

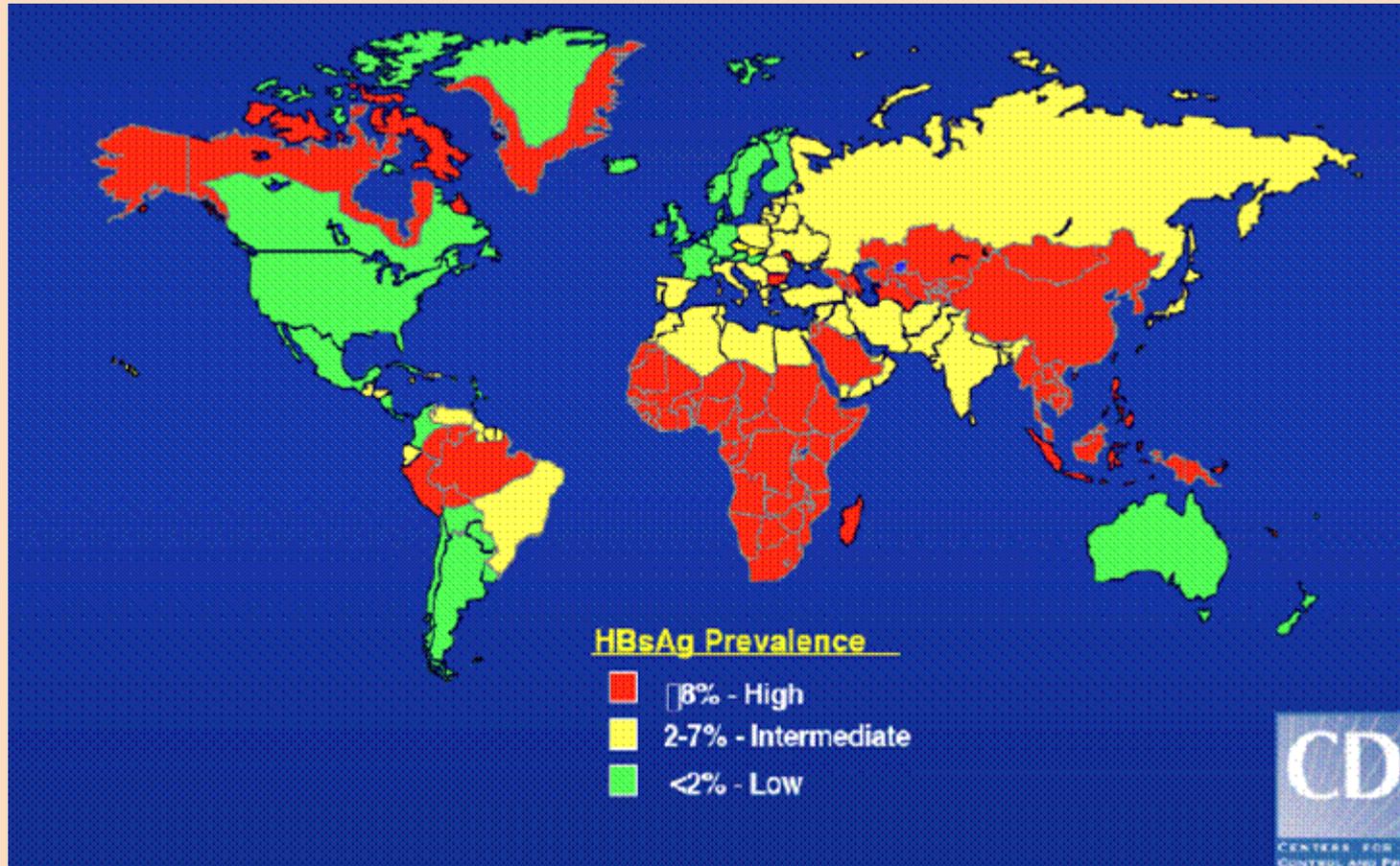
# GESTIONE AMBULATORIALE DEL PAZIENTE CON INFEZIONE DA HBV

*Giulia M. Pecoraro*

# Epidemiologia

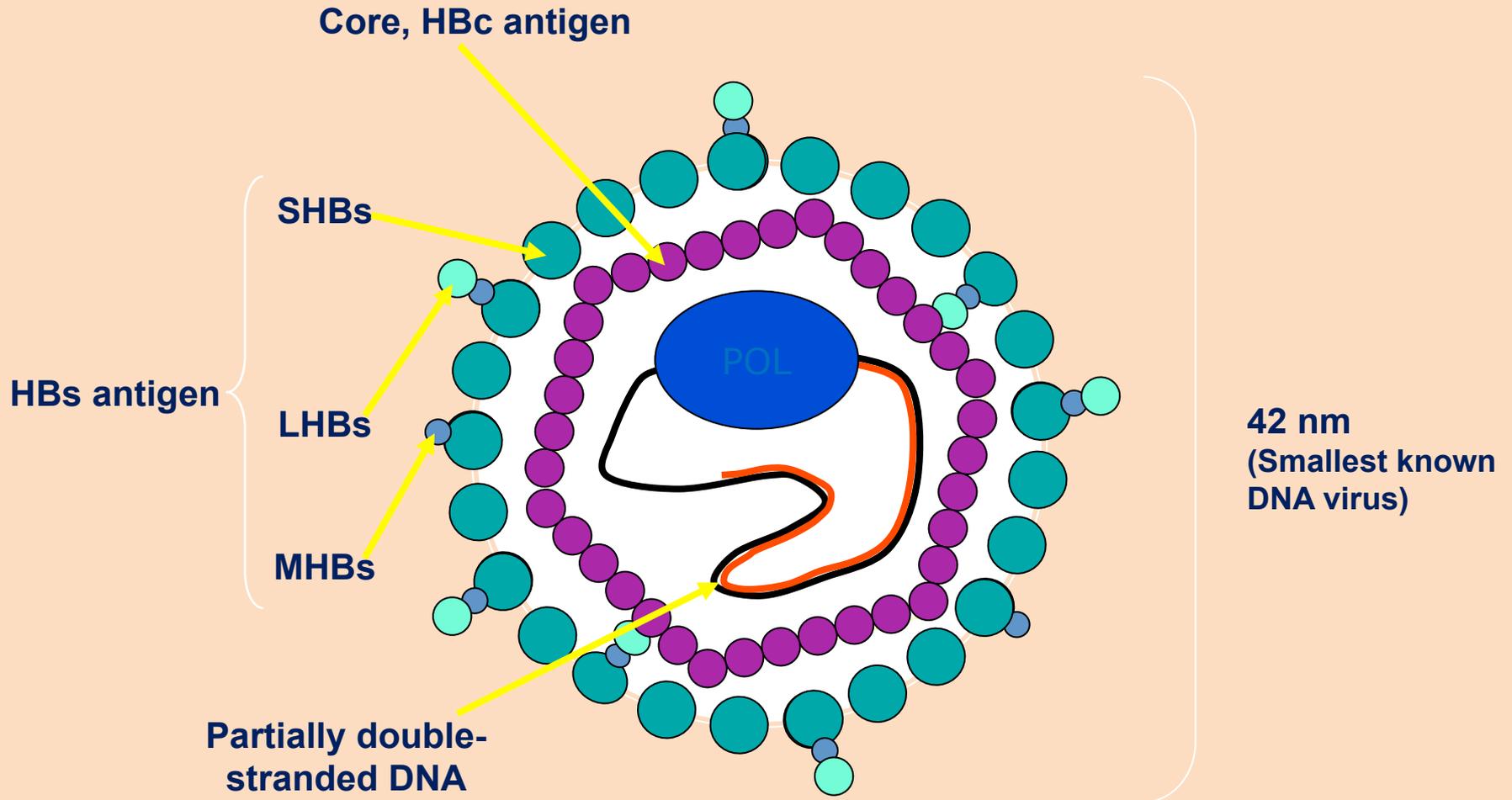
- Un terzo della popolazione mondiale presenta l'evidenza sierologica di infezione passata o presente da virus b
- Circa 350 milioni di persone HBsAg+
- 1 milione di morti/anno per malattia da virus B (cirrosi, HCC)
- 5-10% di trapianto epatico

# Prevalenza

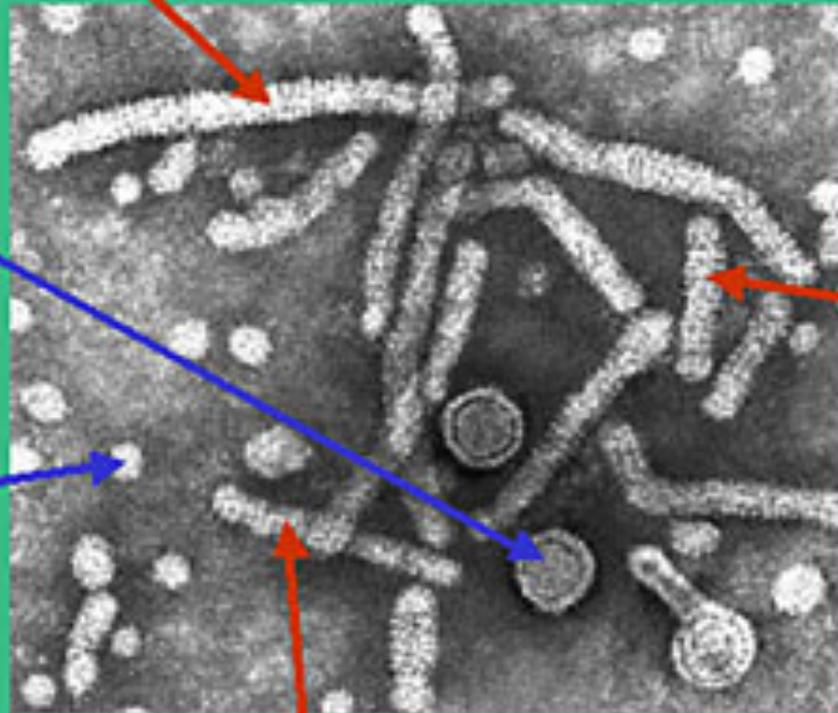


- Epatite cronica HBV correlata → incidenza cumulativa di sviluppare cirrosi a 5 anni dell' 8-20%
- Cirrosi epatica HBV correlata → incidenza cumulativa di sviluppare scompenso a 5 anni del 20%
- L' incidenza annuale di HCC in pz con cirrosi HBV è del 2-5% annua (variabile in base alla distribuzione geografica) con un incidenza cumulativa a 5 anni del 15-20%

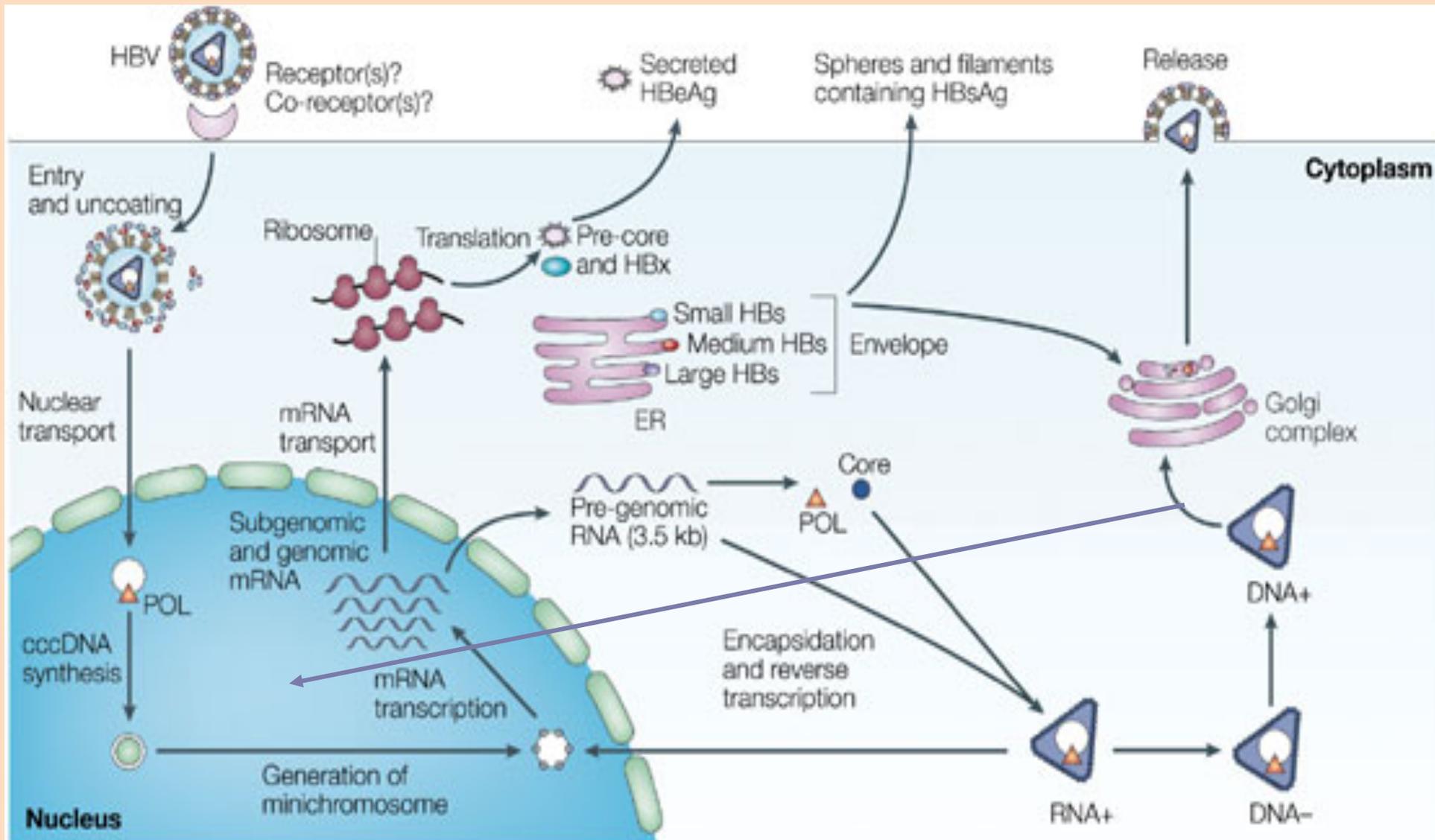
# The Structure of HBV



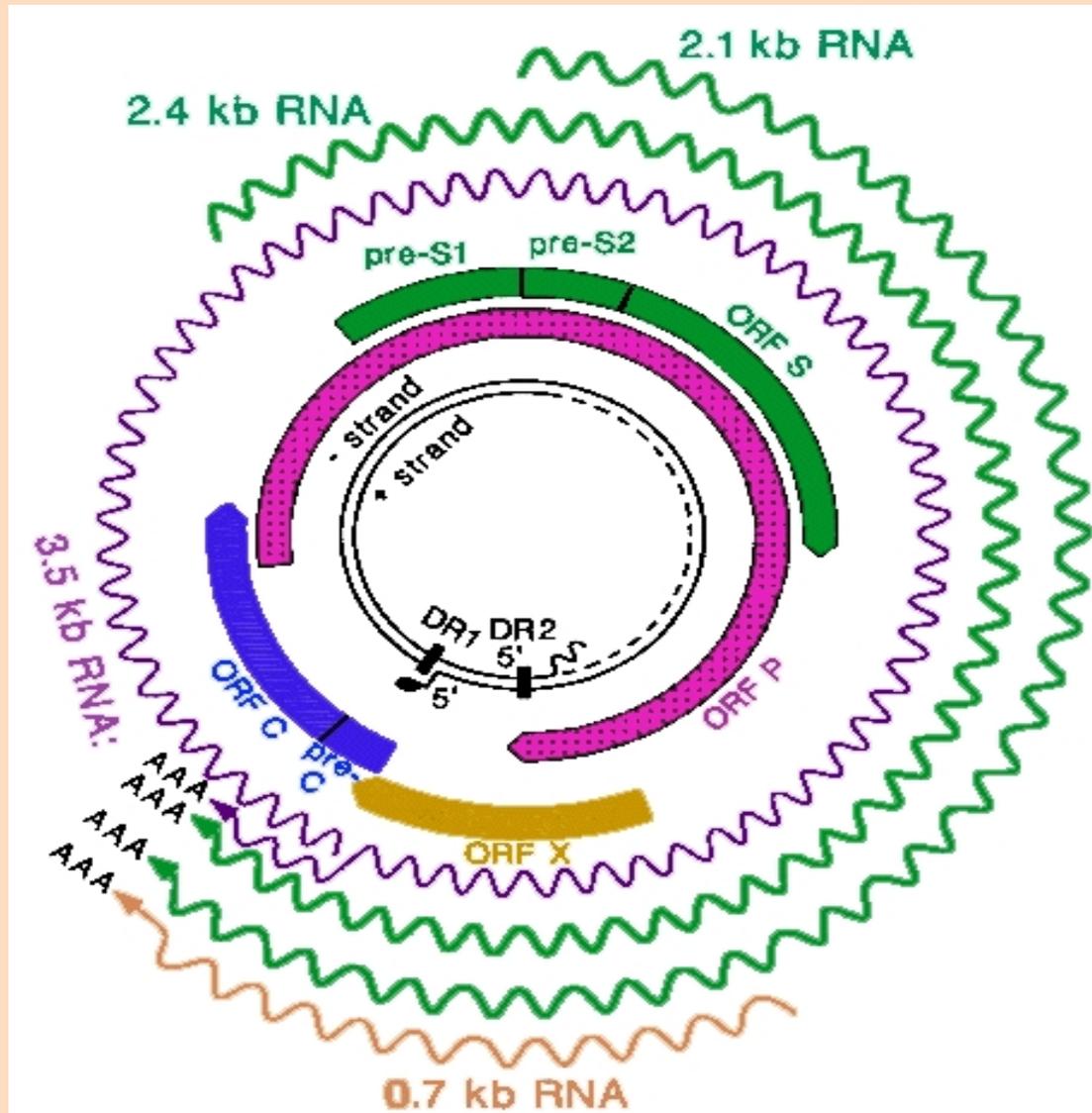
# Particelle virali e subvirali di HBV



# CICLO REPLICATIVO DI HBV



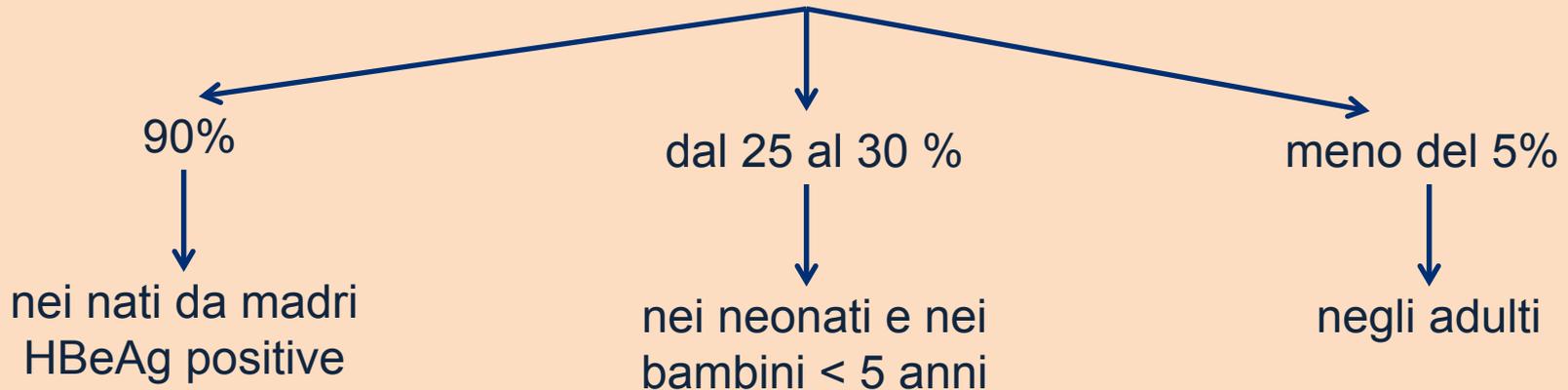
# Genoma del virus dell'epatite B



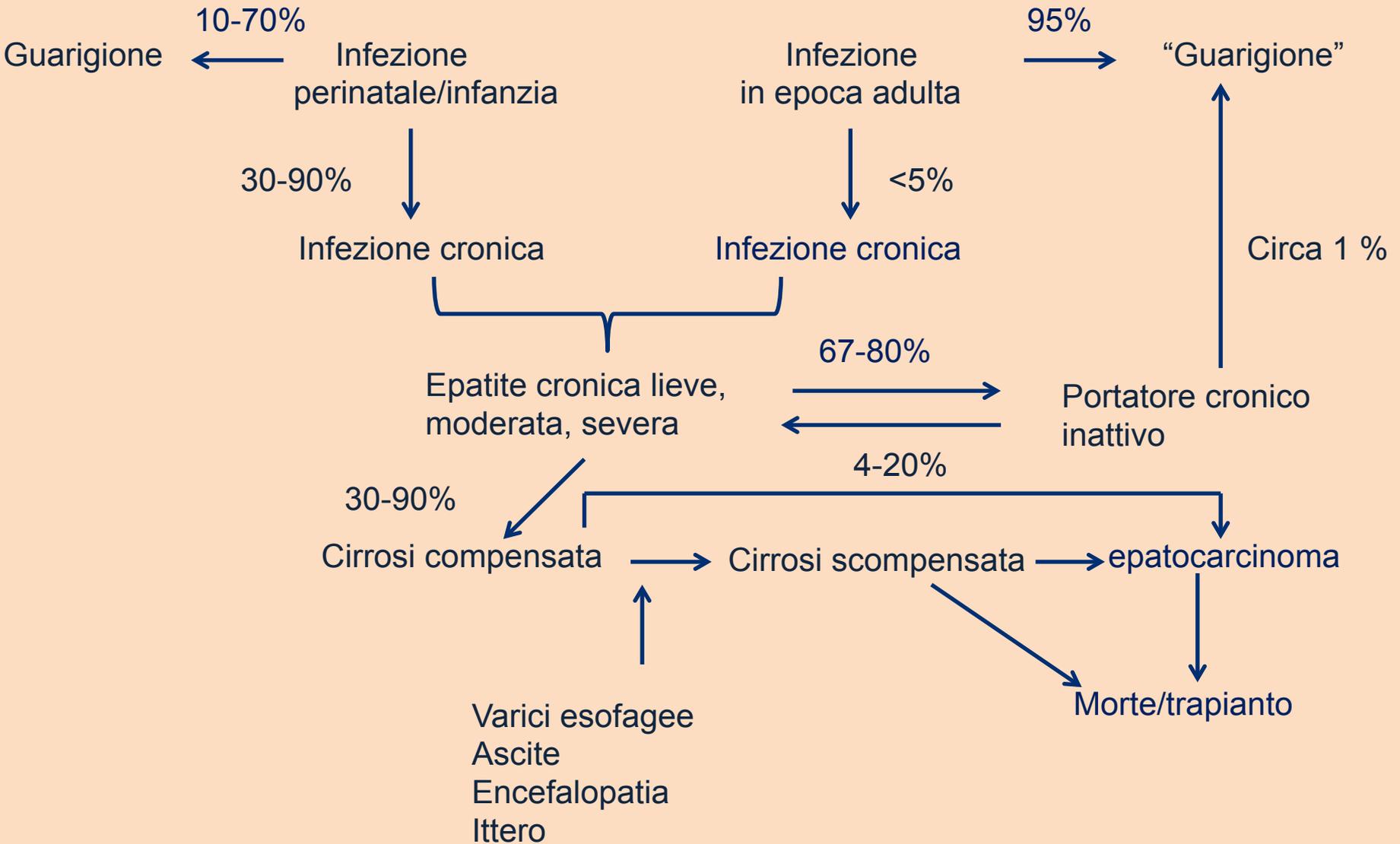
# Modalità di trasmissione

-perinatale; -percutanea; -sessuale

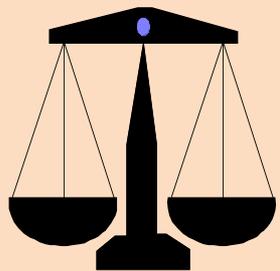
Il rischio di sviluppare un'infezione cronica da virus B dopo l'esposizione acuta varia:



# Storia naturale dell' infezione da virus



La malattia da virus B è un processo dinamico che, come tutte le malattie causate da microorganismo, riflette l'equilibrio vigente tra virus e sistema immunitario



Quindi, alla luce del danno immunomediato del virus B, si spiega la possibile alternanza di fasi di attiva replicazione virale e fasi di bassa replicazione che si rifletta anche sull'assetto virologico

Il decorso dell'infezione è influenzato da:

- la durata dell'infezione
- caratteristiche del virus
- caratteristiche dell'ospite
- altri fattori

Genotipo virale (A-H)  
Mutazioni virali  
Livello di replicazione

Età  
Sesso  
Immunocompetenza  
Patologie associate

Alcool  
Farmaci  
Droghe  
Coinfezioni virali

# Distribuzione dei genotipi di HBV nel mondo



# Perché è importante il genotipo?

Gioca un ruolo nella  
risposta al PEG-INF $\alpha$

Gioca un ruolo nella  
progressione della malattia

genotipo A e B:

- più alta probabilità di sieroconversione ad antiHBe con PEG-INF  $\alpha$  (47%,44%, 28%, 25%) e più sostenuta nel tempo;
- meno attività necroinfiammatoria;
- meno progressione in cirrosi;
- percentuale più bassa di sviluppo di HCC

VS  
→  
genotipi C e D

# EPATITE ACUTA

Incubazione (4-10 settimane) → HBsAg positività



Fase preitterica (1-2 settimane, sintomi generali) → aumento AST/ALT, aumento bilirubina, antiHBc IgM, HBV-DNA, HBeAg



Fase itterica o anitterica (3 mesi) → aumento AST/ALT, aumento bilirubina, antiHBc IgG



**“GUARIGIONE”**

antiHBs



**CRONICIZZAZIONE**

1. portatore cronico inattivo
2. epatite cronica HBeAg +
3. epatite cronica HBeAg –
4. OBI

## PORTATORE CRONICO ASINTOMATICO:

- HBsAg positivo;
- antiHBs negativo
- antiHBc positivo;
- HBeAg negativo;
- antiHBe positivo;
- HBV-DNA <2000 UI/ml
- AST/ALT normali
- G0-F0 (sec ishak) alla biopsia

## OBI

- HBsAg negativo
- HBV-DNA < 20 UI/ml
- antiHBc/antiHBs positivo o
- antiHBc/antiHBs negativo  
→ Circa il 20% (primary

1. Trasmissione dell' HBV occulto nei pz trapiantati con riattivazione durante l' immunosoppressione
2. Riattivazione durante terapia immunosoppressive (CHT, biologici, steroide, ecc...)
3. > progressione in cirrosi in pz con epatite cronica HCV correlata
4. Sviluppo di HCC in epatite HCV

**Table 2. Clinical groups at risk for occult hepatitis B**

Clinical group	Occult hepatitis B prevalence*
Chronic HCV with hepatocellular carcinoma	High <sup>16</sup>
Liver transplant recipients from core antibody positive donors	High <sup>17</sup>
Chronic hepatitis C, positive for hepatitis B core antibody	Moderate <sup>18</sup>
Cryptogenic cirrhosis/advanced fibrosis	Moderate <sup>19</sup>
Intravenous drug users	Moderate†
Routine blood donors	Low <sup>20</sup>

A representative study is referenced for each clinical group.

\*While better estimates of prevalence are needed, prevalences have been provisionally categorised as high if >50%, moderate if 10–49%, and low if less than 10%.

†Authors' unpublished observations.

## CHB HBeAg POSITIVA

- HBsAg positivo > 6 mesi
- HBeAg positivo
- antiHBe negativo
- Tasso medio annuo di sieroconversione tra l' 8-15%
- Probabilità di sierconversione spontanea del 50% a 5 anni, del 70% a 10 anni dalla diagnosi (età adulta + AST/ALT elevate + gen B)

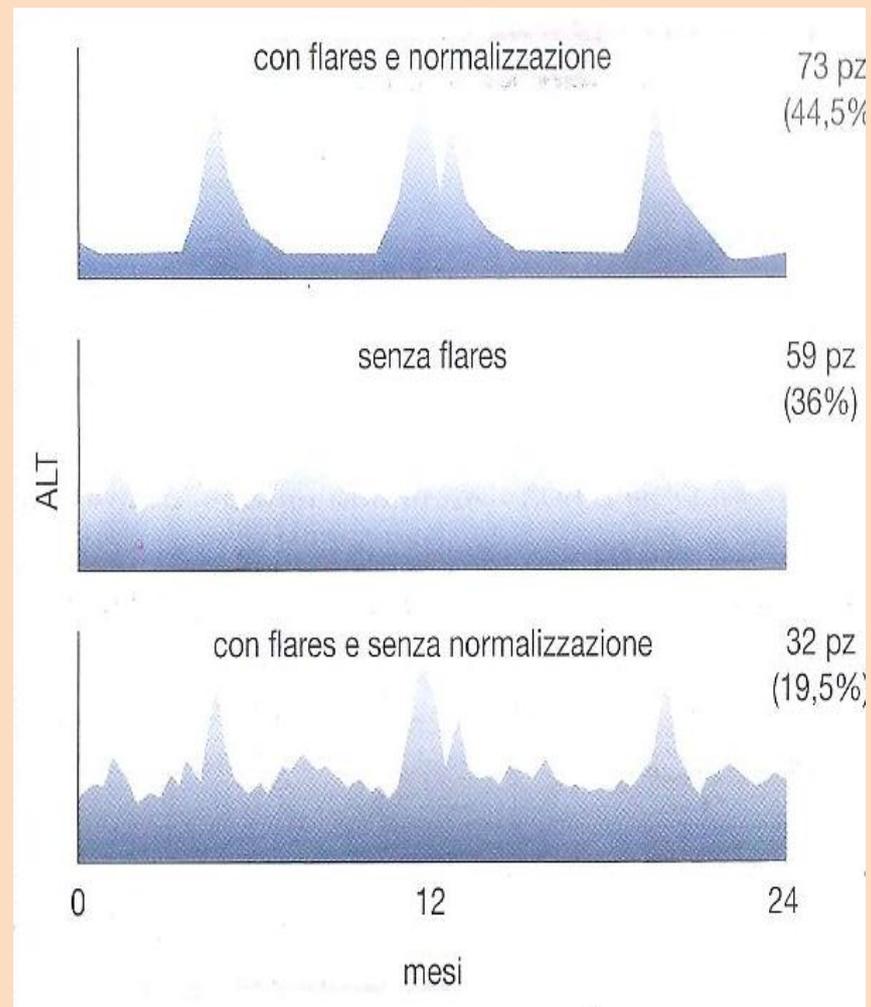
## CHB HBeAg NEGATIVA

- HBsAg positivo > 6mesi
- HBeAg negativo
- antiHBe positivo
- HBV-DNA>20.000 UI/ml
- AST/ALT elevate
- Mutanti "e" minus → mutante pre-core più comune G1896A (TGG Triptofano - TAG codone di stop)



## CHB HBeAg NEGATIVA

- HBsAg positivo > 6mesi
- HBeAg negativo
- antiHBe positivo
- HBV-DNA > 20000
- AST/ALT elevate
- Elevata attività  
necroinfiammatoria +  
fibrosi lieve-moderata



# Valutazione del paziente prima di iniziare una terapia

- MARCATORI BIOCHIMICI: AST, ALT, gGT, bilirubina tot/dir, elettroforesi, INR, emocromo, creatininemia, azotemia, glicemia, Na, K, esame delle urine.
- MARCATORI VIROLOGICI: HBV-DNA QUANTITATIVO mediante PCR, antiHIV, antiHCV, antiHDV
- ESAME FIBROELASTOMETRICO ED ECOGRAFIA ADDOME
- BIOPSIA EPATICA (Grado di attività necro-infiammatoria, stadio di fibrosi, valutazione steatosi, escludere ev. altre cause di epatopatia)

# Cosa ci aspettiamo dalla terapia?

## END-POINTS VIROLOGICI

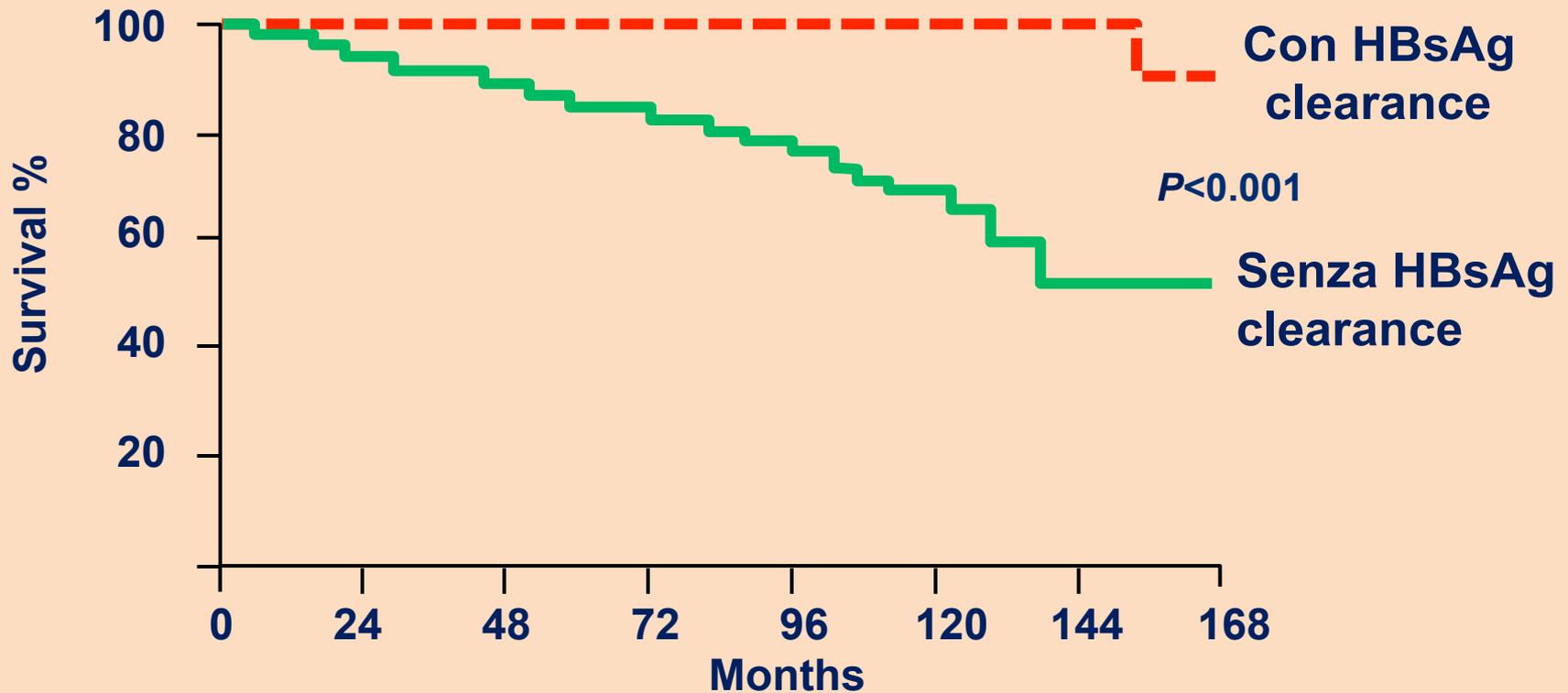
- Perdita dell' HBsAg
- Sieroconversione antiHBs
  
- Perdita dell' HBeAg
- Sieroconversione antiHBe
  
- Abbattimento della carica virale (HBV-DNA undetectable < 10-15 UI/ml o < 2000 UI/ml)

## END-POINTS CLINICI

- Ridurre la percentuale di progressione in cirrosi, cirrosi scompensata
  
- Ridurre la percentuale di HCC
  
- Prevenire la necessità di OLT
  
- Regressione della fibrosi

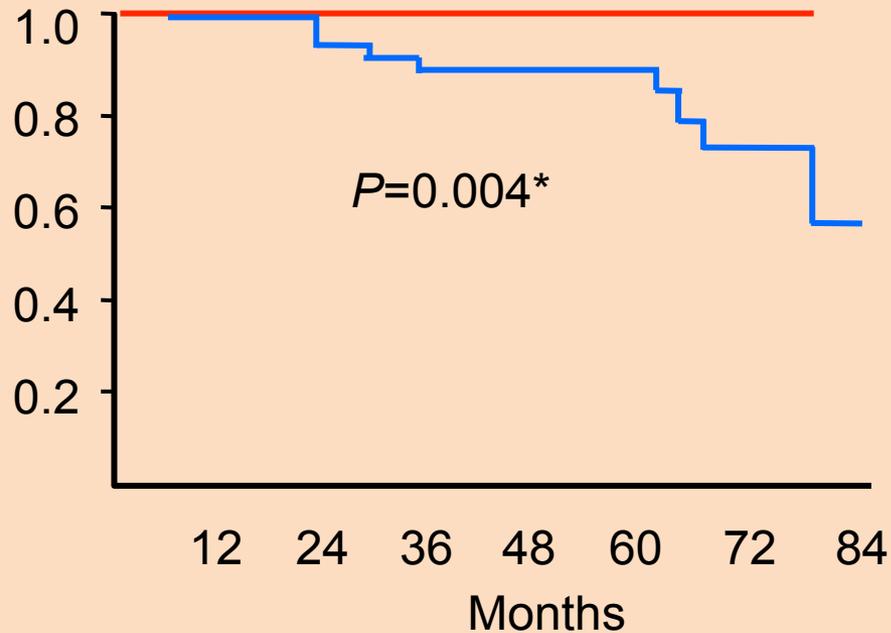
# La clearance dell' HBsAg nei pz con cirrosi è associato ad un aumento della sopravvivenza

Probabilità di sopravvivenza nei pz con e senza clearance dell' HBsAg  
Studio retrospettivo di 309 pz con cirrosi (follow-up medio 5,7 anni)

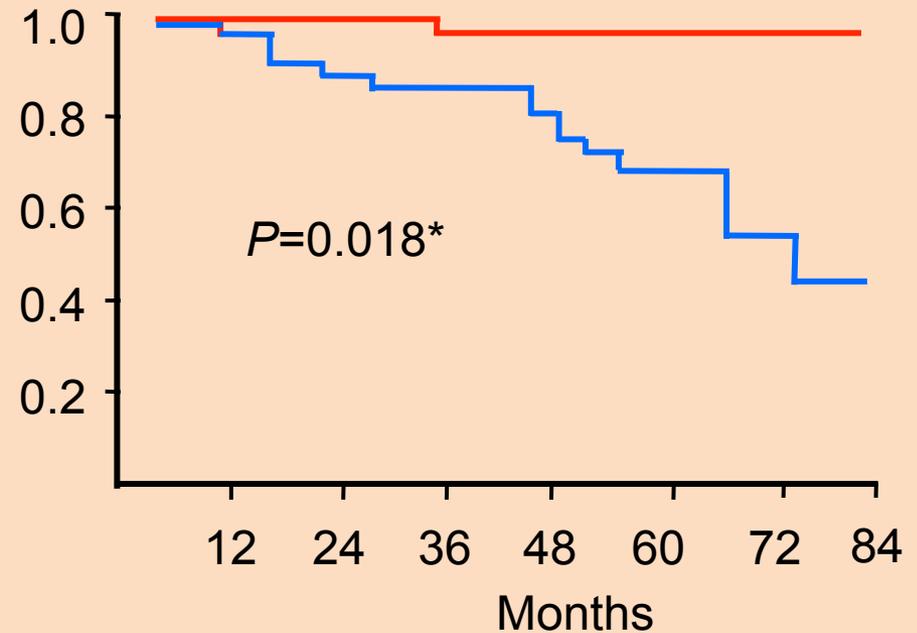


# La perdita dell' HBeAg con terapia con IFN $\alpha$ è associata con un miglioramento dell' outcome clinico

Proporzione di sopravvivenza



Proporzione di pazienti liberi da complicanze epatiche

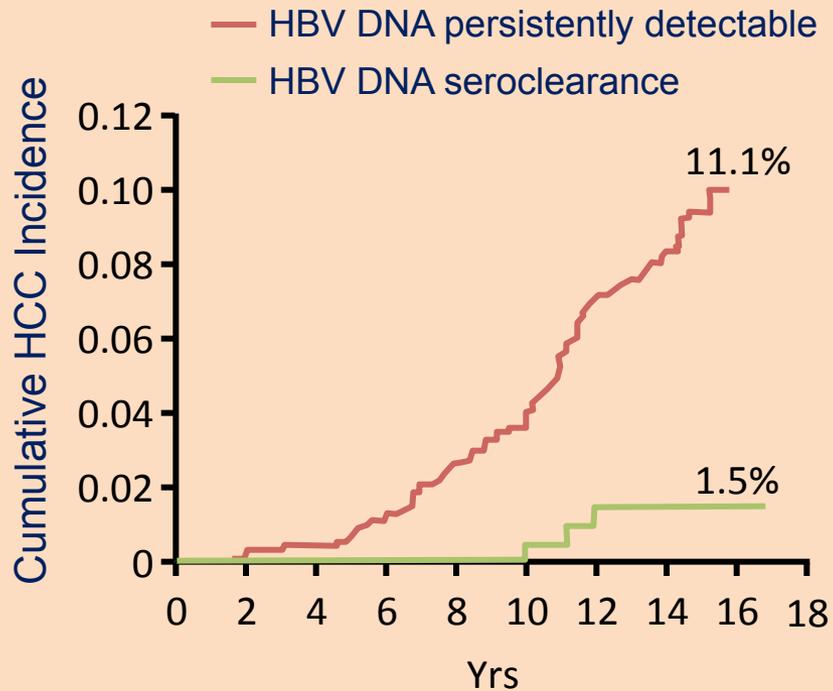


- Trattati con IFN $\alpha$  CON HBeAg clearance
- Trattati con IFN $\alpha$  SENZA HBeAg clearance

\* According to the proportional hazards model

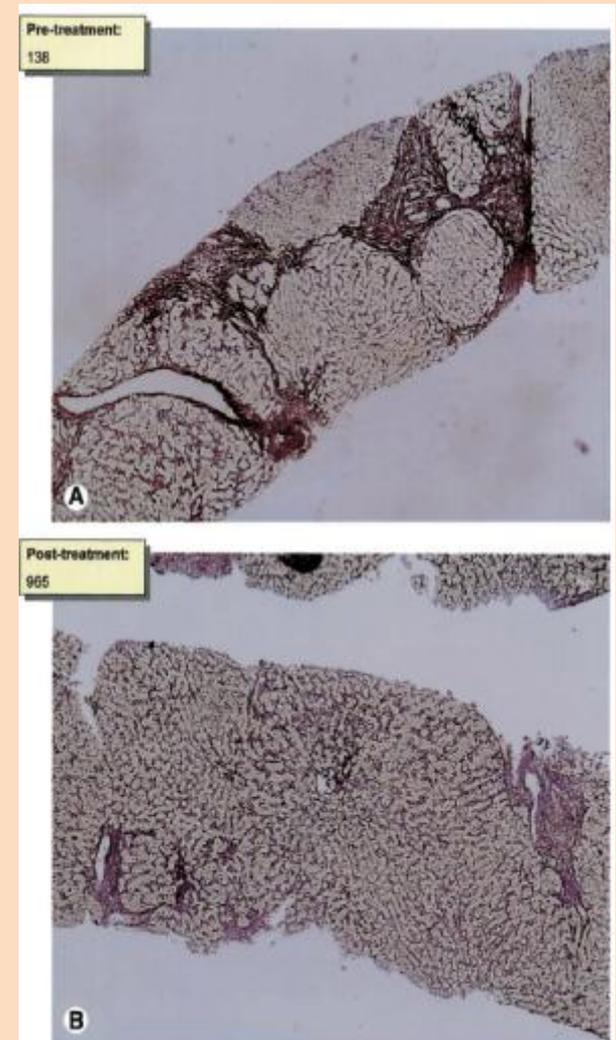
# Persistenza dell' HBV DNA come predittore di HCC

- 1285 HBsAg-positive individuals



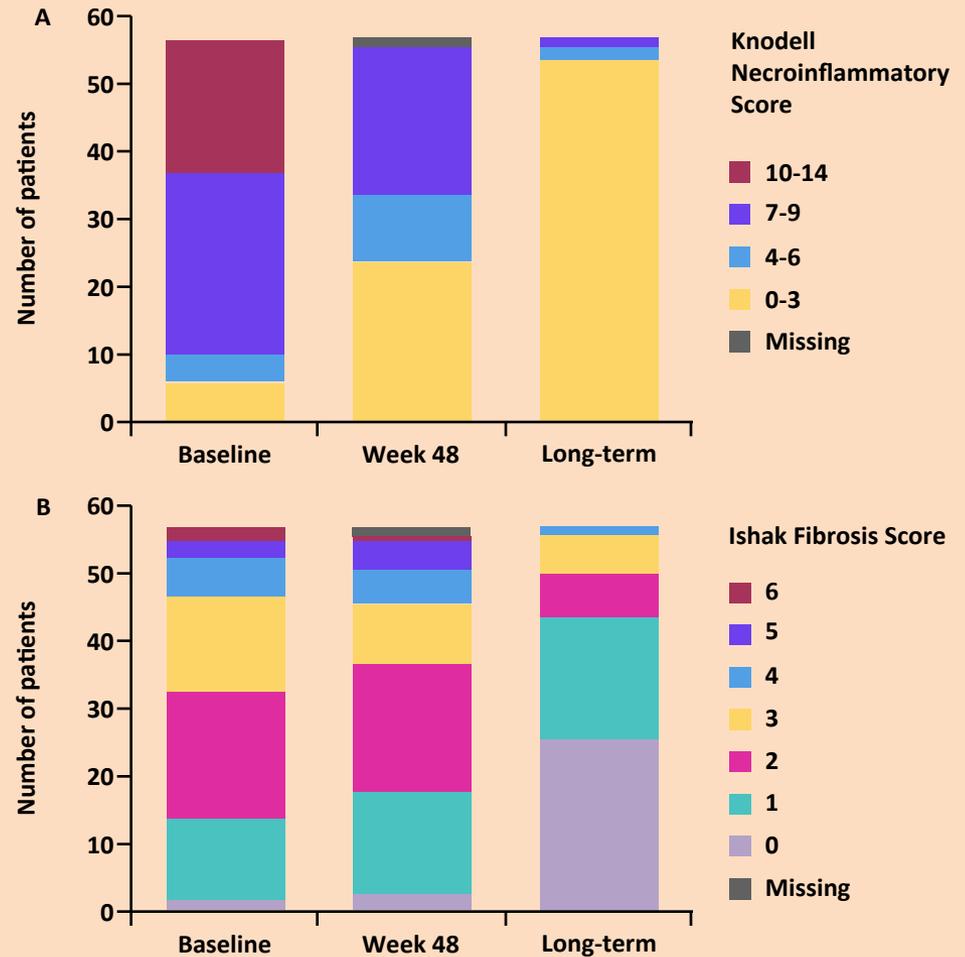
# Dati istologici del trattamento a lungo termine con LAM

- 63 pz trattati con LAM hanno avuto biopsie appaiate: pre-trattamento, dopo 1 anno di trattamento, dopo due anni di prosecuzione in aperto
- Fibrosi cn bridging: miglioramento  $\geq 1$  livello in 12/19 (63%); nella cirrosi: miglioramento (**score da 4 a  $\leq 3$** ) in 8/11 (**73%**)
- Progressione a cirrosi in 1/52 (2%) e progressione a fibrosi con bridging in 3/34 (9%) (tutti con varianti YMDD)



# Dati istologici durante la terapia a lungo termine con entecavir

- 57 pazienti dopo 3 anni di trattamento antivirale con sottoposti a biopsia epatica (tempo mediano: 6 anni)
- Un miglioramento  $\geq 1$  punto dello score di Ishak si riscontra **in 88% pz, inclusi i 10 pz con fibrosi avanzata e cirrosi al baseline**



# Outcome istologici durante il trattamento long-term con TDV

*Modifiche dello score di Ishak per la fibrosi al 5° anno nei pz con cirrosi al basale*



348 pz con biopsie appaiate al basale ed a 5 anni. Il 96% dei pz ha mostrato un miglioramento dello score di fibrosi di almeno 1 punto dello score di Ishak o sono rimasti stabili.

96 pz cirrotici (Ishak score  $\geq 5$ ) avevano biopsie appaiate al basale ed al 5° anno

- 74% (n=71) dei pz hanno mostrato una regressione di fibrosi dopo 5 anni (Ishak score  $< 5$ )
- 73% (n=70) ha avuto un decremento  $\geq 2$  punti a 5 anni
- 25% (n=24) nessuna modifica
- Solo 1 pz è andato incontro a peggioramento

# Definizioni di risposta alla terapia

## RISPOSTA VIROLOGICA AL PEG-INF

**Non risposta primaria:** Riduzione  $< 1 \log_{10}$  UI/ml dell' HBV-DNA tra il 1° mese ed il 3° mese di terapia non è stato bene stabilito.

**Risposta virologica:** HBV DNA  $< 2000$  IU/ml dopo 24 settimane dall' inizio della terapia.

**Risposta virologica sostenuta:** HBV DNA  $< 2000$  UI/ml 12 mesi dalla fine della terapia.

## RISPOSTA VIROLOGICA AI NUC:

**Non risposta primaria:** riduzione  $< 1 \log_{10}$  IU/ml dell' HBV DNA dopo tre mesi dall' inizio della terapia.

**Risposta virologica:** HBV DNA undetectable in PCR entro un anno dall' inizio della terapia

**Risposta virologica parziale:** un decremento dell' HBV-DNA  $> 1 \log_{10}$  IU/ml ma detectable HBV DNA dopo 6 mesi di terapia.

**Breakthrough virologico:** un incremento di HBV-DNA  $> 1 \log_{10}$  IU/ml comparato con il più basso valore (nadir) di HBV-DNA durante la terapia.

# PegIFN $\alpha$ vs Analoghi nucleos(t)idici

## PegIFN $\alpha$

### Pro

Controllo immunologico sostenuto e clearance dell' HBsAg

- Terapia finita
- No resistenze
- Volto a ottenere la risposta sostenuta e la sierconversione a anti-HBs agendo sul sistema immunitario e consentendo il controllo della replicazione virale durante il trattamento sia durante follow-up senza terapia
- Un terzo dei pz trattati per un anno mantiene la risposta sostenuta ad anno di follow-up post-trattamento di questi l' 88% la mantiene a 5 anni ed il 28% ottiene la sierconversione a 5 anni

- sottocute
- Frequenza

230 pazienti HBeAg negativi trattati con Peg-IFN alfa2a ± lamivudina

Trattamento dopo 6 anni con TDV  
 102 HBeAg negativi – 103 HBeAg positivi  
 Il 99,6% - 99% → HBV-DNA undetectable dopo 6 anni  
 Il 50% dei pz HBeAg positivi perde l' HBeAg ed il 37% ha ottenuto sierconversione ad anti-Hbe  
 L' 11% perde l' HBsAg  
 L' 8% sierconversione ad antiHBs  
 Nessuna resistenza farmacologica  
 Meno del 2% ha sospeso il trattamento per effetti avversi

*P. Marcellin, M. Buti, E.J. Gane, N. Tsai, W Sievert, I.M. Jacobson, G. Germanidis, J.F. Flaherty, P. Dinh, K.M. Kitrinis, J.G. McHutchison, N. Afdhal*

*Marcellin et al NEJM 2004; Marcellin et al Gastroenterology 2009; Marcellin et al APASL 2010 Piratvisuth et al APASL 2010*

# Predittori di risposta al PEG-INF

- ALT > 5
- HBV-DNA < 20.000.000 UI/ml
- Genotipo a e b

*Janssen HL, et al. Lancet. 2005;365:123-129.  
Lau GK, et al. N Engl J Med. 2005;352:2682-2695.  
Flink HJ, et al. Am J Gastroenterol. 2006;101:297-303.*

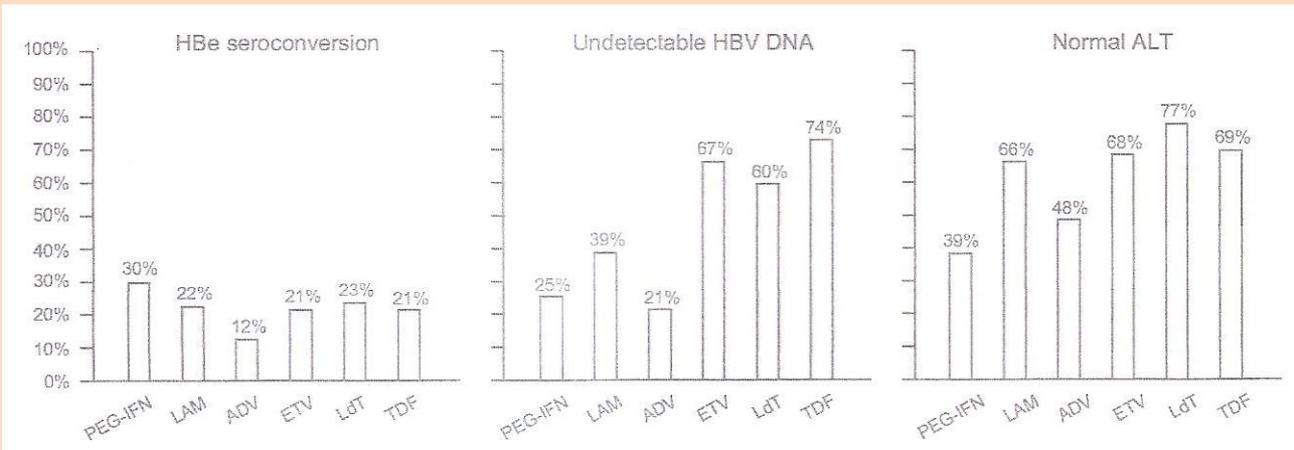


Fig. 1. Rates of HBe seroconversion, undetectable HBV DNA and normal ALT at one year of therapy with pegylated interferon alpha-2a (PEG-IFN), lamivudine (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudine (LdT) and tenofovir (TDF) in HBeAg-positive patients with CHB in randomized clinical trials. These trials used different HBV DNA assays and they were not head-to-head comparisons for all the drugs; thus, these numbers are only indicative and should be considered with caution.

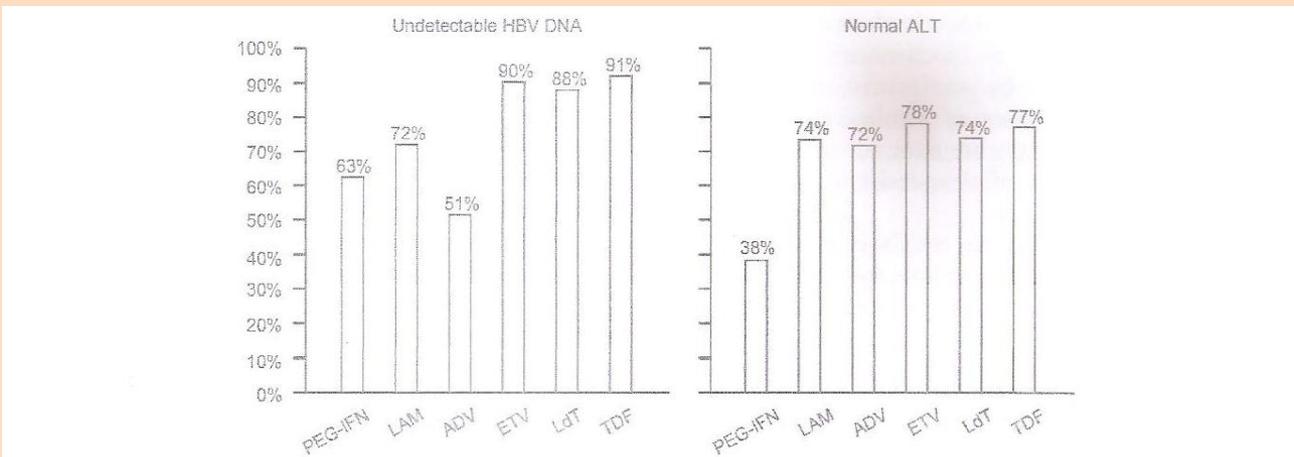
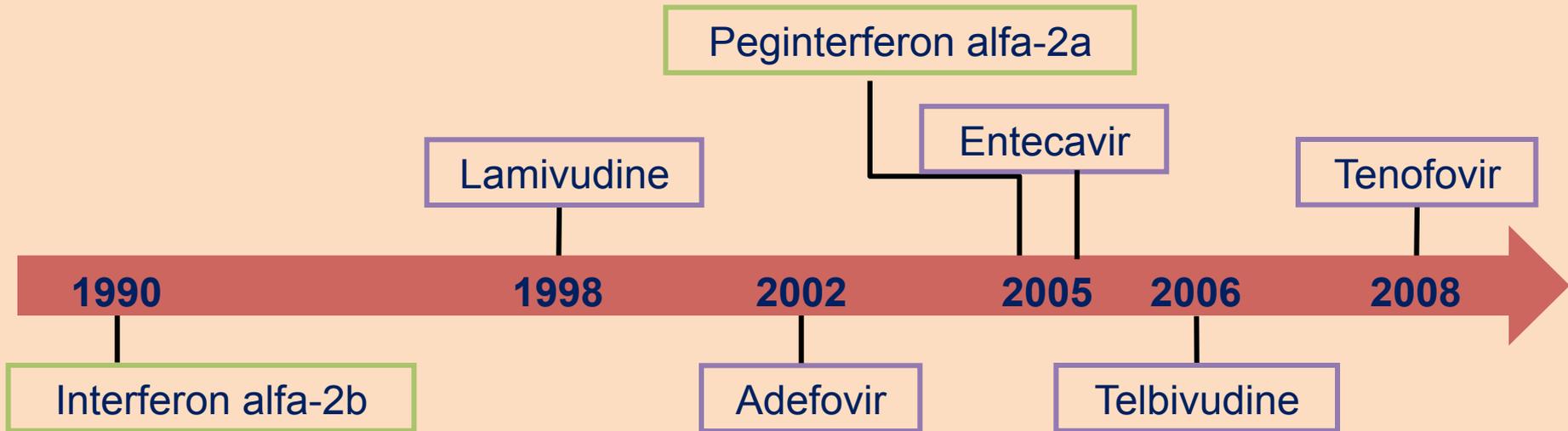


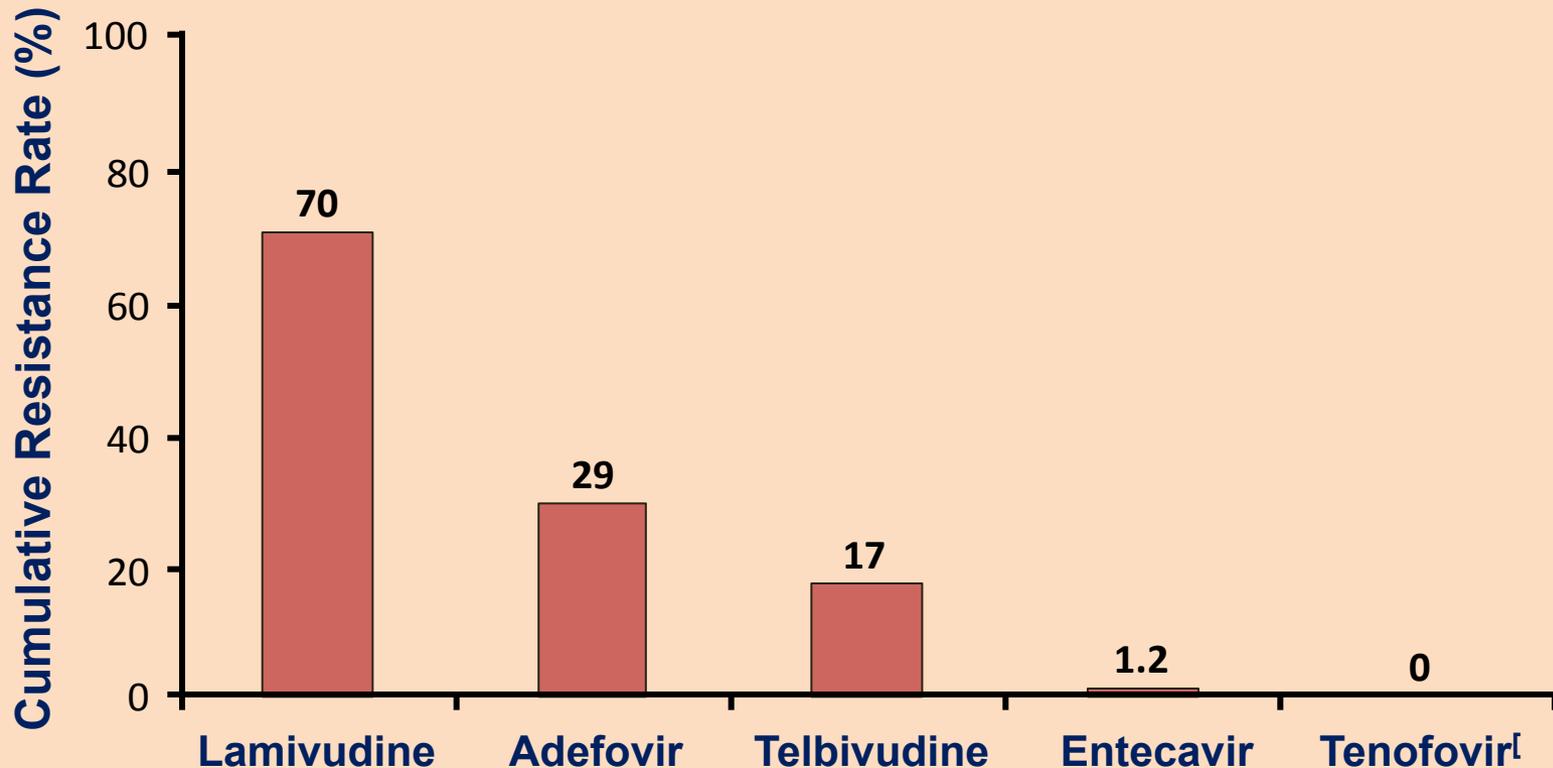
Fig. 2. Rates of undetectable HBV DNA and normal ALT at one year of therapy with pegylated interferon alpha-2a (PEG-IFN), lamivudine (LAM), adefovir (ADV), entecavir (ETV), telbivudine (LdT) and tenofovir (TDF) in HBeAg-negative patients with CHB in randomized clinical trials. These trials used different HBV DNA assays and they were not head-to-head comparisons for all the drugs; thus, these numbers are only indicative and should be considered with caution.

# HBV Treatment Landscape in 2011

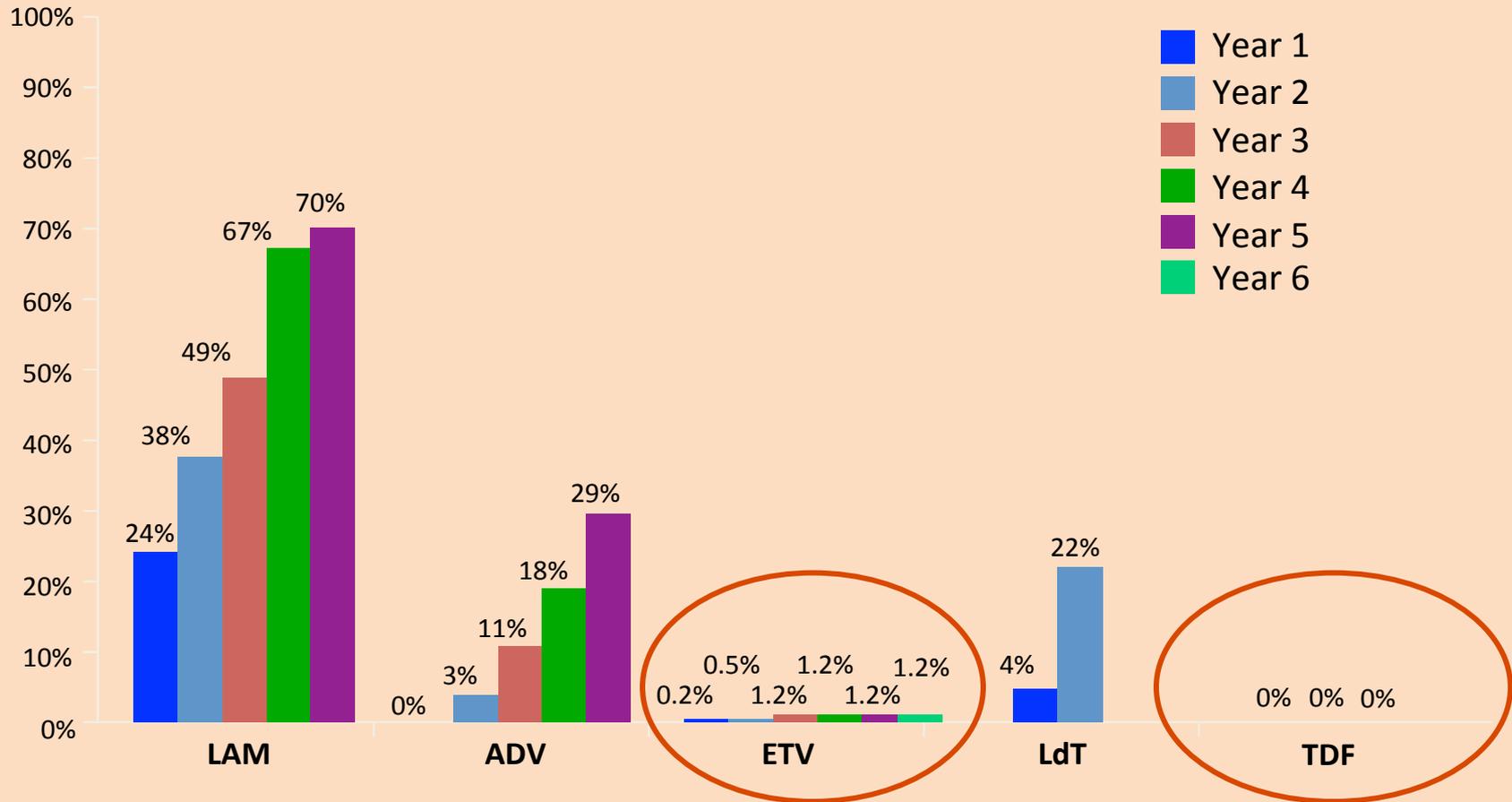


# Resistenza a 5 anni con NUC nei pz naïve

RESISTENZA: Evidenza di ripositivizzazione dell' HBV-DNA dopo un periodo più o meno lungo di negativizzazione nei pz aderenti alla terapia o un incremento della viremia di almeno 1 log10 rispetto al nadir durante la terapia, confermato su due determinazioni.



# Incidenza cumulativa della resistenza agli analoghi in pz naive trattati in monoterapia



	Entecavir	Lamivudina	Telbivudina	Adefovir	Tenofovir
Capogiri	C		C		VC
Gastrointestinali	C		C	C	VC
Cefalea	VC		C	C	C
Dispnea					VI
Rash	U	C	C	C	I
Sonnolen. insonnia	c	U			
Acidosi lattica	U	U	U		I
Osteomalacia				U	U
Ipofosfatemia				C	VC
Ipercreatininemia				VC	I
Acidosi tubulare				U	VI
IRA o Sr. Di Fanconi					I
Pancreatite		U		U	I
Ipokaliemia			C		U
Mialgie		U	NC	U	U
Rabdomiolisi			U		U
Aumento CPK		C	VC		

VC: very common  $\geq 1/10$ ; C: common 1/10 a 1/100; NC not common 1/100-1/1000; I: infrequent  $\leq 1/1000-1/10.000$ ; VI: very infrequent  $\leq 1/10.000$ ; U: side effect descritto ma la cui frequenza non è conosciuta

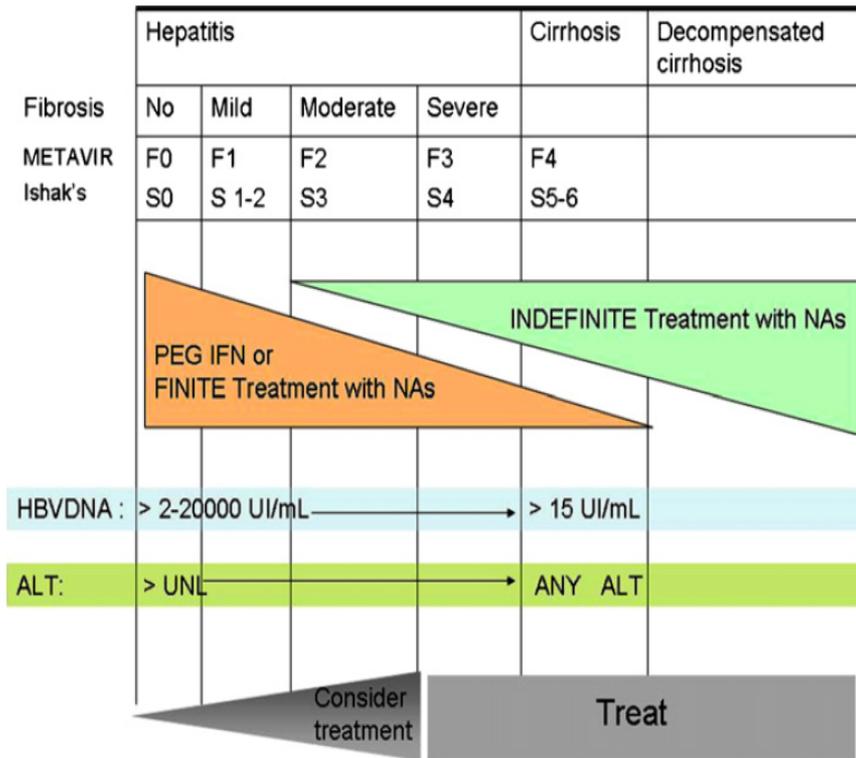
# Tipologia di pz nei “nostri” ambulatori

Su 259 pazienti con infezione da virus B dal 2007 al 2011

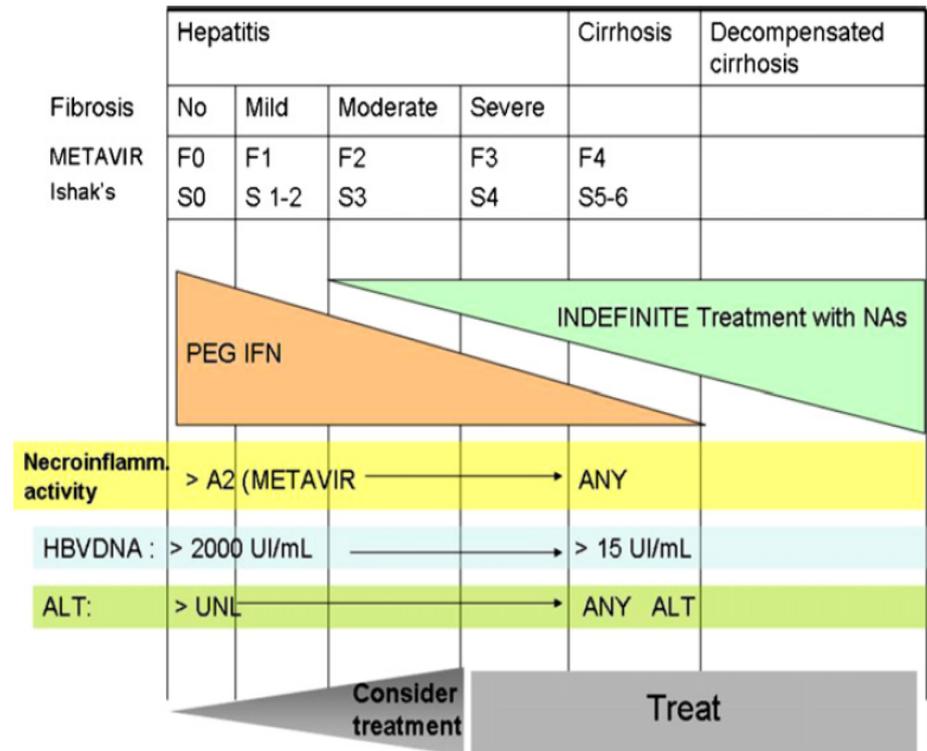
	Number	Age (mean)	Gender (% M)	HBeAg pos	HDV pos	HCV pos	HBV-DNA (log, median, range)
<b>Inactive Carrier</b>	86 ( <u>33.2%</u> )	46	75.6%	0	0	0	2.5 (1.4-4.2)
<b>Chronic Hepatitis</b>	87 ( <u>33.6%</u> )	49	67.6%	15 (17.2%)	3 (3.5%)	2 (2.3%)	HBeAg + 6.7 (4.3-9)  HBeAg- 5.1 (1.8-9)
<b>Cirrhosis</b>	58 ( <u>22.4%</u> )	53	89.7%	3 (5.2%)	6 (10.3%)	4 (7%)	3.9 (1.6-9)
<b>HCC</b>	28 ( <u>10.8%</u> )	60	72.2%	2 (7.1%)	3 (10.7%)	6 (21.4%)	3.5 (1.7-7.2)

# PARADIGMA DI STRESA

## HBeAg positivo



## HBeAg negativo



# Chi e come t

**CHB HBeAg p**

*HBV-DNA > 200*

*ALT >2*

END-POINT: HBeAg → AntiHBe

ALT normalizzate

HBV-DNA undetectable

A fine terapia e 12 mesi dopo la fine della terapia

**POSSIBILE: S0-S1-S2**

**OPZIONALE: S3**

**MANDATORIO: S4-S5**

**TERAPIA FINITA CON PEG-INF  $\alpha$**

HBeAg/antiHBe → valutare a 6 mesi, ad 1 anno di trattamento e dopo ogni 6 mesi dalla fine del trattamento fino alla perdita dell' HBsAg

**TERAPIA INDEFINITA O FINO A SIERCONVERSIONE con ANALOGHI:**

HBeAg/antiHBe → monitorare ogni tre mesi per sospendere la terapia dopo 12 mesi dalla sieroconversione; ripetere ogni sei mesi dalla fine della terapia fino alla perdita dell' HBsAg

# Chi e come trattiamo?

**CHB HBeAg negativa**

*HBV-DNA > 2000UI/ml*

*ALT >2*

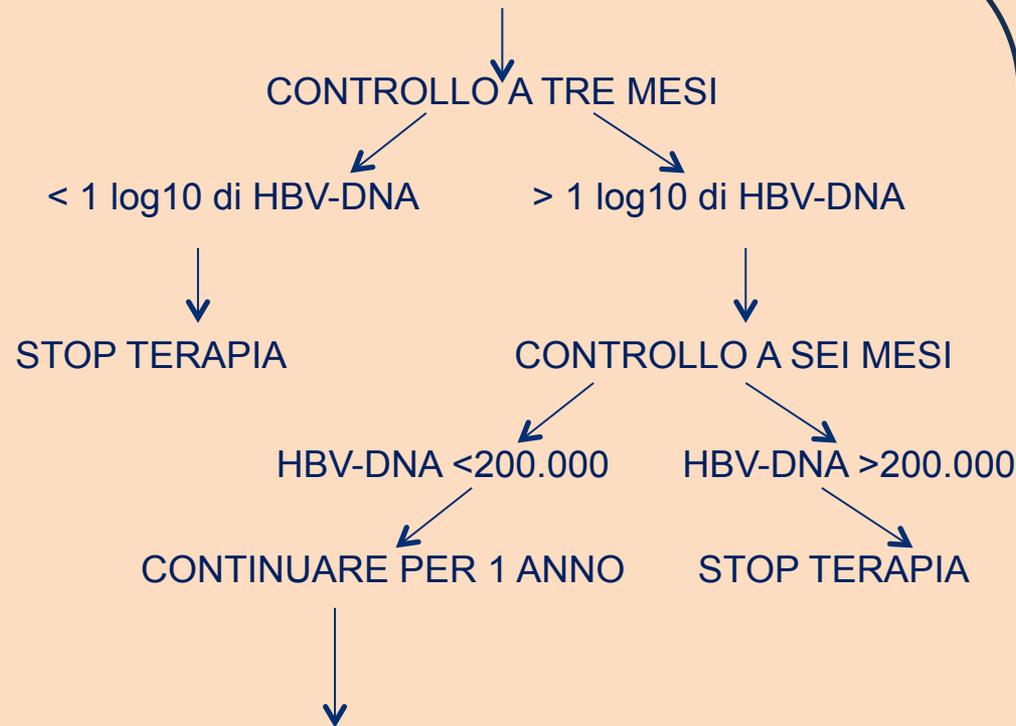
*END-POINT: HBV-DNA undetectable*

**POSSIBILE: S0-S1-S2**

**OPZIONALE: S3**

**MANDATORIO: S4-S5**

## TERAPIA FINITA CON PEG-INF ALPHA



## TERAPIA INDEFINITA con ANALOGHI:

- ENTECAVIR 0,5 MG 1CP/DIE
- TENOFOVIR 245 MG 1 CP/DIE

Se a fine terapia HBV-DNA <2000UI/ml e ALT OK → follow-up semesrale

# Chi e come trattiamo?

## CIRROSI

*qualsiasi ALT*

*qualsiasi HBV-DNA*

*END-POINT: HBV-DNA undetectable*

### COMPENSATA

### SCOMPENSATA

**MANDATORIO: S4-S5**

#### TERAPIA FINITA CON PEG-INF ALPHA

Solo in pz:

- senza storia di scompenso
- senza varici esofagee e/o gastriche
- con fattori predittivi buoni

#### TERAPIA INDEFINITA con ANALOGHI:

- ENTECAVIR 0,5 MG 1CP/DIE
- TENOFOVIR 245 MG 1 CP/DIE

# Cosa monitoriamo oltre all' assetto virologico?

- **Trattamento con PEG-INF** → OGNI MESE: emocromo; tests di funzionalità epatica e renale. OGNI TRE MESI: funzionalità tiroidea.
- **Trattamento con analoghi** → OGNI TRE-QUATTRO MESI: emocromo; tests di funzionalità epatica, tests di funzionalità renale (azotemia, creatininemia, clearance della creatininemia, elettroliti sierici ed urinari), CPK, LDH.

# Cosa potremmo monitorare?

## ***HBsAg come biomarcatore per la risposta al trattamento e per la prognosi***

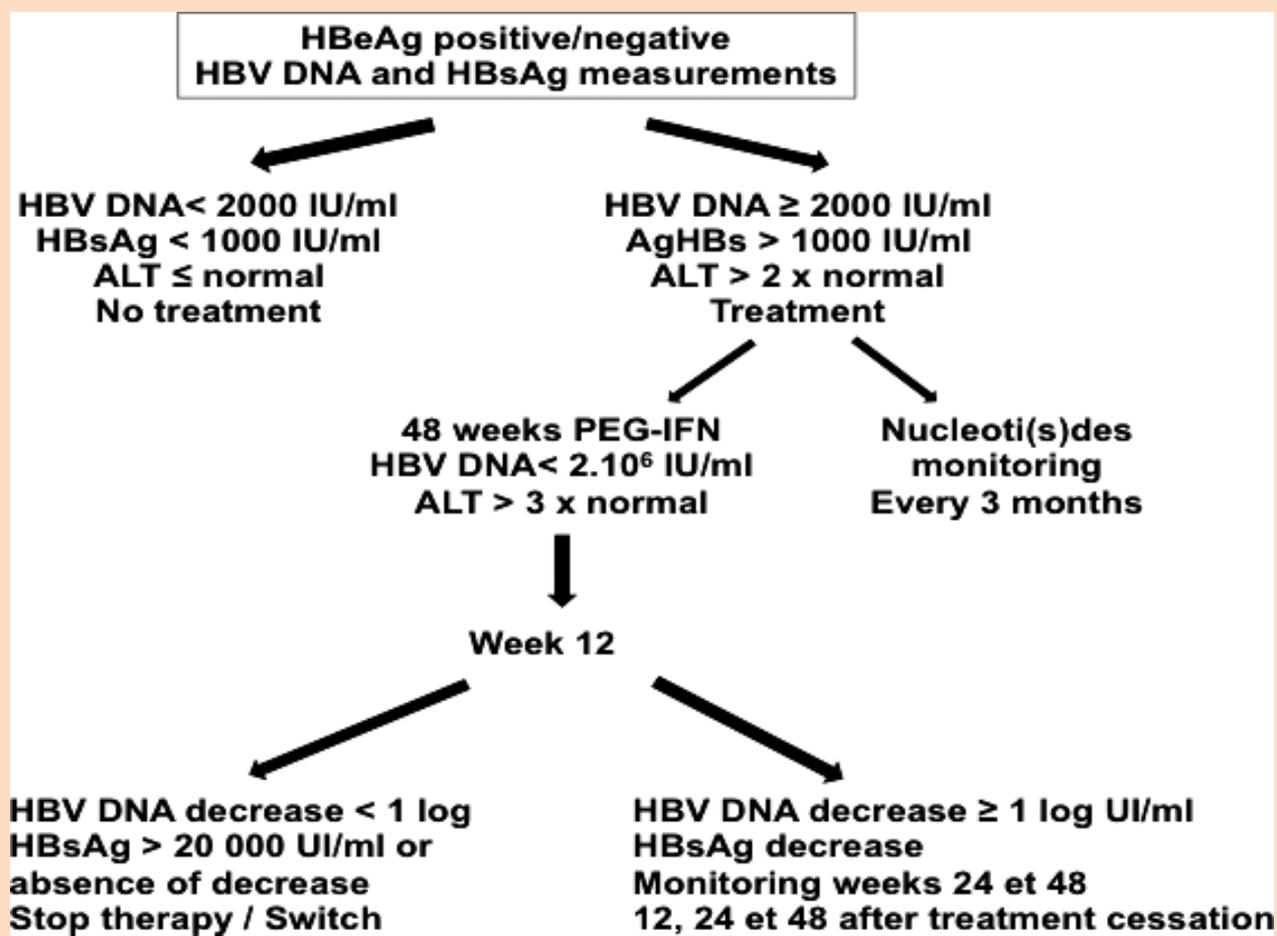
- HBsAg quantitativo correla con l'attività trascrizionale del cccDNA nell'epatocita → riflette la concentrazione del cccDNA nell'epatocita
  - E' un indicatore indiretto della risposta immunologica indipendentemente dalla risposta antivirale (che viene misurata con l'HBV-DNA). Può essere considerato un surrogato di quante cellule infette ci sono
- 
- Nell' **epatite HBeAg positiva** i livelli sono più alti rispetto all'epatite HBeAg negativa (> nella fase di immunotolleranza) ed è negativamente correlato con la fibrosi epatica
  - Nell' **epatite HBeAg negativa**, la combinazione tra HBV-DNA (<2000 UI/ml) ed i bassi livelli di HBsAg quantitativo (<1000 UI/ml) predicono lo stato di carrier, basso rischio di HCC ed alta probabilità di clearance dell'HBsAg.
- 
- **PREDITTORE DURANTE TERAPIA** insieme all'HBV-DNA
    - durante la terapia con PEG-INF la mancata riduzione alla 12° settimana è un buon predittore di non risposta → STOP TERAPIA;
    - sebbene con i NUC bisogna chiarire meglio il ruolo dell'HBsAg, se il declino è rapido la probabilità di perdita dell'HBsAg è più alta.
  - Un livello <100 UI/ml durante i sei mesi dopo la fine della terapia potrebbe essere un marcatore di risposta virologica sostenuta

REVIEW ARTICLE

# HBsAg quantification: useful for monitoring natural history and treatment outcome

Michelle Martinot-Peignoux, Martine Lapalus, Tarik Asselah and Patrick Marcellin

INSERM, U-773/Inflammex and Service d'Hépatologie, Hôpital Beaujon APHP, Université Paris-Diderot, Clichy, France



In base ai diversi pattern di declino dell' HBsAg durante il trattamento con PEG-INF è possibile individuare i pz che hanno maggior probabilità di ottenere un controllo immunologico sostenuto:

- CONTINUO:  $\geq 10\%$  a 24 ws ed a 48 ws
- TARDIVO:  $\geq 10\%$  a 48 ws ma non a 24 ws
- DECLINO CON RECIDIVA:  $\geq 10\%$  a 24 ws ma non a 48 ws

# Cause di riattivazione di HBV

- Spontanee
- Progressiva immunodeficienza (HIV)
- Improvvisa sospensione della terapia antivirale
- Chemioterapie
- Immunosoppressione per patologie autoimmuni o condizioni allergiche
- Trapianti (rene, cuore, polmone, midollo, fegato)

# Rischio di riattivazione

- Bone marrow transplantation
- Organ transplantation
- Leukemia
- Lymphoma
- Myeloma
- Solid tumors
- HIV
- Autoimmune diseases
- Inflammatory bowel disease



Decreasing risk

*Alvarez-Suárez B, et al. Rev Esp Enferm Dig. 2010;102:542-552.*

*Lau GK. Bone Marrow Transplant. 1997;8:795-799.*

*Roche B, Samuel D. Liver Int. 2011;31(Suppl 1):104-110. Hwang JP, et al. AASLD 2011.*

# Riattivazione con CHT

- Può accadere durante o dopo la CHT
- Senza profilassi, la riattivazione avviene nell' 85% dei casi dei pz HBsAg positivi con linfoma non-Hodgkin
- Appropriata profilassi antivirale riduce significativamente il rischio di riattivazione

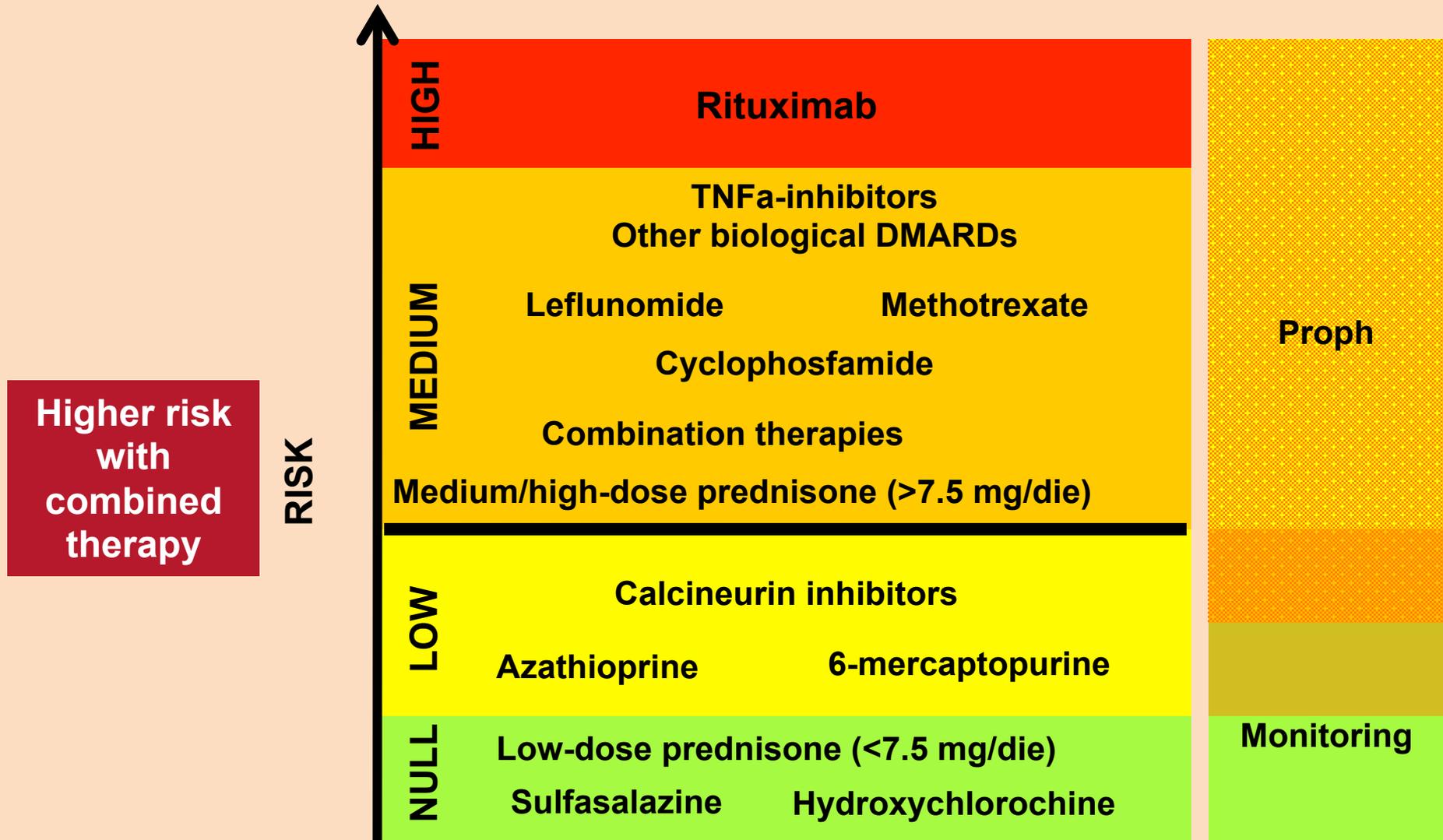
# HBV Profilassi

- Lamivudina possono essere usate se il trattamento sarà  $\leq 12$  mesi e l' HBV DNA al basale è undetectable
- Tenofovir o entecavir da preferire se la durata del trattamento è più lunga
- Continuare la profilassi fino a 6 mesi dopo la sospensione del trattamento immunosoppressivo

La riattivazione può accadere sia nel pz HBsAg positivo sia nel pz solo anti-HBc positivo.

# Trattamento immunosoppressivo

## Stratificazione del rischio per la riattivazione di HBV



# Profilassi e terapia nel pz immunocompromesso

	Carrier attivo	Carrier inattivo	Anti-core
Ematologico	Terapia	Profilassi universale	Profilassi universale o monitoraggio
Oncologico	Terapia	Profilassi universale	Monitoraggio
Nephrologico	Terapia	Monitoraggio	Monitoraggio
Trapiantato di organo solido	Terapia	Profilassi universale	Monitoraggio
Trapianto di fegato	Terapia	Profilassi universale	Monitoraggio
Reumatologico (+IBD)	Terapia	Profilassi universale <sup>°</sup> o Monitoraggio <sup>°</sup>	Monitoraggio
HIV	Terapia	Profilassi universale <sup>^</sup> o ^^Monitoraggio	Monitoraggio

° high risk °° low risk ^ ART+ ^^ ART- \*BMT and/or Rituximab

*Sig. MAX: 35 anni, ingegnere*

## Storia clinica

- Il 6 agosto 2012 ricovero in P.S. per improvvisa comparsa di dolore trafittivo toracico. La radiografia del torace evidenzia uno slargamento del mediastino di probabile origine linfonodale.
- Il 7 agosto 2012 ricovero nella Divisione di Ematologia: AST/ALT 56/85 UI/L, bilirubina T/D 1.1/0.8 mg/dl, LDH 656 UI/L, Hb 14.4 g/dL, WBC 9.770/mmc, PLT 169.000/mmc.
- Il paziente riferisce di avere un'epatite cronica da HBV da oltre 20 anni. Non ha mai praticato terapia antivirale.
- La madre ha una cirrosi da HBV

MARKERS VIRALI	
HBsAg	POSITIVO
HBe Ag	NEGATIVO
IgG anti-HDV	NEGATIVO
IgG anti-HCV	NEGATIVO
HBV-DNA quantitativo	3.167.000 UI/ml

*Sig. MAX: 35 anni, ingegnere.*

### **TC total body (8 Agosto):**

- In sede mediastinica paracardiaca anteriore destra, in rapporto con la parete toracica, si apprezza tessuto solido (9 X 7 cm) a margini irregolari con disomogeneo ed irregolare enhancement dopo somministrazione di m.d.c da riferire a a tessuto linfoide. Linfonodi da pochi mm a 3.5 cm, alcuni confluenti, si apprezzano in sede cardiofrenica e lungo l'arco aortico.
- Fegato di dimensioni e struttura nella norma.
- Non evidenti alterazioni di rilievo di milza, pancreas, surreni e reni.

### **Biopsia della cresta iliaca (9 agosto):**

- Frustolo di 2 cm; midollo emopoietico con cellularità del 50%, senza evidenza di infiltrazione da linfoma.

### **Mediastinotomia anteriore destra con biopsia del mediastino (21 agosto)**

- Materiale frammentato con aree di necrosi ed emorragiche caratterizzato da un processo linfomatoso riferibile a **Linfoma non Hodgkin a grandi cellule B (CD 20 +)**

*Sig. MAX: 35 anni, ingegnere.*

**L'ematologo:**

indica

la chemioterapia secondo lo schema R-CHOP (6 cicli di Rituxmab + Ciclofosfamide, Vincristina, Doxorubicina, Prednisolone)

chiede:

- se il paziente ha una malattia cronica di fegato
- quale terapia deve fare per l'infezione cronica da HBV
- quando può iniziare la chemioterapia indicata.

*Sig.ra Nunzia, 40 anni, casalinga. Ricoverata in DH il 6.9.12*

## **Storia clinica**

- Giugno 2011
  - Diagnosi di linfoma follicolare grado II B in stadio IV. Osteomielobiopsia negativa.
  - Chemioterapia: 6 cicli di CHOP (Ciclofosfamide, Vincristina, Doxorubicina, Prednisolone). Non Rituxamab per allergia alla prima somministrazione. Remissione parziale
- Gennaio 2012
  - Progressione della malattia
  - Seconda linea di chemioterapia con DHAP (Desametasone, cisplatino, aracytin) e quindi con R-DHAP
  - HBc Ab positivo, HBsAb positivo (titolo > 100 UI/mL)
- Giugno 2012
  - Ciclo di chemioterapia ad alte dosi (FEAM: fotemustina, etoposide, citarabina, melphan) seguito da reinfusione di cellule staminali periferiche. Ad agosto TC con risposta linfonodale completa e persistenza di splenomegalia.
- Agosto 2012
  - AST/ALT 1030/1765; Bilirubina Tot/Dir 2.9/1.2;
  - HBsAg positivo/HBeAg positivo. HBV-DNA 29.300.000 UI/mL.

# CASO CLINICO

- G.C. uomo di 48 anni
- Non familiarità per epatopatia
- Normopeso
- Modesto consumo alcolico (2 unità/die)
- Nel 2009 diagnosi di DIABETE MELLITO II per cui inizia metformina (750 mg 3 volte/die) e da febbraio del 2011 anche repaglinide
- A feb 2011 agli esami bioumorali di routine: AST/ALT nella norma, iperGGT (3xN), FA nella norma, emocromo nella norma, creatinina nella norma, HbA1c 5%.
- A sett 2011 → comparsa di tachicardia sinusale e dimagrimento (circa 5 kg in 4 mesi)

Effettua, su consiglio del curante esami bioumorali:

- ↑ FT3 ed FT4
  - ALT 2xN
  - GGT 5xN
  - FA 2,5xN
  - Bilr tot/dir ok
  - Cho ok
  - Emocromo ok
  - Elettroforesi ok
- Esegue marcatori per virus epatotropi (HbsAg, antiHBc, antiHCV): **NEGATIVI**
  - Ecografia addome: nella norma
  - Ecografia tiroidea: nella norma

In considerazione della diagnosi di IPERTIROIDISMO → Inizia metimazole (tapazole) 5 mg 2 cp/die

- A nov 2011 viene aumentato il dosaggio del metimazole a 2 cp/4 volte a settimana e 2,5 cp/tre volte a settimana.
- Benessere clinico fino ad aprile 2012, quando per cefalea, inizia ad assumere FANS (ketoprofene, nimesulide) circa 2-3 assunzioni al giorno per una settimana
- A maggio 2012
- ❖ Glicemia 330 mg/dl
- ❖ AST 20xN
- ❖ ALT 40xN
- ❖ GGT 13xN
- ❖ FA 4,5xN
- ❖ Cho to 235 mg/dl
- ❖ Bil tot/dir, elet

Ipotesi diagnostiche?

L' 11 Maggio 2012 accesso c/o il nostro DH

Esegue:

- Esami e identi
- Esame
- Ecogra
- Ecogra disomogenea  
*con sot*
- Ormoni (v.n. 2.5-4.4),  
FT4 1.3
- AutoAb ANA 141.3 ng/ml  
(v.n. 1.4) (v.n.<34)
- Scintiga
- Consulenza endocrinologica: sospensione di metimazole ed IPO → inizio  
terapia insulinica
- AutoAb non organo specifici: ANA, AMA, SMA, LKM: negativi
- Marcatori virali: **HBsAg positività, HBeAg positività, antiHBc IgM  
positività**, antiHDV IgM negatività, antiHCV negatività, Ig 1+2 antiHIV  
negatività, **HBv-DNA 96.400.000 UI/ml**

# Cosa fare?

## 1. Osservazione

## 2. Inizio terapia anti-virale (quale?)

- Iniziale riduzione dei valori di transaminasi ma successivo progressivo incremento ai controlli eseguiti settimanalmente
- Dopo tre mesi di osservazione è stato deciso trattamento antivirale con ENTECAVIR 0,5 mg 1 cp/die (agosto 2012)
- Ad un mese dall' inizio della terapia sensibile riduzione delle transaminasi (AST/ALT 3-4xN)
- Dopo 4 mesi dell' inizio della terapia antivirale (dic 2012): AST/ALT nella norma, persistenza di iperGGT (3xN), discreto controllo glico-metabolico, nella norma ormoni tiroidei, indici di funzionalità renale, HBV-DNA negativo in PCR
- A giugno ed ottobre 2013: esami biumorali nella norma → è stata continuata terapia antivirale

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**





# Fattori di rischio per lo sviuppo di HCC in pz HBsAg positivi

- Ospite
  - Età (>40 yrs)
  - Sesso maschile
  - Razza asiatica/  
africana
  - Familiarità per HCC
- Clinica
  - Cirrosi
  - Confezione con HCV
- Virali
  - HBeAg positività
  - Elevati livelli di HBV  
DNA
  - Genotipo B, C
  - Mutazioni pre-core
  - Mutazioni core
- Altri
  - Fumo, alcool
  - Obesità, diabete

# Rapporti tra infezione cronica da HBV ed Epatocarcinoma

Corrispondenza geografica tra incidenza di HCC e prevalenza di portatori cronici di HBsAg nella popolazione

Prevalenza di HBsAg molto più elevata nei pazienti con HCC che nei soggetti controllo

Prevalenza di HBsAg approssimativamente uguale nei pazienti con HCC rispetto a quello con cirrosi o con epatite cronica

Precedenza dell'infezione da HBV rispetto all'insorgenza del tumore

Integrazione di sequenze di DNA virale nel DNA delle cellule neoplastiche nei soggetti con HCC HBV associato

Un modello animale ben studiato di HCC dopo infezione cronica con virus della marmotta americana

# Possibili meccanismi di oncogenesi di HBV

## Ruolo indiretto

Cronicizzazione dell'epatite e  
evoluzione in cirrosi epatica

Continua rigenerazione delle cellule

Insorgenza della neoplasia epatica

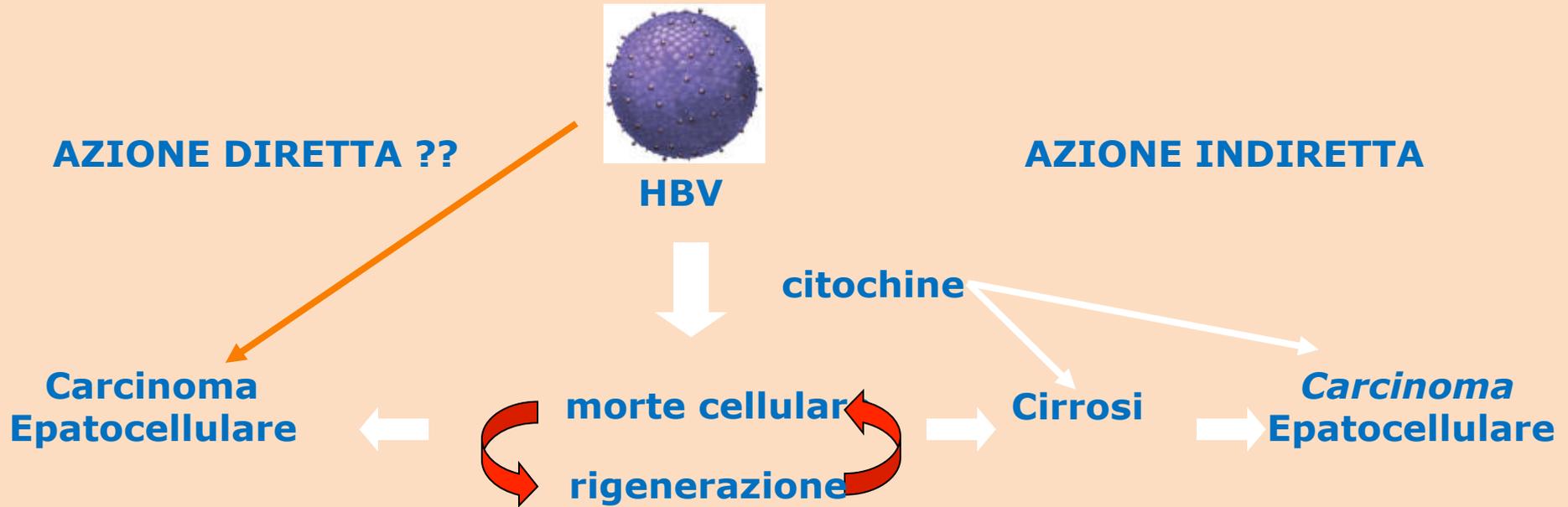
## Ruolo diretto

Integrazione del genoma virale nel  
genoma cellulare e stimolazione  
diretta della crescita cellulare

Espressione della proteina X (HBxAg)  
che:

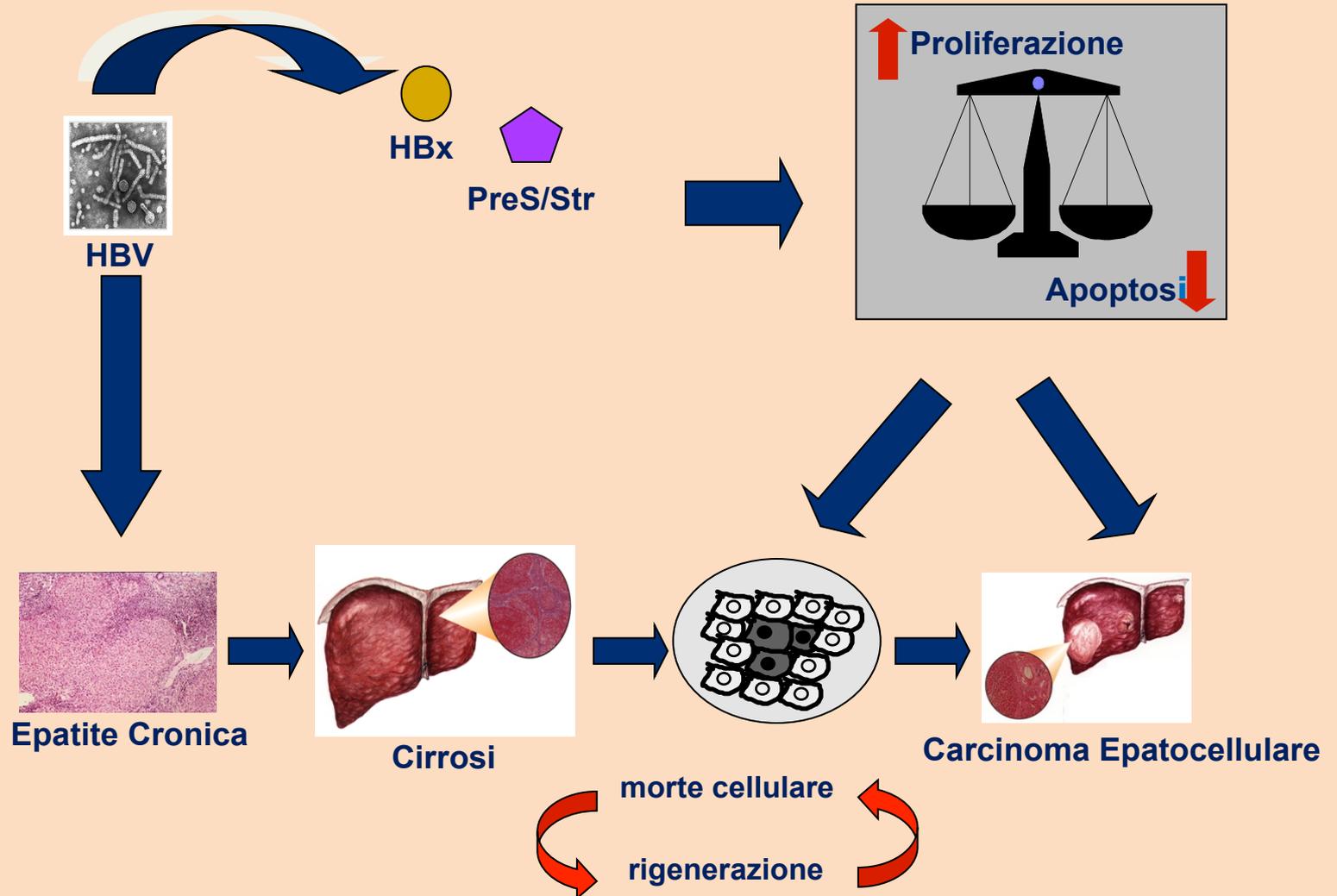
1. Sarebbe in grado di agire da  
transattivatore delle trascrizioni,  
attivando numerosi oncogeni cellulari  
tra cui c-myc, c-jun, C-fos, favorendo  
la attivazione della proliferazione  
cellulare
2. Interagirebbe con prodotti di  
oncogeni soppressori (p53)

# HBV e Carcinoma Epatocellulare



# HBV MOTORE DELLA TRASFORMAZIONE

## *Meccanismi diretti ed indiretti*





# HBV e Carcinoma Epatocellulare

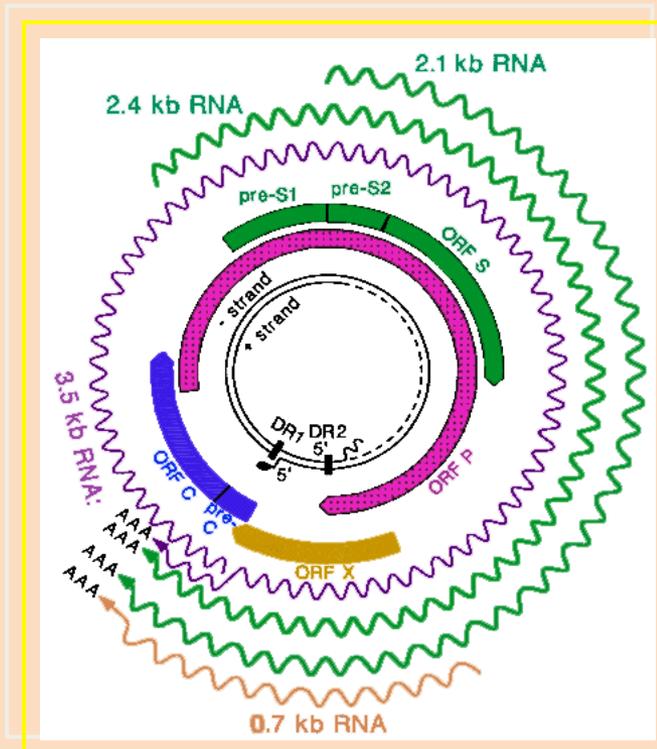
## HBV

*-Si integra nel genoma cellulare causando instabilità cromosomica*

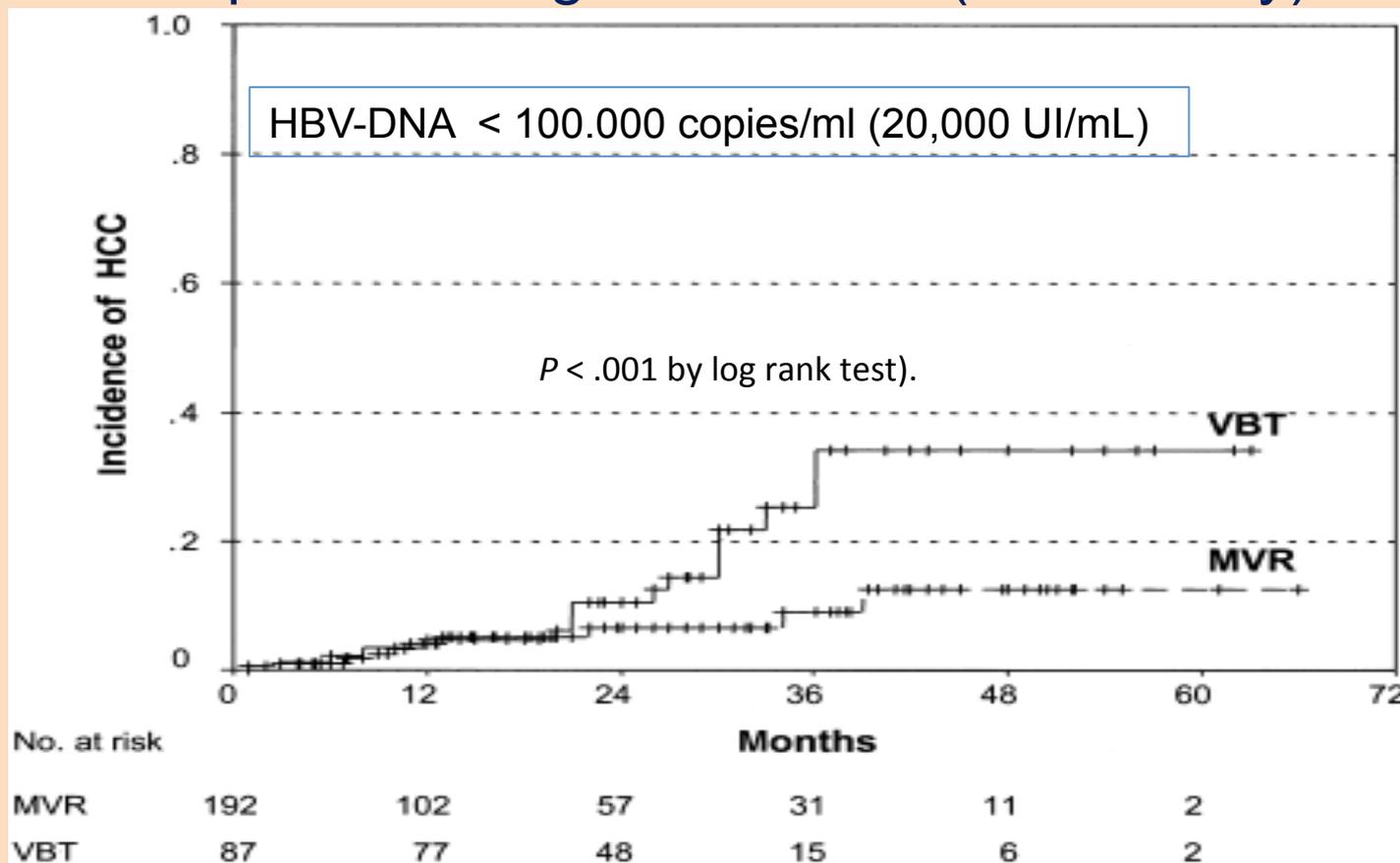
*-L' integrazione sembra essere più frequente nelle vicinanze di: Telomerasi, MAP chinasi*

*-Geni regolatori dell'omeostasi del Ca<sup>2+</sup>*

*-Codifica per proteine con potenziale oncogeno: Proteina X, preS2/S*



# Outcome clinici nei pz cirrotici HBeAg negativi in relazione alla risposta virologica alla LAM (AISF Study)

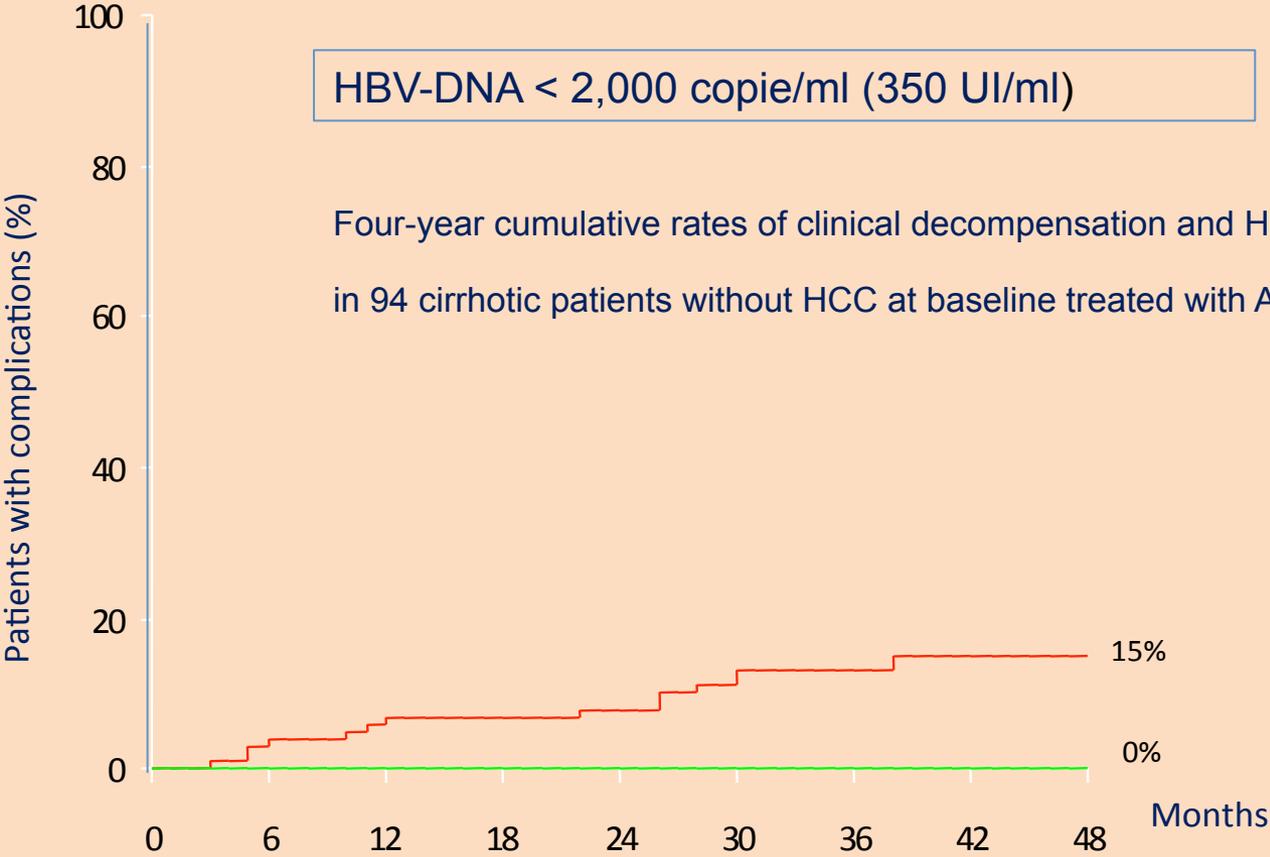


Cumulative incidence of HCC in subjects with cirrhosis and maintained virological response (MVR) or virological breakthrough (VBT)

# Clinical Events in Cirrhosis Treated with LAM+ADV

HBV-DNA < 2,000 copie/ml (350 UI/ml)

Four-year cumulative rates of clinical decompensation and HCC  
in 94 cirrhotic patients without HCC at baseline treated with ADV+LAM



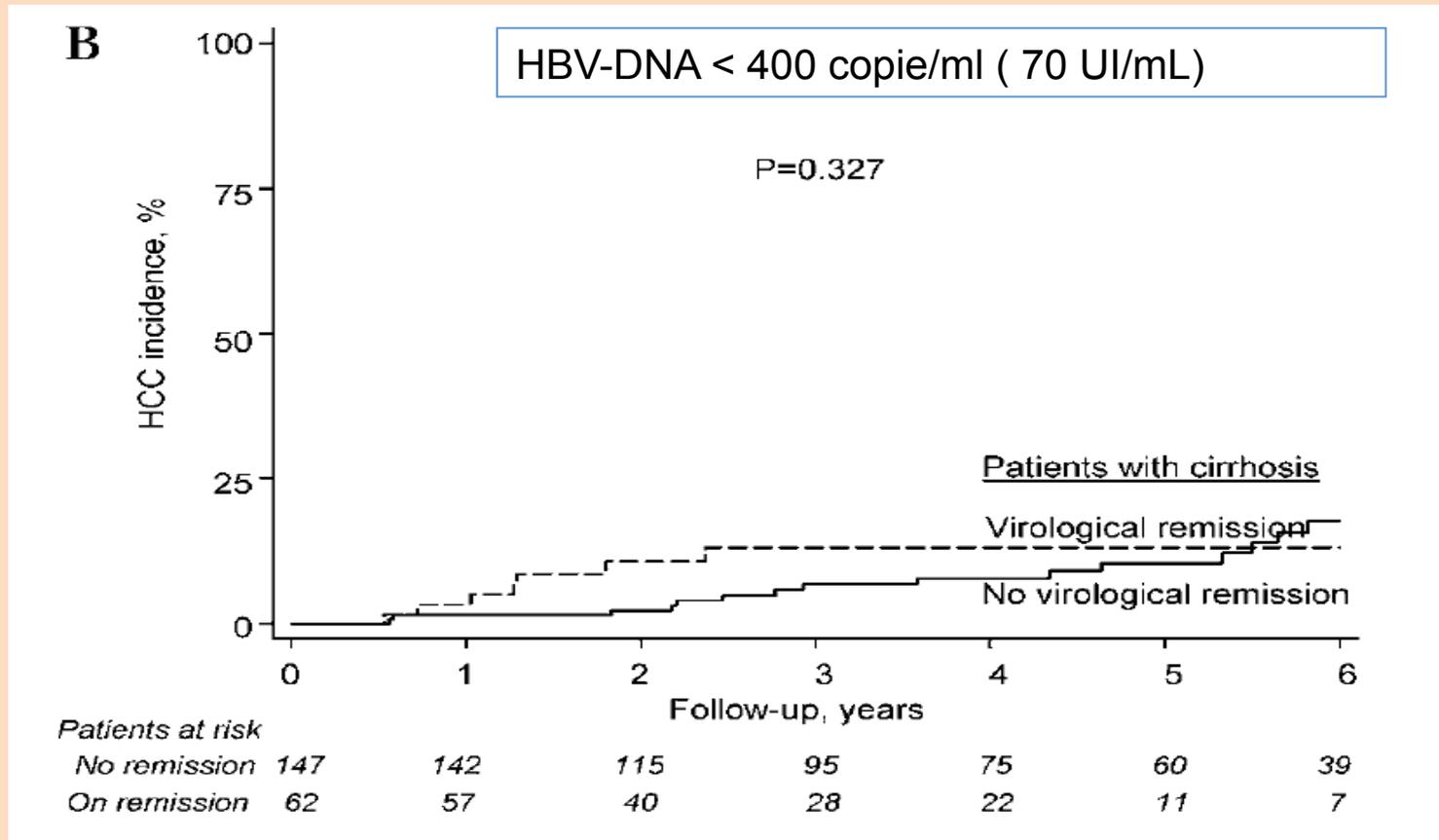
Patients still at risk

94	92	89	86	68	53	46	27	10
94	94	93	89	71	58	51	30	10

— HCC  
— Decompensation

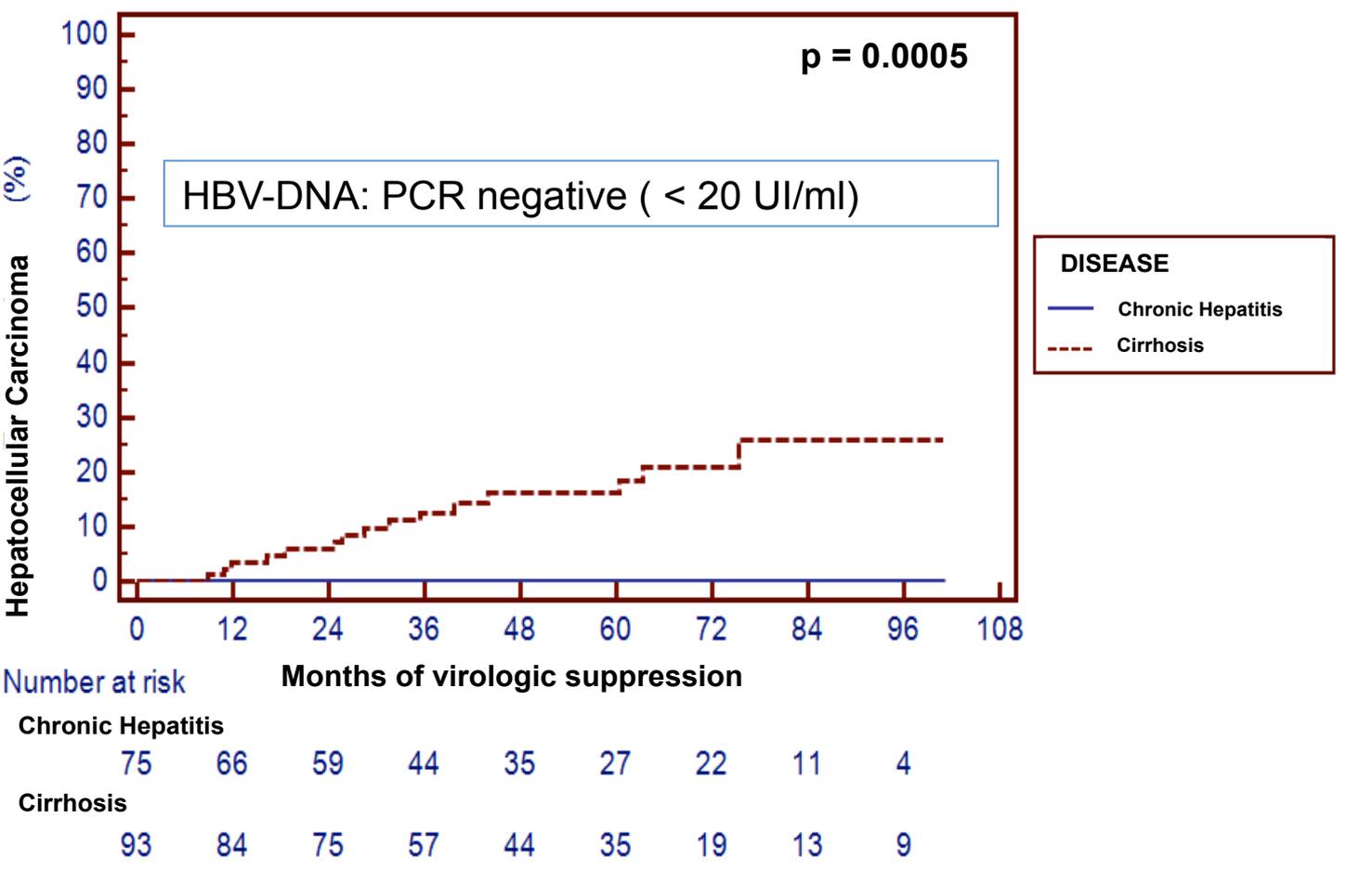
Lampertico P, et al. Gastroenterology 2007;133:1445-1451.

# La soppressione virologica non prviene il rischio di sviluppare HCC nella cirroso HBV-correlata

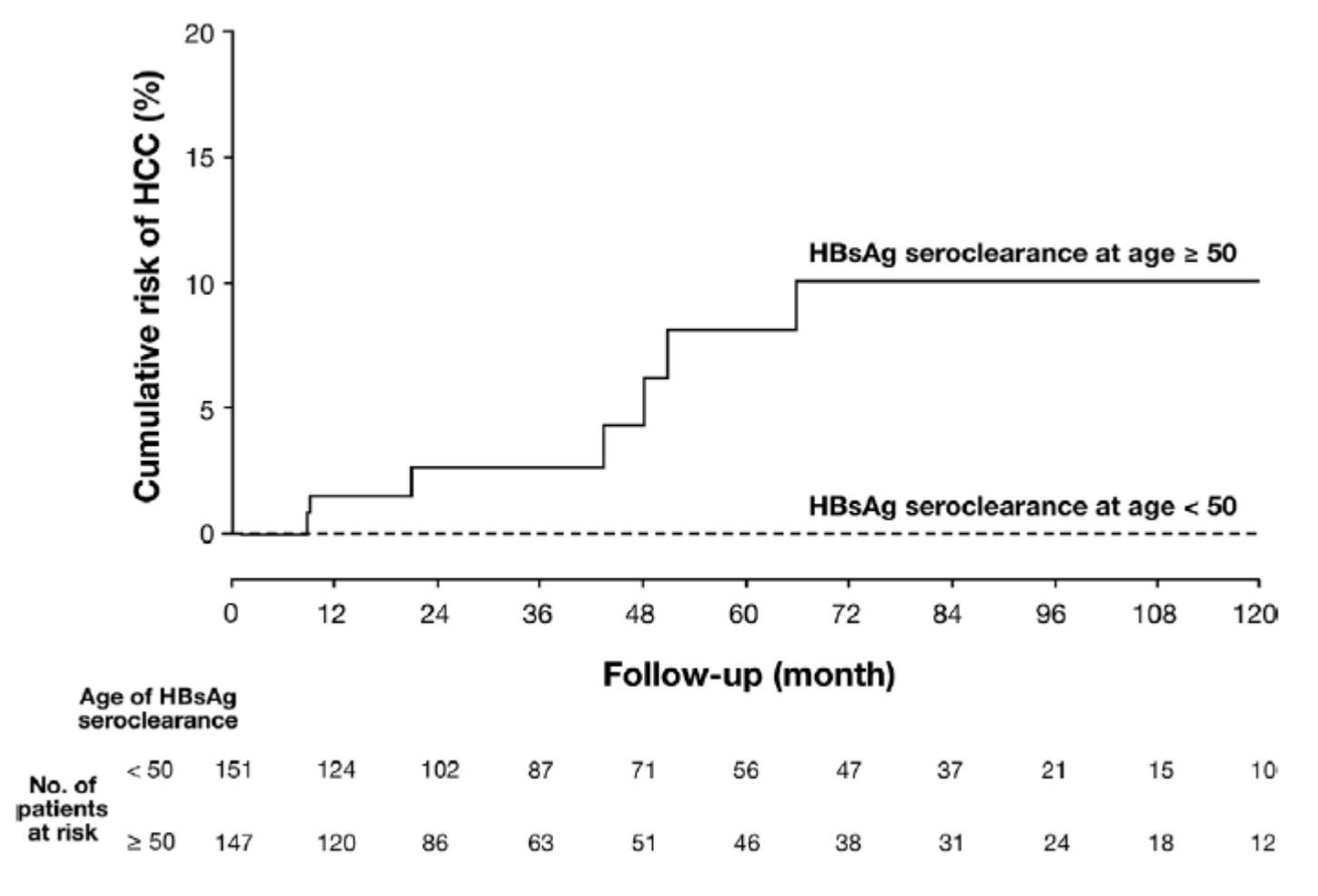


Patients with cirrhosis treated with nucleos(t)ide analogue(s) starting with lamivudine monotherapy..

# Incidenza cumulativa di HCC in 68 pazienti con HBV-DNA undetectable ( 75 epatiti croniche e 93 cirrosi)



# Rischio cumulativo di sviluppo dell' HCC nei pz con clearance dell' HBsAg



		Age of HBsAg seroclearance										
		< 50	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
No. of patients at risk	< 50	151	124	102	87	71	56	47	37	21	15	10
	≥ 50	147	120	86	63	51	46	38	31	24	18	12

HBV Status	Serologic Marker							ALT	Treat?
	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	IgM anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	HBV DNA, IU/mL		
eAg-positive CHB	+	-	+	-	+	-	> 20,000	Elevated	Yes
eAg-negative CHB	+	-	+	-	-	+	> 2000	Elevated	Yes
Immune tolerant	+	-	+	-	+	-	> 20,000	Normal	No
Inactive carrier	+	-	+	-	-	+	< 2000	Normal	No
Acute hepatitis B	+	-	+	+	-	-	Variable	Elevated	No
Recovered	-	+	+	-	-	-	Undetectable	Normal	No
Vaccinated	-	+	-	-	-	-	Undetectable	Normal	No
Low-level carrier	-	-	+	-	-	+	Detectable or undetectable	Normal	Only with chemo or immunosuppression
None	-	-	-	-	-	-	N/A	Normal	Vaccinate