

MARKERS VIÊM GAN SIÊU VI

VIÊM GAN SIÊU VI B

- Việt Nam là một nơi có tần suất mắc viêm gan siêu vi B cao.
- lây truyền qua các loại dịch của cơ thể:
 - Mật độ HBV cao nhất: máu và huyết thanh.
 - Mật độ HBV trung bình: nước bọt, tinh dịch và dịch âm đạo.
 - Mật độ HBV thấp: nước mắt, nước tiểu, phân, và sữa.
- Sự lây truyền HBV từ mẹ sang con được nghĩ là do sự tiếp xúc với máu của mẹ khi sinh hơn là việc truyền HBV qua nhau thai. Khả năng lây của HBV gấp 100 lần HIV.

- Cấu trúc HBV: DNA

- Gene S quy định sự tổng hợp ra **HBsAg**.
- Các gen C (Pre-C và C-gene) sẽ đi theo hai con đường là nội bào và ER để tạo ra **HBeAg** và **HBcAg**.

➢ Khi khởi đầu tổng hợp sẽ tạo ra **HBeAg** là chỉ dấu của việc HBV đang nhân đôi.

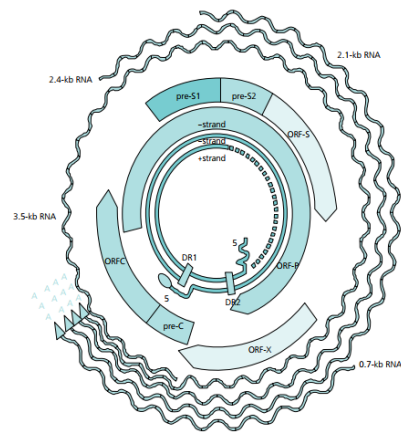
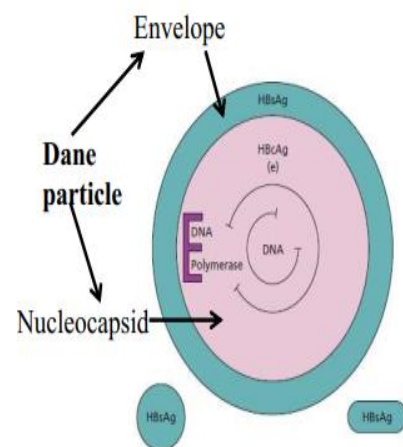
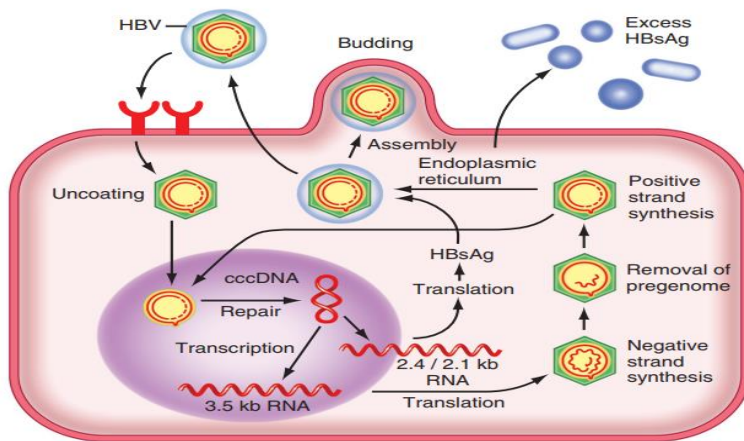


Figure 80.2 Genome structure and organization of hepatitis B virus. The hepatitis B virus open reading frames (ORFs): pre-C and C (precore and core proteins), P (polymerase protein), pre-S1, pre-S2, and S (S surface envelope proteins), and X protein are shown. The viral genome structure is composed of the full length (–) DNA strand and variable length (+) DNA strand (solid followed by dashed line). The pol protein is covalently attached to the 5' of the (–) strand and is capped oligonucleotide (angular line) to the (+) strand. Direct repeats (DR1 and 2) (small rectangular boxes) are shown on the genome. The outer lines represent the four transcripts, all terminating at a common polyadenylation site.

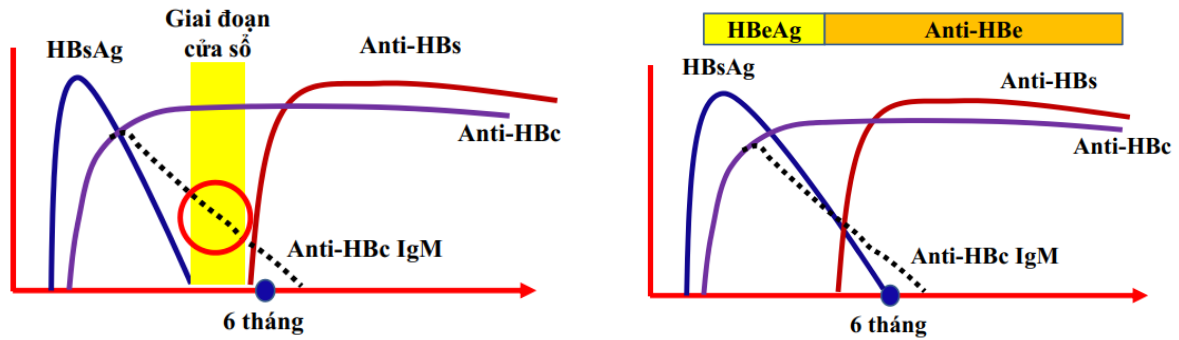
- Sự nhân lên của HBV trong tế bào gan:

- Sự xuất hiện của HBsAg máu là do sự tổng hợp dư thừa các protein đó, sau đó, các protein được xuất bào, xuất hiện trong huyết tương. HBsAg xuất hiện từ 1-10 tuần sau khi nhiễm HBV.



1. Nhiễm HBV cấp:

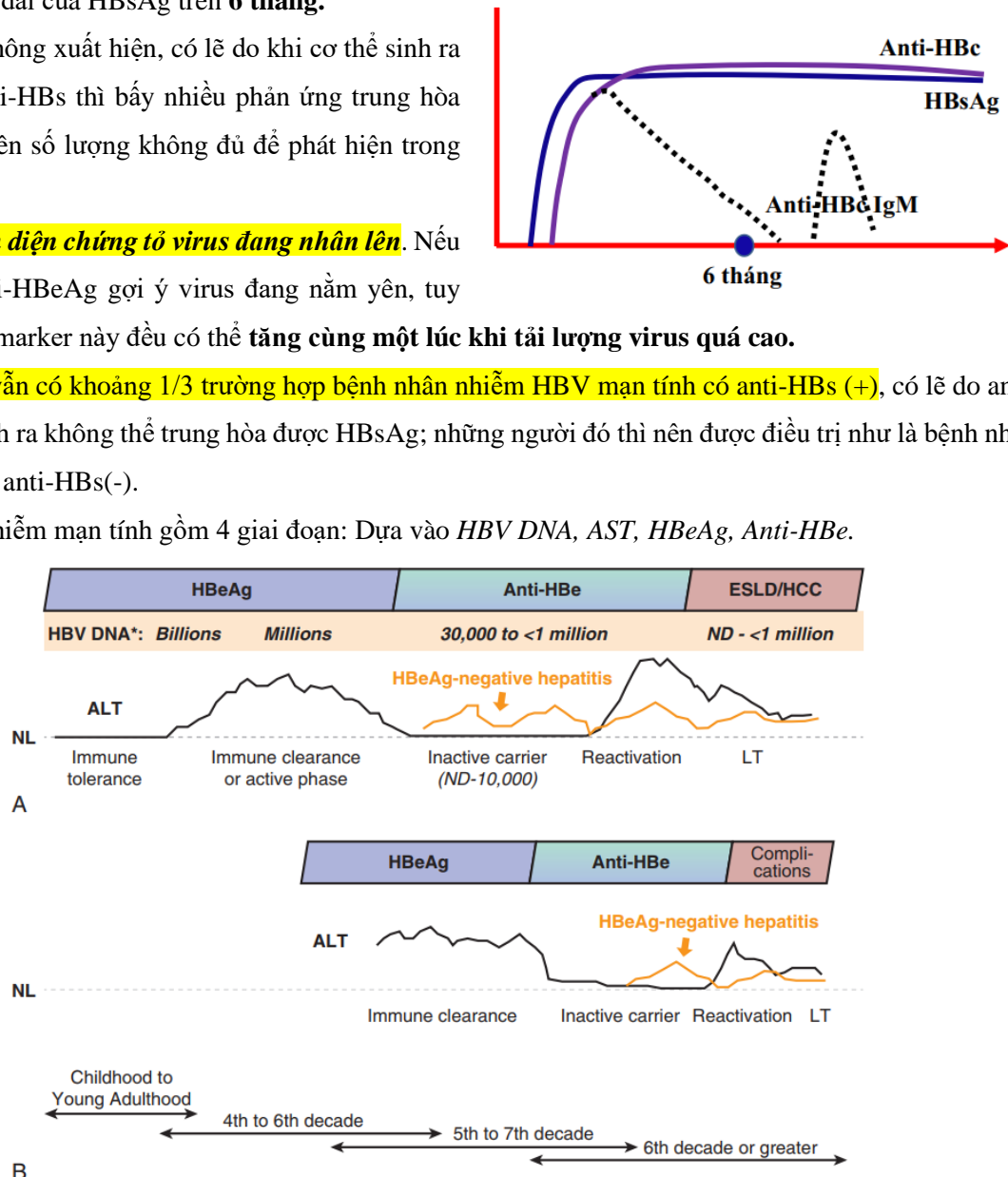
- Nhiễm HBV cấp tính là viêm gan siêu vi B kéo dài < 6 tháng.
- Khi HBV xuất hiện trong cơ thể, thì HBsAg xuất hiện trong huyết tương, cơ thể sản xuất ra Anti-HBs để trung hòa HBsAg. Do đó, sinh ra bao nhiêu thì HBsAg lại hết => trong nhiễm cấp, thì HBsAg (+) nhưng anti-HBs (-).
- Sự tăng lên của anti-HBs đi theo sau sự giảm sút của HBsAg, và có thể có hai trường hợp xảy ra theo hình sau:



- Ở trường hợp đầu tiên, giai đoạn cửa sổ là **HBsAg(-) và Anti-HBs(-)** => marker **duy nhất** là **IgM Anti-HBc**.
- Ở trường hợp thứ hai, có sự chồng lấn giữa Anti-HBs và HBsAg, nên lúc này, cần phải theo dõi lại sau 6 tháng để biết viêm gan siêu B có diễn tiến mạn tính hay không.

2. Nhiễm HBV mạn:

- Sự tăng kéo dài của HBsAg trên **6 tháng**.
- Anti-HBs không xuất hiện, có lẽ do khi cơ thể sinh ra bao nhiêu anti-HBs thì bấy nhiêu phản ứng trung hòa với HBsAg nên số lượng không đủ để phát hiện trong huyết thanh.
- **HBeAg hiện diện chứng tỏ virus đang nhân lên**. Nếu xuất hiện anti-HBeAg gợi ý virus đang nằm yên, tuy nhiên, cả hai marker này đều có thể **tăng cùng một lúc khi tải lượng virus quá cao**.
- Tuy nhiên, **vẫn có khoảng 1/3 trường hợp bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính có anti-HBs (+)**, có lẽ do anti-HBs được sinh ra không thể trung hòa được HBsAg; những người đó thì nên được điều trị như là bệnh nhân HBsAg(+) và anti-HBs(-).
- Giai đoạn nhiễm mạn tính gồm 4 giai đoạn: Dựa vào *HBV DNA*, *AST*, *HBeAg*, *Anti-HBe*.



- Giai đoạn dung nạp miễn dịch (immunotolerant phase): chủ yếu gặp ở người mắc bệnh bẩm sinh.
- Giai đoạn thải trừ miễn dịch (immunoelimination phase)
- Giai đoạn không nhân đôi (trạng thái mang siêu vi không hoạt động): Bệnh nhân không có biểu hiện lâm sàng, men gan không tăng, bệnh nhân nên được theo dõi mỗi 6 tháng, có khả năng sản sinh ra Anti-HBs và khỏi bệnh.
- Giai đoạn tái hoạt hóa (reactivation phase).

Ngoài ra, có vẻ như nếu người bị viêm gan B mạn sống hơn 60-80 tuổi, thì HBsAg sẽ biến mất, gọi là giai đoạn biến mất HBsAg (tuy vẫn chưa chắc chắn).

- Viêm gan B mạn thể đột biến (HBeAg-negative hepatitis): Đây là tình trạng tái hoạt hóa HBV ở bệnh nhân viêm gan siêu vi B mạn, biểu hiện bởi việc gia tăng ALT, nhưng HbeAg âm tính.

Giai đoạn	HBV DNA	ALT	HBeAg	Anti-HBe
Dung nạp miễn dịch	Rất cao > 20.000 UI/ml	Bình thường	(+)	(-)
Thải trừ miễn dịch	Giảm dần 2000 – 20.000 UI/ml.	Tăng cao	(+)	(-)
Không nhân lên (carriers)	Thấp < 2000 - 20.000 UI/L	Bình thường > 6 tháng	(-)	(+)
Tái hoạt hóa	Dao động	Thường tăng và ổn định, có thể dao động.	(+/-)	(+)

3. Tóm tắt các giá trị các markers:

HBsAg	IgM Anti-HBc	Anti- HBc IgG	Anti- HBs	HBe- Ag	Anti- HBe	HBV- DNA	Ý nghĩa
(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	Chưa từng tiếp xúc với HBV
(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	Miễn nhiễm với HBV qua chích ngừa
(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	Giai đoạn cửa sổ
(-)	(-)	(+)	(+)				Có miễn dịch qua do đã từng nhiễm HBV
(+)	(+)	(+)	(-)				Nhiễm HBV cấp hoặc tái hoạt
(+)	(-)	(+)	(-)				Nhiễm HBV mạn tính
(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	+++	Viêm gan mạn thể đột biến
(+)	(-)	(+)	(-)	(-)	(+)	±	Giai đoạn chuyển đổi huyết thanh

Nếu AntiHBc IgG dương tính mà cả HBsAg và anti-HBs âm tính thì giải thích như thế nào, có thể có 4 trường hợp:

- (1) Đã khỏi bệnh nhưng titer (hiệu giá) AntiHBs bị giảm => chỉ cần tiêm ngừa là tăng trở lại.
- (2) Giai đoạn cửa sổ, lúc này cả hai marker đó đều âm, nhưng có thể xét nghiệm AntiHBc IgM.
- (3) Dương tính giả.
- (4) Viêm gan siêu vi giai đoạn hoạt động, nhưng HBsAg không phát hiện được.

Table 26.1 Interpretation of serological tests for hepatitis B

Serological tests				Interpretation
HBsAg	HBc IgM	HBc IgG	Anti-HBs	
+	+	+	–	Acute hepatitis B infection or reactivation
+	–	+	–	Chronic hepatitis B infection
–	–	+	+	Past exposure with resolution and immunity
–	–	–	+	Immunity from vaccination
–	+	+	–	Window period of acute hepatitis B
–	–	+	–	(i) Remote hepatitis B infection, anti-HBs no longer detectable; or (ii) recent recovery from acute infection; or (iii) undetectable level of HBsAg in infected patient; or (iv) false positive

Anti-HBs, antibody against hepatitis B surface antigen; HBc, hepatitis B virus core antigen; HBc IgM, immunoglobulin M against hepatitis B core antigen; HBc IgG, immunoglobulin G against hepatitis B core antigen; HBsAg, hepatitis B virus surface antigen; IgM, immunoglobulin M.

Trong viêm gan siêu vi B cấp, theo Harrison:

Sau 6 tháng, 10% bệnh nhân vẫn còn HbsAg dương tính. Trong đó, một nửa sẽ chuyển âm trong một vài năm sau đó, còn một nửa lại sẽ thật sự chuyển mạn. Vậy chỉ khoảng 5% bệnh nhân HBV cấp chuyển mạn. Một vài quan sát gần đây cho thấy tỉ lệ thật sự còn thấp hơn, chỉ khoảng 1% nhưng cần nghiên cứu thêm. Những dấu hiệu gợi ý bệnh nhân sẽ chuyển mạn bao gồm:

- Triệu chứng lâm sàng không thoái lui hoàn toàn.
- AST, ALT, Bilirubin không trở lại bình thường sau 6 tháng.
- HBsAg dương tính > 6 tháng hoặc HBeAg (+) > 3 tháng sau khi viêm gan cấp.
- Giải phẫu bệnh.

VIÊM GAN SIÊU VI C

Có đến khoảng 85% bệnh nhân viêm gan siêu vi C cấp tiến triển viêm gan siêu vi C mạn. Viêm gan siêu vi C cấp chiếm khoảng 20% các trường hợp viêm gan cấp.

HCV lây truyền qua đường máu, dịch tiết, đường tình dục.

- Sử dụng thuốc đường tĩnh mạch (injection drug use) chiếm tới 50% bệnh nhân,
- 20% của quan hệ tình dục,
- 10% không rõ nguyên nhân.
- Lây truyền từ mẹ qua con có thể xảy ra trong lúc chuyển dạ, khi hàng rào máu nhau bị phá vỡ.

HCV là một RNA virus có chuỗi đơn, protein nhân (core), và 2 glycoprotein vỏ (envelope) là E1 và E2 (E2 giúp virus bám vào màng tế bào). E2 có 2 vùng hypervariable region (HVR) là HVR1 (kích hoạt tế bào T-

helper, có vai trò quan trọng trong xuất hiện miễn dịch) và HVR2. Những vùng này thay đổi rất nhanh, làm biến đổi vị trí nhận diện HCV đối với các kháng thể đã được sản xuất trước đó, có lẽ điều này làm tỉ lệ chuyển mạn của HCV rất cao. Sau khi điều trị khỏi HCV, cơ thể người khỏi bệnh không có miễn dịch bảo vệ cho việc tái nhiễm HCV cùng loại hoặc khác loại.

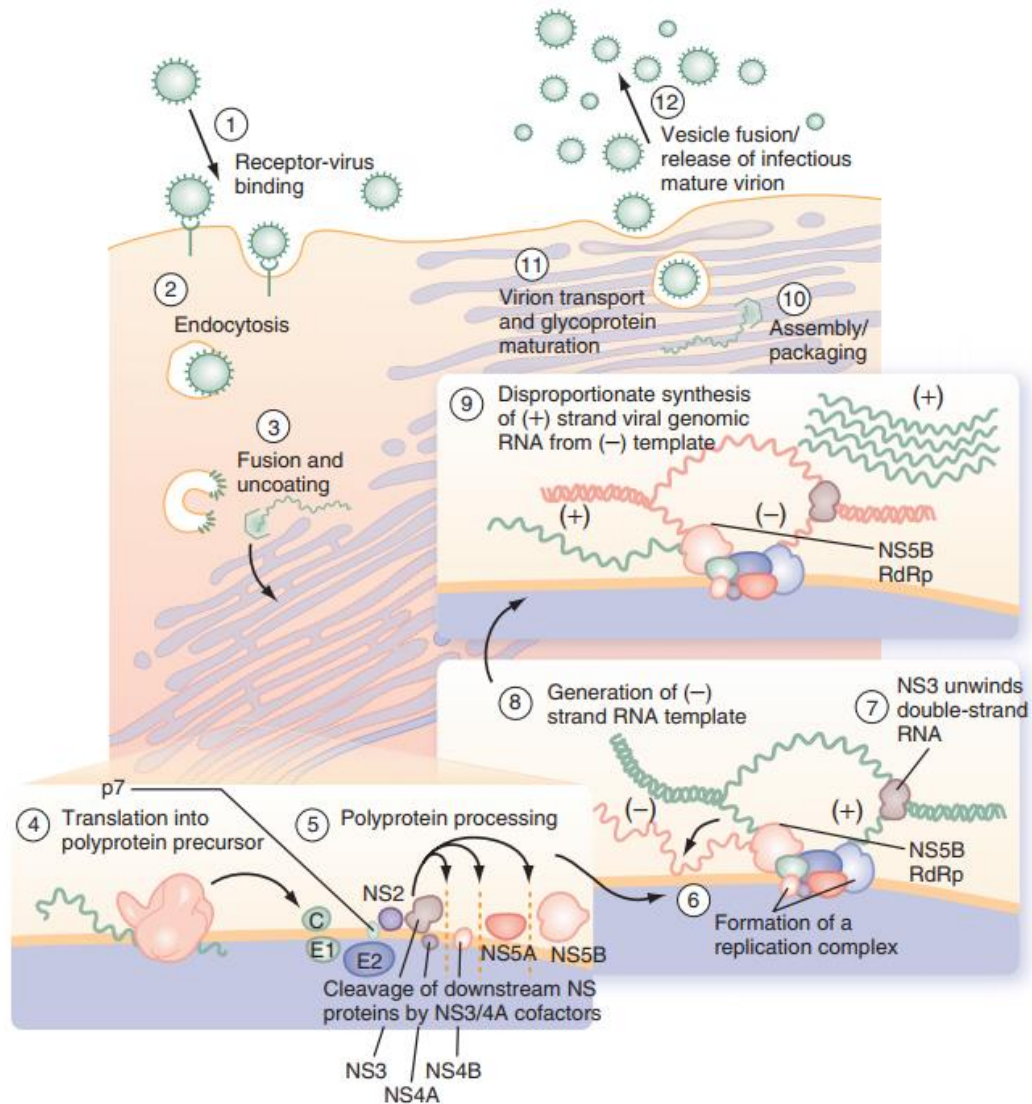


FIGURE 80-1. Putative life cycle of HCV. (See text for details and Fig. 80-2 for functions of the HCV proteins.) NS, nonstructural; RdRp, RNA-dependent RNA polymerase. (Reproduced with permission from Pawlotsky JM, Chevaliez S, McHutchison JG. The hepatitis C virus life cycle as a target for new antiviral therapies. *Gastroenterology* 2007; 132:1979-98.)

Diễn tiến của các marker

- **HCV RNA:** 7 – 21 ngày sau khi nhiễm thì có thể phát hiện trong huyết thanh. Nồng độ gia tăng nhanh trong huyết tương, theo sau sự tăng muộn hơn của ALT sau 4 – 12 tuần sau khi nhiễm. Chứng tỏ HCV đang hoạt động.

- **Anti-HCV:** Xuất hiện sau 4-12 tuần nhiễm.

- Không có đoạn mồi để xét nghiệm được antiHCV IgM nên các xét nghiệm đều chỉ phát hiện được antiHCV IgG. Mà HCV RNA nếu chuyển mạn thì sẽ tồn tại

Anti-HCV	HCV RNA	Diễn giải
(-)	(+)	Nhiễm, chưa có miễn dịch
(+)	(-)	Dương tính giả, hoặc nhiễm đã khỏi
(+)	(+)	Đang nhiễm

lâu, cộng với việc miễn dịch của HCV không phải suốt đời, nên không thể phân biệt được đây là tái nhiễm hay nhiễm mạn?

- **ALT:** Có thể dùng để theo dõi bệnh, nhưng không liên quan đến mức độ nặng của viêm gan siêu vi C cấp cũng như liên quan yếu với độ nặng của tổn thương gan mạn. Đối với viêm mạn, ALT có thể biến thiên cao thấp, tuy nhiên, có đến một nửa bệnh nhân có ALT bình thường ở bất cứ thời điểm nhất định, và 20% số ca có ALT bình thường trong một thời gian dài (nam ít gặp hơn nữ).

I. VIÊM GAN SIÊU VI A:

II. VIÊM GAN SIÊU VI E:

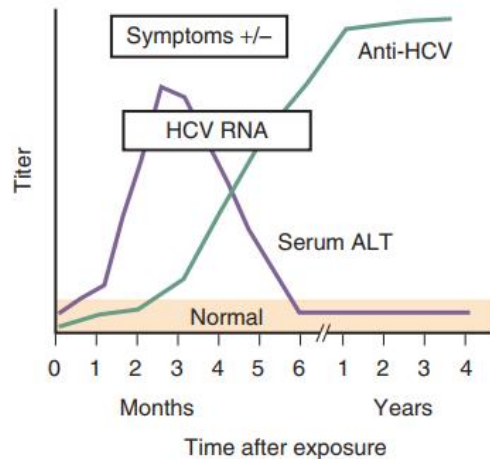


FIGURE 80-3. Typical course of acute HCV infection followed by recovery. Symptoms may or may not be present during acute infection. Anti-HCV, antibody to HCV. (Modified from the Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov/hepatitis/Resources/Professionals/Training/Serology/training.htm#one.)

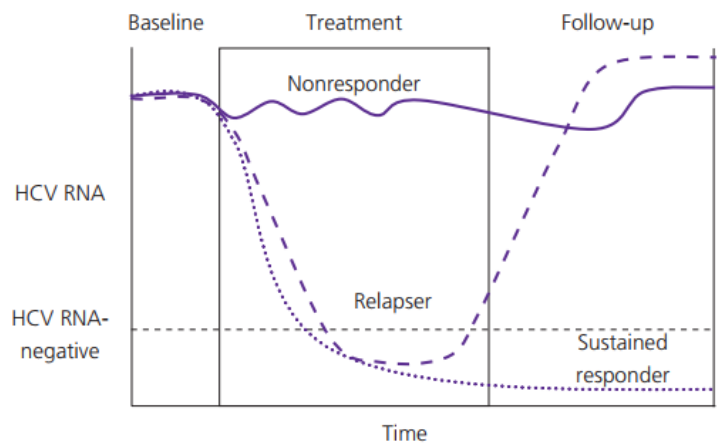


Figure 26.2 Viral response during hepatitis C (HCV) therapy.