

# **Virové hepatitidy a další virové infekce s významem pro stomatologii**

**Zdeněk Fryšák**

**III. Interní klinika FN a LU UP**

**Olomouc**

# Původci onemocnění

## Definice

**Primárně hepatotropní viry: replikace v jaterní tkáni, vznik zánětlivých a nekroticko - degenerativních změn. HAV, HBV, HCV, HDV, HEV, HGV, TTV (transfusion transmitted virus).**

**Další viry způsobující poškození jaterního parenchymu (mírnější stupeň, nebývá chronicita ani cirhóza):**

**EBV, CMV, HSV, virus varicely, rubeoly, coxsackie virus, echoviry, adenoviry, arboviry...**

**Průběh infekce variabilní (inaparentní infekce - fulminantní jaterní selhání), po akutní fázi úzdrava, přechod do chronicity, jaterní cirrhoza, hepatocelulárního karcinom.**

# Klinický průběh

## *Prodromální příznaky*

### *I. stádium*

- „chřipkové příznaky“
- gastrointestinální obtíže, nauzea, anorexie
- artralgie, myalgie, kožní exantémy

# Vlastní onemocnění

## II. stádium

Celkové příznaky (únava, malátnost, anortexie, nauzea, vomitus)

Ikterus, pruritus tmavá moč, světlá stolice  
(chybějí u anikterických forem)

**III. stadium:** *Rekonvalescence*

**IV. stadium:** *Úzdrava nebo přechod do chronicity*

# Komplikace

**Časně: fulminantní hepatitida,  
pankreatitida, hematologické  
poruchy, poškození ledvin, myokardu,  
neuropsychiatrické změny  
Imunokomplexová postižení**

**Pozdní: Relapsy, přechod do chronicity**

# Diagnostika

**Anamnéza vč. epidemiologických souvislostí, klinický nálezn, hematologické a biochemické změny, sérologie, molekulárně biologické metody, zobrazovací metody (USG, CT, NMR), jaterní biopsie.**

# Obecné principy léčby akutní hepatitidy

- Izolace na infekčním oddělení.
- Nespecifická terapie - režimová, dietní (s dostatečnou kalorickou hodnotou), symptomatická (např. antiemetika ), hepatoprotektiva (?).
- Specifická terapie - u ak. hepatitid není virostatická léčba doporučována. U akutní VH C snižuje terapie dvojkombinací interferon alfa+ ribavirin riziko chronicity.
- Rekonvalescence, dispenzarizace ( st.p. ak.VH A min. 6 měs., st.p. ak.VH B 12 měs.). Chron. VH - prevence infikování partnerů.

# ***Specifické principy léčby chronické hepatitidy***

- **ovlivnění imunitní reakce hostitele (interfer., interleukiny, thymosin  $\alpha$ - 1).**
- **přímé protivirové působení v různých fázích replikačního cyklu virové infekce (ribavirin, lamivudin, amantadin/rimantadin).**

# Interferony

- Cytokiny produkované všemi buňkami obsahující jádro jako odpověď na virovou infekci, k terapii VH se užívá interferon alfa, produkovaný zejména lymfocyty a leukocyty
- Mají antiproliferační, imunostimulační a virostatické účinky
- Indukují syntézu protivirových prekurzorů v dosud neinfikovaných hostitelských buňkách
- Tvoří je bílkovina složená z cca 160 aminokyselin o různé sekvenci

# Druhy interferonů

- **Lymfoblastoidní interferon - purifikovaný humánní INF vyráběný stimulací tkáňových kultur (WELLFERON, ALFAFERON)**
- **Rekombinantní interferon - produkt genu vloženého do přirozeného gynomu bakterií (ROFERON, INTRON A)**
- **Konsenzuální interferon (CIFN) - přirozeně se nevyskytuje, sestaven podle nejčastějšího výskytu aminokyseliny v dané pozici rekombinantní technologií, účinný u rezistentních a relabujících onemocnění po léčbě „klasickými „ IFN (INFERGEN)**

# **Upravená molekula interferonu**

## **Specifické varianty**

**Pegylované interferony - molekula IFN je navázána na molekulu polyetylenglykolu (PEG). Prodloužený poločas, podání 1x týdně.  
(PEGINTRON, PEGASYS)**

# ***Nejčastější nežádoucí účinky IFN***

- flu-like syndrom,
- myelosuprese
- únavový syndrom,
- psychické změny
- úbytek hmotnosti
- nechutenství,
- průjem

# Ribavirin

Perorální virostatikum,  
analog guanosinu, vyvinut v  
80.letech k terapii  
respiračních infekcí,  
mechanismus účinku na  
HCV není jasný

*Nežádoucí účinek:*

hemolytická anemie

# Lamivudin

Nukleosidový analog  
inhibující aktivitu reverzní  
transkriptázy (RNA  
dependentní DNA  
polymerázy), virového  
enzymu nutného k replikaci  
viru (syntéze virové DNA)  
perorální podání

Indikován u terapie  
chronické virové hepatitidy  
typu B se závažnými  
nežádoucími účinky po  
terapii interferonem alfa

# Virová hepatitida typu A (VH A)

- Etiologie:
- virus hepatitidy A (HAV) - neobalený RNA virus z čeledi Picornaviridae
  
- Epidemiologie:
- přenos fekálně orální cestou (přímým kontaktem,
- kontaminovanou vodou nebo potravinami),
- v období virémie též parenterálně.
  
- Inkubační doba: 15-50 dní.

# Patogeneze

- **přímý cytopatický efekt, ale i sekundárně prostřednictvím imunitní odpovědi hostitele (aktivací specifických CD8+ T lymfocytů a NK buněk). Mediátorem imunitních reakcí hostitele proti viru je m.j. interferon gama.**
- **Průběh variabilní, od asymptomatického po fulminantní hepatitidu (0,1%). Do chronicity nepřechází. Celosvětový výskyt, sezonní charakter (max. podzim - zima).**
- **Možnost aktivní imunizace.**

# *Klinický průběh*

- **Prodromy 2-7 dní:**
- **Únava, malátnost, GIT obtíže (nechutenství, nauzea, vomitus), zvýšená teplota, syndrom influenzy, tlak v pravém podžebří**
- **Ikterus, pruritus, tmavá moč a acholická stolice**
- **Fyzikální nález hepatomegalie s palpační citlivostí, někdy splenomegalie, ikterus, lymfadenopatie, exantémy.**
- **Onemocnění trvá 2-4 týdny.**
- **Děti - často abortivní nebo inaparentní průběh. Jinak často anikterický průběh, dominuje průjem, bolest břicha a zvýšená teplota.**

# Komplikace a prognóza

**V 99% úzdrava do 3 měsíců. Občas relabující průběh, zřídka cholestatická forma, vzácně fulminantní průběh. Dlouhodobá imunita.**

# Diferenciální diagnóza

- virové hepatitidy vyvolané ostatními primárně nebo potenciálně hepatotropními viry
- 
- bakteriální infekce: leptospiróza -Weilova žloutenka (*L.icterohaemorrhagiae*), sepse, jaterní absces
- rickettsiové infekce: Q horečka (*Coxiella burneti*)
- parazitární infekce: malaárie, amébový jaterní absces, schistosomióza (*Schistosoma mansoni*), fasciolóza (*Fasciola hepatica*), viscerální larva migrans (*Toxocara canis*, *T.cati*)
- biliární infekce: akutní cholecystitida, cholangoitida, pankreatitida

# Diferenciální diagnóza

obstrukční ikterus: cholecystolithiáza,  
pankreatobiliární tumory hemolýza

toxické (lékové) poškození (alkohol, paracetamol,  
fenothiaziny, kontraceptiva)

autoimunitní hepatitidy

těhotenská cholestáza

Wilsonova nemoc

Buddův-Chiariho syndrom

nespecifické příčiny (šok, ischemie, srdeční selhání)

# Laboratorní nálezy

**Biochemické:** elevace aminotransferáz (ALT, AST), bilirubinu, mírná elevace ALP, GMT, protrombinový čas prodloužen při těžké nekróze hepatocytů nebo hrozícím fulminantním průběhu.

**Hematologické:** ojediněle atypické mononukleáry

**Serologické:** IgM antiHAV protilátky - akutní infekce,  
IgG antiHAV protilátky -  
postinfekční nebo postvakcinační stav

**Léčba:** symptomatická. Dispenzarizace 6 měsíců.

# Profylaxe: pasivní, aktivní imunitace

**HAVRIX Dosis Adulta, HAVRIX Dosis Paediatrica:**  
0,1,6-12, přeočkování po 10 letech.

**HAVRIX 1440 Monodose, HAVRIX 720 Monodose:**  
0,6-12, přeočkování po 10 letech.

**VAQTA Pediatric/Adolescent:**  
0,6-18, přeočkování po 15-20 letech.

**VAQTA Adult:** 0,6.

**AVAXIM:** 0,6-12, přeočkování po 10 letech.

**TWINRIX Adult, TWINRIX Paediatric (kombin. vakcína proti VHA a VHB):**  
0,1,6, přeočkování po 5 letech.

# Virová hepatitida typu B (VHB)

## Etiologie:

- virus hepatitidy B (VHB) - obalený DNA virus z čeledi Hepadnaviridae. V obalu povrchový (surface) HBs antigen (HBsAg), V jádře HBc (core) antigen (HBcAg), HBe antigen (HBeAg), částečně dvouřetězcová cirkulární
- molekula DNA a DNA polymeráza. Takto strukturovaný virus nazýván „wild virus“.

## ***Precore mutanta ( e-minus mutanta, HBeAg defektní mutanta)***

**V důsledku záměny 1 nukleotidu v genomu viru nedochází k translaci a syntéze HBeAg. Pacient je HBeAg negativní, i když probíhá virová replikace. Rychlejší progresse, rezistence k virostatikům. V séru antiHBcIgM a PCR HBV DNA pozitivita. Možná koinfekce s wild-virem.**

# Escape mutanta

V důsledku změny genetického kódu dochází ke změně konfigurace pro HBs antigen, vede ke ztrátě neutralizační aktivity antiHBs protilátek proti escape mutantům. Selhávání pasivní i aktivní imunizace.

# YMDD mutant

U dlouhodobé léčby lamivudinem, je rezistentní na lamivudin, replikuje se pomaleji.

# Epidemiologie, patogeneza

Přenos parenterálně, sexuálně,  
vertikálně (70-90% riziko).

Poškození hepatocytů je sekundární imunitní  
odpovědí organismu

(destrukce hepatocytů cytotoxickými  
CD8+ lymfocyty a NK buňkami).

Inkubační doba: 30-180 dní

# Klinický obraz

- **Akutní infekce - virus je z organismu eliminován do 6 měsíců od vzniku infekce.**
- **Chronická infekce - virus přetrvává déle než 6 měsíců.**
- ***Akutní symptomatický průběh:***
- **cca 4-6 týdnů. Začíná prodromy (gastrointestinální, chřipkové obtíže), často s imunokomplexovou reakcí. Vlastní onemocnění - ikterus, pruritus, tmavá moč, světlá stolice, palpačně citlivá hladká játra, méně často exantémy, lymfadenopatie a artralgie.**

# Akutní asymptomatický průběh

- **Nespecifické příznaky (únava, nechutenství), chudý fyzikální nález. Vyšší riziko přechodu do chronicity.**
- **Další vývoj infekce:**
- **Spontánní uzdrava s úplnou serokonverzí (95%)**
- **Fulminantní průběh (1%)**
- **Chronická infekce (2-6%)... asymptomatické nosičství nebo chronická VHB**

# Asymptomatický nosič

- HBsAg pozitivní, normální aktivita aminotransferáz, serologické markery virové replikace jsou negativní.
- Pacient s chronickou hepatitidou
- HBsAg pozitivní, zvýšená aktivita aminotransferáz, serologické markery virové replikace jsou pozitivní, histologicky aktivita zánětlivého procesu s možným rozvojem fibrozy a cirhózy.

# **Laboratorní diagnóza biochemická**

**Elevace aktivity aminotransferáz na 20-30ti násobek, bilirubinu, ALP, GMT, zvýšená hladina imunoglobulinů, CIK, reaktantů akutní fáze, železa a mědi, sedimentace erytrocytů.**

# Serologická a virologická diagnostika

- Vyšetření markerů VH B, průkaz virové DNA (PCR HBV DNA).
- Akutní VH B: HBsAg +, HBeAg +-, antiHBcIgM +, PCR HBV DNA +.
- Akutní VH B ve fázi dg okna: HbsAg -, HbeAg +-, antiHBc IgM +, antiHBe+-, PCR HBV DNA +-
- Chron. VH B: HBsAg +, HBeAg +-, antiHBcIgG +, antiHBe +-, PCR HBV DNA +
- St.p. VH B s úplnou serokonverzí: antiHBcIgG +, antiHBe +, antiHBs +

St.p. VH B s ještě neúplnou serokonverzí nebo asymptomatické nosičství bez známek virové replikace:

- HbsAg +, antiHBcIgG +, antiHBe +.
- St.p. vakcinaci proti VH B: antiHBs pozitivní

# Terapie

- ***Akutní VH B:*** podpůrná
- ***Chronická VH B:*** lamivudin (LAM), interferon alfa (IFN)
- **Cíl:** aktivace imunitní odpovědi hostitele a dosažení serokonverze.

# Indikační kritéria zahájení terapie

- replikační fáze infekce HBV (PCR HBV DNA pozitivní, HBsAg +, HBeAg +)
- 
- zvýšená aktivita sérových aminotransferáz
- 
- jaterní postižení charakteru chronické hepatitidy až jaterní cirhózy

# Léčebné možnosti u VHB

- **Lamivudin**
- (ZEFFIX 100 mg tbl., 5mg/ml sol., EPIVIR 150 mg tbl., 10mg/ml sol.) Nukleosidový analog , blokuje virovou replikaci. indikován u pacientů netolerujících interferon, u pokročilé jaterní cirhózy s portální hypertenzí. Pokles virémie, snížení aktivita ALT, AST, histologické zlepšení. Denní dávka 100-150 mg. Minimální nežádoucí účinky. Délka léčby 12-18 měs., po dosažení serokonverze v HBe systému ještě 2 měsíce.
- **Interferon alfa**
  - ROFERON-A 3, 6, 9, 18 MIU,
  - INTRON A 3, 5, 10 MIU,
  - WELLFERON 3, 5, 10 MIU
  - ALFAFERON 1, 3, 6 MIU

# Léčebné cíle

- Efekt imunomodulační, protizánětlivý, virostatický – vymizení HBV DNA, serokonverze v HBe a HBs.
- Základní léčebné schema - 3x týdně 5-10 MU s.c. 16-24 týdnů. Serokonverze v HBe systému dosaženo u 25% pacientů po roce léčby.

# Profylaxe

- ochrana před přímým kontaktem s krví a sekrety infikovaných.
- Aktivní imunizace rekombinantní vakcinou 3 dávkami, protektivní hodnoty nad 10 IU/l, minimálně 5 let. Postexpozičně zkrácené schema a podání hyperimunních imunoglobulinů.

## **Aktivní imunizace**

- **ENGERIX B 10 ug, 0,1,6, přeočkování po 5 letech**
- **ENGERIX B 20 ug 0,1,6 přeočkování po 5 letech**
- **H-B-VAX II 0,1,6**
- **HEBERBIOVAX 0,1, přeočkování za 6 měsíců**
- **kombinované vakcíny proti VH A, VH B – TWINRIX (viz VH A)**

## **Pasivní imunizace**

- **PASTEURISED HUM. ANTIHEP. B GFO**
- **HEPATECT**

# Virová hepatitida typu D

- **Virus hepatitidy D (HDV), neklasifikovaný defektní RNA virus, potřebuje k replikaci pomocný HBV virus.**
- **Genom - jednovláknitá cirkulární RNA, nukleokapsida s delta antigenem (HDAg), syntézu obalu tvořeného HBsAg zajišťuje HBV.**

# Virová hepatitida typu D

- ***Patogeneze:***

snad přímý cytopatický efekt viru

- ***Epidemiologie:***

způsob přenosu jako u HBV (=parenterálně), celosvětový výskyt bez sezonní závislosti, v ČR zatím vzácně.

***Inkubační doba:*** 30-180 dní

***Klinický obraz:***

Koinfekce HDV a HBV

# Virová hepatitida typu D

- **Koinfekce HDV a HBV**
- 
- **Obraz těžké akutní hepatitidy, většinou s úplnou úzdravou. V séru prokazujeme HBsAg antigen, brzy po něm i HDV-RNA. Po vymizení HBsAg eliminována infekce HDV.**
- **Superinfekce chronického nosiče HBsAg nebo nemocného s chronickou VHB náhlé zhoršení stavu, obraz těžké akutní hepatitidy, spontánní vyhojení vzácně. Chronické nosičství obou virů u 70% nemocných.**

# Laboratorní průkaz

- průkaz HDAg nebo antiHD IgM, IgG protilátek, průkaz genomu viru metodou PCR (PCR HDV RNA), přetrvávají při přechodu do chronicity (spolu s markery chronické VHB).
- Terapie:
- u akutní formy symptomatická, u chronické formy terapie interferonem a lamivudinem málo úspěšná.
- Prevence: imunizace proti HBV.

# Virová hepatitida typu E

- Etiologie:
  - Virus hepatitidy E, neklasifikovaný (dříve řazen k Caliciviridae), neobalený, jednovláknový RNA virus.
- Patogeneze:
  - Není zcela jasná, předpokládáno působení imunitní odpovědi hostitele na poškození hepatocytů.

# Virová hepatitida typu E

## Epidemiologie:

- Přenos fekálně-orální cestou (kontaminovaná voda, potraviny, méně přímým kontaktem), výskyt endemický (jihovýchodní Asie, Amazonie, ale i Rusko, Čína, Afrika, Rumunsko...).
- Inkubační doba: 14-60 dní
- Klinický obraz:
- Akutní, převážně cholestatická hepatitida, končí zpravidla úzdravou.
- Výjimka - gravidní ženy, časté fulminantní průběhy s vysokou mortalitou (až 20%).
- Do chronicity nepřechází

# Virová hepatitida typu E

- Laboratorní diagnóza: průkaz anti-HEV protilátek.  
Terapie: symptomatická  
Prevence:
- není aktivní ani pasivní imunizace. Dodržovat hygienická opatření jako u VHA, cestování gravidních do endemických oblastí nevhodné.

# Virová hepatitis G

## Etiologie:

- Virus hepatitidy G (HGV/GBV-C), jednovláknový RNA virus řazený do čeledi Flaviviridae.

## Patogeneze:

- Nejasná, hepatotropismus není prokázán.

## Epidemiologie:

- Přenos parenterálně, snad i sexuálně a vertikálně. Rozšířen celosvětově. Častěji u osob infikovaných HBV, HCV, HDV, s transplantovanými játry.
- Inkubační doba: 6-24 týdnů (?), přechod do chronicity je možný

# Virová hepatitis C

- Etiologie:
- Virus hepatitidy C, obalený jednovláknový RNA virus z čeledi Flaviviridae. 6 genotypů (1-6) a řada subtypů (a,b,c...). V Evropě nejvíce 1a, 1b, 2a, 2b. V ČR nejvíce 1b.
- Mutace časté, i během persistující infekce ("quasispecies").
- Patogeneze:
- Destrukce hepatocytů důsledkem imunitní odpovědi hostitele (cytotoxické CD8 T lymfocyty, NK buňky)
- Epidemiologie:
- Přenos parenterálně, sexuálně a vertikálně méně často.
- Inkubační doba: 15 - 160 dní

# Klinický obraz

- **Subklinický (asymptomatický) průběh akutních fází častý (75%), symptomatický průběh často anikterický, objektivně hepatomegalie, splenomegalie, projevy imunokomplexového postižení.**
- **Spontánní eliminace viru u 20% osob, přechod do chronicity u 80% osob, fulminantní zvrát výjimečný.**
- **Chronická VHC - normální nebo zvýšená aktivita ALT, AST. Míra postižení a rychlost progresu variabilní. Ovlivněna různými faktory - věk v době nákazy, délka trvání infekce, pohlaví, koinfekce s HBV nebo HIV, alkohol, a také subtypem HCV.**
- **Extrahepatální projevy:**
- **kryoglobulinémie, membranoproliferativní glomerulonefritida, vaskulitidy, B-lymfocytární non-Hodgkinské lymfomy a další.**

# Laboratorní diagnostika

- **Biochemická :**
- **transaminázy normální nebo zvýšené, event. elevace bilirubinu, ALP, GMT a zánětlivých markerů.**
  
- **Serologická:**
- **průkaz antiHCV (detekovatelné za 7 týdnů od nákazy) a PCR HCV RNA.**

# Terapie

- ***Akutní VH C:***
- **symptomatická, nebo monoterapie interferonem alfa, nebo kombinovaná interferonem alfa s ribavirinem (IFN 3 MU 3xtýdně, rib 1000-1200 mg/d) 6-24 týdnů.**
  
- ***Chronická VH C:***
- **= při pozitivitě PCR HCV RNA přes 6 měsíců.**
- **Cíl - eradikace HCV, zpomalení progresu choroby, zlepšení histologického nálezu, snížení rizika HCC.**
- **Parametry účinku terapie: virologické, biochemické, histologické.**

# Odpověď na terapii

- žádná (non-responder),
- částečná (= viremie trvá, pokles aktivity TRS o 50%),
- úplná (viremie vymizelá, normální aktivita TRS).
- Relapsy po ukončení léčby.
- Léčebná schemata a strategie:
  - Interferon alfa 3-10 MU s.c.3xt. plus
  - ribavirin 1000-1200 mg/d p.o. až 12 měs., účinnost až 40%.
  - Indukční schema - rychlý pokles **virové** kinetiky a navození časně odpovědi, IFN 5-10 MU/d. 2-24 týdnů, pak snížení, ribavirin beze změny.

# Pegylované interferony

- molekula rekombinantního IFN kovalentně vázána na inertní polymer polyetylenglykolu, delší poločas eliminace,
- 180 ug 1x týdně.

## Prevence:

- eliminace rizikových situací, vakcína zatím není (genetická variabilita genomu HCV).