

## VIROVÉ HEPATITIDY

MIP 1. ročník

Simona Arientová

## CO NÁS DNES ČEKÁ

- ◉ definice žloutenky
- ◉ etiologie, epidemiologie
- ◉ první kontakt s pacientem
- ◉ fyzikální vyšetření
- ◉ klinický obraz
- ◉ komplikace
- ◉ diagnostika
- ◉ terapie
- ◉ kazuistika

## PŘEHLED HEPATITID

- ◉ 6 virů vyvolávající virové hepatitidy
- ◉ VHA, VHB, VHC, VHD, VHE, VHG
- ◉ v ČR běžně jen A, B, C, E
- ◉ další - EBV, CMV, virus žluté zimnice

Tab. 1 – Charakteristika pěti hepatotropních virů způsobujících virovou hepatitidu

Virová hepatitida	A	B	C	D	E
číslo	Flaviviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Deltaviridae	Hepadnaviridae
oblast	globální	globální	globální	globální	globální
trvanlivost v prostředí	10-20	20-100	14-100	10-20	10-20
přenos	oro-oro	oro-oro	oro-oro	oro-oro	oro-oro
rodinné onemocnění	ano	ne	ne	ne	ano
sexuální	ano	ano	ano	ano	ne
vertikální (materní)	ne	ano	ano	ano	ne
transfuzní (riziko %)	0,1	0,1-1,0	100	5-20	1-2
přechod do chronicity (%)	0	1-10	50	100	100
asociace s cirhózou a HCC	ne	ano	ano	s VHB	ne
HCC - hepatocelulární karcinom					

Galický J. Akutní virové hepatitidy. Postgraduální medicína 3/2010.

## EPIDEMIOLOGICKÁ SITUACE

- ◉ nejčastější onemocnění jater celosvětově
- ◉ akutní hepatitidy - 1-2 miliony úmrtí ročně
- ◉ CAVE - přechod do chronicity - cirhóza - karcinom

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
VHA	322	132	128	1648	1104	862	264	284	348	673	723
VHB	361	307	307	306	247	244	192	154	133	105	90
VHE	37	35	43	65	99	72	163	258	218	299	409
VHC	844	1022	980	974	836	709	812	794	873	867	945

EPIDAT, SZU

## PRVNÍ KONTAKT S PACIENTEM

- ◉ rozhodující - ANAMNÉZA
- ◉ EA: kontakt s nemocnou osobou, potrava, tekutiny, cestování, očkování, rizikové chování (nechráněný pohlavní styk, tetováž, piercing, i.v. narkomanie, transfuze v minulosti,...)
- ◉ OA: chronická onemocnění
- ◉ FA: užívané léky (hepatotoxicita?)

## PRVNÍ KONTAKT S PACIENTEM:

- ◉ NO: doba trvání potíží
- ◉ prodromální příznaky:
  - ◉ teplota - subfebrilie, febrilie,
  - ◉ cefalea, myalgie, artralgie
  - ◉ únava, malátnost
  - ◉ nechutenství, nauzea, zvracení,
  - ◉ průjem, meteorismus
  - ◉ bolest v epigastriu a pravém podžebří (tupá, tlaková)
- ◉ ikterus (tmavá moč, světlá stolice)

### FYZIKÁLNÍ VYŠETŘENÍ:

- ◉ funkce (TT, TK, TF, DF)
- ◉ barva kůže (ikterus)
- ◉ krvácivé projevy na kůži (petechie, sufúze)
- ◉ krvácivé projevy
- ◉ vyšetření břicha (hepatomegalie)
- ◉ ostatní fyzikální vyšetření

### DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA IKTERU

- ◉ **prehepatální (hemolytický)**
  - JT, KO + retikulocyty (Coombsův t.)
  - zvýšená nabídka nekonj. bilirubinu jat. bb.
- ◉ **hepatální** - virové hepatitidy, toxické poškození
- ◉ **posthepatální (obstrukční)**
  - JT, sono (ERCP)
  - porucha vylučování bilirubinu do střeva - intrahepatální či extrahepatální cholestáza

### LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ:

- ◉ KO + diff.
- ◉ **biochemie** - glc, urea, kreatinin, Na, K, Cl, CRP, JT (AST, ALT, AMS, ALP)
- ◉ **koagulace** - INR, aptt, Ddim, AT III
- ◉ **zobrazovací metody** (sono břicha)
- ◉ **sérologie:** VHA - IgM antiHAV, IgG antiHAV  
VHE - IgM antiHEV, IgG antiHEV  
VHC - antiHCV (nutné PCR HCV RNA)  
VHB - HBsAg, HBeAg, IgM antiHBc

### KLINICKÝ OBRAZ AKUTNÍCH VH

- ◉ **stádium prodromálních příznaků**
- ◉ **stádium vlastního onemocnění**
  - asymptomatická forma
  - anikterická forma
  - ikterická forma
  - cholestatická forma
  - forma mitigovaná
  - fulminantní forma
  - subakutní jaterní dystrofie
- ◉ **stádium rekonvalescence**

### STÁDIUM PRODROMÁLNÍCH PŘÍZNAKŮ

- ◉ **chřipkovité příznaky** - subfebrilie, febrilie, cefalea, myalgie, únava, malátnost
- ◉ **kloubní příznaky** - artralgie
- ◉ **GIT příznaky** - nechutenství, nauzea, zvracení, průjem, meteorismus, bolest v epigastriu a pravém podžebří (tupá, tlaková)
- ◉ **kožní příznaky** - toxoalergický exanthém
- ◉ **nervové projevy** - cefalea, projevy meningeálního dráždění, projevy neuritidy, polyneuritidy

### STÁDIUM VLASTNÍHO ONEMOCNĚNÍ

- ◉ vystupňování subjektivních potíží
- ◉ různý stupeň ikteru
- ◉ tmavá moč, světlá stolice
- ◉ hepatomegalie
- ◉ splenomegalie
- ◉ laboratorní známky hepatitidy

## STÁDIUM VLASTNÍHO ONEMOCNĚNÍ

- **Asymptomatická forma**
  - bez klinických známek onemocnění, patologické laboratorní hodnoty, časté zejména u HCV
- **Anikterická forma**
  - není naznačen ikterus, ostatní klinické projevy +
- **Ikterická forma** - typická
- **Cholestatická forma** - sy intrahep. cholestázy
- **Mitigovaná forma**
  - forma mitigovaná gamaglobulinem či očkováním
  - mírný průběh, často anikterická forma
  - nutná izolační opatření

## STÁDIUM VLASTNÍHO ONEMOCNĚNÍ

- **Subakutní jaterní dystrofie**
  - rozvoj jaterního selhání za déle než 6 týdnů
  - bývá u starších lidí a u akutní VHB
- **Fulminantní forma**
  - nejtěžší průběh, zejména mladí lidé
  - akutní jaterní selhání do 6 týdnů
  - přestřelená imunitní reakce organismu na infekci
  - **nepříznivé klinické příznaky** - foetor hepaticus, krvácivé projevy, zvracení, encefalopathie (třes, zmatenost...) jaterní kóma - smrt
  - **nepříznivé laboratorní známky**

## TĚŽKÁ AKUTNÍ VHB

- **splnění 2 a více kritérií dle Schmilovitz-Weiss:**

- jaterní encefalopatie (number connection test)
- bilirubinémie nad 170  $\mu\text{mol/l}$
- protrombinový čas v INR > 1,6

(Liver International 2004;24:547-51)

nebo

- **splnění 1 kritéria dle Tillmanna:**

- INR > 2,0 nebo abs. protrombinový čas  $\geq 23\text{s}$

(Journal of Viral Hepatitis 2006;13:256-63)

## TĚŽKÁ AKUTNÍ VHB

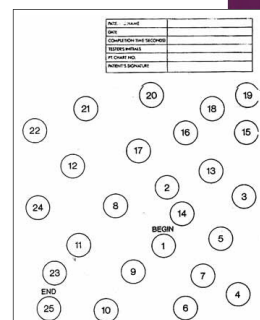
- **number connection test**

Test spojování čísel – Number Connection Test – NCT

Existují 4 varianty testu (I-IV), které jsou rovnocenné a při opakovaném vyšetřování téhož pacienta je vhodné je střídát. Za abnormální výsledek se považuje hodnota lišící se od normy o více než 2 směrodatné odchylky.

Tabulka 2: Normy NCT pro jednotlivé věkové skupiny v ČR.

Věková skupina (roky)	Čas pro zhotovení NCT (s)	Směrodatná odchylka (s)
20-30	30	7
31-40	33	9
41-50	40	10
51-60	45	9
61 a více	46	12



## STÁDIUM REKONVALESCENCE

- po odeznění akutního stádia
- ústup ikteru a známek hepatitidy
- přetrvává únava
- přetrvávají patologické laboratorní hodnoty
- různě dlouhá rekonvalescence
- **relaps hepatitidy** - nové vzplanutí příznaků, po předchozí normalizaci

## KOMPLIKACE A NÁSLEDKY

- **komplikace** - nejsou časté
  - akutní pankreatitida
  - cholecystitida
  - myokarditida
  - aplastická anémie
- **posthepatický sy** - únava, nechutenství, deprese, nespavost
- **posthepatická hyperbilirubinémie**
- **přechod do chronicity (VHB, VHC)**
- **cirhóza** - karcinom jater

## TERAPIE AKUTNÍCH VH

- ◉ symptomatická
- ◉ vyřazení hepatotoxických léků
- ◉ abstinence
- ◉ přísný klidový režim
- ◉ jaterní dieta
- ◉ zmírňování nepříznivých projevů onemocnění (antipyretika, antiemetika, antipruriginóza)

## TERAPIE AKUTNÍCH VH

Hepatoprotektiva - ANO x NE ???

- ◉ termín - anglosaská literatura téměř nezná
- ◉ u nás - označení pro preparáty, které mohou určitým způsobem pozitivně ovlivňovat jaterní buňku
- ◉ NE - nepůsobí na samotnou příčinu onemocnění
- ◉ teoreticky mohou účinkovat na mnoha stupních poškození jaterní buňky - cílem je zpomalit nebo zastavit proces fibrotizace
- ◉ preparáty s antioxidačními vlastnostmi (silymarin, vit. A, E)
- ◉ náhrada některé toxické substance netoxickou (kys. UDC)
- ◉ ovlivnění funkce poškozených membrán hepatocytů i buněčných organel (esenciální fosfolipidy)
- ◉ ovlivnění buněčných receptorů

## TERAPIE AKUTNÍCH VH

Infuzní terapie: ANO x NE ???

- ◉ glukóza + aminokyseliny (valin, leucin, isoleucin)
- ◉ bilirubinemie  $\geq 200 \mu\text{mol/l}$  a/nebo transaminázy  $> 40 \mu\text{kat/l}$

Kortikosteroidy: ANO x NE ???

- ◉ někteří je považují za KI - zvýšení replikace HBV oddalují vznik sérokonverze nemají vliv na přežití nežádoucí účinky
- ◉ těžké cholestatické formy VH a protražovaný průběh
- ◉ Prednison 40mg - postupně snižovat o 5mg á 2dny do dávky 20mg
- ◉ hrozící fulminantní forma u VHA, VHE - kortikoidy mohou zabrzdit přestřelenou imunitní reakci, pokud jsou podány včas

## TERAPIE AKUTNÍCH VH

Hepatoprotektiva - ANO x NE ???

- ◉ signifikantní účinek nebyl prokázán
- ◉ psychologické důvody, placebo ???
- ◉ podávání na základě lokálních a osobních zkušeností

## TERAPIE VHB

- ◉ u těžké akutní nebo hrozící fulminantní formy VHB
- ◉ dosud u nás podáván

### Lamivudin

- nezvyšuje replikaci HBV, nemá prakticky KI
- CAVE: riziko vzniku rezistence

- ◉ NOVĚ - spíše Tenofovir či Entecavir
- ◉ stejné preparáty se využívají k léčbě chronické VHB
- ◉ PEG-INF alfa

## TERAPIE AKUTNÍ VHC

- ◉ chybí konsenzus
- ◉ není dosud jednotná strategie léčby
- ◉ kde je možný odklad léčby - aplikovat standardní léčbu jako u chronické VHC

VHC - doporučený postup SIL + ČHS

- ◉ ideální okamžik zahájení léčby nebyl definován
- ◉ někteří - zahájení terapie při elevaci ALT bez ohledu na přítomnost či absenci dalších klinických příznaků
- ◉ alternativa - vyčkat do 12. týdne od vzniku příznaků a při pozitivitě HCV RNA zahájit léčbu

## TERAPIE CHRONICKÉ VHC SIL + ČHS (8/2015)

	PEG-IFN + RBV + SOF	PEG-IFN + RBV + SMV	SOF + RBV	SOF + LDV	3D	2D	SOF + SMV	SOF + DCV
<b>Genotyp 1a</b>	12 týdnů	12 tý. poté P/R 12 tý nebo 36 týdnů <sup>1</sup>	NE	8 – 12 tý bez RBV	12 týdnů s RBV <sup>2</sup>	NE	12 týdnů bez RBV	12 týdnů bez RBV
<b>Genotyp 1b</b>	12 týdnů	NE	12 týdnů	NE	NE	NE	NE	12 týdnů bez RBV
<b>Genotyp 2</b>	12 týdnů	NE	24 týdnů	NE	NE	NE	NE	12 týdnů bez RBV
<b>Genotyp 3</b>	12 týdnů	NE	24 týdnů	NE	NE	NE	NE	12 týdnů bez RBV
<b>Genotyp 4</b>	12 týdnů	12 tý. poté P/R 12 tý nebo 36 týdnů <sup>1</sup>	NE	12 týdnů bez RBV	NE	12 týdnů s RBV	12 týdnů bez RBV	12 týdnů bez RBV
<b>Genotyp 5/6</b>	12 týdnů	NE	NE	12 týdnů bez RBV	NE	NE	NE	12 týdnů bez RBV

PEG-IFN – pegylovaný interferon alfa, RBV – ribavirin, P/R – kombinace PEG-IFN + RBV, SOF – sofosbuvir, LDV – ledipasvir, 3D – ombitasvir + paritaprevir/ritonavir + dasbuvir, 2D – paritaprevir/ritonavir + ombitasvir, SMV – simeprevir, DCV – daclatasvir.

## LÉČBA FULMINANTNÍ VH

- léčba akutního **jaterního selhání**
- **transplantace jater** - definitivní řešení
- **pomocné metody** dočasné podpory funkce jater - do doby provedení transplantace
- bioarteficiální játra (vyvíjejí se od 70. let)
- transplantace hepatocytů
- **koagulopathie** - nejdůležitější kritérium fulminantní hepatitidy
- prodloužení INR v důsledku narušené syntézy klíčových faktorů (zejména VII a V)
- pacient nekrvácí - pouze **K vitamin** (per os, i.v.)
- krvácivé projevy - přidat **mraženou plazmu**
- **substituce AT III**

## ZÁVĚR

- **VHA** - stále aktuální problém i přes možnost vakcinace
- **VHE** - nárůst díky lepší diagnostice, zoonóza, očkování?
- **VHB** - pokles díky zavedení plošné vakcinace dětí v roce 2001
- **VHC** - hovoří se o pandemii, očkování?

DĚKUJI VÁM ZA POZORNOST