

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN
CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**

TEZĂ DE DOCTORAT

REZUMAT

**Studiul clinic, paraclinic, histologic și imunohistochimic
al evoluției hepatitelor cronice postvirale
după tratamentul antiviral**

**Conducător de doctorat,
Prof. univ. dr. Laurențiu Mogoantă**

**Student doctorand,
Dr. Predescu Octavian Ion**

UMF CRAIOVA

CUPRINS

Introducere

Capitolul I. Histofiziologia ficatului

Capitolul II. Hepatitele cronice

Capitolul III. Interferonii utilizați în tratamentul hepatitelor

Capitolul IV. Importanța și obiectivele studiului

Capitolul V. Studiul clinico-statistic al hepatitelor virale cronice

Capitolul VI. Aspecte histologice ale leziunilor hepatice în hepatitele cronice

Capitolul VII. Aspecte imunohistochimice ale leziunilor hepatice în hepatitele cronice

Capitolul VIII. Concluzii

Bibliografie

Rezumatul tezei de doctorat

Introducere

Hepatitele cronice cu virusul C (VHC) și cu virusul B (VHB), reprezintă probleme importante de sănătate publică la nivel mondial. Se estimează că circa 400 de milioane de persoane sunt purtători de VHB în toată lumea, iar 75% dintre aceștia locuiesc în Asia și Pacificul de Vest. De asemenea, infecția cu VHC este estimată la aproximativ 170 de milioane de oameni la nivel mondial (Crockett SD, Keeffe EB, 2005; Williams R, 2006; Bini EJ, Perumalswami PV, 2010) și există o variație geografică marcată, cu ratele de infectare variind de la 1,3-1,6% în SUA, la 15% în Egipt (Karoney MJ, Siika AM, 2013).

Infecția cu virusul hepatitic C apare preponderent la pacienții care au suferit transfuzii de sânge, utilizatorii de droguri intravenoase, pacienții supuși dializei renale, oameni care își fac diverse tatuaje și la heterosexuali care practică acte sexuale neprotejate (Rana D, Chawla Y, Arora SK, 2013). Cel mai adesea infecția acută este rezolvată în mod spontan în câteva săptămâni, fără nici o intervenție terapeutică, dar multe persoane infectate cu virusul hepatitic C vor face o hepatită cronică. Infecția cronică cu VHC este definită atunci când persistența ARN VHC în sânge este de cel puțin 6 luni.

Aproximativ 75% dintre pacienții infectați acut cu VHC dezvoltă o infecție cronică; dintre aceștia 20% vor dezvolta ciroză hepatică pe parcursul a două decenii de la infectare dacă boala nu este tratată (Liang TJ, Rehermann B, et al, 2000; Lauer GM, Walker BD, 2001; Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD, 2008), iar 1-4% vor dezvolta un carcinom hepatocelular (Alter MJ, 2007).

Ca și hepatita cronică C, hepatita cronică cu VHB este una din principalele cauze de ciroză în toată lumea.

Prevalența HBV cronice este mai mare în rândul persoanelor care au emigrat din regiuni endemice (cum este de exemplu China), precum și în populațiile cu risc crescut de transmitere, cum ar fi persoanele infectate cu HIV, persoanele consumatoare de droguri cu administrare parenterală, în care prevalența infecției cronice cu virusul hepatitei B este de aproximativ 10%.

Infecția cu virusul hepatitei B (HBV) poate avea loc oricând, începând din viața intrauterină și până la cea mai înaintată vârstă.

Hepatita cronică B și hepatita cronică C sunt considerate a fi factorii etiologici principali ai carcinomului hepatocelular, în proporție de aproximativ 70-80% (El-Serag HB, Rudolph KL, 2007; Xu J, Li J, Chen J, Liu ZJ, 2015).

Terapia antivirală cu interferon și ribavirină utilizată de curând în întreaga lume, a schimbat unele aspecte ale epidemiologiei bolilor hepatice secundare unor infecții cu virusuri hepatitice.

Pornind de la aceste date privind gravitatea hepatitelor virale cronice, consumul mare de resurse sociale, ne-am propus să evaluăm un lot de pacienți cu hepatită virală cronică care au beneficiat de tratament cu interferon, PEG-interferon și ribavirină, în perioada 2001-2005.

Caopitolul I. Histofiziologia ficatului

Ficatul este cea mai mare glandă din organismul uman, având funcție exocrină și endocrină. Secreția exocrină este reprezentată de bilă, iar cea endocrină este reprezentată de numeroasele substanțe biochimice sintetizate la nivelul ficatului și eliberate în mediul intern.

Raportat la organele cavității abdominale, ficatul este cel mai voluminos organ parenchimos intraabdominal, la persoanele adulte, sănătoase, cântărind aproximativ 1500 de grame, ceea ce reprezintă aproximativ 1/40 din greutatea corporală. El conține circa 800-900 ml sânge.

Ficatul este compus din mai multe tipuri de celule, care interacționează unele cu altele pentru a îndeplini funcții specifice. Principalul tip de celulă din parenchimul hepatic este hepatocitul, care reprezintă 60% din totalul populației de celule și 80% din volumul organului. Hepatocitele sunt organizate în cordoane sau lamele, care sunt interconectate pentru a forma o structură plexiformă, tridimensională, continuă.

O particularitate a ficatului este faptul că cele două funcții, exocrină și endocrină, sunt îndeplinite de aceeași celulă, hepatocitul, care prin polul biliar secretă în mediul extern, iar prin polul vascular, opus, secretă în mediul intern, deci ficatul este o glandă ale cărei celule au funcție amfocrină.

Unitatea structurală și funcțională a ficatului este lobulul hepatic, descris de Malpighi în 1866 și a cărui formă hexagonală pe secțiune transversală a fost remarcată în 1833 de Kiernan. Lobulul hepatic clasic este o structură poligonală având drept axă centrală o venulă centrolobulară, cu tracturile porte distribuite de-a lungul acesteia, la periferie.

În structura unui lobul hepatic există patru componente fundamentale: componenta epitelială, componenta vasculară, componenta biliară și componenta stromală.

Componenta epitelială este reprezentată de cordoanele epiteliale ale lobulului hepatic, formate la rândul lor din hepatocite.

Hepatocitele reprezintă 80% din populația celulară a ficatului, restul de 20% fiind reprezentat de celulele epiteliale ale ductelor biliare - 1%, celulele endoteliale ale sinusoidelor hepatice - 10%, celulele Kupffer - 4% și limfocite 5% (limfocite ale sistemului imun B și T și limfocite înnăscute ale sistemului imun cum sunt limfocitele natural killer-NK și celulele natural killer T- NKT).

Componenta vasculară. Între cordoanele de hepatocite ale lobulului hepatic se găsesc capilare sangvine de aspect sinusoidal, la acest nivel având loc schimburi masive bidirecționale între sânge și hepatocite.

Capilarele sinusoidale hepatice conțin un amestec de sânge portal (75%) provenind din tubul digestiv și sânge arterial (25%) provenit din artera hepatică.

Capitolul II. Hepatitele cronice

Hepatita cronică reprezintă un proces inflamator localizat la nivelul ficatului care durează mai mult de șase luni. Cel mai adesea ea este cauzată de un grup de virusuri, cunoscut sub numele de virusurile hepatitice: A, B, C, D, și E. Alte virusuri, cum ar fi cele care cauzează mononucleoza (virusul Epstein-Barr), virusul herpes simplu (HSV), citomegalovirus sau virusul varicelei (virusul varicelo), pot provoca, de asemenea, hepatită cronică. În afară de microorganisme, hepatita cronică poate fi provocată de consumul de droguri, consumul excesiv de alcool, de reacții autoimune sau de unele toxine din mediul înconjurător (solvenți organici industriali, substanțe toxice din plante, etc).

Virusul hepatitei B este transmis pe cale percutanată sau permucozală, prin contact direct cu sânge, lichide biologice infectate sau materiale sanitare. Modul principal de transmitere a VHB variază, de asemenea, geografic.

Istoria naturală a infecției cu VHB este determinată de interacțiunea dintre capacitatea de replicare a virusului și intensitatea răspunsului imun. Afectarea hepatică acută este cauzată în

principal de un răspuns imun protector, care distruge celulele hepatice infectate de virus. În absența unui răspuns imun suficient care să îndeparteze virusul, infecția devine cronică.

Hepatitis C este o boală infecțioasă cauzată de virusul hepatitei C (VHC). Infecția este adesea asimptomatică, persistența virusului la nivelul ficatului putând duce la leziuni progresive, fibroase ale ficatului și, în cele din urmă, după mulți ani de activitate, poate conduce la ciroză. În unele cazuri, cei cu ciroză vor continua să dezvolte fenomene de insuficiență hepatică sau cancer hepatic (Ryan KJ, Ray CG, 2004; Gravitz L, 2011).

VHC se transmite în principal prin contact cu sângele infectat, inclusiv prin transfuzii, prin injectarea de droguri intravenoase, prin utilizarea de materiale infectate cu virusul hepatitic sau prin utilizarea de echipamente medicale insuficient sterilizate. Sursa infecției HCV rămâne nedefinită în foarte multe cazuri.

Capitolul III. Interferonii utilizați în tratamentul hepatitelor

Scopul tratamentului hepatitei virale cronice C este de a realiza un răspuns virusologic susținut care este definit ca absența ARN VHC (nedetectabil) la 6 luni după încetarea tratamentului. Răspunsul virusologic susținut (RVS) este asociat cu un rezultat histologic îmbunătățit și o reducere a morbidității și mortalității prin afecțiuni hepatice (Wilkins T, Malcolm JK, 2010).

Terapia combinată cu Interferon Pegilat și Ribavirină a reprezentat pentru ultimele două decenii tratamentul optim pentru pacienții cu hepatită cronică C și reprezintă un progres semnificativ față de tratamentele anterioare.

Interferonii aparțin mării clase de glicoproteine cunoscută sub numele de citokine, molecule sintetizate pentru comunicarea intercelulară, pentru a declanșa apărare de protecție a sistemului imunitar care ajută la eradicarea patogenilor (Cohen B, Parkin J, 2001). Ei intervin în răspunsul imun prin inhibarea replicării virale în celulele gazdă, activarea celulelor natural killer și a macrofagelor, creșterea numărului de celule prezentatoare de antigen, creșterea rezistenței celulelor gazdă la agresiunile virale. Curând după descoperirea rolului interferonului în protecția organismului uman împotriva virusurilor, au fost descoperite și alte efecte ale acestuia. S-a observat că interferonul inhibă creșterea anumitor tumori și a reprezentat o speranță în tratamentul antineoplazic.

Efectele lor antivirale se exercită asupra unui număr mare de virusuri, neînrudite între ele, ceea ce face ca utilizarea interferonilor în afecțiunile virale să prezinte un interes major.

Ribavirina reprezintă un nucleozid modificat cu activitate antivirală împotriva mai multor virusuri diferite.

Interferonul pegilat a fost creat în încercarea de a îmbunătăți proprietățile farmacochinetice și farmacodinamice ale interferonului. Polietilen-glicolul (PEG) reprezintă un polimer constând în cantitate scăzută de etilenglicol legat pentru a forma un lanț de mărime variabilă. Legătura covalentă a PEG cu interferonul are ca rezultat un agent cu stabilitate fizică și termică îmbunătățită, protejat împotriva degradării enzimatic rapide. Prin urmare, interferonul pegilat are o durată de viață mai lungă și un volum de distribuție mai redus, permițând un dozaj unic săptămânal (Xu ZX, Patel I, Joubert P, 1998; Reddy KR, 2000).

Terapia combinată cu interferoni pegilați și ribavirină a fost acceptată ca fiind tratamentul optim pentru infecția cronică cu HCV, dat fiind perspectiva unei eradicări virale într-un procent substanțial al pacienților tratați.

Tratamentul hepatitei cronice cu virus B. Scopul principal al terapiei este de a elimina sau suprima permanent infecția cu HBV, pentru a reduce agresivitatea hepatitei și de a încetini sau

limita progresia bolii hepatice spre cronicizare. Obiectivele finale pe termen lung ale tratamentului sunt de a realiza un răspuns viral susținut (RVS) și pentru a înlătura din organism antigenul HBs (AgHBs), prevenind astfel sau reducând dezvoltarea de decompensare hepatică, evoluția spre ciroză sau carcinom hepatocelular (HCC) și să prelungească supraviețuirea (Liaw YF, et al, 2012).

Capitolul IV. Importanța și obiectivele studiului

Având în vedere complexitatea leziunilor hepatice produse de virusurile hepatitice C și B, în prezenta teză de doctorat ne-am propus mai multe obiective:

- analiza clinică, biologică și evolutivă a unui lot de pacienți diagnosticați cu hepatită cronică B și C, care au făcut tratament cu interferon și ribavirină conform standardelor stabilite de Ministerul Sănătății;
- evaluarea și gradarea leziunilor histologice prezente la nivelul ficatului la toți pacienții luați în studiu înainte de a începe terapia cu interferon și ribavirină;
- studiul imunohistochimic al leziunilor hepatocitare, cu evidențierea gravității leziunilor de necroză hepatocitară, a reacției celulelor inflamatorii, în special a limfocitelor T și B;
- evidențierea reacției celulelor Kupffer și a celulelor dendritice;
- evaluarea răspunsului la tratamentul aplicat prin obținerea răspunsului virusologic susținut;
- evaluarea modificărilor transaminazelor serice și a altor parametri biologici pe durata aplicării tratamentului;
- evaluarea efectelor adverse ale tratamentului cu interferon pegilat și ribavirină;

Capitolul V. Studiul clinico-statistic al hepatitelor virale cronice

Studiul clinico-statistic a cuprins pacienții care au depus dosare la CAS Dolj pentru aprobarea tratamentului cu interferon, peg-interferon, ribavirină și lamivudină de către Comisia de Experți a CNAS pentru hepatitele cronice postvirale, în perioada 2001-2005. Pacienții au fost diagnosticați cu hepatită cronică postvirală în Clinicile de Gastroenterologie și Medicină Internă de la Spitalul Clinic Județean de Urgență din Craiova, în Clinica de Boli Infecțioase de la Spitalul Clinic de Boli Infecțioase "Victor- Babes" din Craiova și Clinica Medicală de la Spitalul Clinic Municipal "Filantropia" – Craiova.

Includerea pacienților în tratament s-a bazat pe criterii clinice, de laborator și histopatologice (biopsie hepatică), stabilite de Comisia de experți a CNAS. Vârsta minimă a pacienților care puteau beneficia de tratament cu interferon a fost de 18 ani, iar vârsta maximă, inițial a fost de 65 de ani, dar apoi a fost eliminat acest prag.

Durata tratamentului efectuat de pacienți a variat între 3 luni (minim 12 cure de tratament cu interferon) și 12 luni (maxim 48 cure de interferon). Tratamentul cu interferon s-a efectuat ritmic, o fiolă de interferon/săptămână subcutanat, la care s-a asociat ribavirină (la hepatita de tip C). Inițierea tratamentului cu interferon s-a făcut obligatoriu în spital sub supraveghere medicală, iar restul tratamentului s-a efectuat în ambulatoriu, sub supravegherea medicului de familie sau a medicului specialist în boli interne sau gastroenterologie.

Toți pacienții, după a 12-a doză de interferon (la 3 luni) au efectuat obligatoriu viremia de control precum și analizele biochimice privind activitatea hepatică și hematologică.

După administrarea a 12 doze terapeutice (la 3 luni), nivelul viremiei a scăzut semnificativ atât în cazul femeilor cât și în cazul bărbaților. Din totalul de 105 femei, după 12 doze, doar un număr de 18 (17,1%) mai prezentau viremie detectabilă, comparativ cu șapte bărbați (15,9%) din totalul de 44. După șase luni de terapie, la un număr de 3 bărbați (6,81%), respectiv 4 femei (3,8%), s-au

înregistrat viremii detectabil. Doi bărbați și cele 4 femei au fost încadrate în final ca non-responderi la tratamentul antiviral administrat.

Valorilor medii ale transaminazelor serice au scăzut semnificativ în urma administrării a 12 doze de medicație antivirală; efectul s-a menținut și după opt luni de terapie antivirală.

În ceea ce privește evoluția valorilor medii ale hemoglobinei, am identificat o scădere moderată a acestora pe parcursul tratamentului antiviral, de la valori medii de 14,2 g/dl pentru bărbați, respectiv 13,4 g/dl pentru femei înregistrate inițial, până la 11,2 g/dl respectiv 11,12 g/dl după opt luni de terapie antivirală.

Marea majoritate a pacienților (14 bărbați – 66,6%, respectiv cinci femei – 55,5%) au primit tratament cu Pegasys 180. Patru bărbați și două femei au primit ca tratament Ronferon 9 MU (20% din întregul lot), în timp ce cinci pacienți (trei bărbați și două femei) au primit tratament cu Intron 10 MU. Nu a fost înregistrat nici un non-responder la terapia antivirală, la sfârșitul perioadei de studiu. Sub tratament, transaminazele serice au scăzut semnificativ apropiindu-se de valori normale la 8 luni de tratament.

În ceea ce privește evoluția valorilor medii ale hemoglobinei, am identificat o scădere ușoară a acestora pe parcursul tratamentului antiviral, de la valori medii de 14,3 g/dl pentru bărbați, respectiv 13 g/dl pentru femei, până la 13,6 g/dl respectiv 12,1 g/dl după 12 doze de terapie antivirală.

Studiul clinico-statistic a evidențiat o evoluție favorabilă a hepatitelor cronice postvirale în urma tratamentului antiviral aplicat.

Capitolul VI. Aspecte histologice ale leziunilor hepatice în hepatitele cronice

Evaluarea histologică a modificărilor hepatice este considerată ca fiind "standardul de aur" în ceea ce privește stadiul evolutiv al bolii. Gradul de fibroză hepatică este unul dintre cele mai importante evaluări diagnostice și de prognostic în boala hepatică cronică.

Studiul nostru a cuprins un număr de 43 de biopsii hepatice recoltate de la tot atâția pacienți diagnosticați cu hepatită cronică C la începutul tratamentului și 11 biopsii recoltate de la același număr de pacienți la sfârșitul tratamentului.

Materialul biologic, imediat după recoltare a fost pus în soluție fixatoare de formol neutru 10% timp de 24 de ore, și trimis la laboratorul de anatomie patologică pentru includere la parafină, colorare și interpretarea rezultatelor.

Materialul biologic a fost prelucrat în tehnica histologică clasică pentru includerea la parafină, tehnică utilizată în toate laboratoarele de diagnostic histopatologic deoarece permite efectuarea unor secțiuni seriate prin materialul biologic de 3-5 μ grosime, ceea ce facilitează o bună evidențiere a leziunilor tisulare și celulare.

Preparatele histologice au fost colorate cu hematoxilină-eozină, cea mai utilizată metodă de evidențiere a țesuturilor, cu tricromicul pe bază de verde de lumină după metoda Goldner-Szeckell pentru evidențierea selectivă a fibrelor de colagen și prin impregnație argentică tehnica Gomori pentru evidențierea fibrelor de reticulină din stroma hepatică.

Intrepretarea datelor histopatologice s-a făcut de către medicii anatomo-patologi în conformitate cu scorurile Metavir, Knodell și Knodell-Ishak.

În conformitate cu sistemul Metavir privind fibroza hepatică, medicii anatomo-patologici au notat: F0, absența fibrozei; F1, fibroză portală singură; F2, fibroză portală cu septuri rare porto-portale; F3, fibroză portală cu septuri multiple, inclusiv porto-centrale; F4, ciroză.

În studiul nostru, evaluarea datelor histopatologice s-a efectuat după sistemul Knodell-Ishak, care ni s-a parut cel mai cuprinzător și cel care oferă cele mai amănunțite date privind reacția inflamatorie, fibroza, necroza și apoptoza produse în cadrul hepatitei cronice C.

În studiul nostru, cel mai adesea inflamația, procesele inflamatorii au avut intensitate mare în spațiile porte și mai puțin intralobular. Celulele inflamatorii au fost dispuse cel mai adesea difuz, dar s-au evidențiat și cazuri în care au apărut foliculi limfoizi cu centri germinativi. Noi considerăm că inflamația hepatică este o leziune esențială în hepatitele cronice, deoarece ea induce necroza hepatocitară și apariția fibrozei, inițial în spațiile porte, apoi la nivelul lobulului hepatic, putând duce la complicații severe cum ar fi ciroza hepatică cu insuficiență hepatică gravă.

În studiul nostru am evaluat, pe lângă activitatea necro-inflamatorie și fibroza hepatică, una dintre leziunile cele mai grave întâlnite în hepatite. Așa cum am menționat mai sus, marea majoritate a pacienților cu hepatită cronică C (peste 97%) au fost diagnosticați cu fibroză hepatică. Elucidarea mecanismelor care stau la baza fibrogenezei hepatice este de o importanță capitală pentru gestionarea și prevenirea bolilor de ficat în stadiul terminal (Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K, 2014).

Capitolul VII. Aspecte imunohistochimice ale leziunilor hepatice în hepatitele cronice

Dintre multiplele metode de medicină moleculară, în prezenta teză de doctorat noi am utilizat tehnicile de imunohistochimie pentru evidențierea reacției celulelor implicate în etiopatogenia și evoluția hepatitelor cronice.

Din materialul biologic utilizat pentru studiile de histopatologie am selectat pentru studiul imunohistochimic un număr de 29 de punctii biopsii hepatice incluse la parafină, eliminând din studiu materialul biologic vechi sau care nu era în cantitate corespunzătoare, și care se preta la inducerea de artefacte sau greutăți în interpretarea rezultatelor.

În studiul nostru ne-am propus să evaluăm reacția inflamatorie prezentă în ficatul pacienților cu HVC. Inflamația este o cale fiziologică, crucială, în cadrul răspunsului homeostatic apărută ca reacție de răspuns la un număr de stimuli exogeni care tind să perturbe homeostazia internă a organismului. Cu toate că este un răspuns benefic, o stare inflamatorie cronică sau un răspuns inflamator excesiv poate produce efecte patologice.

Studiul imunohistochimic a evidențiat prezența unui infiltrat inflamator mai intens sau mai puțin intens în spațiile porte cu predominanța limfocitelor T, CD3+ și în cantitate mai mică a limfocitelor B CD20+. Limfocitele T au fost identificate și în structura lobulilor hepatici printre cordoanele de hepatocite. În unele cazuri, în spațiile porte s-au identificat noduli limfoizi constituiți din centri germinativi cu numeroase limfoblaste, înconjurați de o manta de limfocite B mature și rare limfocite T. Limfocitele B au fost mai puțin numeroase comparativ cu limfocitele T, repartiția acestora în infiltratul inflamator portal a fost total neomogenă. În plus, au fost cazuri în care limfocitele B au fost bine reprezentate și cazuri în care aceste celule au apărut în cantitate foarte mică.

Un aspect particular al studiului nostru a fost acela al evidențierii foliculilor limfoizi în infiltratul inflamator portal la unii pacienți cu hepatită cronică C. Foliculii limfoizi au fost formați dintr-o zonă centrală, intens reactivă la anticorpii CD20, formată din celule tinere de tip limfoblastic și o coroană periferică cu mai puține celule CD20+. Prezența acestor foliculilor limfoizi nu s-a corelat cu intensitatea leziunilor hepatocitare, ceea ce denotă faptul că apariția acestora este supusă altor mecanisme imunologice.

Un alt aspect al reacției imune urmărit de noi în prezenta teză de doctorat, a fost reacția celulelor sistemului monocito-macrofagic. Studiul imunohistochimic al celulelor sistemului macrofagic s-a efectuat prin utilizarea anticorpului CD68.

Studiul nostru, folosind tehnicile de imunohistochimie a evidențiat prezența a numeroase limfocite T (CD3+) și a limfocitelor B (CD20+) în infiltratul inflamator portal, la nivelul punților porto-portale și porto-centrale rezultate în urma procesului de fibrilogenază, ca și la nivelul cordoanelor de hepatocite. Aceste aspecte microscopice subliniază importanța limfocitelor în procesul de vindecare al bolii dar și în procesele patologice, evolutive ale bolii.

În ultimul timp, atât clinicienii cât și cercetătorii au pus un accent deosebit pe fibroza hepatică, considerată a fi leziunea esențială care modifică arhitectura lobulului hepatic, determină creșterea presiunii în vena portă și facilitează evoluția leziunilor spre ciroza hepatică cu diferite grade de insuficiență hepatocitară.

În studiul nostru am remarcat faptul că leziunile hepatice se întrepătrund, în sensul că acolo unde procesele inflamatorii erau accentuate și procesul de fibroză hepatică era bine reprezentat. După aspectele histologice și imunohistochimice evidențiate de noi, credem că necroza hepatocitelor și inflamația hepatică sunt urmate, în lipsa unui tratament eficient, de procesele de fibroză, ca o reacție normală de răspuns a organismului la o agresiune.

Aspectele histopatologice și imunohistochimice observate de noi ne fac să credem că alături de celulele hepatice stelate, fibroblastele și miofibroblastele care apar în spațiul porto-biliar participă intens la fibrogeneza hepatică. Aceste ultime celule pot apare în spațiul port prin mobilizarea celulelor mezenchimale din măduva osoasă și transformarea lor în fibroblaste și miofibroblaste, aspecte descrise relativ recent.

Capitolul VIII. Concluzii

La pacienții cu hepatită cronică C, modificările arhitecturale întâlnite la nivelul parenchimului hepatic au avut valori medii (scorul 3), scorul de necroză litică a evidențiat predominanța modificărilor de tranziție, cu valori de 1 respectiv 2, în timp ce stadializarea fibrozei a evidențiat predominanța valorilor F2 și F3. După administrarea a 12 doze terapeutice (la 3 luni), nivelul viremiei a scăzut semnificativ atât în cazul femeilor cât și în cazul bărbaților. Din totalul de 105 femei, după 12 doze, doar un număr de 18 (17,1%) mai prezentau viremie detectabilă, comparativ cu șapte bărbați (15,9%) din totalul de 44. După șase luni de terapie, la un număr de 3 bărbați (6,81%), respectiv 4 femei (3,8%), s-au înregistrat viremii detectabile. Doi bărbați și cele 4 femei au fost încadrate în final ca non-responderi la tratamentul antiviral administrat.

La pacienții cu hepatită cronică virală B, modificările arhitecturii hepatice s-au încadrat în gradul 1 și 2, scorul HAI la marea majoritate a pacienților a fost 0, scorul de necroză litică la majoritatea pacienților cu hepatită cronică virală B a avut valoarea 2. Sub tratament, transaminazele serice au scăzut semnificativ apropiindu-se de valori normale la 8 luni de tratament.

Bibliografie selectivă

1. Crockett SD, Keeffe EB. Natural history and treatment of hepatitis B virus and hepatitis C virus coinfection. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2005;4:13.
2. Karoney MJ, Siika AM. Hepatitis C virus (HCV) infection in Africa: a review. *Pan Afr Med J.* 2013;14:44.

3. Rana D, Chawla Y, Arora SK. Success of antiviral therapy in chronic hepatitis C infection relates to functional status of myeloid dendritic cells. *Indian J Med Res.* 2013 Nov;138(5):766-78.
4. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med.* 2000;132:296-305.
5. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2001;345:41-52.
6. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008;48(2):418-31.
7. Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, et al. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2014;59(1):109-20.
8. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2436–2441.
9. El-Serag HB, Rudolph KL: Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007, 132, 2557–2576.
10. Gravitz L. A smouldering public-health crisis. *Nature*, 2011, 474 (7350): S2-4.
11. Ryan KJ, Ray CG (editors), ed. *Sherris Medical Microbiology* (4th ed.). McGraw Hill. 2004, 551–552.
12. Wilkins T, Malcolm JK, Raina D, Schade RR. Hepatitis C: diagnosis and treatment. *American family physician*, 2010, 81 (11): 1351–7.
13. Cohen B, Parkin J. An overview of the immune system. *Lancet*, 2001, 357 (9270): 1777–89.
14. Xu ZX, Patel I, Joubert P. Single dose safety/tolerability and pharmacokinetics/pharmacodynamics following ascending subcutaneous doses of pegylated-interferon (PEG-IFN) and interferon alpha-2a (IFN alpha-2a) to healthy subjects [abstract]. *Hepatology* 1998, 28(suppl):702.
15. Reddy KR. Controlled-release, pegylation, liposomal formulations: new mechanisms in the delivery of injectable drugs. *Ann Pharmacother* 2000, 34:915–923.
16. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, Chan HLY, Chien RN, Liu CL, Gane E, Locarnini S, Lim SG, Han KH, Amarapurkar D, Cooksley G, Jafri W, Mohamed R, Hou JL, Chuang WL, Lesmana LA, Sollano JD, Suh DJ, Omata M. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol Int* 2012; 6: 531-561.
17. Kane M. Global programme for control of hepatitis B infection. *Vaccine* 1995;13:S47–S49.
18. Tran TT, Martin P. Hepatitis B: epidemiology and natural history. *Clin Liver Dis* 2004;8:255-266.
19. Gish RG. *Chronic Hepatitis B: Epidemiology, Diagnosis, and Testing. Clinical Care Options Hepatitis* 2009.
20. Mogoanta L, Georgescu CV, Popescu CF et al. Ghid de tehnici de citologie, histologie și imunohistochimie. Editura Medicală universitară, Craiova, 2003.
21. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Aug 28;20(32):11033-53.