

Virová hepatitida A – možný diferenciálně diagnostický a terapeutický problém

Petr Husa jr, Petr Husa sr

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

Souhrn

Virová hepatitida A (VHA) je onemocnění, které člověka provází od nepaměti. Již Hippokrates popisoval epidemii infekční žloutenky v Řecku v 5. století před naším letopočtem. V posledních dekádách incidence hepatitidy A v rozvinutých zemích klesá. Dříve běžné onemocnění se nyní vyskytuje vzácně, nejčastěji v rámci lokálních epidemií o stovkách případů. S klesající incidencí onemocnění ubývají i praktické zkušenosti lékařů s hepatitidou A. Na základě zkušeností získaných v rámci epidemie VHA, která proběhla v Brně a okolí v letech 2016–2017, autoři prezentují možné diagnostické a terapeutické problémy spojené s tímto onemocněním.

Klíčová slova: hepatitida A (VHA) – virus hepatitidy A (HAV)

Viral hepatitis A – possible diagnostic and therapeutic problems

Summary

Viral hepatitis A (VHA) is the disease which has an ancient history. Reports of epidemic jaundice were described by Hippocrates in Greece during the 5th century B.C. Incidence of VHA in developed countries is dropping in last decades. What was once common disease is now very rare, usually emerging in local epidemics. With decreasing incidence of hepatitis A clinicians losing practical experiences with disease. Authors present possible diagnostic and therapeutic problems based on their experience with large epidemic of hepatitis A, which occurred in 2016–2017 in Brno area.

Key words: hepatitis A (VHA) – hepatitis A virus (HAV)

Úvod

Původce virové hepatitidy A (VHA) je stejnojmenný drobný neobalený RNA virus z čeledi *Picornaviridae*. Virus hepatitidy A (HAV) má pouze jediný sérotyp a 7 genotypů. U člověka se vyskytují genotypy I–III, VII a u primátů genotypy IV–VI [1]. Přenos je takřka vyhraně fekálně-orální, protože ve stolici dosahuje HAV několikanásobně vyšších koncentrací než v jiných tělních tekutinách. Skrze sliznici trávicí trubice se HAV dostává do krve a dále do jater, v nichž napadá primárně hepatocyty, ve kterých se intenzivně množí [2].

Inkubační doba VHA je 15–50 dní, nejčastěji kolem 4 týdnů. HAV sám o sobě není cytopatický. Poškození jater způsobuje až specifická imunitní reakce organismu na virus, a proto se na začátku onemocnění vyskytuje asymptomatické stadium trvající 1–2 týdny. Po vytvoření specifické imunitní odpovědi se rozvíjí nekrotický zánět jater a s ním i klinické symptomy. Onemocnění trvá 2–6 týdnů a nepřechází do chronicity [2]. U 3–20 % nakažených onemocnění relabuje. U většiny dochází pouze k asymptomatickému nárůstu jaterních transamináz. HAV se během relapsu opět vylučuje do stolice, ale v nižších

koncentracích [3]. Epidemiologický význam relapsů zůstává nejasný.

Pro VHA je typický epidemický výskyt, k čemuž přispívá vysoká stabilita viru v zevním prostředí [2,4]. Největší epidemie proběhla v Československu v roce 1979, kdy se přes fekálně kontaminované jahody dovezené z Polska nakazilo přes 40 000 lidí [5]. Incidence virové hepatitidy A (VHA) v České republice (ČR) v poslední dekádách klesá, i přesto se však setkáváme s lokálními epidemiemi o stovkách případů (graf 1) [6].

Epidemie v Brně 2016–2017

V letech 2016–2017 proběhla v Brně a okolí epidemie nazvaná DROGY, během ní bylo zaznamenáno více než 450 případů VHA. Průběh epidemie znázorňuje graf 2. Jako u obdobných epidemií v ČR z poslední let byly první případy zaznamenány v sociálně vyloučených skupinách – lidé bez domova, narkomani, squaťři atd. S nástupem letních měsíců se epidemie rozšířila do majoritní populace. Nejvíce nakažených bylo ve věkové skupině 25–44 let. Celkem byla zaznamenána 3 úmrtí u pacientů s preexistující toxonutritivní cirhózou jater.

V první polovině roku 2016 probíhala epidemie takřka výhradně v populaci narkomanů a lidí bez domova. K nárůstu počtu případů došlo začátkem léta roku 2016, kdy se epidemie rozšířila do majoritní populace (zdroj: Týdenní hlášení Krajské hygienické stanice JMK o aktuální epidemiologické situaci v JMK).

Soubor pacientů

Na naší klinice bylo od ledna roku 2016 do poloviny března roku 2017 hospitalizováno 347 pacientů s VHA, z nichž byl vytvořen soubor o 100 pacientech. Kritériem výběru bylo datum hospitalizace. Jednalo se o prvních 101 pacientů hospitalizovaných v rámci epidemie DROGY. Jeden pacient byl vyřazen, protože svévolně ukončil hospitalizaci. Základní charakteristiky souboru jsou uvedeny v tab. 1. Na definovaném souboru budou demonstrovány možné diagnostické a terapeutické problémy.

Diagnostika

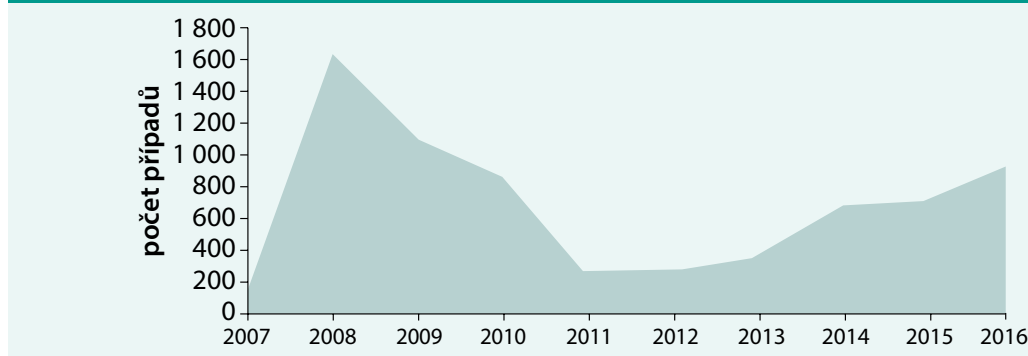
Základem diagnostiky je epidemiologická anamnéza kontaktu s VHA, klinické příznaky a laboratorní vyšet-

ření. Klinické projevy lze rozdělit do 3 skupin: **celkové** – chřipkové příznaky, **gastrointestinální symptomy a znaky cholestázy**, které se objevují jako poslední [5]. V tab. 2 jsou uvedeny klinické symptomy našich pacientů při přijetí. Z výsledků je patrné, že teprve až výskyt tmavé moči či ikteru byl hlavní příčinou odeslání pacienta na infekční oddělení s podezřením na virovou hepatitidu. U podstatné části pacientů se však znaky cholestázy v době přijetí vůbec neprojevovaly a podezření na hepatitidu A bylo vysloveno zejména na základě epidemiologické anamnézy.

Tab. 1. Základní charakteristiky souboru

počet pacientů	100
muži	63
ženy	37
průměrný věk:	39,1 (20–76) let
průměrná délka hospitalizace	10,6 (3–26) dne

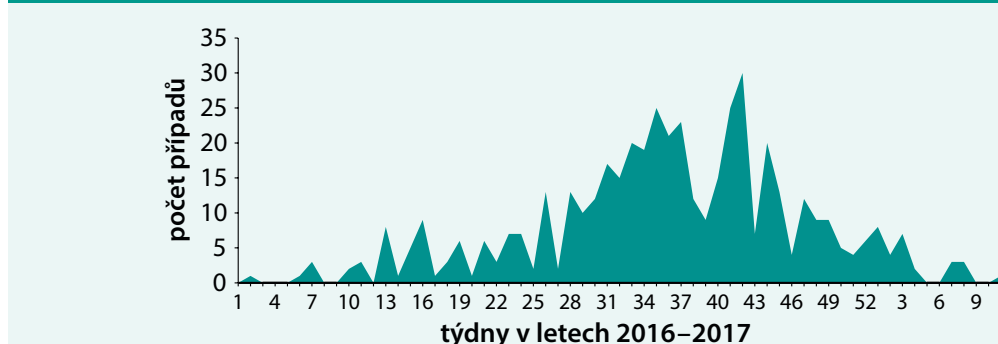
Graf 1. Incidence virové hepatitidy A (VHA v ČR 2007–2016)



Zvýšený výskyt hepatitidy A je v rámci lokálních epidemií: Praha 2008–2019, Karlovy Vary 2014–2015, Brno a Liberec 2016.

Zdroj: Státní zdravotní ústav, systém EPIDAT. Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 2007–2016.

Graf 2. Incidence virové hepatitidy A (VHA) v Jihomoravském kraji v letech 2016–2017



V první polovině roku 2016 probíhala epidemie takřka výhradně v populaci narkomanů a bezdomovců, začátkem léta roku 2016 se epidemie rozšířila do majoritní populace.

Zdroj: Týdenní hlášení Krajské hygienické stanice JMK o aktuální epidemiologické situaci v JMK

V základním biochemickém vyšetření nalézáme změny typické pro všechny virové hepatitidy s výraznou elevací bilirubinu, alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Obstrukční enzymy gamaglutamyltransferáza (GGT) a alkalická fosfatáza (ALP) jsou zvýšeny pouze mírně [5]. Průměrné hodnoty jaterních parametrů v našem souboru jsou uvedeny v tab. 3. Důležitým diagnostickým parametrem je De Rittisův koeficient – poměr AST/ALT, který je zpravidla menší než 1. Obrácený poměr může být znakem fulminantně probíhajícího onemocnění [8]. Pouze 7 % našich pacientů

Tab. 2. Klinické příznaky při příjmu k hospitalizaci

tmavá moč	70 %
břišní diskomfort	64 %
nevolnost	63 %
teplota	58 %
únavu	58 %
nauzea	47 %
ikterus	45 %
bolesti břicha	38 %
zvracení	31 %
světlá stolice	25 %
řidká stolice	21 %
asymptomatický průběh	6 %

Tab. 3. Vstupní hodnoty jaterních parametrů

	průměr	minimum	maximum
bilirubin (μmol/l)	85,26	3,4	318
ALT (μkat/l)	30,63	1,35	112,89
AST (μkat/l)	18,55	0,51	118,39
GGT (μkat/l)	5,85	0,62	18,43
ALP (μkat/l)	3,38	0,82	15,48
AST/ALT < 1	93%		
AST/ALT > 1	7%		

Tab. 4. Pacienti léčení kortikosteroidy při primární atace VHA

pohlaví	věk	délka hospitalizace	hepatopatie	etylizmus	imunosuprese	max. bilirubin	max. ALT	max. AST	max. GGT
muž	56	16	n	n	n	232,2	65,68	58,74	4,65
muž	51	15	a	n	n	185,7	37,55	18,51	13,67
muž	42	22	n	n	n	200,6	75,58	60,32	4,44
muž	26	23	n	n	n	239,4	100,01	84,08	2,56
muž	52	14	a	a	n	259	44	8,2	3,28
žena	42	13	n	n	n	89	43,19	39,12	13,19
žena	41	15	n	n	a	293,2	69,2	57,3	13,06

mělo vstupně poměr > 1. V odstupu 1–3 dní se u všech poměr otočil.

K definitivnímu potvrzení diagnózy VHA slouží sérologické vyšetření protilátek anti-HAV. Vzhledem k imunopatologickému podkladu jaterního poškození nalezneme u všech symptomatických pacientů pozitivní anti-HAV v třídě IgM. S postupem choroby detekujeme i pozitivitu IgG, která přetrvává doživotně. Přímý průkaz HAV pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) nemá v současné klinické praxi význam [2]. Ze 100 našich pacientů pouze jediný muž s typickými příznaky i biochemickým nálezem pro VHA neměl při příjmu pozitivní anti-HAV IgM. Až kontrolní odběr za 4 dny ukázal přítomnost protilátek anti-HAV IgM.

Léčba

Terapie hepatitidy A je symptomatická. Tradičně se uplatňují režimová opatření: omezení fyzické aktivity a abstinence alkoholu. Mezi širokou a bohužel i odbornou veřejností je stále hojně rozšířen mýtus zvaný „jaterní“ dieta, která je založena zejména na omezení tučných jídel a červeného masa. Dodržování „jaterní“ diety vede ke snížení příjmu energie a bílkovin, což ve výsledku zpomaluje regeneraci jater [7,8]. Efekt hepatoprotektiv nebyl nikdy plně prokázán [5].

Spornou kapitolu v léčbě hepatitidy A představuje použití kortikosteroidů. Cílem jejich užití je utlumení imunitně podmíněného zánětu, a tím i snížení rozsahu poškození jater. Alespoň podle kazuistických sdělení má jejich užití oporu v případech komplikovaných forem VHA, jako je protrahovaná cholestastická hepatitida [9,10]. O podávání kortikosteroidů u akutního a subakutního selhání jater bez rozdílu etiologie se vedou spory a závisí na zkušenostech jednotlivých pracovišť [11–13].

V případě našeho souboru byly kortikosteroidy použity celkem u 7 pacientů. U jedné pacientky byl úspěšně léčen komplikovaný relaps VHA. U zbývajících 6 pacientů byly použity při primární atace choroby. Ve všech případech došlo k rychlému a výraznému poklesu bilirubinu i jaterních transamináz. V rámci dispenzarizace byl u 3 (50 %) pacientů léčených kortikosteroidy při primární atace choroby detekován asymptomatický relaps s opětovným vzestupem jaterních parametrů (tab. 4).

Literatura

1. Ching K, Nakano T, Chapman L et al. Genetic characterization of wild-type genotype VII hepatitis A virus. *J Gen Virol* 2002; 83(Pt 1):53–60.
2. Sanyal AJ, Boyer T, Terrault N et al. Zakim and Boyer's Hepatology: A Textbook of Liver Disease. 7th ed. E-Textbook. Elsevier Health Sciences: Philadelphia 2016; 531–537. eBook ISBN: 9780323446570. eBook ISBN: 9780323446563. Hardcover ISBN: 9780323375917.
3. Green R. Viral Infections in Children. 2 vol. Springer: Cham 2017. ISBN 978–3319540320.
4. Votava M et al. Lékařská mikrobiologie speciální. Neptun: Brno 2003; 282–283. ISBN 80–902896–6–5.
5. Beneš J et al. Infekční lékařství. Galén: Praha 2009. ISBN 978–80–7262–644–1.
6. Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 2007–2016 – absolutně. SZÚ [online]. [2017–05–28]. Dostupné z WWW: <<http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-2007-2016-absolutne>>.
7. Chalmers T, Eckhardt R, Reynolds W et al. The treatment of acute infectious hepatitis. Controlled studies of the effects of diet, rest, and physical reconditioning on the acute course of the disease and on the incidence of relapses and residual abnormalities 1. *J Clin Invest* 1955; 34(7 Part II): 1163–1235.
8. Sathiaraj E, Chutke S, Mahurkar P et al. Dietary alterations due to perceptions in acute viral hepatitis lead to sub-optimal calorie intake and increased length of hospitalization. *J Viral Hepat* 2010; 17(5):367–371. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2893.2009.01184.x>>.
9. Yoon E, Yim HJ, Kim SY et al. Clinical courses after administration of oral corticosteroids in patients with severely cholestatic acute hepatitis A; three cases. *Korean J Hepatol* 2010; 16(3): 329–233. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3350/kjhep.2010.16.3.329>>.
10. Saboo A, Vijaykumar U, Save S et al. Prolonged Cholestasis Following Hepatitis A Virus Infection: Revisiting the Role of Steroids. *J Glob Infect Dis* 2012; 4(3): 185–186. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4103/0974-777X.100588>>.
11. Fujiwara H, Yamamoto M, Takahashi M et al. Spontaneous rupture of an intrahepatic bile duct with biloma treated by percutaneous drainage and endoscopic sphincterotomy. *Am J Gastroenterol* 1998; 93(11): 2282–2284.
12. Zhao B, Zhang HY, Xie GJ et al. Evaluation of the efficacy of steroid therapy on acute liver failure. *Exp Ther Med* 2016; 12(5): 3121–3129.
13. Karkhanis J, Verna E, Chang M et al. Steroid use in acute liver failure. *Hepatology* 2014; 59(2): 612–621. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.26678>>.

MUDr. Petr Husa ml.

✉ husa.petr2@fn.brno.cz

Klinika infekčních chorob LF MU a FN Brno, pracoviště Bohunice

www.fnbrno.cz

Doručeno do redakce 29. 5. 2017

Přijato po recenzi 20. 6. 2017