

## **Noví původci virových hepatitíd: HEV, HGV, TT-virus** (Die neuen Hepatitisviren: Hepatitis-E, Hepatitis-G und TT-Virus)

Gerken G., Falke D.

Pädiat.Prax. Vol.60, 2001/2002, č.4, s. 639-648

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Plesník

### **Úvod**

Objev (r.1989) prvního z non-A-non-B virů hepatitidy, viru hepatitidy typu C (**HCV**), byl velkým pokrokem. Dnes již známe účinnou léčbu tohoto typu zánětu jater pomocí interferonu a ribavirinu. Ukázalo se však, že existují ještě další hepatitidy s neznámou etiologií. Roku 1990 se podařilo objevit virus hepatitidy typu E (**HEV**), šířící se fekálně-orální cestou a působící větší, či menší epidemie.

Další výzkum vedl roku 1995 k objevu viru hepatitidy typu G (**HGV**) a roku 1997 k objevu **TT**-viru. Podle současných poznatků nejsou tyto viry pro lidi patogenní. Ale stále se objevují zprávy o přenosu dosud neidentifikovaného původce nAnB hepatitidy. Snad je jím „SEN-virus“. Již dříve (1996) byly publikovány první práce o SEN-, YON- a SAN-virech. Jsou to viry víceméně příbuzné TT-viru, řazené do skupiny DNK obsahujících Circino-virů s negativní polaritou. Přenáší se parenterálně, snad i enterálně. Dnes se zdá, že jejich patogenita je velmi malá, pokud vůbec existuje. Jimi vyvolané infekce probíhají skrytě. Lze je také považovat za endosymbionty.

### **Hepatitida typu E**

V roce 1983 se uskutečnil u dobrovolníka v Taškentu první pokus o fekálně-orální přenos materiálem získaným od pacientů s nemocí podobnou hepatitidě typu A (VH-A). Po 36 dnech od expozice onemocněl hepatitidou. Elektronmikroskopicky byly u něj nalezeny virové částice o průměru 27-32 nm. Později byly v séru prokázány protilátky vůči nim, nikoliv však proti HAV a HBV. Virus bylo také možné přenést na opice *Cynomolgus*. Jeho genom se podařilo identifikovat až roku 1990 a virus byl zařazen mezi Caliciviry.

Virus má jen jednu kapsidu obklopující RNK-vlákno. Název calicivirů je odvozen od jejich zobrazení na snímcích pořízených v elektronovém mikroskopu v podobě zevně směřujících pohárků (calix – pohár, kalich). V zevním prostředí je velmi stabilní, chloroform jej neničí. Kultivace HEV in vitro se nedaří. K průkazu viru slouží elektronová mikroskopie s přidavkem specifického antiséra, nebo polymerázová řetězová reakce (PCR). Je známo několik genotypů viru.

### Epidemiologie

HEV se přenáší podobně jako HAV orální cestou. K nákaze dochází obvykle po požití fekálně kontaminované vody, zvláště při povodních. Mezilidský přenos, ani přenos v rodinách není častý. Popsány byly také epidemie po konzumaci kontaminovaných potravin. Blízce příbuzné viry byly nalezeny u prasat, krav a hlodavců. Jejich epidemiologický vztah k lidskému HEV není ještě zcela jasný. Možná jsou původci sporadických a endemických infekcí.

Nakažlivost HEV není nijak velká, zřejmě dochází také k vertikálnímu přenosu. Promořenost populace pomalu stoupá s věkem. Manifestní onemocnění vznikají hlavně u osob ve věkové skupině 25-40 let.

Velká epidemie VH roku 1955 v New Delhi, ale i epidemie v Číně, Pakistanu, Střední Asii, v Egyptě, Alžírsku, Mexiku a jinde, jsou dnes retrospektivně hodnoceny jako epidemie VH-E. V Evropě dochází ke sporadickým případům, importovaným imigranty z Indie a jiných východních zemí, nebo zavlečených turisty, kteří se vrací z endemické oblasti VH-E. Většina případů VH-A vzniká v Indii u dětí do pěti let věku, zatím k infekci VH-E dochází po 16. roce života. Nápadným znakem epidemií VH-E je úmrtnost (15-20 %) gravidních žen, pokud se nakazí ve 3. trimestru. Důvod není jasný, uvažovalo se o fulminantním průběhu hepatitidy s masivní nekrózou jaterní tkáně.

#### Porovnání některých charakteristik VH-E, VH-G a TT-virové hepatitidy

Charakteristika	HE-virus	HG-virus	TT-virus
Čeď	Caliciviry	Flaviviry	Circinoviry
Průměr	27-32 nm	?	?
Genom	RNK (+)	RNK (+)	DNK (-)
Inkubační doba	2-9 (6) týdnů	-	-
Cesta přenosu	Alimentární Pitná voda Intrauterinní Perinatální	Perinatální Parenterální Sexuální	Fekálně-orální ++ Parenterální (+) Stolice, sex Perinatální
Infekční materiál	Stolice	Krev, krev. produkt.	Stolice, krev
Průběh	benigní krátký, bez chronicity	nepatogenní (?)	nepatogenní (?)
Nosičství viru	ne	Ano (viremie)	Ano (viremie)
Výskyt	endemický epidemický sporadický	sporadický endemický rizikové skupiny	sporadický rizikové skupiny na celém světě
Asymptomat. infekce	ano	ano	ano
Chronicita	ne	ano	ano
Fulminant. průběh	u 2-3% infikovaných u 22% těhotných potrat, porod mrtvého dítěte	asi není	asi není
Laboratorní průkaz	PCR, protilátky	PCR, protilátky	PCR

++ = častá

(+) = ojedinělá

#### Imunita a diagnostika

Protilátky se objevují na začátku nemoci, lze je prokazovat enzymatickou imunoanalýzou (ELISA) a imunoblotem (WB). Jako antigeny se v testech užívají rekombinantní antigeny a jednotlivé epitopy. Vznikají protilátky třídy IgM a IgG. Samotné částice viru lze vizualizovat pomocí elektronového mikroskopu, virovou RNK pomocí polymerázové řetězové reakce. IgG protilátky jsou přítomny v akutní fázi infekce a poměrně brzy vymizí. U dětí nejsou prokazatelné již po 9 měsících od vzniku, u mladistvých a dospělých jsou detekovatelné ještě po 20 měsících, respektive i později (reinfekce?). Aktivita transamináz je v začátku nemoci vysoká (nad 2000 IE/l).

#### Terapie a prevence

Specifická léčba neexistuje, nemocný je léčen jen podle příznaků nemoci. Dosavadní zkušenosti s aktivní a pasivní imunizací proti VH-E jsou slibné. Nejlepší prevencí infekce

HEV je respektování obecných hygienických požadavků. Řádné zpracování surové vody ve vodárnách sloužících k centrálnímu zásobování vodou postačuje k prevenci přenosu HEV.

## Hepatitida typu G

Původce podobný HGV byl zachycen Deinhardem již roku 1967 při hledání vhodného zvířecího modelu pro tehdy známé viry hepatitidy HAV a HBV. Sérum chirurga (G.B.), který onemocněl hepatitidou, bylo inokulováno opicím-tamarinům. Vznikla u nich hepatitida laboratorně a histologicky prokazatelná, nebylo však jasné, zda pasážovaný virus skutečně pochází od pacienta. Neshodoval se ani s později identifikovanými HCV a HEV.

Sekvencováním cDNK klonu Deinhardova GB-viru byly odlišeny dva různé viry: GBV-A a GBV-B. V sérech pacientů s etiologicky neobjasněnou hepatitidou se pak ještě podařilo najít agens označené jako GBV-C. Jsou to různé genotypy, vzdáleně příbuzné HCV. Jsou s ním asi ze 25 % homologické. Patří mezi Flaviviry.

### Přenos a epidemiologie

HGV se podobně jako HBV přenáší krví a krevními produkty, možný je také přenos při pohlavním styku. Virová RNK byla nalezena u 1-4 % dárců krve (v Japonsku u 0,9 %, v USA u 12,9 %). Mezi osobami s rizikovými aktivitami (i.v. narkomani a pod.) je promořenost mnohem vyšší. Ženy infikované HGV přenáší virus na své dítě častěji, než HCV, což jistě souvisí s množstvím viru v krvi. Virus se také snadno přenáší mezi členy rodiny, infikováno může být 16-25 % osob. U infikovaných dětí je dlouhé období virémie, ale nemají žádné potíže. Protože koncentrace HGV-RNK je v krvi vyšší než v jaterní tkáni a in vitro byla zjištěna infekce lymfocytů v periferní krvi, soudí se, že HGV je primárně lymfotropní virus. Objevení se protilátek vůči obalovému antigenu E2 signalizuje konec virémie.

### Klinika, terapie a profylaxe

Vzhledem k asymptomatickému průběhu nákazy HGV nelze stanovit její inkubační dobu. Za normálních okolností je HGV nejspíše pro lidi nepatogenním virem, jen vzácně dojde ke zvýšení aktivity transamináz. Kombinované infekce HGV s HCV, nebo s HBV, nemají těžší průběh. Zatím nebylo prokázáno, že HGV je původcem hepatitidy. Může být u lidí jen „černým pasažérem“, který zcela pozbyl svou patogenitu. Jeho vztah ke kryptogenní cirhose a k aplastické anémii je nejasný, možná se uplatní jen za zvláštních okolností. Defekt imunity však může zvýšit virulenci HGV a období virémie.

K průkazu virémie slouží PCR, IgG protilátky se zjišťují testem ELISA. Po transfuzích se objeví sérokonverze, ale není možné odlišit akutní infekci od chronické. Infekce reaguje na podávání interferonu.

Z dárcovství krve se vyřazují HGV+ osoby, ale vyšetření odebrané krve na přítomnost HGV není povinné. Na dialyzačních jednotkách a na odděleních intenzivní péče musí být zavedena veškerá opatření proti přenosu krví. Stabilita HGV v zevním prostředí není známá.

## TT-virus

Roku 1997 byl při jedné studii nalezen v lidském séru nový virus přenášený krví, který byl pojmenován podle iniciál japonského pacienta (TT). V téže studii bylo u 3 z 5 pacientů s nA-nE hepatidou, HGV negativních, nalezeno stejné agens. Titry DNK se měnily shodně s aktivitou transamináz. Agens bylo zařazeno mezi hepatické viry v širokém slova smyslu. Příbuzné byly zjištěny u šimpanzů a také ptáků. V současnosti je jen zřejmé, že agens vyvolává viremii. K jeho průkazu se užívá PCR, patogenita pro lidi není potvrzena, ani jeho vliv na vznik primárního karcinomu jater.

Virus obsahuje stočené vlákno DNK a proto byl zařazen mezi Circinoviry. Geneticky je velmi proměnlivý, neboť má tři genotypy a nejméně 16 subtypů.

### Epidemiologie

Ačkoli byl TT-virus (TTV) prvně nalezen v sérech pacientů s potransfuzní nA-nG hepatitidou a přenáší se parenterálně, zdá se, že hlavně se přenáší fekálně-orální cestou. Často se nalézá ve stolici, pomocí PCR byl zjištěn také ve slinách, slzách a ve spermatu. K přenosu TT-viru od matky na dítě dochází stejně jako u HGV- perinatálně. Ale protože často mají TTV také děti TTV-negativních matek musely se nakazit ještě nějak jinak.

U i.v. toxikomanů, prostitutek a homosexuálů, podobně také u hemofiliků, je promořenost TTV značně vyšší než u ostatní populace. Stoupá s počtem transfuzí. Naštěstí byly v poslední době zdokonaleny metody inaktivace virů, takže přenos při krevních převodech již není tak častý.

TT-virus je rozšířen celosvětově. Promořenost začíná až za měsíc po porodu, k prvnímu nárůstu infekcí dochází v předškolním věku, ke druhému ve věkové skupině 19-44 letých osob. V Japonsku je infikováno 92 % dospělých osob, v Německu je 7-11-25% osob PCR pozitivních.

### Klinika, terapie, profylaxe

Intenzivně se zkoumá vztah mezi TTV a hepatitidou. Až dosud chybí důkazy o tom, že poškozuje játra. Bylo zjištěno, že koncentrace TTV ve žluči je 10-100x větší než v krvi. Se žlučí se dostává do střeva a vylučuje se stolicí. U jednoho pacienta se subakutní hepatitidou a aplastickou anémií zjistili vyšší koncentraci virové DNK v buňkách kostní dřeně, než v hepatocytech. U jiných pacientů byl TTV prokázán v monocytech periferní krve, není však jasné, zda se v nich virus aktivně replikuje, nebo je jen pasivně přítomen.

Dosud nejsou na trhu testy ke stanovení protilátek proti TTV. U části pacientů infikovaných současně HCV, kteří byli léčeni interferonem, vymizel z krve také TTV. Některé genotypy TTV však jsou asi rezistentní na působení interferonu.

Všechny dosavadní poznatky ukazují na to, že TTV nepůsobí u dospělých akutní onemocnění jater. Nelze však vyloučit, že tato infekce může vést ke chronickému onemocnění. Není ani jasné, zda průběh infekce u malých dětí je stejný. S vysokou pravděpodobností není TTV původce fulminantní hepatitidy. Dlouhotrvající virémie TTV může svědčit o určitém defektu imunity, nebo o jisté formě imunotolerance. Chybí poznatky o stabilitě viru v zevním prostředí.

Infekci dokládá průkaz virové DNK pomocí PCR. Průkaz však ještě potřebuje vylepšení, neboť je zatížen potížemi plynoucími ze současného záchytu mnoha podobných druhů DNK. Nevyžaduje se předtransfuzní vyšetření krve na přítomnost TTV.

### **Souhrn**

Práce pojednává o třech nově objevených virech (HEV, HGV a TTV), se značně odlišnou patogenitou pro lidi. HEV se v některých ohledech podobá HAV, ale infekce v době gravidity může vést ke smrti matky i dítěte. Naproti tomu HGV a TTV se asi nijak nepodílí na vzniku hepatitidy. Nemají obdobu ani mezi jinými viry, nalézány u lidí. DNK obsahující TTV navozuje asi celoživotní virémii (stává se tak „součástí normální mikroflory“), zatím co HGV může být po nějaké době z těla eliminován, aniž by způsobil onemocnění. Oba viry jsou na lidi dobře adaptovány. Stále existují potransfuzní hepatitidy s jinými, dosud neznámými původci.