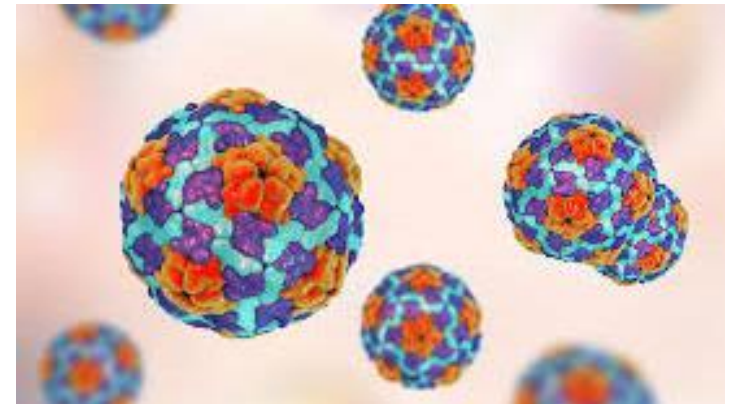
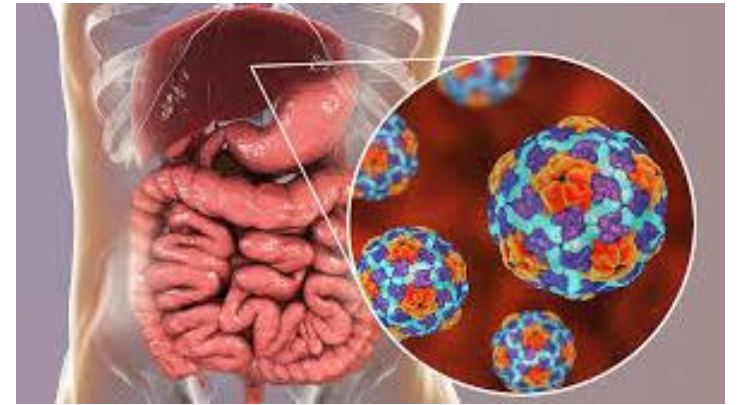


ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ

ΦΩΤΕΙΝΗ ΠΑΛΗΟΓΙΑΝΝΗ

2024



ΙΟΙ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ

Table 63-1 Comparative Features of Hepatitis Viruses

Feature	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E
Common name	Infectious	Serum	"Non-A, non-B posttransfusion"	"Delta agent"	"Enteric non-A, non-B"
Virus structure	Picornavirus; capsid, RNA	Hepadnavirus; envelope, DNA	Flavivirus; envelope, RNA	Viroid-like; envelope, circular RNA	Calicivirus-like capsid, RNA
Transmission	Fecal-oral	Parenteral, sexual	Parenteral, sexual	Parenteral, sexual	Fecal-oral
Onset	Abrupt	Insidious	Insidious	Abrupt	Abrupt
Incubation period (days)	15-50	45-160	14-180+	15-64	15-50
Severity	Mild	Occasionally severe	Usually subclinical; 70% chronicity	Co-infection with HBV occasionally severe; superinfection with HBV often severe	Normal patients, mild; pregnant women, severe
Mortality	<0.5%	1%-2%	≈4%	High to very high	Normal patients, 1%-2%; pregnant women, 20%
Chronicity/carrier state	No	Yes	Yes	Yes	No
Other disease associations	None	Primary hepatocellular carcinoma, cirrhosis	Primary hepatocellular carcinoma, cirrhosis	Cirrhosis, fulminant hepatitis	None
Laboratory diagnosis	Symptoms and anti-HAV IgM	Symptoms and serum levels of HBsAg, HBeAg, and anti-HBc IgM	Symptoms and anti-HCV ELISA	Anti-HDV ELISA	—

DNA, Deoxyribonucleic acid; ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay; HAV, hepatitis A virus; HBc, hepatitis B core; HBeAg, hepatitis Be antigen; HBsAg,

ΔΙΑΦΕΡΟΥΝ ως προς

Δομή

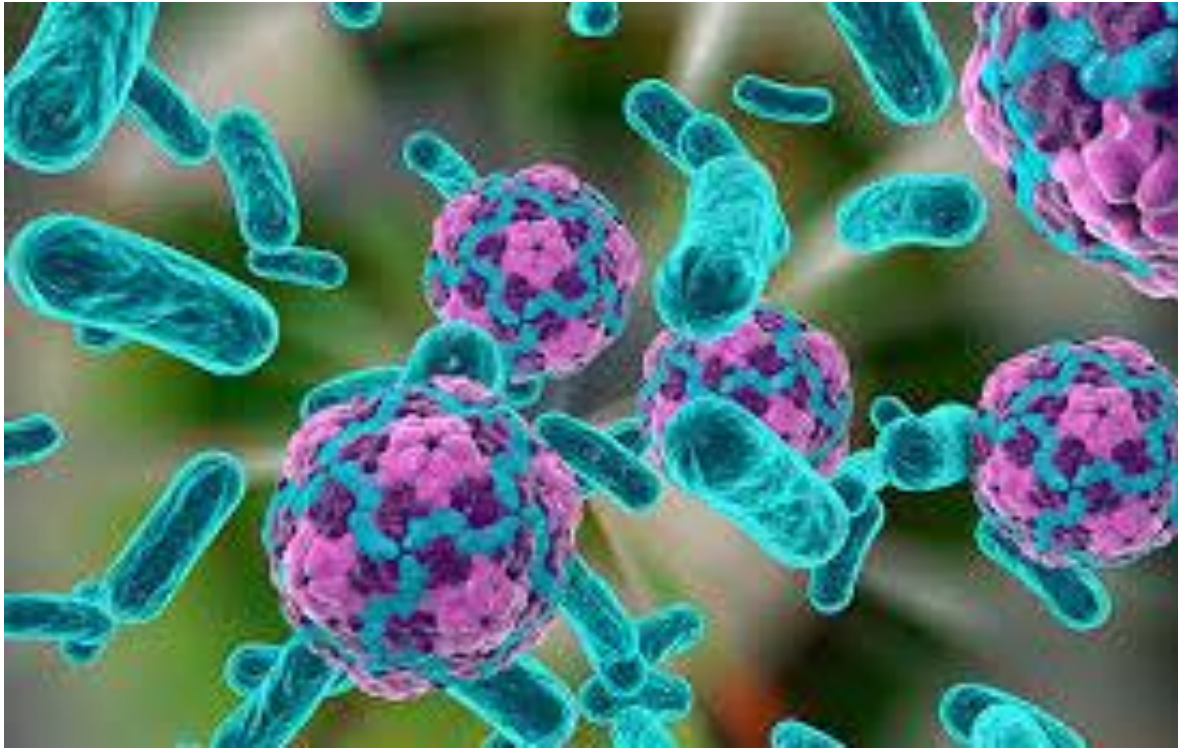
Πολλαπλασιασμός

Τρόπος μετάδοσης

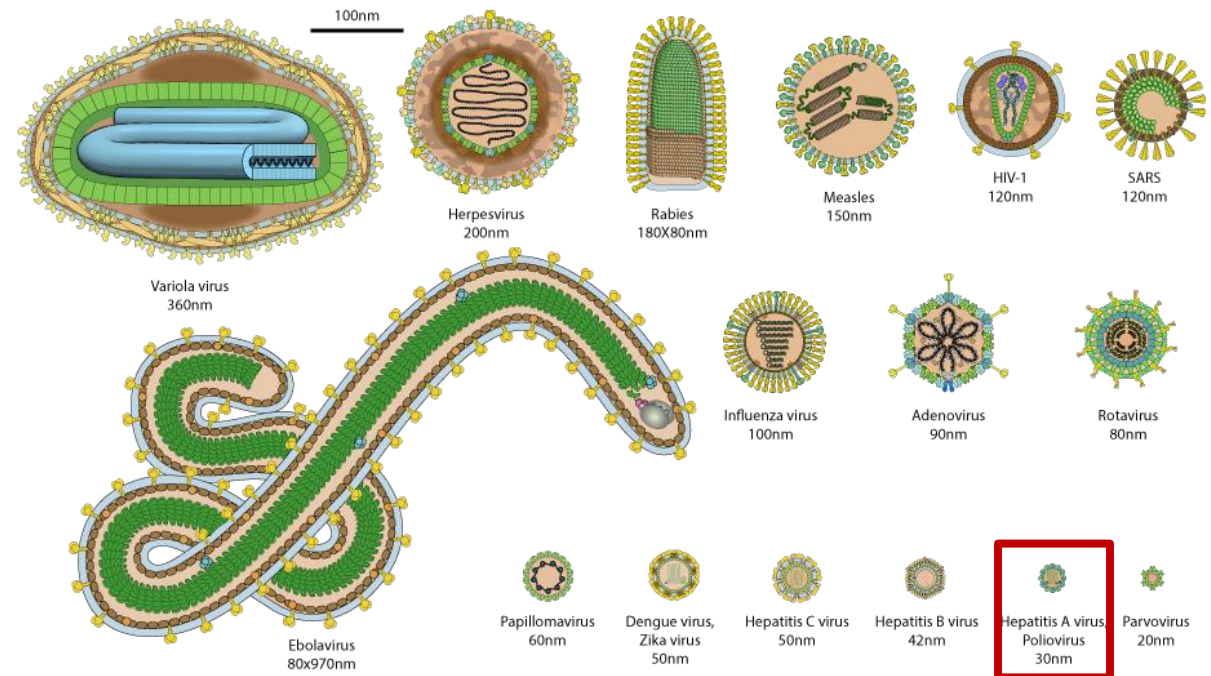
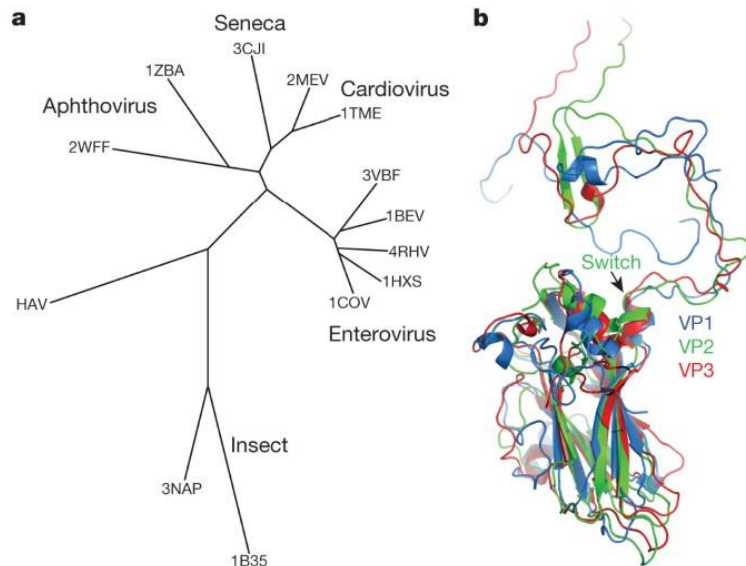
Σοβαρότητα νόσου

ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΑΠΟ
ΑΝΘΡΩΠΟ
ΣΕ ΑΝΘΡΩΠΟ-

ΜΕ/ΧΩΡΙΣ
ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ



HEPATITIS A VIRUS



Group IV: (+)sense RNA Viruses		
	Genus	Type Species
iridae	Enterovirus	<i>Poliovirus</i>
	Rhinovirus	<i>Human rhinovirus A</i>
	Hepatovirus	<i>Hepatitis A virus</i>
	Cardiovirus	<i>Encephalomyocarditis virus</i>
	Aphanthovirus	<i>Foot-and-mouth disease virus O</i>
	Parechovirus Parechoviruses:	<i>Human parechovirus</i>

ΙΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α

- ΜΕΛΟΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΣ ΤΩΝ ΠΙΚΟΡΝΑΙΩΝ

BOX 63-1

Characteristics of Hepatitis A Virus

Stable to:

Acid at pH 1
Solvents (ether, chloroform)
Detergents
Salt water, groundwater (months)
Drying (stable)

Temperature:

4° C: weeks
56° C for 30 minutes: stable
61° C for 20 minutes: partial inactivation

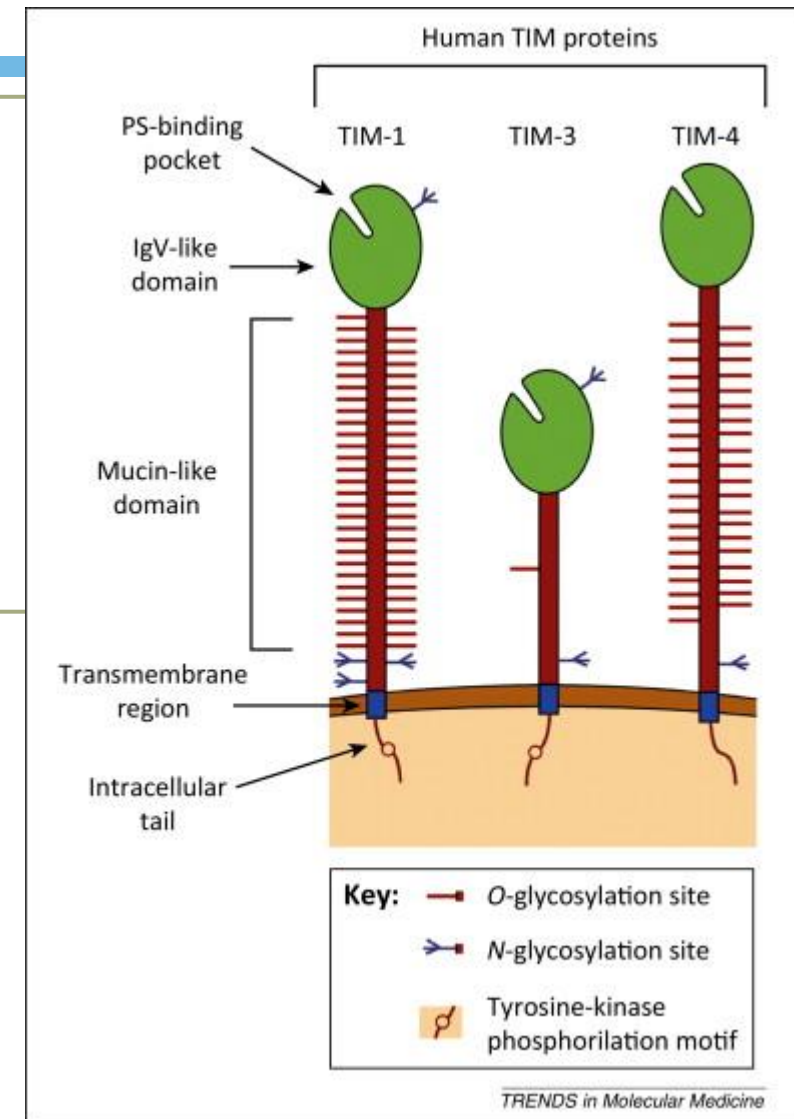
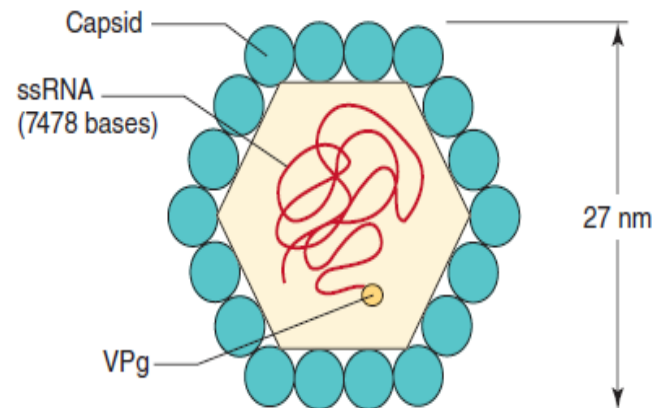
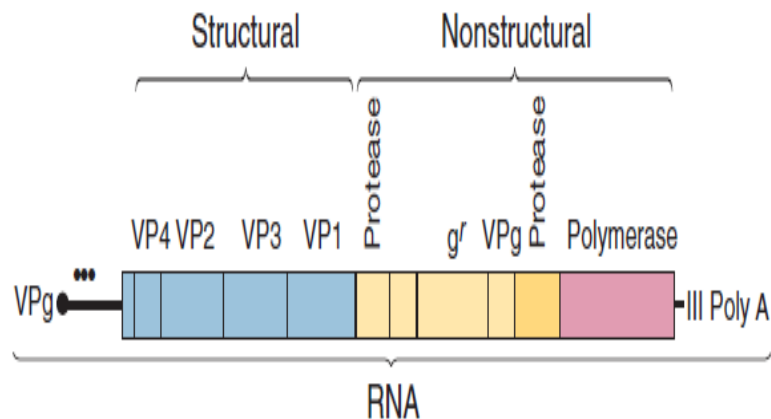
Inactivated by:

Chlorine treatment of drinking water
Formalin (0.35%, 37° C, 72 hours)
Peracetic acid (2%, 4 hours)
 β -Propiolactone (0.25%, 1 hour)
Ultraviolet radiation (2 μ W/cm²/min)

TIM 1: ηπατοκύτταρα,
Τ-λεμφοκύτταρα
HAVCR-1

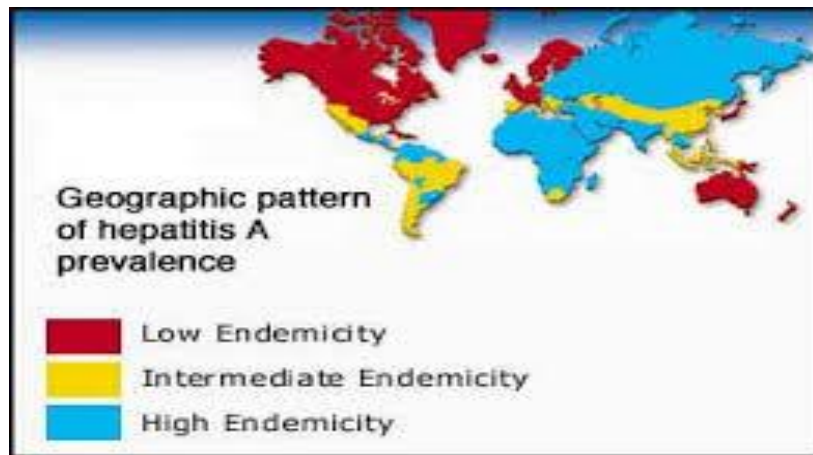
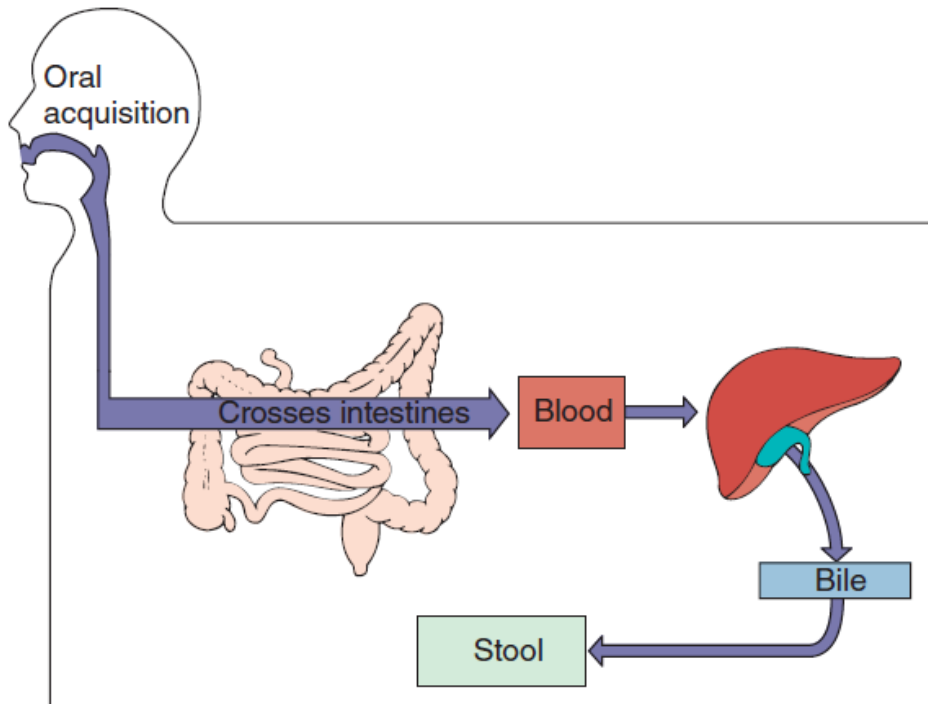
Πολυμορφισμοί
Συνδέονται με
σοβαρότητα νόσου

ΔΕΝ ΚΑΝΕΙ ΛΥΤΙΚΗ
ΦΑΣΗ



■ ΕΝΑΣ ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΟΡΟΤΥΠΟΣ

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ



Εισέρχεται στην αιματική κυκλοφορία μέσω επιθηλίου του ΓΕΣ
Πολλαπλασιάζεται στα παρεγχυματικά κύτταρα και Kupffer

Βλάβη στο ήπαρ: ανοσολογικής αρχής- ΝΚ, Τ και Β λεμφοκ.

ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗ ΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΟΣ -ΙΚΤΕΡΟΣ

ΙΣΟΒΙΑ ΑΝΟΣΙΑ

Αποτελεί το 40% των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας

Μολυσματικά άτομα 2w πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων

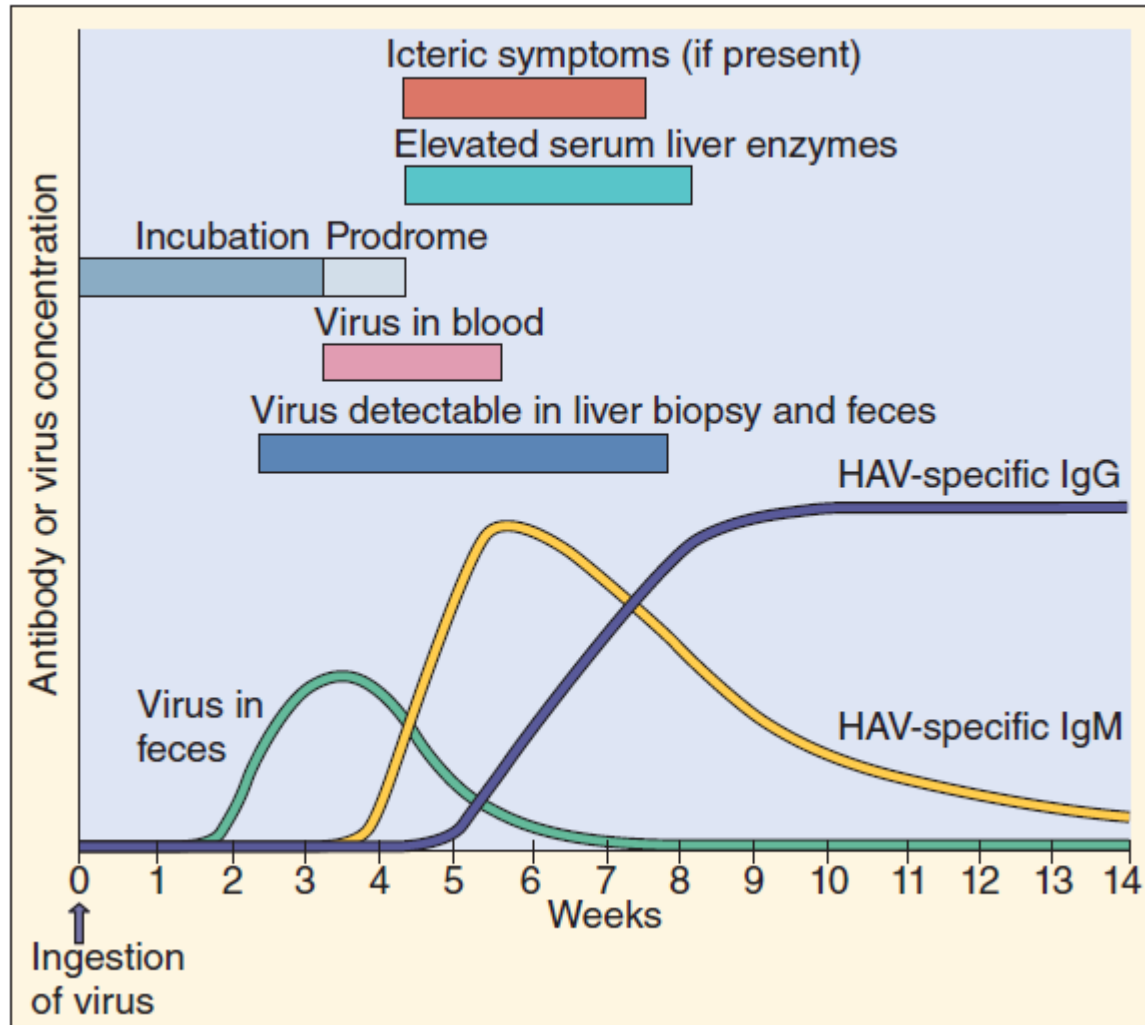
Ασυμπτωματικές λοιμώξεις: 90% των παιδιών
25-50% ενηλίκων
ΔΕΝ ΚΑΝΕΙ ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΟ



Μεγάλος χρόνος επώασης-
Δύσκολη ιχνηλάτηση πηγής μόλυνσης



ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ



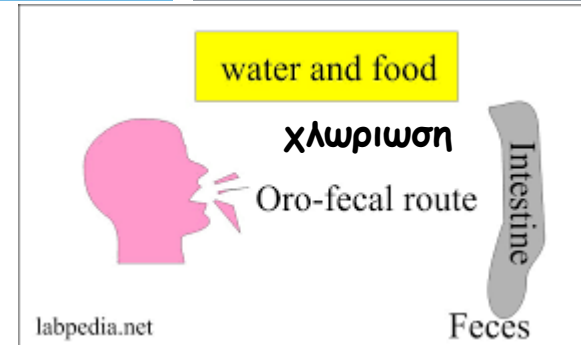
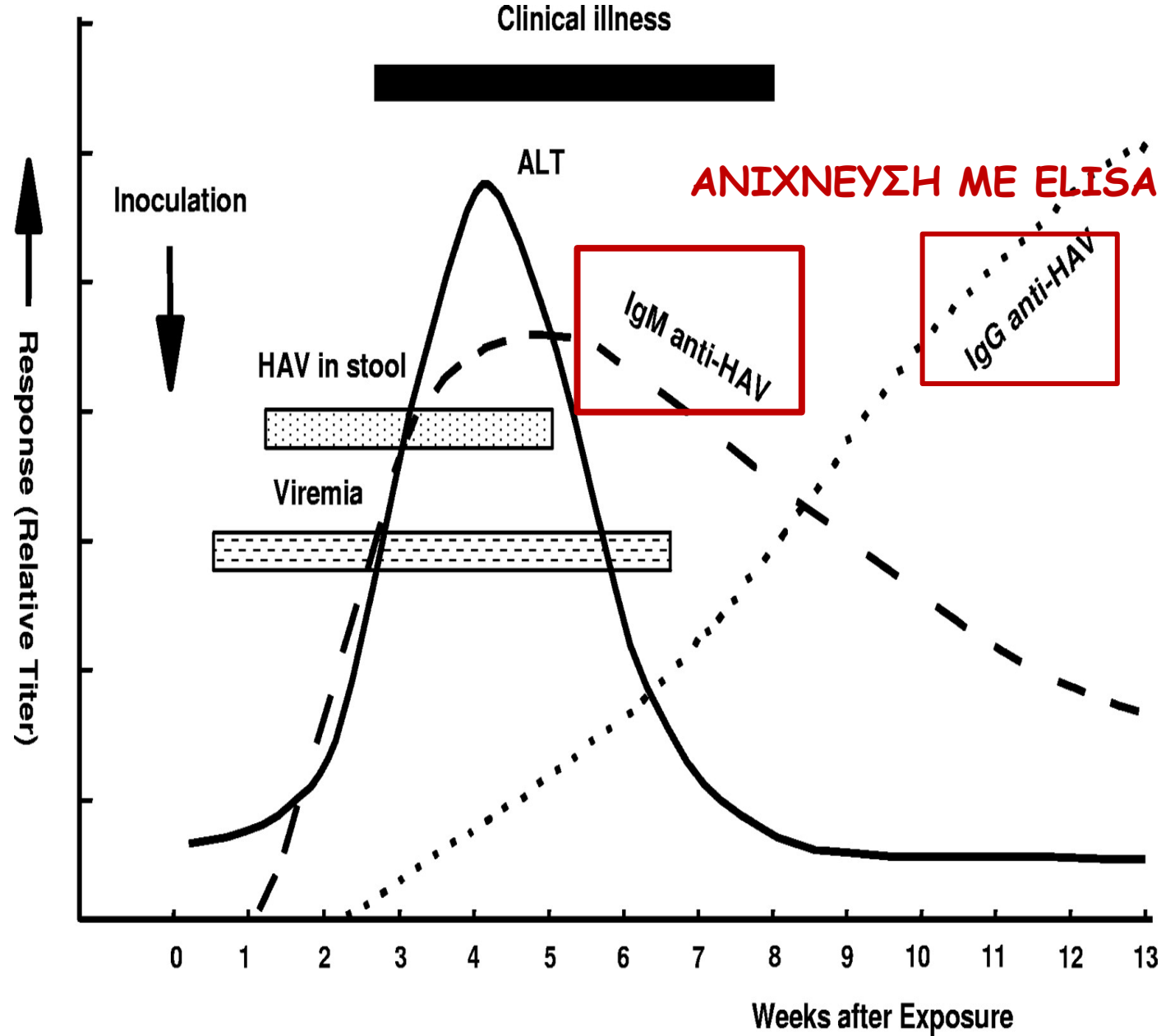
Υπέρχρωση ούρων, αποχρωματισμός κοπράνων
Κοιλιακό άλγος, κνησμός

ΜΕΓΑΛΗ ΑΥΞΗΣΗ ΘΡΤ, ΜΙΚΡΟΤΕΡΗ ΑΛΚ. ΦΩΣΦΑΦΑΤΑΣΗ
99% ίαση ΜΕΤΑ ΑΠΟ 2-4 W

1-3/1000-ΚΕΡΑΥΝΟΒΟΛΟΣ ΜΟΡΦΗ-80% Θνητότητα

Μόνο στο 10% των παιδιών εμφανίζεται ίκτερος- ενήλικες 70-80%

ΔΙΑΓΝΩΣΗ -ΘΕΡΑΠΕΙΑ- ΠΡΟΛΗΨΗ



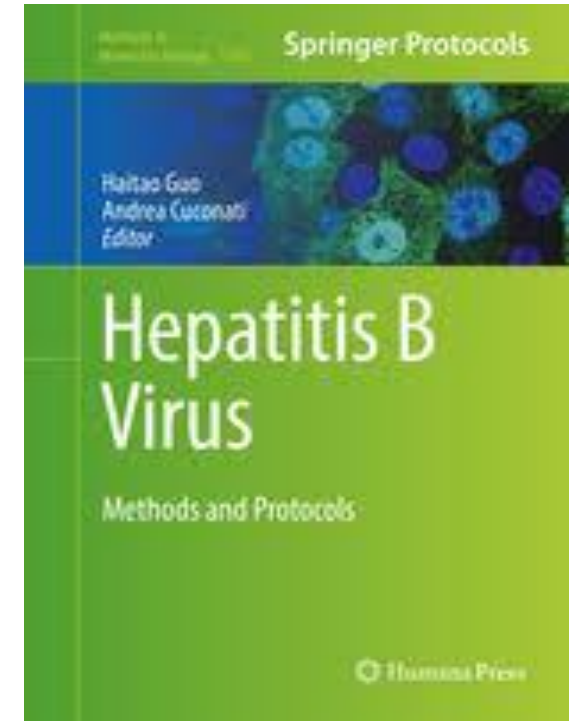
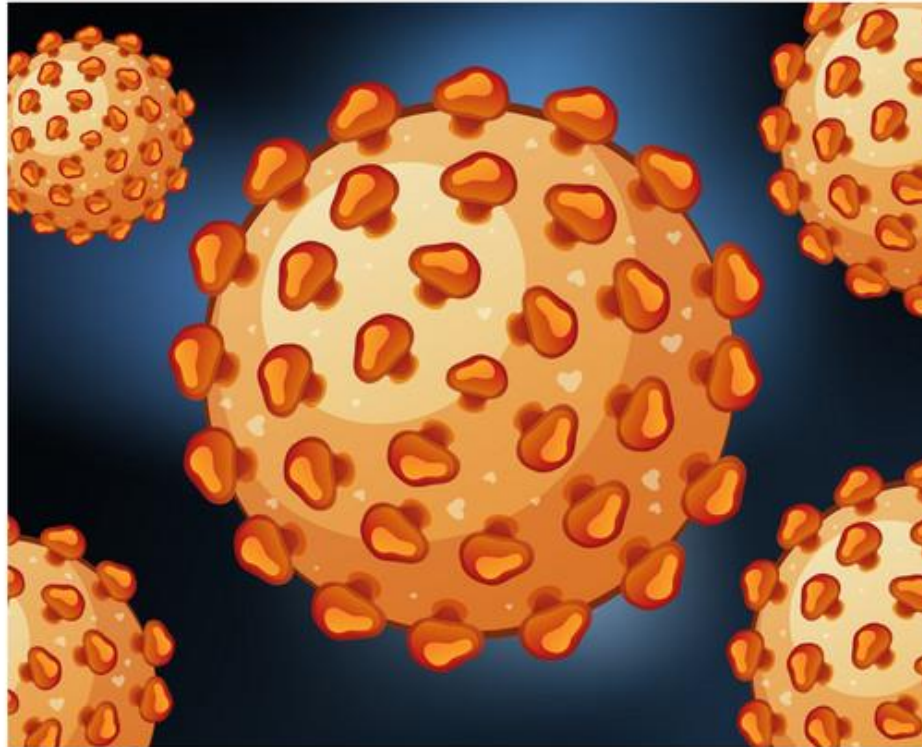
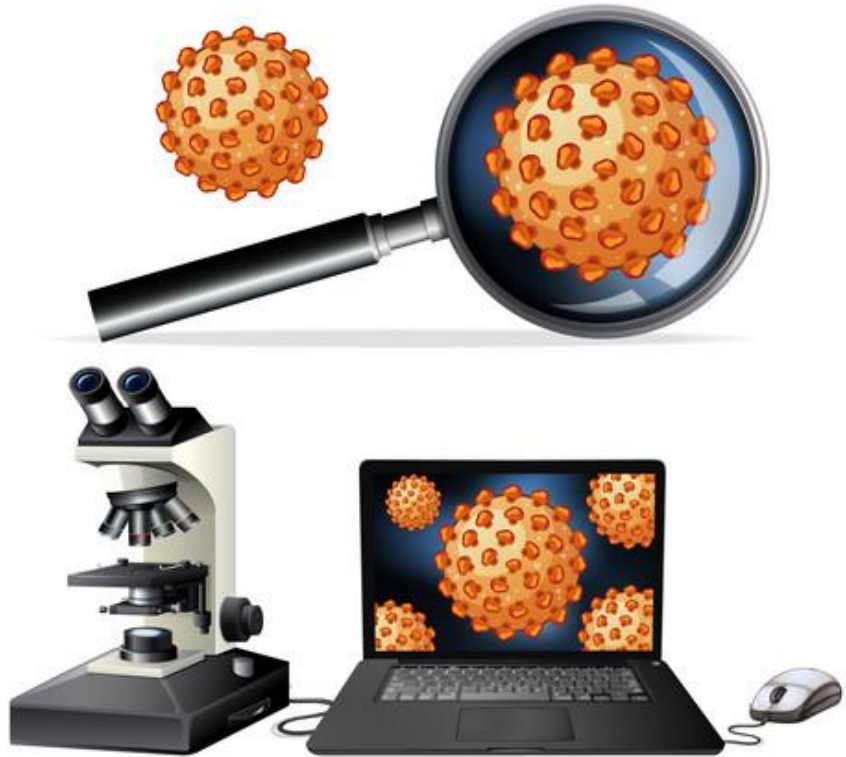
Υπεράνοση γ-σφαιρίνη
αποτελεσματική ακόμα και
2w μετά την έκθεση
90% αποτελεσματικότητα



Νεκρός ιός,
χορηγείται
Σε παιδιά > 2 ετών



Hepatitis B Virus



Krugman 1967 δύο τύποι ηπατίτιδας-
παρεντερική μετάδοση

Blumberg-Prince: ορολογικές μελέτες

Blumberg- AU antigen-κοινό σε νόσους
(λευχαιμία-λέπρα-ηπατίτιδα) Lancet
1968;2:462-3.

Prince-μελέτη ηπατιτίδων μετά απο
μετάγγιση -SH antigen- επώαση ηπατίτιδας
Proc Natl Acad Sci U S A 1968;60:814

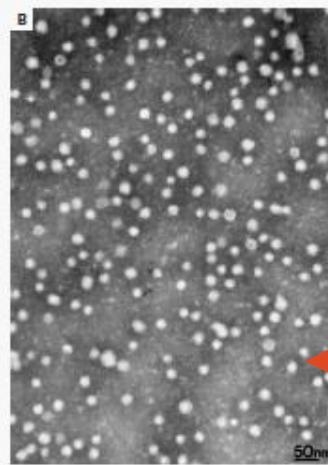
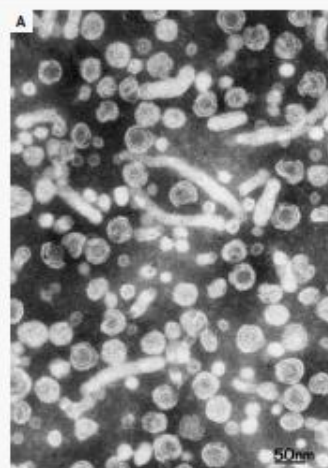
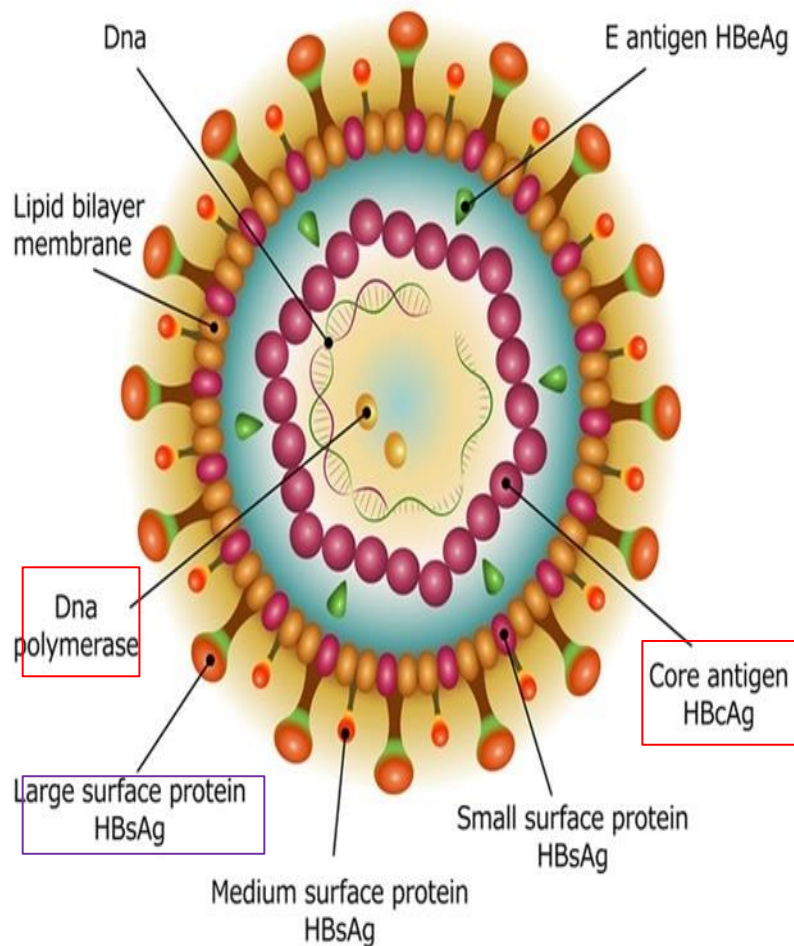
HBsAg



HEPADNAVIRIDAE

Hepatitis B Virus

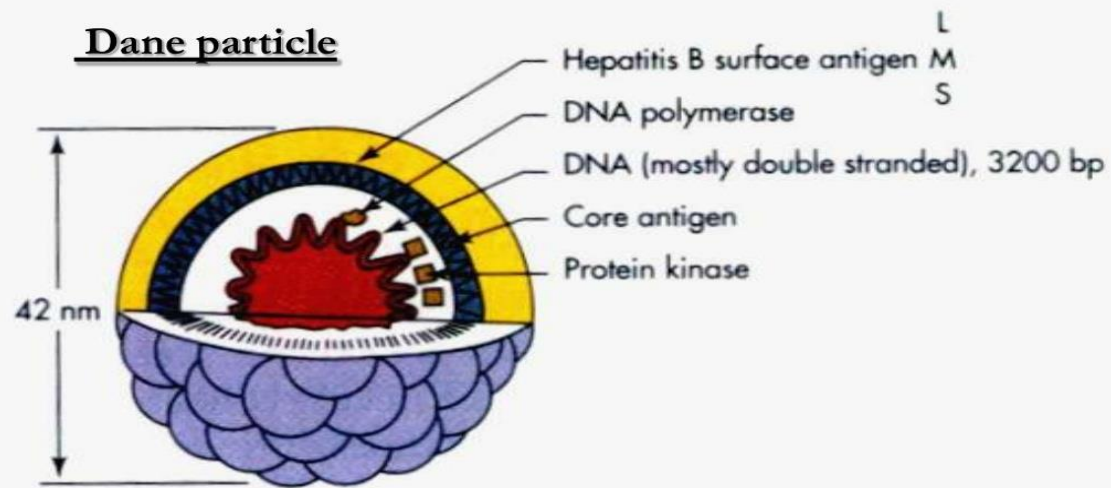
Baltimore Group VII (dsDNA-RT)



HbSAg + λιποπρωτεΐνες

HBV STRUCTURE & ANTIGENS

Dane particle



HBsAg = surface (coat) protein (4 phenotypes : adw, adr, ayw and ayr)

HBcAg = inner core protein (a single serotype)

HBeAg = secreted protein; function unknown

9

Unique Features of Hepadnaviruses

Virus has enveloped virion containing partially double-stranded, circular DNA genome.

Replication is through a circular RNA intermediate.

Virus encodes and carries a reverse transcriptase.

Virus encodes several proteins (HBsAg [L, M, S]; HBe/ HBc antigens) that share genetic sequences but with different in-frame start codons.

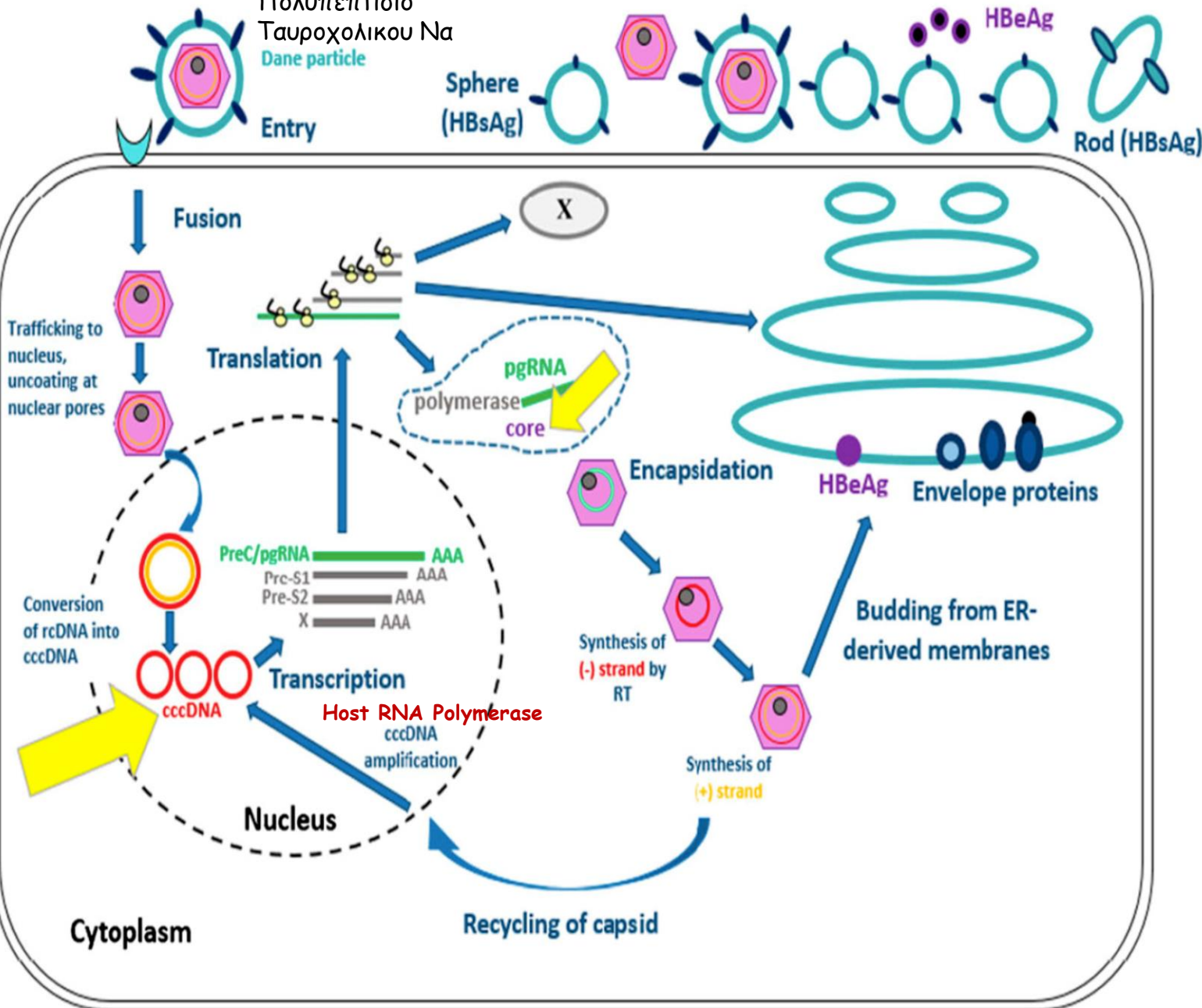
HBV has a strict tissue tropism to the liver.

HBV-infected cells produce and release large amounts of HBsAg particles lacking DNA.

The HBV genome can integrate into the host chromosome.

Υποδοχέας:

Πολυπεπτίδιο
Ταυροχολικού Na
Dane particle



Ccc: covalently closed circular

Hepatocyte

Ιικά γονίδια και πρωτεΐνες

4 ORFs

Pre S-S: 3 επιφανειακά Ag (HbSAg)-διαφορετικό σημείο έναρξης μετάφρασης

Pre S2: M protein-αγνωστης σημασίας

Pre S1: ρόλος στην πρόσδεση

PreC-Core: με διαφορετικό σημείο έναρξης μετάφρασης κωδικοποιεί τα

HbCag και HBeAg (αλληλουχία που το κατευθύνει στο Golgi -πρωτεολυτική διάσπαση -έκκριση)

Hbe Ag ΔΕΝ ΠΑΙΖΕΙ ΡΟΛΟ στη συγκρότηση του ιϊκού σωματιδίου ούτε στον πολλαπλασιασμό

P : RNA dependent DNA polymerase (σύνθεση DNA-εγκλεισμός του RNA)

X: VIRION ASSEMBLY-ρύθμιση απόκρισης ξενιστή!!!

ΣΥΝΘΕΣΗ ΙΙΚΟΥ ΣΩΜΑΤΙΔΙΟΥ

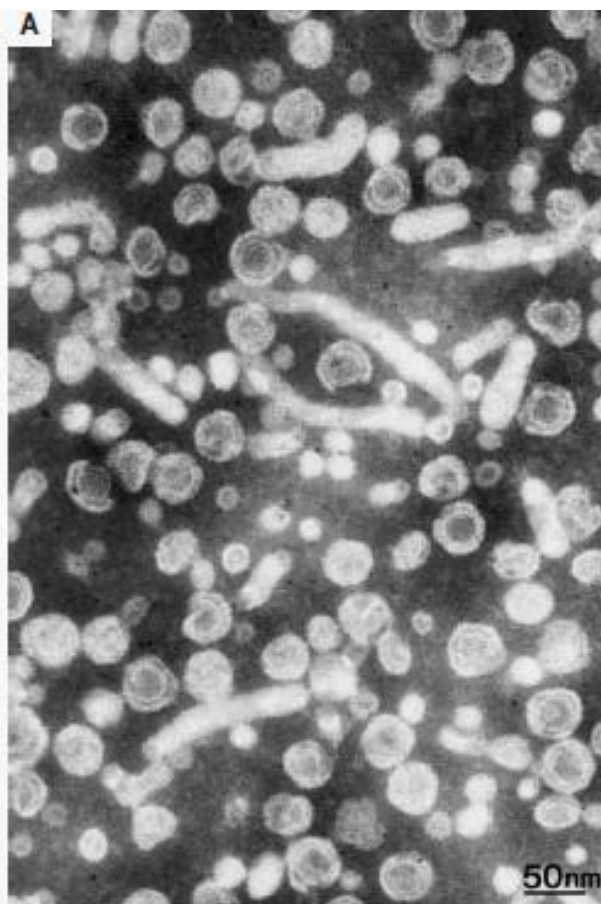
Σύμπλεγμα PreCpgRNA με πολυμεράση-σχηματισμός νουκλεοκασιδίου που περιέχει ένα μόριο RNA

Εναρξη ανάστροφης μεταγραφής-συνθεση πρώτης αλυσίδας DNA

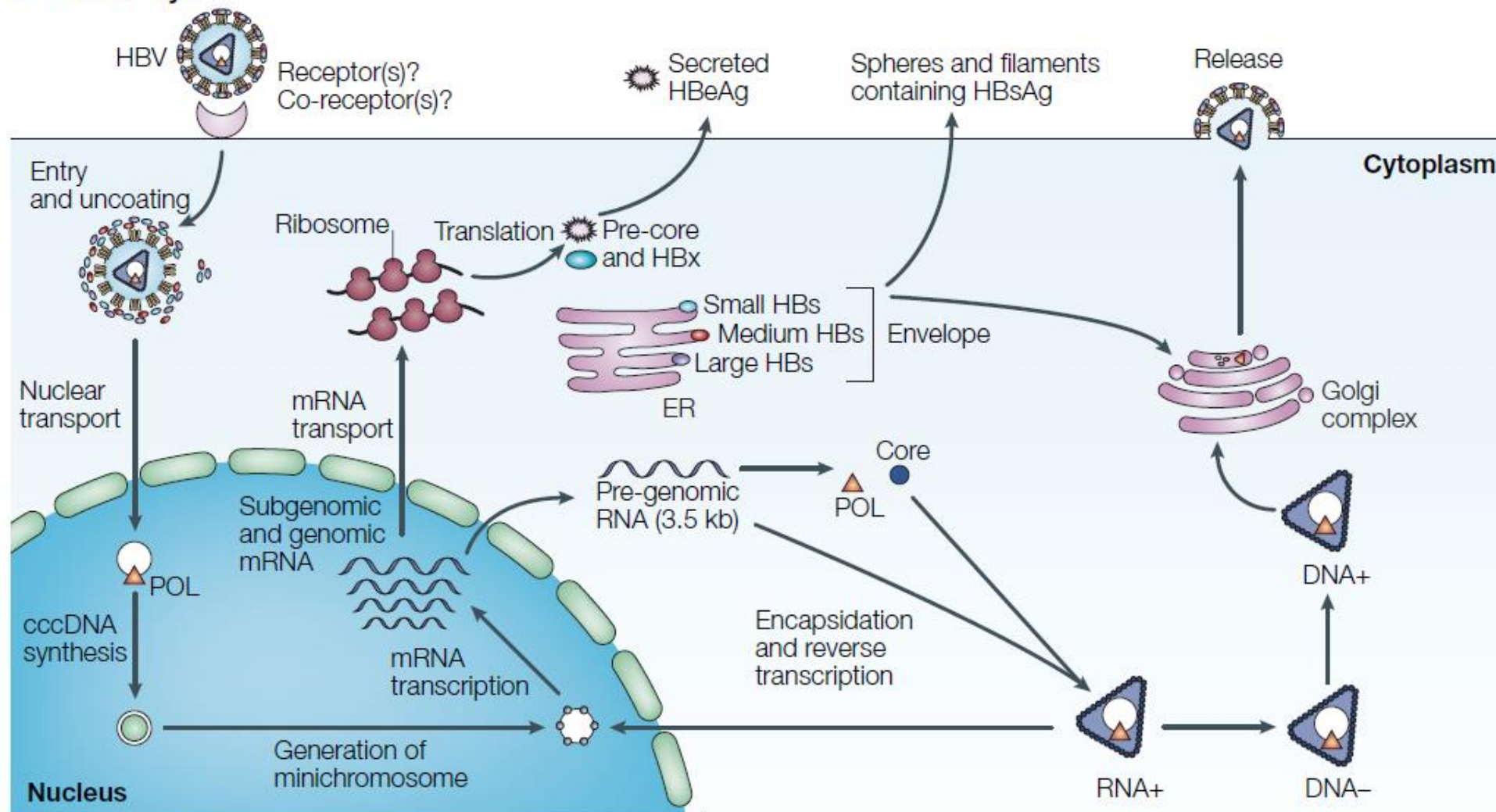
Πρωτεόλυση της αρχικής μήτρας και σύνθεση της δεύτερης αλυσίδας DNA με μήτρα την πρώτη αλυσίδα DNA

ΕΠΙΣΤΡΟΦΗ ΣΤΟΝ ΠΥΡΗΝΑ και ΜΕΤΑΤΡΟΠΗ σε κυκλικό DNA και Εκκρίση στο ΕΔ όπου αποκτούν τις επιφανειακές πρωτεΐνες

ΚΥΚΛΟΣ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΙΟΥ



a HBV life cycle



Τροπισμός για τοηπατικό κύτταρο ΚΥΡΙΩΣ. Γονιδιακό υλικό και για άλλα κύτταρα ΧΩΡΙΣ ΕΞΩΗΠΑΤΙΚΕΣ εκδηλώσεις

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

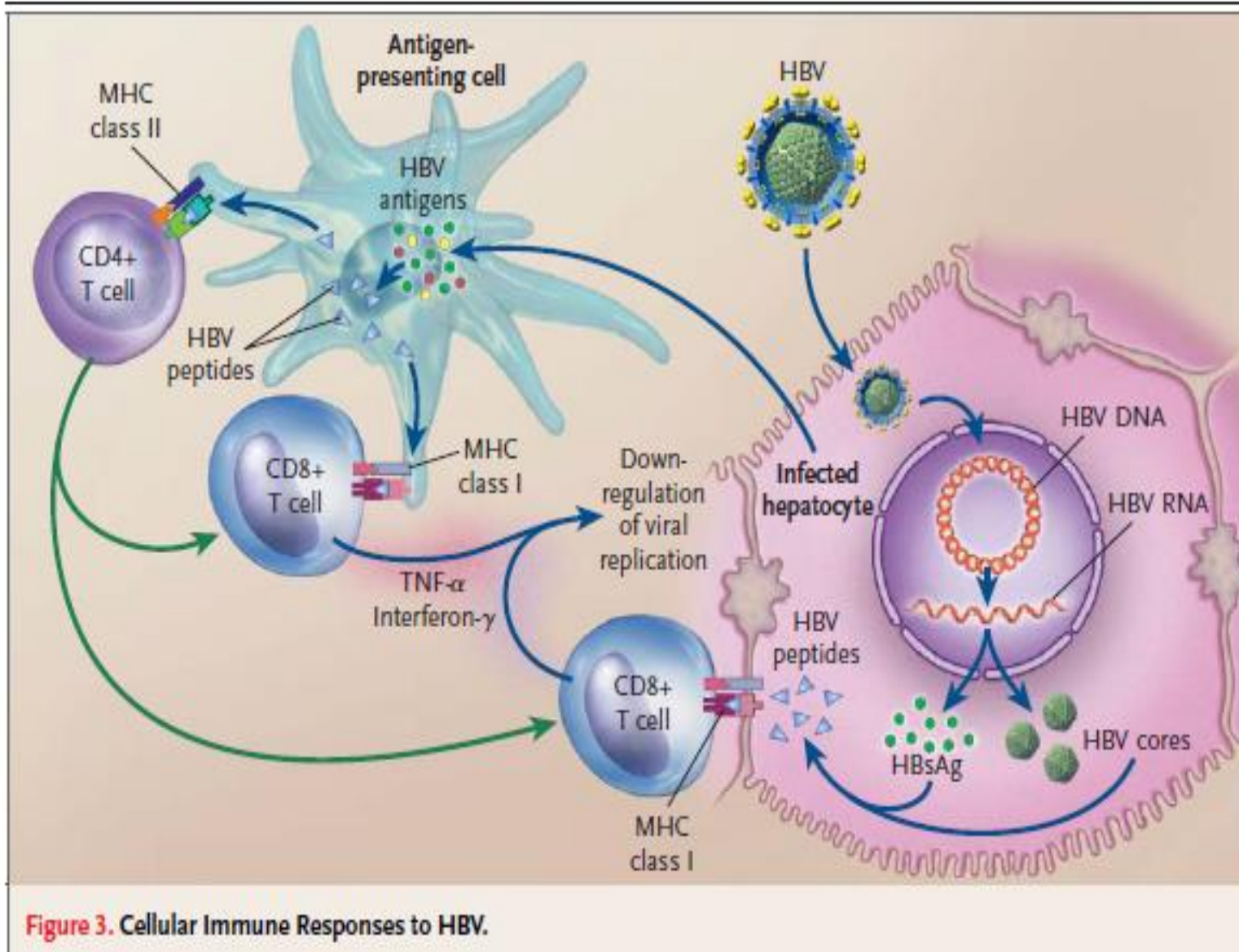


Figure 3. Cellular Immune Responses to HBV.

Ο ιός ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΣ

Διεγείρει ασθενώς τη φυσική ανοσία

Ειδικά για τον ιό CD8+ και CD4+ Λεμφοκύτταρα ευθύνονται για την κυτταροτοξικότητα ΑΛΛΑ ΟΧΙ ΜΟΝΟ-ΠΙΘΑΝΟΤΑΤΑ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΦΛΕΓΜΟΝΗΣ που διεγείρονται ΜΕΤΑ την διέγερση των CD8. Ανοσοκατεσταλμένα άτομα δεν έχουν σημεία ηπατικής βλάβης παρά τον ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού

Χρόνιοι φορείς ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ έντονη κυτταρική ανοσία- ανοσοανοχή η/και λειτουργική εξάντληση λεμφοκυττάρων

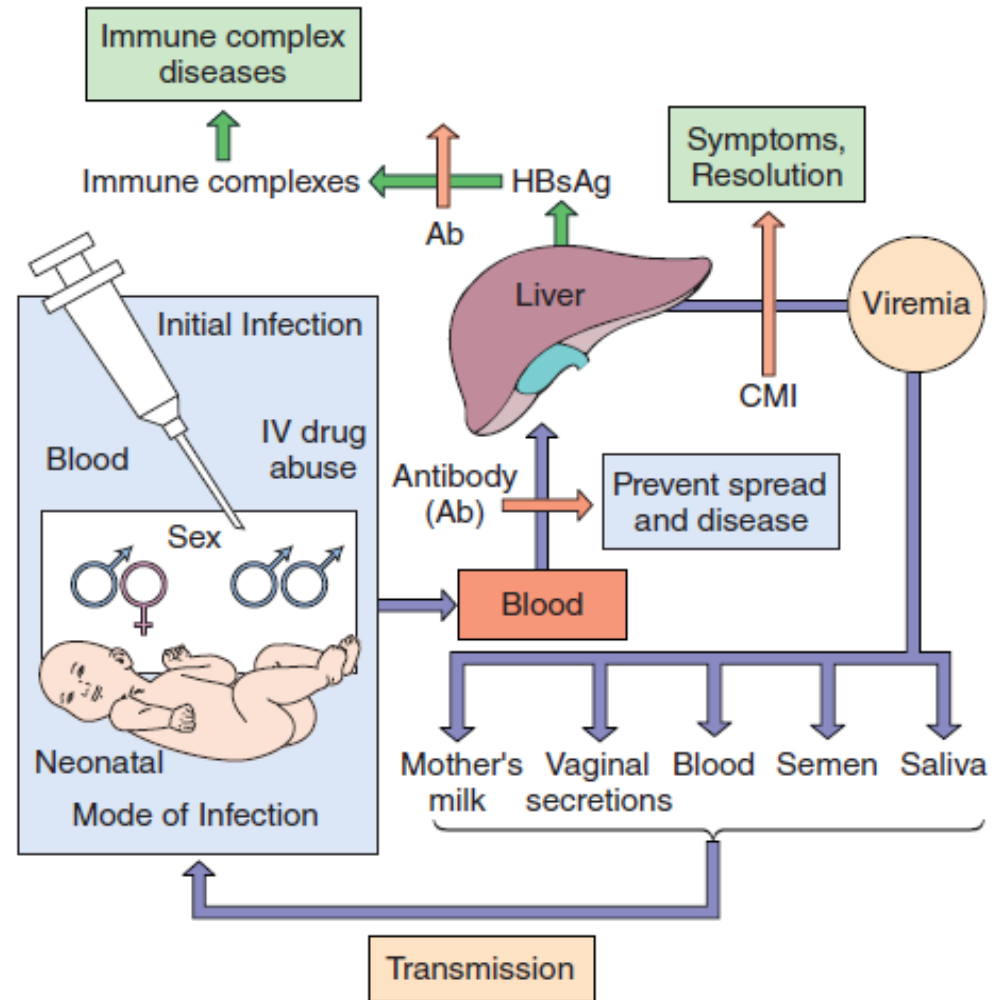
Ανοσολογική απάντηση ευθύνεται για την κεραυνοβόλο ηπατίτιδα και τις εξάρσεις της νόσου επι χρόνιας φορείας.

Έντονη αντισωματική αντίδραση.

Σπειραματονεφρίτιδα και οζώδης πολυαρτηρίτιδα ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ σχηματισμού ανοσοσυμπλεγμάτων (διαταραχή ισοζυγίου κυτταρικής-χυμικής ανοσίας)

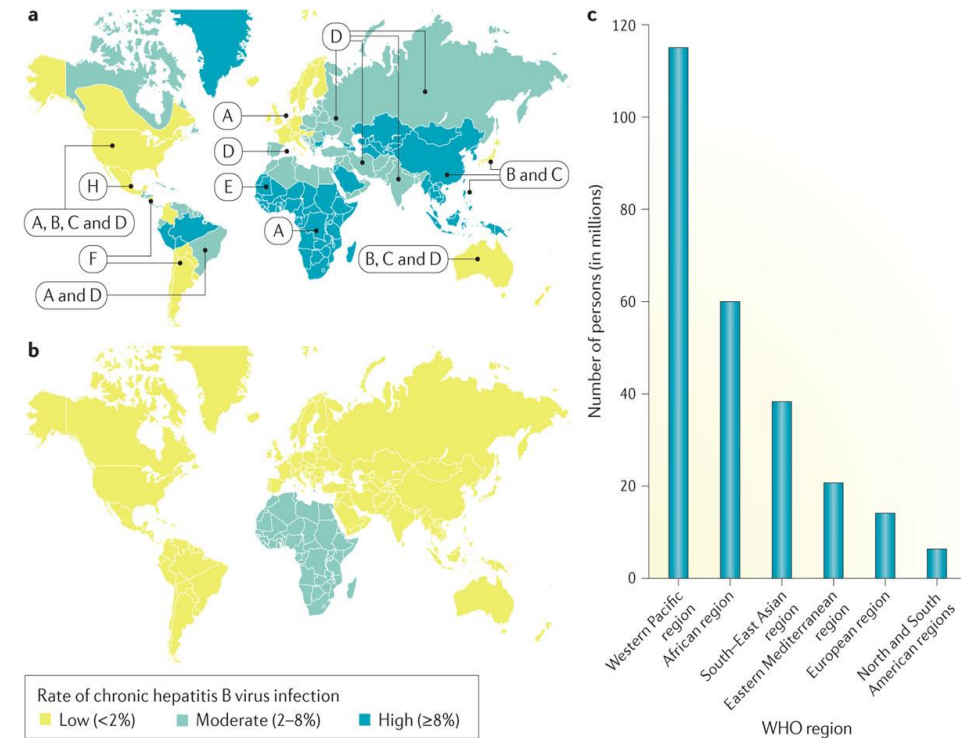
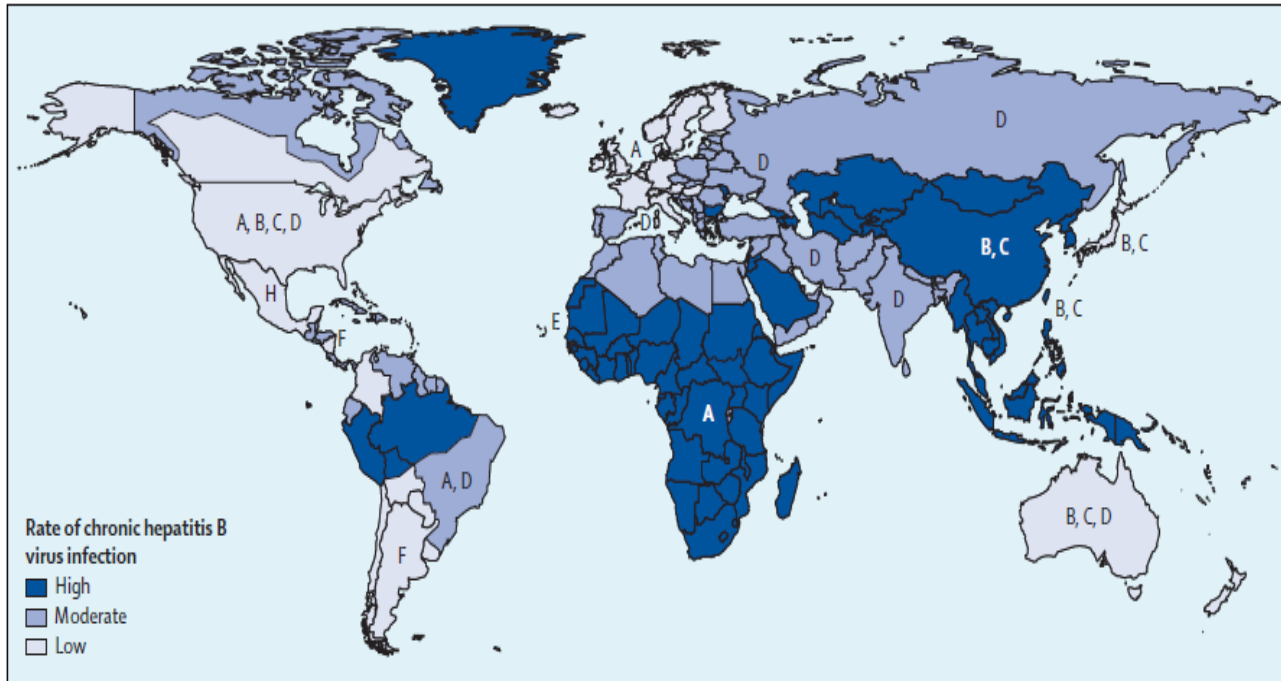
ΜΕΤΑΔΟΣΗ

- Σεξουαλική
- Παρεντερική
- Ιατρογενής
- Χρήστες IV ουσιών
- Συγγενής
- Περιγεννητική



ιός ανθεκτικός στον αιθέρα, χαμηλό pH ξηρασία, κατάψυξη, μέτρια θερμοκρασία

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ



Nature Reviews | Disease Primers

30% του παγκόσμιου πληθυσμού έχει σημεία οξείας ή παρελθούσης λοίμωξης
50% θανάτων απο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα οφείλεται σε λοίμωξη απο ιό ηπατίτιδας Β
Αυξανόμενα ποσοστά κίρρωσης.

Ποσοστά που ποικίλλουν ανάλογα με τον εμβολιασμό στην παιδική ηλικία και γεωγραφική κατανομή

ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

- Βρέφη και παιδιά ασυμπτωματικά
- 70% ενηλίκων ασυμπτωματική/ ανικτερική νόσος
- <1% κεραυνοβόλος μορφή- 80% θνητότητα
- Επώαση 2-10 εβδομάδες, συμπτώματα, αύξηση τρανσαμινασών, επάνοδος >6 μήνες
- Χρόνια νόσος: παραμονή HbSAg > 6 μήνες-5% των ασθενών
- Στα παιδιά η χρόνια νόσος έχει ορολογικούς δείκτες θετικούς ΧΩΡΙΣ ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ
- Υποτροπές/ εξάρσεις της νόσου με ' συνοδό αύξηση των τρανσαμινασών αυξάνουν την πιθανότητα για κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο.
- **ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΟΣ ΑΚΟΛΟΥΘΕΙ ΟΞΕΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ σε**
- 95% νεογνών-υψηλά φορτία ιού, απουσία ηπατικής βλάβης
- 20-30% των παιδιών
- 5% των ενηλίκων
- Εντονη ανοσολογική απόκριση- αύξηση τρανσαμινασών- αυξημένος κίνδυνος κίρρωσης ανάπτυξης καρκινώματος.



Hepatitis B virus infection

Christian Trépo, Henry L Y Chan, Anna Lok

www.thelancet.com Vol 384 December 6, 2014

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα-
εξέλιξη της HBV λοίμωξης

Panel 2: Factors associated with increased risk of hepatocellular carcinoma

Host factors

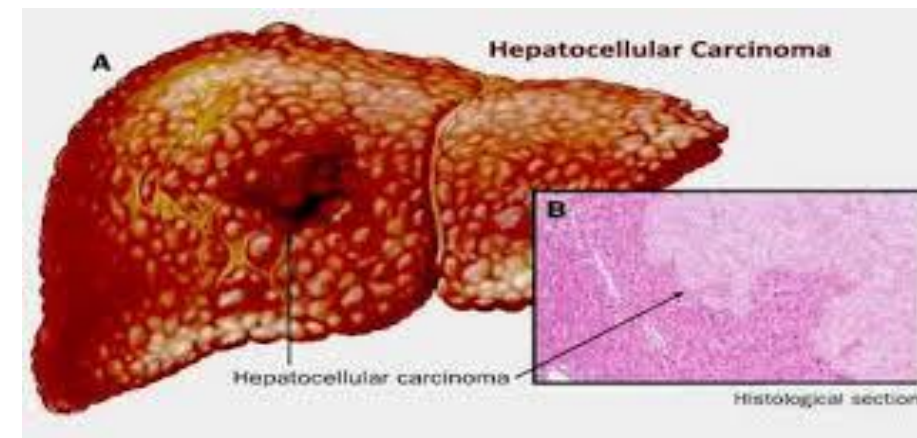
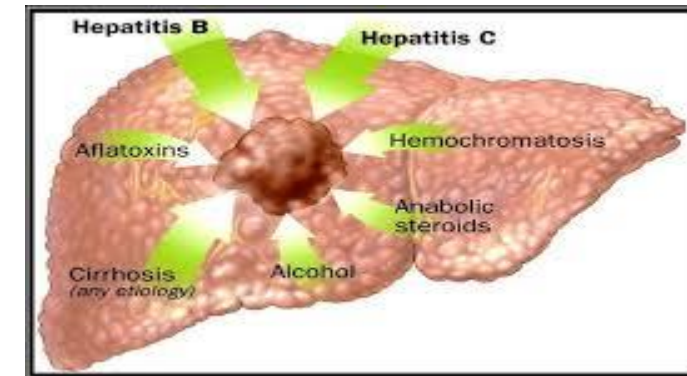
- Age older than 50 years
- Male sex
- Presence of cirrhosis
- Family history of hepatocellular carcinoma
- African or Asian race
- Obesity
- Diabetes mellitus

Virus factors

- High levels of replication of hepatitis B virus
- Genotype (C>B)
- Basal core promoter variant

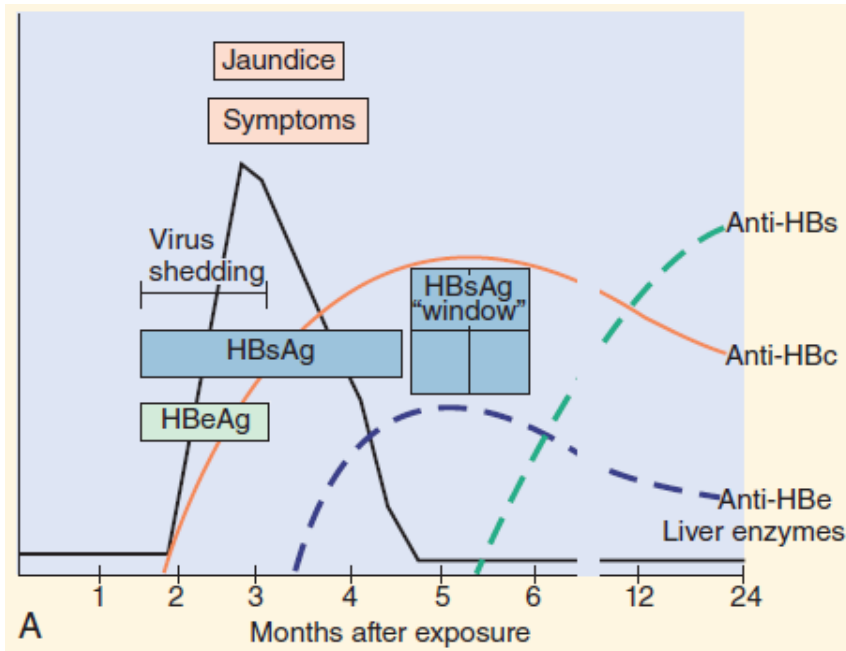
Environmental factors

- Concurrent infection with hepatitis C virus or hepatitis D virus
- Alcohol
- Aflatoxin

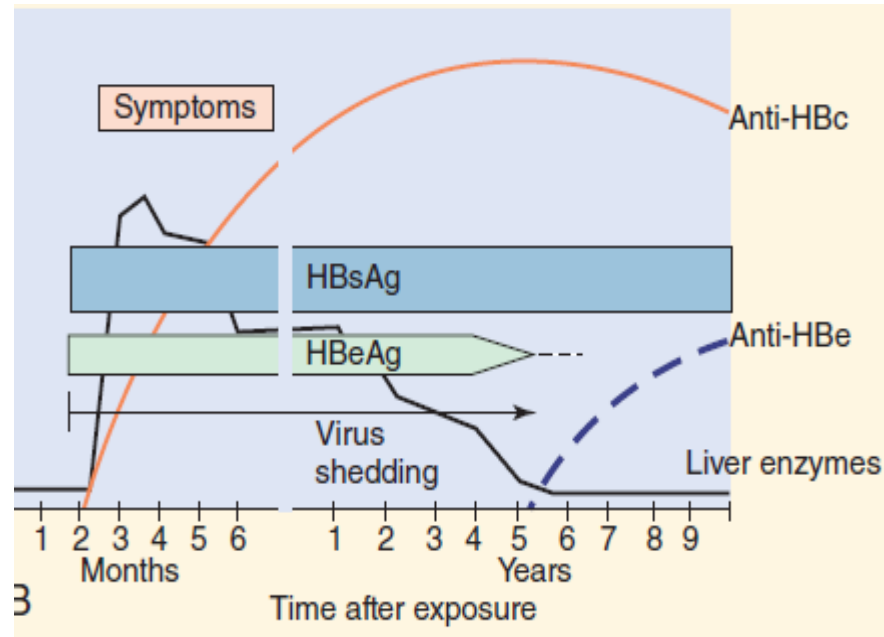


ΔΙΑΓΝΩΣΗ

ΟΞΕΙΑ ΝΟΣΟΣ



ΧΡΟΝΙΑ ΝΟΣΟΣ



Fever, rash, arthritis ~ 15%

Jaundice

Dark urine

Malaise 95%

Anorexia 90%

Nausea 80%

RUQ pain 60%

Itching 10%

Exposure

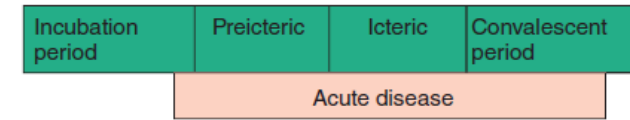
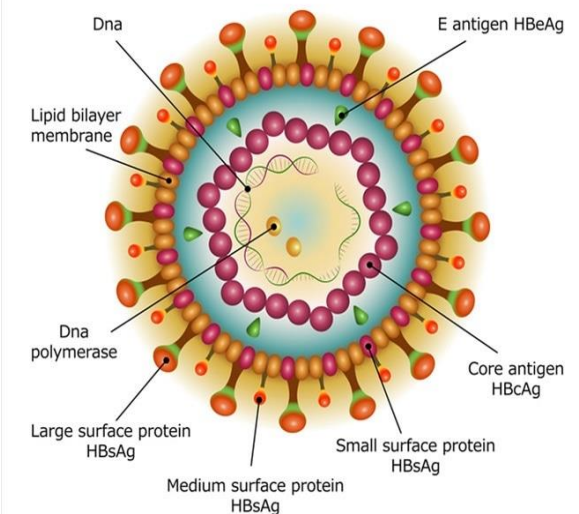


Table 63-2 Interpretation of Serologic Markers of Hepatitis B Virus Infection

Serologic Reactivity	Disease State					Healthy State	
	Early (Presymptomatic)	Early Acute	Acute	Chronic	Late Acute	Resolved	Vaccinated
Anti-HBc	-	-	-*	+	+/-	+	-
Anti-HBe	-	-	-	-	+/-	+/- [†]	-
Anti-HBs	-	-	-	-	-	+	+
HBeAg	-	+	+	+	-	-	-
HBsAg	+	+	+	+	+	-	-
Infectious virus	+	+	+	+	+	-	-

Hepatitis B Virus

Baltimore Group VII (dsDNA-RT)



ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

HbSAg	HbeAg	AntiCore IgM	AntiCore IgG	Anti HbS	Anti Hbe
ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	-	-	-
ΟΧΙ ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β					
ΘΕΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	-	-	-
ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β					
ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΑΡΝΗΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ	ΘΕΤΙΚΟ
ΑΝΟΣΟΣ ΓΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β					

Anti-HbS : ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΤΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ -ΑΝΟΣΙΑ

HbeAg/HbSAg : ΜΟΛΥΣΜΑΤΙΚΟΣ-Ενεργος πολ/μός ιού

Anti-core IgG: ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΕΦ'ΟΡΟΥ ΖΩΗΣ

Anti-Hbe Ab: απουσιάζουν σε pre-core mutants, η ο τίτλος πέφτει μετά από πάροδο πολλών χρόνων

MECHANISMS OF DISEASE

Hepatitis B Virus Infection — Natural History and Clinical Consequences

A Acute Self-Limited HBV Infection



B Chronic HBV Infection

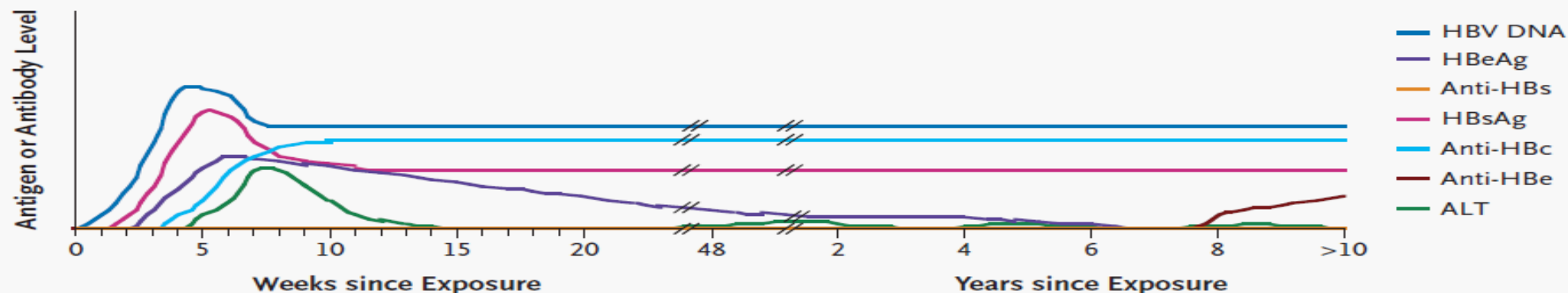


Figure 4. Patterns of Serologic and Molecular Markers in HBV Infection.

Typical levels of alanine aminotransferase (ALT), HBV DNA, hepatitis B s and e antigens (HBsAg and HBeAg), and anti-HBc, anti-HBe, and anti-HBs antibodies are shown in acute self-limited HBV infection (Panel A) and in infections that become chronic (Panel B). The intensity of the responses, as a function of time after infection, is indicated schematically. HBV DNA may persist for many years after the resolution of acute self-limited infection.⁴²

ΧΡΟΝΙΑ ΛΟΙΜΩΞΗ ΜΕ ΙΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β

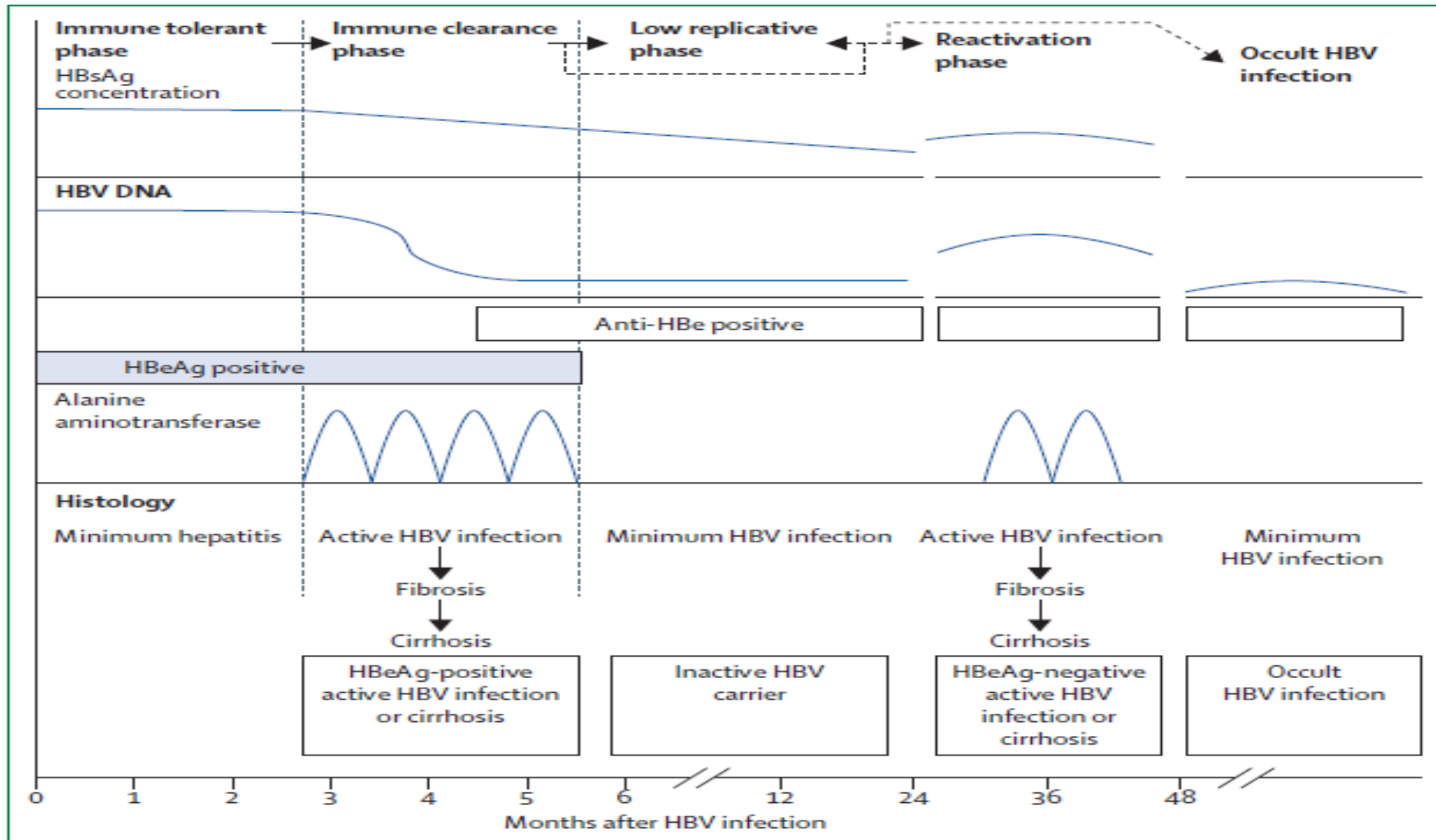


Figure 3: Schematic depiction of the natural phases of chronic HBV infection
HBV=hepatitis B virus.

Occult infection: HBV DNA ΜΟΝΟ ΣΤΟ ΗΠΑΡ ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΝΤΙ-CORE IgG

Chronic Hepatitis B

Approved drugs

Interferons

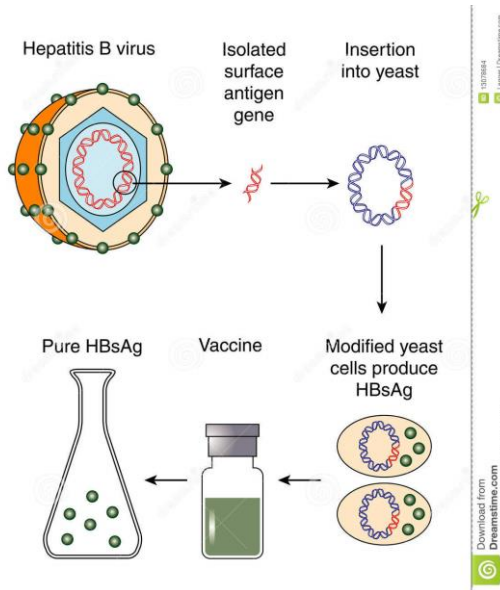
- Conventional IFN- α
- Peg-IFN α -2a (Pegasys)

Combined antiviral and immunomodulatory effect

Nucleoside/nucleotide analogues

- Lamivudine (Zeffix)
- Adefovir (Hepsera)
- Entecavir (Baraclude)
- Telbivudine (Sebivo)
- Tenofovir (Viread)

Direct antiviral effect



ΘΕΡΑΠΕΙΑ -ΠΡΟΛΗΨΗ -ΕΛΕΓΧΟΣ

ΑΜΕΣΑ: Σε παιδιά οροθετικών μητέρων: Χορήγηση υπεράνοσης γ-σφαιρίνης εντός εβδομάδος

ΧΡΟΝΙΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ: Λαμβουδίνη (στοχεύει στην πολυμεράση) ή νουκλεοσιδικά ανάλογα- ΑΝΤΟΧΗ- ΚΑΜΜΙΑ ΔΡΑΣΗ ΣΤΟ cccDNA

Ιντερφερόνη -Α υποδόρια-τρεις φορές την εβδομάδα-παρενέργειες- Ελαττώνει ΑΛΛΑ ΔΕΝ εκριζώνει την παρουσία του cccDNA ΣΤΟ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΟ.

Η Ιντερφερόνη Α αυξάνει την παραγωγή Anti-HBs αντισωμάτων η παρουσία των οποίων συνοδεύεται με ελάττωση του cccDNA- ΟΧΙ ικανοποιητική απάντηση.

ΠΡΟΛΗΨΗ: Screening για HbSAg / Anti-HBc σε μονάδες αίματος.

Πρακτικές ασφαλούς σεξ, έλεγχος ατόμων σε αιμοδιάλυση, λήπτες παραγώγων αίματος, συγγενείς φορέων, επαγγελματίες υγείας, εργαζόμενοι σε ιδρύματα

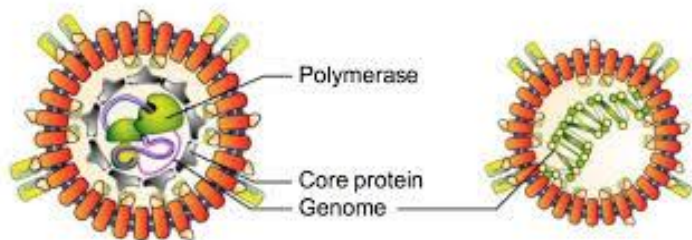
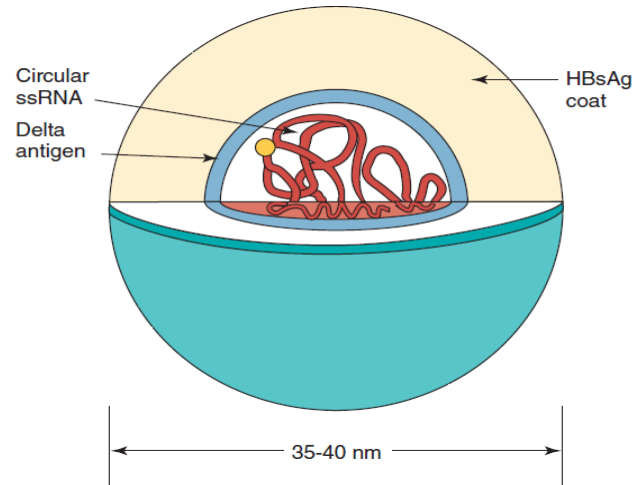
ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ: υποχρεωτικός σε νεογνά, παιδιά, εφήβους 1998.

ΠΛΑΣΜΑ ΧΡΟΝΙΩΝ ΦΟΡΕΩΝ (ΠΑΛΙΑ) - ΑΝΑΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΟ



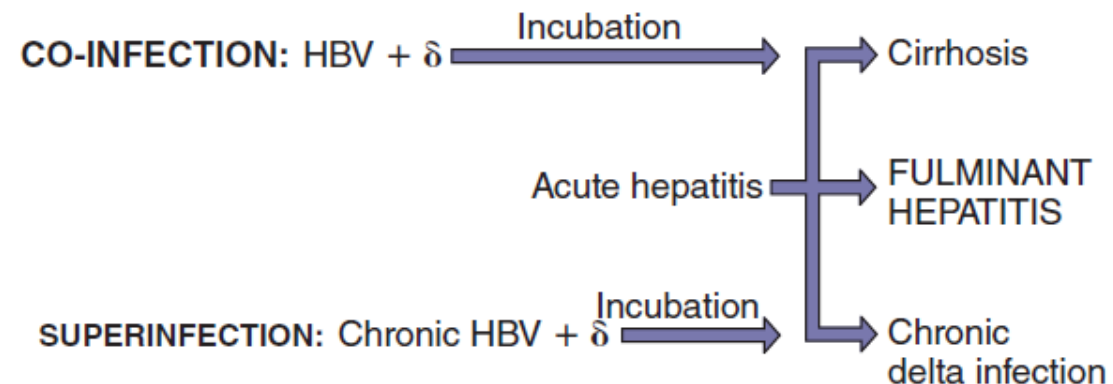
ΙΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ D

- 15.000.000 έχουν μολυνθεί
- Αίτιο του 40% της κεραυνοβόλου ηπατίτιδας- **Η ΠΙΟ ΣΟΒΑΡΗ ΜΟΡΦΗ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**
- Ιικό παράσιτο-Delta Ag 27 KDa-απαραίτητη η ύπαρξη HBsAg για τον σχηματισμό του ιϊκού σωματιδίου
- Γονιδίωμα μονής έλικας RNA σε κυκλική μορφή- **8 ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ**
- Λοίμωξη- κύκλος ζωής ταυτόσημος με της HEP B-Ανεξάρτητος μόνο ο πολλαπλασιασμός.
- Συλλοίμωξη ή επιλοίμωξη με ιο Hep B
- Προστασία μόνο απο αντισώματα έναντι Hep B
- ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ
- Κυτταροτοξικότητα- ανοσολογική βλάβη απο Hep B

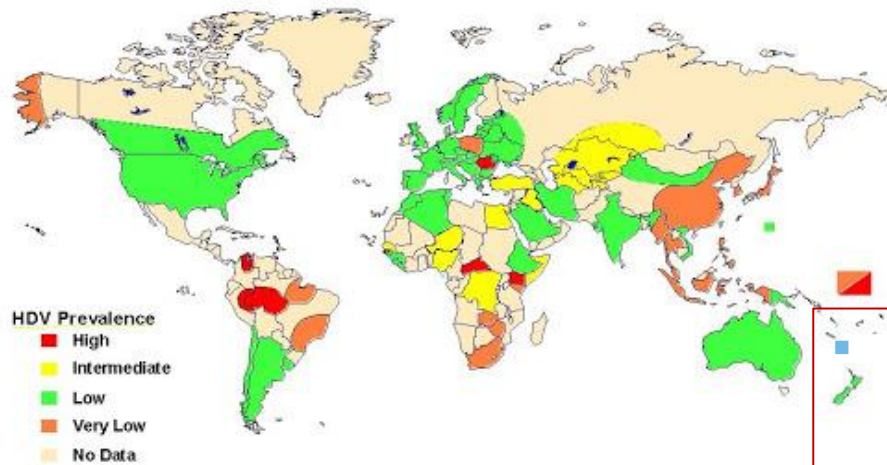


Hepatitis B virion (42 nm)

Hepatitis D virion (39 nm)



Geographic Distribution of HDV Infection

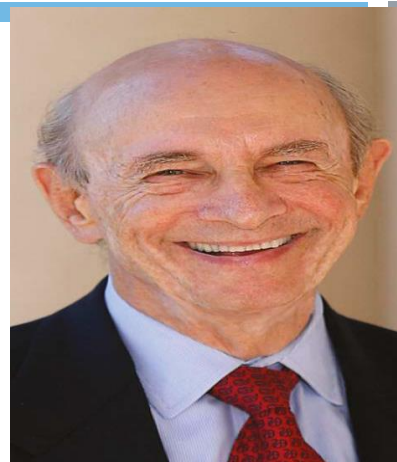


ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ- ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Παγκόσμια κατανομή, 5% των 3×10^8 χρόνιων φορέων ηπατίτιδας Β- η επιδημιολογία ακολουθεί αυτή της ηπατίτιδας Β -Ευρώπη:κίρρωτικοί ασθενείς- ΝΕΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ: ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΣ ΕΝΔΗΜΙΚΩΝ ΠΕΡΙΟΧΩΝ
- Συλλοίμωξη με HIV
- Οξεία κεραυνοβόλος- επιδείνωση προϋπάρχουσας χρόνιας Β
- Μικροεπιδημίες σε χρήστες IV drugs
- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ίκτερος, μαζική ηπατική νέκρωση
- ΔΙΑΓΝΩΣΗ: ΑΝΊΧΝΕΥΣΗ RNA- ΕΝΕΡΓΟΣ ΝΟΣΟΣ
 - **Ανίχνευση αντισωμάτων-ΠΡΟΗΓΗΘΕΙΣΑ ΛΟΙΜΩΞΗ**
- ΠΡΟΛΗΨΗ : ίδια με της Ηπατίτιδας Β
- ΘΕΡΑΠΕΙΑ: ιντερφερόνη 30% απόκριση, τα αντιϊκά ΔΕΝ ΑΝΑΣΤΕΛΟΥΝ ΤΗΝ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΟΥ HbSAg
- ΑΠΩΤΕΡΟΣ ΣΤΟΧΟΣ: ΣΥΝΔΥΑΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ΝΕΑ ΑΝΤΙΪΚΑ ΚΑΙ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ

Fulminant Hepatitis Submassive hepatic necrosis





VIROLOGISTS WHO DISCOVERED HEPATITIS C WIN MEDICINE NOBEL

ALTER: NON A NON B ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ
ΔΙΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΕΩΣ 1970-κλινική
πορεία-μετάδοση σε χιμπατζή
HOUGHTON: ΝΕΟΣ RNA VIRUS-
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ ΣΕ ΧΙΜΠΑΤΖΗ 1992
RICE : Χαρακτηρισμός μέρους του
γονιδιώματος

Harvey Alter, Charles Rice and Michael Houghton
share the award for research on a deadly virus.

71.000.000 ανθρώπων μολύνονται ετησίως

400.000 πεθαίνουν από κίρρωση ή καρκίνο- η πρώτη αιτία μεταμόσχευσης ήπατος σε πολλά μέρη του κόσμου

Τελευταία δεκαετία νέες ακριβές θεραπείες

Μετά πο 30 χρόνια ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΕΜΒΟΛΙΟ

The story is not over

ΔΟΜΗ- ΚΥΚΛΟΣ ΖΩΗΣ

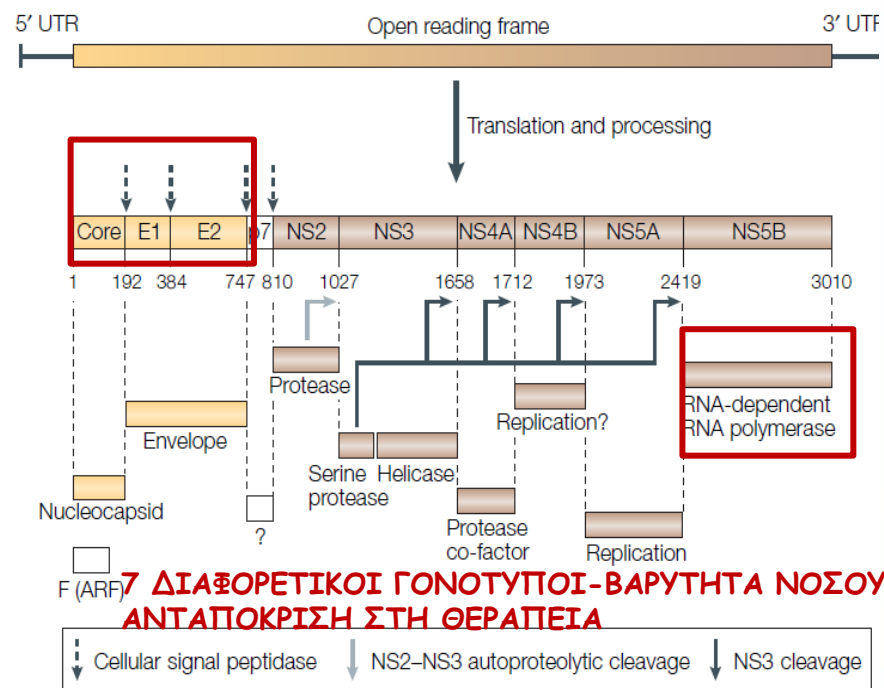
Λιπιδική διπλοστιβάδα με 2 γλυκοπρωτεΐνες-E1 ΚΑΙ E2 ()

Νουκλεοκαψίδιο με μια βασική πρωτεΐνη

Θετικής πολικότητας RNA γονιδίωμα

Ιικό σωματίδιο συνδέεται με LDL, VLDL

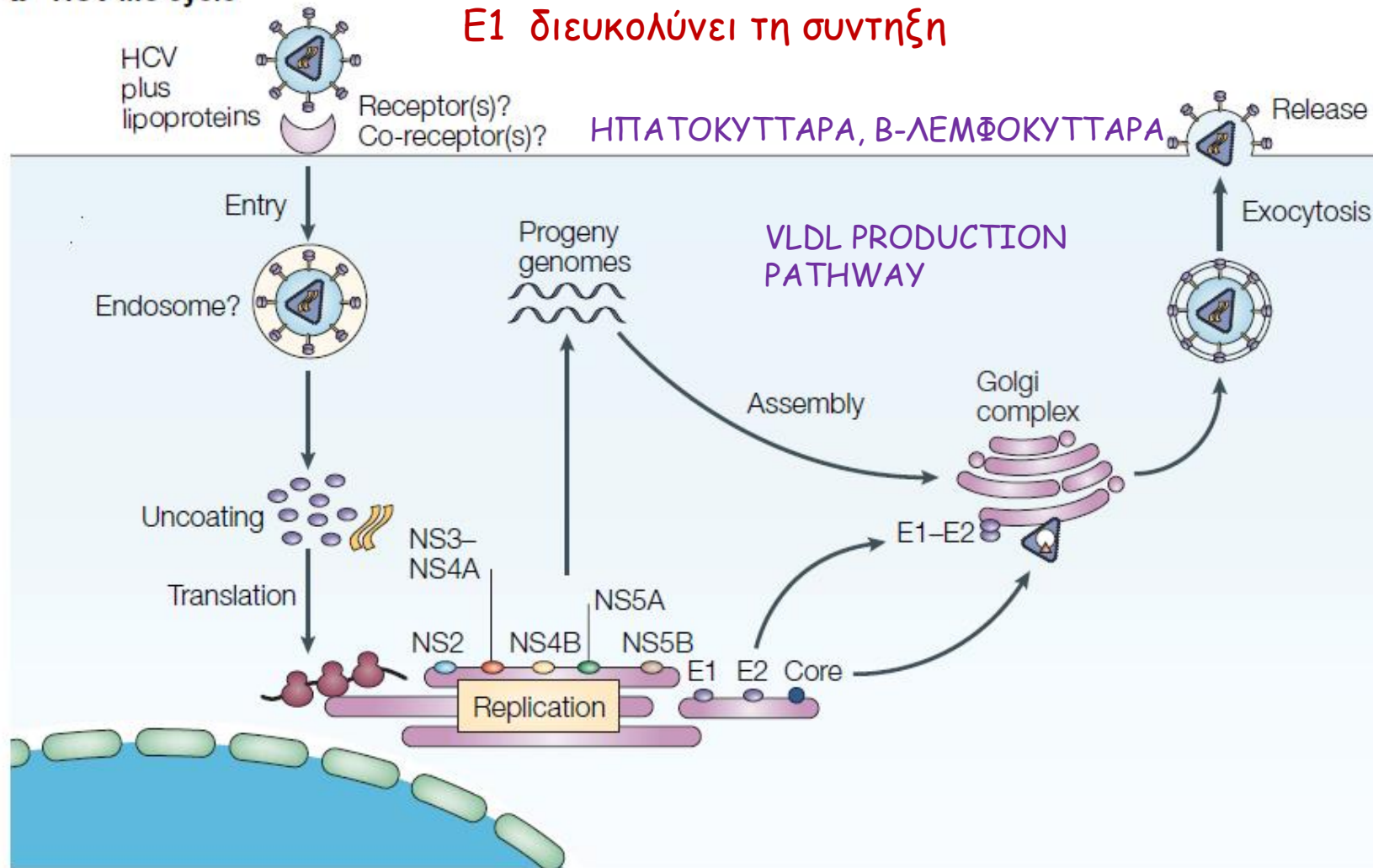
b Genomic structure of HCV



ΠΡΟΣΒΑΛΛΕΙ ΜΟΝΟ ΑΝΘΡΩΠΟΥΣ ΚΑΙ ΧΙΜΠΑΤΖΗΔΕΣ

ΥΠΕΡΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ περιοχές-ΕΠΙΤΟΠΟΙ ΣΤΗΝ E2
E1 διευκολύνει τη συντήξη

b HCV life cycle



ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ: Flaviviridae

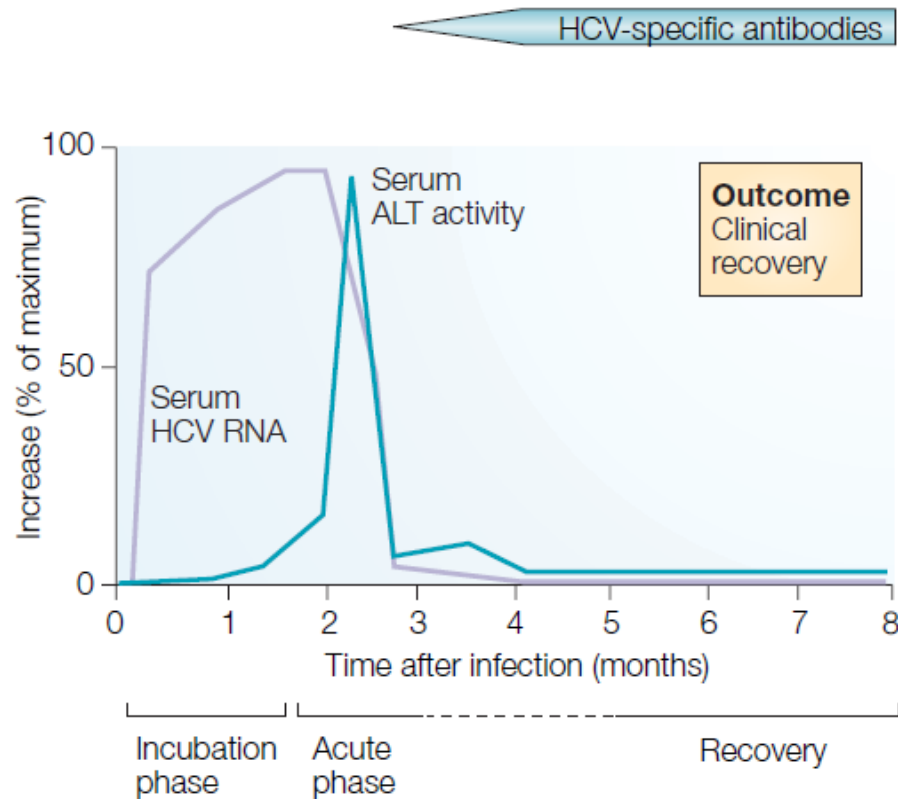
ΓΕΝΟΣ: Hepacivirus

Ελутροφόρος, Θετικής πολικότητας RNA

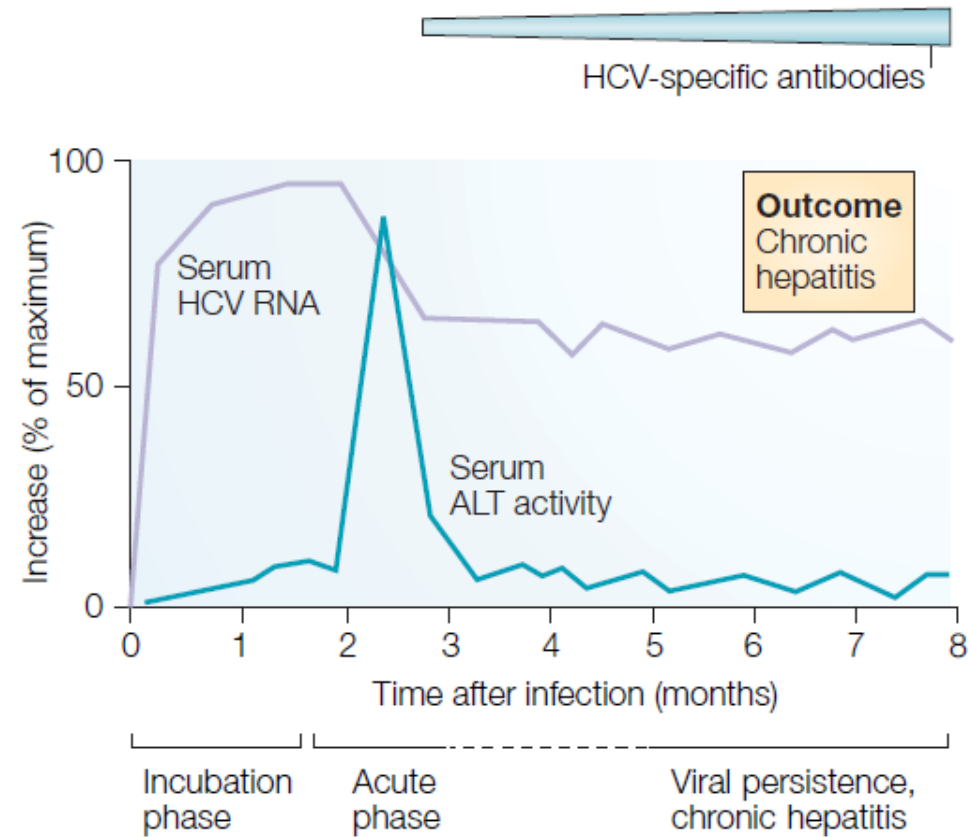
RNA DEPENDENT RNA POLYMERASE: ΕΥΑΛΩΤΗ ΣΕ ΛΑΘΗ-ΜΕΤΑΜΑΞΕΙΣ ΣΤΙΣ ΓΛΥΚΟΠΡΩΤΕΪΝΕΣ

ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ - ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ

c Hepatitis C (acute)



d Hepatitis C (chronically evolving)



Παρά το μεγάλο ιϊκό φορτίο νωρίς στη λοίμωξη, και ικανή διέγερση παραγωγής IFN I/III, Τ λ καθυστερούν
Αντισώματα έναντι Ε1/Ε2 είναι ΕΞΟΥΔΕΤΕΡΩΤΙΚΑ **ΑΛΛΑ Ο ΙΟΣ ΜΕΤΑΛΑΣΣΕΤΑΙ**
Λειτουργικά εξηντηλημένα Τ ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ-Αναζωπύρωση νόσου- δείκτες εξηντηλημένων λεμφοκυττάρων?
Αύξηση ρυθμιστικών Τ-λεμφοκυττάρων-Αναζωπύρωση νόσου

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΜΕΤΑΔΟΣΗ

PRIMER

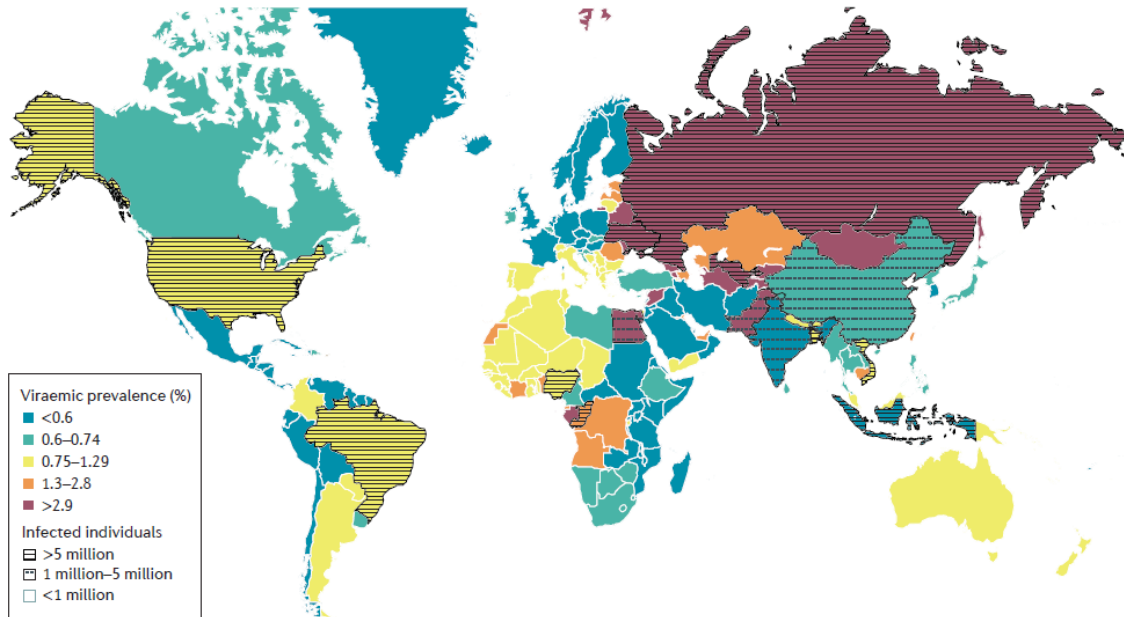
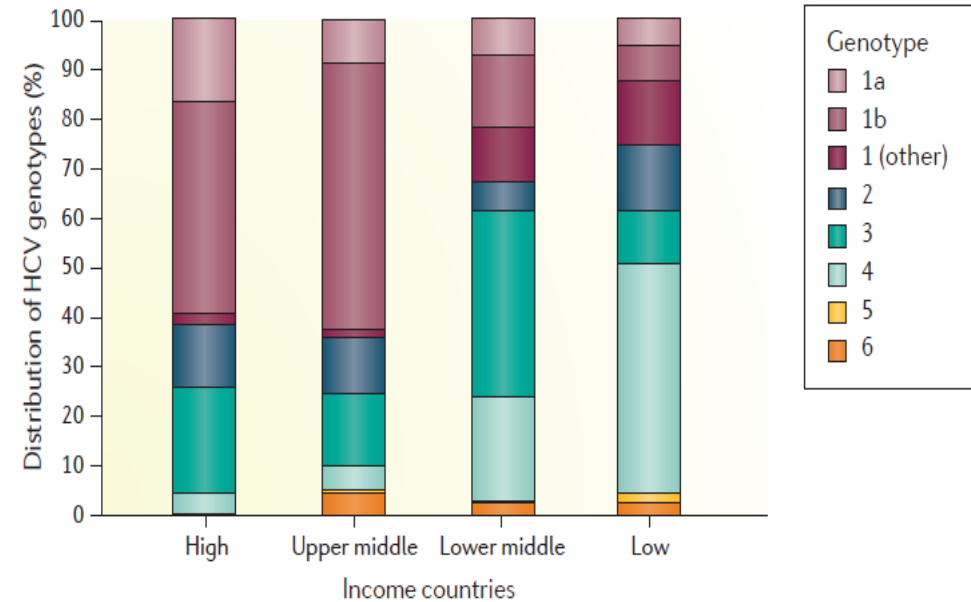


Figure 2 | HCV prevalence. Schematic representation of the actual viraemic hepatitis C virus (HCV) prevalence and the extrapolated total HCV infections per country. Figure based on data obtained from REF. 15.



1% ΤΟΥ ΠΑΓΚΟΣΜΙΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΕΧΕΙ ΙΑΙΜΙΑ -ΔΥΤΙΚΕΣ ΧΩΡΕΣ ΚΥΡΙΩΣ ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ 1

ΜΕΤΑΔΟΣΗ: ΜΟΛΥΣΜΕΝΟ ΑΙΜΑ-ΙΑΤΡΟΓΕΝΗΣ- ΙV ΧΡΗΣΤΕΣ, ΤΑΤΟΟ.

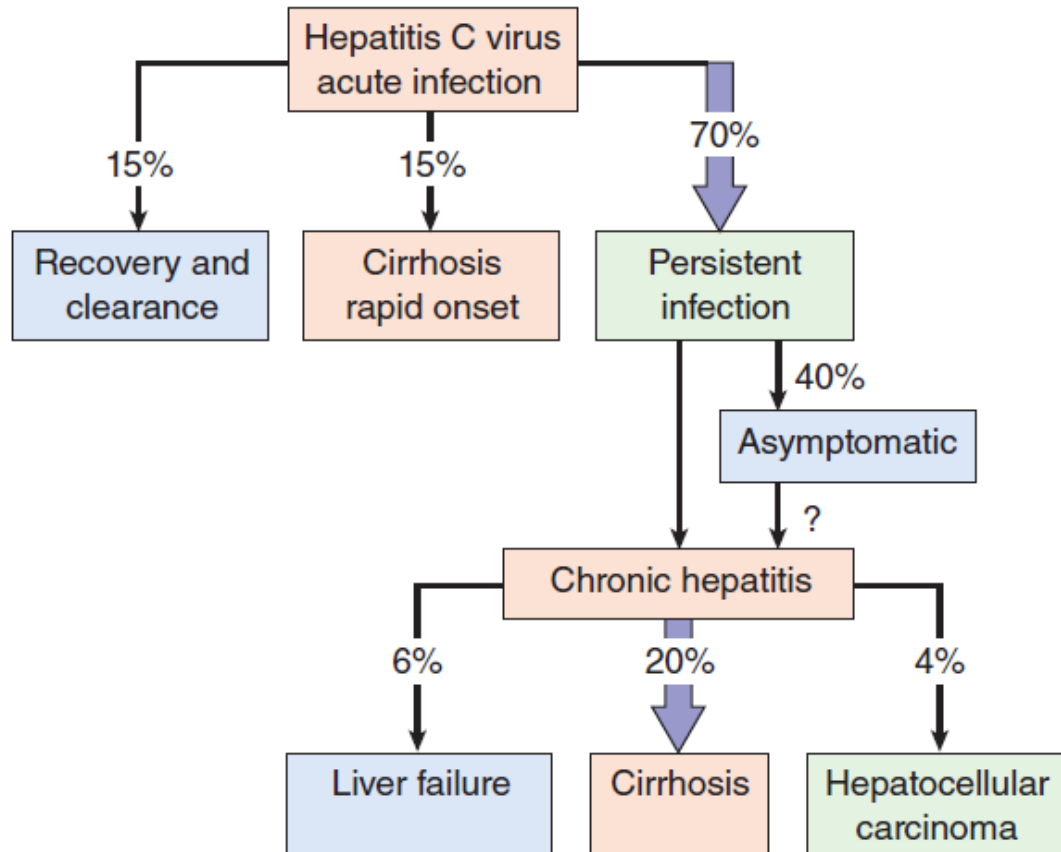
ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗ και ΣΥΓΓΕΝΗΣ (λιγότερο συχνά)

ΣΕ 40% ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΘΕΙ Η ΠΗΓΗ ΜΟΛΥΝΣΗΣ

➤ 90% ΤΩΝ HIV (+) ΕΙΝΑΙ ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΑ ΚΑΙ HCV (+)

➤ Χρόνιες ασυμπτωματικές λοιμώξεις διευκολύνουν την μετάδοση

ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ-ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ



ΕΞΩΗΠΑΤΙΚΕΣ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

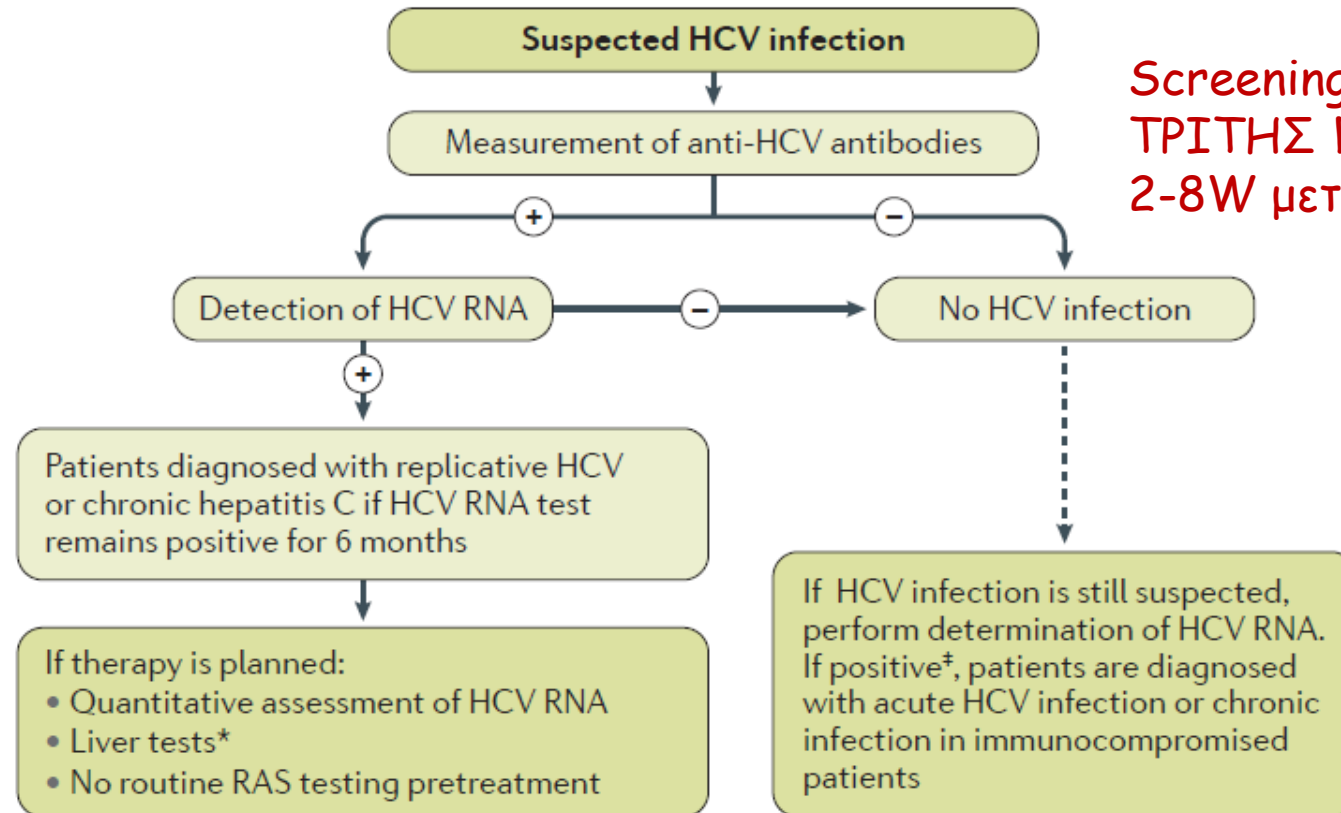
Κρυοσφαιριναιμία
Non Hodgkin lymphoma
Αντοχή στην ινσουλίνη
Χρόνια κόπωση

ΔΙΑΓΝΩΣΗ



■ Μοριακές τεχνικές

patients do not have increased levels of liver enzymes,



Screening με ELISA
ΤΡΙΤΗΣ ΓΕΝΙΑΣ
2-8W μετά τη μόλυνση

Σε ισχυρή υποψία μόλυνσης επειδή η ορομετατροπή
Καθυστερεί (2-8 εβδομάδες) επιβάλλεται μοριακός έλεγχος

ΠΡΟΛΗΨΗ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ



- Αποφυγή άμεσης έκθεσης σε αίμα ή προϊόντα του
- Μιάς χρήσεως βελόνες ή προσωπικά αντικείμενα (οδοντόβουρτσες)
- Μόνο διαπιστευμένα κέντρα τατοο/κοσμετολογίας
- Αυξημένος κίνδυνος σε σεξ χωρίς προφύλαξι, πολλαπλοί σύντροφοι, ομοφυλοφιλία.

ΤΡΕΙΣ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕ ΑΜΕΣΗ ΔΡΑΣΗ ΕΝΑΝΤΙΟΝ ΤΟΥ ΙΟΥ-ΠΡΟΣΦΑΤΕΣ (2016)-Direct acting-Antiviral Agents)

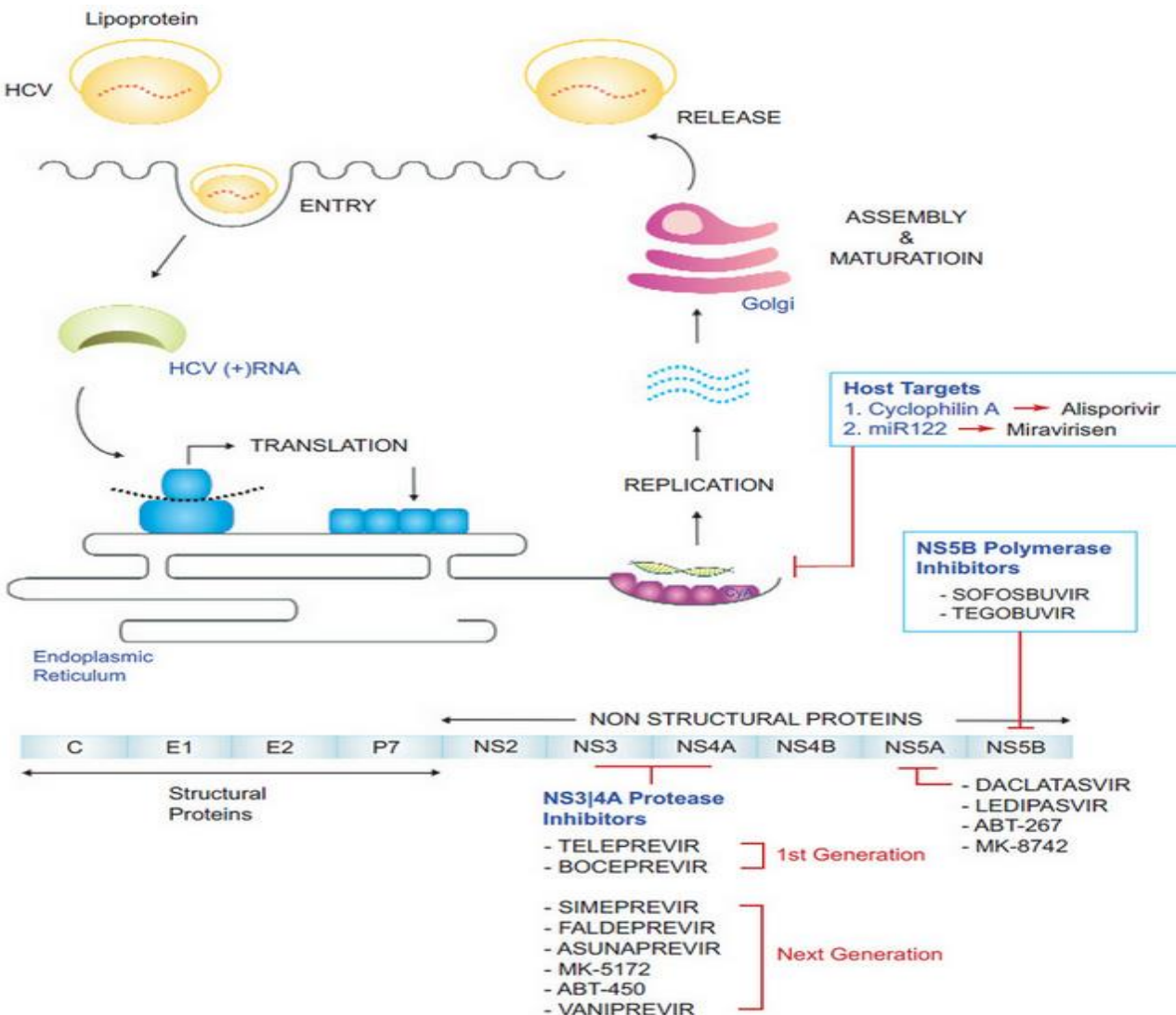
- Αναστολείς πρωτεασών NS3/4 A
- Αναστολείς πολυμεράσης NS5B
- Αναστολείς συμπλέγματος πολλαπλασιασμού NS5A
- Συνδυασμός των 2 κατηγοριών-θεραπεία εντός τριμήνου

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΑΝΟΣΟΓΙΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ

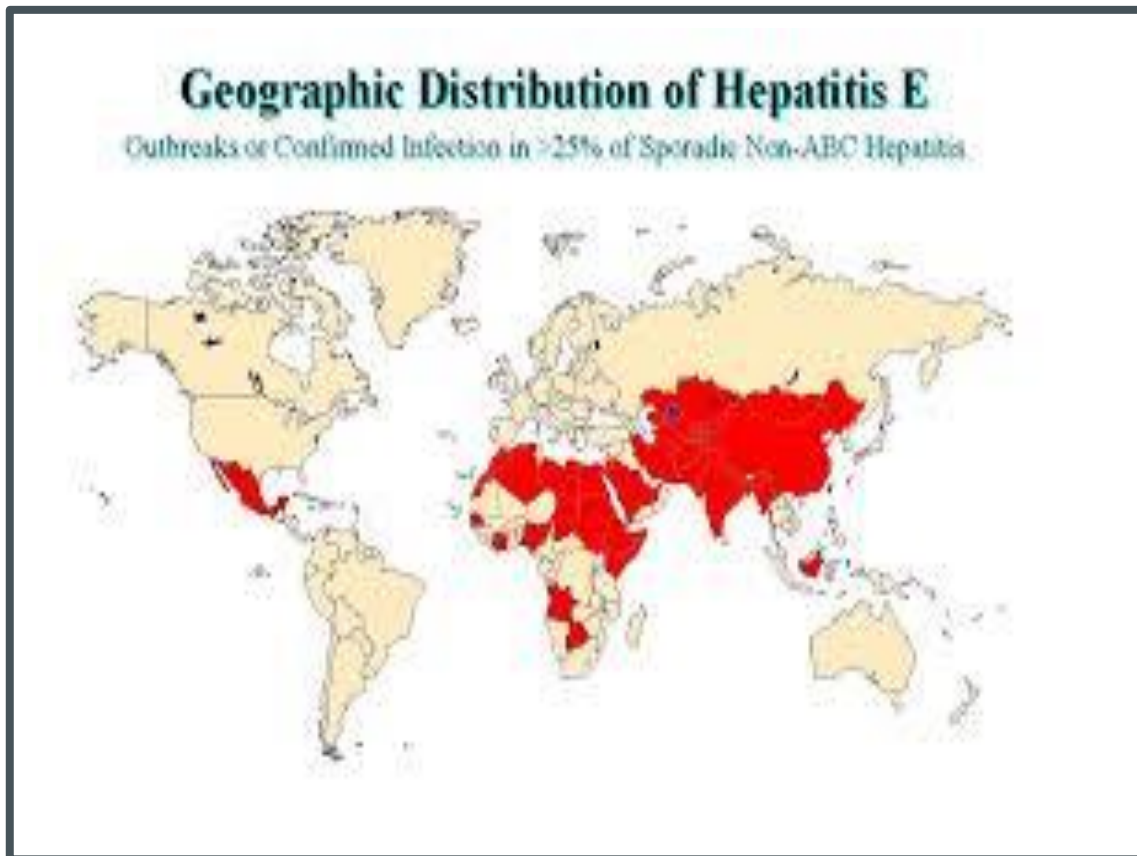
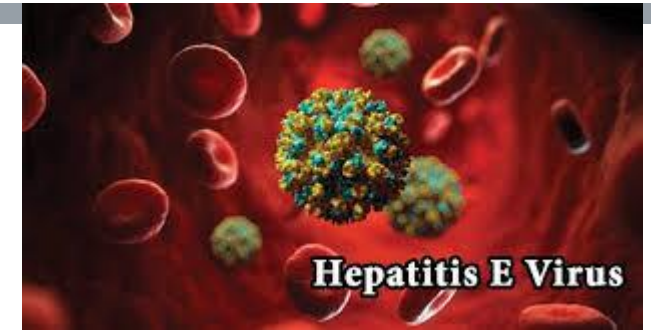
- Pegylated INF
- ΠΡΩΤΕΙΝΕΣ ΤΟΥ ΞΕΝΙΣΤΗ (CYCLOPHILIN) - MIR

ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΟΙ ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ ΑΠΑΝΤΟΥΝ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΕΧΟΥΝ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΚΒΑΣΗ

- ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΕΜΒΟΛΙΟ-ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΔΡΑΣΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ -ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΕΚΘΕΣΗ (??)



ΙΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Ε (EPIDEMIC)



Ανακαλύπτεται σαν αίτιο επιδημικής ηπατίτιδας το 1980

Χαρακτηρισμός 4 γονοτύπων

Γονότυποι **1&2** : ΥΠΟΧΡΕΩΤΙΚΟ παθογόνο του ανθρώπου, ενδημικοί-αναπτυσσόμενες περιοχές- μεγάλες επιδημίες -σοβαρή ηπατίτιδα εγκύων.

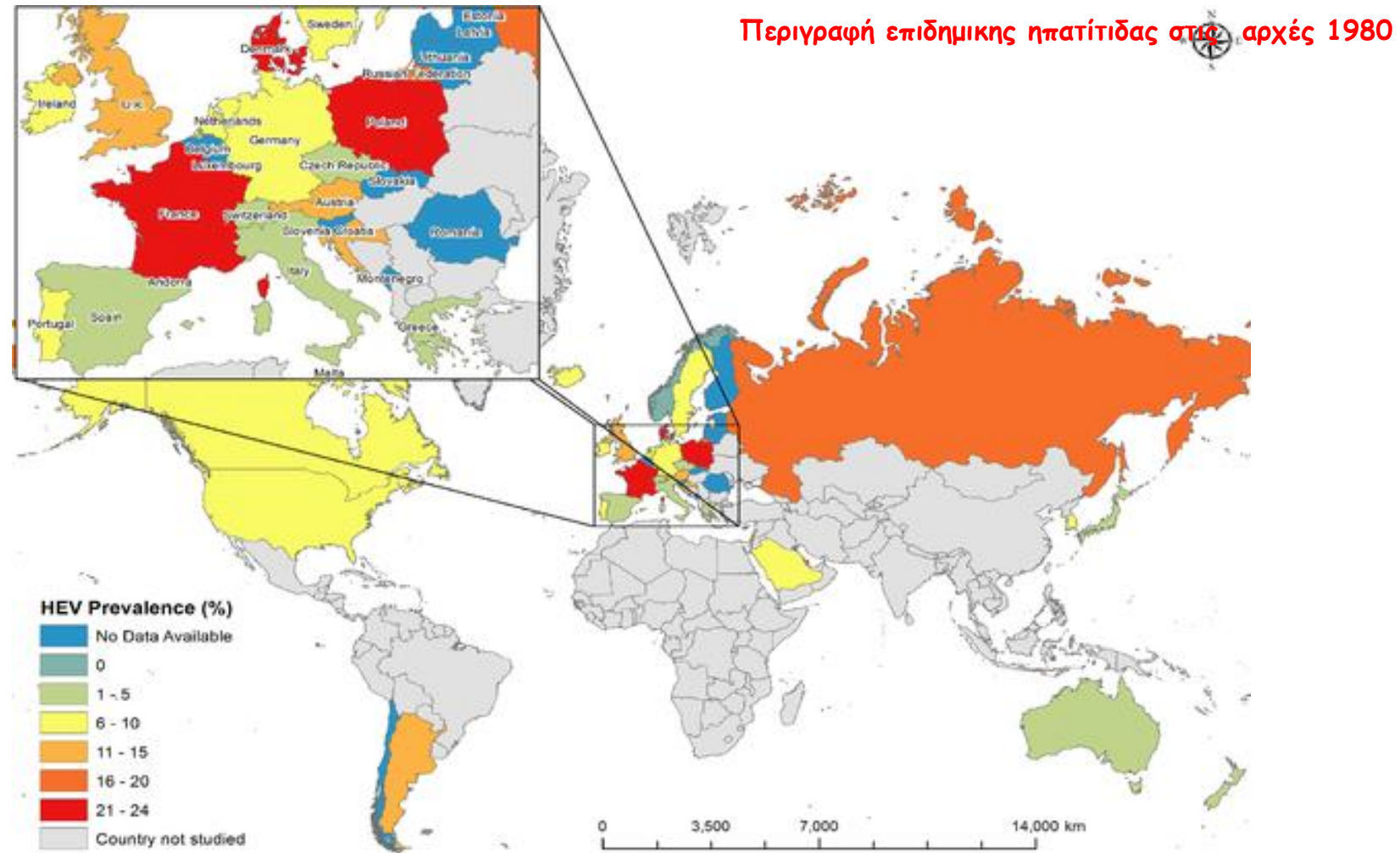
Γονότυποι **3&4** : ζωνόσοι-reservoir χοίροι- αναπτυσσόμενες χώρες.

Κοπρανοστοματική οδός μετάδοσης- ηπια νόσος ΑΛΛΑ και χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια

ΑΙΤΙΟ χρόνιας ηπατίτιδας ανοσοκατεσταλμένων

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ: βασίζεται σε ανίχνευση αντισωμάτων (επισφαλής διάρκεια ζωής, ευαισθησία και ειδικότητα)

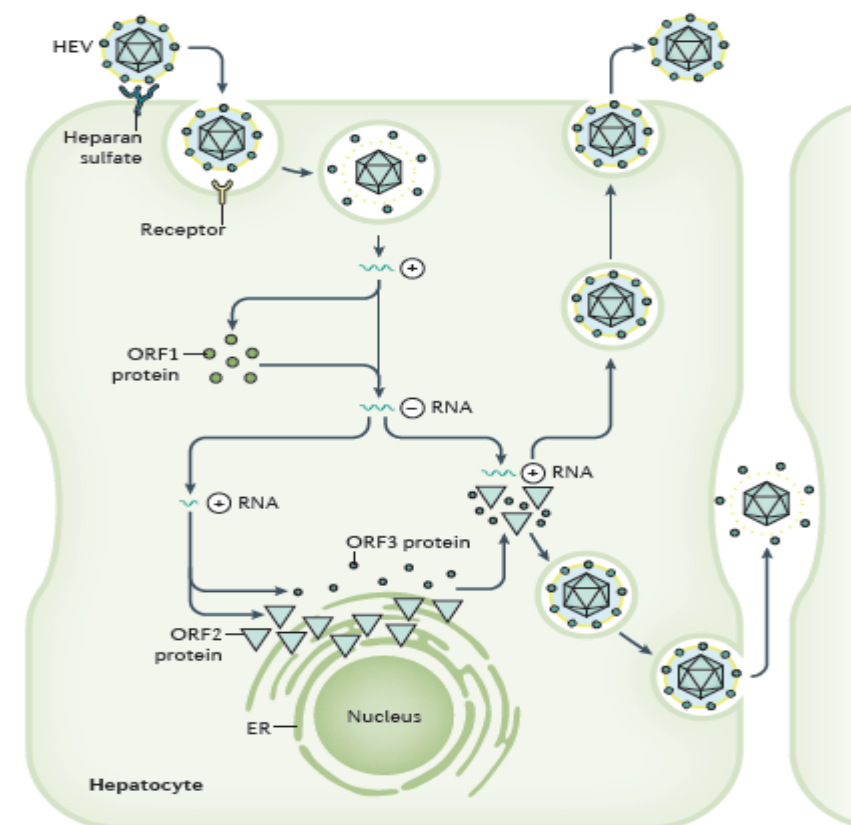
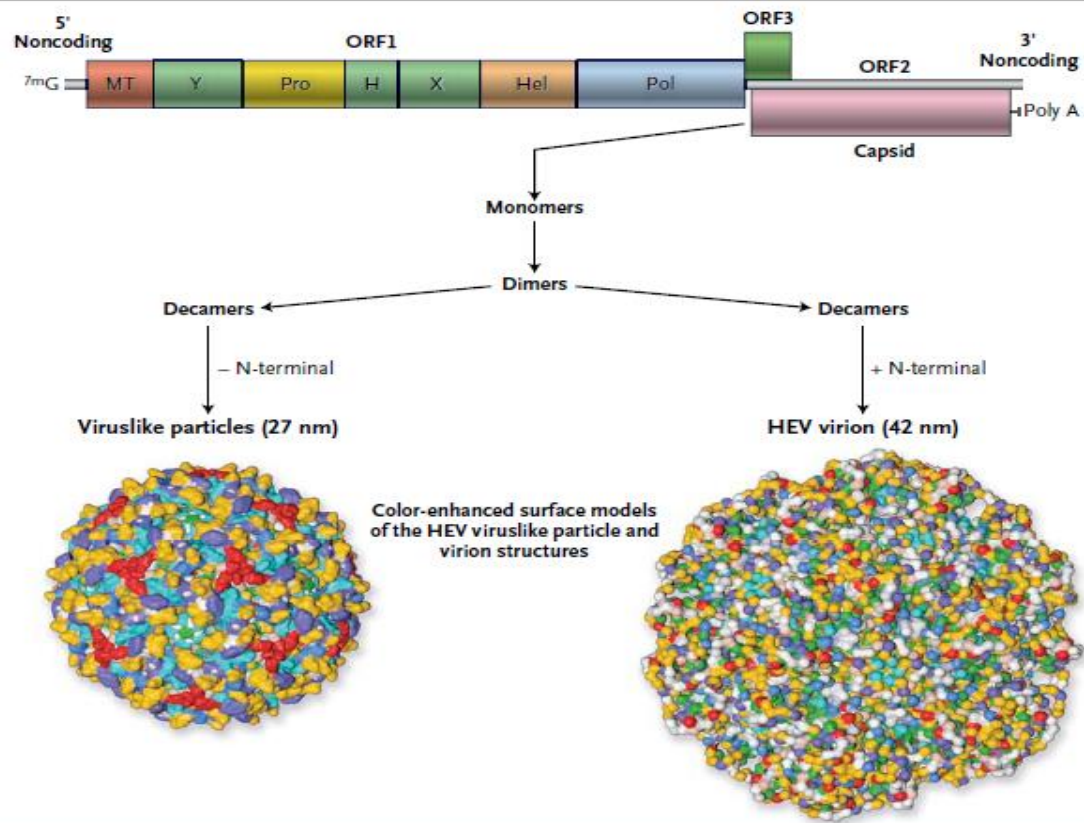
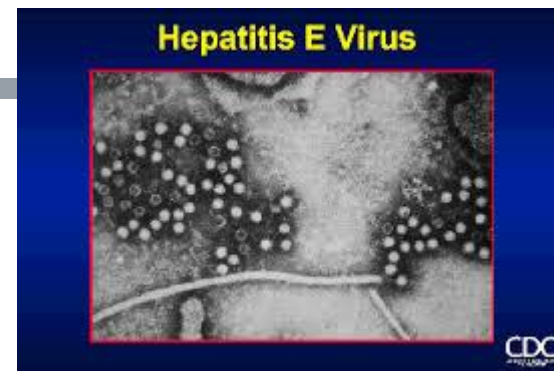
Fig 2. HEV IgG seroprevalence across countries categorised as 'very high' human development.



Wilhelm B, Waddell L, Greig J, Young I (2019) Systematic review and meta-analysis of the seroprevalence of hepatitis E virus in the general population across non-endemic countries. PLOS ONE 14(6): e0216826. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216826>
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0216826>

ΔΟΜΗ - ΜΕΤΑΔΟΣΗ - ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Ανήκει στο γένος Orthohepevirus- μικρός RNA ιός



Μετάδοση: απο άνθρωπο σε άνθρωπο HEV1 και 2
Απο χοίρους, κουνέλια αλλά και φρούτα: HEV3,4
ΙΑΤΡΟΓΕΝΗΣ: μεταγγίσεις-ανοσοκατεσταλμένοι

Ο ιός ΔΕΝ ΕΧΕΙ κυτταρολυτική δράση
ΠΟΡΕΙΑ ΝΟΣΟΥ: ανάλογη της ανοσιακής απάντησης του ξενιστή- ήπια
μορφή κυρίως (χρόνια-ανοσοκατεσταλμένοι)
Πιθανές επαναμολύνσεις ΑΛΛΑ ηπιότερη νόσος

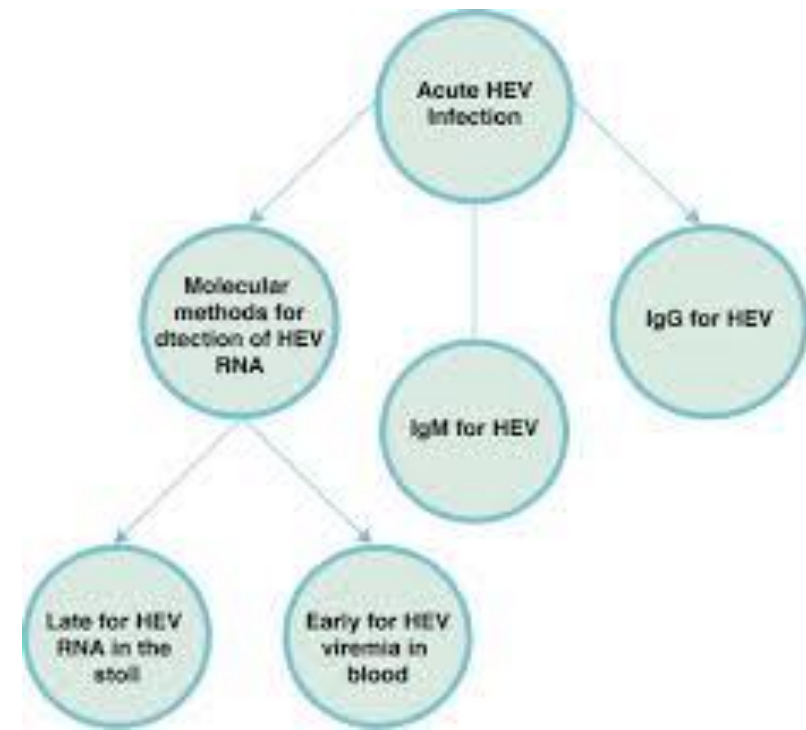
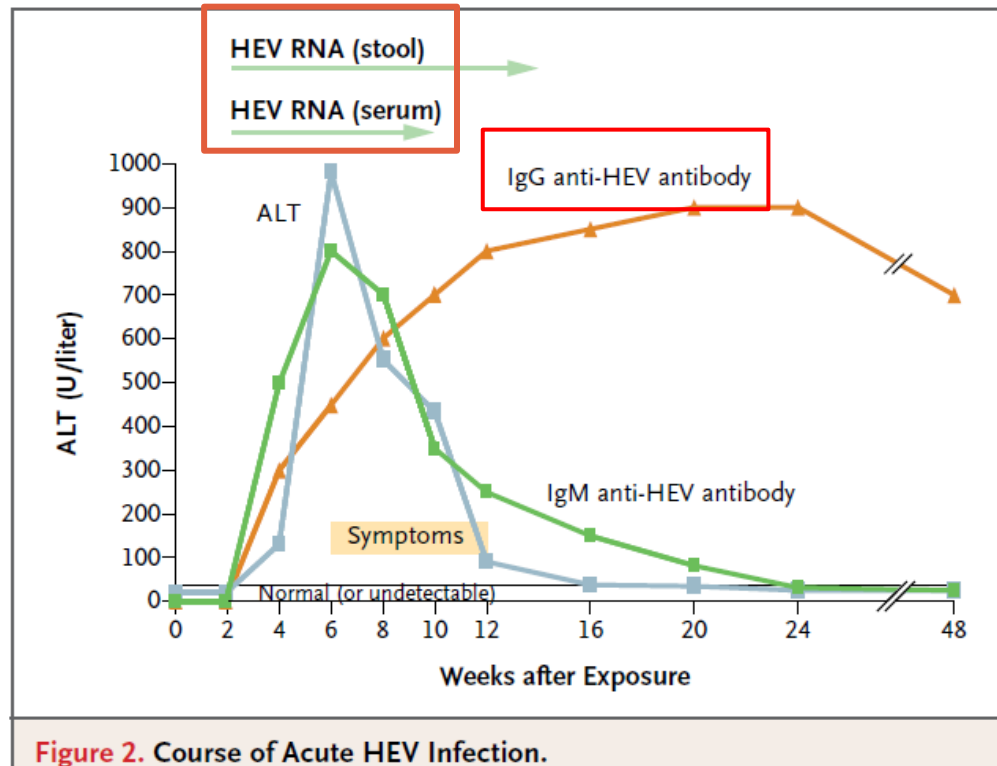
ΔΙΑΓΝΩΣΗ -ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Επώαση εβδομάδων-ιαιμία-ικτερική φάση-ανίχνευση IgM>> IgG -
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΕΣ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗΣ ΜΕ ΠΟΙΚΙΛΗ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ
(ORF3ΚΑΙ ORF2 στόχοι)

Ανίχνευση HEV Capsid Ag : elisa 100% ειδικότητα, 91% ευαισθησία

Ανίχνευση ιϊκού RNA: κυρίως σε ήπαρ αλλά και σε ΓΕΣ, ΚΝΣ, και
πλακούντα

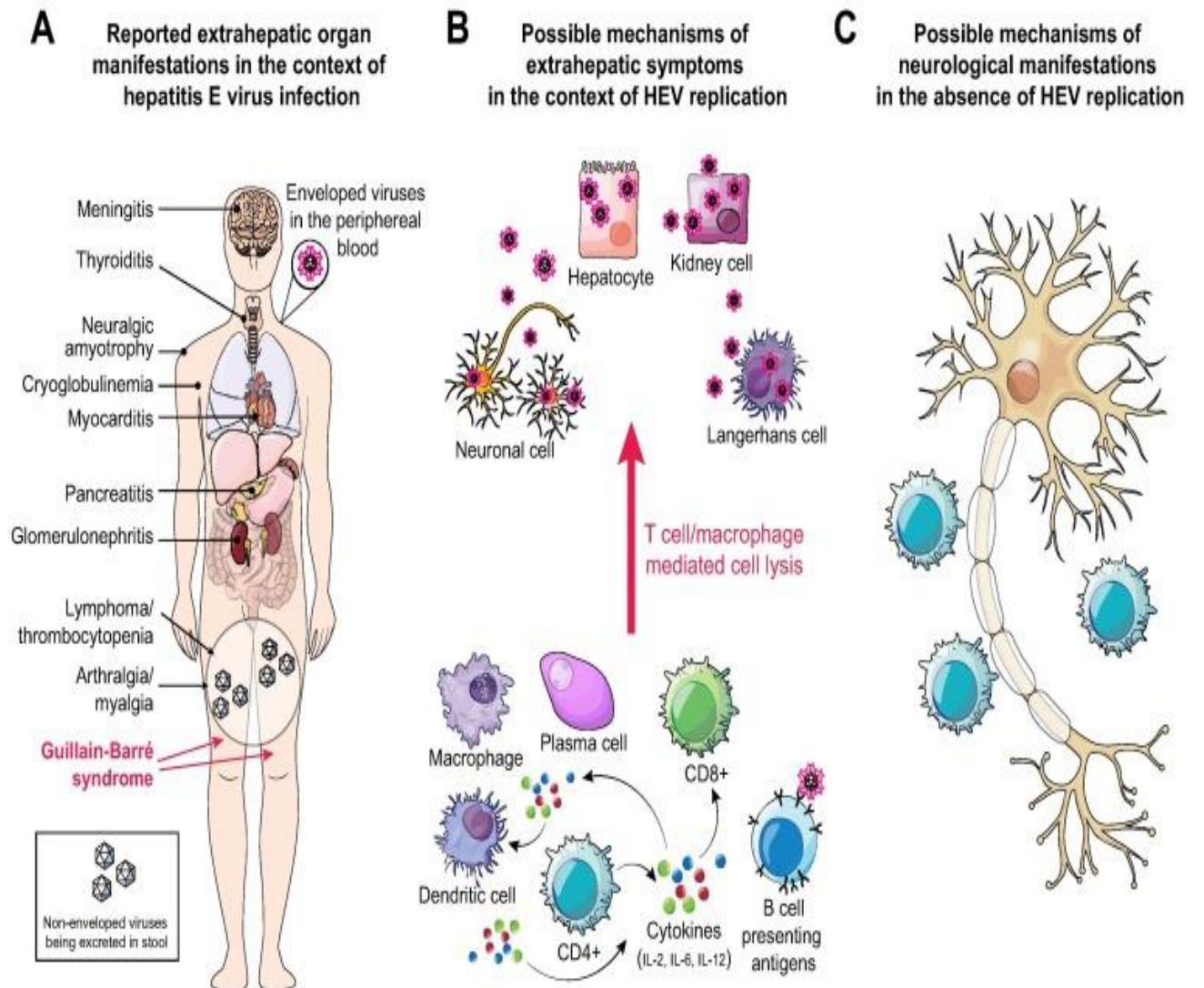
Ανίχνευση ιϊκού RNA (ORF3) : ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΚΛΟΓΗΣ
διάγνωσης-παρακολουθήσης αποθεραπείας σε ανοσοκατεσταλμένους
ασθενείς.



ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- Οξεία ικτερική ηπατίτιδα 5-30%
- Ηπατική ανεπάρκεια 0.5-4%
- Ανοσοκατεσταλμένοι: **χρόνια** ηπατίτιδα-ηπατική ανεπάρκεια
- Εξωηπατικές εκδηλώσεις-ΣΤΠΑΝΙΕΣ
- **ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΕΓΓΥΟΥΣ -ΜΟΝΟ ΜΕ HEV1/HEV2-ΕΝΔΗΜΙΚΕΣ ΠΕΡΙΟΧΕΣ**

ΠΟΛΥ ΗΠΙΟΤΕΡΗ ΝΟΣΟΣ ΑΠΌ ΟΡΟΤΥΠΟΥΣ HEV 3 ΚΑΙ 4



Hepatitis E Prevention

ΠΡΟΛΗΨΗ-ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Αν και αδειοδοτημένο στην ΚΙΝΑ (2012) Ακόμη δεν έχει εγκριθεί η ευρεία χρήση του.

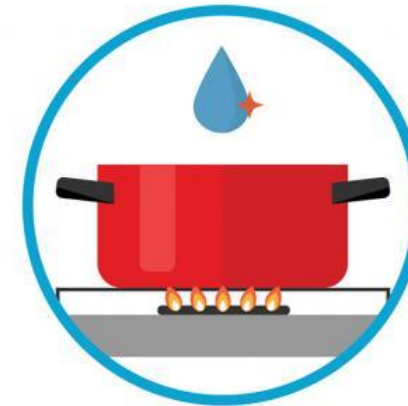
Δεν γίνεται screening στις αιμοδοσίες

Αυτοιώμενη νόσος- RIBAVIRIN (?) - στεροειδή

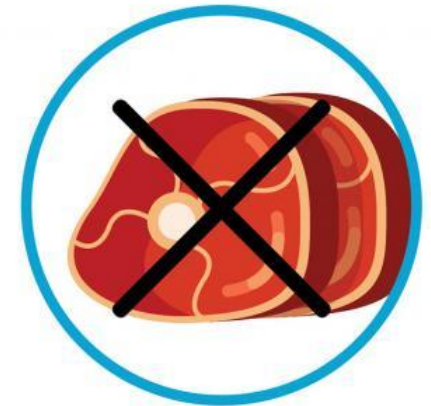
Σε ανοσοκατεσταλμένους ελαττώσης της δόσης των αναστολέων καλσινευρίνης (CsA)



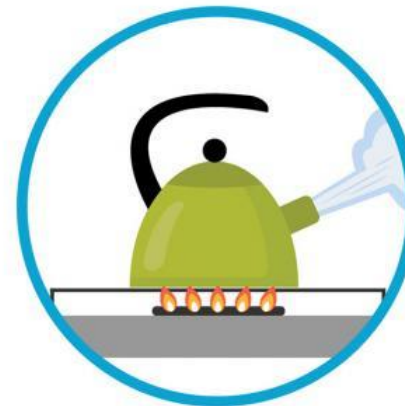
Use bottled water for brushing your teeth in high-risk areas



Use purified water for washing vegetables or when cooking



Avoid raw meat, particularly pork and game meat



Boil water to purify it



Wash your hands frequently