

616.988.524-03

MĚNÍ SE PRŮBĚH VIROVÉ HEPATITIDY A?

MUDr. Stanislav PLÍŠEK, doc. MUDr. Václav DOSTÁL, MUDr. Renata KRAČMAROVÁ, MUDr. Karel HONEGR
Infekční klinika Fakultní nemocnice, Hradec Králové
(přednosta: doc. MUDr. Václav DOSTÁL)

Vývoj poznatků o virové hepatitidě v posledních 30 letech dospěl v současnosti k závěru, že tato jednotka je reprezentována souborem akutních a chronických humánních onemocnění vyvolaných přinejmenším 5 etiologickými agens, viry hepatitidy A až E (1). Termíny hepatitida A pro infekční hepatitidu

a hepatitida B pro sérovou hepatitidu byly zavedeny již v roce 1947 (2). Asi o čtvrtstoletí později se zdařila izolace viru hepatitidy A (HAV) (3).

HAV má fyzikálně-chemické vlastnosti pikornavirů. Novější studie však přece jen ukazují, že HAV je

poněkud odlišný od ostatních skupin Picornaviridae (4) - enterovirů, aphovirů, rhinovirů a cardiovirů a že se stává jakýmsi prototypem nového rodu "hepatovirus".

Stupeň poškození infikované jaterní tkáně je zřejmě závislý na virově specifické imunitní odpovědi. Humorální odpověď vůči infekci HAV je rychlá. Významná množství protilátek IgM i IgG mohou být detekována již současně s nástupem klinických symptomů (4). Celulární imunitní odpověď je zřejmě neúčinná v souvislosti s prokázanou vysokou genetickou variabilitou klasických pikornavirů (5, 6). Relativně vzácné případy protrahovaného, relabujícího nebo snad i chronického průběhu onemocnění mohou pak vznikat z náhodného vzniku virové mutanty, která je schopna se vyhnout kontrole imunitního systému hostitele, nebo pramení z dočasně limitovaného, případně již existujícího deficitu hostitelovy buněčné imunity (7).

U dosud zdravých jedinců je manifestace infekce HAV závislá na věku. Děti obvykle klinicky nereagují nebo pouze limitovaným spektrem obvykle lehkých symptomů, avšak u dospělých reaguje více než 80 % infikovaných jedinců zjevným onemocněním (7).

Virová hepatitida A (VHA) je příkladem rychlé změny epidemiologie významné klinické jednotky (8). Před 10-20 lety řada prací dokazovala vysokou promořenost dospělé populace HAV - téměř 100 % po 40. roce věku (9). Toto zjištění již v současné době neodpovídá skutečnosti. Prevalence protilátek proti HAV se v řadě zemí Evropy snižuje, např. ve francouzské populaci je menší než 40 % u jedinců do 30 let (8). Lze tedy předpokládat, že se budeme čím dále tím častěji setkávat s VHA u dospělých. Paralelně zřejmě narostou i závažnější a protrahovanější formy choroby. Dle amerických pramenů (10) je celková letalita VHA méně než 1 ‰, ale mezi osobami staršími 50 let stoupá na 27 ‰. Obdobně stoupá s věkem i počet ikterických forem. Jsou dokumentovány i protrahované a vícefázové formy onemocnění (11-13). Stoupá riziko interhumánního přenosu VHA. Častěji jsou postiženi příjemci krevní transfuze (14), narkomani (15, 16) a homosexuálové (17). Je možné ještě mluvit o VHA jako o benigní chorobě?

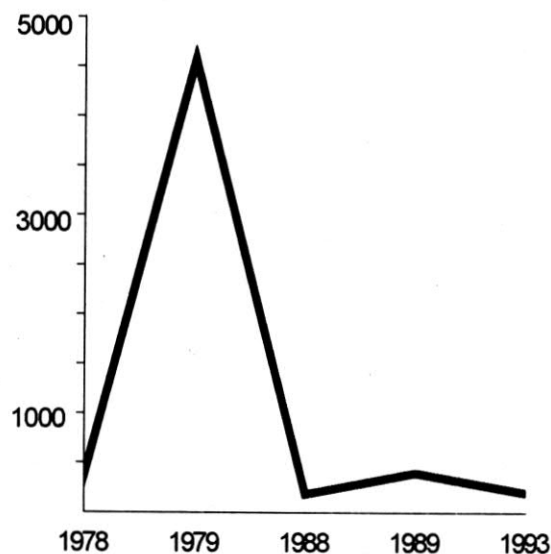
VHA dle dosavadních poznatků by neměla vyvolávat chronickou hepatitidu. Akutní infekce však může být velice závažná, může se asi u 10 % dospělých pacientů protáhnout až na 1 rok a může dokonce končit i fatálně s masivní nekrózou jaterní tkáně (18, 19). Zhoršení jaterní léze pozorované u infekcí více typů viru hepatitidy (20, 21) dovolí předpokládat, že infekce HAV nasedající na chronickou virovou hepatitidu vyvolá exacerbaci či urychlí progresi základního onemocnění, především jaterní cirhózy (22). Autoři prvních klinických zpráv o protrahované či vícefázové formě virové hepatitidy A soudili, že toto atypické onemocnění je výsledkem koincidence infekce HAV

a fekálně-orální cestou přeneseným virem hepatitidy non-A, non-B (23). Pozdější studie prokazující přítomnost částic HAV ve stolici ve fázi relapsu však svědčí pro přítomnost jediného etiologického agens odpovědného za protrahovaný průběh akutní hepatitidy A.

Stejně jako klinický charakter protrahovaného průběhu akutní VHA může i histologický obraz vést k mylnému dojmu, že stojíme před progredující formou virové hepatitidy nebo reaktivací chronické hepatitidy (24). Pouze přesná sérologická analýza s odpovídající interpretací dovolí stanovit správnou diagnózu i prognózu (13).

Uvedené změny s sebou přinášejí další důsledky. S poklesem imunity populace klesne i hladina specifických protilátek v polyvalentních imunoglobulinech (25). Klasická pasivní prevence - séroprofylaxe - se tak stává problematickou. Daleko optimističtější vyhlídky skýtá inaktivovaná vakcína proti VHA, která se jeví jako bezpečná a vysoce účinná s pravděpodobnou protekcí 5-10 let proti infekci HAV (26, 27).

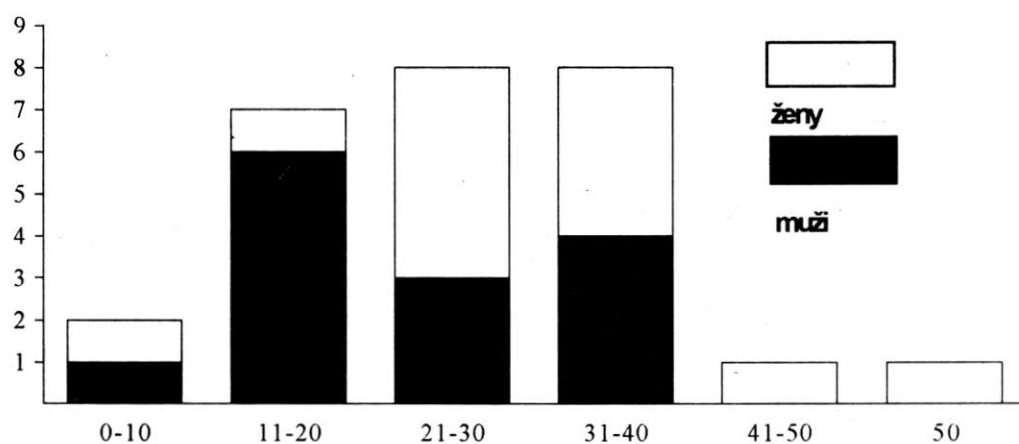
Jak vypadá výskyt virové hepatitidy A ve Východočeském regionu v posledních letech ukazuje graf 1.



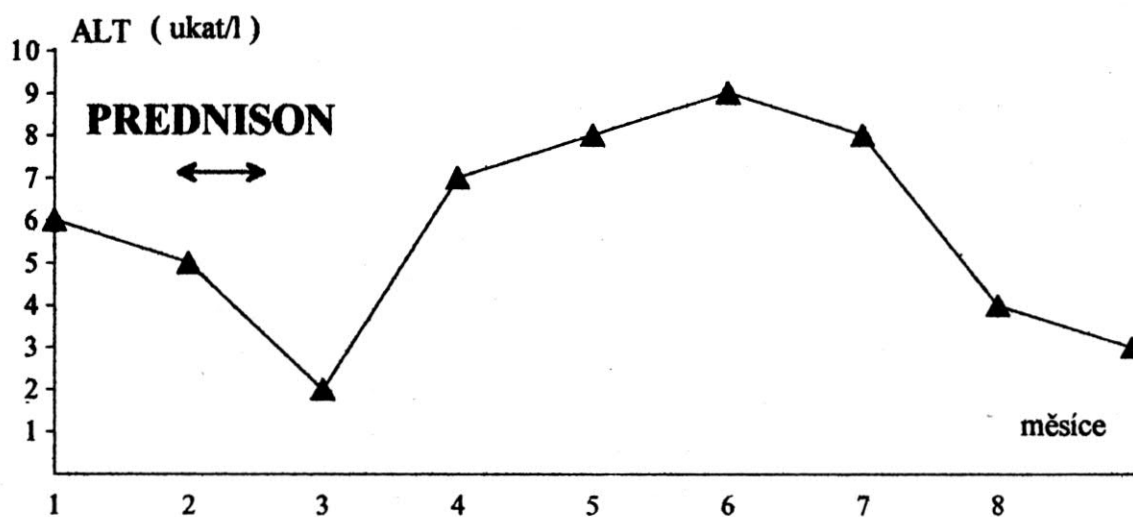
Graf 1 Virová hepatitida A - Vč. kraj

V posledních 5 letech jsme sledovali v naší jaterní poradně 20 pacientů s protrahovaným průběhem akutní VHA. Graf 2 uvádí věkové rozvrstvení námi sledovaných pacientů. Jednoznačně vidíme i na našem souboru posun k vyšším věkovým kategoriím, významný zejména ve středních věkových kategoriích. U těchto nemocných dochází k normalizaci transamináz v období od 4 do 12 měsíců po propuštění z nemocničního léčení.

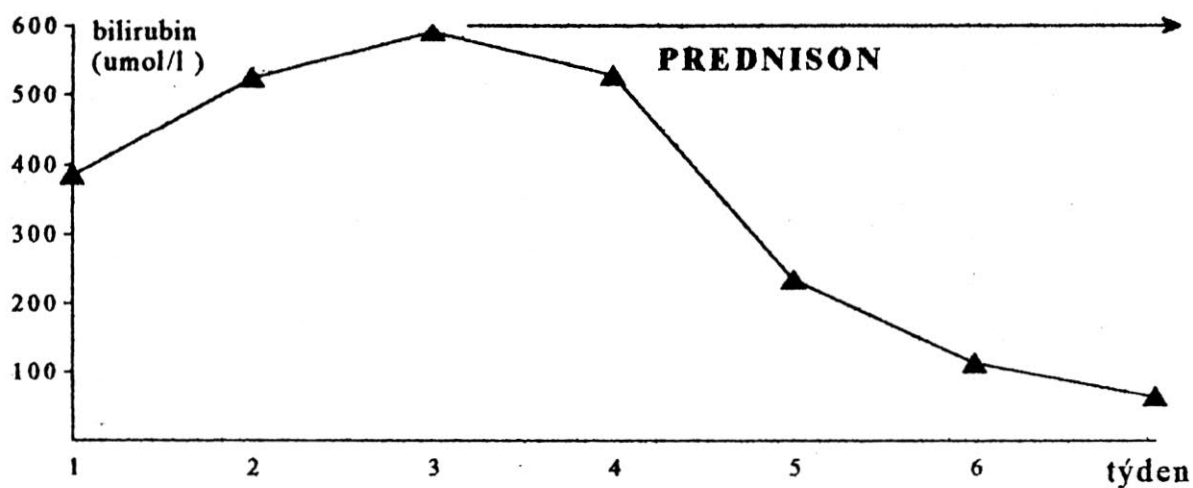
U 7 pacientů došlo k úplné normalizaci laboratorních výsledků a k odeznění subjektivních obtíží, u 5 nemocných přetrvává hyperbilirubinémie, u 5 výrazný únavový syndrom a u 3 se jedná o CPH.



Graf 2 Protrahovaný průběh virové hepatitidy A 1989-1994



Graf 3 Krátkodobé podání prednisonu u anikterické hepatitidy A



Graf 4 Průběh cholestatické hepatitidy A u 25letého muže

V léčbě akutní VHA nedošlo v posledních letech k žádné významnější změně. Kortikoidy jednoznačně nepatří do spektra medikamentů užívaných v léčbě akutní VHA. Po podání prednisonu sice většinou dojde k významnému poklesu aktivity aminotransferáz, po vysazení léku následuje však laboratorní a někdy i klinický relaps onemocnění. Na grafu 3 je tento případ názorně ukázán. Vzhledem k zdanlivě protrahovanému průběhu byl na okresním pracovišti podán prednison, po vysazení došlo k laboratornímu relapsu. Pacient se laboratorně normalizoval až po 6 měsících.

O užití kortikoterapie uvažujeme pouze u extrémních cholestatických průběhů VHA. Na grafu 4 uvádíme průběh laboratorních markerů u 25letého pacienta, který k nám byl přeložen pro progredující ikterus až na 600 $\mu\text{mol/l}$. I u nás dochází k dalšímu nárůstu hyperbilirubinémie. Vzhledem ke stále nepříznivému průběhu nasazujeme kortikoterapii, po které dochází k poměrně rychlému laboratornímu i klinickému zlepšení. V těchto případech podáváme prednison 3-4 měsíce.

Závěr

VHA je příkladem rychlé změny epidemiologie významné klinické jednotky. Prevalence protilátek proti HAV se v řadě zemí Evropy snižuje, lze tedy předpokládat, že se budeme čím dále tím častěji setkávat s VHA u dospělých. Paralelně zřejmě narostou i závažnější, protrahovanější a vícefázové formy onemocnění. Ačkoliv VHA dle dosavadních poznatků nevyvolává chronickou hepatitidu, může se asi u 10 % dospělých pacientů protáhnout až na 1 rok, a dokonce končit i fatálně masivní nekrózou jaterní tkáně. Práce popisuje dva protrahované průběhy akutní VHA s příznivým vývojem. Kortikoidy nepatří do spektra léků užívaných v terapii akutní VHA ani v případě protrahovaných forem, s výjimkou extrémních cholestatických průběhů.

Literatura

- GERIN, J. L.: Treatment of viral hepatitis. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 5, 1992, s. 806-810.
- PURCELL, R. H.: The discovery of the hepatitis viruses. *Gastroenterology*, 104, 1993, s. 955-963.
- FEINSTONE, S. M. - KAPIKIAN, A. Z. - PURCELL, R. H.: Hepatitis A: detection by immune electron microscopy of a viruslike antigen associated with acute illness. *Science*, 182, 1973, s. 1026-1028.
- HOLLINGER, F. B. - TICEHURST, J.: Hepatitis A virus. In: Fields, B. N., Knipe, D. M., eds. *Virology*. New York, Raven Press 1990, s. 631-637.
- RICO-HESSE, R. et al.: Geographic distribution of wild poliovirus type 1 genotypes. *Virology*, 160, 1987, s. 311-322.
- STEINHAEUER, D. A. - HOLLAND, J. J.: Rapid evolution of RNA viruses. *Annu. Rev. Microbiol.*, 41, 1987, s. 409-433.
- SIEGL, G. - WEITZ, M.: Pathogenesis of hepatitis A: persistent viral infection as basis of an acute disease? *Microb. Pathogen.*, 14, 1993, s. 1-8.
- DUBOIS, F. et al.: Séroépidémiologie de l'hépatite A dans six départements du Centre-Ouest de la France en 1991. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 16, 1992, s. 674-680.
- ALLEMAND, H. et al.: Épidémiologie de l'hépatite A: étude sérologique dans une population française. *Presse Med.*, 8, 1979, s. 3535-3538.
- MAST, E. E. - ALTER, M. J.: Epidemiology of viral hepatitis: an overview. *Sem. Virol.*, 4, 1993, s. 273-283.
- GOCKE, D. J.: Hepatitis A revisited. *Ann. Intern. Med.*, 105, 1986, s. 960-961.
- VALLBRACHT, A. et al.: Cell-mediated cytotoxicity in hepatitis A virus infection. *Hepatology*, 6, 1986, s. 1308-1314.
- VILLARI, D. et al.: Polyphasic type A hepatitis: histological features. *Infection*, 21, 1993, s. 46-48.
- MANNUCI, P. M.: Outbreak of hepatitis A among Italian patients with haemophilia. *Lancet*, 339, 1992, s. 819.
- MISHU, B. et al.: Foodborne hepatitis A: evidence that microwaving reduces risk? *J. Infect. Dis.*, 162, 1990, s. 655-658.
- PATTI, A. M. et al.: Viral hepatitis and drugs: a continuing problem. *Intern. J. Epidemiol.*, 22, 1993, s. 135-139.
- KANI, J. I. A. et al.: Hepatitis A virus infection among homosexual men. *Br. Med. J.*, 302, 1991, s. 1399.
- LESNICAR, G.: A prospective study of viral hepatitis A and the question of chronicity. *Hepato-Gastroenterol.*, 35, 1988, s. 69-72.
- JACOBSON, I. M. - NATH, B. J. - DIENSTANG, J. L.: Relapsing viral hepatitis type A. *J. Med. Virol.*, 16, 1985, s. 163-169.
- PIAZZA, M.: Acute B viral hepatitis becomes fulminant after infection with hepatitis A virus. *Br. Med. J.*, 284, 1982, s. 1913-1914.
- WELLER, I. V. D. et al.: Significance of delta agent infection in chronic hepatitis B virus infection: a study in British carriers. *Gut*, 24, 1983, s. 1061-1063.
- ORLANDO, R. et al.: Re.: Iwarson, S.: New vaccines against hepatitis A enter the market - but who should be vaccinated? *Infection* 20 (1992) 192-193. *Infection* 21, 1993, s. 131.
- SJOGREN, M. H. et al.: Hepatitis A virus in stool during clinical relapse. *Ann. Intern. Med.*, 106, 1987, s. 221-226.
- VILLARI, D. et al.: Histological features in liver biopsy specimens of patients with acute reactivation of chronic type B hepatitis. *Histopathology* 18, 1991, s. 73-77.
- HIGGINS, G. et al.: Hepatitis A virus antibody in East Anglian blood donors. *Lancet*, 336, 1990, s. 1330.
- LEMON, S. M.: Inactivated hepatitis A vaccines. *JAMA*, 271, 1994, s. 1363-1364.
- INNIS, B. L. et al.: Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *JAMA*, 271, 1994, s. 1328-1334.

Klíčová slova: Virová hepatitida A; Změna epidemiologie; Protrahovaný průběh; Kortikoidy; Cholestatická forma.

Do redakce došlo 1. 12. 1994