

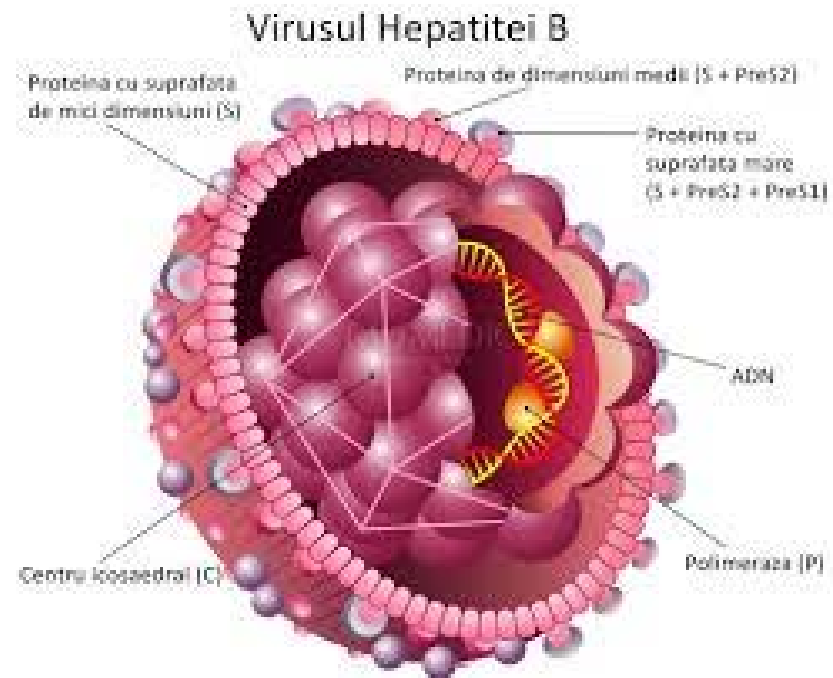
*Rolul medicului în managementul
infectiile virale hepatitice cu
transmitere parenterala*

Şef Lucrări Univ Dr. Pădureanu Vlad



Hepatita cronică virală B

- Evaluarea inițială și diagnostic
 - Istoric (anamneza) și examenul fizic
 - Evaluarea activității și a severității bolii (biologic, histologic, teste non-invazive)
 - Markerii serologici și virusologici

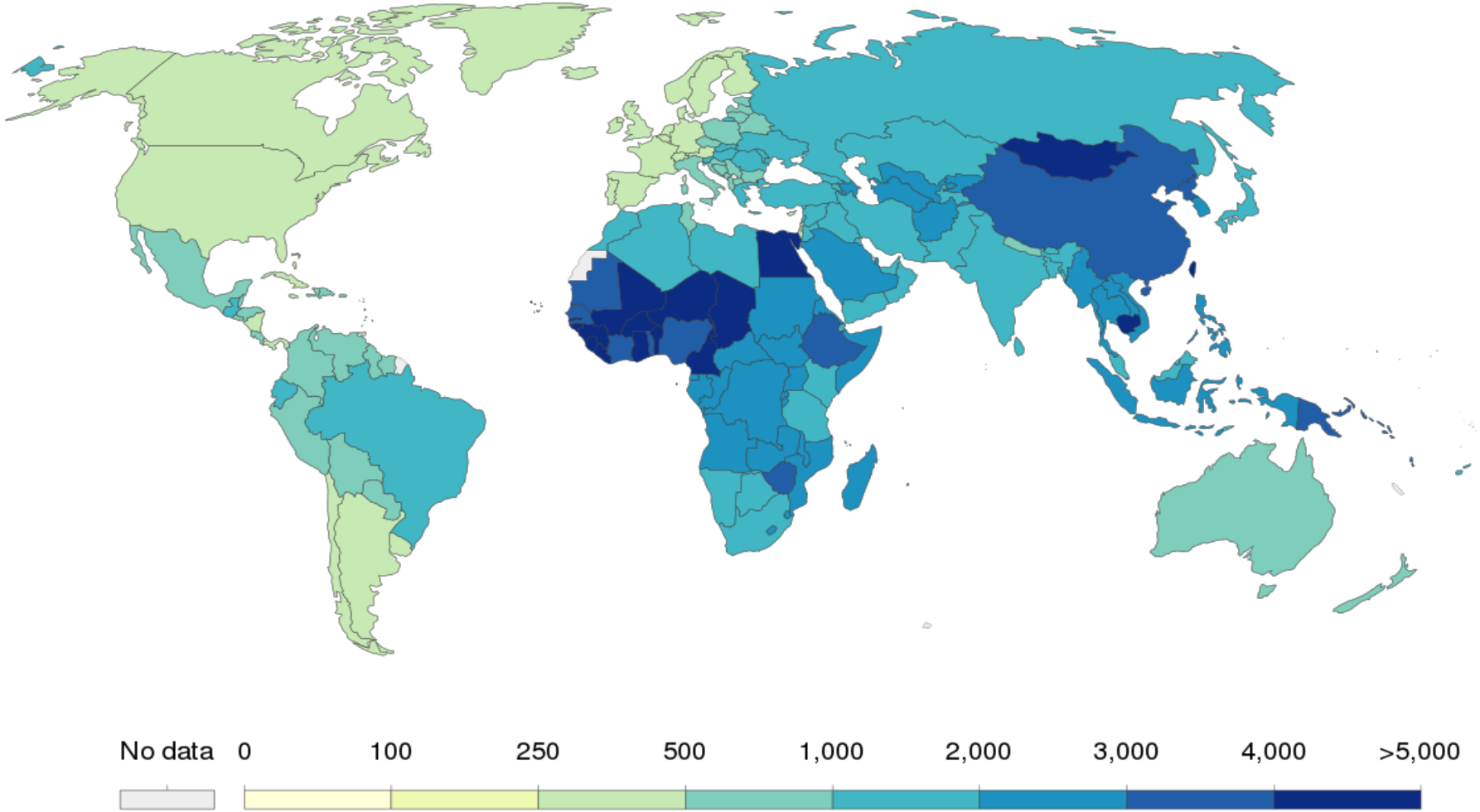


Prevalența

- Problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial
- 296 milioane de persoane cu infecție cronică VHB (persistența AgHBs) OMS 2020
- 1,5 milioane cazuri noi
- 820.000 decese
- 2 miliarde de persoane – marker serologici de expunere la VHB (anticorpi anti-HBc)
- Prevalența globală estimată 3,5%
- Prevalență redusă < 2% - Europa Occidentală, SUA, Australia, Noua Zeelandă
- Prevalența intermediară 2-7% - Europa de Est, Orientul Mijlociu, Asia Centrală, India, Singapore, Japonia
- Prevalență crescută $\geq 8\%$ - China, Hong Kong, Africa Sud-Sahariană

Hepatitis B incidence rate, 2017

Incidence of hepatitis B, measured as the number of new cases of hepatitis B per 100,000 individuals in a given population. SDG Target 3.3 is to combat hepatitis by 2030.



Source: IHME, Global Burden of Disease

Prevalența României

- Seroprevalența infecției VHB în populația general adultă 4,4%
- Rată de expunere exprimată prin prezența atc anti-HBc 27%
- LIVERO-2 (1,5%) ↓ marcată urmare a – vaccinare universală la naștere
 - vaccinare persoane grupe de risc
 - măsuri de prevenire a transmiterii nosocomiale

Prevalența VHD

- 0,11-0,98% în populația generală, 4,5-13,02% la subiecții AgHBs-pozitivi
- 12-72 milioane de subiecți seropozitivi la nivel mondial
- În **România** – caracter hiperendemic, 23,14% din subiecții AgHBs-pozitivi
 - 16,44% viremici (ARN-VHD pozitivi)
 - co-infecția VHB-VHD afectează – 37,9% din hepatită cronică AgHBs-pozitivă
 - 51,19% din ciroză hepatică AgHBs-pozitivă
 - 56% AgHBs-pozitivi aflați pe lista de așteptare – transplant
 - 48,7% hepatocarcinom AgHBs-pozitivi

Anamneza și examenul clinic

- Identificarea factorilor de risc
- Istoric familial de infecție virală B, ciroză sau HCC
- Afecțiuni asociate și manifestări clinice care indică severitatea bolii și evoluția către ciroză (splenomegalie, icter, angioame stelate)
- Forme complet asimptomatice sau pauci-simptomatice (astenie fizică, durere în hipocondrul drept – caracter persistent sau intermitent)
- Fazele replicative – simptome de hepatită acută
- 20% dintre pacienți manifestări extrahepatice - artralгии,
 - crioglobulinemie mixtă esențială,
 - vasculită,
 - glomerulonefrită,
 - acrodermatită,
 - poliarterită nodoasă

mediate de complexe imune circulante

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection

Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, Zoulim F, Faculty E-AHTEC. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B-report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference. J Hepatol 2020;72:539–557.

Evaluarea activității bolii

- Identificarea pacienților care necesită tratament antiviral
- Valori de 2-5 ori valoarea maxima a normalului, ALT>AST
- Valori crescute de 10-50 de ori peste valoarea maxima in pusee replicative

Evaluarea severității bolii

- Identificarea pacienților cu boală hepatică avansată, ciroză hepatică,
- Screening HCC
- Bil, Alb, GGT, Falc, Tr, timp de protrombină/INR valori anormale – ciroză
- ↑α feto-proteina – HCC
- Ecografie abdominală

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection

Yip TC, Wong GL, Chan HL, Tse YK, Lam KL, Lui GC, et al. HBsAg seroclearance further reduces hepatocellular carcinoma risk after complete viral suppression with nucleos(t)ide analogues. J Hepatol 2019;70:361–370.

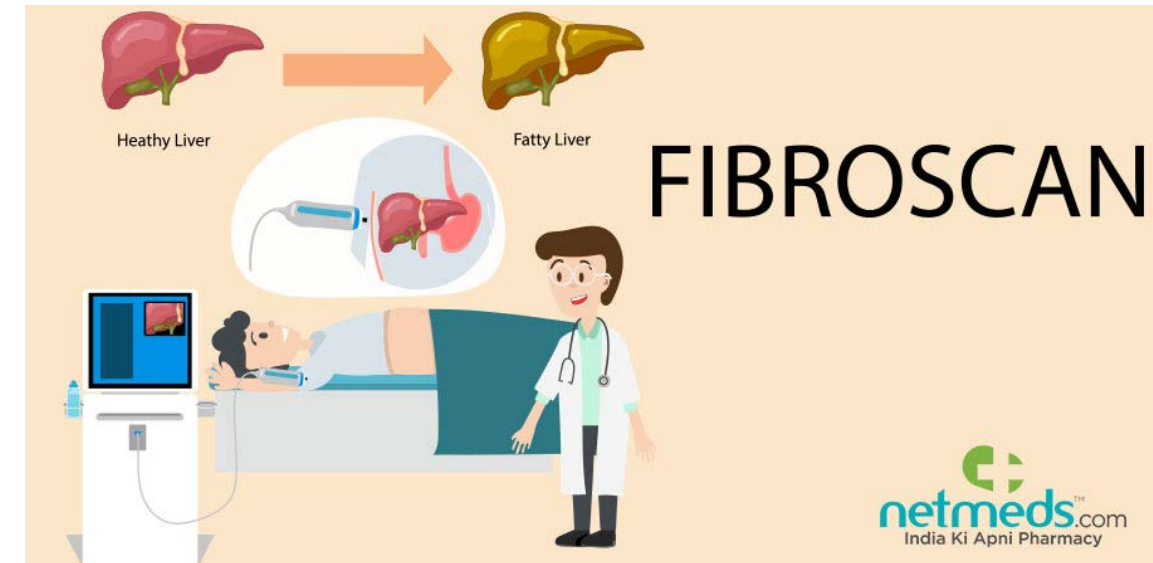
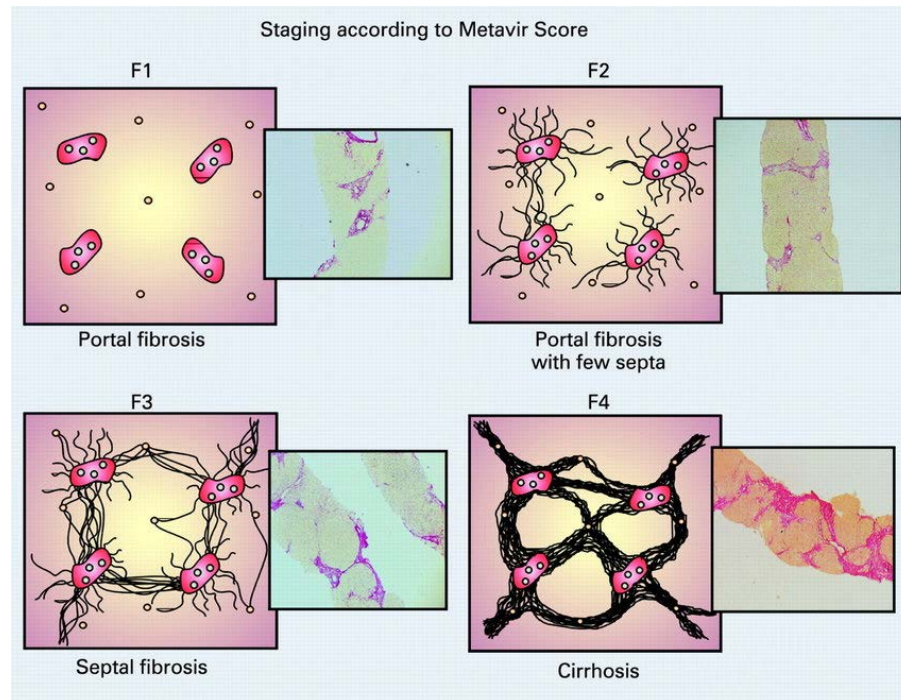
- Teste non invazive (elastografia, biomarkerii serici)
biopsia hepatică

Detecția activității necroinflamatorii și a fibrozei avansate

Fibroscan (elastografie tranzitorie) – cuantificarea non-invazivă a fibrozei hepatice

- valorile se corelează cu scorul histologic METAVIR

Fibroza semnificativă ($\geq F2$) $\geq 7,9$ kPa, fibroza severă $F4 \geq 11,7$ kPa



BIOMARKERI SERICI DIRECTȚI

- Acidul hyaluronic
- TIMP1 TIMP metallopeptidase inhibitor 1
- PIIINP [Procollagen III, N-terminal propeptide \(PIIINP\)](#)
- Componente ale matricei extracelulare
- Procesul de fibrogeneză hepatică

BIOMARKERI SERICI INDIRECTȚI (FibroActiTest)

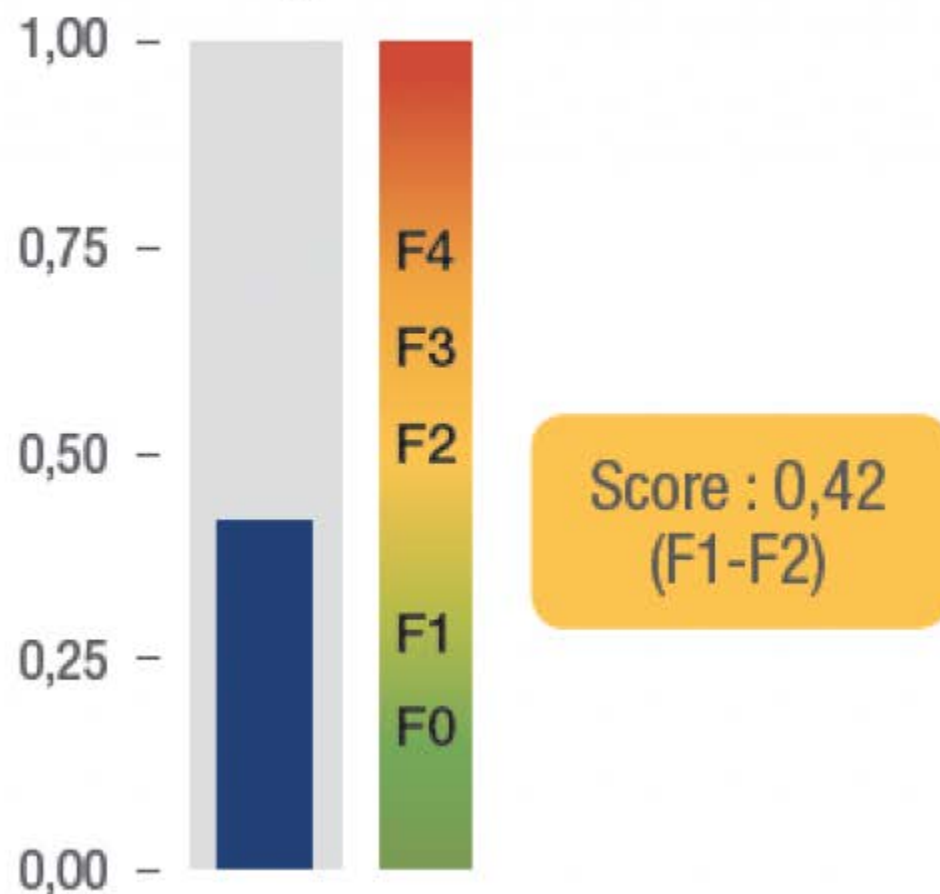
- Detectează consecințele injuriei hepatice – analize de laborator de rutină
- Formulă patentată – mai mulți parametri
- Se estimează fibroza și activitatea inflamatorie
- România cel mai utilizat test indirect, se corelează cu scorul METAVIR

EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection

Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, Sheen IS, Chiou HY, Chu CM, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35:1522–1527.

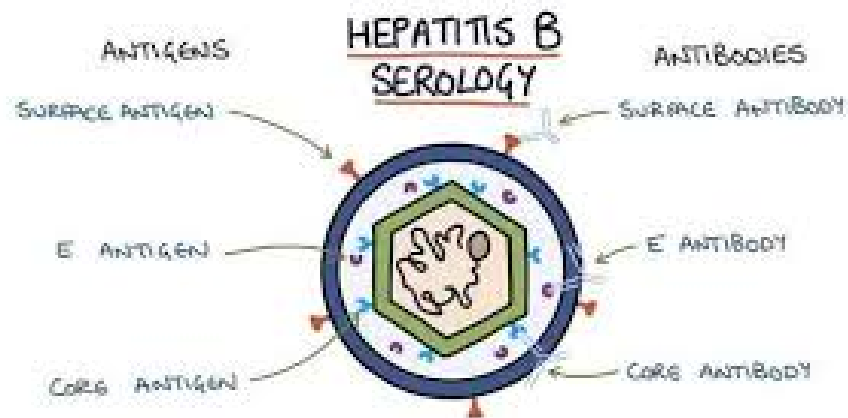
FibroTest®	Estimation du stade de fibrose METAVIR
0,75-1,00	F4
0,73-0,74	F3-F4
0,59-0,72	F3
0,49-0,58	F2
0,32-0,48	F1-F2
0,28-0,31	F1
0,22-0,27	F0-F1
0,00-0,21	F0

Exemple de rendu graphique des résultats d'un FibroTest® avec la valeur numérique du test et le degré de fibrose associé



Markeri serologici ai infecției cronice VHB

- AgHbs - antigenul de suprafata al virusului hepatitei B, primul marker imunologic al infectarii
- - prezent in sange cu cateva saptamani inainte de debutul clinic al bolii
- AgHbe - apare în decurs de o săptămână de la apariția AgHBs
- Anticorpii antiHBc
- ADN VHB



EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection

Cornberg M, Lok AS, Terrault NA, Zoulim F, Faculty E-AHTEC. Guidance for design and endpoints of clinical trials in chronic hepatitis B-report from the 2019 EASL-AASLD HBV Treatment Endpoints Conference. J Hepatol 2020;72:539–557.

Diagnostic serologic

- Detecția calitativă persistentă a AgHBs la peste 6 luni de la expunere, în prezența atc anti HBc
- Detecția virionilor și a particulelor subvirale
- Determinarea cantitativă a AgHBs - pacienți cu infecție/hepatită AgHBe negativă (rol prognostic)
 - aprecierea răspunsului la terapia cu interferon- α (IFN α)

Determinarea AgHBe și atc anti-HBe – diagnosticul fazei hepatitei cronice VHB (AgHBe pozitivă sau negativă)

- \uparrow AgHBe în ser se asociază cu nivelul replicării și gradul de infecțiozitate

Determinarea cantitativă a ADN VHB – indicator al replicării virale

- esențial pentru diagnostic
- stabilirea fazei infecției
- decizia terapeutică
- monitorizarea răspunsului la tratament

Fazele inițiale – valori crescute ale ADN VHB în prezența AgHBe

Fazele tardive – valori variabile ale ADN VHB în prezența atc anti-Hbe

Nivel crescut ADN VHB – factor predictive pentru dezvoltarea cirozei și HCC

Prognostic favorabil – nivel scăzut ADN VHB (< 2000 UI/ml)

- nivel redus al AgHBs (< 1000 UI/ml)

- aminotransferase normale

Risc crescut HCC – nivel crescut AgHBs

- replicare redusă (nivel redus ADN VHB)

Infecția rezolvată atc anti-HBc

Hepatita cronică virală B

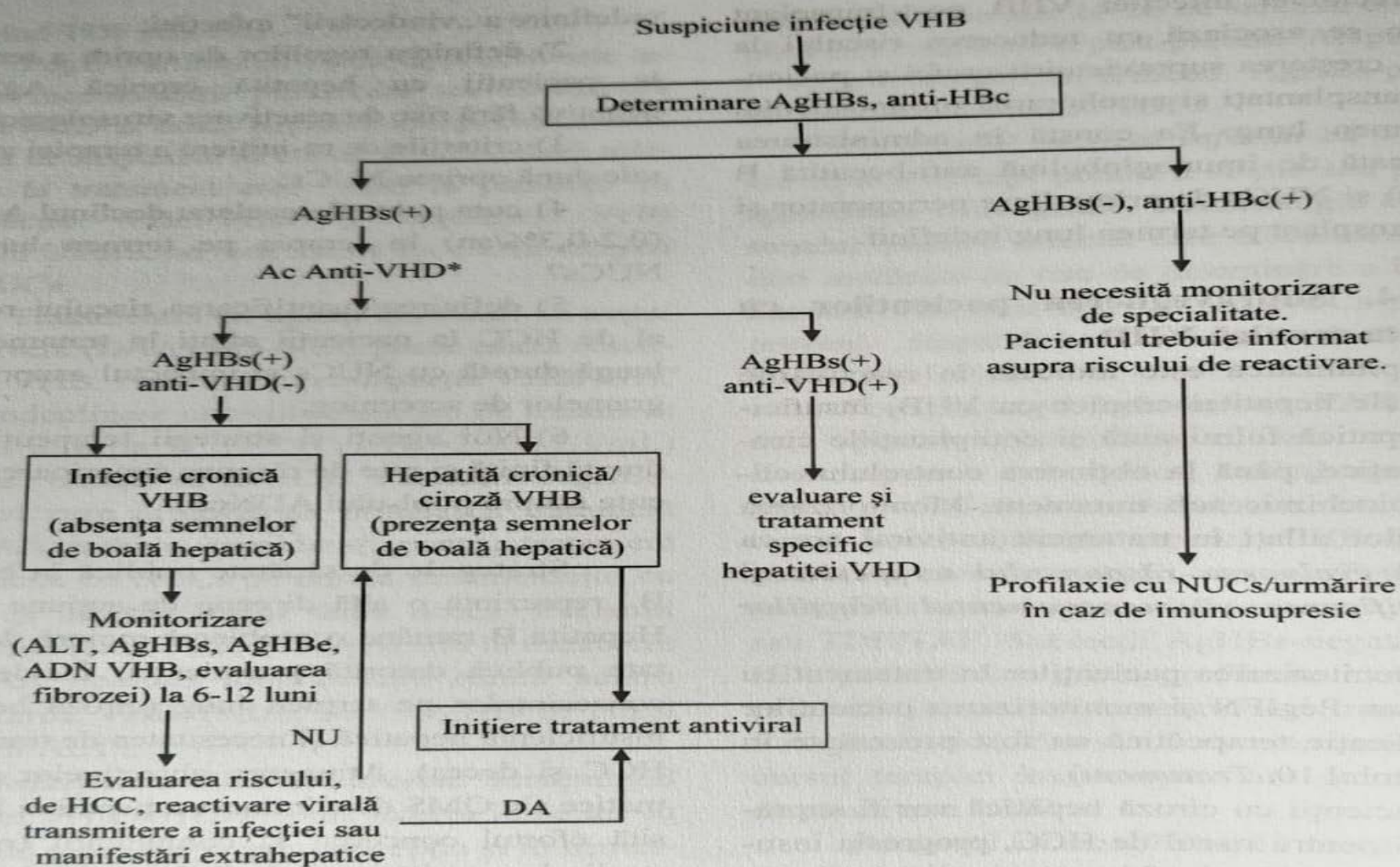
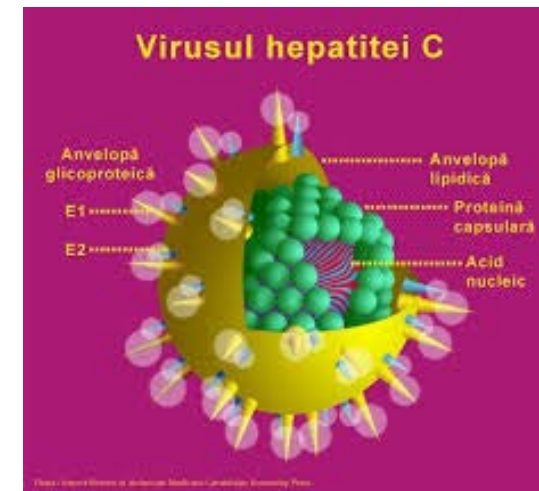


Fig. 6. Algoritm de management al infecției VHB

Hepatita cronică virală C

- Virus hepatitic C – rată ↑ de cronicitate
 - Persistența inflamației cronice în parenchimul hepatic timp de minimum 6 luni după expunere
 - Pe termen lung – 50% vor dezvolta ciroză hepatică
insuficiență hepatică
hipertensiune portală – ascită
 - hemoragie digestivă
 - encefalopatie hepatică
- 1-5% anual carcinom hepatocelular



Epidemiologie

- Problemă importantă de sănătate publică la nivel global
- Nr persoanelor infectate a ↓ de la 180 mil (2,5-3% din populația globală) la 57 mil
- 2,4 mil SUA, 3 mil Europa
- 550.000 infectați România (2,7% populația adultă)
- 1,5 mil persoane nou infectate anual
- România cauză – hepatite cronice virale 64%
 - ciroza hepatică 59%
 - 1/3 indicații de transplant hepatic
- Date LIVERO2 - ↓ importantă a prevalenței
 - 0,9% - regiunea Sud
 - 1,69% - SV
 - < 1% - NE

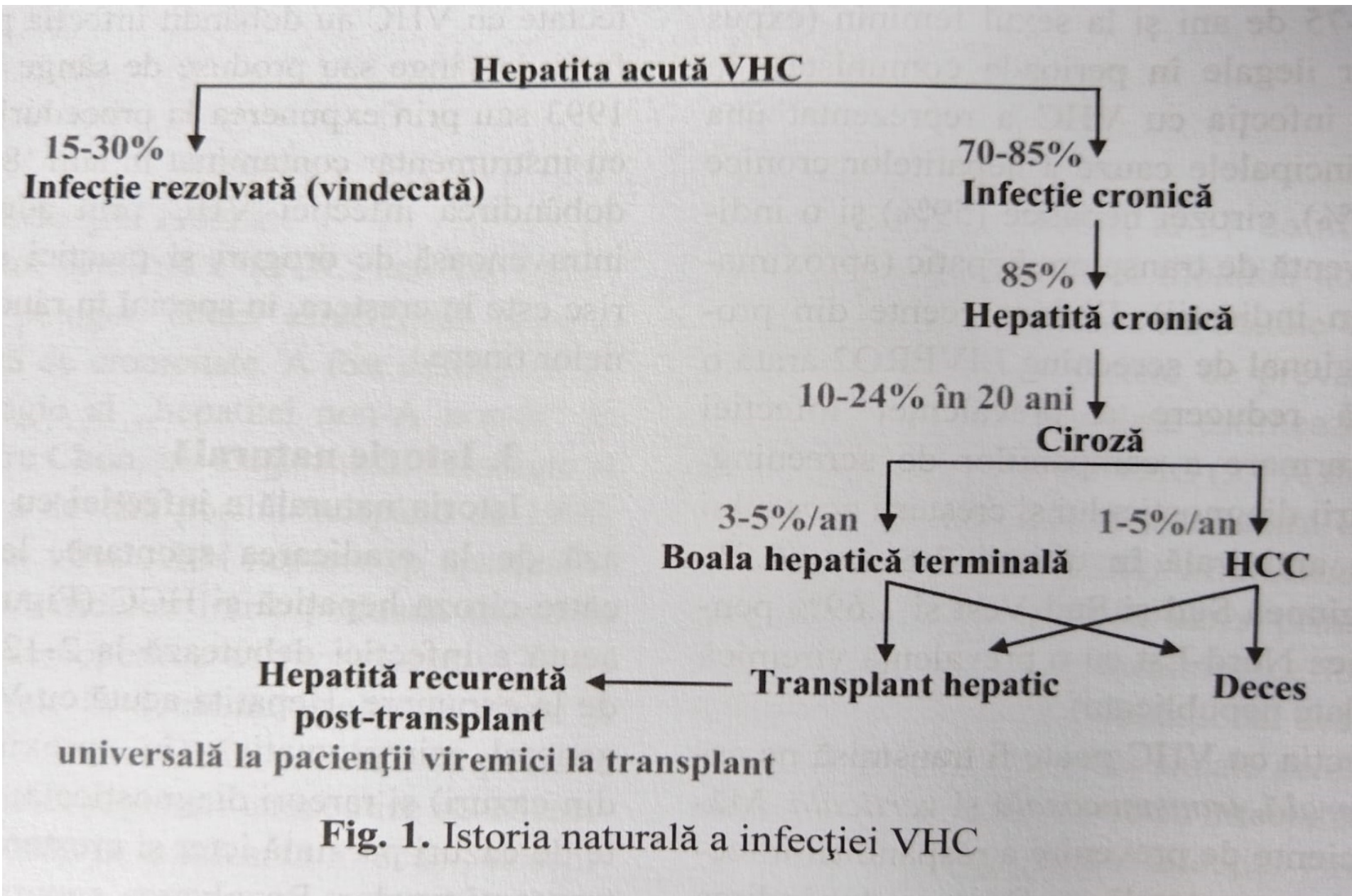


Fig. 1. Istoria naturală a infecției VHC

Tablou clinic

- Nu există manifestări clinice specifice
- 90% asimptomatici, examenul obiectiv normal
- 50% hepatalgie
- 40-75% manifestări extrahepatice nespecifice – astenie
 - greață
 - anorexie
 - disconfort abdominal
 - artralгии
 - mialгии
 - prurit
 - depresie
 - tulburări cognitive
- Purpură 1,5%
- Vasculită sistemică 1%
- Lichen plan 1%
- Sindrom sicca 1%
- Fenomen Raynaud 1%
- Porfirie cutanee tardă 0,2%

Diagnostic

- 70% - transaminaze \uparrow ALT $<$ 2xN
- 30% - transaminaze persistent/intermitent normale
- Nu există corelație între nivelul transaminazelor și gradul injuriei hepatice
- Teste serologice – expunera la VHC
- Teste moleculare – detecția ARN VHC și genotiparea virală (indică genotipul și replicarea virală)
- Examen histopatologic – puncție biopsie hepatică
 - teste non-invazive (elastografie, biomarkeri) – evaluarea fibrozei

Teste serologice

- Detectia atc anti-VHC test de prima linie pentru diagnostic
- Indica expunerea la VHC, nu confirma infectia activa
- Atc anti-VHC persist indefinit dupa eradicarea spontana sau terapeutica
- Teste imun-enzimatice EIA
- Teste rapide de diagnostic RDT
- Test fals negativ – imunodeprimați, hemodializa cronică, hepatită acută VHC

Teste virusologice

- Determinarea ARN VHC în ser prin tehnici moleculare PCR
- Încărcătura virală, genotipul nu se corelează cu severitatea injuriei hepatice

Evaluarea fibrozei

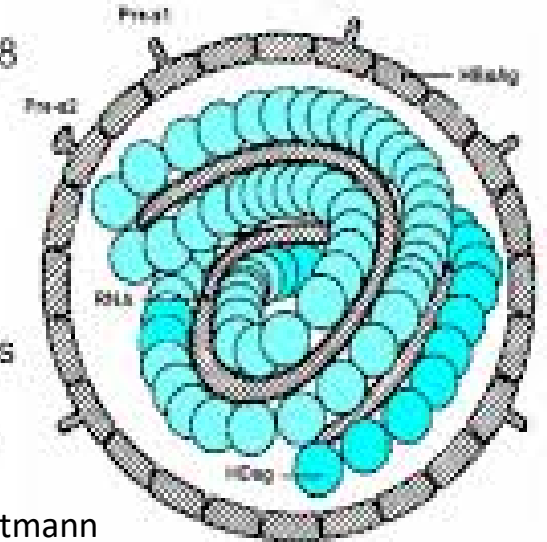
- Invaziv – biopsia hepatică
- Non-invaziv – metode elastografice/biomarkeri
- APRI
- FIB-4
- Enhance Liver Fibrosis – ELF
- FibroActitest
- Fibromax
- FibroScan
- Shear Wave Elastography (SWE)
- Elastografia RMN

HEPATITA CRONICĂ VHD

- Forme asimptomatice – descoperite incidental
 - manifestări clinice nespecifice
- Infecție mixtă VHB-VHD transaminaze persistent crescute scăzute sau normale în ciroza hepatică avansată
- pacienți anti-HBe pozitivi, nivel minim sau nedetectabil al AND VHB
- **Suspicionată și investigate la pacienții AgHBs-pozitivi cu boală hepatică activă și ADN VHB nedetectabil sau cu replicare redusă**

HEPATITIS D VIRUS (HDV, DELTA AGENT)

VIRION: spherical, 36-38 nm,
HBV capsid, HDV nucleoprotein
NUCLEIC ACID: (-) ss RNA, circular
Satellite virus : replicates only
in the presence of HBV



EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus

Giersch K, Bhadra OD, Volz T, Allweiss L, Riecken K, Fehse B, Lohse AW, Petersen J, Sureau C, Urban S, Dandri M, Lütgehetmann M. Hepatitis delta virus persists during liver regeneration and is amplified through cell division both in vitro and in vivo. Gut 2019;68(1):150–157.

Diagnostic infecție VHD

- Detecția atc anti-VHD totali
- **EASL și APASL** recomandă determinarea atc anti-VHD la persoane AgHBs-positive cel puțin o dată în viață
- **AASLD** screening la persoane AgHBs-positive cu factori de risc pentru infecția VHD sau la cei cu viremie B nedetectabilă/mică și transaminaze crescute
- **Testarea reflex** pentru atc anti-VHD în cazul tuturor persoanelor AgHBs-positive crește de 5 ori nr cu infecție VHD depistați
- Confirmarea infecției active cu VHD – determinarea ARN VHD prin PCR
- Nivelul replicării ARN-VHD se corelează cu prognosticul, răspunsul terapeutic și monitorizarea infecției

Pacienții cu fibroză avansată și ciroză – reducere a nivelului viremiei

- perioade de nedetectabilitate
- normalizarea transaminazelor
- prognostic nefavorabil

Biopsia hepatică - invazivă

- gold standardul – leziuni hepatice (gradarea necro-inflamației, stadializarea fibrozei)

Teste non-invasive – determinarea elasticității hepatice – elastografie tranzitorie (TE)

- shear-wave (SWE)

- scoruri de fibroză (APRI, FIB-4)

- evaluarea dinamică exprimată numeric a fibrozei hepatice

- valoare cut-off (12.5-14 kPa) – predicția cirozei

- Delta fibrosis score (GGT, vârsta, albumina, colinesteraza serică)

Pérez-Vargas J, Pereira de Oliveira R, Jacquet S, Pontier D, Cosset FL, Freitas N. HDV-like viruses. *Viruses* 2021;13(7):1207.

Netter HJ, Barrios MH, Littlejohn M, Yuen LKW. Hepatitis delta virus (HDV) and delta-like agents: insights into their origin. *Front Microbiol* 2021;12:652962.

Rolul medicului

- Echipă multidisciplinară – medic de familie
 - medic internist
 - gastroenterolog
 - infecționist
 - alți medici
- Rol important și primordial în echipa multidisciplinară
- Depistarea
- Diagnosticarea
- Monitorizarea pacienților
- Tratament – gastroenterolog
 - infecționist



VĂ MULȚUMESC