

TTV-hepatitída

(TT virus infection: An emerging pathogen in search of its identity)

Zein N.N. (Klinika Mayo, Rochester)

J.Pediatrics, Vol. 136, 2000, č.5, s.573-5.

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

I když dnes už máme dostatečně citlivé a specifické metody k detekci pěti typů virových hepatitíd (A-E), existují podle epidemiologů nejspíš ještě další hepatotropní viry. Nelze každou akutní či chronickou hepatitidu přiřadit k některému ze známých typů VH, nebo prohlásit ji za toxické, metabolické, nebo vrozené poškození jaterní činnosti. Odhaduje se, že u 4-19% pacientů se sporadickou "komunitní" hepatitidou a u 3,5 % pacientů s akutní potransfuzní hepatitidou (PTH) nelze současnými způsoby odhalit původce nemoci. Pod pojmem "komunitní" se rozumí hepatitída či jiná nákaza, získaná mimo zdravotnická zařízení, v prostředí, v němž pacient obvykle žije a nevykonává činnosti spojené s vyšším rizikem nákazy. Také u 30-50% pacientů s fulminantní hepatitidou nebo s aplastickou anémií při hepatitidě není jasná příčina jejich onemocnění, ať již virová, metabolická, toxická či jiná.

U těchto pacientů vyvolávají akutní nebo fulminantní hepatitidu nejspíše dosud neznámé typy virů. Ty se také mohou podílet na patogeneze chronických hepatitíd. V USA postihuje 5-15% pacientů s chronickou VH cirhóza neznámého původu, což dále naznačuje, že se na ni asi uplatňují dosud neznámé viry.

Závažná role, jakou hrají neidentifikované viry při vzniku akutní a chronické nemoci jater, je hlavní pohnutkou stále intenzivnějšího pátrání po nich. Výzkum podpořily nové objevy molekulární techniky, zaměřené na průkazy virů. Výsledkem je objev nejméně dvou kandidátních virů s názvy **GB virus-C** (HGV), či **TT virus**. Oba byly izolovány z klinického materiálu pacientů s akutní nebo chronickou hepatitidou.

Současné poznatky o TT viru

Virus TT (**TTV**=Transfuzí Transferovaný Virus) je nový jedno- vláknitý DNA virus, nemající obal, prvně objevený Japonci v roce 1997. S počátku byla jeho přítomnost zjištěna u tří z pěti pacientů s vyšší hladinou aktivity aminotransferáz a non-A-G potransfuzní hepatitidou. Pak se zjistilo, že TTV je přítomen u velké části dárců krve a osob s akutním či chronickým jaterním onemocněním. Dnes je jeho přítomnost zjišťována na celém světě.

Ukázalo se, že prototyp izolovaného TTV je jednovláknitý DNA virus s cirkulárním genomem o 3852 nukleotidech. Srovnání sekvence genomů, kódovaných proteinů a biofyzikálních vlastností s příslušníky čeledě Circoviridae prokázalo, že ač je jim TTV úzce příbuzný, liší se od nich velikostí a sekvencí genomu.

Infekce TTV je v běžné populaci častá. Prevalence se pohybuje od 2-92% hlavně v závislosti na citlivosti detekčních primérů. Prokázán bylo parenterální přenos krví a krevními produkty. Pravděpodobně existují i neparenterální cesty přenosu, neboť byla zjištěna vysoká prevalence TTV i mezi pacienty, nemajícími v anamnéze parenterální

zákroky. Zajímavý je průkaz DNA TTV u 19% až 30% vyšetřených hospodářských zvířat. Domestikovaná zvířata mohou být rezervoárem viru.

Je TTV původcem hepatitidy ?

Důležitá je však odpověď na otázku, zda nákazu TTV provází akutní či chronické onemocnění jater. I když v pečlivě provedených epidemiologických studiích mezi pacienty s jaterními nemocemi byla nalezena vysoká prevalence DNA TTV, je úloha TTV na vzniku těchto nemocí mnohem méně jasná. Chybí přímý průkaz, že TTV vyvolává onemocnění jater. Interpretace výsledků studií je také komplikována řadou kofaktorů hostitelského a environmentálního původu. Navíc je obtížné srovnávat výsledky různých studií protože chybí standardní detekční testy.

Prvé studie z Japonska prokázaly přítomnost TTV u pacientů s potransfuzní hepatitidou. Ve vzorcích jaterní tkáně bylo množství DNA TTV 10x až 100x větší než v krvi těchto pacientů. To by nasvědčovalo aktivní replikaci TTV v játrech. U dvou experimentálně TTV infikovaných šimpanzů však chyběly biochemické či histologické známky hepatitidy. Stejně tak nebyl rozdíl v prevalenci TTV infekce mezi pacienty s akutní non-A-E PTH a příjemci transfuzí, kteří ne onemocněli. Jsou tedy jen slabé důkazy o roli, jakou má TTV při vzniku hepatitidy.

DNA TTV bývá prokazována u případů chronické hepatitidy následující po prožití akutní hepatitidy o známé etiologii (A-E), ale i neznámé etiologie. V jedné studii byla nalezena u 15% osob s kryptogenní cirhózou jater a u 1% dárců krve. Ale velmi často byla DNA TTV detekována také u pacientů s cirhózou jater vyvolanou HCV, alkoholem, nebo cholestázou. Zdá se tedy, že nález TTV nesouvisí se specifickým jaterním onemocněním. K podobným závěrům vedly studie u pacientů s chronickou hepatitidou z Anglie, ale prevalence TTV se statisticky nelišila od kontrolní skupiny zdravých osob. Japonci však publikovali opačné nálezy.

Možný vliv kofaktorů na průběh infekce

Není zatím jasné, zda současná infekce TTV vede k rychlejší progresi jaterních onemocnění. Zein a spol. zjistili signifikantně vyšší prevalenci DNA TTV u pacientů v pokročilém stádiu VHC než u pacientů v počáteční nebo mírně probíhající VH-C. Byť takový nález může odpovídat spoluúčasti TTV na progresi hepatitidy, je možný i jiný výklad. Může jít o častější expozici TTV: pacienti v pokročilejší fázi nemoci prodělali řadu vyšetření a zákroků.

Gerner zjistil (J.Pediatr., Vol.136.2000, č.5, s.606-610) mezi zdravými dětmi v Německu vysokou prevalenci DNA TTV (21%) a ještě vyšší (69%) mezi dětmi s chronickou VH-B a chronickou nákazou HCV. Za zdravé děti byly ve studii považovány ty, které byly hospitalizovány převážně na chirurgických odděleních a neměly závažné chronické či infekční onemocnění. Tato práce může dokumentovat vyšší prevalenci infekce TTV v Německu než v USA, ale jsou možná i jiná vysvětlení. Např. kontrolní skupina zdravých dětí není homogenní, nebylo užito stejného detekčního testu a nelze vyloučit, že výskyt infekce TTV je u dětí jiný než u dospělých.

Dosud také nelze říci, zda se současná infekce TTV podílí na zhoršení průběhu chronické infekce viry HB a HC. Velkou překážkou je neznalost doby vzniku nákazy TTV, HBV či HCV a chybějící histologická vyšetření jaterní tkáně.

Závěr

Závěrem je nutno konstatovat, že žádné z nově objevených virových agens, TTV nevyjímaje, není spolehlivě spojeno s hepatitidou nebo vznikem nemoci jater. U TTV se pátrá po tom, zda vyvolává onemocnění lidí. Budoucí prospektivní studie mohou odhalit souvislost TTV s některou nemocí jater, ale nezdá se, že by tak bylo možné objasnit většinu případů non-A-E hepatitíd. Během několika málo let bude zjištěno více virů vyvolávajících infekce lidí a zvířat.

24 citací, kopie v archivu epid.odd. KHS Ostrava

Poznámka překladatele

Epidemiologie virových hepatitid přináší stále nové informace a někdy i překvapení. Podle prvních zpráv o izolaci TTV se zdálo, že prakticky máme vyřešenu etiologii non-A-E hepatitíd. Výše "citovaná" práce ukazuje, jak naivní byla tato jednoduchá představa. Dokonce vede k pochybnostem, zda TTV je původcem (či spíše průvodcem?) hepatitídy. Jak si vysvětlit vysokou prevalenci DNA TTV v dětské populaci, nebo u zvířat? Je to jen nedokonalost detekčních metod, nebo také neparenterální cesty přenosu TTV?

Stále více znalostí přibývá naopak o VH-C. Američané odhadují, že mají 2,7 milionu občanů infikovaných HCV, z nichž většina není léčena. Bez účinné terapie u malé části z nich časem vznikne cirhóza. Ovšem malá část z velkého počtu infikovaných není zanedbatelná. Komplikace infekce HCV jsou dnes hlavním důvodem pro transplantaci jater, která však vždy končí opětovným postižením transplantátu. Od počátku spočívala léčba VH-C v podávání interferonu alfa (Ia). Dnes je volbou léčby chronické VH-C kombinovaná terapie Ia s ribavirinem. Přesto po skončení nákladné a dlouhodobé léčby dojde u větší poloviny pacientů opět k virémii HCV (Schafer, Sorrell: N Engl J Med Vol.343,2000,č.23, 1723- 1724). Lepší výsledky má nová formulace Ia -peginterferon alfa- -2a (PIa), mající delší poločas rozpadu a stejný výskyt nežádoucích reakcí (10%) jako Ia. Během 24 týdnů od skončení terapie se virémie neopakovala u 39% léčených pacientů. Ještě lepší výsledky bude možná mít nyní testovaná kombinace PIa s ribavirinem. Pořád však je prevence nákazy nejspolehlivější cestou k uchování zdraví. Skríníng krve a krevních produktů výrazně snížil riziko přenosu HCV. V současnosti se nejčastěji VH-C šíří mezi injekčními toxikomany. S ohledem na časté mutace genomu HCV je naděje na získání vakcíny v dohledné době minimální.