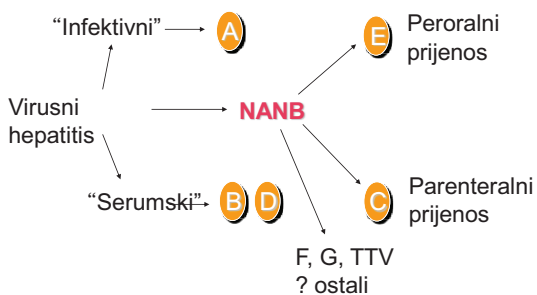


VIRUSNI HEPATITISI

HEPATITISI

- PRODROMALNA FAZA s nekarakterističnim simptomima:
- anoreksija
- mučnina
- povraćanje
- bol u gornjem abdomenu
- artralgije
- rijetke ekstrahepatičke manifestacije
 - urtikarijalni ili makulopapularni egzantem
 - glomerulonefritis imunih kompleksa
 - nodozni panarthritis
 - krioglobulinemija

Virusni hepatitis – povijesni pregled

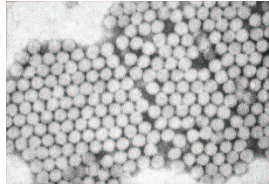


Virusni hepatitis

Hepatitis A virus – HAV	<i>Picornaviridae</i>
Hepatitis B virus – HBV	<i>Hepadnaviridae</i>
Hepatitis C virus – HCV	<i>Flaviviridae</i>
Hepatitis D (delta) virus – HDV	
Hepatitis E virus – HEV	<i>Caliciviridae</i>
Hepatitis G virus – HGV	<i>Flaviviridae</i>
<i>Transfusion transmitted virus – TTV</i>	
SEN-V virus	

Hepatitis A virus

- *Picornaviridae*
- jednolančana RNK (+) linearni lanac
- Nema vanjsku ovojnicu
- Rod *Hepatovirus*
- Otporan na toplinu
- Fekalno-oralni put prijenosa
- Izlučivanje virusa stolicom 1-2 tjedna prije pojave znakova bolesti



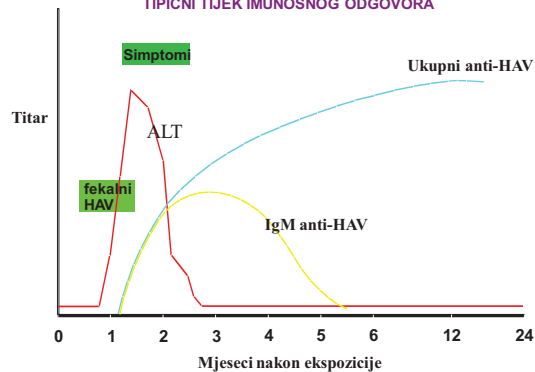
Hepatitis A – klinička slika

- Inkubacija: prosječno 30 dana, raspon 15-50 dana
- Žutica po dobi:

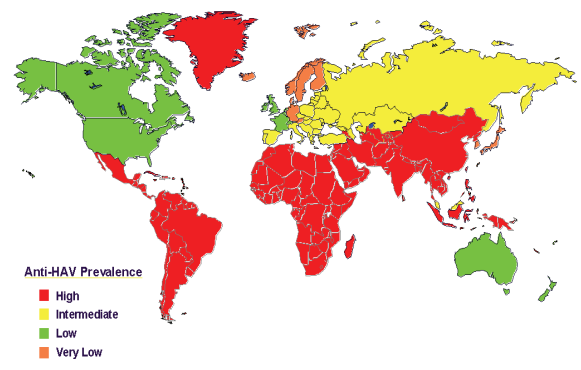
<6 godina	→	<10%
6-14 godina	→	40% - 50%
>14 godina	→	70%-80%
- Komplikacije: RIJETKO! Fulminantni hepatitis, Kolestatski hepatitis, Relapsirajući hepatitis
- Kronične posljedice: Ne
- Ozdravljenje: >99%

HEPATITIS A (HAV)

TIPIČNI TIJEK IMUNOSNOG ODGOVORA



Geographic Distribution of HAV Infection



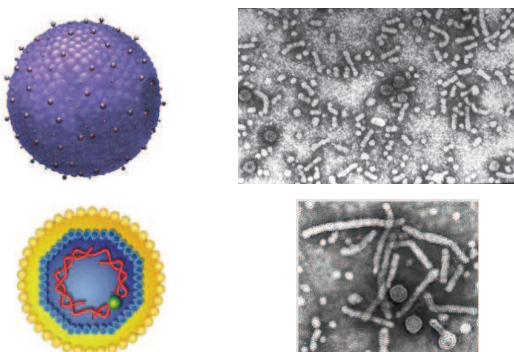
Laboratorijska dijagnostika HAV

- Akutna infekcija
 - IgM anti-HAV u serumu EIA
- Prošla infekcija ili imunost
 - IgG anti-HAV u serumu EIA
- *Stanična kultura – zahtjevna; traje najmanje 4 tjedna, NIJE U RUTINSKOJ DIJAGNOSTICI!*
- *Izravna DETEKCIJA – EM, RT-PCR iz stolice; NIJE U RUTINSKOJ DIJAGNOSTICI!*

HAV epidemiologija

- Većina slučajeva epidemijski
 - Većinom bez rizičnih čimbenika
 - Najveća učestalost u dobi od 5-14 godina
 - Čini se da djeca čine rezervoar infekcije
- Osobe s povećanim rizikom za HAV
 - Putnici
 - Homoseksualci
 - Iv. narkomani

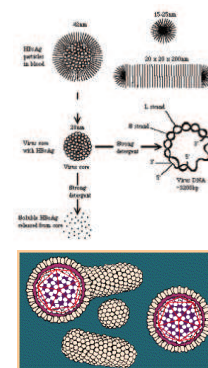
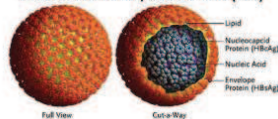
Hepatitis B virus (HBV)



Hepatitis B virus

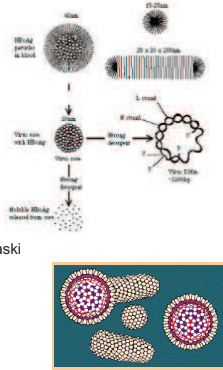
- *Hepadnaviridae*
- Dvolančana DNK – nekompletni lanac
- Replikacija uz reverznu (obratnu) transkriptazu
- 22 nm = australski antigen
- 42 nm = Daneova čestica
- 17-25 nm = male okruglaste čestice
- 20 nm = nitaste čestice

Model of Human Hepatitis B Virus (HBV)

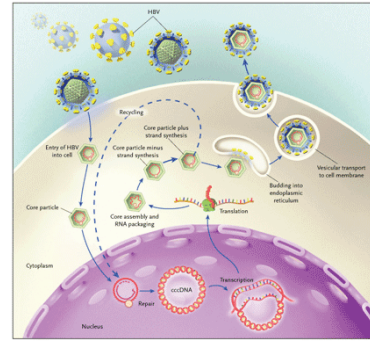


HBV antigeni i genotipovi

- **HBsAg** (surface)
 - **HBcAg** (core)
 - **HBeAg** (endogenous)
- HBsAg ima najmanje 4 fenotipa
 – adw, adr, ayw, ayr
- HBcAg – jedan serotip
- Hepatitis B virus (HBV) se klasificira u 8 genotipova:
- genotip A i C – prevladavaju u SAD
 - genotip B i D također prisutan u SAD
 - genotip F prevladava u južnoj Americi i Aljaski
 - tipovi A, D i E prevladavaju u Africi
 - genotip D prevladava u Rusiji i bivšim sovjetskim državama
 - genotip B i C prevladavaju u Aziji



REPLIKACIJA HBV

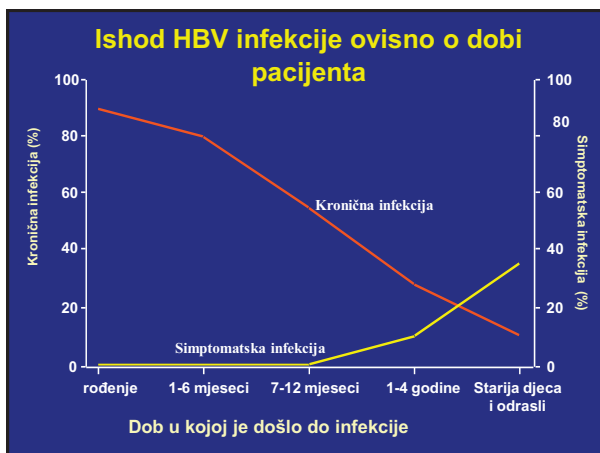
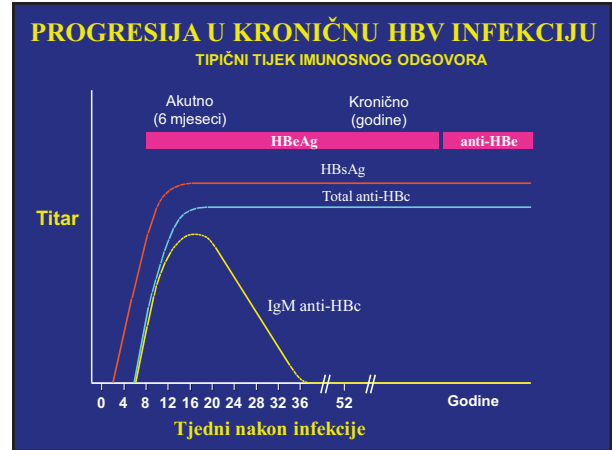
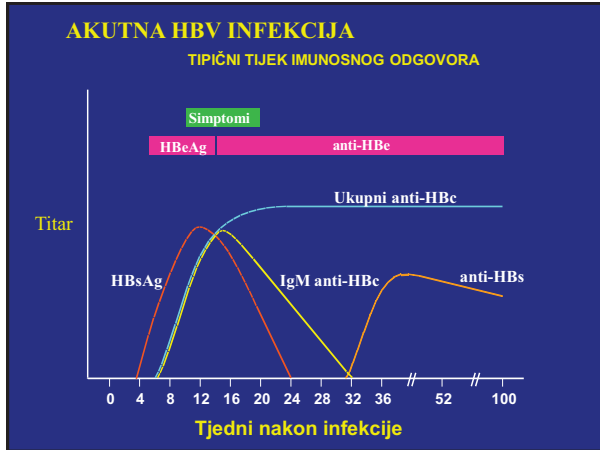


HBV - KLINIČKA SLIKA

▪ Inkubacija	prosječno 60-90 (70) dana raspon 45 -180 dana
▪ Klinička slika (žutica)	<5 godina → <10% 5 g. → 30%-50%
▪ Fulminantni hepatitis	0.5%-1%
▪ Kronična bolest	<5 g. → 30%-90% 5 g. → 2%-10%
▪ Ciroza jetre	1%
▪ Ozdravljenje	>90%

Kronične HBV infekcije

1. Kronični perzistentni hepatitis
– asimptomatski
2. Kronični aktivni hepatitis
– simptomatska egzacerbacija hepatitisa
3. Ciroza jetre
4. Hepatocelularni karcinom



- ### DIJAGNOSTIKA HBV
- Određivanje akutne i kronične HBV infekcije
 - **HBsAg**
 - opći marker infekcije
 - **Anti-HBs**
 - dokaz oporavka i/ili imunosti na HBV infekciju
 - **anti-HBc IgM**
 - marker akutne infekcije
 - **anti-HBc IgG**
 - prošla ili kronična infekcija
 - **HBeAg**
 - upućuje na aktivnu replikaciju virusa, tj. infektivnost oboljelog
 - **Anti-Hbe**
 - virus se više ne replicira
 - **HBV-DNK**
 - predstavlja aktivnu replikaciju virusa; preciznije od određivanja HBeAg; najčešće se koristi za praćenje uspjeha terapije

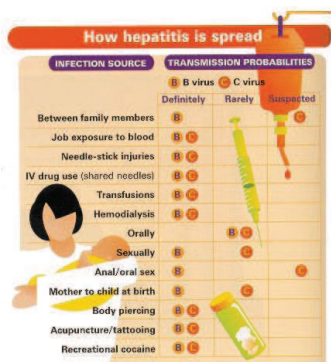
Koncentracija HBV u tjelesnim tekućinama

VISOKA	UMJERENA	NISKA / NEDETEKTABILNA
Krv Serum Eksudati rana	Sjemena tekućina Vaginalni sekret Slina	Urin Stolica Znoj Suze Majčino mlijeko

Prijenos HBV

- Spolni put prijenosa
- Parenteralno
 - iv. narkomani, zdravstveni djelatnici
- Perinatalno
 - s majke na dijete

PRIJENOS HBV I HCV



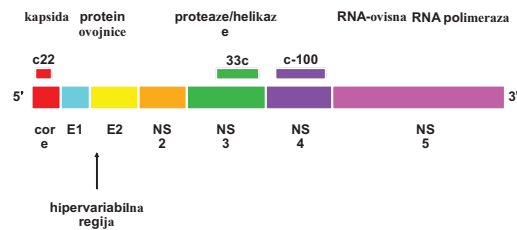
PROFILAKSA HBV

- Cijepljenje započelo 1981.
 - U Hrvatskoj uvedeno 1987.
- **RIZIČNE SKUPINE**
 - zdravstveni radnici i djelatnici u zdravstvu
 - djeca HBV pozitivnih majki
 - rođaci i bliski kontakti kroničnih HBV nositelja
 - pacijenti na hemodijalizi
 - osoblje i štićenici ustanova za mentalno hendikepirane
 - iv. narkomani
 - hemofilijari
- u RH oko 1% populacije su nositelji HBV
- zdravstveni radnici u RH
 - oko 13% ima pozitivan neki od biljega HBV
 - oko 2% kroničnih nositelja HBV
- 1999. u RH obavezno cijepljenje djece u 6. razredu osnovne škole
- 2007. u RH cijepljenje novorođenčadi u rodilištu

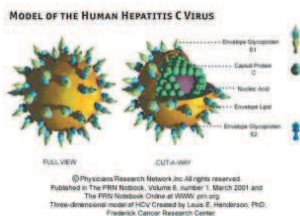
CJEPIVO - rekombinantni pročišćeni površinski antigeni virusa

- **CJJEPLJENJE U NEIMUNOKOMPROMITIRANIH**
 1. 0. dan
 2. nakon mjesec dana
 3. 6 mjeseci nakon prve doze
- **BRZA ZAŠTITA OD HBV CIJEPLJENJEM**
 - npr. unutar 48 sati od ekspozicije
 1. 0. dan
 2. nakon mjesec dana
 3. 2 mjeseca nakon prve
 4. nakon 6 ili 12 mjeseci
- **«Booster doza» - docjepljivanje**
 - ovisno o titru protutijela
 - općenito nakon 5-8 godina

Hepatitis C virus (HCV)

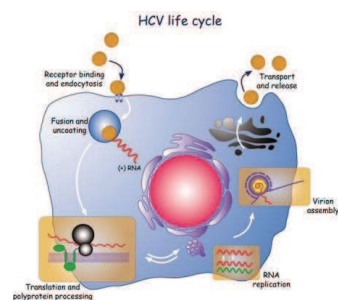


HCV



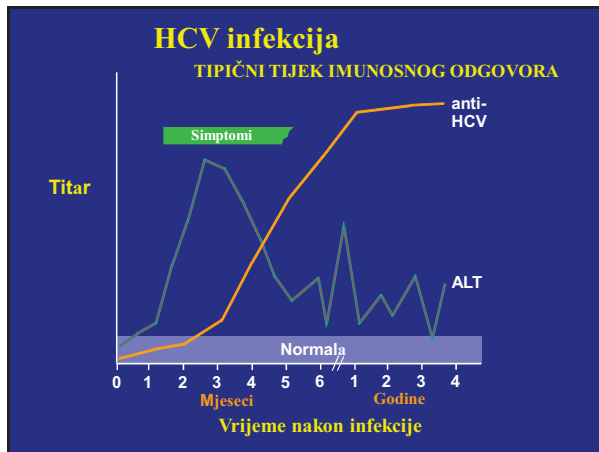
- **Flaviviridae** (1989) jednolančana (+) RNK
- HCV - klasificiran u 6 genotipova (1-6) prema filogenetskoj analizi
 - Genotipovi 1 i 4 imaju lošiju prognozu i slabiji odgovor na terapiju

REPLIKACIJA HCV



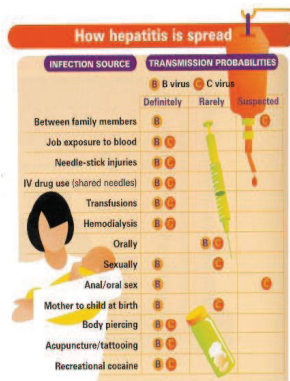
HCV – KLINIČKA SLIKA

Inkubacija	oko 6-7 tjedana raspon 2-26 tjedana
Klinička bolest (žutica)	30-40% (20-30%)
Kronični hepatitis	70%
Perzistentna infekcija	85-100%
Imunost	nema protektivnih protutijela; odgovor za identifikaciju



Rizični čimbenici povezani s prijenosom HCV

- Transfuzije ili transplantacije od inficiranog donora
- Iv. narkomani
- Hemodijaliza (godinama na terapiji)
- Ubodni incident
- Anti-HCV pozitivni kontakti (zajedničko kućanstvo)
- Brojni spolni partneri
- HCV-inficirana majka – prijenos na čedo



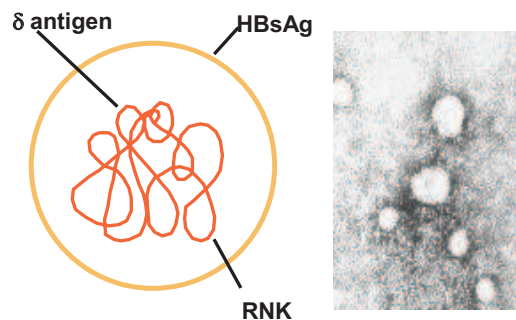
Laboratorijska dijagnostika HCV

- **HCV protutijela**
 - za dijagnostiku HCV infekcije općenito; **nisu** za dijagnostiku akutne faze budući da do pojave protutijela prolazi najmanje 4 tjedna nakon infekcije
- **HCV-RNK**
 - dostupne različite metode, npr. PCR i “branched” DNK. Mogu se koristiti u dijagnostici akutne faze. Prvenstveno se koriste za praćenje odgovora na antiviralnu terapiju.
- **HCV-antigen**
 - dostupna EIA za HCV antigen. Namjena je kao za HCV-RNK, no jednostavnija za izvođenje.

Prognostički testovi

- **GENOTIPIZACIJA** – genotipovi 1 i 4 imaju lošiju prognozu i slabo reagiraju na terapiju
 - METODE:
 - Određivanje genotipa – sekvencioniranje DNK, PCR-hibridizacija
 - Serotipizacija – korisna kod nedetektabilne razine.
- **VIREMIJA** (razina virusa u krvi) – pacijenti s visokom viremijom čini se da imaju lošiju prognozu; koristi se za praćenje uspješnosti terapije

Hepatitis D (delta) virus (HDV)



Hepatitis D virus (HDV)

- HDV je “defektni” virus
- Jednolančana (-) RNK
- Satelitni virus (1977)
- Čestica dijametra 35 nm sadrži delta antigen okružen vanjskim omotačem HBsAg
- Pojačava virulenciju HBV

- Kontrolira se cijepljenjem protiv HBV

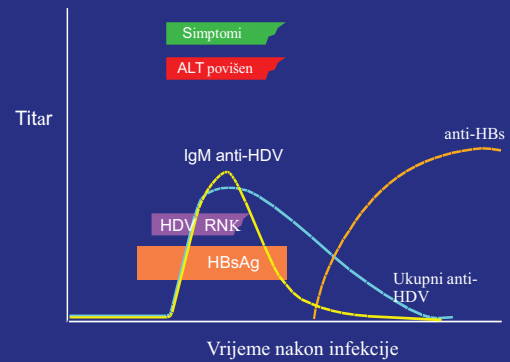
Hepatitis D – klinička slika

- **KOINFEKCIJA**
 - Ozbiljna akutna bolest
 - Nisko rizik za kroničnu infekciju
- **SUPERINFEKCIJA**
 - Obično vodi u kroničnu HDV infekciju
 - Visoki rizik za teško kronično oštećenje jetre
 - Može se prezentirati kao akutni hepatitis

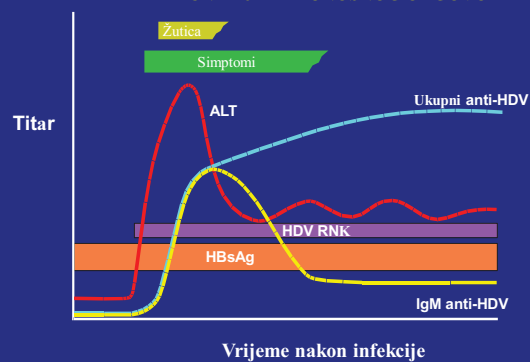
PRIJENOS HDV

- Perkutani
 - Iv. narkomani
- Permukozni
 - Spolni kontakt

HBV - HDV koinfekcija TIPIČNI TIJEK IMUNOSNOG ODGOVORA



HBV - HDV superinfekcija TIPIČNI TIJEK IMUNOSNOG ODGOVORA

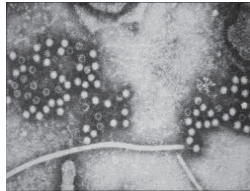


Prevenција HDV

- HBV-HDV koinfekcija
 - prevencija HBV
- HBV-HDV superinfekcija
 - izbjegavanje rizičnog ponašanja posebno osoba s kroničnom HBV infekcijom

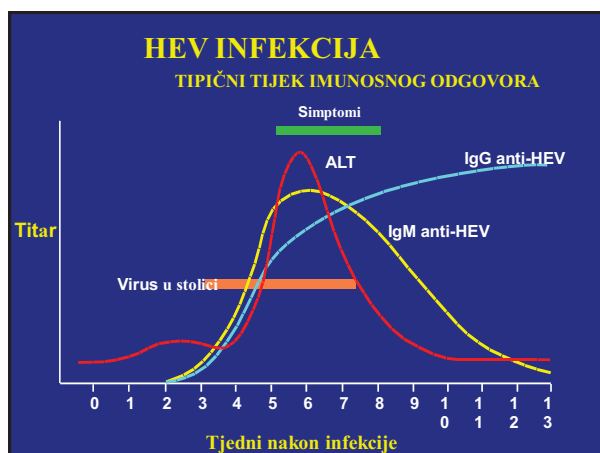
Hepatitis E Virus (HEV)

- *Caliciviridae* (1990)
- Neovijeni RNK virus
– dijametar 32-34nm
- Jednolančana (+) RNK
veličine 7.6 kb
- Labilan i osjetljiv
- Fekalno-oralni put
prijenosa



HEV – klinička slika

- Inkubacija prosječno 40 dana
 raspon 15-60 dana
- Mortalitet općenito 1%-3%
 trudnice 15%-25%
- Težina bolesti raste s dobi;
 simptomi akutnog hepatitisa
- Kronične posljedice nisu opisane



EPIDEMIOLOGIJA HEV

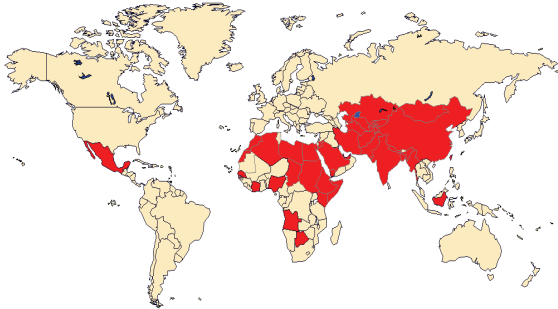
- Većina epidemija je povezana s fekalno kontaminiranom pitkom vodom
- U ne-endemskim krajevima niska je prevalencija HEV (<2%); izvor infekcije najčešće nepoznat
- Minimalni prijenos od osobe do osobe

■ DIJAGNOSTIKA

- IgM anti-HEV
- IgG – značajni porast titra

Geographic Distribution of Hepatitis E

Outbreaks or Confirmed Infection in >25% of Sporadic Non-ABC Hepatitis



Prevenција HEV u endemskim područjima

- Izbjegavati:
 - pitku vodu i napitke s ledom upitne čistoće (“flaširana” voda), nekuhane plodove mora i nekuhano voće i povrće koje niste sami ogulili ili pripremili
- *Imunoglobulini su upitnog značenja*
- *Cjepivo?*

Hepatitis non A non E

- **HEPATITIS G VIRUS**
- **HGV (GBV-C)** (1995)
- *Flaviviridae*
- Jednolančana (+) RNK
- parenteralni put prijenosa
- perzistirajuća viremija; virusna RNK može se naći godinu dana nakon infekcije
- Patogenost ?
- **TTV = transfusion transmitted virus**
- **SEN-V = (non A non E hepatitis)** (1999.)
- 10-15% kroničnih hepatitisa je neobjašnjeno

HEPATITISI

	Hepatitis A	Hepatitis B	Hepatitis C	Hepatitis D	Hepatitis E	Hepatitis G
Porodica	Picornavirus	Hepatnavirus	Flavivirus	Viroid	Calicivirus	Flavivirus
Genom	RNK	DNK	RNK	RNK	RNK	RNK
Prijenos	fekalno-oralni	parenteralni	parenteralni	parenteralni	fekalno-oralni	parenteralni
Inkubacija	15-45 d (30 d)	30-180 d (70 d)	14-180 d (50 d)	*ovisno o HBV replikaciji	14-60 d (40 d)	?
Kronični aktivni	ne	<10%	30-90%	20-50%	ne	da (?)

VIRUSNI HEPATITISI A-E

	A	B	C	D	E
IZVOR VIRUSA	stolica	Krv/krvni pripravci; tjelesne tekućine	Krv/krvni pripravci; tjelesne tekućine	Krv/krvni pripravci; tjelesne tekućine	stolica
PUT PRIJENOSA	Feko-oralno	Perkutano/permukozno	Perkutano/permukozno	Perkutano/permukozno	Feko-oralno
KRONIČNA INFEKCIJA	ne	da	da	da	ne
PREVENCIJA	Pre/post ekspozicijska imunizacija	Pre/postekspozicijska imunizacija	Screening DDK; promjena rizičnog ponašanja	Pre/postekspozicijska imunizacija; promjena rizičnog ponašanja	Osigurati pitku vodu

HAV prevencija

– imunoglobulini (RIJETKO!)

- Preekspozicijska
 - Putnici u endemska područja

- Postekspozicijska (unutar 14 dana)
 - Uobičajeno**
 - ukućani ili bliski kontakti sa zaraženim

- Iznimno**
 - institucije (npr. centri za cjelodnevnu skrb)
 - uobičajeni izvor (hrana koju pripravlja inficirana osoba)