

## Studii privind epidemiologia hepatitei de tip C

Studies on type C hepatitis epidemiology

Ileana Constantinescu

Institutul Clinic Fundeni, București - Departament Biologie Moleculară, Imunologie HLA și Virusologie

### Rezumat

*Scopul lucrării de față a fost identificarea factorilor de risc și studierea aspectelor epidemiologice asociate infecțiilor cronice induse de virusul hepatitic de tip C (VHC) în România.*

*Au fost evaluați epidemiologic și virusologic 120 pacienți cu diagnostic de hepatită virală de tip C. S-au evaluat prezența serică a ARN VHC, genotipul, calea de transmitere intrafamilială și sexuală.*

*Datele obținute subliniază ca principală cale de transmitere a VHC transfuziile sanguine și administrarea de hemoderivate, urmată de intervențiile stomatologice sângerânde. Există și un procent semnificativ de factori de risc neidentificați (7%). Genotipul prevalent în această arie geografică este 1b VHC. Datele relevă că, atât persoanele care locuiesc cu cei infectați cu VHC, cât și partenerii heterosexuali ai indivizilor cu hepatită de tip C sunt expuși la un risc minim.*

### Abstract

*The aim of this study has been to identify the risk factors and to evaluate the epidemiological aspects associated to chronic infections induced by the hepatitis C virus (HCV).*

*A lot of 120 patients diagnosed with viral hepatitis type C has been epidemiologically and virologically evaluated. We have studied the serical presence of the HCV-RNA, its genotype, intrafamilial and sexual ways of transmission.*

*The results show that blood transfusions and haemoderivatives have been the main transmission way of the virus, followed by invasive stomatological maneuvers. There is a significant percentage of unknown risk factors (7%). The most frequent genotype of HCV found in Romania is 1b. Preliminary data show that both people who live together with HCV-infected persons and heterosexual partners of patients with C type hepatitis are exposed to a minimum risk.*

### Introducere

Importanța medicală a hepatitei C rezidă în potențialul său de a deveni cronică. Aproximativ 80% din indivizii infectați cu virusul hepatitei

C (VHC) progresează spre cronicizare sau infecție persistentă (8). Formele sporadice de hepatite C au o rată mai scăzută de cronicizare. Prevalența markerilor VHC în București era de 7,0% la adulții cu hepatită clinic manifestă, de 3,9% la personalul medical și de 16,9% în orfelinate (1). Nive-

lul global al seroprevalenței anticorpilor anti-VHC era în 1997, în România, de 5,86%, într-un studiu efectuat pe 1843 de subiecți aparent sănătoși (2).

În lume există mai mult de 300 de milioane de cazuri de infecții induse de VHC, dintre care 5 milioane de cazuri numai în Europa. Prevalența anti-VHC la donatori în nordul Europei și America de Nord (<1%) este mai scăzută decât în Europa de Sud și Africa (13% în Egipt), iar în Asia cifra este de 3%.

În lucrarea de față ne-am propus să identificăm factorii de risc asociați infecțiilor cronice induse de VHC la un număr de 120 de pacienți și să studiem aspectele epidemiologice (genotip VHC, căi de transmitere) ale acestor subiecți, în ideea de a releva existența unor parametri epidemiologici specifici zonei noastre geografice.

Dezvoltarea virusologiei moleculare a dus la concluzia că VHC modulează direct proliferarea celulelor de la nivelul țesutului hepatic și viabilitatea acestora (9).

## Material si Metode

Au fost studiate epidemiologic și virusologic 120 de pacienți cu diagnosticul de hepatită de tip C, confirmat serologic (RIBA 3.0) și clinic. Prezența serică a ARN VHC a fost evaluată prin revers transcriere și reacția polimerazică în lanț (RT-PCR) de tip *nested*, cu primeri din regiunea 5' noncodantă a genomului VHC. Studiul genotipurilor s-a efectuat prin polimorfismul fragmentelor de restricție (RFLP) cu enzime de restricție: Hinf I, BstU I, Mva I și ScrF I. Calea de transmitere intrafamilială a fost studiată în cazul a 70 de familii la care contactii direcți ai pacienților din lotul de studiu au acceptat testarea anti-VHC (teste tip ELISA). În cadrul acelorași familii, calea de transmitere sexuală a fost evaluată prin testarea partenerilor sexuali ai pacienților cu hepatită cronică. Testările ELISA anti-VHC au fost efectuate la interval de 12 luni, timp de 4 ani.

## Rezultate

Datele epidemiologice cu privire la factorii de risc au relevat pe lotul de studiu faptul că cea mai eficientă cale de transmisie a VHC este prin transfuziile de sânge și administrarea de hemoderivate (produse de sânge, cum sunt factorii VIII, IX).

Așadar, pacienții multitransfuzati și cei care primesc hemoderivate sunt frecvent victimele VHC. Pe locul al doilea ca factor de risc se situează tratamentele stomatologice, 24% dintre pacienți fiind supuși în antecedente la diferite manevre sângerande dentare în care au fost folosite cu precădere acele de canal, extracții dentare, etc. De remarcat procentul semnificativ de 7% de factori de risc neidentificați. De asemenea, personalul medico-sanitar este foarte expus riscului transmiterii hepatitei de tip C (6%), în special cei care vin în contact cu sângele pacienților – asistentele medicale care recoltează, de la secțiile de hemodializă, medicii de laborator, chirurgii, etc.

ARN VHC a fost detectat în 68% din cazurile studiate.

Studiul de epidemiologie moleculară a putut fi efectuat prin polimorfismul lungimii fragmentelor de restricție (RFLP) pentru un număr de 24 de pacienți ARN VHC pozitivi, genotipul detectat fiind 1b VHC.

Interesant este faptul că genotipul 1b VHC identificat a fost asociat transfuziei și manevrelor sângerande dentare ca factori de risc în transmiterea infecției induse de VHC.

În ceea ce privește transmiterea intrafamilială, testarea anti-VHC a contactilor direcți ai pacienților incluși în lot nu a pus în evidență transmiterea infecției VHC la aceștia, pacienții fiind urmăriți pe parcursul a 4 ani de zile. Considerăm că este necesară supravegherea epidemiologică în continuare a acestor contacti.

De asemenea, transmiterea sexuală, în cazul celor 70 de parteneri sexuali ai pacienților infectați cu VHC nu a fost evidentiată la nici unul dintre aceștia.

## Discuții

Datele preliminare de epidemiologie ale celor 120 de pacienți incluși în lot au relevat că, alături de transfuzie, ca principal factor de risc, un procent semnificativ de 7% este reprezentat de factori de risc neidentificați. Aceste aspecte evidențiază faptul că o mare parte din infecțiile VHC sunt sporadice, nefiind legate de transfuzii și neputând fi atribuite nici unei expuneri parenterale evidente la virus.

Datele de epidemiologie moleculară arată că genotipul prevalent în această arie geografică este 1b VHC. Semnificația genotipurilor este importantă pentru terapia antivirală. Importantă este precizarea genotipului 1, a sau b deoarece, în această situație, răspunsul la tratament este mai dificil, în sensul că sunt necesare doze mai mari și o durată de cel puțin 12 luni de terapie combinată (interferon alpha 2b și ribavirin) pentru ca ARN VHC să se negativizeze în ser. Genotipurile 1a, 1b, 2a, 2b și 3a sunt prevalente la donatorii de sânge și la pacienții cu hepatită C cronică din țările Europei de Vest și SUA. (GM Dusheiko, 1996). Ca și diferențe epidemiologice, tipul 3a VHC este mai frecvent la populația tânără cu istoric de abuz de droguri administrate i.v. Tipul 1b este mai frecvent întâlnit la bătrâni cu VHC – la vârsta de peste 50 de ani sau mai mult. Tipul 4 VHC este cel mai frecvent în Egipt, Orientul Mijlociu și Africa (Dusheiko, 1996). Genotipul 3b VHC este cel mai prevalent în nordul Indiei, urmat de tipul 1b (5); în India de sud forma dominantă este 1b VHC (5). Un nou subtip VHC (3g) a fost descris de curând în India (5). Legătura genotipurilor VHC cu factorii de risc poate duce la concluzii interesante. Astfel, într-un studiu recent (6), genotipurile 1a și 3a au fost cele mai frecvente la subiecții folosind droguri i.v., pe când genotipul 1b a fost cel mai des întâlnit printre cei care nu au utilizat administrarea de droguri, fiind asociat cu leziuni histologice severe la nivelul ficatului (6). De remarcat că în studiul de față nu au fost incluși pacienți cu transplant de organe sau persoane ce folosesc droguri i.v. Datele relevă că per-

soanele care locuiesc cu cei infectați cu VHC nu prezintă un risc crescut pentru transmiterea VHC. De asemenea, rezultatele preliminare ale acestui studiu au pus în evidență că partenerii heterosexuali ai indivizilor cu hepatită de tip C sunt expuși la un risc minim.

Transmiterea VHC de la mame la noii născuți este rară, în studiul nostru 1% din cazuri. Totuși, există posibilitatea transferului pasiv de anticorpi anti-VHC materni, prezenți la naștere la noii născuți, care dispar în timp (6 luni). Criteriile de pozitivitate pentru infecția cu VHC pentru copiii nou născuți sunt prezența serică persistentă a anticorpilor anti-VHC și/ sau ARN VHC seric pe o durată de timp mai mare de 6 luni de la naștere (3). Riscul transmiterii maternofetale este, de obicei, mai mare la mame cu  $>10^6$  copii genomice VHC/ml (4).

## Concluzii

Infecția VHC este o importantă cauză de morbiditate și mortalitate în întreaga lume.

În studiul nostru, factorul de risc cel mai frecvent identificat a fost transfuzia (42%). De remarcat procentul semnificativ (7%) de hepatite de tip C sporadice cu factori de risc neidentificați. Acest aspect este important, deoarece în țara noastră există un număr semnificativ de cazuri de hepatită C la care, cel puțin aparent, nu se poate face legătura cu un factor de risc cunoscut. Există posibilitatea ca statusul socio-economic scăzut să reprezinte acești factori neidentificați care să creze oportunitatea pentru expunere la persoane infectate. În România există un larg rezervor de persoane infectate cu VHC care pot transmite infecția la alte persoane cu risc pentru boli cronice legate de VHC. Datele de genotipare au relevat ca genotipul prevalent în țara noastră este 1b, fapt important de cunoscut pentru atitudinea terapeutică, monitorizare și respectiv prognosticul pe termen lung al bolii. Genotipul 1b VHC a fost corelat cu transfuzia și manevrele sângerante dentare ca factori de risc. De menționat că nu au fost incluși în acest lot de studiu pacienți cu

tranplant de organe sau cei care folosesc droguri administrate i.v. Nu au fost evidențiate posibilitățile de transmitere sexuală și intrafamilială în cazul celor 70 de familii studiate. Toți contactii direcți și partenerii sexuali ai pacienților cu hepatite cronice din lotul de studiu au fost anti-VHC negativi.

Pentru a preveni răspândirea de noi infecții VHC, programele de sănătate publică ar trebui să se concentreze pe prevenirea formării de grupe populaționale de risc și pe educarea în sensul modificării comportamentului sexual și să ofere informații cu privire la transmiterea VHC la cei angajați în activități cu risc pentru dobândirea infecției induse de VHC (7). În completare, este necesar să se dezvolte terapii antivirale mai eficiente pentru persoanele cu infecții VHC, în particular pentru cei cu genotip 1 care este, se pare, cel mai frecvent genotip din România și cel mai dificil de tratat. De asemenea, persoanele cu infecție VHC este de dorit să se vaccineze împotriva infecțiilor cu virusurile hepatitice A și B deoarece există riscul, în cazul coinfecției cu unul din aceste virusuri să se producă o hepatită acută, fulminantă, cu consecințe grave atât ime-

diate, cât și pe termen lung.

### Referințe bibliografice

1. Paquet C., Babes VT., Drucker J. et al., Bulletin of the World Health Organization, 1993, 71(6) : 781.
2. Cernescu C., Nedelcu N., Popovici F., Studii si cercetari de Virusologie, 1997, 27(1).
3. Weinrub S., Hepatology, 1994, 12, 49.
4. Ohto N., Terazawa S., Sasaki N et al., N. Engl. J. Med., 1994, 330, 744.
5. Shibata M., Morizane T., Uchida T et al., The Lancet, 1998, 351, 1998.
6. Ordrenu P A., San Miguel A., Dominguez E et al Med .Clin. 1998, 110 (18), 681.
7. Recommendation for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. MMWR, 1998, Morb. Mortal, Wkly. Rep. 47 (RR-19), 1.
8. Ippolito G. and Craxi A. Cell Death and Differentiation. 2003, 10 S1-S2,
9. Geannini C. and Brechot C. Cell Death and Differentiation. 2003, 10 S27-S38.