

TRANSMITEREA PERINATALĂ A VIRUSULUI HEPATITIC B

Perinatal transmission of hepatitis B virus

Asist. Univ. Dr. Simin Florescu, Medic primar Boli Infecțioase
Clinica de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș”, București
UMF „Carol Davila”, București

REZUMAT

Infectarea perinatală a nou-născuților cu virus hepatitic B reprezintă principala cale de transmitere a virusului în zonele cu prevalență înaltă, $\geq 8\%$, a infecției cronice VHB. Riscul de cronicizare este invers proporțional cu vârsta la care se achiziționează infecția, iar în cazul copiilor infectați perinatal atinge chiar valori de 90%. În aceste condiții, cunoașterea riscului și a mijloacelor de profilaxie constituie elemente importante pentru reducerea transmiterii perinatale a VHB. Deși mijloacele de prevenire a VHB, vaccinarea și administrarea de imunoglobuline specifice, sunt cunoscute și utilizate în diferite asocieri, există excepții care justifică testarea de noi abordări profilactice.

Cuvinte cheie: perinatal, profilaxie, VHB, antiviral

ABSTRACT

Perinatal transmission of viral hepatitis B is the main way of transmission in the high endemic regions, with prevalence $\geq 8\%$. The age at which a person becomes infected with HBV is the main factor determining the outcome, and the development of chronic hepatitis B is frequent in perinatal infected children, as much as 90%. Thus, evaluating the risk for infection and using the right prophylactic measures are the most important elements to prevent perinatal transmission of VHB. Although the vaccination and the specific immunoglobulines are already used, new methods are needed to prevent all cases.

Key words: perinatal, prophylaxis, VHB, antiviral

Infecția cu virusul hepatitic B (VHB) este o problemă majoră de sănătate publică la nivel mondial. Aproximativ o treime din populația globului, 2 miliarde de oameni se infectează la un moment dat cu virus hepatitic B (VHB), iar aproximativ 360 milioane rămân infectați cronic cu VHB (1).

Prevalența infecției cronice cu VHB variază în funcție de țară, variabilitatea fiind dată de nivelul dezvoltării economice, condițiile de trai și imunoprofilaxia la nivel național (existența unor programe naționale de vaccinare a copiilor, profilaxia adulților). Organizația Mondială a Sănătății recunoaște trei grupe de stratificare a infecției cronice VHB în funcție de prevalență, și anume: prevalența înaltă

($\geq 8\%$), medie (2-7%), redusă ($< 2\%$) (vezi figura 1) (2). În zonele cu prevalență înaltă a infecției cu VHB, transmiterea perinatală este una dintre căile majore de transmitere a virusului, spre deosebire de transmiterea majoritar percutanată în zonele cu prevalență medie sau transmiterea predominant sexuală în zonele cu prevalență joasă a infecției (3).

Consecințele pe termen lung ale infecției cronice cu VHB sunt ciroza hepatică și hepatocarcinomul, afecțiuni severe și cu posibilități terapeutice curative reduse. Infecția dobândită perinatal sau în primii ani de viață are un mare risc de cronicizare, deși formele simptomatice de HVB sunt rare (figura 2).

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Simin Florescu, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Prof. Dr. Victor Babeș”, Șos. Mihai Bravu, Nr. 281, Sector 3, București
email: siminflorescu@yahoo.com

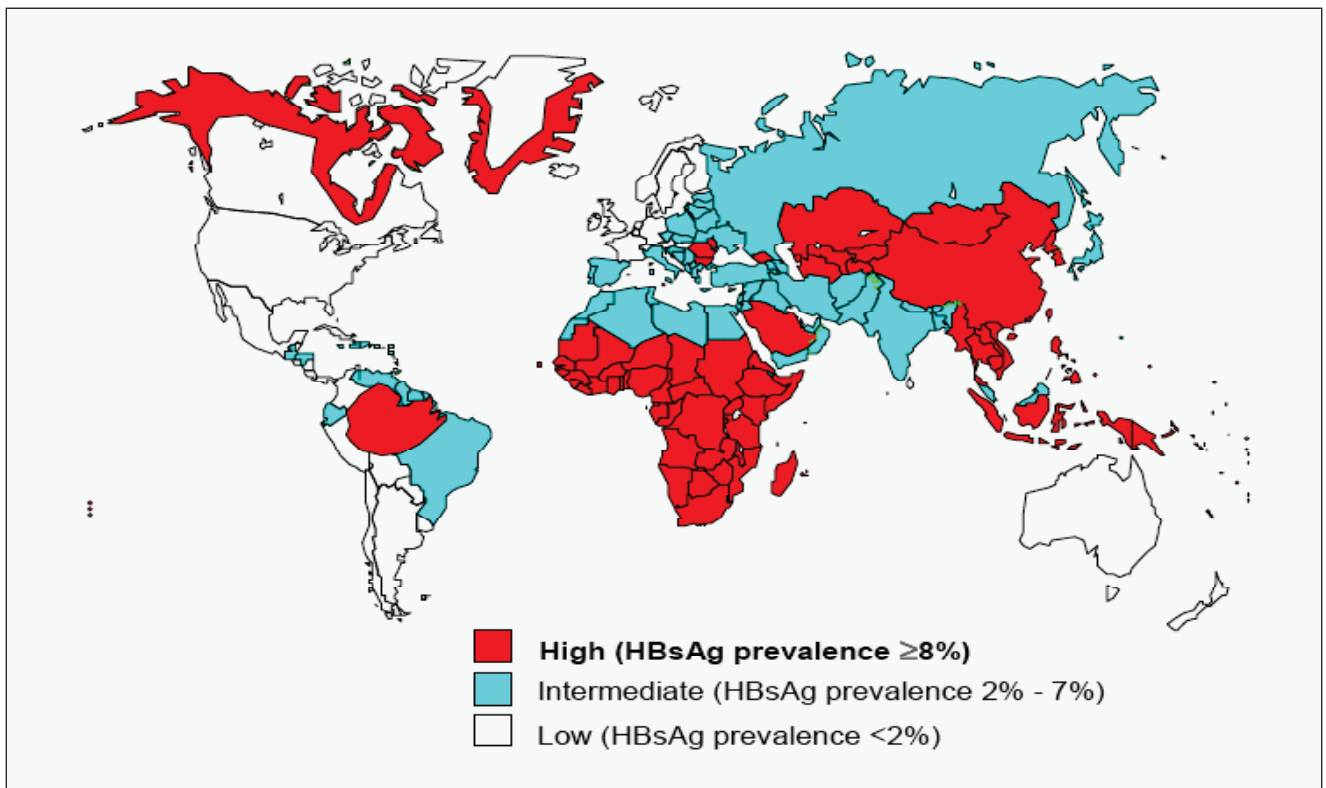


FIGURA 1. Distribuția geografică a endemiei de VHB
 (WHO 2001: "Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services")

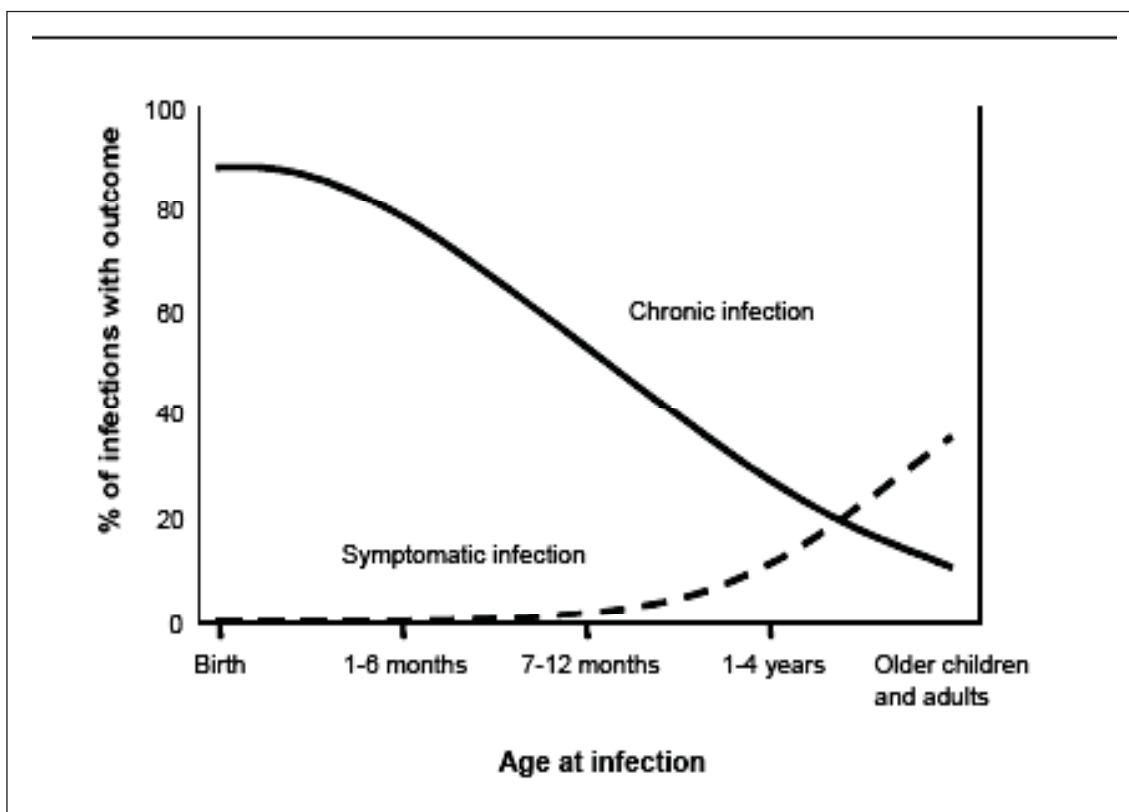


FIGURA 2. Prognosticul infecției cu VHB în funcție de vârsta la care a survenit infectarea
 (WHO 2001: "Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services")

Modalitățile de transmitere perinatală a infecției cu VHB sunt reprezentate de contactul cu secreții și sânge infectat matern în timpul nașterii în 98% dintre cazuri, dar și prin transmitere „în utero” în aproximativ 2% dintre cazuri (4,5).

Riscul de transmitere depinde de statusul mamei, și anume de gradul de replicare virală apreciat prin prezența simultană a Ag HBs, Ag Hbe, care determină un risc mare, de 70-90%, versus prezența doar a Ag HBs (Ag Hbe absent), ce indică un risc cuprins între 5-20%. Nivelul viremiei VHB DNA materne se corelează, de asemenea, cu riscul transmiterii perinatale.

Alăptarea și amniocenteza nu cresc riscul transmiterii perinatale a VHB, iar nașterea prin cezariană nu o previne (2).

Deși riscul de transmitere este mai mic la nou născuții cu mame Ag Hbe negativ, acești copii fac mai frecvent hepatită acută simptomatică sau forme fulminante de boală. O posibilă explicație a rarității formelor simptomatice sau fulminante la copiii din mame AgHBe pozitiv o constituie faptul că Ag HBe traversează bariera uteroplacentară și poate induce imunotoleranță a limfocitelor T la Ag HBe și Ag HBc, determinând infecție cronică VHB.

Prevenirea transmiterii perinatale a infecției cu VHB constituie un segment important al profilaxiei hepatitei cu VHB, mai ales în zonele cu prevalență înaltă, cum este și România. Mijloacele de profilaxie au două componente esențiale, și anume:

1. Screeningul femeii gravide pentru Ag HBs și ulterior Ag Hbe;
2. Imunoprofilaxia nou născutului, atât activă – vaccinare antihepatită B, cât și pasivă – Imunoglobuline (Ig) specifice anti VHB (6). Profilaxia pasivă preexpunere nu este eficientă, deci administrarea de imunoglobuline la femeile însărcinate ca și mijloc de prevenire a transmiterii VHB la nou născut nu este utilă.

Mijloacele de profilaxie a transmiterii VBH perinatale diferă în funcție de nivelul endemiei zonale și costuri. Măsurile minime necesare sunt reprezentate de vaccinarea nou născuților (în primele 24 de ore în zone sărace cu endemie înaltă). Strategiile de profilaxie și raportul cost-eficiență sunt enumerate în tabelul 1. Cea mai eficientă, dar și cea mai costisitoare strategie de profilaxie, este cea combinată, activă-pasivă, cu screeningul mamelor doar pentru AgHBs, și administrarea de Ig specifice și vaccin tuturor copiilor din mame Ag HBs pozitive, fără testarea și a statusului Ag Hbe. La polul opus este situată strategia cea mai puțin costisitoare, dar și cea mai puțin eficientă, care constă numai din vaccinarea antihepatită B a tuturor nou-născuților, indiferent de statusul matern (și fără testarea acestora). În categoria intermediară, atât ca eficiență, cât și costuri, este situată strategia de vaccinare a copiilor și administrarea în plus de Ig specifice celor din mame cu AgHBe pozitiv. (6,12).

În plus, Academia Americană de Pediatrie recomandă și adaptarea strategiei de profilaxie antiVHB în funcție de greutatea nou-născutului, administrând în plus încă o doză de vaccin (total 4 doze) la nou-născuții prematuri, cu greutate < 2000g (vezi tabelul 2) (7).

Rata eficacității profilaxiei activ-pasivă versus profilaxia exclusiv vaccinală a transmiterii perinatale VHB pare superioară. Xia GL și colab. au raportat o rată a eficacității de 91, 2% versus 87,8% la loturi semnificative alcătuite din 186 vs.289 copii, dar rata de seroprotecție la 4 ani a fost similară (66,6 vs. 65) (8). Rata similară de eficacitate la copiii cu profilaxie combinată activ-pasivă au fost raportate și de H. Noto și colab., cu o valoare de 93,5 % (9).

Există situații în care imunoprofilaxia activă și combinată eșuează; între cauzele posibile se menționează:

TABEL 1. Strategii de imunizare HVB (cost-eficiență)

(Mei-Hwei Chang, Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital, "Hepatitis B virus infection, Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2007) 12, 160e167)

	Maternal screening	Infant		Cost	Efficacy	Example
		Vaccine	HBIG			
1. Active Only	No	Yes	No	Lower	Modest	Thailand
2. Active + Passive						
Type I	HBsAg and HBeAg	Yes	Infants of HBeAg(+), HBsAg(+) mothers	Higher	High	Taiwan
Type II	HBsAg only	Yes	Infants of HBsAg(+) mothers	Highest	High	USA

Active immunization = hepatitis B vaccines. Passive immunization = hepatitis B immunoglobulin (HBIG). HBV, hepatitis B virus; HBeAg, hepatitis B e antigen; HBsAg, hepatitis B surface antigen.

TABELUL 2. Imunoprofilaxia VHB în funcție de greutatea la naștere (Red Book 2006)

Maternal Status	Infant ≥ 2000 g	Infant < 2000 g
HBsAg positive	<p>Hepatitis B vaccine + HBIG (within 12 h of birth)</p> <p>Continue vaccine series beginning at 1–2 mo of age according to recommended schedule for infants born to HBsAg-positive mothers (see Table 3.19)</p> <p>Check anti-HBs and HBsAg after completion of vaccine series²</p> <p>HBsAg-negative infants with anti-HBs levels ≥ 10 mIU/mL are protected and need no further medical management</p> <p>HBsAg-negative infants with anti-HBs levels < 10 mIU/mL should be reimmunized with 3 doses at 2-mo intervals and retested</p> <p>Infants who are HBsAg positive should receive appropriate follow-up, including medical evaluation for chronic liver disease</p>	<p>Hepatitis B vaccine + HBIG (within 12 h of birth)</p> <p>Continue vaccine series beginning at 1–2 mo of age according to recommended schedule for infants born to HBsAg-positive mothers (see Table 3.19)</p> <p>Immunize with 4 vaccine doses; do not count birth dose as part of vaccine series</p> <p>Check anti-HBs and HBsAg after completion of vaccine series²</p> <p>HBsAg-negative infants with anti-HBs levels ≥ 10 mIU/mL are protected and need no further medical management</p> <p>HBsAg-negative infants with anti-HBs levels < 10 mIU/mL should be reimmunized with 3 doses at 2-mo intervals and retested</p> <p>Infants who are HBsAg positive should receive appropriate follow-up, including medical evaluation for chronic liver disease</p>
HBsAg status unknown	<p>Test mother for HBsAg immediately after admission for delivery</p> <p>Hepatitis B vaccine (by 12 h)</p> <p>Administer HBIG (within 7 days) if mother tests HBsAg positive</p> <p>Continue vaccine series beginning at 1–2 mo of age according to recommended schedule based on mother's HBsAg result (see Table 3.19)</p>	<p>Test mother for HBsAg immediately after admission for delivery</p> <p>Hepatitis B vaccine (by 12 h)</p> <p>Administer HBIG if mother tests HBsAg positive or if mother's HBsAg result is not available within 12 h of birth</p> <p>Continue vaccine series beginning at 1–2 mo of age according to recommended schedule based on mother's HBsAg result (see Table 3.19)</p> <p>Immunize with 4 vaccine doses; do not count birth dose as part of vaccine series</p>
HBsAg negative	<p>Hepatitis B vaccine at birth³</p> <p>Continue vaccine series beginning at 1–2 mo of age (see Table 3.19)</p> <p>Follow-up anti-HBs and HBsAg testing not needed</p>	<p>Hepatitis B vaccine dose 1–30 days of chronologic age if medically stable, or at hospital discharge if before 30 days of chronologic age</p> <p>Continue vaccine series beginning at 1–2 mo of age (see Table 3.19)</p> <p>Follow-up anti-HBs and HBsAg testing not needed</p>

HBsAg indicates hepatitis B surface antigen; HBIG, hepatitis B Immune Globulin; anti-HBs, antibody to hepatitis B surface antigen.

¹ Extremes of gestational age and birth weight no longer are a consideration for timing of hepatitis B vaccine doses.

² Test at 9 to 18 months of age, generally at the next well-child visit after completion of the primary series. Use testing method that allows determination of a protective concentration of anti-HBs (≥ 10 mIU/mL).

³ The first dose may be delayed until after hospital discharge for an infant who weighs ≥ 2000 g and whose mother is HBsAg negative, but only if a physician's order to withhold the birth dose and a copy of the mother's original HBsAg-negative laboratory report are documented in the infant's medical record.

- Virus hepatitic B mutant (codon stop în regiunea precore), care nu produce Ag HBe, deși virusul este intens replicativ. În aceste cazuri copiii din mame cu virus mutant, Ag Hbe negative, sunt la risc pentru transmiterea VHB chiar vaccinați, în lipsa administrării de Ig specifice.
- creșterea procentului de tulpini VHB mutante care „scapă” vaccinării
- transmiterea intrauterină la copii din mame cu viremie mare.

Un exemplu în acest sens este studiul efectuat de I. Holtby, B. McCarron care a testat viremia a 13 paciente gravide cu Ag HBs pozitiv, Ag Hbe negativ, Ac anti Hbe pozitiv; 7 dintre acestea aveau viremie VHB detectabilă și cu valori cuprinse între 2.3×10^2 și 8.5×10^4 copii/ml (tabelul 3) (10). Deși date limitate sugerează că limita sub care o gravidă cu AgHBs prezent și AgHBe negativ devine non-infecțioasă pentru nou-născut este de 104 copii/ml

(...), nu există certitudinea absenței transmiterii perinatale la nou născuții din aceste mame care au fost expuși la un inocul mare viral.

Având în vedere aceste aspecte, este necesară luarea în considerare pentru profilaxia transmiterii perinatale a VHB și a altor măsuri complementare care să acopere cazurile de eșec datorate transmiterii intrauterine și virusurilor mutante. Astfel, este în curs de investigare terapia cu Lamivudină a gravidelor infectate cronic VHB în ultimul trimestru de sarcină (6). De asemenea, este necesară evaluarea administrării de Ig specifice în paralel cu vaccinarea la toți copiii din mame Ag HBs pozitive, indiferent de statusul Ag HBe (deși aceștia se infectează mai rar cu VHB, fac forme de regulă severe sau chiar fulminante).

În perspectivă, sinteza unui vaccin antiVHB care să conțină și Ag de suprafață mutant ar mări considerabil eficacitatea vaccinării, dar rămâne încă un deziderat.

TABEL 3. Viremie la gravide cu Ag HBe negative

(I Holtby, B McCarron: "Immunisation of babies of women who screen positive for hepatitis B", *Commun Dis Public Health* 2004; 7(4): 258-9)

Age at presentation (years)	HBV DNA estimation	Area of origin
20.8	Not detected	Middle East
20.8	Not detected	Indian subcontinent
21.0	8.5×10^4	West Africa
24.4	Not detected	North Africa
24.8	2.3×10^2	Indian subcontinent
27.7	1.3×10^3	Indian subcontinent
29.0	Not detected	South East Europe
30.2	3.7×10^3	Indian subcontinent
32.8	3.4×10^2	West Africa
32.9	4.0×10^4	Indian subcontinent
33.2	Not detected	South West Asia
33.5	Not detected	Indian subcontinent
41.2	5.2×10^4	East Asia

BIBLIOGRAFIE

1. **The Global Alliance for Vaccines and Immunization**, WHO, February 2005
2. **WHO**, Department of Communicable Diseases Surveillance and Response- Hepatitis B.
3. **Mandell, Douglas and Bennet's** - Principles and Practices of Infectious Diseases, seventh edition, p. 2067-2081.
4. **WHO 2001, Geneva** – "Introduction of hepatitis B vaccine into childhood immunization services. Management guidelines, including information for health workers and parents."
5. **Koen Van Herck, MD, PhD,*† and Pierre Van Damme, MD, PhD*** - "Benefits of Early Hepatitis B Immunization Programs for Newborns and Infants", The Pediatric Infectious Disease Journal • Volume 27, Number 10, October 2008
6. **Mei-Hwei Chang** – „Hepatitis B Virus Infection“, Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2007) 12, 160-167
7. **Red Book 2006**. American Academy of Pediatrics, -“ Hepatitis B”, p.347
8. **Xia GL, Gong J, Wang JJ, Meng ZD, Jia ZY, Cao HL, Liu CB.** – “Efficacy of recombinant hepatitis B vaccine and low-dose hepatitis B immune globulin in preventing mother-infant transmission of hepatitis B virus infection”, Institute for Viral Disease Control and Prevention, Chinese Center for Disease Control and Prevention, Beijing 100052, China
9. **Hiroshi Noto, Toshihiko Terao, Shigeo Ryou, Yasuyuki Hirose, Takami Yoshida, Hideo Ookubo, Hidetoshi Mito, Hiroshi Yoshizawa** -“ Combined Passive and Active Immunoprophylaxis for Preventing Perinatal Transmission of the Hepatitis B Virus Carrier State in Shizuoka, Japan During 1980-1994”, J Gastroenterol Hepatol 18(8):943-949, 2003. © 2003 Blackwell Publishing
10. **I Holtby, B McCarron** – “Immunisation of babies of women who screen positive for hepatitis B”, Commun Dis Public Health 2004; 7(4): 258-9