

Publikacja ta stanowi praktyczny zbiór informacji i z założenia nie wyczerpuje poruszanego tematu. bioMérieux nie ponosi odpowiedzialności za postępowanie diagnostyczne i leczenie przepisane przez lekarza.



DIAGNOSTYKA

Wirusowego Zapalenia Wątroby

bioMérieux Polska Sp.z o.o.

Ul. Żeromskiego 17

01-882 Warszawa

Tel. : (48) 22 569 85 00

Fax : (48) 22 569 85 54

www.biomerieux.pl
www.biomerieux-diagnostics.com



Spis treści

OSTRE WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY

- ▶ **Objawy kliniczne**
- ▶ **Diagnostyka wstępna**
 - badania laboratoryjne i serologiczne
 - interpretacja
- ▶ **Rokowanie i monitorowanie**
 - rozwój przewlekłej fazy zakażenia
 - monitorowanie
 - inne przyczyny ostrego zapalenia wątroby (różnicowanie)

PRZEWLEKŁE WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY

- ▶ **Objawy kliniczne**
- ▶ **Diagnostyka wstępna**
 - badania laboratoryjne i serologiczne
 - interpretacja
- ▶ **Diagnostyka szczegółowa**
 - badania laboratoryjne i serologiczne
 - interpretacja
 - biopsja wątroby

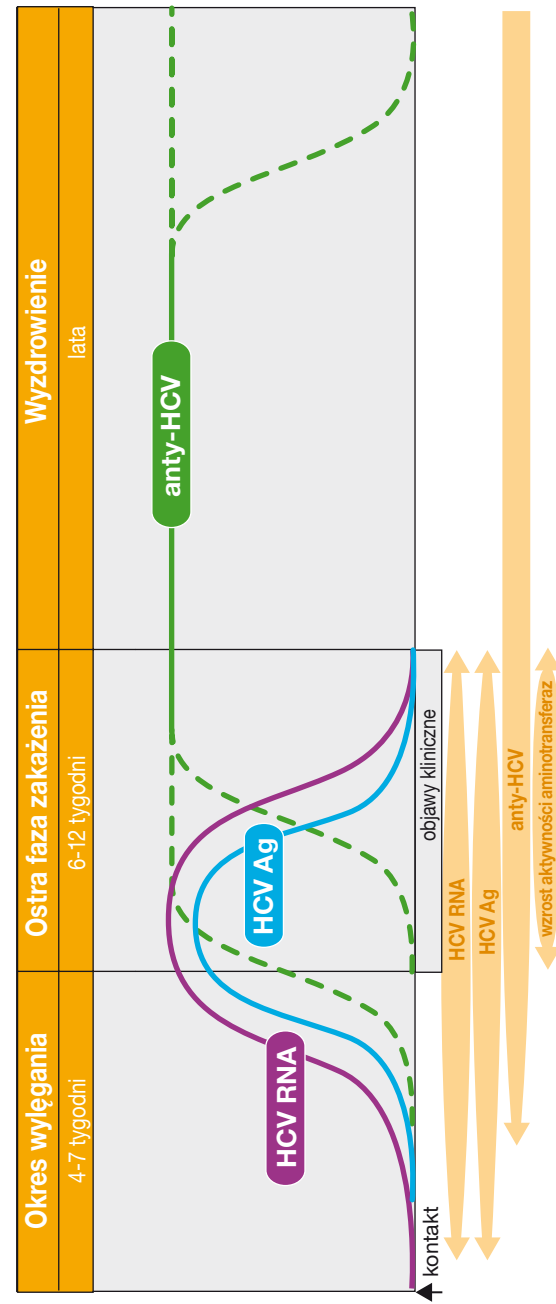
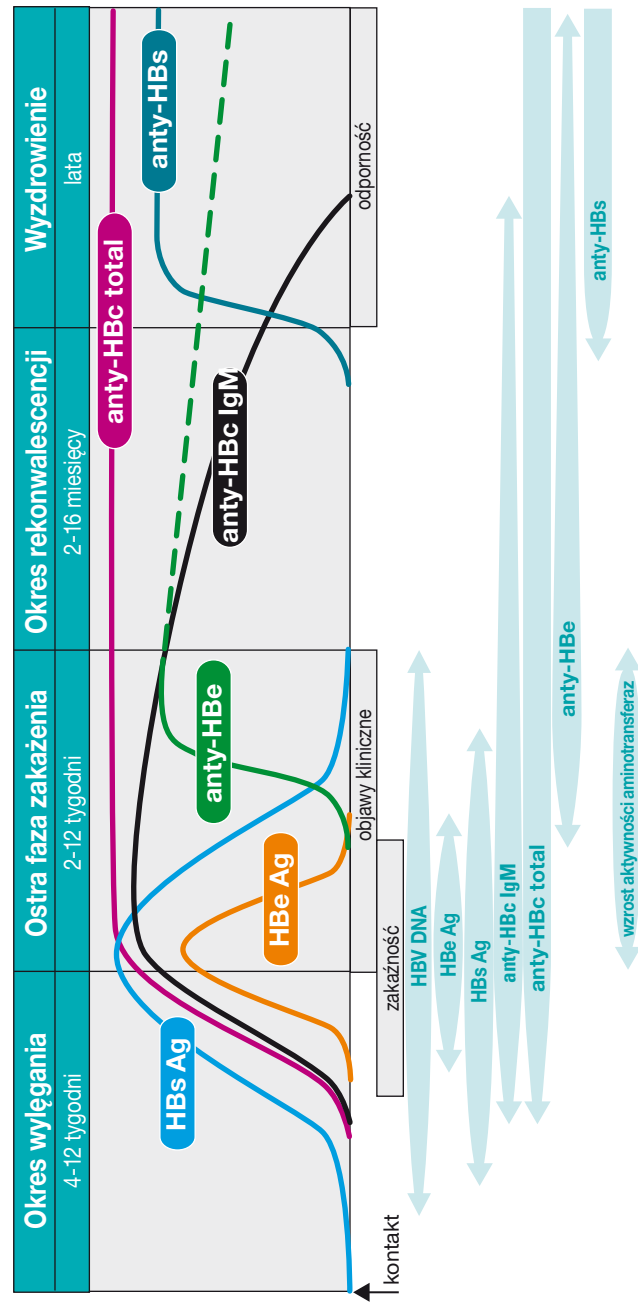
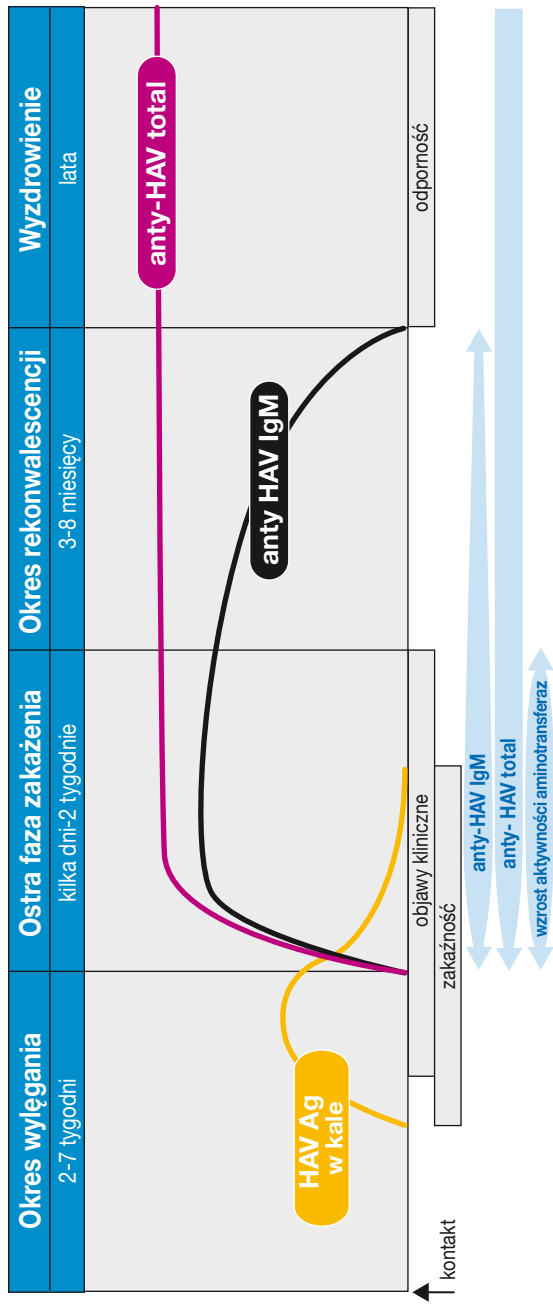
LECZENIE

- ▶ **Ostre zapalenie wątroby**
- ▶ **Przewlekłe zapalenie wątroby**
- ▶ **Zwalczanie najważniejszych działań niepożądanych leczenia przeciwwirusowego¹.**

SZCZEPIENIA

KOBIETY W CIĄŻY

Niniejsza broszura została opracowana we współpracy z Doktorem L. Castera (Hepato-gastro-enterology department, CHU, Bordeaux, Francja) i z Profesorem JM Pawlotsky (Bacterio-virology department, Hopital Henri Mondor, Creteil – Francja).



WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY typu A

- ▶ **Drugi zakażenia:** pokarmowa (skażona żywność i napoje)
- ▶ **Objawy kliniczne:** w 90% przypadków przebiega bezobjawowo
- ▶ **Wyleczalność:** 100% przypadków
- ▶ **Powikłania:** przebieg piorunujący (rzadko)
- ▶ **Przejęcie w przewlekłą postać zakażenia:** NIE
- ▶ **Zapobieganie:** szczepienie +++, higiena, swoista immunoglobulina
- ▶ **Główne markery:** anti-HAV IgM; anti-HAV total

WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY typu B

- ▶ **Drugi zakażenia:** seksualna, pozajelitowa, zakażenie okołoporodowe, bezpośredni kontakt z zakażoną osobą
- ▶ **Objawy kliniczne:** w 90% przypadków przebiega bezobjawowo
- ▶ **Wyleczalność:** 95% przypadków (dorośli)
- ▶ **Powikłania:** marskość wątroby i pierwotny rak wątroby
- ▶ **Przejęcie w przewlekłą formę zakażenia:** TAK (u 5% zakażonych dorosłych)
- ▶ **Zapobieganie:** szczepienie +++, swoista immunoglobulina
- ▶ **Główne markery:** HBs Ag, anti-HBc IgM, anti HBc total, anti-HBs, HBe Ag, anti-HBe, HBV DNA

WIRUSOWE ZAPALENIE WĄTROBY typu C

- ▶ **Drugi zakażenia:** pozajelitowa, zakażenia szpitalne
- ▶ **Objawy kliniczne:** w 90% przypadków przebiega bezobjawowo
- ▶ **Powikłania:** marskość wątroby i pierwotny rak wątroby
- ▶ **Przejęcie w przewlekłą postać zakażenia:** TAK (w 80% przypadków)
- ▶ **Zapobieganie:** higiena, brak szczepienia
- ▶ **Główne markery:** anti-HCV, HCV RNA, HCV Ag, genotypowanie

Objawy kliniczne

Aby wybrać najlepszą metodę diagnostyczną, należy określić datę zakażenia.

- ▶▶ **Objawy niespecyficzne lub brak objawów** (90% przypadków)
 - ból w prawym podżebrzu
 - gorączka
 - nudności i wymioty
- ▶▶ **Żółtaczka** (<= 10% przypadków)¹
 - bóle stawów
 - pokrzywka

- ▶ **Ciężka postać: piorunujące zapalenie wątroby**
 - objawy kliniczne: encefalopatia wątrobowa
 - wyniki badań laboratoryjnych: spadek wskaźnika protrombiny (<50%); aktywność aminotransferaz nie koreluje ze stopniem nasilenia zapalenia wątroby
- Konieczna jest hospitalizacja na oddziale specjalistycznym¹**

Wstępna diagnostyka

Badania laboratoryjne

- Ocena aktywności **AlAT** i **AspAT** w surowicy
- **Badania serologiczne w kierunku wirusów typu A, B i C** (najczęstsza przyczyna zapalenia wątroby)¹⁻⁵
 - ▶ anti-HAV IgM
 - ▶ HBs Ag
 - ▶ anti-HBc IgM
 - ▶ anti-HCV

Interpretacja^{2, 3, 4}

	Ostre WZW typu A	Ostre WZW typu B	Ostre WZW typu C
Aminotransferazy	10 (czasami 100-1000) razy ponad górną granicę normy aktywność aminotransferaz nie koreluje ze stopniem nasilenia zapalenia wątroby		
anti-HAV IgM	+		
HBs Ag		+	
anti-HBc IgM		+	
anti-HCV			-/+ *

* w początkowej fazie ostrego zapalenia wątroby typu C przeciwciała anti-HCV mogą być niewykrywalne (okienko serologiczne 4-6 tygodni): Aby potwierdzić serokonwersję należy powtórzyć badanie po kilku tygodniach od ostrej fazy zakażenia.^(1,5)

Wczesne rozpoznanie w czasie okienka serologicznego: wykrycie HCV RNA przy użyciu technik amplifikacji (np. PCR) w specjalistycznych laboratoriach⁽⁶⁾.

Rokowanie i obserwacja

Przejęcie w przewlekłą fazę zakażenia

- ▶ Nie dotyczy zakażeń wirusami typu A i E²
- ▶ W przypadku zakażeń wirusami typu B, C i Δ, możliwy jest rozwój przewlekłego zakażenia: ryzyko wystąpienia marskości wątroby i pierwotnego raka wątroby.^{3,4}

Monitorowanie

	WZW typu A	WZW typu B	WZW typu C
ryzyko przewlekłego zakażenia	NIE	TAK	TAK
Prawdopodobieństwo wyleczenia	100%	90-95% (dorośli) 50% dzieci 5% noworodki	20%
Wskaźniki wyleczenia	zanik anti-HAV IgM	zanik HBs Ag + obecność anti-HBs	brak HCV RNA
Odporność	TAK (anti-HAV total)	TAK (anti-HBs)	NIE*

* Obecność przeciwciał anti-HCV nie zapewnia odporności.

Szczególne przypadki

- **Nadkażenie wirusem delta** u przewlekłych nosicieli HBs Ag (narkomani)² - stwierdza się obecność IgM i IgG anti-Δ
- **Zapalenie wątroby typu E** (u pacjentów powracających z rejonów endemicznych Afryka, Azja, Południowa Ameryka)²: wykrycie przeciwciał anti-HEV

INNE PRZYCZYNY OSTREGO ZAPALENIA WĄTROBY

Wirus Epstein-Barr, cytomegalowirus, wirusy z rodziny Herpes i inne¹

Objawy kliniczne

Zazwyczaj przebiega bezobjawowo, brak specyficznych objawów klinicznych¹

- ▶ Markery zakażenia wykrywane w rutynowych badaniach (trwale podwyższona aktywność aminotransferaz), lub przy oddawaniu krwi
- ▶ Wykrywane w fazie wyrównanej lub zdekompensowanej marskości wątroby (wodobrzusze, żółtaczka, krwawienia z przewodu pokarmowego)

Wstępna diagnostyka

Wyniki badań

- 1 • Badania w kierunku przewlekłego WZW**
Badanie aktywności aminotransferaz (przynajmniej 3 badania w czasie co najmniej 6 miesięcy)¹
- 2 • Diagnostyka powikłań¹**
 - ▶ obniżenie wskaźnika protrombiny
 - ▶ elektroforeza białek surowicy (▶wzrost globulin gamma)
 - ▶ badania obrazowe wątroby
- 3 • Badania wirusologiczne¹**
 - ▶ HBV: HBs Ag, anti-HBc total, anti-HBs
 - ▶ HCV: anti-HCV
- 4 • Wykluczenie innych przyczyn**
(w przypadku ujemnych wyników serologicznych)¹
Nadużywanie alkoholu, stosowanie leków, stłuszczenie, hemochromatoza, autoimmunologiczne zapalenie wątroby i inne

Interpretacja³

WZW typu B

aminotransferazy	HBs Ag	anti-HBc total	anti-HBs
podwyższone 1-10 razy ponad górną granicę normy	+ w 2 lub więcej badaniach w ciągu 6 miesięcy	+	-

* wykonać przynajmniej 3 badania w czasie co najmniej 6 miesięcy

WZW typu C

Należy potwierdzić obecność anti-HCV badając drugą próbkę:

- ▶ Przeciwciała te stwierdza się u 100% immunokompetentnych pacjentów z przewlekłym WZW typu C
- ▶ Przeciwciała te mogą być niewykrywalne u pacjentów hemodializowanych lub u osób z upośledzoną odpornością; negatywny wynik badania anti-HCV nie wyklucza zakażenia

Diagnostyka szczegółowa³⁻⁵

Badania laboratoryjne

Badania w kierunku

- ▶ HBV i HVΔ : HBe Ag, anti-HBe, HBV DNA, anti-Δ IgM i anti-Δ total
- ▶ HCV: HCV RNA

Interpretacja¹⁻³

WZW typu B

	HBeAg	anti-HBe	replikacja wirusa HBV DNA
dziki HBV	+	-	+
mutant pre-core (w niektórych krajach do 50%)	-	+	+
Nosiciele niereplikującego wirusa HBV (1/3 przewlekłe chorych)	-	+	-

Szczególny przypadek – zapalenie wątroby typu B + Δ
- anti-Δ (+) i anti-Δ IgM (+ lub -); wykrywalne RNA wirusa Δ

WZW typu C⁴⁻⁶

Wykrywanie HCV RNA

- ▶ w przypadku stwierdzenia przeciwciał anti-HCV: obecność HCV RNA potwierdza czynną replikację wirusa
- ▶ w przypadku nie stwierdzenia przeciwciał anti-HCV: (pacjenci hemodializowani lub z upośledzoną odpornością): obecność HCV RNA potwierdza rozpoznanie przewlekłego WZW typu C

Biopsja wątroby

- ▶ Ostatecznie potwierdza przewlekłe zapalenie wątroby
- ▶ Powinna być wykonywana u pacjentów z trwale podwyższoną aktywnością aminotransferaz (ponad 6 miesięcy), bez względu na stopień wzrostu aktywności

Cel: określenie stopnia uszkodzenia wątroby na podstawie 3 kryteriów, podjęcie decyzji o rozpoczęciu leczenia przeciwwirusowego:^{3,4}

- Nasilenie martwicy i procesu zapalnego
- Nasilenie włóknienia
- Obecność innych zmian w wątrobie

Ostre zapalenia wątroby

- Brak specyficznego leczenia ostrego zapalenia wątroby
- Leczenie objawowe: odpoczynek, unikanie napojów alkoholowych do czasu normalizacji aktywności aminotransferaz

Przewlekłe zapalenia wątroby^{1,3,4,6}

Cele leczenia: zapobieganie replikacji wirusa i /lub całkowita eliminacja wirusa z organizmu zapobieganie powikłaniom (marskość, pierwotny rak wątroby)

WZW typu B

Interferon alfa: 5-6 milionów jednostek 3 razy/tydzień podskórnie przez okres 4-6 miesięcy. Eliminacja HBV DNA i HBe Ag z surowicy oraz pojawienie się przeciwciał anti-HBe (serokonwersję HBe uzyskuje się w 20% przypadków)

► Uwagi

Mutant pre-core wirusa B jest bardziej zjadliwy i bardziej oporny na leczenie

Niereplikujący nosiciele wirusa B nie wymagają leczenia

Analog nukleozydowy	Dawka	Redukcja HBV DNA w surowicy	Mechanizm działania	Status leku
Lamivudine (3TC)	100 mg qd	4-6 log ₁₀	Kompetycyjna inhibicja dCTP	Dopuszczony
Famciclovir	500 mg tds	1-2 log ₁₀	Kompetycyjna inhibicja dGTP	Dopuszczony
Adefovir dipivoxil (bis-POM-PMEA)	5-30 mg qd	4-8 log ₁₀	Kompetycyjna inhibicja dATP	Dopuszczony
Entecavir (BMS-200475)	0.5-2.5 mg qd	2-3 log ₁₀	Kompetycyjna inhibicja dGTP	Dopuszczony
Emtricitabine [5 fluorothiacytidine (FTC)]	200 mg (capsules) qd or 240 mg (24 mL) oral solution qd	2-4 log ₁₀	Kompetycyjna inhibicja dCTP	Dopuszczony
Tenofovir	300 mg qd	4-6 log ₁₀	Kompetycyjna inhibicja dATP	Dopuszczony (w Europie) W trakcie rejestracji (USA)

qd: raz dziennie / tds: trzy razy dziennie.

WZW typu C

Pegylowany interferon alfa (podskórnie) w skojarzeniu z **rybawiryną** (doustnie) przez 6 do 12 miesięcy:

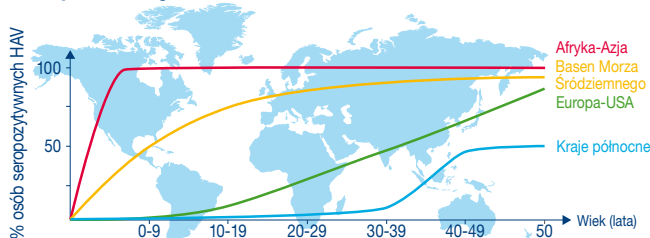
Zapobieganie replikacji wirusa (> 50% przypadków); całkowite wyleczenie w większości przypadków odpowiadających na leczenie

Zwalczanie najważniejszych działań niepożądanych

	Działania niepożądane	Leczenie	Modyfikacja dawki	Przerwanie leczenia
Leczenie pegylovanym interferonem	objawy grypopodobne (70% pacjentów) przez kilka godzin po podaniu leku, głównie na początku terapii (1 i 2 miesiąc) Leukopenia, neutropenia i spadek liczby płytek (30% przypadków) kontrola morfologii i liczby płytek	Paracetamol (1g przed każdą iniekcją, następnie 1-3 g w ciągu 24 godzin) Brak	Nie: poprawę można uzyskać podając interferon wieczorem, przed zaśnięciem Zmniejszenie dawki IFN	Nie Przerwanie leczenia (<10% przypadków) jeśli liczba neutrofilii spadnie <500/mm ³ , lub liczba płytek spadnie <50 000/mm ³
Leczenie rybawiryną	Niedokrwistość hemolityczna	Brak	Zmniejszenie dawki	Rzadko

WZW typu A

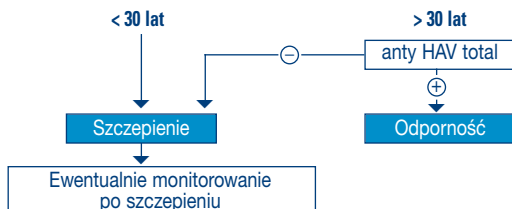
Epidemiologia¹⁰



Drugi zakażenia: pokarmowa (skażona żywność lub napoje)²
Grupy ryzyka²

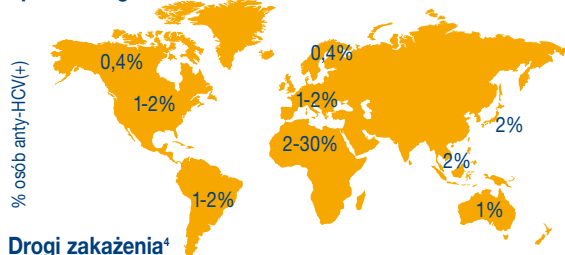
- ▶ Osoby podróżujące, żołnierze odbywający służbę w rejonach endemicznych
- ▶ Pracownicy służby zdrowia i opiekujący się dziećmi
- ▶ Bliska rodzina i znajomi osoby zakażonej
- ▶ Dzieci przebywające w domach dziecka
- ▶ Pracownicy gastronomii

Szczepienie: zalecane w grupach ryzyka¹²



WZW typu C⁴

Epidemiologia¹³



Drugi zakażenia⁴

- ▶ Pozajelitowa +++ ▶ Zakażenia szpitalne

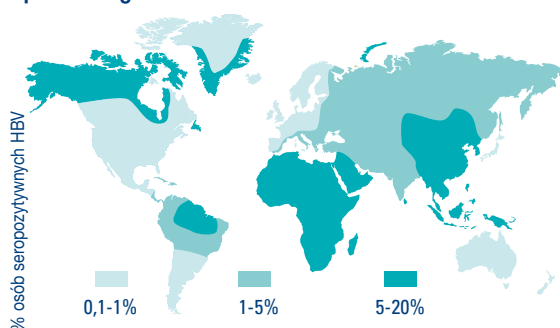
Grupy ryzyka ▶ Narkomani

- ▶ Pacjenci narażeni na zakażenia szpitalne ▶ Pracownicy służby zdrowia

Szczepienie: Brak

WZW typu B^{1,3}

Epidemiologia¹⁰



Drugi zakażenia

- ▶ Pozajelitowa +++ i przeskórna +
- ▶ Seksualna +++ i zakażenia okołoporodowe +++
- ▶ Bezpośredni kontakt z zakażoną osobą

Grupy ryzyka²

- ▶ Narkomani
- ▶ Pacjenci hemodializowani
- ▶ Bliska rodzina i znajomi osób zakażonych
- ▶ Pracownicy służby zdrowia
- ▶ Osoby mające wielu partnerów seksualnych
- ▶ Dzieci matek zakażonych HBV

Szczepienie/w grupie ryzyka:

	Strategia szczepienia	Profil serologiczny przed szczepieniem*	Badanie odporności po szczepieniu
Noworodki i dzieci	Zalecane przez WHO (uniwersalny program szczepień)	HBs Ag, anti-HBs, anti-HBc total	Niekonieczne
Dorośli	Obowiązkowe w niektórych grupach ryzyka		Tak; w grupach ryzyka, miano ochronne anti-HBs >10mIU/ml 2-3 miesiące po szczepieniu**

* jeśli HBs Ag (+) i/lub anti-HBc total (+) konieczne oznaczenie pozostałych markerów

jeśli anti-HBc total (+) i anti-HBs (+), brak wskazań do szczepień

** w grupach ryzyka: Zaleca się podanie dawki przypominającej, jeśli miano przeciwciał wynosi między 10 a 100 mIU/ml¹¹

- ▶ Przewlekłe zapalenie wątroby nie zagraża przebiegowi ciąży
- ▶ W trakcie ciąży nie dochodzi do progresji zapalenia wątroby

WZW typu A

- ▶ brak zagrożenia dla kobiet w ciąży
- ▶ nie ma potrzeby szczególnej kontroli

WZW typu B

	Status kobiety ciężarnej	Ryzyko zakażenia noworodka	Seroprofilaktyka i szczepienie
WZW typu B Oznaczenie antygenu HBs u ciężarnej (w niektórych krajach obowiązkowe)	Przewlekła nosicielka HBs Ag	+++ przy porodzie	Obowiązkowo po urodzeniu: iniekcja immunoglobuliny anti-HBs i pierwszej dawki szczepionki

- ▶ Zakażenie matka-dziecko przy porodzie (+++) i w okresie okołoporodowym
- ▶ Matka zakażona w czasie ciąży lub, częściej, matka przewlekła nosicielka HBs Ag
- ▶ Możliwość szczepienia w czasie ciąży

Status matki	Ryzyko zakażenia	Ryzyko zakażenia przewlekłego u noworodków
Matka zakażona w 1 trymestrze ciąży	Prawie żadne	95%
Matka zakażona w 2 trymestrze ciąży	6%	
Matka zakażona w 3 trymestrze ciąży	67%	
Matka – przewlekła nosicielka, HBV DNA -	<10%	
Matka – przewlekła nosicielka, HBV DNA +	90%	

WZW typu C

	Status kobiety ciężarnej	Ryzyko zakażenia noworodka	Szczepienie
WZW typu C Badanie na obecność przeciwciał anti-HCV nie jest obowiązkowe, ale zalecane w przypadku stwierdzenia czynników ryzyka (transfuzje, uzależnienie od narkotyków)	Stwierdzone WZW typu C	Niskie (5-10%) Wyższe w przypadku współzakażenia HIV (20%) Możliwe karmienie piersią*	Niedostępne

* Wirus WZW typu C nie przenika do mleka matki

WZW typu E

	Status kobiety ciężarnej	Ryzyko dla noworodka	Szczepienie
WZW typu E	Piorunujące WZW typu E w 3 trymestrze ciąży	20% śmiertelność matki i płodu	Trwają prace nad szczepionką Kobiety ciężarne nie powinny podróżować w rejon endemicznego występowania HEV

BIBLIOGRAFIA

WAŻNE STRONY INTERNETOWE

Bibliografia

1. Lefrère JJ, Lunel F, Marcellin P, Pawlotsky JM, Zarski JP. Guide pratique des hépatites virales. MMI Ed, Paris, 1998.
2. Buisson Y. Les virus des hépatites A et E. In : Lefrère JJ, ed. Les virus transmissibles par le sang. John Libbey Eurotext Ed, Paris, 1996 : 95-104.
3. Marcellin P, et Zarski JM. Les virus des hépatites B et Delta. In : Lefrère JJ, ed. Les virus transmissibles par le sang. John Libbey Eurotext Ed, Paris, 1996 : 53-75.
4. Pawlotsky JM, Lunel F. Le virus de l'hépatite C. In : Lefrère JJ, ed. Les virus transmissibles par le sang. John Libbey Eurotext Ed, Paris, 1996 : 23-52.
5. Pawlotsky JM, Lunel F, Zarski JP, Laurent-Puig P, Bréchet C. Diagnostic biologique des infections par le virus de l'hépatite C. Gastroenterol Clin Biol 1996; 20: 146-161.
6. Zarski JP, Cohard M, Rolachon A, Seigneurin JM. Biologie moléculaire et cellulaire. Diagnostic de l'infection par le virus de l'hépatite B. In : Hépatites virales ; Progrès en hépatogastroentérologie 9. Trépo C, Valla D, coordinateurs. Doin Ed, Paris 1993.
7. Hépatite C : dépistage et traitement. Conférence de consensus. Textes des experts et du groupe bibliographique. Conclusions et recommandations du jury. Gastroenterol Clin Biol 1997; 21 (1bis) : 45-49.
8. Castéra L, Dhumeaux D, Pawlotsky JM. La place des outils virologiques dans le traitement de l'hépatite chronique C. Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: 707-709.
9. Castéra L, Dhumeaux D, Pawlotsky JM. Hépatites virales chroniques B et C. Epidémiologie, diagnostic, évolution, prévention. Rev Prat 2001; 51: 1247-1257.
10. Zuckerman AJ, Thomas HC. Viral Hepatitis 1993 Edition Churchill livingstone.
11. Zuckerman JN, Zuckerman AJ. Is there a need for boosters of hepatitis B vaccines ?. Viral Hepatitis Rev 1998 ; Vol 4, No 1, 43-46.
12. Ghendon Y. WHO strategy for the global elimination of new cases of hepatitis B. Vaccine, Vol. 8, Supplement 1990, S129-S133.
13. Couroucé AM, Le Marrec N, Bouchardeau F, Razer A, Maniez M, Laperche S, Simon N. Efficacy of HCV core antigen detection during the preseroconversion period. Transfusion 2000; 40: 1198-1202.

Strony internetowe

- <http://www.hepfi.org>
- <http://www.hepatitis-central.com/>
- <http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/>
- <http://www.who.int/>
- <http://www.sante.fr/>
- <http://www.hepnet.com>

TESTY DO DIAGNOSTYKI WZW TYPU A i B

Testy VIDAS®

WZW typu A	Opakowanie	Nr kat.
VIDAS HAV IgM	30 testów	30 307
VIDAS Anti-HAV Total	30 testów	30 312

WZW typu B	Opakowanie	Nr kat.
VIDAS HBs Ag Ultra	60 testów	30 315
VIDAS HBs Ag Ultra confirmation	30 testów	30 317
VIDAS Anti-HBs total Quick	60 testów	30 238
VIDAS Anti-HBc Total II	60 testów	30 314
VIDAS HBc IgM II	30 testów	30 439
VIDAS HBe/Anti-HBe	30 testów	30 305

Testy VIDIA®

WZW typu B	Opakowanie	Nr kat.
VIDIA HBs Ag	100 testów	38 800
VIDIA HBs Ag confirmation	30 testów	38 802
VIDIA Anti-HBs Total	100 testów	38 801
VIDIA Anti-HBc Total	100 testów	38 803
VIDIA Anti-HBc IgM	50 testów	38 804

Testy ELISA

WZW typu B	Opakowanie	Nr kat.
HEPANOSTIKA® HBsAg Ultra	192 testów	28 4132
HEPANOSTIKA HBsAg Ultra	576 testów	28 4133
HEPANOSTIKA HBsAg Ultra Confirmatory	25 testów	28 0253
HEPANOSTIKA anti-HBc	192 testów	28 4144
HEPANOSTIKA anti-HBc	576 testów	28 4147