

Managementul infecției cu virus hepatitic B în legătură cu reproducerea umană

George Gherlan

Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

REZUMAT

Infecția cu VHB este o problemă importantă de sănătate publică. Se estimează că la nivel mondial 2 miliarde de oameni prezintă markeri serologici ce atestă trecerea prin această infecție.

În majoritatea cazurilor de infecție VHB contractată la vârsta adultă, evoluția naturală este către clearance-ul AgHBs (ceea ce nu este totuși echivalent în toate cazurile cu vindecarea completă, virusul putând persista sub forma de ccc ADN în celulele hepatice). Situația este complet diferită, însă atunci când infecția survine în perioada perinatală (intrapartum sau post-partum și mai rar intrauterin), acești pacienți evoluând mai frecvent către forme cronice de infecție ce pot fi active, inactive sau sub formă de imunotoleranță. Transmiterea materno-fetală reprezintă principala problemă în ceea ce privește managementul infecției VHB în sarcină.

În această trecere în revistă a datelor din literatură am sintetizat datele referitoare la impactul infecției VHB asupra sarcinii, dar și a sarcinii asupra infecției VHB. Am căutat de asemenea date cu privire la posibilitatea transmiterii paterno-fetale a infecției și am încercat să clarific mecanismele prin care infecția ajunge să fie transmisă, pentru ca în cele din urmă să sintetizez recomandările existente cu privire la managementul infecției cu VHB în legătură cu reproducerea umană sub forma unor algoritmi care să ușureze activitatea medicului de boli infecțioase pus în fața unei astfel de situații.

Cuvinte cheie: Hepatită B, sarcină, transmiterea materno-fetală, VHB, prevenție

ETIOLOGIE

Virusul hepatitei B (VHB) aparține familiei Hepadnaviridae, având în acest moment descri-se 10 genotipuri (A-J) (1).

VHB este un virus ADN anvelopat, hepatotrop, non-citopatic, al cărui virion (particula Dane/virusul infectiv) măsoară 42 nm. În interiorul virionului se găsește nucleocapsida ce conține materialul genetic al virusului (ADN parțial dublu catenar (două spire inegale)) și polimeraza virală. La exteriorul particulelor se regăsește antigenul Hbs (Ag HBs), o lipoproteina ce poate fi găsită de asemenea liberă în sângele pacienților infectați cu VHB, prezența acesteia fiind utilizată în mod curent pentru stabilirea diagnosticului de infecție.

EPIDEMIOLOGIE

Hepatita cronică cu VHB este o importantă problemă de sănătate. Se estimează că la nivel global, 2 miliarde de oameni prezintă markeri serologici ce atestă trecerea prin infecție, iar aproximativ 248 milioane sunt infectați cronic (2,3). Prevalența infecției cu VHB variază între sub 2% în USA, Canada, Europa de Vest, 2-7% în țările mediteraneene, Japonia, Asia centrală, Orientul Mijlociu, America de sud și peste 8% în Africa de Vest și Sudan (3). În România, prevalența infecției a fost apreciată la 4.4%, cu un procent total de 27% dintre pacienții testați prezentând semne ale trecerii prin infecția VHB (4).

Virusul poate fi găsit în sângele persoanelor infectate, dar și în alte fluide biologice (spermă, salivă, secreție vaginală) și poate supraviețui perioade lungi pe diverse suprafețe în afara

Corresponding author:

George Gherlan

E-mail: gherlanus@gmail.com

Article History:

Received: 14 August 2016

Accepted: 2 September 2016

corpului uman. Transmiterea infecției se face prin contactul (parenteral sau la nivelul mucoaselor) cu sângele sau secrețiile unei persoane infectate (direct sau indirect, prin intermediul unor suprafețe sau obiecte). Transmiterea infecției se poate de asemenea realiza prin contact sexual (hetero- sau homosexual). O alta cale de transmitere este cea verticală, materno-fetală. Se discută de asemenea posibilitatea transmiterii paterno-fetale, prin intermediul materialului genetic infectat (5, 6).

FIZIOPATOLOGIE

Ciclul replicării VHB începe cu aderarea la receptorul de pe suprafața hepatocitului (identificat recent ca fiind cotransportorul taurocolatului de sodiu), la care se leagă prin porțiunea pre-S1 a anvelopei (7). După pătrunderea în hepatocit, virionul este eliberat din anvelopă și pătrunde în nucleu. Aici se sintetizează catena pozitivă a ADN VHB și genomul viral este convertit în ADN covalent circular închis (ccc ADN). Urmează transcrierea cu productia ARN pregenomic, care este incapsadat. Sunt sintetizate apoi catenele negativă și pozitivă ale ADN VHB care pot fi asamblate cu proteinele de anvelopă și eliberate din celulă ca virioni compleți sau pot re-entra în nucleul hepatocitului unde vor produce din nou ccc ADN. Ccc ADN este forma prin care virusul rezistă la tratamentele existente în acest moment și este responsabil de dificultatea obținerii clearance-ului viral.

Patogeneza exactă a bolii este încă subiect de discuție. Se consideră că suferința hepatică din infecția cu VHB este rezultatul acțiunii sistemului imunitar al pacientului, cu liza mediată de către limfocitele T citotoxice a hepatocitelor infectate. În sprijinul acestei afirmații vin următoarele argumente:

- La pacienții care realizează clearance-ul AgHBe s-a demonstrat prezența unei reacții mai puternice a limfocitelor T citotoxice comparativ cu cei la care AgHBe rămâne pozitiv (8).

- Evenimentele asociate cu clearance-ul imun, ca de exemplu seroconversia în sistem e sunt însoțite de o agravare a suferinței hepatice tradusă prin creșterea valorilor transaminazelor (9).
- Formele fulminante de hepatită cu VHB sunt rezultatul distrucției masive a hepatocitelor infectate.

Un studiu care a urmărit pacienți infectați cu VHB pe o perioadă de 23 de ani a dovedit că eradicarea completă a infecției este extrem de rară (în pofida seroconversiei frecvente în sistem s) și a unui control imun eficient mediat atât de limfocitele T citotoxice cât și de imunitatea umorală (10).

În forme mai rare de boală, precum hepatita colestatică fibrozantă apărută după transplantul hepatic, este incriminată acțiunea direct citotoxică a virusului (11).

INFECȚIA MATERNĂ

Factori de risc

Femeile care prezintă un risc mai ridicat de a contracta infecția VHB sunt: utilizatoare de droguri intravenoase, persoane cu parteneri sexuali multipli, contacte ale persoanelor cu infecție VHB, pacientele sau personalul din instituții în care sunt îngrijite sau instituționalizate persoane cu dizabilități, recipiente de produse derivate din plasmă (inclusiv cele cu tulburări de coagulare înăscute), paciente hemodializate, personalul din sănătate și sănătate publică ce vin în contact cu sânge, precum și persoanele care provin din zone cu endemicitate înaltă pentru HBV.

Manifestări clinice

În faza acută a bolii, manifestările pot varia între forme subclinice, hepatite anicterice și hepatite icterigene. În faza cronică, manifestările pot fi de la portaj asimptomatic până la manifestări ale complicațiilor tardive ale infecției (ciroza sau hepatocarcinomul). Manifestări extrahepatice apar atât în faza acută cât și în cea tardivă.

Forme simptomatice de hepatită acută virală apar la pacienții de vîrstă adultă în 30-80% dintre cazuri (12), însă frecvent manifestările sunt nespecifice (sindrom pseudogripal, grețuri, vărsături, anorexie). Probabilitatea de a dezvolta icter este invers proporțională cu vârsta (13). Scaunele acolice, urările hiperchrome și hepatomegalia dureroasă fac parte din tabloul clasic al hepatitei. Astenia fizică este un element clinic nespecific descris de majoritatea pacienților cu hepatită acută cu virus B. Manifestările clinice ale hepatitei acute cu virus B la femeia însărcinată sunt în general identice cu cele ale populației generale (14).

Infecția persistentă cu VHB (definită ca persistența AgHBs după 6 luni de la momentul infecției) îmbracă cel mai adesea forme subclinice. Dacă apar simptome, acestea sunt cel mai adesea nespecifice: oboseală, inapetență, grețuri, jenă în hipocondrul drept, mialgii și artralгии. Icterusul, splenomegalia, ascita, encefalopatia sunt semne ale instalării complicațiilor hepatitei cronice cu VHB) ciroza și/sau hepatocarcinomul.

Impactul HBV asupra sarcinii

Câteva studii populaționale indica faptul că există un risc crescut de nașteri premature, greutate scăzută la naștere, ruptură prematură a membranelor și diabet gestațional în sarcinile la mame cu infecție VHB (15). La mamele la care funcția hepatică este sever afectată pot apărea hemoragii postpartum, infecții puerperale iar sarcina se poate solda cu avort spontan sau asfizie neonatală (16).

Impactul sarcinii asupra infecției VHB

Sarcina este în general bine tolerată de femeile cu infecție VHB. Nivelele ADN VHB pot crește în timpul sarcinii, în asociere cu o scădere a transaminazelor, probabil datorită imunotoleranței din sarcină, urmată de scăderea ADN VHB și creșterea ALT după sarcină, consecință a reconstituției sistemului imun. Această reactivare post-partum a hepatitei B poate fi asociată cu

seroconversia în sistem e (clearance-ul AgHBe și apariția Ac anti HBe) la 12.5-17% dintre pacienți (15).

Diagnostic

Diagnosticul de infecție cu VHB se pune pe baza prezenței AgHBs. Diagnosticul de hepatită acută cu VHB este susținut de prezența IgMHbC. Creșterea valorilor transaminazelor de peste 5-6 ori limita superioară a laboratorului este sugestivă pentru o hepatită acută, însă pusee de citoliză în cazul hepatitei virale B cronice pot produce astfel de creșteri. Pentru stadializarea infecției și pentru stabilirea riscului de transmitere, precum și a indicației terapeutice (vezi mai jos) sunt necesare și ADN VHB, AgHBe, Ac VHD.

Infecția VHB evoluează în trei faze:

1. Faza de imunotoleranță

Este caracterizată de un răspuns aproape nul al sistemului imunitar față de prezența virusului. Paraclinic se traduce prin AgHBs prezent, AgHBe prezent și nivele foarte mari ale viremiei fără citoliză.

La adult, această fază corespunde perioadei de incubație. În cazul infecțiilor contractate în perioada perinatală, această fază poate dura câteva decade.

2. Faza de activitate imună

Este caracterizată de amorsarea răspunsului imun, fapt ce conduce la apariția inflamației, cu citoliză hepatică, scăderea nivelelor ADN VHB, cu AgHBe pozitiv. Există și pacienți la care în perioada seroconversiei în sistem e (aparitia Ac anti HBe și dispariția Ag HBe), nivelele ADN VHB și transaminazele rămân ridicate.

La adult această fază corespunde cu faza simptomatică a hepatitei B acute, însă se poate prelungi pe zeci de ani dacă răspunsul imun nu este suficient de puternic.

3. Faza de infecție VHB inactivă (portajul)

Este caracterizată de seroconversia în sistem e cu normalizarea transaminazelor și scăderea viremiei. Din această fază pacienții pot trece din nou în faza de activitate imună.

Momentul testării AgHBs: ideal anterior sarcinii. De rutină se testează gravidele în săptămâna 8 de sarcină.

INFECȚIA FETALĂ

Factori de risc. Frecvența transmiterii materno-fetale.

Cel mai important factor de risc în ceea ce privește transmiterea infecției de la mamă la făt este nivelul ADN VHB peste 200.000 UI/ml (15).

Un alt factor de risc important este prezența AgHBe. Un studiu anterior profilaxiei cu imunoglobuline specifice anti VHB (HBIG) a arătat că transmiterea s-a produs la 85% dintre copiii născuți din mame cu AgHBe pozitiv comparativ cu 31% la copiii născuți din mame AgHBe negative (15, 17).

La pacientele cu infecție VHB în faza de imunotoleranță, riscul de transmitere este de până la 30% chiar și în condițiile utilizării corecte a profilaxiei cu HBIG și vaccin anti VHB (18). Dacă mama are AgHBe negativ, iar profilaxia e corect efectuată, riscul de transmitere e sub 10% (15).

Alți factori de risc identificați sunt: nașterea prematură, travaliul prelungit și imunoprofilaxia eșuată anterior la un alt copil (18).

Transmiterea infecției de la mamă la făt poate apărea în 3 momente: intrauterin, intra-partum și post-partum. Având în vedere eficiența netă a profilaxiei post-partum în prevenirea transmiterii se crede că transmiterea apare cel mai adesea intra sau post-partum. Transmiterea intra-uterină ar apărea la 5-16% dintre sarcini (15, 19, 20) și ar fi responsabilă de cazurile care nu răspund la profilaxia cu HBIG și vaccin VHB.

Riscul transmiterii în momentul efectuării amniocentezei este influențat de nivelul ADN VHB. O valoare a viremiei de peste 10^7 copii/ml a reprezentat într-un studiu singurul factor care a influențat semnificativ statistic rata de transmitere în cazul pacientelor cărora li s-a efectuat amniocenteză (21). Se recomandă

evitarea trecerii cu acul de amniocenteză prin placenta atunci când această manevră trebuie efectuată unei femei cu AgHBs pozitiv. Riscul în cazul altor manevre invazive (precum biopsia de vilozități coriale, cordocenteza sau chirurgia fetală intrauterină) nu a fost deocamdată suficient cercetat pentru a putea trage o concluzie pertinentă.

Tipul de naștere (vaginală sau cezariană) este în continuare un motiv de controversă. O meta-analiză recentă (22) care a inclus 430 de articole referitoare la acest subiect (din care doar 10 au corespuns în cele din urmă criteriilor pentru includerea în analiza efectivă) a concluzionat că nașterea prin cezariană ar putea avea un beneficiu în ceea ce privește rata de transmitere a infecției cu VHB mai ales la pacientele cu AgHBe pozitiv sau nivele persistent crescute ale ADN VHB în pofida terapiei cu analogi nucleoidici/nucleozidici.

Patogeneza transmiterii materno-fetale

Transmiterea materno-fetală a infecției VHB la nou născuți este definită prin prezența AgHBs la 9 luni după naștere (23). Prezența AgHBs sau ADN VHB imediat după naștere e adesea tranzitorie și nu implică infecția cronică (24). AgHBs poate fi pozitiv tranzitor ca și consecință a vaccinării. De asemenea, prezența Ac antiHBe sau Ac anti HBc până la vârsta de 12 respectiv 24 luni poate fi datorată trecerii acestora prin placenta de la mamă la făt și nu sunt deci neapărat markeri de infecție (25).

Cunoasterea mecanismelor prin care se transmit infecția este importantă deoarece metodele de prevenire sunt adresate acestor mecanisme.

Transmiterea intrauterină este rară, virusul traversând placenta extrem de rar și probabil doar ca și consecință a unor incidente. Încărcătura virală mare și prezența AgHBe sunt factorii de risc incriminați în acest mod de transmitere (26). O posibilă explicație pentru transmiterea mai frecventă de la mamele AgHBe pozitive

este că spre deosebire de AgHBs, AgHBe poate traversa placenta la făt și poate induce toleranța in-utero. Transmiterea intrauterină se poate produce în două moduri: prin traversarea placentei de către virus sau prin apariția unor „scurgeri” din ciclulația maternă în cea fetală (23).

Transmiterea în timpul nașterii este cea mai frecventă și se datorează contactului nou-născutului cu sângele sau secrețiile materne infectate.

O parte dintre nou-născuți pot fi infectați prin contactul intim cu mama lor (27). Totuși, alăptarea nu este un factor de risc pentru transmiterea infecției (23, 28).

Nu este de neglijat posibilitatea transmiterii materno-fetale prin intermediul ovocitului, fapt demonstrat de un studiu efectuat pe embrioni obținuți prin fertilizare in-vitro care nu au fost implantați intra-uterin (29)

Tabloul clinic. Sechele

Nou-născuții infectați VHB prezintă rar manifestări clinice sau chiar modificări biochimice sugestive la naștere. Aceștia rămân cel mai adesea asimptomatici și dezvoltă infecție cronică ce poate rămâne în fază de toleranță imună luni sau chiar ani (uneori decade) (30). Un număr mic de sugari pot dezvolta o hepatită acută în jurul vârstei de două luni, care uneori poate evolua chiar ca o hepatită fulminantă (31). Cel mai adesea, însă sunt forme ușoare și autolimitante.

Unii autori au descris posibilitatea ca infecția VHB să se asocieze și cu diverse malformații congenitale nesistematizate (32, 33). Alte studii, însă nu găsesc o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește anomaliile congenitale între nou-născuții proveniți din mame AgHBs pozitive și cei din mame neinfectate (34)

Diagnostic prenatal

Deoarece transmiterea intrauterină a infecției VHB este rară, iar potențialul virusului de a produce malformații congenitale este discutabil, diagnosticarea prenatală nu este utilă. Mai mult decât atât, e posibil ca manevrele invazive

necesare pentru recoltarea probelor biologice să fie ele însele un factor de risc pentru producerea infecției la făt (35).

Diagnostic postnatal

Copiii provenind din mame AgHBs pozitive sau Anti Hbc pozitive și AgBs negative trebuie testați între 9 și 18 luni de viață pentru Ac anti Hbs și AgHBs, pentru a verifica dacă aceștia sunt imunizați și pentru a exclude infecția transmisă de la mamă. Până la această vârstă, AgHBs poate fi prezent tranzitor, consecință a vaccinării sau pasager postpartum (fără a semnifica transmiterea infecției), iar Ac anti HBs pot fi pozitivi ca și consecință a administrării imunoglobulinelor specifice anti VHB (23, 25, 36). Prezența AgHBs după 9 luni (la 3 luni de la administrarea ultimei doze de vaccin) indică infecție prezentă a sugarului.

MANAGEMENTUL INFECȚIILOR DIAGNOSTICATE ANTERIOR SARCINII

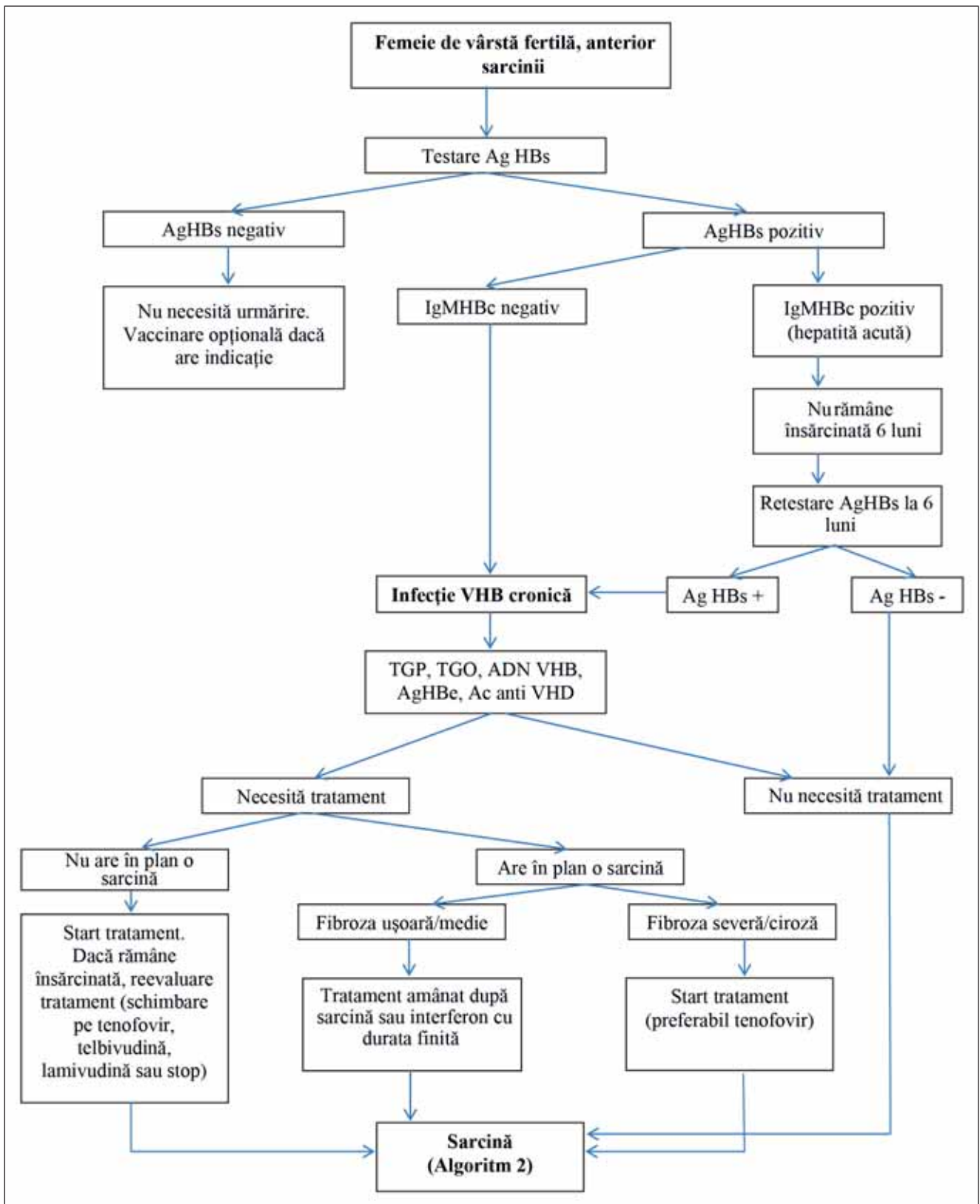
Infecția acută

În cazul unei infecții acute cu VHB la o pacientă ce dorește să rămână însărcinată este preferabil să se aștepte o perioadă de 6 luni, timp în care majoritatea persoanelor adulte vor obține seroconversia în sistem s (dispariția AgHBs și apariția Ac anti HBs). Pacientele care prezintă AgHBs pozitiv la peste 6 luni de la episodul acut vor fi manageriate conform recomandărilor de la hepatita cronică preexistentă sarcinii. Persoanele care obțin seroconversia în sistem s vor fi tratate conform recomandărilor referitoare la persoanele cu Ac anti Hbc totali pozitivi izolat.

Infecția cronică

În cazul unei paciente cunoscute cu infecție cronică cu VHB prezentă anterior obținerii unei sarcini, managementul diferă în funcție de stadiul de evoluție al bolii.

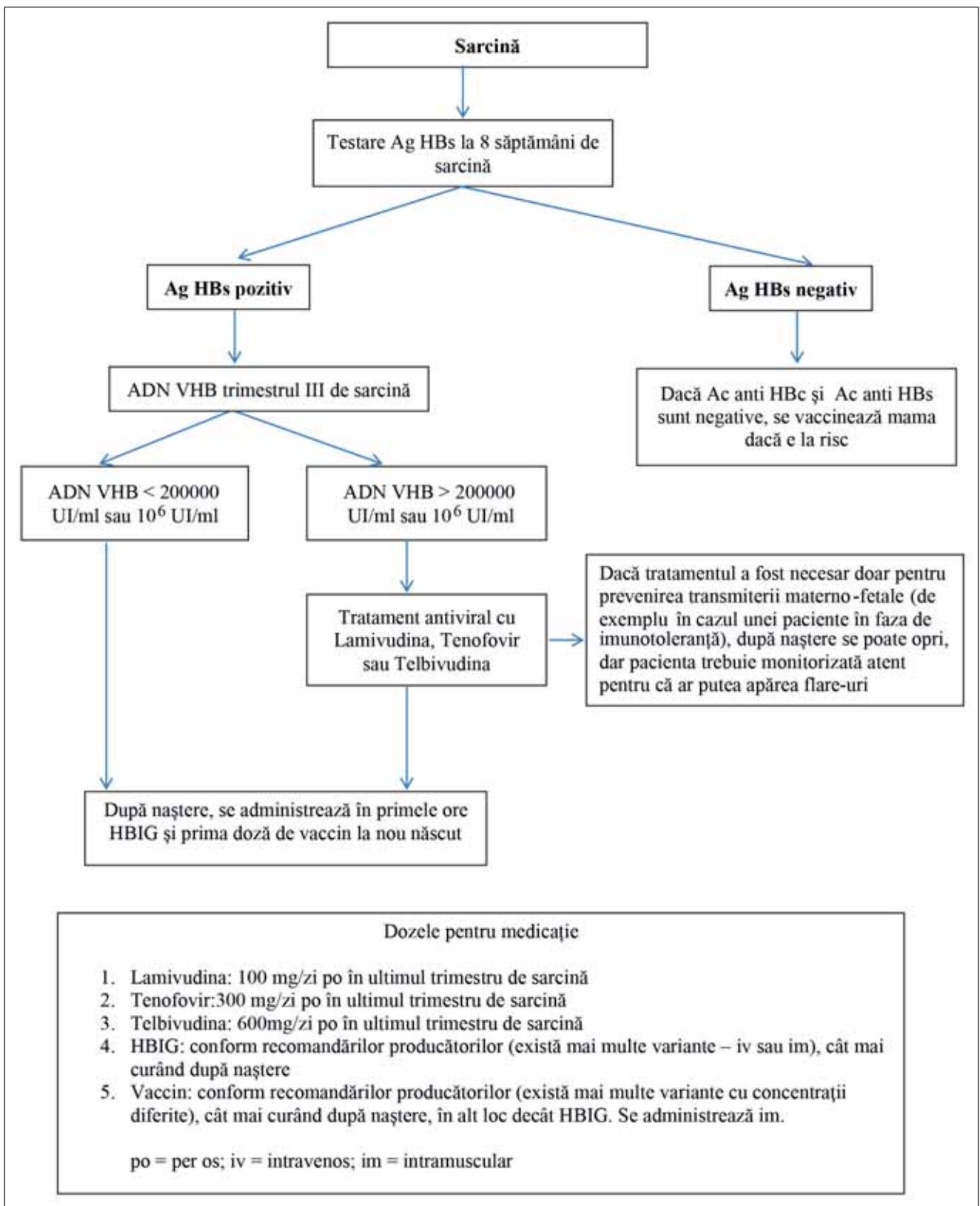
Pacientele cu infecție cu VHB în stadiul de imunotoleranță au valori foarte mari ale



Algoritm 1. Managementul femeii anterior sarcinii (în legătură cu infecția VHB)

viremiei și AgHBe prezent, motiv pentru care riscul de transimțere verticală a infecției este ridicat (conform celor prezentate mai sus). Aceste paciente nu au indicație de tratament

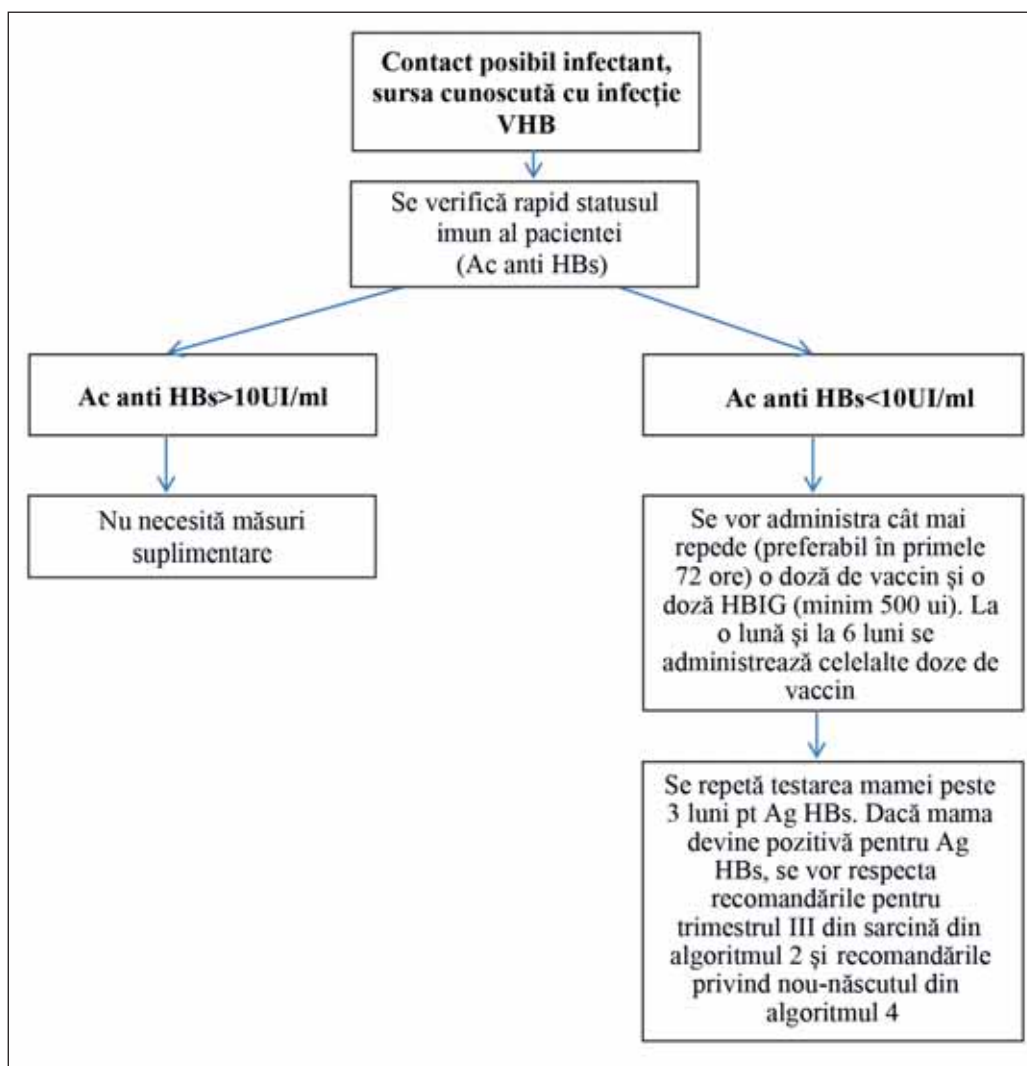
decât dacă se evidențiază modificări ale histologiei hepatice (presupune puncție biopsie hepatică) sau dacă au antecedente familiale de ciroză hepatică sau hepatocarcinom (37). Având



Algoritm 2. Managementul infecției cu VHB în sarcină

în vedere că transmiterea verticală se produce cel mai frecvent perinatal și deoarece nici unul dintre medicamentele disponibile nu este considerat ca lipsit de riscuri în sarcină, nu este jus-

tificat tratamentul acestor paciente în primele două trimestre de sarcină (în afara indicațiilor menționate) doar în scopul prevenirii transmiterii (37-39). În trimestrul 3 de sarcină, însă, la



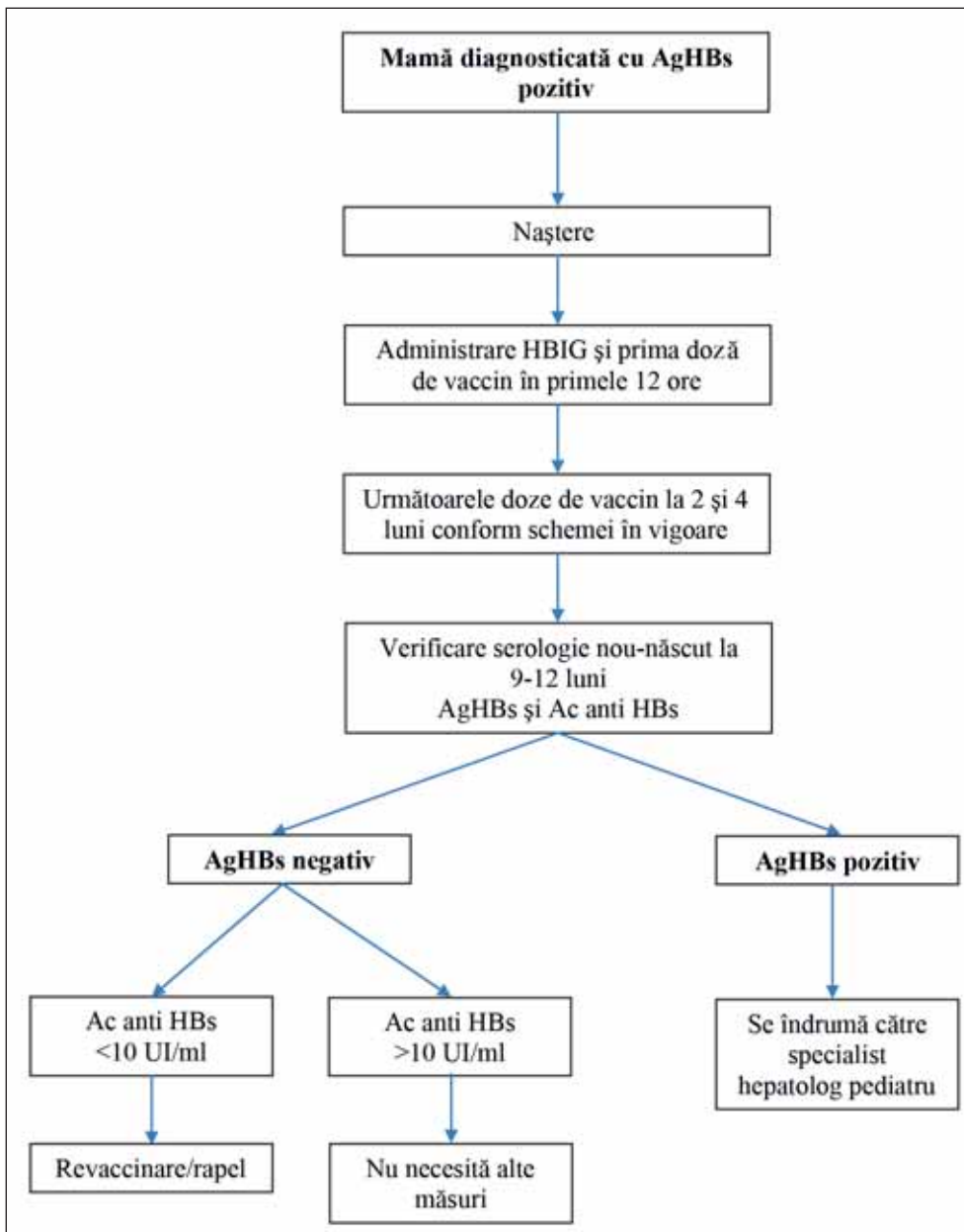
Algoritm 3. Managementul pacientei însărcinate în cazul unui contact posibil infectant cu VHB

pacientele cu infecție în fază de imunotoleranță, tratamentul antiviral este indicat, acesta reducând semnificativ riscul transmiterii materno-fetale (38). Nou născuții trebuie să primească atât imunizare activă (vaccinare) cât și imunizare pasivă (HBIG) (37-39).

Pacientele cu infecție cu VHB în faza de activitate imună au valori persistent crescute ale transaminazelor, AgHBe poate fi pozitiv sau negativ iar viremia are valori crescute (peste 2000 UI/ml). La aceste paciente, dacă nu au un grad de fibroză avansat sau ciroză, este considerată mai prudentă amânarea instituirii terapiei antivirale orale până după sarcină și tratament doar în ultimul trimestru dacă viremia depășește 10^6 UI/ml (sau 200.000 UI/ml conform AASLD) (37, 38). La pacientele cu fibroză avansată sau ciroză

poate fi avută în vedere o cură de tratament cu PEG-interferon cu durată finită anterior sarcinii, cu folosirea de metode contraceptive pe perioada tratamentului (37). Dacă această cură nu dă rezultate sau nu poate fi efectuată este necesară începerea tratamentului oral care va fi menținut și pe parcursul sarcinii. Medicamentul de elecție este tenofovirul (37, 38).

La o pacientă aflată în tratament pentru o infecție VHB, care rămâne gravidă, tratamentul trebuie reconsiderat. Medicamentele care și-au dovedit siguranța în sarcină sunt lamivudina, telbivudina și tenofovirul, dar și acestea trebuie utilizate cu prudență, ele fiind catalogate ca și medicamente de clasă B (studiile pe animale nu au dovedit risc, însă nu există date suficiente din studii pe femei însărcinate) (37, 38). Dacă



Algoritm 4. Diagnosticul și managementul nou-născutului din mamă cu infecție VHB

pacienta e în tratament cu interferon, acesta trebuie oprit și schimbat pe medicație orală, preferabil tenofovir (37). Dacă sarcina e planificată se poate întrerupe tratamentul complet la o pacientă care nu are fibroză avansată sau se poate schimba pe tenofovir dacă pacienta are fibroză avansată sau ciroză (37). Nou născuții trebuie să primească atât imunizare activă (vaccinare) cât și imunizare pasivă (HBIG) (37-39).

Pacientele cu infecție VHB în fază inactivă prezintă valori normale ale transaminazelor, AgHBe negativ și valori scăzute ale viremiei (sub 2000 UI/ml). O pacientă aflată în această fază evolu-

vă a infecției VHB nu necesită o pregătire specială pentru sarcină. Aceste paciente nu necesită terapie antivirală în afara sarcinii, doar monitorizare periodică (37, 38). În săptămâna 24-28 trebuie verificat nivelul ADN VHB pentru a putea stabili oportunitatea unui tratament antiviral în ultimul trimestru de sarcină. Nou născuții trebuie să primească atât imunizare activă (vaccinare) cât și imunizare pasivă (HBIG) (37-39).

Pacientele cu Ac anti Hbc pozitivi, AgHBs negativi. Acest aspect serologic poate semnifica fie infecție anamnestică aflată sub control imun ori rezolvată natural fie infecție ocultă cu VHB.

Pacientele cu infecție VHB în antecedente, care au obținut seroconversia în sistem s (dispariția AgHBs și apariția Ac anti HBs), cu Ac anti HBc pozitivi nu trebuie considerate complet vindecate, ele putând prezenta intermitent nivele ADN VHB detectabile în sânge (13, 40). Acest aspect este de fapt cauza celor mai multe infecții oculte cu VHB, definită ca persistența genomului VHB în hepatocite la pacienți cu AgHBs negativ (de obicei și cu ADN VHB nedetectabil). Altă posibilă cauză pentru infecția ocultă cu VHB este modificarea genetică a VHB ce poate induce variante cu AgHBs mutant ce nu e recunoscut de trusele de analize. Trebuie menționat că există forme de hepatită ocultă cu VHB cu toți markerii serologici negativi (41). Un studiu ce a inclus 105 mame Ac antiHBc pozitive (AgHBs negative) a demonstrat posibilitatea transmiterii infecției VHB, 7 dintre nou-născuți prezentând markeri de infecție, 5 dintre aceștia și cu ADN VHB detectabil. Nici unul dintre acești copii nu a dezvoltat infecție cronică VHB (42). Recomandările ghidurilor europene și americane pentru managementul infecției VHB nu include această categorie la indicațiile pentru administrarea de HBIG (37, 38).

MANAGEMENTUL INFECȚIILOR DIAGNOSTICATE ÎN TIMPUL SARCINII

Infecția acută

Infecția acută cu VHB la pacientele însărcinate are o evoluție similară cu infecția acută la persoane non-gravide (14). Nu s-a dovedit că infecția VHB contractată în timpul sarcinii ar crește mortalitatea fetală sau ar avea efecte teratogene, însă infecția acută VHB în sarcină a fost asociată cu o frecvență mai mare a nașterilor premature și cu greutatea scăzută la naștere (14). Hepatita acută apărută în prima parte a sarcinii se asociază cu o rată de transmitere de aproximativ 10%, însă dacă infecția se produce în ultimul trimestru de sarcină, în absența măsurilor de prevenire a transmiterii, riscul e mult mai mare (14). Nou născuții mamelor care sunt

AgHBs pozitiv și la momentul nașterii trebuie să primească atât imunizare activă (vaccinare) cât și imunizare pasivă (HBIG) (37, 38). Cu privire la nou-născuții provenind din mame care au obținut seroconversia în sistem s în timpul sarcinii nu există date suficiente în literatură. Aceștia trebuie cu siguranță vaccinați anti VHB, însă în ceea ce privește oportunitatea administrării imunoglobulinelor specifice nu există date suficiente pentru a fi făcută o recomandare fermă.

Infecția cronică

La pacientele cu infecție cronică diagnosticată în timpul sarcinii, riscul de transmitere este în funcție de nivelul ADN VHB și de prezența sau absența AgHBe. După identificarea unei paciente AgHBs pozitive, obligatoriu evaluarea trebuie să cuprindă TGP, TGO, AgHBe, Ac anti HBe, Ac anti VHD, ADN VHB. Pe baza acestor analize se stadializează infecția VHB. La pacientele la care viremia depășește 10^6 UI/ml (sau 200.000 UI/ml conform AASLD) se recomandă tratament antiviral în ultimul trimestru (37, 38). Nou născuții trebuie să primească atât imunizare activă (vaccinare) cât și imunizare pasivă (HBIG) (37-39).

PROFILAXIA PRIMARĂ A INFECȚIEI VHB

Anterior obținerii sarcinii

La o pacientă cu AgHBs negativ și Ac anti HBs negativ se poate lua în considerare vaccinarea împotriva VHB anterior obținerii unei sarcini. Schema de vaccinare constă în administrarea intramuscular a 3 doze de vaccin la 0, 1 și 6 luni. Această schemă acoperă peste 90% dintre persoanele vaccinate (43). Pregătirea unei sarcini nu reprezintă o indicație de rutină pentru vaccinarea anti VHB.

În timpul sarcinii

Vaccinul anti VHB este considerat sigur în sarcină (44). Sarcina nu reprezintă o indicație pentru vaccinare. Gravidele care au un risc crescut de a dezvolta infecția în timpul sarcinii pot fi vaccinate dacă medicul care le urmărește

consideră necesar acest lucru. De asemenea, schemele de vaccinare începute anterior sarcinii pot fi continuate în timpul sarcinii.

MANAGEMENTUL POST-EXPUNERE (PEP) ÎN SARCINĂ

Managementul unei mame expuse infecției VHB este similar cu cel al persoanelor non-gravide. Se testează rapid statusul Ac anti HBs al mamei. Dacă pacienta e vaccinată iar valoarea Ac HBs este peste 10 UI/ml, nu sunt necesare măsuri suplimentare. Dacă gravida e vaccinată, dar răspunsul neadecvat, se administrează HBIG și o doză booster. La această grupă se poate avea în vedere și revaccinarea cu 3 doze sau administrarea a două doze HBIG conform ghidurilor CDC (45, 46). Dacă gravida e nevaccinată se va administra cât mai rapid HBIG și o primă doză de vaccin anti VHB, urmând să se administreze și celelalte două din schema de vaccinare (fie în schemă rapidă (0,1,2 luni) fie în schema normală (0,1,6 luni)) (45, 46). Cu cât mai rapid se face inițierea PEP, cu atât este mai eficientă. Studiile au arătat că perioada până la inițierea PEP nu ar trebui să depășească 7 zile în cazul inoculului parenteral sau 14 zile în cazul contactului sexual. (45). Dacă statusul Ac HBs și situația vaccinală a pacientei nu sunt clare sau nu sunt cunoscute, consider că în cazul unei surse ferme AgHBs pozitive, pacienta ar trebui tratată ca și cum ar fi nevaccinată.

INFECȚIA LA PARTENERUL DE SEX MASCULIN

Ideea că infecția VHB s-ar putea transmite embrionului prin celula germinală masculină nu e nouă, ea fiind descrisă încă din 1985 (47). În 2002 s-a demonstrat că ADN VHB se poate integra în materialul genetic al spermatozoidului uman determinând mutații (48). În 2005 s-a demonstrat transmiterea paterno-embriionară la hamster (49). Un studiu mai recent (50) a demonstrat și prezența ADN VHB în embrionii umani proveniți din mame AgHBs negative și

tați AgHBs pozitivi. Un studiu ce a cuprins 164 de cupluri discordante (cu tatăl AgHBs pozitiv) nu a demonstrat transmiterea infecției la nici unul dintre nou-născuți (51). Studiul din 2015 al echipei conduse de Cao (5) sugerează însă posibilitatea acestui mod de transmitere. Sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili clar dacă această cale de transmitere este sau nu posibilă, și dacă da, care sunt metodele prin care transmiterea poate fi prevenită.

IMPLICAȚII ALE INFECȚIEI VHB ÎN REPRODUCEREA UMANĂ ASISTATĂ

Indiferent dacă ovocitele provin de la mamă sau de la donatoare, managementul viitoarei mame cu AgHBs pozitiv este același ca și în cazul femeilor care obțin sarcina pe cale naturală și la care infecția VHB este cunoscută anterior sarcinii (vezi mai sus). Din punct de vedere etic, o astfel de sarcină este acceptabilă, situația fiind similară cu cea a unei sarcini obținute pe cale naturală.

În cazul cuplurilor discordante se recomandă vaccinarea partenerului AgHBs negativ (dacă acesta nu are deja Ac anti HBs pozitivi). Procedura de fertilizare se poate demara imediat ce există dovada că partenerul neinfestat a dezvoltat Ac anti HBs. În cazul cuplurilor discordante în care partenerul de sex masculin este cel infectat, dacă femeia dezvoltă anticorpi anti HBs, Societatea Americană pentru Medicină Reproductivă nu recomandă procedura de spălare a spermei (52). În cazul în care pacienta nu poate fi imunizată, se recomandă spălarea spermei. Dealtfel, în unele centre, procedura este aplicată de rutină, în pofida recomandărilor (53).

Pe baza literaturii existente, tehnica clasică de fertilizare in vitro (FIV) poate fi considerată sigură pentru ambele variante de cupluri discordante în cazul îndeplinirii măsurilor discutate mai sus. Tehnica injectării intracitoplasmatică a spermatozoidului (ICSI) pare a fi sigură dacă bărbatul este cel infectat, iar femeia nu, însă ar putea implica riscul transmiterii în cazul cuplurilor în care femeia este cea infectată (53).