

Virová hepatitida typu C

(Hepatitis C: an update)

Moradpour D. Cerny A., Heim M.H., Blum H.E.

Swiss Med Wkly, Vol. 131, 2001, s. 291-298

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Souhrn:

Na celém světě je infekce působená virem hepatitidy typu C (HCV) hlavní příčinou chronické hepatitidy, cirhosis jater a hepatocelulárního karcinomu (Ca jater). Zatím co současné terapeutické možnosti jsou u tohoto typu hepatitidy malé, rozšiřující se poznatky o biologii HCV ukázaly nové možnosti antivirové prevence. Testují se možnosti využití molekulární technologie a imunoterapie k inhibici replikace viru a ke zlepšení imunitní reakce HCV.

Epidemiologie:

Odhaduje se, že na světě žije asi 170 milionů lidí infikovaných HCV. V Západní Evropě a v Severní Americe je seroprevalence této infekce okolo 1 %, v některých středozemních a asijských státech asi 3-4 % a až 10-20 % v některých oblastech centrální Afriky a Egypta. Ve Švýcarsku je odhadem 50-70 tisíc HCV-infikovaných lidí. Virus se přenáší parenterálními cestami. Po zavedení vyšetřování krve a krevních produktů na přítomnost anti-HCV v roce 1990 prakticky vymizely nové případy potransfuzní virové hepatitidy typu C (VH-C). V řadě zemí se stala hlavní cestou přenosu HCV intravenosní aplikace drog. Bohužel, v rozvojových zemích a ve státech s dočasnými ekonomickými problémy, chybí systematické vyšetřování dárců krve a trvá tam riziko nákazy po aplikaci krve. V těchto zemích je navíc závažnou příčinou přenosu HCV hromadné očkování a parenterální i stomatologické výkony prováděné špatně sterilizovanými nástroji. Byl popsán nosokomiální přenos VHC, včetně transplantací různých orgánů. Profesionální poranění o jehlu, kontaminovanou anti-HCV pozitivní osobou, vyvolává serokonverzi asi u 3 % poraněných a riziko přenosu HCV je tak mezi rizikem přenosu HIV (0,3 %) a HBV (cca 30 % u neočkovaných osob). Přenos HCV při pohlavním styku je ojedinělý a souvisí s vysoce rizikovými sexuálními praktikami. Přenos z matky na dítě byl zjištěn, ale pokud matka není současně infikovaná HIV, je menší než 5 %. Není prokázána souvislost přenosu HCV se způsobem porodu, nebo s kojením. Přenos mezi členy rodiny je neobvyklý. Ale až u 40 % pacientů se „sporadickou VH-C“ nebyla zjištěna cesta přenosu viru.

Molekulární virologie

HCV byl zařazen do rodu *Hepacivirus* z čeledi *Flaviviridae*, do níž patří klasické flaviviry, jako je virus žluté zimnice a zvířecí pestiviry. Pro malé množství HCV v sérech a jaterní tkáni HCV-infikovaných osob a pro chybějící vhodnou buněčnou kulturu nebo model malého pokusného zvířete, vnímavého k infekci HCV, je stavba viru a jeho replikační cyklus prostudován jen neúplně. Pomocí heterologních systémů exprese viru, funkčních klonů cDNA a nejnověji pomocí selektivních subgenomických replikonů bylo dosaženo značného pokroku.

HCV má jednovláknitý RNA genom, obsahující asi 9 600 nukleoidů. Mezi strukturální proteiny patří protein tvořící nukleokapsidu viru a E1 a E2 glykoproteiny, tvořící obal viru. Dále genom obsahuje nestrukturální proteiny NS2 až NS5 a RNA polymerázu. Nově zjištěné

enzymy (serin proteáza, RNA helikáza, na RNA závislá RNA polymeráza) jsou nezbytné pro replikaci viru a staly se cílem nových antivirotik.

Souhrně lze říci, že předpokládaný životní cyklus HCV sestává z (1) vazby na dosud neznámý receptor na povrchu buňky a proniknutí do ní, (2) uvolnění cytoplasmy a obnažení RNA genomu viru, (3) IRES-zprostředkované translace, (4) vzniku polyproteinu za přispění buněčných a virových proteáz, (5) replikace RNA, (6) jejího sbalení a uspořádání, (7) maturace viru a (8) jeho uniknutí z buňky hostitele.

Nedávné práce naznačují, že infekce HCV je vysoce dynamický proces s poločasem života viru jen v délce několika málo hodin a s průměrnou denní produkcí a zániku virionů v počtu až přes 10^{12} . Tyto hodnoty jsou podobné jako u infekce HIV a zdůvodňují vývoj a zavádění kombinované terapie několika léky proti VH-C.

Izolované kmeny HCV se podle rozdílů sekvencí genomu viru dělí do tří hlavních kategorií: na genotypy, subtypy a izoláty. Termín „quasispecies“ vyjadřuje genetickou odlišnost populací HCV-genomů, současně nalézaných u téže infikované osoby. Genotypy 1 až 3 jsou rozšířeny po celém světě, genotypy 4 a 5 cirkulují hlavně v Africe a genotyp 6 se vyskytuje hlavně v Asii. V několika studiích se ukázalo, že nákaza genotypem 1, prevalující u 70-80 % infikovaných ve většině západoevropských států, se vyznačuje slabou odpovědí na terapii interferonem- α (IFN- α). Nověji se doporučuje členit izolované kmeny HCV do 6 fylogeneticky odlišných skupin, označovaných jako třída 1 – 6. Třídy 1,2,4 a 5 jsou shodné s genotypy 1,2,4 a 5, ale třída 3 zahrnuje genotyp 3 a 10 a třída 6 obsahuje genotypy 6,7,8,9 a 11.

Patogeneze:

Mechanismy, které při akutní či chronické VH-C vedou k poškození jater, nejsou zcela objasněny. U primoinfekce HCV dochází k poškození hepatocytů současně s rozvojem imunitní reakce hostitele, nikoliv již při vzniku nákazy a replikaci viru. Také persistující replikace viru často probíhá bez známek poškození jater. To naznačuje, že HCV sám o sobě není cytopatický. V patogeneze infekce HCV má tedy hlavní úlohu imunitní odpověď proti HCV.

Infekce HCV nevyvolává ochranou imunitu. Experimentálně i klinicky bylo prokázáno, že je možná reinfekce i superinfekce. Dosud nebyla detailně studována role protilátek při patogeneze infekce HCV. Podobně jako u jiných virových infekcí je přetrvávání viru v těle a imunologicky zprostředkované poškození jaterních buněk významným mechanismem, vedoucím k chronické VH-C.

Pacienti, u nichž infekce HCV vymizí, mají již od počátku intenzivnější odpověď CD4+ a CD8+ T-buněk. Ale i při výrazné imunitní reakci dochází k vymizení HCV jen zřídka. Aby necytopatický virus mohl v těle persistovat musí překonat, nikoli navodit imunitní reakci, neb jí uniknout. Asi nejjednodušší vysvětlení je kvantitativní, vycházející z kinetiky infekce ve vztahu k indukci CTL odpovědi v časně fázi infekce. Uplatňují se ale i další mechanismy jako je vznik tolerance, nebo vyčerpání odpovědi T-buněk, usídlení viru v imunologicky privilegovaných místech, inhibice předkládání antigenu, potlačení exprese genomu viru a mutace viru, která ruší, mění nebo brání rozpoznání antigenu specifickými T-buňkami. Jsou důkazy, že privilegovaná ložiska HCV mají jakýsi význam, neboť virus může infikovat buňky a tkáně i mimo játra. HCV může interferovat s interferonovým (IFN) systémem. Velká pozornost je věnována únikovým mutacím HCV a quasispecies viru jako podstatě jeho persistence. Dalším možným mechanismem persistence a patogenity viru jsou jeho molekulární mimikry.

Průběh infekce

HCV po 3-12 týdnech inkubace obvykle vyvolá klinicky němý zánět jater. Potíže má jen asi 25 % infikovaných. Fulminantní průběh VH-C je velmi vzácný. Nejvýznamnějším rysem VH-C je její sklon k přechodu do chronicity asi u 70-80 % infikovaných. V typickém případě mají pacienti s chronickou VH-C jen malé, pokud vůbec nějaké, potíže. Ty jsou zpravidla nespecifické, krátkodobé a lehké. Nejčastější známkou chronické VH-C je únava.

Dopad chronické VH-C byl hodnocen v několika retrospektivních i prospektivních studiích. Jejich výsledky nejsou jednoznačné. Zatím co v několika retrospektivních studiích byl pozorován častý přechod chronické VH-C do cirhosisy a hepatocelulárního karcinomu (CaJ), novější studie, vycházející ze srovnatelných kohort pacientů, svědčí o benignějším průběhu chronické VH-C. Lze říci, že u zhruba 20 % pacientů s chronickou VH-C dojde během asi 20 let ke vzniku jaterní cirhosisy. Ročně u 1-4 % cirhotiků vznikne CaJ. Zdá se, že nákaza HCV je odpovědná za podstatnou část zvýšené incidence CaJ a úmrtnosti v současné době. Obvykle se připouští, že CaJ souvisí s chronickou VH-C tak, že patologicky zvýšená obměna jaterních buněk, podmíněná jejich chronickým poškozením a regenerací, vede k různým, postupně se hromadícím genetickým změnám. Silně proměnlivý průběh chronické VH-C může záviset jak na původci-HCV (velikost infekční dávky, genotyp, součinnost quasispecies viru), tak na hostiteli (jeho věk v době nákazy, pohlaví, haplotyp MHC, současná infekce s HBV nebo HIV a asi nejdůležitějším faktorem je konzumace alkoholu).

Chronickou VH-C provází řada mimojaterních projevů, včetně kryoglobulinémie, glomerulonefritidy, lichen planus a porfyria cutanea tarda. Kryoglobuliny lze prokázat až u třetiny pacientů s chronickou VH-C, ale známky kryoglobulinémie se objeví jen u 1-2 % pacientů. V poslední době se také diskutuje o souvislosti chronické VH-C s lymfomy non-Hodgkinova typu a diabetes mellitus 2. typu.

Diagnostika VH-C

Je založena na sérologických testech k průkazu specifických protilátek (anti-HCV) a na molekulárních technikách detekce HCV RNA. Z nich se dnes užívá polymerázová řetězová reakce (PCR) k průkazu virové reverzní transkriptázy (RT-PCR) a analýza „branched DNA (bDNA)“. Třetí generace ELISA-testů k průkazu anti-HCV je velmi citlivá i specifická. Slouží jako primární diagnostické testy, jsou však méně citlivé u imunokompromitovaných osob, nebo u osob léčených hemodialýzou. U nich negativní nález v ELISA testech nevyklučuje infekci HCV a je třeba vyšetření doplnit o RT-PCR. Rekombinantní imunoblot analýza (RIBA) je doplňkovým vyšetřením, které se užívá k potvrzení pozitivity ELISA testů, zvláště u osob z populace s nízkým rizikem infekce HCV. V těchto případech negativní nález v RIBA vylučuje infekci. Dosud není k dispozici rutinně použitelný sérologický test k detekci antigenu viru.

Pomocí RT-PCR lze zjistit infekci HCV již za 1-2 týdny po nákaze a 4-6 týdnů před objevením se anti-HCV. Průkaz HCV RNA je především důležitý pro výběr pacientů k antivirové terapii a k odhadu její úspěšnosti. Positivita ELISA testů a RT-PCR slouží k odlišení pacientů s chronickou VH-C od osob po překonání infekce, u nichž mohou anti-HCV přetrvávat i desítky let. Novější studie však překvapivě ukazují, že hladiny anti-HCV u mnoha uzdravených pacientů časem klesají.

Odlišení genotypu 1 viru od genotypů 2 a 3, stejně jako stanovení výšky hladiny virémie, se stalo významné pro volbu optimálního léčebného postupu. Před zahájením antivirové terapie je nezbytná biopsie jater (poškození jaterní tkáně alkoholem, hemochromatóza).

Terapeutické možnosti infekce HCV

Rozhodnutí o terapii vychází z posouzení řady okolností a mělo by také přihlížet ke specifickým poměrům každého pacienta. V podstatě je dnes doporučována léčba pacienta,

který má v séru dlouhodobě (více jak 6 měsíců) zvýšené hladiny aktivity aminotransferázy, anti-HCV a RNA HCV, a při biopsii jater nález fibrosy a aspoň nevelké známky zánětu a nekrosy hepatocytů. U pacientů bez těchto symptomů jsou indikace léčby nejasné a závisí na individuálním rozhodnutí ošetřujícího lékaře. Ten zvažuje mimo jiného také věk a celkovou kondici pacienta, trvání infekce HCV, riziko rozvoje cirhosisy, pravděpodobnost úspěchu terapie, přidružené nemoci a profesionální i životní plány pacienta. Ke kontraindikacím léčby interferonem a ribavirinem patří dekompenzovaná cirhosisa jater, autoimunní hepatitis a jiná autoimunní onemocnění, deprese nebo psychóza v anamnéze, těhotenství, chybění spolehlivé metody antikoncepce (teratogenita ribavirinu), kardiopulmonální nemoc, leukopenie (méně než 2 000/ μ l), trombocytopenie (pod 50 000/ μ l) a okolnosti, které snižují ochotu pacienta podrobit se léčbě.

Současná standartní terapie spočívá v s.c. aplikaci 3 mil.jednotek IFN- α 3x týdně, spolu s orálním podáváním 1000-1200 mg ribavirinu denně. Pacienti, kteří jsou infikováni genotypem 1 by měli být léčeni 12 měsíců, pacienti s genotypem 2 a 3 po 6 měsíců. Nejčastější nežádoucí reakcí na podávání ribavirinu je hemolytická anemie, pro kterou může být nutné snížit dávku ribavirinu, nebo přerušit léčbu. IFN- α a ribavirin mají přímý antivirový a imunomodulační účinek.

Pacienti, u nichž dojde během léčby k vymizení HCV RNA v krvi a u kterých negativita trvá více než 6 měsíců po skončení léčby, obvykle již zůstanou trvale negativní. Vymizení HCV RNA na konci léčby, ale opětovná pozitivita v průběhu následných 6 měsíců, se hodnotí jako relaps. Tito pacienti by měli být předáni do péče specializovaného pracoviště.

Nedávno bylo při porovnání obvyklé monoterapie IFN- α s monoterapií pegylovaným IFN- α zjištěno, že takto upravený preparát významně zvyšuje podíl úspěšně léčených osob. Pegylovaný IFN- α je IFN- α konjugovaný s polyetylglykolem (PEG). Pravděpodobně zakrátko nahradí běžný IFN- α , neboť je účinnější a díky delšímu poločasu rozpadu se injikuje jen jednou týdně.

HCV-infikované pacienty s trvale normálními hodnotami transamináz netřeba léčit. Není jasný prospěch současně dostupné antivirové terapie u dětí a starých osob, u pacientů s akutní hepatitidou, u osob s koinfekcí HIV, nebo HBV a u příjemců orgánových transplantátů. Tito všichni patří do péče specializovaného centra.

Cirhosisa jater, vyvolaná chronickou VH-C, je v řadě zemí Západu hlavní indikací pro transplantaci jater. Ta je bez výjimky provázána opětovnou infekcí transplantátu. Ale na rozdíl od VH-B je rekurentní VH-C obvykle klinicky lehká a progreduje jen pomalu.

Nové poznatky o replikaci HCV poskytují nové možnosti ke zdokonalení terapie a prevence infekce HCV. Jde o vývoj nových antivirotik, o využívání metod k inhibici replikace, nebo exprese genů viru. Jiné skupiny výzkumníků jsou zaměřeny na hledání cest ke zlepšení celulární imunity proti HCV.

V neposlední řadě usiluje výzkum o přípravu účinné vakcíny proti HCV. Výzkum však naráží na velkou genetickou variabilitu viru a na chybění příhodných tkáňových kultur, nebo malých pokusných zvířat. Bylo již zjištěno, že imunizace rekombinantními obalovými proteiny HCV, produkovanými v savčích buňkách, chrání šimpanzy před primoinfekcí homologním kmenem viru. Slibný se zdá vývoj specifické DNA vakcíny, která by navozovala humorální i celulární imunitu. Úspěchem by byl objev vakcíny, která aspoň zabrání progresi chronické VH-C do cirhosisy jater. Prvé studie s kandidátními vakcínami již probíhají.