

Managementul gravidei cu hepatită virală B cronică - review de literatură și prezentarea experienței Spitalului Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sîrbu”, București

Management of pregnancy in women with chronic hepatitis B - literature review and the experience of “Prof. Dr. Panait Sîrbu” Clinical Hospital of Obstetrics and Gynecology, Bucharest

Mihai Mitran^{1,2},
Octavia Velicu¹,
Roberta Ciobanu²,
Ioan Diaconu^{2,3},
Elvira Brătilă^{1,2}

1. Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sîrbu”, București
2. Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București
3. Institutul Național de Boli Infecțioase „Prof. Dr. Matei Balș”, București

Autor de corespondență:
Dr. Mihai Mitran
e-mail: michael_digital@yahoo.com

Abstract

The management of hepatitis B virus (HBV) during pregnancy remains a challenge and involves various aspects of maternal-fetal care. Our objective is to provide a comprehensive review of the current knowledge regarding pregnancy and HBV infection, as well as recent efforts to reduce the rate of mother-to-child transmission (MTCT). We also present the 2016 clinical experience with HBV positive patients. We analysed data from 43 HBV positive pregnancies, resulting in 44 live childbirths, in “Panait Sîrbu” Hospital during 2016. A literature review was also conducted examining recent studies devoted to the clinical, therapeutic, and prognostic aspects of HBV infection during pregnancy in order to extrapolate and interpret data that can help physicians in the management of HBV infection in this setting. In our study group, the mean maternal age was 30 (± 7) and the majority were primiparous. Caesarean section was the birth method in 39 (93%) of the cases, with 36 (83.7%) being born at term. In 7 cases (16.2%) spontaneous membrane rupture occurred. All the newborns received active immunoprophylaxis (HBV vaccine) and 38 (88.3%) also received passive immunoprophylaxis consisting in the administration of hepatitis B immune globulin (HBIG). Testing for HBV is recommended in every pregnancy, regardless of previous testing or vaccination. The identification of HBV-positive pregnant women remains the most effective way to prevent HBV transmission to new-borns, combined with passive and active prophylaxis at birth. Breastfeeding is not contraindicated for HBV patients, but it is not recommended for women taking antiviral drugs. Finally, there is no clear evidence that elective caesarean section reduces the risk of mother-to-child transmission compared to vaginal delivery.

Keywords: chronic hepatitis B, pregnancy, immunoprophylaxis, MTCT

Rezumat

Managementul hepatitei virale B cronice în timpul sarcinii rămâne o provocare și implică numeroase aspecte de îngrijire materno-fetale. Obiectivul acestei lucrări este de a oferi un review extensiv al literaturii de specialitate privind sarcina la paciențele cu hepatită virală B cronică și eforturile recente de a scădea rata de transmitere verticală. De asemenea, prezentăm experiența clinică pe cazurile din 2016 din cadrul clinicii noastre de obstetrică-ginecologie. Am analizat date de la 43 de sarcini la paciente cu virus hepatic B (VHB), din care au rezultat 44 de nou-născuți vii, în Spitalul Clinic de Obstetrică-Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sîrbu”, București. Totodată, literatura de specialitate a fost studiată, punându-se accentul pe aspectele clinice, terapeutice și prognosticul sarcinii la paciențele cu hepatită virală cronică, cu scopul de a oferi colegilor obstetricieni un protocol de urmărire a acestor sarcini. În grupul nostru de studiu, vârsta medie maternă a fost de 30 de ani (± 7) și majoritatea au fost primipare. Nașterea s-a realizat preferențial prin operație cezariană (39 de cazuri - 93%), cu 36 de cazuri (83,7%) fiind nou-născuți la termen. În 7 cazuri (16,2%), paciențele s-au prezentat cu ruptură spontană de membrane. Toți nou-născuții au primit imunoprofilaxie activă (vaccin VHB) și în 38 de cazuri (88,3%) a fost realizată și imunoprofilaxia pasivă, care constă în administrarea de imunoglobulină umană antihepatită B. Testarea serologică VHB este recomandată în fiecare sarcină, indiferent de testările anterioare sau de vaccinare. Identificarea gravidelor cu virus hepatic B, împreună cu profilaxia activă și pasivă la naștere rămân cele mai eficiente metode de prevenire a transmiterii verticale a infecției VHB. Alăptarea nu este contraindicată la paciențele infectate, dar nu se recomandă în cazul tratamentului cu antivirale. Nu există dovezi conform cărora nașterea prin cezariană programată reduce riscul de transmitere materno-fetală comparativ cu nașterea naturală.

Cuvinte-cheie: hepatită virală B cronică, sarcină, imunoprofilaxie, transmitere verticală

Primit: 25.11.2017
Acceptat: 6.12.2017

Introducere

Infecția cronică cu virusuri hepatitice este o problemă de actualitate, hepatitele virale regăsindu-se între primele 10 boli infecțioase letale, cu aproximativ 400 de milioane de oameni afectați la nivel mondial. Nivelul ridicat la care se menține frecvența îmbolnăvirilor, potențialul de cronicizare cu evoluție spre ciroză hepatică și carcinom hepatocelular, cât și facilitatea transmiterii virusului de la un individ la altul fac din această patologie un subiect interesant de abordat și studiat. Conform Organizației Mondiale a Sănătății, România ocupă primul loc în Europa la numărul de cazuri de hepatită virală, cu 800000 de pacienți infectați cu virusul hepatitei B (VHB) și 600000 cu hepatită virală C⁽¹⁾. Institutul Național de Statistică raportează anual aproximativ 5000 de cazuri nou diagnosticate⁽²⁾. Prezenta lucrare studiază efectele infecției hepatitice virale cronice asupra sarcinii, precum și managementul acestora, analizând experiența pacienților internate la Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sîrbu”, București.

Material și metodă

Lucrarea de față folosește un studiu retrospectiv, liniar, observațional, pe o perioadă de un an (1 ianuarie - 31 decembrie 2016), ce cuprinde 43 de gravide cu infecție VHB și coinfecții (B/D, B/HIV, B/sifilis), internate în Spitalul Clinic de Obstetrică și Ginecologie „Prof. Dr. Panait Sîrbu”.

Rezultate

Lotul a fost alcătuit din 43 de paciente, dintre acestea, 39 cu infecție VHB cronică, o pacientă prezentând coinfecție VHB/VHD, două paciente cu coinfecție VHB, HIV stadiul C3 și o coinfecție VHB/sifilis. În grupul nostru de studiu, vârsta medie maternă a fost de 30 de ani (± 7). Dintre cele 43 de paciente, 29 (67,44%) provin din mediul

urban, infirmându-se astfel opinia conform căreia bolile infecțioase sunt mai răspândite în cadrul mediului rural.

Majoritatea pacientelor au fost primipare (27 de cazuri - 61,36%), acestea provenind preponderent din mediul urban (19 cazuri).

Nașterea s-a realizat preferențial prin operație cezariană (39 de cazuri - 93%), în cazul tuturor primiparelor. Cele patru nașteri naturale s-au realizat la trei paciente secundipare, cu membrane rupte spontan, doar parțial investigate, și la o pacientă VII P, neinvestigată pe parcursul sarcinii. Nașterea a fost realizată la termen în 36 dintre cazuri (83,7%), cele 8 nașteri premature nefiind legate de infecția cu VHB (preeclampsie, sarcină gemelară, IUGR). În 7 cazuri (16,2%), pacientele s-au prezentat cu ruptură spontană de membrane, 3 dintre cazuri la vârsta de gestație sub 38 de săptămâni.

Durata medie a spitalizării (mamă și nou-născut) a fost de trei zile, perioade prelungite fiind întâlnite doar în cazurile nașterilor premature.

Toți nou-născuții au primit imunoprofilaxie activă (vaccin VHB) și în 38 de cazuri (88,3%) a fost realizată și imunoprofilaxia pasivă, care constă în administrarea de imunoglobulină umană antihepatită B. Până la momentul publicării articolului, rata de transmitere materno-fetală în cadrul lotului de studiu era 0%.

Discuții

Riscul transmiterii materno-fetale a virusului hepatitic B depinde de momentul infectării materne (atunci când infecția cu VHB survine în timpul perioadei gestaționale, riscul este maxim în trimestrul al III-lea, în apropierea momentului nașterii), cât și de valoarea încărcăturii virale a sângelui matern (ADN VHB)⁽³⁾. De aceea, se impune:

- Screeningul serologic al tuturor pacientelor aflate în primul trimestru de sarcină, la fiecare dintre sarcini, prin determinarea titrului antigenului HBs, indiferent de

Tabelul 1 Patternul serologic al hepatitei B

AgHBs	Ac anti-HBs	Ac anti-HBc	AgHBe	Ac anti-HBe	Interpretare
+	-	IgM	+	-	Hepatită B acută
+	-	IgG	+	-	Hepatită B cronică, cu replicare virală crescută
+	-	IgG	-	+	Hepatită B cronică, cu replicare virală scăzută
+	+	IgG	+/-	+/-	Hepatită B cronică, cu AgHBs heterotopic
-	-	IgM	+/-	-	Hepatită B acută
-	+	IgG	-	+/-	Recuperare post-hepatită B (imunitate)
-	+	-	-	-	Vaccinare (imunitate)
-	-	IgG	-	-	Fals pozitiv, rar sechele post-infecție

statusul determinărilor anterioare. Gravidele nevaccinate cu AgHBs negativ, aflate la risc de expunere la VHB, ar trebui să inițieze vaccinarea în timpul sarcinii.

■ Odată depistat statutul de purtător al antigenului HBs (AgHBs pozitiv), trebuie demarată evaluarea statusului de purtător sănătos, infecție acută sau cronică, pentru a se decide dacă este suficientă monitorizarea periodică a gravidei sau este oportună inițierea tratamentului de specialitate. Algoritmul de evaluare presupune aprecierea funcției hepatice prin dozarea transaminazelor, precum și stabilirea viremiei (ADN VHB), cel mai bun indicator al replicării virale active⁽⁴⁾.

■ Conform ghidurilor de obstetrică aflate în vigoare în România, transmiterea materno-fetală a infecției cu virusul hepatitic B nu este influențată de calea de naștere aleasă (vaginală sau prin cezariană). De aceea, nașterea prin cezariană programată nu este recunoscută ca indicație absolută⁽⁵⁾.

■ Se recomandă toaleta tegumentelor nou-născutului pentru a îndepărta sângele și fluidele contaminate cu VHB, minimizând astfel atât riscul de transmitere a infecției VHB, cât și expunerea profesională a personalului medical.

■ Studiile din literatura de specialitate au dovedit o scădere semnificativă a incidenței infecției cu virus hepatitic B prin implementarea programelor de vaccinare. Astfel, imunizarea prin administrarea primei doze a vaccinului hepatitic B în primele 24 de ore de la naștere s-a dovedit a fi cea mai eficientă metodă profilaxică, putând reduce transmisia virusului hepatitic B de la mame AgHBs pozitive la făt cu peste 90%. În Europa, 26 din cele 29 de țări membre au inclus de rutină programul de vaccinare a nou-născuților, contribuind astfel la scăderea globală a ratei de infecție cu VHB, prin atingerea unei prevalențe de 0,4% la copiii sub 5 ani. În cazul copiilor născuți din mame infectate cu virusul hepatitei B, se va administra suplimentar și imunoglobulină umană antihepatită B în primele 12 ore postnatal. Actualmente, România nu deține un program de oferire gratuită a imunoglobulinei umane antihepatită B la nou-născuții expuși perinatal, astfel încât rata de profilaxie pasivă depinde de mediul social și economic al părinților.

Următoarele trei doze ale vaccinului antihepatitic se vor administra la 2 luni, 4 luni și, respectiv, 11 luni de la naștere. Pentru a determina eficiența vaccinării,

The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomandă la copiii mamelor cu antigen HBs pozitiv testarea prezenței infecției între 9 și 28 de luni post-partum⁽⁶⁾.

■ Întrucât nu s-a raportat transmiterea virusului prin laptele matern, alăptarea nu este interzisă la mamele cu hepatită virală B, cu excepția situațiilor în care sunt prezente ragade la nivelul mameloanelor, ce pot aduce nou-născutul în contact cu sângele matern^(7,8,9).

Concluzii

■ Testarea serologică VHB este recomandată în fiecare sarcină, indiferent de testările anterioare sau de vaccinare. Identificarea gravidelor cu virus hepatitic B, împreună cu profilaxia activă și pasivă la naștere rămân cele mai eficiente metode de prevenire a transmiterii verticale a infecției VHB.

■ Alăptarea nu este contraindicată la pacientele cu VHB, dar nu se recomandă în cazul tratamentului cu antivirale. Nu există dovezi conform cărora nașterea prin cezariană programată reduce riscul de transmitere materno-fetală, comparativ cu nașterea naturală.

■ O bună colaborare între medicii specialităților obstetrică-ginecologie, boli infecțioase și neonatologie este cheia spre o viitoare scădere a numărului de transmiteri materno-fetale. ■

Bibliografie

1. CISID: centralized information system for infectious diseases [online database]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe (<http://data.euro.who.int/cisid/>, accessed 20 November 2017).
2. INS: Institutul Național de Statistică (<http://statistici.insse.ro/shop/index.jsp?page=tempo3&lang=ro&ind=SANI09A> - accessed 20 November 2017).
3. Beasley R.P., Trepo C., Stevens C.E., Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol.* 1977; 105(2):94-8.
4. Tram T. Tran; Hepatitis B in Pregnancy. *Clin Infect Dis*, 2016; 62 (suppl_4): S314-S317.
5. Huang L., Fan H., Ji B., Ye M. Research about the efficacy of delivery mode on maternal-infant transmission of hepatitis B virus. *Zhongguo Xinyixue* 2012; 43:247-9.
6. WHO: World Health Organisation Regional Office for Europe - European Vaccine Plan 2015-2020 (http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/255679/WHO_EVAP_UK_v30_WEBX.pdf?ua=1 - Accessed 20 November 2017).
7. Tran T.T. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve Clin J Med.* 2009;76,Suppl 3:S25-9.
8. Stan D, Mitran M. Hepatitis B and pregnancy. *Ginecologia.ro*, 2014;2(3):40-1.
9. Pleș L, Sima RM, Carp D, Rîcu A, Poenaru MO, Stănescu AD. Materno-fetal impact of drug abuse during pregnancy. *Ginecologia.ro*, 2017;5(15):20-3.