

HEPATITA CU VIRUS C – DE LA UN VIRUS NECUNOSCUȚ LA O BOALĂ CURABILĂ

**Dr. Raluca Mihaela Dîrțu^{1,2}, Asist. Univ. Dr. Andreea Ruxandra Cazan^{1,2},
Asist. Univ. Dr. George Sebastian Gherlan^{1,2}, Conf. Dr. Simin-Aysel Florescu^{1,2},
Prof. Dr. Emanoil Ceaușu^{1,2}, Prof. Dr. Petre Iacob Calistru^{1,2}**

¹Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, București, România

²Clinica de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“,
Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila“, București, România

REZUMAT

Infecția cu virusul hepatitei C a atras atenția cercetătorilor începând cu anul 1970. Cu o istorie nu foarte îndelungată, infecția cu virusul hepatitei C reprezintă încă o problemă de sănătate publică la nivel mondial, afectând aproximativ 3% din populația globului. Modelele experimentale au furnizat date prețioase privind înțelegerea replicării virale. Infecția cronică cu virus C este în general o boală lent progresivă, caracterizată de persistența inflamației la nivel hepatic și corelată cu apariția cirozei la aproximativ 20% dintre pacienți după 20-30 de ani de infecție. Hepatita cu virus C reprezintă încă o problemă de sănătate publică, însă progresele făcute în privința monitorizării și tratamentului pacienților infectați sunt cu adevărat notabile și au îmbunătățit remarcabil perspectivele asupra acestei boli.

Cuvinte cheie: hepatită, virus C, ciroză, AAD, RVS

Abrevieri

AAD: Antivirale cu acțiune directă

RVS: Răspuns virusologic susținut

HCC: Hepatocarcinom

FDA: Food and Drug Administration

WHO: World Health Organization

HALT-C: The Hepatitis C Antiviral Long-term Treatment against Cirrhosis

Perspectiva istorică și conceptul actual al infecției cu virusul hepatitei C

Infecția cu virusul hepatitei C a atras atenția cercetătorilor începând cu anul 1970, când Harvey J. Alter (directorul departamentului de medicină transfuzională din SUA) evidențiază că pacienții transfuzionați dobândesc o formă de hepatită al cărei virus este diferit și necunoscut și îl încadrează în grupul de hepatite non-A, non-B (1,2). În anul 1988, după ani de cercetare, Alter a confirmat virusul nou, ilustrând prezența acestuia într-un grup de specimene de hepatită non-A, non-B (2). În aprilie 1989, este publicat în revista „Science“ primul arti-

col referitor la virusul hepatitei C, intitulat „Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis“ (2). Cu o istorie nu foarte îndelungată, infecția cu virusul hepatitei C reprezintă încă o problemă de sănătate publică la nivel mondial, afectând aproximativ 3% din populația globului (1,2).

Modelele experimentale au furnizat date prețioase privind înțelegerea replicării virale. Astfel, s-a constatat că virionul pătrunde în celulă după ce interacționează cu receptorii de suprafață precum CD81, LDL receptor, EGF receptor, human sca-

Autor de corespondență:

Dr. Raluca Mihaela Dîrțu, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase și Tropicale „Dr. Victor Babeș“, București

E-mail: ralucadirtu@gmail.com

venger receptor SR-B1, CLDN1, OCLN2 (2). După ce au loc atașarea și penetrarea, prin modificări conformaționale ale membranei endozomale, ARN-ul viral este eliberat în citoplasmă (2,3). Translația virală directă are loc în asociere cu rețiculul endoplasmic rugos (RER) (3). Au loc sinteza proteinelor structurale și nestructurale, asamblarea complexului replicativ și terminal al ARN-ului viral, sinteza copiilor pozitive ale ARN-ului, asamblarea particulei virale în RER și aparatul Golgi și eliberarea virusului din hepatocit (3).

Structura virusului hepatitei C

Înțelegerea mecanismelor replicării virale a făcut posibilă dezvoltarea terapiei actuale interferon-free, bazate pe antivirale cu acțiune directă (AAD) (2,3).

Genomul virusului hepatitei C este extrem de instabil, rezultând astfel erori permanente, corelate cu o heterogenitate genetică și cu apariția multiplelor cvasispecii la același individ infectat (3,4).

Regiunea variabilă HVR, situată la capătul N-terminal al proteinei E2, este responsabilă de apariția mutațiilor (3,4). Variațiile la nivelul HVR-1 și HVR-2 sunt generate foarte rapid și pot oferi avantaje adaptative în ceea ce privește tropismul viral, virulența sau rezistența la terapie (3,4). Mutațiile de la nivelul proteinelor nestructurale, precum NS5A, oferă sensibilitate la tratamentul cu interferon (IFN) (4). Regiunea responsabilă este situată în

porțiunea C-terminală a proteinei NS5A și este denumită regiunea interferon-sensibilă (ISDR) (4,5).

Infecția cronică cu virus C este în general o boală lent progresivă, caracterizată de persistența inflamației la nivel hepatic și corelată cu apariția cirozei la aproximativ 20% dintre pacienți după 20-30 de ani de infecție (rata de progresie variind între 2% și 51% după 22 de ani de infecție persistentă) (5).

Evoluția naturală a infecției cu virusul hepatitic C

Odată instalată ciroza, evoluția este greu de anticipat și poate varia în mod diferit la fiecare pacient: poate rămâne indolentă, poate evolua către hepatocarcinom (HCC), poate produce decompensare sau chiar deces. Thein și colaboratorii au analizat 111 review-uri, însumând 33.000 de pacienți, și au evidențiat faptul că, o dată instalată ciroza, există un risc anual între 1 și 5% de dezvoltare a HCC, un risc anual între 3 și 6% de decompensare, iar după decompensare un risc anual între 15 și 20% de deces (5). Incidența HCC printre pacienții cu infecție cronică este de 1-3% la 30 de ani (5). O dată instalată ciroza, riscul este între 1 și 4% pe an, cu o rată mai crescută la pacienții care au dobândit virusul în urma contactului cu produse de sânge contaminate. Factorii de prognostic negativ sunt similari cu cei incriminați în creșterea ratei de progresie a cirozei (5). Datele obținute în urma studiului HALT-C au arătat că riscul de dezvoltare a HCC la pacienții cu ciroză a fost de 7% după 4,8 ani (5).

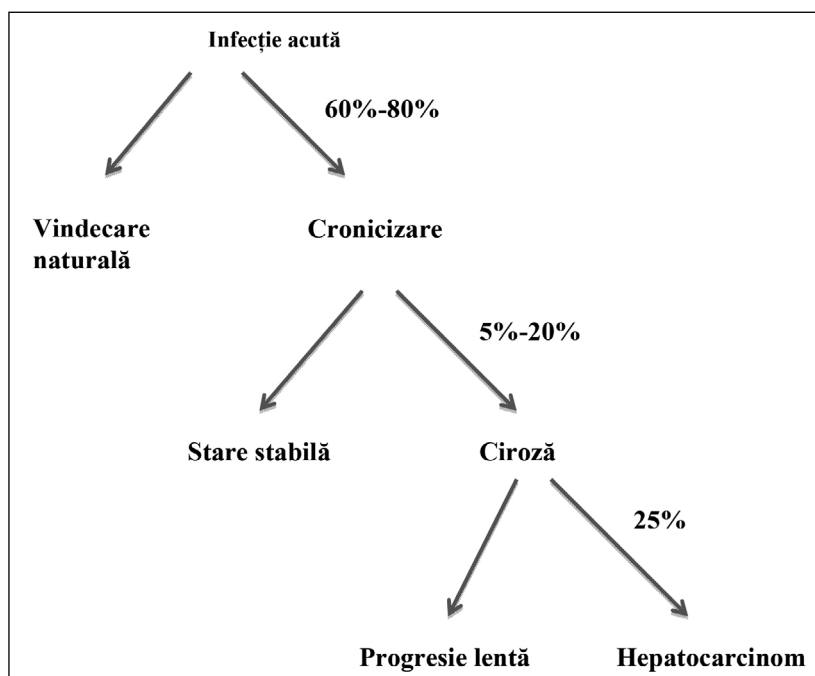


FIGURA 1. Evoluția naturală a infecției cu virusul hepatitic C
(Adaptare după "Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition", 2015)

Numeroase studii și meta-analize au ilustrat ideea că eliminarea infecției cu terapiile antivirale reduce riscul de dezvoltare a HCC la pacienții cu infecție cronică, independent de stadiul fibrozei. Atingerea răspunsului virusologic susținut (RVS) la pacienții cu ciroză oferă o reducere cu 20% a incidenței HCC, iar la pacienții cu boală hepatică avansată, RVS a determinat reducerea riscului de dezvoltare a HCC de la 17,8% la 4,2%, cu o reducere a incidenței de la 3,3% pe an la 1,05% pe an (4,5).

Infecția cu virusul hepatitei C nu mai este de mult considerată o boală localizată, ci este privită ca o boală sistemică, ce produce diferite efecte la nivelul organismului, corelate cu apariția de patologii noi (5,6). Aproximativ 30-40% dintre pacienții cu infecție persistentă au și manifestări extrahepatice, precum: limfoame, tiroidită, crioglobulinemie, glomerulonefrită membrano-proliferativă, porfiria tardă, lichen plan, sindrom Sjögren, diabet zaharat, insulino-rezistență, afectare vasculară (cardiacă, cerebrală) (5,6).

Distribuția globală a genotipurilor

Virusul hepatitei C are o distribuție neuniformă pe întreg globul, existând atât zone cu prevalență scăzută, cât și zone „burden“, cu incidență și prevalență crescute (1). În funcție de tipul genotipic, distribuția este astfel: în Europa și America de Nord predomină genotipul 1 (49,1% dintre cazuri), cu mențiunea că acest genotip se împarte în două subclase: 1a și 1b, cel din urmă fiind prezent atât în Europa (peste 68% dintre cazuri), cât și în România (peste 99,6% dintre cazuri). Genotipul 3 este al doilea cel mai răspândit pe glob, cu un procent de 17,9% și 25,5% în Europa (7). Genotipul 4 este frecvent întâlnit în Africa de Nord și Orientul Mijlociu, în special în Egipt (ca urmare a tratamentului injectabil folosit pentru schistostomiază, care a infectat milioane de oameni cu virusul hepatitei C). Genotipul 5 este preponderent în Africa de Sud (1,7).

Tratamentul cu AAD – o nouă etapă terapeutică

Ținta terapeutică a moleculelor de AAD o reprezintă proteinele non-structurale (NS3/4A, NS5B, NS5A) ale genomului viral (7,8). În anul 2011, au fost autorizați doi inhibitori ai proteazei NS3A (bo-

ceprevir și telaprevir). Astfel, RVS a crescut de la 40% la pacienții tratați cu terapia bazată doar pe interferon la 75% la prima generație de AAD (7,8,9). Practic, din anul 2011, de când aceste molecule au fost introduse în tratamentul pacienților cu virus C, întreaga lume a asistat în timp real la o revoluție medicală și terapeutică în lupta cu hepatita cu virus C (10,11,12). În anul 2013, este introdusă a doua generație de AAD (sofosbuvir) în combinație cu ribavirină și peg-interferon, cu scopul de a îmbunătăți RVS (3,13). În perioada 2014-2015, Food and Drug Administration (FDA) aprobă combinația ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir pentru tratarea pacienților cu genotip 1 și combinația de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir într-un singur comprimat în asociere cu ribavirina pentru tratarea pacienților cu genotip 4 (12,13). În anul 2016, a fost aprobată combinația pangentopică sofosbuvir/velpatasvir în asociere sau nu cu ribavirina pentru tratarea pacienților adulți indiferent de genotip (13).

Numeroase studii au formulat concluzii sau sunt încă desfășurate pentru a se putea vedea care sunt riscurile pe termen lung ale acestor tratamente (13,14). Un studiu realizat în Franța (publicat în „The Lancet“, în februarie 2019) pe o cohortă de 10.000 de pacienți, în perioada 2012-2015, a evaluat incidența mortalității și morbidității, riscul de HCC și de decompensare a cirozei în populația tratată cu AAD comparativ cu cea netratată (14). După ajustarea tuturor variabilelor de vârstă, sex, genotip, grad de fibroză, comorbidități, s-a ajuns la concluzia că tratamentul cu AAD a scăzut riscul de mortalitate și morbiditate cu 95% la cei tratați comparativ cu cei netratați (14). În anul 2018, FDA a aprobat combinația sofosbuvir/ledipasvir sau sofosbuvir plus ribavirină la populația cu vârstă cuprinsă între 12 și 17 ani (14).

Strategii viitoare

Hepatita cu virus C reprezintă încă o problemă de sănătate publică, însă progresele făcute în privința monitorizării și tratamentului pacienților infectați sunt cu adevărat notabile și au îmbunătățit remarcabil perspectivele asupra acestei boli (15).

În prezent, se află în desfășurare strategia globală de control și eliminare a hepatitelor – „Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-

2030“, ce are printre obiective și eliminarea hepatitei cu virus C ca problemă de sănătate publică, prin scăderea incidenței cu 90%, reducerea mortalității

cu 65% și creșterea ratei de diagnosticare și tratament cu peste 90% (15).

BIBLIOGRAFIE

1. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 8th Edition, 2015
2. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med*. 1992 Dec 31;327(27):1899-905.
3. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2016 Oct; 65(4):727-733.
4. Reig M, Mariño Z, Perelló C et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol*. 2016 Oct; 65(4):719-726.
5. Hawkins C, Grant J, Ammerman LR et al. High rates of hepatitis C virus (HCV) cure using direct-acting antivirals in HIV/HCV-coinfected patients: a real-world perspective. *J Antimicrob Chemother*. 2016 Sep; 71(9):2642-5.
6. Rachel H. Westbrook, Geoffrey Dusheiko. Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*, 2014.
7. Nicholas J Burstow et al. Hepatitis C treatment: where are we now? *Int J Gen Med*. 2017 Feb 17; 10:39-52.
8. AASLD-IDSA. Recommendations for testing, management, and treating hepatitis C. Monitoring patients who are starting HCV treatment, are on treatment, or have completed therapy.
9. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018; 67:358-380.
10. Marcellin F, Roux P, Protopopescu C, Duracinsky M, Spire B, Carrieri MP. Patient-reported outcomes with direct-acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis C: current knowledge and outstanding issues. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 11:259-268.
11. Charlton M, Everson GT, Flamm SL, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2015; 149:649-59.
12. Cacoub P, Desbois AC, Isnard-Bagnis C, Rocatello D, Ferri C. Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: Time for reappraisal. *J Hepatol*. 2016; 65:S82-S94.
13. Johannes Vermehren et al. Challenges and perspectives of direct antivirals for the treatment of hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. November 2018, volume 69, issue 5, p 1178-1187.
14. Fabrice Carrat et al. Clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C after direct-acting antiviral treatment: a prospective cohort study. *The Lancet*, February 2018.
15. Guidelines for the care and treatment of the persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection, July 2018.