

Influența virusului hepatitic delta asupra istoriei naturale a cirozei hepatice compensate cu virus hepatitic B

Influence of hepatitis delta virus infection on natural history of compensated viral B cirrhosis

Letiția ȚUGUI¹, Speranța IACOB¹, Liana GHEORGHE², Carmen PREDA², Roxana VADAN¹, Iulia SIMIONOV¹, Adriana ANDREI¹, Larisa FULGER¹, Mircea DICULESCU², Dumitru MATEI²

¹Clinica Gastroenterologie și Hepatologie, Institutul Clinic Fundeni, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Introducere. Afectarea hepatică în infecția cu virus hepatitic delta este severă, iar evoluția rapidă, grevată de numeroase complicații.

Scop. Scopul acestui studiu a fost de a compara evoluția pe termen lung a două loturi de pacienți cu infecție VHB-VHD (virus hepatitic B și virus hepatitic delta), versus monoinfecție VHB.

Material și metodă. Au fost urmărite două loturi de câte 75 pacienți fiecare, cu ciroză hepatică compensată secundară infecției VHB-VHD, respectiv infecției VHB, din momentul diagnosticului până la deces, transplant hepatic sau până la 31 decembrie 2013. Supraviețuirea a fost calculată folosind metoda Kaplan Meier. Curbele de supraviețuire au fost comparate utilizând testul log-rank.

Rezultate. Au fost înrolați pacienți cu ciroză hepatică compensată prezentați consecutiv în clinică, pe parcursul anului 2005, cu vârsta peste 18 ani. În lotul pacienților infectați cu VHD ponderea bărbaților a fost de 49,34%, cu vârsta medie 43,86 +/-11,66 ani, iar în lotul pacienților cu monoinfecție VHB ponderea bărbaților a fost de 66,67%, vârsta medie 48,20 +/- 11,82 ani. Valoarea medie a scorului MELD la diagnostic a fost asemănătoare în cele două loturi – 9,45 ± 1,99 puncte pentru infecția VHD și 8,14 ± 1,34 puncte pentru VHB. Pe parcursul perioadei de urmărire de la stabilirea diagnosticului de ciroză hepatică, mortalitatea a fost determinată de: coinfecția VHB-VHD, clasa Child Pugh C și scorul MELD, prezența complicațiilor cirozei hepatice-hepatocarcinomul (HCC), ascita refractară, encefalopatia hepatică, hemoragia digestivă superioară (HDS), icter, tromboza venă portă, sindromul hepato renal (SHR). Pacienții cu ciroză hepatică VHB/VHD au avut o supraviețuire semnificativ mai mică comparativ cu ciroza VHB (p=0,01). În analiza multivariată factorii independenți predictivi ai decesului au fost carcinomul hepatocelular, ascita refractară și episoadele de encefalopatie hepatică. Transplantul hepatic ortotopic (OLT) s-a efectuat la 12 pacienți, dintre care 9 cu ciroză hepatică VHB/VHD și la numai 3 cu ciroză hepatică VHB (p=0,13).

Concluzii. Infecția cu virus hepatitic delta, ca factor independent în analiza multivariată, nu influențează supraviețuirea pacienților cu ciroză hepatică, aceasta fiind determinată de principalele complicații ale afecțiunii.

Cuvinte cheie: hepatită cu virus hepatitic delta, ciroză hepatică, istorie naturală

Adresă de corespondență:

Dr. Letiția Țugui, Clinica de gastroenterologie și hepatologie, Institutul Clinic Fundeni, Șos. Fundeni nr. 258, București

E-mail: letitiatugui@yahoo.com

ABSTRACT

Background. The influence of co-infection with hepatitis D and B viruses on the prognosis of patients with liver cirrhosis is not well established. It is generally considered that hepatic insufficiency in co-infected (HBV+HDV) patients is more severe and rapidly progressive, the evolution being aggravated by numerous complications.

Aim. The aim of our study was to compare the long term evolution of patients with liver cirrhosis secondary to viral hepatitis B and D co-infection with that of cirrhotic patients with only hepatitis B virus infection.

Methods. Patients were enrolled consecutively from cases admitted in our department during one year (2005) and diagnosed then for the first time with compensated cirrhosis secondary to VHB+VHD co-infection (first group) and VHB mono-infection (second group) respectively. We followed the patients from inclusion (at cirrhosis diagnosis) until death, liver transplantation or until the end of study period (31 December 2013). The occurrence of complications of cirrhosis (hepatocellular carcinoma, refractory ascites, hepatic encephalopathy, upper digestive bleeding, portal vein thrombosis, hepatorenal syndrome, spontaneous bacterial peritonitis) and the causes of death were noted. Survival curves were calculated using Kaplan Meier method and compared using the log-rank test.

Results. We enrolled 75 patients with HDV+HBV cirrhosis and 75 patients with HBV cirrhosis. In HDV+HBV group 49.34% were men, with the mean age 43.86 +/-11.66 and in HBV group 66.67% were men with mean age 48.20 +/- 11.82. At diagnosis mean MELD score was similar in both groups: 9.45 ± 1.99 for HDV+HBV and 8.14 ± 1.34 for HBV group. Patient mortality during follow-up was predicted (in univariate analysis) by: the presence of HBV and HDV coinfection, Child Pugh class C, MELD score and by the following complications of cirrhosis: hepatocellular carcinoma, refractory ascites, hepatic encephalopathy, upper digestive bleeding, jaundice, portal vein thrombosis, hepatorenal syndrome. Although patients with HDV+HBV related cirrhosis had a significantly lower survival compared to HBV related cirrhosis ($p=0.01$) in multivariate analysis the only independent predictors for patient death were: the presence of hepatocellular carcinoma, refractory ascites and presence of hepatic encephalopathy episodes. Liver transplantation was performed in 12 patients; 9 patients with HDV+HBV related cirrhosis and only 3 patients with HBV cirrhosis ($p=0.13$).

Conclusion. The presence of HDV+HBV co-infection is not an independent risk factor for mortality

Keywords: hepatitis D virus infection, cirrhosis, natural history

INTRODUCERE

Infecția cronică cu virus hepatitic delta, virus defectiv, ce nu se poate replica decât în prezența antigenului HBs (AgHBs), rămâne o problemă majoră de sănătate atât în România, cât și în general pe glob. Prevalența infecției cu VHD, deși a scăzut în ultimii ani ca urmare a programelor de vaccinare anti VHB, a testării riguroase a sângelui și produselor derivate, rămâne ridicată, clasând țara noastră în rândul celor cu endemicitate pentru VHD. (1) Numeroase studii au evidențiat că evoluția este mai rapidă și mai severă decât monoinfecția VHB, ducând devreme la insuficiența hepatică și deces. Infecția HDV crește riscul de decompensare și deces de 2,2, respectiv 2 ori comparativ cu monoinfecția VHB. (2) Pacienții sunt adesea diagnosticați în stadiul de ciroză sau prin prezența complicațiilor acesteia. Există un scenariu tipic de evoluție a cirozei hepatice VHD în țările cu prevalență crescută a infecției VHD; totuși, în ultimul timp studiile efectuate au arătat că, odată cu declinul incidenței

VHD, proporția formelor acute și a noilor forme de hepatită a scăzut, patternul predominant de evoluție fiind cel de ciroză avansată, întâlnit în special la vârste de peste 50 de ani (3). Acești indivizi reprezintă cohorte cu evoluție de lungă durată, dar mai puțin severă și mai lent progresivă apărută la pacienți care au contactat infecția pe la sfârșitul secolului trecut. Hepatita delta este întâlnită la tinerii imigranți cu aspect clinic de boală activă similară cu evoluția observată în urmă cu 2-3 decade (4). Înțelegerea evoluției din stadiul de ciroză hepatică compensată VHD permite stabilirea unor strategii de monitorizare a pacienților în scopul de a preveni sau întârzia pe cât posibil apariția complicațiilor. De asemenea, permite optimizarea criteriilor de listare și urmărirea pacienților aflați în așteptarea transplantului hepatic. Astfel, ligatura endoscopică variceală în scop profilactic, efectuată la pacienții aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic, a dus la scăderea complicațiilor reprezentate de sângerarea de cauză portal hipertensivă (5). Dezvoltarea mai frecventă a hepatocarci-

nomului în ciroza secundară infecției VHD, deși controversată, este o complicație redutabilă ce poate fi diagnosticată și tratată precoce prin determinări ale alfafetoproteinei (AFP) la 3 luni, însoțite de ultrasonografie abdominală. Scopul studiului este de a compara evoluția a două loturi de pacienți cu infecție VHB-VHD, respectiv monoinfecție VHB, complicațiile ce o grevează și de a analiza factorii ce influențează speranța de viață a acestor pacienți.

MATERIAL ȘI METODĂ

S-a realizat un studiu retrospectiv, fiecare din cele două loturi incluzând 75 de pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică compensată (Child A), de etiologie VHB, respectiv VHB+VHD. Au fost excluși pacienții ce asociau infecție cu virus hepatitic C, boli autoimune sau metabolice, consumatorii de etanol. Toți pacienții sunt Ag HBs pozitivi, Ag HBe negativi, iar infecția cu VHD a fost documentată prin prezența Ac anti VHD. La includerea în studiu pacienții au fost evaluați clinic, s-au efectuat hemoleucograma, teste funcționale hepatice, renale, coagulograma completă, profil HBe, determinare antigen HBs cantitativ, AND VHB, ARN-VHD, alfafetoproteina (AFP), ecografie abdominală, precum și endoscopie digestivă superioară pentru evaluarea varicelor esofagiene și gastropatiei portal hipertensive.

Diagnosticul de ciroză hepatică a fost susținut histologic sau prin metode noninvazive (ultrasonografie abdominală / computer tomografie / Fibrotest / Fibroscan / rezonanță magnetică nucleară). Înregistrarea istoricului medical detaliat a exclus pacienții cu antecedente de decompensare hepatică. De asemenea, au fost excluși pacienții cu aspect de hepatocarcinom (HCC). Pe baza datelor colectate din istoric, examenul clinic și a determinărilor biochimice s-au calculat scorurile de predicție a evoluției: Child Pugh, MELD (Model for End Stage Liver Disease), precum și scorul BEA (Baseline Event-anticipation score) – un scor ușor de aplicat, care poate estima dezvoltarea complicațiilor cirozei hepatice, apariția HCC, necesitatea transplantului hepatic și/sau decesul la pacienții infectați VHD (6). Pacienții au fost urmăriți la 3-6 luni prin examen clinic, biologic, alfafetoproteină, ultrasonografie abdominală. Endoscopia digestivă s-a efectuat la diagnostic și, ulterior, după criteriile Baveno sau în funcție de evoluția individuală. În perioada de urmărire au fost înregistrate datele de apariție a complicațiilor cirozei hepatice și numărul acestora. Evoluția pacienților a fost urmărită de la

momentul diagnosticului de ciroză hepatică compensată până la 31 decembrie 2013, până la transplant hepatic sau deces.

Decompensarea a fost definită ca apariția a minimum un episod de ascită, icter, encefalopatie hepatică, sângerare digestivă variceală, peritonită bacteriană spontană, sindrom hepatorenal, HCC și tromboză de venă portă.

AgHBs, AgHBe, Ac anti Hbe, Ac anti VHD au fost testați prin testare radioimunologică (RIA) sau test ELISA (enzyme linked immunosorbent assays). ADN-VHB cantitativ a fost determinat prin Real Time PCR (limita de detecție 5 UI/ml), Ac anti VHD prin metoda ETI-AB-DELTA-2 (Diasorin), ARN-VHD prin Real Time-PCR (limita detecție 500 UI/ml).

Alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST), alfa-fetoproteina, bilirubina totală și directă, albumina și timpul de protrombină au fost determinate prin metodele standard.

Un procent mic din lotul VHB-VHD (9,34%) cu replicare VHB și viremie nedetectabilă pentru VHD au primit tratament cu Entecavir și 18,67% din lotul cu monoinfecție VHB.

ANALIZA STATISTICĂ

Parametrii continui au fost exprimați ca medie \pm deviația standard (SD). Datele absolute au fost exprimate ca proporție a subiecților cu trăsături specifice. Supraviețuirea în timpul perioadei de urmărire și supraviețuirea în funcție de diferite variabile ale pacienților au fost evaluate folosind metoda Kaplan Meier. Curbele de supraviețuire au fost comparate folosind testul log rank. Pentru a identifica predictorii potențiali de deces s-a utilizat un modelul de regresie Cox. Au fost considerate semnificative statistic valorile $p < 0,05$

REZULTATE

Caracteristicile pacienților la momentul diagnosticului de ciroză hepatică compensată și includere în studiu sunt redate în Tabelul 1. În lotul pacienților monoinfecțai VHB, predominant este sexul masculin. Vârsta la momentul diagnosticului de ciroză hepatică compensată a fost semnificativ mai mică în lotul VHB/VHD ($p = 0,02$). Titrul Ag HBs a fost net superior în lotul pacienților cu infecție VHB /VHD. Citoliza hepatică exprimată în special prin valoarea ALT este specifică dublei infecții VHB/VHD. Valoarea crescută a bilirubinei totale, INR și scorului

TABELUL 1. Caracteristicile pacienților la momentul diagnosticului de ciroză și includerea în studiu

| Variable | Ciroză HBV+HDV | Ciroză HBV | P |
|----------------------------------|---------------------|----------------------|---------|
| Sex masculin | 49,34% | 66,67% | 0,04 |
| Vârsta (ani) | 43,86+/-11,66 | 48,20+/-11,82 | 0,02 |
| HBsAg titru | 4293,90 ± 439,88 | 2216,97 ± 249,06 | <0,001 |
| Albumină (mg/dl) | 3,47 ± 0,62 | 3,95 ± 0,42 | <0,0001 |
| ALT (IU/L) | 117,12 ± 11,50 | 75,08 ± 7,32 | 0,0024 |
| AST (IU/L) | 94,69 ± 7,08 | 66,32 ± 18,78 | 0,15 |
| Total bilirubină (mg/dl) | 1,28 ± 0,94 | 0,95 ± 0,24 | 0,004 |
| INR | 1,18 ± 0,14 | 0,98 ± 0,09 | <0,0001 |
| Trombocite/mm ³ | 98253,33 ± 38022,07 | 130360,00 ± 27648,68 | <0,0001 |
| MELD scor | 9,45 ± 1,99 | 8,14 ± 1,34 | <0,0001 |
| Tratament anterior cu interferon | 22,67% | 21,34% | 0,98 |
| Tratament cu entecavir | 9,34% | 18,67% | 0,15 |
| Varice esofagiene gr III-IV | 74,67% | 34,67% | <0,0001 |
| BEA score A | 13,34% | 16% | 0,81 |

MELD sunt, de asemenea, semnificative pentru infecția VHB/VHD. Trombocitopenia este mai evidentă în infecția VHB/VHD. Varicele esofagiene de grad mare III-IV se corelează semnificativ cu infecția VHB/VHD.

Complicațiile cirozei hepatice VHB/VHD, respectiv VHB, survenite în perioada de urmărire sunt redate în Tabelul 2.

TABELUL 2. Complicațiile cirozei hepatice de etiologie VHB/VHD respectiv VHB

| Variabile | Ciroză HBV+HDV | Ciroză HBV | P |
|---------------------|----------------|------------|---------|
| Ascită refractară | 32% | 5,33% | 0,0001 |
| HDS | 74,66 % | 41,33% | <0,0001 |
| PBS | 18,66 % | 8% | 0,09 |
| SHR | 14,66% | 5,33 % | 0,10 |
| HCC | 25,33 % | 18,66 % | 0,43 |
| Tromboză venă portă | 13,33 % | 18,66 % | 0,5 |

Factorii predictivi semnificativi ai decesului sunt ilustrați în Tabelul 3. Factorii predictivi ai mortalității pe perioada de urmărire de la stabilirea diagnosticului de ciroză hepatică au fost coinfectia VHB/VHD, clasa Child Pugh C și scorul MELD, prezența complicațiilor cirozei – hepatocarcinomul, ascita refractară, encefalopatia hepatică, HDS, icterul, tromboza venă portă, sindromul hepatorenal. Sexul, tratamentul cu Entecavir, scorul BEA nu au influențat supraviețuirea pacienților. Pacienții cu ciroză hepatică HBV/HDV au, pe perioada de urmărire, o supraviețuire semnificativ mai mică față de ciroza hepatică VHB (p=0,01). Totuși, coinfectia VHD nu a fost factor independent în analiza supraviețuirii (Fig. 1).

TABELUL 3. Factorii predictivi ai supraviețuirii identificați prin analiza univariată, model Cox

| Variabile | HR | %CI | P value |
|--------------------------------|-------|------------|---------|
| HBV+HDV coinfectie | 2,73 | 1,16-6,44 | 0,02 |
| Clasa Child Pugh C | 13,66 | 4,13-45,16 | <0,0001 |
| Carcinom hepatocelular | 3,07 | 1,41-6,67 | 0,0048 |
| Ascită refractară | 8,11 | 3,76-17,49 | <0,0001 |
| Peritonită bacteriană spontană | 3,34 | 1,51-7,37 | 0,0029 |
| Encefalopatie hepatică | 7,14 | 2,15-23,68 | 0,0014 |
| HDS | 5,86 | 1,77-19,33 | 0,0038 |
| Scor MELD | 1,11 | 1,07-1,16 | <0,0001 |
| Icter | 6,59 | 2,00-21,71 | 0,002 |
| Tromboză vena portă | 4,93 | 2,27-10,71 | 0,0001 |
| Sindrom hepato-renal | 8,41 | 3,90-18,14 | <0,0001 |

Factorii independenți de predicție a decesului în analiza multivariată sunt evidențiați în Tabelul 4: prezența HCC, ascita refractară și episoadele de encefalopatie hepatică.

Transplantul hepatic s-a efectuat la 12 pacienți, 9 cu ciroză hepatică VHB/VHD și la numai 3 cu ciroză VHB (p=0,13).

TABELUL 4. Rezultatele analizei multivariate de analiza supraviețuirii model Cox

| Variabile | HR | %CI | P value |
|------------------------|------|------------|---------|
| Ascita refractară | 6,73 | 3,04-14,86 | <0,0001 |
| Encefalopatia hepatică | 4,01 | 1,16-13,89 | 0,02 |
| Carcinom hepatocelular | 2,30 | 1,02-5,18 | 0,04 |

DISCUȚII

Studiul comparativ al evoluției cirozei hepatice compensate VHB/VHD și respectiv VHB evidențiază un curs mai sever, grevat de apariția unui număr mai mare de complicații și cu o supraviețuire mai mică în lotul VHB/VHD.

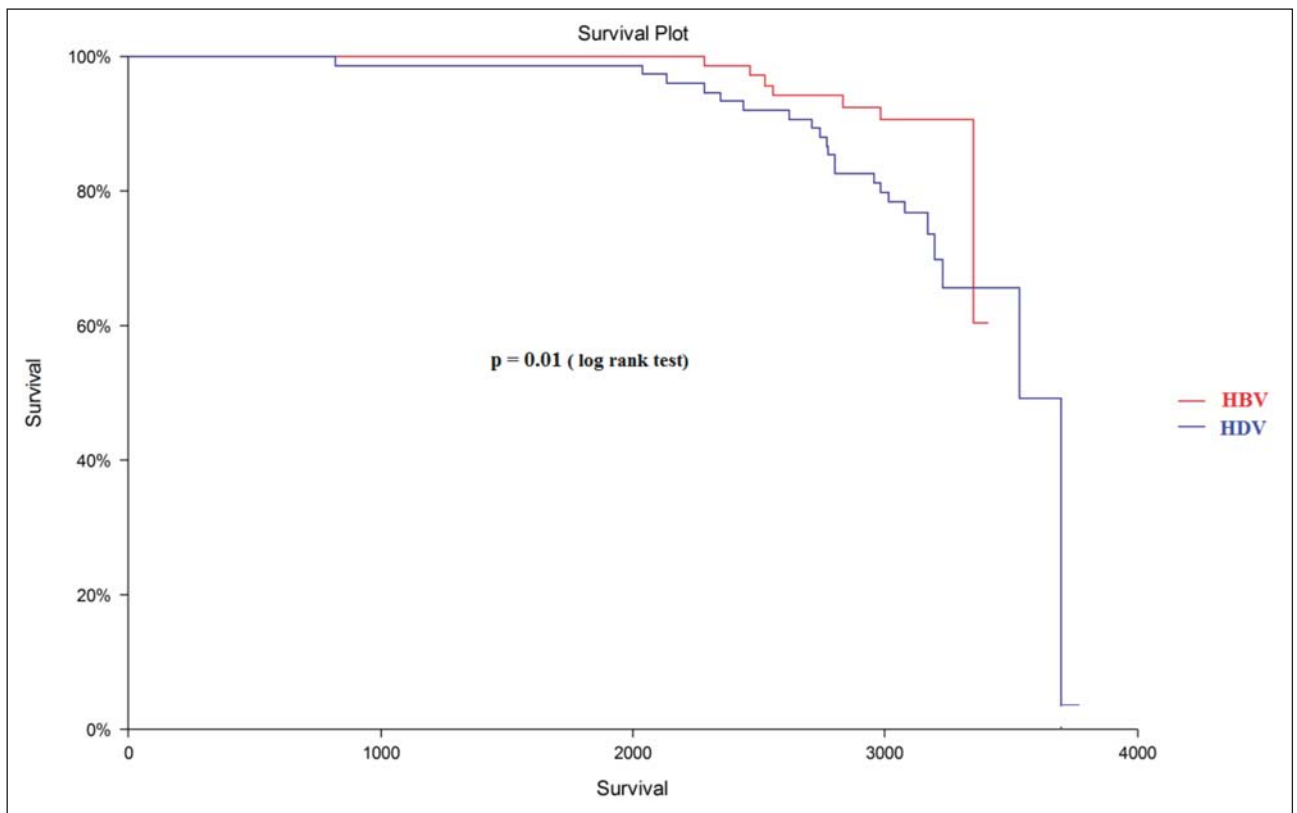


FIGURA 1. Curba Kaplan-Meier de supraviețuire în infecția VHB/VHD versus monoinfecția VHB

Cele două loturi de pacienți sunt omogene, exclusiv cu ciroză hepatică compensată, având caracteristici asemănătoare, urmăriți în aceeași perioadă de timp, de către aceeași echipă dedicată acestor afecțiuni.

Principalele complicații semnificative statistic care au făcut trecerea de la ciroza hepatică compensată la decompensare au fost ascita refractară și hemoragia digestivă prin efracție variceală.

Hepatocarcinomul a fost mai frecvent în lotul VHB/VHD (24%) față de lotul monoinfestat VHB (10,6%), fiind una dintre complicațiile care influențează semnificativ supraviețuirea. În ciuda fibrozei hepatice avansate, studiile anterioare nu au demonstrat întotdeauna o frecvență crescută a HCC, fiind invocate supresia viremiei AND-VHB de către virusul delta și supraviețuirea mai mică în infecția VHD. (7)

Decesul acestora a survenit în 98,66% din cazuri prin cauze legate de afecțiunea hepatică. Supraviețuirea la 5 ani în lotul pacienților cu monoinfecție VHB a fost de 100%, iar în lotul coinfecției VHB/VHD la 5 ani decedase un singur pacient.

Deși în analiza multivariată infecția VHD nu este un factor independent care să influențeze

supraviețuirea, totuși evoluția acestor pacienți este rapidă către forme decompensate de boală.

Principalele complicații – ascita refractară, episoadele de encefalopatie hepatică și apariția hepatocarcinomului sunt în analiza multivariată factori independenți, predictorii ai decesului.

Studii epidemiologice mai vechi au descris un spectru larg de evoluție a infecției VHD, de la purtători asimptomatici la forme foarte severe de boală. În ultimii ani prototipul pacientului cu infecție VHD s-a schimbat, odată cu modificările epidemiologice secundare procesului de emigrație. Dacă în anii 1980 erau frecvente forme floride de hepatită, ciroza hepatică era observată în ~20% cazuri, la sfârșitul anilor 1990 formele de ciroză reziduală au ajuns la ~70%. (8)

Rezervorul pentru infecția VHD în Europa este reprezentat, pe de o parte, de pacienții actual mai vârstnici ce au supraviețuit vârfului epidemic din 1970-1980, iar pe de alta de populația tânără, recent infectată VHD strămutată în Europa din arii ce au rămas endemic. (9)

Declinul dramatic al infecției VHD după introducerea programelor de vaccinare, creșterea nivelului economic și siguranța crescută a actului medical, au crescut speranța că în curând infecția cu VHD va ieși din topul preocupărilor științifice,

dar se pare că aceasta este o abordare optimistă și încă prematură.

Infecția VHD rămâne o problemă majoră de sănătate în multe țări subdezvoltate unde infecția VHB este necontrolată; globalizarea și accentuarea fenomenului emigrației recrează un rezervor HDV și recapitulează formele floride de boală.

Conștientizarea acestei noi amenințări trebuie să crească vigilența și să concentreze eforturile pentru stabilirea unor programe adecvate de prevenire.

CONCLUZIE

Studiul nostru evidențiază că infecția VHD, deși nu este factor independent de predicție a mortalității, imprimă un curs agresiv de evoluție. Principalele complicații reprezentate de ascită, encefalopatia hepatică și apariția hepatocarcinomului sunt factori semnificativi ce influențează supraviețuirea acestor pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. **Grigorescu M., Pascu O., Acalovschi M., et al.** – What is the real prevalence of the D virus infection in chronic hepatitis and liver cirrhosis in Romania? *Rom J Gastroenterol* 2003; 12:179-182
2. **Fattovich G., Giustina G., Christensen E. et al.** – Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut* 2000; 46(3):420-426, 2000
3. **Hughes S.A., Wedemeyer H., Harrison P.M.** – Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011; 378:73-85
4. **Wedemeyer H., Manns M.P.** – Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2010; 7(1):31-40
5. **Gheorghe L., Iacob S., Simionov I., Vadan R. et al.** – Natural History of Compensated Viral B and D Cirrhosis, *Romanian Journal of Gastroenterology* 2005; 14(4):329-335
6. **Serrano C. et al.** – Development and Evaluation of a Baseline Event-anticipation (BEA)-Score for Hepatitis Delta. 62nd Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. San Francisco, November 4-8 2011. Abstract 171
7. **Chen C.-J., Yang H.-I., Su J. et al.** – Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA Level, *Journal of the American Medical Association* 2006; 295(1):65-73
8. **Wedemeyer H., Heidrich B., Manns M.P.** – Hepatitis D virus infection – not a vanishing disease in Europe, *Hepatology* 2007; 45(5):331-1332
9. **Gaeta G.B., Stroffolini T., Smedile A., Niro G., Mele A.** – Hepatitis delta in Europe: vanishing or refreshing?, *Hepatology* 2007; 46(4):1312-1313

Vizitați site-ul

SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI

www.samf.ro