

Virus hepatitidy E, patogen s rostoucím významem

MUDr. Eva Pernicová, MBA

Ústav veřejného zdraví LF Masarykovy univerzity, Brno
Centra očkování a cestovní medicíny Avenier, a. s., Brno

Virová hepatitida E je způsobena RNA virem z čeledi Hepeviridae. Čtyři genotypy, které jsou patogenní pro člověka, odpovídají každoročně za výskyt více než 3 milionů manifestních onemocnění na celém světě. Nemoc se přenáší (v závislosti na genotypu) konzumací nedostatečně tepelně upraveného masa nakažených zvířat, sekundárně kontaminovanou vodou či potravou nebo interhumánně, což je v našich podmínkách méně obvyklé.

Většinou se jedná o onemocnění s mírným průběhem, virus však může mít závažné extrahepatální projevy a u těhotné ženy či imunokompromitované osoby dokonce může ohrožovat na životě. Každoročně dochází k desetitisícům úmrtí v souvislosti s jaterním selháním vyvolaným tímto virem.

Zatím jediná vakcína proti hepatitidě E je registrovaná a používána v Číně.

Klíčová slova: hepatitida E, virus hepatitidy E, genotypy, extrahepatální projevy, vakcína.

Hepatitis E virus: a pathogen of rising significance

Hepatitis E disease is caused by an RNA hepatitis E virus of the Hepeviridae family. The four genotypes pathogenic to humans account for more than 3 million symptomatic diseases worldwide each year. The disease is spread through the consumption of undercooked meat, contaminated water or food, or via person-to-person contact, depending on the virus genotype. Interhuman transmission is less common in our country.

Hepatitis E infection is usually a mild disease. However, it may have severe extrahepatic manifestations and can be life-threatening in pregnant women and immunocompromised persons. There are thousands of deaths related to hepatitis E liver failure annually. So far, the only hepatitis E vaccine is authorized and used in China.

Key words: hepatitis E, hepatitis E virus, genotypes, extrahepatic manifestations, vaccine.

Virus hepatitidy E

Původcem virové hepatitidy E (HE) je RNA virus patřící do čeledi Hepeviridae. Každý rok dojde k přibližně k 20 milionům nálezů, z nichž více než 3 miliony jsou klinicky manifestní. Na selhání jater v souvislosti s touto infekcí zemře asi 70 000 lidí za rok (1).

Čtyři pro člověka nejvýznamnější genotypy viru hepatitidy E (VHE) mají odlišné epidemiologické charakteristiky.

Genotypy 1 a 2 jsou čistě lidskými patogeny, které se přenášejí fekálně orální cestou

a zodpovídají za rozsáhlé epidemie HE v méně rozvinutých zemích (2–4). Hyperendemickými oblastmi výskytu jsou Afrika, Asie, Mexiko a Střední Východ (5, 6).

Naproti tomu genotypy 3 a 4 jsou zoonózy, tj. zdrojem viru je zvíře. VHE byl nalezen např. u drůbeže, ovcí, králíků, vysoké zvěře, domácích a divokých prasat (3). K onemocnění člověka dochází sporadicky konzumací syrového nebo nedostatečně tepelně zpracovaného masa, zejm. zvěřiny, vepřového a kančího masa. Tento způsob přenosu je častější v roz-

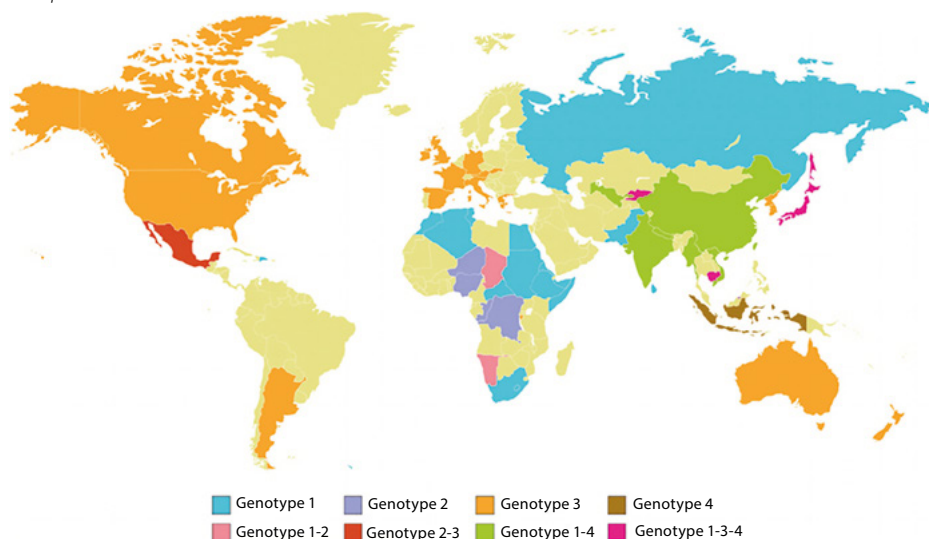
vinutých zemích vč. těch evropských (2, 5, 6). Vzácně může dojít také k interhumánnímu přenosu krví, transplantovaným orgánem nebo přímým kontaktem se zvířetem (5, 6).

Výskyt a dominanci jednotlivých genotypů VHE ve světě ukazují obrázky 1.

Virová hepatitida E

Akutní infekce VHE může být asymptomatická, pokud má klinické projevy, tak se po inkubační době 2 až 10 týdnů objeví nespecifické chřipkovité příznaky, subfebrilie,

Obr. 1. Distribuce genotypů viru hepatitidy E ve světě, převzato z (3) se souhlasem autora a redakce časopisu



Tab. 1. Možné extrahepatální projevy virové hepatitidy E (upraveno podle 1, 6)

Postižený orgán/systém	Projevy
Nervový systém	syndrom Guillain-Barré, periferní paréza n. facialis, myelitida, periferní neuropatie, neuralgická amyotrofie, encefalitida, meningitida, vestibulární neuritida, mononeuritis multiplex, křeče, pseudotumor cerebri, obrna okohybných svalů, polyradikulopatie
Krevní systém	trombocytopenie, hemolytická anémie, aplastická anémie, hemocytotagující lymfocytóza, trombocytická trombocytopenická purpura, kožní CD30 lymfoproliferativní onemocnění, monoklonální gamapatie nejasného významu (MGUS)
Renální systém	snížená glomerulární filtrace, relabující IgA nefropatie, kryoglobulinemie, membranoproliferativní glomerulonefritida, membranózní glomerulonefritida
Kardiovaskulární a cévní systém	myokarditida, Henoch-Schönleinova purpura
Muskuloskeletální systém	myozitida, polyartritida
Štítná žláza	autoimunitní tyreopatie, subakutní tyreoiditida
Slinivka břišní	akutní pankreatitida

únava, nevolnost, nechutenství, bolesti svalů a kloubů. Postižení hepatocytů se laboratorně projevuje zvýšenými hodnotami jaterních enzymů, zejména ALT (alaninaminotransferázy), většinou bez výrazné hyperbilirubinémie (anikterický průběh). U některých pacientů naopak dojde k výrazné elevaci bilirubinu a rozvíjí se forma ikterická s klinicky patrným zežloutnutím kůže a sliznic, tmavou močí a světlou stolicí. Akutní stadium nemoci může trvat i několik týdnů, následuje období rekonvalescence (4, 5). Jen vzácně dochází k akutnímu jaternímu selhání (6).

Onemocnění může být provázeno celou řadou extraintestinálních projevů neurologických, hematologických, renálních apod., které jsou shrnuty v tabulce 1 (1, 6).

V některých případech může akutní HE přejít do chronicity, která je definována jako průkaz replikace viru trvající 3 až 6 měsíců po nákaze (1).

Riziko chronické HE je vysoké u osob imunokompromitovaných a zejm. u genotypu 3 a 4 (4, 5).

Akutní HE v graviditě je spojena s vysokým rizikem těžkého průběhu infekce a jaterního selhání hlavně v druhém a třetím trimestru, mortalita dosahuje téměř 25 %. U těhotných žen je také vyšší riziko abortu, perinatální smrti plodu a porodních komplikací. Odhaduje se, že infekce VHE každoročně zodpovídá za asi 3 000 porodů mrtvého plodu (2, 3, 6).

Diagnostika

Nepřímou diagnostickou metodou je především detekce protilátek IgM a IgG proti VHE v krevním séru. Pro akutní onemocnění je typická přítomnost specifických IgM protilátek při negativitě IgG, v dalším průběhu nemoci dochází k sérokonverzi ve třídě IgG a poklesu IgM. Po prodělané infekci zůstává pozitivita anamnestických IgG protilátek. K přímému

průkazu viru v krvi nebo stolici se používá metoda PCR (polymerázová řetězová reakce). Pomocí kvantitativní PCR lze detekovat počet kopií viru v krvi (tzv. virovou nálož), což se využívá k monitoraci průběhu onemocnění, případně k hodnocení efektu antivirové léčby. Přímé a nepřímé metody diagnostiky je vhodné kombinovat (5, 6).

Z hlediska lékaře první linie je důležité o existenci hepatitidy E vědět a vyšetření v rámci diferenciální diagnostiky jaterní parenchymatózní léze, ikteru a řady dalších možných příznaků indikovat.

Léčba

Akutní HE je ve většině případů samoúdržná a nevyžaduje specifickou léčbu. Pacient by měl mít klidovější režim, je třeba vyloučit alkohol a vyhnout se přepalovaným tukům ve stravě, mohou se podávat hepatoprotektiva. Zásadní je vyvarovat se užívání hepatotoxických léčiv, např. acetaminofenu a paracetamolu (2, 4).

Ve specifikovaných případech (těžká akutní HE u imunokompromitovaných osob) lze zvážit terapii ribavirinem či interferonem (INF) alfa (2).

Fulminantní průběh nemoci u těhotných žen vyžaduje hospitalizaci na jednotce intenzivní péče s komplexní podpůrnou léčbou a terapií případného jaterního selhání. Použití ribavirinu je obecně v graviditě kontraindikováno pro jeho teratogenitu. Vzhledem k nebezpečí HE pro těhotnou ženu i její plod je však možné podání tohoto léku (po posouzení poměru jeho přínosu vůči riziku) zvážit (5).

U chronické HE se léčba odvíjí od celkového stavu pacienta a jeho základní diagnózy, neboť se většinou jedná o osoby s primárním či sekundárním imunodeficitem. V případě příjemců solidních orgánů je prvním krokem snížení jejich imunosupresivní terapie, což může vést k zastavení virové replikace. Je-li to nutné, je možné zavést léčbu ribavirinem, pokud toto antivirotikum selže, v některých případech se nasazuje INFalfa (2, 5, 6).

Pegylovaný INFalfa je podle některých autorů lékem volby chronické HE u pacientů s hematologickými malignitami a u HIV pozitivních osob (5).

Nadějným lékem do budoucna je sofosbuvir, který je v této indikaci zatím ve fázi klinických zkoušek (5, 6).

Prevence a vakcína

Preventivní opatření se liší podle typu viru a cesty přenosu. V případě genotypů 1 a 2 se jedná o zábranu fekálně orálního šíření mezi lidmi, tedy o důslednou osobní hygienu, zajištění nezávadné pitné vody a správné zacházení s odpady vč. lidských fekálií (4, 5). V ČR se interhumánní přenos uplatňuje poměrně vzácně.

U genotypů 3 a 4 je z hlediska prevence zásadní dostatečné tepelné opracování masa, zvláště vepřového (při teplotě 71 °C je VHE inaktivován za 20 minut). Důležitá je také zábrana sekundární kontaminaci jiných potravin či vody a důsledná hygiena rukou po kontaktu se zvířaty (2, 5).

Vzhledem k riziku přenosu viru prostřednictvím krevních derivátů či orgánů je také vhodné zařazení vyšetřování HEV mezi základní screening infekčních nemocí, který se tč. rutinně neprovádí (5).

Zatím jedinou specifickou prevencí hepatitidy E představuje očkovací látka, která je registrovaná pouze v Číně (2, 5). Jedná se o třídávkovou rekombinantní vakcínu s názvem Hecolin od firmy Inovax. V současné době probíhají klinická zkoušení také v dalších zemích. Např. studie NCT02759991

Tab. 2. Počet případů hepatitidy E v ČR v letech 2019 až 2022 ve srovnání s virovou hepatitidou A (podle 8)

	2019	2020	2021	2022
Hepatitida E	268	223	200	319
Hepatitida A	240	183	210	70

zkoumá bezpečnost, snášenlivost, imunitu, účinnost a poměr ceny a efektivity této vakcíny u těhotných žen v Bangladéši (6, 7).

Hepatitida E v České republice

V posledních letech dochází k zvýšení povědomí lékařů o této infekci a jejím výskytu i v našich podmínkách, přesto se stále jedná o nemoc méně známou a někdy opomíjenou.

V roce 2022 došlo k výraznému nárůstu počtu hlášených případů oproti předchozím letům, HE byla dokonce diagnostikována čtyřikrát častěji než virová hepatitida typu A. Tabulka 2 uvádí srovnání počtu virových hepatitid A a E v ČR za poslední 4 roky.

V ČR je u akutní HE ze zákona povinná hospitalizace a izolace v zařízení lůžkové péče (podle § 3 Vyhlášky 306/2012 Sb., o podmínkách předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a o hygienických požadavcích na provoz zdravotnických zařízení a ústavů sociální péče).

Závěr

Hepatitida E je virové onemocnění, které se přenáší buď interhumánně fekálně orální cestou přímou či nepřímou (genotypy 1 a 2), nebo konzumací nedostatečně tepelně upraveného masa (genotypy 3 a 4). Tento přenos je v ČR častější. Vzácná, ale možná, je nákaza prostřednictvím krevních derivátů a transplantovaným orgánem.

Hepatitida E je nemocí, o které by měli mít lékaři povědomí, neboť její incidence stoupá. Přestože většinou probíhá asymptomaticky nebo mírně, může mít řadu extrahepatálních projevů a je třeba ji zahrnout do diferenciální diagnostiky. Chronický průběh je častější u imunokompromitovaných osob, infekce VHE v graviditě bývá spojena s vyšším rizikem fulminantní hepatitidy a může ohrožovat život ženy i jejího plodu.

Práce byla podpořena grantovou agenturou Masarykovy univerzity (MUNI/A/1366/2022).

LITERATURA

1. Fousekis FS, Mitselos IV, Christodoulou DK. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus: An overview. Clin Mol Hepatol. 2020 Jan 1;26(1):16-23. doi: 10.3350/cmh.2019.0082.
2. Odenwald MA, Paul S. Viral hepatitis: Past, present, and future. World J Gastroenterol. 2022 Apr 14;28(14):1405-1429. doi: 10.3748/wjg.v28.i14.1405.
3. Pérez-Gracia MT, García M, Suay B, et al. Current Knowledge on Hepatitis E. J Clin Transl Hepatol. 2015 Jun 28;3(2):117-126. PMID: PMC4548356. doi: 10.14218/

JCTH.2015.00009.

4. World Health Organizations, Hepatitis E [Internet]. [cited 2022 Dec 22] Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>.
5. Raji YE, Toung OP, Taib NM, et al. Hepatitis E Virus: An emerging enigmatic and underestimated pathogen. Saudi J Biol Sci. 2022 Jan;29(1):499-512. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.09.003.
6. Damiris K, Aghaie Meybodi M, Niazi M, et al. Hepatitis E in immunocompromised individuals. World J Hepatol.

2022 Mar 27;14(3):482-494. doi: 10.4254/wjh.v14.i3.482.

7. ClinicalTrials.gov, Effectiveness Trial to Evaluate Protection of Pregnant Women by Hepatitis E Vaccine in Bangladesh. NCT02759991 [Internet]. [cited 2022 Dec 22]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02759991>.
8. Výskyt vybraných hlášených infekcí v České republice, leden–prosinec 2022 [Internet]. [cited 2023 Jan 10]. Available from: https://szu.cz/uploads/documents/szu/infekce/2022/tabulka_leden_prosinec_2022.pdf.