

CLINICAL IMPACT OF OCCULT HEPATITIS B VIRUS INFECTION: A CASE SERIES

Le Dinh Vinh Phuc^{1*}, Nguyen Xuan Hoang², Nguyen Hong Ha²

¹MEDIC Medical Center Ho Chi Minh City - 254 Hoa Hao, Ward 4, Dist 10, Ho Chi Minh City, Vietnam

²Hai Duong Obstetrics and Gynecology Hospital - Nguyen Luong Bang Street, Thanh Trung Ward, Hai Duong City, Vietnam

Received: 06/02/2025

Revised: 21/02/2025; Accepted: 13/03/2025

ABSTRACT

The Taormina Consensus Conference (Italy, 2008 and 2018) defined occult hepatitis B virus infection (OBI) as the presence of hepatitis B virus DNA in the hepatocytes or serum of individuals who had tested negative for serum HBV surface antigen with currently available assays. OBI can lead to viral reactivation; liver fibrosis and hepatocellular carcinoma (HCC). The diagnosis is also easy to overlook, as the negative HBsAg in such cases can be falsely reassuring. This case series describes three patients (1 male and 2 females, mean age 58) who were diagnosed with OBI at Ho Chi Minh City MEDIC Medical Center between 2021 and 2024. These patients had variable clinical presentations and outcomes. This case series illustrates the clinical significance of OBI and the importance of screening for OBI in HBsAg negative patients with signs of chronic or severe hepatic inflammation.

Keywords: Occult hepatitis B virus infection, OBI, liver fibrosis, hepatocellular carcinoma.

*Corresponding author

Email: bsledinhvinhphuc@gmail.com **Phone:** (+84) 982102262 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCĐ3.2138**

TÁC ĐỘNG LÂM SÀNG CỦA VIÊM GAN SIÊU VI B TIỀM ẨN: NGHIÊN CỨU QUAN SÁT MÔ TẢ LOẠT CA BỆNH

Lê Đình Vĩnh Phúc^{1*}, Nguyễn Xuân Hoàng², Nguyễn Hồng Hà²

¹Trung tâm Y khoa MEDIC Thành phố Hồ Chí Minh - 254 Hòa Hảo, P. 4, Q. 10, Tp. Hồ Chí Minh, Việt Nam

²Bệnh viện Phụ sản Hải Dương - Đường Nguyễn Lương Bằng, P. Thanh Trung, Tp. Hải Dương, Việt Nam

Ngày nhận bài: 06/02/2025

Chỉnh sửa ngày: 21/02/2025; Ngày duyệt đăng: 13/03/2025

TÓM TẮT

Theo hội nghị đồng thuận Taormina (Ý, 2008 và 2018), nhiễm siêu vi viêm gan B tiềm ẩn (occult hepatitis B virus infection: OBI) là tình trạng hiện diện HBV DNA trong tế bào gan và/hoặc HBV DNA trong huyết thanh ở người có HBsAg âm tính bằng các xét nghiệm hiện đang sử dụng. OBI có thể đưa đến viêm gan tái hoạt, xơ hóa gan và ung thư biểu mô tế bào gan (hepatocellular carcinoma: HCC) trên lâm sàng. Chẩn đoán OBI dễ bị bỏ sót vì HBsAg âm tính và trong những trường hợp như vậy có thể gây ra sự an tâm sai lầm. Loạt ca bệnh này mô tả ba bệnh nhân (1 nam và 2 nữ, tuổi trung bình 58) được chẩn đoán OBI tại Trung tâm Y khoa MEDIC Thành phố Hồ Chí Minh từ năm 2021 đến năm 2024. Những bệnh nhân này có các biểu hiện lâm sàng phong phú và dữ liệu cận lâm sàng đầy đủ minh họa cho ý nghĩa lâm sàng của OBI và tầm quan trọng của việc sàng lọc OBI ở những bệnh nhân âm tính với HBsAg có dấu hiệu viêm gan mạn tính hoặc các biến chứng nặng.

Từ khóa: Siêu vi viêm gan B tiềm ẩn, OBI, xơ hóa gan, ung thư biểu mô tế bào gan.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm siêu vi viêm gan B tiềm ẩn (occult hepatitis B infection: OBI) được định nghĩa là sự hiện diện của HBV DNA trong máu hoặc tế bào gan ở người có kháng nguyên bề mặt virus viêm gan B (hepatitis B surface antigen: HBsAg) âm tính với các xét nghiệm hiện có [1]. Có nhiều giả thuyết về nguyên nhân gây ra OBI như do HBV đột biến kháng nguyên bề mặt (đột biến trốn thoát gen S) từ đó không thể phát hiện HBsAg bằng các xét nghiệm hiện có, đột biến không sản xuất ra HBsAg, ức chế biểu hiện HBsAg do hiện diện các loại virus khác (đồng nhiễm) hoặc phản ứng miễn dịch bất thường của người bệnh đối với HBV làm suy giảm sản xuất HBsAg [2]. OBI là một hiện tượng di truyền chỉ mới được thảo luận trên lâm sàng gần đây nhờ sự tiến bộ trong kỹ thuật sinh học phân tử. Tác động lâm sàng của OBI vẫn còn được tranh luận và khám phá rộng rãi. Tỷ lệ lưu hành thay đổi giữa các khu vực khác nhau trên toàn thế giới mặc dù khó đánh giá do nhiều trường hợp nhiễm HBV không được chẩn đoán vì HBV DNA không được sử dụng để sàng lọc thường quy. OBI có hai thể là OBI huyết thanh dương hoặc OBI huyết thanh âm: OBI huyết thanh dương được định nghĩa là OBI có sự hiện diện của anti-HBc và/hoặc anti-HBs; OBI huyết thanh âm là OBI không có hiện diện bất kỳ kháng thể nào. Tỷ lệ lưu hành của OBI trên đối tượng người đến khám bệnh tại Trung tâm Y khoa Medic Thành phố

Hồ Chí Minh là 6,4% [3]. Loạt ca bệnh này mô tả ba bệnh nhân (1 nam và 2 nữ, tuổi trung bình là 58 tuổi) được phát hiện mắc OBI tại Trung tâm Y khoa Medic Thành phố Hồ Chí Minh. Cả 3 bệnh nhân này đều có OBI huyết thanh dương (anti-HBc total dương và/hoặc anti-HBs dương). Không có bệnh nhân nào bị đồng nhiễm virus viêm gan C.

2. MÔ TẢ CA BỆNH

2.1. Trường hợp 1

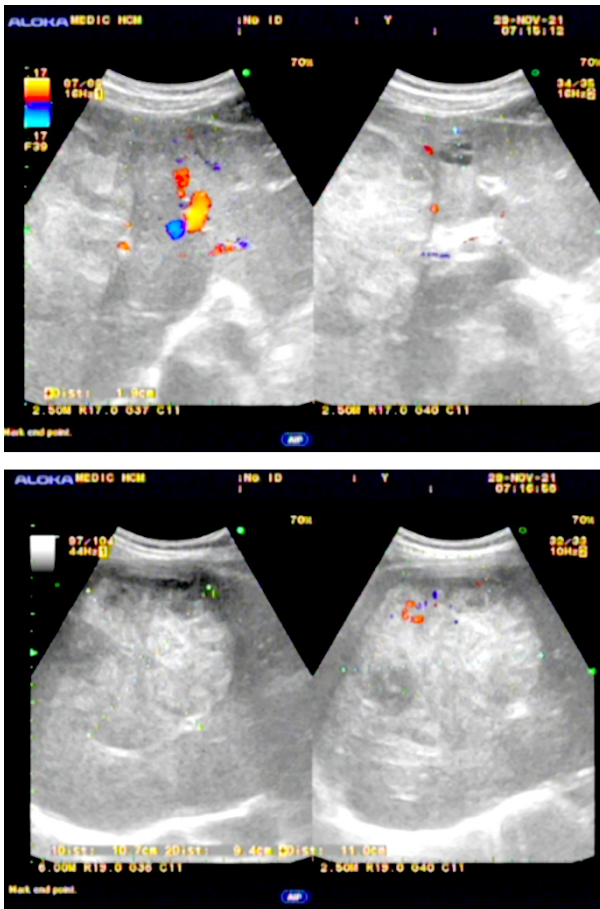
Bệnh nhân nam, 52 tuổi, nghề nghiệp lao động tự do, ở Quận 12, Thành phố Hồ Chí Minh, khám bệnh ngày 29/11/2021 với triệu chứng đau âm ỉ vùng hạ sườn phải, ăn kém, không sút cân, không vàng da vàng mắt. Các dấu hiệu sinh tồn gồm mạch 92 lần/phút; huyết áp 130/96 mmHg. Bệnh tình, tiếp xúc tốt, da niêm hồng, không phù, khám bụng mềm, ấn không đau. Tiền sử không nhiễm virus viêm gan B và/hoặc C. Chưa chích ngừa viêm gan siêu vi B.

Xét nghiệm máu có số lượng bạch cầu là 10.560 tế bào/mm³, số lượng tiểu cầu là 347.000 tế bào/mm³, ALT (alanine aminotransferase) là 28,9 IU/L (giới hạn bình thường 3 - 30 IU/L), AST (aspartate aminotransferase)

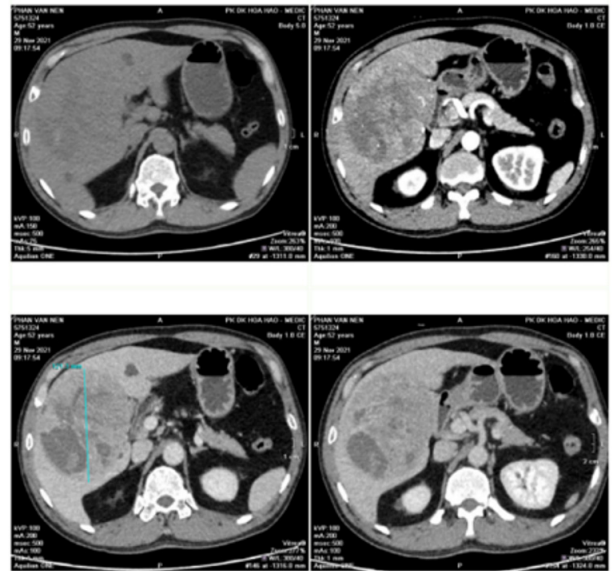
*Tác giả liên hệ

là 26,3 IU/L (< 35 IU/L), creatinine là 0,74 mg/dL (0,6 - 1,3 mg/dL), glucose là 5,23 mmol/L (3,9 - 5,9 mmol/L), AFP (alpha-fetoprotein) là 51,4 ng/mL (< 20 ng/mL) và anti-HCV âm tính. Xét nghiệm huyết thanh các dấu ấn HBV cho thấy: anti-HBc total và anti-HBs đều dương tính trong khi HBsAg âm tính, anti-HBs là 16,07 mUI/mL. Phản ứng chuỗi polymerase (polymerase chain reaction: PCR) định lượng HBV DNA dựa trên kỹ thuật TaqMan phát hiện 2.012 copies/mL.

Hình ảnh siêu âm ổ bụng cho thấy một tổn thương không đồng nhất, hồi âm hỗn hợp ở thùy gan phải, vùng ngoại vi mỏng, giới hạn rõ (dấu hiệu halo), kích thước 110x90 mm, dấu hiệu xô đẩy (bending sign) (+) và có huyết khối ở tĩnh mạch cửa (Hình 1A). Chụp cắt lớp vi tính (CT scan) có thuốc cản quang chẩn đoán HCC. Trên CT scan, tổn thương giảm đậm độ gan phân thùy trước và phân thùy giữa, đường kính bên trong của khối u là 12 cm. Tổn thương bắt thuốc cản quang không đồng nhất thì động mạch và có độ cản tia thấp hơn nhu mô gan xung quanh thì tĩnh mạch cửa và thì muộn (Hình 1B).



Hình 1A. Siêu âm bụng cho thấy tổn thương lớn ở thùy gan phải

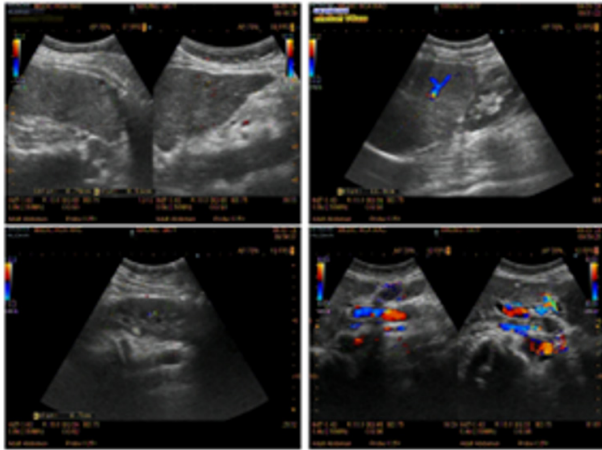


Hình 1B. Hình ảnh CT scan khối tổn thương bắt thuốc cản quang ở thì động mạch và độ cản tia thấp ở thì tĩnh mạch cửa và thì muộn

Bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan siêu vi B mạn thể tiềm ẩn biến chứng HCC và chuyển đến Bệnh viện Quân y 175 Thành phố Hồ Chí Minh, tại đây bệnh nhân được chẩn đoán HCC giai đoạn trung gian. Hai tuần sau, bệnh nhân được điều trị nút mạch hoá chất khối u gan (transarterial chemoembolization: TACE) và khởi trị kháng virus với tenofovir disoproxil fumarate 300mg x 1 viên/ ngày (uống). 6 tháng sau khi bắt đầu điều trị thuốc kháng virus, xét nghiệm lại PCR kiểm tra HBV DNA đã âm tính. Hiện tại bệnh nhân hồi phục tốt và tiếp tục được theo dõi tại Bệnh viện Quân y 175 Thành phố Hồ Chí Minh.

2.2. Trường hợp 2

Bệnh nhân nữ, 57 tuổi, nghề nghiệp điều dưỡng, khám bệnh ngày 04/01/2024 vì tăng men gan kéo dài > 1 năm không rõ nguyên nhân, đã khám nhiều cơ sở y tế tuyến trước, không triệu chứng lâm sàng, ăn uống bình thường, không sút cân, không vàng da vàng mắt. Bệnh tính, tiếp xúc tốt, da niêm hồng, không phù, khám bụng mềm, ấn không đau. Tiền sử: không viêm gan siêu vi B và/hoặc C. Chưa chích ngừa viêm gan siêu vi B. Xét nghiệm máu có số lượng bạch cầu là 4.200 tế bào/mm³, số lượng tiểu cầu là 159.000 tế bào/mm³, ALT là 76,9 IU/L (giới hạn bình thường 3 - 30 IU/L), AST là 156,7 IU/L (< 35 IU/L), HCC risk âm tính (với AFP là 2,8 ng/mL (< 20 ng/mL); AFP-L3 < 0,5% (0 - 10%); PIVKA II (DCP) là 24 mAU/mL (< 40 mAU/mL) và anti-HCV âm tính. Xét nghiệm huyết thanh các dấu ấn HBV cho thấy: anti-HBc total dương tính và anti-HBs là 927,9 mUI/mL trong khi HBsAg âm tính. Xét nghiệm PCR định lượng HBV DNA dựa trên kỹ thuật TaqMan phát hiện 1.979 copies/mL. Hình ảnh siêu âm bụng cho thấy viêm gan mạn với chủ mô gan thô, bờ gan kém đều, không có u gan (Hình 2A). Đo độ đàn hồi gan bằng phương pháp FibroScan với 12,2 kPa tương ứng độ xơ hóa gan F3 (Hình 2B).



Hình 2A. Hình ảnh viêm gan mạn với cấu trúc chủ mô gan thô, bờ gan kém đều trên siêu âm

ID [redacted] Ngày DK: 04/01/2024 10:40
 Họ và tên [redacted] 57 tuổi [redacted]
 Địa chỉ [redacted] TP. HCM --
 Chẩn đoán sơ bộ [redacted]
 BS chỉ định [redacted] BV chỉ định : MEDIC
VÙNG KHẢO SÁT : SIÊU ÂM ĐỊNH LƯỢNG XƠ GAN (FIBRO SCAN)
 FS 12.2 kPa
 CAP 177 dB/m

KẾT LUẬN: F3

Đề nghị:

Tp. Hồ Chí Minh, ngày 04/01/2024 10:44
 (Bác sĩ đã ký)

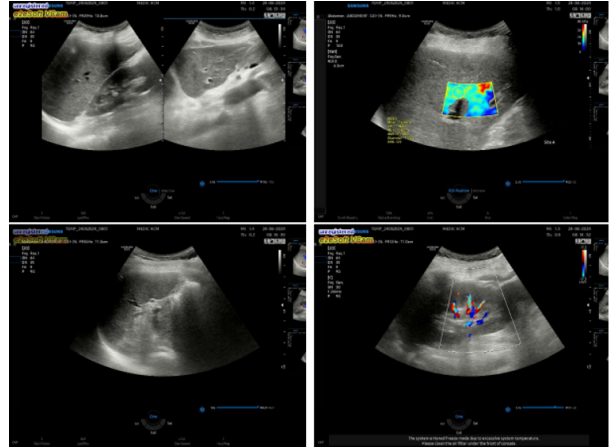
Hình 2B. Độ đàn hồi gan 12,2 kPa trên FibroScan tương ứng độ xơ hóa gan F3

Bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan siêu vi B mạn thể tiềm ẩn biến chứng xơ hóa gan F3 và khởi trị kháng virus với tenofovir disoproxil fumarate 300mg x 1 viên/ngày (uống). Thời điểm 3 tháng sau khi bắt đầu điều trị thuốc kháng virus, xét nghiệm lại PCR kiểm tra HBV DNA đã âm tính, men gan về giá trị bình thường. Hiện tại tình trạng bệnh nhân khỏe.

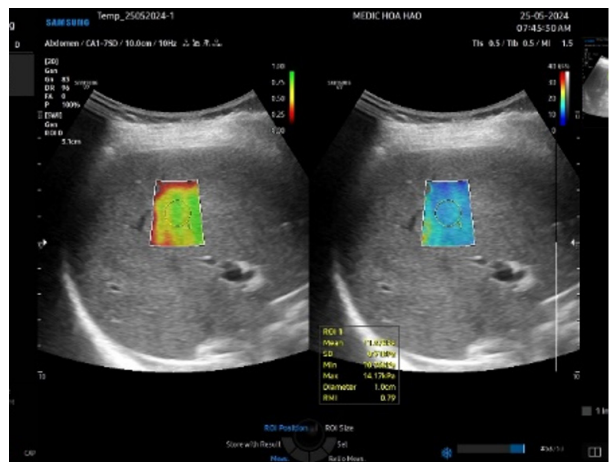
2.3. Trường hợp 3

Bệnh nhân nữ, 60 tuổi, nghề nghiệp làm nông, khám bệnh ngày 25/05/2024 vì vàng da vàng mắt, tiểu đậm, mệt mỏi, ăn uống kém, đau âm ỉ hạ sườn phải. Khám bệnh tinh, tiếp xúc tốt, da niêm hồng, không phù, khám bụng mềm, ấn không đau. Tiền sử: không viêm gan siêu vi B và/hoặc C. Chưa chích ngừa viêm gan siêu vi B. Xét nghiệm máu có số lượng bạch cầu là 7.500 tế bào/mm³, số lượng tiểu cầu là 365.000 tế bào/mm³, ALT là 602 IU/L (giới hạn bình thường 3 - 30 IU/L), AST là 531 IU/L (< 35 IU/L), bilirubin toàn phần là 1,71 mg/dL (0,1 - 1,1 mg/dL), bilirubin trực tiếp là 1,58 mg/dL (0,1 - 0,4 mg/dL), bilirubin gián tiếp là 0,13 mg/dL (0,2 - 0,7 mg/dL), creatinine là 0,63 mg/dL (0,6 - 1,3 mg/dL), glucose là 7,08 mmol/L (3,9 - 5,9 mmol/L), AFP là 16,9 ng/mL (< 20 ng/mL) và anti-HCV âm tính. Xét nghiệm huyết thanh các dấu ấn HBV cho thấy: anti-HBc total dương tính và anti-HBs là 17,4 mUI/mL trong khi

HBsAg âm tính. Xét nghiệm PCR dựa trên kỹ thuật TaqMan cho thấy HBV DNA dương tính. Hình ảnh siêu âm bụng cho thấy viêm gan mạn với chủ mô gan thô, bờ gan kém đều, không có u gan (Hình 3A). Đo độ đàn hồi gan bằng siêu âm sóng biến dạng (Shear Wave Elastography: SWE) là 11,87 kPa tương ứng mức độ xơ hóa gan F4 (Hình 3B).



Hình 3A. Hình ảnh viêm gan mạn với cấu trúc chủ mô gan thô, bờ gan kém đều trên siêu âm



Hình 3B. Độ đàn hồi gan 11,87 kPa trên siêu âm SWE tương ứng độ xơ hóa gan F4

Bệnh nhân được chẩn đoán viêm gan siêu vi B tiềm ẩn biến chứng xơ hóa gan F4 tái hoạt, sau đó bệnh nhân điều trị theo bảo hiểm y tế tại Bệnh viện Chợ Rẫy.

3. BÀN LUẬN

Nhiễm viêm gan siêu vi B tiềm ẩn có biểu hiện lâm sàng đa dạng và liên quan đến nhiều biến chứng. Hai trong số ba bệnh nhân nhiễm OBI trong loạt ca bệnh có biểu hiện triệu chứng lâm sàng với đau bụng hạ sườn phải, ăn uống kém, trong đó có một bệnh nhân có vàng da vàng mắt, tiểu đậm. Một bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng, chỉ có tăng men gan kéo dài khám ở nhiều cơ sở y tế không tìm ra nguyên nhân sau đó được phát hiện mắc OBI. Đặc điểm chung của cả ba bệnh nhân OBI là có nồng độ HBV DNA trong huyết thanh thấp. Với các

biểu hiện đa dạng trên lâm sàng, OBI có liên quan đến nhiều biến chứng: OBI tái hoạt (OBI reactivation), lây truyền HBV, tiến triển xơ gan và HCC [4]. Loạt ca bệnh này đại diện cho những biến chứng y văn ghi nhận trong OBI. Một trong số ba bệnh nhân mắc OBI chưa từng biết tình trạng viêm gan trước đó được phát hiện biến chứng HCC với khối u gan kích thước lớn. Hai bệnh nhân còn lại mắc OBI với tình trạng xơ hóa gan F3 và F4 khi đánh giá bằng các phương pháp đo độ đàn hồi gan trên siêu âm. Hai bệnh nhân này có bằng chứng về hoạt động của siêu vi B với tăng men gan và xơ hóa gan, trong đó có một trường hợp viêm gan tái hoạt với AST, ALT tăng cao > 5 lần giá trị bình thường trên của phòng xét nghiệm. Loạt ca bệnh này chỉ ra các tình huống chẩn đoán và các biến chứng của OBI, nhấn mạnh đến khả năng HCC, tiến triển xơ gan và viêm gan tái hoạt mà không tìm thấy nguyên nhân trước đó.

Các trường hợp OBI huyết thanh dương phổ biến hơn OBI huyết thanh âm [5]. OBI huyết thanh dương được định nghĩa là OBI có anti-HBc (+) và/hoặc anti-HBs (+), thường xảy ra trong bối cảnh nhiễm HBV trước đó đã được giải quyết. Những trường hợp này có thể đã bị nhiễm HBV cấp tính và hồi phục thành thái HBsAg hoặc nhiễm viêm gan siêu vi B mạn nhưng HBsAg đã chuyển huyết thanh âm. Ngược lại, những trường hợp OBI huyết thanh âm có thể đã mất kháng thể (anti-HBc và/hoặc anti-HBs) theo thời gian hoặc chưa không tạo kháng thể ngay từ đầu [1]. Trong loạt ca bệnh này, cả ba bệnh nhân đều là OBI huyết thanh dương với cả ba đều có anti-HBc và anti-HBs dương tính.

Trong một nghiên cứu tổng quan hệ thống và phân tích tổng hợp cho thấy tỉ lệ lưu hành OBI ở dân số nghiên cứu người hiến máu là 0,06% ở các quốc gia HBV lưu hành thấp; 0,12% ở các quốc gia HBV lưu hành trung bình và 0,98% ở các quốc gia có HBV lưu hành cao. Đối với dân số nghiên cứu là nhóm người có nguy cơ cao, tỉ lệ OBI khá đáng kể, không phụ thuộc vào tình trạng lưu hành HBV, với tỉ lệ OBI là 5,5% ở các quốc gia có tình trạng HBV lưu hành thấp; 5,2% ở các quốc gia có tình trạng HBV lưu hành trung bình và 12,0% ở các quốc gia có tình trạng lưu hành cao [6]. Trong khi đó, tại Việt Nam, tỉ lệ OBI ở người hiến máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương nghiên cứu trên đối tượng là 625.548 người hiến máu có HBsAg âm tính giai đoạn 2021 - 2023 là 0,06% [7]. Loạt ca bệnh chúng tôi mô tả minh họa rằng việc sàng lọc chỉ sử dụng kháng nguyên bề mặt và kháng thể có khả năng bỏ sót nhiễm HBV tiềm ẩn, đặc biệt là ở bệnh nhân có các biến

chứng HCC, xơ hóa gan, tăng men gan kéo dài mà chưa tìm thấy nguyên nhân trước đó. Xét nghiệm PCR HBV DNA nên được chỉ định ở những bệnh nhân có kết quả sàng lọc bình thường nhưng có các dấu hiệu lâm sàng liên quan đến OBI.

4. KẾT LUẬN

OBI là một ẩn giấu và thách thức trên lâm sàng vì khó khăn trong chẩn đoán và có thể có biểu hiện lâm sàng đa dạng. Cần tầm soát OBI ở nhóm bệnh nhân có HBsAg âm tính trong một số tình huống biểu hiện xơ hóa gan, viêm gan tái hoạt hoặc HCC trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Raimondo G, Allain JP, Brunetto MR, et al (2008). Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. *J Hepatol.*, 49(4):652-7.
- [2] Squadrito G, Spinella R, Raimondo G (2014). The clinical significance of occult HBV infection. *Ann Gastroenterol.*, 27(1):15-9.
- [3] Lê Đình Vĩnh Phúc, Nguyễn Bảo Toàn, Nguyễn Thị Tường Vy, Hồ Minh Mẫn, Phan Thanh Hải (2024). Nghiên cứu tỉ lệ và đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhiễm siêu vi viêm gan B tiềm ẩn tại Trung tâm Y khoa Medic Thành phố Hồ Chí Minh. *Tạp chí Truyền nhiễm Việt Nam*, 3(47):17-23.
- [4] Carlo Saitta, Teresa Pollicino, Giovanni Raimondo (2022). Occult Hepatitis B Virus Infection: An Update. *Viruses*. 14(7):1504.
- [5] Makvandi M (2016). Update on occult hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.*, 22(39):8720-34.
- [6] Yu Ri Im, Rukmini Jagdish, Damien Leith, et al (2022). Prevalence of occult hepatitis B virus infection in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.*, 7(10):932-42.
- [7] Trần Ngọc Quế, Nguyễn Thị Thanh Dung (2024). Ứng dụng kỹ thuật sinh học phân tử xác định tỉ lệ nhiễm HBV tiềm ẩn ở người hiến máu tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2021 - 2023. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 538(2):304-308.