

Az akut hepatitisz szindróma

Dr. Nemes Zsuzsanna

PTE I Belgy. Infektológia

A hepatitis szindróma etiológiája

- Elsődlegesen "hepatotrop" vírusok A-E-ig , non A-E (SEN, TTV, HGV),
- Másodlagosan hepatotrop: herpesvírusok (CMV, EBV, HSV, human herpesvírus 6,7,8) , Parvovírus B19, adenovírusok, varicella, entero-, paramyxovírusok, rubeola vírusok, exotikus hepatotrop vírusok (dengue, sárgaláz, Ebola, Marburg, Lassa, Crimi Congo)
- Egyéb infekció:-protozoonok (toxoplasma, malaria),
- baktériumok (leptospira, atípusos kórokozók, sepsis).
- Alkohol
- Toxinok
- Gyógyszerek
- Ischiaemia
- Terhesség (cholestasis, terhességi zsírmáj, HELLP)
- Autoimmun májbetegség-"lupoid hepatitis", PBC, PSC

Egyéb nem infekt etiológia

- Budd-Chiari szindróma
- Gilbert kór -indirekt hyperbilirubinaemia
- Hepatocelluláris cc. kontrasztanyagok UH, CT, MR
- Metabolikus :primer hemochromatosis-felnőtt típus
HFE gén C282Y,
vagy H63D mutációja.
- Wilson kór ATP7B gén mutációja.
- alfa-1 antitripszin hiány,
- Reye szindróma
- Zsírmáj

Az akut vírushepatitis esetek száma csökken

- 1995-től **a fejlett** világban a HAV és az akut HBV infekciók száma csökkent.
- Sikeres a vakcináció.
- Akut HBV 25-44 év kor között jelenleg is gyakori (sexuális, iv. kábítószer).
- Akut C
- Iv. és nasalis kábítószer használók, MSM
- A HIV fertőzöttek 30-50%-a HCV fertőzött is- a HIV vírus felgyorsítja a HCV progresszióját és fokozza a perinatális HCV transzmissziót (5-ről 17%).
- HDV-CDC évi 7500 új fertőzés. Az új akut HBV 4%-ában HDV coinfekció.
- HEV évi 20 millió

Hepatitis A-HAV

- Az utazók leggyakoribb vakcinálással megelőzhető betegsége.
- Picorna-RNS vírus
- WHO: 1,4 millió ember évente
- A fekális-orális terjedés miatt a fejlődő országokban endémiás. 1988 Sanghai 300000 beteg szennyezett víztől.
- A fejlett országokban ciklikus epidemiák
- MO-n halmozott előfordulások-közepes prevalencia WHO szerint.
- 2000-ben végzett vizsgálat szerint a 30 évesnél fiatalabb lakosság 10%-a védett Mo-n.
- Gyermekekben enyhébb a lefolyás, a tünetmentes gyermekek a betegség terjesztői lehetnek.
- Aktív immunizálást javasol a CDC 12-23 hónapos korban.
- Tartós védettség. Posztexpozíciós profilaxisra is alkalmas.
- Mo-n utazók, homoszexuálisok, iv. kábítószeresek, krónikus HBV, HCV betegek vakcinálása javasolt.

Klinikai megjelenés

- Lappangás:15-50 nap
- Prodroma-sárgaság-rekonvaleszcencia. Teljes gyógyulás 2-6 hónap.
- Felnőttekben, idősekben icterus, gasztrointesztinális -, felső légúti tünetek mellett extrahepatikus manifesztációk- vasculitis, glomerulonephritis, neuropathia Guillain B szindróma.
- Atípusos klinikai kép-cholesztázis, relapsus.
- Relapsus 2-3%-ban-6-9 hónapig HAV IgM.
- Fulminans 1-1,5%-ban (idősek, krónikus májbetegeket).
- Felismerés: akut betegségben IgM típusú HAVAB!

Prevenció

HAV vakcina javasolt:

Az expozíciót követően azonnal , vagy két héten belül. Hosszú távon immunitást biztosít.

Immunglobulin javasolt:

Immundeficiensekben,
2 hétnél régebbi kontaktus esetén.

Hepatitis B vírus HBV



Hepadnaviridae- DNS.

4 millió új akut betegség évente a világon, 20%-a krónikus lesz (életkor!), cirrhózis, HCC. 250 millió fertőzött -60%-a Ázsia, Afrika.

A HIV fertőzöttek 7,4%-a HBV fertőzött is.

10 genotypus A-J.

40000-re becsülik az akut HBV által okozott letalitást évente a világon.

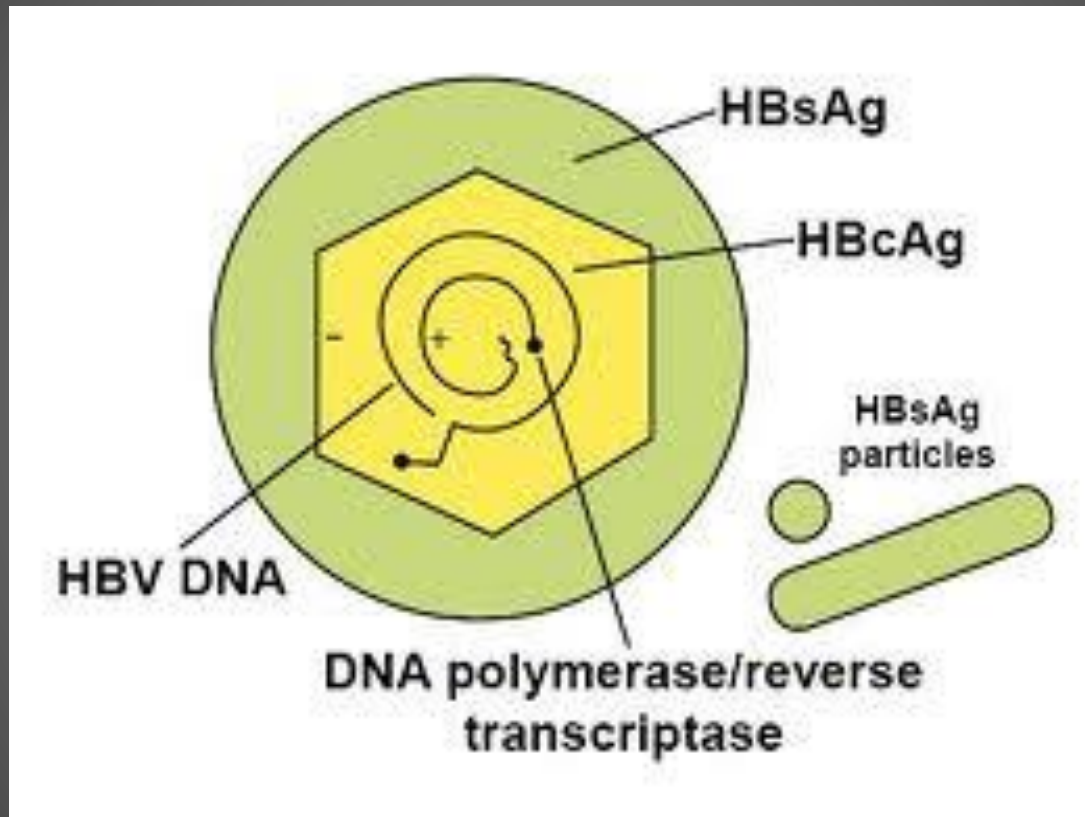
Parenterális, vertikális (perinatális-a vírus nem megy át a placentán! szülés, vagy amnicentézis során fertőződik a magzat), sexuális terjedés.

Szoros kontaktus fertőzöttekkel.

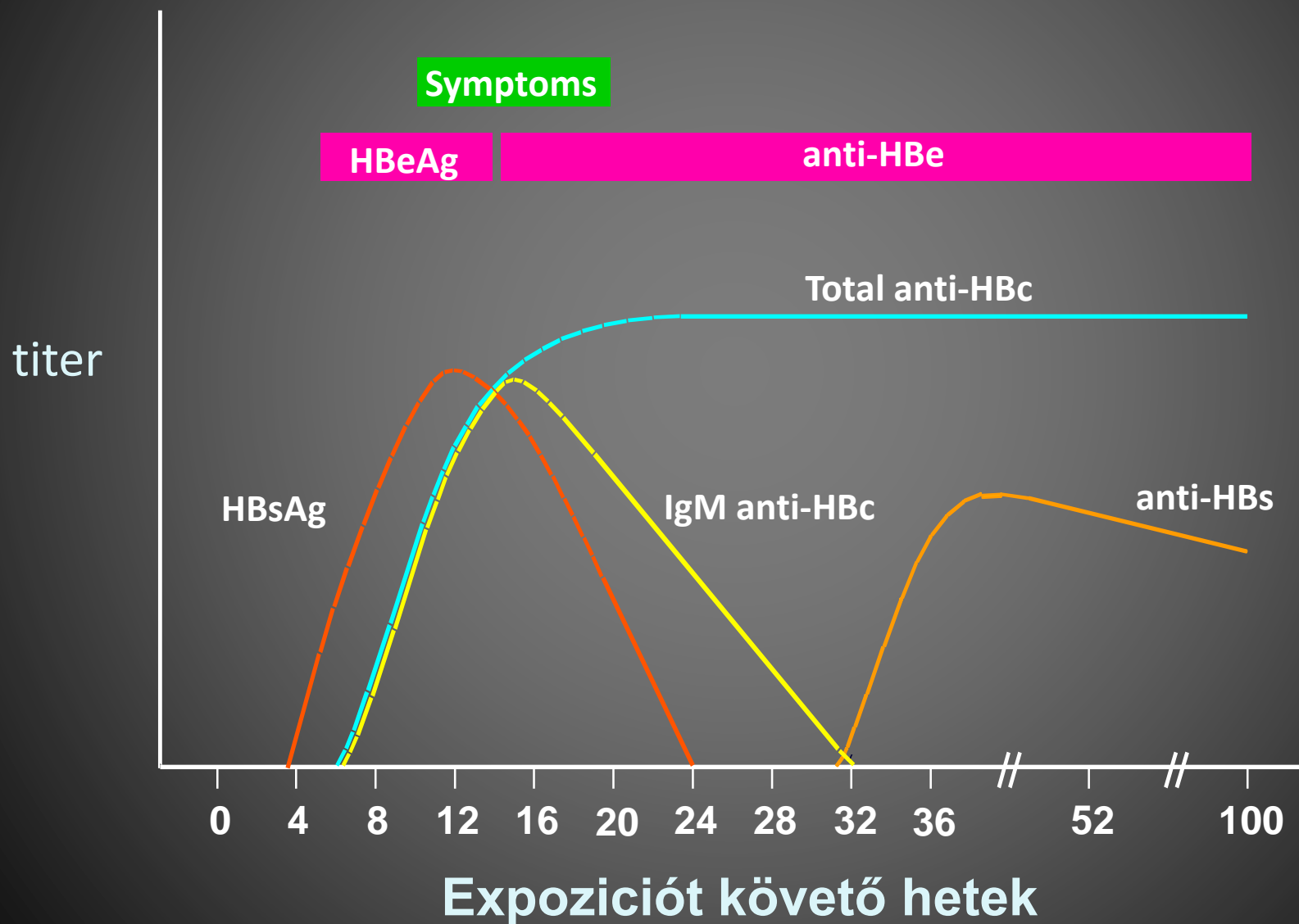
A HBV a második leggyakoribb carcinogén a dohányzás után. A májsejtek genomjába integrálódott HBV aktiválja az oncogeneket, illetve gátolja a tumor suppressor géneket.

A primer HCC 60-80%-nak oka.

HBV vírus



Az akut HBV serológiája



Az akut HBV fertőzés klinikai képe

Klinikai tünetek alapján ritkán differenciálható.

70%-ban tünetmentes! Ezekben a krónikus HBV gyakoribb.

Lappangás 25-160 nap

Prodroma-icterus-rekonvaleszcencia

Keringő immunkomplexek izületi fájdalmat, szerum betegség szerű tüneteket okozhatnak.

Extrahepatikus tünetek-aplastikus anaemia, vasculitis, glomerulonephritis, polyarteritis nodosa.

Felismerés: HBsAG, IgM core AB, , HBeAG, HBVDNS. (HDV, HCV, HIV serológia elvégzése szükséges).

A felnőttkori fertőzések 5%-ban krónikus HBV- , 20-30% cirrhózis HCC. Gyermekkorban krónikus inf. 60%.

Ha az akut HBV 6 hónapig nem gyógyul, krónikus infekció.

HBV genotípusok

Elterjedésük földrajzilag különbözik.

Különbözik a terápiás válasz és a prognózis is.

A és C-krónikus HBV,

A és B- jobb az interferon kezelésre adott válasz,

C-HCC,

C, D-rosszabb prognózis.

Az akut HBV kezelése

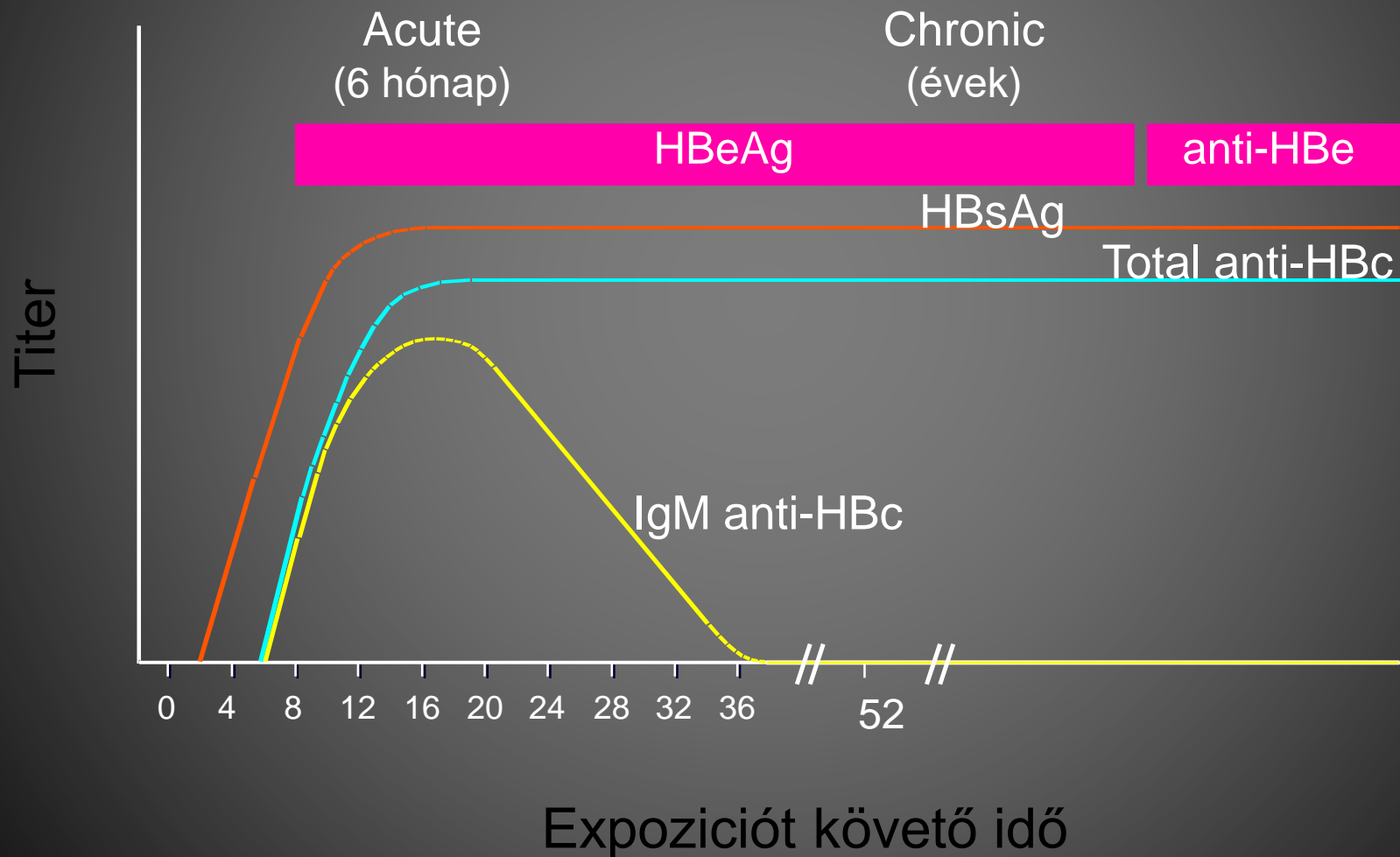
Tüneti, szoros monitorozás.

Fulminans lefolyás esetén transzplantáció, toxikus metabolitok eltávolítása-plasmaferesis,- albumin dialysis.

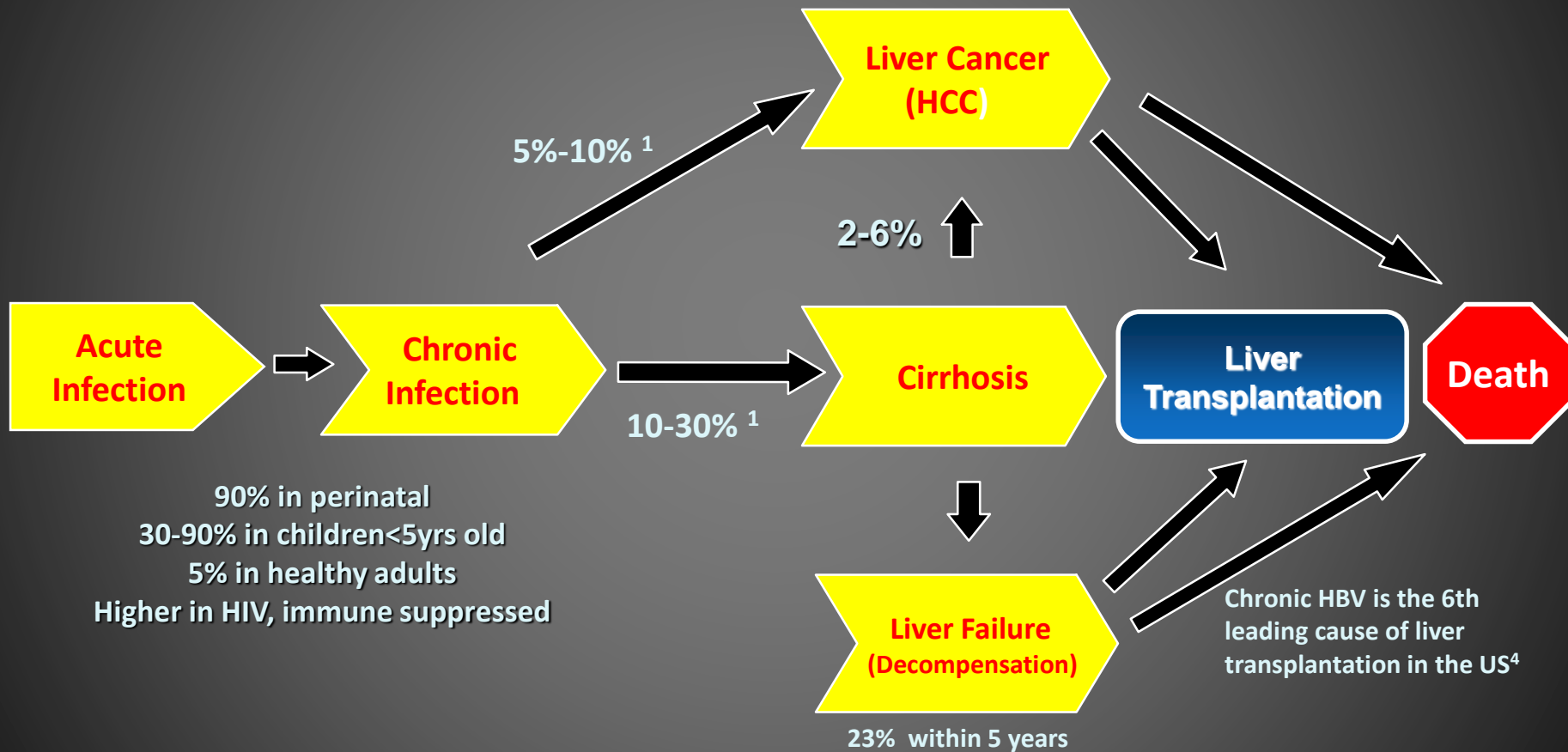
Fenyegető fulminans lefolyás esetén:tenofovir DF, entecavir
Interferon kontraindikált.

A kezelést a HBsAG-anti-HBs szerokonverzió után 3 hónapig,
HBeAG-anti-HBe szerokonverzió után 12 hónapig kell folytatni.

Progresszió- krónikus HBV fertőzés



Hepatitis B: Disease Progression



HBV-HCC

Oncogen vírus, krónikus hepatitis és cirrózis kialakulása nélkül is malignus transformáció-HCC.

Idősebb életkor, magas HBV szint, C genotípus, mutációk (A1762Y, G1764A) növelik a kockázatot.

A vírus inaktiválja a rák supresszor géneket , vagy aktiválja az oncogenezist, a HBV integrálódik a host genomba és replikálódik a hepatocytákban. HBV X protein jelenléte jelzi a malignus transformációt.

Prevenció



Aktív HBsAG tartalmú vakcina széles körű alkalmazása.

A gyermekek általános immunizálása a leghatékosabb.

Mo.-n a terhes nők, a gyermekek, az eü. dolgozók és a kontakt személyek immunizálása ingyenes.

Vakcináció 3. vakcina után 1-4 hónappal antiHBs titer :10 IU/ml 85-90%.

>10 IU/ml alatt 3
vakcina, vagy
magas dózissal
revakc.

Eredményesség esetén legalább 20 évig védelem.

Nem oltottakban 24-48 órán belül kell hepatitis B immunglobulint adni.

Hepatitis D vírus-HDV

A legkisebb ismert emberi vírus-növényi viroidokhoz hasonló-RNS vírus.

Defekt vírus, a májsejtekben történő replikációjához a HBsAG jelenléte szükséges.

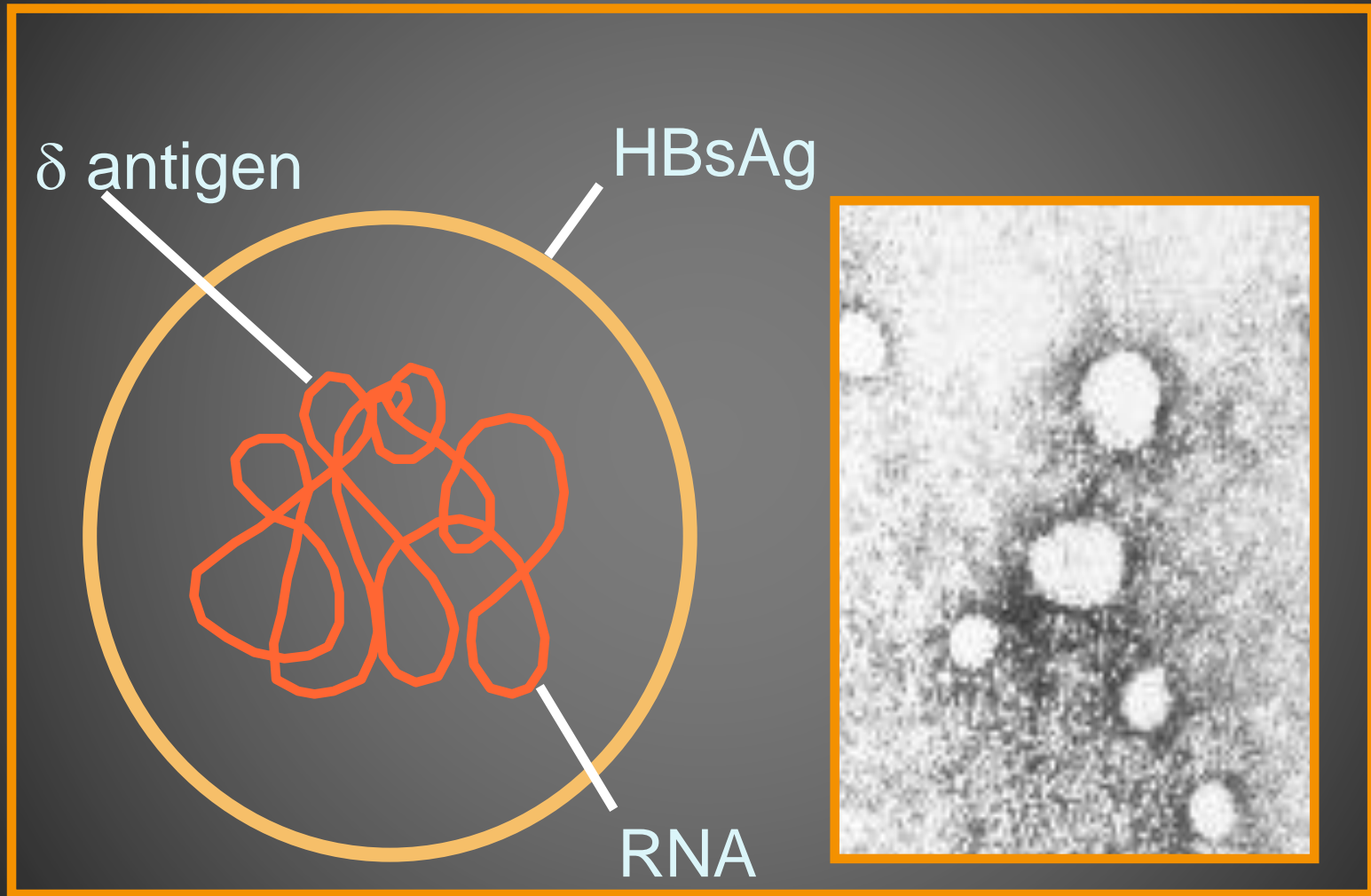
15 millió ember fertőzött, a krónikus HBV hordozók 5%-a.

Európában a HBV/HDV pozitívok harmada HCV pozitív is.

Növeli a fulminans hepatitis és a HCC lehetőségét (vas deposit?).

A mediterrán országokban endémiás

Hepatitis D (Delta) Virus-HDVV



HDV

8 genotípus: 1. világszerte, 2. Ázsia, 3. dél-Amerika, 4-8 Afrika (nők).

Gen 1 súlyosabb betegség, kisebb terápiás válasz.

Gen 2 kevésbé súlyos

Gen 3 akut infekcióban gyakrabban fulminans lefolyás.

HBV genotípusok és HDV coinfekció

- HBV A +HDV koinfekció-alacsonyabb a vírus invázió
- HBV F +HDV magas aminatransferaze érték
- HBV C + HDV gyakoribb a cirrhózis, magasabb a mortalitas.

A fertőzés formái

A fertőzés 2 formája: coinfekció, szuperinfekció.

Fulminans akut HBV fertőzések mögött 1 %-ban coinfekció, 5%-ban szuperinfekció áll.

A coinfekció 90%-ban spontán gyógyul.

Szuperinfekció: cirrózis, HCC.

Krónikus infekció során a HBV markerek képzése szupresszált. HBV viremia a betegség progressziójának jele.

Parenterális átvitel gyakori, sexuális, perinatális ritka. A mediterrán országokban endémiák, itt szoros kontaktussal is terjed.

Kimutatás: HDVRNS, HDV IgM AB.

Krónikus HDV kezelése

Kezelés krónikus esetben: pegilált interferon, csak 20%-ban hatásos és elhúzódó kezelés kell (1,5 év) !!!

Májtranszplantáció után a HBV/HDV fertőzöttben a rekurrencia kisebb, mint a csak HBV transzplantáltaknál.

Hepatitis C vírus (HCV)

Flaviviridae-RNS.

6 genotípus földrajzi eloszlás.

Európában gen. 1 és 3, Mo-n gen. 1 fordul elő. gen. 4 Egyiptom.
15 subtípus (Mo 1/b).

A föld lakosainak 3%-a érintett. 71 millió ember.

Az akut fertőzést követően a fertőzöttek 15-45%-a 6 hónapon belül spontán gyógyul.

Krónikus infekcióra hajlamos a felnőttkori fertőzés 60-70%-a-cirrózis harmadukban.

Kedvezőbb prognózis, nagyobb esély a vírus clearencre: fertőzés nőkben, fiatal korban, icterussal járó esetekben, IL28B gene polymorfizmusa.

HCV genotípusok jelentősége

A földrajzi eloszláson kívül a terápia is különbözik.

Interferon alapú kezelést már nem alkalmazunk.

Gen. 3 gyakrabban okoz steatózist.

DAA kezelés különbözik-pangenotípusú szerek

A (HCV) epidemiológiája

Coinfekció HIV, HBV vírusokkal kábítószeresekben gyakori.
Együttes vizsgálat!

Parenterális terjedés, iv drug használat, intranasalis cocain,
sexuális, (több, mint 20 partner esetén 4,5x gyakoribb MSM),
4-7% **perinatális** (lánycsecsemőkben kétszer gyakoribb),
foglalkozási (4%).

A terhesek 1%-a lehet HCV pozitív.

Az akut fertőzés 70%-ban krónikus infekciót okoz.

Oncogen vírus!

HCV infekció kockázata

- Iv kábítószer használók,
- Intranasális cocain,
- Fertőzött vér-vérkészítmény, fertőzött eü eszközök,
- HCV pozitív anyák gyermekei,
- HCV fertőzöttek szexuális partnerei,
- HIV fertőzöttek,
- Börtönlakók,
- Tetováltak, piercinggel rendelkezők.



A HCV előfordulása

Több mint 130-150 millió ember szenved világszerte krónikus C vírus hepatitisben (HCV).

Magyarországon 30-50 ezer.

Fejlett országokban csökken- iv. kábítószeresek!

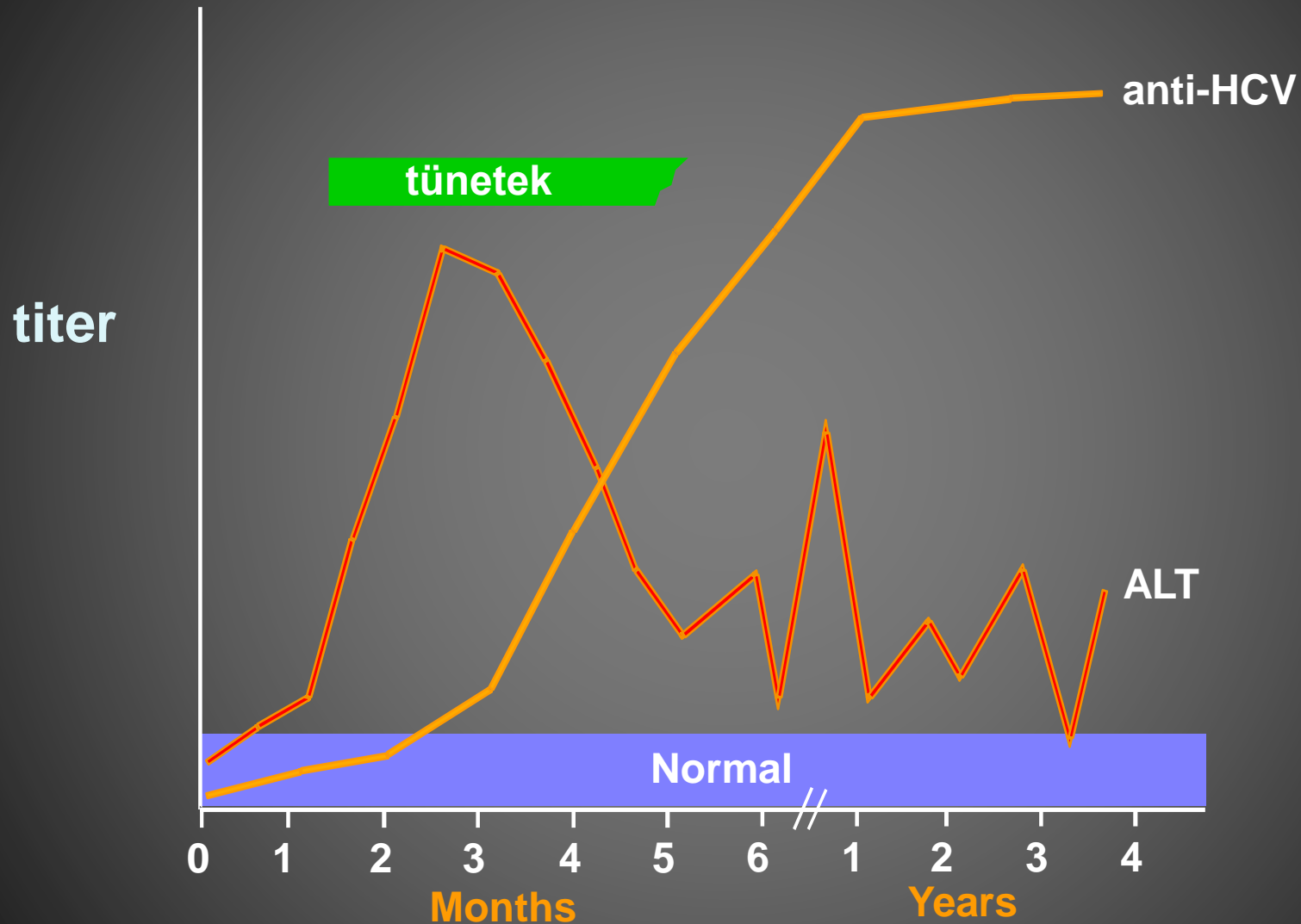
1945-1965 között születettek szűrése krónikus HCV fertőzöttek $\frac{3}{4}$ -e "baby boom" generáció.

55% nem tud expozíció lehetőségéről.

WHO becslés szerint a **fejlődő** országokban évente 2-3 millió új fertőzés a nem megfelelő orvosi eszközök használata miatt (2007).

MSM, IV kábítószeresek között gyakoriak az újabb esetek.

Akut HCV



Expozíciót követő idő

Az akut HCV diagnosztikája

Az anti-HCV megjelenése késik, 6-8 hét, HCVPCR!

Dokumentált akut infekció esetén ha a beteg a 8- 12. héten is HCVRNS pozitív (spontán gyógyulás már nem várható)

Ma interferon mentes kezelés.

Lehetséges fertőződés után 2 héttel kell HCVRNS-t vizsgálni.

Akut HCV kezelése

- Interferon mentes kezelés-a kezdés ideális időpontja nem definiált-8-12 hét.
- A DAA a genotípustól függ.
- A kezelés időtartama 8 hét.

Sofosbuvir/ledipasvir gen 1,4,5,6.

Minden genotípusban Sofosbuvir/velpatasvir

Glecaprevir/pibrentasvir

Grazoprevir/elbasvir gen1b és 4

Ritonavir/paritaprevir, ombitasvir,dasabuvir

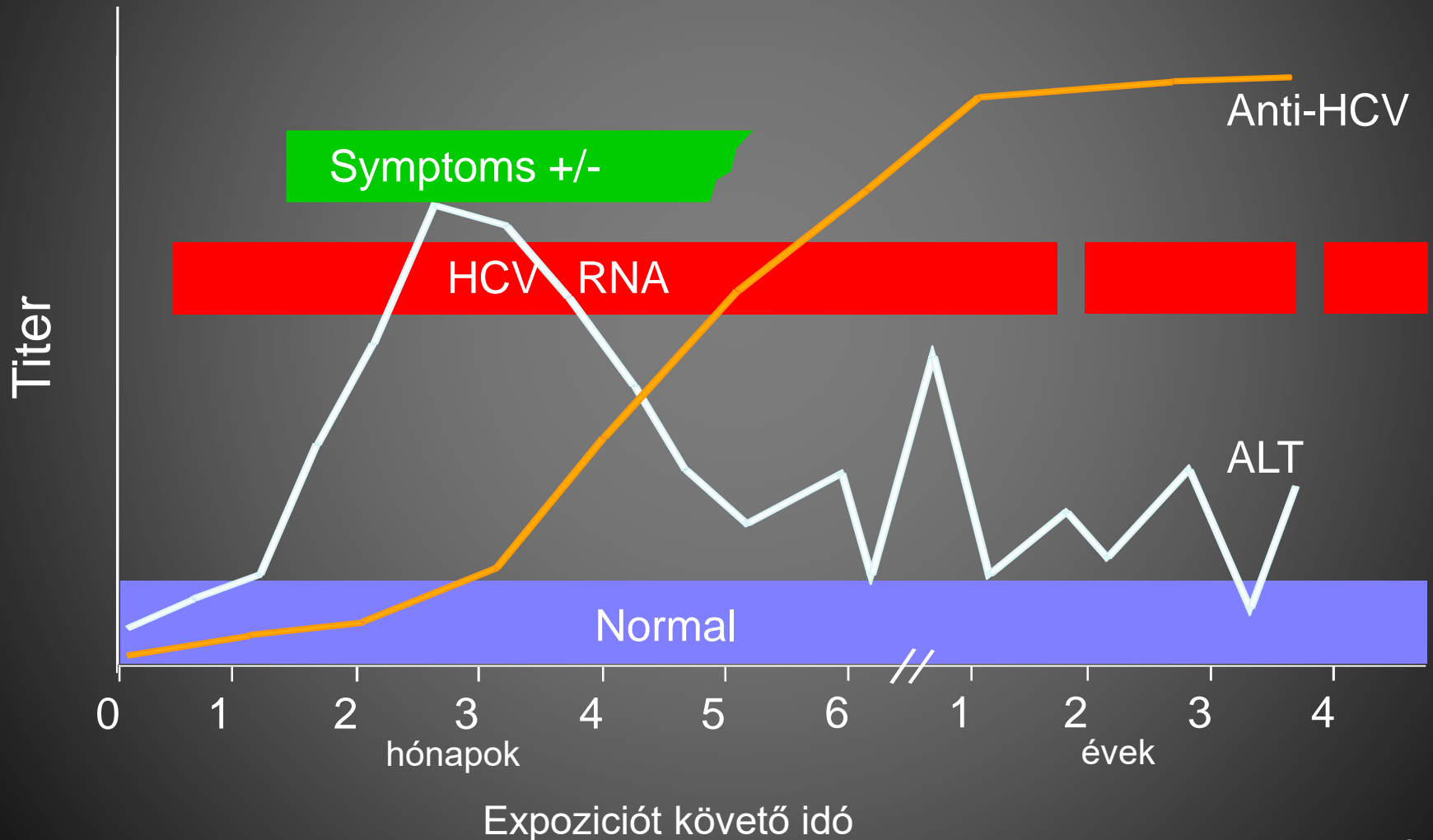
gen1/b

Relapsus lehetősége miatt 12-24 héttel a kezelés után HCVPCR.

Posztexpozíciós profilaxis nem indokolt.

Profilaxis:szűrés, felvilágosítás.

Krónikus HCV fertőzés



HCV:progresszió

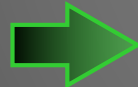
Time: 20-30 years

HCV infection



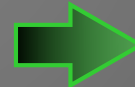
60-85%¹

Chronic HCV



20%-50%²

Cirrhosis



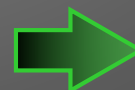
~ 20%³

Hepatic Failure

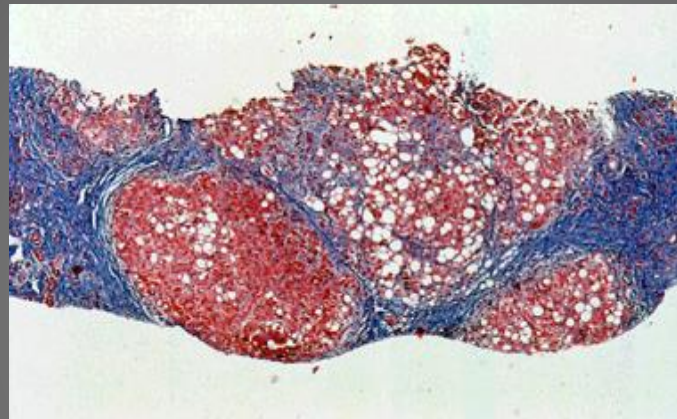


~20%⁴

Liver Cancer



Liver Transplant
Candidates



A HCV extrahepatikus tünetei

Haematologiai

- Kevert kryoglobulinemia
- Aplasticus anaemia
- Thrombocytopenia
- Non-Hodgkin B-sejtes lymphoma

Bőr

- Porphyria cutanea tarda
- Lichen planus

Vese

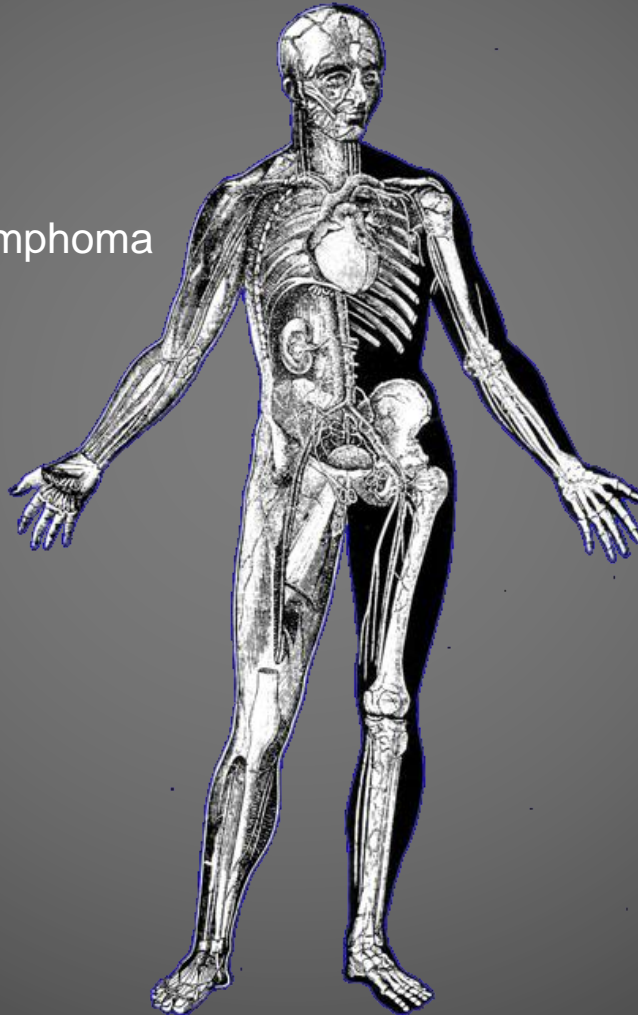
- Glomerulonephritis
- Nephrosis syndroma

Endokrin

- Anti-thyroid antitest
- Diabetes mellitus

Nyálmirigy

- Sialadenitis



Szem

- Corneal ulcer
- Uveitis

Vascularis

- Necrotising vasculitis
- Polyarteritis nodosa

Neuromuscularis

- Myalgia
- Peripheral neuropathy
- Arthritis/arthritis

Autoimmun tünetek

- Granuloma
- Autoantibodies

Hepatitis E vírus (HEV)

Hepeviridae. RNS vírus. 4 emlős genotípus. 1.2 emberi, 3.4 állati és emberi betegség.

A **fejlett** országokban az **autochton** infekció gyakoribb, mint a HAV.

Idősekben súlyos-gyakran gyógyszer toxikus hepatitisznek diagnosztizálják- ,fulminans lefolyású lehet.

Immundeficiensben (HIV, szervtranszplantáltak) krónikus fertőzés, cirrózis (HEV 3-as genotípus).

Ismert endémiás területek-**vízjárványok**:-Délkelet és Közép Ázsia, Afrika, Közép és Dél Amerika (1,2 genotípus).

Autochton 3.4. gen. **Zoonózis** fertőzött állatok húsának fogyasztása (sertés, malachús, vadhús, kagyló).

HEV

Évi 20 millió fertőzés, 50000 HEV-el kapcsolatos halál, 3000 koraszülés évente.

A széklettel ürülő vírust RT-PCR a tünetek kezdetétől 2-3 hétig ki lehet mutatni.

Acut infekció-IgM HEV AB positivitás.

A lefolyás súlyos akut hepatitis (HAV-nál súlyosabb) cholestasis! Idősekben súlyosabb.

HEV1-2 terhes nőkben-különösen a harmadik trimeszterben letális lehet (20%). Abortus, koraszülés-vertikális átvitel.

Prevenció: palackozott víz fogyasztása endémiás vidéken, kellően hőkezelt húsok, vakcina.

Rekombinans vakcina az 1-es genotípussal szemben Kínában Th:ribavirin.

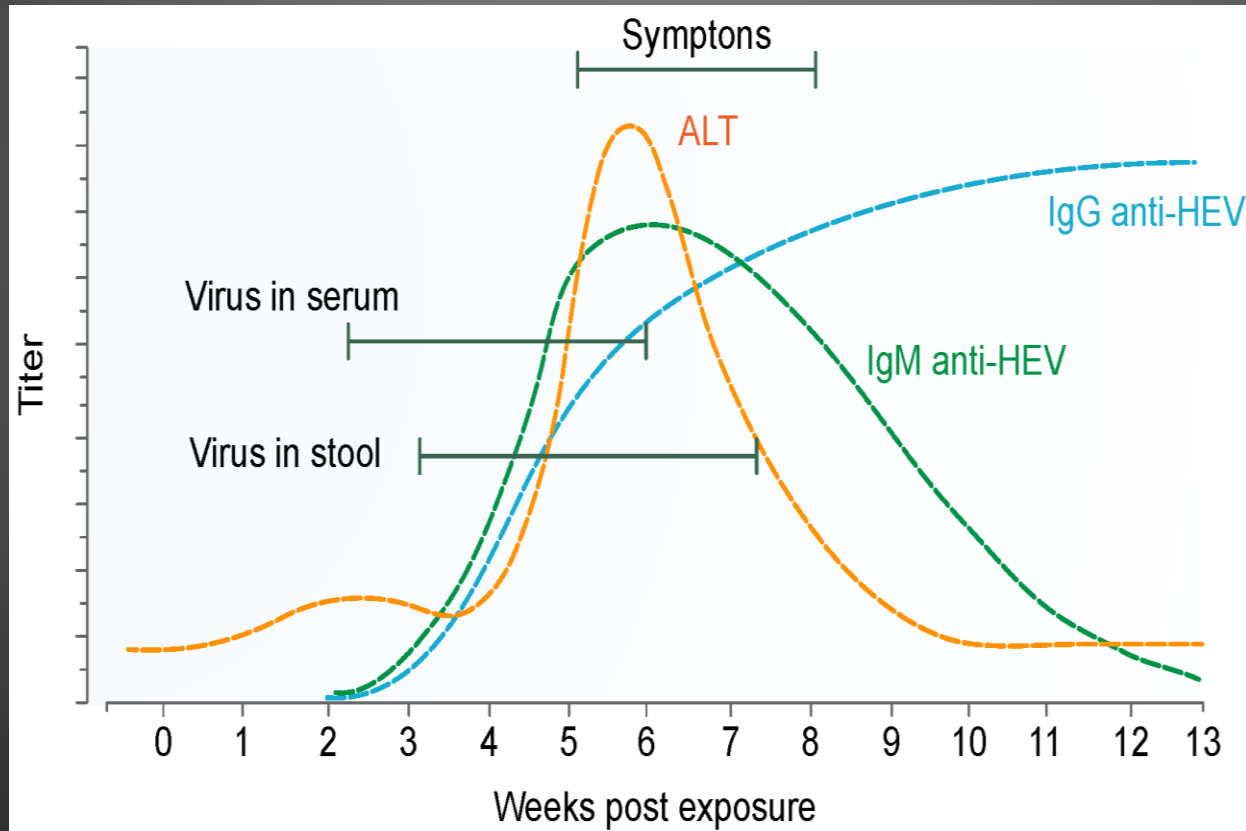


Klinikai kép serológiai diagnos

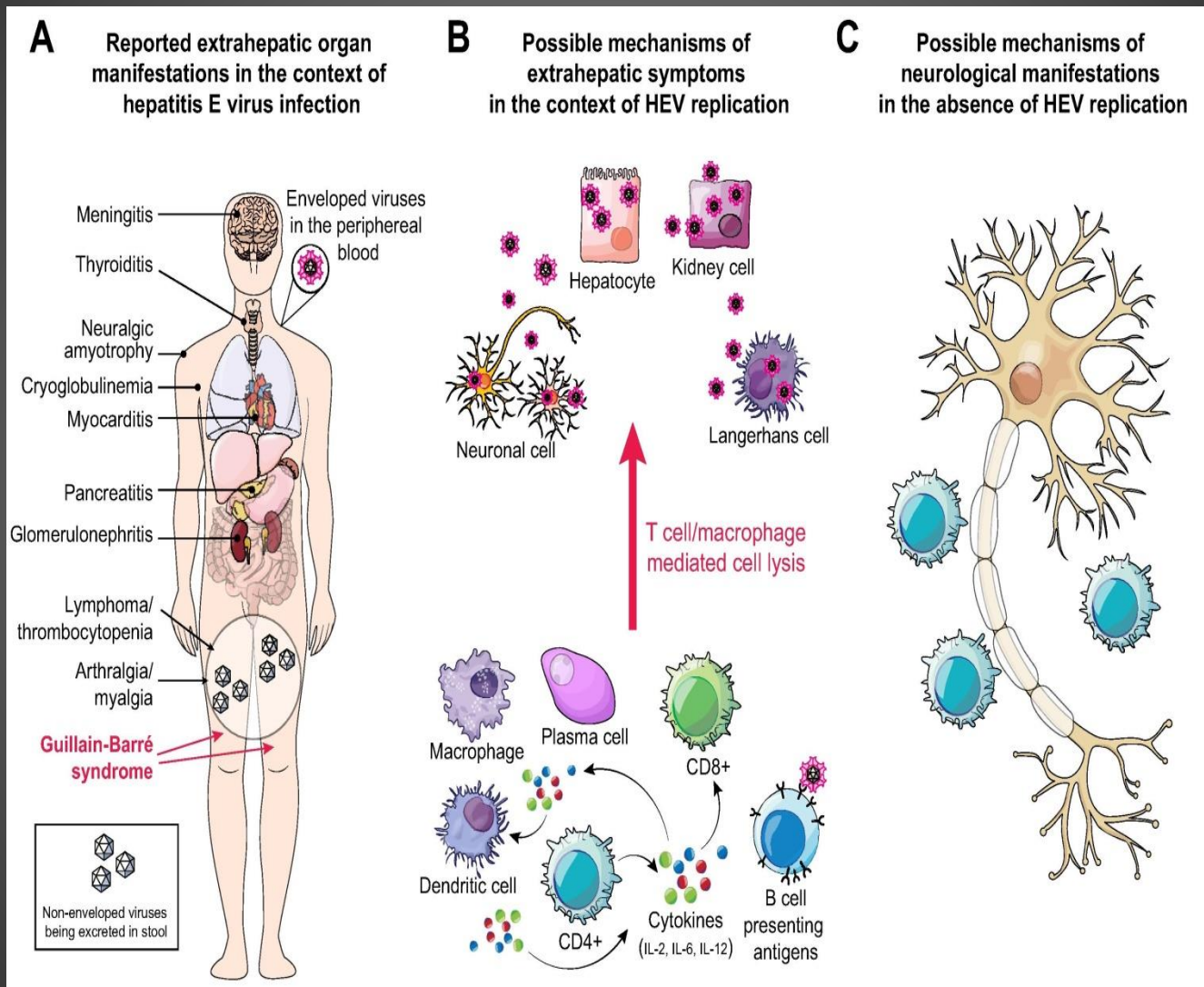
HEV fertőzésben



- Lappangás: 15–60 nap
 - HEV RNA 3 héttel a fertőzést követően a szerumban és a székletben.
 - A tünetekkel együtt HEV IgM növekvő titere, majd IgG.



HEV extrahepatikus manifesztációja





Extrahepatic manifestations

- Extrahepatic manifestations of HEV are increasingly recognized

Organ system	Clinical syndrome	Notes
Neurological	<ul style="list-style-type: none">Neuralgic amyotrophy*Guillain–Barré syndrome*Meningoencephalitis*Mononeuritis multiplexMyositisBell’s palsy, vestibular neuritis and peripheral neuropathy	<ul style="list-style-type: none">~150 cases of neurological injury (in HEV GT 3); mainly EuropeMost (>90%) cases in the immunocompetent <p>Most important</p>
Renal*	<ul style="list-style-type: none">Membranoproliferative and membranous glomerulonephritisIgA nephropathy	<ul style="list-style-type: none">Mainly immunosuppressed GT 3-infected patientsRenal function improves and proteinuria levels decrease following HEV clearance
Haematological	<ul style="list-style-type: none">ThrombocytopeniaMonoclonal immunoglobulinCryoglobulinaemiaAplastic anaemia[†]Haemolytic anaemia[†]	<ul style="list-style-type: none">Mild thrombocytopenia is common; occasionally severeReported in 25% of cases of acute HEV in UK studyOccurs mainly in association with renal disease
Other	<ul style="list-style-type: none">Acute pancreatitisArthritis[†]Myocarditis[†]Autoimmune thyroiditis[†]	<ul style="list-style-type: none">55 cases worldwide. HEV GT 1 only; usually mild

*There is good evidence to support a causal role for HEV and these associated conditions. For the other extrahepatic manifestations, causality remains to be established; [†]Case reports only

Egyéb hepatitis vírusok : HGV, TTV, SEN

Hepatitis G vírus (HGV). A Flavivírus, RNS vírus. 6 genotypus.

GBV-C-csak ez replikálódik emberben.

HIV, HCV, HBV koinfekció.

HIV-el történő koinfekció esetén a HIV betegség progressziója lelassul, a CD4 sejtek száma nő. GBV-C blokkolja a HIV lymphocytákba jutását.

TTV Circovírusok csoportjába tartozó DNS vírus. 3800 nucleotiddal. 16 genotípusa ismert.

SEN vírus (SEN-V) A Circovírusok csoportjába tartozó DNS vírus 3900 nucleotiddal. 9 genotípusa ismert. D, valamint a H genotípus gyakran okoz koinfekciót HCV-vel. A koinfekció a hepatocelluláris cc. kialakulását segíti.

A hepatitis szindróma diagnosztikája

1. A klinikai kép csaknem azonos.
2. Laboratóriumi próbák (sebi, GOT, GPT, ALP, INR, We, vérkép, vizelet, antitestek, vas, réz, caeruloplasmin, toxicológiai vizsg, immunvizsgálatok, genetikai vizsgálat)
3. Vírusnucleinsav kimutatás, serológiai diagnosztika. Az anti-HCV megjelenése késik!
4. A májbiopszia (arany standard!) , de invazív beavatkozás, hemostasis !
5. Krónikus vírushepatitisben fibrogenézis markereket vizsgálnak- Fibrotest, ELF score (hyaluronsav, metalloproteinase, procollagen) score (parenchymás), FIB-4 score
6. Fibroscan ! F1-F4-ig (Vasculáris)

Prevenció

Az akut vírushepatitises esetek számának csökkenése az elmúlt évek sikertörténete.

A vakcináció kiterjesztése- **HAV** elleni aktív vakcina 12-23 hónapos korban. Aktív vakcina 2 héten belül az expozíció után.

A **HBV** : Mo-n HBV vakcinálás 13 éves korban

HCV?? Higiénie, ***szűrővizsgálatok***, felvilágosítás, gondozás.

HEV-1 HEV-239

WHO 2016 „Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis,