

616.36

T 94

Adela ȚURCANU

**HEPATOPATIA CRONICĂ
VIRALĂ DELTA:
DE LA HEPATITĂ CRONICĂ
LA CARCINOM HEPATOCELULAR**

Adela ȚURCANU

**HEPATOPATIA CRONICĂ
VIRALĂ DELTA:
DE LA HEPATITĂ CRONICĂ
LA CARCINOM HEPATOCELULAR**

Monografie

754822

SL2

Chișinău • 2018

CZU 616.36-002-022

Ț 94

Aprobat în cadrul ședinței Senatului
USMF Nicolae Testemițanu Nr. 7/9 din 24.05.2018

Mulțumiri studenților mei pentru inspirație și încredere!

Procesare computerizată, coperta:
Svetlana Cersac

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Țurcanu, Adela.

Hepatopatia cronică virală delta: de la hepatită cronică la carcinom hepatocelular: Monografie / Adela Țurcanu. – Chișinău: S.n., 2018 (F.E.-P. „Tipografia Centrală”). – 232 p.: diagr., fig., fot., tab.

Bibliogr.: p. 217-230 (139 tit.). – 300 ex.

ISBN 978-9975-144-72-8.

ISBN 978-9975-144-72-8.

© Adela ȚURCANU, 2018

CUPRINS

ALTE SCRIERI DE ALE AUTORULUI	6
Abrevieri.....	7
Cuvânt înainte.....	9
Despre cercetare.....	12
INIȚIERE ÎN HEPATOLOGIA VIRALĂ.....	17
Reflecții istorice	18
PRACTICI ȘI PROBLEME	25
Repere pentru rezolvarea problemelor	26
Probleme: în căutarea răspunsului	32
FENOMENUL INFECȚIEI VIRALE MIXTE: B ȘI DELTA	45
Accente în descoperirea infecției hepatice virale B	46
Despre descoperirea virusului hepatitic Delta	52
CONEXIUNI DEMOGRAFICE ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B ȘI DELTA	55
Infecția hepatică virală mixtă B și Delta: interrelații de subordonare sau de coordonare?.....	56
Răspândirea globală a infecției virale B și Delta	64
Fenomenul infecției cronice virale B și Delta în Republica Moldova.....	68
Rezultate proprii	80
CONCEPTUL IMUNO-VIRUSOLOGIC AL HEPATOPATIEI CRONICE VIRALE B ȘI DELTA (Adela Țurcanu, Lucia Andrieș)	83
Imunitatea adaptivă, micromediul imun hepatic și infecția virală B/D	84

Interconexiunea sistemului imun în evoluția infecției cronice virale B	88
Fazele infecției hepatice virale B.....	88
Reorganizarea imunologică în hepatopatia virală Delta	96
Rezultate proprii	103
FORME CLINICO-EVOLUTIVE ALE HEPATOPATIEI CRONICE VIRALE DELTA.....	105
Accente evolutive în hepatopatia cronică virală Delta	106
Formele clinice și fazele infecției cronice virale Delta.....	114
Rezultate proprii	121
FIBROZA HEPATICĂ ȘI HEPATOPATIA CRONICĂ VIRALĂ DELTA	125
Redefinirea cirozei hepatice și reversibilitatea fibrozei hepatice	126
Evaluarea noninvazivă a fibrozei hepatice la pacienții cu hepatopatie cronică virală Delta	133
Fibroza hepatică și conceptul de prezentare tardivă a pacientului hepatic	137
Scorurile predictive în hepatopatia cronică virală Delta.....	143
Rezultate proprii	145
CARCINOMUL HEPATOCELULAR ȘI INFECȚIA CRONICĂ VIRALĂ DELTA.....	147
Relatări generale despre carcinomul hepatocelular	148
Factorii etiologici ai carcinomului hepatocelular	155
Infecția cronică virală Delta și riscul de dezvoltare a carcinomului hepatocelular.....	161

Elemente de stadializare a carcinomului hepatocelular în hepatopatia cronică virală	164
Rolul alfa-fetoproteinei în hepatopatia cronică virală	171
Biomarkerii noninvazivi tumorali în hepatopatia cronică virală	174
Rezultate proprii.....	178
METODOLOGIA DE DIAGNOSTIC A HEPATITEI CRONICE VIRALE DELTA.....	185
Hepatopatia cronică virală Delta – metode de diagnostic.....	186
STRATEGII TERAPEUTICE ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ	193
Strategii terapeutice în hepatita cronică virală B fără antigen Delta.....	194
Tratamentul hepatitei cronice virale Delta	201
Molecule noi în tratamentul hepatitei cronice virale Delta.....	211
REPERE DE FINAL	215
Referințe bibliografice.....	217

ALTE SCRIERI DE ALE AUTORULUI

Hepatopatii non-virale. Reflecții și percepții. Tipografia Sirius. Chișinău, 2016, 228 p. ISBN 978-9975-57-211-8

Afecțiuni digestive. Atitudini și acțiuni. Tipografia Sirius. Chișinău, 2017, 2012 p. ISBN 978-9975-57-241-5

Medicina Internă: Gastroenterologie, Hepatologie, Reumatologie. Sub redacția Vlada-Tatiana Dumbrava, Constantin Babiuc. Chișinău, 2008, vol. II, editia a 2-a (coautor)

Medicina Internă: Gastroenterologie, Hepatologie, Reumatologie. Sub redacția Vlada-Tatiana Dumbrava, Constantin Babiuc. Chișinău, 2007, vol. II, prima ediție, ISBN 978-9975-100-21-2 (coautor)

Hepatologie bazată pe dovezi: Ghid practic național pentru medici de familie, interniști și gastroenterologi. Chișinău, 2005, 334 p. (coautor)

Bazele Hepatologiei. Chișinău. Tipografia Sirius. 2010, vol. II, ISBN 978-9975-9896-6-4. (coautor)

Autoimmune hepatitis. Guidelines for students. Chisinau: CEP Medicina, 2014, 69 p. ISBN 978-9975-118-35-4 (coautor)

Wilson's disease. Basic facts. Guidelines for students. Chisinau. CEP Medicina, 2014, 65 p. ISBN 978-9975-118-36-1

Wilson disease „Self-assessment workbook” Guidelines for students. Chisinau. CEP Medicina, 2014, 33 p. ISBN 978-9975-118-39-2.

Inflammatory bowel disease. Basic facts. Guidelines for students. Chisinau: CEP Medicina, 2014, 87 p. ISBN 978-9975-118-44-4 (coautor)

Ficatul și medicamentele. Ghid practic. Chișinău. CEP Medicina, 2004, p. 100 (coautor)

ABREVIERI

AASLD	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (<i>American Association for the Study of the Liver Diseases</i>)
ADN	acid dezoxiribonucleic
AgHBe	antigenul e al virusului hepatic B (<i>hepatitis B e antigen</i>)
AgHBs	antigenul superficial (s) al virusului hepatic B (<i>hepatitis B s antigen</i>)
ALT	Alaninaminotransferază
AMA	anticorpi antimitocondriali (<i>antimitochondrial antibodies</i>)
ANA	anticorpi antinucleari (<i>antinuclear antibodies</i>)
pANCA	anticorpii perinucleari anti-citoplasmă neutrofilelor
anti CMV	anticorpi către citomegalovirus
anti-HBc	anticorpi către antigenul Hbcor
anti-HBc IgM	anticorpi către antigenul HBcor clasei imunoglobulinei M
anti-Hbe	anticorpi către antigenul Hbe
anti-HBs	anticorpi către antigenul HBs
anti-VHC	anticorpi către virusul hepatic C
anti-VHC IgM	anticorpi către virusul hepatic C clasei imunoglobulinei M
anti-HSV 1,2	anticorpi anti-Herpes virus tipurile 1, 2
anti-LKM	anticorpi antimicrozomali (<i>antibodies to liver/kidney microsome</i>)
anti-SLA/LP	anticorpii antigen hepatic solubil/ ficat-pncreas
anti-LC1	aticorpi citosol hepatic tip 1
anti-VHD	anticorpi către virusul hepatic D
anti-VHD IgM	anticorpi către virusul hepatic D clasei imunoglobulinei M
APASL	Societatea Asiatică de Studiu al Ficatului
ARN	acid ribonucleic

AST	Aspartataminotransferază
ECG	Electrocardiogramă
EASL	Societatea Europeană de Studiu al Ficatului
EIA	analiză imunoenzimatică (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EMA	anticorpii anti-endomisiali
FA	fosfatază alcalină
EGDS	esofagogastroduodenoscopie
GGTP	Gamaglutamiltranspeptidază
CrH	carcinom hepatocelular
HDIN	Hepatitis Delta International Registry
IFN	Interferon
IgA	imunoglobulina A
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
INR	International Normalized Ratio
LDL-colesterol	colesterol al lipoproteinelor cu densitate joasă (<i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
PBH	puncție-biopsie hepatică
PCR	reacție de polimerizare în lanț (<i>polymerase chain reaction</i>)
RIBA	analiză prin imunoblot recombinant (<i>recombinant immunoblot assay</i>)
RMN	rezonanță magnetică nucleară
SMA	anticorpi antifibră musculară netedă (<i>smooth muscle antibodies</i>)
s/c	Subcutanat
TC	tomografie computerizată
USG	ultrasonografie
VHA	virusul hepatitic A (<i>hepatitis A virus</i>)
VHB	virusul hepatitic B (<i>hepatitis B virus</i>)
VHC	virusul hepatitic C (<i>hepatitis C virus</i>)
VHD	virusul hepatitic D (<i>hepatitis D virus</i>)
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos

CUVÂNT ÎNAINTE

Mă ascund în cărți, ca mai apoi să mă regăsesc.

La ce bun această nouă carte despre hepatită? Este tot o sumă de pagini, rânduite logic și, totodată, sortite rătăcirii prin librării sau pe raftul cuiva, sau poate pe masa de lucru al unuia dintre colegi?

Nu știu, timpul va decide!

Dar poate efortul de a cuprinde în paginile acestei cărți experiența profesională acumulată în timp, fundamentată de dovezile științifice relatate de cei mai excelenți specialiști, în încercarea de a le transmite și altora, poate să nu rămână fără ecou.... *La ce bun poetul, pe vreme de secetă? Ca să anunțe că va veni și ploaia... (Scrisoare către Holdelin, Octavian Paler).*

Și poate cineva va regăsi niște linii sau puncte de forță, care să fie un început.

În acest moment se știu foarte multe lucruri despre hepatita cronică virală, iar diagnosticul și tratamentul acestei boli sunt împărțite între gastroenterologi, infecționiști, interniști și medici de familie. Totodată, suntem într-o efervescentă a informațiilor care sunt accesibile pentru pacienți în mass-media și pe internet.

În același timp suntem în fața unei categorii de pacienți heterogenă – nou depistați, cu viremii înalte, dar cu fibroză minimă, cu viremii reduse, dar cu fibroză severă, care au întrerupt tratamentul antiviral cu analogi nucleozidici sau care nu au posibilități financiare pentru a prelungi tratamentul, cu pacienți foarte tineri sau prea vârstnici, cu pacienți cu viremia reduse, dar cu istoric eredocolateral agravat, și toți acești pacienți vor vindecare! Acest scop este urmărit și de medicii care au în grija lor acești pacienți și participă emoțional alături de aceștia la toate etapele: de la diagnostic – la tratament.

Subiectul care propun să-l abordăm în manuscrisul de față este un subiect actual, care încă nu este soluționat nici pe plan internațional și nici pe dimensiune națională, invocând argumente

economice, culturale și politice. De aceea, în cele ce urmează voi încerca să așez informațiile despre boala hepatică parenterală, în special provocată de virusul hepatitic B și Delta pe piedestalul tradiției, dincolo de fascinația trecutului, invocând o responsabilitate față de ceea ce am primit, pentru a fi continuat și dezvoltat, asigurând astfel permanența. După ce voi evoca principalele evenimente ce au contribuit la descoperirea infecției virale Delta (sigur, prin prisma infecției virale B), voi prezenta, înconjurată de dovezi științifice, cele mai recente efecte sau rezultate ale medicinei moderne cu privire la hepatopatia cronică virală Delta.

Discuțiile la acest subiect sunt necesare, pentru că fiecare dorește să ajungă la o cunoaștere pe cont propriu și, totodată, pentru că soluția nedefinită lasă loc de interpretări. Iar marile sarcini ce revin politicilor de sănătate din întreaga lume impun ca asistența medicală să fie instruită și dotată la nivelul cerințelor contemporane, în conformitate cu obiectivele prioritare ale societății noastre și pe măsura eforturilor care se întreprind în vederea ridicării nivelului de trai și de îmbunătățire a calității vieții. În lumina acestor obiective și sarcini atât de complexe, acumulate în profilul medicului specialist gastroenterolog/hepatolog, am elaborat această carte, în care am cuprins desigur numai o parte din multiplele aspecte ale hepatopatiei cronice virale B și Delta. Dar îmi exprim speranța de a fi contribuit la o mai bună înțelegere a acestei afecțiuni hepatice induse de virusul hepatitic B și Delta, prin îmbinarea teoriei și practicii medicale.

Și am să închei această scurtă incursiune cu așa-numitul Decalog al sănătății, citit cândva într-un manual de medicină generală, sub redacția lui Marin Voiculescu, și găsit recent într-un caietel de terapie de-al meu rămas de pe timpurile studențești (am fost și sunt o înverșunată adunătoare de citate, cugetări).

Decalogul sănătății (Medicina generală, sub redacția lui Marin Voiculescu) întrunește următoarele elemente esențiale ale obținerii și menținerii sănătății în perimetrul artei de a trăi.

1. Disciplina muncii, cultivarea performanței, cu obținerea de satisfacții profesionale;

2. Știința petrecerii timpului liber cu posedarea mijloacelor de relaxare;

3. Alimentație cumpătată și echilibrată în principii alimentare, cu predominarea produselor naturale;

4. Călirea organismului prin factorii naturali (aer, apă, soare) și mișcare, în diferitele ei variante pentru menținerea fitness-ului (condiției fizice);

5. Locuință igienică și familie încheată;

6. Comportament social și conștiință ecologică;

7. Cultură sanitară și evitarea factorilor de risc (sedentarism, alcool, tutun, automedicație);

8. Control medical periodic preventiv cu respectarea prescripțiilor;

9. Cunoașterea de sine și autoeducația.

Prin acest Decalog al sănătății vă invit la reflexie și la exercitarea angajamentului moral de a deveni un Om mai bun, sensibil la valoare și adevăr!

Dr. Adela Țurcanu
Chișinău, 2018

DESPRE CERCETARE

„Învățã să construiești ca să nu trăiești toată viața cu chirie”.

Savatie Baștovoii

Despre o cercetare științifică medicală am aflat mai detaliat odată cu implicarea nemijlocită în lucrul cu pacientul. Iar cercetarea subiectului descris în monografia de față mă preocupă din perioada activității ca doctorand la Catedra de Medicină Internă nr. 4 de pe lângă secția de hepatologie din ISMP, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, fiind și specialist hepatolog în saloanele de terapie intensivă din aceeași secție. Ulterior am continuat activitatea de asistent universitar, după care conferențiar universitar la aceeași clinică, deja sub alt nume – Disciplina de gastroenterologie. Subiectul cercetat s-a definitivat odată cu implicarea în mai multe proiecte dedicate bolnavilor cu hepatopatii cronice virale și non-virale. Astfel, printre primele proiecte executate au fost: Programul pentru Buna Guvernare, finanțat de Guvernul SUA prin Corporația „Millennium Challenge Corporation” (MCC) administrat de Agenția pentru Dezvoltare Internațională a Statelor Unite (USAID), anii 2008-2009; Proiectul – Suport pentru reforma sănătății: Fortificarea asistenței medicale primare în Moldova, implementat de Consorțiul ICON / BBI / UNICON / IRIS, pe o durată de 2 ani (2008–2010). În cadrul acestor proiecte am fost coautor al protocoalelor clinice naționale și instituționale cu tematica: Hepatita cronică virală B la adult (Protocol clinic național. Chișinău, 2008, 52 p.), Hepatita cronică virală B la adult (Protocol clinic instituțional, Chișinău 2010. 13 p.), Ciroza hepatică compensată la adult. (Protocol clinic național. Chișinău, 2008, 60 p.), Hepatita cronică virală C la adult (Protocol clinic național, Chișinău 2012, 49 p.), Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală C la adult. Protocol clinic național, Chișinău, 2016, 55 p.), Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală B și D la adult. (Procol clinic național. Chișinău,

2016 50 p.). Odată cu elaborarea acestor protocoale, am fost delegată ca specialist în centrele medicale regionale naționale cu scopul de educare și informare a medicilor de familie și specialiști despre evaluarea, diagnosticul și tratamentul pacienților cu hepatita cronică și ciroza hepatică virală B, Delta și C. Am continuat activitatea de cercetare în cadrul mai multor trial-uri clinice naționale, internaționale precum: A phase I/IIa study assessing single and multiple doses of hepatitis C virus (HCV) non-nucleoside polymerase inhibitor IDX375 in healthy and genotype 1 HCV-infected subjects (ID: ISRCTN80501908) și altele.

Din anii 2011-2013, am realizat unul din cele trei proiecte binecuvântate din viața mea: am adus pe lume a treia fiică, care a și reușit să mă sustragă un timp din activitatea medicală.

Revin la cercetarea subiectului cu privire la hepatopatia cronică virală B/Delta, astfel, inițiind prin aplicări către diverse proiecte internaționale pentru obținerea unor colaborări în favoarea pacienților respectivi. În 2015, am fost selectată leader local



în proiectul HDIN (Hepatitis Delta International Registry), proiect internațional care include 15 țări europene (19 centre medicale) sub auspiciile Asociației Germane pentru Studiul Ficatului, pe o durată de

5 ani. Ulterior (2016), am obținut Grantul acordat de EASL, pentru susținerea activității cu pacienții cu infecție cronică virală Delta.

Sumar, am descris unele activități ale mele care interferă cu cercetarea înaintată în diagrama de mai jos.

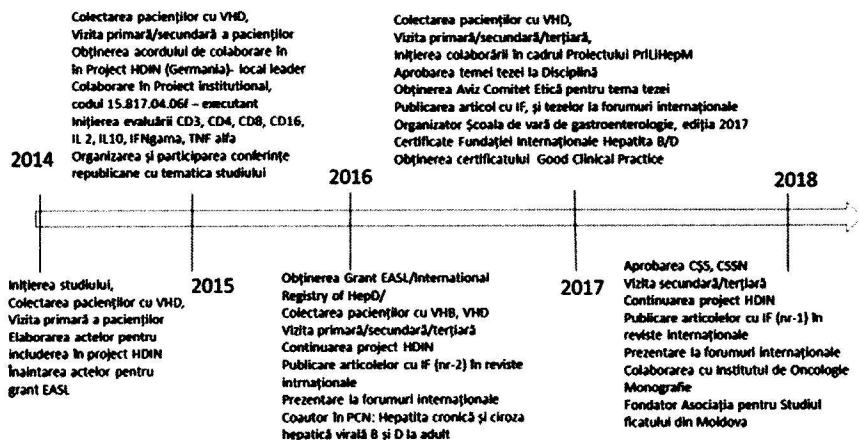


Diagrama 1. Pașii-timpți utilizați în cercetarea pe tema: Evoluția infecției virale cronice Delta: de la hepatita cronică la carcinom hepatocelular

Din același an sunt încadrate ca executant în proiectul instituțional: „Studiul particularităților epidemiologice, clinico-imunologice și molecular-genetice ale maladiilor imunodeficitare primare și secundare (pe model de hepatită cronică virală Delta) cu elaborarea procedurilor inedite pentru imunoreabilitare, inclusiv remedii autohtone” codul 15.817.04.06f, care îmi permite să continui cercetarea acestor pacienți prin prisma evaluării imunogramei celulare și umorale, ulterior stratificând pacienții în funcție de gradul de imunoderegla-re depistat. Pentru a continua cercetarea calitativă a pacienților cu infecție cronică virală Delta, în 2017 am obținut Certificate Good Clinical Practice, precum și Certificate for participating hepatologist in Hepatitis B Foundation (Pensylvania, SUA).

Rezultatele acestei cercetări sunt reflectate în articolele publicate în mai multe reviste prestigioase internaționale de specialitate, cum ar fi: Journal of Hepatology (2017, 2018), International Journal of Immunorehabilitation (2015, 2016), Z. Gastroenterology

(2016), Здобутки клінічної і експериментальної медицини. (2016), Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology, Norehabilito-logy. Innovative Technology. International Proceedings (2017), Romanian Journal of Internal Medicine (2018) și altele.

Pentru continuarea cercetării particularităților evolutive ale infecției cronice virale Delta, am inițiat în 2017 colaborarea cu Institutul Pasteur, Unité «Organisation nucléaire et Oncogenèse», prin Dl Profesor Pascal Pineau, cu care în 2018 am înaintat Proiectul moldo-francez - Primary Liver Cancer and Hepatitis in Moldova Republic (Pri-LiHepM), scopul căruia este cercetarea noilor biomarkeri la pacienții cu hepatopatie cronică virală cu rol de predicție al carcinomului hepatocelular. Conceptul studiului respectiv a fost discutat și cu Dl profesor Mario Rizzetto (Universitatea de Medicină din Torino, Italia) – savant care a descoperit virusul hepatitic Delta în 1977. Acest mare savant a confirmat și a încurajat actualitatea acestei cercetări în țara noastră, totodată nuanțând obligativitatea vaccinării largi contra hepatitei B în țara noastră, regiune endemică pentru hepatita B care se prezintă actualmente ca un furnizor important de migranți pentru țările din vest, unde se observă o sporire a prevalenței VHB și VHD în ultimii ani.

Astfel, activitățile efectuate pe durata acestor ani cu privire la subiectul cercetat au implicat și implică mai multe colaborări inter-instituționale naționale și internaționale, care cred că adaugă plus-valoare acestei lucrări și sper că va contribui la identificarea particularităților clinico-evolutive ale hepatopatiei virale cronice delta.

Infecția cu virusul hepatitic delta circulă mai mult de patru decenii în lume și de circa trei decenii este diagnosticată în țara noastră. Mă întreb: unde noi suntem azi, acum la capitolul înțelegere, prevenire, tratament eficace al infecției virale Delta? Deși s-au descoperit multe aspecte virusologice ale VHD, clinico-patogenetice, totuși încă nu s-a găsit soluția de contracarare a acestei infecții hepatitice. Pe dimensiunea de incidență, țara noastră rămâne a fi o regiune cu răspândire largă a infecției cu virusul hepatitic delta. Așa că motivația temei decrișe este de înțeles în contextul prevalenței sporite în țara noastră, umbrită de eficacitatea redusă a tratamentului propus astăzi, dar și screening-ului deficitar la nivelul asistenței medicale primare și specializate.

Dar impactul cercetării respective ar avea și tangențe cu lumea medicală de peste hotarele țării, unde specialiștii astăzi se confruntă cu pacienții afectați de VHD originari din țara noastră, care migrează într-o lume mai comodă, cu mai puține pretenții și cu venituri mai atractive. De ceva ani, țara noastră „furnizează” fără oprire migranți pe continentul european și e greu de crezut că se va opri acest flux unidirecțional. Cercetătorii din Europa de Vest avertizează că, odată cu fluxul migranților, se observă și sporirea frecvenței infecțiilor hepatice B și Delta. Fenomenul dat este identificat în mai multe lucrări științifice internaționale, este discutat în cadrul forurilor de specialitate internaționale. Se anunță răspicat că migrația în masă a persoanelor din zonele cu prevalență ridicată a hepatitei virale reprezintă o provocare pentru sistemele de sănătate din țările gazdă (de obicei, Europa de Vest și America de Nord). Datorită lipsei standardelor universale de screening, vaccinare și tratament al hepatitei virale, povara bolii cronice de ficat și carcinomului hepatocelular continuă să crească în rândul populațiilor migrante la nivel global. Eforturile de a crește identificarea și tratamentul cazurilor în rândul migranților s-au limitat în mare măsură la programele mici de mobilizare în centrele urbane, astfel încât majoritatea migranților cu hepatită virală continuă să nu știe de infecția lor. Sunt prevăzute mai multe programe și proiecte în țările gazdă orientate spre diminuarea sarcinii bolilor cronice de ficat în rândul migranților, elaborarea standardelor actuale de screening și tratament pentru migranți și refugiați, precum și îmbunătățirea identificării și tratamentului hepatitei cronice virale B/D și C în rândul migranților. Răspândirea largă a infecției cronice virale B/D în țările, unde până nu demult era considerată ca o infecție rară, a schimbat geografia acestei boli.

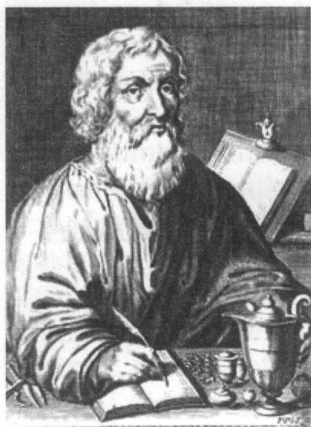
R. Decartes scria că *„pentru a ajunge la adevăr, trebuie măcar odată în viață să te desprinzi de toate aparențele prezente și să reconstitui din nou și din temelie toate sistemele cunoștințelor tale”*. Sper că monografia respectivă, care sumarizează cunoștințele validate până în prezent legate de hepatita cronică virală B și Delta și pe alocuri C, să fie utilă celor care vor găsi timp suficient să o citească.

INIȚIERE ÎN HEPATOLOGIA VIRALĂ

754822

„ΩΦΕΛΕΙΝ ΜΕ ΒΛΑΨΤΕΙΝ”.
Primum non nocere (Hippocrates)

REFLECȚII ISTORICE



În căutarea originii oricărui fenomen, investigatorul se străduiește să se alăture timpului istoric, care reprezintă o anumită înălțime pe scara evoluției și caută primele manifestări, chiar dacă acestea sunt văzute cu incertitudine. În medicină, această reconstrucție poate fi încercată, dar vag, doar în baza obiceiurilor actuale (folclorul medical), precum și a unor date despre medicamentele acelor timpuri.

Boala mult timp a fost considerată ca ceva străin corpului - introdusă din afară și gândită adesea ca personificată de „duhul rău”, iar vindecarea fiind rezultată din expulzarea spiritului malefic, prin expulzarea în secrețiile și excrețiile fluidelor umane.

„Caută și află ce a fost bun la înaintașii tăi pentru a transmite mai departe, căci tot ce este a mai fost și tot ce a fost va mai fi” este o înțelepciune adusă în lume de Savatie Baștovoii, care, de fapt, este autor a mai multor cărți valoroase, poveșuitoare și pline de credință. În cele ce urmează, voi relata începăturile istorice ale bolii hepatice, convinsă fiind că veți găsi în aceste reculegeri istorice mai multe fapte interesante, poate chiar și unele explicații căutate până nu demult.

Și dacă primele inscripții despre icter au fost descoperite pe tablele de lut din Mesopotamia datând din secolul al V-lea înainte de Hristos, Hipocrate este cel care a descris primul icterusul în jurul anilor 400 înainte de Hristos. În scrierile lui Hipocrate sunt

descrie tipurile de icter care regăesc echivalente în diagnosticul diferențial ale icterelor și în ziua de azi. Contribuția principală a lui Hipocrate a fost de a nega total ideea că bolile sunt cauzate de pedepse venite de la forțe divine sau supranaturale, dar mai degrabă își găsec rădăcina în factorii din mediul înconjurător, ce formează dezechilibru în cele patru umori corporale. Astfel, în multe scrieri de ale lui Hipocrate, de ex. în „Prognosticum”, o rămășiță de malefic poate fi recunoscută în maniera în care sunt descrise cauzele bolii ca divin sau supranatural. Și totuși aceste superstiții medicale sunt respinse, reflecții observate în scrierile sale „De sere aquis et locis” sau în scrierea „De morbo sacro”. În monografia History of Medicine scrisă în anul 1910 de profesorul vienez Max Neuburger (Professor of Medical History in the Imperial University of the Vienna) se descrie foarte amănunțit și clar despre epoca hipocratică în medicină. Ulterior voi cita câteva observații ale acestui om de știință: „Hipocrate era adept și aprecia ipotezele filosofilor-naturisti (termen care includea toți cercetătorii fenomenelor naturale ale acelor timpuri). În scrierile lui Hipocrate (Corpus Hipocratucus) se descriu abnormalități ale pneumei, ale căldurii inerente, disproporția elementelor, calitățile elementare sau fluidele corpului, dar mai ales anomaliile cantitative, calitative sau topice ale așa-numitelor fluide primare (sânge, flegmă, bilă, apă). Astfel, Hipocrate se conducea după teoria că viața și cele patru fluide primare sunt strâns legate. Cele patru fluide erau reprezentate de: sânge (originar din inimă); bila galbenă (secretată de ficat); bila neagră (provenind din splină) și flegmă (formată în creier). Amestecarea celor patru fluide este influențată de condițiile externe, în special de anotimpuri. Așa că primăvara domină sângele, vara - bila galbenă, toamna - bila neagră și în timpul rece al iernii - flegma. În manuscrisul „De aere, aquis et locis humoribus, de diaeta” găsim următoarele observații „în timpul iernii corpul este supraumplut cu flegmă, iar omul „scapă” de secreții, prin scuiparea și suflarea nasului, care constau în principal din flegmă; de obicei, în acest moment al anului, apar edemele și alte boli ale flegmei; în primăvară și vară oamenii mai frecvent

suferă de dizenterie, curge sânge din nas, fiind mai roșu; toamna sângele devine mai puțin; iar bila guvernează corpul toamna, și oamenii care o excretă colorează corpul”.

Cu timpul, teoria lui Hipocrate «despre umori» a fost demonstrată a fi incorectă, iar teoria despre factorii înconjurători a creat baza originii infecțioase a hepatitei, chiar dacă dovada era să apară doar cu 1900 de ani mai târziu. Este cu adevărat remarcabil că Hipocrate a dedus faptul că icterul are o oarecare legătură cu ficatul și că persoanele cu icter cronic aveau deseori întărire de ficat și a denumit acest fenomen «kirhos». Aceste observații l-au calificat pe Hipocrate ca tatăl hepatologiei.

Pe când lumea se rostogolea sub războaiele din Evul Mediu, bătăliile de sub patronajul lui Napoleon, sau sub Primul Război Mondial (1914-1918), iar mai apoi sub al Doilea Război Mondial (1939-1945), apar și primele descrieri despre epidemiile de hepatită infecțioasă sau de ceea ce va fi numit mai târziu «icter de campanie». În perioada bătăliilor conduse de Napoleon, aceste stări mai erau numite „icter soldățesc” (*Starr D., 1998 Blood. An Epic History of Medicine and Commerce*).

Prima descriere importantă a modului seric de transmitere a hepatitei a fost introdusă în 1885 de către Lurman, care a descris un focar de „umoare” catarală la sute de lucrători din șantierele navale din Bremen, Germania, care mai apoi a fost legat de vaccinarea pentru variolă, vaccin obținut din limfa umană glicerinată, fiind considerat contaminat (*Lürman A., 1885, Eine Icterus Epidemic. Berlin Klin. Wochenschr*). Au mai fost publicații care descriau focare de hepatită asociată injectării. În 1908, McDonald recunoaște cauza virală ce provoacă atrofia acută galbenă hepatică, raportând trei faze: acută, subacută și cronică de atrofie galbenă a ficatului și ciroză hepatică (*McDonald S., 1908 Acute Yellow Atrophy*). Periodic, apar publicații unde cercetătorii descriu cazuri de hepatită postinjecțională. Astfel, Stroke JH în 1920 descrie despre dezvoltarea icterului infecțios la 1000 de pacienți tratați de sifilis, sugerând cauza hematogenă a icterului; Findlay GM și Ma-

Callum FO în 1937 relatează despre dezvoltarea icterului peste 2-7 luni la 52 de persoane imunizate pentru febra galbenă, iar în 1943, Ministerul Britanic al Sănătății a publicat un Memorandum „Icterul Serului Homologus”, care relatează despre apariția icterului la soldații ce au primit transfuzie de plasmă sau sânge integral (*MacCallum FO et al., 1952*). Autorii au observat că „incidența hepatitei a avut tendința de a fi scăzută în clinicile în care s-au sterilizat seringile pentru pacienți și a fost înaltă în clinicile unde seringile au fost doar spălate” (*MacCallum FO, 1952*).

Citiseam undeva că „uneori întâmplările neplăcute nu numai că nu pot fi împiedicate, ci sunt chiar necesare”.

Astfel, în timp se definitivează conceptul de hepatită. Diogenes of Appolonia (un filosof de până la Socrate) a folosit prima dată termenul de „hepatită” atunci când s-a referit la așa-numitul „flebes hepaticus”, descris în „Historia hepatica” (*Enriko Crivellato Diogenes of Appolonia: A pioneer in vascular anatomy*). Bianchi J. a grupat mai târziu diferitele tipuri de inflamație difuză a ficatului sub termenul „hepatită” (*Reuben A., 2002*).

Hepatita cronică a fost definită ca o leziune hepatică latentă și a fost formulată de Kalk H. cu mai mult de 80 de ani în urmă, fiind primul clinician care a încercat să clasifice diferite boli hepatice cronice în grupuri clinice (*Kalk H. Clinical aspects of the chronic hepatitis. Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr. 1953*). Această interpretare a reprezentat baza pentru definirea de către Bergmann G. a hepatopatiei latente în 1936, iar observațiile clinice pe care le-a făcut la acel moment într-adevăr corespund cu imaginea hepatitei cronice. Pe baza rezultatelor clinice la opt pacienți, Polack E. a observat tranziția hepatitei epidemice acute în hepatita cronică încă în 1937. Mai târziu, în 1942 Roholm K. și colab. au raportat despre progresia histologică a hepatitei acute în hepatita cronică într-un studiu amplu care a implicat doisprezece pacienți și chiar a monitorizat evoluția ulterioară până la dezvoltarea cirozei hepatice (*Sheila Sherlock Post-hepatitis cirrhosis. The Lancet, 1948*). Profesorii români Nicolau S. și Cajal N. au afirmat despre pluralitatea virală a hepatitei, prin pre-

zentarea dovezilor histopatologice (Nicolau S.S., Cajal N.. *Explanation of the plurality of forms of inframicrobial epidemic hepatitis in the light of the spontaneous variability of the viruses.* 1955).

Realizările de la începutul secolului al XXI-lea au fost cu adevărat remarcabile mai ales prin: identificarea moleculară a cinci virusuri hepatitice (A, B, C, D, E), au fost create repliconii, clone infecțioase și viruși himerici; interacțiunea complexă dintre virus și gazdă a fost elucidată în mod substanțial; numeroși analogi nucleotidici și nucleozidici inhibitori de VHB au fost dezvoltate, care pot inhiba replicarea VHB pentru intervale lungi; descoperirea și utilizarea antiviralelor cu acțiune directă pangenotipice pentru VHC cu răspuns virusologic susținut mai mare de 90%. Toate aceste realizări sunt realități care influențează sistemul de sănătate mondial. Astfel, politicile de sănătate astăzi sunt direcționate spre eradicarea virusului hepatic C până în 2030 și infecției VHB până în 2100. La fel, se prognozează o regresie a carcinomului hepatocelular, dacă purtătorii cronici de viruși hepatitici (B, C și D) vor fi mai bine identificați și tratați corespunzător pentru a putea fi vindecați. Deși disponibilitatea transplantării hepatice rămâne a fi în număr limitat, cel puțin în țara noastră, totuși transplantarea hepatică a atins o tehnică excelentă și o supraviețuire de 5 ani cu rata de 85%. Astfel, hepatita virală este destinată să devină o boală de istorie, doar cui calendar îi aparține este incert. Prin urmare, într-o lume ideală, aproape toată hepatita cronică virală C și B poate fi eradicată prin tratament deja disponibil sau în curs de disponibilitate și pacienții cu ciroză hepatică pot fi gestionați astfel încât să putem preveni decompensarea și evoluția în hepatocarcinom. Totuși, referindu-ne la acest punct de vedere, după părerea mea, noi nu suntem o lume ideală, ci suntem într-o dihotomie dintre lumea dezvoltată și lumea în curs de dezvoltare, unde se regăsește dezechilibru social și economic marcat. Și iarăși intervin prin a spune *că tot ce avem azi este doar momentul prezent, despre ziua de mâine vom spune mâine.*

În țările dezvoltate, scopul actual este de a identifica măcar 50-60% dintre pacienții VHB și VHC infectați care nu cunosc încă

despre starea lor și apoi de a-i trata. Rezultatul acestui obiectiv va fi atât în beneficiul persoanei identificate, cât și va preveni transmiterea secundară și, respectiv, va micșora numărul de persoane VHB, VHC, VHD infectate. Există mari motive pentru optimism în domeniul hepatitei virale cronice B, D și C însă pe o scară națională avem de parcurs un drum lung. Este cunoscut faptul că Republica Moldova este o țară cu indice al mortalității crescut de boli hepatice cronice, acest fenomen păstrându-se mulți ani consecutiv.

Datele statistice referitoare la incidența și prevalența hepatitei cronice virale și cirozei hepatice, în țara noastră sunt bazate pe adresabilitatea pacientului, astfel de departe nu reflectă situația reală, având în vedere că 70% dintre pacienții cu hepatita cronică evoluează asimptomatic. Acest fapt se reflectă indirect prin mortalitate înaltă în raioanele cu morbiditate redusă.

Dna profesor Vlada-Tatiana Dumbrava relatează într-o publicație din 2013 despre cauzele mortalității înalte prin hepatopatii cronice, specifice țării noastre, următoarele: adresarea tardivă a bolnavilor hepatici la specialist, din motivul evoluției asimptomatice; insuficiența măsurilor de organizare pentru depistarea activă a maladiilor cronice hepatice; asigurarea insuficientă a pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală cu medicamente specifice, adică antivirale; aplicabilitatea insuficientă a protocoalelor naționale și standardelor clinice și de diagnostic, la nivelul asistenței primare; educarea și informarea insuficientă a populației cu privire la prevenirea acestor boli; cum ar fi: vaccinarea obligatorie pentru VHB care va preveni apariția VHB și VHD (cunoaștem că în ultimul timp, o parte din populație refuză vaccinarea anti-VHB). Sunt insuficiențe și în cunoașterea modului de transmitere a hepatitelor virale B, C și D. În țara noastră prevalează calea perinatală de transmitere a VHB, care are un impact evident în evoluția ulterioară a hepatitei B, și deci în această dimensiune este nevoie de concentrat resursele medicale și sociale. Totodată, să nu uităm și despre o lipsă acută de specialiști gastroenterologi/hepatologi în țară, fenomen ce se răsfrânge în calitatea asistenței medicale acordate. Dna

profesor a enumerat foarte explicit neajunsurile asistenței medicale din țara noastră, enunțând și unele propuneri pentru ameliorarea situației create în domeniul gastroenterologiei și hepatologiei. Astfel, se recomandă depistarea activă a persoanelor din grupul de risc pentru hepatita virală, și screening-ul acestor subiecți către: HBsAg; anti-HBcor; anti-HCV, ALT, USG abdominală; iar bolnavii hepatici primari depistați să fie trimiși către specialiștii gastroenterologi/hepatologi pentru evaluarea complexă diagnostică și indicarea terapiei adecvate, asigurarea cu medicamente antivirale un număr mai mare al bolnavilor cu hepatita cronică și ciroză hepatică virală, astfel atingând în finalmente eradicarea totală a acestor infecții virale (*V. T. Dumbrava, N. Proca, I. Lupașco, Gh. Harea Patologia hepatică și cea gastrointestinală – probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova., Sănătate publică, Economie și Management în Medicină, 2013*).

Așadar, să ne concentrăm eforturile „pe cei ce construiesc și nu pe cei ce demolează” (D. Puric).

PRACTICI ȘI PROBLEME

Repere pentru rezolvarea problemelor

Este o încercare să nuanțez aceste probleme la începutul scrierii respective, cu ideea că dacă rezolvările sunt corect definite, atunci parcursul acestei cărți vă fi ca o repetare, iar dacă răspunsul problemei este incert, sper că spre finalul cărții respective veți defini corect răspunsurile. Așa că să găsim Soluția!

- Dar inițial să ne reamintim markerii serologici hepatitici, care de altfel și definesc etiologic boala hepatică virală.
- **HBsAg**, antigenul de suprafață, definește infecția cu virus hepatitic B acută (persistența < 6 luni), sau cronică (persistența > 6 luni). Este indiciu și al stării de purtător sănătos de antigen „Australian”. Determinarea cantitativă stratifică starea de purtător sănătos activ (> 1500 ui/ml) de cel neactiv (< 1500 ui/ml). Pierderea HBsAg semnifică vindecarea (spontana sau sub tratamentul antiviral).
- **HBeAg**, antigen al replicării și infectivității VHB. HBeAg este asociat cu titrul înalt de ADN VHB și cu rată sporită de transmisie a VHB.
- **AntiHBsAg**, anticorpul ce apar după obținerea seroconversiei HBsAg-lui, adică sunt esențiali în definirea stării de convalescență sau condiției obținute postvaccinare anti-VHB.
- **AntiHBeAg**, anticorpul care apar după seroconversia HBeAg, sunt caracteristici vindecărilor; sau sunt parte componentă a așa-numitei hepatita cronică virală B, varianta HBeAg negativă (o variantă cu VHB supus mutațiilor).
- **AntiHBcorAg**, anticorpul care se dezvoltă după apariția HBsAg anunță despre prezența HBcorAg intrahepatocitar. Sunt anticorpul de clasa IgG și IgM. Nivelul seric anti-HBcor sum prezice seroconversia HBeAg sub terapie antivirală. Pacienții cu valori inițiale ridicate ale anti-HBcor sum au prezentat o rată mai mare de seroconversie HBeAg.

- **HBcore-related Ag**, nivelul HBcrAg seric (compus din fragmente de HBcAg + HBeAg + proteina precore 22cr) corelează cu nivelul ADN VHB, cccADN intrahepatic și activitatea hepatică. Nivelul seric HBcrAg a fost asociat cu dezvoltarea carcinomului hepatocelular atât la pacienții tratați cu analogi nucleo(z)idici, cât și la cei netratați.
- **ADN VHB**, cantitativ, se efectuează prin reacția real-time de polimerizare în lanț (PCR) și definește nivelul viremiei serice. Este un parametru obligator pentru inițierea terapiei antivirale, precum și pentru controlul eficacității acestui tratament.
- **ARNpgVHB** (ARN progenom VHB) este un marker surrogat pentru cccADN VHB activ la pacienții naivi sau tratați cu analogi nucleo(z)idici sau interferon.
- **AntiHCV IgG/IgM**, anticorpii care indică prezența infecției cu virusul hepatitis C. Sunt anticorpi de 2 clase, antiVHC IgM (caracteristici infecției acute) și antiVHC IgG (prezenți în infecția cronică). Aprecierea acestor anticorpi este etapa de primă linie la suspecția pentru hepatita acută C.
- **VHCcoreAg** (fmol/l), marker seric al infecției virale C, aprecierea căruia poate înlocui determinarea ARN VHC. Sensibilitatea metodelor de testare al VHCcoreAg este mai redusă decât metoda de detecție al ARN VHC. VHCcoreAg poate fi detectat în ser peste câteva zile de la detectarea ARN VHC.
- **ARN VHC** se efectuează prin reacția real-time de polimerizare în lanț (PCR) și indică nivelul viremiei serice a VHC. Aprecierea acestui parametru este indicația de primă linie la suspecția de HCV imunocompromiși. ARN VHC este un test confirmativ pentru HCV, în prezența antiVHC. Este indicat acest parametru pentru inițierea terapiei antivirale.
- **Anti VHD IgG/IgM**, anticorpii care identifică prezența infecției virale Delta. AntiVHD IgM semnifică infecția acută cu VHD. Anti VHD IgM trebuie testați și la persoanele cu ARN VHD negative, în prezența unei agravări hepatice la purtă-

torii HBsAg. Anti-VHD IgG pot persista mai mulți ani după seroconversia HBsAg.

- **ARN VHD** se efectuează prin reacția real-time de polimerizare în lanț (PCR). Este indicator pentru infecția virală delta activă. ARN VHD cantitativ indică nivelul viremiei serice VHD.

Să trecem repede în revistă și medicamentele aprobate astăzi (2018) și recomandate pentru tratamentul hepatopatiei cronice virale B, C, Delta.

- **Medicamentele aprobate, pentru adulți, folosite în terapia hepatopatiei cronice virale B**

Tenofovir alafenamide (Vemlidy), medicament aprobat în 2016, prezintă un profil excelent de rezistență, se administrează o dată pe zi, timp îndelungat. Se include în strategia de tratament de primă linie.

Tenofovir disoproxil (Viread), medicament aprobat în 2008, prezintă un profil excelent de rezistență, se administrează o dată pe zi, timp îndelungat. Se include în strategia de tratament de primă linie.

Entecavir (Baraclude), medicament aprobat în 2005, prezintă un profil bun de rezistență, se administrează o dată pe zi, timp îndelungat. Se include în strategia de tratament de primă linie.

Telbivudina (Tyzeka or Sebivo), medicament aprobat în 2006, prezintă puține efecte adverse, se administrează o dată pe zi, timp îndelungat. Se include în strategia de tratament de linia a doua.

Adefovir Dipivoxil (Hepsera), medicament aprobat în 2002, prezintă efecte adverse, se administrează o dată pe zi, timp îndelungat. Se recomandă monitorizarea funcției renale a persoanei care administrează acest medicament. Se include în strategia de tratament de linia a doua.

Lamivudina (Epivir-HBV, Zeffix, Heptodin), medicament aprobat în 1998, prezintă puține efecte adverse, profil slab de rezistență. Nu este recomandat pentru administrare largă din cauza dezvoltării rezistenței.

Interferon pegilat (Pegasis), medicament aprobat în 2005, prezintă efecte adverse multiple (reversibile), se administrează s/cutanat o dată în săptămână, pe o durată de până la 1 an. Este recomandat în strategia de tratament de I-ă linie la pacienții cu hepatita cronică virală B, cu grad de fibroză F2-F3.

- **Medicamente folosite în terapia hepatopatiei cronice virale C**

Actualmente, în terapia hepatopatiei cronice virale C sunt folosite medicamentele antivirale cu acțiune directă (DAA). DAA se clasifică în:

1. **Inhibitoare de protează** – inhibitoare ale proteinei ne-structurale 3/4A (NS3/4A). Grazoprevir, Paritaprevir, Simeprevir, Voxilaprevir permit administrări într-o singură priză zilnică (cu alimente), au reacții adverse ușoare și mai puțin frecvente. Sunt condiționate singure (Simeprevir) sau împreună cu alte antivirale, și intră în scheme terapeutice de 12 sau 24 de săptămâni, alături de alte DAA, Ribavirină sau Peginterferon alfa2. Au activitate înaltă asupra genotipului 1, dar sunt active și asupra celorlalte genotipuri. Pot dezvolta rezistență prin mutații genetice provocate proteazei NS3/4A. Simeprevir se elimină după metabolizare hepatică, de aceea pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasele B sau C Child Pugh) nu pot folosi acest medicament, pentru că la ei concentrațiile plasmatiche realizate de medicament sunt de 2-3 ori mai mari decât la metabolizatorii normali.

2. **Inhibitoare ale polimerazei NS5B** (o polimerază ARN-dependentă, implicată în procesele posttranslaționale necesare replicării VHC). Sofosbuvir este un inhibitor nucleotidic de polimerază, folosit în asociere cu alte medicamente anti-VHC. Dasabuvir este un inhibitor non-nucleosidic de polimerază. Se folosește asociat combinației ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

3. **Inhibitoare ale proteinei NS5A** (NS5A este o proteină implicată în replicarea virală și în asamblarea particulei virale înainte de a fi eliberată din celula gazdă). Daclatasvir, Ledipasvir, Ombitasvir, Elbasvir, Velpatasvir sunt medicamente potente, active pe toate

genotipurile de VHC, dar care pot dezvolta relativ ușor rezistență și au toxicitate variabilă. Se folosesc în diferite combinații cu alte anti-HCV.

- Medicamente, care sunt eficiente pentru toate genotipurile VHC (adică înțierea terapiei cu aceste medicamente nu prezintă obligativitate efectuarea genotipului VHC).

Sofosbuvir/Velpatasvir, 400 mg Sofosbuvir + 100 mg Velpatasvir, 1 past. o dată pe zi (8-12 săptămâni).

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir, 400 mg Sofosbuvir + 100 mg Velpatasvir + 100 mg Voxilaprevir, 1 past. o dată pe zi (8-12 săptămâni).

Glecaprevir/Pribrentasir, 100 mg Glecaprevir + 40 mg Pribrentasir, 3 pastile o dată pe zi. Durata terapiei – 8 săptămâni.

- Medicamente cu eficiență genotip-dependentă

Sofosbuvir/Ledipasvir, conține 400 mg Sofosbuvir + 90 mg Ledipasir, se administrează 1 past. o dată în zi. Eficient în genotipul 1a, 1b, 4, 5, 6. Durata tratamentului 8-12 săptămâni.

Paritaprevir/Ombitasvir/Ritonavir, conține 75 mg Paritaprevir + 12.5 mg Ombitasvir + 50 mg Ritonavir (+/- **Dasabuvir** 250 mg, câte 1 past. de 2 ori per zi), se administrează 2 pastile per zi. Eficient în genotipul 1b. Durata tratamentului 8 (F1-F2) – 12 săptămâni.

Grazoprevir/Elbasvir, conține 100 mg Grazoprevir + 50 mg Elbasvir, se administrează 1 pastilă o dată per zi. Eficient în genotipul VHC 1a, 1b, 4. Durata tratamentului 12 săptămâni.

PS. Utilizarea inhibitorilor de protează (Grazoprevir, Paritaprevir și Simeprevir) este contraindicată la pacienții cu ciroză decompensată Child-Pugh B și C, datorită expunerii substanțiale la medicament, care este asociată cu toxicitate la acești pacienți. Inhibitorii de protează nu ar trebui, de asemenea, să fie utilizați la pacienții cu ciroză compensată și antecedente de decompensare anterioară, deoarece au fost raportate cazuri de decompensare sub acțiunea tratamentului.

Pentru tratamentul pacienților cu **ciroză hepatică decompensată** care se află în lista de așteptare a transplantului hepatic se recomandă regimul terapeutic interferon-free:

- **Sofosbuvir / Ledipasvir +/-Ribavirină** (genotip 1, 4, 5, 6) sau **Sofosbuvir / Velpatasvir +/- Ribavirina** (pangenotipic).

- Dacă aceste scheme nu sunt disponibile, ca opțiune rămâne **Sofosbuvir și Daclatasvir +/- Ribavirina** (genotip 1, 3).

- **Medicamente folosite în terapia hepatopatiei cronice virale D**

Interferon alfa standard, se administrează de 3 ori per săptămână sau zilnic s/cutanat (6-9 mil. unități). Prezintă profil sporit de efecte adverse. Seroconversia HBsAg se obține la 10% dintre cei tratați cu IFN alfa timp de 1 an. Eficacitate mai înaltă se obține la prelungirea duratei de administrare (până la 12 ani). Rata de relaps al VHD rămâne înaltă.

Interferon pegilat alfa2a (Pegasis) or **Interferon pegilat alfa 2b** (PegIntron), se administrează o dată per săptămână subcutanat. Efectele adverse sunt de tipul flu-like. Durata tratamentului cu Peg-Interferon este mai mare de 48 de săptămâni. Clearance-ul ARN-ului VHD, urmat de clearance-ul HBsAg, se obține la numai 25% dintre pacienți.

PROBLEME: ÎN CĂUTAREA RĂSPUNSULUI

Vă îndemn să plasați răspunsul în primul pătrățel, ulterior după citirea cărții reveniți la aceste probleme și plasați încă o dată răspunsul la întrebare deja în al II-lea pătrățel.

1. Care este probabilitatea nou-născutului care a achiziționat infecția cu virusul hepatitic B de la mamă în timpul nașterii să dezvolte hepatita cronică virală B?

- A. < 5 %
- B. 10-15%
- C. 20-25%
- D. 70-80%
- E. 50%

2. Bărbat, 27 de ani, s-a adresat la consultația medicului de familie, pentru că a aflat că prietena sa este cunoscută ca purtător sănătos de antigen australian. Relația lor durează timp de 6 luni. Istoric nu se evidențiază careva comorbidități. Examenul fizic fără particularități. Care este cea mai bună tactică medicală pentru persoana respectivă?

- A. Vaccinarea anti-VHB și anti-VHA
- B. Cercetarea markerilor anti-HBsAg, anti-HBcor sum și în cazul testelor negative, vaccinarea anti-VHB
- C. Cercetarea markerilor HBsAg, anti-HBsAg, anti-HBcor sum și la obținerea testelor negative vaccinarea anti-VHB
- D. Cercetarea markerilor HBsAg, Anti-VHC și în cazul testelor negative vaccinarea anti-VHB
- E. Cercetarea HBsAg, HBeAg și ADN VHB și în cazul testelor negative vaccinarea anti-VHB

3. Bărbat, 20 de ani, s-a prezentat la specialist, care a stabilit hepatita acută virală B. La momentul stabilirii diagnosticului s-au identificat următoarele: HBsAg pozitiv; anti-HBcor IgM pozitiv; bilirubina totală 70 g/dl, ALT 630 UI/l. Pacientul respectiv a fost

supravegheat 5 luni. După luna a treia s-au normalizat testele bi-ochimice (ALT, bilirubina), HBsAg a devenit nedetectabil, iar anti-HBsAg nu a fost detectat. Care dintre următoarele afirmații este cea mai probabilă pentru pacientul respectiv la etapa respectivă?

A. Posibil dezvoltă fereastra imunologică, ulterior vor apărea și anti-HBsAg

B. Posibil este pozitiv pentru anti-VHC (hepatita acută C)

C. Posibil ADN VHB este pozitiv

D. Poate să dezvolte ulterior hepatita cronică cu VHB mutant

E. Posibil va rămâne cu anti-HBcor IgM pozitiv

4. Femeie, 22 de ani, sarcină fiziologică 31 de săptămâni, cunoscută ca purtător sănătos de HBsAg de la vârsta de 3 ani. Momentan prezintă ușor prurit cutanat. Paraclinic, activitatea ALT sporită de 1.5 ori față de valoarea normală, fosfatataza alcalină sporită de 2 ori față de valoarea normală. Care sunt cele mai recomandate măsuri în evaluarea acestei gravide la etapa respectivă?

A. Determinarea anti-HBsAg, anti-HBcor sum și anti-HBeAg

B. Determinarea cantitativă al HBsAg, anti-VHD și anti-VHC

C. Determinarea anti-VHC și alfa-fetoproteinei

D. Determinarea cantitativă al HBsAg și genotipului VHB

E. Determinarea HBsAg, HBeAg și cantitatea ADN VHB (PCR)

5. Femeie, 29 de ani, sarcină fiziologică 33 de săptămâni. Se preconizează naștere naturală peste o lună (conform datelor ecografice se identifică un făt, de gen masculin, sănătos). Gravida se considera practic sănătoasă, nu a consumat excesiv alcool, nu fumează, nu a utilizat droguri intravenoase și nu a suportat transfuzii

de sânge sau derivate sanguine. AntiHCV și HBsAg- negativi. Care regim de vaccinare este recomandat nou-născutului?

A. Vaccinare anti-VHA (contra hepatitei A) în primele ore după naștere

B. Vaccinare anti-VHA și anti-VHB (contra hepatitei B) la 6 luni după naștere

C. Imunoglobulină anti-VHB la 24 de ore după naștere

D. Imunoglobulina anti-VHB și vaccinul anti-VHB timp de 12 ore după naștere

E. Vaccinul anti-VHB în primele ore după naștere

6. Femeie, 30 de ani, lucrează asistentă medicală, accidental s-a înțepat cu acul seringii cu care a fost injectat un bolnav de hepatită cronică virală B. Din istoric s-a concretizat că a fost vaccinată cu vaccin anti-VHB, dar imunitatea nu a fost instalată, adică a fost persoană non-responder la vaccin. Care este măsura de profilaxie postexpunere recomandată acestei persoane?

A. O doză de HBIG (imunoglobulină anti-VHB) + o doză de vaccin anti-VHB

B. Nu necesită vaccinare, doar monitorizare

C. O doză de vaccin anti-VHB

D. Testarea anti-HBsAg și, în funcție de rezultat, se va recomanda măsura terapeutică

E. Inițierea imediată a tratamentului cu Tenofovir

7. Femeie, 47 de ani, prezintă astenie fizică, scaun frecvent (3 ori per zi) decolorat, prurit cutanat, subfebrilitate. Recent a revenit din Nigeria, Africa (călătorie de afaceri). Menționează despre transfuzii de sânge în 1978. Este prezent tattoo pe umărul stâng, care a fost aplicat la vârsta de 20 de ani. Istoric de consum de alcool (3-5 beri per zi). Soțul a decedat de carcinom hepatocelular cu doi ani în urmă. Paraclinic s-a deteminat sporirea activității ALT - 849 ui/ml. În final, specialistul a stabilit diagnosticul de hepatită acută. Care factor de risc este mai sugestiv pentru dezvoltarea hepatitei acute la această pacientă?

- A. Consumul excesiv de alcool
- B. Aplicarea tatoo pe umărul stâng
- C. Călătoria recentă în Nigeria
- D. Achiziția infecției hepatitice pe cale sexuală de la soț
- E. Transfuzia de sânge din 1978

8. Femeie, 20 de ani, este suspectată pentru hepatită acută icterică. Debutul bolii a fost cu 2 săptămâni anterior spitalizării, când pacienta prezenta astenie fizică marcată și icter scleral. Din istoric se evidențiază că persoana nu a călătorit în ultimul an; timp de 8 luni are un singur partener sexual, administrează anticoncepționale de 1 an. Examenul fizic determină icter sclero-tegumentar și hepatomegalie moderată și sensibilă. Cu 2 săptămâni în urmă, când pacienta s-a adresat la medicul de familie, rezulatele de laborator remarcău ALT 1320 Ui/ml și AST 1002 Ui/ml, bilirubina totală 44 g/dl, gGTP 69 g/dl, INR 1.2, albumina 38 g/dl. La momentul examinării în staționar (adică peste 2 săptămâni de la debut) se evidențiază: ALT 890 Ui/ml; AST 618 Ui/ml, bilirubina totală 101.5 g/dl, INR 1.7; albumina, fosfataza alcalină și gGTP în limitele normei. Marcherii serologici: HBsAg pozitiv, anti-HBcor IgM pozitiv; anti-VHC negativ; anti-VHA negativ. Care dintre următoarele condiții este adevărată?

A. Pacienta prezintă risc înalt pentru dezvoltarea hepatitei cronice virale B și necesită tratament cu analogi nucleozidici cât mai curând posibil;

B. Pacienta prezintă risc înalt pentru dezvoltarea hepatitei cronice virale B și necesită inițierea imediată a tratamentului cu Interferon pegilat

C. Pacienta prezintă risc înalt pentru dezvoltarea hepatitei cronice virale B și necesită tratament cu Interferon pegilat peste 6 luni, timp în care pacienta va fi monitorizată

D. Pacienta prezintă risc redus de cronicizare, dar necesită a fi monitorizată până la rezoluția procesului

E. Infecția acută virală B se va rezolva spontan, astfel pacienta nu necesită a fi monitorizată

9. Bărbat, 31 de ani, este spitalizat cu icter și astenie fizică. Istoric de consum de droguri intravenoase. Paraclinic s-au identificat următoarele: ALT 1780 UI/l; AST 1321 UI/l, bilirubina totală 120 g/dl, INR 1.5. Testele serologice: anti-VHA IgM negativ; HBsAg pozitiv, anti-HBcor IgM pozitiv; anti-VHC – negativ. Peste 20 de zile activitatea ALT – 89 UI/l, AST 61 UI, INR 1.0. Pacientul a fost externat. Peste 3 zile pacientul revine cu astenie pronunțată, icter evident, iar biochimic ALT 2000 UI/l, AST 1810 UI/l, INR 3.2, bilirubina totală 220 g/dl.

Care este cea mai apropiată condiție clinică sugestivă pacientului respectiv?

A. Relapsul hepatitei acute A

B. Insuficiență hepatică acută secundară hepatitei acute virale B

C. Insuficiență hepatică acută secundară superinfecției cu VHC pe fondalul de hepatită cronică virală B

D. Insuficiență hepatică acută secundară consumului excesiv de alcool pe fondal de hepatită cronică virală B

E. Insuficiență hepatică acută secundară coinfecției VHD și VHB

10. Femeie, 33 de ani, suferă de hepatita cronică virală B, varianta HBeAg negativă. Ca factori de risc pentru achiziția hepatitei B a fost menționat consumul de droguri intravenoase de la vârsta de 14 ani. Se identifică istoric de artrită reumatoidă și diabet zaharat. La examinarea paraclinică s-au constatat: ALT sporit de trei ori față de valoarea normală, funcția renală este păstrată.

Care din următoarele opțiuni este cea mai bună soluție terapeutică?

A. Adefovir dipivoxil

B. Sofosbuvir

C. Simeprivir

D. Interferon pegilat

E. Entecavir

11. Bărbat, 32 de ani, cunoscut cu hepatita cronică virală B de mai mulți ani, se află sub terapie antivirală cu Lamivudină. S-a prezentat la specialistul hepatolog la a 12-a săptămână de tratament antiviral.

Care teste de laborator se recomandă cu scopul de a evalua eficacitatea terapiei antivirale?

A. Activitatea ALT

B. ADN VHB cantitativ

C. Anti-HBeAg

D. Activitatea ALT și anti-HBeAg

E. Activitatea ALT și ADN VHB

12. Bărbat, 30 de ani, este donator de sânge, după ultima donare a sângelui s-a identificat pozitiv pentru VHC. La examenul amănunțit s-a stabilit ARN VHC – 1830000 ui/ml, genotipul 1b. La examenul obiectiv nu s-au evidențiat careva modificări patologice. ALT, AST, bilirubina au fost în limita valorilor normale de referință. Pacientul a refuzat biopsia hepatică, terapia antivirală. A revenit în atenția medicului peste 1 an: ARN VHC 2170000 ui/ml. Testele de laborator – normale. Care din următoarea condiție este adevărată?

A. Activitatea ALT normală presupune lipsa progresiei fibrozei hepatice la pacient

B. Sporirea nivelului ARN VHC presupune progresia bolii hepatice pe durata acestui an

C. Este posibil de evaluat gradul fibrozei fără biopsie hepatică

D. Tratamentul antiviral este contraindicat în prezența valorii normale ALT

E. Tratamentul nu poate fi inițiat fără efectuarea în prealabil a biopsiei hepatice

13. Bărbat, 45 de ani, se prezintă la consultația medicului de familie cu: durere abdominală difuză, febră și hematurie. Obiectiv se identifică hepatomegalie moderată. Rezultatele parametrilor de la-

borator evaluați sunt: ALT 203 Ui/ml; albumina 34 g/dl; creatinina 41 g/dl; bilirubina totală 10 g/dl; INR 1.1. Tomografia computerizată abdominală evidențiază multiple aneurisme mici ale arterelor renale și mezenterice.

Care dintre următoarele condiții este mai sugestivă pentru pacientul repectiv?

- A. ARN VHC va fi pozitiv
- B. Pacientul trebuie tratat cu Sofosbuvir
- C. Anti-HBcor sumar și HBsAg vor fi pozitivi
- D. Anti-VHA va fi pozitiv
- E. Pacientul trebuie tratat cu D-penicilamină

14. Bărbat, 36 de ani, a fost diagnosticat cu hepatita cronică virală B. Acuze nu prezintă, istoric de hepatită acută nu s-a evidențiat. Examenul obiectiv relevă o hepatomegalie minimală. La examenul de laborator s-au determinat următoarele: ALT 264 Ui/ml, AST 61 Ui/ml, FA 142 Ui/ml, bilirubina totală – 13 g/dl, INR 1.0. Marcherii serologici: HBsAg poz; HBeAg poz, anti-HBcorAg poz; anti-VHC neg, anti-VHA neg, AND VHB 700000 ui/ml; genotipul VHB – A.

Care dintre următoarele condiții este factor predictiv pentru seroconversia HBsAg sub terapia cu PegInterferon la pacientul repectiv?

- A. Cantitatea ADN VHB
- B. Activitatea ALT
- C. Genotipul A al VHB
- D. Hepatomegalia
- E. Vârsta pacientului

15. Femeie, 27 de ani, cunoscută cu hepatită cronică virală B de mai mulți ani. Nu a administrat tratament antiviral. Feciorul său, cu vârsta de 1 an, a fost vaccinat conform calendarului de vârstă, inclusiv cu două doze de vaccin anti-VHB. Astăzi, ea, împreună cu fiul, s-au prezentat la medicul de familie pentru evaluare generală și imunizare.

Care dintre următoarele strategii de vaccinare trebuie aplicate astăzi fiului său?

A. Vaccinare anti-VHA

B. Vaccinare anti-VHB

C. Vaccinare anti-VHA și anti-VHB

D. Vaccinare anti-VHA și imunoglobulină

E. Vaccinare anti-VHB și imunoglobulină

16. Bărbat, 29 de ani, cunoscut cu hepatita cronică virală B, varianta HBeAg pozitivă. A urmat tratament cu Lamivudină, dar la 6 luni de tratament a dezvoltat rezistență medicamentoasă, iar ADN VHB a fost înregistrat la valoarea de 520000 ui/ml. Ulterior a continuat regimul terapeutic antiviral cu Entecavir 1 mg zilnic. Peste un an de tratament, ADN VHB era nedetectabil. Peste 2 ani de la inițierea Entecavir-ului, ADN VHB a fost pozitiv – 67900 ui/ml.

Care este opțiunea terapeutică recomandată acestui pacient?

A. Întreruperea tratamentului cu Entecavir și inițierea regimului cu Interferon pegilat

B. Continuarea terapiei cu Entecavir și suplimentarea Interferon pegilat

C. Continuarea terapiei cu Entecavir și suplimentarea cu Adefovir

D. Continuarea terapiei cu Entecavir și suplimentarea cu Tenofovir

E. Continuarea terapiei cu Entecavir și suplimentarea cu Telbivudină

17. Femeie, 51 de ani, diagnosticată cu hepatită cronică virală C. Se prezintă la consultația specialistului cu scopul de selectare a tratamentului adecvat. Paraclinic s-au identificat: genotipul 1 al VHC, fibroză hepatică – 18.9 kPa (Fibroscan). Semne obiective pentru ciroză hepatică decompensată nu sunt evidențiate. Care va fi impactul obținerii răspunsului virologic susținut (RVS) sub tera-

pia antivirală cu agenți antivirali direcți (fără interferon) la această pacientă?

A. Obținerea RVS nu prezintă un beneficiu pe morbiditatea/mortalitatea hepatitei C, deoarece pacienta are ciroză hepatică

B. Obținerea RVS va contribui la reducerea fibrozei hepatice, dar per general nu influențează morbiditatea/mortalitatea hepatitei C

C. Obținerea RVS nu va prezenta beneficiu pe morbiditate/mortalitatea hepatitei C, deoarece pacienta are vârsta mai mare de 50 de ani

D. Obținerea RVS va reduce gradul de fibroză hepatică și complicațiile cirozei hepatice VHC

E. Obținerea RVS nu va reduce rata de apariție a complicațiilor cirozei hepatice VHC

18. Bărbat, 50 de ani, diagnosticat cu hepatită cronică virală C de mai mulți ani. Nu a primit tratament antiviral anterior, deci este considerat pacient „naiv” terapeutic. Momentan este evaluat pentru selectarea tratamentului antiviral adecvat. Paraclinic: ARN HCV 10 mil. ui/ml; genotipul 1a, fibroză – 20 kPa (Fibroscan). Care dintre următoarele condiții sunt predictive pentru obținerea răspunsului virusologic susținut (RVS) sub tratamentul cu agenți antivirali direcți (fără interferon) la pacientul respectiv?

A. Rata de atingere RVS sub tratamentul cu antivirale directe va fi în jur de 50%

B. Rata de atingere RVS sub tratamentul cu antivirale directe va fi de 60%-70%

C. Rata de atingere RVS sub tratamentul cu antivirale directe va fi de 75%-80%

D. Rata de atingere RVS sub tratamentul cu antivirale directe va fi de 90-95%

E. Rata de atingere RVS sub tratamentul cu antivirale directe va fi de 100%

19. Femeie, 53 de ani, diagnosticată cu hepatită cronică virală C, genotipul 1b, suferă de insuficiență renală. Rata de filtrare glomerulară recent stabilită este de 24 mL/min/1.73 m² (caracteristică pentru insuficiență renală severă). Care regim terapeutic este recomandabil la pacienta respectivă?

- A. Glecaprevir- Pribentasvir
- B. Ledipasvir – Sofosbuvir
- C. Nu este recomandabil nici un regim terapeutic la pacienta cu VHC și insuficiență renală
- D. Velpatasvir- Sofosbuvir
- E. Ribavirina – Sofosbuvir

20. Bărbat, 47 de ani, este evaluat pentru durere în hipocondriul drept, scădere ponderală cu 15 kg timp de 3 luni și astenie fizică marcată. Cunoscut cu hepatită cronică virală B de 30 de ani. Calea de achiziție, probabil a fost prin transfuzie de sânge (a suferit arsuri în copilărie). Nu a fost tratat pentru hepatita cronică virală B. Examenul fizic recent prezintă date pentru ciroză hepatică. Ecografia abdominală a relevat ciroza hepatică și prezența unei formațiuni tumorale de 2.2 cm în lobul stâng hepatic. Valoarea alfa-fetoproteinei este în limitele normale. Care este următoarea etapă în managementul acestui pacient?

- A. Testarea valorii antigenului carbohidrat seric – CEA 19-9?
- B. Hepatectomia stângă
- C. Testarea repetată a alfa-fetoproteinei peste 3-6 luni
- D. Tomografia computerizată trifazică
- E. Rezecția chirurgicală a tumorii

21. Care este rata de supraviețuire la 5 ani a pacienților diagnosticați cu carcinom hepatocelular?

- A. Circa 45%
- B. Circa 55%
- C. Circa 65%
- D. Circa 15%
- E. Circa 1-2%

22. Bărbat, 60 de ani, emigrant din Europa de Est, s-a adresat la medicul de familie cu astenie fizică și durere abdominală de 2 luni, iar în ultima lună s-a redus pofta de mâncare și a scăzut în greutate. Nu consumă alcool în exces, nu fumează. Mama a suferit de ciroză hepatică, doi frați au fost diagnosticați cu hepatită cronică virală B. Ecografia abdominală a prezentat semne de ciroză hepatică și formațiune de volum de circa 2.8 cm în lobul stâng (confirmată prin CT). Valoarea alfa-fetoproteinei este de 10 ori mai mare decât valoarea normală. A fost stabilit diagnosticul de carcinom hepatocelular. Care dintre următoarele este cea mai probabilă cauză de carcinom hepatocelular la acest bolnav?

- A. Boala Wilson
- B. Hemocromatoza ereditară
- C. Infecția cronică cu VHB
- D. Infecția acută cu VHA
- E. Ciroza hepatică alcoolică

23. Care sunt recomandările standard pentru supravegherea carcinomului hepatocelular la pacientul cu ciroză hepatică?

- A. Testarea alfa-fetoproteinei la fiecare 6 luni
- B. Efectuarea CT trifazice la fiecare 6 luni (+/- alfa-fetoproteina)
- C. Testarea des-gama-carboxy protrombinei (PIVKA-II) la fiecare 6 luni
- D. Efectuarea ecografiei abdominale și nivelul alfa-fetoproteinei la fiecare 6 luni
- E. Efectuarea biopsiei hepatice

24. Care este impactul asupra riscului de carcinom hepatocelular la persoanele cu ciroză hepatică virală C care au fost tratate cu agenți antivirali direcți?

A. Riscul dezvoltării carcinomului hepatocelular crește datorită reducerii activității limfocitelor CD8 induse de medicamentele antivirale

B. Tratamentul infecției virale C nu implică reducerea riscului de carcinom hepatocelular

C. Riscul de dezvoltare a carcinomului hepatocelular se reduce semnificativ la persoanele care au obținut răspuns virusologic susținut

D. Riscul de carcinom hepatocelular se reduce la pacienții care au administrat terapia antivirală, independent dacă au obținut răspuns virusologic susținut

E. Riscul de carcinom hepatocelular se reduce doar la pacienții cu vârsta mai mică de 50 de ani

25. Bărbat, 57 de ani, se prezintă pentru o evaluare medicală de rutină. Este cunoscut cu hepatită cronică virală B din copilărie, de 3 ani a fost stabilită ciroză hepatică. Fiecare 6 luni este supravegheat prin ecografie abdominală. La evaluarea ecografică recentă s-au identificat 3 formațiuni tumorale în lobul drept hepatic. Examenul prin CT a confirmat prezența a 3 formațiuni hipervasculare: 1.8 cm, 2.5 cm și 2.9 cm. Care este conduita medicală adecvată a acestui pacient?

A. Biopsie hepatică

B. Evaluare pentru transplant hepatic

C. Sorafenib

D. Hepatectomie

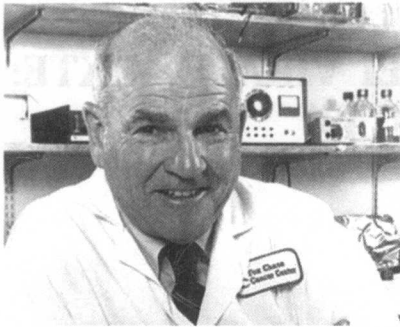
E. Chemoembolizarea transarterială

**FENOMENUL INFECȚIEI VIRALE MIXTE:
B ȘI DELTA**

ACCENTE ÎN DESCOPERIREA INFECȚIEI HEPATICE VIRALE B

„Există, în gândirea evreiască, această idee că, dacă salvezi o singură viață, salvezi întreaga lume și asta m-a afectat.”

Baruch Blumberg (1925-2011)



Tânărul student medicinist american, Baruch Blumberg (născut în Brooklin, New York în anul 1925, descendent al unor imigranți evrei din Rusia), captivat de cercetarea markerilor genetici pentru susceptibilitatea la anumite boli, în special al cancerului, aduna probe de ser la nivel mondial dintr-o mare varietate de surse etnice în-

cepând cu anii 1950. După una din cercetările sale asupra elefantiazei (o boală parazitară comună în tropice), care se petrecea în Surinam, a observat că unele dintre populațiile etnice din orașul în care a lucrat erau mai susceptibile la elefantiază decât altele, chiar dacă toți erau aparent expuși aceluiași condiții. Acest lucru l-a determinat pe studentul Barry Blumberg să formuleze o întrebare simplă care să motiveze o mare parte din cariera sa medicală: *De ce se îmbolnăvesc unii oameni, în timp ce alții, expuși la același mediu și agenți infecțioși, rămân sănătoși?* Câțiva ani mai târziu, el a început să sugereze că diferențele de sensibilitate au provenit din variațiile genetice ale diferitelor etnii, dar instrumentele biologiei moleculare moderne, care acum permit oamenilor de știință să cerceteze sensibilitatea bolii la variații ale genelor, nu erau încă inventate.

Dar curiozitatea cercetătorului nu are limite. Și atunci, doctorul Blumberg a folosit o abordare imunologică. El a afirmat că

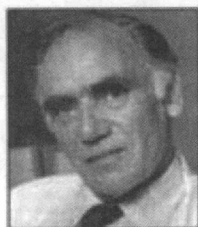
la persoanele care au primit produse de sânge de la un număr mare de donatori, de exemplu datorită hemofiliei, s-ar fi dezvoltat anticorpi împotriva proteinelor serice „polimorfe”. Acestea sunt proteine care prezintă diferențe genetice mici de la o persoană la alta în secvența de aminoacizi și pot fi recunoscute ca fiind străine corpului recipientului după o transfuzie. Astfel, peste zece ani tânărul doctor Baruch Blumberg, în colaborare cu colegul său Harvey Alter, au utilizat difuzia gel - agar pentru a testa serurile de la pacienții care au primit transfuzii multiple (de exemplu, pacienții cu hemofilie și leucemie). Iar, în 1965, Blumberg a raportat descoperirea „antigenului australian” în serul unei aborigine australiene, care a reacționat imunologic la serul de la pacienții hemofiliici, formând o linie de precipitină în imunodifuzia gelului de agar (*Blumberg B et al 1965 A „New” Antigen in Leukemic Sera*). El a speculat că „antigenul” este prezent în serurile „normale” ale aborigenilor australieni, deoarece aborigenul nu a primit transfuzii de sânge, iar „anticorpul” este prezent în serul pacienților cu hemofilie, deoarece au primit transfuzii sanguine multiple, și a fost numit „antigenul australian”.

Și cu speranțe mari acest mare savant, în comun cu echipa, au inițiat cercetări mai largi și mai profunde. Observațiile lui Blumberg că antigenul australian ar putea fi asociat cu hepatita s-au întregit după evidențierea bolii hepatice provocate de antigenul Australian la un băiat de 12 ani, ce suferea de sindromul Down. Prima dată când băiatul a fost testat pentru antigen, testul a fost negativ. Cu toate acestea, câteva luni mai târziu, când a fost retestat, băiatul a prezentat antigenul pozitiv. Mai mult decât atât, în acel moment, băiatul a dezvoltat și hepatită (exprimată prin teste hepatice anormale și confirmată prin examen histopatologic obținut prin biopsie hepatică). Iar în 1969, Blumberg și colaboratorii au raportat prezența „antigenului australian” în serul a 20% din cei 125 de pacienți cu hepatită virală acută, diagnosticați în Statele Unite (*Bayer ME, Blumberg BS Nature et al., 1968*). Pe baza acestor observații, Blumberg a concluzionat că „antigenul

este asociat selectiv cu hepatita virală” și „asociat cu un virus care provoacă hepatită”, demonstrat prin prezența sa în serul infectat (*London WT et al. 1969 Australia Antigen and Acute Viral Hepatitis.*). El a descoperit că antigenul „australian” izolat este o particulă de 20 μm în diametru, cu un aspect compatibil cu cel al unui virus. Studiile ulterioare au sugerat că antigenul „australian” poate fi virusul infecțios al hepatitei serice în sine și a raportat existența unei stări evolutive a antigenului australian de aproape 20 de ani (*Zuckerman AJ, 1969*).

Dar știința evoluează și, prin anul 1970, doctorul britanic David Dane a identificat virusul VHB „ca o particulă virală de aproximativ 42 nm”, care a fost sugerat ca virusul complet al hepatitei asociată cu antigenul „australian”.

Acest doctor Dane, în comun cu echipa de cercetători din cadrul unității de cercetare al Spitalului Middlesex



Entdeckt von David S. Dane 1970

Australia-Antigen = Hepatitis B surface Antigen = HBsAg

din Londra, precum și cu susținerea cercetătorilor din New York în frunte cu dr. Anderson K., sugerează că în serul pacientului mai pot fi detectate numeroase particule sferice de 22 nm, precum și forme alungite de antigen australian care se prezintă ca niște particule neinfecțioase (material de acoperire) (*Dane DS, 1970*). Ulterior, s-a demonstrat că antigenul „australian” este o proteină de suprafață a VHB (HBsAg), care s-a dovedit a fi utilă ca instrument de screening pentru infecția cu virus hepatitic B la donatorii de sânge și la persoanele infectate susceptibile de a transmite VHB altor persoane, cum ar fi femeile însărcinate, lucrătorii din domeniul sănătății, homosexualii.

Să revenim la doctorul Baruch Blumberg „care nu trăia doar cu istoria, ci își prelungea viața mai departe spre neștiut” și în 1968,

când se afla deja în cadrul Centrului de Cancer Fox Chase din Filadelfia (unde și-a petrecut cea mai mare parte a vieții profesionale), în comun cu Irving Millman, a emis ipoteza că HBsAg ar putea provoca un răspuns imun care să protejeze oamenii împotriva VHB și, în consecință, că un vaccin ar putea fi făcut folosind HBsAg purificat din sânge. În acel an, la o întrunire de specialiști, Blumberg spunea: „Eu în comun cu Irving am aplicat tehnici de separare pentru izolarea și purificarea antigenului de suprafață și am propus utilizarea acestui material ca vaccin. Și din câte știu, aceasta este o abordare unică a producerii unui vaccin, prin obținerea antigenului imunizat direct din sângele purtătorilor umani ai virusului (*Krugman S., 1976*). Astfel, Centrul de Cancer Fox Chase a depus un brevet pentru acest proces în 1969.

Nu este important ce spune omul, dar de ce o spune! (Gorki M.)

Așa că dr. Blumberg înaintează metoda sa brevetată de obținere a vaccinului pentru companiile farmaceutice cu scopul de a dezvolte un vaccin anti-VHB pentru utilizare pe scară largă. Cu o oarecare lentoare în acțiuni, totuși una din companiile farmaceutice acceptă propunerea. În 1971, Merck a acceptat o licență de la Fox Chase pentru a dezvolta vaccinul. Iar, în 1982, Maurice Hillman și colegii de la Merck au înaintat primul vaccin comercial anti-VHB („Heptavax”).

De fapt, Blumberg B a realizat nu doar o metodă de imunoprofilaxie contra hepatitei virale B, ci și primul vaccin anti-cancer. Deoarece administrarea largă a acestui vaccin a eliminat riscul de carcinom hepatocelular provocat de VHB (în acele timpuri VHB era considerat unicul agent infecțios viral implicat în dezvoltarea carcinomului hepatocelular).

În 1976, Blumberg a fost premiat cu Premiul Nobel pentru Fiziologie și Medicină pentru „descoperiri privind noi mecanisme ale originii și diseminării bolilor infecțioase”. El a împărțit premiul cu Carlton Gajdusek, care a câștigat partea sa pentru descoperiri privind epidemiologia Kuru (o boală a creierului care a afectat neoli-

ticii, trăitori ale zonelor muntoase din Noua Guinee, ca urmare a canibalismului ritualic). (*Carlton Gajdusek, Kuru, and Cannibalism, 2015*).

Cercetările au continuat și în anii '70 Hoofnagle JH și colab. descriu antigenul HBcore, iar Magnius și colaboratorii au identificat antigenul HBe (*Magnius LO et. al., 1972*). Această proteină este considerată o subcomponentă a antigenului HB core. Sistemul antigen-anticorp HBc care completează serologia HBs a fost studiat de Jay Hoofnagle. În sfârșit, VHB a fost clonat de Pierre Tiollais la Institutul Pasteur din Paris cercetările fiind începute din anul 1978, prin tehnologia de recombinare ADN. Pierre Tiollais, (pionier în tehnologiile de recombinare ADN, utilizate în studierea hepatitei virale), a deschis calea către producerea în masă a vaccinului împotriva hepatitei B prin inginerie genetică. Acest lucru a condus, de asemenea, la studii moleculare fine pentru a identifica 10 genotipuri și teste ADN HBV cu sensibilitate ridicată.

Ulterior, în 1983, cercetătorii din Taipei au efectuat un studiu randomizat, orb, controlat despre eficacitatea administrării imunoglobulinei hepatitei B (HBIG) plus vaccinul împotriva hepatitei B în prevenirea stării transmisibile a HBsAg perinatal. Deci, Beasley și colab. au arătat că descendenții mamelor pozitive HBsAg și HBeAg au avut o șansă de 90% de a deveni purtători de VHB cronici și că acest risc ar putea fi redus la 5% atunci când imunoglobulina hepatitei B (HBIG) și vaccinul hepatitic B vor fi administrate secvențial după naștere. Aceasta a stabilit etapa pentru punerea în aplicare a combinației de vaccin și HBIG la copiii cu mame HBsAg pozitive și, în cele din urmă, la vaccinarea universală anti-VHB a tuturor copiilor în țările în care acest lucru a fost fezabil din punct de vedere economic (*Beasley R.P., Hwang L.Y., Lee G.C., et al., 1983*).

Următoarele studii virusologice au identificat un subgrup de persoane purtătoare de VHB negativi pentru antigenul HBe și pozitivi pentru anti-HBe, dar cu replicare virală activă și nivele semnificative de ADN VHB (*Bonino F., et al., 1986*). Acest lucru a determinat descoperirea mutațiilor specifice care au loc în unul din cele două

situsuri din regiunea precore a genomului, cu un codon stop care împiedică producerea antigenului HBe. Această formă virusologică a mai fost numită și varianta mediteraneană, deoarece a fost descrisă în Italia și Grecia și a devenit cea mai răspândită formă de hepatită virală cronică B din lume (*Carman W.F. et al., 1989*).

Virusul hepatitic B în prezent este clasificat în 10 genotipuri (A-J) și un număr tot mai mare de subgenotipuri. Capacitatea de mutații a virusului hepatic B este foarte înaltă și se definește prin numărul de substituții de bază al genomului de replicare virală continuă în gazdă pe site și pe an. Ratele de mutație ale VHB sunt adesea deduse prin compararea secvențelor VHB fie din partea mamelor infectate și a copiilor care au achiziționat perinatal, fie prin purtători cronici într-un anumit interval de timp. Foarte interesante observații sunt înaintate de Hess și colaboratorii, precum și de Tabor și colaboratorii în 1977, care au afirmat *despre prezența infecției duble cu două genotipuri ale virusului hepatic B, folosind metode serologice*. Kao JH și coautorii, în articolul publicat în 2001, menționează că progresele făcute în metodologiile de genotipare deja permit detectarea dublă a infecțiilor cu VHB, cu genotipuri diferite, la pacienții cu hepatită cronică B. Au urmat numeroase studii (Ding X și col., 2001, China; Chen BF și colab., 2004, China; Olinger CM și colab., 2006, Africa) care au descris despre ratele mari de astfel de infecții duble cu diferite genotipuri de VHB, variind de la 4,0% la 18,0%. Iar coinfectarea sau chiar suprainfecția cu două genotipuri VHB diferite la aceeași gazdă poate permite schimbul și recombinarea materialelor genetice între două tulpini virale.

Studiind aceste cercetări, imi vine în minte o cugetare: *ori ești om înțelept care știe toate răspunsurile, ori rămâi un om nedumerit care nu are nimic altceva decât întrebări*.

DESPRE DESCOPERIREA VIRUSULUI HEPATITIC DELTA

Întregul scenariu al hepatologiei s-a schimbat dramatic, de la frustrarea acum câțiva ani până la ipoteza plauzibilă actuală de eradicare a VHC în timpul cel mai apropiat.

Mario Rizzetto

Curiosul tânăr medicinist Mario Rizzetto (s-a născut în Padova, Italia în anul 1945), ce activa în cadrul Universității de Medicină din Torino, Italia (unde activează și astăzi, 2018), pasionat de cercetarea imuno-histologică, în timpul studierii modelelor imunohistologice ale pacienților italieni infectați cu virusul hepatitic B a identificat un nou antigen nuclear distinct față de antigenul HBcore. Este interesant de menționat că Mario Rizzetto și-a completat studiile de cercetare în imunologie în anii 1972-1973 la același spital din Londra (Middlesex Hospital School of Medicine) unde a activat Davis Dane. Astfel, în 1977, în timpul efectuării imunofluorescenței pentru antigenul HBcore din ficat, Dr. Rizzetto a observat o fluorescență diferită prin colorarea nucleară puternică și absența particulei caracteristice ultra-structurale de bază din ficat. Deoarece acest antigen a fost diferit de antigeni HBc și HBe, el a fost numit antigenul Delta.

Aici pot să infiltrez una din percepțiile mele „*Bucuria și frumusețea stau în ochiul privitorului, așa că toți urmărind același lucru, fiecare îl va vedea altfel*”.

Descoperirea lui Mario Rizzetto au fost de căpătâi pentru cercetătorii din cadrul Institutului Național de Sănătate din SUA. Robert Purcell și colaboratorii au stabilit că noul agent este un virus defect care necesită funcția de helper a VHB pentru propagarea și morfogeneza sa. Acest nou virus ARN defect, numit virusul hepatitic Delta, este similar cu viroizii din plante și este cel mai mic virus uman identificat până acum. Până în 1986, genomul ARN-ului

virusului hepatitic delta a fost clonat și secvențiat, fiind clasificat ca singurul membru al genului Deltavirus datorită unicității acestuia. Virionul VHD este o particulă hibridă, compusă din antigenul delta și ARN-ul VHD, completat cu antigenele de suprafață ale VHB (HBsAg) (Murphy F.A., 1996). Bergmann și colab., în anul 1986; precum și Weiner și colab., în anul 1988 demonstrează că antigenul delta este singura proteină codificată de VHD. Totodată, Kuo și colab., 1989, identifică două forme de antigen delta; antigenul delta mare (L-AgD) are un plus de 19 aminoacizi la capătul său C, comparativ cu antigenul delta mic (S-AgD). S-AgD este esențial pentru replicarea VHD, în timp ce L-AgD este responsabil pentru asamblarea virusului și pentru inhibarea transdominantă a replicării virusului. VHD nu își sintetizează propriul strat de înveliș; este înconjurat de HBsAg, constituit din proteine de suprafață mari (L), medii (M) și mici (S), care diferă în lungimea extensiei amino-terminale (Ueda et al., 1991). În VHB raportul dintre cele trei componente de înveliș ale HBsAg L: M: S este de 1: 1: 4 (Bruss & Ganem, 1991). În comparație, raportul L: M: S în particula VHD este 1: 5: 95 (Taylor, 1992). În acest sens, învelișul VHD este foarte asemănător cu particulele sferice HBsAg goale, sugerând că VHD folosește excesul de particule goale de HBsAg. Wang et al., 1991 demonstrează in vitro că componenta S - HBsAg este suficientă pentru ambalarea genomului VHD.

VHD este descoperit încă în 1977 de Mario Rizzeto, dar genomul acestuia este identificat doar aproximativ peste 10 ani de Taylor, în 1986, când a fost identificat în țesutul hepatic la cimpanzeii infectați cu VHB/VHD și s-a constatat că este o moleculă ARN circulară monocatenară de aproximativ 1700 perechi de baze (Chen et al., 1986; Denniston et al., 1986; Kos et al., 1986; Wang et al., 1986). În următorii ani, 1987-1990, mai mulți cercetători: Makino et al (1987), Imazeki et al., Saldanha et al. (1990) identifică și descriu ARN VHD în serul uman.

Infecția cu virusul hepatitic Delta s-a răspândit rapid în Europa, în special în anumite zone din Europa de Est. Și totuși, infecția cu VHD rămâne încă o enigmă din mai multe aspecte, de la origine - la

replicare, de la infecție autolimitantă la infecție persistentă. În cei peste 40 de ani care au urmat după descoperirea virusului Delta, structura unică și interacțiunea cu VHB practic au fost elucidate. Acesta este cel mai mic virus animalier care posedă un genom circular de ARN, format din numai 1700 de baze; structura sa circulară este condusă de o bază intramoleculară într-o conformație în formă de tijă; conține o ribozimă (adică un segment de ARN care păstrează informația genetică, dar este, de asemenea, capabil să-și autocureze ARN-ul viral); care este esențial pentru replicarea VHD, și apare printr-un mecanism cu cercuri de rulare similar cu viroizii plantelor.

Deși afectează 15 -20 de milioane de oameni din întreaga lume, infecția cronică cu virusul hepatitic Delta este o boală neglijată. În același timp, din cauza migrării masive și a injectării parenterale necontrolate în țările în curs de dezvoltare, interesul a fost reînnoit în această boală.

Datorită utilizării răspândite a vaccinării anti-VHB, care conferă protecție împotriva VHB și VHD, precum și îmbunătățirea gradului de conștientizare a sănătății, a practicilor de sănătate și a condițiilor socioeconomice, impresia generală este că prevalența VHD a scăzut. De fapt, aceasta este o percepție greșită, cercetătorii sugerează că prevalența VHD nu a scăzut, doar că, din cauza diminuării gradului de conștientizare, testarea a scăzut, ceea ce a dus la raportarea ratelor reduse de prevalență și a diminuării gradului de conștientizare. În plus, datele despre prevalența raportată trebuie interpretate cu avertismentul că datele recente lipsesc în mare măsură, fără studii sistematice sau cuprinzătoare în majoritatea țărilor, în special în zonele în curs de dezvoltare cu endemicitate VHB.

Axioma precum că „*necunoscut înseamnă neafectat*” nu este percepută în sensul direct, în special în această epocă a globalizării și migrației globale.

**CONEXIUNI DEMOGRAFICE
ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ
B ȘI DELTA**

INFECȚIA HEPATICĂ VIRALĂ MIXTĂ B ȘI DELTA: INTERRELAȚII DE SUBORDONARE SAU DE COORDONARE?

*Unora le place numai ce înțeleg,
alții înțeleg numai ce le place.*

L. Blaga

Virusul hepatitic Delta este un ARN virus defect care necesită prezența virusului hepatitic B pentru completarea ciclului său de viață. Originile acestui virus rămân necunoscute, deși unele studii recente au sugerat că radiația antică africană ar avea un rol în apariția acestui virus. Brazas și Ganem (1996) au propus unul dintre primele modele de origine a VHD, care implică un proces în două etape și se rezumă la ideea că un ARN asemănător cu viroidul este „capturat” de mARN-ul gazdă. Acești investigatori au identificat o genă celulară, denumită *proteină A interactivă delta* (DIPA), și au propus ARN-ul VHD ca un viroid liber, viu care se autoproducte, poate fi capturat sub influența unui ARNm celular care codifică proteina DIPA. Este de remarcat faptul că DIPA are aproape 60% similitudine de aminoacizi cu HDAg. O altă teorie propusă pentru originea VHD provine de la Taylor și de la colegii săi care și-au bazat modelul pe moleculele mARN gazdă circulară nou identificată în celule, astfel, ei concluzionează că acest virus ARN este un virus defect și egoist, indiferent dacă oferă vreo funcție pozitivă sau negativă în relație cu VHB, iar cercetările ulterioare pentru înțelegerea ciclului vital al VHD sunt necesare și esențiale (*Taylor J., Pelchat M. Future Microbiol, 2010*).

Astăzi, povara bolii cauzată de infecția virală cronică cu virusul hepatitic Delta este cel mai probabil subestimată, deoarece există o lipsă considerabilă de date epidemiologice din mai multe țări în care virusul VHB este foarte răspândit. Virusul hepatitic delta, singurul membru din genul Deltavirus și agentul cauzator pentru he-

patita cronică D, reprezintă cel mai mic virus animalier cunoscut și își prezintă caracteristicile atât în ciclul său de morfologie, cât și în cel de replicare. VHD este un virus satelit al virusului hepatitei B deoarece necesită proteine de înveliș al VHB - HBsAg. Așa că, infecția cu VHD se identifică doar la pacienții HBsAg pozitivi (*Rizzetto 1977, Wedemeyer 2010*) totodată prezentând o evoluție mai severă și cu progresie mai rapidă a fibrozei hepatice decât în cazurile cu VHB monoinfecție (*Hughes, 2011, Manesis, 2013*).

De fapt, prevalența infecției cu VHD este foarte dependentă de răspândirea infecției virale B, deși sunt unele țări care contravin acestui postulat (de exemplu, China este o țară cu prevalență înaltă pentru VHB, dar cu o răspândire redusă în VHD).

Deși majoritatea pacienților cu VHD pozitiv au niveluri foarte scăzute sau chiar nedetectabile de ADN VHB seric, un număr dintre ei prezintă semne serologice de replicare VHB activă, adică un statut pozitiv al antigenului HBe și valori ridicate ale ADN-ului viral, iar aceste ultime cazuri sunt deseori asociate cu cele mai agresive și evolutive forme de boală hepatică cronică (*Rizzetto M. J. Hepatol. 2009*).

Mai mult, studii recente au sugerat că nivelurile serice ale ADN-ului VHB și ale ARN-ului VHD la pacienții coinfectați nu pot fi stabile și se pot schimba în timp (*Schaper M., F. Rodriguez-Frias, R. Jardi et. al, J. Hepatol, 2010*). Într-adevăr, este extrem de important să se clarifice interacțiunea dintre cele două virusuri, nu numai din punct de vedere biologic, ci și pentru că ar putea deschide o modalitate de a găsi abordări terapeutice adecvate pentru tratamentul bolilor hepatice legate de infecția virală delta care este în prezent aproape incurabilă. Totodată, în cadrul acestei infecții duble, se observă că în mare parte VHD supresează VHB, exteriorizat prin HBeAg negativ și ADN VHB negativ sau în cantități mici (apreciat prin PCR). Într-un studiu efectuat de Heidrich et al., *Liver International 2012* s-a detectat că la pacienții cu infecția mixtă VHB (forma HBeAg pozitivă) și VHD, nivelul seric de AND VHB la mai mult de 50% dintre pacienți este sub 2000 ui/ml.

Necătând la măsurile profilactice pentru prevenirea infecției VHB, totuși această infecție rămâne o problemă pentru sistemele de sănătate în multe țări, din considerentele nu numai ale mili-oanelor de oameni infectați, ci și a terapiei cu rol doar de supresie și nu de eradicare a infecției virale B. Terapia actuală este în măsură doar să controleze această infecție (prin supresia ADN VHB) și să nu o trateze complet, adică să se atingă seroconversia HBsAg în anti-HBsAg (punctul ideal de final postterapie). Sunt careva procente minore 1-10% de eradicare a VHB prin interferonoterapie (în mare parte) or analogii nucleozidici, dar pentru acest final este necesar o selectare minuțioasă a pacientului (cu predictorii pentru răspuns favorabil la terapia cu interferon) sau o perioadă îndelungată de administrare a analogului nucleotidic antiviral, de ordinul anilor (mai mult de 8 ani în varianta HBeAg negativă). Ceea ce astăzi se observă, în special în țara noastră, este că pacientului cu VHB (viremic) se recomandă terapia cu analogi nucleozidici pentru un termen definit, dependent de starea economică a țării (sau a pacientului, dacă singur își procură tratamentul) și de politicile în sănătate, astfel neajungându-se la punctul final terapeutic, pacientul rămâne cu VHB și se prezintă ca furnizor de VHB pentru alte persoane sau rămâne cu riscul de achiziție a infecției VHD.

Totodată, mamele infectate cu VHB, chiar dacă sunt detectate în timpul sarcinii, nu sunt supuse profilaxiei de transmitere a acestei infecții fătului (intrauterine, în timpul nașterii sau postnatal), prin administrare de imunoglobina anti-VHB atât mamei (în ultimul trimestru), cât și fătului. Nici terapia cu analogi nucleozidici nu este administrată de gravide (în ultimul trimestru de sarcină), pentru a minimaliza acest risc de transmitere perinatală. Conform ghidurilor naționale și internaționale, se recomandă ca gravidele cu infecția virală B (viremice) să administreze analogici nucleozidici în ultimul trimestru de sarcină și primele săptămâni după naștere cu scopul reducerii riscului de transmitere a VHB. Iar infecția cu VHB achiziționată perinatală, circa în 80% cazuri se cronicizează. Anume

această transmisie este responsabilă de infecția cu VHB în țările cu prevalență înaltă și intermediară.

Transmisia perinatală a VHB <i>factorii de risc:</i> Colestaza intrahepatică Ruptura prematură membranară Prezența VHB la rudele de gradul I	
Intrauterină	Detectarea HBsAg și ADNHBV intraplacentar; translocarea HBsAg din placenta în trofoblastele fetale
Intrapartum	Posibila transfuzie a sângelui mamei la făt în timpul contracțiilor; ca o consecință a ruperii membranei; din sânge matern contaminat cu HBV sau lichid amniotic / secreții vaginale fiind fie înghițite de făt, fie prin intrarea în circulația sanguină fetală prin ruptură placentară.
Postnatală	Neclar; probabil alimentarea copilului cu alimente premestecate de mamă.
Alăptarea în sine nu este considerată a fi un mecanism de transmitere post-partum a VHB, alăptarea în prezența fisurilor mameloanelor poate avea ca rezultat transmiterea postpartum a VHB datorită contaminării laptelui matern cu exsudați seroși din leziunile mamelonului.	

Odată achiziționată această infecție, persoana devine furnizor de VHB pentru alți membri ai comunității, precum și prezintă risc de suprainfecție cu VHD. Și tot infecția cu VHB este responsabilă de eradicarea VHD. Astfel, punctul ideal pentru eradicarea VHD ar fi dispariția HBsAg, cu apariția sau nu a antiHBsAg.

Virionul Delta cuprinde un ARN circular, unic și centrat, dependent de genotip. Genomul este asemănător cu virioidul, datorită unui grad înalt (~ 74%) de împerechere de baze intramoleculare (Chen, P. J., 1986). Taylor și colab. descriu, în 1992, structura an-

tigenului delta (HDAg), astfel identificând că HDAg este singura proteină cunoscută codificată de ARN HDV, și precum că HDAg se găsește nu numai în interiorul particulelor VHD, ci și în nucleele celulelor infectate. Chang și colab., demonstrează în 1988 că HDAg uman este o fosfoproteină nucleară foarte bazică cu activitate de legare a ARN, specifică pentru ARN VHD. Iar activitatea de legare a ARN-ului depinde, cel puțin parțial, de structura tip tijă a ARN-ului VHD, aceasta a fost stabilit de Chao și colab. în 1991.

Antigenul hepatitei Delta este compus din două structuri:

- unitatea mare *L-HDAg*,
- unitatea mică *S-HDAg*.

Izoforma S a HDAG este necesară pentru replicarea ARN-ului VHD, dar nu este suficientă pentru sinteza virionului VHD. Iar prezența izoformei L de HDAG este necesară pentru sinteza virionului; această proteină în sine poate fi ambalată în particule HBsAg în absența completă a ARN-ului VHD (Chen și colab., 1992).

Pentru a completa un ciclu de infecție cu virusul hepatitic delta, hepatocitele trebuie să fie infectate concomitent cu VHB și cu VHD, deoarece formarea de particule virale noi necesită antigenele de suprafață ale virusului B. Infectivitatea cu VHD depinde de legarea receptorilor din regiunea N-terminală a domeniului pre-S1 al HBsAg (Abou-Jaoude, G. și colab., 2007).

Recent a fost identificat receptorul pentru infecția VHB și VHD, care este o polipeptidă umană co-transportatoare de taurocolat de sodiu (NTCP) (Ni, Y.; Lempp, F.A.; Mehrle, S.; 2014). NTCP este un transportor transmembranar prezent pe membrana bazolaterală a hepatocitului și este responsabil de absorbția acizilor biliari conjugați din circulația enterohepatică (Pellicoro, A.; Faber, K.N. 2007). După pătrunderea în hepatocit, virusul este neacoperit și un semnal din secvența de aminoacizi HDAG mediază traslocarea nucleocapsidului în nucleu (Xia, Y.P.; Yeh, C.T.; Ou, și colab. 1992). Pentru a replica genomul, virusul folosește ARN polimeraza gazdă (Chang, J.; Nie, X.; Chang, H.E, 2008). După intrarea în nucleu,

ARN-polimeraza celulară sintetizează ARN-ul antigenic în nucleol și ARN-ul genomic în nucleoplasmă (Tseng, C.H.; Lai, M.M., 2009; Lehmann, E și col. 2007).

Cele opt genotipuri ale VHD, cunoscute astăzi (2018), diferă în ceea ce privește distribuția geografică și probabil și evoluția naturală a bolii, precum și severitatea bolii. Genotipul 1 se găsește predominant în Europa, America de Nord, Asia, genotipurile 2 și 4 din Japonia, Taiwan, Yakutia, genotipul 3 în America de Sud și genotipurile 5-8 în Africa. Formele deosebit de severe de infecție cu virusul hepatitei Delta au fost raportate în Bazinul Amazonului, unde combinația dintre genotipul 3 al virusului hepatitei Delta și genotipul F al virusului hepatitei B este predominantă.

Există o relație potențială între genotipurile VHB și VHD și evoluția clinică a pacienților. Infecția cu VHD-3 este asociată cu caracteristici clinice severe (Nakano T., Shapiro C.N., Hadler S.C. și col., 2001; Casey J.L., Brown T.L., Colan E.J., și col., 1993). Producerea de particule virale în infecțiile cu VHD-3 este de aproximativ 20 de ori mai mare decât cea cu genotipul 1. Nivelul de editare este de aproximativ de 2 ori mai mic pentru VHD-3 comparativ cu VHD-1, iar nivelurile serice reduse de editare sunt compatibile cu o infecție mai agresivă (Nakano T., Shapiro C.N., Hadler S.C. și col., 2001). Relația dintre VHB/VHD-3 determină o boală agresivă și s-ar putea extinde și la răspunsul sărac la tratament. Su CW, Huang YH, Huo TI și col. (2006) au sugerat că o rată mai scăzută de remisie și mai multe urmări negative ale pacienților sunt asociate cu genotipul VHD-1, comparativ cu genotipul VHD-2. Pacienții cu genotipul VHD-4 mai frecvent dezvoltă boală hepatică ușoară (Wu J.C., 2006). Totodată, Watanabe H, Nagayama K, Enomoto N și col. (2003) prezintă o variantă a genotipului VHD-4 la pacienții japonezi, care este asociată cu o progresie crescută spre ciroză, comparativ cu cea observată la genotipul VHD-4 din Taiwan.

Genotipurile VHB și VHD

Regiunea	VHB genotipuri	VHD genotipuri
Europa	D/A	1
Turcia, India, Iran	D	1
America de Nord	F/A/D	1
Yacutia (Rusia)	B/D	2, 4
Taiwan, Japan, China	B/C	1, 2, 4
Africa	A/E/D	1,5,6,7,8

Taylor și colab. stabilesc: replicarea VHD poate continua în absența unui Hepadnavirus in vitro, iar Ottobrelli și colab. (1991) demonstrează acest fenomen și in vivo. Pentru propagarea și exprimarea potențialului său patogenetic, VHD necesită informațiile genetice care codifică L-HBsAg (Wang et al., 1991). Prin urmare, infecția concomitentă cu un hepadnavirus este o condiție prealabilă pentru ciclul natural de viață al VHD.

VHD se răspândește ca și VHB, totuși expunerea parenterală fiind modul principal de transmisie (*Rizzetto și colab., 1991*). Inocularea parenterală directă este cea mai eficientă modalitate de transmitere, în special la subiecții HBsAg-pozitivi. Spre deosebire de VHB, transmisia verticală de la mamă la făt, promiscuitatea homosexuală sau expunerea nosocomială par a fi cazuistici pentru transmiterea VHD.

Transmiterea intrafamilială este deseori raportată în infecția virală delta. Craxi A., Tiné F., Vinci M și coaut. (1991) analizează caracteristicile clinice și de laborator ale purtătorilor de HBsAg, precum și riscul de infecție, cronicitatea acesteia. Autorii au studiat un grup de 994 de rude de gradul I sau concubini a 226 purtători de HBsAg cronici, dintre care 77% au avut boală hepatică, iar 26% au fost suprainfectați de virusul hepatitei D. Concluzia a fost că transmisia orizontală, non-parenterală a VHB/VHD în-

tre frați joacă un rol major în țările cu prevalență intermediară. L.Gheorghe și coaut. 2015, relatează despre predominarea modului de transmisie intrafamiliar al infecției virale delta la pacienții din România.

Testele de diagnosticare pentru anticorpii antigenului hepatitei delta (anti-VHD) au fost dezvoltate rapid după descoperirea VHD, utilizarea lor oferind o înțelegere mai bună a epidemiologiei globale a infecției cu virusul hepatic D. Performanța testării anti-VHD ca marker epidemiologic variază în funcție de setarea clinică. În coinfecțiile autolimitate, răspunsurile serologice (prin detectarea anti-VHD) sunt întârziate și tranzitorii. În acest context, recunoașterea infecției din trecut este adesea imposibilă. În schimb, superinfecția VHD la purtătorii - HBsAg este urmată de răspunsuri serologice care persistă în timp și pot fi detectate în probele de sânge ale pacientului suprainfectat. Prin urmare, purtătorii HBsAg suprainfectați cu VHD sunt singura sursă sigură de informații privind epidemiologia infecției cronice cu virusul delta, iar datele despre prevalență sunt limitate la această categorie de pacienți.

RĂSPÂNDIREA GLOBALĂ A INFECȚIEI VIRALE B ȘI DELTA

Sondajele din anii '80 au arătat că infecția cronică cu VHD a fost prezentă în întreaga lume, iar prevalența locală a fost dictată de prevalența VHB (*Rizzetto et al., 1991*). Cu toate acestea, deși se suprapune cu VHB, prevalența VHD nu a coincis întotdeauna cu cea a VHB; în Orientul Îndepărtat, frecvența VHD a fost adesea mai redusă comparativ cu o prevalență distinctă a VHB.

La sfârșitul anilor 1980, s-a estimat că aproximativ 5% din purtătorii HBsAg au fost infectați cu VHD la nivel mondial, adică la aproximativ 15-20 milioane de persoane, dintre care majoritatea au suferit de o boală hepatică severă și progresivă. De atunci, scenariul epidemiologic al VHD s-a schimbat în țările industrializate. În ultimii 20 de ani, vaccinarea anti-VHB, îmbunătățirea condițiilor de salubritate și de viață și restricțiile sexuale determinate de riscul de HIV au condus la izolarea VHB cu o reducere semnificativă a numărului de subiecți HBsAg-pozitivi. Astfel, reducerea HBsAg-ului a scăzut, precum și circulația VHD în lumea occidentală. Acest declin a fost dependent de vârstă, iar ratele de infecție diminuează la populația mai tânără HBsAg-pozitivă și nu la persoanele născute până în anii 1980 (*Wedemeyer și Manns 2010; Rizzetto și Ciancio, 2012*).

Publicațiile de specialitate relatează astăzi despre o prevalență a infecției cu VHD variabilă, dependentă de perioadă, timp, regiune și vârsta pacientului. Se remarcă o scădere semnificativă a infecției VHD în anii 1980-1990 în unele regiuni ale lumii, cum ar fi Italia, Spania, Taiwan și Turcia ca urmare a vaccinării împotriva VHB, screening-ului sistematic și aplicabilitatea protocoalelor naționale împotriva infecțiilor parenterale. Astfel, în cercetările efectuate pe populația italiană s-a observat o descreștere a ratei anti-VHD de la 14% în 1992 și la 8,3% în 1997 (*Rizzetto și Ciancio, 2012*). În Spania, ratele anti-VHD au scăzut de la 15% în 1975-1985 la 7,9%

în 1986-1992; în Taiwan, rata suprainfectărilor VHD a scăzut de la 23,7% în 1983 la 4,2% în 1996. În Turcia, prevalența anti-VHD la pacienții cu hepatopatie cronică HBsAg-pozitivă a scăzut de la 31% la 11% în 1980-2005. Această scădere a condus la ideea că infecția cu VHD nu mai este o problemă medicală. Iar percepția respectivă a diminuat gradul de conștientizare despre posibila amenințare din partea infecției cu VHD, astfel încât testarea virusului a fost adesea neglijată în ultimii ani (*Cross et al., 2008, Holmberg și Ward, 2010*).

Infecția cu VHD fiind uitată conștient sau inconștient, nu se lasă dispărută, ba chiar se amplifică, în special în Europa, acaparând deja populația tânără, în special datorită migrației masive din zonele hiperendemice. Stroffolini T prezintă în 2009 rezultatele unui studiu multicentric, care au la bază analiza probelor de sânge colectate de la pacienții HBsAg pozitivi din 1999-2006 în spitalele din Italia, relatând o prevalența a anti-VHD de la 8.1% până 14,3%, sugerând revenirea unui nou val de persoane infectate cu VHD. În ultimul deceniu, ratele anti-HDHD au rămas, de asemenea, stabile chiar înregistrând și creșteri în Germania, Anglia și Franța. Conform rezultatelor oferite de Wedemeyer H și Manns MP în 2010, se observă că în Germania, 8%-10% dintre pacienții purtători de HBsAg sunt testați pozitiv și pentru VHD; iar mai mult de 75% dintre aceste persoane provin din Turcia, Europa de Est și din țările fostei Uniuni Sovietice (inclusiv din țara noastră). Iar Cross T.J. publică în 2008 (*Cross T. et al., 2008*) un studiu efectuat între anii 2000-2006 în sudul Londrei unde găsesc o prevalența de anti-VHD de circa 8.5% dintre circa 1000 de pacienți cu patologie cronică hepatică HBsAg – pozitivi, majoritatea dintre ei au fost din Africa și Europa de Est. Prevalența VHD a crescut în ultimii 15 ani la donatorii de sânge din Franța (*Servant-Delmas și colab., 2014*), din Grecia (*Rizzetto și Ciancio, 2012*).

Rata infecției cu virus hepatitic Delta rămâne constantă și chiar în creștere în țările din Europa de Est și Turcia. Datele statistice prezentate în țările din Europa de Est totuși sunt insuficiente pentru formarea unui tablou clar al răspândirii acestei infecții în țările

respectiv, mai ales că în mare parte datele prezentate se bazează pe detectarea anticorpilor anti-VHD la pacienții cu boală hepatică cronică avansată, adică simptomatică.

Recrudescența infecției cu VHD în țările dezvoltate din Europa, cum ar fi Italia, Marea Britanie, Germania sau Franța, este legată în principal de migrația crescândă a indivizilor din zone endemice din Europa de Est, Africa, Turcia și Orientul Mijlociu. M. Rizzetto în 2012 (*Rizzetto M., Ciancio A., 2012*) relatează despre rata de prevalență a anti-VHD de la 7% la 10,29% la pacienții albanezi (Serbia) cu afecțiuni hepatice cronice, totodată remarcând și o rată redusă de anticorpi anti-VHD în Croația și Bulgaria. Bahcecioglu IH și coautorii în 2011 relatează despre sporirea prevalenței infecției cronice cu VHD în estul Turciei, fiind înregistrată la 45.5% dintre cei 282 de pacienți HBsAg - pozitivi colectați între 2006 și 2009, dintre care 23% prezentau ARN-ul VHD pozitiv.

O situație dificilă se observă în Statele Unite. Deși în relatările din anii 1980 – 1990 se constată o prezență semnificativă a VHD la utilizatorii de droguri, nu s-au efectuat studii suplimentare în următorii 15 ani, ceea ce a dus la percepția că VHD a dispărut. Studiile recente au reînviat interesul și conștientizarea, ceea ce a dus la reconsiderarea impactului hepatitei D și în Statele Unite. Studiul „Prevalența infecției cu VHD în Statele Unite: Rezultatele unei revizui ICD-10”, publicat de către Eduardo B. Martins și Jeffrey Glenn (*Prevalence of Hepatitis Delta Virus (HDV) Infection in the United States: Results from an ICD-10 Review, Gastroenterology, 2017*) prezintă rezultatele unei evaluări statistice ale pacienților cu infecție cronică cu virusul hepatitic delta din SUA între 2006 și 2015. Baza de date conținea 118.867 de cazuri individuale de infecție cu VHB monoinfecție și 14.711 cazuri individuale de coinfecție cu VHB/VHD, o rată de prevalență de 12.3%. În perioada octombrie - decembrie 2015, rata de prevalență a fost de 5.6% (583 coinfecții VHB/VHD, 10333 monoinfecții cu HBV). Potrivit rezultatelor studiului, mai mult de 11.8% dintre cei infectați cu VHB cronic au, de asemenea, VHD. De notat, cercetătorii au descoperit că doar

un mic procent din cei cu infecție cronică cu VHB (4.7%) au fost testați pentru coinfecție VHD. De asemenea a fost nuanțat și faptul că clinicienii ar trebui să fie conștienți de creșterea ratei pacienților cu VHD, precum și potențialul de cazuri nediagnosticate în SUA. Gish R.G. și coaut. relatează în 2013 despre o rată de 8% de anti-VHD pozitivitate dintre cei 499 de persoane HBsAg pozitive din nordul Californiei, remarcând și despre faptul că pacienții cu infecție cronică cu VHD au avut rate mai mari de ciroză decât cei cu monoinfecție cu VHB; 69% erau de rasă caucaziană, 10% originari din Asia și din Insulele Pacificului.

România se prezintă ca o zonă hiperendemică pentru infecția cu VHD, însă prevalența reală în rândul indivizilor cu HBsAg pozitiv nu este cunoscută. Liana Gheorghe și coaut. publică în 2015 (J. Gastrointestin Liver Dis) rezultatele unui studiu multicentric (care a implicat 10 instituții medicale românești) unde relatează despre rata înaltă de anti-VHD dintre cei 2761 pacienți HBsAg-pozitivi. Urmare acestei cercetări, s-a constatat pozitivitatea pentru anti-VHD la 23,1% (639) pacienți, în timp ce ARN VHD a fost pozitiv la 16,4% (454) pacienți, iar aproape 18% dintre pacienții cu VHD sufereau de ciroza hepatică. În publicația oferită de Popescu GA și coautorii din 2013 se relatează despre rezultatele unui studiu cross-secțional, urmare cărui se detectă prezența anti-VHD la 20,4% dintre 1094 pacienți cu hepatită cronică B (CHB) recrutați în 2006 într-un spital din București.

*Ai făcut un bine, uită-l tot atunci.
Ți-a făcut cineva un bine, ține-l minte
o viață.* (zicală din bătrâni, culeasă și spusă)
de Dr. Constantin Andriuță

FENOMENUL INFECȚIEI CRONICE VIRALE B ȘI DELTA ÎN REPUBLICA MOLDOVA

În Republica Moldova problema infecției cronice cu virusul hepatitic Delta rămâne o enigmă. Actualmente nu sunt studii epidemiologice mari despre prevalența acestei infecții în populația HBsAg pozitivă. Periodic apar publicații cu rezultatele unor studii mici de cohortă la nivel de centre medicale separate. În țara noastră nu există un sistem național de înregistrare pentru infecțiile cu VHB cu sau fără VHD, precum și pentru carcinomul hepatocelular asociat acestor infecții virale. Astfel, reala prevalență a infecției cu VHD este necunoscută, iar datele oferite astăzi au fost obținute din studii limitate.

Vom continua cu descrierea istoriei medicale ale unei paciente, care am urmărit-o în perioada de început al activității de medic în secția hepatologie, SCR Timofei Moșneaga, activând ca asistent universitar la Catedra de Medicină Internă, Nr. 4 (astăzi Disciplina de Gastroenterologie). Descriu acest caz, care, după părerea mea, relatează situația reală cu privire la hepatita delta în țara noastră.

Astfel, se spitalizează o pacientă tânără (P.T, anul nașterii 1976), din Ștefan Vodă, prezentând durere abdominală de intensitate moderată în ambii hipocondri, astenie fizică marcată. Din istoricul actualei boli aflasem că pacienta se considera din copilărie ca purtător sănătos de antigen „australian” (menționând că cei 4 frați pe care-i are la fel sunt purtători sănătoși de antigen „australian”). Mama pacientei suferea de ciroză hepatică (nu știe despre etiologia bolii hepatice). Tatăl nu se declara bolnav. Nu a fost monitorizată sau consultată de medici până astăzi, când s-a adresat de sine stătător cu acuzele sus-numite. Obiectiv la pacienta s-a determinat hepatosplenomegalie, cu predo-

minarea splenomegaliei. Datele paraclinice au evidențiat leucopenie și trombocitopenie (hipersplenism moderat), citoliză înaltă, coleastă minoră (din contul bilirubinei și gGTP), albumina și proteina totală în limitele valorii normale, timpul de protrombină – 4 sec. Ecografia abdominală a confirmat hepatosplenomegalia, precum și hipertensiunea portală de grad mediu. Endoscopia digestivă superioară a identificat varice esofagiene de gradul I fără semne de hemoragie. Au fost cercetați markerii hepatitei virale și s-au identificat următorii markeri: HBsAg pozitiv, antiHBsAg negativ, HBeAg negativ, anti-HBeAg pozitiv, anti-HBcor sum pozitiv, anti-VHD total pozitiv, anti-VHD IgM pozitiv. Rezultatele obținute au fost argumente pentru a stabili diagnosticul final de ciroză hepatică de etiologie virală B+D (fără evaluarea viremiei B și D), faza activă. Stadiul Child-Pugh A. Hipersplenism moderat.

Până aici este un parcurs clasic al unei paciente tinere din sudul Moldovei, care suferă de infecție cronică cu VHB din copilărie, posibil achiziționată perinatal sau în copilăria precoce. Semnificativă este prezența infecției cu VHB la toți membrii familiei, ceea ce ne sugerează despre transmisia intrafamilială sau achiziționarea perinatală a tuturor fraților de la mama infectată, care posibil era viremică pentru VHB în timpul nașterii. Mai este relevant un moment, că nici un membru al familiei (frații erau cu vârsta mai mică decât pacienta descrisă) nu a fost evaluat pentru prezența infecției cu virusul hepatitic delta, sau aprecierea viremiei VHD. Deci, pacienta se adresează primar deja în stadiul de ciroză hepatică. Și doar la această etapă este testată pentru VHD, fiind detectați pozitivi anticorpii anti-VHD totali și clasa IgM, condiție specifică suprainfecției cu VHD la un pacient cronic cu VHB. De altfel, acest caz este unul obișnuit pentru noi.

Care ar fi managementul de mai departe al acestei paciente? Sigur, că am recomandat evaluarea viremiei pentru VHB și VHD prin PCR. Rezultatele au fost: ADN VHB negativ, ARN VHD pozitiv (calitativ). În cazul respectiv se observă supresia VHB de către VHD, exteriorizare a acestui fenomen este HBeAg negativ și ADN VHB negativ. Pacienta întrunește criteriile virusologice pentru terapia antivirală cu Interferon, deși sunt prezente și contraindicații relevante, și anume trombocitopenia moderată și leucopenia ușoară, evidențe pentru

hipertensiunea portală. Totuși, a fost inițiată terapia cu PegIFN alfa2b 1.5 mg/kg/corp pe săptămână, subcutanat. S-au testat parametrii biochimici și hematologici în fiecare lună, timp de 1 an, iar ARN VHD și AND VHB la 6 luni de tratament, apoi la 12 luni de tratament. Pe durata terapiei s-au redus semnificativ trombocitele, astfel, că în luna a patra de interferonoterapie au atins valoarea de 55000 mm^3 , în acest moment s-a redus doza de PegIFN și s-a suplimentat cu sol. BioR – 2 săptămâni (derivat de spirulină, care anterior își demonstrase acțiunea hematologică prin sporirea trombocitelor, leucocitelor și eritrocitelor). Starea hematologică s-a ameliorat și pe un fondal de trombocitopenie $80-65 \times 10^3 / \text{l}$ terapia cu interferon a fost prelungită până la 48 de săptămâni, timp în care s-a atins negativarea ARN VHD. La a 24-a și 48-a săptămâni de tratament, AND VHB și ARN VHD au fost negativi, aceleași rezultate s-au înregistrat și la 6 luni după sfârșitul terapiei, după 12 luni și după 24 de luni de la sistarea interferonoterapiei. Deci, pacienta a obținut un răspuns virusologic susținut. Răspunsul virusologic susținut postinterferonoterapie la pacientul cu hepatita cronică virală Delta se definește prin negativarea ARN VHD la 6 luni după finalizarea interferonoterapiei. Pacienta revine în atenție peste 5 ani, pentru un control medical de rutină fără a prezenta careva acuze. Datele obiective relevau hepatomegalie minoră, splenomegalie ne semnificativă. Parametrii parclini: ALT, AST, bilirubina, gGTP, albumina și timpul de protrombină erau în limitele normei. Ecografic: ficatul – lobul drept 15.3 cm, lobul stâng 7.8 cm, lob caudat 2.2 cm, v.portae 1.3 cm, splina 13.5x5.6 cm, v. splenică 0.7 cm. Examenul prin endoscopia digestivă superioară nu a vizualizat varice esofagiene. A fost cuantificată fibroza hepatică prin Fibroscan, care a determinat o rigiditate de 11.8 kPa. Virusologic s-au determinat: HBsAg pozitiv, antiHBeAg pozitiv, anti-HBcor sumar pozitiv, antiVHD total pozitiv, AND VHB negativ, ARN VHD negativ. Să explicăm cele obținute: pacienta descrisă se află printre cei 25% de pacienți responsivi la interferonoterapie, manifestându-se prin obținerea unui răspuns virusologic prelungit, precum și prin ameliorarea funcțională hepatică. Predictorii pentru răspunsul favorabil au fost vârsta tânără, ADN VHB negativ, funcția de sinteză hepatică păstrată. Cazurile de acest fel sunt mai rare, deseori

pacienții ori sistează interferonoterapia din cauza efectelor adverse, ori răspunsul virusologic nu este obținut sau, chiar dacă se obține, se observă frecvent relapsul acestei infecții. Dar am relatat cazul respectiv nu din considerentele eficacității terapeutice și evoluției benigne a bolii hepatice, ci cu intenția de a atrage atenția la aspectul epidemiologic al infecției cu virusul hepatitic delta. Pacienta făcea parte dintr-o comunitate infectată cu virusul hepatitic B (toți membrii familiei erau cunoscuți pentru prezența HBsAg), care nu a fost luată la evidență și nici unul din cei infectați nu au fost testați pentru VHD. Realitatea respectivă nu se întâmplă doar la noi în țară, ci și în alte țări. Studiile remarcă testarea a doar o treime dintre purtătorii de HBsAg în țările dezvoltate. Sigur că, odată identificată această familie, a fost recomandată testarea pentru VHD a tuturor membrilor, identificându-se pozitivi mama și un frate pentru VHD (viremici), iar ceilalți trei frați pozitivi pentru VHB, dintre care unul din ei era viremic. Era o familie - rezervor pentru infecția cu VHB și VHD.

Practic, evidența oficială despre hepatite cronice în țara noastră datează din 1966 (*Lupașco Iuliana, 2017*), inițiindu-se înregistrarea hepatitei virale B. Despre seroprevalența HBsAg în țara noastră se relatează mai frecvent începând cu anii 1990. Astfel, în 1992, *Somova A.V.* raportează rezultatele studiului efectuat într-un centru hematologic din Moscova, în care se determină markerii serologici pentru hepatită virală B și C în diferite regiuni ale Uniunii Sovietice. Sunt utilizate circa 6000 de probe de sânge de ale donatorilor, plus 181 de probe de la pacienții cu hemofilie, plus 242 de la pacienții cu hepatită de geneză necunoscută, și cercetătorii constată cea mai înaltă prevalență HBsAg-ului în probele serice de la donatorii din Moldova și Asia Mijlocie, comparativ cu țările Balcanice sau Federația Rusă.

În 1994 *Kostrita S.S.* și coautorii raportează rezultatele cercetării cu privire la rata depistării anticorpilor anti-VHC și antigenului HBs la donatori, pacienții cu hepatite și bolnavii oncologici din Republica Moldova. Astfel, cercetătorii constată o prevalență sporită a antigenului HBs de circa 12.5% (detectat la donatori) în sudul Republicii

Moldova, comparativ cu 4.5% la nordul țării. Iar 30.8% dintre bolnavii hematologici (107 copii spitalizați în centrul de hematologie) au fost identificați pozitivi pentru HBsAg și 13.1% pentru VHC.

În 1998 sunt publicate rezultatele efectuate de Drobeniuc J.A. și coautorii despre frecvența depistării HBsAg, antiHBsAg și anti-HBcor la populația generală din Republica Moldova. Diagnosticul serologic al markerilor hepatitei virale B a fost efectuată pe 1183 de probe serice de la donatorii de sânge, precum și pe 145 probe de sânge ale copiilor de la 1 lună până la 15 ani. HBsAg a fost detectat la 13.2%, anti-HBsAg la 19.5%, iar anti-HBcor (asociat sau nu cu HBsAg or antiHBsAg) la 71.5%. Rezultate relevante prezintă acești cercetători cu privire la seroprevalența diferitor markeri serologici ai hepatitei B în dependență de zona țării noastre. S-a obținut că 18.5% dintre persoane erau HBsAg-pozitivi și 30% pozitivi pentru anti-HBsAg în zona de sud a țării; 10.3% HBsAg-pozitivi și 15.5% anti-HBsAg pozitivi s-au determinat în zona de nord și 12.8% HBsAg-pozitivi, 23.7% anti-HBsAg pozitivi – în zona de centru. Totodată, s-a remarcat că zona de sud a țării este relevantă pentru o prevalență mai înaltă a HBsAg, vârsta medie a persoanelor cercetate (în 24.6%) este de 18-29 ani.

Țîbuleac S.N. publică în anul 1998 rezultatele unei cercetări despre frecvența depistării markerilor hepatitei A și B la donatorii din Republica Moldova. În studiul respectiv au fost prelevate 2018 probe de sânge de la donatorii moldoveni (recoltate în 1982-1984) și ulterior au fost supuse metodei radioimunologice. Astfel, HBsAg a fost pozitiv la 23.6% dintre locuitorii raionului Ungheni, la 15.4% - Basarabeasca, iar cea mai mică rată a fost de 4.4% la locuitorii din raionul Râbnîța. În populația cu cea mai sporită rată de HBsAg vârsta mai frecvent afectată a fost de 21-25 ani, la care s-a înregistrat 18.1% pozitivitate pentru HBsAg, pentru vârsta de 41-50 ani rata HBsAg a fost mai redusă – 8.3%. Aceste cercetări relatate mai sus sunt printre primele publicații ale anilor 1990 care constată frecvența sporită a hepatitei cronice virale în Republica Moldova.

Este evidentă relația dintre prevalența înaltă a HBsAg, în perioada anilor '90, în special la cei de vârstă tânără și tabloul bolilor hepatice

avansate B și D astăzi la categoria de persoane de vârstă mai înaintată. Totodată, sugerăm că persoanele HBsAg pozitive din anii 1980-1990 au servit ca rezervor de infecție atât intrafamiliar, cât și comunitar nu numai pentru transmiterea VHB, ci și pentru transmiterea VHD.

Date statistice despre seroprevalența VHD în perioada anilor 1980-2000 practic nu sunt accesibile în literatura de specialitate, ceea ce face anevoioasă închipuirea noastră despre particularitățile epidemiologice ale acestei infecții în țara noastră. Deși problema hepatitei delta în țara noastră, precum și în alte țări din fosta Uniune Sovietică, a fost ținta cercetărilor începând cu anii 1985 și până în zilele noastre, pentru savanții din țară: Drobeniuc J., C. Andriuță, N. Paladi, S. Țâbuleac, V. Pântea, V. Prisacari, V.-T. Dumbrava, Iu. Lupașcu și alții, precum și din afara țării noastre: S. Viazov, V. Ananiev, Cernovețchii M., A. Ponzetto, W. Forzani, M. Rizzetto și alții.

Oficial, hepatita virală delta în Republica Moldova se înregistrează din anii 1990-1991 (*Lupașco Iu., 2017*). Profesorul și doctorul Constantin Andriuță a fost preocupat de problema infecției hepatice virale în țara noastră. Este specialistul și savantul care în premieră a studiat foarte detaliat particularitățile clinice, epidemiologice și de laborator ale formelor atipice (fruste, anicterice, subclinice și inaparente de hepatite virale A și B; importanța clinică și patogenetică a izofermenților în hepatitele virale A și B). Pentru prima dată, împreună cu colaboratorii săi, a cercetat aspectele imunologice în hepatitele virale obișnuite și mixte, în diverse forme de hepatită virală delta și în hepatita virală B acută Ag HBs-negativă. El remarca în anul 1988 (studiu publicat în revista medicală *Zdravohranenie*, 1988) despre prevalența înaltă a infecției virale delta în țara noastră. Într-un studiu amplu Andriuță C și echipa au analizat mai multe grupe de persoane, care au fost testate pentru prezența HBsAg, iar la cei testați pozitivi s-au testat anti-VHD IgG și IgM. Implicați în cercetare au fost: donatorii (în număr de 3088); bolnavii de diabet zaharat (130 de pacienți), bolnavii hematologici (154 pacienți), bolnavii cu hepatite cronice (136 pacienți), lăuzele (199 persoane) și noi-născuții (199). Ca urmare a investigațiilor, s-a

determinat HBsAg pozitiv la 6.8% dintre donatori; la 32.3% dintre diabetici, 22.1% dintre bolnavii hematologici; la 44.1% dintre bolnavii de hepatite cronice și 12.6% lăuze (și 5.5% - noi-născuți). La pacienții HBsAg pozitivi s-au determinat anticorpii către VHD, clasa IgG și IgM. Rezultatele obținute au fost: dintre donatorii HBsAg pozitivi, 17.6% - pozitivi antiVHD IgG și 35.1% - pozitivi anti VHD IgM; diabeticii HBsAg pozitivi - 19% - antiVHD IgG, 12.5% - anti VHD IgM; bolnavii de hepatite cronice HBsAg pozitivi: anti-VHD IgG 46.7%, anti-VHD IgM 17.9%. Rezultatele acestui studiu au demonstrat prevalența înaltă a infecției virale cu VHB și VHD în țara noastră. Totodată, se observă că distribuția acestor infecții este variată, întâlnindu-se în diferite grupe populaționale.



Am avut onoarea și norocul să întâlnesc acest mare Om în viața mea. Mi-a fost și profesor, și recenzent la teza mea de doctor în științe medicale.

În 1989, Viazov S. și coautorii publică, în Jurnalul de Microbiologie, Epidemiologie și Imunobiologie (nr. 10), date despre răspândirea infecției delta în țările din Uniunea Sovietică. Autorii prezintă o cercetare voluminoasă, cu un impact valoros atât pentru cercetările ulterioare științifice, precum și pentru sistemul de sănătate din acele timpuri, deși actualitatea acestei probleme nu s-a pierdut nici astăzi. Astfel, în această lucrare s-au analizat rezultatele mai multor cercetări publicate cu privire la aspectele epidemiologice ale infecției delta în țările fostei Uniuni Sovietice. Estimarea răspândirii VHD a fost analizată la trei grupe populaționale:

I. purtătorii HBsAg (1124 persoane, proveniți din 10 țări europene;

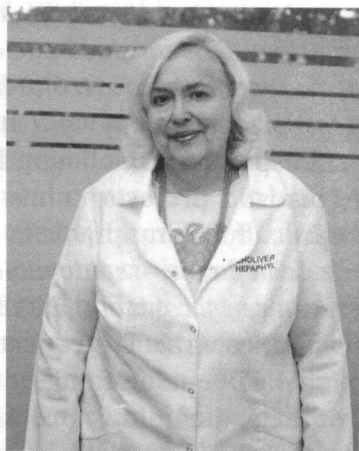
II. persoanele cu hepatita cronică B - HBsAg pozitivă;

III. persoanele cu hepatita B acută - HBsAg pozitivă.

Rezultatele obținute au fost evidente și au relevat o serie de particularități epidemiologice ale infecției delta și în țara noastră, care s-au impus printr-o frecvență a infecției hepatice cu VHD mult peste medie, decât în majoritatea țărilor. Analiza respectivă a clasificat rezultatele obținute într-un mod clar și definitoriu. Deci, în grupul purtătorilor sănătoși de HBsAg, s-au evidențiat câteva particularități zonale, care au fost repartizate în: 1) zona cu răspândire scăzută a infecției delta 1.3%-5.5%, la care se refereau practic toate țările europene investigate (cu excepția Moldovei), și anume țările Balcanice, Ucraina, Belarusia, orașul Moscova ș.a; 2) Moldova, unde a fost înregistrată cea mai înaltă frecvență VHD dintre țările europene analizate 17.6%, 3) Asia Mijlocie și Kazahstan, răspândirea infecției virale Delta a fost apreciată foarte înaltă 10%-22%. Iar printre copiii cu hepatita cronică virală B, infecția virală Delta s-a identificat la 9.7% în regiunea europeană a fostei Uniuni Sovietice, la 38.5% în Asia Mijlocie și 64.3% Kazahstan. Estimarea frecvenței infecției virale Delta printre adulții cu hepatita cronică HBsAg pozitivă a evidențiat Chișinăul cu o rată de 48%, vs 34% - Moscova și 60% - Asia Mijlocie. Și ultimul grup analizat a fost grupul de persoane cu hepatita acută HBsAg pozitivă (1348 bolnavi). 7.4% dintre bolnavii cu hepatită acută B au prezentat marcheri pozitivi pentru infecție delta (coinfecția 4.1%, superinfecția 3.3%). În formele severe de hepatită acută B, anti-VHD au fost detectați la 43.4%, iar în formele fulminante la 75% dintre suferinzi. Din punctul meu de vedere, cercetarea lui Viazov S. și coautorii este foarte informativă și rămâne actuală și până astăzi. Tabloul răspândirii infecției delta din anii 1989-1990 rămâne practic același în țara noastră.

Realitatea și percepția problemei infecției cronice hepatice virale delta în țara noastră este diferită. Influența diversilor factori de nivel individual, de comunitate, de sistemul de sănătate au contribuit la menținerea răspândirii largi a infecției cronice VHD în țara noastră, necătând la realitățile benigne care relevă scăderea semnificativă a hepatitei acute VHD. Formele cronice și avansate ale infecției cronice virale delta nu sunt depistate și monitorizate adecvat. Este o situație

prevalenței infecției cu VHD. Dna profesor și colaboratorii au efectuat o serie de cercetări, au dezvoltat mai multe proiecte internaționale, precum și au inițiat colaborări de cercetare naționale și internaționale care aveau ca scop identificarea factorilor de risc pentru menținerea prevalenței înalte a hepatitelor cronice virale B, C și D, precum și evidențierea particularităților evolutive ale acestor hepatopatii în țara noastră. Totodată, dna profesor a înaintat un șir de soluții pentru contracararea acestor infecții cronice, a participat la elaborarea programului de combatere a hepatitei virale din țara noastră, a evidențiat de nenumărate ori neajunsurile medicinei autohtone ce creează condiții întru menținerea acestor boli transmisibile.



Sunt onorată și norocoasă să fiu discipolul acestui Om mare. Dna profesor Vlada-Tatiana Dumbrava a fost examinatorul care m-a evaluat la subiectul terapiei în cadrul examenului de absolvire al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, apreciindu-mă cu nota 10 (zece), iar mai apoi a fost conducătorul tezei de doctor în științe medicale cu titlul: Particularitățile clinico-evolutive ale pacienților cu hepatita cronică virală C în asociere cu infecția Herpesviridae. După susținerea în timp a tezei, am rămas să activez sub conducerea dnei profesor. Îmi aduc aminte orele petrecute la vizitele pacienților cu dna Vlada-Tatiana Dumbrava... Mereu purtam un caietel în care îmi făceam însemnări din spusele dnei doctor, erau niște evaluări complete și integrative ale pacientului, niște reflexii prelungite și profunde, încât după vizita unui pacient, mă pomeneam că am mai trecut odată cei șase ani de studiu universitar. Doamna profesor mi-a acordat încrederea de care aveam nevoie (la un moment dat, eram gata să părăsesc acest tărâm de activitate, de fapt cam toți experimentau din când în când acest sentiment), ceea

ce m-a însuflețit să-mi continui profesia, a reușit să-mi dezvolte sentimentul de satisfacție profesională doar când evaluez amănunțit și complex pacientul stabilindu-i afecțiunea prin argumente logice și științifice. Și chiar dacă pacientul era în stadiul final de boală, Dumneaei repeta: Orice zi trăită înseamnă mult pentru oricare bolnav. Ea a fost primul Om din viața mea profesională care mi-a spus: Tu poți!

Despre acest fenomen descriu amănunțit operând cu parametri statistici profesorii universitari Prisacari V., Spânu C., Holban T., Lupașcu Iu., Paraschiv L. în ghidul *Hepatite virale parenterale și cirozele hepatice – epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul*, 2013), reflectând despre prevalența hepatitei cronice virale D pe durata anilor 2000-2011, care pare să fie de circa 4.47% pe un fondal de 58.19% de hepatită cronică virală B. Totodată, dinamica morbidității multianuale prin hepatita cronică virală Delta a înregistrat o sporire în perioada anilor 2000-2011 de la 12.6 la 38.57‰. Aceeași sursă oferă și date despre prevalența prin ciroză hepatică delta, a cărei prevalență a sporit dublu, astfel în 2000 fiind înregistrate 4.86 cazuri, iar în anul 2011 a ajuns la 10.22 cazuri la 100 mii de locuitori. *Ciroza hepatică virală* provocată de virusul hepatitic B la fel înregistrează o prevalență sporită de la 16.41 în 2000 la 57.88 la 100 mii populație în 2011. În structura de vârstă a hepatitei cronice virale și cirozei hepatice B, cu sau fără antigen Delta, majoritatea afecțaiților sunt adulți, ceea ce ar putea fi determinat de vaccinarea anti-VHB a copiilor ce a început a fi efectuată din anii 1989, iar vaccinarea conform calendarului de imunizare s-a realizat în toamna anului 1994. Totodată, a fost realizată și vaccinarea copiilor născuți în 1988-1993, nevaccinați anterior.

Și chiar, necătând la aceste măsuri profilactice, cum s-ar explica oare sporirea morbidității prin hepatita cronică virală și ciroză hepatică cu VHB și VHD printre adulți? Pentru progresia hepatitei cronice virale B este nevoie de zeci de ani, pe de altă parte, adultul care este expus infecției cu VHB, practic nu cronicizează, și astfel progresia bolii nu se înregistrează. Tabloul care se creează în țara noastră clar ne trasează ideea că achiziționarea VHB prevalent se

petrece în copilărie, iar măsurile de profilaxie nu sunt sută la sută aplicate sau eficiente.

Aceste statistici ne oferă doar parțial peisajul hepatitei cronice virale delta în Republica Moldova, fiind bazate doar pe datele prezentate de instituțiile medicale, unde se înregistrează doar pacienții simptomatici, iar screening-ul VHD la purtătorii HBsAg este foarte redus. Deseori, pacienții diagnosticați cu ciroză hepatică virală B rămân la discreția medicului pentru a fi evaluați și la VHD, o mare parte dintre ei nu sunt testați pentru VHD luând în considerare că oricum tratamentul existent cu Interferon este contraindicat în acest stadiu evolutiv, astfel o mare categorie dintre aceste persoane sunt pierdute din vedere. Majoritatea studiilor publicate sunt doar câteva cazuri, cu caracteristici medicale diferite. De aceea, informațiile sunt împrăștiate, cunoscând că adesea ratele de prevalență sunt inegale la nivel regional, unele zone fiind hiperendemice în infecția cu virusul delta (în zona sudică a țării), iar în altele se înregistrează o rată mai redusă, de exemplu zona de nord a țării. Datele despre prevalență ar fi mai consecvente, atunci când analizele vor fi efectuate pe categorii medicale specifice; sau se vor petrece studii clinice pe infecția hepatică virală Delta la pacienții cu hepatita cronică HBsAg-pozitivă sau ciroza hepatică HBsAg – pozitivă.

Dacă să ne referim la contingentul de pacienți cu carcinomul hepatocelular, aici chiar că ne întâlnim cu o lipsă acută de date despre etiologia acestei boli, despre frecvența virusului hepatitic B, C și D la pacienții cu hepatocarcinom primar în Republica Moldova. Lipsa studiilor multicentrice cu privire la infecția cronică virală Delta la noi în țară este un impediment pentru vizibilitatea clară a acestei patologii. Iar cunoașterea prevalenței reale a infecției cronice cu VHD este esențială pentru înțelegerea gradului gravității acestei probleme de sănătate, pentru anticiparea impactului său viitor asupra sistemului de sănătate, precum și pentru asigurarea unei alocări adecvate a finanțării de către sistemul de sănătate.

REZULTATE PROPRII

Din anul 2015 se înaintează proiectul Hepatitis Delta International Network (HDIN) sub auspiciile Fundației Germane de Studiu al Ficatului care are ca obiectiv primar evaluarea particularităților epidemiologice, demografice și evolutive ale infecției hepatice virale Delta în diferite regiuni geografice ale lumii, investigatorii principali fiind profesorii germani de la Universitatea de Medicină din Hanover: H. Wedemeyer, M. Manns, eu, fiind acceptată ca investigator principal pentru țara noastră. Analiza s-a bazat pe datele introduse de 19 instituții medicale din 15 țări, printre care Austria, Belgia, Brazilia, Georgia, Germania, Grecia, Italia, Mongolia, Pakistan, Republica Moldova, România, Rusia, Spania, Turcia și SUA. În total, 1605 pacienți au fost înscriși.

În 2006 am obținut un Grant în cadrul Societății Europene de Studiu al Ficatului (EASL/Grant), în suportul contribuției mele în acest proiect internațional. Rezultatele acestui prim studiu internațional multicentric cross-secțional sunt prezentate la diferite foruri internaționale (GASL 2016, EASL 2016, 2017, 2018; AASLD 2017, 2018) și publicate ca articole în reviste de specialitate internaționale cu factor de impact important (Z Gastroenterol, 2016, Liver International. 2016, 2017). Rezultatele analizei respective relevă particularități regionale ale pacienților cu infecția cronică cu virusul hepatitic delta, astfel pacienții din Europa Centrală au o vârstă medie de 46,4 ani, în timp ce pacienții din Europa de Est - 35,7 ani și Asia de Sud 32,7 ani. În concordanță cu cohortele studiate anterior de pacienți infectați cu VHB monoinfecțați și cu VHC (*El-Serag H.B., 2012*), analiza parametrilor pacienților incluși în acest studiu relevă că bărbații sunt mai des infectați cu VHD decât femeile. Cu toate acestea, diferențele remarcabile ale vârstei pacienților cu VHD au devenit evidente atunci când se compară diferite regiuni și țări. Pacienții cu hepatită delta au fost mai tineri în Europa de Est și Asia de Sud.

Acest lucru ar putea indica diferențe în caracteristicile epidemiologice ale infecției cu VHD, de ex. infecțiile achiziționate în copilărie (perinatal sau copilăria precoce) față de achiziționarea la vârste mai înaintate, dar pot, de asemenea, să reflecte și deficiențe în sistemele de sănătate la nivel de screening. În plus, vârsta mai înaintată a pacienților din America de Sud poate indica prezența genotipului VHD 3, mai puțin sever, în timp ce la europeni și asiatici, în cea mai mare parte sunt infectați cu genotipul VHD 1 fiind mai sever.

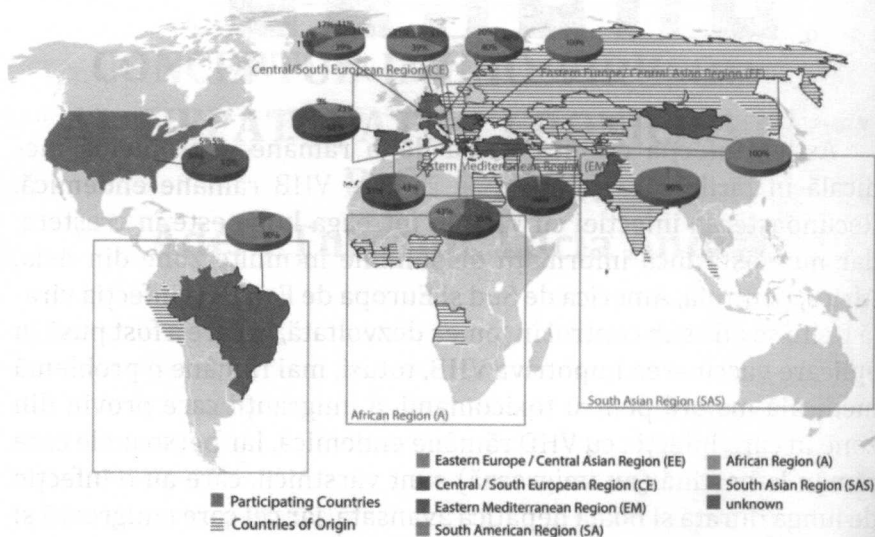
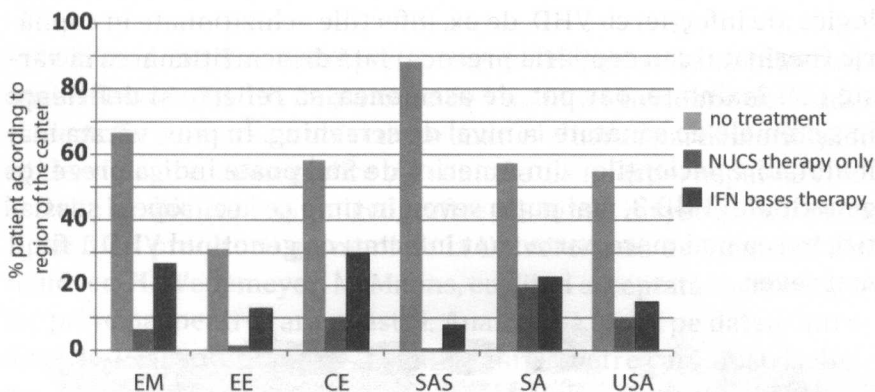


Diagrama: Stratificarea pacienților din regiunile participante în proiectul HDIN în funcție de terapia administrată (Wranke A., Pinherir O., Borzakov L.M., Parana R., Lobato C., Hamid S., Ceausu E., Dalekos G.N., Rizzetto M., **Turcanu A.** et al *Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN).* In: *Liver International.* 2017)



Astfel, infecția cronică virală delta rămâne o problemă medicală în țările sărace din lume în care VHB rămâne endemică. Recunoașterea infecției cu VHD în întreaga lume este în creștere, dar nu există încă informații disponibile în multe zone din Asia, Africa, Centrală, America de Sud și Europa de Est. Deși infecția virală Delta se află sub control în lumea dezvoltată, în care a fost pusă în aplicare vaccinarea împotriva VHB, totuși, mai rămâne o problemă medicală majoră pentru toxicomanii și imigranții care provin din zone în care infecția cu VHD rămâne endemică. Iar persoanele care rămân la baștină (nu imigrează) sunt vârstnicii, care au o infecție de lungă durată și boală hepatică avansată, iar cei care emigrează și sunt infectați cu VHD sunt mai tineri, au această infecție mai recentă și adesea prezintă hepatită agresivă și progresivă.

**CONCEPTUL IMUNO-VIRUSOLOGIC
AL HEPATOPATIEI CRONICE VIRALE
B ȘI DELTA**

Adela Țurcanu, Lucia Andrieș

IMUNITATEA ADAPTIVĂ, MICROMEDIUL IMUN HEPATIC ȘI INFECȚIA VIRALĂ B/D

Cunoașterea bazei moleculare a virusurilor hepatitice și răspunsurile pe care le-au generat au evidențiat importanța imunității gazdei în rezolvarea infecției și medierea leziunilor hepatice. Virusul hepatitic B, Delta determină infecții citolitice în care replicarea virală este în detrimentul viabilității celulelor gazdă. Cu toate acestea, reacția respectivă este o strategie pe termen scurt pentru virus, deoarece oferă un „semnal de pericol” scurt care alertează imunitatea înnăscută și adaptivă a gazdei pentru a elimina virusul. În hepatita virală B și Delta se produce în mare parte infecția cronică, pentru care virușii implicați trebuie să utilizeze strategii care să le permită să se eschiveze sau să modifice răspunsurile imune ale gazdei în mod suficient pentru a preveni clearance-ul viral (*W. Rosenberg, Gut, 1999*). În ambele infecții acute provocate de VHB și VHD, un răspuns antiviral înalt al limfocitelor T este asociat cu clearance-ul viral. În infecția cronică virală B cu sau fără antigen Delta, răspunsurile limfocitelor T specifice sunt slabe sau absente.

La început, să ne amintim despre cele două tipuri de răspuns imun. Astfel, răspunsul imun la infecțiile virale pot fi împărțite în cele *înnăscute*, și sunt mediate de complement, de fagocite și de celule kilerii - naturali, și cele *adaptive*, care prezintă memoria despre specificitatea și diversitatea antigenului viral, și implică limfocitele B, celulele plasmatică (producătoare de anticorpi), limfocite T helperii CD4 + și limfocite T citotoxice CD8 +, precum și celulele prezentatoare de antigen (spre exemplu, macrofagele sau celule dendritice). Sumar, descriind reacția virus-răspuns imun, vorbim despre puterea anticorpilor virus-specifici de a se lega de proteinele virale (incluzând proteinele intacte ale învelișului viral) și ulterior conduc la clearance-ul particulelor de virus circulant. Iar celulele T CD4 + recunosc antigenii virali legați de celula prezentatoare de antigeni de clasa II legați de complexul de histocompatibilitate majoră. Ulterior aceste celule proliferază și produc citokine care amplifică

răspunsul imun umoral și celular la antigenul viral. Limfocitele T CD8 + recunosc peptidele antigenice de clasa I legate de complexul de histocompatibilitate și pot fi activate pentru a distruge celula prezentatoare de antigen sau a produce citokine antinflamatorii.

Răspunsul imun adaptiv mediază practic toate afecțiunile hepatice virale. Cu toate acestea, devine din ce în ce mai clar faptul că celulele inflamatorii nespecifice antigenului exacerbează imunopatologia indusă de limfocite T citotoxice și că trombocitele sporesc acumularea de limfocite T citotoxice în ficat.

Hepatita cronică este caracterizată printr-un răspuns ineficient al celulelor T, ceea ce susține, în consecință, cicluri de distrugere chiar dacă la un nivel redus, dar continue a celulelor hepatice. Pe perioade lungi de timp, afectarea hepatică mediată de imunitate recurentă contribuie la dezvoltarea cirozei și a carcinomului hepatocelular (Luca G. Guidotti și Francis V. Chisari, 2006).



Lucia Andrieș

Determinanții imunității înnăscute și adaptive

Componentele participante	Imunitate înnăscută	Imunitate adaptivă
Celulele	Fagocitele (macrofagii, neutrofilele, celulele dendritice) Chilarii naturali Eozinofilele Bazifilele	T și B limfocitele, NK celulele, celulele dendritice, celulele antigen-prezentatoare
Moleculele solubile	Complementul Proteinele de fază acută Chemochinele Citochinele	Anticorpții Chemochinele Citochinele

Unicitatea structurală și funcțională a ficatului ne permite să-l definim și ca un organ imunoreglator competent și complet. Funcțiile imune hepatice sunt mediate de receptorii intrahepatici co inhibitori, precum și mediatorii imunosupresori cu rol în prevenirea leziunilor hepatice severe. Abilitatea de imunoreglare a ficatului este datorată interacțiunii dintre micromediul imun local și celulele hepatice imune. Aceste componente modulează răspunsul imun local intrahepatic și astfel determină urmările imunotisirare sau imunocelulare.

Micromediul imun hepatic implică următoarele componente: mediatorii imunoreglatori; enzimele intrahepatocitate imunodependente. Mediatorii imunoreglatori, cum ar fi IL-10 eliberate de celulele Kupffer și TGF-beta eliberate de celulele stellate, vor influența răspunsul imun local al limfocitelor specifice și celulelor antigenprezentatoare. Cele două enzime, care influențează funcționalitatea limfocitelor intrahepatocitare sunt: triptofan 2,3 - deoxigenaza, enzimă ce convertește triptofanul într-o moleculă imună N-formilkynurenina; și a doua enzimă - arginaza, ce metabolizează arginina și limitează proliferarea limfocitelor, care de fapt sunt dependente de acest aminoacid (*Percy A. Knolle și Robert Thimme, 2014*). Celulele hepatice imune sunt diverse și prezintă un grad diferit de contribuție în răspunsul imun adaptiv. Astfel, celulele dendritice hepatice au rol de inducere a imunității adaptive, eliberare de mediatorii proinflamatorii (Thomson A.W., 2010); hepatocitele se impun prin modularea răspunsului imun T celular; celulele stelate hepatice sunt celulele cu intuiție imună, cu rol crucial în fibrogeneza hepatică și prezintă o sursă bogată în mediatorii ante-inflamatorii; celulele Kupfer, se implică în imunitatea adaptivă (acest rol a fost demonstrat în transplantul hepatic), mai sunt importante în rezoluția sau agravarea fibrozei hepatice (Losikoff P.T., Self A.A., Gregory S.H., 2012). Limfocitele hepatice posedă un rol semnificativ în imunitatea antivirală. Rolul lor în hepatitele virale B, C, D este cercetat pe parcursul mai multor decenii. Astfel, s-a demonstrat că CD8+ inhibă replicarea virală

prin distrugerea directă a hepatocitului infectat, precum și prin mecanism mediat de citochine.

Pentru CD8+ sunt descrise trei mecanisme de eradicare virală intrahepatocitară (*Knolle P.A., Thimme R., 2014*):

- mecanismul citolitic, mediat de receptorii perforinici/granzimi și/sau FAS-receptorii; are loc distrugerea directă a hepatocitului infectat;

- mecanismul non-citolitic realizat prin inhibarea replicării virale intrahepatocitare cu ajutorul citochinelor ante-inflamatorii,

- mecanismul non-canonic, datorat intervenției efectorii a celulelor CD8+.

La rândul său, implicarea celulelor CD4+ cu rol de helper pentru CD8+ este evidentă în reacția contra infecției virale hepatice. Pare că aceste celule nu sunt responsabile de persistența infecției virale. Celulele NK (chileri naturali) își prezintă efectul antiviral, asemănător celulelor T CD8+, adică prin acțiune antivirală directă (citotoxică) și indirectă (mediate de IFN-gama, sau alte citochine).

INTERCONEXIUNEA SISTEMULUI IMUN ÎN EVOLUȚIA INFECȚIEI CRONICE VIRALE B

Fazele infecției hepatice virale B

Despre răspunsul imun adaptiv în infecția cu virusul hepatic B sunt deja multe dovezi afirmative cu privire la rolul evident al celulelor imune în cronicizarea procesului hepatic, în special sunt intense cercetările cu privire la evadarea virală sau modificarea răspunsului imun al gazdei. Implicarea sistemului imun în evoluția infecției virale B este reprezentată prin fazele evolutive ale acestei infecții: *infecția cronică virală B (imuno-tolerantă)*, *hepatita cronică virală B, forma HBeAg pozitivă (imuno-reactivă HBe pozitivă)*, *infecție cronică virală B, forma HBeAg negativă (imuno-control)* și *hepatita cronică virală B, forma HBeAg negativă (imuno-reactivă HBe negative)*, iar a V-a fază de infecție hepatică virală B (sau mai fiind descrisă ca stare și nu fază) este *infecția cronică virală B, forma HBsAg negativă (infecția ocultă)*. Aceste faze determină expresia clinică a bolii, pecum și presupun evoluția procesului hepatic cu sau fără tratament specific. Identificarea fazelor infecției cronice virale B este semnificativă pentru aplicarea adecvată terapeutică, precum și pentru monitorizarea prelungită a acestei infecții.

Fazele infecției cronice virale B

Fazele	Caracteristicile virusologice	Urmările/tratamente
Faza I <i>Infecție cronică VHB, varianta HBe pozitivă (anterior numită: imunotolerantă)</i>	HBsAg pozitiv. HBeAg pozitiv, antiHBcor pozitiv, AND VHB foarte înalt;	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Activitate minimală, ✓ Fără activitate histologică ✓ Fără fibroză ✓ Dar se menține integrarea sporită de ADN VHB intrahepatocitar, și are loc expansiunea hepatocitelor clonate ce sugerează că hepatocarcinogeneza ar putea fi deja în curs de desfășurare în această fază timpurie.

	ALT și AST în limitele valorilor normale	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Această fază mai frecvent se dezvoltă la subiecții infectați perinatal. ✓ Rata seroconversiei HBeAg spontane este foarte redusă, ✓ Pacienții sunt foarte contagioși. <p>Nu se recomandă tratament.</p>
<i>Faza II Hepatitis cronică HBeAg pozitivă (anterioară numită faza imuno-reactivă HBe pozitivă)</i>	HBsAg pozitiv (înalt sau intermediar). HBeAg pozitiv, antiHBe core pozitiv, ADN VHB înalt, fluctuant și ALT și AST cu valori serice sporite	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hepatita activă ✓ Activitate histologică prezentă ✓ Divers grad de fibroză ✓ Poate să se dezvolte după mai mulți ani de la I-a fază și, de obicei, se dezvoltă la persoanele infectate în perioada de adult. ✓ Urmările acestei faze sunt variabile. ✓ Seroconversia HBeAg și supresia ADN VHB, întâlnite în această fază, contribuie la trecerea persoanei în faza de infecție cronică HBeAg negativă. ✓ Alți pacienți pot trece direct în faza de hepatită cronică HBeAg negativă (eșec în controlul VHB), pentru mulți ani. <p>Se recomandă tratament antiviral</p>
<i>Faza III Infecție cronică HBeAg negativă (mai numită: purtător inactiv, sau faza de imuno-control)</i>	HBsAg pozitiv (cantitate redusă), HBeAg negativ, AND VHB negativ sau mai mic de 2000 Ui/ml, ALT, AST - valori normale	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Purtător activ de HBsAg (>1000 Ui/ml) ✓ Purtător de HBsAg neactiv (< 1000 Ui/ml) ✓ În această fază se determină un risc scăzut de progresie către ciroza hepatică sau hepatocarcinom. ✓ Se poate observa o progresie către hepatita cronică HBeAg negativă. ✓ Pierderea HBsAg sau seroconversia poate fi spontană la 1-3% cazuri/per an. <p>Nu se recomandă tratament antiviral.</p>

<p><i>Faza a IV-a</i> <i>Hepatita cronică HBeAg negativă (anterior numită: faza imunoreactivă HBeAg negativă)</i></p>	<p>HBsAg pozitiv (cantitate redusă sau intermediară). HBeAg negativ, anti-HBeAg pozitiv, antiHBcor pozitiv, ADN VHB > 2000 ui/ml; ALT și AST valori serice sporite</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Hepatită activă ✓ Activitate histologică de divers grad ✓ Fibroză progresivă ✓ În această fază, de obicei sunt detectate variante de VHB cu mutații în regiunile precure sau regiunea promotoare bazală care favorizează deteriorarea sau suprimarea expresiei HBeAg. ✓ Această fază este asociată cu o rată redusă de remisie spontană a bolii. <p>Se recomandă tratament antiviral.</p>
<p><i>Faza a V-a</i> <i>Infecția ocultă (sau faza HBsAg-negativă)</i></p>	<p>HBsAg – negativ antiHBsAg negativ sau pozitiv Anti-HBcorAg pozitiv ALT valori normale AND VHB negativ (sau mai mic de 200 ui/ml) AND VHB sau cccADN sunt detectate în țesutul hepatic</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Dacă se petrece pierderea HBsAg până la dezvoltarea cirozei hepatice, atunci această fază se asociază cu un risc minim de dezvoltare a cirozei hepatice, carcinomului hepatocelular. ✓ Dacă ciroza s-a dezvoltat anterior pierderii HBsAg, pacienții respectivi rămân cu riscul de dezvoltare al CrH. ✓ Imunosupresia poate induce reactivarea acestei infecții. <p>Nu se recomandă tratament antiviral.</p>

Fazele infecției cronice virale B nu sunt neapărat consecutive. Prima fază a infecției cu VHB transmisă pe cale verticală caracterizată de așa-numită „fază de imunotoleranță” cu niveluri ridicate de ADN VHB și valori normale. ALT poate să dureze până la 20-30 de ani. Valorile normale ALT, în pofida ADN-ului ridicat al VHB, se explică prin faptul că VHB nu are acțiune citopatică, precum și de instalarea mecanismului de mediere imună al controlului viral. Cu toate acestea, conceptul că sistemul imunitar este „tolerant” a fost recent provocat de datele care arată că expunerea la

VHB in utero declanșează o stare de imunitate instruită (*Hong M., Sandalova E., Low D., et al. Nat Commun, 2015*). Iar, ca urmare, răspunsul imun asupra infecției cu VHB induce faza imuno-activă, în timpul căreia încearcă să controleze virusul. Această fază este caracterizată de niveluri ridicate de ALT și scăderea ADN-ului VHB. HBsAg scade ca urmare la răspunsul imun continuu. Exacerbările recurente ale hepatitei VHB sunt mediate imun și pot determina dezvoltarea cirozei și CrH (*Fattovich G., et al., Gut, 2008*). Ulterior, mulți pacienți se pot identifica în faza de clearance imunitar și dezvoltă seroconversie anti-HBe. După seroconversia anti-HBe, se obține controlul imunitar, iar infecția tranzitează o stare de purtător inactiv cu ADN VHB scăzut și un risc redus de progresie. Cu toate acestea, reactivarea hepatitei este posibilă în orice moment (*Chu C-M, Liaw Y-F, Gastroenterology, 2007*), cel mai frecvent datorită mecanismelor de evadare. Acest lucru induce hepatită cronică activă HBeAg-negativă. În mod obișnuit, la acești pacienți sunt prezente mutații precure sau mutații core, ce se prezintă sub un risc crescut de progresie a bolii (*Chu C-M, Lin C-C, Chen Y-C, Jeng W-J, Lin S-M, Liaw Y-F, Br J Cancer, 2012*).

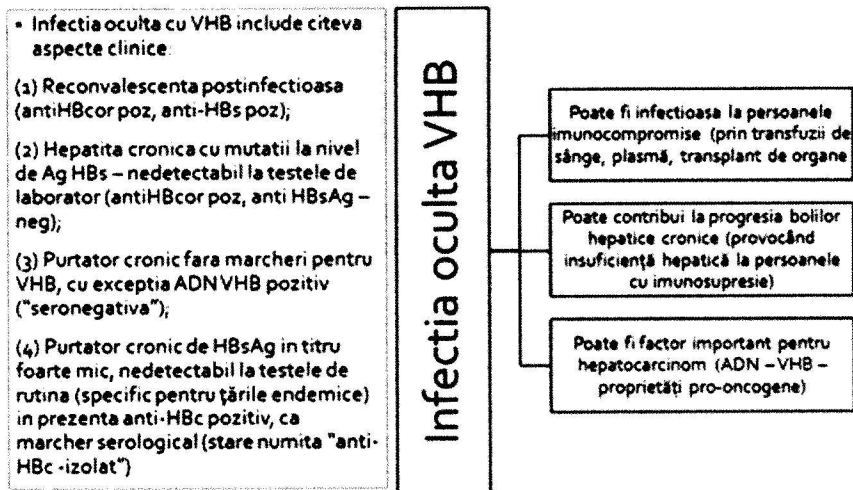
Infecția ocultă virală B

Nu vom trece cu vederea și fenomenul sau condiția de **infecție ocultă virală B**. Este o stare care provoacă o serie de întrebări, mai ales în țările endemice, precum Republica Moldova, unde frecvența rezultatelor fals-pozitive de anti-HBcorAg este mare. Deși această stare este prezentă și are un impact real pentru populație, și anume prin faptul că poate să se reactiveze pe o imunodepresie sau în caz de administrare ale altor medicamente (agenți direcți antivirali pentru VHC, dacă pacientul va fi pozitiv și pentru anti-HBcor; sau la pacienții cu boli inflamatorii intestinale care administrează imunosupresante), sau poate fi transmisă prin preparatele de sânge or la transplantul de organe.

Să definim infecția ocultă virală B.

Prin definiție (EASL, 2017), infecția ocultă VHB (IO-VHB) se identifică prin prezența serică de anticorpii sumari pentru antigenul cor (anti HBcor sum) cu/fără anticorpi către HBsAg, la o valoare redusă de ADN VHB (<200 ui/ml), apreciată prin PCR, sau în prezența antigenului cor din țesutul hepatic. Alte anormalități virusologice (HBsAg, HBeAg, antiHBeAg) și biochimice (ALT, AST) nu sunt prezente.

Infecția ocultă virală B



Detectarea *anti-HBcor izolat pozitiv* poate fi considerat o stigmată a stării postinfecție (reconvalescență) VHB. Această dogmă a fost schimbată datorită studiului efectuat de Lai M-V, 2015, care a detectat prezența infecției oculte și la pacienții complet imunizați contra VHB. Deci, despre rolul acestei infecții sunt o serie de cercetări, care demonstrează importanța diagnosticării infecției oculte, precum și monitorizarea acestor pacienți. M-W Lai, T-Y.Lin, C-T Yeh relatează despre un studiu epidemiologic efectuat în Taiwan, reprezentat pe 705 persoane care au fost vaccinați cu trei doze de vaccin anti-VHB (perioada de nou-născut/anti-HBcor negativi);

dintre ei – 460 de bebeluși au produs anti-HBsAg (anti-HBsAg pozitiv, HBsAg negativ, antiHBcor negativ), iar 245 de persoane nu au fost identificate cu nici un marker pozitiv, adică: HBsAg – negativ, antiHBsAg negativ și anti-HBcor negativ. Toate probele au fost analizate utilizând PCR pentru detectarea genelor S și X/pre-cor al VHB. Rezultatele obținute în acest studiu au fost impresionante, și anume s-a obținut că 5.65% dintre persoanele anti-HBsAg pozitive, au prezentat infecția ocultă (PCR țintă dublă), iar dintre cei 245 care erau triplu negativi, 4.9% au prezentat infecție ocultă. Grupa cu persoane la care s-a detectat infecția ocultă erau de o vârstă tânără, de la 6-10 ani, și prezentau reducerea titrului de anti-HBsAg. În această grupă, 7 persoane au prezentat ADN VHB > 60 iu/ml. Analiza secvențială a genei S a relevat prezența formei mutante de VHB, așa-numitei „vaccine-escape” VHB (caracteristică în special genotipului A al virusului hepatitis B). Concluzia acestor cercetători a fost că recunoașterea clinică a infecției oculte la vaccinați (chiar dacă este detectat și antiHBcor sum negativ la un screening inițial) este foarte importantă în zona de transplantologie. Coppola, Onorato L., Sagneli C. și coaut., 2015, au prezentat rezultatele unei meta-analize despre importanța seropozitivității pentru antiHBcor sum (antiHBsAg negativ) ca fiind un factor de risc pentru carcinomul hepatocelular. Analiza respectivă a inclus 26 de studii (criterii de includere au fost HBsAg negativ/antiHBcor pozitiv pentru grupul de studiu și antiHBcor negativ pentru grupul de control). S-a observat că de *5.58 ori este mai înaltă rata de CrH la pacienții cu anti-HBcor pozitiv, decât la cei cu anti-HBcor negativ*, această asocieră cu CrH a fost independentă de etnie, etiologia bolii și severitatea procesului hepatic. Morsica G., Torre Della L., Bagaglio S. (Italia, 2015) au demonstrat că 10% dintre HIV – pacienții suferă de infecția cronică virală B; iar 15-45% dintre ei sunt detectați cu anti-HBcor sumar izolat. Aceiași autori menționează că prezența anti-HBcor sum în absența anti-HBsAg poate fi indicator pentru un rezultat *fals-pozitiv*, sau pentru *o stare postinfecțioasă* (mai ales în prezența descreșterii titrului de anti-HBsAg până la un nivel nede-

tectabil de testele de rutină, sau pe fondalul pierderii antiHBsAg, în această situație pacienții nu sunt protejați de infectarea cu VHB!). La vaccinarea a 25 de pacienți HIV-infectați (erau pozitivi pentru antiHBCor sum, ADN VHB negativ) cu vaccinul anti-VHB, doar 42% dintre pacienți au dezvoltat antiHBsAg (>100 ui/l), moment ce sugerează că prezența anti-HBCor sum nu este demn de încredere în protecția de infecția cu VHB.

Prevalența infecției oculte VHB este neclară și depinde în parte de sensibilitatea analizelor HBsAg și ADN utilizate, precum și de prevalența infecției cu VHB în populația de studiu. Acest tip de infecție variază semnificativ între diferitele regiuni geografice. Persoanele din țările endemice pentru infecția provocată de VHB au mai multe șanse de a dezvolta infecție oculte virală B. În aceste țări endemice, majoritatea infecțiilor sunt contractate perinatal sau în copilăria timpurie; totodată se identifică o proporție mai mare a adulților infectați cu infecție virală B, varianta HBsAg nedetectabilă. Acest lucru poate reprezenta o rată mai mare a infecției oculte la populațiile anti-HBC- pozitive din aceste zone. Prevalența poate varia, de asemenea, în funcție de natura materialului biologic testat, cu o proporție mai mare pentru ficat comparativ cu probele serice.

Mai este descris și fenomenul variantelor de HBsAg cu mecanism de evadare în timpul infecției și cu implicarea sistemului imun al gazdei. La copiii cărora li se administrează globulină anti-hepatită B hiperimună (HBIG) și imunizare activă pentru a reduce riscul de infecție, dar care sunt expuși la virusul matern în timpul nașterii, presiunea de selecție imună a HBIG și a vaccinului poate determina selectarea *escape-mutanților de HBsAg*. Acest lucru este întâlnit în special în țările în care vaccinarea universală împotriva VHB în copilărie a fost practică de mai mulți ani, ceea ce a dus la o infecție descoperită în ciuda vaccinării. Un alt scenariu în care presiunea de selecție a imunității este intensă este urmare a transplantului hepatic pentru hepatita cronică B. Presiunea de selecție imună se exercită prin utilizarea post-transplant a HBIG pentru a proteja

noul ficat de a fi re-infectat cu VHB. La starea de HBsAg escape – mutant se afectează în principal determinantul „a” al HBsAg, ținta principală a anti-HBs. Cea mai frecventă mutație observată este în poziția 145 a proteinei HBsAg cu o modificare a aminoacizilor de la glicină la arginină (G145R). *Variantele mutante de HBsAg sunt transmisibile și apariția pe scară largă a mutațiilor HBsAg ar crea probleme considerabile pentru programul de vaccinare împotriva hepatitei B. Prezența unor astfel de mutații ar putea conduce la rezultate fals - negative de diagnostic, atunci când anticorpii monoclonali nu reușesc să se lege de epitopii mutați, și poate determina așa numita falsă infecției ocultă.*

Prin anii '90 (1996) Koziel M.J. afirma că multe probleme rămân nesoluționate cu privire la implicarea sistemului imun în patogeneză hepatitei virale și anume: despre factorii sistemului imun, care reprezintă o importantă apărare împotriva acestor infecții virale, despre componentele sistemului imun care sunt necesare întru elaborarea unui vaccin de succes și despre factorii ce permite ca VHB, VHC să devină infecții persistente și să evolueze la boli hepatice cronice. Aceste incertitudini corelaționale dintre sistemul imun al gazdei și factorii virali rămân a fi studiate și astăzi, în special în hepatitele cronice virale B și Delta, pe când pentru hepatita cronică virală C se pare că a fost găsită soluția medicamentoasă. Hepatita virală B este un proces hepatic imunomediatic, iar componentele celulare și umorale definesc fazele infecției virale B.

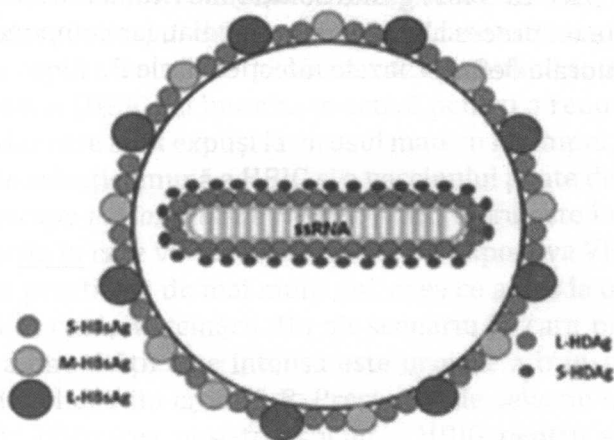
REORGANIZAREA IMUNOLOGICĂ ÎN HEPATOPATIA VIRALĂ DELTA

Celulele imune și virusul hepatitic Delta

Dar, să revenim la interrelația imuno-virală în infecția cronică virală Delta. Mai puțin se cunoaște despre răspunsul imun în infecția cu VHD, dar acest lucru este subiectul unei investigații intense, iar în următorii câțiva ani este posibil să se înregistreze progrese majore în înțelegerea acestei boli.

Infecția cu virusul hepatitic delta se prezintă ca o coinfecție cu VHB acut sau ca o superinfecție pe un VHB cronic, deși răspunsul la anticorpi persistă mai mulți ani; cu toate acestea, nu este capabil să moduleze evoluția infecției delta. În cele mai multe cazuri, superinfecția se cronicizează.

Totodată, la pacienții cu infecție cronică virală delta inactivă (VHD PCR negativ) s-a determinat un răspuns imunitar celular T-helper și T citotoxic, răspuns care a fost absent la pacienții cu viremie VHD persistentă. Rolul răspunsului imun celular la leziunile hepatice din infecția acută delta nu a fost investigat. Strategiile de vaccinare au indus răspunsul celulelor imunocompetente B și T specifice, dar nu au reușit să se protejeze de infecția virală delta.



Particula S-HDAg este considerată a fi responsabilă pentru efectul citopatic direct asupra hepatocitelor umane, în timp ce L-HDAg prezintă caracteristici non-citotoxice, dar promovează persistența VHD și sensibilizează hepatocitele la leziuni mediate imun (*Abbas S., 2013*).

Cole SM și colaboratorii (1991) au afirmat că leziunea hepatocitară rezultată din infecția cu virusul hepatitic Delta poate fi cauzată de o citotoxicitate directă a virusului, spre deosebire de leziunea mediată imun, asociată virusului hepatic B.

Printre primele cercetări despre imunogenitatea antigenului delta la oameni sunt cercetările descrise de Bergman K.F., Cote P.J. și coautorii în Jurnalul Imunologie din 1989. Ei menționează despre epitopii imunogeni ai antigenului delta și răspunsul imun la aceste, care au fost identificați prin utilizarea de peptide sintetice, anticorpi anti-peptidici.

Lunerman S. și coautorii înaintează afirmația despre hepatita delta ca o boală mediată imun, dar și menționează că răspunsurile imune adaptive împotriva VHD sunt greu de detectat. Acești autori au studiat rolul celulelor chileri naturali (NC) în patogeneza infecției cu VHD. Metodologia cercetării a inclus: colectarea probelor de sânge de la 34 pacienți cu hepatita delta, dintre care la 16 au fost prelevate în timpul tratamentului antiviral cu interferon alfa pegilat. Pacienții infectați cu VHD au prezentat inițial sporirea totală a celulelor NC. Tratamentul cu interferon alfa pegilat a fost asociat cu o redistribuire a subseturilor de celule NC, astfel evidențiindu-se un număr crescut de celule NC CD56 (de culoare luminoasă), în timp ce celulele NC totale și CD56 (de culoare întunecată) au scăzut. Autorii au concluzionat că infecția virală Delta crește cantitatea de celule NC, totodată sugerând despre o remodelare a numărului total de celule NC prin terapia cu interferon alfa rezultând printr-o pierdere a celulelor mature și răspunsuri funcționale scăzute (*Lunerman S., 2013*).

Se știe foarte puțin despre rolul specific al răspunsului citotoxic al limfocitelor T în infecția cronică cu virusul delta la om. Aslan și

colaboratorii au indicat faptul că celulele T CD4 + citotoxice pozitive la perforină sunt mai frecvente la pacienții cu infecție cronică cu VHD decât la cei cu infecție cu VHB monoinfecție. În special la pacienții cu boală hepatică mai avansată, acumularea cu vârsta de celule T perforin pozitive indică o corelație pentru evoluția mai severă a hepatitei virale la persoanele în vârstă.

Schirdewahn T. și coautorii (2015) au prezentat, în Cadrul Congresului Internațional de Hepatologie, rezultatele unei cercetări, care au avut ca scop evaluarea răspunsului imun celular la pacienții cu hepatita delta persistentă. Astfel, s-a observat că valoarea cantitativă a T celulelor CD3 +, CD4+ și CD8 +, precum și ale celulelor NC nu variază semnificativ între pacienții infectați cu VHD, comparativ cu persoanele sănătoase. Cu toate acestea, markerul de senescență de pe celule T CD8 + a fost semnificativ dereglat la pacienții cu hepatită delta. Răspunsurile proliferative în urma stimulării peptidice au fost slabe la pacienții cu hepatită delta, deoarece numai 22% au răspuns la cel puțin un grup de peptide. Rezultatele obținute au permis cercetătorilor să afirme că probabilitatea de eliminare a VHD fără tratament este scăzută, ceea ce indică răspunsuri imune disfuncționale la persoanele afectate. Motivele posibile sunt capacitățile proliferative și funcționale necorespunzătoare ale celulelor T specifice VHD, decât cele ale celulelor imune modificate. Nivelurile ridicate ale CD57 sugerează o „îmbătrânire prematură” a celulelor imune ca o consecință a expunerii continue la antigenul viral (*T Schirdewahn, 2015*).

În 1997, Nisini și colab. au realizat un studiu în care au analizat răspunsul celulelor T la VHD la purtătorii de HBsAg suprainfectați cu VHD. Analiza proliferării celulelor mononucleare din sângele periferic, ca răspuns la o formă recombinantă a antigenului L-HDAg de hepatită delta (HDAg), a arătat că 8 din 30 de pacienți studiați (27%) au răspuns în mod specific la HDAg. Prin utilizarea peptidelor sintetice care acoperă întreaga secvență HDAg, au constatat că recunoașterea celulelor T a fost îndreptată împotriva diferiților determinanți antigenici, cu variația de la pacient la pacient. Cer-

cetătorii au identificat patru epitopi specifici celulelor T CD4 + cu importanță posibilă pentru dezvoltarea vaccinului anti VHD. În 1998, același grup de cercetători a descoperit că unul dintre epitopii menționați anterior poate rezulta din prelucrarea extracelulară a antigenului delta. Indiferent dacă acest lucru contribuie la citotoxicitatea mai severă sau nu a antigenului delta, totuși îmbunătățirea răspunsului imun specific virusului nu a putut fi clarificată. Sporierea cantitativă a celulelor CD4 citotoxice ar putea fi corelată cu nivelul sporit de AST și scăderea numărului de trombocite, ceea ce se regăsește în stadializarea bolii hepatice. Karayiannis P., Saldanha J., Monjardino J. și coautorii încă în 1990 au sugerat despre implicarea CD8 + în infecția virală delta.

Franco A., și colabor. (1988) au postulat că, în hepatita cronică, producerea de IFN- γ de către celulele T helper (Th-1) induce hepatocitele să exprime proteina MHC clasa II față de proteina MHC de clasă I, în încercarea de a crește capacitatea lor de a elimina infecția. Acest lucru poate fi asociat cu necroza hepatică severă și cu o severitate crescută a bolii hepatice induse de virusul delta, deoarece chiar și hepatocitele neinfectate care exprimă proteina MHC-II vor fi, de asemenea, recunoscute și ucise de celulele T helper T și citotoxice.

Răspunsul imun în infecția cu virusul hepatitic delta își are rolul său în evoluția bolii indusă de VHD. Studiile precoce anunțau despre rolul citopatic direct al VHD, ulterior au fost aduse dovezi despre influența imună mediată al VHD, mai ales că expresia L-HDAg și S-HDAg intracelular nu prezintă citotopatie, acestea fiind afirmate prin experiențele pe șoricelii transgenici (*Guilhot S. și coautorii, 1994*). Alte cercetări evidențiază că la pacienții care au vindecat infecția VHD se prezintă o proliferare a răspunsului T celular la peptidele sintetice VHD, ce sugerează că răspunsul imun celular poate determina activitatea boli indusă de infecția virală delta (*Nisini R. și coaut., 1997*).

Autoimunitatea și hepatita cronică virală delta

Un domeniu fascinant de cercetare astăzi o constituie autoimunitatea care poate fi rezultată interrelației infecției cu virusii hepatotropi (B, D, C) și sistemul imun. Din punct de vedere clinic, diferențierea dintre bolile hepatice autoimune în sine, infecția virală hepatică cu component autoimun și boala autoimună asociată virusului hepatitic este dificilă, iar evaluările epidemiologice nu au adus criterii de clasificare universal valabile. Cu toate acestea, atât afecțiunile hepatice autoimune, cât și hepatitele virale pot fi ușor diagnosticate și diferențiate prin sisteme de testare imunologică și moleculare precise.

Într-o colaborare frumoasă cu Cristina Mambet (specialist hematolog, Romania) expusă în primul manuscris al meu: *Hepatopatia non-virală. Reflecții și percepții*, sunt descriși foarte amănunțit autoanticorpii din bolile hepatice. Și, citând unele fraze din această carte, nuanțăm că „în afecțiunile hepatice este detectată o paletă diversă de autoanticorpi, iar o parte din aceștia prezintă utilitate în diagnosticul bolilor hepatice autoimune – hepatita autoimună, colangita biliară primitivă, colangita sclerozantă primitivă și colangita autoimună – în care mecanismul patogenic principal este reprezentat de reacțiile imunologice declanșate împotriva antigenelor gazdei. Aceste autoantigene sunt implicate în procese celulare esențiale cum ar fi replicarea și transcrierea ADN-ului sau procesarea ARN-ului. Autoanticorpii din bolile hepatice pot fi clasificați în două categorii: fără specificitate de organ și specifici pentru țesutul hepatic. Pe lângă utilitatea în diagnosticul și clasificarea bolilor hepatice autoimune, anumiți anticorpi pot deține rol în evaluarea activității bolii și estimarea prognosticului. Tehnica cea mai utilizată în scop de screening este imunofluorescența indirectă utilizând ca substrat secțiuni tisulare obținute de la rozătoare; în funcție de rezultate se poate recurge într-o etapă ulterioară la metode imunoenzimatic prin care se detectează anticorpi îndreptați asupra unor determinanți antigenici specifici. Mai nou, tehnicile imunoblot ce

permit detectarea simultană a unor paneluri de anticorpi împotriva unor antigene recombinante pot reprezenta în anumite cazuri o alternativă eficientă de screening. Pe de altă parte, prezența de autoanticorpi nu este înregistrată numai în bolile hepatice autoimune, ci și în afecțiuni ale ficatului de etiologii diverse: hepatite cronice virale B, C, D, E, G, medicamentoase, boala hepatică alcoolică sau steatoza hepatică non-alcoolică”.

Sunt efectuate o serie de studii ale autoantigenilor moleculari și autoepitopilor care au un impact în definirea diferențelor dintre răspunsul celulelor B în boala autoimună și autoimunitatea asociată virusului hepatic. Infecția cronică virală delta și autoimunitatea este un subiect, care cauzează discuții controversate, unii cercetători prezintă argumente pentru prezența reacțiilor autoimune în hepatita cronică virală delta, alții neagă asocierea evidentă a acestor procese.

D. Zauli, C. Crespi, F. B. Bianchi, A. Craxi în 1989 studiază hepatita virală delta din perspectiva proceselor autoimune, pentru acest scop au fost verificate serurile pacienților cu VHB fără VHD și cei cu VHB cu VHD și testate la prezența unui grup de autoanticorpi. Deși autoanticorpii non-specificali au fost distribuiți în mod similar în cele două grupuri de pacienți, s-a constatat o prevalență considerabil mai mare a autoanticorpilor de celule bazale IgG, a filamentelor intermediare IgM și a anticorpilor antimicrotubulilor IgG. Deși aceste fenomene ar putea fi secundare infecției cu virusul hepatitei delta, acestea ar putea fi și ca markeri serologici ai evenimentelor imune subiacente. În infecția cronică virală delta au fost descriși autoanticorpii anti LKM (anti-liver kidney microsomal) – anti-celulă hepatică și microsomal; anti BCL (anti-membrană bazală). Pisi E., Zauli D., Crespic C. (*Autoantibodies in chronic hepatitis delta. In: Rizzetto M., Gerin I.L., Purcell R.H. (eds) Hepatitis delta virus and infection. Liss, 1987*).

Un studiu amplu și cu impact a fost efectuat de colectivul de cercetători – M. Buti, M-J Amengual Guedan, Rafael Esteban ș.a. care au evaluat profilul serologic în raport cu alți markeri serologici și histologici ai infecției cu virusul delta, și au analizat prezența autoanticorpilor în timpul infecției acute și cronice virale delta, uti-

lizând 353 de probe serice de la diferiți pacienți cu hepatită acută și cronică. Autoanticorpii BCL au fost găsiți la 58% dintre pacienții cu hepatita virală B acută și la 73% - cu hepatită cronică virală D, și încă 4% la ciroza biliară primară. S-au detectat anticorpi ale celulelor stelate timice - STI (SECA) la 40% hepatită acută D și la 49% hepatită cronică D. Nu s-au detectat autoanticorpi tisulari la 50% dintre pacienții cu hepatita B acută, la 35% - cu boli hepatice autoimune. În plus, la 33% au fost identificați anticorpi anti-timici care reacționează cu celule reticulare (TRA) și peritomocitare (PTA) la 13% cazuri de hepatită cronică D. În rândul pacienților cu coinfecție acută HBV-HDV, acești anticorpi au fost detectați tranzitoriu (mai puțin de 4 săptămâni) și la un titru scăzut, în timp ce la cei cu infecție cronică delta nivelele tind să fie ridicate și persistente în timpul urmăririi. La pacienții cu infecție cronică cu VHD nu s-a constatat nici o corelație între prezența autoanticorpilor și exprimarea hepatică a antigenului delta sau ARN-ului VHD seric, ce sugerează că fenomenele autoimune observate în timpul infecției cronice delta nu sunt legate de nivelul de replicare virală (*Buti M., Guedan M.J. A, Esteban R. et al., 1998*).

Zachou K., Yurdaydin C., Drebber U. et al., 2015 relatează despre rezultatele cercetării cu privire la prevalența autoanticorpilor autoimuni în infecția cronică virală delta. Astfel, la pacienții studiați s-au detectat în 33% cazuri ANA (anticorpii aninucleari), 27% - SMA (anti-musculatură netedă), 27% AMA (antimitocondriali); anti-LKM3 – 24%, PCA – 3.4%. 34% dintre pacienții examinați au fost detectați cu cel puțin 1 autoanticorp. După terapia cu interferon nu s-a observat o modificare esențială a concentrației acestor autoanticorpi.

Astfel, hepatopatia virală delta, recunoscută ca boală mediată imună, este și de așteptat că evolutiv se poate desfășura cu diferite particularități la indivizi diferiți, de la o boală ușor progresivă până la o boală severă, rapid progresivă cu apariția insuficienței hepatice și a decesului în câteva săptămâni sau luni (*Aslan N., Yurdaydin C., Wiegand J., 2006 Sarin S.K., Kumar A., Almeida J.A., 2009*).

REZULTATE PROPRII

Din anul 2014 în țara noastră se desfășoară proiectul instituțional „Studiul particularităților epidemiologice, clinico-imunologice și molecular-genetice ale maladiilor imunodeficitare primare și secundare (pe model de hepatită cronică virală Delta) cu elaborarea procedeeleor inedite pentru imunoreabilitare, inclusiv remedii autohtone”, 15.817.04.06f. Fiind parte din echipa de cercetători din cadrul acestui proiect, am inițiat studiul particularităților imunității celulare și umorale la pacienții cu hepatita cronică virală delta din țara noastră. Deși interesul pentru studierea particularităților imunității adaptive și naturale la pacienții cu hepatite virale este încă de pe timpul când făceam doctoratul, am continuat cercetările imunologice la pacienții cu hepatite virale și în următorii ani, iar rezultatele acestor cercetări au fost expuse în mai multe lucrări științifice publicate (articole în publicații internaționale (cu impact factor), cum ar fi: International Journal of Immunorehabilitation, ISSN 1562-3629 ISI (2015, 2016); Z Gastroenterol, DOI: 10.1055/s-0036-1597511. (2016), Journal Liver International. ISSN: 1478-3231, DOI 10.1111/liv 13604 (2017); culegeri științifice internaționale 2016, 2017)), precum și prezentate la numeroase foruri științifice internaționale (Portugalia, Cehia, Romania, Franța și altele). Cercetările noastre au fost ținute spre analiza imunității celulare prin aprecierea nivelului CD3, CD4, CD8, CD16 la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta, în funcție de gradul de severitate al procesului hepatic, precum și în relație de activitatea virusologică B sau D. Au fost studiați și unii indici ai imunității umorale la pacienții cu infecție cronică virală C, B și D, cum ar fi: nivelul imunoglobulinelor serice: IgA, IgG, IgM, IgE; unele tipuri de citochine: IL2, IL10, IFN gama, TNF alfa. Urmare a acestor cercetări, vom concluziona unele particularități imune la pacienții evaluați din țara noastră. Astfel, am observat rolul interleuchinelor IL2 și IL 10 în răspunsul virusologic obținut prin intrferonoterapie, precum și raportul CD4/CD8 corelând cu

gradul de fibroză hepatică, ceea ce ne-a determinat prelungirea acestei cercetări, pentru identificarea unor biomarkeri imuni cu rol predictiv în evoluția terapeutică sau postterapeutică a hepatopatiei cronice virale delta. În articolul *Clinical and immunological aspects of patients with chronic viral delta hepatitis* (A. Țurcanu, L. Andrieș și alții, 2015), publicat în *International Journal of Immunorehabilitation*, am concluzionat următoarele: pacienții cu hepatita cronică virală delta din țara noastră sunt în mare parte tineri, clinic prezentând trombocitopenie și splenomegalie, iar imunologic evidențiindu-se o imunodereglație de tip imunostimulare, având în vedere nivelele sporite de IgG și IgE; pentru o doime dintre pacienții cercetați s-a determinat sporirea numerică a limfocitelor CD3 și CD4 (evaluate în sângele periferic); confirmând tipul de hiperstimulare imună în hepatita delta. S-a mai observat o corelație interesantă în acest studiu, și anume interrelația dintre nivelul viremiei ARNVHD și valoarea CD4, CD8 și IgE; situație ce sugerează implicarea imunității celulare în activitatea virusologică. Într-un alt articol: *Immunological determinants of liver disease induced by chronic infection of delta virus* (Adela Țurcanu, Lucia Andrieș și alții, 2016), publicat în *International Journal of Immunorehabilitation*, au fost evidențiate și alte aspecte imunologice caracteristice infecției cronice virale delta, așa precum: sporirea valorii IL-10 la pacienții cu viremia ARN VHD negativ obținută post-interferonoterapie, totodată valoarea micșorată a IL-10 s-a detectat la pacienții cu hepatopatie delta și fibroză avansată, sau cu aminotransferaze sporite. Influența acestei interleuchine inflamatorii în evoluția infecției virale delta sugerează rolul său în persistența virală sau răspunsul virusologic postterapeutic, de altfel concluzionăm că titrarea acestei interleuchine, posibil ar fi ca un punct de reper în selectarea corectă a pacienților pentru terapia antivirală. De asemenea a fost evidențiată și o interrelație dintre TNF-alfa (citochină proinflamatorie), detectându-se într-o concentrație sporită la pacienții care nu au răspuns la terapia antivirală cu interferon.

**FORME CLINICO-EVOLUTIVE
ALE HEPATOPATIEI CRONICE
VIRALE DELTA**

ACCENTE EVOLUTIVE ÎN HEPATOPATIA CRONICĂ VIRALĂ DELTA

Hepatita cronică virală delta este un proces dinamic, datorită implicării ambilor virusi B și Delta în progresia bolii, iar migranții și grupele de risc special intervin în sporirea prevalenței acestei boli, contribuind și la schimbarea tabloului clinic în ultimii ani, în mare parte dependent de regiune.

În acest compartiment voi face o încercare să dezvolt subiectul cu privire la evoluția clinică în timp a infecției cronice virale delta. În acest context este important să punctăm că hepatita delta reprezintă o infecție nu cu unul, ci cu doi virusi, care sunt achiziționați concomitent în cazul coinfecției, or ca o superinfecție cu VHD la o persoană cu infecție cronică B preexistentă. Iar caracteristicile clinice apar când interacțiunile dintre virusii concomitenți au un impact semnificativ în activitatea lor replicativă, fiind dependente și de mecanismele imuno-patogenetice virale și se exprimă consecvent pe severitate, evoluția bolii și urmările sindroamelor nosologice rezultante ale fiecărui dintre virusi. Evoluția acestei infecții este dependentă de tipul infecției VHD (coinfecție sau suprainfecție), precum și de o multitudine de factori ai gazdei sau virali: vârstă, gen, statut imun, cantitatea inoculumului viral, statusul HBe/anti-HBe, genotipul VHD sau VHB; care vor direcționa boala spre o evoluție moderată, severă sau fulminantă; or spre rezolvarea spontană a infecției sau spre cronicizarea procesului hepatic.

Descrierea unui caz clinic va elucida foarte elocvent evoluția infecției cronice virale delta, de aceea am să prezint ulterior un pacient, aflat sub suravegherea mea mai mulți ani. Un bărbat cu vârsta de 28 de ani, pentru prima dată se adresează la medic cu scăderea poftei de mâncare, scădere ponderală (circa zece kilograme în 3 luni) mărirea abdomenului în volum, astenie fizică importantă. Din istoricul bolii aflăm că pacientul este cunoscut ca purtător de antigen australian de

la vârsta de 3-4 ani. De la vârsta de 7 ani până recent (vârsta de 28 ani), persoana respectivă se consideră practic sănătoasă, nu se mai adresează pentru consult medical. Starea se agravează cu jumătate de an anterior adresării recente, cu apariție de epistaxis periodic, astenie fizică evidentă și scădere ponderală, edeme gambiene neânsemnate, scăderea capacității de muncă. Aceste simptome totuși nu fac ca acest pacient să se adreseze la medic. Astfel, vine în atenția medicilor doar la apariția ascitei și scăderii ponderale evidente. Statutul social al acestui pacient relevă următoarele: căsătorit, are 2 copii, muncește ca slujbaș la o fabrică de spirtoase din sudul țării. Dintre comorbidități: cunoscut pentru prezența antigenului de suprafață al virusului hepatic B (HBsAg) din copilărie. Este fumător – fumează de 5 ani (mai mult de 20 țigări per zi). În copilărie a suportat apendectomie, tonzilectomie. Mama pacientului a decedat la vârsta de 52 ani de ciroză hepatică. Alți doi frați ai pacientului suferă de hepatită (nu precizează etiologia). Examinarea obiectivă a acestui pacient a pus în evidență un bărbat astenizat (masa corporală – 69 kg), constituție normostenică, înalt (h=181 cm), cu tegumente palide, uscate. Pe gambe sunt vizibile edemele periferice, la palpare edemele lasă godeu, sunt calde. Pe membrele inferioare se evidențiază hiperpigmentări postvasculitice. Abdomenul este mărit în volum din contul ascitei, nedureros la palpare. Ficatul și splina nu pot fi apreciate palpator. Zgomotele cardiace sunt ritmice, clare, tahicardice. FCC 105 b/min. TA 100/70 mmHg. Respirația este veziculară pe întreaga arie pulmonară. FR 20 r/min. Diureza este pozitivă (din spusele pacientului). Astfel, la această etapă bazându-ne pe datele subiective, obiective, dar și pe istoricul actualei boli, vom stabili diagnosticul clinic prezumtiv: **Ciroză hepatică virală VHB (viremie neprecizată), subcompensată.**

Este necesar de concretizat activitatea procesului hepatic, etiologia definitivă a patologiei hepatice și gradul de decompensare vasculară.

Sigur, că atragem atenția asupra faptului că pacientul este tânăr, cu un anamnezic neagravată, pe fondal de purtător sănătos de HBsAg, deși aceste elemente la prima vedere nu ar fi îndeajuns pentru dezvoltarea cirozei hepatice. Cunoaștem că infecția cu virusul hepatic

tic, achiziționată în perioada copilăriei, cronicizează în 50%, iar fiind achiziționată în timpul nașterii de la o mamă HBsAg pozitivă și cu viremie înaltă, poate croniciza în 70-95%. Și odată cronicizată, această infecție poate evolua în timp spre complicații; cum ar fi ciroza hepatică sau carcinom hepatocelular. Dacă infecția cu VHB este achiziționată la vârsta de adult, o mare parte (circa 90%) dintre aceste persoane se pot vindeca spontan timp de 4-6 luni. Reîntorcându-ne la pacientul descris de noi, se prezintă un bărbat tânăr, care probabil a achiziționat infecția cu virusul hepatitic B în perioada copilăriei, sau pe cale perinatală de la mama infectată.

Planul de investigații înaintat pentru elucidarea etiologiei și gradului de afectare întrunea următoarele:

- Hemoleucograma, trombocitele
- Testele biochimice hepatice: ALT; AST, gGTP, bilirubina totală și fracțiunile, fosfataza alcalină, albumina, colinesteraza, INR, uree, creatinina;
- Marcherii serologici hepatici: HBsAg (test cantitativ); HBeAg, anticorpii anti HBsAg, anti-HBe; anti-HBcor sum; anti-VHD sum; anti-VHC;
- Determinarea nivelului seric de alfa-fetoproteină;
- Aprecierea cantitativă prin PCR a viremiei VHB;
- Evaluarea gradului de fibroză hepatică prin metode noninvazive: Fibroscan, Fibrotest;
- Cercetarea lichidului ascitic;
- Ecografia abdominală cu Dopler a sistemului portal,
- Endoscopia digestivă superioară.

Au fost obținute următoarele rezultate: anemie de grad mediu; trombocitopenie ($105 \times 10^3/l$); citoliză de grad moderat; sporirea gGTP (circa de 3 ori mai mult decât limita valorii normale), albumina redusă, INR 1.4; colinesteraza ușor redusă. Dintre marcherii serologici hepatici s-au evidențiat: HBsAg 12500 ui/ml; anti-HBsAg- neg; HBeAg - neg; anti-HBeAg - poz; anti-HBcor sum - poz, anti-HDV - poz; anti-HCV negativ. ADN VHB - 1500 ui/ml; ARN HDV - 4302000 ui/ml, alfa-fetoproteina - 28.9 ui/ml.

Gradul de fibroză hepatică a fost evaluat prin Fibroscan, detectându-se 56 kPa, care corespunde gradului F4. Evaluarea ecografică și cu Dopler duplex a sistemului portal a evidențiat hepato-splenomegalie (splenomegalia circa 18.9 x 10.7 depășind hepatomegalia 16.5 x 8.9 x 3.5 cm), indicele de hipertensiune portală majorat, ascită. Evaluarea lichidului ascitic a determinat prezența unui transudat, fără celule atipice, cu predominare de limfocite. Endoscopia digestivă superioară evidențiază varice esofagiene gradul 1, fără risc de hemoragie. Astfel, conform acestor rezultate, se remarcă etiologia mixtă a cirozei hepatice, suspectate prezumtiv și definite în final. Vom convida diagnosticul clinic definitiv: Ciroză hepatică virală B, D (viremie ADN HBV 1500 ui/ml; ARN VHD 4302000 ui/ml), faza acivă, subcompensată, scorul Chiald-Pugh B (8 p.), MELD 15.

Atragem atenția la câteva aspecte:

- Persoană tânără, cunoscută din copilărie ca purtător de HBsAg, care nu a fost supravegheată medical, nu a fost testată niciodată pentru VHD (cunoscând faptul că oricare persoană HBsAg- pozitivă prezintă risc pentru achiziționarea VHD);
- Dezvoltarea cirozei hepatice la o vârstă tânără, la un pacient cunoscut cu infecția cronică cu VHB, deseori presupune suprainfecția cu VHD, care grăbește evoluția hepatitei în ciroză hepatică sau carcinom hepatocelular;
- Viremia ADN VHB de 1500 UI/ml, precum și ARN VHD 4302000 ui/ml, sunt criterii clare că ambele infecții sunt active, în faza de replicare și necesită terapie specifică – antivirală.
- Totodată, anemia, trombocitopenia, splenomegalia sunt semne relevante pentru hipersplenism de gradul II.
- Valorile serice sporite ale alfa-fetoproteinei ridică suspiciunea despre posibila dezvoltare de hepatocarcinom, care presupune o cercetare ulterioară prin tomografie computerizată a ficatului. Un alt argument pentru riscul înalt de hepatocarcinom este valoarea de 56 kPa identificată prin Fibroscan (vom vedea ulterior că această valoare prezintă un risc înalt pentru dezvoltare de hepatocarcinom).

Și totuși, care ar fi tactica medicală ulterioară pentru acest pacient? Ciroza hepatică, scorul Chiald-Pugh B, scorul MELD 15 – sunt indicații pentru a plasa acest pacient în lista de așteptare pentru transplant hepatic. Viremia ADN VHB înaltă presupune inițierea terapiei cu analogi nucleozidici: Entecavir 0.5 mg per zi or Tenofovir 300 mg/zi timp îndelungat (până și după transplant hepatic); iar viremia ARN HDV înaltă presupune inițierea interferonoterapiei, doar că în acest caz acest tratament (cu Interferon standard sau PegInterferon) este contraindicat (gradul de fibroză înalt 56 kpa; hipersplenismul gradul II, scorul Child-Pugh B). A fost externat în stare ameliorată, fără ascită. Acestui pacient s-a recomandat Tenofovir 300 mg, precum și tratamentul simptomatic cu Spironolacton, b-blocanți, furosemid, aminoacizi, probiotice. Revine în atenția medicului peste un an, în stare gravă: Ciroză hepatică, scorul Chiald-Pugh C. Encefalopatie hepatică st II. Peritonită bacteriană spontană, a fost spitalizat. Externat în stare ameliorată. Revine pacientul peste 6 luni, cu hemoragie digestivă superioară (din varice esofagiene), stare generală gravă. Hemoragia este stopată și efectuată ligaturarea varicelor esofagiene. Peste 3 luni aflăm că pacientul a decedat la spitalul raional cu hemoragie digestivă superioară repetată.

Avem în față o istorie clasică, a unui pacient din țara noastră care a decedat la vârsta de 30 de ani, de complicațiile cirozei hepatice (survenită ca urmare a infecției hepatitice mixte virale B și D). Pacientul descris face parte din persoane cu risc pentru achiziția infecției cu virusul hepatitic delta, care nu a fost identificat la timp ca persoană cu risc. Cel mai probabil că acest pacient face o suprainfecție cu VHD în perioada de adult (fenomen caracteristic pentru infecția cu virusul delta, calea de transmisie raportată ca frecventă la adulți fiind cea parenterală), care ulterior se cronicizează și progresează rapid spre ciroză hepatică și deces.

Descriem o situație deficientă la capitolul screening pentru infecția VHD, caracteristică nu numai țării noastre, unde testarea pentru VHD se face doar la o mică proporție de pacienți HBsAg pozitivi, și în mare parte doar la cei care dezvoltă simptomatică de de-

compensare hepatică, adică deja în fazele tardive ale bolii. În lumea dezvoltată, populația cu risc ridicat pentru infecția virală Delta sunt vizate pentru testare anti-VHD, iar identificată această infecție va fi supusă tratamentului în cele din urmă. Actualmente, tratamentul de bază este Interferonoterapia și analogii nucleozidici (pentru eradicarea virusului hepatitic B). Eficacitatea terapeutică a interferonoterapiei este limitată, deși progresia fibrozei este totuși încetinită. Deaceia o primă și importantă etapă în eradicarea VHD este depistarea precoce a persoanelor HBsAg pozitive și tratamentul lor adecvat, până la obținerea seroconversiei HBsAg. Îmbunătățirea depistării și tratării infecției cronice cu VHB va fi nu numai un beneficiu individual, dar va preveni și transmiterea secundară (parenterală, sexuală, intrafamilială), precum și achiziția VHD, va reduce incidenta cirozei hepatice și carcinomului hepatocelular și astfel, va reduce cererea pentru transplant hepatic.

Nu este exclus ca infecția cronică cu VHD ar fi putut fi eradicată în lumea dezvoltată, chiar în absența vaccinului, prin: vindecarea celor cu VHB cunoscut, detectarea și tratarea celor a căror infecție cronică VHB/VHD este încă necunoscută, tratarea populației cu riscul cel mai înalt (incluzând utilizatorii de droguri injectabile și încarcerării). Dar despre toate problemele și soluțiile înaintate astăzi cu privire la problema hepatopatiei cronice virale delta vom încerca să discutăm în cele scrise mai jos.

Și mai evidențiez odată că multe persoane cu infecție cronică cu VHB/VHD rămân nediagnosticate. Dintre cei deja diagnosticați, mulți nu sunt neapărat supravegheați sau evaluați de specialist, care au capacitatea să asigure o îngrijire medicală completă (de exemplu, pentru a definitiva cu exactitate extinderea bolii hepatice și pentru a oferi tratament atunci când este indicat). În consecință, o proporție mare (nedeterminată) a populației infectate cronic intră în vizorul specialistului numai după apariția simptomelor clinice.

Sunt propuse mai multe forme evolutive ale acestei infecții, cert este că și infecția cu virusul hepatitic delta trece prin cele trei etape clasice de evoluție a unei boli hepatice, și anume: infecția acută și

cronică, urmată de ciroza hepatică, care la rândul său se poate complica cu carcinomul hepatocelular. Experiența mea (activând mai mult de 15 ani cu bolnavii hepatici, printre care și bolnavii cu boli induse de infecția cronică cu virusul delta) îmi permite să identific astăzi unele particularități caracteristice acestei maladii, cel puțin specifice țării noastre. Astfel, pacienții cu hepatita cronică virală delta dezvoltă în timp ciroza hepatică (chiar în 4-5 ani), sau carcinomul hepatocelular, dar se evidențiază și o categorie de pacienți care prezintă o infecție cronică virală delta stabilă pe durata mai multor ani, fără decompensare hepatică.

Evoluția clinică a infecției cronice virale delta a fost descrisă de mai mulți cercetători din întreaga lume. În perioadele timpurii (anii 1980-1990) găsim descrierile lui Mario Rizzetto, Lee T., Hadziyanis S., Carreda F., Saracco G. și alții., iar în anii 2010 – prezent, putem să-i menționăm pe savanții Gish R., Wedemeyer H., Margaret Littlejohn, S. Grabowsky, Abbas Z., A. Wranke și alții.

Mario Rizzetto (1983) descrie despre *două forme clinice* ale infecției cu VHD: coinfectia dintre VHD și VHB sau superinfecția cu VHD la un VHB cronic. Acelaș autor menționează, conform studiilor sale timpurii, relația dintre infecția cu VHD și boala hepatică severă, astfel acceptându-se conceptul că acest virus este un agent foarte patogen. Contrar acestei ipoteze a fost observată și descrisă de Hadziyannis și colab., Ottobrelli și colab. în 1991 infecția cronică virală Delta latentă clinic, chiar cu ficat normal morfologic. În raportul efectuat de Caredda și coautorii în 1987 se punctează despre cronicizarea a circa 1,2% dintre pacienții cu hepatită B acută și 2,4% dintre pacienții coinfectați cu VHB/VHD, pe când la cei suprainfectați cu VHD această progresie se observă la 91%. Sunt observații, care susțin existența purtătorilor de HBsAg și anti-VHD cu alaninaminotransferază serică normală constantă și ficat normal (Hadziyannis și colab., 1991; Rizzetto și colab., 1992). S-a demonstrat că VHD suprimă replicarea VHB. Se sugerează că afectarea hepatică este în principal din cauza VHD (Rizzetto M., 1983).

Din punct de vedere clinic, *superinfecția VHD* poate fi împărțită în trei faze:

– faza acută, replicarea VHD activă și suprimarea VHB cu niveluri ridicate de ALT;

– faza cronică, scăderea VHD și reactivarea VHB cu niveluri moderate de ALT;

– faza târzie, dezvoltarea cirozei și CrH se asociază cu reducerea semnificativă a replicării ambilor virusuri.

Parametrii caracteristici coinfectiei/ suprainfectiei VHB/VHD

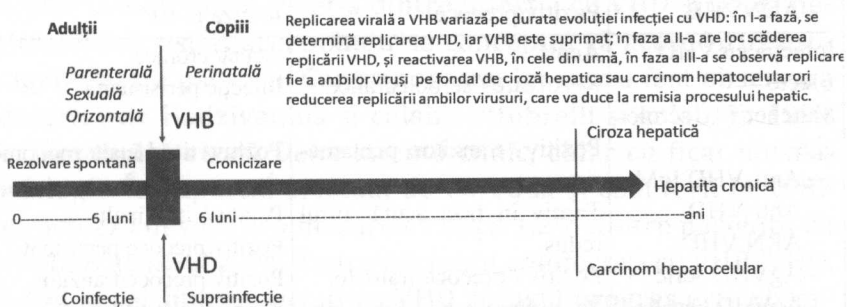
Parametri	Coinfecție	Superinfecție
Infecția cu VHB Efecte Marcherii serologice: – HBsAg – HBeAg – antiHBsAg – antiHBcor IgM – ADN VHB	Acută Rezolvare / seroclearance Pozitiv, tranzitor Pozitiv, tranzitor Pozitiv/după dispariția HBsAg Pozitiv Pozitiv/precoce	Cronică Infecție persistentă Pozitiv, persistent 20% pozitiv/80% negativ Negativ Negativ Negative în I-a fază/pozitiv în faza II-III*
Infecția cu VHD Efecte Marcherii serologice: – Anti-VHD IgM – Anti-VHD – ARN VHD – AgVHD seric – AgVHD hepatic	Acută Rezolvare / seroclearance Pozitiv / tranzitor/ pentameric Tardiv în faza acută/ titrul redus Pozitiv / precoce/tranzitor Pozitiv/precoce/ rapid dispăre Pozitiv/tranzitor	Acută/ cronică Infecție persistentă Pozitiv/ titrul înalt/ monomeric Pozitiv/ titrul înalt Pozitiv/precoce/persistent Pozitiv/precoce/tranzitor Pozitiv/ negative în faza tardive

FORMELE CLINICE ȘI FAZELE INFECȚIEI CRONICE VIRALE DELTA

Este bine stabilit că suprainfecția virală delta este forma de hepatită care cronicizează și evoluează în timp spre complicații letale. Mai sus au fost menționate cele trei faze clinice ale suprainfecției virale Delta: faza acută, faza cronică și faza tardivă. Se observă că și replicarea virală VHB variază pe durata evoluției infecției cu VHD. Astfel, în timpul fazei inițiale, se replică VHD, iar VHB este suprimat. Următoarea fază se caracterizează prin scăderea replicării VHD, dar cu reactivarea VHB. În cele din urmă, faza tardivă apare atunci când replicarea ambilor virusi pe fondal de ciroză hepatică sau carcinom hepatocelular ori reducerea replicării ambilor virusuri care duce la remisia procesului hepatic.

Deci, infecția cu VHB este condiția care clasează infecția VHD ca un proces autolimitat sau ca o boală continuă cu cronicizare și ulterioare complicații.

Evoluția naturală a infecției virale delta



În cazul coinfecției VHB-VHD expresia clinică poate fi bifazică, manifestată prin două episoade de hepatită acută pe durata a câtorva săptămâni. Primul episod este legat de picul replicării virusului hepatic B, iar cel secund exprimă picul replicării VHD.

Lee CM și colab. în 1992 publică în Jurnalul de Virologie despre rezultatele cercetării sale în domeniul relației dintre structura virusului delta și evoluția clinică. Astfel, cercetătorul a determinat secvențele complete de ARN VHD izolate la trei puncte de

timp diferite la un pacient cu hepatită cronică delta. Aceste perioade de timp au reprezentat trei perioade clinice diferite. Iar, în urma analizei secvenței, s-a obținut că aceste trei izolate VHD au evoluat la o rată variind de la $3,0 \times 10^{-2}$ până la $3,0 \times 10^{-3}$ substituții / nucleotidă / an, în funcție de perioada de infectare. Ratele evoluției păreau a fi corelate cu modificările clinice ale hepatitei, adică, cu cât schimbarea simptomatică a fost mai drastică, cu atât au fost detectate mai multe modificări ale nucleotidelor. Cu excepția perioadei de tranziție de la faza acută la faza cronică a hepatitei delta, când a existat un număr mult mai mare de modificări în secvența ARN VHD. Relația acestor ARN-uri VHD a sugerat că exacerbările acute în hepatita cronică delta au fost asociate cu evoluția persistentă a infecției cronice și nu rezultă din infecțiile virale noi. Cu toate acestea, unele mutații nu au fost cumulative, ceea ce sugerează că VHD izolat la o dată ulterioară nu a evoluat direct de la cel imediat anterior. Astfel, infecția cu VHD la orice punct de timp a fost un amestec de viruși cu variații ușoare de secvență și o specie specifică de ARN VHD. Aceste constatări indică faptul că ARN-ul VHD este heterogen și evoluează rapid. (*Lee CM. 1992*)

Conform unei analize prospective a 33 de pacienți cu infecție cronică cu VHD admiși la un spital spaniol în perioada 2006-2007, efectuată de Schaper M. și colab. (2010), replicarea virală a VHB și VHD a fost destul de variabilă. S-a observat că replicarea VHD predomină la 54,5% pacienți, VHB la 30,3%, iar 15,2% au fost înregistrate nivele de VHB și VHD similare. Aceste date sugerează că există o suprimare a VHB prin VHD, dar cu o fluctuație importantă de replicare a celor doi virusuri.

Lozano J.L. și colab. în 1994 afirmă că la pacienții cu dubla infecție B și D, persistența replicării virusului hepatitic B, chiar și la niveluri minime, este asociată cu afectarea hepatocelulară mai gravă.

Pascarella S. și Negro F. în 2011 au descris a treia formă evolutivă a infecției cronice virale delta observată la pacienții după trans-

plantul hepatic, și anume infecția latentă. Această formă clinică se caracterizează prin prezența anti-VHD în ficat și nucleeele hepatocitelor, în absența HBsAg și a ARN VHD în sânge și sunt asociate cu leziuni hepatocelulare minime.

Cu riscul de a ne repeta, totuși menționăm că evoluția infecției cu virusul hepatitic delta depinde și de condiția infectării, conform căreia avem două stări: coinfecția dintre VHB și VHD și superinfecția dintre VHD și infecția cronică cu VHB. Coinfecția dintre acești doi viruși, mai frecvent dezvoltă forme de hepatita severă sau fulminantă, decât infecția acută virală B. Pe de altă parte, infecția acută cu VHD este imperceptibilă de o infecție ordinară cu VHB, din punct de vedere clinic și histologic. Diagnosticul diferențial dintre coinfecția VHB/VHD și monoinfecția VHB este posibil doar pe baza rezultatelor serologice, care prezintă markerii pentru infecția virală delta acută (anticorpii anti-VHD IgM) în comun cu markerii pentru infecția VHB primară (HBsAg, HBeAg/anti-HBe, anti-HBcor IgM).

În cazul coinfecției VHB/VHD, expresia clinică poate fi *bifazică*, manifestată prin două episoade de hepatita acută pe durata a câtorva săptămâni. *Primul episod* este legat de picul replicării virusului hepatitic B, iar *episodul secund* exprimă picul replicării VHD. Dar se mai poate întâmpla și un alt mod de prezentare clinică, când VHD inhibă virusul hepatitic B, și astfel coinfecția se poate evidenția prin-o hepatită moderată. Clasic, coinfecția dintre virusul hepatitic B și virusul hepatitic D este cunoscută prin evoluția sa autolimitată. De ce este autolimitată? Acest fenomen se explică prin faptul că VHB este tranzitor în coinfecție, având în vedere că coinfecția mai frecvent se produce la adulți, iar paternul infecției virale B la adulți este autolimitat.

Hadziyannis S.J. (1999) afirmă că în multe cazuri de coinfecție VHB/VHD, este predominat statusul HBe negativ (mutații precoce prezente) al VHB, iar aceasta este responsabil pentru cazurile de hepatită severă sau fulminantă, dar rareori pentru cronicizarea procesului hepatic, indiferent de vârsta pacientului. În comunitățile

cu stare endemică de infecție virală B, coinfecția VHB/VHD autolimitată pare a fi destul de frecventă. În aceste zone se pot identifica un număr semnificativ de persoane care prezintă marcherii serologici pentru un istoric infecțios al VHB (anti-HBcor or anti-HBs) sau VHD (anti-VHD IgG).

Suprainfecția virusului hepatitic delta pe o infecție cronică virală B în majoritatea cazurilor evoluiază spre hepatita cronică. În superinfecție, antigenemia HBs preexistentă asigură condiții optime pentru exprimarea completă a virulenței VHD. Din punct de vedere clinic, acest lucru are ca rezultat hepatită fulminantă acută, adesea severă. Imaginea clinică depinde de faptul dacă subiecții infectați au o boală hepatică semnificativă anterioară produsă de VHB. La purtătorii sănătoși de HBsAg, superinfecția VHD induce, de obicei, o hepatită acută, dacă starea VHB este necunoscută, poate imita o hepatită acută clasică B. La HBsAg -purtătorii cronici se dezvoltă o replicare cronică a VHD și acești indivizi sunt expuși unui risc ridicat de a dezvolta o boală hepatică cronică progresivă. Histopatologic, o hepatită cronică activă sau ciroză activă este demonstrată în 90% din toate cazurile de suprainfecție la toate vârstele.

În evoluția hepatopatiei cronice virale delta este menționată o trăsătură interesantă care relevă prezența unui istoric al unui episod hepatitic acut, probabil acest episod reprezintă timpul de suprainfecție cu VHD. Rizzetto M., Verme G., Recchia S. și coaut., 1983 au raportat despre raportarea unui astfel de episod la 70% dintre pacienții cu VHD, fiind evaluați 101 pacienți.

Încă în 1985 Carreda F., Ross E., d'Arminio Monforte și coaut. publică un studiu despre coinfecția și superinfecția cu antigen delta la pacienții cu hepatita B și urmările acestor stări. Metodologia acestei cercetări prospective a inclus testarea marcherilor virusului hepatitei B și ai antigenului delta în serul a 107 utilizatori de droguri intravenoase cu hepatită acută B (HBsAg-pozitivă), asociat cu infecția delta, și s-au comparat cu constatările clinice la drog-dependenții cu hepatită B acută clasică. Astfel, 86 dintre persoanele

cu VHB și infecție delta prezentau – coinfecția, și 21 au prezentat superinfecția delta acută pe HBsAg cronic. Frecvența hepatitei bifazice și hepatitei severe a fost semnificativ mai mare la pacienții infectați cu virusul hepatitic delta, decât în cazul martorilor (VHB monoinfecție), dar totuși caracteristicile clinice și biochimice acute ale celor două tipuri de hepatită delta nu au fost distinse. Cu toate acestea, prin analogie cu rezultatul clinic al hepatitei B clasice, toți pacienții cu coinfecție acută VHB/VHD (non-fatali) au avut o boală auto-limitată, în timp ce 20 din 21 purtători de HBsAg suprainfectați cu anigenul viral delta au dezvoltat hepatită cronică activă.

Hepatita cronică virală Delta este mai severă și rapid-progresivă versus alte hepatite cronice virale. Aceasta duce la ciroză la aproximativ 70% dintre pacienți în decurs de 5 până la 10 ani, implicând de obicei pacienții de la o vârstă tânără. Riscul de a dezvolta ciroză este de 3 ori mai mare în cazul unei infecții cu VHD decât în cazul unei infecții mono-VHB.

Activitatea progresivă prelungită a procesului hepatic este frecvent vizualizată la pacienții cu hepatită cronică virală B superinfecțată cu VHD.

Lok și coaut., 1985, analizează un grup de 106 de pacienți cu infecția cronică virală B, dintre care 20 au fost depistați pozitivi pentru VHD. Acești pacienți infectați VHB/VHD au fost mai tineri și au avut leziuni cronice hepatice mai severe decât în grupul de pacienți cu VHB cronică fără VHD. Urmăriți în timp, s-a dovedit că ciroza a apărut la 55% dintre pacienții cu infecție combinată, în timp ce la cei cu VHB cronică ciroza a fost documentată doar la 19% (Govindarajan et al., 1986). Un alt grup evaluat de Kanel și colab. (1984) care a inclus 57 de pacienți cu hepatită cronică virală B, dintre care 18 au fost pozitivi și pentru VHD și au prezentat inflamația portală, inflamația lobulară și necroza hepatică mai severă, decât pacienții cu monoinfecția VHB (Kanel și colab., 1984).

Impactul semnificativ al infecției cu VHD asupra dezvoltării cirozei este bine ilustrat în observațiile lui Faci P. (2003) ce descrie cazul copiilor cirofici HBsAg-pozitivi, dintre care 40% din ei au avut

dovezi ale prezenței infecției cu VHD. În urma acestei faze rapide a dezvoltării cirozei, se pare că activitatea bolii slăbește pentru o lungă perioadă de inactivitate înainte de apariția semnelor clinice de ciroză decompensată.

Fattovich G și coaut. publică în anul 2000 observațiile lor despre influența infecției delta asupra mortalității și morbidității în ciroza hepatică virală B. Ei menționează că riscul dezvoltării hepatocarcinomului și al decesului este triplu crescut și respectiv dublu la pacienții cu ciroză hepatică B și D, comparativ cu pacienții cu ciroză hepatică B fără D. Odată ce stadiul clinic al cirozei hepatice a fost atins, se instalează un declin al replicării VHD iar ARN-ul VHD se detectează la aproximativ o treime din pacienți.

Fagiua S. și coaut., 2002, relatează despre impactul clinic al infecției cronice virale delta în zonele endemice dependente evident de proporția persoanelor infectate cu VHB și care suportă transplant hepatic. Astfel, Fagiua S publicând despre experiența italienilor în transplantarea hepatică prezintă că 36% dintre pacienții transplantați cu VHB au prezentat o infecție concomitentă cu virusul hepatic delta.

Până astăzi, încă nu sunt definitivati suficient factorii de prognostic în progresia bolii hepatice induse de virusul delta, dar totuși sunt dovezi care încredințează rolul unor determinanți în acest proces. Și acestui rol sunt atribuiți: genotipurile virusului hepatitic delta; nivelul replicării VHB și VHD; coinfecția cu alți viruși, cum ar fi VHC sau HIV.

În 1995, Wu I.C., Chen T.Z. și Huang Y.S. explică scenariul evoluției infecției virale delta, astfel că în faza inițială se determină o hepatită cronică cu activitate înaltă, ulterior se prezintă ca un proces cronic cu activitate moderată. Iar din acest punct, boala hepatică poate progresa spre ciroză hepatică or poate rămânea într-o remisie prelungită caracterizată prin descreșterea replicării VHB și VHD.

Saracco G., Rosina F. și Brunetto MR evidențiază încă în 1987 că dezvoltarea cirozei hepatice se determină la 70-80% dintre

pacienții cronici infectați cu VHD, iar 15% dintre ei se dezvoltă în primii doi ani.

La al 50-lea Congres Internațional de Hepatologie din 2015, care a avut loc în Viena, Austria (22-26 aprilie 2015), un grup de cercetători francezi (*Roulot D., Brichtler S., Layese R. și colab., 2015*) au prezentat rezultatele unui studiu efectuat pe 1112 pacienți cu VHB/VHD, colectați dintr-un centru de referință medical francez. Autorii au evaluat factorii predictivi ai cirozei hepatice, decompensării hepatice și cancerului hepatocelular la pacienții cu infecție virală delta. Vârsta medie a pacienților cercetați a fost 37 +/- 10 ani, au predominat bărbații (69%), imigranții au fost circa 86%; pentru 88% ARN VHD a fost detectabil, cu mediana 165000 copii/ml. La prima adresare 28% dintre pacienți erau cu ciroză hepatică, 15% - au suportat unul sau mai multe episoade de decompensare hepatică, iar 2.7% - carcinom hepatocelular. Pacienții au fost urmăriți 1.4-8.9 ani, mediana fiind 4.4 ani. Pe durata supravegherii s-a constatat următoarea evoluție a bolii: au dezvoltat ciroză hepatică 20% pacienți, au suferit decompensare hepatică 10% dintre pacienți și au fost stabiliți cu carcinom hepatocelular 6% dintre pacienții supravegheați. Astfel, calcularea riscului de apariție ale acestor evenimente timp de 10 ani a format următorul tablou: pentru ciroză hepatică - riscul de 40%, pentru decompensare hepatică - 31%, pentru carcinom hepatocelular - 15%. Analiza multivariabilă a extras vârsta și valoarea gGTP ca factori predictivi pentru progresia bolii hepatice VHB/VHD, adică pentru dezvoltarea cirozei hepatice, decompensării hepatice și apariției carcinomului hepatocelular. Nivelul crescut al AST s-a manifestat ca factor predictiv pentru dezvoltarea cirozei, iar ARN VHD detectabil și trombocitopenia (mai mica de 100000/mm³), predictive pentru decompensarea hepatică.

REZULTATE PROPRII

Pentru evidențierea particularităților pacienților cu infecție cronică virală Delta din țara noastră am analizat datele pacienților care au fost diagnosticați cu hepatopatia cronică virală Delta pe durata a 5 ani (283 pacienți, dintre care 180 de bărbați, vârsta medie, 32+/-4.6 ani) admiși din 2013 până în 2018 în secția de hepatologie al Spitalului Clinic Republican, Chișinău. Infecția cu VHD a fost definită prin prezența ARN-ului VHD seric cu sau fără ADN-VHB pozitiv. Toți pacienții au fost HBsAg pozitivi, HBeAg negativi/anti-HBeAg pozitivi. Fibroza hepatică a fost cuantificată prin Fibroscan (205 pacienți) or Fibrotest (48 pacienți), în unele cazuri a fost efectuată biopsia hepatică (11 pacienți).

Progresia hepatopatiei virale delta a fost evaluată prin dezvoltarea complicațiilor, adică dezvoltarea cirozei hepatice sau agravarea cirozei hepatice, decompensarea hepatică, dezvoltarea carcinomului hepatocelular. Astfel, pentru pacienții cu hepatită cronică la prima adresare, dezvoltarea cirozei hepatice se stabilea prin următorii indici: nivelul de albumină și protrombină reduse, numărul de trombocite mai redus de 100.000 mm³, ecografic prin vizualizare de nodularități ale suprafeței hepatice, splenomegalie, diametrul venei portae mai mare de 15 mm, prezența varicelor esofagiene la endoscopia digestivă superioară, și valori ale elastografiei tranzitorii (Fibroscan) mai mari de 11,9 kPa, iar la Fibrotest – mai mare 0.75, biopsia hepatică – F4 Metavir. La cei care prezentau deja ciroză hepatică la adresare progresia bolii a fost evaluată prin creșterea clasei Child-Pugh sau dezvoltarea de decompensare clinică sau apariția de CrH. Toți pacienții au fost monitorizați prin determinarea alfa-fetoproteinei cel puțin odată per an, iar la cei care se identifica alfa-fetoproteina mai mare de 400 ui/ml sau se observa sporirea acestui indice în dinamică, s-a recomandat (în conformitate cu criteriile EASL, 2018) tomografie computerizată (CT) or imagistică prin rezonanță magnetică (MRI) or biopsie hepatică echoghi-

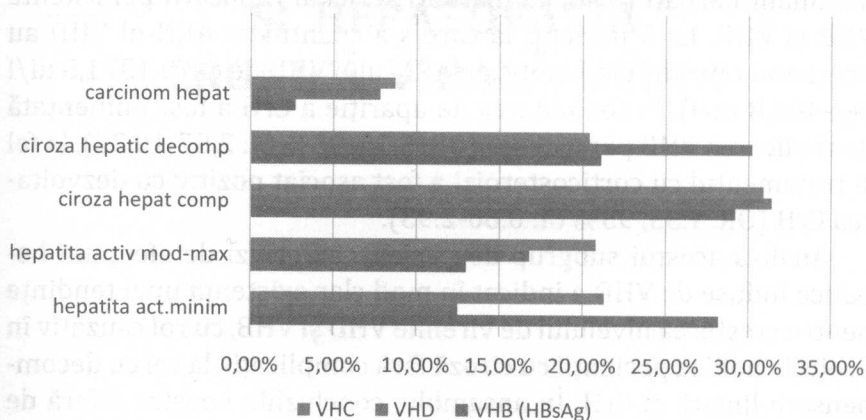
dată sau laparoscopică. Alte complicații ale cirozei hepatice decât CrH, cum ar fi ascita, icterul, encefalopatie hepatică și hemoragie gastrointestinală s-au stabilit conform criteriilor standard. Pentru comparație au fost identificate două loturi de pacienți: 106 pacienți cu infecție cronică virală B (monoinfecție, purtători de HbsAg) și 107 pacienți cu VHC.

	VHB (HBsAg poz)	VHD	VHC
hepatită cronică, activitate minimă	28.20%	12.50%	21.30%
hepatită cronică, activitate moderat - maximală	13.00%	16.80%	20.80%
ciroză hepatică compensată	29.20%	31.40%	30.90%
ciroză hepatică decompensată	21.10%	30.20%	20.40%
carcinom hepatic	2.70%	7.80%	8.70%

La prima adresare s-a identificat că dintre pacienții cu infecție cronică virală Delta, predominau cei cu tablou clinic de ciroza hepatică (compensată – 31.4% și decompensată – 30.2%), persoanele cu VHB monoinfecție se prezentau primar cu o hepatita minimală 28.2% (aceștea erau pacienții care la un examen de rutină au fost identificați cu HBsAg pozitiv) sau în condiție de ciroză hepatică compensată – 29.2%, pe când la bolnavii cu VHC se evidențiază un tablou uniform, adică prezentarea prin hepatita minimală este la aceeași rată ca și prezentarea prin ciroză hepatică decompensată. Se evidențiază o caracteristică la analiza acestor pacienți: categoria de pacienți cu hepatocarcinom este vizibil mai mare ca procent la pacienții cu VHD decât la cei cu VHB monoinfecție, pe de altă parte cei cu VHC se prezintă mai frecvent cu CrH decât cei cu VHB și VHD. Pare o situație care ne sugerează că VHC este mai cancerigen. Datele cercetărilor recente identifică că CrH mai frecvent se dezvoltă la pacienții cu VHC, dar să nu uităm că pacienții cu VHC

beneficiază astăzi de un tratament antiviral, care induce o eradicare de 97% și contribuie la regresia fibrozei în timp. Tratamentul pentru VHC poate fi administrat în toate formele de boală: hepatita, ciroza hepatică, carcinomul hepatocelular. Obiectivul nostru ține doar de identificarea activă a acestor bolnavi. Pacienții cu VHD sunt mai vulnerabili în fața complicațiilor bolii, din cauză că tratamentul existent, adică interferonoterapia pe departe nu induce un efect de eradicare a VHB/VHD, având în vedere că eficacitatea este sub 30%, totodată acest tratament poate fi aplicat doar în stadiul de fibroză F2, F3; iar durata trebuie să fie prelungită mai mult de 48 săptămâni.

Formele clinice ale hepatopatiei cronice virale B, D, C



Dintre cei 80 de pacienți cu VHD cu caracteristici de hepatită cronică, la momentul inițial, boala hepatică a progresat la ciroză la 21 pacienți. Factorii de risc independenți pentru ciroză au fost lipsa tratamentului anterior și tratamentul anterior cu corticosteroizi (OR, 2,8; 95% IC: 1,5-5,1; OR; 3,9; 95% CI: 2,0-7,8) CI: 1,1-3,6). Atunci când ciroza a fost diagnosticată pentru prima dată, 171 pacienți, 87 au fost în clasa A Child-Pugh, iar 48 au fost în clasa B și 26 în clasa C. Pe perioada urmăririi, 28 de pacienți clasa A, au

progresat la clasa B Child-Pugh și la 9 clasa Child-Pugh C. Dintre cei 48 pacienți inițial cu clasa B Child-Pugh, 18 au progresat la clasa C. Varicele esofagiene au fost detectate la endoscopie la 45% dintre pacienți după o medie de 46+/- 3 de luni de la diagnosticarea cirozei hepatice. În general, 38 de pacienți au prezentat cel puțin un episod de decompensare hepatică după o medie de 32+/-7 luni de la diagnosticarea cirozei, cu o rată anuală de incidență de 2,6%. Replicarea VHD persistentă (OR, 3,17; 95% CI: 1,38 -7,29), consumul de alcool (OR, 2,58; 95% CI: 1,01-6,58) : 1,10 -3,97) au fost identificați ca predictori independenți ai decompensării clinice. După o medie de urmărire de 53 +/- 6.9 de luni de la diagnosticarea cirozei hepatice, 6 pacienți au dezvoltat CrH, au fost predominant bărbați (5%), cu markeri serici ai replicării persistente VHB și VHD. La 5 pacienți la care s-a cuantificat ARN-ul VHD au prezentat niveluri circulante ale ARN-ului VHD de circa 1371,5 ui/l (+/-406,8 ui/l). Probabilitatea de apariție a CrH a fost influențată de replicarea VHB persistentă (OR, 5,15, 95% CI: 2,57-10,32), la fel și tratamentul cu corticosteroizi a fost asociat pozitiv cu dezvoltarea CrH (OR, 1,33, 95% CI: 0.60-2.93).

Analiza acestui subgrup de pacienți suferinzi de afecțiuni hepatice induse de VHD a indicat în mod clar existența unei tendințe pentru creșterea nivelului de viremie VHD și VHB, cu rol cauzativ în evoluția bolii la pacienții cu ciroză fără complicații, la cei cu decompensare liniară și CrH. În ansamblu, concluziile noastre diferă de scenariul infecției cronice cu VHD descris într-un raport din Italia, care arată progresia infecției virale Delta la ciroză hepatică la 80% dintre pacienți pe parcursul unei perioade de observație de 6 ani (*Rizzetto M., 1983*).

Având în vedere că hepatita cronică a fost raportată doar ocazional de către pacienții noștri și că modalitatea de infectare a rămas obscură în mai mult de 38% din cazuri, cred că majoritatea pacienților care au dezvoltat ciroză au făcut-o ca o consecință a unei infecții asimptomatice de lungă durată, precum și a unei infecții cu evoluție rapidă cu VHD.

**FIBROZA HEPATICĂ
ȘI HEPATOPATIA
CRONICĂ VIRALĂ DELTA**

REDEFINIREA CIROZEI HEPATICE ȘI REVERSIBILITATEA FIBROZEI HEPATICE

Fibroza hepatică este o consecință a hepatopatiei cronice virale și non-virale, care în timp conduce la modificări structurale și funcționale hepatice. Calea finală comună a progresiei fibrozei hepatice este dezvoltarea cirozei, a complicațiilor legate de ciroză și, în cele din urmă, a morții cauzate de insuficiența hepatică. Deși biopsia hepatică este metoda standard pentru evaluarea fibrozei hepatice, această metodă este costisitoare, invazivă și prezintă riscuri procedurale. Foarte important, biopsia hepatică nu este folosită doar pentru a evalua stadiul fibrozei, ci poate fi utilă pentru clasificarea sau identificarea etiologiei bolii hepatice subiacente, cum ar fi la pacienții cu hepatita autoimună asociată cu hepatita delta sau pacienții cu suprapunerea sindroamelor (overlap). Și totuși, biopsiile reprezintă doar părți mici ale ficatului și nu ar putea fi o reprezentare a întregului ficat. Prin urmare, lungimea și calibrul sunt importante pentru un examen histopatologic adecvat. Variabilitatea interobserverului este o altă limitare potențială.

În hepatita virală cronică, identificarea fibrozei avansate și a cirozei rămâne importantă, în special în scopuri decizionale clinice, cum ar fi terapia, screening-ul pentru carcinomul hepatocelular, monitorizarea complicațiilor legate de ciroză și trimiterea la transplantul hepatic.

Și, dacă fibroza hepatică istoric era recunoscută ca un proces pasiv și ireversibil, în ultimul deceniu este argumentat conceptul de dinamism al fibrozei hepatice, recunoscută fiind ca un proces dinamic și reversibil. Astfel, astăzi savanții privesc „dincolo de ciroza hepatică.” Deci, lăsăm la o parte abordarea pe termen scurt, iar evaluarea afecțiunii hepatice trebuie să fie bazată pe elementele patofiziologice și etiologice. E timpul să renunțăm la termenul de ciroză sau cel puțin să recunoaștem diferite grade de ciroză, pentru

a descrie leziunile hepatice avansate. Măsurarea funcției hepatice și aspectelor patofiziologice poate fi cuantificată prin biomarkerii noninvazivi (Fibrotest, Fibromax și al.); metode imagistice noninvazive (elastografie tranzitorie, elastografie – RM, CT și al.), scorurile clinice (Child-Pugh, MELD, BEA, DFS, APRI, FIB-4, Hui, Zeng și altele), gradientul presiunii venoase hepatice. De fapt, odată cu apariția metodelor noninvazive de apreciere a fibrozei hepatice în hepatopatia cronică, a permis stadializarea leziunilor avansate, adică ciroza hepatică, în funcție de riscul decompensării. Astfel, vom defini hepatopatia cronică severă în:

- fibroză hepatică severă, stadiul avansat fără complicații (ciroză hepatică compensată);

- fibroză hepatică severă, stadiul avansat cu complicații (ciroză hepatică decompensată, carcinom hepatocelular),

- fibroză hepatică severă, stadiul avansat cu semne de regresie;

- fibroză hepatică severă stadiul final – deces.

Reversibilitatea cirozei hepatice este un subiect actual care stârnește interes în zona științifică medicală.

Care leziuni hepatice sunt reversibile?

Oare etiologia leziunii hepatice dictează reversibilitatea?

Care este momentul când leziunea hepatică poate regresa?

La acestea și alte întrebări caută răspuns atât practicienii, cât și oamenii de știință. Cert este că regresia fibrozei hepatice se prezintă ca o descreștere a țesutului fibros hepatic, și de obicei se asociază cu ameliorarea clinică (dependentă de reversibilitatea afectării). Exemple de regresie a fibrozei hepatice avansate sunt relatate tot mai frecvent în ultimul deceniu. S-a argumentat reversibilitatea cirozei hepatice virale B la pacienții, care au administrat terapie cu analogi nucleozidici, în ciroza hepatică virală C sub terapia antivirală (interferonoterapie și agenți antivirali direcți); în ciroza autoimună sub terapia cu corticosterioizi. Și totuși, fenomenul respectiv nu este caracteristic tuturor pacienților, ba din contra, în mare parte, hepatita cronică evoluează spre ciroza hepatică cu complicațiile ulterioare.

Care leziuni hepatice sunt ireversibile?

S-a demonstrat că cicatrizarea extensivă și elastoizarea (adică depunerea extensivă a fibrelor elastice) și/sau extensia tisulară sunt predictorii ai ireversibilității leziunilor hepatice. Elastoizarea hepatică (depunerea de colagen nedegradabil) de obicei apare în stadiul final al bolii. Remodelarea vasculară extensivă la fel limitează reversibilitatea leziunilor hepatice, independent de regresia fibrozei hepatice. Și chiar, dacă procesul hepatic avansat poate la un moment prezenta reversibilitate, ar fi practic să recunoaștem acest moment or măcar să identificăm determinanții acestui proces.

Care sunt factorii ce influențează reversibilitatea leziunilor hepatice avansate?

Acest rol este atribuit următoarelor condiții: durata injuriei hepatice și fibrozei hepatice (debutul recent al fibrozei hepatice prezintă o probabilitate mai mare de regresie), extensia și tipul celularității țesutului cicatrizant, grosimea benzilor fibrotice; detreminanții genetici, factorii etiologici. Totodată, să nu uităm că regresia fibrozei nu este sinonimul reversibilității cirozei hepatice.

Așa că dacă vorbeam cu 5 ani în urmă despre reversibilitatea fibrozei hepatice, argumentele le împărțeam în pro- și contra, într-un raport de 50% la 50%, să par serioasă. Astăzi pot să afirm că sunt dovezi multiple pentru regresia fibrozei hepatice, ce-mi permit să afirm că regresia fibrozei poate fi atinsă prin două modalități: ori reducem gradul fibrozei (exemplu de la F4 la F3 sau la F2), ori restabilim totalmente structura hepatică. Actualmente suntem în posesia unor metode noi, simple, confortabile pentru pacient, noninvazive, de o aplicabilitate înaltă pentru a cuantifica gradul de fibroză și pentru a fi monitorizat în timp atât pe fondalul terapiei, cât și pentru prezicerea evoluției bolii hepatice.

Dar să le luăm pe rând.

Fibroza hepatică a fost definită de un grup de experți ai Organizației Mondiale a Sănătății încă în 1978 „ca prezența excesului de colagen în țesutul hepatic, datorită formării excesive ale

fibrelor noi. Fibroza hepatică trebuie distinsă de colapsul preexistent al reticulinei, care poate fi urmat de fibroplazie activă (Anthony P.P., Ishak K.G., Nayak N.C., 1978). Cu toate acestea, în ultimele decenii de cercetare experimentală intensivă a devenit evident faptul că fibrogeneza este un proces care necesită interacțiunea mai multor tipuri de celule care sunt declanșate de un spectru larg de citokine, chemokine și mediatori nonpeptidici incluzând specii reactive de oxigen, lipide mediatorii și hormoni (Gressner A.M., Weiskirchen, 2006). Fibroza progresivă este legată de modificările arhitecturale ale ficatului, prin creșterea rigidității favorizând hipertensiunea portală, avansând spre ciroza hepatică și oferă un micromediu care predispune la cancer hepatic (Trautwein C., Friedman S.L., Schuppan D. et al, 2015). Soyer, M.T., Ceballos, R., și Aldrete, J.S. în 1976 sugerează că fibroza hepatică avansată este potențial reversibilă. Cu toate acestea, fibroza hepatică a fost subestimată și puțin cercetată până în anii 1980, când celulele stelate hepatice, cunoscute anterior ca lipocite, sau celulele perisinusoidale, au fost identificate ca celulele principale producătoare de colagen în ficat (Friedman S.L., Roll F.J., Boyles J., Bissell D.M., 1985). Von Kupffer descrie pentru prima dată acest tip de celule în 1876, și demonstrează despre activarea lor fenotipică semnificativă în bolile hepatice cronice, și dobândirea proprietăților fibrogenice (Geerts A., 2001). Clinic, istoricul natural al fibrozei hepatice, de la modificările precoce la ciroza hepatică, a fost delimitat la pacienții cu infecție cronică cu VHC (Poynard T., Bedossa P., Opolon P., 1997). S-au identificat fibroza rapidă și mai lentă, iar factorii genetici și de mediu care au influențat progresia fibrozei au fost parțial descoperiți (Battaller R., North K.E., Brenner D.A., 2003). Activitatea fibrogenică a VHB se argumentează prin activitatea virală a VHB, care produce leziuni hepatice constante imun-induse, oferind ca răspuns regenerarea continuă a țesutului hepatic, dar într-o ordine dezorganizată. Iar implicarea proteinei X virale în activitatea ADN-ului celular declanșează potențiale efecte angiogenice, fibrogenice

și oncogene (Martín-Vílchez S., López-Rodríguez R., Rodríguez-Muñoz Y., 2013). Mai mulți factori de risc pentru progresia fibrozei hepatice la pacienții cu VHB au fost cercetați, cum ar fi sexul masculin, vârsta înaintată, consumul de alcool, nivelurile ridicate de alaninaminotransferază, nivelul ADN VHB, asocierea cu VHC sau VHD (Lai C.L., Ratziu V., Yuen M.F., Poynard T., 2003). De asemenea, prezența HBeAg este cunoscută ca potențial de avansare a fibrozei hepatice (Iloeje U.H., Yang H.I., Su J., Jen C.L., 2006).

Infecția cronică virală Delta este cunoscută pentru abilitatea de progresie rapidă către ciroză hepatică și cancer hepatocelular. Unii cercetători recunosc despre implicarea virală dublă în progresia procesului hepatic, atribuind acest rol atât VHB, cât și VHD. Totuși, sunt cercetări care sugerează despre contribuția VHD separat în progresia fibrozei hepatice. În 1987 G. Fatovich și coaut. descriu despre înrăutățirea histologică hepatică, exprimată prin dezvoltarea fibrozei severe la 77% dintre pacienții cu VHB/VHD, versus 30% dintre persoanele HBsAg pozitive, fără Delta antigen. La 70% dintre pacienții cu VHD care au evoluat din hepatită cronică spre ciroză hepatică, această tranziție s-a dezvoltat în primii doi ani. Ulterior, au fost evidențiate rezultatele și altor cercetări care aveau ca scop identificarea factorilor de progresie a fibrozei hepatice la pacienții cu VHB/VHD.

S-a identificat o prevalență de 33% pentru fibroza avansată (METAVIR F3) la pacienții infectați cu genotipul 3 VHD (evaluați prin biopsie hepatică), în bazinul Amazonian de Vest (Braga W.S., de Oliveira C.M., de Araujo J.R., 2014). Lutterkort Gl., Wranke A., Yurdaydin C. și coaut. 2017, relatează despre o prevalență de până la 40% de fibroză avansată la pacienții cu genotip-1 al VHD, iar Stroffolini T., Sagnelli E., Sagnelli C., Russello M. și coaut., 2016, prezintă rezultatele unui studiu multicentric italian, în care se detectează până la 53% dintre pacienții cu VHD cu fibroză severă (F3-F4).

Ingrid Couto, Marilu Victoria, Valdiléa G., 2017 prezintă o prevalență și mai înaltă a fibrozei severe la pacienții cu VHD din Brazilia. Cercetătorii au identificat circa 57% dintre pacienții

cu VHD ce prezentau la prima adresare fibroza hepatică severă ≥ 15 kPa (Fibroscan). Cercetătorii respectivului studiu relatează câteva particularități: pacienții cu VHD și fibroză severă au avut o rată mai mare de încărcătură virală VHB, niveluri mai ridicate de transaminaze, GGT, fosfatază alcalină, bilirubină totală și INR, precum și un număr mai scăzut de trombocite și albumină comparativ cu pacienții VHD cu fibroză ușoară sau moderată.

Lacombe K., Boyd A., Desvarieux M. și coaut., 2007, remarcă severitatea fibrozei hepatice la două categorii de pacienți cu infecție cronică virală B și HIV (nr. 134), dintre care prima categorie au asociat VHC și a doua categorie suprainfectați cu VHD. Rezultatele obținute au evidențiat fibroza mai severă (F3-F4) la pacienții cu VHB-HIV și VHD, concluzionând despre implicarea terapeutică multiplă la acești pacienți. J.V. Fernández-Montero, 2014, confirmă că anume VHD este un determinant al evoluției nefavorabile, și anume a decompensării rapide hepatice la pacienții HIV-pozitivi, spre deosebire de pacienții HIV-VHC sau HIV-VHB, care evoluează într-un tempou mai lent spre decompensare hepatică, totodată facilitând de un tratament eficient (analogi nucleozidici pentru VHB, agenți antivirali cu acțiune directă pentru infecția cu VHC).

Soo-Ho Choi, Sook-Hyang Jeong, Soon B. Hwang, în 2007, demonstrează că L-HDag poate induce fibroza hepatică prin reglarea transducțiilor de semnal induse de TGF- β . Această reglare a semnalizării mediate de TGF-p este realizată prin izoprenylarea L-HDag, care este un mecanism nou implicat în patogeneza VHD.

Wranke A. și coaut., 2014, publică rezultatele unei cercetări interesante despre rolul anticorpilor anti-VHD IgM ca predictor despre severitatea fibrozei hepatice la pacienții cu infecție cronică virală delta. Persoanele cu anti-VHD IgM au avut niveluri mai ridicate ale AST, valori mai mari ale bilirubinei și valori mai scăzute ale albuminei, decât pacienții cu anti-VHD IgG. Nivelurile anti-VHD IgM au fost, de asemenea, asociate cu activitate histologică mai înaltă.

Un studiu multicentric amplu a fost desfășurat de cercetătorii din România, țară cu infecția cronică virală delta într-o prevalență

foarte înaltă. L. Gheorghe, I.E. Csiki, S. Iacob și coaut., 2015, confirmă prevalența înaltă a infecției cu virusul delta în România, precum și nuancează despre severitatea bolii hepatice la pacienții coinfectați cu VHB/VHD, constatându-se că aproape 1 din 5 pacienți se prezentau deja cirofici, iar 12% dintre aceștia prezentau carcinom hepatocelular. Totodată, se menționează că anume pacienții cu infecție activă, adică cu încărcătură virală pozitivă, sunt cu fibroză avansată.

Concluziile tuturor cercetărilor analizate se axează pe ideea că pentru evaluarea pacientului cu afecțiune hepatică cronică, este important să se determine riscul individual de progresie a bolii, pentru care s-au identificat o serie de marcheri noninvazivi. Cercetătorii sugerează următoarele criterii pentru un marker ideal al fibrozei hepatice: ar trebui să fie specific ficatului; nu trebuie să fie influențat de alterarea funcției hepatice, renale sau reticuloendoteliale; ar trebui să identifice unul sau mai multe dintre procesele legate de fibroză (stadiul fibrozei, activitatea depunerii matricei sau nivelul de regresie a matricei) și ar trebui să fie ușor de efectuat.

EVALUAREA NONINVAZIVĂ A FIBROZEI HEPATICE LA PACIENȚII CU HEPATOPATIE CRONICĂ VIRALĂ DELTA

Elaborarea unor parametri neinvasivi care estimează gradul de fibroză hepatică este esențial la pacienții cu hepatite cronice virale, în special în ceea ce privește hepatopatia cronică virală delta, dat fiind eficiența slabă a terapiei bazate pe interferon, efectele secundare numeroase și împovărătoare pe care le presupune, precum și contraindicațiile pentru pacienții cu ciroză Child-Pugh B și C. Acest obiectiv a impus ca cercetătorii să identifice mai multe scoruri clinice cu rol predictiv în hepatopatia cronică virală B, C. Astfel, au fost validate scorul FIB-4 pentru initial pentru hepatita cronică virală C, apoi pentru hepatita cronică virală B; APRI elaborat pentru hepatita cronică virală C, apoi validat și în hepatita B; la fel s-a întâmplat și cu indicele Forns initial implimentat la pacienții cu VHC, apoi la pacienții cu VHB. Și totuși, acești indicatori și scoruri sunt inadecvate pentru monitorizarea fibrozei hepatice în timpul tratamentului, deoarece nivelurile serice ale aminotransferazelor (component obligator pentru majoritatea scorurilor) scad rapid după inițierea tratamentului. Deoarece Fibrotest include nivele serice de haptoglobină, bilirubină și γ -glutamyltranspeptidază, pot apărea rezultate fals - pozitive la pacienții cu hemoliză sau colestază și la cei care au consumat recent alcool. Pentru evaluarea fibrozei hepatice la pacienții cu VHB special au fost propuse scorurile Hui și Zeng, deși utilitatea acestora rămâne a fi validată de alte grupuri. Avantajele indicatorilor respectivi sunt: reproductibilitatea bună, aplicabilitatea înaltă, validate, pot fi efectuate ambulator. Și totuși, acești marcheri serici, neinvasivi presupun și niște dezavantaje, precum: sunt nespecifice pentru ficat; nu sunt utile în discriminarea stadiului intermediar al fibrozei, unele din ele sunt costisitoare (în special pentru țara noastră), pot înregistra rezultate fals-pozitive: în hemodializă, hiperbilirubinemia benignă, inflamație, colestază, insuficiență cardiacă, trombocitopenii severe).

Pentru hepatita cronică virală delta, practic nu au fost validate nici un test din cele enumerate.

Metode de estimare noninvazivă a fibrozei hepatice

Marcheri serologici indirecti	Panel seric patentat	Modalități imagistice
AST/ALT Sheth SG, Flamm SL, Gordon FD, și coaut., 1997 (hepatita cronică virală C)	Fibrotest (haptoglobina, α 2-macroglobulina, apolipoproteina A1, γ GTP, bilirubina, vârsta, genul) (validat în hepatopatia cronică virală C și B) Imbert-Bismut F, Ratziu V, Pieroni L, 2001	Elastografia tranzitorie (Fibroscan, Echosens) Sandrin L, Fourquet B, Hasquenoph JM, 2003
APRI (AST, trombocite) Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, 2003 (hepatita cronică virală C și ciroza hepatică, validat și în VHB)	Fibroindex (trombocite, AST, gGTP) Koda M, Matunaga Y, Kawakami M, 2007	Elastografia prin rezonanța magnetică Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, 2008
FIB-4 Sterling RK, Lissen E, Clumeck N, 2006 (hepatita cronică virală C, validat și în VHB)	Fibrospect Patel K, Gordon SC, Jacobson I,	ARFI (quantificarea tisulară virtuală); ElastPQ Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, 2009
Indicele Forns (vârsta, trombocite, gGTP, colesterol) Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, 2002 (hepatita cronică virală C, validat VHB)	Hepascore (acidul hyaluronic, α 2-macroglobulina, gGTP, vârsta, gen) Adams LA, Bulsara M, Rossi E, 2005	Fibro-CT Romero-Gomez M, Gomez-Gonzalez E, Madrazo A, 2008

<p>Indecele LOK (INR, ALT, AST, trombocite) Lok AS, Ghany MG, Goodman ZD, 2005 (hepatita cronică virală C, HALT-C)</p>	<p>Fibrometers (validat în hepatopatia cronică virală C și B) Cales P, Oberti F, Michalak S, 2005</p>	<p>Elastografia în timp real Friedrich-Rust M, Ong MF, Herrmann E, 2007</p>
<p>FPI (AST, colesterol, HOMA, vârsta, alcool în anamneza) Sud A, Hui JM, Farrell GC, și coaut., 2004 (hepatita cronică virală C)</p>		
<p>GUGI Islam S, Antonsson L, Westin J, Lagging M, 2005 (hepatita cronică virală C)</p>		
<p>Scorul HUI Hui AY, Chan HL, Wong VW, Liew CT, și coaut., 2005 (hepatopatia cronică virală B)</p>		
<p>Scorul Zeng Zeng MD, Lu LG, Mao YM, și coaut 2005 (hepatita cronică virală B)</p>		

Concluzionând despre rolul markerilor noninvazivi în evaluarea pacientului hepatic, ne dăm seama că suntem norocoși să trăim în timpurile, când se elaborează și se implementează metode simple, fără risc pentru pacient (nu creează durere sau careva

complicații) și destul de ușor în interpretarea gradului de fibroză hepatică. Acești marcheri noninvazivi au fost dezvoltati ca o alternativă pentru biopsia hepatică, pentru a evalua severitatea bolilor cronice de ficat. Personal, recomand frecvent evaluarea gradului de fibroză prin FibroTest sau FibroMax (Biopredictive, Paris, Franța, FibroSure-Labcorp, Burlington, NC, SUA). Această investigație are un grad ridicat de precizie și reproductibilitate în prezicerea fibrozei și a cirozei la pacienții cu afecțiuni hepatice cronice. În hepatita cronică virală B, performanța sa este foarte semnificativă, cu o arie de sub ROC de 0,84-0,90 și 0,85-0,87 pentru diagnosticul de fibroză semnificativă și, respectiv, ciroză (Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., și coaut., 2011). FibroTest are o valoare prognostică de 5 ani similar cu cel al biopsiei hepatice pentru predicția de decompensare și supraviețuire a cirozei la pacienții cu virusul hepatitei cronice C, hepatita cronică virală B și boala hepatică alcoolică (Morra R., Lebray P., Ingiliz P., și coaut., 2008; Ngo Y., Munteanu M., Messous D., și coaut., 2006).

Gradul de fibroză prin Fibrotest:

- > 0.95 – rata de supraviețuire 0%;
- < 0.75 – rata de supraviețuire 97% pentru pacienții cu VHC;
- < 0.73 – 96.8%;
- > 0.85 – 49.26% pentru hepatita cronică virală B.

Totodată, conform acestor biomarkeri, (FibroTest) fibroza hepatică este clasificată în 7 grade: F0, F1, F2 (0.48), F3 (0.5-0.7), F4.1 (0.74), F4.2 (0.85), F4.3 (0.95), în timp ce F4.2 este predictor pentru varicele esofagiene, F4.3 – prezice decompensarea hepatică.

Deci, ce avem astăzi cu privire la Fibrotest: este validat în hepatita cronică virală, predominant cu VHC, recent validat și în VHB și propus în VHD. Pot fi rezultate fals-pozitive: în coinfecția VHC-HIV, coinfect. VHB-VHD, în trombocitopenii, hiperbilirubinemie, sepsis.

FIBROZA HEPATICĂ ȘI CONCEPTUL DE PREZENTARE TARDIVĂ A PACIENTULUI HEPATIC

Indicii FIB-4 și APRI au fost utilizați și în definitivarea conceptului de „*prezentare tardivă a pacienților netratați cu hepatita cronică virală C și B*”, propus de Grupul de Consens European (Buti M., Pol S., Walker M., 2014), ulterior termen acceptat de Consensus EASL în 2015. Promotorii ideii respective au argumentat necesitatea introducerii unui consensus care ar diferenția pacienții cu hepatopatie virală avansată sau severă ce se adresează pentru prima dată la specialist. Astfel, Mauss, Pol și alții, în cadrul Conferinței EASL dedicată infecției HIV și hepatitelor virale, din Barcelona, pe 22 octombrie 2015 țineu un discurs pro-consensus înaintând următoarele argumente: „circa 13 milioane de adulți trăiesc cu hepatita B și 15 milioane cu hepatită C în regiunea europeană (după datele OMS) și majoritatea persoanelor rămân nedizagnosticate de aceste boli, nemaivorbind de persoanele infectate cu virusul hepatitic delta. Tratamente eficiente atât pentru VHB cât și pentru VHC sunt disponibile cu un mare impact asupra posibilității de a trata persoanele dacă sunt diagnosticate în timp util. Cu toate acestea, nu se știe dacă politicile și strategiile actuale de testare au succes în atingerea populației nedizagnosticate la momentul potrivit. Mai mult, legătura dintre sistemul de sănătate și capacitatea lor de a oferi îngrijiri complete nu este, de asemenea, cunoscută. În consecință, o mare parte a populației infectate cronic intră în îngrijire numai după ce au dezvoltat simptome clinice. Astfel, un consensus privind prezentarea târzie a hepatitei virale este esențială pentru ca autoritățile din domeniul sănătății publice din Europa și din alte părți să poată înțelege și răspunde la problemele legate de prezentarea târzie a hepatitei virale”. Aceiași autori își argumentau poziția explicând că definirea consensusului va contribui atât la îmbunătățirea supravegherii hepatitelor virale, cât și la elaborarea politicilor și strategiilor de testare. După mai multe discuții, întâlniri și mai multe revizuri, ultimele două definiții au fost aprobate în cadrul EASL 2015.

Deci, Stefan Mauss, Stanislas Pol, Maria Buti și coaut. (*Late presentation of chronic viral hepatitis for medical care: a consensus definition, 2017, BMC Medicine*) relatează concis ideea acestui consensus, astfel diferențiind cele două categorii de pacienți adresați tardiv după îngrijire medicală. Termenul „*prezentare tardivă a pacienților netratați cu VHB și VHC*” se referă la persoanele infectate cu VHB sau VHC care ajung la specialist prima dată, atunci când există deja o fibroză hepatică semnificativă (adică, prezintă o boală hepatică avansată). Acest lucru implică faptul că timpul de diagnostic primar al bolii hepatice cronice provocate de VHB sau VHC este considerat târziu, deoarece acești pacienți nu au fost diagnosticați mai devreme. În schimb, termenul de „*prezentare cu boală hepatică în stadiu avansat*” definește clinic subgrupul de pacienți care se prezintă primar la medic cu boala hepatică avansată, adică în prezența carcinomului hepatocelular sau a cirozei decompensate (icter, encefalopatie hepatică, ascitei detectabile clinic, hemoragie variceale). Această nouă formulă definitivează categoria de pacienți care necesită abordare rapidă de diagnostic și tratament, un fenomen specific și pacienților cu hepatopatie cronică delta.

Caracteristica pacienților cu hepatită cronică virală B și C și cu prezentare tardivă (Mauss et al. BMC Medicine, 2017)

Definiția	Caracteristica
Prezentarea cu boală hepatică avansată a pacienților cu hepatită cronică virală B și C netratați	Pacientul cu hepatita cronică virală B sau C cu fibroză avansată $\geq F3$, estimată prin una din următoarele metode: APRI > 1.5, FIB-4 a > 3.25, Fibrotest > 0.59 or FibroScan > 9.5 kPa, sau biopsia hepatică ($\geq F3$ după METAVIR), la pacienții care anterior nu au fost supuși terapiei antivirale.
Prezentarea tardivă a pacienților cu hepatită cronică virală B și C netratați	Prezența a cel puțin unui simptom al cirozei hepatice decompensate (icter, encefalopatie hepatică, ascita detectabilă clinic, hemoragie variceală) și / sau carcinom hepatocelular la pacienții fără tratament antiviral anterior.

Utilizarea acestui concept permite să se determine dimensiunea populației expuse riscului și să identifice grupul vulnerabil și factorii de risc pentru prezentarea târzie. Acestea vor spori, de asemenea, înțelegerea barierelor sociale și medicale care limitează accesul la asistența medicală în diferite țări europene și pot fi ca reper pentru elaborarea recomandărilor privind accesul la tratament pentru participanții cu prezentare tardivă din întreaga regiune.

În practica clinică au mai fost implementate și alte metode noninvazive de evaluare a fibrozei hepatice, decât cele serologice. Modalitățile imagistice utilizate pentru cuantificarea fibrozei hepatice (Fibroscan, ARFI, Elastografia-RMN, Fibro-CT), astăzi înlocuiesc biopsia hepatică, care până nu demult era considerată gold-standard în evaluarea fibrozei hepatice. Cu aceste metode confortabile, specialiștii pot cu precizie să stratifice pacienții cu hepatită cronică și ciroză hepatică. Dar cercetătorii nu s-au limitat în a utiliza metodele noninvazive doar în aprecierea fibrozei hepatice, ci încearcă să le exploateze pe larg în zona de predicție ale complicațiilor bolilor hepatice (CrH, hipertensiunea portală); monitorizarea progresiei sau regresiei fibrozei hepatice, precum și în screeningul fibrozei hepatice în populația generală. Sunt identificați niște factori, care influențează rezultatele cu privire la rigiditatea hepatică măsurată prin aceste metode. Astfel, pentru elastografia tranzitorie s-au identificat unii factori care pot contribui la rezultate fals-pozitive, așa ca: obezitatea, steatoza hepatică, insuficiența cardiacă, activitate necroinflamatorie înaltă, ascita, colestaza sau efectuarea examinării după luarea mesei sau efort fizic semnificativ. Valorile cut-off pentru pacienții cu VHC sunt 7.65 kPa pentru F1-F2; și 13.0 kPa pentru ciroza hepatică (*Friedrich-Rust M., Wunder K., Kriener și colab., 2009*); în VHB: 11.7 kPa – ciroza hepatică din ficatul gras nonalcoolic și 10.3 kPa – pentru ciroză hepatică virală, 22.7 kPa pentru ciroză hepatică din boala ficatului alcoolic, dacă subiectul administrează alcool și 12.5 – dacă se află în abinență. (*Trapper, 2015*). Măsurarea rigidității hepatice poate fi mai puțin exactă la pacienții cu hepatită cronică B decât la cei cu

hepatită cronică C (*Ganne-Carrié N., Ziol M., de Ledinghen V. et. al 2006*). O explicație posibilă a diferenței în precizia diagnosticului este că hepatita cronică B este asociată cu exacerbări acute, în care necroinflamația severă poate duce la supraevaluarea fibrozei, mai frecvent decât hepatita cronică C (*Fraquelli M., Rigamonti C., Casazza G. și colab., 2011*).

Indicații	Fibroscan
Hepatita cronică virală C	Stratifică pacienții în 3 categorii: <ul style="list-style-type: none"> • Pacienții fără fibroză • Pacienții cu fibroză • Pacienții cu fibroză avansată – ciroză Reduce necesitatea biopsiei hepatice la pacienții cu VHC
Hepatita cronică virală B	Sensibilitate redusă în HBV (fluctuații ALT) Recomandat pentru evaluarea fibrozei la purtătorii de HBsAg, stratificând în: <ul style="list-style-type: none"> • Purtătorii HBsAg inactivi, fără fibroză • Purtătorii HBsAg activi, cu fibroză • Pacienții cu fibroză severă – ciroză Selectează pacienții cu HVB pentru biopsia hepatică Sensibilitate redusă în VHD

ARFI se pare că este mai precisă în a reda valoarea rigidității hepatice la pacienții cu hepatita cronică virală. Astfel, Sporea și coautorii au arătat că valorile medii ale rigidității hepatice obținute de ARFI au fost similare între pacienții cu hepatită cronică B și cei cu hepatită cronică C în același stadiu al fibrozei (*Sporea I., Sirli R., Bota S. și coaut., 2012*).

Metodele noninvazive pot fi folosite pentru a prezice complicațiile cirozei hepatice. Au fost constatate următoarele grupe de risc pentru dezvoltarea CrH:

- ✓ 3,07 pentru 8,1-13 kPa;
- ✓ 4,68 pentru 13,1-18 kPa; 5,55 pentru
- ✓ 18,1-23 kPa; și
- ✓ 6, 60 pentru > 23 kPa.

Un alt scor predictiv pentru CrH a fost propus de Wong G.L., Chan H.L., Wong C.K., și coaut., 2014 care este bazat pe rigiditatea hepatică, măsurată prin elastografie tranzitorie (LSM-HCC), a fost evaluat pe 1555 de pacienți cu infecție cronică VHB. Scorul respectiv este constituit din rigiditatea ficatului (kPa), a vârstei (ani), al nivelului albuminei serice și al nivelului ADN VHB și variază de la 0 la 30. Valoare cutoff al scorului de 11, prezintă o valoare predictivă negativă ridicată (99,4%-100%) după 5 ani (Wong G.L. et al., 2014). Ye XP, Ran H.T., Cheng J. și col., 2012 au constatat corelații liniare semnificative între rigiditatea ficatului și splinei măsurate prin ARFI și stadiul fibrozei (acești parametri au fost evaluați la 138 de pacienți cu ciroză hepatită virală B). La fel, a mai fost evidențiată și o corelație între rigiditatea splinei și gradul varicelor esofagiene, astfel autorii recomandă ARFI ca metodă neinvazivă pentru evaluarea prezenței și severității varicelor esofagiene.

Deci, parametrii noninvazivi de apreciere a fibrozei hepatice se infiltrază tot mai profund în sistemul de sănătate actual, servind ca un instrument de screening, supraveghere și predictibilitate, precum și monitorizare terapeutică. Cu regret, acești indici încă sunt lăsați în umbră și sunt insuficient explorați în infecția cronică virală Delta.

Astfel, în hepatopatia cronică virală Delta utilitatea marcherilor noninvazivi de estimare a fibrozei hepatice în mare parte nu au fost validați. Deși sunt câteva cercetări care atestă beneficiul acestor indici și la pacienții cu VHD, totuși necesitatea validării pe diferite grupe de pacienți încă persistă. C. Kalkan, F. Karakaya, O. Keskin și coaut au prezentat în cadrul Congresului Internațional de Hepatologie (organizat de Asociația Europeană pentru studiul Ficatului) în anul 2017 rezultatele evaluării a nouă teste noninvazive de apreciere a fibrozei hepatice la pacienții cu hepatita cronică delta și au remarcat că Fibroscan este o metodă mai eficientă decât marcherii serologici în diferențierea gradului de fibroză F5-6 (după Ishak) de fibroza F0-4. Iar, dintre indicii serologici, indicele Hui s-a impus printr-o eficiență mai înaltă decât indicele

AST/ALT. În studiul efectuat de Oana Săndulescu și colab., 2017, au fost evaluate fibroza hepatică și progresia bolii hepatice la pacienții cu hepatită cronică delta din România. Urmare acestui studiu, s-a identificat o distribuție bifazică a fibrozei hepatice la pacienții cu hepatită Delta, astfel primul vârf (sau fază) au constituit pacienții cu fibroză ușoară până la moderată, și al doilea vârf – de la fibroza hepatică moderată până la fibroză avansată. Proportia pacienților care au avut deja ciroză în momentul diagnosticului hepatitei delta a fost de 21,1%. Comparând evaluările non-invazive ale fibrozei hepatice la pacienții cercetați, s-a constatat că scorul FIB-4 corelează moderat cu FibroTest și că atât FIB-4 cât și APRI corelează moderat cu valorile ActiTest (Oana Săndulescu, Tamer Samir Al Aker, Anca Streinu-Cercel, Adrian Streinu, 2017).

Biomarkerii noninvazivi existenți ai fibrozei hepatice au o precizie mai scăzută de performanță la pacienții cu infecție cronică VHD, comparativ cu pacienții mono-infectați cu VHB sau VHC. În țările cu tehnologie medicală avansată, pot fi explorate și alte modalități noninvazive de cuantificare a fibrozei hepatice, în timp ce în țările sărace și slab deservite din punct de vedere medical, markerii noninvazivi deja existenți ai fibrozei hepatice pot oferi o perspectivă asupra stadiului bolii hepatice la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta.

SCORURILE PREDICTIVE ÎN HEPATOPATIA CRONICĂ VIRALĂ DELTA

În ultimii 3-4 ani pentru pacienții cu infecția cronică virală delta au fost elaborate și validate două scoruri clinice predictive, care și-au găsit aplicabilitate în țările europene. Serrano B. Cale, Großhennig A., Homs M. și coautorii, 2014, propun scorul BEA (Baseline-Event-Anticipation) util pentru stratificarea pacienților cu VHD în funcție de severitatea bolii hepatice și prognosticul bolii. Scorul BEA conține 5 parametri, precum: vârsta, genul, originea (locul nașterii), valoarea bilirubinei, numărul de trombocite și INR. Conform acestor parametri, se identifică 3 clase de pacienți: A, B, C. Clasa C presupune un prognostic foarte rezervat (supraviețuire doar de câteva luni) pentru pacienții cu hepatopatie cronică virală delta, pe când clasa A definește pacienții cu supraviețuire bună pentru următorii 10 ani.

Scorul BEA la pacienții cu hepatită cronică virală delta

Parametrii	Punctajul	Stadializarea
Vârsta de achiziție a VHD > 40 ani	+ 1 punct	Clasa A (0-1 puncte; risc scăzut)
Genul pacientului – bărbat		
originea – Zona Mediteraneană		Clasa B (2-4 puncte; risc moderat)
INR > 1.2		
Trombocite < 100 x 10 ³ /ml		
Trombocite < 50 x 10 ³ /ml	Clasa C (> 5 puncte< risc sever)	
Bilirubina > valoarea normal		

Scorul BEA s-a dovedit a fi util în distingerea pacienților cu risc scăzut, moderat și sever de progresie clinică a bolii hepatice cronice cu o precizie ridicată. Riscul pentru progresie în BEA-B și BEA-C, ce evidențiază pacienții care au dezvoltat o complicație a bolii hepatice, a fost de 9,01 (BEA-B) și 25,27 (BEA-C) ori mai mari comparativ cu pacienții BEA-A din cohorta de studiu. Astfel, scorul BEA

poate stratifica pacienții cu risc crescut de a suferi un eveniment de decompensare hepatică, pe termen scurt, care trebuie să primească un tratament cât mai curând posibil - de pacienții care au un risc mai scăzut de evenimente hepatice și nu trebuie să fie tratați imediat, deoarece pot aștepta până când sunt disponibile noi opțiuni terapeutice.

Gunnar L. Lutterkort, Anika Wranke, Cihan Yurdaydin și coaut., 2016, propun un nou scor de apreciere noninvazivă a fibrozei hepatice la pacienții cu hepatită cronică virală delta. Scorul DFS (Delta Fibrosis Score) conține următoarele variabile: nivelul colinesterazei, gGTP, albumina și vârsta. Conform acestui scor, nivelul redus al colinesterazei, valoarea scăzută a albuminei, sporirea gGTP și vârsta adultă sunt factori de risc pentru progresia fibrozei hepatice la pacienții cu infecție delta.

În 2017, un alt studiu privind utilizarea biomarkerilor serici în hepatita cronică virală delta a fost publicat de Abbas și coaut. (*Abbas M, Abbas Z., 2017*). Studiul a identificat colinesteraza ca un biomarker seric promițător pentru evaluarea fibrozei hepatice în hepatita cronică delta.

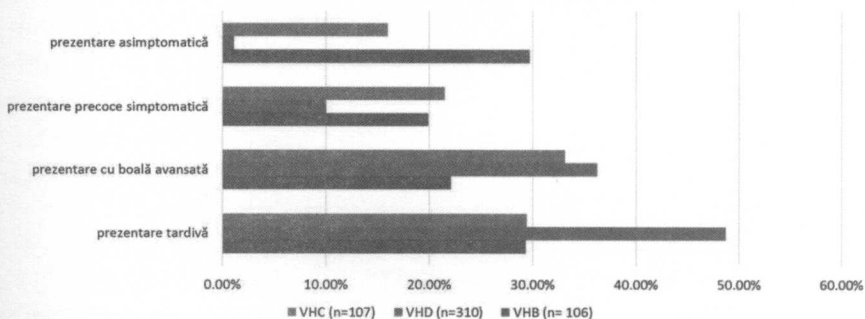
Concluzii: Până în prezent, metodele non-invazive pentru evaluarea fibrozei hepatice nu au fost validate pentru utilizarea lor în hepatita cronică virală delta. Biopsia hepatică rămâne a fi un instrument important de diagnosticare al infecției cronice virale delta. Pacienții cu stadii intermediare de fibroză nu pot fi monitorizați în mod fiabil prin metodele noninvazive disponibile.

REZULTATE PROPRII

În contextul cercetării efectuate de noi, având la bază 310 pacienți cu hepatopatie cronică virală delta, unul din obiective a fost evaluarea prezentării clinice primare a pacienților cu hepatita cronică virală Delta. Pentru evaluarea factorilor de risc pentru prezentarea particularitivă a acestor pacienți, am analizat și prezentarea primară pentru pacienții cu hepatită cronică virală B (monoinfecție) și C (monoinfecție). Rezultatele obținute au fost semnificative, și anume pacienții cu hepatopatie cronică virală Delta s-au adresat primar la specialiști cu simptomatice avansată, așa că prezentarea tardivă s-a înregistrat practic la jumătate dintre pacienții examinați (48.7%), prezentarea cu boală avansată – la 1/3 (36.2%) dintre bolnavii cu VHD, iar asimptomaticii au fost doar 1.1% dintre pacienți. Pe când la pacienții cu hepatita virală cronică B s-au obținut același procent de pacienți cu prezentare tardivă (29.7%) și cu prezentare asimtomatică (29.2%), în hepatopatia cronică virală C au predominat prezentarea cu boală avansată (33.1%), prezentare tardivă (29.4%) și cei simptomatici 21.5%).

Acest fenomen trebuie luat în vedere atât de specialiștii de asistență primară, cât și de specialiștii gastroenterologi/hepatologi, infecționiști. Dacă este diagnosticat pacientul primar cu infecția cronică virală B, să nu uităm să cercetăm și marcherii serologici pentru VHD, chiar dacă nu sunt semne clinice.

Prezentarea tardivă a pacienților cu hepatita cronică virală B, D, C

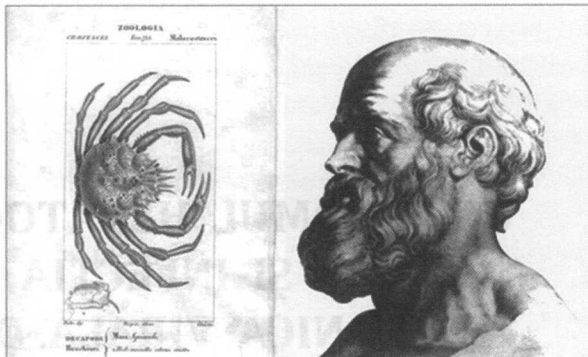


Digramă. Prezentarea clinică primară a pacienților cu hepatită cronică virală B, C, D

**CARCINOMUL HEPATOCELULAR
ȘI INFECȚIA
CRONICĂ VIRALĂ DELTA**

RELATĂRI GENERALE DESPRE CARCINOMUL HEPATOCELULAR

Hippocrates a definit cancerul ca o categorie specială de boli, susținând că cancerul este bogat în vasele de sânge cu capacitate de infiltrare. El a cercetat patogeneza cancerului pe baza teoriei „Patru Humori”, a susținut principiile generale de tratament bazate pe starea individuală a pacientului, chiar și în absența unor metode terapeutice eficiente.



ARETAEI CAPPADOCIS

MEDICI INSIGNIS AC VETUSTISSIMI
LIBRI SEPTEM

Nunc primum e tenebris eruti

A IVNIO PAYLO CRASSO PATAVINO
accuratissime in latinam sermonem versi.

R. VFFI EPHESII

MEDICI CLARISSIMI,

De corporis humani partium appellationibus
LIBRI TRES.

AB EODEM IVNIO PAYLO CRASSO
latinitate Donati.

Quae in omnibus his libris facta ac memoria digna habentur,
INDEX LOCUPLETISS.
Operis calci appositus demonstrabit.



VENETIIS APVD IVNTAS.

M D L I I

Cum summi Pontificis Senatusq. Veneti
Decretis ad Annos decem.

Pentru pacienții incurabili, el a adoptat principiul terapiei paliative, care a fost în conformitate cu principiile tratamentului în medicina modernă. Părintele hepatologiei, Hippocrates, a numit cancerul – crab (prin asemănare cu crabul) a subliniat prognosticul cancerului și notificarea în timp util a stării la rudele pacienților. Ideile morale relevante pe care le-a prezentat sunt încă aplicate în zilele noastre.

Aretaeus din Cappadocia este considerat unul dintre cei mai mari cercetători medicali ai antichității greco-romane după Hippocrates. Al

optulea său tratat de volum, scris în limba greacă „Cauzele, simptomele și tratamentul bolilor acute și cronice”, au rămas necunoscute până la mijlocul secolului al XVI-lea, când, în 1552, a fost publicată prima ediție latină. În această lucrare, Aretaeus a oferit descrieri clinice ale unui număr de boli printre care și capacitatea ficatului de a se regenera, cât și rolul său vital pentru homeostazia organismului și a propus tratamentul pentru a face față cancerului hepatic, prin aplicarea unui regim dietetic adecvat, ale metodelor antalgice și a sprijinului psihologic.

Carcinomul hepatocelular (CrH) este o tumoare cu creștere lentă, a cărei istorie naturală nu este complet cunoscută. Din moment ce procesul hepatocarcinogenetic poate evolua de-a lungul anilor într-o manieră treptată, de la tumoare premalignă la CrH, detectarea timpurie a tumorilor tratabile sunt posibile prin supravegherea pacienților cu risc. O supraveghere cu interval de 6 luni prin ecografie este considerată eficientă din punct de vedere al costurilor, ceea ce duce, în general, la identificarea unei singure tumori <3 cm în 50-70% pacienții cu risc. Pentru tumori mai mari de 2 cm, demonstrarea hipervascularizării arteriale nodulare prin tomografia computerizată cu regim angiografic (trifazică) este obligatorie unui diagnostic cert de CrH. În urma identificării bolilor cronice de ficat ca factori de risc relevanți pentru CrH, campanii de supraveghere care vizează detectarea precoce a CrH sunt posibile și se consideră a fi singura abordare practică pentru îmbunătățirea tratamentului CrH. Majoritatea acestor pacienți sunt diagnosticați tardiv și au șanse reduse de vindecare. Diagnosticul unei tumori cu diametru mai mic de 2 cm poate fi mai dificilă datorită riscului de diagnosticare fals-negativă prin tehnica imagisticii de contrast (50% din cazuri) cauzată de vascularizarea arterială imatură a nodulilor mici. Prognosticul depinde în mare măsură de stadiul evolutiv la care CrH este detectat, adică mărimea și numărul tumorilor, invazivitatea vasculară și gradul de afectare a ficatului. Multinodularitatea CrH reprezintă o treime din toate cazurile de cancer precoce, prezintă un prognostic

slab, în special pentru pacienții care nu includ criteriile Milano pentru transplantul de ficat. Cel mai bun prognostic este pentru o formațiune unică, mai mică de 5 cm pe fondalul cirozei hepatice compensate, fără invazie vasculară, deoarece această tumoare poate fi supusă atât transplantului hepatic, cât și rezecției hepatice care pot conferi supraviețuire pe termen lung. O mai bună supraviețuire a pacienților cu ciroză hepatică și cu tumori identificate recent poate fi reflectată de aplicarea unor criterii exacte pentru stadializarea tumorilor și criterii stricte pentru tratamentele curative. Cu toate acestea, vârsta pacienților, deteriorarea funcției hepatice în timpul supravegherii, tumorile multinodulare și accesul limitat la transplantul hepatic pot împiedica eficacitatea programelor de screening și supraveghere.

Se prezintă pentru un consult medical, în luna februarie 2016, un bărbat de 48 de ani, originar din Ciadâr-Lunga. Pacientul se plângea de dureri în hipocondriul drept, de intensitate moderată, dar persistente, de scădere ponderală circa vreo 7-8 kg în ultima lună, astenie fizică marcată, periodic subfebrilitate.

Din istoricul bolii aflăm că pacientul se considera practic sănătos până „mai ieri”, nu fusese spitalizat pentru careva boli, cu excepția apendectomiei pe la 38 de ani. Și totuși, interogat minuțios am aflat că pacientul suferise de icter în copilărie (își adusese aminte că mama spunea cândva pe la vârsta de 3-4 ani el fusese spitalizat pentru un timp îndelungat la spitalul de boli infecțioase). Până în prezent pacientul nu se mai investigase clinic-paraclinic detaliat. Datele obiective relatau un bărbat de talie medie, astenizat, tegumente palide, steluțe vasculare pe piept, brațe, abdomenul ușor mărit în volum. Respirații obișnuite, FR 20 r/min; zgomotele cardiace ritmice, tahicardice: 94 b/min. Palparea superficială a abdomenului a pus în evidență durere în hipocondriul drept, de intensitate medie. Prin percuția și palparea ficatului și splinei am identificat hepatosplenomegalie moderată, sensibilă, cu marginile ascuțite. Suprafața ficatului era neregulată. La etapa respectivă a fost suspectată ciroza hepatică, și a fost recomandat un plan de investigații pentru definitivarea diagnosticului clinic. Rezultatele paraclinice au confirmat

diagnosticul de ciroză hepatică virală B cu antigen delta. Ecografic s-a determinat un ficat cirotic clasic. În acest caz am recomandat efectuarea și alfa-fetoproteinei, de altfel măsură obligatorie pentru pacienții cu boli hepatice, în special cu ciroză hepatică, pentru screeningul tumorii hepatice. Rezultatul alfa-fetoproteinei a fost 538 ng/ml, ceea ce constituie o valoare de zeci de ori mai mare decât valoarea de referință (până la 7 ng/ml este valoarea normală la adulți). Așa că am recomandat ulterior efectuarea tomografiei computerizate în regim angiografic. Rezultatul acestei investigații a fost tumoare hepatică heterogenă în segmentul VIII al ficatului sugestivă pentru hepatocarcinom. Între timp pacientul a obținut și rezulatele viremiei, astfel că ADN VHB era de 1300 ui/ml, ARN VHD 3274000 ui/ml. Și atunci apare întrebarea ce facem cu acest pacient? Recomandăm terapia antivirală pentru VHB/VHD? Recomandăm biopsia hepatică pentru evidențierea tipului tumorii hepatice? Care tratament este adecvat în momentul respectiv la pacientul respectiv? Sunt o mulțime de întrebări care se cer a fi soluționate în beneficiul pacientului. Cazul respectiv este unul complex, în care este vorba despre un pacient necunoscut cu patologia sa hepatică cronică virală B și D, care probabil era prezentă de mai mulți ani, dar simptomatologia scăzută a acestei boli, precum și lipsa informației despre această boală a făcut ca pacientul să se adreseze tardiv la specialist, fiind deja în stadiul de complicații, și anume hepatocarcinom pe fondal de ciroză hepatică. Este oare necesară biopsia hepatică la așa pacienți pentru determinarea gradului de afectare hepatică? Sigur, că biopsia hepatică este recomandabilă la pacienții identificați cu boală hepatică cronică pentru stabilirea gradului de afectare hepatică, și dacă va fi identificată ciroza hepatică, atunci pacientul respectiv va fi monitorizat pentru carcinom hepatocelular. Dar în cazul nostru, pacientul prezenta simptome tipice pentru ciroza hepatică, precum și etiologia virală a fost definită, așa că în cazul dat biopsia hepatică nu a fost recomandată cu scopul de determinare a gradului de afectare hepatică. A fost suficientă evaluarea prin ecografie abdominală, precum și Doppler duplex al sistemului portal. Dacă pacientul prezintă boală hepatică, dar este incertă din punct de vedere etiologic sau al severității procesului hepatic atunci, poate fi recomandată

biopsia hepatică. Este cunoscut, că biopsia hepatică uneori poate prezenta rezultate eronate, datorate erorilor interobservaționale, dependente de experiența histomorfologului sau în cazul unui biopat necorespunzător ca cantitate și calitate sau în lipsa unor metode imunohistochimice adecvate. S-au întâmplat cazuri când pacientul a fost supus biopsiei hepatice, rezultatul fiind fibroză grad I, iar peste câțiva ani pacientul revine cu ciroză hepatică decompensată sau carcinom hepatocelular.

Dar oare examenul ecografic este suficient pentru screeningul carcinomului hepatocelular la persoanele cu boală hepatică virală cronică și cu elevare de alfa-fetoproteină? În opinia mea, ecografia abdominală nu este adecvată pentru screeningul carcinomului hepatocelular. Recomandărilor înaintate de ghidurile internaționale (AASLD) indică efectuarea obligatorie a ecografiei abdominale odată la 6-12 luni la pacienții cu boli hepatice cronice, cu scopul de screening la CrH. Eu prefer să recomand tomografia computerizată bi- sau trifazică la pacienții cu ciroză hepatică și alfa -fetoproteina sporită. Și dacă rezultatul obținut la tomografie este negativ pentru carcinom hepatocelular, atunci recomand monitorizarea nivelului alfa-fetoproteinei și ecografia abdominala la fiecare 6 luni. Dar, care este realitatea, cel puțin în țara noastră? Câte persoane cu hepatopatie cronică virală fac imagistica cu scopul de screening la CrH măcar o dată-n an? Dar câți fac de 2 ori pe an? Câți specialiști realmente recomandă evaluarea alfa-fetoproteinei măcar odată sau de două ori pe an la un pacient cu hepatopatie cronică? Dar despre tomografia computerizată abdominală putem să ne revoltăm la nesfârșit! Câți specialiști o recomandă când avem pacient cu alfa-fetoproteină sporită? Și chiar dacă o recomandă, mai des este indicată TC fără angiografie, care are o sensibilitate redusă în depistarea CrH. TC nu este recomandată și din considerentele că pacientul ar fi supus iradierei sau datorită insuficienței de tichete compensate pentru această investigație. Într-o lume medicală care este în dezvoltare, care deabea se descoperă, care în mare parte imigrează și unde performanța specialistului este dependentă de

reforme aplicate în sănătate, o problemă evidentă este eroarea inter-observer, adică diferite rezultate la diferiți specialiști. În special aceasta se observă la nivelul specialiștilor imagiști. Este cunoscut că vizualizarea ecografică a tumorii hepatice este dependentă de operatorul care efectuează procedura, deaceia dacă vom avea un specialist de încredere, atunci recomandările ghidurilor despre monitorizarea ecografică odată la 6 luni (+ alfa-fetoproteina) a pacientului cu boală hepatică cronică ar fi utile și suficiente. Mai ales la pacienții cu hepatita cronică virală B, care pot dezvolta tumoare hepatică pe fondalul unui ficat non-cirotic. Pe când la pacienții cu ciroză hepatică examenul ecografic poate să fie confuz, și la acești bolnavi, mai ales cu sporire de alfa-fetoproteină este recomandabilă pentru început tomografia computerizată trifazică. Care ar fi cutt-off-ul alfa-fetoproteinei, considerat amenințător? Despre acestea vom vorbi în capitolul marșerii tumorali la pacienții cu carcinom hepatocelular, doar că aici imi exprim ideia după care mă conduc: dacă nivelul de alfa-fetoproteină este sporit >20 ng/ml la un pacient cu boală hepatică cronică, recomand retestarea peste 2-3 luni, și dacă este în creștere atunci indic TC în regim angiografic. Dacă alfa-fetoproteina este mai mare de 100 ng/ml la un pacient cu VHB/VHD, recomand CT angiografic chiar de la început. Concluzionând, cele realitate în cazul respectiv vom enunța următoarele: în evaluarea oricărui pacient cu VHB, VHD, VHC, este util să încercm să stadializăm boala hepatică și dacă depistăm stadiul de ciroză hepatică vom recomanda efectuarea screening-ului varicelor esofagiene și CrH. Astăzi, experții încă nu sunt de acord cu privire la cel mai bun mod de a examina CrH și frecvența necesară pentru examinare. Recomandarea minimă pentru frecvența screening-ului CrH este o dată pe an utilizând examenul cu ultrasunete. Mai există și o dezbatere continuă cu privire la măsurarea alfa-fetoproteinei și cutt-off-ului care sunt utile pentru supravegherea pacientului cu hepatopatie cronică pentru depistarea precoce de CrH. Există și dispute asupra modului în care să se urmărească nivelurile ridicate ale alfa-fetoproteinei. Pentru nivelul moderat ridicat al alfa-fetoproteinei,

unii specialiști retestează alfa-fetoproteina aproximativ la fiecare 3 luni pentru a monitoriza tendința, deoarece nivelul acestui marker poate să crească și să scadă doar ca urmare a necro-inflamației hepatice. Alți specialiști recomandă imagini avansate (scanare prin TC sau RMN) imediat după orice semn de elevare al alfa-fetoproteinei pentru a evolua orice formațiune tumorală. Doar pentru un nivel semnificativ sporit de alfa-fetoproteină, majoritatea experților sunt de acord că este nevoie să se efectueze imediat explorarea imagistică avansată. Mai există și dezbateri între experți cu privire la cea mai bună tehnică de imagistică pentru screening-ul CrH. Deși, este obligatorie evaluarea prin examenul cu ultrasunete, specialiștii consideră că acest examen nu este suficient de sensibil și este „dependent de operatorul care efectuează această procedură”, astfel că recurg la TC pentru supraveghere. Alți experți consideră că evaluarea prin TC este excesivă în ceea ce privește costul și cantitatea de radiații la care sunt expuși pacienții și, prin urmare, nu sunt necesare pentru a fi utilizate ca instrument de screening. Acestea și alte întrebări sunt relevante și în cazul descris anterior, deși noi am prezentat doar aspectul exploratoriu pentru bolnavul cu hepatopatie cronică virală. Dar și mai multe incertitudini apar, dacă vorbim despre realitatea tratamentului acestor pacienți la nivelul țării noastre.

Înțelegerea noastră despre istoricul natural al carcinomului hepatocelular este de mare ajutor pentru selectarea adecvată a tratamentului și este adesea împiedicată de heterogenitatea clinică a tumorii.

FACTORII ETIOLOGICI AI CARCINOMULUI HEPATOCELULAR

Despre factorii etiologici ai carcinomului hepatocelular sunt multiple studii fundamentale și clinice. În anii 1970, cauzele etiologice ale carcinomului hepatocelular erau divizate în trei grupe: primul grup era constituit de factorii alimentari: substanțele nutritive cu impact carcinogenic, afla-toxina B1 (micotoxină fungică *Aspergillus flavus*), ce crește impropriu în porumbul și boboasele stocate, alune; grupul doi este constituit de ciroza hepatică de diversă etiologie (virală B (doar acest virus era descoperit în acele timpuri); alcoolică) și grupul trei care întrunea cauze mai rare, cum ar fi: administrarea de medicamente: steroizii anabolizanți, contraceptivele cu steroizi, hemocromatoza ș.a. (*Roger G. Warell, Mohamed Moazami și A. Worell, 1981*). Carcinomul hepatocelular în 80% se detectează la persoanele cu ciroză hepatică preexistentă.

Distribuția CrH este variată și dependentă de zona geografică. Reiffershed în 1957 prezintă un indice de 0.399% de CrH primar la disecția a 533 952 decedați, iar în Europa acest indice era de 0.215%. În țările fostei Uniuni Sovietice rata carcinomului hepatocelular era de 0.16% până la 0.3% din toate observațiile secționale. Мерабишвили В.М. (2015) descrie despre mediana cumulativă a supraviețuirii pacienților cu CrH în ultimii 15 ani (Federația Rusă) pentru toate formele histologice (cu excepția pacienților diagnosticați postmortem), atât pentru bărbați, cât și pentru femei, care a fost aproximativ de 3,3 luni de la momentul diagnosticării. Sankt Petersburg este teritoriul unic al Rusiei, unde dinamica incidenței cancerului de ficat din populație poate fi analizată începând din 1980. Dinamica structurii histologice a cancerului hepatic, înregistrată la Sankt Petersburg, arată o scădere accentuată a proporției tumorilor ficatului fără un tip histologic specific determinat și creșterea semnificativă a carcinomului hepatocelular și a cholangiocarcinomului. Urmare acestei relatări, autorii concluzionează că pentru Federația Rusă, cât și pentru alte

țări cancerul hepatic nu este doar unul dintre tumorile cu cea mai mare letalitate și cea mai mică mediană a supraviețuirii, referindu-se, de asemenea, și la o subestimare semnificativă a cazurilor primare.

În Africa, China, Taiwan au fost înregistrate cei mai înalți indici de mortalitate prin carcinom hepatocelular încă din anii 1970. Astfel, Popper H. (*Hepatic cancers in man: Quantitative perspectives, 1979*) descrie despre o prevalență înaltă în anii 1970-1980 a CrH la populația din Africa subsahariană, astfel în Mozambic se înregistrau 98.2 persoane cu CrH la 100000 de locuitori per an. Cea mai frecventă cauză era descrisă ciroza hepatică virală B, iar markerii infecției cu VHB erau pozitivi practic la 92.1% dintre persoanele cu CrH, versus 34.6% dintre persoanele de control (fără CrH). După frecvența depistării CrH, după Africa (în care se înregistra cea mai înaltă rată), sunt menționate, China și Taiwan-ul (*Chen D.S., Sung L., 1978*), unde se CrH înregistrează în circa 82.7% (crește prevalența de la nord la sudul țării), contrar a 11.9% de alte malignități. Ca frecvență urmează Asia Mijlocie, Europa de sud-est, Grecia, Spania, Italia (*Trichopolus D., Gerety R.J. și Sparros L., 1978*).

Aceeași distribuție a CrH se păstrează și în deceniul XXI, astfel în anii 2010-2014 hepatocarcinomul înregistrează cea mai mare frecvență în zonele endemice pentru VHB (unde prevalența HBsAg este de 8% sau mai mult), cum ar fi Africa sub-sahariană și Asia de Est, cu rate de incidență de peste 20 la 100.000 de persoane. Țările mediteranene precum Italia, Spania și Grecia au rate de incidență intermediară de 10-20 la 100.000 de persoane, în timp ce America de Nord și de Sud au o incidență relativ scăzută (<5 la 100.000 de persoane).

Distribuția globală este dependentă de vârsta la care a fost dobândită infecția cu VHB. În regiunile cu incidență mare, cea mai comună cauză este transmiterea perinatală a VHB și diagnosticul de CrH este cu aproximativ cu zece ani mai devreme stabilit în comparație cu America de Nord și Europa de Vest, unde cea mai

comună etiologie este VHC dobândită mai târziu (în perioada de adult).

CrH este mai frecvent diagnosticat la bărbați decât la femei, posibil fiind influențat și de abuzul de alcool (având rol de factor additional la persoanele cu hepatopatie cronică preexistentă). Și actualmente, ca și în anii 1970-1980, în 80-90% cazuri, carcinomul hepatocelular apare pe fundalul cirozei hepatice (*Sahil Mittal, Hashem B. El-Serag, 2013*). În Statele Unite ale Americii, hepatocarcinomul este înregistrat cu o frecvență mai redusă, și totuși se observă o tendință de creștere a acestei boli în ultimul deceniu. Datele statistice (registru SEER) au arătat că ratele globale anuale de incidență ajustate la vârstă ale CrH s-au dublat de la 1,4 la 100 000 în 1975-77 la 4,8 la 100 000 în 2005-2007 (*Davila J.A., El-Serag H.B., 2012*). Supraviețuirea globală de 5 ani este mai mică de 12%, ceea ce face ca CrH să fie cea mai rapidă cauză de creștere a mortalității în Statele Unite. Ambele sexe prezintă o creștere de 3 ori a incidenței CrH din 1975 spre 2007 (*El-Serag H.B., Lau M., Eschbach K. și coaut., 2007*). Aproximativ jumătate din creșterea numărului de cazuri CrH a fost atribuită infecției cronice cu virusul hepatitic C (*Kanwal F., Hoang T., Kramer J.R., 2011*). Infecția cronică virală B se identifică la 10-15% dintre persoanele cu CrH în Statele Unite ale Americii, iar la 30-35% nu au fost identificați careva virusuri hepatitice.

Evidente sunt cauzele virale în dezvoltarea hepatocarcinomului. Riscul de apariție a CrH este de la 10 până la 25 de ori mai mare la persoanele cu infecția cronică virală B și de până la 17 ori mai mare în ciroza hepatică provocată de virusul hepatitic C (*Fattovich G., Stoffolini T., Zagni I., Donato F., 2004*).

Infecția cronică cu VHB a dictat în mare parte și distribuirea geografică a carcinomului hepatocelular, iar odată cu imunoprofilaxia prin vaccinare a VHB se observă o tendință de reducere a prevalenței acestui tip de cancer. Totodată, se observă că în unele țări se păstrează un indice înalt de CrH indus prin VHB, mai ales la persoanele cu vârsta mai mare de 50 ani. La persoanele mai tinere

un impact evident în dezvoltarea CrH este atribuit infecției cronice cu virusul delta. Infecția cronică cu virusul hepatic B are un risc de dezvoltare a carcinomului hepatocelular de 10%-25% pe durata vieții. Spre deosebire de alte hepatite virale, virusul hepatitic B este unic și poate dezvolta CrH fără dezvoltarea cirozei hepatice (*Crissien A.M., Frenette C., 2014*).

VHB are o serie de caracteristici, care sunt cunoscute pentru a contribui la dezvoltarea CrH independent de inflamația hepatică (*Sunami Y. și coaut., 2016, Buendia M.A., Neuveut C., 2015*). Genomul VHB se poate integra în genomul gazdei și pot induce modificări cromozomiale și mutageneza inserției genelor canceroase (*Buendia M.A., Neuveut C., 2015*). Este binecunoscut că hepatocitele sunt celule regenerative, care pot prolifera pentru a menține ficatul în timpul injuriei. Hepatita virală B este un process necroinflamator asociat cu o proliferare hepatocitară crescută, care poate menține ADN VHB integrat și, în consecință, abnormalitățile epigenetice și genetice vor crește în timp (*Jors S. et al., 2015*). HBx joacă un rol în transformarea hepatocitelor și este un factor determinant al progresiei CrH. HBx este de obicei exprimat la nivel scăzut în timpul infecției, iar odată cu creșterea frecvenței de integrare a ADN-ului VHB din timpul infecției și creșterea proliferării hepatocitelor, sporește și nivelul de exprimare HBx fiind detectat la niveluri ridicate în CrH (*Tropberger P., Mercier A., Robinson M. și colab., 2015*). Eficacitatea terapiei antivirale în patologia indusă de VHB este incompletă, iar riscul de CrH se păstrează. O revizuire sistematică efectuată de Papatheodoridis G.V., Lampertico P., Manolakopoulos S., Lok A. în 2010 a arătat că pacienții cu VHB care au primit tratament cu analogi nucleoti (zi)dici au avut o incidență de 50% de CrH (2,8% față de 6,4% dintre pacienții tratați și respective cei netratați) în timpul unei perioade de 46 (32-108) luni. Autorii au concluzionat că tratamentul antiviral existent nu elimină riscul de CrH. Ca factori de risc au fost asociați: ciroza hepatica momentul inițierii terapiei, forma HBeAg negativă a VHB și lipsa răspunsului virusologic, acești factori au contribuit la menținerea

riscului crescut de CrH la pacienții tratați. Studiile suplimentare au confirmat faptul că pacienții cu infecția cronică cu VHB rămân în pericol pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular (Bohne F. et al. 2014, Mason W., 2016), în ciuda tratamentului antiviral. Integrarea VHB și proliferarea clonală a hepatocitelor sunt observate timpuriu în cursul infecției cu VHB și pot fi cauza unor riscuri persistente de CrH după inițierea tratamentului, iar ineficacitatea medicamentelor curente în degradarea cccADN VHB contribuie la menținerea unui risc de malignitate. Pe când în infecția hepatică virală C s-a produs o revoluție terapeutică, în ultimii 5 ani, aprobate și recomandate spre tratament fiind antiviralele cu acțiune directă, care au o eficacitate mai mult de 90% de eradicare a VHC, se pare că problema infecției cu VHC este la limita de a fi eradicată în lumea întreagă. Riscul de CrH în această infecție este foarte înalt, iar terapia actuală presupune reducerea totală a acestui risc. Sunt foarte puține analize, care ar estima impactul eradicării VHC (prin noua terapie) pe CrH. Am găsit un studiu retrospectiv - observațional cu urmărire timp de 1 an al pacienților care au fost tratați cu medicamentele antivirale cu acțiune directă și au obținut răspuns virusologic susținut. Acest studiu prezintă o rată anuală a incidenței CrH de 3-5% după o terapie cu antiviralele directe (Burza M.A. și colab., 2016, Cheung și colab., 2016), ceea ce ne sugerează că și în această dimensiune încă nu este totul clar. Rezultatele studiului francez prospectiv de cohorta (ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma. 2016) a demonstrat, rata de recurență de CrH de aproximativ 12% după o urmărire de 20 de luni a pacienților cu VHC supuși terapiei cu antivirale directe și înregistrând răspuns virusologic. Cred că astăzi, noi încă nu deținem controlul absolut asupra acestor infecții, în special VHC, care beneficiază de un tratament progresiv și eficace, dar totuși păstrându-se un risc de dezvoltare a CrH. De aceea, studiile controlate randomizate vor fi necesare pentru a arunca o lumină asupra acestor dezbateri actuale și care să explice despre factorii implicați în acest proces. Mark Ringehan, Jane A. McKeating, Ulrike

Protzer sugerează despre un potențial rol al scăderii răspunsului imun specific VHC după obținerea răspunsului virusologic susținut indus de antiviralele directe în ceea ce privește influențarea riscului de creștere a celulelor transformate și reapariția / dezvoltarea a carcinomului hepatocelular.

Statistica oficială cu date despre prevalența carcinomului hepatocelular în țara noastră este practic necunoscută. Din evidențele de la baza Institutului de Oncologie au fost înregistrate în anul 2016 - 277 de cazuri de carcinom hepatocelular, dintre care în stadiul IV (TNM) - 200 (72.2%) cazuri, în anul 2017 au fost identificate 251 cazuri noi de hepatocarcinom, dintre care 175 de cazuri în stadiul IV. Datele certe referitor la etiologia virală nu au fost fixate, însă aproximativ 70.0-80.0% din bolnavii fac cancer pe fondalul infecției virale, afirmă Ana Donscaia, profesor universitar, specialist oncolog din cadrul Laboratorului de cercetări în Oncologie.

INFECȚIA CRONICĂ VIRALĂ DELTA ȘI RISCUL DE DEZVOLTARE A CARCINOMULUI HEPATOCELULAR

După o fază inițială de controverse, infecția cu VHD este recunoscută ca fiind asociată cu o progresie mai rapidă a bolii hepatice și o rată mai mare de conversie la CrH (*Wedemeyer și Manns, 2010, Negro, 2014, Wranke și colab., 2017*). Rolul său în tumorigeneza hepatică este cunoscut în special pentru populațiile care trăiesc în Africa Centrală, Turcia de Est sau Mongolia, unde se regăsesc 27-80% din cazurile de carcinom hepatocelular (*Tsatsralt-Od et al., 2005, Degertekin et al., 2006, Amougou Atsama și colab., 2016*).

Replicarea persistentă a virusului hepatitic Delta conduce la inflamația prelungită și severă hepatică și poate determina dezvoltarea precoce de ciroză hepatică și carcinom hepatocelular. S-a raportat că virusul hepatitic B este responsabil pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular, iar virusul hepatitic Delta pare să exercite un control epigenetic asupra transcripției și replicării VHB (*Khokhar R.H. și colab., 2017*).

Încă din anii 1980-1990 se cercetează influența virusului hepatitic delta la pacienții cu infecție cronică virală B. Iar concluziile sunt controversate și opiniile specialiștilor sunt dispersate. Tăpălaga D. și coaut., 1986 relatează despre frecvența înaltă al infecției virale Delta la pacienții cu boli hepatice cronice, inclusiv carcinom hepatocelular din România. El și coautorii analizează 373 de pacienți cu boli cronice hepatice, dintre care 228 au fost depistați pozitivi pentru HBsAg, iar dintre ei 190 de pacienți (83.3%) au fost pozitivi pentru anticorpii anti-VHD.

În tabelul de mai jos vom sumariza unele cercetări efectuate în anii 1980-1990, care cercetau prevalența marcherilor serologici pentru infecția virală Delta la pacienții cu carcinom hepatocelular. Aceste evaluări relatează o distribuție neuniformă a prevalenței anti-VHD, între 0 și 88% dintre persoanele cu CrH HBsAg-pozitiv.

Seroprevalența anti-VHD la pacienții cu carcinom hepatocelular

Autorii / țara	Nr. pacienților CrH	Prezența HBsAg / VHD
Africa		
Kew et.al, 1984	107	HBsAg - 107/ AntiVHD – 0
Cenac et.al, 1987	29	HBsAg – 21/ antiVHD – 14
Asia		
Chen et al., 1984	11	HBsAg - 11/ AntiVHD – 0
Ashraf et.al, 1986	30	HBsAg - 30/ AntiVHD – 5
Shobokshi et al., 1987	116	HBsAg - 116/ AntiVHD – 5
Toukan et al. 1987 (Iordania)	15	HBsAg - 15/ AntiVHD – 10
Rezvan et.al.1990 (Iran)	8	HBsAg - 8/ AntiVHD – 5
Kage M et al, 1992 (Japonia)	58	NBsAg – 58/ Anti VHD - 1
The-la-Huo et.al, 1996	297	HBsAg – 255/ antiHDV – 42
Europa		
Craxi et al. 1984 (Italia)	79	HBsAg - 79/ AntiVHD – 8
Tăpălagă et.al 1987 (România)	8	HBsAg - 8/ AntiVHD – 7
Tassopoulos et al, 1989 (Grecia)	47	HBsAg -20/ AntiVHD – 0
Verme et al, 1991 (Italia)	62	HBsAg - 25/ AntiVHD – 9
Hadziyanis et.al, 1991 (Grecia)	303	HBsAg -303/ AntiVHD – 59
Oliveri et al, 1991 (Italia)	91	HBsAg-31/ antiVHD – 10
America		
Govindarajan et.al 1984	39	HBsAg - 39/ AntiVHD – 1

Verme G., Rossana M., Filippo B. și colab. (1991) au studiat impactul infecției VHD în patogeneza CrH la 62 de pacienți. Vârsta lor medie a fost de 59 de ani (în intervalul 25-75 de ani), 54 au fost bărbați și opt femei; 58 au avut ciroză hepatică. Constatările lor sugerează că pacienții HBsAg pozitivi cu superinfecție VHD au dezvoltat ciroză hepatică și CrH la o vârstă mai tânără, decât bolnavii cu hepatopatie cronică HBsAg-pozitivi fără infecție delta. Concluzionând rezultatele obținute cercetătorii au sugerat că infecția cu virusul hepatitic Delta pare să reprezinte un factor de „promovare” pentru carcinomul hepatocelular la subiecții cu risc oncogen indus de VHB, iar leziunea necroinflamatorie de lungă durată hepatică susținută de infecția productivă cu VHB și VHD poate fi un mecanism patogenetic major.

Infecția cronică cu VHD prezintă un risc triplu de dezvoltare a CrH, iar mortalitatea prin această complicație prezintă un risc dublu la pacienții cu ciroză hepatică HBsAg pozitivă, afirmă Fattovich G. (*Fattovich G., Giustina G., Christensen E. și colab., 2000*). Într-un studiu din Japonia, riscul general pentru ciroza hepatică și CrH a fost de 2,58 și, respectiv, de 2,87 la pacienții cu infecție cronică virală Delta (*Tamura I., Kurimura O., Koda T. și colab., 1993*). Aceste constatări au fost contrazise de o analiză retrospectivă a 962 de pacienți cu infecție cronică virală B care au prezentat rate similare de CrH la 82 pacienți cu antigen Delta și 880 pacienți fără antigen Delta (*Cross T.J., Rizzi P., Horner M., Jolly A. și colab., 2008*). Conform unui alt studiu, replicarea persistentă a VHD duce la ciroză hepatică și CrH la rate anuale de 4% și, respectiv, 2,8% și este singurul predictor al mortalității hepatice (*Romeo R., Del Ninno E., Rumi M., Russo A. și colab., 2009*).

Infecția cronică virală Delta, suprapusă pe fundalul oncogenetic furnizat de infecția cronică cu VHB, pare să ofere un risc suplimentar de dezvoltare a CrH. Pacienții pozitivi pentru VHD, din studiul efectuat de Abbas Z, 2012 (a fost analizată o cohortă de pacienți cu CrH din Pakistan) au prezentat dimensiuni reduse ale ficatului și dovezi ale hipertensiunii portale severe și ale prezenței precoce TNM comparativ cu monoinfecția VHB. Romeo R., Foglieni B., Casazza G. și colab., 2014, au efectuat un studiu, care avea ca scop de a investiga corelațiile dintre viremia VHD și progresia bolii. Au fost analizați 193 de pacienți cu infecție cronică VHD, care au fost urmăriți cu o medie de 9,5 ani (4,8-19,3). Nivelurile ARN VHD apar semnificativ sporite la pacienții cu CrH. În cazul non-ciroticilor la prima prezentare (n = 105), nivelurile de ARN VHD au fost asociate cu progresia spre ciroză hepatică. Analiza ROC a arătat că aproximativ 600.000 copii / mL de ARN VHD au fost valoarea care a distins dezvoltarea cirozei hepatice. Concluzia cercetătorilor a fost: nivelurile ridicate ale viremiei VHD la pacienții non-cirolici sunt asociate cu o probabilitate considerabilă de progresie la ciroză și dezvoltarea de hepatocarcinom, iar odată ce ciroza s-a dezvoltat, rolul replicării VHD ca predictor al unui rezultat negativ diminuează.

ELEMENTE DE STADIALIZARE A CARCINOMULUI HEPATOCELULAR ÎN HEPATOPATIA CRONICĂ VIRALĂ

Diferențele în abordarea CrH se datorează în parte heterogenității sale clinice și biologice inerente, dar pot fi și datorate diferențelor prin care clinicienii și cercetătorii observă cancerul. În ciuda numeroaselor studii de validare, comparație precum și a recomandărilor „consens” generate de hepatologi, oncologi, chirurghi și radiologi, cu grade diferite de colaborare multidisciplinară, nu există încă un singur sistem care să poată fi numit „standard” pentru clasificarea CrH. Contabilizarea heterogenității carcinomului hepatocelular nu este doar o reflectare a diferitelor condiții etiologice, cum ar fi virale sau metabolice, ci și a dimensiunilor de afectare a funcției hepatice.

Primul sistem modern de stadializare al carcinomului hepatocelular a fost propus la Simpozionul Internațional de Carcinom Hepatocelular din Kampala, Uganda în 1971 (*Vogel C.L., Uganda, 1971*). Încercările ulterioare pentru stadializarea CrH au continuat să utilizeze atât variabilele tumorale, cât și cele specifice hepatice, deseori având la dispoziție țesut hepatic, obținut prin biopsie, foarte limitat ca cantitate și calitate, ceea ce înseamnă că informația patologică se prezintă ca insuficientă, iar rolul biopsiei este contrazis în diagnosticarea CrH.

Astăzi, sunt utilizate o serie de stadializări clinice ale CrH, având la bază diverși factori de risc (supuși analizelor multivariate), criterii clinice (care influențează atât prognosticul, cât și eficacitatea terapeutică). Utilizarea scorurilor clinice relevante în estimarea funcțională hepatică, cum ar fi scorul Chiald-Turccote – Pugh (*Child C.G., Turcotte J.G., 1964; Pugh R.N. et. al., 1973*), sau cu impact predictor al supraviețuirii pacientului cu boală hepatică decompensată – MELD (*Malinchoc M. et. al., 2000; Kamath P.S. et. al., 2001*), au contribuit și la stratificarea pacienților cu CrH. Sigur, că nici un cancer nu ar fi complet fără un algoritm de stadializare TNM (T – histological tumor; N – nodal involvement, M – metastases). Criteriile

au fost elaborate de un consensus comun dintre Comitetul American privind cancerul (AJCC) și Uniunea Internațională pentru Controlul Cancerului (1977, I-a ediție) și au fost actualizate periodic, a șaptea ediție a intrat în vigoare în 2010 (*AJCC Cancer Staging Handbook. 7 ed. Chicago, 2010*). În esență, sistemul TNM se bazează pe histopatologie și este aplicabil în prognosticarea supraviețuirii pentru o minoritate distinctă a pacienților care au suferit intervenții chirurgicale curative. Această stadializare a fost supusă în timp unor modificări, astfel în 2002 Vautney și colab. au simplificat clasificarea respectivă, propunând ca să fie utilizat în componentul T doar numărul, dimensiunea tumorii și invazia vasculară (*Vauthey J.N., Lauwers G.Y., Esnaola N.F. et al., 2002*). Alți cercetători adaptează TNM pentru pacienții cu CrH și infecția cronică virală B și propun utilizarea microinvaziei vasculare și afectarea țesuturilor din vecinătate (*Poon R.T., Fan S.T., 2003*). Și totuși, stadializarea TNM nu oferă orientări privind rezecabilitatea și, prin urmare, adaugă foarte puțină valoare discriminatorie evaluării pacientului. Are o relevanță mică pentru pacienții care prezintă boală avansată, din cauza incapacității modelului de a reflecta prognosticul bolii hepatice (*Somasundaram Subramaniam, Robin K. Kelley, and Alan P. Venook, 2013*).

Perioadele de diagnostic în carcinomul hepatocelular

Grupul de risc	Preclinică	Clinică
Ciroza hepatică B/D F4	Tumoare hepatică 1-2 cm	Tumoare hepatică > 4 cm
Factorii de risc →	Asimptomatică	Simptomatică
<ul style="list-style-type: none"> • Rata sporită de proliferare a hepatocitelor • Scurtare de telomeri, reexpresia telomerazei 	<ul style="list-style-type: none"> • Alterări displazice și neoplazice ale hepatocitelor, • Disregulări genomice 	<ul style="list-style-type: none"> • Uninodulare • Multinodulare • Infiltrative

- Infecția cronică cu VHD prezintă un risc triplu de dezvoltare a CrH, iar mortalitatea prin această complicație de sporește dublu la pacienții cu ciroză hepatică HBsAg pozitivă (Fattovich G, Giustina G, Christensen E și colab. 2000).
- Replicarea persistentă a virusului hepatitic D conduce la inflamația prelungită și severă hepatică și poate determina dezvoltarea precoce de ciroză hepatică și carcinom hepatocelular. Sa raportat că virusul hepatitic B este responsabil pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular, iar virusul hepatitic D pare să exercite un control epigenetic asupra transcripției și replicării VHB (Khokhar RH și colab. 2017)

În anii următori, apar mai multe scorificări pentru carcinomul hepatocelular, bazate pe criteriile clinice, cum ar fi: scorul Okuda, CLIP, BCLC și altele.

Primul scor clinic este elaborat de Ocuda și coautorii în 1985, care include în clasificare caracteristica tumorii și gradul de afectare hepatică (*Okuda K., Ohtsuki T., Obata H. și colab., 1985*). A fost utilizată o nouă schemă de stadializare bazată pe dimensiunea tumorii, prezența ascitei, nivelul bilirubinei și albuminei serice. În 1998 un grup de cercetători italieni elaborează și validează un nou scor clinic pentru pacienții cu hepatocarcinom, numit scorul CLIP. Cercetătorii au propus scorul respectiv, care includea stadiul Child-Pugh, morfologia tumorală, nivelul AFP și prezența sau absența trombozei venoase portale. Astfel, au fost considerate și funcția hepatică, cât și caracteristicile tumorii. Se prezenta ca un sistem simplu de punctare (scor CLIP), atribuind scorurile liniare (0/1/2) covariantelor. În comparație cu scorul Okuda, scorul CLIP, structurat ca instrument pe șase categorii, a prezentat capacitate mai mare de a diferenția și stratifica o clasă de pacienți cu un prognostic favorabil și o altă clasă cu o supravețuire relativ mai scurtă. Scorul CLIP este ușor de calculat și pare să ofere informații mai precise decât scorul Okuda. Scorul respectiv încă o dată menționează despre dependența supravețuirii de severitatea bolii hepatice preexistente, totodată este un instrument util în selectarea pacienților la diferit nivel de asistență medicală și orientarea către terapia adecvată. Conform acestui scor, pare că rolul nivelului AFP este destul de semnificativ, ceea ce permite și până astăzi utilizarea acestui parametru în screenigul CrH. Cercetătorii atrag atenția spre un nou detaliu evolutiv în boala respectivă, și anume tromboza sistemului port, care influențează prognosticul pacienților.

În 1999 mai apare o stadializare a CrH, bazat pe criteriile clinice, și anume: clasificarea BCLC (*Llovet J.M., Brú C., Bruix J., 1999*). Scorul respectiv este considerat standardul în clasificarea CrH de către Asociația Americană pentru Studiul Bolilor cronice Hepati-

ce (AASLD) și Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului (*European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma, 2012*). Investigatorii acestui studiu au analizat supraviețuirea pacienților cu cancer precoce diagnosticat, care au fost selectați pentru terapia radicală, precum și pentru urmărirea evoluției naturale a pacienților cu CrH non-chirurgical. Datele obținute au permis să fie propus un nou sistem de stadializare – BCLC (Stadializarea Barceloniană a carcinomului hepatocellular), care cuprinde patru etape și care selectează cei mai buni candidați pentru cele mai adecvate terapii disponibile. Deci, conform BCLC, se distinge: *stadiul incipient* (A), care include pacienți cu cancer precoce, asimptomatici, potriviți pentru terapii radicale – rezecție, transplant și tratamente percutane; *stadiul intermediar* (B) cuprinde pacienții cu CrH multinodular, asimptomatic; *stadiul avansat* (C) include pacienții cu tumori simptomatice și / sau tumoare invazivă (invazie vasculară / răspândire extrahepatică), pacienții din stadiul B și C pot primi tratamente paliative / agenți noi în cadrul studiilor de fază II sau al studiilor randomizate controlate, iar *stadiul final* (D) include pacienți cu prognostic extrem de sumbru, care ar trebui să primească doar tratament simptomatic. De altfel, urmărim că stadializarea respectivă consideră mărimea și amploarea tumorii primare, funcția hepatică și factorii de risc, încorporând scorul Okuda și scorul Child-Pugh. Iar aplicarea tratamentului fiecărei etape, nuanțează despre individualizarea terapeutică a acestor pacienți variind de la terapii curative, cum ar fi rezecția sau transplantul, pentru pacienții în stadiu incipient, și până la cea mai bună îngrijire de susținere pentru pacienții din stadiul final.

Scorificarea și stadializarea carcinomului hepatocelular

Scorul	Caracteristica scorului
Ocuda K	<ul style="list-style-type: none"> • Dimensiunea tumorii • Ascita • Albmina • Bilirubina <p>Stadiul I – fără factori, stadiul II - 1-2 factori, stadiul III – 3-4 factori</p>
CLIP	<ul style="list-style-type: none"> • Stadializarea Child-Pugh: A,B,C • Stadializarea morfologică a tumorii: uninodulară și extensia $\leq 50\%$, multinodulară și extensia $\leq 50\%$, masivă sau extensie $> 50\%$ • AFP < 400, ≥ 400 • Tromboza venei portale: nu, da
BCLC	<ul style="list-style-type: none"> • Stadiul A (CrH precoce): <ul style="list-style-type: none"> —A1. Tumoare uninodulară (st. Ocuda I), fără HTP, valoarea bilirubinei normale. —A2. Tumoare uninodulară (st. Ocuda I), cu HTP, valoarea bilirubinei normale; —A3. Tumoare uninodulară (st. Ocuda I), cu HTP, valoarea bilirubinei normale; —A4. 3 tumori < 5 cm (st. Ocuda.I-II), Child-Pugh A-B <p>Tratament radical: chirurgical, transplant hepatic, tratament farmacologic percutanat;</p> • Stadiul B (CrH intermediar). Tumoare multinodulară (Ocuda I-II), Child-Pugh A-B. Tratament paliativ: embolizare transarterială, chemoembolizare • Stadiul C (CrH avansat). Tumoare invazivă cu metastazare extrahepatică (Ocuda I-II), Child-Pugh A-B. Tratament paliativ, agenți medicamentoși noi. • Stadiul D (CrH, stadiul terminal). Tumoare invazivă (Ocuda III), Child-Pugh III. Tratament simptomatic și suportiv. <p>*HTP – hipertensiune portală</p>

JIS	<ul style="list-style-type: none"> • Scorul 0: st Child-Pugh A, TNM gr I • Scorul 1: st. Child-Pugh B, TNM gr II • Scorul 2: st. Child-Pugh C, TNM gr III • Scorul 3, TNM gr.IV <p>Scorul 0-65% dintre pacienți atestă supraviețuirea 10 ani</p>
CUPI	<ul style="list-style-type: none"> • Stadializarea TNM <p>I-II (punctaj: -3), IIb – IIIa (punctaj: -1) IVa și IV b (punctaj: 0)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clinica asimptomatică la prima prezentare (punctaj: -4) • Ascita (punctaj: 3) • AFP ≥ 500 ng/mL (punctaj: 2) • Valoarea bilirubinei: <p>< 34 $\mu\text{mol/L}$ (punctaj: 0) 34-51 $\mu\text{mol/L}$ (punctaj: 3) ≥ 52 $\mu\text{mol/L}$ (punctaj: 4)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fosfataza alcalină ≥ 200 IU/L (punctaj: 3) <p>Stadializarea CUPI: scorul ≤ 1 (risc redus); 2-7 (risc intermediar); ≥ 8 (risc înalt)</p>

Scorificările respective au pus baza identificării și elaborării altor sisteme de stadializare pentru pacienții cu carcinom hepatocelular. Astfel, apar următoarele scoruri clinice: GRETCH scor, propus în 1999 de Sistemul de scorificare francez (*Chevret S., Trinchet J.C., Mathieu D. et al., 1999*); scorul JIS (*Japanese Integrated Stdiing, 2003*), elaborat de Grupul de Studiu privind Cancerul de Ficat din Japonia (*Kudo M., Chung H., Osaki Y., 2003*); scorul CUPI înaintat de investigatorii chinezi (2002), care au stadializat pacienții cu infecție cronică virală B și CrH. (*Leung T.W., Tang A.M., Zee B., et al., 2002*).

Recent au fost introduse și alte scoruri cu rol predictiv în supraviețuirea pacientului cu carcinom hepatocelular: scorul ALBI ($\text{ALBI} = -0.085 \times (\text{albuming/L}) + 0.66 \times \text{l g (TBil } \mu\text{mol/L)}$), clasifică CrH în 3 grade: 1, 2, 3 (*Philip J. Johnson, Sarah Berhane, Chiaki Kagebayashi, 2017*).

1. ≤ -2.60 (ALBI gradul 1 – supraviețuire satisfăcătoare),
2. $-2.60 \leq -1.39$ (ALBI gradul 2),
3. > -1.39 (ALBI gradul 3).

Sunt propuse și alte modele de clasificări, mai noi, care se bazează pe amprenta genetică a CrH, dar care sunt foarte costisitoare în utilizare.

Scorurile clinice propuse, începând cu anii 1985 și până în prezent, și-au găsit aplicabilitate și eficacitate în practica clinică internațională, având un rol semnificativ în selectarea corectă a pacienților cu CrH pentru o conduită terapeutică adecvată. Și, chiar dacă nu există un sistem perfect de stadializare a CrH, încercarea de a caracteriza și de a clasifica mai bine această boală rămâne o încercare demnă, în special dacă suntem capabili să identificăm subseturi de pacienți care obțin beneficii substanțiale din aceste intervenții. Sunt scoruri simple, ieftine și care pot fi aplicate și la nivelul asistenței medicale primare. Cu regret, în țara noastră aceste scoruri nu au fost implimentate nici la un nivel de asistență medicală, nemaivorbind de utilizarea acestor scoruri în stratificarea pacienților cu CrH, de către specialiștii hepatologi, oncologi.

ROLUL ALFA-FETOPROTEINEI ÎN HEPATOPATIA CRONICĂ VIRALĂ

Actualmente, sunt utilizate două teste diagnostice pentru a detecta carcinomul hepatocelular: α -fetoproteina serică (AFP) și ecografia abdominală. Sensibilitatea AFP, ca instrument de diagnostic, este limitată, având în vedere și existența tumorilor non-AFP-secretoare. Fiabilitatea diagnosticului ultrasonografic depinde de o serie de factori, inclusiv expertiza operatorului, sofisticarea echipamentului și dimensiunea și natura tumorii.

AFP poate fi utilă în diagnosticul și urmărirea cazurilor de CrH, deși nivelurile crescute mai sunt asociate cu afecțiuni maligne, altele decât CrH primar. Studiile sugerează că la pacienții cu CrH manifestat clinic, nivelurile AFP > 400 ng/ml sunt confirmatoare pentru prezența CrH. Unii pacienți cu cancer hepatic primar pot prezenta valori normale sau o creștere moderată a AFP, dar acesta nu poate fi ca criteriu de excludere pentru un diagnostic de CrH. Astfel, acest marker este considerat util pentru urmărirea evoluției clinice ale persoanelor cu CrH. S-a sugerat că valorile AFP sunt mai susceptibile să se majoreze odată cu creșterea stadiului bolii și sunt de prognostic pentru a verifica eficacitatea tratamentului CrH. Nivelurile de AFP serice sunt utilizate pe scară largă pentru screening-ul CrH la pacienții cu boală hepatică cronică.

Relația dintre etiologia virală și nivelurile AFP la CrH este încă neclară. Kailapuri G. și colab., în 2008 evidențiază relația dintre AFP și Cr indus viral. Pe baza datelor analizate și a investigațiilor efectuate, cercetătorii au postulat că nivelurile serice ale AFP la pacienții cu CrH sunt influențate de paternul VHB, totuși pozitivitatea AFP în CrH nu indică faptul că niveluri ridicate de AFP corelează cu pozitivitatea virusului hepatitic. AFP poate reacționa la pacienții cu infecție cronică virală B cu/fără VHD, VHC în faza de replicare virală.

Utilizarea AFP ca biomarker de diagnostic pentru screening-ul precoce al pacienților cu CrH, în completarea cu metode bazate pe imagistică (ecografia și scanarea tomografică computerizată), a fost recomandată de Asociația Asiatică Pacifică pentru Studiul Ficatului (*Omata M, et al., 2010*). Există și un argument economic pentru adoptarea AFP în detectarea CrH, în special în multe țări în curs de dezvoltare în care metodele avansate de imagistică sunt rare sau chiar indisponibile.

Performanța AFP a fost impresionantă în două studii de cohortă, deoarece sensibilitatea a fost de 100%, iar specificitatea aproape de 90%, ceea ce a făcut AFP un marker tumoral important pentru CrH în special cel indus de infecția virală B. Cu toate acestea, studiile ulterioare au demonstrat rezultate diverse. Sensibilitatea nivelului AFP la 20 mg / l ar putea fi de circa 40%, în timp ce specificitatea a fost de 60% la o valoare limită de 25 mg / l.

Wong Grace L.H., Chan Henri L.I., Tse Yee-Kit și colab., 2013, au analizat specificitatea și sensibilitatea AFP la pacienții cu CrH și infecție cronică virală B care se află pe tratament cu Entecavir. A fost efectuat un studiu de cohortă retrospectiv – prospectiv, unde s-au inclus 1431 de pacienții cu boală cronică hepatică virală B, cărora s-au măsurat nivelul alfa-fetoproteinei (inițierea măsurării a fost cu cel puțin 6 luni înainte de a se diagnostic CrH), care au administrat cel puțin 12 luni Entecavir (0.5 mg). Mediana de urmărire a fost de 51 +/- 13 luni, 57 (2,9%) pacienți au prezentat cancer hepatocelular (dimensiunea mediană: 3,3 cm). Valoarea AFP-ei a fluctuat dependent de activitatea ALT și a atins punctul culminant la momentul inițierii Entecavir-ului, apoi a scăzut treptat pe durata terapiei. AFP a început să crească cu 6 luni înainte de diagnosticul de CrH. Folosind nivelul convențional a AFP (20 mg/g) la luna 0, sensibilitatea și specificitatea pentru a diagnostica CrH au fost 38,6% și, respectiv, 98,9%. Adoptând valoarea limită inferioară (6 mg/l) al nivelului AFP la luna 0, sensibilitatea a crescut la 80,7%, în timp ce specificitatea a scăzut la 80,4. Valoarea AFP crescută > 20 mg/l are o specificitate foarte ridicată pentru CrH în acest context clinic.

O problemă potențială cu AFP serică constă în lipsa aparentă de putere discriminatorie. Acest lucru este strâns legat de faptul că CrH apare de obicei într-un ficat care a fost deja afectat de una sau mai multe afecțiuni patologice preexistente, incluzând ciroza și hepatitele cronice rezultate din infecția cu VHB sau VHC. În plus, AFP este adesea insuficientă în diferențierea dintre CrH și carcinomul intrahepatic, un alt cancer hepatic cu origine frecventă în ciroza hepatică (*Tao L.Y., et. al., 2010*). Aceste limite evidențiază necesitatea și urgența identificării biomarkerilor adiționali cu potențial de a fi utilizați singuri sau pentru a completa AFP pentru diagnosticul CrH.

BIOMARCHERII NONINVAZIVI TUMORALI ÎN HEPATOPATIA CRONICĂ VIRALĂ

Pentru screening-ul hepatocarcinomului mai sunt utilizați și alți markeri tumorali serici (biomarkeri), rolul cărora este argumentat prin dovezi științifice. Estimarea acestor biomarkeri tumorali sugestivi pentru carcinomul hepatocelular se impune ca un instrument important pentru gestionarea bolii hepatice.

Biomarkerii tumorali	Rolul biomarkerilor
AFP-L3	Posedă valoarea clinică pentru diagnosticul CrH precoce, chiar și la niveluri scăzute ale AFP. Specificitate - 92%, sensibilitate - 37%.
PIVKA II (DCP)	DCP este un biomarker de diagnostic superior AFP, cât și pentru AFP-L3, în special în diferențierea dintre CrH și ciroza hepatică (non-malignitate), cu o sensibilitate de 92% și o specificitate de 93% la o valoare de cutoff de 150 mAU/mL.
microARN-ul circular	miARN-urile circulante au fost inițial propuse ca biomarkeri potențiali de cancer în 2008. miRNA ar putea fi folosit ca parametru preclinic pentru a îmbunătăți rezultatul tratamentului pacienților cu CrH.
Glypican-3 (GPC-3)	GPC3 aplicat singur sau în combinație cu HSP70 și glutamină sintaza detectarea diferențială a CrH precoce și/sau de stadiul 1 de ciroza hepatică, sensibilitate 69% și specificitate 72%.
Cytokeratin-19 (CK-19)	CK-19 a fost în mod constant legată de un prognostic sărac. Detectarea simultană a CK19 și GPC3 la pacienții cu CrH sa dovedit a fi un indicator predictiv al riscurilor mai mari de invazie și metastaze canceroase, precum și un rezultat mai rău al tratamentului.
Annexin A2	Indicator al gradului general de malignitate tumorală în CrH și prezintă o corelație inversă cu rata de supraviețuire. Sensitivitate 83.2%, specificitate 67.5%.

Osteopontine (OPN)	Potențialul de diagnostic al OPN a constat, în capacitatea sa de a oferi o mai bună discriminare dintre CrH de ciroză în comparație cu AFP.
Midkine (MDK)	MDK mai sensibil decât AFP (90% față de 40%) în diferențierea dintre pacienții cu CrH în stadiu incipient și cei cu ciroză hepatică.
Golgi protein 73	GP73 - o proteină transmembranară localizată în complexul Golgi, este absentă în hepatocitele normale, dar poate fi găsită în serul obținut de la pacienți cu CrH.

Alfa-fetoproteina (AFP), Fracția proteică *Lens culinaris aglutin A-reactive* al alfa-fetoproteinei (AFP-L3) și a des-gamma-carboxi protrombina (DCP sau PIVKA-II) au fost stabiliți drept marcheri tumorali specifici carcinomului hepatocelular. Chiar dacă, în ghidurile americane (AASLD) acești marcheri nu au fost introduși ca un standard în evaluarea pacientului cu carcinom hepatocelular, Oka H., Saito H., Ito K. și colab. (2001) au constatat că combinarea acestor trei marcheri tumorali este utilă pentru diagnosticarea CrH; această combinație a avut o sensibilitate și o specificitate foarte ridicată pentru diagnosticarea ChH, chiar și înafara utilizării studiilor imagistice. Valoarea elevată a AFP-L3 a fost asociată cu leziunile microsatele și hipervascularitatea tumorii hepatice (Kumada T., Nakano S., Takeda I., 1999), iar creșterea PIVKA II a fost asociată cu o prevalență mai mare a invaziei venei portale (Koike Y., Shiratori Y., Sato S., Obi S., 2001). Toyoda H., Kumada T., Kiriyaama S. și colab., (2006) au evaluat 685 de pacienți la care s-au măsurat nivelul AFP, AFP-L3 și PIVKA II la stabilirea diagnosticului, astfel a fost detectată sporirea a cel puțin unuia dintre cei trei marcheri tumorali la 220 de pacienți, în timp ce nici un marcher tumoral nu a fost crescut la 159 pacienți. Pacienții cu nivelul sporit al AFP-L3 au avut un număr mai mare de formațiuni tumorale, iar pacienții cu PIVKA II sporită au avut o prevalență mai mare a trombozei venoase portale. De asemenea, au fost apreciate corelații dintre numărul marcherilor tumorali crescuți și stadiul tu-

morii TNM. Astfel, creșterile valorilor acestor marcheri tumorali au fost asociate cu progresia morfologică a CrH.

Proteina indusă de absența vitaminei K sau antagonistul -II al vitamina K (PIVKA-II), cunoscută și sub denumirea de Des- γ -carboxi-protrombină (DCP), este un marker specific pentru CrH demonstrat încă în 1984 de Liebman, H. A. și coaut. (*The New England journal of medicine* 310). Un nivel seric crescut al PIVKA-II pare să fie asociat cu CrH, precum și se prezintă ca un test aplicabil pentru supravegherea CrH. Seo S. I, Hyoung Su Kim, Won Jin Kim și colab. (2015) demonstrează că PIVKA-II este mai precis decât AFP în capacitatea de a distinge pacienții cu infecție cronică virală B cu CrH de cei fără CrH. Sensibilitatea și specificitatea la valorile de cutoff care au fost identificate prin curba ROC și au fost de 73,9% și, respectiv, 89,7% pentru PIVKA-II și respectiv 67,5%, respectiv 90,3% pentru AFP. Deși curbele AUROC ale PIVKA-II și AFP au arătat o eficacitate similară a diagnosticului pentru diferențierea CrH, atunci când analiza a fost limitată la pacienții cu ciroză, curba AUROC a indicat o sensibilitate și o specificitate semnificativ mai bună pentru PIVKA-II, decât pentru AFP; acest lucru a fost și cazul diferențierii stadiilor precoce de cele avansate. Acest rezultat sugerează că PIVKA-II este un marker tumoral mai sigur decât AFP pentru detectarea CrH precoce la pacienții cu infecție cronică virală B.

Cercetând multitudinea de studii științifice cu privire la identificarea biomarkerilor predictivi pentru carcinomul hepatocelular, imi fac impresia, că savanții au uitat despre impactul infecției cronice delta. Această concluzie este susținută de multiple cercetări, cu scop de identificare a unor biomarcheri noi pentru carcinomul hepatocelular la pacienții cu infecție cronică virală B și C, numai nu și Delta. Astfel, pentru pacienții cu VHC au fost identificați mai mulți biomarcheri pentru CrH, cum ar fi: proteasomele, sICAM-1, sTNFR-II, β -catenina, importanți în detectarea CrH precoce la pacienții cu VHC (*Zekri AR1, Youssef AS, Bakr YM, 2015*); miR-1269 în țesutul hepatic al pacienților CrH/VHC (*Chen YJ, Zhu JM, Wu H, et.al. 2013*), miR-618 and miR-650 în urina CrH/VHC (*Abdalla M.A.,*

Haj-Ahmad Y., 2012) și nivelul sporit al LGALS3BP, al Kininogen-1 (KNG1), al amiloidului seric A2 (SAA2) (Abdel Hady A. Abdel Wahab, Medhat S. El-Halawany, 2017). Pentru pacienții cu infecție cronică virală B și CrH, la fel au fost identificați o serie de biomarkeri: miARN (Sarkar N., Chakravarty R., 2015), SCCA – antigenul carcinomului celulei scuamoase (Suminami Y., Nagashima S., Murakami A., 2001), DKK1 - Dickkopf-1. (Zhang J., Zhao Y., Yang Q., 2014), fetuina A fucosilată (Li L, Gu X, Fang M, 2016) inter-alpha-trypsin inhibitor H4 (Noh CK, Kim SS, Kim DK, 2014), clusterina (Nafee A.M. et. al., 2012), endoglina, Axl solubilă (Reichl P et.al, 2015), peroxiredoxina 1, 2 și 3 (Sun Q.K., Zhu J.Y., Wang W., 2014).

Pentru infecția cronică virală Delta și CrH nu sunt publicații cu privire la identificarea biomarkerilor serici sau tisulari, aspect care necesită a fi luat în considerație în cercetările ulterioare.

Actualmente, este încă dificilă caracterizarea carcinomului hepatocelular de un singur marker. Cercetarea combinațiilor dintre biomarkeri furnizează informații mai precise și mai valoroase pentru diagnosticul și prognosticul personalizat al CrH. Cererea pentru biomarkeri noi cu impact pe carcinomul hepatocelular este într-o reală creștere la nivel mondial, iar cercetătorii înaintează tot mai multe oferte. Rămâne doar să identificăm cele mai bune opțiuni din punctul de vedere al sensibilității/ specificității, precum și cost/eficienței.

De obicei, progresia CrH este evaluată morfologic, pe baza dimensiunilor și numărului de noduli hepatici și a prezenței invaziei venei portale (Toyoda Hidenori, Takashi Kumada, Toshiofumi Tada și colab., 2015). Aceste evaluări se bazează în principal pe studii de imagistică anterioare. Cu toate acestea, estimarea progresiei tumorii folosind studii de imagistica are mai multe deficiențe. De exemplu, detectabilitatea tumorilor hepatice prin ecografie abdominală, depinde de calitatea sonografului. În plus, detectabilitatea tumorilor hepatice depinde în mare măsură de rezoluția modalității imagistice și de calitatea echipamentului folosit, adică ale tomografiei computerizate sau imagistică prin rezonanță magnetică.

REZULTATE PROPRII



În anul 2017, am inițiat o colaborare dintre Disciplina de Gastroenterologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, investigatorii principali: Adela Țurcanu, Eugen Tcaciuc și Unitatea de Oncologie Moleculară de pe lângă Institutul Pasteur din Paris, France prin intermediul profesorului universitar Pascal Pineau. În cadrul acestei colaborări pentru prima dată (în țara noastră) au fost analizați factorii etiologici și de risc pentru carcinomul hepatocelular. Astfel au fost cercetați prospectiv 148 de pacienți cu carcinom hepatocelular identificat în secția de hepatologie a Spitalului Clinic Republican pe durata anilor 2014-2018. Aceasta ar fi prima serie de pacienți cu carcinom hepatocelular din Republica Moldova, țara în care incidența acesteia este cea mai ridicată din Europa și, prezentând o informație interesantă pe care nimeni nu o are până acum. Mai ales că trebuie să precizăm că țara este relativ mică, la scara europeană, și că obținerea acestor date ar putea avea un impact

important atât pentru sănătatea populației din țara noastră (care cu regret se micșorează tot mai mult în număr), precum și populației din alte țări, având în vedere că etiologia infecțioasă a carcinomului hepatocelular predomină, iar băștinașii țării noastre prezintă un rezervor de hepatită virală B, C și D, astfel cauzând riscul de transmiterea secundară al acestor infecții. Prin urmare, întârzierea de ani de zile a evidenței și cercetării particularitativ ale acestei patologii, adică carcinomului hepatocelular prezintă un aspect neetic pentru populația moldovenească, și așa supusă deficiențelor la nivel medical și social. Iar, implimentarea măsurilor urgente de prevenire sunt necesare astăzi pentru asigurarea unui viitor populației noastre.

Deci, care sunt particularitățile analizei noastre? Diagnosticarea CrH s-a bazat pe prezența unei tumori hepatice obținute imagistic, și confirmată histopatologic, în unele cazuri, în special cele precoce), pe contextul clinic, nuanțându-se prezența unei boli hepatice cronice (hepatita sau a ciroza hepatica), pe aprecierea markerilor serologici ai infecțiilor virale hepatice (B, C, D) și nivelurilor alfa-fetoproteinei > 300 ng/ml). Date despre starea socio-demografică, simptome clinice, biochimie clinică, numărul de celule sanguine, date serologice privind cele trei virusuri principale responsabile de infecțiile hepatice persistente (virusul hepatitei B, C și Delta), factorii de risc legați de stilul de viață și metabolismul HCC, factorii de infecție, histologia ficatului non-tumoral, numărul și diametrul tumorii, implicarea ganglionilor limfatici, metastazele, durata tratamentului și durata de supraviețuire au fost recuperate din fișierele medicale și stocate într-o bază de date. Rezultatele obținute: 148 de malignități hepatice primare au fost extrase din înregistrările patologice în perioada investigată. Pe lângă 139 CrH, s-au găsit șapte colangiocarcinoame, un carcinom mucinos și un carcinosarcom. Caracteristicile clinico-demografice ale pacienților cu CrH sunt descrise în tabelul nr. 10 (tabelul Factorii de risc pentru carcinomul hepatocelular). Sumarizând datele, nuanțăm că vârsta medie a pacienților a fost de $59,2 \pm 10,1$ și raportul dintre bărbați și femei: doi bărbați la o femeie. Pacienții au fost originari din 33 din cele

37 de diviziuni administrative (raioane) ale țării. Au fost reprezentate cele patru regiuni geografice principale: Nord, Centru (inclusiv Chișinău), Sud (inclusiv Găgăuzia) și Transnistria. Cu toate acestea, regiunea centrală a fost suprareprezentată în ceea ce privește ponderea ei demografică în țară (57% față de 43%, $P = 0,022$, $OR = 1,7$, $CI\ 95\%: 1,1-2,9$). Prin contrast, populația transnistreană (inclusiv Tighina / Bender) a fost subreprezentată în această serie de CrH ($P = 2,8\ E-04$, $OR = 0,13$, $CI\ 95\%: 0,02-0,46$). Cel mai frecvent factor de risc al CrH din Moldova a fost identificată infecția cu VHC (55,3%), cu mult peste nivelul infecției cu VHB (36,1%, $OR = 1,9$, $CI\ 95\%: 1,2-3,2$, $P = 0,007$). O proporție substanțială din întreaga serie ($n = 26$, 18,5%) a fost infectată cu VHD, situație care a implicat aproape jumătate din pacienții cu HBsAg (+) (47,2%). În general, cel puțin unul dintre virusii responsabili pentru infecția hepatică persistentă (HBV, VHC sau HDV) a fost prezent în mai mult de 81% din cazuri. Mai mult, coinfecțiile HBV-HCV au fost găsite la 19 pacienți (13,6%). Mai surprinzător, 10 dintre acești 19 pacienți (52,6%, adică 7,2% din întreaga serie) au fost afectați de o infecție triplă cu HBV-HCV-HDV. În total, fiecare al patrulea pacient a fost infectat cu cel puțin doi virusi hepatici. Astfel, profilul infecțios a fost deosebit de semnificativ în această serie de pacienți cu CrH din Republica Moldova.

Factorii de risc legați de stilul de viață al pacienților cu CrH au fost destul de răspândiți în această serie, deoarece consumul de alcool și consumul de tutun au fost auto-raportate de către pacienți în 56,3 și 30,0% din cazuri. În sfârșit, după cum se arată în tabel, factorii metabolici ai CrH, cum ar fi supraponderabilitatea / obezitatea (34,7%) sau Diabetul de tip 2 (T2D, 46,1%), au fost de asemenea frecvenți. Consumul de alcool (62,4% față de 34,0%, $OR = 3,2$, $95\% CI: 1,4-7,3$, $P = 0,0020$), cât și consumul de tutun (39,5% față de 10,2%, $OR = 5,6$, $95\% CI: 1,7-23,9$, $P = 0,0011$) au fost semnificativ mai frecvente la bărbați decât la femei. În contrast, indicele de masă corporală (IMC) a fost mai mic la bărbați decât la femei ($22,7 \pm 3,7$ vs $24,6 \pm 3,7$, $P = 0,010$). Pacienții de sex masculin au avut tendința de a fi mai tineri, deși nu foarte semnificativ, decât

femeile ($58,0 \pm 10,3$ vs $61,9 \pm 9,1$, $P = 0,070$). Pacienții infectați cu VHC au fost caracterizați printr-un IMC ușor mai mare ($24,0 \pm 4,0$ vs $22,5 \pm 3,5$, $P = 0,041$) și tumori mai mici ($54,6 \pm 32,8$ vs $65,9 \pm 38,4$ mm, $P = 0,0766$, ns) decât alți pacienți. Stadiul bolii hepatice, măsurat prin scorul Child-Pugh, a fost, așa cum era de așteptat, mai sever la pacienții VHC ($P = 0,036$). În plus, scorurile noninvazive care evaluează evoluția bolilor hepatice, cum ar fi indicele raportului aspartat aminotransferază-trombocite (APRI) sau indicele Fibrosis-4 (FIB-4), s-au înrăutățit semnificativ în CrH provocat de VHC. De asemenea, folosind sistemele de stadializare pentru pacienții care nu au fost transplantați în cadrul criteriilor de la Milano, pacienții cu VHC au prezentat scoruri mai severe decât alți pacienți. Pacienții infectați din sudul Moldovei au fost suprareprezențați de hepatopatia HBsAg – pozitivă (27,7% față de 10,2%, OR = 3,17, ÎI 95%: 1,17-9,05, $P = 0,012$). Acești pacienții au fost mai des tatuați decât ceilalți (22,2 vs 6,1%, OR = 4,3, 95% CI: 1,1-20,2, $P = 0,019$). Coinfecțați [HBsAg (+) / anti-HCV (+)] au fost, de asemenea, mai des proveniți din regiunea de Sud (38,8 vs 14,1%, OR = 3,80, IC 95: 1,09-12,63, $P = 0,0174$) adesea tatuați (31,2 vs 9,5%, $P = 0,0308$) și/sau utilizatori de droguri intravenoase (23,5 vs 7,3%, $P = 0,0022$) decât alții. Aceste observații sugerează că coinfecțiile cu VHB/VHC apar în special la persoanele adulte cu comportamente cu risc sporit.

Interesante date au fost obținute cu privire la interrelația dintre VHD și carcinomul hepatocelular. Pacienții infectați cu virusul Delta au fost cu 6 ani mai tineri decât ceilalți pacienți ($54,0 \pm 8,3$ vs $60,5 \pm 10,1$ ani, $P = 0,0041$) și au fost afectați cu tumori mai mari ($75,7 \pm 9,6$ vs $56,0 \pm 3,2$, 0,0184). Ciroza hepatică a avut tendința de a fi prezentă universal la acești pacienți (95,8 vs 79,2%, OR = 5,96, CI 95%: 0,87-256,95, $P = 0,074$). După cum era de așteptat, scorul CLIP (scor de stadializare al CrH) a fost puțin mai mare la pacienții cu VHD decât în cazul altor pacienți. În ceea ce privește factorii de risc ai suprainfecției cu virusul Delta, consumul intravenos de droguri a fost mai frecvent în rândul pacienților seropozitivi decât al altor pacienți (23,8 vs 6,5%, OR = 4,34, 95% IC: 0,93-19,52, $P = 0,0312$).

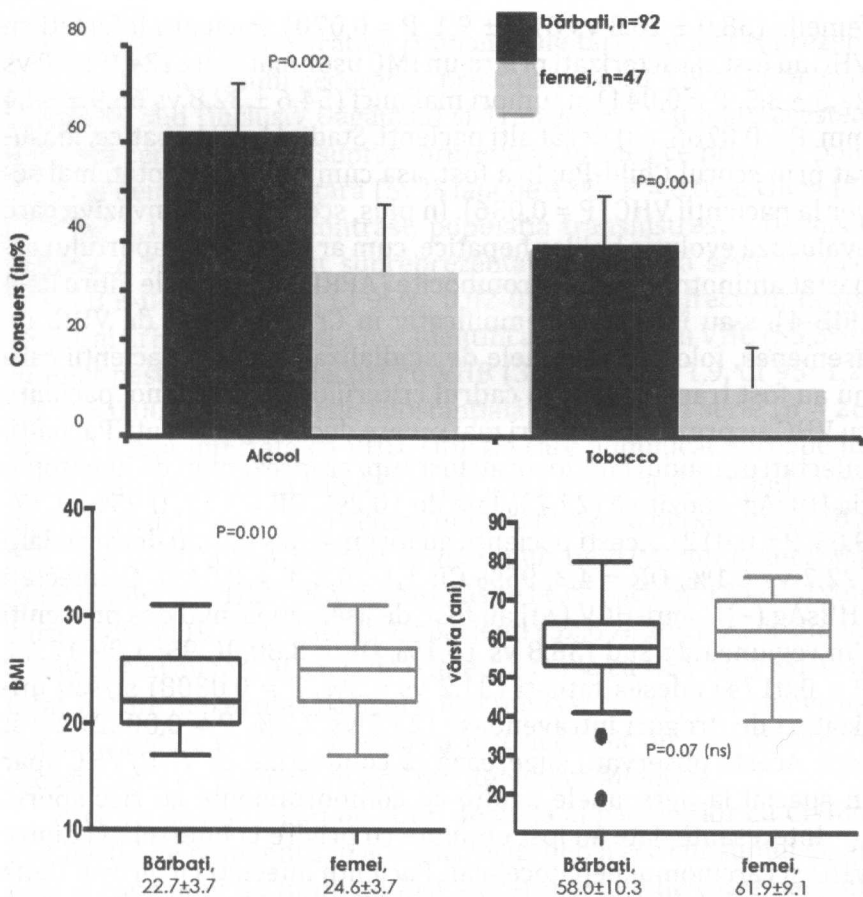


Figura 1: Diferențe clinico-biologice dintre bărbați și femei. A_ bărbații sunt expuși semnificativ factorilor de risc (alcool și tobacco) pentru CrH. B_ Femeile sunt caracterizate de IMC (BMI) mai mare decât bărbații. C_ Bărbații dezvoltă CrH mai precoce decât femeile

În mod remarcabil, pacienții cu infecție dublă VHB și VHC au fost, de asemenea, mai frecvent seropozitivi pentru anti-VHD decât pentru alți subiecți (66,6 vs 12,5%, OR = 13,5, 95% IC: 3,6-57,9, P = 1,3 E-05).

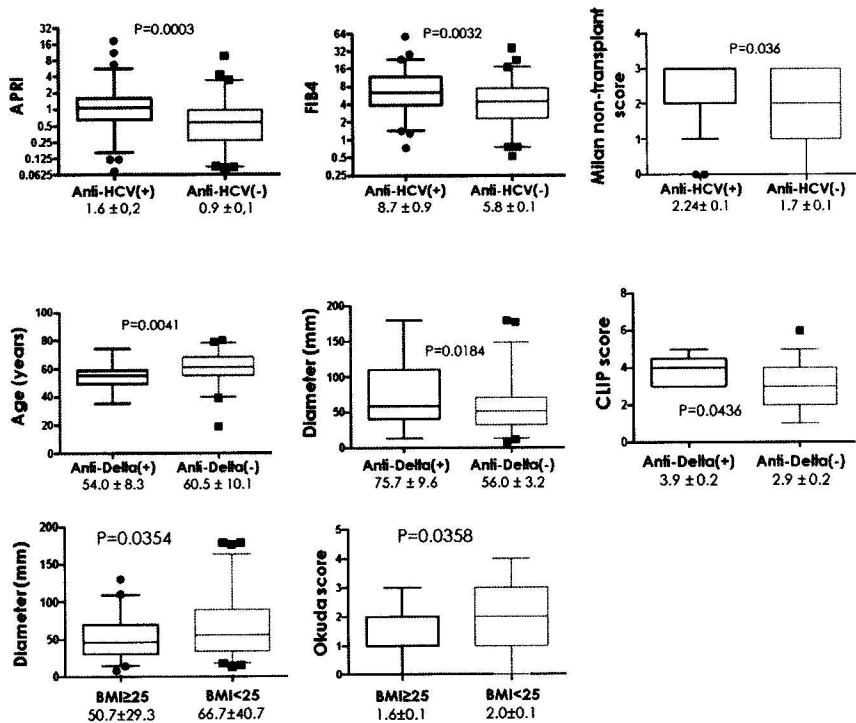
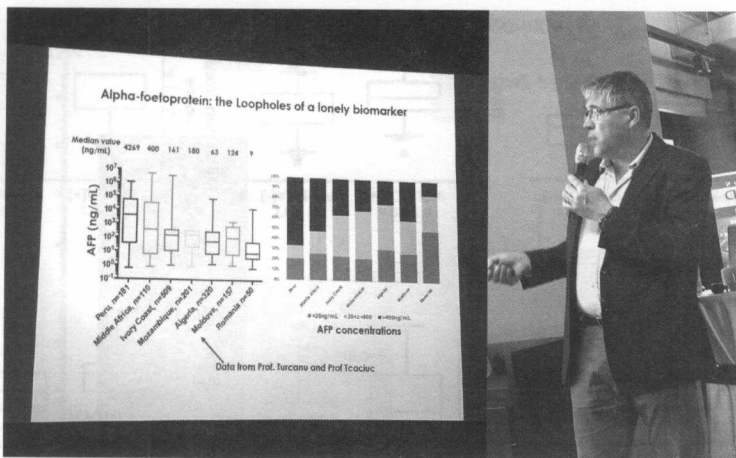


Figura 2: A-C_Pacienții cu Anti-HCV (+) prezintă scoruri de progresie mai severe. D-F_Pacienții cu anti-Delta (+) sunt mai tineri, prezintă tumori mai mari și scor CLIP mai sever decât alți pacienți. G-H_pacienții supraponderali au tumori mai mici și scorul Okuda mai puțin sever decât alți pacienți

Cel puțin unul dintre cele 3 virusuri (VHB, VHC sau VHD) a fost prezent în mai mult de 80% din cazuri în seria curentă. O astfel de situație care nu este așa de frecvent observată pe întreg continentul european, în care consumul de alcool și condițiile metabolice (T2D, obezitatea) reprezintă adesea cauze importante ale CrH. Într-o lucrare recentă, Martel și alții au observat că Italia era țara europeană cu cea mai mare rată de cazuri HCC asociate cu virusul (78,4%) (*de Martel et. al., 2015*).



Deși rezultatele noastre merită o confirmare suplimentară, se pare că Moldova ar putea chiar să depășească această rată. Mai mult decât atât, deoarece nu am avut ocazia să explorăm metode moleculare pentru prezența infecției oculte B la cei 25 de pacienți non B non C (9 dintre aceștia au fost pozitivi pentru anti-HBc), avem dreptul să presupunem că proporția reală din cazurile asociate cu virusul ar putea fi chiar mai mari decât cele raportate în prezent. Situația moldovenească este, prin urmare, mai apropiată de cele observate în Africa Subsahariană sau Asia de Est decât față de epidemiologia europeană uzuală (Perz et al., 2006, Raza et al., 2007, de Martel et al., 2015). Am observat că un sfert din pacienții examinați au fost coinfectați (fie VHB / VHD, fie VHB / VHC), o situație aparent rar observată în cazurile de CrH din Europa. Ca o ilustrare, rata coinfecției VHB / VHC la pacienții cu CrH (13%) a fost mai mare decât cea raportată în prezent la restul continentului european, unde cea mai mare prevalență a fost observată în Belgia (8,5%) (de Martel et al., 2015). O trăsătură distinctă a cercetării respective a fost prezența frecventă a VHD, deoarece această cauză a fost mai puțin prezentă în cazurile CrH la pacienții europeni, aceasta fiind, fără îndoială, semnul distinctiv al Moldovei și al României în Europa. Studiile de teren ar trebui efectuate în sud-vestul Moldovei pentru a înțelege mai bine modalitățile de circulație a virusului VHB și VHD.

METODOLOGIA DE DIAGNOSTIC A HEPATITEI CRONICE VIRALE DELTA

HEPATOPATIA CRONICĂ VIRALĂ DELTA - METODE DE DIAGNOSTIC

I. Trepte de diagnostic serologic al infecției virale delta:

- Prima treaptă presupune diferențierea dintre infecția cu virusul hepatic B și infecția cu virusul hepatitic Delta. Diagnosticul diferențial dintre aceste boli este esențial pentru înțelegerea și aplicarea adecvată a managementului infecției virale delta, care este considerată un factor etiologic important al hepatitei fulminante sau ca factor de progresie și agravare a hepatitei cronice virale B.

- În etapa a doua, se realizează distingerea dintre coinfecția și superinfecția cu virusul hepatitic Delta, având în vedere evoluția coinfecției rareori în hepatita cronică (1-2%), iar superinfecției în cronicizare la majoritatea pacienților (95%).

- Etapa a treia implică diferențierea dintre hepatita acută virală Delta și hepatita cronică virală Delta; dintre hepatita cronică virală Delta și ciroza hepatică virală Delta.

- Și etapa a patra se bazează pe determinarea genotipurilor VHD, importante pentru evaluarea clinică și epidemiologică (această etapă este rareori aplicată).

În hepatita acută diagnosticul se va baza pe detectarea serologică a anti-VHD (apar în cadrul seroconversiei AgVHD), totuși să ținem cont și de faptul că apariția anticorpilor poate întârzia până la 1-2 luni. De aceea retestarea anti-VHD poate fi repetată în decurs de 1-2 luni, dacă inițial testul a fost negativ, și în special la persoanele din grupul de risc (utilizatorii de droguri intravenoase, sau persoanele cu contacte sexuale multiple). Pentru pacienții cu hepatită fulminantă, mai degrabă se recomandă testarea ARN VHD, având în vedere că seroconversia și detectarea anti-VHD pot fi obținute tardiv.

Când suspectăm și testăm VHD-infecția?

In hepatita acuta HBV (HBsAg+, antiHBcorIgM+) de exclus HDV acuta (antiHDV IgM)

In hepatita acuta la purtatorii cronici de HBsAg (fiind exclusa reactivarea HBV), de exclus superinfecția cu HDV (antiHDV IgM)

In hepatita cronica HBV (HBsAg pozitiva) este obligator de testat la HDV – infecție (antiHDV total)

Doar 1/3 dintre purtătorii HBsAg pozitivi sunt testați pentru infecția cu VHD în Grecia (Manesis și coaut., 2013)

Doar 8,5% dintre pacienții HBsAg pozitivi sunt testați pentru VHD în SUA (Kushner și coaut., 2015)

8-10% dintre pacienții HBsAg pozitivi prezintă anti-VHD în Germania, dintre care ¼ nu sunt originari din Germania (Wedemeyer 2007)

Marcherii serici și semnificația lor în infecția cu virusul hepatic delta

Marcherul de diagnostic	Semnificația testului
Anti-VHD IgG	Pozitiv la pacienții expuși VHD Persistent pentru un timp (luni) și după clearance-ul viral
Anti-VHD IgM	Pozitiv în infecția acută Negativ în infecția rezolvată (deși se poate reține în ser încă câteva luni) Persistă în infecția cronică virală delta, perioadele de exacerbare

ARN VHD	<p>Apreciat prin testul calitativ: Marcher al replicării VHD Pozitiv în infecția acută virală delta Pozitiv în infecția cronică virală delta Negativ în vindecarea spontană a VHD sau după eradicarea terapeutică</p> <p>Apreciat prin testul cantitativ: Util în monitorizarea terapeutică a VHD Predictor pentru durata tratamentului antiviral Predictor pentru dezvoltarea complicațiilor evolutive în VHD</p>
HBsAg	<p>Aprecierea prin test calitativ: Pozitiv în toate cazurile de infecție virală delta</p> <p>Aprecierea prin test cantitativ Corelează pozitiv cu ARN VHD Disparația HBsAg semnifică cleanace-ul VHD Util în monitorizarea terapeutică și predictor pentru eficacitatea terapeutică</p>
HBeAg	<p>Negativ în 95% dintre pacienții cu infecția virală delta</p>
ADN VHB	<p>Aprecierea prin test calitativ: AND VHB negative indică supresia VHB de VHD Se apreciază negative sau într-o cantitate mică la majoritatea pacienților La pacienții cu HBeAg pozitiv, AND VHB devine pozitiv AND VHB se poate pozitiva în timpul terapiei VHD cu Interferon.</p> <p>Aprecierea prin test cantitativ: AND VHD > 2000 ui/ml în cazul hepatitei cronice și >1000 ui/m în cazul cirozei hepatice, presupune adăugarea analogilor nucleoti(z)i dicitici în tratamentul pacienților cu infecție cronică virală delta.</p>

La pacienții cu anti-VHD pozitiv, următoarea etapă este de a estima nivelul ARN-ului VHD în ser, pentru a determina dacă prezența anticorpului anti-VHD reflectă o infecție activă persistentă (ARN-ul VHD) sau reprezintă doar o urmă serologică într-un titru în descreștere (ARN VHD negativ). La pacienții cu infecție virală delta și boală hepatică (ce prezintă și modificări ale activității ALT), este esențial să se facă distincția între tipul de infecție cu VHD și VHB, indiferent dacă este o coinfecție sau superinfecție la pacienții cu HBsAg cronic, deoarece prognosticul și managementul celor două tipuri de infecții sunt diferite (Buti M. și colab., 1988).

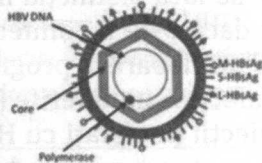
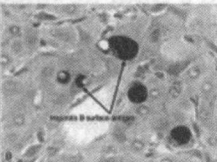
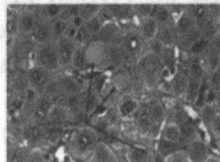
La subiecții depistați cu HBsAg pozitiv și care trăiesc în zone endemice pentru hepatita delta se recomandă să se determine faza infecției VHB (acută sau cronică) prin screening-ul anti-HBc IgM și total. Infecția VHB acută este caracterizată prin prezența anti-HBcIgM și, atunci când este însoțită de anti-HDV total și/sau IgM, corespunde unei coinfecții VHD. Infecția hepatică cronică virală B este caracterizată prin prezența anti-HBc IgG (anti-HBc total pozitiv și anti-HBc IgM) și atunci când este însoțită de anti-VHD total și/sau IgM total, aceasta corespunde unei suprainfecții VHD. (Jardi R., 1995).

Să nu uităm și despre cuantificarea HBsAg-ului seric, care este utilă mai ales la pacienții cu forma HBeAg negativă a hepatitei cronice virale B, precum și la pacienții cu hepatita cronică sub interferonoterapie, fiind un punct important ce va dicta prelungirea sau stoparea tratamentului.

Atât în coinfecția, cât și în superinfecția VHD, este necesară aprecierea ARN VHD utilizând tehnici moleculare cum ar fi reacția de polimerizare în lanț (PCR), deoarece este necesară cuantificarea virusului circulant în sânge (PCR în timp real) și testarea genotipului (PCR convențional, RFLP sau secvențiere). În cazul în care ARN-ul VHD este negativ, se recomandă repetarea PCR și/sau, dacă este necesar, utilizarea altor metode de diagnostic, cum ar fi imunohistologia biopsatului hepatic (Buti M. et. al., 1995).

Purtătorul "inactiv" de HBsAg!

- Purtătorul de HBsAg: activ (HBsAg >1000 UI/ml) și non-activ (<1000 ui/ml)
- qHBsAg > 1000 Ui/ml (AND HBV <2000) – risc înalt pentru HBV - Hbe neg., ciroză hepatică, Cr hepatocelular
- qHBsAg <1000 (AND HBV <2000) – "adevărat" purtător inactiv
- qHBsAg <100 – predictor pentru pierderea HBsAg in timp



Tai-Chung Teng, Jia-Horng Kao Evolution of viral biomarkers in predicting outcomes of chronic hepatitis B patients: From DNA to surface antigens

Ac.antiHDV sum pozitiv/ ARN HDV negativ – indica reconvalescenta postinfecțioasă

Ac. antiHDV pozit poate persista mai multi ani dupa seroconversia HBsAg

Ac.antiHDV pot ramine detectabili dupa transpl hep cu HBsAg/ADN HBV neg

Ac.antiHDV IgM trebuie testati la cei cu ARN HDV negativi, in prezenta unei agravari hepatice la cei cu HBsAg poz

**Ac.antiHDV/
ARN HDV**

Ac.antiHDV IgM coreleaza cu activitatea procesului inflamator hepatic

Ac.antiHDV IgM – poate fi predictor pentru raspunsul antiviral

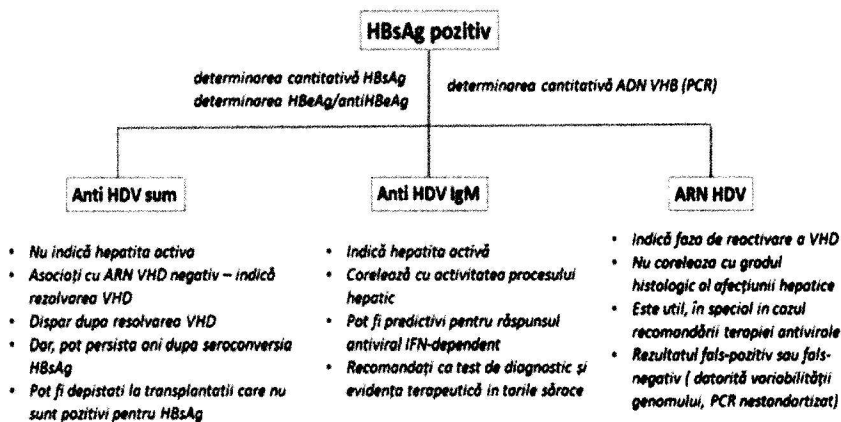
ARN HDV poate fi fals-negativ: variabilitatea genomului HDV si in lipsa standartizarii testului PCR

ARN HDV – false-negativ in cazul fluctuatiei incarcaturii virale (sub detectie testului PCR)

Datorită variabilității genomului și insuficienței standarti-zării a ARN VHD, acesta din urmă poate fi fals-negativ sau sub li-mita detecției în cazul fluctuației încărcăturii virale. În acest caz se recomandă retestarea ARN VHD, precum și anti-VHD IgM. La pacienții cu marcheri serologici pozitivi pentru VHD se recomandă testarea cantitativă a HBsAg, ce prezintă relevanță clinică la acești pacienți, corelând cu activitatea histologică hepatică. De asemenea,

la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta este important să se efectueze screeningul și pentru alte infecții virale cum ar fi virusul hepatitei C și HIV (Jardi et. al., 1996).

Diagnosticul serologic al infecției cronice virale delta



La pacienții cu VHD, diagnosticul definitiv prin biopsie hepatică se face prin identificarea HDAg în țesutul hepatic. Cantitatea de HDAg scade odată cu progresia fibrozei, fiind aproape nedetectabil în stadiul final al bolii (Luan Felipo Botelho-Souza et. al., 2017).

Recomandările ghidurilor internaționale (EASL 2017, AASLD 2018), precum și naționale (PCN, 2016), ne obligă ca toți pacienții detectați cu infecție hepatică virală B cu sau fără delta să fie testați la anticorpii anti-VHA, și cei determinați a fi negativi, să fie vaccinați contra hepatitei A. Hepatita A dezvoltată la un pacient cu infecție cronică virală B cu/fără antigen delta, va agrava evoluția clinică a bolii preexistente.

STRATEGII TERAPEUTICE ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ

STRATEGII TERAPEUTICE ÎN HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B FĂRĂ ANTIGEN DELTA

Indicații pentru tratamentul antiviral:

1. Toți pacienții cu hepatită cronică virală B, varianta HBeAg pozitivă sau HBeAg negativă, definiți prin ADN VHB > 2000 ui/ml și nivelul seric ALT > decât valoarea normală și/sau cu fibroză sau necroinflamatie moderată - **trebuie tratați**.

2. Pacienții cu ciroză hepatică virală B compensată sau decompensată cu ADN VHB pozitiv (cu diferit nivel al viremiei) indiferent de valoarea ALT - **trebuie tratați**.

3. Pacienții cu ADN VHB > 20000 ui/ml și ALT > 2 valori normale, indiferent de gradul fibrozei hepatice - **trebuie tratați**.

4. Pacienții cu hepatită cronică virală B, varianta HBeAg pozitivă; definiți printr-un nivel înalt de ADN VHB în prezența nivelului seric ALT persistent normal, cu vârsta mai mare de 30 ani, indiferent de gradul de activitate histologică - **trebuie tratați**.

5. Pacienții cu hepatită cronică virală B (varianta HBeAg pozitivă sau HBeAg negativă) cu ADN VHB pozitiv, cu istoric familial de CrH sau în prezența manifestărilor extrahepatice, chiar dacă nu întrunesc toate indicațiile pentru tratamentul antiviral - **trebuie tratați**.

Recomandări pentru monitorizarea pacienților cu hepatită cronică virală B (aprecierea nivelului seric ALT, ADN VHB și gradului de fibroză), care nu sunt eligibili pentru terapia antivirală:

1. Pacienții cu hepatita cronică virală B (varianta HBeAg pozitivă), cu vârsta mai mica de 30 de ani și nu întrunesc indicațiile pentru tratamentul antiviral, trebuie să fie evaluați fiecare 3 luni pentru nivelul ALT, 6-12 luni nivelul seric AND VHB și la fiecare 12 luni gradul de fibroză (aprecierea non-invazivă).

2. Pacienții cu hepatită cronică virală B (varianta HBeAg negativă), AND VHB < 2000 ui/ml, care nu întrunesc indicațiile pentru

terapia antivirală trebuie să fie evaluată la fiecare 6 luni – nivelul ALT, la fiecare 12 luni – ADN VHB și o dată la 2-3 ani – gradul de fibroză (estimare noninvazivă).

3. Pacienții cu hepatită cronică virală B (variante HBeAg negativă) și nivelul seric ADN VHB > 2000 ui/ml care nu întrunesc indicațiile pentru terapia antivirală trebuie să fie evaluați la fiecare 3 luni prin nivelul ALT în primul an, și fiecare 6 luni în următorii ani de monitorizare, iar nivelul ADN VHB și gradul de fibroză – la fiecare 12 luni în primii 3 ani, ulterior odată la 2-3 ani.

Analogii nucleozidici utilizați în terapia pacienților cu hepatită cronică virală B

ETV	Analog carboxylic al guanozinei ce inhiba funcția AND-polimerazei. Doza: 0.5 - 1.0 mg/zi, per/os	Supresia replicării VHB la pacienții naivi, la cei cu mutații rezistente la LAM. Rata de apariție a rezistenței este cea mai redusă comparativ cu ceilalți analogi.
TDF TAF	Nucleotide acidice, produc suprimarea profundă a ADN-VHB; Doza: 300 mg/zi (TDF), 25 mg (TAF), per/os	Mai puternic decât ADF, cu mai puține efecte negative asupra rinichilor. Prezintă risc scăzut în apariția rezistenței
TBV	Inhibitor puternic al replicării VHB; Doza: 600 mg/zi, per/os	Incidență ridicată de rezistență la pacienții cu valoarea inițială mare a ADN VHB și la cei cu nivelurile de ADN VHB detectabil după 6 luni de la inițierea terapiei
LAM	Inhiba activitatea polimerazei VHB-AND dependente. Doza: 100 mg/zi, per/os	Biodisponibilitatea bună, activitatea supresivă puternică, toxicitate redusă, cost acceptabil. Rezistență sporită care crește odată cu durata tratamentului.
ADF	Nucleozid al adenozin-monofosfatului. Doza: 10 mg/zi, per/os	Rata de apariție a mutațiilor rezistente mai redusă, cost înalt, efecte renale evidente.

Să menționăm că pentru tratamentul pacienților cu hepatita cronică virală B astăzi se recomandă două tipuri de terapii: cu analogii nucleo(ti)zidici și interferonoterapia. Analogii nucleozidici aprobați în Europa sunt: lamivudine (LAM), adefovir dipivoxil (ADV), telbivudina (TBV), entecavir (ETV) și tenofovir disoproxil fumarate (TDF) ori tenofovir alafenamide (TAF).

Analogii nucleozidici pot fi selectați în funcție de gradul de rezistență: a) analogi cu barieră joasă de rezistență: LAM, ADF, TBV; b) analogi cu barieră înaltă de rezistență: ETV, TDF, TAF. Avantajul administrării analogilor nucleozidici cu barieră înaltă de rezistență este predictibilitatea înaltă pentru eficacitatea de termen lung al supresiei AND VHB, precum și profilul inofensiv.

Administrarea de lungă durată ale analogilor nucleozidici potenți, cu barieră înaltă de rezistență (ETV, TDF și TAF) este strategia preferabilă în terapia hepatitei cronice virale B. Administrarea LAM, ADV și TBV nu este recomandată în tratamentul hepatitei cronice virale B.

Analogii nucleozidici sunt indicați:

- oricărui pacient infectat cu VHB, care include criteriile necesare: ALT > valoarea normală, ADN VHB > 20000 ui/ml (variantea Hbe+) și >2000 ui/ml (variantea Hbe-), grad de fibroză >F1);
- ca opțiune terapeutică pentru pacienții cu: boli hepatice virale B decompensate, transplantații, cu manifestări extrahepatice, hepatita acută VHB severă sau exacerbări severe ale hepatitei cronice B, reactivarea VHB la imunosupresați.
- Pentru prevenirea transmiterii infecției la pacienții cu viremia înaltă, care nu întrunesc toate criteriile standard pentru terapia antivirală.

Răspunsul virusologic la terapia cu analogi nucleozidici poate fi: răspuns serologic, biochimic, virusologic și histologic.

- Răspuns virusologic pe analogi nucleozidici este definit prin AND VHB nedetectabil, determinat prin PCR cantitativ;
- Non-responsivii primari – nivelul seric de ADN VHB se reduce cu mai puțin de 1 log după 3 luni de tratament,
- Răspuns virusologic parțial – nivelul seric de ADN VHB se reduce cu mai mult de 1 log zecimal după 12 luni de tratament la pacienții complianți;
- Spargerea virusologică – sporirea nivelului seric de ADN VHB cu mai mult de 1 log zecimal față de cea mai mică valoare atinsă pe durata tratamentului;

- Răspuns virusologic susținut – nivelul seric de ADN VHB <2000 ui/ml, după 12 luni de la finalizarea terapiei cu analogi.

Monitorizarea pacienților care administrează analogi nucleozidici:

- Toți pacienții tratați cu analogi nucleozidici trebuie monitorizați cu evaluarea periodică biochimică (ALT) și virologică (AND VHB);
- Pacienții cu risc de afectare renală tratați cu unul din analogi nucleozidici, precum și toți pacienții tratați cu TDF indiferent de riscul renal, trebuie periodic monitorizați renal: estimarea ratei filtrației glomerulare (eGFR) și nivelul fosfaților serici;
- Pacienții care administrează TDF și sunt cu risc de afectare renală sau osoasă trebuie considerați pentru înlocuirea TDF cu ETV sau TAF.
- Supravegherea pentru CrH rămâne obligatorie la toți pacienții cu ciroză hepatică virală B chiar dacă se află pe tratamentul cu analogi nucleozidici.

Când stopăm terapia cu analogi nucleozidici?

- Stop terapie cu analogii nucleozidici se efectuează când se înregistrează pierderea HBsAg cu sau fără apariția antiHBsAg;
- Stop terapia la pacienții non-cirolici HBeAg pozitivi, care înregistrează seroconversia antigenului HBe și AND VHB nedetectabil, precum și au completat cele 12 luni de terapie de consolidare;
- Stop terapie la pacienții noncirotici HBeAg negativi, care au atins supresia virusologică prelungită (mai mult de 3 ani) sub terapia cu analogi nucleozidici.

Interferonoterapia (PegIFN alfa2a se recomandă selectiv la pacienții cu VHB, cu vârstă tânără, cu fibroza F2-F3, cu valori sporite ale ALT și AND VHB >10 7-8 ui/ml, fără comorbidități severe. Acest tip de tratament are capacitatea de a induce o stare de control imunologic de lungă durată.

Deci, selectarea pacienților pentru interferonoterapie este riguroasă luându-se în considerație viremia, genotipul, gradul afectării hepatice, cantitatea HsAg. Iar durata administrării acestei terapii este finită, de 48 săptămâni. Dezavantajul interferonoterapiei este variabilitatea înaltă a răspunsului virusologic, precum și profilul efectelor adverse multiple.

Tratamentul cu Interferone la pacienții cu hepatită cronică virală B

Interferon alfa-2a	5 mill. IU s/c per zi sau 10 mill. IU s/c 3 ori/sapt	16-24 sapt la HBeAg-positivi si ≥ 12 luni pentru HBeAg-negativi	Efecte adverse: scaderea poftei de mancare, scadere in greutate, mialgii, anxietate, depresie, caderea parului, anemie, leucopenie, trombocitopenie
PegInterferon alfa-2a	180 µg/sapt s/c	48 sapt	

Răspunsul virusologic după terapia cu interferone la pacienții cu hepatită cronică virală B poate fi definit prin mai multe tipuri, și anume:

- Răspunsul virusologic este caracterizat de nivelul seric de ADN VHB < 2000 ui/ml, evaluat la 6 luni de tratament și la sfârșitul terapiei;
- Răspunsul virusologic susținut se caracterizează printr-un nivel seric de ADN VHB < 2000 ui/ml, evaluat la cel puțin 12 luni după sfârșitul terapiei,
- Răspunsul serologic HBe – pierderea HBeAg și apariția antiHBeAg;
- Răspunsul serologic pentru HBsAg – pierderea HBsAg cu/fără apariția antiHBsAg;
- Răspunsul biochimic – normalizarea nivelului seric al ALT post-terapie (la fiecare 3 luni timp de 1 an postterapie trebuie evaluat).
- Răspuns histologic – descreșterea activității necroinflamatorii cu > 2 puncte scor Ishak), fără agravarea fibrozei hepatice.

Monitorizarea pacienților tratați cu PegIFN alfa:

- Toți pacienții tratați cu PegIFN alfa trebuie periodic evaluați cel puțin prin examenul hemogramei; nivelul ALT, TSH, ADN VHB cantitativ, precum și HBsAg cantitativ (fiecare 3 luni pe durata tratamentului, precum și la 6 și 12 luni după sfârșitul tratamentului);
- Pacienții HBeAg pozitivi tratați cu PegIFN alfa trebuie să includă și evaluarea statusului HBeAg și anti HBeAg;
- Pacienții care au obținut răspuns virusologic după terapia cu PegIFN alfa rămân pe un termen îndelungat sub supraveghere din cauza riscului înalt de relaps.
- Cantitatea HBsAg trebuie evaluate o dată-n an după finalizarea tratamentului, pentru că rata pierderii HBsAg crește în timp.

O mare parte dintre pacienții care au atins răspuns virusologic susținut după terapia cu PegIFN mențin acest răspuns pe un termen îndelungat, cel puțin 5 ani. La acești pacienți nu se înregistrează progresia afecțiunii hepatice, iar gradul afectării histologice se reduce. Rata pierderii HBsAg la responderii susținuți sporește gradual la circa 50% după 5 ani de la sfârștul terapiei.

Strategii opționale în tratamentul afecțiunilor hepatice virale B

1. Combinarea de novo a doi analogi nucleozidici cu barieră înaltă de rezistență (ETV, TDF, TAF). Rezultatele cercetărilor privind combinarea acestor analogi la pacienții naivi sunt controversate. Astfel, într-un studiu, s-a observat că combinarea dintre ETV și TDF induce o supresie virusologică la 83% dintre pacienții HBeAg pozitivi, versus 76% pacienți care au administrat monoterapia cu ETV. Totuși, nu a fost înregistrată o diferență semnificativă în pierderea HBsAg. (Lok A.S. et. al., 2012). La combinarea TDF cu emtricitabine s-a obținut o supresie virusologică de 76% la naivii HBeAg pozitivi, versus 55% de monoterapiei cu TDF (durata tratamentului 192 săptămâni) (Chan H.L. et. al., 2014).

2. La pacienții cu un răspuns virusologic incomplet, ce se află pe tratament îndelungat cu un analog nucleozidic potent (ETV, TDF,

TAF), poate fi considerată opțiune de a combina cu un alt analog sau de a înlocui cu un alt analog potent.

3. Combinarea de novo dintre un analog nucleozidic cu PegIFN alfa la pacienții cu hepatita cronică virală B nu este recomandată.

4. Strategia de tratament pentru pacienții HBeAg pozitivi pe o durată scurtă cu un analog nucleozidic potent, după care se suplimentează cu PegIFN alfa nu este pe moment susținută de dovezi certe de eficacitate.

5. La pacienții care au obținut supresia virală pe un tratament de lungă durată cu un analog nucleozidic, nu este recomandabilă aderarea sau înlocuirea cu PegIFN alfa.

TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE VIRALE DELTA

Nu există o terapie specifică pentru infecția cronică virală delta. Precum și nu există un vaccin contra infecției cu virusul hepatitic delta. Dar, precum spunea Dl Mario Rizzetto (cu privire la concep-tul cercetării noastre) pentru eliminarea hepatitei delta, trebuie vaccinate toate persoanele din grupul de risc, precum și tratate toa-te persoanele cu hepatita B, care întrunesc criteriile pentru trata-ment, iar în cazurile când nu întrunesc criteriile standard de trata-ment antiviral trebuie să fie monitorizați adecvat. Să nu uităm, că la noi în țară mai mulți ani consecutiv sunt implementate pro-grame de sănătate pentru combaterea hepatitelor virale. Astfel, în cadrul acestor programe se promovează vaccinarea răspândită a populației contra VHB, precum și sunt alocate medicamente anti-virale anti-VHB și anti-VHD. Dar, să ne oprim cu câteva recomandări terapeutice, înaintate de ghidurile internaționale de valoare (EASL 2017, AASLD 2017) pentru pacienții cu hepatita cronică virală B.

De fapt, terapia hepatopatiei cronice virale Delta nu s-a modifi-cat din anii '80. Interferonul alfa, standard sau pegilat, rămâne sin-gura opțiune aprobată disponibilă până în prezent. Hadzyannis SJ promitea în anii 1990 că interferonul ar fi o soluție pentru pacienții cu infecție virală delta având în vedere efectele sale imunomu-latoare și antiapoptotice. Farci și coaut, prezentau pe 3 noiembrie în 1990 în cadrul Asociației Americane pentru Studiul Ficatului despre rezultatele primului studiu randomizat care cerceta efica-citatea virusologică, biochimică și histologică a interferonoterapiei cu doze mari și doze mici la pacienții cu hepatopatie cronică vira-lă Delta. Astfel, rata răspunsului s-a dovedit a fi proporțională cu doza de interferon, doza de 9 milioane de unități de trei ori pe săptămână fiind mai eficientă decât 3 milioane de trei ori pe săp-tămână (*Farci P., Mandas A., Coiana A., și coaut., 1994*). Pacienții care au administrat doze mari de Interferon alfa (9 mln/3 ori pe săp-tămână) au avut o îmbunătățire histologică evidentă, exteriorizată prin: reducerea necrozei periportale, descreșterea inflamației portale și

inflamației lobulare, comparativ cu pacienții care nu au administrat terapia antivirală, precum și cu cei care au injectat IFN 3 mil. de 3 ori/săptămână.

Punctele finale ale tratamentului antiviral în hepatita cronică virală delta:

- Eradicarea sau supresia replicării VHD
- Eradicarea VHB cu clearance-ul sau seroconversia HBsAg
- Normalizarea testelor biochimice și îmbunătățirea histologică

Recomandări terapeutice în hepatita cronică virală delta

- PegIFN alfa > 48 săptămâni
- Analogii ucleozidici pot fi considerați la pacienții cu hepatita cronică virală delta și viremie activă pentru VHB

Predictorii răspunsului virusologic la pacienții cu hepatita cronică virală delta

- Genotipul non-1 al VHD
- Viremia inițială a VHD < 10 000000 copii/ml
- ARN VHD (PCR) negativ în luna a VI-a de tratament cu interferon
- Titrul inițial redus de HBsAg

Tratamentul antiviral în hepatita cronică virală delta.

Meta-analiza (C. Triantos, M. Kalafateli, V. Nicolopoulou et. al Aliment. Pharamcol Ther 2012)

Grupul I	IFN alfa/fără TAV	IFN alfa mai eficient în obținerea răspunsului biochimic (OR, 0.11 (95%CI, 0.04-0.2), și virusologic (OR, 0.08 (95%CI, 0.03-0.2), dar slab eficient în menținerea răspunsului virusologic
Grupul II	IFN alfa doza redusă/ IFN alfa doza înaltă	IFN alfa doza înaltă mai eficientă în obținerea răspunsului biochimic (OR, 0.24 (95%CI, 0.08-0.73), și virusologic (OR, 0.27 (95%CI, 0.01-0.74).
Grupul III	IFN alfa +/- Lamivudina/	Fără beneficii în primul grup (IFN + Lamivudină) vs grupul doi (IFN – fără Lamivudină) de regim terapeutic

Grupul IV	PegIFN alfa/ analogi nucleozidici	PegIFN alfa mai eficient în obținerea răspunsului virusologic (OR, 0.419 (95%CI, 0.018-0.974), răspunsului virusologic susținut (OR, 0.404 (95%CI, 0.189-0.866), și ameliorarea activității necroinflamatorii (OR, 0.308 (95%CI, 0.129-0.732),
-----------	-----------------------------------	--

Interferonul convențional administrat timp de un an are ca rezultat răspunsul virusologic și biochimic la sfârșitul tratamentului la o treime dintre pacienți. Cu toate acestea, răspunsul virusologic susținut (SVR) la 6 luni după tratament este observat numai la 17% dintre pacienți (*Abbas Z., Khan M.A., Salih M., și coaut., 2011*). Tratatamentul cu interferon pegilat (PEG-IFN) are ca rezultat SVR la șase luni după tratament la un sfert din pacienți (*Abbas Z., Memon M.S., Mithani H. și coaut., 2014*). Administrarea săptămânală de PEG-IFN este utilizată în prezent pe o perioadă de la 12 până la 18 luni. SVR la șase luni corelează cu absența fibrozei avansate în majoritatea cazurilor (*Tugui L., Dumitru M., Iacob S., și coaut., 2014*). Relapsul întârziat (adică după mai mult de 6 luni) al ARN-ului VHD poate să apară după terapia cu PEG-IFN, astfel termenul „răspuns virologic susținut” trebuie utilizat cu prudență la infecția cu VHD (*Heidrich B., Yurdaydin C., Kabaçam G. și coaut., 2014*).

Daryl T.-Y. Lau, David E. Kleiner, Yoon Park și coaut. (*Gastroenterology* 1999) demonstrează că terapia cu *Interferon alfa 2a câte 5 mil. zilnic, timp de 12 ani* rezolvă hepatopatia delta definitiv, prin dispariția atât antigenului delta și antigenului HBs din țesutul hepatic, cât și restabilește parenchimul hepatic (de la ciroză la ficat normal).

De ce infecția cu virusul hepatitic delta este dificil de tratat?

Bineînțeles, VHD nu este un virus obișnuit și nu oferă nici o țintă pentru atacul antiviral; este prea mic pentru a codifica proteinele complexe necesare pentru replicarea independentă și se bazează în întregime pe mecanismele replicative ale hepatocitelor pentru sinteza sa. Potențialele medicamente antivirale sunt disponibile pentru a controla sinteza ADN-ului VHB, dar nu și pentru ARN-VHD.

VHD are nevoie de HBsAg pentru a pătrunde în hepatocite și a se propaga și atâta timp cât HBsAg este exprimat de ADN-ul VHB circular covalent închis, care este protejat de atacul antiviralelor, VHD poate să prospere indiferent de inhibarea sintezei virionilor VHB.

Răspunsul la terapia antivirală cu IFN la pacienții cu infecție cronică virală VHD este determinat de mai mulți parametri: biochimici, virusologici, histologic.

Eficacitatea interferonoterapiei la pacienții cu hepatopatie cronică delta

Eficacitatea terapeutică	Definirea
Răspunsul biochimic total	Normalizarea aminotransaminazelor ALT, AST - Evaluarea ALT, AST este necesară în fiecare lună pe durata terapiei cu IFN
Răspunsul virusologic (RV) — RV total — RV partial	ARN VHD nedetectabil (PCR, cantitativ) ARN VHD redus cu cel puțin 1 log, adică de 100 de ori față de valoarea inițială - Evaluarea ARN VHD este recomandabilă la 3, 6, 12 luni pe perioada terapiei antivirale
— Răspunsul virusologic susținut (adică, menținerea ARN VHD negativ posttratament) este considerat pentru pacienții cu infecția virală VHD, dacă ARN VHD negativ (obținut prin intrferonoterapie) se menține pe o durată de 3 ani.	
— Eficacitatea absolută a terapiei cu PegINF al pacienților cu VHD este considerată doar la pierderea HBsAg și obținerea antiHBsAg.	
Răspunsul histologic	Descreșterea inflamației hepatice (> 2 puncte) și fibrozei hepatice (> 1 punct).
Infecția virală Delta aproape întotdeauna are o evoluție severă de boală și un prognostic sărac; prin urmare, tratamentul cu PegINF este recomandat indiferent de rezultatele histologice (sigur, luând în calcul contraindicațiile clinice).	

După inițierea tratamentului cu PEG-IFN, s-a observat o întârziere medie de 9 zile (intervalul interquartila 5-15) fără modificări semnificative ale nivelului VHD. Ulterior, VHD a scăzut într-o manieră bifazică, unde o primă fază rapidă, care a durat 25 zile (intervalul interquartil: 23-58), a fost urmată de o fază secundă mai lentă sau de platou. Niciunul dintre pacienții cu a doua fază în VHD nu a obținut clearance-ul virologic complet. Observarea faptului că o fază plată secundară în cinetica VHD și HBsAg a fost asociată cu eșecul de a atinge RVS oferă bază pentru elaborarea regulilor de oprire timpurie în timpul tratamentului cu PEG-IFN la pacienții infectați cu VHD (*Guedj J., și coaut., 2014*). Acest studiu efectuat de Guedj J., Rotman Y. și Cotler S.J. oferă prima analiză de cinetică detaliată a VHD pe durata terapiei cu interferon pegilat și prezintă informații noi despre infecția și tratamentul infecției cronice virale delta. Așa că cercetătorii au descris că după o întârziere de câteva zile, nivelurile de ARN VHD scad într-un model bifazic, cu o primă fază de declin virală rapidă, care durează de la 2 zile la 14 săptămâni, urmată de o scădere mai lentă a fazei a doua sau de un platou scăzut. Totodată, se menționează că în contrast cu VHD, HBsAg a avut un declin liniar monofazic (sau platou) cu o pantă paralelă cu a doua fază a declinului ARN-ului VHD (sau a platoului). *Scăderea HBsAg paralel cu a doua fază a cineticii ARN-ului VHD sugerează un mecanism comun de clearance!*

Răspunsul la tratamentul antiviral la pacienții cu infecție cronică virală delta poate fi prezis de evaluarea ARN-ului VHD la șase luni, ceea ce poate indica timpul opririi tratamentului. Erhardt A., Gerlich W., Starke C., și coaut., 2006 au evaluat eficacitatea și tolerabilitatea PegIFN alfa2b la pacienții cu hepatita cronică virală delta. Un răspuns virusologic susținut a fost atins doar la 17% dintre pacienții care au administrat interferonoterapia. Valoarea predictivă negativă a unei scăderi a ARN-ului VHD cu mai puțin de 3 log-uri în luna a 6-a a fost de 100%. Valoarea predictivă pozitivă a unei scăderi a ARN-ului VHD cu mai mult de 3 log-uri în luna a 6-a a fost de 67%. Scorul histologic Ishak a fost comparabil la momentul inițial

și a fost îmbunătățit semnificativ la respondenți comparativ cu cei care nu au răspuns la tratament. Deci, dacă concluzionăm cele relatate de cercetări, obținem că pacienții cu ARN negativ VHD la șase luni au mai multe șanse de a avea un răspuns virusologic susținut, în timp ce cei care nu răspund (identificați printr-o scădere a ARN-ului VHD cu mai puțin de 3 log-uri la 6 luni de tratament).

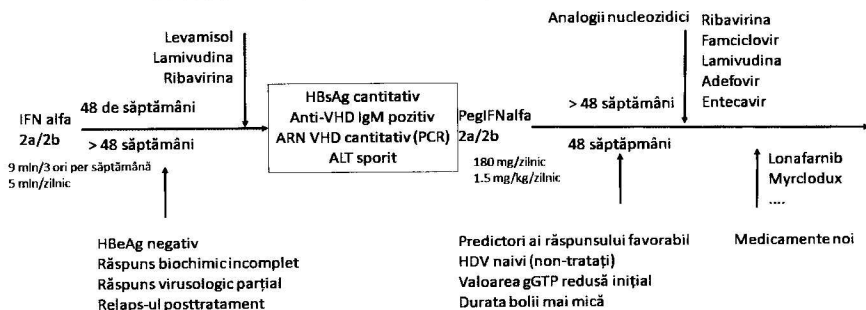
O dimensiune a problemei tratamentului infecției cronice virale delta este legată de recurențele infecției după terapia antivirală. De ce este infecția VHD atât de predispusă la recădere? Dat fiind că hepatita cronică virală delta rezultă din dubla infecție cu VHB și VHD, definiția obiectivelor terapeutice necesită luarea în considerare a ambelor infecții. VHD este extrem de infecțios, iar HBsAg acționează ca un magnet care atrage cantități infime de virus; este dovedit că VHD a fost achiziționat prin serul infectat diluat până la 10^{-11} la cimpanzeii purtători de HBsAg (*Ponzetto A., J Infect Dis. 1987*).

Analizele curente cele mai sensibile pentru măsurarea ARN-ului VHD au o limită de detecție de 10 genomuri virale / ml (*Olivero A., Semin Liver Dis. 2012*) și sensibilitatea lor este mult mai mică decât pragul de infectivitate naturală a VHD la un purtător cronic de HBsAg, prin urmare clearance-ul ARN-ului VHD determinat prin aceste teste nu garantează eradicarea virusului infecțios. Aceasta înseamnă că la pacienții care obțin un răspuns virusologic cu IFN, dar rămân HBsAg-pozitivi, VHD rezidual (nedetectabil prin PCR) se poate reactiva în orice moment după o terapie aparent de succes. În mod evident, obiectivul final al terapiei ar fi eliminarea HBsAg; acesta este singurul punct de referință de încredere indicat de vindecarea infecției cu virusul hepatitic delta, dar, din nefericire, este rareori atins (*M. Rizzetto, J of Hepatology*).

Mai multe întrebări rămase nesoluționate rămân în contextul tratamentului cu interferone în infecția cronică virală delta, cum ar fi: (1) necesitatea standardizării cuantificării ARN-ului VHD, cel mai utilizat marker surogat de eficacitate a tratamentului; (2) validarea punctului final de tratament ca indicator de stop tratament; (3) durata optimă a tratamentului; (4) predictorii eficacității tra-

tamentului; și (5) identificarea de markeri noi ai eficacității tratamentului.

Metode terapeutice în infecția cronică virală delta



Farci P, Mandas A, Coiana A et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alfa-2a. *N Engl J Med* 1994; 330:88-94.

Yurdaydin C, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs. lamivudine + interferon vs. interferon. *J Viral Hepat* 2008; 15: 314-321.

Marzano A, et al. Treatment of early chronic delta hepatitis with lymphoblastoid alpha interferon: a pilot study. *Ital J Gastroenterol* 1992; 24: 119-121

Bardier BB, et al. A prenylation inhibitor prevents production of infectious hepatitis delta virus particles. *J Virol* 2002; 76: 10465-10472

Analogii nucleozidici (NA) au fost testați pe scară largă în hepatopatia cronică delta, dar aceste medicamente par a fi ineficiente.

Combinăția dintre IFN- α și ribavirină timp de 24 de luni la 19 pacienți cu hepatita cronică virală delta a determinat normalizarea ALT și dispariția ARN-ului VHD la 42,1% (IFN + ribavirina) respectiv la 42,1% (doar cu IFN) la sfârșitul tratamentului și la 36,8% (terapia combinată) și, respectiv, 21% (monoterapia cu IFN) după 6 luni de la sfârșitul terapiei (Kaymakoglu S., Karaca C., Demir K., 2005). Un studiu controlat, randomizat, efectuat de Gunsar F., Akarca U.S., Ersoz G., și al., 2005 care a comparat terapia cu IFN cu sau fără ribavirină pe o perioadă de 2 ani la 31 de pacienți cu hepatita cronică delta a arătat normalizarea ALT și dispariția ARN-ului VHD la 57,1% (terapia combinată) și, respectiv, la 52,4% (doar IFN). Spre deosebire de succesul său în tratamentul pacienților cu VHC, regimul combinat nu este superior monoterapiei cu IFN- α în ceea ce privește clearance-ul ARN-ului VHD, în ciuda eficacității sale parțiale în îmbunătățirea răspunsului biochimic la acești pacienți.

Alte studii cu privire la terapia combinată dintre interferon și analogii nucleozidici au urmat. Totuși, necâtând la speranțe mari cu privire la eficacitatea acestor terapii, nu au fost obținute rezultate copleștoare, totodată studiile prezentate sunt puține și pe un număr mic de pacienți.

Doar un studiu a arătat că expunerea pe termen lung la Tenofovir a redus în mod semnificativ ARN-ul VHD-ului seric, pe suprimarea completă a ADN-ului HBV la pacienții cu hepatita cronică virală delta infectați cu HIV. Acest beneficiu virologic a fost însoțit de îmbunătățiri semnificative ale fibrozei hepatice (*Soriano V, Vispo E, Sierra-Enguita R, 2014*). Investigatorii respectivi au identificat 19 pacienți cu hepatopatia delta/HIV. Toți au fost viremici pentru VHD (ARN VHD pozitiv) și 11 pentru VHB (AND VHB pozitiv). După o administrare mediană de Tenofovir de 58 de luni, toți au obținut ADN VHB nedetectabil și 10 (53%) au fost cu ARN VHD nedetectabil. La restul pacienților (9), scăderea mediană a ARN-ului VHD la sfârșitul terapiei a fost de 2,4 log copii / ml. O reducere de peste 30% a rigidității hepatice a apărut la șase din 10 (60%) pacienți care au obținut ARN nedetectabil, în timp ce rigiditatea hepatică nu s-a modificat la pacienții VHD viremici. Concentrațiile serice de HBsAg nu au diminuat semnificativ, deși seroclearance-ul HBsAg a apărut la trei pacienți, toți devenind negativi pentru ARN-ul VHD.

Tratamentul combinat al analogilor cu IFN nu oferă nici un avantaj față de monoterapia PEG-IFN în ceea ce privește supresia infecției cu VHD. Abbas Z., Memon M.S., Umer M.A. și coaut., 2016 au investigat eficacitatea terapiei cu interferon alfa pegilat cu și fără Entecavir la pacienții cu hepatită cronică virală delta. 40 de pacienți cu ARN VHD pozitiv au fost randomizați să administreze fie săptămânal PEG-IFN α -2a în asociere cu Entecavir 0,5 mg zilnic (n = 21) sau numai PEG-IFN α (n = 19). Pacienții care nu au prezentat o reducere cu 2 log-uri a nivelului ARN VHD la 24 săptămâni de tratament sau au prezentat ARN VHD detectabil la 48 săptămâni de terapie au fost considerați ca fiind eșec de tratament. Concluzia acestui studiu a fost că administrarea PegIFN α -2a, cu sau fără En-

tecavir, a determinat clearance-ul persistent al ARN-ului VHD doar la 37% dintre pacienți. Adăugarea Entecavirului nu a îmbunătățit răspunsul virusologic global.

Wedemeyer H, Yurdaydın C, Dalekos GN, și coaut., 2011 (Hep-Net/International Delta Hepatitis Intervention Trial (HIDIT 1), au efectuat un studiu randomizat în care 31 de pacienți cu infecție VHD au primit tratament săptămânal cu 180 μ g peginterferon alfa-2a plus 10 mg Adefovir zilnic, 29 au primit 180 μ g Peginterferon alfa-2a pe săptămână plus placebo și 30 au primit 10 mg Adefovir singur săptămânal timp de 48 de săptămâni. Punctele finale de eficacitate au inclus clearance-ul ARN-ului VHD, normalizarea nivelului de ALT și scăderea titrului HBsAg. Astfel, normalizarea ALT și clearance-ul ARN-ului VHD în săptămâna a 48-a s-a realizat la doi pacienți din grupul care primeau Peginterferon alfa-2a plus Adefovir și doi pacienți din grupul care primeau Peginterferon alfa-2a plus placebo, dar la nici unul dintre pacienții din grupul care primeau numai Adefovir. În săptămâna a 48-a, ARN VHD a fost negativ la 23% dintre pacienții din primul grup, la 24% dintre pacienți în al doilea și la nici unul la cel de-al treilea. O scădere a nivelurilor de HBsAg cu mai mult de 1 log (10) UI pe mililitru față de valoarea inițială până în săptămâna 48 a fost observată la 10 pacienți din primul grup, 2 din al doilea și la niciunul din cel de-al treilea grup. Astfel, autorii au concluzionat că tratamentul cu Peginterferon alfa-2a timp de 48 de săptămâni, cu sau fără Adefovir, a condus la clearance-ul ARN-ului VHD susținut la aproximativ un sfert din pacienți. Iar în trialul HIDIT 2 aceiași autori au folosit analogul nucleotidic Tenofovir, în asocieră cu Interferon pegilat, cu o durată de tratament crescută de până la 96 săptămâni. La sfârșitul celor 96 de săptămâni de tratament, 47% dintre pacienții care au luat Interferon pegilat plus Tenofovir au prezentat ARN VHD nedetectabil, comparativ cu 33% dintre cei care au luat Interferon plus placebo. După terminarea tratamentului, 44% dintre pacienții din brațul de combinație (PegIFN + Tenofovir) și 40% din brațul cu PegIFN + placebo care au răspuns la sfârșitul tratamentului au prezentat recăderi. Astfel, răspunsul virusologic susținut de 24 de săptămâni post-tratament a fost

de 30% în brațul combinat și 23% în brațul placebo. Autorii au prezentat aceste rezultate în cadrul Congresului Internațional de Hepatologie (Londra, 2014). În discuții a luat parte și dl profesor Mario Rizzetto de la Universitatea din Torino, (savantul care a descoperit VHD în 1977) ce a declarat că acest studiu „confirmă ceea ce deja știm” – că de obicei după oprirea tratamentului apare recăderea infecției. Cercetatorii au ajuns la concluzia ca, opțiunile de tratament alternativ sunt urgent necesare pentru pacienții infectați cu VHD.

Concluzii cu privire la strategia terapeutică pentru pacienții cu infecție cronică virală delta non-responsivi la interferonoterapie

– Pacienții care nu au răspuns la terapia cu PegIFN reprezintă o problemă importantă. O parte din motivul non-răspunsului ar putea fi faptul că au ratat ocazia de a răspunde la tratament din cauza întreruperilor de lungă durată a tratamentului. Prin urmare, este important să definim ceea ce înseamnă, de fapt, lipsa de răspuns într-o stare în care astăzi singurul tratament cu eficacitate dovedită este tratamentul cu PegIFN.

– Pacienții care prezintă reduceri ale ARN-ului HDV de 2 log-uri sau mai mult, comparativ cu valoarea inițială, pot beneficia de prelungirea tratamentului, iar pacienții care prezintă recidivă după tratament pot beneficia de reintroducerea tratamentului fără întârziere.

– Pacienții care au la sfârșitul tratamentului o scădere cu mai puțin de 1 log, comparativ cu valoarea inițială, pot fi totuși considerați ca fiind non-responsivi adevărați, iar la acești pacienți trebuie recomandat un tratament alternativ. O astfel de alternativă este să introduci acești pacienți într-un studiu clinic cu noi medicamente care testează în prezent eficacitatea și siguranța lor la pacienții cu VHD.

– O posibilitate pentru non-responsivi (mai realist) este de a pune astfel de pacienți pe tratament pe termen lung cu NA. Utilizarea pe termen lung a analogilor nucleozidi constă în faptul că acestea (NA) poate diminua în mod indirect producția de cccADN HBV și a HBsAg, ceea ce ar reduce scăderea pătrunderii VHD spre hepatocite neinfectate.

MOLECULE NOI ÎN TRATAMENTUL HEPATITEI CRONICE VIRALE DELTA

O mai bună înțelegere a virologiei moleculare relevante a dus la identificarea de noi candidați terapeutici. Opțiunile terapeutice sunt: 1) inhibarea farnesilării proteinei L-HDAG permissive de asamblare a virionului, 2) blocarea intrării HBsAg în celulele hepatice prin inhibarea receptorului de cotransport de taurocolat de sodiu, pentru a împiedica răspândirea VHD la hepatocitele neinfectate, 3) reducerea particulelor subvirale de HBsAg conducând la o morfogeneză virionică redusă. Astfel, că opțiunile terapeutice noi sunt în evoluție rapidă, deoarece mai mulți agenți noi au intrat în dezvoltare clinică, incluzând inhibitorul de intrare *Myrcludex-B*, polimerul acidului nucleic *REP2139*-Ca inhibând secreția de antigen de suprafață VHB, inhibitorul farnosyltransferazei *Lonafarnib* care vizează asamblarea virusului și un interferon mai bine tolerat – *Interferonul lambda*.

Cihan Yurdaydin de la Universitatea de Medicină din Ankara (Turcia) a prezentat în cadrul Congresului Internațional de Hepatologie (EASL, 2014) concluziile studiului de faza 2 LOWR HDV-1, un studiu de dovada a conceptului de evaluare a Lonafarnib-ului ca primul tratament oral pentru hepatita cronică virală delta. Lonafarnib, (Eiger BioPharmaceutic), vizează farnesil transferaza, o enzimă care modifică proteinele printr-un proces cunoscut sub numele de prenilare. Acesta este un pas cheie în ciclul de viață al virusului delta iar blocarea prenilării interferează cu asamblarea și ambalarea de noi particule de virus. Deoarece Lonafarnib acționează mai degrabă asupra unei enzime gazdă umană decât asupra virusului în sine, ar trebui să aibă o barieră mai mare la rezistență decât antiviralele cu acțiune directă. În cadrul întâlnirii anuale a Asociației Americane pentru Studiul Bolilor hepatice (AASLD), în 2014, s-a raportat un studiu de fază 2a (NIH) care a constatat că monoterapia de 100 mg de două

ori pe zi cu Lonafarnib pentru 4 săptămâni a redus ARN-ul VHD cu -0,7 log doar la o treime dintre pacienți, practic c-am aceeași proporție ca Interferonul pegilat plus tenofovir din studiul H-DIT-2. Creșterea dozei de Lonafarnib la 200 mg de două ori pe zi a crescut reducerea medie a ARN-ului VHD la 1,6 log zecimale și rata de răspuns a fost la 100%.

FDA a acordat statutul de medicament orfan pentru interferonul pegilat lambda 1a (Lambda, Eiger Bio, Inc.) ca tratament potențial pentru infecția cu virusul hepatitei cronice (HDV). Interferonul pegilat lambda 1a este un interferon de tip III (IFN) de primă clasă, care stimulează răspunsul imun protector gazdei în timpul infecțiilor virale. Interferonul pegilat lambda 1a vizează receptorii IFN de tip III, care sunt diferiți de receptorii IFN de tip I vizați de IFN alfa. Acești receptori de tip III sunt exprimați pe hepatocite și posedă expresie limitată asupra celulelor hematopoietice și ale sistemului nervos central, care pot reduce efectele în afara țintei și pot îmbunătăți tolerabilitatea Interferonului pegilat lambda 1a. Deși nu utilizează receptorul IFN alfa, semnalizarea fie prin intermediul complexelor IFN lambda sau IFN alfa rezultă în activarea aceleiași cascade de transducție a semnalului Jak-STAT.

Primul studiu pilot cu *Myrcludex B* a implicat 24 de săptămâni de tratament (injecții subcutanate de 2 mg zilnic) fără de interferonul pegilat standard, precum și combinația acestor medicamente. După această perioadă de tratament, pacienții au continuat să utilizeze numai Interferon pegilat α pentru un total de 48 de săptămâni. Rezultatul studiului a fost o scădere a HBsAg, în săptămâna 24, precum și reducerea ARN-ului VHD de 1,67 cu numai Myrcludex B, o reducere de 2,17 log cu Interferon pegilat alfa (monoterapie) și o reducere de 2,59 log la combinarea acestor două preparate. Acest studiu a fost prima demonstrație a activității antivirale in vivo a Myrcludex B împotriva VHD la pacienții cu hepatita cronică virală Delta. Cu toate acestea, atunci când tratamentul a fost oprit, ARN viral a crescut. Recent, a fost inițiat un studiu mai amplu, de fază 2B, deschis, cu Myrcludex B

plus un nucleozid anti-VHB. În acest studiu, toți pacienții sunt pe analog nucleozidic anti-VHB plus câte 2, 5 sau 10 mg de Myrcludex B administrat prin injecții subcutanate zilnice timp de 24 de săptămâni. Datele intermediare prezentate la reuniunea din 2017 a Asociației Americane pentru Studiul Bolilor Hepatice (AASLD) au arătat o scădere a ARN-ului VHD de 1,8 log pentru doza de 2 mg, o scădere mediană de 1,6 log pentru doza de 5 mg și de 2,7 declinul median pentru doza de 10 mg. Valorile ALT s-au îmbunătățit, în general, dar nivelul HBsAg nu s-a schimbat. Acizii biliari au crescut, ceea ce este în concordanță cu modul în care funcționează mecanismul acestui medicament (de exemplu prin vizarea receptorului pentru absorbția acidului biliar, utilizat atât de VHD cât și de VHB), dar nu a existat nici un raport privind pruritul semnificativ. Se așteaptă date suplimentare privind acest medicament.

Polimerul acidului nucleic *REP 2139* a fost testat într-un studiu pilot de 12 pacienți din Republica Moldova, în cadrul Spitalului de Boli Infecțioase Toma Ciorbă. Studiul a constat din 15 săptămâni de 500 mg de REP-2139 administrat intravenos o dată pe săptămână, urmată de alte 15 săptămâni la jumătate din doză plus Interferon alfa pegilat standard, ultimul dintre acestea fiind continuat pentru un total de 48 de săptămâni. Patru din cei 12 pacienți au prezentat o scădere impresionantă (până la 5 log-uri) a antigenului de suprafață al hepatitei B în timpul monoterapiei intravenoase. Aceste scăderi au fost asociate cu faptul că ARN-ul VHD a devenit negativ. Răspunsul a fost menținut, în cea mai mare parte, în timpul fazei cu Interferon pegilat, deși 5 pacienți au revenit după întreruperea REP 2139 (*Bazinet M., Pântea V., Cebotarescu V., et al. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naïve patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017*).

Efecte adverse ale moleculelor noi utilizate în tratamentul infecției cronice cu VHD

Medicamentele	Efectele adverse
Myrclohex B	Sporirea valorii lipazei, amilazei Elevarea acizilor biliari taurin- și glicine-conjugați, fără careva consecințe clinice Thrombocitopenia, neutropenia, limfopenia, eozinofilie tranzitorie
Lonarfanib	Simptome gastrointestinale: anorexie, nausea, voma, diaree; Scădere ponderală (dependent de doză)
Polimerul acidului nucleic	Anorexie, disfagie Febră, cefalee, transpirații

Oare aceste medicamente reflectă careva concepte noi despre implicarea VHD în patologia hepatică? Direcționarea blocării prenilării cu Lonafarnib este un exemplu de direcționare a unei infecții virale cu un medicament care inhibă țintă celulară (adică nu este ceva în virusul real). Una dintre predicțiile unei astfel de abordări este că aceasta vizează un loc genetic care nu este sub controlul virusului; astfel, poate fi o sarcină evolutivă mult mai dificilă pentru ca virusul să dezvolte rezistență sau să se sustragă acestei inhibiții. Acest lucru se preconizează că se va traduce într-o barieră mai mare la dezvoltarea rezistenței clinice. Primele date empirice la om sunt acum disponibile din studiile efectuate de NIH și în Turcia, în care izolate de virusuri de la fiecare pacient s-au secvențiat la fiecare moment și nu s-a revelat nici o dovadă de rezistență. Astfel, direcționarea unei funcții a celulei gazdă de care depinde virusul se poate traduce într-o barieră foarte înaltă în dezvoltarea rezistenței. Acest lucru poate permite ca medicamentul să fie utilizat la doze progresiv mai mici. Acest concept de direcționare se aplică și altor virusuri.

REPERE DE FINAL

Peste 13 milioane de adulți trăiesc cu hepatită B, dintre care 10-25% sunt suprainfectați cu VHD în regiunea europeană (OMS, 2014), ceea ce indică o povară uriașă de tratament și îngrijire. Majoritatea pacienților rămân nediagnosticsați, situație reflectată și în statisticile oficiale, care dețin numărul total de persoane diagnosticate în Europa. Tratamentele eficiente pentru VHB și VHD sunt în evoluție recentă cu un impact vizibil asupra posibilității de a trata persoanele cu VHB și VHD, dacă sunt diagnosticate în timp util. Nu se știe dacă politicile și strategiile actuale de testare reușesc să testeze oamenii potriviți la momentul potrivit, iar legătura cu sistemul de sănătate capabil să asigure o îngrijire completă (adică să clasifice în mod fiabil gradul de boală hepatică și să furnizeze tratament atunci când este indicat) este necunoscut. În consecință, o proporție mare (dar nedeterminată) a populației infectate cronic intră în îngrijire numai după ce au dezvoltat simptome clinice. Alții care rămân asimptomatici se tratează după ce au trecut de fazele precoce ale infecției lor virale cronice, unde inițierea tratamentului le-ar fi oferit un răspuns optim.

Iar, în final, hepatopatia cronică virală delta continuă și astăzi să fie tratată cu PegIFN. O abordare individuală a tratamentului este recomandată atunci când se utilizează PegIFN în special în ceea ce privește durata tratamentului. În cazul pacienților care nu răspund la tratament cu IFN, administrarea NA pe termen lung pare a fi rațională. Noi tratamente sunt la orizont, care, sperăm, va schimba modul în care tratăm această boală hepatică, deși chiar și cu noi modalități de tratament interferonele ar putea fi în continuare necesare.

Această istorie acum se scrie și probabil în câțiva ani vom asista la un alt drum în terapia infecției virale B și Delta.

RĂSPUNSUL CORECT AL PROBLEMELOR:

1.D

2.C

3.A

4.E

5.E

6.A

7.C

8.D

9.E

10.E

12.C

13.A

14.C

15.E

16.D

17.D

18.D

19.D

20.D

21.D

22.C

23.D

24.C

25.B

Referințe bibliografice

1. Abbas Z, Afzal R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. *World J Hepatol* 2013; 5: 666-675.
2. Abbas Z, Memon MS, Mithani H, Jafri W, Hamid S. Treatment of chronic hepatitis D patients with pegylated interferon: a real-world experience. *Antivir Ther.* 2014;19 :463-468.
3. Abbas Z, Memon MS, Umer MA, Abbas M, Shazi L Co-treatment with pegylated interferon alfa-2a and entecavir for hepatitis D: A randomized trial. *World J Hepatol.* 2016 May 18;8(14):625-31.
4. Abbas M, Abbas Z. Serum cholinesterase: A predictive biomarker of hepatic reserves in chronic hepatitis D. *World J Hepatol* 2017; 9:967-72.
5. AJCC Cancer Staging Handbook. 7 ed. Chicago, IL: American Joint Committee on Cancer, 2010.
6. Andriuța C., Viazov S., Paladi N.E., Zdravohranenie (Kishinev), 1988, Nr.2, c. 3-5.
7. Andrieș L., Barba D., Cerneteșchi O., Stratan V. *Imunologie clinică.* Chișinău, 2014, 554 p.
8. Amougou Atsama M, Noah Noah D, Fewou Moundipa P, Pineau P, Njouom R (2016). A prominent role of Hepatitis D Virus in liver cancers documented in Central Africa. *BMC Infect Dis* 16:647.
9. Anthony PP, Ishak KG, Nayak NC, Poulsen HE, Scheuer PJ, Sobin LH. The morphology of cirrhosis. Recommendations on definition, nomenclature, and classification by a working group sponsored by the World Health Organization. *J Clin Pathol* 1978; 31:395-41
10. Braga WS, de Oliveira CM, de Araujo JR, Castilho Mda C, Rocha JM, Gimaque JB, et al: Chronic HDV/HBV co-infection: predictors of disease stage—a case series of HDV-3 patients. *J Hepatol* 2014, 61(6):1205-11.

11. Bazinet M, Pântea V, Cebotarescu V, et al. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naïve patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017;2(12):877-889.
12. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor Myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol*. 2016;65(3):490-498.
13. Carman WF, Jacyna MR, Hadziyannis S, et al. Mutation preventing formation of hepatitis B e antigen in patients with chronic hepatitis B infection. *Lancet* 1989; 2 : 588 –9.
14. Chang JJ, Wightman F, Bartholomeusz A, Ayres A, Kent SJ, Sadsadeusz J et al. Reduced HBV-specific CD4+ T-cell responses in HIV-1-HBV co-infected individuals receiving HBV-active anti-retroviral therapy. *J Virol* 2005; 79: 3038–3051.
15. Cheung MC et al. Outcomes after successful direct-acting antiviral therapy for patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis. 2016, *J. Hepatol*. 65, 741–747.
16. Chira O, Achalovschi M, Badea R, Stanciu L. Prevalence of hepatocellular carcinoma in chronic HBV infection. *Romanian J Gastroenterol*, 1993, supl.2, 52-63.
17. Ciancio A, Rizzetto M. Chronic hepatitis D at a standstill: where do we go from here? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11:68-71.
18. Davila JA, El-Serag HB. The Rising Incidence of Hepatocellular Carcinoma in the United States: an Update. *Gastroenterology*. 2012; 142(suppl 1):S914–S914.
19. de Martel C, Maucort-Boulch D, Plummer M, Franceschi S (2015). World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 62:1190-1200.
20. Degertekin H, Yalçın K, Yakut M (2006). The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases

- in Turkey: An analysis of clinical studies. *Turk J Gastroenterol* 17:25-34
21. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012; 142:1264-1273.
 22. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:908-43.
 23. European Association for the Study of Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017;67:370-98.
 24. Bahcecioglu IH, Aygun C, Gozel N, Poyrazoglu OK, Bulut Y, Yalniz M. 2011. Prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in chronic hepatitis B patients in eastern Turkey: Still a serious problem to consider. *J Viral Hepat* 18: 518-524.
 25. Blumberg B, Alter HJ, Visnich S (1965) A „New” Antigen in Leukemic Sera. *JAMA* 191: 541-6.
 26. Bonino F, Rosina F, Rizzetto M, et al. Chronic hepatitis in HBsAg carriers with serum HBV-DNA and anti-HBe. *Gastroenterology* 1986; 90: 1268 -73.
 27. Buendia MA, Neuveut C Hepatocellular carcinoma. *Cold Spring Harb, 2015. Perspect. Med.* 5, a021444.
 28. Burza MA et al. DEPDC5 variants increase fibrosis progression in Europeans with chronic hepatitis C virus infection. 2016, *Hepatology* 63, 418-427.
 29. Buti M, Esteban R, Roggendorf M, Fernandez J, Jardi R, Rashofer R, et al. Hepatitis D virus RNA in acute delta infection: serological profile and correlation with other markers of hepatitis D virus infection. *Hepatology*, 1988; 8:1125-2.
 30. Dane DS, Cameron CH, Briggs M Virus-like Particles in Serum of Patients with Australia-Antigen-Associated Hepatitis. 1970, *Lancet* 1:695-8.
 31. Gheorghe L., Csiki IE., Iacob S., Gheorghe C., Trifan A., Grigorescu M., Motoc A., Suceveanu A., Curescu M., Caruntu F., Sporea S.,

- Brisic C., Rogoveanu I., Cerban R., Tugui L., Alexandrescu A. Hepatitis Delta Virus Infection in Romania: Prevalence and Risk Factors. *J Gastrointest Liver Dis*, December 2015 Vol. 24 No 4: 413-421.
32. Gish RG, Yi DH, Kane S, Clark M, Mangahas M, Baqai S, Winters MA, Proudfoot J, Glenn JS. Coinfection with hepatitis B and D: Epidemiology, prevalence and disease in patients in Northern California. *J Gastroenterol Hepatol* 2013, 28.
 33. Grigorie R, Alexandrescu S, Smira G, Ionescu M, Hrehoreț D, Brașoveanu V et al. (2017). Curative Intent Treatment of Hepatocellular Carcinoma - 844 Cases Treated in a General Surgery and Liver Transplantation Center. *Chirurgia (Bucur)* 112:289-300.
 34. Guidotti LG, Isogawa M, Chisari FV. Host-virus interactions in hepatitis B virus infection. *Curr Opin Immunol* 2015;36:61-66.
 35. Jardi R, Buti M, Cotrina M, Rodriguez F, Allende H, Esteban R, et al. Determination of hepatitis delta virus RNA by polymerase chain reaction in acute and chronic delta infection. *Hepatology*. Saunders. 1995; 21:25-9.
 36. Jors S, Jeliaskova P, Ringelhan M, Thalhammer J, Dürl S, Ferrer J, Sander M, Heikenwalder M, Schmid RM, Siveke JT, Geisler F.. Lineage fate of ductular reactions in liver injury and carcinogenesis. *J. Clin. Invest.* 2015, 125, 2445-2457.
 37. Harley G (1883) *The Diseases of the Liver: With or Without Jaundice, With the Special Application of Physiological Chemistry to the Diagnosis and Treatment.* J & A Churchill, London, 333-63.
 38. Hess G, Arnold W, Koesters W, Biswas R, Hütteroth TH, zum Büschenfelde KH. 1977. Simultaneous presence of HBsAg and anti-HBs in the serum of different subtypes (serological and immunofluorescent studies). *Z Immunitätsforsch Immunobiol* 153: 143-151.
 39. Heidrich B, Yurdaydın C, Kabaçam G, Ratsch BA, Zachou K, Bremer B, et al. Late HDV RNA relapse after peginterferon alpha-

- based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology*. 2014; 60:87-97.
40. Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală C la adult. Protocol clinic național/sub redacția Dumbrava V.-T., Lupașcu Iu, Tofan-Scutaru L., Țurcanu A., Chișinău, 2016, 55 p.
 41. Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală B și D la adult. Protocol clinic național/sub redacția Dumbrava V.-T., Lupașcu Iu., Țurcanu A. Chișinău, 2016 50 p.
 42. Hong M, Sandalova E, Low D, et al: Trained immunity in newborn infants of HBV-infected mothers. *Nat Commun* 2015;6:6588.
 43. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. 2001. Acute exacerbations of chronic hepatitis B are rarely associated with superinfection of hepatitis B virus. *Hepatology* 34: 817–823
 44. Kalkan C, Karakaya F, Keskin O, Kartal A, Karatayli E, Bozdayi M, İdilman R, Yurdcu E, Yurdaydin C. Value of non-invasive fibrosis markers in chronic hepatitis D. 2017. Vol. 66, Issue 1, Supplement, Page S473.
 45. Kimura K, Kakimi K, Wieland S, Guidotti LG, Chisari FV. Activated intrahepatic antigen-presenting cells inhibit hepatitis B virus replication in the liver of transgenic mice. *J Immunol* 2002; 169: 5188-5195.
 46. Knolle PA, Thimme R. Hepatic immune regulation and its involvement in viral hepatitis infection. *Gastroenterology* 2014;146:1193-1207.
 47. Kojiro M: Pathology of early hepatocellular carcinoma: progression from early to advanced. *Hepatogastroenterology*, 1998; 45:1203-5.
 48. Kostritsa S, Kuzin S, Khukhlovich P, Shakhgil'dian I, Doroshenko N, Blinov V et al. (1994). The detection of antibodies to the hepatitis C virus and to HBsAg in donors with viral hepatitis and cancerous diseases in the Republic of Moldova. *Voprosy Virusologii (Questions in Virology)* 39:93-94.
 49. Koh C, Canini L, Dahari H, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept

- randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(10):1167-1174.
50. Krugman S. Viral Hepatitis (1976) Overview and Historical Perspectives. *Yale J Biol Med* 49:199-203.
 51. London WT, Sutnick AI, Blumberg B (1969) Australia Antigen and Acute Viral Hepatitis. *Ann Int Med* 70:55-9.
 52. Losikoff PT, Self AA, Gregory SH. Dendritic cells, regulatory T cells and the pathogenesis of chronic hepatitis C. *Virulence* 2012;3:610-620.
 53. Luan Felipe Botelho-Souza, Mariana Pinheiro Alves Vasconcelos, Alcione de Oliveira dos Santos, Juan Miguel Villalobos Salcedo, Deusilene Souza Vieira Hepatitis delta: virological and clinical aspects. *Virology Journal*, 2017, 14:177, 1-15.
 54. Lürman A Eine Icterus Epidemic. *Berlin Klin. Wochenschr*, 1885, 22:207.
 55. Littlejohn M., Locarnini S., Yuen L. Origins and Evolution of Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2016;1-21.
 56. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-38.
 57. Lutterkort GL, Wranke A, Yurdaydin C, Budde E, Westphal M, Lichtinghagen R, et al: Non-Invasive Fibrosis Score for Hepatitis Delta. *Liver Int* 2017, 37(2):196-204.
 58. Lupaşco Iu. Hepatitele cronice (factori de risc, aspect clinic metabolic de diagnostic) și eficacitatea tratamentului antiviral. În: *Sănătate publică, economie și management în medicină*. Chișinău, 2015, nr. 1(58), p. 46-59. ISSN 1729-8687.
 59. Lupaşco Iu. Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului (screeningul profilactic, frecvența, factorii de risc, diagnosticul clinico-paraclinic și statutul hormonal, tratamentul). Chișinău, 2014, 328 p.
 60. Mason WS, Gill US, Litwin S, Zhou Y, Peri S., Pop O., Hong M LW, Naik S., Quaglia A., Bertolotti A., Kennedy P.T-F. HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B

- patients considered immune tolerant. *Gastroenterology*. 2016, 151, 986–998, e984.
61. MacCallum FO, Bradley WH, Van Rooyen CE, Sheehan HL (1952) Chapter IX. Infective Hepatitis. In Cope YZ, editor, *Medical History of the Second World War. Medicine and Pathology*; HMSO, London, 252-67.
 62. Magnius L, Espmark J. New specificities in Australia anti-gen positive sera distinct from the 'Le Bouvier' determinants. *J Immunology* 1972; 109: 1017–21.
 63. Moscalu Iurie. Starea funcțională a ficatului la pacienții cu hepatite cronice ce contactează cu un complex de pesticide. Auto-referat al tezei de dr. șt. med. Chișinău, 2003, 22 p.
 64. McDonald S Acute Yellow Atrophy. *Edinburgh Med J*, 1908, 1(NS):83-8.
 65. Monro D An Account of Diseases Which Were Most Frequent in British Military Hospitals in Germany from January 1761 to the Return of the Troops in England in March 1763, Millar and Cadell, 1764, London, 206-15.
 66. Negresku G, Iashina T, Burkov A, Favorov M. The clinical picture and outcome of acute delta infection. *Klin Med (Mosk)*, 1992, 70:80-84.
 67. Negro F Hepatitis D Virus Coinfection and Superinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med* 4, 2014:a021550.
 68. Nicolau SS, Cajal N. Explanation of the plurality of forms of inframicrobial epidemic hepatitis in the light of the spontaneous variability of the viruses. *Stud Cercet Inframicrobiol*. 1955;6 (3-4):325-40.
 69. Ni, Y.; Lempp, F.A.; Mehrle, S.; Nkongolo, S.; Kaufman, C.; Fälth, M.; Stindt, J.; Königer, C.; Nassal, M.; Kubitz, R.; et al. Hepatitis B and D viruses exploit sodium taurocholate co-transporting polypeptide for species-specific entry into hepatocytes. *Gastroenterology* 2014, 146, 1070–1083.
 70. Favorov, M.O., Nemechek, V, Yashina, T.L., Nazarova, O.K., Lambert, S.B, Drobenuk, J., Znoiko, O.O., Shkurko, T. I., Lvov,

- D. K., Onischenko, G. G., Fields, H. A. & Margolis, H. S. (1997). Current epidemiological trends of viral hepatitis in Eastern Europe and the former Soviet Union. In *Viral Hepatitis and Liver Disease*, pp. 555±558.
71. Frey RS, Boldanova T, Heim M, 2015 Ultrasound surveillance for hepatocellular carcinoma: real-life performance in a hepatology outpatient clinic. *Swiss Med Wkly*. 2015 eCollection
 72. Fujiyama S, Tanaka M, Maeda S, Ashihara H, Hirata R, Tomita K. Tumor markers in early diagnosis, follow-up and management of patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2002;62((suppl 1)):57-63.
 73. Oka H, Saito A, Ito K, Kumada T, Satomura S, Kasugai H, Osaki Y, Seki T, Kudo M, Tanaka M. Collaborative Hepato-Oncology Study Group of Japan: Multicenter prospective analysis of newly diagnosed hepatocellular carcinoma with respect to the percentage of *Leishmania* agglutinin-reactive alpha-fetoprotein. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16:1378-1383.
 74. Olivero A, Smedile A. Hepatitis delta virus diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2012; 32:220-7.
 75. Ouzan D, Pénaranda G, Joly H, Halfon P. Optimized HBsAg titer monitoring improves interferon therapy in patients with chronic hepatitis delta. *J Hepatol*. 2013; 58:1258-9.
 76. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: An update. *Liver Int*. 2011; 31:7-21.
 77. Pasquetto V, Guidotti LG, Kakimi K, Tsuji M, Chisari FV. Host-virus interactions during malaria infection in hepatitis B virus transgenic mice. *J Exp Med* 2000; 192: 529-536.
 78. Popescu GA, Otelea D, Gavriliu LC, Neaga E, Popescu C, Paraschiv S, Fratila M. 2013. Epidemiology of hepatitis D in patients infected with hepatitis B virus in Bucharest: A cross-sectional study. *J Med Virol* 85: 769-774.
 79. Pisi E., Zauli D., Crespic C Autoantibodies in chronic hepatitis delta. In: Rizzetto M, Gerin IL, Purcel RH (eds.) *Hepatitis delta virus and infection*. Liss, 1987, p.249-256).

80. Pol S. ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts. *J. Hepatol.* 2016, 65, 734–740.
81. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, et al. Immunofluorescence detection of a new antigen/antibody system (Delta/anti-Delta) associated with hepatitis B virus in liver and serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18 : 997–1003.
82. Rizzetto M, Ciancio A. Epidemiology of hepatitis D. *Semin Liver Dis.* 2012, 32: 211–219.
83. Romeo R., Foglieni B., Casazza G, Spreafico M, Colombo M, Prati DHigh Serum Levels of HDV RNA Are Predictors of Cirrhosis and Liver Cancer in Patients with Chronic Hepatitis Delta. *Plos One*, 2014.
84. Reuben A. Landmarks in hepatology: the thin red line. *Hepatol* 2002; 36:770-773.
85. Sahil Mittal, Hashem B. El-Serag, Epidemiology of HCC: Consider the Population. *J Clin Gastroenterol.* 2013 Jul; 47(0): S2–S6.
86. Sarkar N, Chakravarty R. Hepatitis B Virus Infection, MicroRNAs and Liver Disease, 2015 *Int J Mol Sci.* 2015 Aug 3;16(8):17746-62.
87. Săndulescu Oana Tamer Samir Al Aker, Streinu-Cercel Anca, Streinu-Cercel Adrian Liver Fibrosis and Progression of Liver Disease in Patients with Hepatitis Delta - Results from a Retrospective Study in Romania]. *Transl. Med. Res* 2017; 22(1):53-5.
88. Seo Seung. In, Hyoung Su Kim, Won Jin Kim, Woon Geon Shin, Doo Jin Kim, Kyung Ho Kim, Myoung Kuk Jang, Jin Heon Lee, Joo Seop Kim, Hak Yang Kim, Dong Joon Kim, Myung Seok Lee, Choong Kee Park. Diagnostic value of PIVKA-II and alpha-fetoprotein in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*:2015. *WJG* 21, 3928-3935.
89. Schirdewahn T, Grabowski J, Sekyere SO, Bremer B, Wranke A, Lunemann S, Schlaphoff V, Kirschner J, Hardtke S, Manns M,

- Cornberg M, Wedemeyer H, Venkata Suneetha P The Third Signal Cytokine Interleukin 12 Rather Than Immune Checkpoint Inhibitors Contributes to the Functional Restoration of Hepatitis D Virus Specific T Cells. *JID* 2017:215.
90. Shakhgil'dian I, Farber N, Kuzin S, Cheshik S, Drobeniuk Z, Mikhailov M et al. (1990). Perinatal infection with hepatitis B virus and the problem of its specific prevention. *Vestn Akad Med Nauk SSSR (Ann Russian Acad Med Sci)* 7:29-32.
 91. Somova A, Golosova T, Margolina A, Bagriantseva S (1992). The serodiagnosis of viral hepatitis C and B in different population groups. *Voprosy Virusologii (Questions in Virologie)* 37.
 92. Sporea I, Sirli R, Bota S, Popescu A, Sendroiu M, Jurchis A. Comparative study concerning the value of acoustic radiation force impulse elastography (ARFI) in comparison with transient elastography (TE) for the assessment of liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B and C. *Ultrasound Med Biol.* 2012;38:1310-1316
 93. Soriano V, Vispo E, Sierra-Enguita R, Mendoza Cd, Fernández-Montero JV, Labarga P, Barreiro P. Efficacy of prolonged tenofovir therapy on hepatitis delta in HIV-infected patients. *AIDS.* 2014; 28:2389-2394.
 94. Sugauchi F, Orito E, Ichida T, Kato H, Sakugawa H, Kakumu S, Ishida T, Chutaputti A, Lai CL, Ueda R, et al. 2002. Hepatitis B virus of genotype B with or without recombination with genotype C over the precore region plus the core gene. *J Virol* 76: 5985-5992.
 95. Tcaciuc E., Modificările hemodinamice în ciroza hepatică. Monografie, Chișinău, 2016, 264 p.
 96. Thiollais P., Buendia Marrie-Anick Hepatitis B Virus. *Scientific American*, 1991, p. 116-123.
 97. The Cancer of the Liver Italian Program (Clip) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma. A retrospective study of 435 patients. *Hepatology*, 1998; 28:751-55.
 98. Teh-Ia Huo, Jaw-Ching Wu, Chung-Ru Lai, Ching-Liang Lu,

- Wen-Yung Sheng, Shou-Dong Lee Comparison of clinicopathological features in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma with or without hepatitis D virus superinfection. *J. Hepatology*, 1996, Vol.25, Issue 4, Pages 439-444.
99. Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, Yamaguchi A, Isogai M, Kaneoka Y, Washizu J. Prognostic significance of simultaneous measurement of three tumor markers in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006; 4:111-117.
 100. Triantos C, Kalafateli M, Nikolopoulou V, Burroughs A. Meta-analysis: antiviral treatment for hepatitis D. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012; 35:663-73.
 101. Tropberger P, Mercier A, Robinson M, Zhong W, Ganem DE, Holdorf M Mapping of histone modifications in episomal HBV cccDNA uncovers an unusual chromatin organization amenable to epigenetic manipulation. *Proc. Natl Acad. Sci.* 2015.,112, E5715-E5724.
 102. Tăpălagă D., Forzani B, Hele C, Paravaccini O., Ponzeto A, Theilman L. Prevalence of virus delta in Romania. *Hepatogastroenter*, 1986.33: 238-239.
 103. Tsatsralt-Od B, Takahashi M, Nishizawa T, Endo K, Inoue J, Okamoto H (2005). High prevalence of dual or triple infection of hepatitis B, C, and delta viruses among patients with chronic liver disease in Mongolia. *J Med Virol* 77:491-499.
 104. Turcanu A, Andries L, Gherman I. et al. Clinical and immunological aspects of patients with chronic hepatitis delta. In: *International Journal of Immunorehabilitation*. 2015, vol. 17, nr.2, p.74-78. ISSN 1562-3629 ISI Thomson Reuters.
 105. Turcanu A, Andries L, Dumbrava V-T. et al. The immunological determinants of liver disease induced by chronic delta infection. In: *International J of Immunorehabilitation, Oficial Journal of the World Immunopathology Organization*. 2016, vol 18, nr.2, p.100-104. ISSN 1562 - 3629. ISI Thomson Reuters.
 106. Turcanu A, Andrieș L, Barba D. Impact of Il 10, Ifn Gamma and

- Tnf Alfa in Evolution of Patients Affected by Chronic Delta Viral Infection. In: Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology, Norehabilitology. Innovative Technology. International Proceedings, 2017, p. 211-219. ISBN 978-88-95922-83-6.
107. Turcanu A., Pineau P., Tcaciuc E., Dumbrava V.-T In Moldova social situation is a primary modulator of survival in a hepatocellular carcinoma. J of Hepatology, Abstract book, 2018, FRI-180, S442.
 108. Turcanu A, Pineau P., Pitel E., Tcaciuc E, Dumbrava V-T A heavy burden of multiple viral infections in Moldovan patients with hepatocellular carcinoma. Bucharest, 5thUpDate on Hepatology Course, 2018, p. 17.
 109. Turcanu A. Role of spirulin derivate drug in the dynamics of chronic hepatitis B and C. In: Journal of Clinical and Experimental Hepatology, 2013, vol. 3, issue 1, p. S1-S124. <http://www.jcehepatology.com/article/S0973-6883%2813%2900345-9/abstract>
 110. Turcanu A, Andries L, Dumbrava V-T. et.al. CD4/CD8, level of antiHVDAb and liver fibrosis in chronic hepatitis delta. In: Programme GastroUpdate EASL Conference, Cehia, 2016, eposter P0003.
 111. Turcanu A, Andries L., Dumbrava V-T. et.al.. The platelet count and CD4/CD8 to interact with liver fibrosis in chronic hepatitis delta? In: Programme of the 3rd Update Hepatology Course, Romania, 2016, p. 30.
 112. Turcanu A, Dumbrava V-T., Andries L. et al., Liver fibrosis in correlation with CD4/CD8 and platelet count in patient with chronic hepatitis delta. In: Programme EASL Monotematic Conference, Portugalia, 2016, p. 116.
 113. Turcanu A, Andries L, Gherman I. et al. Cellular immunity of patients with chronic viral delta hepatitis. J International of Immunorehabilitation, 2015, vol 17, nr.2, p.56. ISSN 1562-3629.

114. Turcanu A, Dumbrava V-T. The profile of patients with chronic hepatitis delta in Republic of Moldova. În: Journal of Gastrointestinal and liver disease, România, 2016, abstract book, vol. 25, suppl. 2, p. 191. ISSN 2457-3876.
115. Turcanu G, Domente S, Buga M, Richardson E (2012). Republic of Moldova health system review.
116. Tugui L, Dumitru M, Iacob S, Gheorghe L, Preda C, Dinu I, Becheanu G, Dumbrava M, Nicolae I, Andrei A, et al. The efficacy of the Peginterferon treatment in chronic hepatitis HDV and compensate liver cirrhosis. Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi. 2014;118:368–375.
117. Țurcan S. I. Particularitățile clinico-imunologice în hepatite cronice ale bolnavilor din diferite zone ecologice ale Moldovei. Autoreferat al tezei de dr. șt. med. Chișinău, 1995, 22 p.
118. Voiculescu M, Iliescu L, Ionescu C, Micu L, Ismail G, Zilisteanu D et al. (2010). A cross-sectional epidemiological study of HBV, HCV, HDV and HEV prevalence in the SubCarpathian and South-Eastern regions of Romania. J Gastrointestin Liver Dis 19:43-48.
119. Virchow R (1865) Uber das Vorkommen und den Nachweiss des Hepatogenen, insbesondere des Katarrhalischen Icterus. Virchows Arch Path Anat Physiol 32: 117-25.
120. Viazov C.O, Paladi N.E., Mhitarea A.L., Gorbaret I.P., Iavorcovscaia I.K., Iaraseva D.M., Asfandiearova N.S., Reazanova G.L. Frequency of delta infection Union Sovietic. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology, Mosckow, Nr.10, 1989, p. 97-101.
121. Verme G., Rossana M., Filippo B., Maurizio O., Barbara B., Piantino FP., Ponzetto A., Bonino F. Role of hepatitis delta virus infection in hepatocellular carcinoma. Digestive Disease Science, 1991, Volume 36, Issue 8, pp. 1134–1136.
122. Vogel CL. International Symposium on Hepatocellular Carcinoma—Kampala, Uganda. JNCI J Natl Cancer Inst 1972; 48:567.

123. Weiner, A.J.; Choo, Q.L.; Wang, K.S.; Govindarajan, S.; Redeker, A.G.; Gerin, J.L.; Houghton, M. A single antigenomic open reading frame of the hepatitis delta virus encodes the epitope(s) of both hepatitis delta antigen polypeptides p24 delta and p27 delta. *J. Virol.* 1988, 62, 594–599.
124. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Dalekos GN, Erhardt A, Çakaloğlu Y, Değertekin H, Gürel S, Zeuzem S, Zachou K, Bozkaya H, et al. Peginterferon plus adefovir versus either drug alone for hepatitis delta. *N Engl J Med.* 2011;364:322–331. [PubMed].
125. Wedemeyer H, Yurdaydin C, Ernst S, Caruntu FA, Curescu MG, Yalcin K, Akarca US, Gurel SG, Zeuzem S, Erhardt A, Luth S, Papatheodoridis GV, Keskin O, Port K, Radu M, Celen MK, Ildeman R, Stift J, Heidrich B, Mederacke I, Hardtke S, Koch A, H. P. Dienes HP, Manns MP, HIDIT-2 Study Group. Prolonged therapy of hepatitis delta for 96 weeks with pegylated-interferon-a-2a plus tenofovir or Placebo does not prevent HDV RNA relapse after Treatment: the HIDIT-2 study. *J Hepatol.* 2014;60 Suppl 1:S2–S3.
126. Wong G LH, Chan H. LY, Tse Y-K, Chan H-Y, Tse C-H, Lo A SO, Wong V. On-Treatment Alpha-Fetoprotein Is a Specific Tumor Marker for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B Receiving Entecavir. *Hepatology.* 2014;59:986–995.
127. Wong VW, Yu J, Cheng AS, Wong GL, Chan HY, Chu ES. High serum interleukin-6 level predicts future hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B. *Int J Cancer* 2009;124:2766-2770.
128. WHO Age-standardized death rates of liver cirrhosis. Global Health Observatory (GHO) data World Health Organization; 2017.
129. World Health Organization, Unit WHOMoSA. Global status report on alcohol and health 2014. 2014.
130. Wranke A, Heidrich B, Ernst S, Calle Serrano B, Caruntu FA, Curescu MG, et al: Anti-HDV IgM as a marker of disease activity in hepatitis delta. *PLoS One* 2014, 9(7):e101002

131. Wranke A, Hardtke S, Borzacov LMP, Parana R, Lobato C, Hamid S, Ceausu E, Dalekos GN, Rizzetto M, Turcanu A. et.al. Diversity of clinical presentation and virological characteristics of hepatitis delta: The hepatitis Delta International network (HDIN). In: *Z Gastroenterol*, 2016; 54(12): 1343-1404 DOI: 10.1055/s-0036-1597511. (IF 1,618) <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0036-1597511>
132. Wranke A., Pinherir O, Borzakov L.M, Parana R, Lobato C, Hamid S, Ceausu E, Dalekos G.N, Rizzetto M, Turcanu A. et.al. Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN). In: *Liver International*. 2017; 1–9. ISSN: 1478-3231, DOI 10.1111/liv.13604 (IF: 4.116) [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(17\)30824-3/](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(17)30824-3/)