατάλληλες φαινοτυπικές αλλαγές στον ιό που να του επιτρέπει να διαφεύγει από την ανοσιακή αντίδραση του οργανισμού.

Υπάρχουν καθορισμένοι υπότυποι του ιού, ανάλογα με την αλληλουχία των αμινοξέων της περιοχής E2 του περιβλήματος του ιού. Οι υποτυποι αυτοί μπορεί να κυκλοφορούν μαζί. Η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι ενός υπότυπου δεν προφυλάσσει έναντι της μόλυνσης από τους άλλους.

Με την ετερογένεια του HCV στην περιοχή του περιβλήματος όπου θεωρείται ότι κατευθύνονται τα αντισώματα, γίνεται ιδιαίτερα δυσχερής η παρασκευή εμβολίου για την πρόληψη της μετάδοσης του ιού.

Υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις όσον αφορά την παθογένεια του HCV (κυτταροτοξικότητα ή ηπατοτοξικότητα μετά από ανοσοδιέγερση). Η απουσία ιστολογικά εντονής λεμφοκυτταρικής διηθησης στο ηπατικό λοβίο συνηγορεί υπέρ της κυτταροτοξικής δράσεως του ιού.

Ο HCV δεν προκαλεί ανοσία. Μερικοί ασθενείς με χρόνια λοίμωξη παρουσιάζουν πολλαπλά επεισόδια οξείας ηπατίτιδας που πιθανόν να οφείλονται σε επαναλοιμώξεις ή σε αυτόματες ενεργοποιήσεις του HCV.

Επιδημιολογία

Ο HCV είναι από τους κυριότερους παράγοντες χρόνιας ηπατοπάθειας στο δυτικό κόσμο και είναι ευρύτατα διαδεδομένος σε ολόκληρο τον κόσμο. Στην Ιαπωνία η χρόνια ηπατοπάθεια C είναι η συχνότερη ηπατική νόσος και ενοχοποιείται για το 50% περιπτώσεων χρόνιας ηπατοπάθειας. Στις ΗΠΑ ευθύνεται για το 20-40% του συνόλου των περιπτώσεων οξείας ιογενούς ηπατίτιδας. Υπολογίζεται ότι 2.000.000 Ευρωπαίοι πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C.

Η συχνότητα του αντι-HCV σε υγιείς αιμοδότες διεθνώς είναι 0,5-1,5%. Ο υψηλότερος επιπολασμός έχει διαπιστωθεί στην Αφρική και σε ορισμένες περιοχές της Αιγύπτου. Στην Ευρώπη ο επιπολασμός των φορέων του ιού κυμαίνεται από 2% στην Ιταλία έως 0,4% στην Γερμανία.

Στην Ελλάδα ο αιτιοπαθογενετικός ρόλος του HCV είναι πολύ σημαντικός, όπως και στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες. Γενικά, η χρόνια λοίμωξη από τον HCV είναι ο μόνος αιτιολογικός παράγοντας ή συμμετέχει αιτιολογικά στο 1/4 των περιπτώσεων χρόνιας ηπατοπάθειας οποιασδήποτε αιτιολογίας σε Έλληνες ασθενείς.

Έτσι στην αιτιολογία των χρόνιων ηπατοπαθειών στην Ελλάδα, έρχεται δεύτερη ακολουθώντας στη χρόνια λοίμωξη από τον ιό Β.

Με τη μείωση του επιπολασμού της λοίμωξης από τον ΗΒV στον Ελληνικό πληθυσμό η σχετική συχνότητα της ΗCV λοίμωξης ως αιτία χρόνιας ηπατοπάθειας προβλέπεται ότι θα αυξηθεί στο μέλλον και θα γίνει η συχνότερη ιογενής ηπατοπάθεια στην Ελλάδα.

Με βάση τα μέχρι σήμερα δεδομένα από τον ορολογικό έλεγχο εθελοντών αιμοδοτών για αντί- ΗCV, προκύπτει ότι περίπου 70000 έως 100000 Έλληνες είναι χρονίως φορείς του ΗCV.

Ο ΗCV μεταδίδεται παρεντερικά με μετάγγιση αίματος και παραγώγων του (πλάσμα, παράγοντες πήξεως κλπ), με ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών, με την πολλαπλή χρήση βελονών, με την αιμοκάθαρση, με την μεταμόσχευση οργάνων κλπ. (πίνακας).

Οι ομάδες μεγάλου κινδύνου για μόλυνση είναι ίδιες με εκείνες που διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο μόλυνσης από τον ιό Β. Ο ιός μεταδίδεται ενδοοικογενειακά και σεξουαλικά αλλά με χαμηλότερη μεταδοτικότητα από τον ιό Β, πιθανότατα λόγω χαμηλών επιπέδων ιαμίας.

Η περιγεννητική μετάδοση είναι δυνατή αλλά σχετικά σπάνια. Είναι σημαντικά συχνότερη όταν η μητέρα είναι ταυτόχρονα μολυσμένη από τον ιό του AIDS.

Η συχνότερη επιδημιολογική μορφή της ΗCV ηπατίτιδας (> από 50% των περιπτώσεων) είναι η σποραδική (κρυψιγενούς μετάδοσης) που οφείλεται σε αφανή παρεντερική μετάδοση. Το υψηλό ποσοστό οροθετικότητας στην Αίγυπτο αποδίδεται σε ενδομυϊκή χορήγηση φαρμάκων για τη θεραπεία της σχιστοσωμίας.

Γενικά η μετάδοση του ΗCV είναι περιορισμένη λόγω του χαμηλού βαθμού ιαμίας που χαρακτηρίζει τη χρόνια λοίμωξη. Στο χαμηλό τίτλο ιαμίας οφείλεται και η περιορισμένη μεταδοτικότητα του ΗCV σε γιατρούς και νοσηλευτές, μετά από τρύπημα με βελόνα (4%), ενώ μετά από μετάγγιση αίματος από δότη αντί- ΗCV θετικού η πιθανότητα μετάδοσης είναι 80%.

Ο έλεγχος του προς μετάγγιση αίματος για αντί- ΗCV μείωσε τη μετά-μετάγγιση ηπατίτιδα στις χώρες που εφαρμόζεται (πίνακας 12).

Τρόποι μετάδοσης ηπατίτιδας C

- μεταγγίσεις αίματος
- χορήγηση παραγώγων αίματος
- Περιγεννητική μετάδοση
- αιμοκάθαρση
- χρήση κοινής βελόνης
- τατουάζ- βελονισμός
- τρυπήματα από βελόνες σε υγειονομικές μονάδες
- ενδοοικογενειακή μετάδοση
- σεξουαλική επαφή
- σίελος

Διάγνωση

Η σύγχρονη διάγνωση της οξείας και χρόνιας HCV λοίμωξης βασίζεται στον προσδιορισμό αντισωμάτων έναντι πρωτεϊνών του ιού (ορολογική διάγνωση) και στην απομόνωση πυρηνικών οξέων του στον ορό (ιολογική διάγνωση). Η βαρύτητα της ηπατικής λοίμωξης καθορίζεται ιστολογικώς.

Η ορολογική διάγνωση γίνεται με τη μέθοδο ELISA με ευαισθησία

95-99% και ειδικότητα 99%. Η ανεύρεση αντισωμάτων αντί- HCV με τη μέθοδο ELISA μπορεί να σημαίνει α) οξεία ή χρόνια λοίμωξη, β) παλαιά λοίμωξη, γ) ψευδοθετικότητα ή δ) μεταβίβαση αντισωμάτων μετά από μετάγγιση αίματος. Για την επιβεβαίωση χρησιμοποιείται η τεχνική ανοσοτυπώματος με ανασυνδυασμένα αντιγόνα του ιού (RIBA και MATRIX). Με την ευρεία εφαρμογή της αναζήτησης των πυρηνικών οξέων του ιού, οι ενδείξεις χρησιμοποίησης της RIBA μειώθηκαν.

Ο τίτλος της ιαιμίας στην ηπατίτιδα C είναι πολύ χαμηλότερος από αυτόν που παρατηρείται στην ηπατίτιδα B. Έτσι η ιολογική διάγνωση γίνεται με πολύ ευαίσθητες μεθόδους μοριακής βιολογίας, όπως η PCR.

Η αναζήτηση των πυρηνικών οξέων του HCV αποτελεί την καλύτερη μέθοδο διάγνωσης οξείας και χρόνιας ηπατίτιδας C.

Ιδιαίτερα καθοριστικός είναι ο ρόλος της α) στις οροαρνητικές μορφές, β) στην οξεία ηπατίτιδα αφού είναι θετική μια εβδομάδα μετά από την έκθεση στον ιό, γ) σε ασυμπτωματικά οροθετικά άτομα, δ) σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, ε) στην παρακολούθηση της θεραπείας, στ) στον καθορισμό των γονότυπων του ιού, ζ) στην κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο νεογνό.

Η ιστολογική εξέταση του ηπατικού παρεγχύματος καθορίζει τη βαρύτητα της νόσου και την πρόγνωση. Η ιστολογική εικόνα της οξείας ηπατίτιδας C είναι παρόμοια με αυτή των άλλων ιογενών ηπατιτιδών εκτός από έντονη ηωσινοφιλία που παρουσιάζουν τα ηπατοκυττάρια, από εντονότερο σχηματισμό οξεόφιλων σωματίων λόγω διόγκωσης και νέκρωσης των ηπατοκυττάρων και από σημαντική μικρολιπώδη διήθηση. Η επάνοδος στο φυσιολογικό συμβαίνει μετά από 8-12 εβδομάδες.

Η χρόνια λοίμωξη παρουσιάζει χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα με παρουσία ηωσινοφιλίας στο πρωτόπλασμα των ηπατοκυττάρων, με παρουσία οξεόφιλων σωματιδίων, με μικρολιπώδη διήθηση των ηπατικών λοβίων και ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων.

Η πιο χαρακτηριστική αλλοίωση είναι η διαπίστωση λεμφοκυτταρικής διήθησης και πραγματικών λεμφοζιδίων στα πυλαία διαστήματα.

Η λίπωση (στεάτωση) του ηπατικού παρεγχύματος είναι συχνό εύρημα. Η ιστολογική εξέταση του παρεγχύματος είναι απαραίτητη πριν από τη θεραπεία.

ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

Η οξεία ηπατίτιδα C αφορά ασθενείς όλων των ηλικιών και των δύο φύλων και παρουσιάζει παρόμοια κλινικά σημεία, συμπτώματα και βιοχημικές διαταραχές με τις άλλες ιογενείς ηπατίτιδες.

Παλαιότερα, που η οξεία ηπατίτιδα C ήταν συχνά συνδεδεμένη με μεταγγίσεις αίματος και παραγωγών του, υπερτερούσαν κυρίως άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 44 ετών.

Ο HCV προκαλεί το 9% των περιπτώσεων οξείας ικτερικής ηπατίτιδας σε ενήλικες. Η οξεία C είναι σχετικά σπάνια στα παιδιά, αφού ευθύνεται μόνο για το 6% των περιπτώσεων οξείας ιογενούς ηπατίτιδας στα παιδιά.

Η επώαση της οξείας ηπατίτιδας C, μέχρι να εκδηλωθούν τα συμπτώματα, είναι 7 εβδομάδες. Το HCV RNA ανιχνεύεται στον ορό μετά 1-3 εβδομάδες από την έκθεση. Αύξηση των τρανσαμινασών, που υποδηλώνει την οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη, παρατηρείται 6-8 εβδομάδες από την έκθεση.

Στο 50-70% των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας C, τα αντισώματα ανιχνεύονται κατά την κλινική εκδήλωση της, ενώ στο 90% των περιπτώσεων μέσα στους πρώτους 3 μήνες.

Η κλινική εικόνα της οξείας ηπατίτιδας C ποικίλει σε σοβαρότητα αφού μπορεί να εκφρασθεί ως ασυμπτωματική (70%), ανικτερική (20%), ικτερική (20%) ή ως κεραυνοβόλος (<1%). Τα συμπτώματα όταν υπάρχουν, διαρκούν 2-12- εβδομάδες.

Είναι κλινικά πολύ ηπιότερη από την ηπατίτιδα A. Έτσι η διάγνωση μπορεί να διαφύγει, εκτός αν παρακολουθούνται τακτικά οι τρανσαμινασες μετά από πιθανή έκθεση στον ιό. Στη σποραδική οξεία ηπατίτιδα C δεν είναι δυνατόν να καθοριστεί με ακρίβεια η έναρξη.

Οι τιμές των τρανσαμινασων στην οξεία HCV λοίμωξη είναι μεγαλύτερες στο 15πλασιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής. Η πορεία των τρανσαμινασων είναι άλλοτε άλλη. Μπορεί να ακολουθούν μονοφασική πορεία, να παρουσιάζουν ταχείες αυξομειώσεις ή να παραμένουν μόνιμα αυξημένες.

Η οξεία ηπατίτιδα C αυτοπεριορίζεται στο 15% των περιπτώσεων. Η μετάπτωση σε χρόνια τοποθετείται σχηματικά στους έξι μήνες μετά την έναρξη της ηπατίτιδας.

Το πώς επιτυγχάνεται η ίαση της οξείας ηπατίτιδας στο 15% των περιπτώσεων δεν είναι γνωστό. Φαίνεται ότι η ατελής χημική και κυτταρική ανοσιακή απάντηση που δεν εκριζώνει τον HCV οφείλεται στη συνεχή αλλαγή του ιικού γονιδιώματος.

Το 85% των ασθενών μεταπίπτουν σε χρόνια.

Η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας C γίνεται με την ανίχνευση της ιαμιας και με την απόκτηση αντί- HCV αντισωμάτων σε ασθενή με αύξηση τρανσαμινασων μεγαλύτερη από το 10πλασιο.

Η θεραπεία είναι συμπτωματική και παρόμοια με αυτή των δυο άλλων τύπων ιογενους ηπατίτιδας A και B. Η χορήγηση ιντερφερόνης σε μερικές μόνο μελέτες στην οξεία φάση δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων.

Προς το παρόν δε συνίσταται χορήγηση θεραπευτικής αγωγής μετά από έκθεση στον ιό αλλά μόνο μετά την εκδήλωση οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης.

ΚΕΡΑΥΝΟΒΟΛΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

Κεραυνοβόλος μορφή ηπατίτιδας C εκδηλώνεται σε ελάχιστες περιπτώσεις οξείας HCV ηπατίτιδας και αποτελεί σπάνιο αίτιο κεραυνοβόλου ιογενούς ηπατίτιδας. Στην Ιαπωνία, η HCV λοίμωξη αποτελεί συχνό αίτιο οξείας ηπατικής ανεπάρκειας καθυστερημένης έναρξης. Μόνο το 12% των Αμερικανών με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα που μεταμοσχεύονται πάσχουν από HCV λοίμωξη.

Η κεραυνοβόλος ηπατίτιδα C χαρακτηρίζεται από πολύ υψηλά επίπεδα ιαμιας και πολλαπλούς γονότυπους. Στις περιπτώσεις αυτές η περίοδος επώασης είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την κεραυνοβόλο ηπατίτιδα Β ή Α.

Κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια παρατηρείται συχνότερα σε συλλοιμώξεις με άλλους ιούς και σε άτομα με ανοσοανεπάρκεια που παρουσιάζουν υψηλή ιαμια. Εκδήλωση κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας παρατηρείται σε άτομα με χρόνια ηπατίτιδα C μετά από απότομη διακοπή της χημειοθεραπείας ή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

ΧΡΟΝΙΑ HCV ΛΟΙΜΩΞΗ

Η χρόνια HCV λοίμωξη χαρακτηρίζεται από ιαμια (συνήθως συνεχή και σπανιότερα διαλείπουσα) με ή χωρίς αντί-HCV. Η μετάπτωση σε χρονιότητα είναι συχνότερη στους άντρες, σε μεγάλη ηλικία (> 40 ετών), σε μετάδοση σχετικά μεγάλου φορτίου μολυσματικού υλικού και σε ασθενείς σε κατάσταση ανοσοανεπάρκειας.

Η ιαμια είναι πολύ συχνά ευαίσθητος δείκτης παρουσίας ηπατικής νόσου. Τα συμπτώματα και η αύξηση των τρανσαμινασών δεν αποτελούν καλούς δείκτες παρακολούθησης της προόδου της νόσου. Δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της ιστολογίας του ήπατος και του επιπέδου των τρανσαμινασών. Όμως σοβαρές ιστολογικές βλάβες δεν παρατηρούνται συχνά σε άτομα με φυσιολογικές τρανσαμινασές επί μακρόν.

Πολύ σπανιότερα άτομα κλινικά υγιή και με φυσιολογικές τρανσαμινασές μπορεί να έχουν ιστολογικές αλλοιώσεις χρόνιας ηπατίτιδας ή και κίρρωσης.

Η κλινική πορεία της χρόνιας ηπατίτιδας C είναι λιγότερο θορυβώδης από τις άλλες ιογενείς ηπατίτιδες. Οι περισσότεροι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί. Η διάγνωση γίνεται συνήθως τυχαία σε αιμοδοσία και σε προληπτικό εργαστηριακό έλεγχο.

Λιγότεροι από το 20% των ασθενών παρουσιάζουν μη ειδικά συμπτώματα (καταβολή, αδυναμία και σπανιότερα κνησμό, αρθραλγίες και μυαλγίες). Συνηθέστερα τα πρώτα συμπτώματα που εκδηλώνονται εκφράζουν προχωρημένη πυλαία υπέρταση και ηπατική ανεπάρκεια (ίκτερος, κίρρωση, ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια) και εμφανίζονται πολύ καθυστερημένα.

Οι πάσχοντες από χρόνια λοίμωξη C μπορεί να παρουσιάζουν ιστολογικές αλλοιώσεις χρόνιας ηπατίτιδας και να συνυπάρχει ή όχι κίρρωση. Η βιοψία ήπατος συνήθως δείχνει ευρήματα χρόνιας εμμένουσας ηπατίτιδας και ελάχιστα στοιχεία διαβρωτικής νέκρωσης, παρότι μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση.

Μικρό ποσοστό από τα άτομα με χρόνια λοίμωξη C δεν παρουσιάζει ιστολογικές αλλοιώσεις χρόνιας ηπατίτιδας. Συνεπώς, η παρουσία και ο πολλαπλασιασμός του ιού δε σημαίνουν υποχρεωτικά και την ύπαρξη ηπατικής νόσου και θα πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της λοίμωξης από τον HCV, που συνήθως απαιτεί παρακολούθηση και της ηπατικής νόσου που συχνά απαιτεί θεραπευτική αντιμετώπιση.

Εξωηπατικές εκδηλώσεις ηπατίτιδας C

Οι ιογενείς ηπατίτιδες παρουσιάζουν συχνά εξωηπατικές εκδηλώσεις λόγω πυροδότησης συνήθως αυτοάνοσων εκδηλώσεων. Οι εξωηπατικές αυτές εκδηλώσεις συχνά αποτελούν αρχικές ή κύριες εκδηλώσεις που προκαλούν προβλήματα διάγνωσης και διαφορικής διάγνωσης.

Ο HCV προκαλεί οξεία και χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Επιπλέον με βάση επιδημιολογικές και κλινικές παρατηρήσεις ο HCV έχει ενοχοποιηθεί για την πρόκληση ποικίλων εξωηπατικών εκδηλώσεων και συνδρόμων, που αποδίδονται είτε σε αυτοανοσία, είτε σε εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων, είτε σε τοπικό πολλαπλασιασμό του ιού (πίνακας 13).

Χρειάζεται πάντα προσοχή για την αποφυγή ψευδοθετικών αποτελεσμάτων των ορολογικών εξετάσεων που συμβαίνουν λόγω κυκλοφορίας ρευματοειδούς παράγοντα ή υπεργαμμασφαιριναιμίας.

Η συχνότητα των εξωηπατικών εκδηλώσεων στην χρόνια HCV λοίμωξη είναι μεγαλύτερη από την παρατηρούμενη στην ηπατίτιδα A και B.

Οι συνηθέστερες εξωηπατικές εκδηλώσεις φαίνονται στον πίνακα 14. Οι εκδηλώσεις αυτές μπορεί να προεξάρχουν στην κλινική εικόνα του ασθενούς και να δημιουργούν προβλήματα διάγνωσης.

Πίνακας 13

Κατάταξη των εξωηπατικών εκδηλώσεων της HCV λοίμωξης με βάση την παθογένεια

Αυτοάνοσες

Σύνδρομο Αδαμαντιάδη- Behcet

Απλός λειχήνας

Έλκος κερατοειδούς

Σιαλαδενίτιδα

Θυρεοειδίτιδα

Θρομβοπενία

Λευκή

Λεμφουπερπλαστικά νοσήματα

Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

Αυτοαντισώματα

B-κυτταρικό μη-Hodgkin λέμφωμα

Κρυσφαιριναιμία

Σπειραματονεφρίτιδα

Λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα

Πλασμοκυττομα

Άγνωστη

Όψιμη δερματική πορφύρα

Πίνακας 14

Εξωηπατικές εκδηλώσεις χρόνιας ηπατίτιδας C

- παραγωγή αυτοαντισωμάτων
- μικτή κρυσφαιριναιμία
- λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα
- μεμβρανώδης Σπειραματονεφρίτιδα
- μη Hodgkin λέμφωμα
- θρομβοπενική πορφύρα
- σποραδική όψιμη δερματική πορφύρα
- ομαλός λειχήνας
- εστιακή χρόνια λεμφοκυτταρική σιαλαδενίτιδα
- έλκος κερατοειδούς
- οζώδης πολυαρθρίτιδα
- ρευματοειδής αρθρίτιδα
- πολυμυοσίτιδα, δερματομυοσίτιδα
- συστηματικός ερυθματώδης λύκος
- οζώδες ερύθημα, κνίδωση
- σύνδρομο Αδαμαντιάδη- Behcet
- θυρεοειδίτιδα Hashimoto, N. Graves
- σακχαρώδης διαβήτης
- πνευμονική ίνωση
- διατακτική μυοκαρδιοπάθεια

Φυσική πορεία

Προοπτικές και αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει τη δυνητική μετάπτωση της χρόνιας HCV ηπατίτιδας σε κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

Όλοι οι ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη δεν θα αναπτύξουν τελικού σταδίου ηπατική νόσο.

Ο μέσος χρόνος ανάπτυξης κίρρωσης είναι 20-30 χρόνια που κυμαίνεται από 13 χρόνια σε άνδρες ηλικίας μεγαλύτερης από 40 ετών μέχρι 42 χρόνια σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης από 40 ετών. Το 33% των ασθενών αναπτύσσουν κίρρωση σε λιγότερα από 20 χρόνια ενώ το 31% δε θα αναπτύξουν ποτέ κίρρωση.

Ακόμη και όταν η HCV λοίμωξη συνοδεύεται από κίρρωση, η νόσος μπορεί να παραμείνει στάσιμη για πολλά χρόνια. Όταν όμως εκδηλωθεί ρήξη της αντιροπήσεως, η πενταετής επιβίωση είναι 50%.

Η πρόγνωση της HCV ηπατοπάθειας είναι χειρότερη από την πρόγνωση της χρόνιας B λοίμωξης μακροχρονίως.

Ο κίνδυνος ασθενούς με χρόνια ηπατίτιδα C μετά 20 χρόνια για ηπατοκυτταρικό καρκίνο είναι 1-5% με σημαντικές διαφορές στις διάφορες γεωγραφικές περιοχές.

Η κατ' έτος ανάπτυξη ΗΚΚ υπολογίζεται σε 1-3% (σχήμα 1).

Ο ΗΚΚ σπανίως αναπτύσσεται σε μη-κίρρωτικό ήπαρ. Η εκδήλωση ΗΚΚ μπορεί να απαιτήσει μέχρι και πέντε δεκαετίες. Το ΗΚΚ εκδηλώνεται συχνότερα σε άντρες παρά στις γυναίκες και στους μεγαλύτερους σε ηλικία ασθενείς. Σε ασθενείς με ΗΚΚ συχνά παρατηρείται υποκλινική πορεία 2 ή περισσότερων ετών.

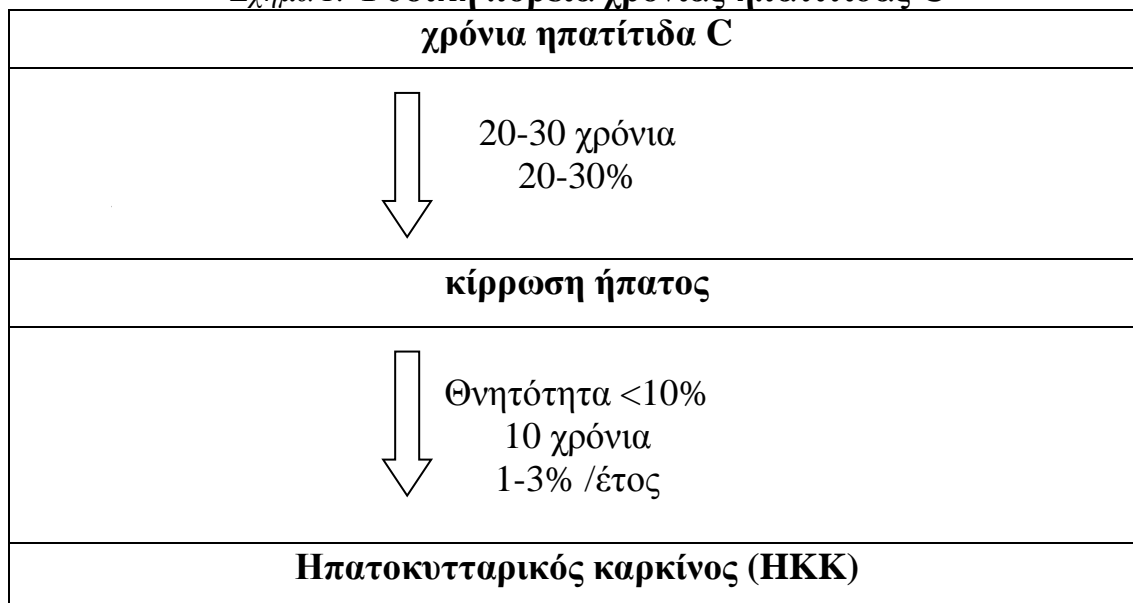
Αυτόματη ύφεση της χρόνιας ηπατίτιδας C, με εξαφάνιση του HCV RNA από τον ορό και το ήπαρ, είναι πολύ σπάνιο (<1-5%), σε αντίθεση με τη χρόνια ηπατίτιδα B με θετικό αυστραλιανό αντιγόνο.

Είναι άγνωστο αν υπάρχει φάση ανοσιακής ανοχής στον HCV αντίστοιχη με την πρώτη φάση της χρόνιας λοίμωξης B.

Μελέτες σε παιδιά έδειξαν περιορισμένη ενδοηπατική έκφραση μορίων συμμετεχόντων στην αναγνώριση αντιγόνων και λεμφοκυτταρική ενεργοποίηση, γεγονός που συνηγορεί για φάση ανοσοανοχής όταν η λοίμωξη αποκτηθεί στην παιδική ηλικία.

Η χρόνια HCV ηπατίτιδα δεν είναι προοδευτικά επιδεινούμενη νόσος σε όλους τους ασθενείς. Μερικές φορές η φυσική πορεία εξελίσσεται πολύ γρήγορα σε κίρρωση. Με μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές αναλύσεις αναζητήθηκαν οι παράγοντες που επηρεάζουν τη φυσική πορεία της HCV λοίμωξης. Οι παράγοντες αυτοί φαίνονται στον πίνακα 15.

Σχήμα 1. Φυσική πορεία χρόνιας ηπατίτιδας C



Γενικώς, φαίνεται ότι η κλινική έκφραση της νόσου αντανακλά την ισορροπία μεταξύ των επιπέδων ιαμίας των γονότυπων και της ανοσιακής απαντήσεως που αποσκοπεί στην κάθαρση των μολυσμένων ηπατοκυτταρων.

Πίνακας 15

Παράγοντες που επηρεάζουν τη φυσική ιστορία της χρόνιας ΗCV λοίμωξης
1) Ο ιός <ul style="list-style-type: none">○ Ιικό φορτίο○ Γονότυπος
2) Ξενιστής <ul style="list-style-type: none">○ Ηλικία○ Καταγωγή○ Φύλο(άνδρες)○ Ιστολογία○ HLA απλότυπος
3) Εξωγενείς <ul style="list-style-type: none">○ Κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης○ Ιογενείς συλλοίμωξη○ Περιβάλλον○ Κάπνισμα○ Ανοσοανεπάρκεια

Θεραπεία

Η φυσική πορεία της χρόνιας ηπατίτιδας C, που οδηγεί το 20% των ασθενών σε κίρρωση του ήπατος και ΗΚΚ, καθιστά αναγκαία τη θεραπευτική αντιμετώπιση της.

Στόχους της θεραπείας αποτελούν η εξάλειψη του ιικού πολλαπλασιασμού και η βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος, τα οποία μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης και αυξάνουν την επιβίωση.

Εξάλλου με τη θεραπεία περιορίζεται η μολυσματικότητα του ατόμου, ενώ ασθενείς με ενεργο κίρρωση του ήπατος είναι πιθανό να προφυλάσσονται από την ανάπτυξη ΗΚΚ, όταν αντιμετωπισθεί επαρκώς η φλεγμονή και περιορισθεί η αναγέννηση του ηπατικού παρεγχύματος.

Θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C συνίσταται σε ασθενείς με ή χωρίς ίνωση, μόνιμα αυξημένες τρανσαμινασες και ανιχνεύσιμα επίπεδα ιαιμίας στο αίμα.

Μόνο ασθενείς με αντιροπούμενη κίρρωση μπορούν να υποβληθούν σε θεραπεία. Σε ασθενείς με μη-αντιροπούμενη κίρρωση μόνο η μεταμόσχευση ήπατος μπορεί να βοηθήσει. Επίσης, αποκλείονται από τη θεραπεία ασθενείς που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης ή κάνουν ενδοφλέβια χρήση τοξικών ουσιών.

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας καθορίζεται με βάση την ανταπόκριση των τρανσαμινασων (βιοχημική), την παρακολούθηση της ιαιμίας (ιολογική) και τη βελτίωση της ιστολογίας του ήπατος (ιστολογική). Η απουσία ιαιμίας κατά το τέλος της θεραπείας χαρακτηρίζεται ως πλήρης ανταπόκριση, ενώ αν παραμένει και μετά τους έξι μήνες ως μόνιμη ανταπόκριση. Η θεραπεία της ηπατίτιδας C βασίζεται στη χρήση της ιντερφερόνης- α και ριμπαβιρίνης.

Η ιντερφερόνη-α παρουσιάζει αντική και ανοσοτροποποιητική δράση. Με τη χορήγηση μονοθεραπείας με IFN-α 3MU υποδορίως 3 φορές την εβδομάδα για 12 μήνες, το ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης κυμαίνεται στο 40-50%, ενώ της μόνιμης στο 15-20% των ασθενών.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες διακρίνονται σε πρώιμες (πυρετός, κακουχία, μυαλγίες, κεφαλαλγία, ναυτία) και υποχωρούν με τη συνέχιση της αγωγής και καθυστερημένες (αλωπεκία, κατάθλιψη, δυσχέρεια συγκέντρωσης, ευερεθιστότητα). Σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι λοιμώξεις και η ανάπτυξη αυτοάνοσων νόσων. Απόλυτες αντενδείξεις χορήγησης IFN-α αποτελούν οι σοβαρές ανεξέλεγκτες ψυχικές διαταραχές, η ουδετεροπενία, η θρομβοπενία, η καρδιακή ανεπάρκεια και οι επιληπτικοί σπασμοί.

Η ριμπαβιρίνη είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο της γουανίνης που παρουσιάζει δράση έναντι ποικίλων DNA και RNA ιών. Παρουσιάζει ανοσοτροποποιητική δράση, αναστέλλοντας της κυττοκίνες που παράγονται από τα μακροφάγα κύτταρα. Η χορήγηση μονοθεραπείας με ριμπαβιρίνη προκαλεί βιοχημική ανταπόκριση αλλά όχι ιολογική ή ιστολογική.

Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της ριμπαβιρίνης είναι η αναστρέψιμη αιμόλυση και η τερατογόνος δράση. Απόλυτες αντενδείξεις χορήγησης ριμπαβιρίνης αποτελούν η νεφρική ανεπάρκεια, η αναιμία, η στεφανιαία νόσος, η καρδιακή ανεπάρκεια και η κύηση.

Η ριμπαβιρίνη παρουσιάζει συνεργική δράση με την ιντερφερόνη-α αυξάνοντας το ποσοστό μόνιμης ανταπόκρισης κατά 2-3 περίπου φορές.

Η σύνδεση του μορίου της κλασικής ιντερφερόνης-α με ένα μεγαλομόριο πολυαιθυλενικής γλυκόλης (PEG), οδήγησε στο σχηματισμό ενώσεων με τις ιδιότητες της ιντερφερόνης αλλά με τροποποιημένη φαρμακινητική, που χαρακτηρίζονται από παρατεταμένη απορρόφηση και αυξημένους χρόνους ημιζωής δίνοντας το πλεονέκτημα της εβδομαδιαίας υποδόριας χορήγησης. Κλινικές μελέτες έδειξαν καλύτερη αποτελεσματικότητα των πεγκυλιωμένων ιντερφερονών σε σύγκριση με τις κλασσικές μορφές τους.

Η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη χορηγείται σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη επιτυγχάνοντας καλύτερα αποτελέσματα.

Τα δοσολογικά σχήματα που προτείνονται για τις PEG-IFNs είναι 1,5μg/kg ΒΣ/εβδομάδα, ενώ η προτεινόμενη δόση ριμπαβιρίνης εξατομικεύεται τόσο με βάση το βάρος σωματός του ασθενούς όσο και με βάση τον επικρατούντα γονότυπο. Η μονιμη ιολογική ανταπόκριση για τους γονοτυπούς 1 και 4 είναι 50% και 90% για τους 2 και 3.

Νέα φάρμακα δοκιμάζονται συνεχώς για να βοηθήσουν τη θεραπεία ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, που είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη.

Η φλουβοστατίνη, φάρμακο που ανήκει στην οικογένεια των στατίνων και χρησιμοποιείται εδώ και πολλά χρόνια για τη μείωση της χοληστερόλης παρουσιάζει ισχυρή αντική δράση έναντι του ιού HCV και χρησιμοποιήθηκε πειραματικά σε ασθενείς.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η φλουβοστατίνη χορηγούμενη μόνη της μείωνε σημαντικά το ιικό φορτίο δηλαδή τα επίπεδα του ιού στο αίμα των ασθενών. Ωστόσο η φλουβοστατίνη δεν είναι σε θέση να εξουδετερώνει πλήρως μόνη της τον ιό.

Νέες μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες θεραπευτικές δοκιμές έχουν ξεκινήσει για να μελετηθεί η συνδυασμένη χρήση φλουβοστατίνης με την συνήθη θεραπεία και να αποδειχθεί η ασφάλεια και η αποδοτικότητα της φλουβοστατίνης, ώστε να ενσωματωθεί στα θεραπευτικά σχήματα κατά της ηπατίτιδας C.

Άλλοι παράγοντες που βρίσκονται υπό έρευνα και αναμένεται να αυξήσουν τα ποσοστά επιτυχίας της θεραπείας είναι ο NS3/4A αναστολέας των πρωτεασών και αναστολείς της πολυμεράσης.

Προγνωστικούς παράγοντες ανταπόκρισης στη θεραπεία αποτελούν η απουσία λοίμωξης με γονότυπο- 1 του HCV, το αρχικά χαμηλό ιικό φορτίο, η ιστολογική απουσία σοβαρής ίνωσης ή κίρρωσης του ήπατος, η νεαρή ηλικία και το χαμηλό βάρος σώματος.

Όλοι οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C θα πρέπει να καθοδηγούνται για την αποφυγή χρήσεως αλκοόλ ή άλλων ηπατοτοξικών φαρμάκων/ουσιών, για τη διατήρηση του σωματικού βάρους σε φυσιολογικά επίπεδα και για τον εμβολιασμό έναντι της ηπατίτιδας A και B. Η παρουσία αυξημένης μάζας σώματος και κεντρικής- σπλαχνικής παχυσαρκίας συσχετίζεται με πτωχότερη ανταπόκριση της HCV λοίμωξης. Με ολιγοθερμιδική δίαιτα απίσχνανσης, οι τρανσαμινάσες υποχωρούν και η φλεγμονή βελτιώνεται.

Τα άτομα με χρόνια C λοίμωξη και φυσιολογικές τρανσαμινασες επί μακρό δεν είναι βέβαιο ότι πρέπει να υποβάλλονται στη συνήθη θεραπεία, η οποία όμως δεν αντενδείκνυται. Η θεραπεία είναι ικανοποιητική στα παιδιά. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς ανταποκρίνονται στη θεραπεία όπως και οι νεότεροι.

Πρόληψη

Δεν υπάρχει εμβόλιο για την ηπατίτιδα C και λόγω της μεγάλης ετερογενειας του ιού, οι προοπτικές δεν είναι ενθαρρυντικές για το εγγύς μέλλον.

Η πρόληψη στηρίζεται καθαρά σε μέτρα πρόληψης της διασποράς του ιού όπως είναι ο έλεγχος του αίματος και των προϊόντων του πριν τη χορήγηση, η μη χρήση βελονών-συριγγών από κοινού από χρήστες ναρκωτικών, η επαρκής ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας και η ειδική μέριμνα για άτομα υψηλού κινδύνου.

Ειδικότερα μέτρα πρόληψης πρέπει να λαμβάνονται από άτομα με γνωστή ηπατίτιδα C.

Όλοι οι ασθενείς με ηπατίτιδα C δεν πρέπει να χρησιμοποιούν από άλλους, ούτε να δίνουν αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με το αίμα του όπως ξυραφάκια, οδοντόβουρτσες νυχοκόπτες κλπ. Το χλώριο αποτελεί τον καλύτερο τρόπο για καθαρισμό και απολύμανση αντικειμένων κοινής χρήσης.

Οι ασθενείς με ηπατίτιδα C δεν πρέπει να υποβάλλονται σε κανένα περιορισμό από οποιοδήποτε είδος εργασίας, απασχόλησης ή άθλησης.

Τα προγράμματα θεραπείας με μεθαδόνη και επιμόρφωσης-τροποποίησης των επικίνδυνων συμπεριφορών θεωρείται ότι μπορεί να βοηθήσουν στον περιορισμό της διασποράς της ηπατίτιδας C στους χρήστες ναρκωτικών.

Σε περίπτωση τρυπήματος με μολυσμένη βελόνα δεν συνίσταται προληπτική χρήση ανοσοσφαιρίνης ή αντισωμάτων. Η πιθανή οξεία ηπατίτιδα στον εργαζόμενο θα πρέπει να ελέγχεται με ανίχνευση αντισωμάτων κατά την έκθεση και στη συνέχεια με έλεγχο των τρανσαμινασών. Σε τεκμηρίωση οξείας ηπατίτιδας C είναι απαραίτητη η θεραπευτική παρέμβαση.

Η χρήση προφυλακτικού είναι απόλυτα απαραίτητη σε ασθενείς με ηπατίτιδα C. Ιδιαίτερα επιβάλλεται όταν έχουν πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους και βραχυχρόνιες σχέσεις.

Έχει υποστηριχθεί ότι ίσως η εκλεκτική καισαρική τομή να ελαττώνει την πιθανότητα μετάδοσης της ηπατίτιδας C από τη θετική μητέρα στο νεογέννητο, αλλά αυτό δεν θεωρείται απόλυτα αποδεδειγμένο. Ο θηλασμός δεν θεωρείται ότι μεταδίδει τον ιό της ηπατίτιδας C.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Δ

Ο ιός της ηπατίτιδας Δ (HDV), είναι ατελής RNA ιός που χρειάζεται τη βοήθεια ιού Ηεραδνα για τη μετάδοση και τον πολλαπλασιασμό του. Είναι ο μικρότερος ιός που προσβάλλει τον άνθρωπο και είναι συγγενής με τα viroids (ιούς των φυτών).

Ο πυρήνας του HDV αποτελείται από το RNA του ιού και μια πρωτεΐνη που φέρει τον αντιγονικό επίτοπο HDAg. Το περίβλημα αποτελείται από την πρωτεΐνη επιφανείας του ιού της ηπατίτιδας Β.

Πρόσφατα δεδομένα συνηγορούν για λοίμωξη από τον HDV χωρίς την παρουσία ΗΒV. Το γεγονός αυτό έχει παρατηρηθεί μετά από μεταμόσχευση ήπατος ασθενών με χρόνια HDV λοίμωξη. Στις περιπτώσεις αυτές ο ιός δεν προκαλεί ηπατοπάθεια που δημιουργείται μόνο όταν επαναμολύνει το μόσχευμα και ο ΗΒV. Υπάρχουν 3 γονότυποι από τους οποίους ο 1 είναι ο συχνότερος, ενώ ο 2 και ο 3 σπανιότεροι.

Ο HDV προκαλεί την κυτταρόλυση των ηπατοκυτταρων μέσω διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος. Η μετάδοση γίνεται παρεντερικά.

Οι ομάδες υψηλού κινδύνου είναι ίδιες με αυτές για τη μετάδοση της ηπατίτιδας Β. Υπάρχει δυνατότητα ενδοοικογενειακή και σεξουαλικής μετάδοσης.

Υπολογίζεται διεθνώς ότι τι 5-10% των χρονίως πασχόντων από ΗΒV παρουσιάζουν και λοίμωξη από τον HDV.

Η επιδημιολογία του HDV δεν ακολουθεί του ΗΒV, αφού είναι συχνή στις μεσογειακές χώρες, στη μέση ανατολή, στην Αν. Ευρώπη και σπάνια στην Άπω ανατολή.

Ο επιπολασμος της νόσου μειώνεται τα τελευταία χρόνια. Όμως με τις μετακινήσεις πληθυσμού παρουσιάζεται αύξηση των ασθενών με HDV λοίμωξη, που εργάζονται ως οικονομικοί μετανάστες από τις Βαλκανικές χώρες και τις χώρες της πρώην Σοβιετικής Ένωσης στις Δυτικές χώρες. Στη νοτιοανατολική Τουρκία αποτελεί το 25% των αιτίων χρόνιας ιογενους ηπατίτιδας.

Η HDV ηπατίτιδα είναι σοβαρή νόσος με υψηλή θνητότητα κατά την οξεία φάση και υψηλά ποσοστά μεταπτώσεως σε χρόνια φάση, με ταχεία σχετικά ανάπτυξη κίρρωσης του ήπατος και ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Η οξεία ηπατίτιδα Δ είναι γενικά βαρύτερης πρόγνωσης από την οξεία ηπατίτιδα Β και συχνότερα μεταπίπτει σε κεραυνοβόλο μορφή και σε χρονιότητα.

Η κλινική εικόνα, η σοβαρότητα και η φυσική ιστορία της οξείας HDV ηπατίτιδας εξαρτάται από το εάν αφορά ταυτόχρονη λοίμωξη με τον HBV (συλλοίμωξη) ή επιλοίμωξη ασθενούς με χρόνια ηπατίτιδα Β από τον HDV.

Η διαφορική διάγνωση της συλλοιμώξεως από την επιλοίμωξη γίνεται ορολογικά με τη διαπίστωση στη συλλοιμώξη αντί-HBcIgM αντισωμάτων.

Στην περίπτωση της συλλοιμώξεως Β και Δ (ταυτόχρονη μετάδοση και των δυο ιών), η οξεία ηπατίτιδα Δ συνήθως αυτοπεριορίζεται (90%). Συχνά παρατηρείται διφασική αύξηση των τρανσαμινασων με την οφειλόμενη στον HDV να προηγείται ή συνηθέστερα να έπεται κατά 2-4 εβδομάδες της οφειλόμενης στον HBV. Η διφασική αυτή αύξηση των τρανσαμινασων σπανίως διαπιστώνεται στην οξεία ηπατίτιδα Β. κεραυνοβόλος πορεία παρουσιάζεται στο 1-2%.

Η διάγνωση γίνεται με τον προσδιορισμό υψηλών τίτλων IgM αντισωμάτων έναντι και των δυο ιών στον ορό. Το HBsAg συνήθως είναι θετικό (πίνακας 16).

Τα αντί- HDV παράγονται καθυστερημένα και σε μερικές περιπτώσεις δεν ανιχνεύονται καθόλου με τις συνηθισμένες μεθόδους.

Πίνακας 16

Ορολογικοί δείκτες για τη διάγνωση οξείας και χρόνιας HDV λοίμωξης
<ul style="list-style-type: none">• οξεία συλλοιμώξη HBV-HDV : anti-HBc IgM(+), anti-HD IgM (+), HBsAg(+)• οξεία HDV επιλοίμωξη σε χρόνια HBV ηπατοπάθεια : anti-HBV IBM (-), anti-HD IBM(+), Bag (+), anti-HBV Gig (+).• χρόνια HDV λοίμωξη : anti-HD(+), anti-HD IBM(+), Bag(+), anti-HBV Gig(+)

Στην HDV επιλοίμωξη σε έδαφος χρόνιας HBV λοίμωξης (μετάδοση του HDV σε άτομο με χρόνια λοίμωξη Β), η κλινική πορεία της οξείας ηπατίτιδας είναι σοβαρότερη στους HBeAg θετικούς και ηπιότερη στους anti-HBe θετικούς. Μεταπίπτει σε χρονιότητα σε υψηλό ποσοστό (90%) και μπορεί να εκδηλωθεί ως κεραυνοβόλος μορφή.

Σε χώρες που ενδημεί ο HDV το 1/3 των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας Β οφείλεται σε επιλοίμωξη από τον ιό Δ.

Η διάγνωση της χρόνιας ηπατίτιδας Δ γίνεται με την ανεύρεση στον ορό anti-HD, anti-HD IgM, HBsAg.

Στο ήπαρ διαπιστώνεται ανοσοιστολογικά HDAg στον πυρήνα των ηπατοκυτταρων που αποτελεί τη διαγνωστική μέθοδο αναφοράς. πρόκειται για διπλή ιογενή λοίμωξη που καθιστά απαραίτητο για την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση τον καθορισμό του επικρατούντος ιού.

Η χρόνια ηπατίτιδα Δ αποτελεί σημαντικό αίτιο κίρρωσης του ήπατος. Παρουσιάζεται ταχέως εξελισσόμενη σε κίρρωση του ήπατος στο 15% των περιπτώσεων, σε χρονικό διάστημα μικρότερο από 1 χρόνο. Στους περισσότερους (70%) αναπτύσσεται κίρρωση σε 15-25 χρόνια.

Σε ασθενείς με αμβληχρή συμπτωματολογία και μακροχρόνια HDV λοίμωξη, μπορεί να εκδηλωθεί ηπατοκυτταρικό νεόπλασμα. Δεν παρατηρείται κλινικός συχνά γιατί οι ασθενείς συνήθως καταλήγουν λόγω πυλαίας υπέρτασης ή ηπατικής ανεπάρκειας.

Στόχοι της θεραπείας είναι η μείωση του ιικού πολλαπλασιασμού και η βελτίωση της ιστολογικής εικόνας του ήπατος.

Η θεραπεία με ιντερφερόνη-α για ένα χρόνο οδηγεί σε ύφεση στο 50-70% των ασθενών. Η νόσος υποτροπιάζει μετά τη διακοπή της θεραπείας και γι αυτό μελετάται η παρατεταμένη χορήγηση IFN-α. Πιθανόν να απαιτείται αγωγή δια βίου.

Τα νουκλεοσιδικά ανάλογα δεν βοηθούν πιθανότατα γιατί ο ιός αυτός παρουσιάζει μειωμένο πολλαπλασιασμό στη χρόνια HDV λοίμωξη. Η πρόληψη είναι ίδια με αυτή της ηπατίτιδας Β και δεν υπάρχει εμβόλιο.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Ε

Ο ιός της ηπατίτιδας Ε (HEV) είναι RNA ιός, που ανήκει στους calici-ιούς και είναι συγγενής με τον ιό Norwalk που προκαλεί διάρροιες στα παιδιά.

Είναι σφαιρικός διαμέτρου 27-34nm, μονής αλυσίδας, χωρίς περίβλημα, ορατός με ανοσοηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Παρουσιάζει έκφραση του ιικού αντιγόνου στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων.

Η ηπατίτιδα Ε είναι ενδημική ή επιδημική στην Ινδία, Μ. Ανατολή, Αφρική, Μεξικό. Σποραδικές περιπτώσεις έχουν περιγραφεί στη Δύση, συνήθως εισαχθείσες από τις προαναφερθείσες χώρες, αλλά και με κρυπτογενή οδό μετάδοσης.

Η διάγνωση βασίζεται στην αναζήτηση αντισωμάτων αντί- HEV IgM. Τα αντί- HEV IgG είναι θετικά στην οξεία λοίμωξη και παραμένουν δια βίου υποδηλώνοντας παλαιά ιαθείσα λοίμωξη, που παρέχει και ανοσία για νεότερη λοίμωξη.

Η μετάδοση γίνεται με την κοπρανοστοματική οδό. Τον τελευταίο καιρό συζητείται η πιθανότητα μετάδοσης και ιού στον άνθρωπο από τα ζώα. Σπανίως, λόγω της βραχείας διάρκειας της ιαμίας, μεταδίδεται παρεντερικώς με μετάγγιση ή με έκθεση σε βιολογικά υλικά.

Ο ιός της ηπατίτιδας Ε προκαλεί μόνον οξεία ηπατίτιδα, συνήθως υποκλινική που παρουσιάζει χολόσταση στο 50% των περιπτώσεων. Προσβάλλει κυρίως ενήλικες ηλικίας 20-40 ετών.

Στα παιδιά διατρέχει συνήθως υποκλινικά. Η επώαση είναι 2-9 εβδομάδες παρουσιάζοντας συσχέτιση με την ηλικία. Παρουσιάζει κλινική ομοιότητα με την ηπατίτιδα Α, αφού αυτοπεριορίζεται σε 1-6 εβδομάδες και δεν οδηγεί σε χρονιότητα. Η θνητότητα ανέρχεται σε 1-3%.

Για άγνωστους λόγους, προκαλεί κεραυνοβόλο ηπατίτιδα σε εγκύους στο τρίτο τρίμηνο της κύησης με υψηλή θνητότητα.

Η πρόληψη στηρίζεται στους κανόνες υγιεινής και δεν υπάρχει εμβόλιο.

ΑΛΛΟΙ ΙΟΙ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

Ηπατίτιδα από ιό EPSTEIN-BARR

Πρόκειται για οξεία ηπατίτιδα με ή χωρίς συνοδό σύνδρομο λοιμώδους μονοπυρήνωσης (πυρετός, κυνάγχη, λεμφαδενοπάθεια, σπληνομεγαλία, χαρακτηριστική λεμφοκυττάρωση- μονοπυρήνωση). Στο 50% των περιπτώσεων είναι ικτερική. σπανίως μπορεί να εκδηλωθεί ως κεραυνοβόλος. Δεν μεταπίπτει σε χρονιότητα. Όμως μπορεί να προκαλέσει ενεργοποίηση αυτοανοσίας με εκδήλωση αυτοάνοσης ηπατίτιδας τύπου 1. Μπορεί να επιπλακεί από οξεία αιμολυτική αναιμία από ψυχρυσυγκολλητίνες, με εκδήλωση βαθέως ικτέρου και βαριάς αναιμίας. Η διάγνωση γίνεται με την αναζήτηση αντισωμάτων.

Ηπατίτιδα από μεγαλοκυτταροϊό

Πρόκειται για οξεία ηπατίτιδα με ή χωρίς συνοδό σύνδρομο λοιμώδους μονοπυρήνωσης. Ο ιός μπορεί να μεταδοθεί και από μετάγγιση. Σπανίως σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς μπορεί να λάβει κεραυνοβόλο μορφή. Δεν μεταπίπτει ποτέ σε χρονιότητα.

Γιγαντοκυτταρική ηπατίτιδα

Η γιγαντοκυτταρική ηπατίτιδα είναι συχνή στα νεογνά κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της ζωής. Στους ενήλικες είναι πολύ σπάνια. πρόκειται για ασυνήθη αντίδραση του ηπατικού ιστού ποικίλης αιτιολογίας όπως έκθεση σε ιογενείς λοιμώξεις (ιοί EBV, HIV, CMV, ινφλουεντζα Β, papilloma τυπου 6, παραμυξοιοι).

Ηπατίτιδα G

Ο ιός της ηπατίτιδας G είναι RNA ιός, μεταδίδεται παρεντερικώς και πιθανώς προκαλεί συλλοιμώξεις με τον ιό C. Η κλινική του σημασία δεν είναι ξεκαθαρισμένη.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- 1) St. Mc Phee, Max Papathakis. Current Medical Diagnosis and Treatment. Lange. 2007.
- 2) Σπύρος Π. Ντουράκης. Κλινική ηπατολογία. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης. 2004.
- 3) Stein. Παθολογία. Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης
- 4) Ιωάννης Κ. Παπαπαναγιώτου. Ιατρική μικροβιολογία και ανοσοβιολογία. Εκδόσεις Παρατηρητής.
- 5) Fluvastatin inhibits hepatitis C replication in Humans. American Journal of Gastroenterology. 2008;103:1-7
- 6) Zeuzem S et al. Dynamic evolution for chronic hepatitis C: how will novel agents be incorporated into the standard of care? Antivirus therapy. 2008;13(6):747-60
- 7) Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. Morbidity and Mortality Weekly Report. 2008;57:1-20.
- 8) Lui YY et al. A review of telbivudine for the management of chronic hepatitis B virus infection. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008;4(10):1351-61.
- 9) Piere Van Damme et al. A review of the efficacy of a combined hepatitis A and B vaccine. Expert Review of Vaccines. 2004;3:249-267.
- 10) Sleisenger & Fordtran's. Gastrointestine and liver disease. 6th edition.