



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ:
«ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΙΑ»

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΟΣΙΑΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ
ΣΤΟ ΕΜΒΟΛΙΟ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ
ΜΕ ΚΟΙΛΙΟΚΑΚΗ»

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ:

ΙΩΑΝΝΑ ΜΗΛΙΩΤΗ

Ειδικευόμενη Παιδιατρικής

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ:

ΒΑΣΙΛΙΚΗ ΠΑΠΑΕΥΑΓΓΕΛΟΥ

*Καθηγήτρια Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Γ' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακό
Γενικό Νοσοκομείο «ΑΤΤΙΚΟΝ»*

ΑΘΗΝΑ
ΙΟΥΝΙΟΣ 2024



HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian
University of Athens**

— EST. 1837 —

POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM:
«PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES»

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS
SCHOOL OF MEDICINE

MASTER THESIS

**“EVALUATION OF THE IMMUNE RESPONSE TO
HEPATITIS B VACCINE IN CHILDREN WITH
CELIAC DISEASE”**

POSTGRADUATE STUDENT:

IOANNA MILIOTI

Pediatrics Resident

THESIS SUPERVISOR:

VASSILIKI PAPAEVANGELOU

*Professor of Pediatrics Infectious Diseases, Third Department of
Pediatrics, National and Kapodistrian University of Athens, School of
Medicine, University General Hospital “ATTIKON”*

**ATHENS
JUNE 2024**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το εμβόλιο κατά του ιού της ηπατίτιδας Β έχει επιτύχει σημαντική μείωση του επιπολασμού της χρόνιας ηπατίτιδας Β παγκοσμίως. Μελέτες έχουν δείξει ότι το ποσοστό ανοσιακής απάντησης στον εμβολιασμό κατά του HBV σε ασθενείς με κοιλιοκάκη είναι χαμηλότερο (30%-50%) από ό,τι στον γενικό πληθυσμό (4%-10%).

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση της ανοσιακής απάντησης στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β σε παιδιά με κοιλιοκάκη σε σύγκριση με υγιή παιδιά χωρίς υποκείμενο νόσημα.

Μέθοδος: Σε αυτή την προοπτική μελέτη κοόρτης, συμμετείχαν 90 παιδιά (διάμεση ηλικία 9,55, IQR:6,9-12,8) με κοιλιοκάκη υπό αυστηρή δίαιτα χωρίς γλουτένη (GFD) και 93 υγιή παιδιά χωρίς υποκείμενο νόσημα, με αντιστοίχιση κατά φύλο και ηλικία, όλοι εμβολιασμένοι κατά του HBV κατά τη βρεφική ηλικία. Οι τίτλοι αντισωμάτων anti-HBs IgG στον ορό μετρήθηκαν με τη μέθοδο χημειοφωταύγειας (CLIA, Abbott Alinity i). Τα παιδιά με μειωμένη ανοσιακή απάντηση (τίτλος anti-HBs < 10 mIU/ml) έλαβαν μία επαναληπτική δόση του εμβολίου HBV και ο τίτλος αντισωμάτων anti-HBs αξιολογήθηκε ξανά τέσσερις εβδομάδες αργότερα.

Αποτελέσματα: Η διάμεση ηλικία χορήγησης τρίτης δόσης εμβολίου και ηλικίας μέτρησης αντισωμάτων δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Όμως σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών με κοιλιοκάκη είχαν μέσο- διάστημα μεταξύ τρίτης δόσης και ελέγχου άνω των 5 ετών. Το ποσοστό των παιδιών με θετικά anti-HBs (> 10mIU/ml) ήταν σημαντικά χαμηλότερο στα παιδιά με κοιλιοκάκη σε σχέση με τους μάρτυρες. Το 90% των παιδιών με κοιλιοκάκη που επανεμβολιάστηκαν ανέπτυξαν anti-HBs > 10mIU/ml μετά την επαναληπτική δόση.

Συμπεράσματα: Ο χαμηλός τίτλος anti-HBs IgG στα παιδιά με κοιλιοκάκη πιθανώς οφείλεται στο μεγαλύτερο διάστημα μεταξύ ολοκλήρωσης εμβολιασμού και ελέγχου. Ωστόσο, η ανοσιακή μνήμη έναντι ηπατίτιδας Β παραμένει παρόλο

που ο τίτλος αντισωμάτων anti-HBs IgG μειώνεται με την πάροδο του χρόνου, καθώς η πλειονότητα των παιδιών εμφάνισε θετικό τίτλο αντισωμάτων (anti-HBs > 10mIU/ml) μετά την επαναληπτική δόση, γεγονός που υποδηλώνει ότι τους παρέχεται μακροπρόθεσμη προστασία έναντι της νόσου και της ανάπτυξης φορέας HBV.

Λέξεις – κλειδιά: κοιλιοκάκη, παιδιά, εμβόλιο κατά του ιού της ηπατίτιδας Β, τίτλος αντισωμάτων anti-HBs IgG, ανοσιακή απάντηση

ABSTRACT

Background: Hepatitis B virus (HBV) vaccine has significantly reduced the prevalence of chronic hepatitis B worldwide. It has been reported that the response rate to HBV vaccination in patients with celiac disease is lower (30%-50%) than in the general population (4%-10%).

Aim: To evaluate the immune response to HBV vaccine in children with celiac disease and compare it to that of healthy controls.

Methods: In this prospective study, 90 children (median age 9,55, IQR:6,9-12,8) with celiac disease under a strict gluten-free diet (GFD) and 93 healthy sex and age-matched controls, all vaccinated against HBV during infancy, were recruited. Anti-HBs IgG serum titers were measured using chemiluminescence method (CLIA, Abbott Alinity i). Children with reduced immune response (anti-HBs titer < 10 mIU/ml) received an additional dose of HBV vaccine and anti-HBs titer was reevaluated four weeks later.

Results: Median age at the administration of the third vaccine dose and at the time of antibody measurement was similar in the two groups. However, the interval between the third dose administration and antibody measurement was significantly longer in children with celiac disease. The percentage of children with positive anti-HBs (> 10 mIU/ml) was significantly lower in the group of children with celiac disease compared to the controls (p=0.001). Ninety percent of children with celiac disease who were revaccinated developed anti-HBs > 10 mIU/ml following the additional dose.

Conclusions: In this small cohort, the lower anti-HBs IgG titers in children with celiac disease may be attributed to the longer interval between the completion of vaccination and serological testing. Importantly however, HBV immune memory persists in children with celiac disease although the anti-HBs IgG titers decrease over time, as the majority showed a rapid anamnestic response when boosted, indicating that they are provided with

long-term protection against the disease and the development of the carrier state.

Keywords: Celiac disease, children, Hepatitis B vaccine, anti-HBs IgG titers, immune response

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την Επιβλέπουσα Καθηγήτρια και μέντορά μου, κ. Παπαευαγγέλου Βασιλική, Καθηγήτρια Παιδιατρικής Λοιμωξιολογίας στην Γ' Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν» για τη μεγάλη συνεισφορά της στην πραγματοποίηση αυτής της Διπλωματικής Εργασίας και για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε με την ανάθεση του συγκεκριμένου θέματος. Την ευχαριστώ θερμά για την άριστη επικοινωνία, την διδακτική μεταδοτικότητα και την πολύτιμη καθοδήγηση καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης μας.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω επίσης την κ. Φεσσάτου Σμαραγδή, Παιδίατρο- Παιδογαστρεντερολόγο, Επίκουρη Καθηγήτρια, Υπεύδυνη Μονάδας Παιδιατρικής Γαστρεντερολογίας, Ηπατολογίας και Διατροφής της Γ' Παιδιατρικής Κλινική ΕΚΠΑ, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο «Αττικόν», την κ. Καναβάκη Ινώ, Παιδίατρο- Παιδογαστρεντερολόγο, Επιστημονική Συνεργάτιδα της Γ' Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ, την κ. Κούρτη Αφροδίτη, Παιδίατρο- Εξειδικευόμενη στην Παιδιατρική Γαστρεντερολογία, Ηπατολογία και Διατροφής της Γ' Παιδιατρικής Κλινική ΕΚΠΑ και την κ. Συρίδου Γαρυφαλλιά, Παιδίατρο-Λοιμωξιολόγο, Επιμελήτρια ΕΣΥ Γ' Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ για την άριστη συνεργασία μας και υποστήριξη κατά τη διάρκεια της παρούσας Διπλωματικής εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Κουρκούνη Ελένη και την κ. Κούση Δήμητρα, για την πολύτιμη βοήθειά τους στην στατιστική επεξεργασία των δεδομένων.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	2
ABSTRACT.....	4
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
Γενικά.....	8
Επιδημιολογία της ηπατίτιδας Β.....	8
Ταξινόμηση και προέλευση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV).....	11
Οδοί μετάδοσης της ηπατίτιδας Β.....	12
Διάγνωση και ορολογικοί δείκτες.....	15
Κλινικές εκδηλώσεις της ηπατίτιδας Β.....	17
Εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Β.....	18
Ιστορία και ανάπτυξη του εμβολίου της ηπατίτιδας Β.....	19
Εμβολιαστικό σχήμα κατά της ηπατίτιδας Β.....	23
Ανοσιακή απάντηση στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β.....	24
Κοιλιοκάκη.....	26
Παθογενετικοί μηχανισμοί.....	26
Κλινική εικόνα.....	28
Διάγνωση.....	29
Γενετικός έλεγχος.....	30
Θεραπεία.....	31
Ανοσιακή απάντηση στο εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με γνωστή κοιλιοκάκη.....	31
ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ.....	34
Ερευνητικοί στόχοι-Σκοπός μελέτης.....	34
Σχεδιασμός μελέτης.....	34
Πληθυσμός.....	34
Μεθοδολογία.....	35
Στατιστική ανάλυση.....	38
Αποτελέσματα.....	39
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	46
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	51
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	53
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΑΚΡΩΝΥΜΙΩΝ.....	62

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Γενικά

Η μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα της Δημόσιας Υγείας παγκοσμίως, καθώς φαίνεται να είναι η πιο σημαντική από όλες τις ιογενείς ηπατίτιδες. Σε παγκόσμιο επίπεδο, υπολογίζεται ότι υπάρχουν σχεδόν 300 εκατομμύρια φορείς ηπατίτιδας Β με δείκτες ενεργού λοίμωξης [1]. Ετησίως, υπάρχουν σχεδόν 2 εκατομμύρια νέες μολύνσεις σε παιδιά κάτω των 5 ετών, κυρίως μέσω της μετάδοσης από τη μητέρα στο παιδί και της οριζόντιας μετάδοσης στην βρεφική ηλικία [2], [3]. Από τα άτομα που έχουν μολυνθεί από τον ιό της ηπατίτιδας Β και επιβιώνουν έως την ενήλικη ζωή, πάνω από το 40% θα καταλήξουν τελικά από τις συνέπειες της μόλυνσης από την ηπατίτιδα Β, όπως η κίρρωση του ήπατος και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Το εμβόλιο κατά του ιού της ηπατίτιδας Β έχει επιτύχει σημαντική μείωση της επίπτωσης της ηπατίτιδας Β. Τα διαθέσιμα εμβόλια κατά του ιού της ηπατίτιδας Β είναι ασφαλή και αποτελεσματικά και αποτελούν το καλύτερο μέσο για τον έλεγχο της λοίμωξης παγκοσμίως [1].

Επιδημιολογία της ηπατίτιδας Β

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) παραμένει ένα σημαντικό παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Υπολογίζεται ότι το 25% των ατόμων με χρόνια HBV λοίμωξη θα αναπτύξει κίρρωση ή και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) [4]. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) εκτιμά ότι 254 εκατομμύρια άνθρωποι ζούσαν με χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα Β το 2022, με 1,2 εκατομμύρια νέες μολύνσεις κάθε χρόνο. Ανανεωμένα δεδομένα από 187 χώρες δείχνουν ότι ο εκτιμώμενος αριθμός θανάτων από ιογενή ηπατίτιδα αυξήθηκε από 1,1 εκατομμύρια θανάτους το 2019 σε 1,3 εκατομμύρια το 2022 και η ηπατίτιδα Β προκάλεσε το 83% των θανάτων αυτών. Η αύξηση της εκτιμώμενης θνησιμότητας από το 2019 υποδηλώνει ότι ο αριθμός των περιπτώσεων καρκίνου που σχετίζονται με την ηπατίτιδα αυξάνεται. Ο εκτιμώμενος αριθμός των ατόμων που μολύνθηκαν πρόσφατα από ιογενή ηπατίτιδα μειώθηκε από 2,5

εκατομμύρια το 2019 σε 2,2 εκατομμύρια το 2022. Από τις 2,2 εκατομμύρια νέες λοιμώξεις, τα 1,2 εκατομμύρια αφορούσαν την ηπατίτιδα Β και σχεδόν το 1,0 εκατομμύριο την ηπατίτιδα C [5].

Ανάλογα με τον επιπολασμό των χρόνιων φορέων του ιού της ηπατίτιδας Β σε όλο τον κόσμο, διακρίνονται περιοχές με υψηλή ενδημικότητα (όπου $\geq 8\%$ του πληθυσμού φέρει το επιφανειακό αντιγόνο του ιού), ενδιάμεση ενδημικότητα (όπου το παραπάνω ποσοστό αφορά στο 2 – 8% του πληθυσμού) και χαμηλή ενδημικότητα (όπου λιγότεροι από 2% του πληθυσμού ανήκουν στους χρόνιους φορείς). Η Ελλάδα ανήκει στις περιοχές ενδιάμεσης ενδημικότητας, με επιπολασμό που υπολογίζεται σε 2.5 – 3% των διαμενόντων στη χώρα [6].

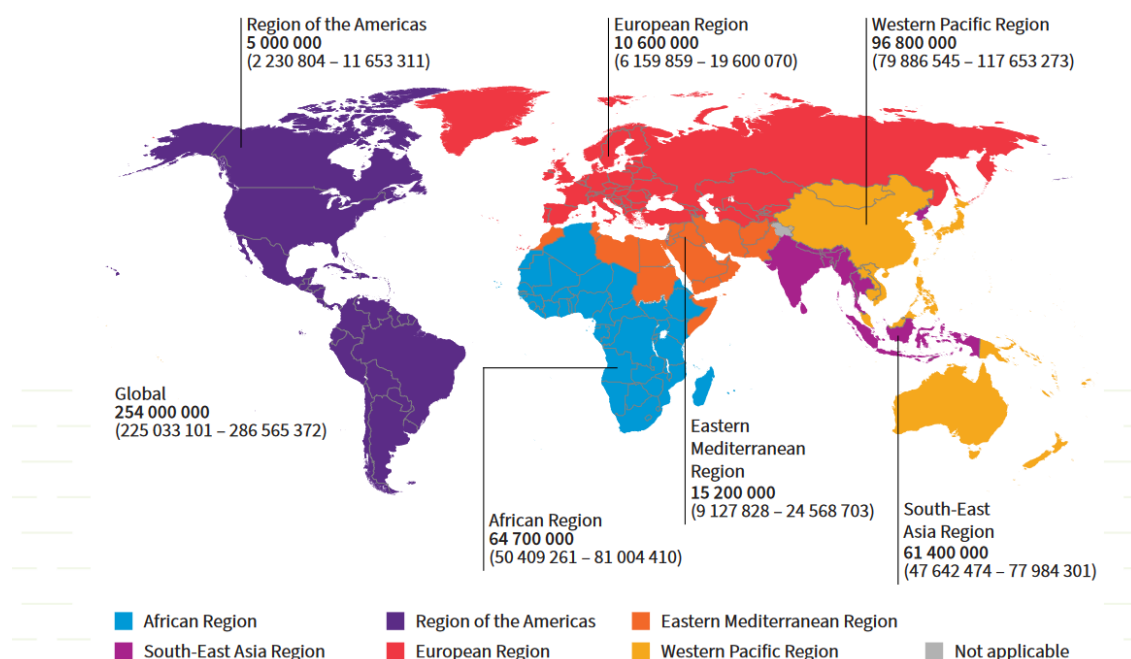
Το 2015, ο παγκόσμιος επιπολασμός της HBV λοίμωξης στο γενικό πληθυσμό ήταν 3,5%. Μεταξύ των ατόμων που γεννήθηκαν πριν γίνει διαθέσιμο το εμβόλιο για την ηπατίτιδα Β, το ποσοστό των ατόμων που ζουν με χρόνια HBV λοίμωξη παραμένει υψηλό. Ο αριθμός των χρόνιων φορέων είναι ισοδύναμος με το 3.5% του παγκόσμιου πληθυσμού και ο επιπολασμός είναι υψηλότερος στην Αφρικανική Ήπειρο (6,1%) και στις περιοχές του Δυτικού Ειρηνικού (6.2%). Συνολικά, περίπου 257 εκατομμύρια άτομα ζούσαν με HBV λοίμωξη. Υποθέτοντας ότι οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας αποτελούν το 25,3% του παγκόσμιου πληθυσμού, οι ενήλικες με χρόνια HBV λοίμωξη μπορεί να περιλαμβάνουν 65 εκατομμύρια γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία οι οποίες μπορούν δυνητικά να μεταδώσουν τον ιό της ηπατίτιδας Β στα παιδιά τους. Περίπου 2,7 εκατομμύρια από τα 36,7 εκατομμύρια άτομα που ζουν με HIV έχουν επίσης μολυνθεί με HBV. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της λοίμωξης HBV σε άτομα με HIV είναι 7,4%.

Εκτιμάται ότι 887.220 άτομα κατέληξαν το 2015 ως αποτέλεσμα της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β σε παγκόσμιο επίπεδο (87.076 λόγω οξείας ηπατίτιδας, 462.690 λόγω κίρρωσης και 337.454 λόγω ηπατοκυτταρικού καρκινώματος). Επιπλέον, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) εκτιμά ότι, το 2015, 257 εκατομμύρια άνθρωποι ζούσαν με χρόνια HBV λοίμωξη, η συχνότητα και η επίπτωση της οποίας ποικίλλουν ανάλογα με την περιοχή και τον πληθυσμό. Από το 2016, 27 εκατομμύρια άνθρωποι (10,5% του συνόλου των ανθρώπων που εκτιμάται ότι ζουν με ηπατίτιδα Β) γνώριζαν ότι είχαν μολυνθεί, ενώ μόνο 4,5

εκατομμύρια (16,7%) των διαγνωσμένων ατόμων έλαβαν θεραπεία. Ωστόσο, λόγω των επιτυχημένων προγραμμάτων εμβολιασμού, η επιδημιολογία του HBV έχει αλλάξει τα τελευταία χρόνια [7].

Το 1991, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) συνέστησε τον εμβολιασμό κατά του HBV σε όλα τα εθνικά προγράμματα εμβολιασμών [8]. Μέχρι το Μάιο του 2002, 154 χώρες είχαν εφαρμόσει βασικό σχήμα εμβολιασμού κατά του HBV σε βρέφη. Το πρώτο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού για τη μόλυνση από τον HBV ξεκίνησε το 1984 στην Ασία (Ταϊβάν) [9], [10], [11], [12]. Κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ετών του προγράμματος, η εμβολιαστική κάλυψη αφορούσε κυρίως τα βρέφη των οποίων οι μητέρες ήταν φορείς του HBsAg. Το πρόγραμμα αυτό μείωσε το συνολικό HBsAg ποσοστό επιπολασμού από 9,8% το 1984 σε 1,3% το 1994 μεταξύ παιδιών ηλικίας < 15 ετών. Οι φορείς HBV μειώθηκαν επίσης μέσω του βελτιωμένου ελέγχου των μητέρων για την ηπατίτιδα Β [10]. Το 1999, τα ποσοστά εμβολιασμού ήταν 80-86% για τα μικρά παιδιά και πάνω από 90% για τα μεγαλύτερα παιδιά και ο επιπολασμός του HBsAg μειώθηκε στο 0,7% για τα παιδιά ηλικίας < 15 ετών [9]. Μεταξύ των παιδιών ηλικίας 6-9 ετών, το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μειώθηκε από 5,2 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού (πριν από την εφαρμογή του προγράμματος εμβολιασμού των βρεφών το 1984) σε 1,3 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο πληθυσμού (μετά από την εφαρμογή του προγράμματος εμβολιασμού) [13], [14], [15]. Ο εμβολιασμός κατά της HBV λοίμωξης συνιστάται και προσφέρεται δωρεάν στην Ιταλία από 1984. Το 1991, ο εμβολιασμός έγινε υποχρεωτικός για βρέφη ηλικίας 3 μηνών και παιδιά ηλικίας 12 ετών. Από το 1987 έως το 1994, η επίπτωση της HBV λοίμωξης μειώθηκε από 10,4 σε 3,4 ανά 100.000 άτομα και έχει παραμείνει σταθερή από τότε. Αυτή η μείωση της επίπτωσης αποδίδεται εν μέρει στη βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών και υγειονομικών συνθηκών, αλλά η ανοσοποίηση κατά του HBV υπήρξε ο σημαντικότερος παράγοντας, ιδίως μεταξύ των ατόμων ηλικίας 15-24 ετών [16].

Εικόνα 1: Περιπτώσεις χρόνιας ηπατίτιδας Β από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) το 2022 [5]

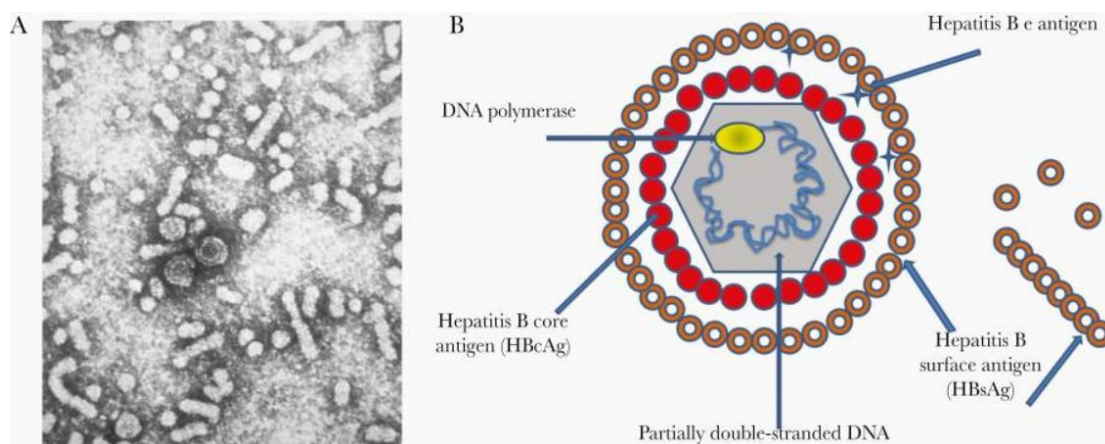


Ταξινόμηση και προέλευση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV)

Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) είναι ένας ογκογόνος DNA ιός με χαρακτηριστικά τα οποία είναι παρόμοια με τους ρετροϊούς και ανήκει στην οικογένεια *Hepadnaviridae*. Το γονιδίωμα του HBV είναι κυκλικό DNA περίπου 3,2 ζευγών χιλιοβάσεων (kb). Η ιική πολυμεράση είναι συνδεδεμένη με ομοιοπολικό δεσμό στο 5' άκρο της μείζονος αλυσίδας [17], [18]. Ο HBV ταξινομείται σε οκτώ γονότυπους, Α έως Η και ο κάθε γονότυπος έχει ξεχωριστή γεωγραφική κατανομή [17]. Η ανακάλυψη του αιτιολογικού παράγοντα της ηπατίτιδας Β παραμένει ένα αξιοσημείωτο επιστημονικό επίτευγμα. Ανακαλύφθηκε το 1965 από τον Dr Blumberg, ο οποίος κέρδισε το βραβείο Νόμπελ Ιατρικής για την ανακάλυψή του το 1976. Ο ιός HBV, που αρχικά ονομάστηκε σωματίδιο Dane, είναι ένας ιός μεγέδους 42 nm. Ο HBV αποτελείται από έναν πυρήνα νουκλεοκαπιδίου, ο οποίος περιβάλλεται από ένα εξωτερικό λιποπρωτεϊνικό περίβλημα (που ονομάζεται επίσης φάκελος). Ο ιός περιέχει 3 κύρια δομικά αντιγόνα: της επιφανείας (HBsAg), του πυρήνα (HBcAg) και το e (HBeAg). Το αυστραλιανό αντιγόνο HBsAg παράγεται

σε μεγάλες ποσότητες και βρίσκεται στο αίμα των μολυσμένων ατόμων με τη μορφή σφαιρικών και σωληνοειδών σωματιδίων (μεγέθους περίπου 22 nm). Αυτά τα ανοσογόνα, αλλά μη μολυσματικά, σωματίδια στερούνται γονιδιωματικού DNA και χρησιμοποιήθηκαν για την ανάπτυξη εμβολίων κατά της ηπατίτιδας Β. Ο HBV ταξινομείται σε 4 κύριους φαινοτυπικούς υπότυπους (adw, adr, ayw και ayr) με βάση τους αντιγονικούς επιτόπους που παρουσιάζονται στις πρωτεΐνες του φακέλου του και περιλαμβάνει 10 κύριους γονότυπους (Α έως J) που διαφέρουν σε επίπεδο νουκλεοτιδίων μεταξύ των γονότυπων πλήρους μήκους κατά > 8%. Οι γονότυποι του HBV έχουν διακριτά ιολογικά χαρακτηριστικά και γεωγραφική κατανομή. Ωστόσο, τα εγκεκριμένα εμβόλια κατά του HBV είναι αποτελεσματικά έναντι όλων των γονότυπων [7].

Εικόνα 2: Α, ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο: (43 nm) και σφαιρικά και σωληνοειδή σωματίδια του αντιγόνου επιφανείας (22 nm). Β, Απλοποιημένο σχήμα των σωματιδίων και των αντιγόνων επιφάνειας του HBV [7].



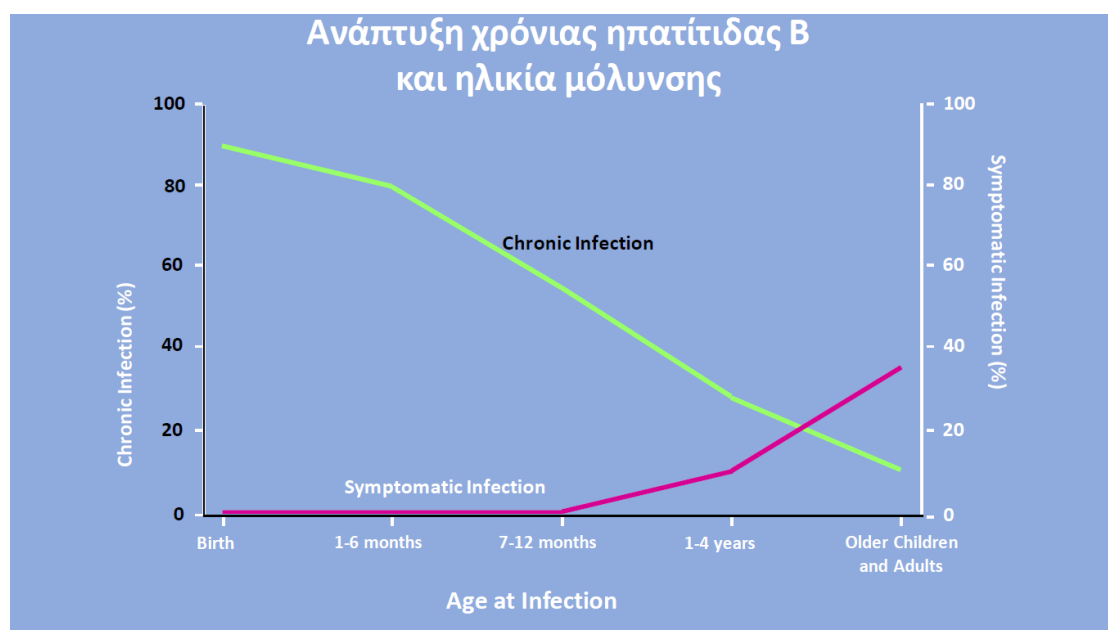
Οδοί μετάδοσης της ηπατίτιδας Β

Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) είναι εξαιρετικά μολυσματικός και μεταδίδεται με την έκθεση των βλεννογόνων ή του μη ακέραιου δέρματος σε μολυσμένο αίμα ή άλλα σωματικά υγρά (σάλιο, σπέρμα και κολπικό υγρό) [7]. Η ηλικία μόλυνσης και η πηγή μόλυνσης επηρεάζουν την έκβαση της λοίμωξης από τον HBV [19]. Ιδίως

σε χώρες με υψηλό επιπολασμό, η μετάδοση οφείλεται με κάθετη μετάδοση από μητέρα σε παιδί κατά τη γέννηση ή με οριζόντια μετάδοση κατά τη διάρκεια της πρώιμης παιδικής ηλικίας [20], [21], [22]. Στα παιδιά, η κάθετη μετάδοση από τη μητέρα στο παιδί ευθύνεται για τις περισσότερες λοιμώξεις από τον HBV, τόσο σε χώρες με υψηλή ενδημικότητα, όπου η εφαρμογή του εμβολιασμού των βρεφών (ιδίως του εμβολιασμού κατά τη γέννηση) δεν ήταν η βέλτιστη δυνατή, όσο και σε χώρες με χαμηλή ενδημικότητα. [23], [24], [25]. Οι περισσότερες λοιμώξεις από τον HBV σε περιοχές χαμηλής ενδημικότητας συμβαίνουν σε ενήλικες που ανήκουν σε ορισμένες ομάδες, όπως για παράδειγμα άτομα που διατρέχουν κίνδυνο μέσω σεξουαλικής έκθεσης, μέλη οικογένειας μολυσμένου ατόμου, ασθενείς με αιμοκάθαρση, φυλακισμένα άτομα, χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών, άτομα που διατρέχουν κίνδυνο επαγγελματικής έκθεσης, άτομα σε εγκαταστάσεις μακροχρόνιας φροντίδας και ταξιδιώτες σε περιοχές με μέτρια ή υψηλή ενδημικότητα του HBV. Σήμερα, μόνο οι άνθρωποι αποτελούν γνωστή δεξαμενή για τους ανθρώπινους γονότυπους του HBV, αλλά στενά συνδεδεμένοι γονότυποι του HBV υπάρχουν σε ορισμένα θηλαστικά. Έτσι, μια ολοκληρωμένη στρατηγική ελέγχου της HBV λοίμωξης θα μπορούσε τελικά να οδηγήσει στην εξάλειψη της [7].

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β που συμβαίνει στην ενήλικη ζωή οδηγεί σπάνια σε χρόνια λοίμωξη (< από 5% των περιπτώσεων, ενώ η HBV λοίμωξη κατά τη βρεφική και πρώιμη παιδική ηλικία οδηγεί σε χρόνια ηπατίτιδα σε περίπου 95% των περιπτώσεων [26]. Χωρίς ανοσοπροφύλαξη, η περιγεννητική μετάδοση από μητέρες-φορείς της ηπατίτιδας Β με υψηλή μολυσματικότητα (HBeAg-θετικές) οδηγεί σε χρόνια λοίμωξη στο 90% των βρεφών τους [27]. Αντίθετα, μόνο το 5% των βρεφών από HBeAg-αρνητικές μητέρες-φορείς HBsAg γίνονται χρόνιοι φορείς και ένα μικρό ποσοστό μπορεί να αναπτύξει οξεία ηπατίτιδα Β [28], [29]. Μεταξύ των νηπίων ηλικίας 2 έως 4 ετών, περίπου 25% θα γίνουν χρόνιοι φορείς [30]. Αντίθετα, μόνο το 2,7% των νέων μολυσμένων με HBV εφήβων ηλικίας 18-19 ετών έγιναν χρόνιοι φορείς (**Εικόνα 3**) [31]. Σύμφωνα με τα παραπάνω, είναι πολύ σημαντική η ενίσχυση και η ιεράρχηση του εμβολιασμού στη βρεφική και στην παιδική ηλικία [26].

Εικόνα 3: Η ανάπτυξη της χρόνιας ηπατίτιδας Β σε σχέση με την ηλικία μόλυνσης



Πίνακας 1: Έκβαση της λοίμωξης HBV σε άτομα διαφορετικής ηλικίας κατά τη μετάδοση χωρίς ανοσοπροφύλαξη [32]

Age at infection	Annual infection rate, (% anti-HBc seroconversion/yr)	Chronicity rate among infected (% HBsAg ⁺ > 6 mo)	References
Infant Mother HBsAg ⁺ , HBeAg ⁺ Mother HBsAg ⁺ , HBeAg ⁻	>95%	>90%	Stevens et al. 1975
	5–10%	<5%	
Toddler	5.0%	23%	Beasley et al. 1982
Young adult	1.5%	2.7%	Beasley et al. 1983a

Διάγνωση και ορολογικοί δείκτες

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) μπορεί να εκδηλωθεί ως οξεία ηπατίτιδα, χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση του ήπατος ή ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Για τη διάγνωση της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) απαιτείται ένας συνδυασμός κλινικών, βιοχημικών, ιστολογικών και ορολογικών ευρημάτων. Τα ιικά αντιγόνα και τα αντίστοιχα αντισώματά τους μπορούν να ανιχνευθούν στον ορό μετά από μόλυνση με HBV και η σωστή ερμηνεία των αποτελεσμάτων είναι απαραίτητη για τη σωστή διάγνωση των διαφόρων κλινικών μορφών της HBV λοίμωξης [17].

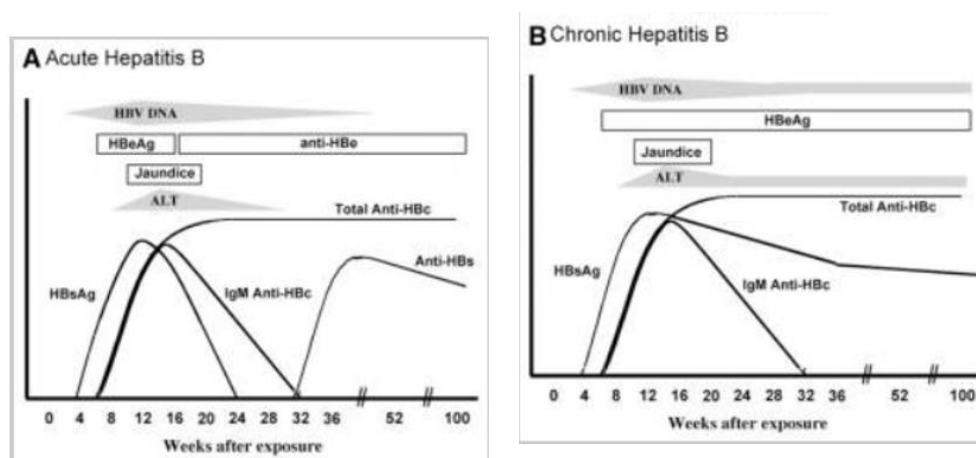
Πίνακας 2: Ορολογικοί και ιολογικοί δείκτες του ιού της ηπατίτιδας Β [17]

HBsAg	HBV λοίμωξη, οξεία ή χρόνια
HBeAg	Αντιγραφή και μολυσματικότητα του HBV σε υψηλό επίπεδο- δείκτης για την ανταπόκριση στη θεραπεία
HBV DNA	Δείκτης αντιγραφής του HBV- πρωταρχικός ιολογικός δείκτης για την ανταπόκριση στη θεραπεία
Anti-HBc (IgM)	Οξεία HBV λοίμωξη - θα μπορούσε να παρατηρηθεί και σε έξαρση της χρόνιας ηπατίτιδας Β
Anti-HBc (IgG)	Ανάρρωση ή χρόνια HBV λοίμωξη
Anti-HBs	Ανάρρωση από λοίμωξη HBV ή δείκτης εμβολιασμού HBV- ανοσία στη λοίμωξη HBV (ο τίτλος μπορεί να μετρηθεί για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας του εμβολίου)
Anti-HBe	Αντιγραφή και μολυσματικότητα του HBV σε χαμηλό επίπεδο- δείκτης για την ανταπόκριση στη θεραπεία
Anti-HBc (IgG) και anti-HBs	Προηγούμενη HBV λοίμωξη - θα μπορούσε να μην υπάρχουν anti-HBs
Anti-HBc (IgG) και HBsAg	Χρόνια HBV λοίμωξη
Anti-HBc (IgG) και/ή anti-HBs και HBV DNA (PCR)	Λανθάνουσα HBV λοίμωξη

Οι πρώτοι ορολογικοί δείκτες που ανιχνεύονται στον ορό είναι το HBV DNA και στη συνέχεια το HBsAg και το HBeAg [33]. Το αυστραλιανό αντιγόνο HBsAg μπορεί να ανιχνευθεί 1-2 εβδομάδες ή αργότερα, 11-12 εβδομάδες μετά την έκθεση και η παραμονή του αποτελεί δείκτη χρόνιας λοίμωξης. Το HBeAg συσχετίζεται με την παρουσία υψηλών επιπέδων αντιγραφής και μολυσματικότητας του HBV [34]. Μέσα σε λίγες εβδομάδες από την εμφάνιση των ορολογικών δεικτών, τα επίπεδα των ηπατικών τρανσαμινασών (αλανίνης- ALT και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης- AST) στον ορό αρχίζουν να αυξάνονται και μπορεί να εμφανιστεί ίκτερος. Το HBeAg συνήθως δεν είναι πια θετικό νωρίς, κατά την κορύφωση της κλινικής νόσου, ενώ το HBsAg και το HBV-DNA παραμένουν συνήθως στον ορό κατά τη διάρκεια των κλινικών συμπτωμάτων και δεν γίνονται πια ανιχνεύσιμα με την ανάρρωση. Κατά τη διάρκεια της οξείας ηπατίτιδας Β, τα αντισώματα έναντι του HBcAg (αντι-HBc) εμφανίζονται γενικά λίγο πριν από την έναρξη της κλινικής νόσου, με το αρχικό αντίσωμα να είναι κυρίως IgM, η οποία στη συνέχεια μειώνεται σε τίτλο καθώς εμφανίζονται επίπεδα IgG anti-HBc. Το αντίσωμα έναντι του HBeAg (anti-HBe) εμφανίζεται συνήθως λίγο μετά την κάθαρση του HBeAg, συχνά κατά την κορύφωση της κλινικής νόσου. Η έναρξη της περιόδου ανάρρωσης μπορεί να χαρακτηρίζεται από την απώλεια του HBeAg και την εμφάνιση του anti-HBe. Το αντίσωμα έναντι του HBsAg εμφανίζεται αργά κατά τη διάρκεια της λοίμωξης, συνήθως κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης ή μετά την κάθαρση του HBsAg. Το anti-HBs παραμένει μετά την ανάρρωση, καθώς είναι το αντίσωμα που σχετίζεται με την ανοσία έναντι του HBV. Ωστόσο, υπάρχει ένα ποσοστό ασθενών, περίπου 10-15% οι οποίοι αναρρώνουν από ηπατίτιδα Β και δεν αναπτύσσουν ανιχνεύσιμα anti-HBs και έχουν μόνο τα αντισώματα anti-HBc ως δείκτη προηγούμενης λοίμωξης. Επομένως, η μέτρηση του τίτλου αντισωμάτων anti-HBc είναι το πιο αξιόπιστο μέσο αξιολόγησης της προηγούμενης λοίμωξης από τον HBV, ενώ η μέτρηση του τίτλου αντισωμάτων anti-HBs χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της ανοσιακής απάντησης στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β [35]. Οι ασθενείς που αναπτύσσουν χρόνια ηπατίτιδα Β εμφανίζουν HBV DNA, HBsAg, HBeAg και anti-HBc. Ο ικός πολλαπλασιασμός επιμένει σε αυτά τα άτομα όμως και τα HBsAg, HBeAg και HBV DNA εξακολουθούν να ανιχνεύονται στον ορό, συχνά σε υψηλούς τίτλους. Τα περισσότερα άτομα έχουν θετικό το αυστραλιανό

αντιγόνο (HBsAg) για αρκετά χρόνια, ίσως και για όλη τους τη ζωή, και εμφανίζουν χρόνιας ηπατικής βλάβης (χρόνια ηπατίτιδα) που μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική ίνωση και κίρρωση. Τα άτομα με χρόνια HBV λοίμωξη διατρέχουν επίσης υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν τελικά ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [5].

Εικόνα 4: Η κλινική πορεία και τα ορολογικά προφίλ (A) της οξείας και (B) της χρόνιας ηπατίτιδας B [17].



Κλινικές εκδηλώσεις της ηπατίτιδας B

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B μπορεί να προκαλέσει οξεία ή/και χρόνια λοίμωξη και μπορεί να είναι ασυμπτωματική, με ήπια συμπτώματα ή με σοβαρά συμπτώματα. Πολύ σημαντικό ρόλο παίζει η ηλικία που θα συμβεί η λοίμωξη. Το 90% των νεογνών και των βρεφών τα οποία θα μολυνθούν θα αναπτύξουν χρόνια λοίμωξη [36]. Αντίθετα, κάτω από το 5% των εφήβων που θα μολυνθούν από τον ιό της ηπατίτιδας B θα αναπτύξουν χρόνια λοίμωξη [37], [38], [39], [40], [41]. Τα παιδιά με χρόνια λοίμωξη είναι συνήθως ασυμπτωματικά αλλά μπορεί να αναπτύξουν χρόνια ηπατική νόσο ή ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα [36] αλλά και εξωηπατικές εκδηλώσεις [42]. Οι εξωηπατικές εκδηλώσεις της ηπατίτιδας B

παρουσιάζονται στο 1-10% των ασθενών που έχουν μολυνθεί από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) και σε αυτές ανήκουν το η οξεία νεκρωτική αγγειίτιδα (οξώδης πολυαρτηρίτιδα), η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα και η βλατιδώδης ακροδερματίτιδα της παιδικής ηλικίας (σύνδρομο “Gianotti-Crosti”) [43], [44]. Παρόλο που η αιτιολογία αυτών των εκδηλώσεων είναι άγνωστη, πιθανή συσχέτιση παρουσιάζουν τα υψηλά επίπεδα HBV αντιγόνων [17]. Στα παιδιά είναι πιο συχνή η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα και το σύνδρομο “Gianotti-Crosti. Η μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα ως εξωηπατική εκδήλωση στα παιδιά παρουσιάζεται συνήθως σε χώρες με υψηλό επιπολασμό της HBV λοίμωξης. Περίπου το 30%-60% των παιδιών με μεμβρανώδη σπειραματονεφρίτιδα εμφανίζουν αυτόματη ύφεση, ιδίως με την ορομετατροπή του HBeAg [17]. Η βλατιδώδης ακροδερματίτιδα της παιδικής ηλικίας (σύνδρομο Gianotti-Crosti) χαρακτηρίζεται από πολλαπλές δερματικές βλάβες οι οποίες είναι μικρές ροζ-καφέ βλατίδες και μερικές φορές φυσαλίδες, μη κνησμώνειες, μπορεί να συρρέουν σε πλάκες και συνήθως βρίσκονται στα άκρα και λιγότερο συχνά στον κορμό. Το αυτό σύνδρομο διαρκεί περίπου 15 με 20 ημέρες και μπορεί είτε να προηγείται είτε να ακολουθεί την εμφάνιση ίκτερου στην περίπτωση οξείας ηπατίτιδας Β. Μερικές φορές μπορεί να συνοδεύεται από γενικευμένη λεμφαδενοπάθεια και ηπατομεγαλία [17], [45].

Η HBV λοίμωξη είναι συνήθως ασυμπτωματική στα παιδιά που έχουν μολυνθεί από κάδετη μετάδοση (**Εικόνα 3**) [46], [47]. Ωστόσο, η οξεία HBV λοίμωξη σχετίζεται με σοβαρά συμπτώματα τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες [48], [49].

Εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Β

Η HBV λοίμωξη εξακολουθεί να αποτελεί την κύρια αιτία καρκίνου του ήπατος και προκαλεί σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα παγκοσμίως, επομένως η ανοσοποίηση κατά της ηπατίτιδας Β είναι πολύ σημαντική. Ο άνθρωπος αποτελεί τη μόνη δεξαμενή του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) και, ως εκ τούτου, μια ολοκληρωμένη στρατηγική ελέγχου με εμβολιασμό κατά του HBV θα μπορούσε να οδηγήσει στην εξάλειψη του ιού [50]. Παρά τη σημαντική ανάπτυξη και την πρόοδο

της αντικής θεραπείας, η πρωτογενής πρόληψη της λοίμωξης με εμβολιασμό είναι υψίστης σημασίας για τη δημόσια υγεία [51]. Ο παγκόσμιος εμβολιασμός είναι, στην πραγματικότητα, η πιο οικονομική μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη μείωση των περιπτώσεων λοίμωξης από τον HBV [52].

Ο στόχος της ενεργητικής ανοσοποίησης κατά του HBV είναι η ενίσχυση της ανοσίας στον ξενιστή με αποτέλεσμα την κάθαρση του αντιγόνου επιφανείας του HBV (HBsAg) και τον συνεχή έλεγχο του πολλαπλασιασμού του HBV. Οι στρατηγικές εμβολιασμού κατά του HBV περιλαμβάνουν τη χορήγηση ανασυνδυασμένου εμβολίου HBsAg, εμβολίου T-κυττάρων, εμβολίων DNA, αποπτωτικών κυττάρων που εκφράζουν αντιγόνα του HBV και ιικών φορέων που εκφράζουν πρωτεΐνες του HBV. Η παθητική ανοσοποίηση με τη χορήγηση ανοσοσφαιρίνης HBV χρησιμοποιείται περιστασιακά για την παροχή άμεσης προστασίας μέχρι να εμφανιστεί μια αποτελεσματική ανοσιακή απάντηση στο ανοσοποιητικό σύστημα του ξενιστή, καθώς και μεταξύ ατόμων που δεν σχηματίζουν αποτελεσματική ανοσιακή απάντηση στον συμβατικό εμβολιασμό κατά του HBV [53].

Ιστορία και ανάπτυξη του εμβολίου της ηπατίτιδας B

Τα πρώτα εμβόλια κατά της ηπατίτιδας B, πρώτη γενιά εμβολίων, τα οποία ήταν διαθέσιμα στο εμπόριο από το 1982, ήταν εμβόλια προερχόμενα από πλάσμα. Ο Αμερικανός μικροβιολόγος Maurice Hilleman υπέθεσε ότι, με ένα εμβόλιο που περιέχει το αντιγόνο επιφανείας- HBsAg, θα μπορούσε να παραχθεί αντίσωμα έναντι του HBsAg. [32] Έτσι, παρήγαγε αυτά τα εμβόλια συλλέγοντας το Αυστραλιανό αντιγόνο -HBsAg (σωματίδια 22 nm) από το πλάσμα ασυμπτωματικών ατόμων που είχαν προσβληθεί από χρόνια HBV λοίμωξη [7]. Τα σωματίδια στο συγκεντρωτικό πλάσμα «καθαρίστηκαν» σε μεγάλο βαθμό και τυχόν υπολειπόμενα μολυσματικά σωματίδια αδρανοποιήθηκαν με διάφορους συνδυασμούς ουρίας, πεψίνης, φορμαλδεΰδης και θερμότητας. Τα εμβόλια που προέρχονται από πλάσμα έχουν διερευνηθεί με επιτυχία σε αρκετές εκατοντάδες

εκατομμύρια άτομα, οδηγώντας στα πρώτα εμβόλια ηπατίτιδας Β που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας [7].

Αυτά τα πρώτα εμβόλια κατά του HBV παρασκευάστηκαν με την ονομασία Heptavax B (Merck) και Hevac B (Institut Pasteur) και απευδύνονταν σε ορισμένες ομάδες υψηλού κινδύνου, που αποτελούσαν το επίκεντρο του προγράμματος ανοσοποίησης εκείνη την εποχή. Αν και οι ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια αυτών των εμβολίων όσον αφορά τη μετάδοση παθογόνων παραγόντων που μεταδίδονται με το αίμα, συμπεριλαμβανομένου του ιού της ανθρωπίνης ανοσοανεπάρκειας (HIV), αποδείχθηκαν αβάσιμες, οι ανησυχίες του κοινού σχετικά με την ασφάλεια του εμβολίου που προέρχεται από πλάσμα παρέμειναν και εμπόδισαν την αποδοχή του σε πολλούς πληθυσμούς [54]. Άλλα εμπόδια για την υψηλή εμβολιαστική κάλυψη περιλάμβαναν το υψηλό κόστος των εμβολίων και την έλλειψη παγκόσμιας πολιτικής για τα εμβόλια [7].

Το 1986 αναπτύχθηκε το πρώτο γενετικά τροποποιημένο εμβόλιο κατά της ηπατίτιδας Β με ανασυνδυασμένο HBsAg, με αποτέλεσμα να δημιουργηθεί μια δεύτερη γενιά εμβολίων κατά του HBV που αντικατέστησε πλήρως τα εμβόλια που προέρχονται από πλάσμα. Η ανάπτυξη της τεχνολογίας του ανασυνδυασμένου DNA για την έκφραση του HBsAg σε μύκητες (*Saccharomyces cerevisiae*, *Pichia pastoris*, *Hansenula polymorpha*), και αργότερα σε κύτταρα δηλαστικών, όπως τα κύτταρα της ωοθήκης του κινέζικου χάμστερ, προσέφερε τη δυνατότητα παραγωγής μεγάλων ποσοτήτων εμβολίου. Αρχικά, τα εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Β χορηγήθηκαν σε επιλεγμένους πληθυσμούς ενηλίκων με αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονταν με το επάγγελμα ή τον τρόπο ζωής. Η προσέγγιση αυτή παρείχε προστασία στα εμβολιασθέντα άτομα, αλλά δεν μείωσε τη συνολική επίπτωση των λοιμώξεων από τον HBV [55].

Τα ανασυνδυασμένα εμβόλια από μύκητες, τα οποία είναι τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα, παρασκευάζονται με έκφραση της πρωτεΐνης HBsAg σε γενετικά τροποποιημένα κύτταρα μυκήτων (*Saccharomyces cerevisiae*) [56], [57], που περιέχουν το γονίδιο S. Το HBsAg του HBV αυτοσυναρμολογείται σε σωματίδια που μοιάζουν με ιό (virus-like particles -VLPs) και η χρήση του ως εμβόλιο έχει ως αποτέλεσμα προστατευτική αντική ανοσία έναντι των λοιμώξεων

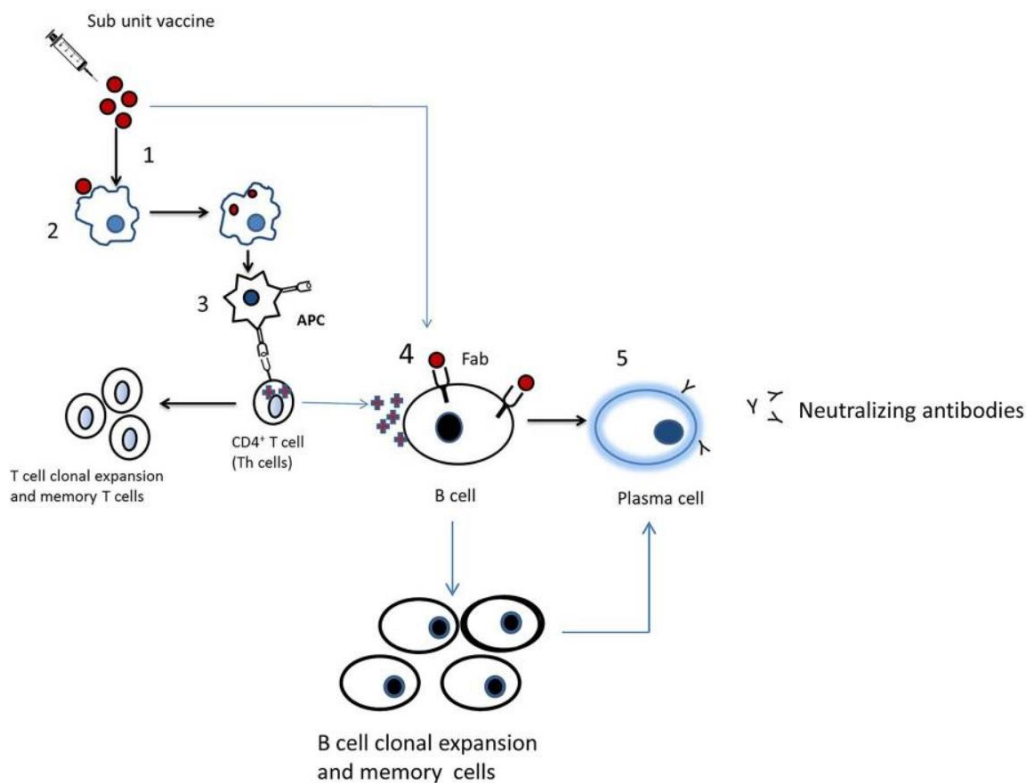
από τον HBV. Τα ανασυνδυασμένα εμβόλια ηπατίτιδας Β αποτελούν αξιομνημόνευτο ορόσημο στον τομέα της εμβολιολογίας, καθώς ήταν τα πρώτα εμβόλια που βασίστηκαν σε VLPs (virus-like particles) [7].

Τα εμβόλια που προέρχονται από κύτταρα δηλαστικών περιέχουν γλυκοζυλιωμένες πρωτεΐνες pre-S1 και pre-S2, εκτός από την κύρια πρωτεΐνη HBsAg. Τα εμβόλια αυτά τα οποία δεν καλύπτουν μόνο τον επίτοπο S του HBsAg, καθώς και ορισμένα νέα σκευάσματα ανοσοενιχυτικών που έχουν αναπτυχθεί και αναπτύσσονται, έχει αποδειχθεί ότι είναι πιο ανοσογόνα σε σύγκριση με τα εμβόλια δεύτερης γενιάς. Παρόλο που είναι αρκετά ακριβά για να συμπεριληφθούν στα προγράμματα καθολικού εμβολιασμού, μπορούν να παρέχουν προστασία σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα και σε άτομα που δεν ανταποκρίνονται στα εμβόλια.

Τα εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Β διατίθενται ως μονοδύναμα σκευάσματα για δόσεις που γίνονται κατά τη γέννηση σε νεογνά υψηλού κινδύνου ή για τον εμβολιασμό ενηλίκων ατόμων που διατρέχουν κίνδυνο, καθώς και ως συνδυασμένα εμβόλια (π.χ. εμβολιασμός βρεφών, συμπεριλαμβανομένου εμβολίου διφθερίτιδας-τετάνου-κοκκύτη, *Haemophilus influenzae* τύπου b και αδρανοποιημένου εμβολίου πολιομυελίτιδας). Σημαντική πρόοδος στην παγκόσμια αντιμετώπιση της ιογενούς ηπατίτιδας επιτεύχθηκε με την εισαγωγή του εμβολιασμού ρουτίνας κατά της ηπατίτιδας Β μέσω του προγράμματος ανοσοποίησης του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), που διευκολύνθηκε από την εισαγωγή συνδυασμένων εμβολίων. Τα εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Β είναι γενικά σταθερά για 3 έως 4 έτη από την ημερομηνία παρασκευής, εάν αποθηκεύονται σε θερμοκρασία μεταξύ 2°C και 8°C [7].

Εικόνα 5: Σχηματική αναπαράσταση του μηχανισμού δράσης του εμβολίου HBV.

1. Το εμβόλιο HBV που περιέχει πρωτεΐνες HBsAg απορροφάται και επεξεργάζεται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. 2. Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα επεξεργάζονται το αντιγόνο και το προσκολλούν στην επιφάνειά τους. 3. Τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα παρουσιάζουν το αντιγόνο στα T βοηθητικά κύτταρα, οδηγώντας σε κλωνικό πολλαπλασιασμό των T- κυττάρων καθώς και στην παραγωγή T -κυττάρων μνήμης. 4. Το αντιγόνο μπορεί να αναγνωριστεί άμεσα από τα B κύτταρα, προκαλώντας μια ασθενή ανοσολογική απόκριση, με τη σύνδεση του αντιγόνου στην περιοχή Fab στον υποδοχέα των B-κυττάρων και επίσης την απελευθέρωση κυτταροκινών από τα T-βοηθητικά κύτταρα. 5. Τα B-κύτταρα ωριμάζουν σε πλασματοκύτταρα για την παραγωγή εξουδετερωτικών αντισωμάτων. Επίσης, υφίστανται κλωνικό πολλαπλασιασμό και σχηματισμό κυττάρων μνήμης για μελλοντική άμυνα [53]



Τα εμβόλια κατά της ηπατίτιδας Β έχουν αποδειχθεί ασφαλή, ιδιαίτερα ανοσογόνα και προστατευτικά. Οι τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ερύθημα, οίδημα, σκλήρυνση) είναι γενικά ήπιες και παροδικές και οι συστηματικές αντιδράσεις (κόπωση, πυρετός, πονοκέφαλος, ναυτία, κοιλιακό άλγος) είναι σπάνιες. Σε κλινικές δοκιμές πριν από την άδεια κυκλοφορίας των εμβολίων, στις οποίες συμμετείχαν εκατοντάδες χιλιάδες λήπτες εμβολίων που προέρχονται από πλάσμα ή ανασυνδυασμένα εμβόλια ηπατίτιδας Β, δεν αναφέρθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που θα μπορούσαν να αποδοθούν στα εμβόλια. [58].

Εμβολιαστικό σχήμα κατά της ηπατίτιδας Β

Σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού Παιδιών και Εφήβων το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β χορηγείται:

1. Στη γέννηση:
 - a. Όταν η μητέρα είναι φορέας του ιού της ηπατίτιδας Β (HbsAg +), η 1η δόση του μονοδύναμου εμβολίου HepB, καθώς και 0,5 ml υπεράνοσης γ-σφαιρίνης έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β (HBIG), πρέπει να χορηγηθούν ταυτόχρονα και σε διαφορετικά σημεία εντός 12 ωρών από τη γέννηση.
 - b. Σε περίπτωση που δεν είναι γνωστή η κατάσταση φορέας της μητέρας, η 1^η δόση του εμβολίου HepB πρέπει να χορηγείται εντός 12 ωρών από τη γέννηση. Στη συνέχεια να γίνεται άμεσα έλεγχος για επιφανειακό αντιγόνο (HBsAg) στη μητέρα και αν είναι θετική, να χορηγείται και HBIG στο νεογνό, όχι αργότερα από την ηλικία της μίας εβδομάδος.

Δόσεις εμβολίου HepB μετά την 1^η δόση στη γέννηση:

- Η 2η δόση του εμβολίου στα παιδιά μητέρων φορέων που εμβολιάζονται στη γέννηση πρέπει να χορηγείται σε ηλικία 1–2 μηνών και η τρίτη δόση όχι πριν την ηλικία των 24 εβδομάδων (6 μηνών).

- Χορήγηση 4^{ης} δόσης συνιστάται σε πρόωρα, στα οποία η πρώτη δόση χορηγήθηκε ενώ το βάρος τους ήταν $\leq 2000\text{g}$.
- Όλα τα παιδιά μητέρων-φορέων πρέπει να ελέγχονται μετά την συμπλήρωση και των 3 δόσεων HepB εμβολίου, στην ηλικία 9–12 μηνών, για HBsAg και anti-HBs. Επανάληψη με 1^η δόση εμβολίου HepB και έλεγχος για anti-HBs ένα μήνα αργότερα συστήνεται στα παιδιά δετικών μητέρων που εμβολιάστηκαν στη γέννηση και δεν ανέπτυξαν αντισώματα (anti-HBs $< 10\text{ mIU/ml}$).

2. Μετά τη γέννηση:

- Τα παιδιά που δεν εμβολιάζονται στη γέννηση πρέπει να λαμβάνουν 3 δόσεις εμβολίου HepB ως εξής:
 - Σχήμα 0, 1, και 6 μήνες, αρχίζοντας από την ηλικία των 2 μηνών.
 - Μεσοδιάστημα μεταξύ 1^{ης} και 2^{ης} δόσης: τουλάχιστον 4 εβδομάδες.
 - Μεσοδιάστημα μεταξύ της 1^{ης} και 3^{ης} δόσης: τουλάχιστον 4 μήνες.
 - Η τελευταία δόση δεν πρέπει να χορηγείται πριν την ηλικία των 24 εβδομάδων (6 μηνών).
 - Ο εμβολιασμός μπορεί να γίνει και με τη χρήση εξαδύναμων εμβολίων, σύμφωνα με τα δοσολογικά σχήματα που αναφέρονται στα φύλλα οδηγιών των αντίστοιχων εμβολίων. [59]

Ανοσιακή απάντηση στο εμβόλιο της ηπατίτιδας B

Όσον αφορά την προστασία από τον HBV, διαπιστώθηκε ότι τόσο τα μονοδύναμα όσο και τα συνδυασμένα εμβόλια παρέχουν παρόμοια ποσοστά ανοσιακής απάντησης [52].

Η χορήγηση του εμβολίου της ηπατίτιδας B προκαλεί τίτλους αντισωμάτων anti-HBs $\geq 10\text{ mIU/ml}$ σε $>90\%$ των υγιών ενηλίκων ληπτών εμβολίων. Τα ανοσολογικά ικανά άτομα που επιτυγχάνουν τίτλο αντισωμάτων anti-HBs $\geq 10\text{ mIU/ml}$ θεωρούνται προστατευμένα από την οξεία και χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα B [60].

Πάνω από το 95 % των βρεφών και των παιδιών και πάνω από το 90 % των ενηλίκων επιτυγχάνουν προστατευτικό τίτλο αντισωμάτων anti-HBs ≥ 10 mIU/ml μετά την ολοκλήρωση του βασικού εμβολιαστικού σχήματος.

Σε υγιείς, ανοσοεπαρκείς ενήλικες, η διάρκεια της προστασίας που παρέχει ο εμβολιασμός κατά της ηπατίτιδας Β θεωρείται ότι διατηρείται για τουλάχιστον δύο δεκαετίες, [61] ακόμη και δια βίου [62].

Μη ανταπόκριση στον εμβολιασμό κατά του HBV θεωρείται τίτλος αντισωμάτων anti-HBs ορού < 10 mIU/ml μετά από το βασικό σχήμα εμβολιασμού. Κύριο παράγοντα αποτελεί ένα «ελάττωμα» στο τμήμα των T-κυττάρων που είναι ειδικά για το HBsAg. Άλλα χαρακτηριστικά που καθορίζουν την ανταπόκριση ενός ατόμου στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β, είναι η μεγάλη ηλικία, το κάπνισμα, ο δείκτης μάζας σώματος, το φύλο, η ταυτόχρονη χρόνια νόσος, η αιμοκάθαρση, η ανοσοανεπάρκεια, η χρόνια HBV λοίμωξη, η κοιλιοκάκη, οι ακατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης κ.α. Η απουσία ικανοποιητικής ανοσιακής απάντησης μπορεί να οφείλεται επίσης σε γενετική προδιάθεση που συνδέεται με το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας, [53] και τον HLA γονότυπο. Τα Ανθρώπινα Λευκοκυτταρικά Αντιγόνα (Human Leukocyte Antigens, HLA) ή αλλιώς Αντιγόνα Ιστοσυμβατότητας διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στη δραστηριότητα του ανθρώπινου ανοσοποιητικού συστήματος και η έκφραση ορισμένων ειδικών αντιγόνων HLA θα μπορούσε να τροποποιήσει την ανοσολογική απόκριση στους εμβολιασμούς.

Περίπου το 5% των υγιών ενηλίκων της Καυκάσιας φυλής αποτυγχάνει να αναπτύξει επαρκή ανοσιακή απάντηση μετά από το βασικό σχήμα εμβολιασμού για την ηπατίτιδα Β. Η υπόθεση ότι τα γονίδια που σχετίζονται με το Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας (MHC) μπορεί επίσης να ελέγχουν την ανθρώπινη ανοσολογική απόκριση στο HBsAg έγινε για πρώτη φορά από τους Walker et al., οι οποίοι παρατήρησαν σημαντική περίσσεια HLA-DR7 και πλήρη απουσία HLA-DR1 σε άτομα με τίτλο αντισωμάτων anti-HBs < 10 mIU/ml. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώθηκε και επεκτάθηκε από πολυάριθμους άλλους ερευνητές [64].

Κοιλιοκάκη

Η κοιλιοκάκη είναι μια αυτοάνοση πολυσυστηματική διαταραχή η οποία προσβάλλει κυρίως το λεπτό έντερο και πυροδοτείται από την κατανάλωση τροφών που περιέχουν γλουτένη σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα. Ο επιπολασμός της νόσου στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 0,5 έως 2%, με μέσο όρο περίπου 1%. Η ανάπτυξη της εντεροπάθειας από κοιλιοκάκη εξαρτάται από μια σύνθετη ανοσολογική απόκριση στις πρωτεΐνες της γλουτένης [65].

Παθογενετικοί μηχανισμοί

Η εντεροπάθεια που σχετίζεται με την κοιλιοκάκη είναι αποτέλεσμα της «παρουσίασης» πεπτιδικών θραυσμάτων γλιαδίνης, από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα μέσω των HLA πρωτεϊνών. Οι πρωτεΐνες HLA κωδικοποιούνται από γονίδια στον τόπο του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας που εδράζονται στο χρωμόσωμα 6 και εκφράζονται στην επιφάνεια των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Συγκεκριμένοι απλότυποι κωδικοποιούν πρωτεΐνες για συγκεκριμένα αντιγόνα. Οι απλότυποι DQ2 και DQ8 επιτρέπουν την «παρουσίαση» αντιγόνων γλουτένης από αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε ενεργοποίηση ανοσολογικής απόκρισης και την ανάπτυξη κοιλιοκάκης.

Η παρουσία τουλάχιστον ενός από αυτούς τους απλότυπους είναι απαραίτητη, αλλά δεν επαρκεί για την εμφάνιση κοιλιοκάκης. Περίπου το 35% των ατόμων στον πληθυσμό των Ηνωμένων Πολιτειών είναι φορείς ενός απλότυπου DQ2 ή DQ8, ωστόσο οι περισσότεροι δεν αναπτύσσουν ποτέ κοιλιοκάκη.

Διάφορες μελέτες του γονιδιώματος έχουν εντοπίσει πρόσθετους (σχετικά δευτερεύοντες) γενετικούς παράγοντες κινδύνου για την κοιλιοκάκη, αλλά τα DQ2 και DQ8 είναι τα γενετικά χαρακτηριστικά που σχετίζονται πιο έντονα με την ανάπτυξη κοιλιοκάκης [66]. Πιο συγκεκριμένα, το HLA-DQ2 είναι παρόν στο 90-95% των ασθενών με κοιλιοκάκη [67].

Έχουν επίσης προταθεί περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου για την κοιλιοκάκη, εκτός από την πρόσληψη γλουτένης.

Περιγεννητικοί παράγοντες, όπως το μικρό μέγεθος για την ηλικία κύησης και η εκλεκτικός (αλλά όχι επείγων) καισαρική τομή, έχουν συσχετιστεί με μέτριες αυξήσεις του κινδύνου κοιλιοκάκης, αν και τα δεδομένα για τις επιπτώσεις της καισαρικής τοκετού είναι μικτά.

Λοιμώξεις με μικρόβια όπως ο ροταϊός, είδη καμπυλοβακτηρίου, ή reovirus μπορεί να προκαλέσουν κοιλιοκάκη και ο εμβολιασμός κατά του ροταϊού μπορεί να είναι προστατευτικός.

Υπάρχει ενδιαφέρον για τον προσδιορισμό του μικροβιώματος που σχετίζονται με την ανάπτυξη της κοιλιοκάκης, επειδή αυτό μπορεί να αποτελεί έναν τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου.

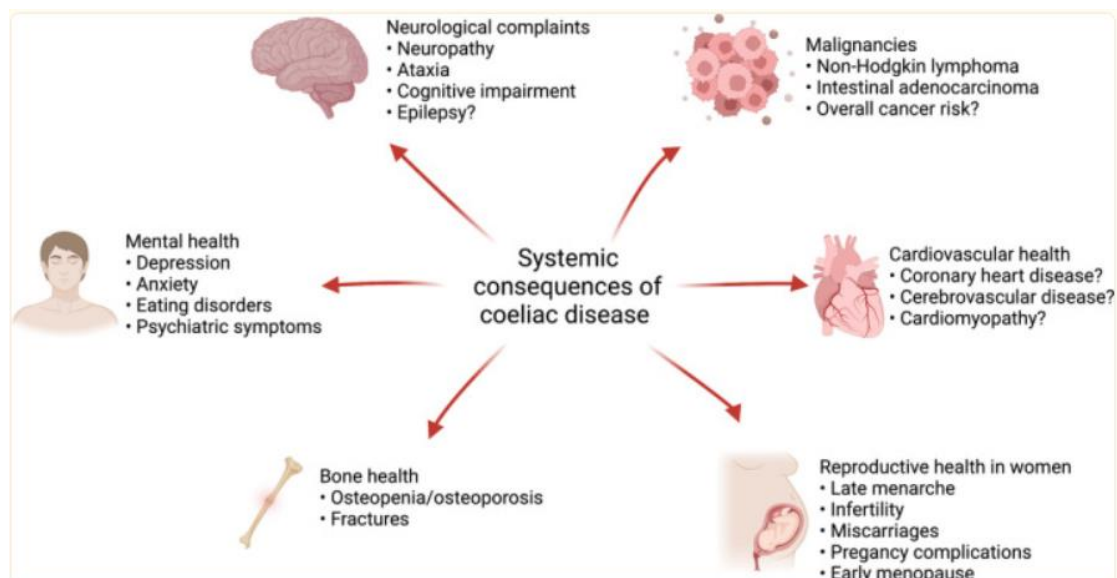
Επιδημιολογικές μελέτες διαπίστωσαν συσχετίσεις μεταξύ της χρήσης αντιβιοτικών και της εκλεκτικής καισαρικής τομής με την κοιλιοκάκη, οπότε η αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της κοιλιοκάκης μπορεί να αφορά αλλαγές στο μικροβίωμα που προκαλούνται από αυτές τις πρακτικές. Η υπόθεση ότι το μικροβίωμα χρησιμεύει ως μεσολαβητής μεταξύ άλλων παραγόντων κινδύνου (γενετικών και περιβαλλοντικών) και της κοιλιοκάκης υποστηρίχθηκε σε μια μελέτη που ανέλυσε το μικροβίωμα δειγμάτων κοπράνων από βρέφη που δήλαζαν αποκλειστικά [65].

Η εν λόγω μελέτη διαπίστωσε ότι τα βρέφη με τον απλότυπο HLA DQ2 είχαν ξεχωριστό μικροβίωμα (που χαρακτηριζόταν από υψηλότερα ποσοστά Firmicutes και Proteobacteria και χαμηλότερα ποσοστά Actinobacteria) σε σύγκριση με τα βρέφη που ήταν αρνητικά για DQ2 ή DQ8. Το εύρημα αυτό εγείρει την πιθανότητα ότι ο απλότυπος HLA αυξάνει τον κίνδυνο κοιλιοκάκης, εν μέρει, μέσω του μικροβιώματος. Ο μηχανισμός με τον οποίο το μικροβίωμα επηρεάζει τον κίνδυνο κοιλιοκάκης είναι άγνωστος. Μελέτες της πρωτεολυτικής δραστηριότητας των ειδών *Pseudomonas* στο δωδεκαδάκτυλο και των μικροβιακών μιμητών της γλουτένης υποδεικνύουν πιθανούς μεσολαβητές [65].

Κλινική εικόνα

Η κλινική εικόνα της κοιλιοκάκης είναι ποικίλη και περιλαμβάνει κλασικά και μη κλασικά συμπτώματα από το γαστρεντερικό σύστημα, όπως η διάρροια και η απώλεια βάρους αλλά και αρκετές εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως η σιδηροπενική αναιμία, κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα και νευρολογικά συμπτώματα [65], [66], [68].

Εικόνα 6: Ποικίλες εξωεντερικές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης [66]

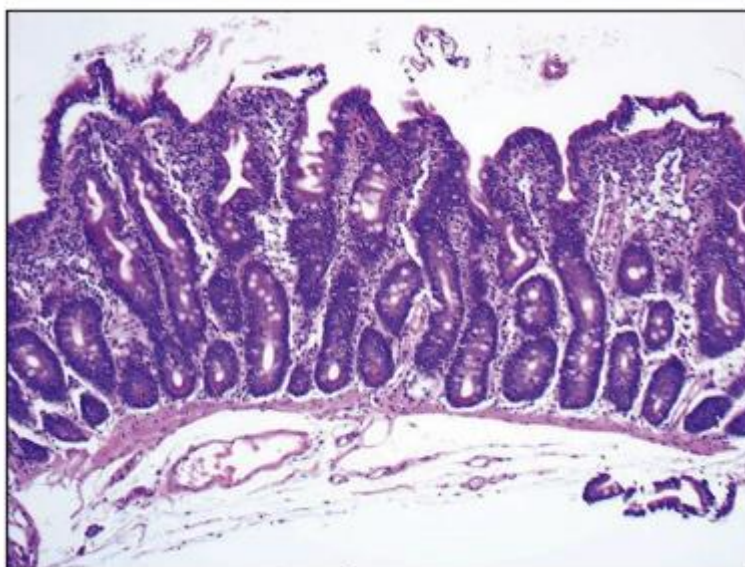


Από τα παιδιά που νοσούν από κοιλιοκάκη, μειωμένη οστική πυκνότητα θα παρουσιαστεί στο 7 έως 16% [69], [70]. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί φαίνεται να είναι πολύπλοκοι και να περιλαμβάνουν για παράδειγμα την δυσαπορρόφηση του ασβεστίου και της βιταμίνης D, φλεγμονώδεις μεσολαβητές και μηχανισμούς αυτοανοσίας [66]. Επίσης, τα παιδιά με κοιλιοκάκη μπορεί να παρουσιάσουν καθυστερημένη έναρξη εφηβείας και εμμηναρχής, ερπητοειδή δερματίτιδα, αναιμία και κοντό ανάστημα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, τα εξωεντερικά συμπτώματα είναι οι μόνες κλινικές εκδηλώσεις της κοιλιοκάκης ή εμφανίζονται σε συνδυασμό με διάρροια και δυσαπορρόφηση [71].

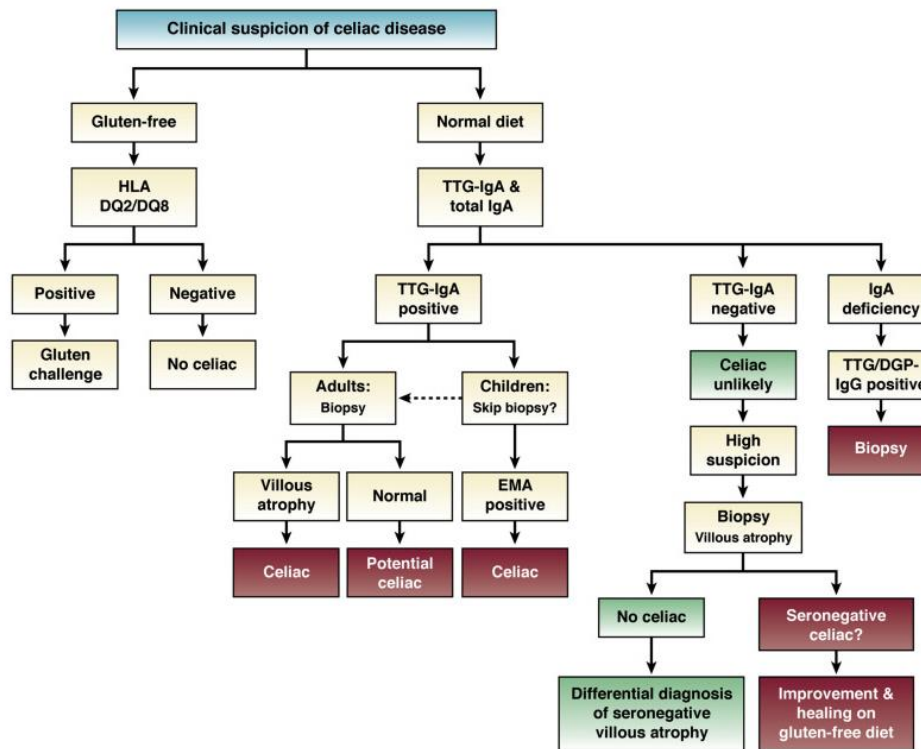
Διάγνωση

Για την διάγνωση της κοιλιοκάκης αξιολογούνται τα αντισώματα IgA έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (tissue transglutaminase, TTG) και τα αντισώματα IgA έναντι του ενδομυϊού τα οποία θα πρέπει να είναι θετικά και η ύπαρξη ατροφίας των εντερικών λαχνών σε βιοψία του λεπτού εντέρου [68]. Όλες οι ορολογικές εξετάσεις πρέπει να διενεργηθούν με τους ασθενείς σε δίαιτα με γλουτένη. Η επιβεβαίωση της διάγνωσης βασίζεται στον συνδυασμό ευρημάτων από το ατομικό αναμνηστικό, την κλινική εξέταση, τον ορολογικό έλεγχο και την ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού μαζί με την ιστολογική εξέταση πολλαπλών βιοψιών από το δωδεκαδάκτυλο [65].

Εικόνα 7: Βιοψία δωδεκαδακτύλου όπου φαίνεται η ατροφία των εντερικών λαχνών και η υπερπλασία των κρυπτών [65]



Εικόνα 8: Διαγνωστικός αλγόριθμος για την κοιλιοκάκη [65]



Γενετικός έλεγχος

Οι πολυμορφισμοί στο HLA-DQB1 (παραλλαγές A1*05 και B1*02) και στο HLA-DQA1 (παραλλαγές των αλληλόμορφων A1*03 και B1*0302) αυξάνουν τον κίνδυνο για κοιλιοκάκη. Οι εξετάσεις για αυτά τα αλληλόμορφα δεν απαιτούνται για τη διάγνωση της κοιλιοκάκης στους περισσότερους ασθενείς. Περίπου το ένα τρίτο του πληθυσμού της λευκής φυλής, αλλά σχεδόν το 100% των ασθενών με κοιλιοκάκη, φέρουν αυτά τα αλληλόμορφα. Ένα αρνητικό αποτέλεσμα από μια εξέταση για αυτές τις παραλλαγές μπορεί να αποκλείσει την κοιλιοκάκη (αρνητική προγνωστική αξία, >99%), αλλά δεν αναπτύσσουν όλοι οι φορείς αυτών των παραλλαγών κοιλιοκάκη - η προγνωστική αξία είναι μόνο περίπου 12%. Ο γενετικός έλεγχος χρησιμοποιείται για τον αποκλεισμό της κοιλιοκάκης σε συγκεκριμένες κλινικές καταστάσεις, όπως για ασθενείς με διαφορούμενα ευρήματα από την ιστολογία του λεπτού εντέρου, όπως εκείνοι με βαθμολογία Marsh I ή II, η οποία αντιστοιχεί σε αυξημένη ενδοεπιθηλιακή λεμφοκυττάρωση

και υπερπλασία των κρυπτών, αλλά χωρίς ατροφία των λαχνών (βαθμολογία Marsh III).

Ο γενετικός έλεγχος μπορεί να είναι χρήσιμος για την αξιολόγηση ασθενών που ακολουθούν δίαιτα χωρίς γλουτένη και δεν είχαν εξεταστεί για κοιλιοκάκη πριν από την έναρξη της δίαιτας, για ασθενείς με αμφίβολα αποτελέσματα από ορολογικές ή ιστολογικές αναλύσεις και για ασθενείς με υποψία ανθεκτικής κοιλιοκάκης για τους οποίους η διάγνωση της κοιλιοκάκης παραμένει υπό αμφισβήτηση. Αν και ο κίνδυνος είναι υψηλότερος σε άτομα ομόζυγα για τον απλότυπο DQ2 και χαμηλότερος σε άτομα ετερόζυγα για τον απλότυπο DQ8, αυτή η γενετική πληροφορία είναι λιγότερο χρήσιμη στην κλινική πρακτική, επειδή οι περισσότεροι ασθενείς εξακολουθούν να μην αναπτύσσουν κοιλιοκάκη. Η κύρια χρησιμότητα μιας γενετικής εξέτασης είναι η αρνητική προγνωστική της αξία [72].

Θεραπεία

Οι ασθενείς με κοιλιοκάκη πρέπει εφ' όρου ζωής να βρίσκονται υπό δίαιτα ελεύθερη γλουτένης. Η δίαιτα ελεύθερη γλουτένης επιβάλλει αυστηρή αποφυγή όλων των προϊόντων που περιέχουν πρωτεΐνες από σιτάρι, κριθάρι και σίκαλη [72].

Ανοσιακή απάντηση στο εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας B σε ασθενείς με γνωστή κοιλιοκάκη

Η κοιλιοκάκη μπορεί να προκαλέσει μείωση της ανοσιακής απάντησης σε παιδιά που έχουν εμβολιαστεί κατά του ιού της ηπατίτιδας B. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με κοιλιοκάκη έχουν την ίδια ανοσολογική απάντηση στους εμβολιασμούς σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, με εξαίρεση τον εμβολιασμό κατά του ιού της ηπατίτιδας B [73].

Πίνακας 3: Μελέτες όπου παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ μειωμένης ανοσιακής απάντησης (anti-HBs < 10 mIU/ml) και κοιλιοκάκης

	Ασθενείς με κοιλιοκάκη (anti-HBs < 10mIU/ml)	Υγιείς μάρτυρες (anti-HBs < 10mIU/ml)	Πληθυσμός	p-value	Επαναληπτική δόση εμβολίου	Ασθενείς με κοιλιοκάκη (anti-HBs < 10mIU/ml)	Υγιείς μάρτυρες (anti-HBs < 10mIU/ml)
Leonardi et al [74]	30/60(50%)	7/60(11.7%)	παιδιά	p< 0.0001	Όχι	-	-
Alishali et al [75]	8/25(32%)	0/20(0%)	ενήλικες	p = 0.006	Όχι	-	-
Zingone et al [76]	16/51(31.4%)	4/48(8.3%)	ενήλικες	p < 0.01	Ναι	10/14(71.4%)	1/4(25%)
Ertekin et al [77]	20/52(38.5%)	2/20(10%)	παιδιά	p < 0.05	Όχι	-	-
Noh et al [78]	13/19(68.4%)	-	ενήλικες	-	Όχι	-	-
Park et al [79]	14/26(53.9%)	2/18(11.1%)	παιδιά	p < 0.05	Όχι		

Πίνακας 4: Μελέτες όπου δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ μειωμένης ανοσιακής απάντησης (anti-HBs < 10 mIU/ml) και κοιλιοκάκης

	Ασθενείς με κοιλιοκάκη (anti-HBs < 10mIU/ml)	Υγιείς μάρτυρες (anti-HBs < 10mIU/ml)	Πληθυσμός	p-value	Επαναληπτική δόση εμβολίου	Ασθενείς με κοιλιοκάκη (anti-HBs < 10mIU/ml)	Υγιείς μάρτυρες (anti-HBs < 10 mIU/ml)
Ertem et al [80]	13/40(32.5%)	8/54(14.8%)	παιδιά	p<0.05	Ναι	1/28(3.6%)	-
Nemes et al [81]	52/106(49%)	28/113(22%)	παιδιά	p<0.001	Ναι	36/37(97.3%)	-

Η κοιλιοκάκη συγκαταλέγεται στις ασθένειες που σχετίζονται με συγκεκριμένα προφίλ HLA, τα οποία χαρακτηρίζονται κυρίως από την έκφραση του αντιγόνου HLA- DQ2 [63]. Πιο συγκεκριμένα, παρατηρούνται ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ των αλληλόμορφων HLA τάξης II και της ανταπόκρισης στον εμβολιασμό για την ηπατίτιδα Β. Τα αλληλόμορφα DRB1*03, DRB1*07, DQB1*02, DPB1*1101, (A1)-B8-DR3-SC01, B44-DR7-FC31, B18-DRB1*0301-DQB1*0201, Bw54-DR4-DRw53 σχετίζονται με την μη ικανοποιητική ανοσιακή απάντηση (< 10 IU/L) μετά τον εμβολιασμό για την ηπατίτιδα Β. Τα αλληλόμορφα DRB1*01 (DR1), DRB1*11 (DR5), DRB1*15 (DR2), DQB1*0501, and DPB1*0401 σχετίζονται με την υψηλή ανοσιακή απάντηση (anti-HBs > 10 mIU/ml) μετά τον εμβολιασμό για την ηπατίτιδα Β [64].

Η σχέση μεταξύ της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β (HBV) και της κοιλιοκάκης φαίνεται να είναι αμφιλεγόμενη. Υπάρχουν σχετικά λίγα δεδομένα σχετικά με σχέση μεταξύ της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β (HBV) και κοιλιοκάκης, αν και ένα το ένα τρίτο του παγκόσμιου πληθυσμού (περίπου 2 δισεκατομμύρια άνθρωποι) έχουν μολυνθεί από την ηπατίτιδα Β. Έχει αναφερθεί ότι το ποσοστό ανοσιακής απάντησης στον εμβολιασμό κατά του HBV σε ασθενείς με κοιλιοκάκη είναι χαμηλότερο (30%-50%) από ό,τι στο γενικό πληθυσμό (4%-10%) [67].

ΚΥΡΙΟ ΜΕΡΟΣ

Ερευνητικοί στόχοι-Σκοπός μελέτης

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η αξιολόγηση της ανοσιακής απάντησης στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β σε παιδιά με κοιλιοκάκη, που παρακολουθούνται στα Τακτικά Παιδογαστρεντερολογικά Ιατρεία του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν και η σύγκριση με υγιείς μάρτυρες που προσέρχονται Τακτικά Εξωτερικά Παιδιατρικά Ιατρεία του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν».

Σχεδιασμός μελέτης

Πληθυσμός

Η παρούσα μελέτη κοόρτης περιλαμβάνει τη συμμετοχή 183 βρεφών και παιδιών (90 παιδιά με κοιλιοκάκη υπό αυστηρή δίαιτα χωρίς γλουτένη και 93 υγιή παιδιά, χωρίς υποκείμενο νόσημα) ηλικίας δύο έως δεκαοκτώ ετών, που επισκέφθηκαν τα Τακτικά Εξωτερικά Παιδιατρικά και Παιδογαστρεντερολογικά Ιατρεία του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν».

Για κάθε παιδί που συμμετείχε στη μελέτη πραγματοποιήθηκε συμπλήρωση ενός εντύπου συλλογής δημογραφικών και κλινικών δεδομένων. Τα δεδομένα περιλάμβαναν το φύλο, την ηλικία, το ιατρικό ιστορικό και συγκεκριμένα εάν έχουν κοιλιοκάκη, την ηλικία διάγνωσης της νόσου και την εμβολιαστική κάλυψη για την ηπατίτιδα Β (τις δόσεις και το είδος του εμβολίου). Τα Βιβλιάρια Υγείας του κάθε παιδιού προσκομίστηκαν από τους γονείς και επανεξετάστηκαν σε κάθε περίπτωση για να διασφαλιστεί η εγκυρότητα και η πληρότητα του εμβολιασμού.

Ο παιδιατρικός πληθυσμός που συμμετείχε είχε ολοκληρώσει τον βασικό εμβολιασμό κατά του HBV, σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού Παιδιών και Εφήβων.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν άτομα που δεν είχαν εμβολιαστεί σύμφωνα με το Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού Παιδιών και Εφήβων.

Υπογεγραμμένο έντυπο συγκατάδεσης ελήφθη από όλους τους γονείς-νόμιμους κηδεμόνες των συμμετεχόντων κατόπιν ενημέρωσης.

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Επιτροπή Βιοηθικής και Δεοντολογίας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικών» (Αριθμός Πρωτοκόλλου: ΕΒΔ43/25-01-2023, Συνεδρίαση 2023 του Ε.Σ στις 07-02-2023, Γ'ΠΑΙΔ,ΕΒΔ,660/21-09-2023).

Μεθοδολογία

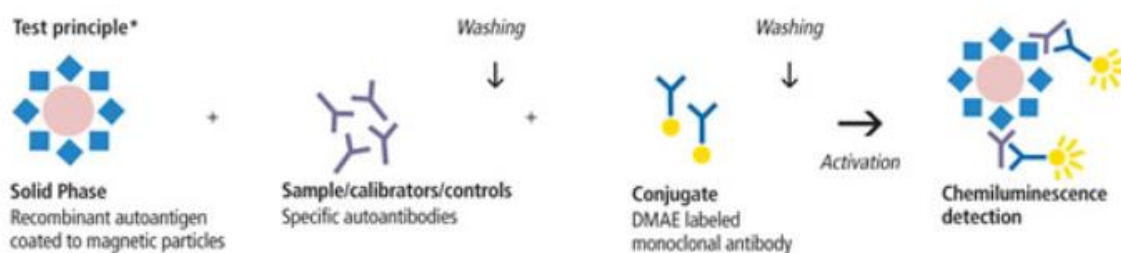
Τα δείγματα αίματος ελήφθησαν κατά τον προγραμματισμένο έλεγχο των παιδιών και δεν πραγματοποιήθηκαν επιπλέον αιμοληψίες. Στη συνέχεια, εξετάσθηκαν για την παρουσία αντισωμάτων κατά του Αυστραλιανού αντιγόνου (anti-HBsAg) στο Μικροβιολογικό τμήμα του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικών» με την ενζυμική ανοσοδοκιμασία της χημειοφωταύγειας (Chemiluminescence Microparticles Immunoassay – CMIA ή ChLIA, αναλυτής Abbott Alinity i-Εικόνα 10).

Η χημειοφωταύγεια είναι το φυσικό φαινόμενο της φωτεινής ακτινοβολίας από μία εξώθερμη χημική αντίδραση (A+B). Η οξειδοαναγωγική αυτή αντίδραση παρέχει την ενέργεια σε προϊόν της, ώστε αυτό να διεγερθεί (C*). Καθώς αμέσως αποδιεγείρεται για να επιστρέψει σε σταθερή ενεργειακή κατάσταση (C), εκπέμπει χαρακτηριστική φωτεινή ακτινοβολία (hv). Η συνολική αντίδραση περιγράφεται απλοποιημένα από την εξίσωση: $A + B \rightarrow C^* \rightarrow C + hv$. Τα συνηθέστερα χρησιμοποιούμενα σήμερα φωταυγή συστήματα είναι η οξείδωση αρωματικών εστέρων ακριδίνης με H₂O₂, η ενζυμική υδρόλυση φωσφορικών εστέρων και η οξείδωση λουμινόλης με H₂O₂.

Η ενζυμική ανοσοδοκιμασία της χημειοφωταύγειας (CLIA) βασίζεται σε μια μέθοδο δύο σταδίων, για τον ποσοτικό προσδιορισμό των anti-HBs αντισωμάτων σε ανθρώπινο ορό και πλάσμα. Αυτή η συγκεκριμένη τεχνική χρησιμοποιεί επικαλυμμένα με ανασυνδυασμένα αντιγόνα HBsAg μαγνητικά μικροσωματίδια, καθώς και ανασυνδυασμένα αντιγόνα HBsAg σεσημασμένο με έναν εστέρα του διμεθυλο-ακριδινίου (DMAE) ως δείκτη ανίχνευσης. Στην πρώτη φάση επώασης,

το δείγμα και τα ανασυνδυασμένα αντιγόνα HBsAg, τα οποία είναι επικαλυμμένα με παραμαγνητικά μικροσωματίδια, αναμειγνύονται και επωάζονται. Τα αντισώματα anti-HBs που υπάρχουν στο δείγμα δεσμεύονται από τα επικαλυμμένα με rHBsAg παραμαγνητικά μικροσωματίδια και σχηματίζουν ανοσοσύμπλεγμα. Στη φάση της δεύτερης επώασης, προστίθενται τα ανασυνδυασμένα αντιγόνα HBsAg, τα οποία είναι σεσημασμένα με έναν εστέρα του διμεθυλο-ακριδινίου (DMAE). Μετά από κάθε θήμα επώασης, πραγματοποιείται έκπλυση και απομάκρυνση του μη προσδεδμένου υλικού. Η χημειοφωταύγεια ενεργοποιείται με την προσθήκη των διαλυμάτων ενεργοποίησης: Α (υπεροξείδιο του υδρογόνου) και Β (ένα αλκαλικό διάλυμα), που έχει ως αποτέλεσμα την οξείδωση του εστέρα προς μια διεγερμένη μορφή. Η επιστροφή σε σταθερή κατάσταση συνοδεύεται από την εκπομπή φωτός, η οποία μετράται και εκφράζεται σε Σχετικές Μονάδες Φωτός (RLU). Το σήμα εκπομπής φωτός (RLU) που ανιχνεύεται από το σύστημα οπτικών του αναλυτή είναι ευθέως ανάλογο προς τη συγκέντρωση των αντισωμάτων anti-HBs στο δείγμα. Η παρουσία ή απουσία των αντισωμάτων έναντι των HBsAg στο δείγμα προσδιορίζεται με τη σύγκριση του σήματος χημειοφωταύγειας στην αντίδραση με το σήμα ορίου θετικότητας (cutoff) που έχει προσδιοριστεί με μια ενεργή βαθμονόμηση.

Εικόνα 9: Ενζυμική ανοσοδοκιμασία της χημειοφωταύγειας (Chemiluminescence Microparticles Immunoassay – CMIA ή ChLIA)



Εικόνα 10: Αναλυτής Abbott Alinity i



Μειωμένη ανοσιακή απάντηση ορίστηκε η μη ανίχνευση anti-HBsAg IgG αντισωμάτων στον ορό του αίματος (< 10 mIU/ml). Στα παιδιά με αρνητική απάντηση στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β προγραμματίστηκε μία επιπλέον αναμνηστική δόση του εμβολίου της ηπατίτιδας Β. Στη συνέχεια έγινε επανάληψη του ορολογικού ελέγχου (anti-HBsAg) μετά από τέσσερις εβδομάδες. Στην περίπτωση που ο τίτλος είχε αυξηθεί το παιδί θεωρήθηκε ότι είχε ικανοποιητική ανοσιακή απάντηση στον εμβολιασμό με παραμονή της ανοσιακής μνήμης έναντι του ιού και χαρακτηρίστηκε ως “responder”, δηλαδή θεωρείται προστατευμένο έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β. Αντίθετα, εάν δεν είχε αυξηθεί ο τίτλος αντισωμάτων το παιδί χαρακτηρίστηκε ως “non-responder” και ολοκληρώθηκε ο επανεμβολιασμός με τη χορήγηση δύο ακόμα δόσεων άμεσα (ένα μήνα μετά την πρώτη δόση) και τέσσερις μήνες μετά. Στη συνέχεια, έγινε επανέλεγχος του τίτλου των αντισωμάτων anti-HBsAg IgG τέσσερις εβδομάδες μετά την τρίτη δόση του εμβολίου της ηπατίτιδας Β.

Στατιστική ανάλυση

Η καταγραφή των δεδομένων της παρούσας μελέτης πραγματοποιήθηκε στο λογιστικό πρόγραμμα Excel. Για τον υπολογισμό του ικανού δείγματος της μελέτης με βάση την βιβλιογραφία έγινε χρήση του στατιστικού προγράμματος G-Power. Οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS v29 (IBM SPSS® Statistics).

Τα ποιοτικά δεδομένα παρουσιάζονται με απόλυτες και σχετικές συχνότητες (%), ενώ τα ποσοτικά με μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεσο και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (IQR). Τα αποτελέσματα θεωρήθηκαν στατιστικώς σημαντικά όταν το p – value (επίπεδο σημαντικότητας στο οποίο η αρχική υπόθεση μπορεί να απορριφθεί) ήταν μικρότερο του 0.05.

Για τη σύγκριση των δημογραφικών- κλινικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων καθώς και των μετρήσεων αντισωμάτων μεταξύ των ομάδων cases/controls (παιδιά με κοιλιοκάκη και υγιή παιδιά χωρίς υποκείμενο νόσημα) χρησιμοποιήθηκαν τα στατιστικά κριτήρια X^2 έλεγχος ανεξαρτησίας (με τη διόρθωση του Fisher's exact test όπου αυτή κρίθηκε απαραίτητη) και Mann-Whitney test.

Αποτελέσματα

1. Δημογραφικά, κλινικά και δεδομένα εμβολιασμού

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 183 βρέφη και παιδιά ηλικίας δύο έως δεκαοκτώ ετών, που επισκέφθηκαν τα Τακτικά Εξωτερικά Παιδιατρικά και Παιδογαστρεντερολογικά Ιατρεία του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου «Αττικόν». Από τα συνολικά 183 βρέφη και παιδιά, τα 90 ήταν ασθενείς με κοιλιοκάκη υπό αυστηρή δίαιτα χωρίς γλουτένη (49,2% του δείγματος- cases) και τα 93 ήταν υγιή παιδιά, χωρίς υποκείμενο νόσημα (50,8% του δείγματος-controls) και έγινε αντιστοίχιση κατά φύλο και ηλικία ανάμεσα στις δύο ομάδες.

Η διάμεση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 9,55 (IQR: 6,9-12,8) έτη για τα παιδιά με κοιλιοκάκη και 9 (IQR: 5,7-13) έτη για τα υγιή παιδιά χωρίς υποκείμενο νόσημα ($p= 0.301$). Υπήρχαν 55 (61,1%) κορίτσια στα παιδιά με κοιλιοκάκη και 54 (58,1%) κορίτσια στα υγιή παιδιά. Τρεις δόσεις του εμβολίου HBV είχαν λάβει 70 (77,8%) παιδιά με κοιλιοκάκη και 74 (79,6%) υγιή παιδιά (**Εικόνα 11**). Εξαδύναμο σκεύασμα εμβολίου είχαν λάβει 33 (36,7%) παιδιά με κοιλιοκάκη και 37 (39,8%) παιδιά χωρίς υποκείμενο νόσημα ($p= 0.417$) (**Εικόνα 12**). Κατά την ταξινόμηση του πληθυσμού σε δύο ομάδες ανάλογα με την ηλικία μέτρησης αντισωμάτων, 51 (56,7%) παιδιά με κοιλιοκάκη και 54 (58,1%) υγιή παιδιά ανήκαν στην ηλικία κάτω των δέκα ετών. Στον **Πίνακα 5** παρουσιάζονται τα δημογραφικά και κλινικά ποιοτικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων ξεχωριστά για τις ομάδες παιδιών με κοιλιοκάκη και υγιών παιδιών χωρίς υποκείμενο νόσημα.

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ομάδων αναφορικά με το φύλο, τις δόσεις εμβολίου, τον τύπο του εμβολίου, την ηλικία ολοκλήρωσης των δόσεων (3 δόσεις) και την ηλικία μέτρησης των αντισωμάτων.

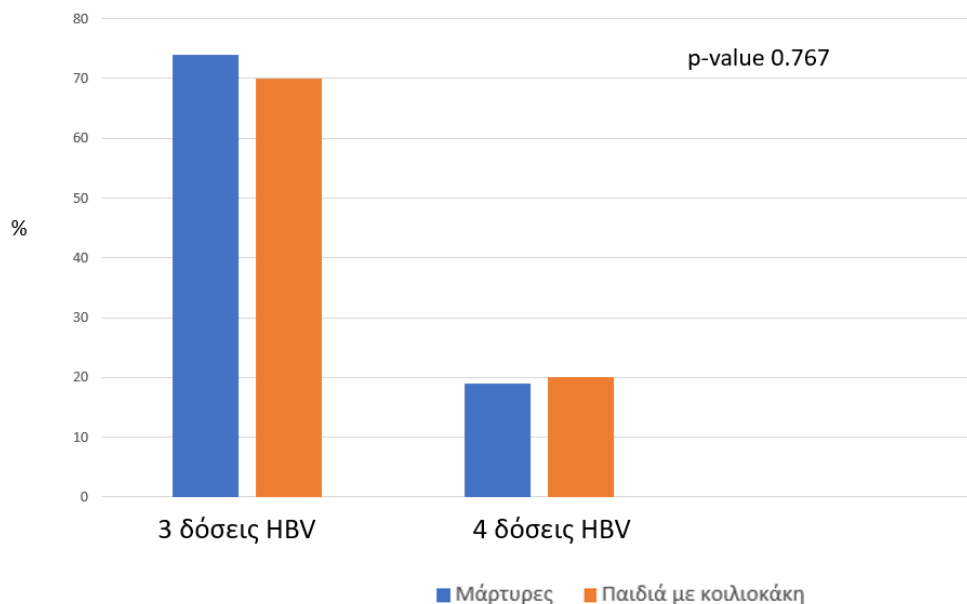
Στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων παιδιών παρατηρήθηκε στο διάστημα μεταξύ 3^{ης} δόσης εμβολίου και μέτρησης των αντισωμάτων ($p=0.004$). Πιο συγκεκριμένα, μεταξύ των παιδιών με κοιλιοκάκη βρέθηκε μεγαλύτερο ποσοστό συμμετεχόντων που είχαν πάνω από πέντε έτη απόσταση

μεταξύ 3ης δόσης εμβολίου και μέτρησης των αντισωμάτων anti-HBs (88,9%) σε σχέση με τα υγιή παιδιά (72,0%).

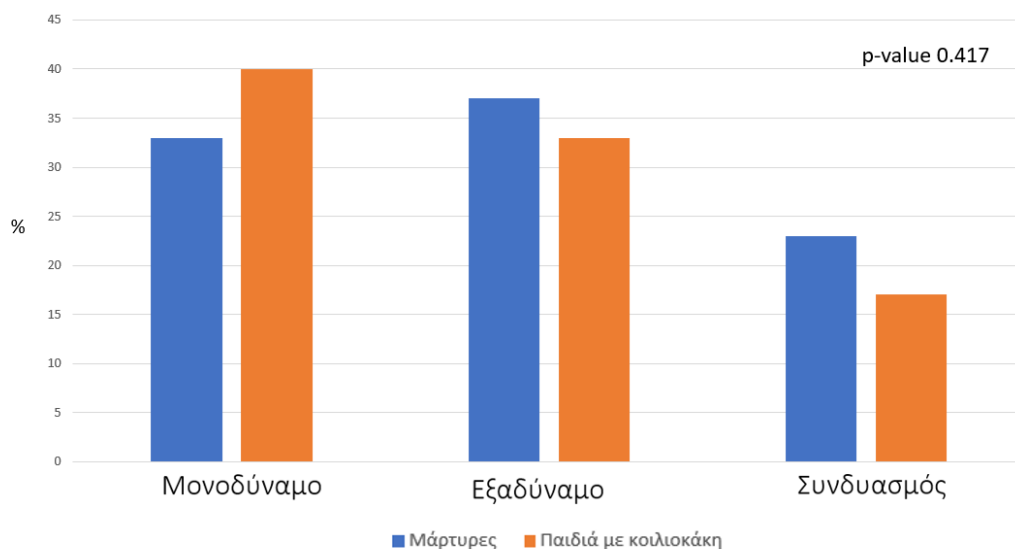
Πίνακας 5: Κατανομή των δημογραφικών και κλινικών ποιοτικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων ξεχωριστά για τις ομάδες παιδιών με κοιλιοκάκη (cases) και υγιών παιδιών χωρίς υποκείμενο νόσημα (controls) των 183 παιδιών συνολικά που συμμετείχαν στη μελέτη.

	Controls (N=93) N(%)	Cases (N=90) N(%)	p-value
Φύλο n (%)			0.675
Άρρεν	39(41,9%)	35(38,9%)	
Θήλυ	54(58,1%)	55(61,1%)	
Δόσεις εμβολίου HBV			0.767
3	74(79,6%)	70(77,8%)	
4	19(20,4%)	20(22,2%)	
Είδος εμβολίου HBV			0.417
Μονοδύναμο	33(35,5%)	40(44,4%)	
Εξαδύναμο	37(39,8%)	33(36,7%)	
Συνδυασμός	23(24,7%)	17(18,9%)	
Ηλικία ολοκλήρωσης του βασικού σχήματος εμβολιασμού (3 δόσεις)			0.107
≤18 μηνών	90(96,8%)	82(91,1%)	
>18 μηνών	3(3,2%)	8(8,9%)	
Ηλικία μέτρησης αντισωμάτων anti-HBs			0.848
≤10 ετών	54(58,1%)	51(56,7%)	
>10 ετών	39(41,9%)	39(43,3%)	
Διάστημα μεταξύ 3ης δόσης εμβολίου HBV και μέτρησης αντισωμάτων anti-HBs			0.004
≤5 ετών	26(28,0%)	10(11,1%)	
>5 ετών	67(72,0%)	80(88,9%)	
Διάστημα μεταξύ τελευταίας δόσης εμβολίου HBV και μέτρησης αντισωμάτων anti-HBs			0.008
≤5 ετών	30(32,3%)	14(15,6%)	
>5 ετών	63(67,7%)	76(84,4%)	

Εικόνα 11: Γράφημα σχετικά με τις δόσεις του εμβολίου HBV. Με πορτοκαλί χρώμα τα παιδιά με κοιλιοκάκη και με μπλε χρώμα οι υγιείς μάρτυρες χωρίς υποκείμενο νόσημα.



Εικόνα 12: Γράφημα σχετικά με το είδος του εμβολίου HBV. Με πορτοκαλί χρώμα τα παιδιά με κοιλιοκάκη και με μπλε χρώμα οι υγιείς μάρτυρες χωρίς υποκείμενο νόσημα.



Η μέση ηλικία διάγνωσης κοιλιοκάκης ήταν τα 7,5 (SD: 3,5) έτη και η διάμεση ηλικία ήταν τα 6,7 (IQR: 5-10,4) έτη. Η διάμεση ηλικία μέτρησης των αντισωμάτων anti-HBs ήταν 9,55 (IQR: 6,9-12,8) έτη στα παιδιά με κοιλιοκάκη και 9 (IQR: 5,7-13) έτη στα υγιή παιδιά (p-value 0.301). Η διάμεση ηλικία 1^{ης} δόσης του εμβολίου της ηπατίτιδας Β (HBV) ήταν 2 (IQR: 2-2) μήνες στα παιδιά με κοιλιοκάκη και 2 (IQR: 2-2) μήνες στα υγιή παιδιά (p-value 0.780). Η διάμεση ηλικία τελευταίας δόσης ήταν 14 (IQR: 9-18) μήνες στα παιδιά με κοιλιοκάκη και 14 (IQR: 9-15) μήνες στα υγιή παιδιά (p-value 0.162). Δεν εντοπίστηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ηλικία μέτρησης των αντισωμάτων και την ηλικία των δόσεων του εμβολίου της ηπατίτιδας Β ανάμεσα στις δύο ομάδες (**Πίνακας 6**).

Πίνακας 6: Κατανομή των κλινικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων ξεχωριστά για τις ομάδες παιδιών με κοιλιοκάκη (cases) και υγιών παιδιών χωρίς υποκείμενο νόσημα (controls) των 183 παιδιών συνολικά που συμμετείχαν στη μελέτη.

	Controls		Cases		p-value
	N(%)		N(%)		
	Mean(SD)	Median(IQR)	Mean(SD)	Median(IQR)	
Ηλικία διάγνωσης (έτη)	-	-	7,5(3,5)	6,7(5-10,4)	-
Ηλικία μέτρησης αντισωμάτων anti-HBs (έτη)	9,4(4,6)	9(5,7-13)	10,0(3,6)	9,55(6,9-12,8)	0.301
Ηλικία 1 ^{ης} δόσης (μήνες)	2,9(2,2)	2(2-2)	3,0(2,4)	2(2-2)	0.780
Ηλικία 2 ^{ης} δόσης (μήνες)	5,3(2,4)	4(4-6)	5,3(2,4)	4(4-6)	0.923
Ηλικία 3 ^{ης} δόσης (μήνες)	10,6(4,1)	9(7-15)	11,1(4,6)	10(7-15)	0.534
Ηλικία 4 ^{ης} δόσης (μήνες)	17,6(3,5)	18(16-19)	18,0(3,9)	18(17,5-20)	0.365
Ηλικία τελευταίας δόσης (μήνες)	12,6(4,8)	14(9-15)	13,5(5,0)	14(9-18)	0.162
Ηλικία επανάληψης εμβολίου	-	-	10,0(4,0)	8,3(6,65-13,35)	-

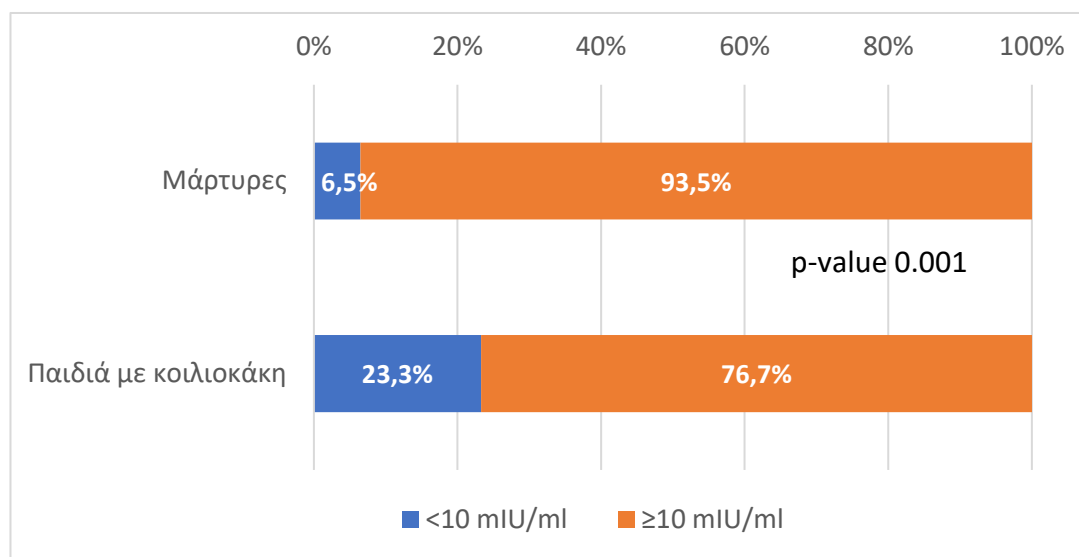
2. Δεδομένα αντισωματικής απάντησης έναντι ηπατίτιδας Β

Όσον αφορά το επίπεδο των αντισωμάτων anti-HBs (Πίνακας 7) βρέθηκε ότι τα παιδιά με κοιλιοκάκη είχαν στατιστικώς σημαντικά ($p=0.001$) χαμηλότερο ποσοστό θετικών αντισωμάτων anti-HBs ≥ 10 mIU/ml (76,7%) μετά από το βασικό σχήμα εμβολιασμού (τρεις ή τέσσερις δόσεις εμβολίου) σε σχέση με τα υγιή παιδιά χωρίς υποκείμενο νόσημα (93,5%) (Εικόνα 13). Στα παιδιά όμως που είχαν λάβει τέσσερις δόσεις του εμβολίου της ηπατίτιδας Β δεν εντοπίστηκε διαφορά ($p = 0.412$). Από τα ενενήντα παιδιά με κοιλιοκάκη, τα εικοσιένα (23,3%) είχαν τίτλο αντισωμάτων anti-HBs < 10 mIU/ml.

Πίνακας 7: Κατανομή των τίτλων αντισωμάτων anti-HBs των συμμετεχόντων ξεχωριστά για τις ομάδες παιδιών με κοιλιοκάκη (cases) και υγιών παιδιών χωρίς υποκείμενο νόσημα (controls).

	Controls N(%)	Cases N(%)	p-value
anti-HBs			0.001
<10 mIU/ml	6(6,5%)	21(23,3%)	
≥ 10 mIU/ml	87(93,5%)	69(76,7%)	
For those with 3doses			0.001
<10 mIU/ml	4(5,4%)	17(24,3%)	
≥ 10 mIU/ml	70(94,6%)	53(75,7%)	
For those with 4doses			0.412
<10 mIU/ml	2(10,5%)	4(20,0%)	
≥ 10 mIU/ml	17(89,5%)	16(80,0%)	

Εικόνα 13: Γράφημα σχετικά με τον τίτλο αντισωμάτων anti-HBs μετά από το βασικό σχήμα εμβολιασμού (τρεις ή τέσσερις δόσεις εμβολίου) της ηπατίτιδας Β σε παιδιά με κοιλιοκάκη και σε υγιή παιδιά χωρίς υποκείμενο νόσημα.



3. Επαναληπτικός εμβολιασμός (Πίνακας 8)

Επαναληπτικός εμβολιασμός προτάθηκε σε όλα τα παιδιά με τίτλο αντισωμάτων anti-HBs < 10 mIU/ml (n=27) και έγινε αποδεκτός από όλους τους γονείς των παιδιών με κοιλιοκάκη και από 4 από τους 6 γονείς των υγιών μαρτύρων.

Από τα εικοσιένα παιδιά με κοιλιοκάκη που έλαβαν την επαναληπτική δόση του εμβολίου της ηπατίτιδας Β, δύο παιδιά (10%) εξακολουθούσαν να έχουν τίτλο αντισωμάτων anti-HBs < 10 mIU/ml, μετά από τέσσερις εβδομάδες και θεωρήθηκαν ως “non-responders”. Αυτά τα παιδιά δεν έλαβαν τις άλλες δύο δόσεις (επανεμβολιασμός άμεσα και τέσσερις μήνες μετά) καθώς οι γονείς τους δεν συμφώνησαν με τον επανεμβολιασμό.

Όλα τα παιδιά στην ομάδα των υγιών μαρτύρων που έλαβαν μία επαναληπτική δόση του εμβολίου της ηπατίτιδας Β (n=4) ανέπτυξαν αντισώματα (anti-HBs > 10 mIU/ml) μετά τον επανεμβολιασμό.

Διαπιστώθηκε ανοσιακή μνήμη στη συντριπτική πλειοψηφία των συμμετεχόντων μας με διάμεση ηλικία 9,2 έτη (IQR: 6,4-13) (**Πίνακας 8**), ενώ δεν βρέθηκε διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0.243$).

Πίνακας 8: Αποτελέσματα μετά τον επανεμβολιασμό παιδιών με anti-HBs < 10 mIU/ml

	Controls N(%)	Cases N(%)	p-value
Booster shot			-
No	2(33,3%)	0(0,0%)	
Yes	4(66,7%)	21(100,0%)	
anti-HBs after booster shot			0,999
<10 mIU/ml	0(0,0%)	2(10,0%)	
≥10 mIU/ml	4(100,0%)	19(90,0%)	
Total anti-HBs after booster shot			0,243
<10 mIU/ml	0(0,0%)	2(2,2%)	
≥10 mIU/ml	91(100,0%)	87 (97,8%)	

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Είναι γνωστό ότι περίπου το 4-10% των ατόμων που εμβολιάζονται κατά του ιού της ηπατίτιδας Β δεν καταφέρνουν να παράγουν τίτλο αντισωμάτων > 10 mIU/mL [82]. Αν και η αιτιολογία της μη αποτελεσματικής ανοσιακής απάντησης (anti-HBs < 10 mIU/mL) δεν έχει προσδιοριστεί ακριβώς, έχει αποδοθεί σε «αδυναμία» της ανοσολογικής απόκρισης όσον αφορά την πρόσληψη, την επεξεργασία και την παρουσίαση του αντιγόνου, καθώς και καταστολή των Τ-κυττάρων ή έλλειψη της απαραίτητης απάντησης των βοηθητικών Τ-κυττάρων τύπου 2 για την παραγωγή αντισωμάτων anti-HBs από τα Β- κύτταρα [83], [84], [85].

Έχει αποδειχθεί ότι η ανοσιακή απάντηση στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β σχετίζεται με το «Μείζον Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας» (MHC) [86] και τα αντιγόνα HLA-II και η ομοζυγωτία για τα αλληλόμορφα HLA-B8, DR3 και DQ2 βρέθηκαν να έχουν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης μη αποτελεσματικής ανοσιακής απάντησης στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β [87], [88].

Επίσης, η κοιλιοκάκη έχει ιδιαίτερα ισχυρή συσχέτιση με την παρουσία του HLA-DQ2, καθώς το προφίλ αυτό παρατηρείται σε ποσοστό 90-95% των ασθενών και αυτός ο απλότυπος HLA φαίνεται ότι αποτελεί το συνδετικό κρίκο μεταξύ της κοιλιοκάκης και της μη αποτελεσματικής ανοσιακής απάντησης στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β. Σε αυτή την περίπτωση, αυτή η γενετική κατάσταση μπορεί να προδιαθέτει τους ασθενείς με κοιλιοκάκη να έχουν μη αποτελεσματική ανάπτυξη ανοσίας μετά τον εμβολιασμό κατά της ηπατίτιδας Β λόγω αποτυχίας επαγωγής της Th2 απόκρισης που απαιτείται για την διαφοροποίηση των Β κυττάρων και την δημιουργία των Β κυττάρων μνήμης που απαιτούνται για την ανοσοποίηση. Η ίδια έλλειψη της Th2 απόκρισης παρατηρείται στην ανάπτυξη της κοιλιοκάκης [74].

Επιπλέον, η ανοσιακή απάντηση στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β έχει μία αντιστρόφως ανάλογη συσχέτιση με την ηλικία και τα νεότερα άτομα έχουν καλύτερη ανοσιακή απάντηση από τα μεγαλύτερα σε ηλικία άτομα [89], [90].

Λίγες μελέτες έχουν δημοσιευθεί για την σχέση μεταξύ κοιλιοκάκης και της ανοσιακής απάντησης στον εμβολιασμό κατά της ηπατίτιδας Β σε παιδιά και σε ενήλικες.

Οι Park et al. παρατήρησαν ότι πάνω από το 50% των παιδιών με κοιλιοκάκη είχαν μη αποτελεσματική ανοσιακή απάντηση (anti-HBs < 10 mIU/ml) στα συνήδη σχήματα εμβολιασμού για την ηπατίτιδα Β. Αντίθετα, η ανοσιακή απάντηση στα άλλα παιδικά εμβόλια δεν επηρεάστηκε, υποστηρίζοντας την υπόθεση ότι οι απλότυποι HLA παίζουν συγκεκριμένο ρόλο στην ανοσιακή απάντηση στο εμβόλιο του HBV [79].

Αντιθέτως, οι Nemes et al. διαπίστωσαν ότι η ορομετατροπή μετά τον εμβολιασμό κατά της ηπατίτιδας Β ήταν 95,5% σε είκοσι δύο ασθενείς με κοιλιοκάκη που έλαβαν μία επαναληπτική δόση του εμβολίου του HBV προοπτικά μετά τη διάγνωση κατά τη διάρκεια δίαιτας χωρίς γλουτένη και όλοι αυτοί οι ασθενείς έφεραν το λευκοκυτταρικό αντιγόνο DQ2. Σε μια άλλη ομάδα που εμβολιάσθηκε κατά του HBV στο σχολείο σε ηλικία δέκα τεσσάρων ετών ανεξάρτητα από τη διατροφή, το ποσοστό ανοσιακής απάντησης ήταν 50,9%. Στη συνέχεια τριάντα επτά από αυτούς τους ασθενείς έκαναν αναμνηστική δόση του εμβολίου κατά του HBV κατά τη διάρκεια μιας ελεγχόμενης δίαιτας χωρίς γλουτένη και οι τριάντα έξι από αυτούς παρουσίασαν ορομετατροπή ανεξάρτητα από την παρουσία του λευκοκυτταρικού αντιγόνου DQ2. Η μελέτη αυτή φαίνεται να καταδεικνύει ότι πρωταρχικό ρόλο έχει η συμμόρφωση στη δίαιτα χωρίς γλουτένη και όχι τα αλληλόμορφα HLA DQ στην ανοσιακή απάντηση στο εμβόλιο κατά του HBV [81].

Σε παρόμοια μελέτη σε ομάδα ενηλίκων, οι Noh et al. συμπέραναν ότι οι δέκα τρεις (68,4%) από τους δέκα εννέα ενήλικες που ελέγχθηκαν για το αντίσωμα anti-HBs, δεν παρουσίασαν μακροχρόνια ανοσία. Όλα τα εξεταζόμενα άτομα φάνηκε να είναι ετερόζυγα ή ομόζυγα για το λευκοκυτταρικό αντιγόνο DQ2. Οι Noh et al. υποστήριξαν ότι στα άτομα με μη αποτελεσματική ανοσιακή απάντηση στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β αποτυγχάνει η Th2 απάντηση που απαιτείται για την διαφοροποίηση των Β κυττάρων και την παραγωγή Β

κυττάρων μνήμης. Αυτό σχετίζεται με υπολειτουργία του σπλήνα και έχει βρεθεί σε ενήλικες με μία μορφή επιπλεγμένης κοιλιοκάκης και ήταν ανεξάρτητη από τη διάρκεια της δίαιτας χωρίς γλουτένη [78].

Οι Ahishali et al. διαπίστωσαν ότι το 32% των ενηλίκων με κοιλιοκάκη δεν ανταποκρίθηκαν στον εμβολιασμό κατά του HBV και το ποσοστό αυτό ήταν σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Διαπίστωσαν μάλιστα ότι οι μισοί από τους ασθενείς με την μη αποτελεσματική ανοσιακή απάντηση στον εμβολιασμό κατά του HBV είχαν και άλλο αυτοάνοσο νόσημα μαζί με την κοιλιοκάκη, τονίζοντας έτσι την εμπλοκή των γενετικών παραγόντων στην παθογένεια [75].

Οι Ertem et al. αξιολόγησαν τον τίτλο αντισωμάτων anti-HBs σε ασθενείς με κοιλιοκάκη και υγιή παιδιά. Διαπίστωσαν ότι ασθενείς με κοιλιοκάκη είχαν τίτλο αντισωμάτων anti-HBs $< 10\text{mIU/ml}$ σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό από ό,τι στους υγιείς μάρτυρες. Διαπίστωσαν επίσης ότι η ανοσιακή απάντηση στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β σε παιδιά με κοιλιοκάκη που συμμορφώνονταν με τη δίαιτα χωρίς γλουτένη δεν διέφερε από εκείνη που διαπιστώθηκε στον υγιή πληθυσμό [80].

Στη δική μας μελέτη, αξιολογήσαμε την ανοσιακή απάντηση στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β σε παιδιά με κοιλιοκάκη υπό αυστηρή δίαιτα χωρίς γλουτένη και σε υγιή παιδιά χωρίς υποκείμενο νόσημα, μετρώντας τον τίτλο αντισωμάτων anti-HBs, και διαπιστώσαμε ότι μετά το βασικό σχήμα εμβολιασμού το ποσοστό των παιδιών με θετικά anti-HBs ($> 10\text{mIU/ml}$) ήταν σημαντικά χαμηλότερο στα παιδιά με κοιλιοκάκη σε σχέση με τους μάρτυρες ($p < 0.0001$). Επίσης, μεταξύ των παιδιών με κοιλιοκάκη βρέθηκε μεγαλύτερο ποσοστό συμμετεχόντων που είχαν πάνω από πέντε έτη απόσταση μεταξύ 3^{ης} δόσης εμβολίου και μέτρησης των αντισωμάτων anti-HBs (88,9%) σε σχέση με τα υγιή παιδιά (72,0%). Ωστόσο, μετά από μία επαναληπτική δόση του εμβολίου της ηπατίτιδας Β, το 90% των παιδιών με κοιλιοκάκη και το 100% των υγιών παιδιών χωρίς υποκείμενο νόσημα ανέπτυξαν anti-HBs $> 10\text{mIU/ml}$.

Μία εξήγηση για το αρχικά υψηλό ποσοστό μη αποτελεσματικής ανοσιακής απάντησης (anti-HBs <10mIU/ml) στα παιδιά με κοιλιοκάκη της μελέτης μας, θα μπορούσε να είναι η ηλικία της διάγνωσης της νόσου. Όταν τα εικοσιένα παιδιά με κοιλιοκάκη και anti-HBs <10mIU/ml αξιολογήθηκαν εκ νέου όσον αφορά την ηλικία κατά τη διάγνωση και τη στιγμή του εμβολιασμού κατά του HBV, διαπιστώθηκε ότι όλα τα παιδιά είχαν λάβει το βασικό σχήμα εμβολιασμού κατά του HBV πριν από τη διάγνωση. Καθώς δεν είχαμε σαφή δεδομένα έναρξης συμπτωματολογίας πριν από τη διάγνωση της κοιλιοκάκης, δεν μπορούμε να το συσχετίσουμε με την μη αποτελεσματική ανοσιακή απάντηση (anti-HBs < 10mIU/ml). Επιπλέον, ο χαμηλός τίτλος anti-HBs IgG στα παιδιά με κοιλιοκάκη είναι πιθανό να οφείλεται στο μεγαλύτερο διάστημα μεταξύ ολοκλήρωσης εμβολιασμού και ελέγχου των αντισωμάτων anti-HBs. Μετά από την επαναληπτική δόση του εμβολίου κατά του HBV, αν και ο αριθμός των προοπτικά εμβολιασμένων ασθενών με κοιλιοκάκη ήταν μικρός, το ποσοστό ανταπόκρισης στο εμβόλιο ήταν 90%, το οποίο ήταν μάλλον υψηλό ποσοστό και παρόμοιο με το ποσοστό ανταπόκρισης στο εμβόλιο που επιτεύχθηκε σε υγιείς πληθυσμούς.

Στην μελέτη μας δεν πραγματοποιήθηκε έλεγχος και προσδιορισμός του HLA των ασθενών και δεν συμμετείχαν παιδιά με κοιλιοκάκη με νέα διάγνωση που δεν έχουν ξεκινήσει δίαιτα χωρίς γλουτένη. Ο συνδυασμός των παραπάνω, μπορεί να είναι ένας περιορισμός αυτής της μελέτης για την υποστήριξη των προηγουμένως δημοσιευμένων, αλλά ακόμη ασαφών δεδομένων.

Σε μία μελέτη κοόρτης η οποία έλαβε χώρα στην Αλάσκα το 1981, διήρκεσε τριάντα δύο έτη και συμμετείχαν άτομα τα οποία είχαν εμβολιαστεί με εμβόλια κατά του HBV προερχόμενα από πλάσμα, αξιολογήθηκε ο τίτλος αντισωμάτων anti-HBs και microRNA-155 καθώς και ειδικές για τον HBV T-κυτταρικές απαντήσεις. Στη μελέτη αυτή αποδείχθηκε ότι τα ειδικά για τον HBV T-κύτταρα μνήμης επιβιώνουν για τριάντα δύο έτη παρά την απώλεια των επιπέδων των αντισωμάτων anti-HBs [91].

Μελέτες δείχνουν ότι τα αντισώματα που παράγονται από τον εμβολιασμό κατά του HBV είναι μακροχρόνια και διαρκούν αρκετά έτη, παρόλο που οι συγκεντρώσεις τους τείνουν να μειώνονται με την πάροδο του χρόνου. Εμβολιασμένα άτομα που έχουν τίτλο αντισωμάτων anti-HBs < 10 mIU/ml χρόνια μετά από το βασικό σχήμα εμβολιασμού στην παιδική ηλικία, συνήθως παρουσιάζουν ταχεία αναμνηστική απάντηση μετά από την επαναληπτική δόση του εμβολίου της ηπατίτιδας Β. Αυτό σημαίνει ότι η ανοσολογική μνήμη για το αντιγόνο HBsAg μπορεί να παρέχει μακροχρόνια προστασία από τη νόσο. Ως εκ τούτου, θεωρείται ότι δεν υπάρχει ανάγκη χορήγησης αναμνηστικών δόσεων εμβολίου για την εξασφάλιση μακροχρόνιας προστασίας [92], [93], [94], [95].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο τίτλος των αντισωμάτων anti-HBs IgG στα παιδιά με κοιλιοκάκη μειώνεται με τη πάροδο του χρόνου αλλά η ανοσιακή μνήμη φαίνεται να παραμένει, καθώς η πλειονότητα των παιδιών εμφάνισε θετικό τίτλο αντισωμάτων (anti-HBs > 10mIU/ml) μετά την επαναληπτική δόση του εμβολίου της ηπατίτιδας Β. Δεδομένης της μακράς επώασης του HBV, η διέγερση των κυττάρων μνήμης θα πυροδοτήσει την δημιουργία επαρκών αντισωμάτων για την πρόληψη των κλινικών συνεπειών της λοίμωξης από το ιό της ηπατίτιδας Β (HBV).

Σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα παιδιά με κοιλιοκάκη και στα υγιή παιδιά χωρίς υποκείμενο νόσημα μετά από το βασικό σχήμα εμβολιασμού στην παιδική ηλικία. Εντούτοις, μετά την επαναληπτική δόση του εμβολίου, η ανοσιακή απάντηση στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β (HBV) στα παιδιά με κοιλιοκάκη που συμμορφώνονται με την δίαιτα χωρίς γλουτένη δεν διαφέρει από αυτήν στα υγιή παιδιά χωρίς υποκείμενο νόσημα. Συνεπώς, σύμφωνα με τα παραπάνω δεν κρίνεται απαραίτητος ο προσδιορισμός των αντισωμάτων (anti-HBs) στα παιδιά με κοιλιοκάκη. Παρόλα αυτά, καθώς δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τον τίτλο αντισωμάτων anti-HBs ανάμεσα στις δύο ομάδες παιδιών που είχαν λάβει τέσσερις δόσεις του εμβολίου της ηπατίτιδας Β ($p = 0.412$) - σε αντίθεση με αυτά που είχαν λάβει τρεις δόσεις ($p = 0,001$)- ίσως αξίζει περισσότερης μελέτης. Αν το αποτέλεσμα αυτό επιβεβαιωθεί σε μεγαλύτερη μελέτη ίσως να είναι σημαντικό τα παιδιά με κοιλιοκάκη να λαμβάνουν τέσσερις δόσεις του εμβολίου της ηπατίτιδας Β στο βασικό σχήμα εμβολιασμού στην παιδική ηλικία.

Ωστόσο, είναι απαραίτητες περαιτέρω μελέτες σε εφήβους και ενήλικες, με την συμμετοχή πολλών ατόμων και μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης για να προσδιοριστεί το διάστημα προστασίας αλλά και τα αίτια της μη αποτελεσματικής ανοσιακής απάντησης (anti-HBs < 10mIU/ml) στο εμβόλιο της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με κοιλιοκάκη.

Τέλος, ο αρνητικός τίτλος αντισωμάτων anti-HBs < 10mIU/ml μετά από τον εμβολιασμό για την ηπατίτιδα Β σε συνδυασμό με άλλα κλινικά συμπτώματα που

σχετίζονται με δυσανεξία στη γλουτένη μπορεί να υποκρύπτει την παρουσία υποκείμενης νόσου κοιλιοκάκης και είναι σημαντικό να γίνει έγκαιρη διάγνωση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. *Progress in the control of viral hepatitis: memorandum from a WHO meeting.* Bull WHO. 1988;66:443–55
2. Indolfi G, Prof Easterbrook P, Prof Dusheiko G, Prof Chang M. H, Thorne C, et al. *Hepatitis B virus infection in children and adolescents.* WHO Global hepatitis report, 2017. World Health Organization, Geneva 2017
3. Polaris Observatory Collaborators. *Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study.* Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018; 3: 383-403
4. WHO, *Epidemiological Update: Increasing mortality calls for action.* Global Hepatitis Report 2017: 7 – 21.
5. *Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries.*
6. ΚΕΕΛΠΝΟ, *Συστάσεις εμβολιασμού για την Ηπατίτιδα Β.*
7. Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. *Hepatitis B Vaccines.* J Infect Dis. 2021 Oct 1; 224(Suppl 4): S343–S351.
8. *World Health Organization. Hepatitis B.* World Health Organization Fact Sheet 204 (Revised October 2000). WHO Web site. 2000.
9. Ni YH, Chang MH, Huang LM et al. *Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination.* Ann Intern Med 2001; 135(9): 796–800.
10. Chen HL, Chang MH, Ni YH et al. *Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: ten years of mass vaccination in Taiwan.* JAMA 1996; 276(11): 906–908.
11. Chen DS, Hsu NH, Sung JL et al. *A mass vaccination program in Taiwan against hepatitis B virus infection in infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers.* JAMA 1987;257(19): 2597–2603.
12. Hsu HM, Chen DS, Chuang CH et al. *Efficacy of a mass hepatitis B vaccination program in Taiwan. Studies on 3464 infants of hepatitis B surface antigen-carrier mothers.* JAMA 1988; 260(15): 2231–2235.

13. Aguayo A and Patt YZ. *Liver cancer*. Clin Liver Dis 2001; 5(2):479–507.
14. Chang MH, Chen CJ, Lai MS et al. *Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children*. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med 1997; 336(26): 1855–1859.
15. Lee MS, Kim DH, Kim H et al. *Hepatitis B vaccination and reduced risk of primary liver cancer among male adults: a cohort study in Korea*. Int J Epidemiol 1998; 27(2): 316–319.
16. Stroffolini T, Mele A, Tosti ME et al. *The impact of the hepatitis B mass immunisation campaign on the incidence and risk factors of acute hepatitis B in Italy*. J Hepatol 2000;33(6): 980–985
17. T. Jake Liang. *Hepatitis B: The Virus and Disease*. Hepatology. 2009 May; 49(5 Suppl): S13–S21. doi: 10.1002/hep.22881
18. Gerlich W, Robinson WS. *Hepatitis B virus contains protein attached to the 5' end of its complete strand*. Cell. 1980;21:801–811.
19. Beasley RP 2009. *Rocks along the road to the control of HBV and HCC*. Ann Epidemiol 19: 231–234.
20. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. *Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013*. Lancet. 2015; 386: 1546-1555
21. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J and Wiersma ST . *Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity*. Vaccine. 2012; 30: 2212-2219
22. Sarin SK, Kumar M, Lau GK et al. *Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update*. Hepatol Int. 2016; 10: 1-98
23. *WHO Global hepatitis report, 2017*. World Health Organization, Geneva 2017

24. Ni YH, Chang MH, Jan CF et al. *Continuing decrease in hepatitis B virus infection 30 years after initiation of infant vaccination program in Taiwan.* Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14: 1324-1330
25. *Division of Viral Hepatitis National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention Progress toward viral hepatitis elimination in the United States, 2017.* Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA 2017
26. *WHO Hepatitis B.* 18 July 2023
27. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J and Lee WC. *Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan.* N Engl J Med 292: 771–774.
28. Shiraki K, Yoshihara N, Sakurai M, Eto T and Kawana T. *Acute hepatitis B in infants born to carrier mother with the antibody to hepatitis B e antigen.* J Pediatr 97: 768–770.
29. Chang MH, Lee CY, Chen DS, Hsu HC, Lai MY 1987. *Fulminant hepatitis in children in Taiwan: The important role of hepatitis B virus.* J Pediatr 111: 34–39.
30. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Leu ML, Stevens CE, Szmuness W, Chen KP 1982. *Incidence of hepatitis B virus infections in preschool children in Taiwan.* J Infect Dis 146: 198–204.
31. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Ko YC and Twu SJ. *Incidence of hepatitis among students at a university in Taiwan.* Am J Epidemiol 117: 213–222.
32. Mei-Hwei Chang and Ding-Shinn Chen. *Prevention of hepatitis B.* Cold Spring Harb Perspect Med 2015 Mar 2;5(3):a021493
33. Krugman S, Overby LR, Mushahwar IK, Ling CM, Frosner GG and Deinhardt F. *Viral hepatitis, type B. Studies on natural history and prevention re-examined.* N Engl J Med. 1979;300:101–106
34. Liang T and Ghany M. *Hepatitis B e antigen—the dangerous endgame of hepatitis B.* N Engl J Med. 2002;347:208–210
35. Tabor E, Hoofnagle JH, Barker LF, Pineda-Tamondong G, Nath N, Smallwood LA, et al. *Antibody to hepatitis B core antigen in blood donors with a history of hepatitis.* Transfusion. 1981;21:366–371

36. Annemarie L Broderick and Maureen M Jonas. *Hepatitis B in children*. Semin Liver Dis 2003 Feb;23(1):59-68.
37. McMahon BJ. *The natural history of chronic hepatitis B virus infection*. Semin Liver Dis. 2004; 24: 17-21
38. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB et al. *Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state*. J Infect Dis. 1985; 151: 599-603
39. Shimakawa Y, Toure-Kane C, Mendy M, Thursz M and Lemoine M. *Mother-to-child transmission of hepatitis B in sub-Saharan Africa*. Infect Dis. 2016; 16: 19-20
40. Beasley RP. *Rocks along the road to the control of HBV and HCC*. Ann Epidemiol. 2009; 19: 231-234
41. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J and Lee WC. *Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan*. N Engl J Med. 1975; 292: 771-774
42. Sun YH, Lei XY, Sai YP, Chen JH, Sun YC and Gao X. *Relationship between genotypes and clinical manifestation, pathology, and cccDNA in Chinese children with hepatitis B virus-associated glomerulonephritis*. World J Pediatr. 2016; 12: 347-352
43. Dienstag JL. *Hepatitis B as an immune complex disease*. Semin Liver Dis. 1981;1:45–57
44. Trepo C and Guillemin L. *Polyarteritis nodosa and extrahepatic manifestations of HBV infection: the case against autoimmune intervention in pathogenesis*. J Autoimmun. 2001;16:269–274.
45. Thirunavukkarasu Arun Babu and Avinash Arivazhahan. *Gianotti-Crosti Syndrome following immunization in an 18 months old child*. Indian Dermatol Online J. 2015 Nov-Dec; 6(6): 413–415.
46. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S et al. *Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study*. Hepatology. 2006; 43: 556-562

47. Tseng YR, Wu JF, Kong MS et al. *Infantile hepatitis B in immunized children: risk for fulminant hepatitis and long-term outcomes*. PLoS One. 2014; 9: e111825
48. Wai CT, Fontana RJ, Polson J et al. *Clinical outcome and virological characteristics of hepatitis B-related acute liver failure in the United States*. J Viral Hepat. 2005; 12: 192-198
49. Chang MH, Lee CY, Chen DS, Hsu HC and Lai MY. *Fulminant hepatitis in children in Taiwan: the important role of hepatitis B virus*. J Pediatr. 1987; 111: 34-39.
50. Luo Z, Li L and Ruan B. *Impact of the implementation of a vaccination strategy on hepatitis B virus infections in China over a 20-year period*. Int J Infect Dis. 2012;16:e82–e88.
51. Meireles LC, Marinho RT and Van Damme P. *Three decades of hepatitis B control with vaccination*. World J Hepatol. 2015;7:2127–2132.
52. Kane MA. *Global status of hepatitis B immunisation*. Lancet. 1996;348:696.
53. Saibal Das, Kirubakaran Ramakrishnan, Sapan Kumar Behera, Mahalakshmi Ganesapandian, Alphienes Stanley Xavier, and Sandhiya Selvarajan. *Hepatitis B Vaccine and Immunoglobulin: Key Concepts*. J Clin Transl Hepatol. 2019 Jun 28; 7(2): 165–171.
54. Francis DP, Feorino PM, McDougal S, et al. *The safety of the hepatitis B vaccine. Inactivation of the AIDS virus during routine vaccine manufacture*. JAMA 1986; 256:869–72.
55. Alter MJ, Hadler SC, Margolis HS, Alexander WJ, Hu PY, Judson FN, Mares A, Miller JK and Moyer LA. *The changing epidemiology of hepatitis B in the United States: need for alternative vaccination strategies*. Jama 263(9):1218–1222
56. Valenzuela P, Medina A, Rutter WJ, Ammerer G and Hall BD. *Synthesis and assembly of hepatitis B virus surface antigen particles in yeast*. Nature 298: 347–350.

57. Hilleman MR. *Yeast recombinant hepatitis B vaccine*. Infection 15: 3-7.
58. Stratton K, Ford A, Rush E and Wright C. *Adverse effects of vaccines: evidence and causality*. National Academy Press, WashingtonR
59. *Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμού Παιδιών και Εφήβων 2023*
60. Jack AD, Hall AJ, Maine N, Mendy M and Whittle HC. *What level of hepatitis B antibody is protective?* J Infect Dis 179(2):489–492. doi:10.1086/314578
61. Poorolajal J, Mahmoodi M, Majdzadeh R, Nasser-Moghaddam S, Haghdoost A, and Fotouhi A. *Long-term protection provided by hepatitis B vaccine and need for booster dose: a meta-analysis*. Vaccine 28(3):623–631. doi:10.1016/j.vaccine.2009.10.068
62. Banatvala JE, Van Damme P. *Hepatitis B vaccine—do we need boosters?* J Viral Hepat 10(1):1–6
63. Leonardi S, Longo R, Cotugno M, Tardino L, Spina M, Lionetti E and La Rosa M. *Vaccination and celiac disease: results of a retrospective study*. Minerva Pediatr. 2011;63:363–367.
64. Milich DR and Leroux-Roels GG. *Immunogenetics of the response to HBsAg vaccination*. Autoimmun Rev 2(5):248–257. Volume 2, Issue 5, September 2003, Pages 248-257
65. Lebowitz B, Rubio-Tapia A. *Epidemiology, Presentation, and Diagnosis of Celiac Disease*. Reviews in Basic and Clinical Gastroenterology and Hepatology| Volume 160, ISSUE 1, P63-75, January 2021
66. Laurikka P, Kivelä L, Kurppa K, Kaukinen K. *Review article: Systemic consequences of coeliac disease*. Aliment Pharmacol Ther. 2022 Jul; 56(Suppl 1): S64–S72.
67. Vitaliti G, Praticò A. D., Cimino C, Di Dio G, Lionetti E, La Rosa M. and Leonard S. *Hepatitis B vaccine in celiac disease: Yesterday, today and Tomorrow*. World J Gastroenterol 2013 February 14; 19(6): 838-845

68. Catassi C, Verdu E, Bai J. C and Lionetti E. *Coeliac disease*. Lancet 2022 Jun 25;399(10344):2413-2426.
69. Webster J, Vajravelu M, Choi C, Zemel B, Verma R. *Prevalence of and risk factors for low bone mineral density in children with celiac disease*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019;17:1509–14. 10.1016/J.CGH.
70. Turner J, Pellerin G, Mager D. *Prevalence of metabolic bone disease in children with celiac disease is independent of symptoms at diagnosis*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;49:589–93. 10.1097/MPG.
71. Daniel A Leffler, Peter H R Green, Alessio Fasano. *Extraintestinal manifestations of coeliac disease*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015 Oct;12(10):561-71
72. Rubio-Tapia A, Hill I. D, Kelly C. P, Calderwood A. H, and Murray J. A. *American College of Gastroenterology Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Celiac Disease*. Am J Gastroenterol. 2013 May; 108(5): 656–677.
73. Anania C, Olivero F, Spagnolo A, Chiesa C and Pacifico L. *Immune response to vaccines in children with celiac disease*. World J Gastroenterol. 2017 May 14;23(18):3205-3213.
74. S. Leonardi, M. Spina, L. Spicuzza, N. Rotolo, M and La Rosa. *Hepatitis B vaccination failure in celiac disease: Is there a need to reassess current immunization strategies? Vaccine 27 (2009) 6030–6033*.
75. Ahishali E, Boztas G, Akyuz F, Ibrisim D, Poturoglu S, Pinarbasi B, et al. *Response to Hepatitis B vaccination in patients with celiac disease*. Dig Dis Sci 2008;53:2156–9.
76. Zingone F, Morisco F, Zanetti A, Romanò L, Portella G, Capone P, Andreozzi P, Tortora R, Ciacci C. *Long-term antibody persistence and immune memory to hepatitis B virus in adult celiac patients vaccinated as adolescents*. Vaccine 2011; 29: 1005-1008.

77. Ertekin V, Tosun MS and Selimoglu MA. *Is there need for a new hepatitis B vaccine schedule for children with celiac disease?* Hepat Mon 2011; 11: 634-637.
78. Noh KW, Poland GA and Murray JA. *Hepatitis B Vaccine non-response and celiac disease.* Am J Gastroenterol 2003;98:2289–92.
79. Park SD, Markowitz J, Pettei M, Weinstein T, Sison CP, Swiss SR, et al. *Failure to respond to hepatitis B vaccine in children with celiac disease.* J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;44:431–5.
80. Ertem D, Gonen I, Tanidir C, Ugras M, Yildiz A, Pehlivanoglu E, Eksioglu-Demiralp E. *The response to hepatitis B vaccine: does it differ in celiac disease?* Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010;22:787–793.
81. Nemes E, Lefler E, Szegedi L, Kapitany A, Kovacs JB, Balogh M, et al. *Gluten intake interferes with the humoral immune response to recombinant hepatitis B vaccine in patients with celiac disease.* Pediatrics 2008;121: 1570–6.
82. Coates T, Wilson R, Patrick G, Andre' F, Watson V. *Hepatitis B vaccines: assessment of the seroprotective efficacy of two recombinant DNA vaccines.* Clin Ther 2001;23:392–403.
83. Schuenke KW, Cook RG and Rich RR. *Binding specificity of a class II-restricted hepatitis B epitope by DR molecules from responder and nonresponder vaccine recipients.* Hum Immunol 1998;59:183–93.
84. Ada G. *Vaccines and vaccination.* N Engl J Med 2001;345:1042–53.
85. Goncalves L, Albarran B, Salmen S, Borges L, Fields H, Montes H, et al. *The nonresponse to hepatitis B vaccination is associated with impaired lymphocyte activation.* Virology 2004; 326:20–28.
86. Alper CA, Kruskall MS, Marcus-Bagley D, Craven DE, Katz AJ, Brink SJ, et al. *Genetic prediction of non-response to hepatitis B vaccine.* N Engl J Med 1989;321:708–12.
87. Martinetti M, De Silvestri A, Belloni C, Pasi A, Tinelli C, Pistorio A, et al. *Humoral response to recombinant hepatitis B virus vaccine at birth: role of HLA and beyond.* Clin Immunol 2000;97:234–40.

88. Godkin A, Davenport M and Hill AV. *Molecular analysis of HLA Class II associations with hepatitis B clearance and vaccine nonresponsiveness. Hepatology 2005;41:1383–90.*
89. Fisman DN, Agrawal D and Leder K. *The effect of age on immunologic response to recombinant hepatitis B vaccine: a meta-analysis. Clin Infect Dis 2002; 35:1368–1375.*
90. Hadler SC and Margolis HS. *Hepatitis B immunization: vaccine types, efficacy, and indications for immunization. Curr Clin Top Infect Dis 1992;12:282-308.*
91. Simons BC, Spradling PR, Bruden DJ, et al. *A Longitudinal Hepatitis B Vaccine Cohort Demonstrates Long-lasting Hepatitis B Virus (HBV) Cellular Immunity Despite Loss of Antibody Against HBV Surface Antigen. J Infect Dis. 2016;214(2):273–80. Epub 20160407.*
92. Zanetti AR, Mariano A, Romano L, D’Amelia R, Chironna M, Coppola RC, et al. *Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and for booster: an Italian multicentre study. Lancet 2005;366:1379–84.*
93. Gabbuti A, Romano L, Blanc P, Meacci F, Amendola A, Mele A, et al. *Longterm immunogenicity of hepatitis B vaccination in a cohort of Italian healthy adolescents. Vaccine 2007;25:3129–32.*
94. McMahon BJ, Dentinger CM, Bruden D, Zanis C, Peters H, Hurlburt D, et al. *Antibody levels and protection after hepatitis B vaccine: results of a 22-year follow-up study and response to a booster dose. J Infect Dis 2009;200:1390–6.*
95. *European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunizations needed for lifelong hepatitis B immunity? Lancet 2000;355:561–5.*

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΑΚΡΩΝΥΜΙΩΝ

ΠΟΥ	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
ALT	Alanine transaminase, Αλανίνη
AST	Aspartate aminotransferase, Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση
Anti-HBc	Anti-Hepatitis B core total antibodies, Αντίσωμα πυρήνα ηπατίτιδας Β
Anti-HBe	Hepatitis B e Antibody, Αντίσωμα e ηπατίτιδας Β
Anti-HBs	Antibody to hepatitis B surface antigen, Αντίσωμα επιφανείας ηπατίτιδας Β
CMIA ή ChLIA	Chemiluminescence Microparticles Immunoassay, Ενζυμική ανοσοδοκιμασία χημειοφωταύγειας
DMAE	Dimethylethanolamine, Εστέρας του διμεθυλο-ακριδινίου
GFD	Gluten free diet, Δίαιτα χωρίς γλουτένη
HIV	Human immunodeficiency virus, Ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας
HBcAg	Hepatitis B core antigen, Αντιγόνο του πυρήνα της ηπατίτιδας Β
HBeAg	Hepatitis B e antigen, Αντιγόνο e του ιού της ηπατίτιδας Β
HBsAg	Hepatitis B Surface Antigen, Αντιγόνο επιφανείας ή Αυστραλιανό αντιγόνο της ηπατίτιδας Β
HBV	Hepatitis B virus, Ιός της ηπατίτιδας Β
HBIG	Hepatitis B immune globulin, Υπεράνοση γ-σφαιρίνη έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β
HLA	Human leukocyte antigen, Ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο
MHC	Major Histocompatibility Complex, Μείζων Σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας
TTG	Tissue transglutaminase, Ιστική τρανσγλουταμινάση
RLU	Relative light unit, Σχετικές μονάδες φωτός
VLPs	Virus-like particles