

VIÊM GAN

L VIÊM GAN VIRUS

*Người ta chia làm 2 nhóm: nguyên phát (A, B, C, D, E), thứ phát (CMV, EBV, HSV, VZV, rubella, sốt XH Dengue).

*Thể điển hình: của viêm gan B cấp gồm 4 giai đoạn

-Thời kỳ ủ bệnh: Vài tuần đến vài tháng. Không có triệu chứng đặc biệt.

-Thời kỳ tiền vàng da: Khoảng 1 tuần. Sốt nhẹ, mệt mỏi, đau cơ, đau khớp, ăn uống kém, tiểu sậm, có thể đau tức HSP.

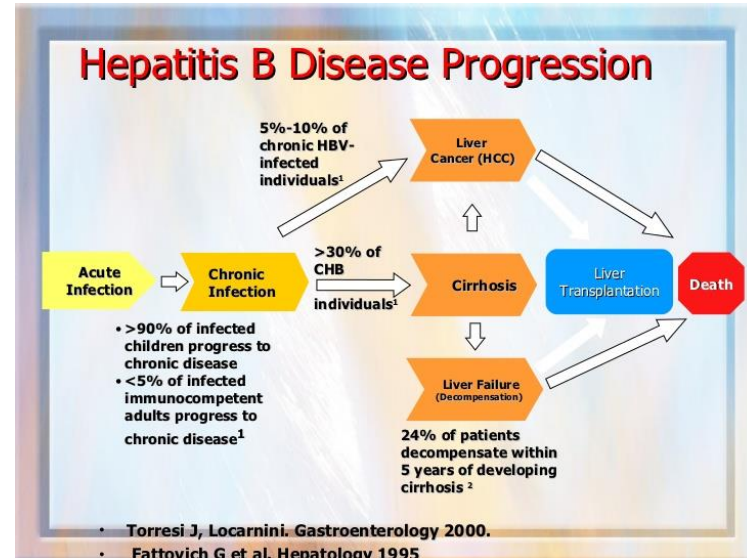
-Thời kỳ vàng da: Kéo dài 2-6 tuần. Vàng da xuất hiện, sốt giảm/hết sốt. Tiểu vàng sậm, có thể phân bạc màu, ngứa. Gan to mập mé, tron lằng, mềm, bờ tù, ấn tức. Lách có thể hơi to. Sao mạch có thể thoáng qua. Mệt mỏi, suy nhược nhiều.

-Thời kỳ hồi phục: Vàng da giảm dần + đi tiểu rất nhiều. Bệnh nhân khỏe hơn

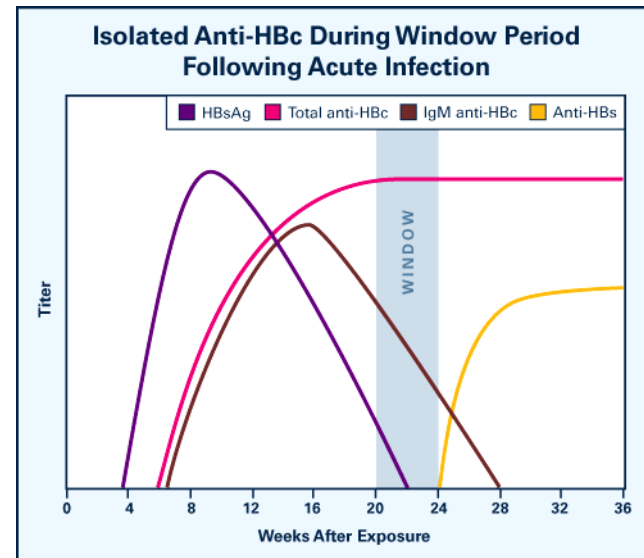
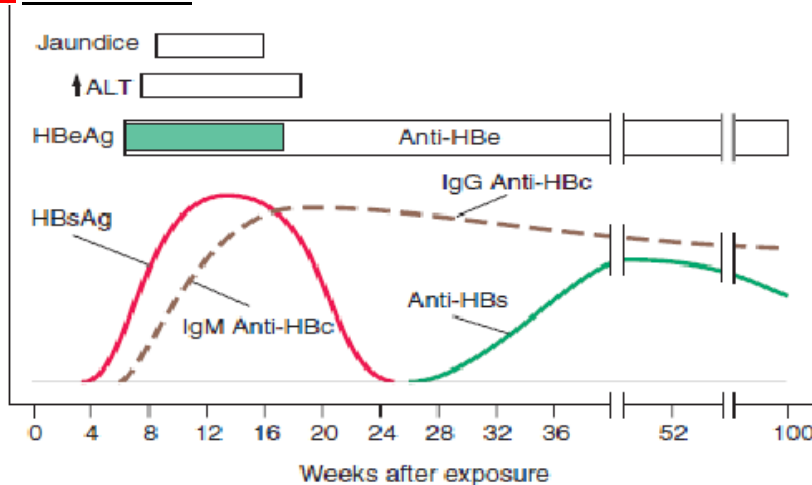
D Viêm gan vi rút B:

a) Virus B:

- Là virus DNA. Hạt Dane chỉ virut toàn vẹn. Gồm 8 type nhỏ, 8 type di truyền, tuy nhiên diễn tiến lâm sàng và tiên lượng độc lập với type virut.
- Gen C tổng hợp nucleocapsid, gồm 2 vùng:
 - ◊ Vùng Precore tổng hợp HbeAg, HbeAg không tiết ra huyết thanh, Anti-HbeAg có trong huyết thanh.
 - ◊ Vùng core: tổng hợp HbcAg (được tiết vào hệ tuần hoàn).
- Huyết thanh chứa HbeAg hoặc chứa hạt Dane có tính gây nhiễm cao. Người mẹ có HbeAg (+) khả năng lây nhiễm là >90%. Nếu có anti-Hbe (+) lây nhiễm 10-15%.
- Tiến triển của viêm gan B:



b) Chất chỉ điểm:



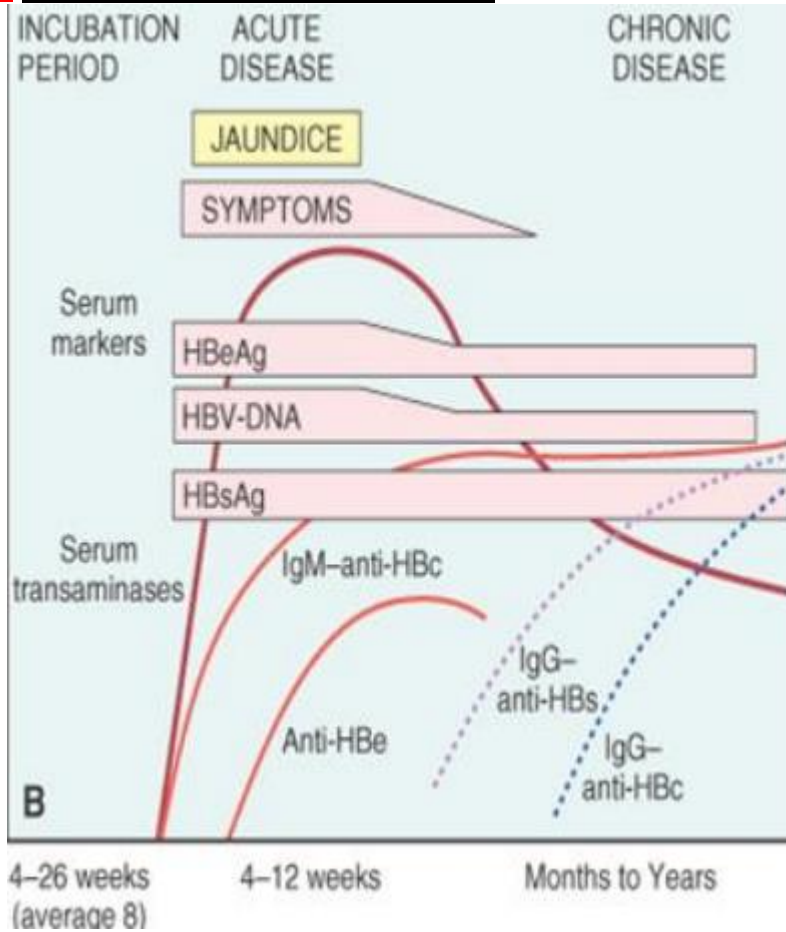
- HbsAg:
 - ◊ Là kháng nguyên bề mặt, virut muốn vào thì trên tế bào phải có thụ thể này
 - ◊ Xuất hiện trước lâm sàng và men gan (1-2 tháng).
 - ◊ Trong viêm gan cấp: biến mất sau 1-2 tháng, và hiếm khi tồn tại >6 tháng.
- Anti-HBs là kháng thể bảo vệ, dùng đánh giá hiệu quả chủng ngừa. Anti HBs >10 đơn vị đã có ý nghĩa bảo vệ.
- HbeAg
 - ◊ Xuất hiện cùng lúc hoặc sau HbsAg một thời gian ngắn.
 - ◊ HbeAg(+) nói lên siêu vi đang tăng sinh và phản ứng viêm tại gan.

• HbcAg:

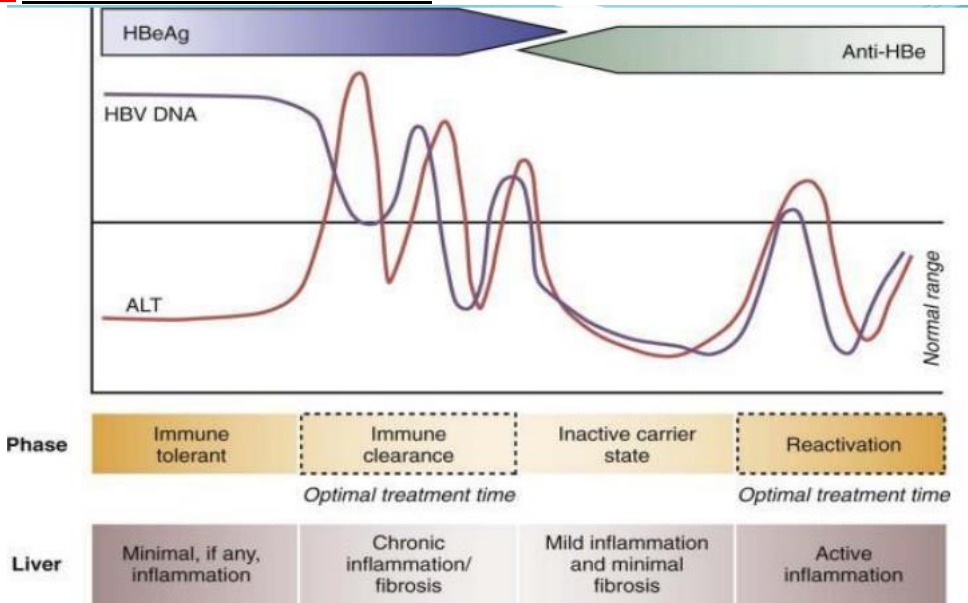
◊ Anti-HBc xuất hiện trong huyết tương 1-2w sau khi HbsAg xuất hiện. Đã nhiễm thì không mất.

◊ IgM anti-HBc là chỉ điểm viêm gan cấp, thường tồn tại khoảng 6 tháng. Ở Việt Nam chỉ đơ: IgM AntiHBc (chỉ cấp) và Anti-HBc total.

c) Nhiễm VG virus B ở người trưởng thành:



d) Nhiễm VG virus B chu sinh/ lúc trẻ:



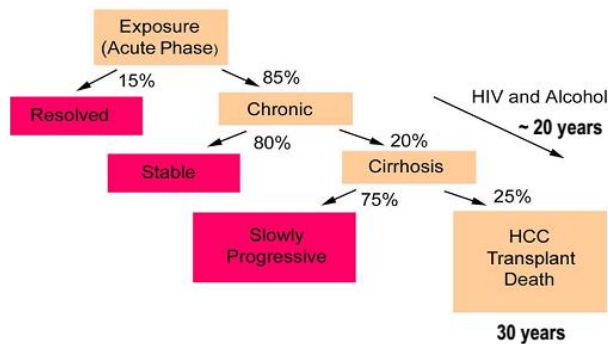
• Diễn tiến qua 4 giai đoạn: Dung nạp MD, thải trừ MD, trạng thái mang mầm bệnh không hoạt động, hoạt động trở lại.

- Ở giai đoạn Dung nạp MD: Virus có thể nhân lên mà men gan không cao (Cơ thể làm tương đây là 1 thành phần của cơ thể do nhiễm từ quá sớm nên không chống lại) => Ở VN, 1 bệnh nhân trẻ nhập viện vì VG, xét nghiệm HBV DNA tăng cao => Chưa chắc là VG do virus B, xem xét có nguyên nhân khác không và trong TH này nếu Hbc-IgM cũng tăng giúp củng cố CD.
- Điều trị tốt nhất khi BN ở giai đoạn: Immune clearance, Reactivation.

2) Viêm gan virus C:

- Đường lây chính: truyền máu và các thủ thuật xuyên da (tiêm chích ma túy tỉ lệ nhiễm từ 50-90%), các đường khác (mẹ sang con, tình dục) không cao. Vì vậy, một trẻ bú sữa mẹ bị nhiễm HCV không làm tăng nguy cơ nhiễm HCV.
- Tiến triển thành xơ gan của viêm gan C bị ảnh hưởng bởi: tuổi mắc bệnh, thời gian mắc bệnh, suy giảm miễn dịch, uống nhiều rượu, gan nhiễm mỡ, đồng nhiễm các siêu vi khác.

Natural History of HCV Infection



- Viêm gan B và viêm gan C cái nào nguy hiểm hơn:
 - ◊ 1 người chưa nhiễm: Viêm gan C nguy hiểm hơn, vì chưa có vaccin.
 - ◊ 1 người đã nhiễm: Viêm gan C đã có thuốc trị, và muốn thành K gan phải qua xơ gan còn viêm gan B có thể nhảy trực tiếp. Tuy nhiên, tỉ lệ viêm gan C nhiễm cấp tính chuyển mạn cao hơn rất nhiều so với viêm gan B.

3) Viêm gan vi rút khác:

a) Viêm gan vi rút D:

- Siêu vi không toàn vẹn, RNA, cần sự giúp đỡ của HBV (hoặc các hepariviridae khác).
- Kháng nguyên HDV chủ yếu trong tế bào gan (vì vậy xét nghiệm người ta không tìm kháng nguyên).
- Giai đoạn cấp: IgM anti-HDV, nồng độ giảm dần sau triệu chứng xuất hiện 30-40 ngày. Đồng thời cũng giảm giảm HBV-DNA (nhưng hiếm khi làm mất HbsAg).
- Nhiễm trùng mạn: anti-HDV IgG. Có tính lây nhiễm không: HDV RNA.
- Làm thêm IgM anti-Hbc xem đây là đồng nhiễm (IgM vẫn còn dương), hay là bội nhiễm.
- Đối tượng nguy cơ.

b) Viêm gan virus A:

- Bệnh thường ở trẻ em, tuổi mắc bệnh cao nhất là 5 tuổi. Đa số tự giới hạn, không mạn tính, có thể bị tái phát (thường ở phụ nữ dùng estrogen). Một số ít có bệnh cảnh vàng da tắc mật.

c) Viêm gan virút E cấp:

- Tiên lượng xấu cho mẹ, thai nhi.
- Diễn tiến mạn tính: HIV, lupus, u hạt, giảm tế bào CD4, ghép tạng đặc, hóa trị. Diễn tiến xơ gan sau 2-3 năm ở người nhiễm mạn.

4) Viêm gan tối cấp (fulminant hepatitis):

- Liên quan chủ yếu tới B,D,E (rất hiếm A). Trong đó >50% liên gan với virus B (1/3 trong số đó có liên quan đến HDV), 1-2% liên quan đến viêm gan E, viêm gan C hiếm, viêm gan A rất hiếm. Hiếm xảy ra ở người <15 tuổi.
- Tử vong >80%, nếu sống sẽ phục hồi hoàn toàn (vì đây có thể coi là một phản ứng cực mạnh của cơ thể tiêu diệt virus). Biện pháp để cứu mạng bệnh nhân là ghép gan.
- Lâm sàng: bệnh cảnh não gan (rối loạn tri giác nặng, các triệu chứng ức chế thân não), sốt cao, gan teo nhỏ, XH tiêu hóa, nhiễm trùng huyết, suy tuần hoàn-hô hấp-thận. Tình trạng hoại tử gan nặng hiếm xảy ra, trong vòng 10 ngày.
- Cận lâm sàng: PT kéo dài, tăng Biliubin, tăng men gan rồi giảm nhanh.

5) Cận lâm sàng trong viêm gan cấp:

- Men gan tăng trước khi Bilirubin tăng, trở về trong giai đoạn hồi phục.
- Bilirubin thường trong khoảng 5-20 mg/dl (85-340 mcmmol/l). Nếu Bilirubin >340 mcmmol tìm xem có bệnh nền đi kèm?
- PT tăng khi hoại tử tế bào gan rất lớn. Albumin chỉ giảm tổng viêm gan virus có biến chứng.

6) Điều trị viêm gan cấp

a) Điều trị chung:

- Chế độ ăn giàu calo, ít béo (vì béo làm bệnh nhân viêm gan chán ăn). Tuyệt đối không uống rượu bia.
- Corticoid không có tác dụng.

b) Điều trị đặc hiệu:

- Viêm gan B tối cấp: Lamivudine.
- Viêm gan C: sau 12 tuần nhiễm cấp
 - ◊ INF hoặc Peg-INF, 12-24 tuần.
 - ◊ SVR (sustained virological response) đạt được 71-100%.

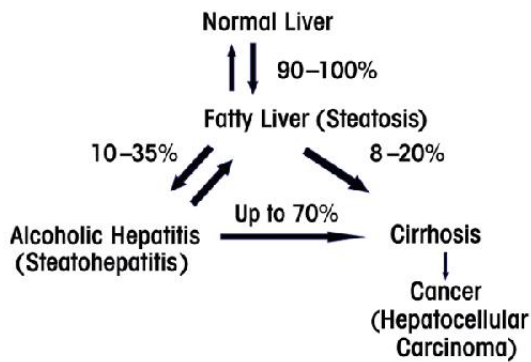
c) Theo dõi:

- Sau xuất viện theo dõi mỗi 2-4 tuần trong những tháng kế tiếp: Biliubin, men gan, những dấu ấn siêu vi lúc đầu dương tính.

d) Phòng ngừa:

- Viêm gan A:
 - ◊ Sau tiếp xúc (chưa có miễn dịch): 0.02 ml/kg kháng thể, càng sớm càng tốt, có hiệu quả đến 2 tuần sau tiếp xúc.
 - ◊ Vaccin: là virut bất hoạt bởi formalin.
- Viêm gan B:
 - ◊ Trẻ sơ sinh của những thai phụ mang thai: HBs0.5 ml HBIG, tiêm bắp, liều duy nhất, ngay sau sinh và bắt đầu chủng ngừa vaccin cho trẻ trong vòng 12h sau sinh.
 - ◊ Phòng ngừa sau tiếp xúc: kháng thể 0.06 ml/kg, tiêm bắp, liều duy nhất, chủng ngừa vaccin bắt đầu trong vòng 1 tuần sau tiếp xúc.
 - ◊ HBIG và vaccin có thể sử dụng cùng một lúc, chích ở 2 vị trí khác nhau.

II- VIÊM GAN DO RƯỢU:



- Tùy cơ địa, có người phải từ gan thoái hóa mỡ >> viêm gan >> xơ gan (trong tiến trình có thể hồi phục). Có người chuyển thẳng sang xơ gan và tiến trình này ko hồi phục.

III- TIẾP CẬN BỆNH NHÂN VIÊM GAN (HAY TIẾP CẬN BN CÓ MEN GAN TĂNG):

a) Tăng men transaminase:

- Có tăng không? → Men gan bình thường: <33 ở nam và <19 UI/L ở nữ (hội gan-mật Hoa Kỳ).
- Tăng chủ yếu là men nào? (ALT-bào tương, AST: bào tương và ti thể).
- Có bệnh lý nào khác ảnh hưởng men gan không?
 - ◊ Tăng: Bệnh cơ tim, cơ vân, tuyến giáp.. (AST tăng đơn thuần trong bệnh cảnh: macro-AST).
 - ◊ Giảm: giảm giá tạo khi có tăng ure máu.
- Mức độ tăng:
 - Quan điểm 1: Tăng ít (<150), tăng vừa, tăng cao (20-25 ULN hay >1000).
 - Quan điểm 2 (triệu chứng nội): Tăng nhẹ (<100), tăng vừa (<300), tăng cao.
 - ◊ Trên 3000: VGSV cấp, ngộ độc thuốc (paracetamol), thiếu máu (shock liver), ngộ độc nấm amanita.
 - ◊ Nhỏ hơn 300: VG siêu vi mạn (ĐB là đợt bùng phát cấp tính VGSV mạn), viêm gan tự miễn, do thuốc, do rượu.
 - ◊ Nhỏ hơn 5 lần ULN: VGSV mạn, xơ gan, tắc mật mạn, gan nhiễm mỡ.
- Tỉ số De Ritis: AST/ALT (SGOT/SGPT):
 - ◊ <1: hoại tử tế bào gan cấp (viêm gan virut cấp). >1 (tổn thương gan mạn)
 - ◊ >2: viêm gan do rượu (vì khi đó ALT thấp-vì thiếu vitamin B6, cofactor tổng hợp ALT).
 - ◊ >4: đợt bùng phát viêm gan do bệnh Wilson.

b) Đề nghi CLS:

- Tiền căn, tính chất tăng men gan có gợi ý gì không?
- Xét nghiệm cần làm:
 - ◊ Virut: *HbsAg, Anti-HCV, Anti-HAV IgM.*
 - ◊ Rượu: *GGT, biland lipid, siêu âm bụng.*
 - ◊ Tự miễn: *Điện di đạm máu, ANA, SMA, Anti-LKM1.*
 - ◊ Wilson: *Ceruloplasmin, Cu nước tiểu 24h.*
 - ◊ Ú Fe: *Fe HT, Ferritin, Độ bão hòa transferrin*

c) Viêm gan virut:

- Luôn phải tầm soát (Gợi ý: tiền căn gia đình, tỉ số O/P <1.).
- Phân biệt viêm gan B và viêm gan C trên LS (không đặc hiệu): viêm gan B thường có triệu chứng hơn, dịch tế ở VN viêm gan B nhiều hơn, tiền căn gia đình, chủng ngừa. Có tiêm chích ma túy không?
- Marker:

TABLE 37-3

COMMONLY ENCOUNTERED SEROLOGIC PATTERNS OF HEPATITIS B INFECTION

HBsAg	ANTI-HBs	ANTI-HBc	HBeAg	ANTI-HBe	INTERPRETATION
+	-	IgM	+	-	Acute hepatitis B, high infectivity
+	-	IgG	+	-	Chronic hepatitis B, high infectivity
+	-	IgG	-	+	1. Late acute or chronic hepatitis B, low infectivity 2. HBeAg-negative ("precoremutant") hepatitis B (chronic or, rarely, acute)
+	+	+	+/-	+/-	1. HBsAg of one subtype and heterotypic anti-HBs (common) 2. Process of seroconversion from HBsAg to anti-HBs (rare)
-	-	IgM	+/-	+/-	1. Acute hepatitis B 2. Anti-HBc "window"
-	-	IgG	-	+/-	1. Low-level hepatitis B carrier 2. Hepatitis B in remote past
-	+	IgG	-	+/-	Recovery from hepatitis B
-	+	-	-	-	1. Immunization with HBsAg (after vaccination) 2. Hepatitis B in the remote past (?) 3. False-positive

Virus B	BN có nhiễm HBV không	HbsAg(+)	Xuất hiện trước lâm sàng và men gan (1-2 tháng)
	Nhiễm cấp/mạn	Anti-HBc IgM(+)	Có thể xuất hiện sau HbsAg ½ tháng. Anti-HBc IgM cũng là bằng chứng xác nhận nhiễm HBV hiện tại khi đang ở giai đoạn khoảng trống miễn dịch (Giai đoạn HbsAg và Anti-HbsAg cũng âm-vì cần thời gian kháng thể mới tạo đủ để xác định).
	Tình trạng hoạt động	HbeAg(+)	Virus đang nhân lên
		HbeAg(-)	Không nói lên được virut còn hoạt tính hay không hoạt tính (Muốn có HbeAg thì gen C phải dịch mã từ vùng precore, nếu đột biến vùng này thì sẽ không có HbeAg, thể đột biến này cũng thường gặp ở châu Á) nên có hoạt động thì HbeAg vẫn âm tính.
		HBV-DNA	Đánh giá chính xác mức độ hoạt động. Ở VN, 1 bệnh nhân trẻ nhập viện vì VG, xét nghiệm HBV DNA tăng cao => Chưa chắc là VG do virut B, xem xét có nguyên nhân khác không và trong TH này nếu HBc-IgM cũng tăng giúp củng cố CĐ (Xem ở trên)
Đã từng nhiễm hay chưa	Anti-HBc	Kháng nguyên lõi, đã nhiễm thì không mất.	

	Có miễn dịch chưa	Anti-HbsAg	Về lý thuyết >10 đơn vị là đã có tác dụng bảo vệ.
Virus C	Có và còn nhiễm không?	Anti-HCV(+)	BN đã từng nhiễm HCV
		Anti-HCV(-)	Chưa chắc bệnh nhân không nhiễm vì có thể xuất hiện sau LS 6 tháng.
		HCV-RNA	Chính xác bệnh nhân có nhiễm hay không? Mức độ hoạt động.
Virus D		-HbsAg -Anti-HDV IgM/IgG	Viêm gan virus D cấp: -IgM HBc dương → Đồng nhiễm. -IgM HBc âm → Khả năng là bội nhiễm.
Virus A (E, EBV, CMV)		Anti-HAV IgM/ IgG.	

d) Viêm gan do rượu:

- Chẩn đoán:
 - ◊ Uống rượu >60g/ngày và kéo dài trong nhiều năm.
 - ◊ Loại trừ các nguyên nhân khác (viêm gan virus)
 - ◊ Khác: Tỉ số O/P >2 (hoặc AST tăng chủ yếu nhưng ko quá 2-10 lần giới hạn trên, ALT có thể bt hoặc thấp). GGT tăng, kéo dài. (có thể: tăng Triglycerit, siêu âm: gan nhiễm mỡ).

e) NASH (non-alcoholic steatohepatitis): viêm gan thoái hóa mỡ không do rượu.

- Tích tụ mỡ trong gan, hóa sẹo, tương tự bệnh gan do rượu nhưng bệnh nhân ko có tiền căn uống rượu.
- Liên quan cơ địa đặc biệt: Nữ, béo phì (40%), ĐTĐ type 2, rối loạn CH lipid, bệnh mạch vành, ĐT corticosteroid kéo dài.

f) Viêm gan do thuốc, độc chất:

- Chẩn đoán:
 - ◊ Loại trừ nguyên nhân khác + tiền sử tiếp xúc với thuốc, độc chất.
 - ◊ Thuốc: acetaminophen liều cao, thuốc kháng lao(Rifamicine: thường tăng men gan, Isoniazid thường gây tắc mật hơn) , thuốc kháng giáp (PTU gây hủy tế bào gan, imidazol gây tắc mật), thuốc ĐT ĐTĐ (SU: tắc mật, TZDs), ngừa thai, gây mê, thảo dược đông y và thực phẩm chức năng....
 - ◊ Độc chất: ngộ độc nấm Amanita phalloidss, CCl4, P vô cơ...
- Cập nhật (theo CIOMS) đối với viêm gan do thuốc-độc chất:
 - ◊ Bất thường chức năng gan: Tăng (AST, ALT, AP, total bilirubin giữa N-2N).
 - ◊ Tổn thương gan: >2 ULN của ALT, AST, AP, total bilirubin.
 - ◊ Tổn thương gan cấp: Tế bào gan (ALT >2 N hoặc ALT/AP >=5), tắc mật (AP> 2N hoặc ALT/AP =<2), hỗn hợp (ALT/AP từ 2-5).
 - ◊ Tổn thương gan mạn: tăng >3 tháng.

g) Viêm gan do bệnh lý tự miễn:

- Gợi ý: tiền căn gia đình, điện di đạm thấy gama-globulin tăng, bệnh lý tự miễn đi kèm (thiếu máu tán huyết tự miễn, viêm giáp, viêm loét dạ dày-tá tràng, viêm đại tràng, viêm khớp dạng thấp...).
- Chẩn đoán: Loại trừ viêm gan virus + hiệu giá kháng thể KT > 1/80 (>1/20 trẻ em).
- Hai type:
 - ◊ Type 1 (dạng Lupus): nữ trẻ, ANA(+), SMA(+), đáp ứng tốt với corticoid.
 - ◊ Type 2: Anti-LKM1(+), đáp ứng kém với corticoid.
 - ◊ Trong đó: ANA là KT kháng nhân, SMA: KT kháng cơ trơn, Anti-LKM1: KT kháng tiêu thể gan, thận.

h) Bệnh Wilson:

- Gợi ý: Tiền căn gia đình (anh em). Vòng Keyser Fleischer (viền nâu quanh giác mạc), liềm móng xanh da trời (azure lunula)...Tổn thương đa cơ quan: rối loạn thần kinh, tán huyết.
- Chẩn đoán: Ceruloplasmin giảm(<0,2 g/L). Đồng nước tiểu tăng (>100microgam/24h). Sinh thiết Cu trong tb gan và định lượng Cu > 250microg/g gan khô.
- Ceruloplasmin v/c đồng ra khỏi gan, muốn v/c được phải gắn với Cu đủ 5 thụ thể, rối loạn gắn ko đủ => Ceruloplasmin ko v/c ra khỏi gan được, tích tụ đồng, giảm Ceruloplasmin ở trong máu (ko phải do giảm TH ceruloplasmin).

i) Ú sắt mô (hereditary hemochromatosis):

- Fe ăn vào, hấp thu 10% ở tá tràng, chỉ đủ để thải ra phân và nước tiểu, bệnh ú Fe mô là do rối loạn sự hấp thu ở tá tràng => quá tải Fe.
- Nguyên nhân:

◊Rối loạn hấp thu Fe.

◊Nhập quá nhiều Fe: bệnh nhân uống quá nhiều thuốc bổ sung Fe (Fe thức ăn hấp thu theo nhu cầu của cơ thể, Fe trong thuốc là muối Fe 2 có tỉ lệ hấp thu cao hơn- 15% và không ngừng hấp thu mặc dù bệnh nhân hết thiếu).

- Gợi ý: Nhiều cơ quan bị tổn thương: Xạm da, suy thượng thận, viêm tụy mãn, bệnh cơ tim...
- Chẩn đoán: Sự quá tải Fe: Fe HT, Ferritin, độ bão hòa transferrine tăng

i) Nguyên nhân khác:

- Vi trùng, KST:

◊Bệnh cảnh NTH, NT đường mật, NT TH ko?

◊Chủ yếu do vi khuẩn Gram(-), và vi trùng đặc biệt: S.typhi (test Widal). Leptospira (test Martin-Petit).

- Bệnh gan do thiếu I-AT:

CD: bệnh gan mạn + khí phế thũng (ko hút thuốc lá) + giảm I-AT.

- Shock liver:

◊Gan bị tổn thương do giảm tuần hoàn máu đến tế bào gan.

◊Bệnh cảnh sốc nặng làm men gan tăng cao, có thể hơn 1000 U/L nhưng chỉ kéo dài thoáng qua (7-20 ngày) và hiếm khi ảnh hưởng lớn đến CN gan.

IV- ĐỌC THÊM:

a) Giai đoạn dung nạp miễn dịch và quyết định điều trị:

- Immune tolerance is clinically described as HBeAg positivity with DNA levels at or above 20,000 IU/mL and no significant immune response to the virus; thus, these patients have persistently normal alanine aminotransferase (ALT) levels. Biopsies in immune tolerant patients are generally benign, without signs of significant inflammation or fibrosis.⁶ Spontaneous loss of HBeAg in this stage is very low, and these patients are highly contagious due to their high levels of viremia.
- The mechanism behind immune tolerance has not been fully elucidated, but HBV-specific T-cell hyporesponsiveness may be partly due to ineffective antigen processing and transport to major histocompatibility complex class I molecules.⁷ This inefficient T-cell response—with anergy, deletion, altered maturation of virus-specific effector cells, and expansion of regulatory T cells—may be a factor in immune tolerance.⁸ It has also been noted that lymphocytes bearing the classic NK phenotype dominate the immune effector cell population in immune tolerant patients, and the distribution of NK cells, CD4+ cells, and CD8+ cells resembles that seen in normal liver.⁹ In a recent study, intrahepatic and peripheral NK cells in immune activated and immune tolerant patients were studied, and researchers found that NK cells were activated with higher levels of interleukin (IL)-12, IL-15, and IL-18. Hepatic NK cells were also found to be more cytolytic than peripheral NK cells, which correlated with more inflammation and higher ALT levels in individuals who were immune activated.
- Việc điều trị ở giai đoạn “immuno tolerance” hay không còn tranh cãi, nhưng ở người lớn thì tất cả các quốc gia và quốc tế đều bảo ko.

Organization/Guidelines	Recommendations regarding immune tolerant patients
European Association for the Study of the Liver	Most patients under 30 years of age with persistently normal ALT levels, a high HBV DNA level (usually $>10^7$ IU/mL), no suspicion of liver disease, and no family history of HCC or cirrhosis do not require immediate liver biopsy or therapy. Follow-up is mandatory.
American Association for the Study of Liver Diseases	HBeAg-positive patients with persistently normal ALT levels should have their ALT levels tested at 3–6 month intervals. ALT and HBV DNA levels should be tested more often when ALT levels become elevated. HBeAg status should be checked every 6–12 months.
Asian Pacific Association for the Study of the Liver	Patients with viral replication but persistently normal or minimally elevated ALT levels should not be treated, except patients with advanced fibrosis or cirrhosis. Immune tolerant patients need adequate follow-up and HCC surveillance every 3–6 months.
National Institutes of Health Consensus	Therapy is not recommended for patients who are in the immune tolerant phase, which includes the presence of HBsAg, high HBV DNA levels, normal ALT levels, and liver histology showing mild or minimal inflammation and fibrosis.

Organization/Guidelines	Recommendations regarding immune tolerant patients
US Algorithm	Younger patients are often immune tolerant. A biopsy should be considered, particularly if a patient is older than 35–40 years of age. Patients should be treated if there is evidence of histologic disease on liver biopsy. In the absence of biopsy, patients should be observed for elevation in ALT levels.

- Although guidelines do not recommend therapy in immune tolerant patients, clinicians should note the importance of taking into account the age of the patient, duration of infection, whether ALT levels are truly normal for that patient, whether ALT levels are fluctuating, whether there is a family history of cirrhosis or HCC, the severity of histology, and other comorbidities.

- Conclusion:

HBV infection is a perplexing and dynamic viral disease with a natural history that remains largely unpredictable to the clinician. Immune tolerant disease is best characterized by high viral replication in the setting of minimal liver inflammation and injury, and this stage can persist for decades. The risk of disease progression in the truly immune tolerant patient is believed to be low, but HCC risks are largely unknown and, again, unpredictable. We do not know whether current therapies will change the natural history of disease in these individuals, and whether we should commit these patients to long-term antiviral therapy—while enticing—is not yet a clinical question we can answer based on the currently available data. Many further studies are needed in this patient population.