



SEGUIMENT DELS FILLS DE MARE VHB

Hospital del Mar
Desembre 2017

Maria Mercadal
Núria López
Cristina Molera
Maria Hernández

Cas clínic



Recen nascut a terme de pes adequat per edat gestacional

Fill de mare amb VHB: VHB HBsAg + (Ig M Core -, Antígen e+)

Unitat de nounats:

- Part eutòcic, presentació cefàlica. Test d'Apgar: 9/10. pH de vasos: 7.24,7.27.
- Pes: 3340g (p55) Longitud: 51cm (p73) Talla: 34 cm (p39). Exploració física normal
- S'administren Gamma-globulina hiperimmune anti HB i Vacuna específica HB dintre les primeres 12 hores de vida.
- Es cita per a control amb gastroenterologia pediàtrica als 2 mesos de vida

Cas clínic



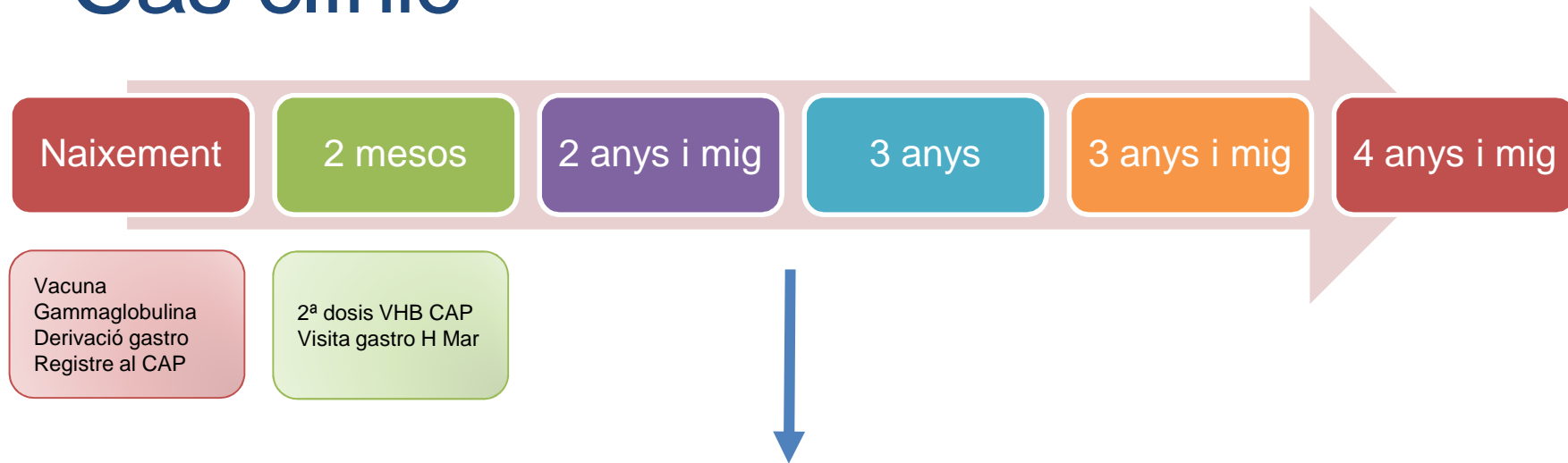
- **CAP:**

- Primeres visites sense incidències
- Es registra com a fill de mare VHB
- Es realitza revisió dels 2 mesos. Es segueix calendari vacunal

- **Gastroenterologia pediàtrica:**

- Acudeix i es valora calendari vacunal que s'ha iniciat correctament als 2 mesos
- Es cita amb analítica als 9 mesos de vida. Ja no acudeix.

Cas clínic



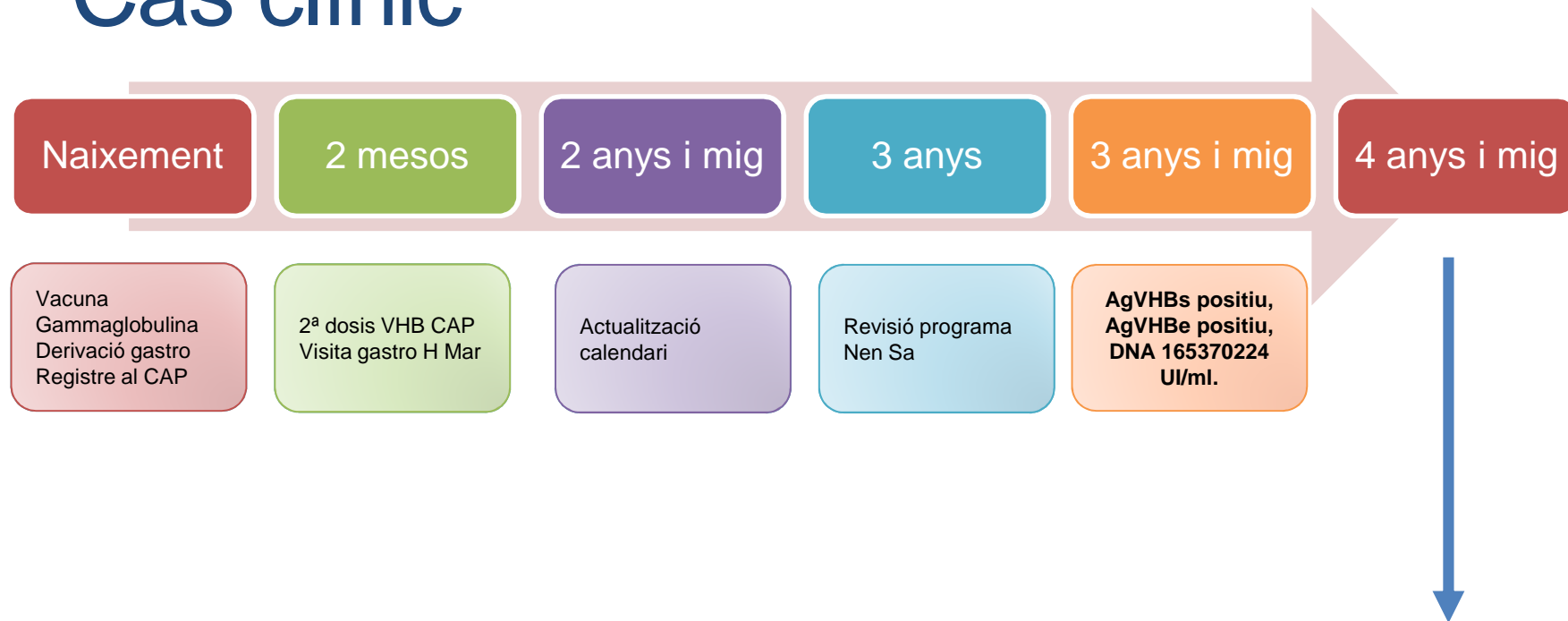
- Marxen 2 anys i mig a Xina
- A la tornada, consten 3 dosis de VHB. S'actualitza calendari
- Als 8 mesos d'estar a Espanya es realitza revisió dels 3-4 anys

Cas clínic



- Es detecta manca de seguiment
- Es realitza analítica al CAP: hemograma normal, coagulació normal, **AST 70 U/L, ALT 62 U/L, GGT 11 U/L, FA 258 UI/L, bilirrubina 6 umol/l, AgVHBs positiu, AgVHBsBe positiu, DNA 165370224 UI/ml.**

Cas clínic



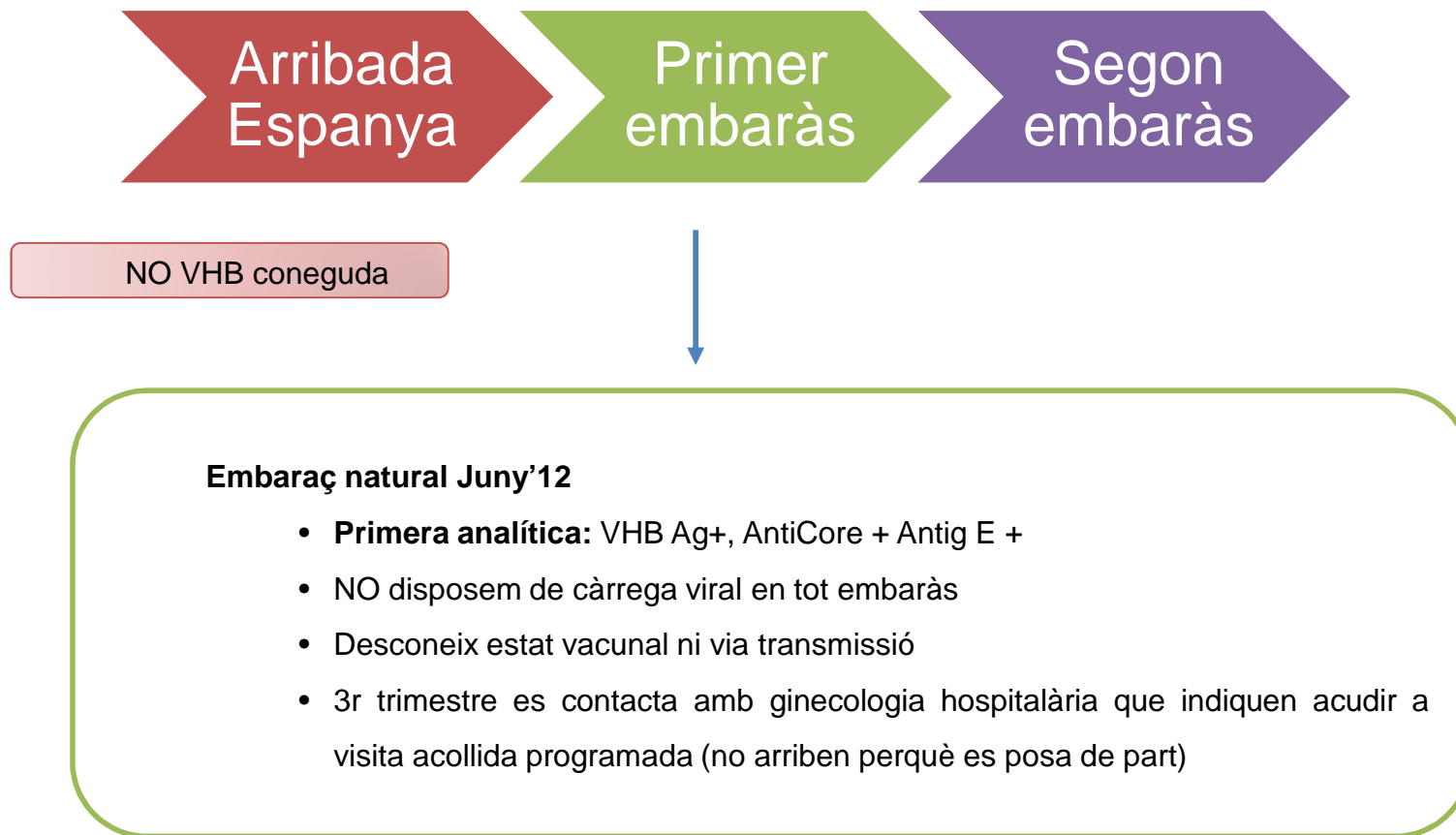
- Es deriva a gastroenterologia HSJD
- Darrer control Novembre 2017: AST 58 UI/l, ALT 59 UI/l, GGT 14 UI/l, **AgVHBs positiu, AgVHBe positiu, DNA 78200000 UI/ml.**

Cas clínic. Seguiment de la mare



- Primera visita 2008
- Barrera idiomàtica
- NO VHB coneguda
- Derivació Març 2012 a ginecologia per estudi esterilitat

Cas clínic. Seguiment de la mare



Cas clínic. Seguiment de la mare



NO VHB
coneguda

VHB Ag+, AntiCore +
Antig E +
No càrrega viral
No visita ginecologia ni
digestiu a l'hospital

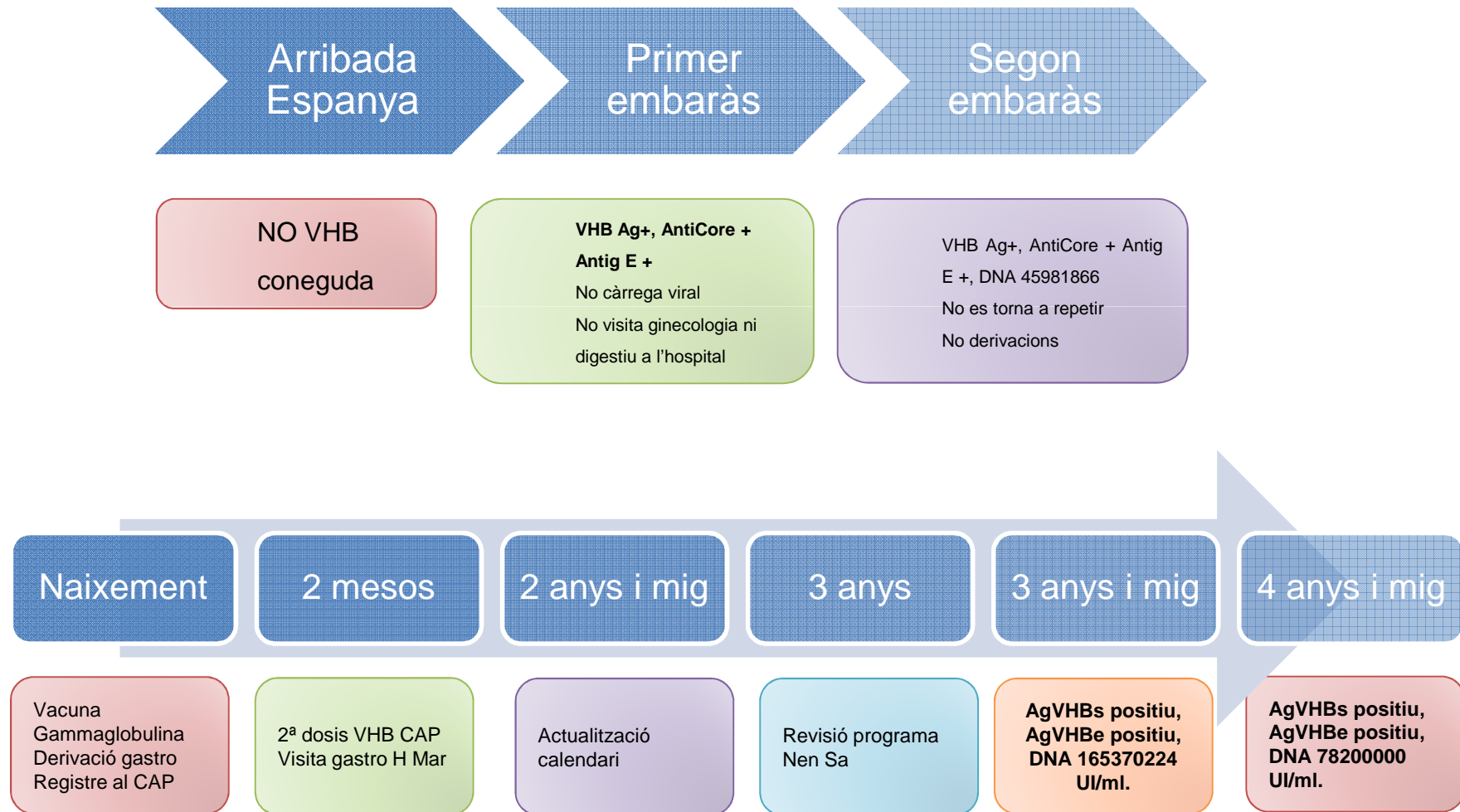


Novembre'15
Seguiment al CAP. No consten derivacions
1^a analítica: VHB Ag+, AntiCore + Antig E +, DNA 45981866
No es torna a repetir

Srm-Ag.superfície virus hepatitis B Positiu

Esta embarazada debe ser enviada la Servicio de Digestivo para recibir tratamiento de la infección por el virus de la Hepatitis B con el fin de prevenir la transmision vertical de dicho virus.

Cas clínic



Introducció

- Infecció activa o passada: 30% població mundial, >240 milions de persones
- **Transmissió:**
 - Vertical:
 - 50% infectats arreu del món
 - taxa transmissió varia entre 10-65% depenent de l'estat virològic i el moment de la transmissió!!
 - Sexual
 - Transfusions, trasplantaments, diàlisi

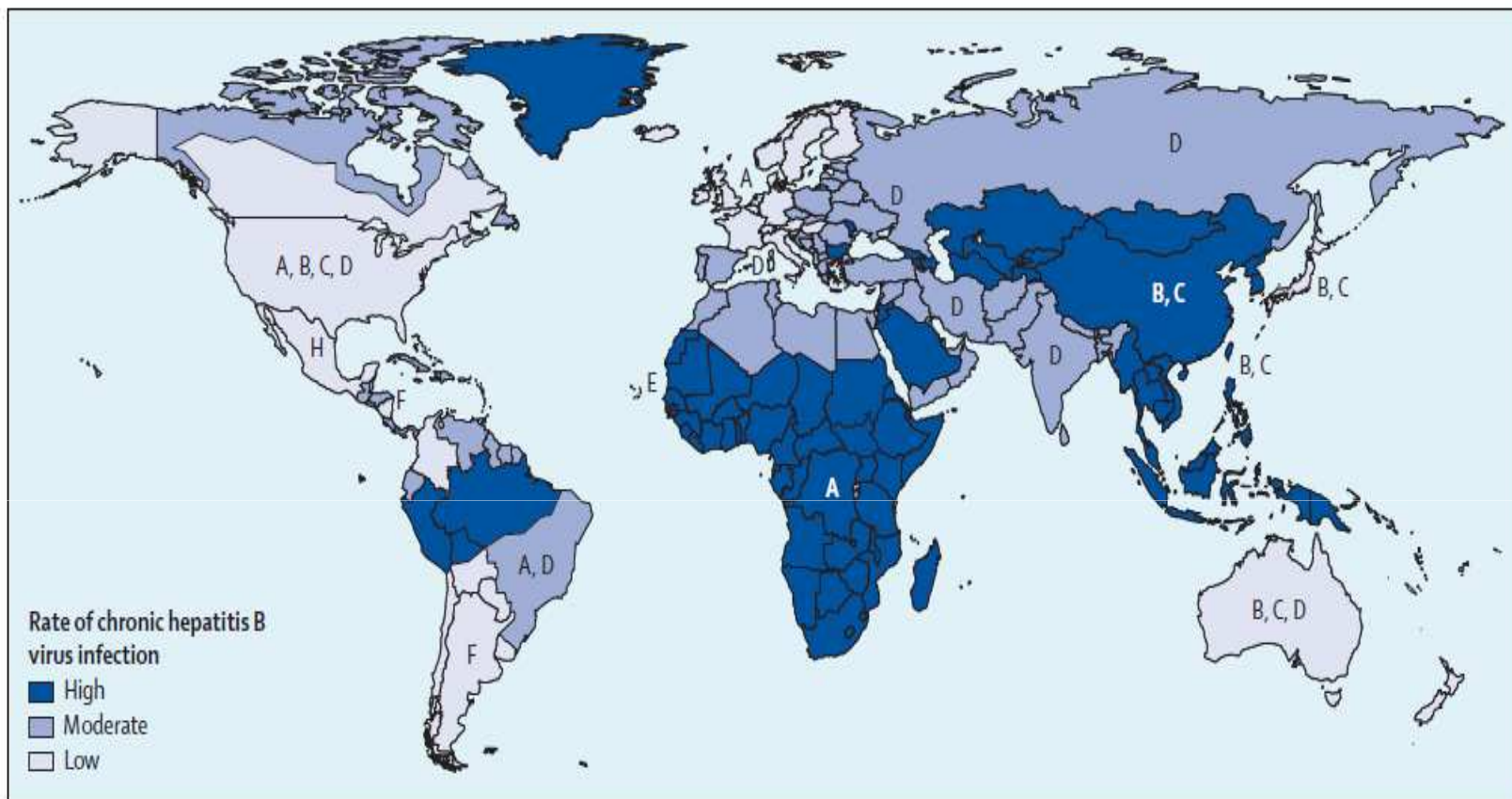


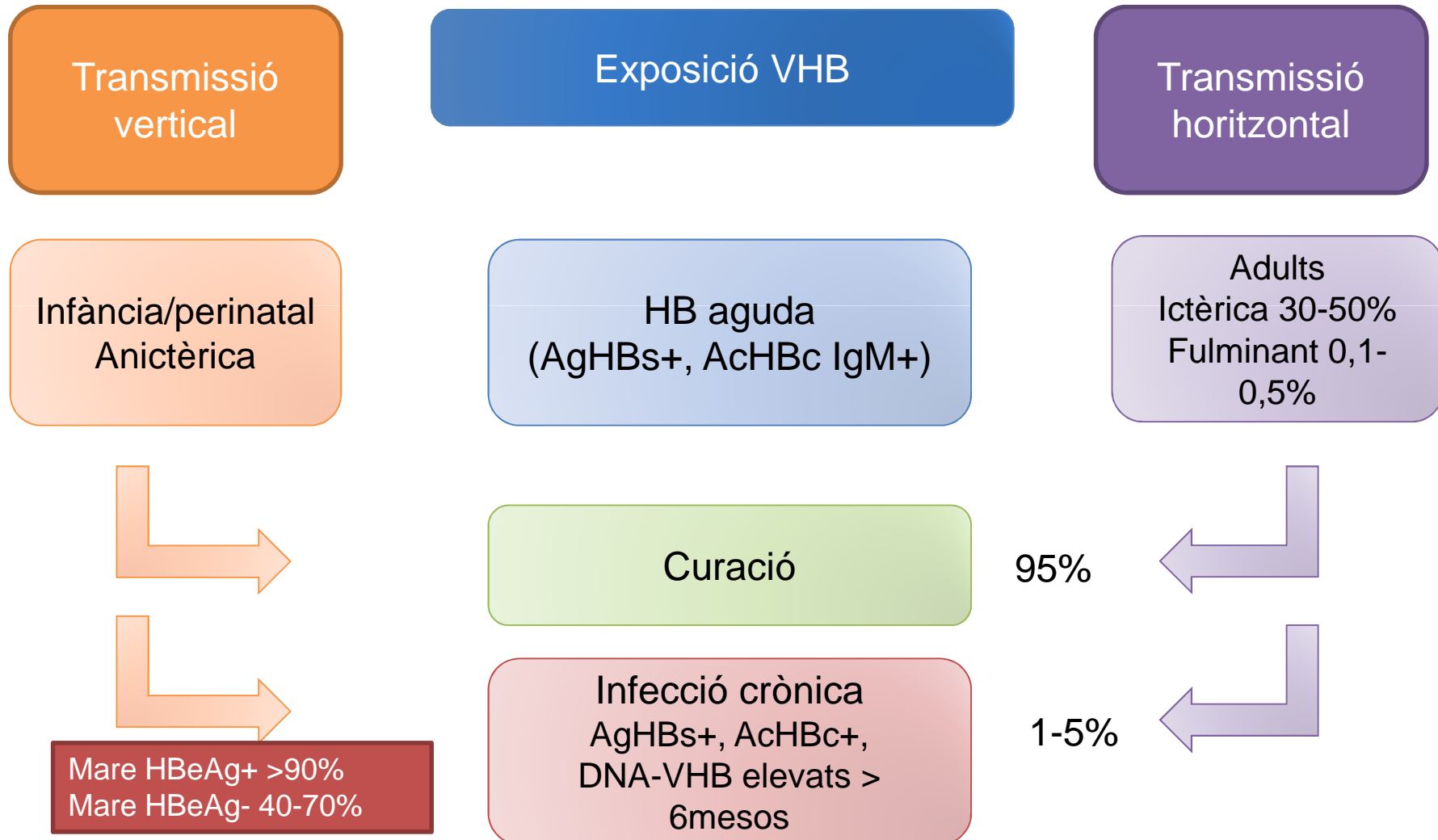
Figure 1: Geographical distribution of major hepatitis B virus genotypes and worldwide frequency of chronic hepatitis B virus infection
 Adapted from the US Centers for Disease Control and Infection.

Christian Trépo, MD, Prof Henry L Y Chan, MD, Prof Anna Lok, MD. Hepatitis B virus infection. The Lancet, 2014 Dec Volume 384, No. 9959, p2053–2063.

Introducció

- ◆ L'evolució de la infecció aguda depèn molt de l'edat de la infecció
 - ◆ Evolució a infecció crònica:
 - 95% neonats
 - 20–30% nens 1-5 anys
 - < 5% adults
- ◆ 40% dels homes i 15% de les dones amb infecció perinatal presentaran cirrosi hepàtica o carcinoma hepatocelular
- ◆ 50% mortalitat càncer hepàtic és degut a la infecció per VHB

Historia natural infecció VHB

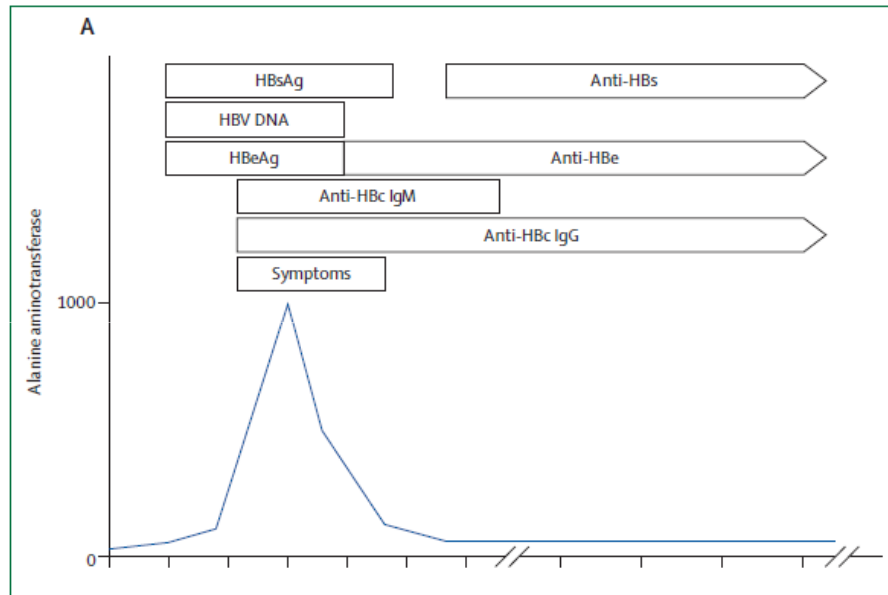


Interpretació serologies VHB

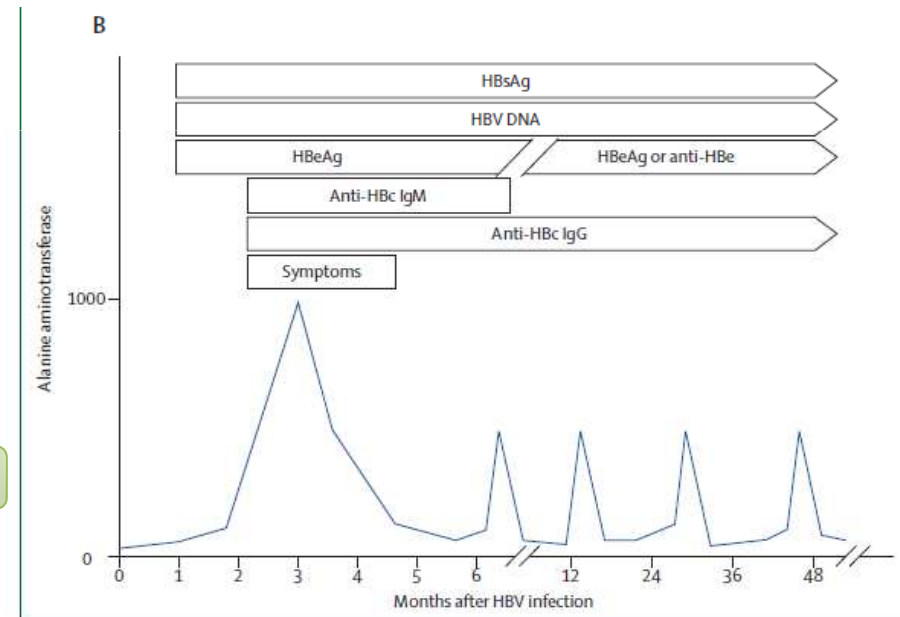
	HBsAg	Anti HBs	AntiHBc IgM	AntiHBc IgG
Curació	-	+	-	+
Vacunat	-	+	-	-
Infecció aguda	+	-	+	-
Infecció crònica	+	-	-	+

HBeAg, càrrega viral = activitat!!!

Infecció aguda vs crònica



Resolució infecció aguda



Evolució a infecció crònica

Evolució de la infecció crònica

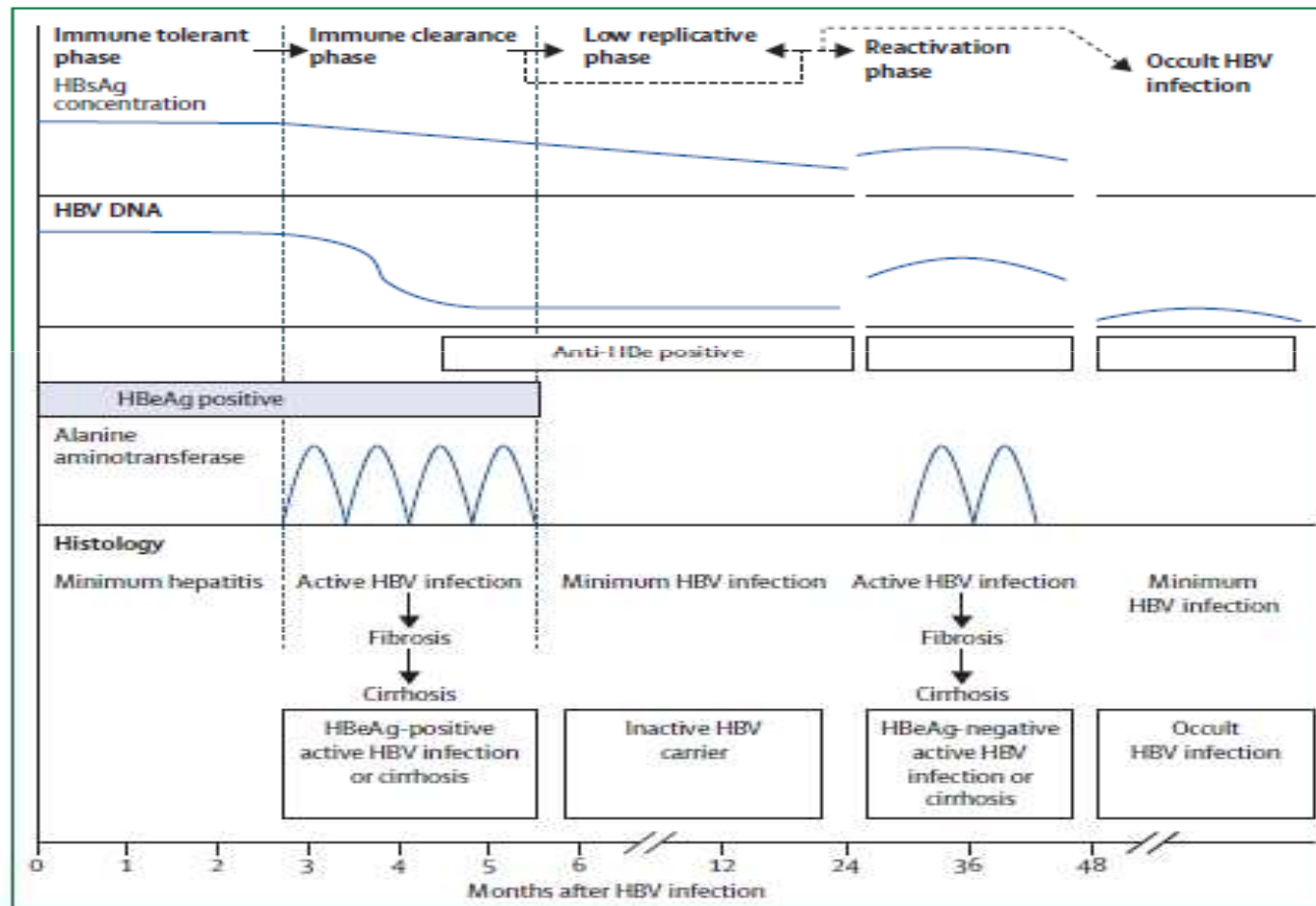
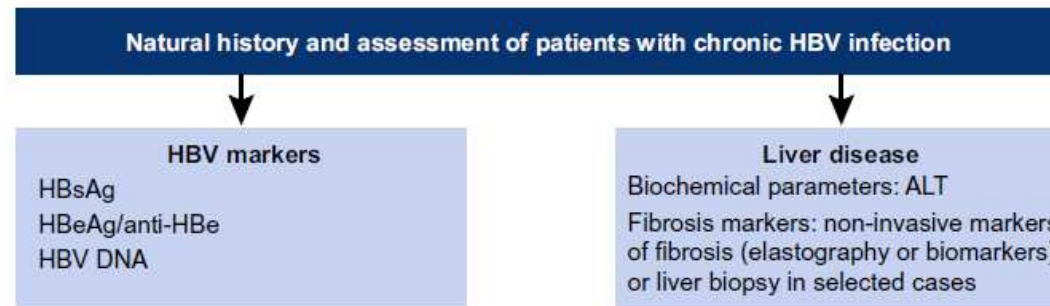


Figure 3: Schematic depiction of the natural phases of chronic HBV infection

Fases de la infecció crònica



	HBeAg positive		HBeAg negative	
	Chronic infection	Chronic hepatitis	Chronic infection	Chronic hepatitis
HBsAg	High	High/intermediate	Low	Intermediate
HBeAg	Positive	Positive	Negative	Negative
HBV DNA	>10 ⁷ IU/ml	10 ⁴ -10 ⁷ IU/ml	<2,000 IU/ml ^{oo}	>2,000 IU/ml
ALT	Normal	Elevated	Normal	Elevated*
Liver disease	None/minimal	Moderate/severe	None	Moderate/severe
Old terminology	Immune tolerant	Immune reactive HBeAg positive	Inactive carrier	HBeAg negative chronic hepatitis

Fig. 1. Natural history and assessment of patients with chronic HBV infection based upon HBV and liver disease markers. *Persistently or intermittently. ^{oo} HBV DNA levels can be between 2,000 and 20,000 IU/ml in some patients without signs of chronic hepatitis.

European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol (2017), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>

Transmissió vertical

HBsAg positiu ó VHB-DNA als 6-12 mesos d'edat

- No impliquen infecció:
 - HBsAg ó VHB-DNA al néixer solen ser transitoris
 - AchBe, AchBc en RN-2 anys poden ser de la mare

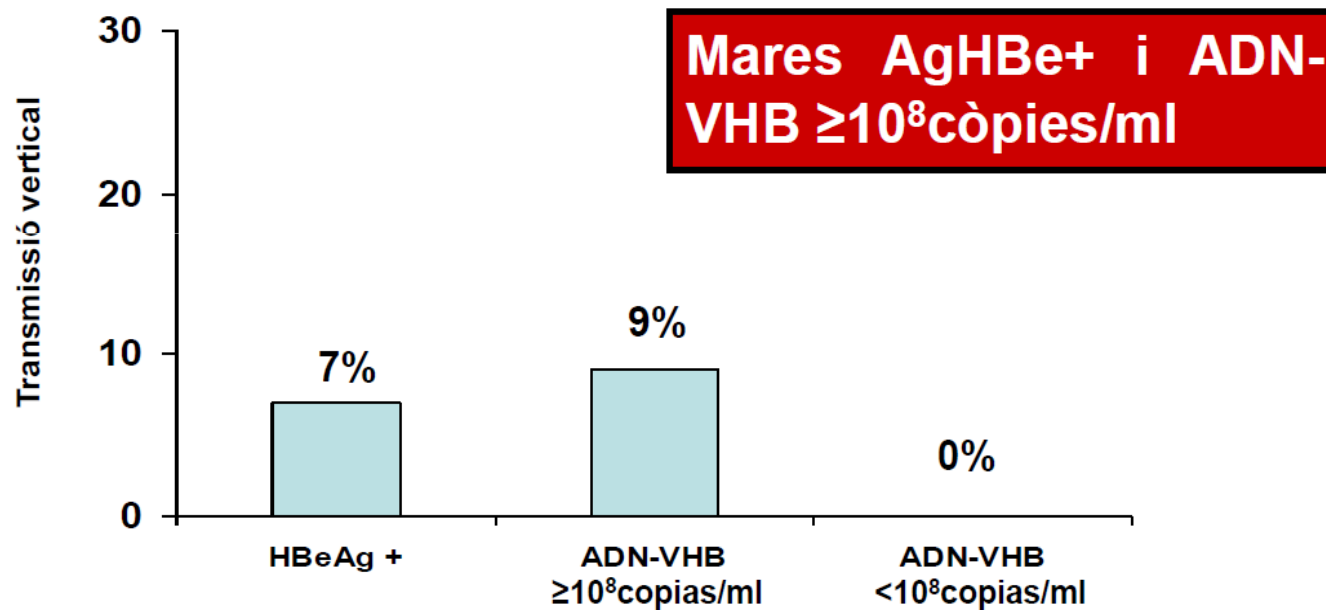
Mecanismes infecció

- *Intrauterina:*
 - la placenta actua de barrera
 - pas de sang materna a la circulació fetal (APP- augment contraccions uterines)
- *Intrapart* (més freqüent): contacte amb secrecions/sang maternes
- *Postpart:* contacte proper amb la mare. La lactància materna no augmenta el risc d'infecció!!!

Transmissió vertical

- Prevenció:
 - Vacunació i administració gammaglobulina
 - primeres 12 hores de vida
 - Seguiment pauta vacunal (2, 4 i 11 mesos)
- Sobretot en països asiàtics on hi ha una elevada endemicitat:
 - Sense immunoprevenció:
 - 5-30% transmissió AgHBe neg
 - 65-90% transmissió AgHBe pos
 - **Amb immunoprevenció:**
 - **transmissió vertical 10-30% de fills de mares amb AgHBe positiu i elevada càrrega viral**

Risc de transmissió perinatal VHB malgrat immunoprofilaxis



Wiseman E et al, Med J Aust 2009; 109: 489-492

Estudi prospectiu i observacional australià

Indicacions vacunació

Panel 1: Indications for vaccination against hepatitis B virus infection

- All neonates*
- All children and adolescents not vaccinated at birth
- **High-risk adults**
 - Men who have sex with men
 - People with multiple sexual partners
 - Injection drug users
 - Patients on haemodialysis
 - Patients in institutions
 - Health-care workers and public safety workers
 - Spouses, sexual partners, or household members of people who carry hepatitis B virus

*Infants born to carrier mothers are also given hepatitis B immunoglobulin.

L'embaràs NO
contraindica la
vacunació!!!

Indicacions vacunació

- Revisar l'estat serològic (HBsAg i anti-HBs) dels fills previs
- Vacunació (3 dosis, pauta 0-1-6 mesos) si no estan infectats i els títols anti-HBs són <10 UI/L
- Comprovar títols anti-HBs al 1-2 mesos de finalitzar la pauta
- De forma natural un 15-50% perden la resposta anti-HBs després d'un temps però segueixen tenint **memoria immunològica**

No responedor a vacuna anti-HB (un 5% de la població):

- no resposta serològica adequada després de 2 pautes completes (mínim 6 dosis en total) de vacunació
- Si s'exposa al VHB:
 - no s'administrarà vacuna
 - Administrar IG anti-HB (repetir dosi al mes de l'exposició)

Generalitats infecció VHB. Tractament

OBJECTIU principal: SEROCONVERSIÓ (AcHBe +, AgHBe -)

Objectius:

- Supressió replicació VHB
- Disminució inflamació



Prevenió evolució a cirrosi i carcinoma hepatocelular

Monitorització resposta:

- Normalització ALT
- VHB DNA negatiu
- Milloria inflamació per biopsia o fibroscan

Dones embarassades amb virèmia
DNA de VHB en sèrum $> 10^{6-7}$ UI/ml

Opcions terapèutiques:

1. Administració gammaglobulina → controvèrsia
2. Administració antiretrovirals durant el tercer trimestre
 - **Tenofovir**
 - En últims estudis mostra més efectivitat que lamivudina
 - No resistències
 - No augment parts prematurs, baix pes ni malformacions en recen nascuts de mares tractades

ELS NOSTRES FILLS DE MARE VHB+

PROTOCOLO

Transmissió Vertical Virus Hepatitis B (VHB)

- Administrar abans de les 12 hores de vida: 0,5 mL (100 UI) de Gammaglobulina hiperimmune antiHB + 0,5 mL (5 µgr) de vacuna específica HB
- Seguir pauta vacunació 1-6 mesos
- RN < 2000 g: rebran 4^a dosi al 6-7^o mes
- Determinar Ac anti-HBs i HBsAg als 3 mesos de la darrera dosis de vacuna amb una edat mínima de 9 mesos (2% dels vacunats no desenvolupen immunitat després de 3 dosis).

Pauta vacunal actual: 0, 2, 4 i 11 mesos
Control serològic: 12 mesos

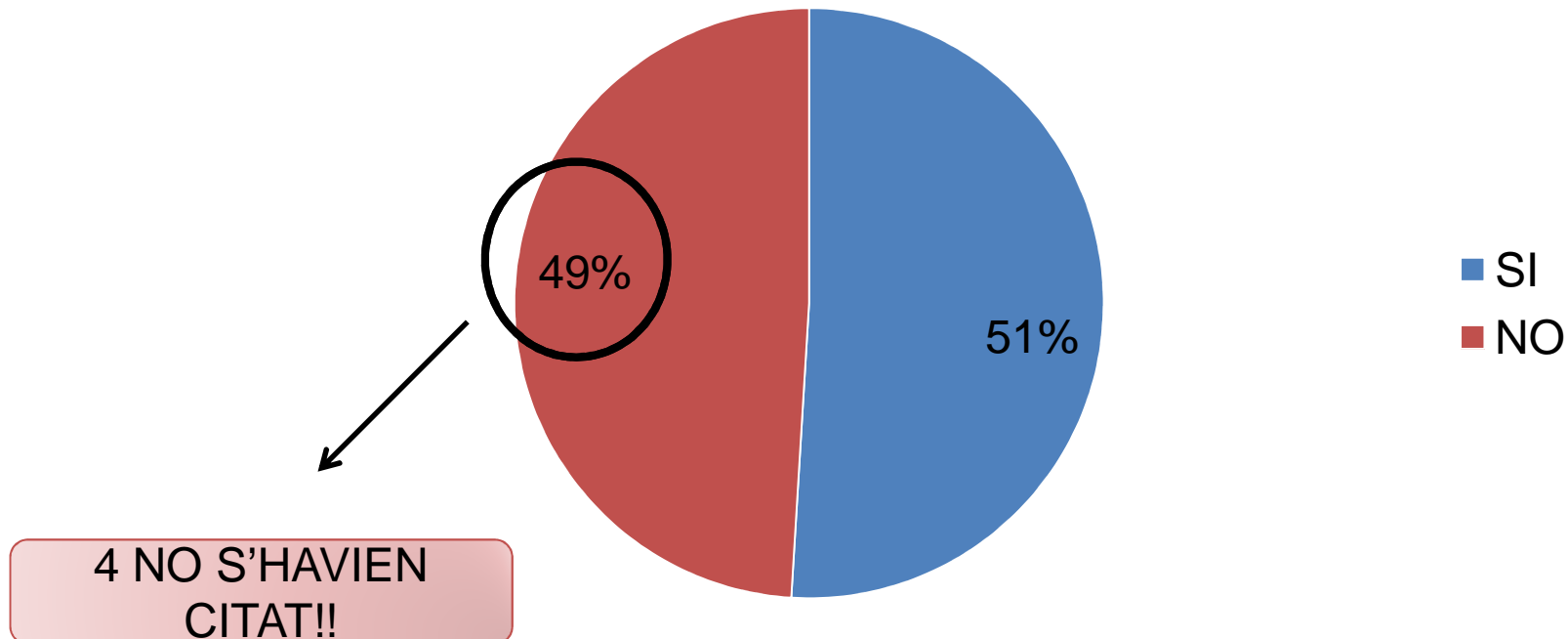
Fills de mare VHB+

- Revisió retrospectiva dels fills de mares VHB + entre 2009 i 2016
- Es recull la informació de 109 nadons i 101 mares

Tots els nadons van rebre primera dosi de vacuna i gammaglobulina anti-VHB a les primeres 12 hores de vida

Nadons

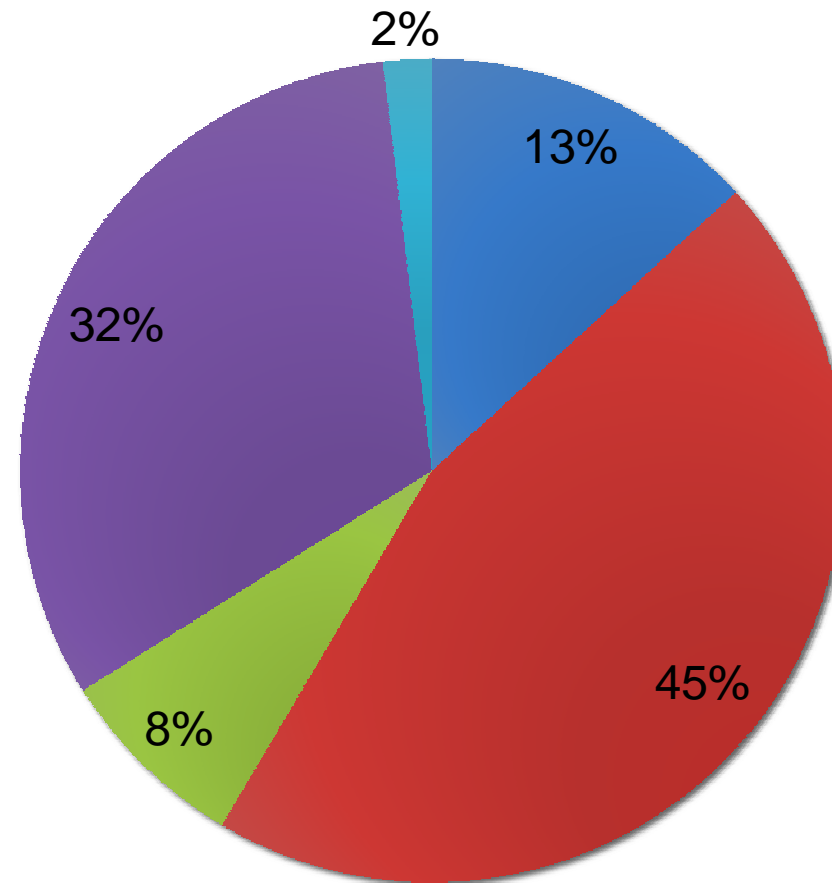
SEGUIMENT a la Unitat de Gastroenterologia Pediàtrica



Nadons

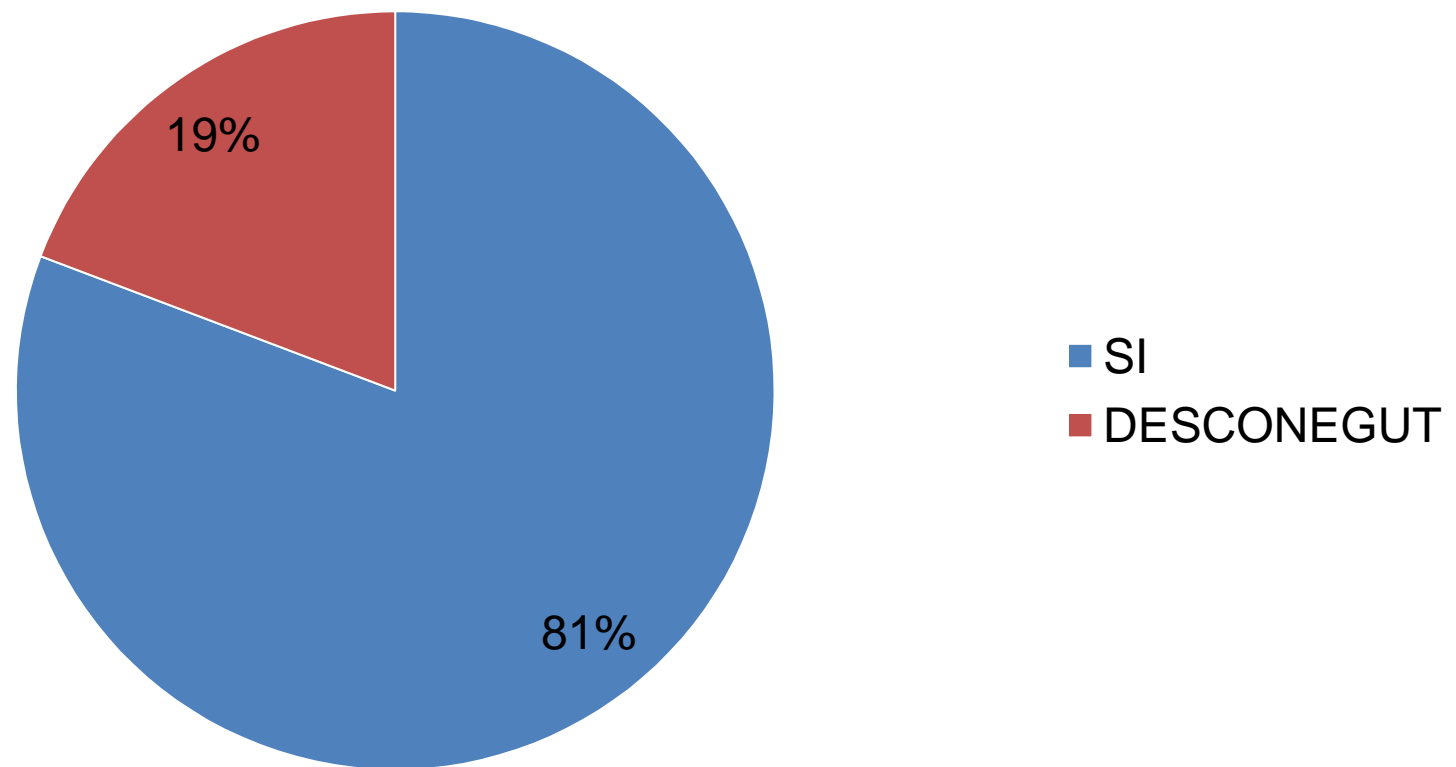
Nadons no seguits a l'Hospital

- Torna a país origen
- Seguiment CAP, no analítica
- Analítica al CAP normal
- No accés a dades
- Mort



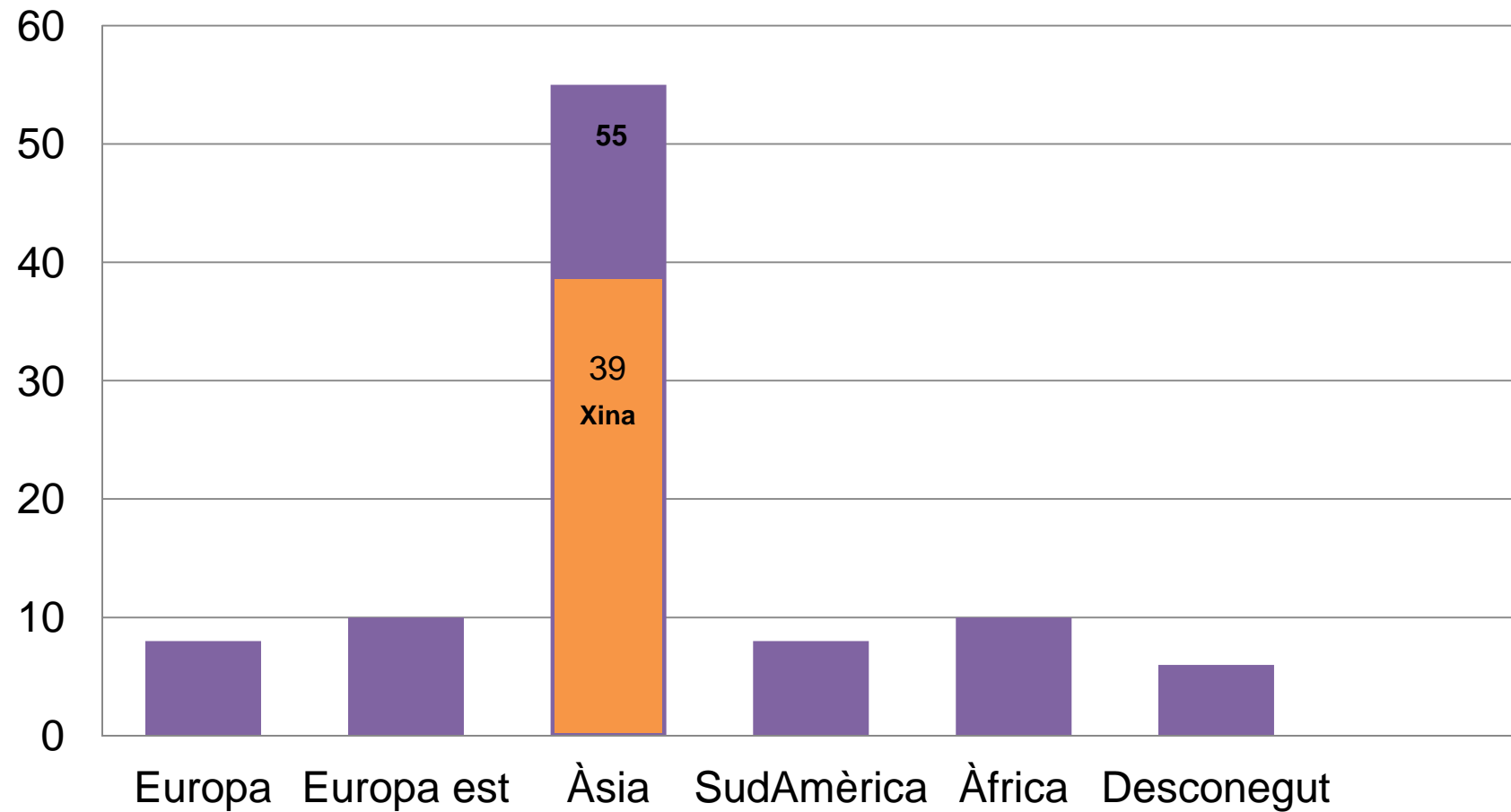
Nadons

VACUNACIÓ



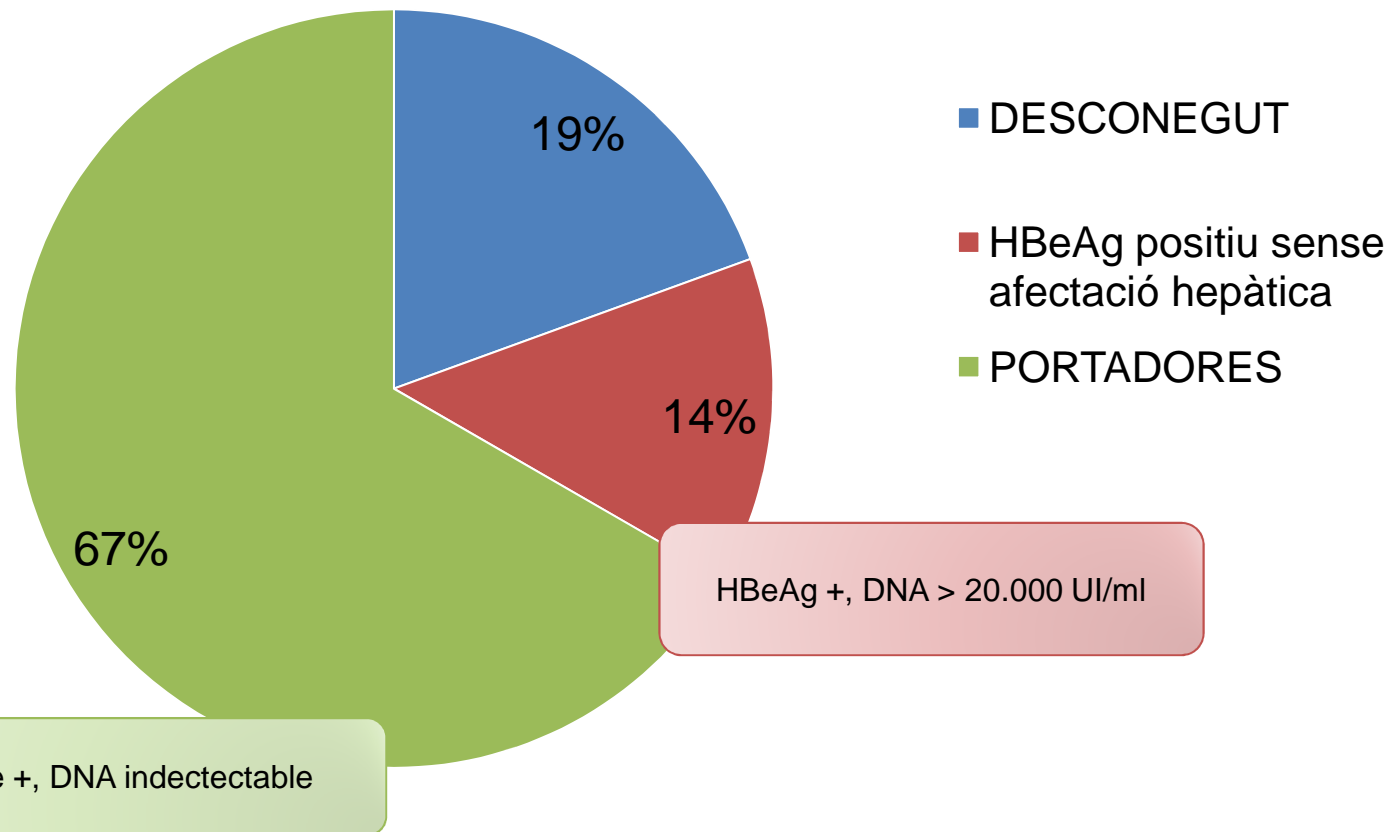
Mares

Procedència



Mares

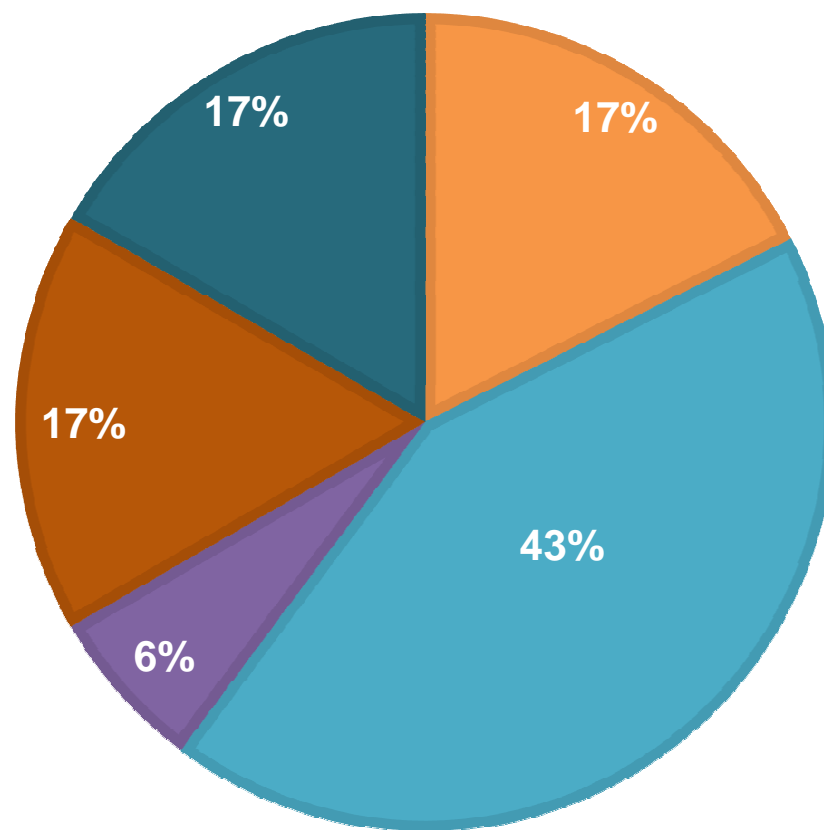
ESTAT SEROLÒGIC



Mares

DIAGNÒSTIC

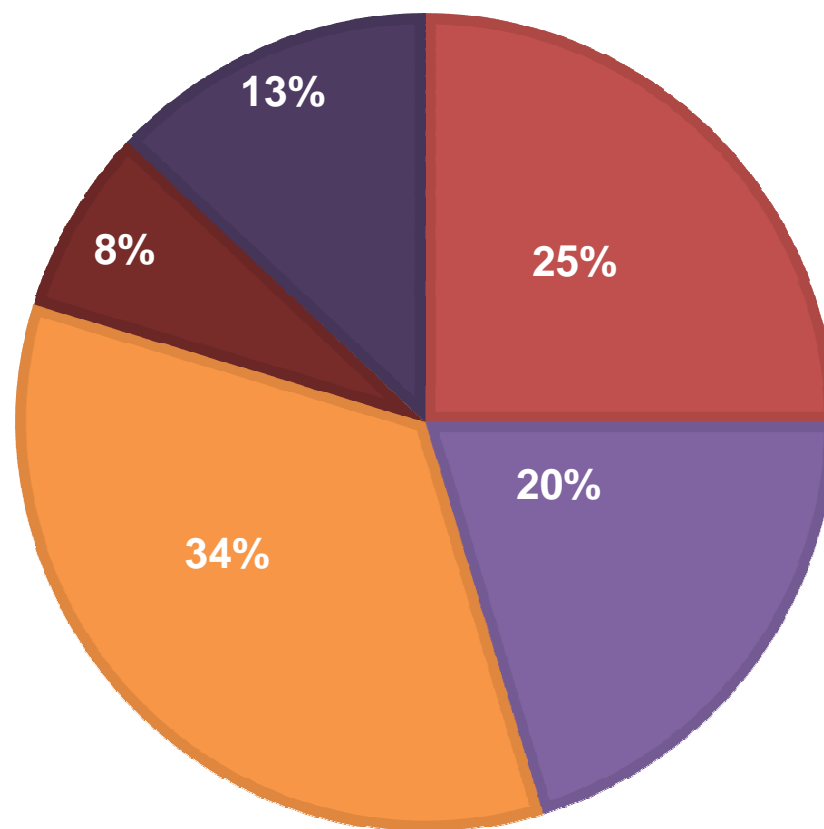
PREVI ACTUAL PART JA CONEGUDA PERDUDA



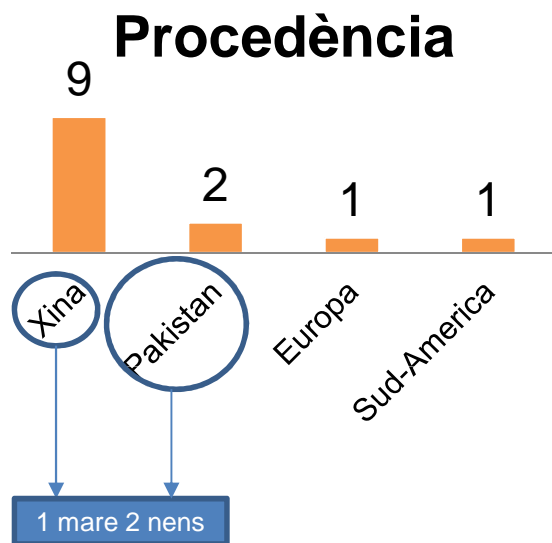
Mares

SEGUIMENT

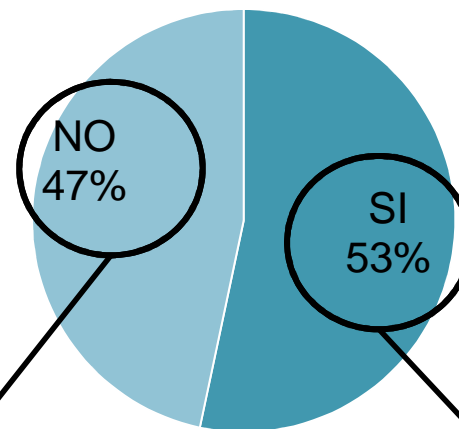
■ CAP ■ OBSTETRICIA ■ DIGESTIU ■ NINGÚ ■ PERDUDA



Mares HBeAg positiu sense afectació hepàtica



Tractament



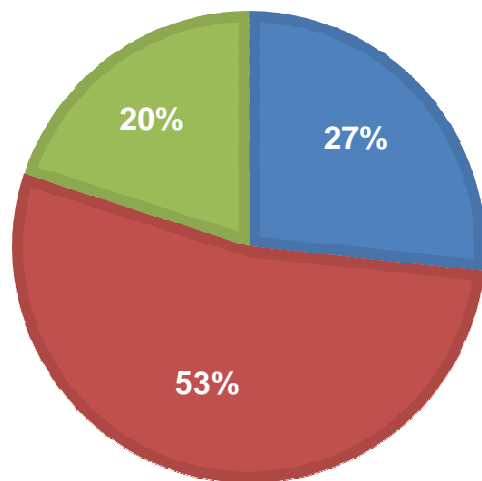
- ✓ 6 pacients no consta càrrega viral
- ✓ **2 pacients consten càrregues virals de 2-3 anys abans i 1-2 després, en rang de tractament**

- ✓ 2 ttm amb telbivudina
- ✓ 5 ttm amb tenofovir
 - 1 només 10 dies abans del part

Mares HBeAg positiu sense afectació hepàtica

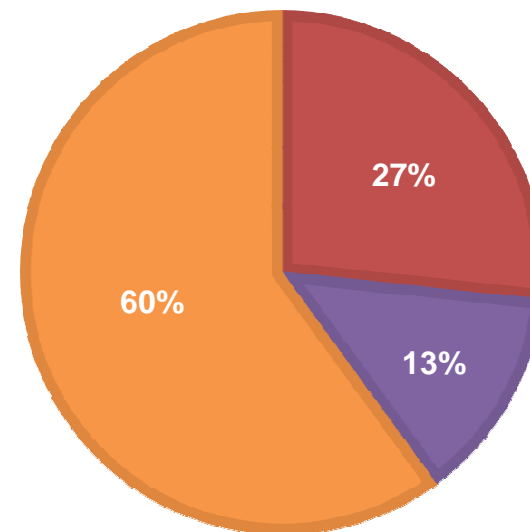
DIAGNÒSTIC

■ Previ ■ Embaràs anterior ■ Ja coneguda



SEGUIMENT

■ CAP ■ Obstetricia ■ Digestiu



Conclusions

Adults

- ✓ Creació d'un circuit/protocol
- ✓ Ginecòlegs, hepatòlegs i atenció primària
- ✓ Cribatge correcte de totes les embarassades
- ✓ Derivació precoç si HBsAg positiu per fer HBeAg i càrrega viral
- ✓ Valoració si cal fer tractament com a prevenció de la transmissió vertical en el 3r trimestre

Conclusions

Unitat neonats

1. Revisar estat serològic de la mare i si està rebent tractament o no
2. Revisar si s'ha posat IgHB correctament i primera vacuna (< 12 hdv)
3. Derivar a Servei de Gastroenterologia pediàtrica
4. Revisar vacunació correcta i visita especialista posterior si seguiment a CCEE neonats

Conclusions

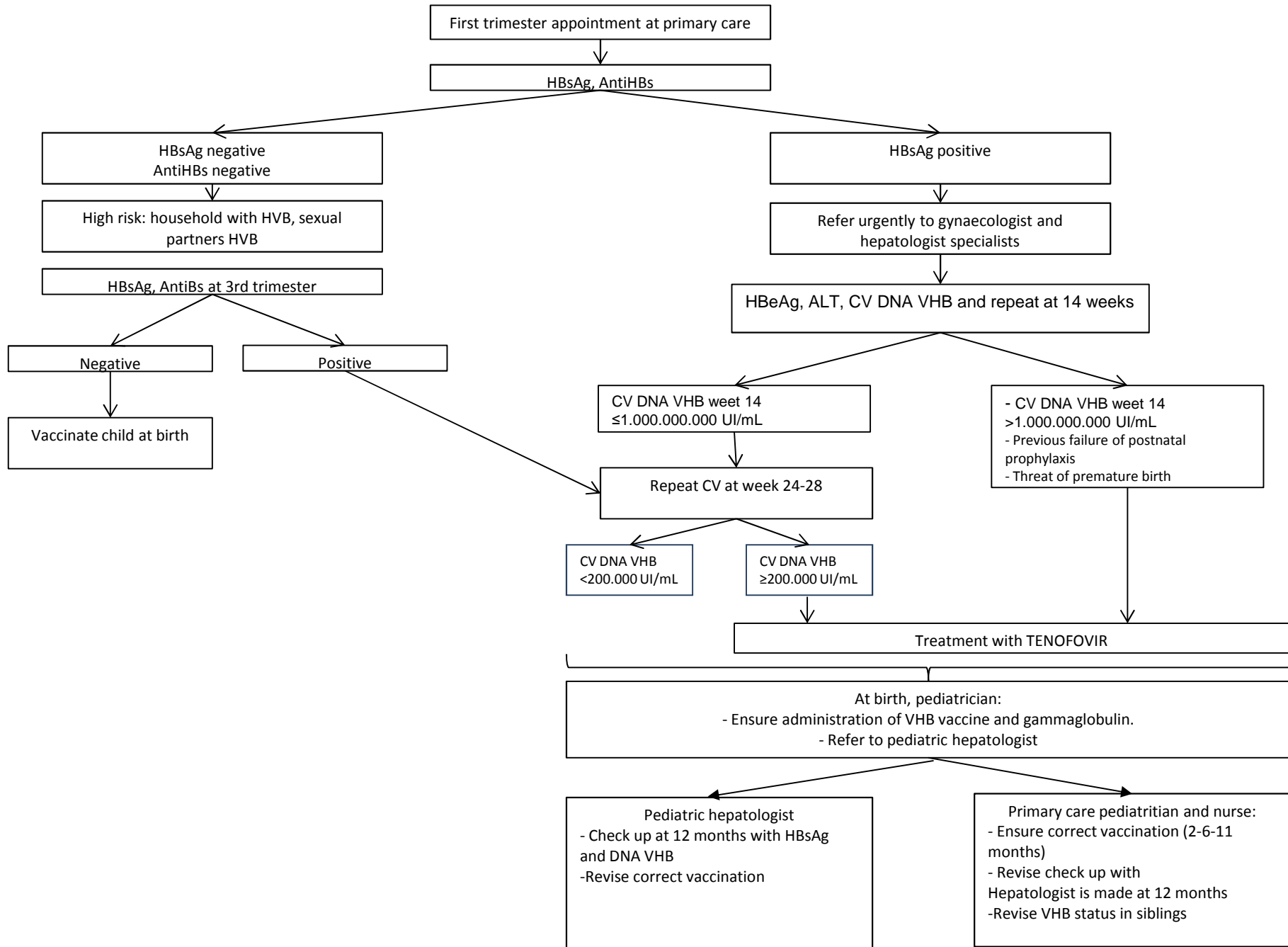
Pediatra Centre Atenció Primària

1. Revisar si s'ha posat IgHB correctament i primera vacuna
2. Mantenir pla vacunació

Pauta vacunal actual 0-2-4 i 11 mesos

3. Revisar visita a l'especialista/al seu país...

Control de HBsAg i anti-HBs al mes d'haver finalitzat pauta vacunal



Bibliografia

- Gentile I, Borgia G. Vertical transmission of hepatitis B virus: challenges and solutions. *Int J Womens Health*. 2014 Jun 10;6:605-11
- Xu DZ, Yan YP, Choi BC, et al. Risk factors and mechanism of trans-placental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol*. 2002;67(1):20–26.
- Christian Trépo, MD, Prof Henry L Y Chan, MD, Prof Anna Lok, MD. Hepatitis B virus infection. *The Lancet*, 2014 Dec Volume 384, No. 9959, p2053–2063.
- Guidelines for prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. WHO. March 2015
- Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, Alter MJ, Bell BP, Finelli L, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep*. 2006 Dec 8;55(RR-16):1-33; quiz CE1-4.
- Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jan;214(1):6-14
- Della Corte C, Nobili V, Comparcola D, Cainelli F, Vento S. Management of chronic hepatitis B in children: an unresolved issue. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014 May;29(5):912-9.
- Terrault Na, Bzowej NH, Chang KM, Hwang JP, Joans MM, Murrad MH, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* 2016;63:261-283
- Liaw YF, Kao JH, Piravsurth T, et al. Asian Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update. *Hepatol.Int* 2012;6:531-61
- European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017 Aug;67(2):370-398.
- Sokal EM, Paganelli M, Wirth S, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *JHepstol* 2013; 59(4): 814-29
- Lamberth JR, Reddy SC, Pan JJ, Dasher KJ. Chronic hepatitis B infection in pregnancy. *World J Hepatol* 2015; 7(9): 1233-1237.
- Nelson NP, Jamieson DJ, Murphy TV. Prevention of Perinatal Hepatitis B Virus Transmission. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2014 Sep;3 Suppl 1:S7-S12.
- Chamroonkul N, Piratvisuth T. Hepatitis B During Pregnancy in Endemic Areas: Screening, Treatment, and Prevention of Mother-to-Child Transmission. *Paediatr Drugs*. 2017 Jun;19(3):173-181



Gràcies!

Maria Mercadal: 60810@parcdesalutmar.cat