

Virové hepatitidy – přehled nových poznatků

(Hepatitis C-Z: recent advances)

Kelly D., Skidmore S. (Birminghamská dětská nemocnice, oddělení nemocí jater)
Arch Dis Child, Vol-86, 2002, č. , s. 339-341
Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Souhrn

Přehled uvádí poznatky o nově popsanych původcích virové hepatitidy (VH-C, VH-D, VH-E, VH-F, VH-G, TTV) a zvažuje jejich význam pro onemocnění jater u dětí.

Rychlý rozvoj molekulárních technik vedl k objevu několika hepatotropních virů, ale chybí poznatky o pozdních následcích jimi vyvolávaných infekcí. Pediatr potřebuje vědět, které hepatické viry jsou závažné pro klinickou praxi, jak ošetřovat infikované osoby a kdy je třeba pacienta předat specializovanému pracovišti- hepatální jednotce.

Hepatitida typu C

Jejím původcem je flavivirus, který byl vyklonován r. 1989 po té, co byl identifikován jako hlavní původce potransfuzních hepatitid u dospělých i dětí. Patří mezi RNK viry, má velkou heterogenitu, což má za následek rychlé hromadění mutací viru. U jediného pacienta může být přítomna řada variant viru. Tato genetická různorodost umožňuje viru vyhybat se imunitní detekci a reakci. Následkem je vznik chronické infekce a obtížnost přípravy účinné vakcíny. Existuje šest hlavních genotypů, majících různé subtypy a vyskytujících se v různých oblastech světa. Podle současných zkušeností se zdá, že přirozený průběh infekce a její reakce na léčbu se liší v závislosti na genotypu viru (VHC).

Diagnostika infekce VHC

Dnešní diagnostické testy pro VH-C jsou osvědčené a komerčně dostupné. Prvotní testy byly málo specifické, ale současné testy jsou jak citlivé, tak specifické. Nejužitečnější je průkaz IgG anti-HCV v séru pomocí enzymatické imunoanalýzy. Průkaz těchto specifických protilátek však neodliší akutní infekci od chronické, dřívější expozice, nebo pasivního získání protilátek. Průkaz protilátek typu IgM, které obvykle svědčí i akutní nákaze, není u VH-C klinicky využitelný. Tzv. „okno“ mezi nákazou a nálezem protilátek může být překlenuto detekcí VHC RNK v séru, i když nedávno popsáný test k průkazu VHC antigenu může být také vhodný. Nález VHC RNK, pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) a podobných testů, spolehlivě odhalí pacienty s přetrvávající virémií. Stanovení množství VHC RNK v kvantitativních testech lze užít ke stanovení stupně nakažlivosti a k odhadu odpovědi na terapii.

Epidemiologie infekce VHC

Před zavedením inaktivace virů v krevních produktech a v době před skríníngem dárců na přítomnost anti-HCV v roce 1991, byla nákaza VHC často prokazována u příjemců krevních produktů a transplantátů. Popsána byla také sporadická onemocnění a nosokomiální infekce. Přes obvyklé profesionální riziko nákazy po náhodném poranění o jehlu byla prevalence VHC

mezi zdravotnickými pracovníky v Anglii stejná jako u dárců krve. To svědčí o nízké prevalenci VHC v běžné populaci.

V současnosti jsou nejčastějšími zdroji infekce VHC osoby s i.v. aplikací drog. Většina nově infikovaných dětí se nakazila od nich. Sexuální přenos VH-C je možný, ale řídký (5 %) a nižší než u VHB nebo HIV. Často bývá nemožné označit sexuální styk za jedinou možnost přenosu VHC, protože současně bývají přítomny i jiné možnosti akvirace viru, nejčastěji pak intravenózní aplikace drog.

V nedávné době řada studií prokázala 5-12 % riziko vertikálního přenosu VHC, což záviselo na oblasti, v níž došlo k nákaze. Její přenos je vyšší od matek s vysokými titry HCV RNK a od HIV pozitivních matek. Mechanismus vertikálního přenosu je nejasný, může být nitroděložní, nebo spjatý s infekcí mononukleárů periferní krve matky, nebo může souviset s kojením. Další těhotenství nejsou provázána rizikem častějšího přenosu VHC, ale všechny děti HCV pozitivních matek je třeba sledovat. Mateřské anti-HCV mohou u dětí přetrvávat po 9-10 měsících, proto rutinní vyšetření anti-HCV u dětí by mělo být provedeno po 12. měsíci života. HCV RNK je spolehlivý ukazatel nakažlivosti. Vyšetření v případě potřeby časné diagnózy (např. před adopcí) lze provést kdykoli, ale dítě by mělo být sledováno až do 18. měsíce života.

Vliv kojení HCV-pozitivními matkami je nejasný. V mateřském mléce byla detekována HCV RNK, ale řada velkých studií prokázala takový přenos je u matek s vysokým titrem HCV RNK. Zdá se tedy, že u většiny dětí není kojení větším rizikem.

Přirozený průběh infekce HCV

Průběh, prognóza a klinický význam chronické VH-C je proměnlivý a nedostatečně definovaný. Výsledky ze studií u dospělých ukazují častý přechod do chronicity, kdy se až u 50 % infikovaných rozvine progresivní postižení jater a u 20 % se po 20-30 letech objeví cirhosa. Chronická VH-C častěji vzniká po infekci genotypem 1B.

Je pravděpodobné, že může dojít ke spontánní séroreverzi. Ta může být častější u dětí, které se infikovaly později. Nedávné studie prokázaly, že u 20-40 % dětí infikovaných krevními produkty došlo ke spontánní séroreverzi, zatím co u dětí infikovaných perinatálně našli séroreverzi jen u 10 % dětí.

Akutní VH-C je u dětí vzácná. Většina chronicky infikovaných dětí je asymptomatická, roste a vyvíjí se normálně. Biochemické testy jaterních funkcí obvykle jeví jen malé odchylky. U většiny dětí však vznikne chronický zánět jater a u některých přejde do fibrózy, či cirhózy jater, již v dětství. Proto je zapotřebí každoroční kontrola dětí, které prožily VH-C. Tak lze vybrat děti s persistující infekcí k antivirové terapii.

Současná léčba VH-C však není dost účinná. Prvé pokusy o terapii dospělých i dětí samotným interferonem vedly k dlouhodobým výsledkům jen u 25 % léčených. Výsledky nových studií kombinované terapie dospělých a dětí po dobu 12 měsíců interferonem (3 mega jednotky / m²), spolu s orálně podávaným ribavirinem (15 mg/kg), měly zpočátku úspěch u 60 % léčených. Po šesti měsících od skončení kombinované terapie došlo k trvalému vymizení VHC až u 37 % dětí. Vývoj pegylovaného interferonu, který se aplikuje jednou týdně, asi povede k ještě lepšímu výsledku.

Hepatitída typu D (virus hepatitidy D-VHD, Delta agens)

VHD je defektní virus obsahující jednovláknitou RNK. Jeho zevní obal sestává z HBsAg a ke vzniku infekce u lidí potřebuje VHD součinnost VHB.

Diagnostika VH-D je založena na detekci antigenu VHD a protilátek typu IgM a IgG proti VHD. Byly vypracovány molekulární techniky k identifikaci RNK VHD. Tento virus je rozšířen po celém světě, přenáší se parenterálně a nákaza je častá u i.v. narkomanů. Zpravidla

není nutné rutinně vyšetřovat u dětí s akutní hepatitidou přítomnost VHD. Měla by však být vždy zjišťována u známých nosičů HBsAg. Současná infekce oběma viry, nebo superinfekce, může mít za následek akutní či fulminantní hepatitidu, nebo mnohem rychlejší progresi chronické hepatitidy. Léčba chronické VH-B α -interferonem působí i na koinfekci VHD, ale eradikace onemocnění hepatitidou typu D závisí na úspěšném očkování a prevenci VH-B na celém světě.

Hepatitída typu E (virus hepatitidy E- HEV)

Virus HEV je jednovláknitý virus bez obalu. Způsobil rozsáhlé epidemie akutní hepatitidy v jihovýchodní a střední Asii, v Africe, Mexiku a na Středním Východě. Existují komerčně vyráběné ELISA-testy k průkazu této hepatitidy. Nález specifických protilátek typu IgM naznačuje přítomnost akutní infekce, kdežto průkaz specifických IgG svědčí o možné imunitě po předchozí expozici. Citlivost a specifčnost těchto testů není optimální, proto výklad jejich výsledků musí být opatrný.

Virus se šíří fekálně-orální cestou, zpravidla fekálně kontaminovanou vodou. Infekce HEV jsou nejčastější u mladých dospělých osob. Virus je v endemických oblastech významným původcem fulminantní hepatitidy, zejména nebezpečné u těhotných žen, u nichž dochází k vyšší letalitě a k potratům. Sporadická onemocnění jsou hlášena i v Evropě, zejména mezi turisty vracejícími se z oblastí s endemickým výskytem VH-E. Není známa žádná specifická terapie při VH-E. Většina nemocných se uzdraví, nedochází k chronickým onemocněním.

Hepatitída typu F

Potíže se zjištěním etiologie u mnoha případů fulminantní hepatitidy vedly k podezření, že jejich původcem může být Toga virus. Počáteční zprávy o tzv. hepatitidě typu F však nebyly potvrzeny a nebyl ani nalezen nějaký specifický virus co by její původce. Proto se upustilo od snah prokázat VH-F.

Hepatitída typu G (HGV/GBV-C)

Virus hepatitidy typu G je zvláštní. V letech 1995-6 izolovaly a sekvenovaly dvě nezávislé skupiny badatelů dva viry od pacientů s hepatitidou. Viry byly označeny jako HGV a GBV-C. Pozdější analýzy však ukázaly, že jde prakticky o tentýž virus. Je to jednovláknitý RNK virus, vzdáleně příbuzný VHC. Zpočátku jej bylo možné detekovat jen pomocí RT-PCR. Později byla vyvinuta enzymatická imunoanalýza k průkazu protilátek proti obalovému proteinu E2 viru. Je to zatím jediný zjištěný imunoreaktivní antigen HGV. Nález HGV RNK svědčí o probíhající infekci, zatím co zjištění anti-HGV E2 je důkazem prožitě nákazy.

Virus se často přenáší transfuzí krve. V běžné populaci bývá 2-5 % osob nosiči HGV. Je to více než u jiných krví se šířících virů a naznačuje existenci dalších cest přenosu. Vysoká incidence nákazy HGV je mezi prostitutkami (40 %) a homosexuály (47 %), což může být důkazem přenosu při pohlavním styku. Partneri pacientů infikovaných HCV a HGV jsou častěji infikováni HGV (42 %), než HCV (14 %). Hlášen byl také nález HGV se slinách a ejakulátu, svědčící pro možnost horizontálního přenosu tohoto viru. Vertikální přenos je častý, pohybuje se kolem 50-60 %.

Přes tyto časté možnosti přenosu viru máme jen málo dokladů, že HGV vyvolává v kterémkoli věku závažné onemocnění jater a to přes persistující virémii. HGV bývá často dalším infekčním agens při nazeze vyvolané HCV, HBC a HIV, lze jej ale najít také u zdravých dětí. Nebyla prokázána jeho souvislost s fulminantní, chronickou, nebo potransfuzní

hepatitidou. Ke spontánní remisi dochází vzácně. Podle dosavadních, zatím malých poznatků, je možné, že virus není patogenní, proto není třeba vyšetřovat jeho přítomnost.

Transfuzí přenášený virus (TTV)

TTV je poslední z objevených virů u potransfuzní hepatitidy. Tento jednovláknitý DNK virus, nemající obal, se zvláště často nachází u pacientů, kteří se podrobili častým parenterálním zákrokům. Podobně jako HGV je často přenášen od matky na dítě za vzniku dlouho persistující infekce. Obvykle TTV provází infekce HBV (13 %), HCV (16 %), HAV (5 %) a HEV (20 %), ale nebyla prokázána korelace mezi titrem TTV a poškozením jater, což signalizuje, že TTV nemusí být patogenem.

Ve studii z Tajvanu byla zjištěna vysoká prevalence nákazy TTV jak u zdravých dětí, tak u dětí s nemocemi jater. To naznačuje, že TTV je v útlém věku přenášen nejen neparenterální cestou, ale také, že nemá žádný vztah k onemocnění jater.

Prevence a diagnostika VH u dětí

Především je třeba hepatitidám předcházet. Zatím co proti VH-A a VH-B máme dnes účinné rekombinantní vakcíny, nejsou dosud očkovací látky proti VH-C, nebo VH-E. Prevence VH-C závisí na dobrém skríningu krevních produktů a na opatřeních proti vertikálnímu nebo sexuálnímu přenosu, zvláště mezi toxikomany. K ochraně před nákazou při pohlavním styku lze užít bariérových způsobů antikoncepce, ale prevence vertikálního přenosu je méně účinná. I když v odůvodněných případech teoreticky může porod císařským řezem zabránit u vysoce infekčních matek přenosu HCV na novorozence, vyžaduje takový postup mít zavedený skrínig těhotných žen, který se dnes provádí jen u žen z vysoce rizikových skupin. Horizontální přenos HCV je v praxi, na rozdíl od přenosu HBV, řídký a eventuální přenos v rodině (zubní kartáčky, potřeby k holení) je nepravděpodobný. Je třeba informovat personál školních a předškolních zařízení o nosičství viru a dodržovat běžné dekontaminační postupy u ploch a předmětů potřísněných krví.

Prevence VH-E vyžaduje lepší sanitaci v oblastech endemického výskytu této nákazy a informování cestujících do těchto lokalit o možnostech akvirace VH-E. Protože není jasných důkazů o nemocích vyvolávaných VH-G, nebo TTV, sotva bude vyvíjena snaha o přípravu vakcín proti těmto virům, nebo o skrínig krevních produktů na tyto viry

71 citací, kopie uložena v archivu odd. epidemiologie KHS Ostrava

Dovětek překladatele :

Čtenáři se možná pozastaví nad tím, že krátce po sobě se objevují SMD s téměř stejnou náplní (SMD č. 119 a SMD č. 127). Pozornější porovnání těchto textů však ukáže, že každý z nich má svou váhu a specifickou tvář. A to není nikdy na škodu.

V uvedeném přehledu chybí základní údaje o skupině SEN-virů, často nalézané u osob infikovaných jinými původci VH. V čeledi *Circoviridae* se dnes rozeznávají čtyři skupiny virů, a to YONBAN (= prototyp TT viru), PMV a SANBAN, TUS01 a SEN-viry. Přes intenzivní výzkum není jisté, zda tyto viry působí u lidí nějaká onemocnění. SEN-viry D a H velmi připomínají varianty genotypů 12 a 16 TT-viru, které pravděpodobně nejsou patogenní. Mimořádně vysoká prevalence circovirů, daná nejspíš jejich parenterálním i enterálním přenosem, znamená, že téměř u všech nosičů je jejich přítomnost asymptomatická. Pokud mají circoviry nějakou roli v patogenitě, mohla by souviset jen s jejich genetickou různorodostí. ([Lancet, Vol. 359, 2002, č. 9314, s. 1779-81](#)).