Ιός ηπατίτιδας Β

Επιδημιολογία-πρόληψη-αντιμετώπιση μετά από έκθεση

ΧΡ. ΠΑΥΛΙΔΗΣ[1], Ι. ΚΟΥΤΣΟΥΝΑΣ[2], Σ. ΚΟΥΤΣΟΥΝΑΣ[3]
[1]Ειδικευόμενος Γαστρεντερολόγος-Ηπατολόγος, [2]Ιατρός, [3]Παθολόγος-Ηπατολόγος,
Υπεύθυνος Κέντρου Ελέγχου και Αναφοράς Ιογενούς Ηπατίτιδας ΙΚΑ

Εισαγωγή

Ο ιός της ηπατίτιδας Β ανήκει στην οικογένεια των Hepadnavirus, που είναι οικογένεια μικρών DNA ιών με περίβλημα. Ο HBV είναι κυρίως, αλλά όχι αποκλειστικά, ηπατοτρόπος ιός (υπάρχουν ενδείξεις πολλαπλασιασμού σε κύτταρα παγκρέατος, σπληνός, νεφρών και στα λεμφοκύτταρα), κυκλικός, μερικώς διπλής και μερικώς μονής αλυσίδας 3.200 βάσεων, με περίβλημα και με μοναδικό τρόπο πολλαπλασιασμού (μέσω RNA προγονιδιώματος), που μοιάζει με αυτόν των ρετροϊών.

Καλύπτεται από το περίβλημα 14nm της πρωτεΐνης επιφανείας (s), με τον αντιγονικό επίτοπο HBsAg και των πρωτεϊνών προ-s1 και προ-s2.

Ο πυρήνας του αποτελείται από το DNA του ιού, την DNA πολυμεράση που δρα και ως αντίστροφη μεταγραφάση και την πυρηνική πρωτεΐνη (core-c) με τους αντιγονικούς επιτόπους HBcAg. Κατά τον ιικό πολλαπλασιασμό παράγεται η πρωτεΐνη e (από το early), που αποτελείται από τα ίδια αμινοξέα με την πυρηνική πρωτεΐνη και έχει επιπλέον 10 αμινοξέα στο αμινικό άκρο της 13 (εικόνα 1).

Μετά την είσοδο του ιού στο ηπατοκύτταρο απελευθερώνεται από το πυρηνοκαψίδιο το HBV DNA και μεταφέρεται στον πυρήνα, όπου μετατρέπεται σε υπερελικωμένο DNA (cccDNA), το οποίο αποτελεί τη μήτρα για τη μετάφραση του ιικού γονιδιώματος σε 4 RNA προϊόντα (αγγελιοφόρα). Μετά τη μεταγραφή, το RNA μεταφέρεται στο κυτταρόπλασμα, όπου και εγκαψιδώνεται στα πυρηνοκαψίδια. Μέσα στο καψίδιο γίνεται η σύνθεση της αρνητικής αλυσίδας από την ιική πολυμεράση (με ανάστροφη μεταγραφή) και ακολουθεί και η σύνθεση της θετικής αλυσίδας με μήτρα την αρνητική. Η τελική πρωτεΐνη αποτελεί τον εκκινητή της έναρξης της ανάστροφης μεταγραφής του προγονιδιακού RNA (εικόνα 2).

Ο πολλαπλασιασμός του ιού είναι ιδιαίτερα ταχύς, με χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα 24 ώρες-3 ημέρες, ιικό φορτίο 2Χ1.011 γονιδιώματα και ημερήσια παραγωγή σε άτομα HBeAg(+) τα 6Χ1.011 γονιδιώματα/ημέρα.

Σύμφωνα με τη μοριακή ανάλυση του ιικού γονιδιώματος, διακρίνονται 7 γονότυποι του HBV (A-G) (πίνακας 1) (εικόνα 3).

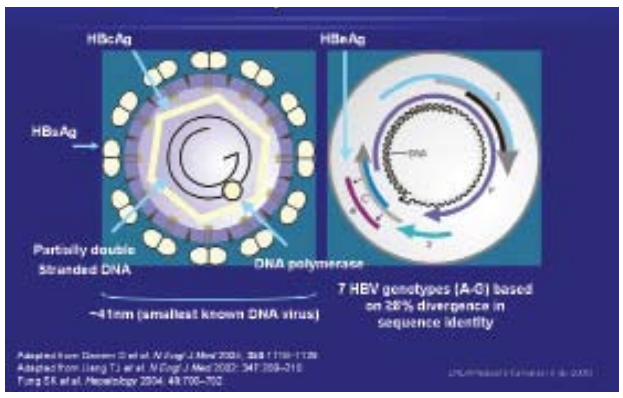
Επιδημιολογία

Η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β είναι πολύ συχνή, με προσβολή του 5% του πληθυσμού της γης. Υπολογίζεται ότι το 25-40% των χρονίως πασχόντων από HVB ηπατοπάθεια καταλήγουν από επιπλοκές της κιρρώσεως του ήπατος ή από ηπατοκυτταρικό καρκίνο (εικόνα 4).

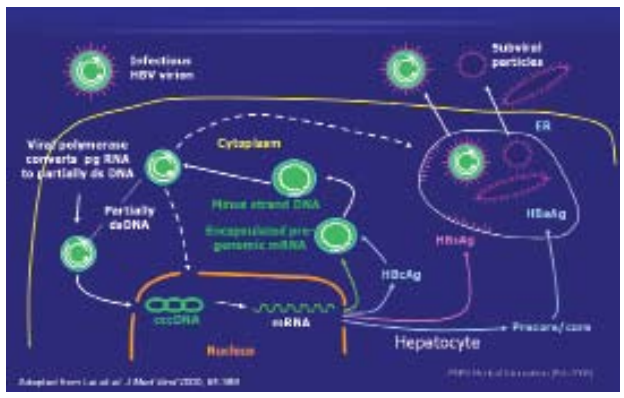
Ο επιπολασμός στην Ελλάδα εκτιμάται ότι είναι 2-8%, σύμφωνα με τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Πιο συγκεκριμένα, η εκτίμηση είναι 2,6% στο σύνολο του πληθυσμού, το οποίο φτάνει στο 8% σε ομάδες υψηλού κινδύνου, ενώ σε θυλάκους υψηλής ενδημικότητας (κοινότητες με κακές συνήθειες υγιεινής και χαμηλό κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο) μπορεί να φτάνει και να ξεπερνά το 25%.

Το 60% των ασθενών έχουν γονότυπο D, περίπου 10% έχουν γονότυπο A και οι άλλοι γονότυποι μοιράζονται το υπόλοιπο ποσοστό. Το ποσοστό των HbeAg(-)/Anti-Hbe(+) ασθενών στην Ελλάδα εκτιμάται στο 90% περίπου (προπυρηνική μετάλλαξη).

Ο επιπολασμός της χρόνιας ηπατίτιδας Β στην Ελλάδα είχε σημειώσει μείωση από τη δεκαετία του '70 και μετά, γεγονός που αποδίδεται στην εκτεταμένη χρήση βελονών και συριγγών μιας χρήσεως και στο πρόγραμμα γενικού εμβολιασμού που εφαρμόσθηκε από τα μέσα του '70. Όμως, τα τελευταία χρόνια παρατηρείται νέα αύξηση, κυρίως λόγω της αύξησης των χρηστών ΕΦ τοξικών ουσιών, αλλά και την εισροή οικονομικών μεταναστών από χώρες με υψηλή και μέση ενδημικότητα της λοίμωξης.

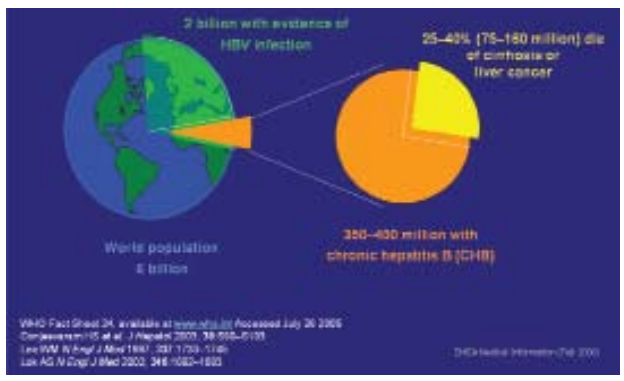


Εικόνα 1. Δομή του ιού HBV.



Εικόνα 2. Κύκλος ζωής του HBV στο ηπατοκύτταρο.

Εικόνα 3. Γεωγραφική κατανομή γονοτύπων του HBV.



Εικόνα 4. Παγκόσμια επίπτωση της HBV λοιμώξεως.

Η μετάδοση του ιού στις χώρες με χαμηλή ενδημικότητα γίνεται κυρίως σεξουαλικώς, με χρήση ΕΦ τοξικών ουσιών και επαγγελματική έκθεση και περιορίζεται σε ομάδες υψηλού κινδύνου (πίνακας 3).

Στις χώρες με μέση ενδημικότητα, όπως και η Ελλάδα, η μετάδοση είναι κυρίως οριζόντια, ενδο-οικογενειακά (εικόνα 6).

Η μετάδοση του ιού είναι παρεντερική. Οι τρόποι μετάδοσης αναφέρονται στον πίνακα 2.

Το αίμα περιέχει τους υψηλότερους τίτλους δεικτών HBV από όλα τα βιολογικά υγρά (σάλιο, σπέρμα, χολή, ΕΝΥ, μητρικό γάλα, περιττώματα, ιδρώτα, αρθρικό υγρό, ρινοφαρυγγικές εκκρίσεις) και είναι ο σημαντικότερος φορέας μετάδοσης, κυρίως στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης.

Ο κίνδυνος λοίμωξης με τον ιό συσχετίζεται με το βαθμό επαφής με το αίμα, αλλά και την κατάσταση του ηπατικού αντιγόνου e του ατόμου πηγής. Σε κλινικές μελέτες βρέθηκε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατίτιδας από αίμα ασθενή HBeAg(+) ήταν 20-30%, ενώ αντίστοιχα από HBeAg(-) ήταν 1-6%.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΓΕΩΓΡΑΦΙΚΗ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΓΟΝΟΤΥΠΩΝ HBV	
A	ΝΔ Ευρώπη, Ν. Αμερική, Κ. Αφρική
B	ΝΑ Ασία, Κίνα, Ιαπωνία
Γ	ΝΑ Ασία, Κίνα, Ιαπωνία
Δ	Ν. Ευρώπη, Μ. Ανατολή, Ινδία
Ε	Αφρική
ΣΤ	Κ. και Ν. Αμερική
Ζ	ΗΠΑ, Γαλλία

Η φυσική ιστορία της νόσου εξαρτάται από:
- Την ηλικία του ασθενούς
- Το επίπεδο πολλαπλασιασμού που παρουσιάζει ο ιός
- Την ανάπτυξη μεταλλαγών
- Το φύλο
- Τη χρήση αλκοόλ
- Τη γενικότερη κατάσταση της υγείας του ασθενούς
- Τη συλλοίμωξη με άλλους ηπατοτρόπους ιούς.

Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων ποικίλει από:
- Οξεία ηπατίτιδα

Υποκλινική
Οξεία συμπτωματική
Ασυμπτωματική
- Φορείς HBsAg (χαμηλό επίπεδο πολλαπλασιασμού)
- Χρόνια ηπατίτιδα (εικόνα 7)

Κίρρωση
ΗΚΚ

Τέλος, οι φάσεις της χρόνιας ηπατίτιδας Β περιγράφονται στην εικόνα 6.

Πρόληψη

Υπάρχουν δύο τύποι ανοσοποίησης έναντι του HBV:

Εμβολιασμός

Η πρόληψη της ηπατίτιδας επιτυγχάνεται κυρίως με εμβολιασμό. Σήμερα χρησιμοποιούνται εμβόλια που περιέχουν ανασυνδυασμένα αντιγόνα (HBsAg, υπότυπου adw) και παράγονται σε ζυμομύκητες (Saccharomyces cerevisiae). Το εμβόλιο είναι ασφαλές και αποτελεσματικό σε νεογνά, παιδιά και εφήβους (95%), όπως και σε ενήλικες (90%).

Ο εμβολιασμός γίνεται καλά ανεκτός, με ελάχιστες ανε- ⇨

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ HBV
1. Μετάγγιση αίματος και παραγώγων
2. Οδοντιατρικές πράξεις
3. Αιμοκάθαρση
4. IVDU
5. Σεξουαλική
6. Ενδοοικογενειακή
7. Κάθετη
8. Ενδονοσοκομειακή

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
1. Ομοφυλόφιλοι
2. Ετερόφιλοι με πολλαπλούς συντρόφους
3. Χρήστες τοξικών ουσιών
4. Εργαζόμενοι στον τομέα υγείας
5. Αιμοκαθαιρόμενοι
6. Οικονομικοί μετανάστες από χώρες με υψηλό επιπολασμό
7. Νεογνά μητέρων με χρόνια ηπατίτιδα Β
8. Φυλακισμένοι
9. Οικείοι ατόμων με HBsAg(+)
10. Πνευματικώς καθυστερημένοι
11. Τρόφιμοι ψυχιατρείων-ασύλων

πιθύμητες ενέργειες, κυρίως τοπικές (ερύθημα, κνησμός), σπανιότερα ήπιος πυρετός ή αναφυλαξία (1/600.000 χορηγούμενες δόσεις), ενώ δεν υπάρχει κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών για το έμβρυο. Σε εγκύους μάλλον δεν προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και χορηγείται μόνο εάν είναι απαραίτητο.

Αίτια αποτυχίας του εμβολιασμού μπορεί να αποτελέσουν οι εξής παράγοντες:

- Ηλικία > 40 ετών
- Ασθενείς ανοσοκατεσταλμένοι
- Χρήστες ΕΦ τοξικών ουσιών
- Παχυσαρκία
- Κάπνισμα
- Γενετική προδιάθεση
- Χορήγηση του εμβολίου στο γλουτό (μειονεκτεί σε σχέση με το δελτοειδή μυ)
- Κατάψυξη του εμβολίου.

Οι ομάδες υψηλού κινδύνου επιβάλλεται να πραγματοποιούν το πρόγραμμα εμβολιασμού μετά από πλήρη ιολογικό έλεγχο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΑ ΕΜΒΟΛΙΟΥ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ					
	Ηλικία	**Δόση**	**Ποσότητα**	**Συνιστώμενες δόσεις**	**Χρονικό διάστημα δόσεων**
Engerix B	0-19 ετών	10mcg	0,5ml	3	1-4 μήνες, 6-18 έτη
Engerix B	> 20 ετών	20mcg	1ml	3	0,1,6 μήνες
Recombivax HB	0-19 ετών	5mcg	0,5ml	3	1-4 μήνες 6-18 έτη
Recombivax HB	>20 ετών	10mcg	1ml	3	0,1,6 μήνες

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΙΘΑΝΗΣ ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΣΕΞΟΥΑΛΙΚΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ				
	Υπεράνοσος γ-σφαιρίνη		**Εμβολιασμός έναντι HBV**	
Τύπος έκθεσης	Δόση	Χρονικό σημείο	Δόση	Χρονικό σημείο
Περιγεννητική	0,5ml IM	Μέσα σε 12 ώρες από τη γέννηση	0,5ml κατά τη γέννηση	Μέσα σε 12 ώρες από τη γέννηση, κατά 1 μήνα και 6 μήνες μετά
Σεξουαλική	0,6ml/kg IM	1 δόση μέσα σε 2 εβδομάδες μετά την έκθεση	0, 1, 6 μήνες	Άμεση έναρξη ανοσοποίησης

Σε ανοσοκατεσταλμένους, αιμοκαθερόμενους, μεταμοσχευμένους ασθενείς με λοίμωξη από HIV συνιστάται ο εμβολιασμός, αλλά συχνά δεν είναι αποτελεσματικός.

Σε άτομα που δεν ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου δεν απαιτείται προέλεγχος αντισωμάτων.

Υπάρχουν δύο σκευάσματα εμβολίου στο εμπόριο, το Engerix B και το Recombivax HB (πίνακας 4).

Η ανοσολογική απάντηση στον εμβολιασμό με παραγωγή Anti-HBs αντισωμάτων ελέγχεται 2 με 3 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Ο έλεγχος αφορά κυρίως άτομα που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου. Ικανοποιητική ανοσοποίηση θεωρείται τίτλος αντισωμάτων >100mIU/ml, ενώ χαμηλή ανταπόκριση όταν ο τίτλος είναι 10-100mIU/ml και μη ανταπόκριση όταν είναι <10mIU/ml. Στα άτομα ομάδων υψηλού κινδύνου πραγματοποιείται επαναληπτική δόση (1) μετά από 5 χρόνια ή όταν ο τίτλος μειώνεται <10mIU/ml. Σε μη ανταποκριθέντες συνιστάται επανάληψη των 3 δόσεων του εμβολιασμού, χρησιμοποιώντας το έτερο σκεύασμα από αυτό που αρχικά χρησιμοποιήθηκε ή με διπλή δόση του αρχικού σκευάσματος.

Να σημειωθεί ότι επιβάλλεται ο εμβολιασμός ηπατοπαθών από άλλα αίτια, [anti-HCV(+), αλκοολικής αιτιολογίας, αυτοάνοσης ηπατίτιδας], εκτός της ηπατίτιδας από HBV, στους οποίους στο πλείστο των περιπτώσεων έχει καλή ανταπόκριση, ίδια με το γενικό πληθυσμό.

Παθητική ανοσοποίηση

Η παθητική ανοσοποίηση συνίσταται στη χορήγηση υπερανόσου γ-σφαιρίνης (HBIG) μετά από έκθεση στον ιό, ατόμου του οποίου η κατάσταση εμβολιασμού και η αντισωματική ανταπόκριση δεν είναι γνωστή.

Σε άτομα τα οποία έχουν Anti-HBs >10mIU/ml δεν απαιτείται περαιτέρω αντιμετώπιση. Εάν ο τίτλος είναι χαμηλότερος από 10mIU/ml, τότε χορηγείται μία αναμνηστική δόση του εμβολίου και μία δόση HBIG μετά από την έκθεση και γίνεται έλεγχος αντισωμάτων μετά από 1 μήνα.

Για τα άτομα που βρίσκονται στο στάδιο του εμβολιασμού και δεν έχουν ολοκληρώσει τις 3 δόσεις ο εμβολιασμός πρέπει να γίνει όπως έχει σχεδιασθεί και να προστεθεί και μία δόση HBIG το συντομότερο δυνατό μετά την έκθεση στον ιό. Στα άτομα που έχουν πραγματοποιήσει δύο σειρές εμβολιασμού και δεν παρουσίασαν ικανοποιητική ανταπόκριση, συνιστάται η χορήγηση δύο δόσεων HBIG, η πρώτη το συντομότερο δυνατό και η δεύτερη ένα μήνα μετά.

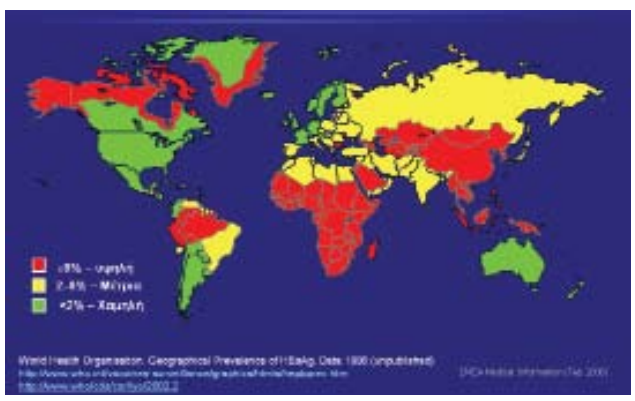
Στα ανεμβολίαστα άτομα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα μία δόση HBIG, καθώς και της πρώτης δόσης του εμβολίου ενδομυϊκώς σε διαφορετικά σημεία.

Μετά από 20-30 ημέρες ακολουθεί ορολογικός έλεγχος του ατόμου (HBsAg, Anti-HBc,Anti-HBs) και ανάλογα, είτε συνεχίζεται ο εμβολιασμός ή διακόπτεται σε περίπτωση μόλυνσης του ατόμου από τον ιό και αποτυχίας ανοσοποίησής του. Να σημειωθεί ότι η μέτρηση των Anti-HBs και η ανταπόκριση του ατόμου δε μπορεί να εξακριβωθεί εάν έχει χορηγηθεί HBIG προ 3-4 μηνών.

Η αντιμετώπιση πιθανής περιγεννητικής και σεξουαλικής μετάδοσης περιγράφεται στον πίνακα 5.

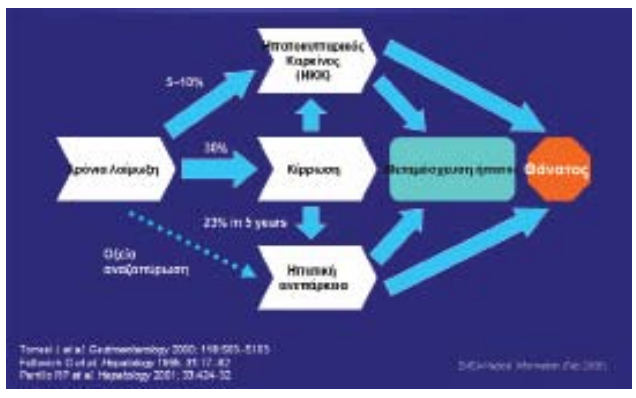
Τέλος, θα πρέπει να γίνει αναφορά στα γενικά μέτρα προφύλαξης και πρόληψης της ηπατίτιδας Β, τα οποία αφορούν:

- Εκπαίδευση, πληροφόρηση και επιμόρφωση του κοινωνικού συνόλου, αλλά και ιδιαίτερα των ατόμων που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου για τη σπουδαιότητα του εμβολιασμού.
- Τήρηση των γενικών προφυλάξεων και των κατάλληλων ατομικών μέσων προστασίας, ειδικά των ατόμων των ομάδων υψηλού κινδύνου.
- Κατάλληλους και αποτελεσματικούς ελέγχους του αίματος και των παραγώγων αυτού, αλλά και κατάλληλους μηχανισμούς απόρριψης των αιχμηρών και ακάθαρτων υλικών των νοσοκομείων.

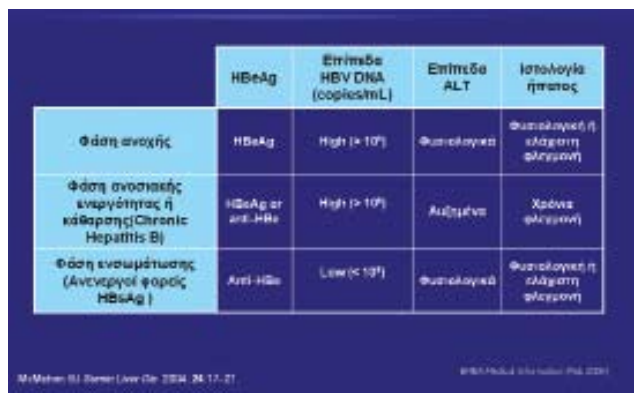


Εικόνα 5. Γεωγραφική κατανομή επιπολασμού χρόνιας ηπατίτιδας Β.

Εικόνα 6. Τρόποι μετάδοσης HBV.



Εικόνα 7. Εξέλιξη χρόνιας ηπατίτιδας Β.



	HBeAg	Επίπεδα HBV DNA (copies/mL)	Επίπεδα ALT	Ιστολογία ήπατος
Φάση ανοχής	HBeAg	High (> 10⁸)	Φυσιολογικά	Φυσιολογική ή ελάχιστη φλεγμονή
Φάση ανοσιακής ενεργότητας ή κάθαρσης(Chronic Hepatitis B)	HBeAg or anti-HBe	High (> 10⁵)	Αυξημένα	Χρόνια φλεγμονή
Φάση ενσωμάτωσης (Ανενεργοί φορείς HBsAg)	Anti-HBe	Low (< 10⁴)	Φυσιολογικά	Φυσιολογική ή ελάχιστη φλεγμονή

Εικόνα 8. Φάσεις χρόνιας ηπατίτιδας Β.

Βιβλιογραφία

1. Ott MJ, et al. J Pediatr Health Care 1999; 13(5):211–216.
2. Ribeiro RM, et al. Microbes Infect 2002; 4:829–835.
3. CDC. MMWR 2003; 52:1–33.
4. Ganem D, et al. N Engl J Med 2004; 350:1118–1129.
5. Liang TJ, et al. N Engl J Med 2002; 347:208–210.
6. Fung SK, et al. Hepatology 2004; 40:790–792.
7. Lai, et al. J Med Virol 2000; 61:368.
8. WHO Fact Sheet 24, available at www.who.int Accessed July 26, 2005.
9. Conjeevaram HS, et al. J Hepatol 2003; 38:S90–S103.
10. Lee WM. N Engl J Med 1997; 337:1733–1745.
11. Lok AS. N Engl J Med 2002; 346:1682–1683.
12. World Health Organisation. Geographical Prevalence of HBsAg. Data 1996 (unpublished).
13. http://www.who.int/vaccines-surveilllance/graphics/htmls/hepbprev.htm
14. http://www.who/cds/csr/lyo/2002.2
15. McMahon BJ. Semin Liver. Dis 2004; 24:17–21.
16. Chu CJ, et al. Gastroenterology 2003; 125:444–451.
17. Fung SK, Lok AS. Hepatology 2004; 40:790–792.
18. Fattovich G. Semin Liver Dis 2003; 23:47–58.
19. McMahon BJ. Semin Liver Dis 2004; 24:17–21.
20. Hadziyannis SJ, et al. N Engl J Med 2003; 348:800–807.
21. Fattovich G. Semin Liver Dis 2003; 23:47–58.
22. Zoulim F, et al. J Hepatol 2004; 40(suppl 1):134, Abstract 453, 2.
23. Giusti G, et al. Ital J Gastroenterol 1991; 23:111-118,3.
24. Gaeta GB, et al. J Hepatol 2003; 39:1036-1041.
25. Torresi J, et al. Gastroenterology 2000; 118:S83–S103.
26. Fattovich G, et al. Hepatology 1995; 21:77-82.
27. Perrillo RP, et al. Hepatology 2001; 33:424–32.
28. Averett, et al. Viral Hepatitis Reviews 1995; 1:129–142.
29. Keeffe EB, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:87–106.
30. Ντουράκης Σ. Κλινική Ηπατολογία. Ιατρ. Εκδόσεις Πασχαλίδης 2005; σελ. 44-72.

IG