

Novosti o hepatitisu A New aspects about hepatitis A

Vladimir Brinovec*

Deskriptorji
hepatitis A
hepatitis A virus
virusni hepatitis cepiva

Descriptors
hepatitis A
hepatitis A virus
viral hepatitis vaccines

Izvleček. V članku so opisane novosti o hepatitisu A, nova klasifikacija hepatitis A virusa, epidemiologija, klinični znaki, zdravljenje ter preprečevanje kot tudi pasivna imunizacija ter posebna, na novo uvedena aktivna imunizacija s cepivom HAVRIX.

Abstract. The paper describes new views on hepatitis A, a new classification of hepatitis A virus, its epidemiology, clinical picture, treatment and prevention, passive immunization, and recently introduced active immunization with HAVRIXtm.

Etiopatogeneza

Hepatitis A povzroča virus iz družine pikorna virusov, ki je bil začasno klasificiran kot enterovirus tip 72, sedaj pa je na osnovi novih spoznanj uvrščen v poseben rod Hep-A-RNA-virusov (1–3). Virus je izoliral Feinstone leta 1973 iz človeškega blata (4) obolelih oseb za hepatitisom A. Leta 1979 je bil virus prvič izoliran iz celične kulture. Ima obliko ikozaedra in meri v premeru 28 nm (slika 1). Virus nima zunanje ovojnice, ampak ima zunanji beljakovinski plašč (kapsido), ki vsebuje 70 % vseh beljakovin in ga sestavlja 32 podenot iz štirih virusnih beljakovin (VP1, VP2, VP3, VP4), ki imajo vsaka drugačno obliko in težo. RNA (genom) hepatitis A virusa (HAV) je enovijačna in linearna ter meri 7,48 kb v dolžino in predstavlja 30 % celotnega virusa. Aminokislinska sestava RNA je v več kot 90 % enaka v različnih geografskih področjih.

Virus je bolj odporen na vročino kot ostali pikorna virusi. Preživi 60°C eno uro, MgCl₂ pa lahko virus stabilizira celo do 80°C. Virus uničijo ultravijolični žarki, klor v koncentraciji večji od 1 mg/l v 30 minutah in formaldehid v raztopini 1:4000 v 72 urah pri 37°C.

Virus se razmnožuje v citoplazmi jetrne celice. Za vstop v jetrno celico je potreben receptor (2), ki je odvisen od kalcija. Do okvare jetrne celice pride zaradi aktivacije citotoksičnih celic, ki odgovorijo na virusno infekcijo in delitev virusa (študije in vivo). HAV sam naj ne bi imel citolitičnega učinka na jetrne celice.

Epidemiologija

Razširjenost bolezni kaže slika 2. Epidemije nastopajo običajno v razmakih od 5 do 10 let. O razširjenosti epidemične oblike bolezni je pisal že Hipokrat (460–375 pr.n.št.). Prvi opisi bolezni pa so iz 17. in 18. stoletja (5), saj je bilo v letih 1802–1874 več kot 50 epidemij (6). Med 2. svetovno vojno je zbolelo več kot 5 milijonov vojakov na obeh vojskujočih se straneh (7). Kasneje je zlasti v deželah v razvoju s slabimi higienskimi razmera-

*Doc. dr. sc. Vladimir Brinovec, dr. med., Klinika za infektivne bolezni in vročinska stanja, Japljeva 2, 61000 Ljubljana.



Slika 1. *Virus hepatitis A. VP1, VP2, VP3 – virusne beljakovine.*

mi prišlo do epidemij v letih 1950, 1960 in 1970. Zadnja velika epidemija je bila v Šanghaju leta 1988, kjer je zaradi okuženih školjk zbolelo več kot 300.000 ljudi. Največja epidemija v Sloveniji je bila v okolici Vrhnike med letoma 1971 in 1972, kjer je zbolelo več kot 767 ljudi.

Ravno zaradi teh epidemij je razširjenost IgG protiteles proti hepatitis A virusu pri populaciji do 50. leta starosti velika.

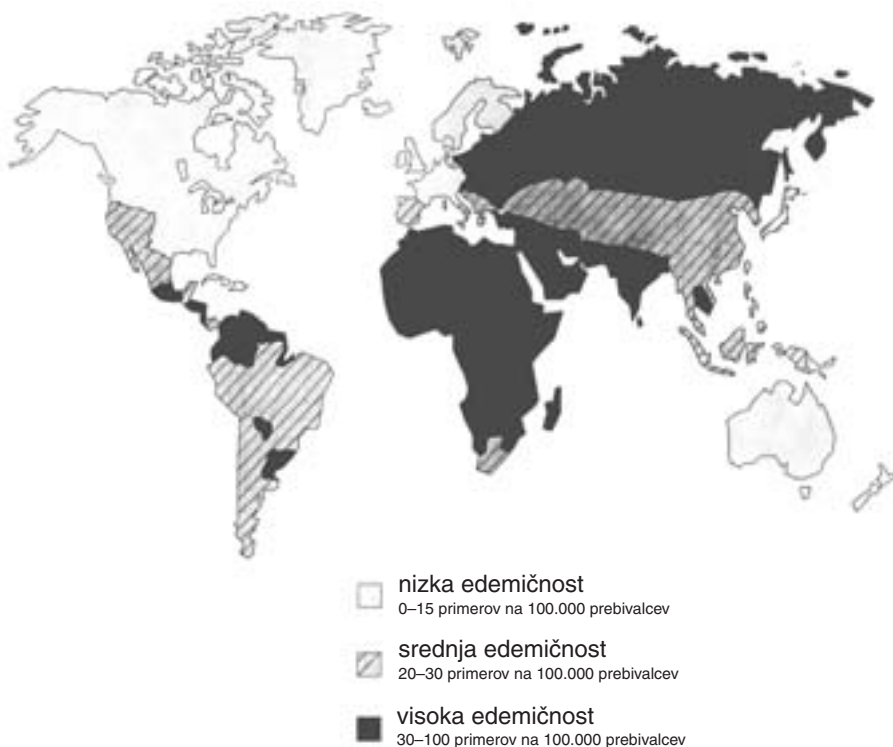
V deželah v razvoju se bolezen pojavlja med otroci celo v 45 %, pri odraslih pa v 20 % (8).

Prenos boleznj je največkrat fekalno-oralni (preko hrane in okužene vode). Posebno tesni stiki med otroci v vrtcih in šolah, med umsko zaostalimi, v vojašnicah, v enotah za intenzivno nego, skratka povsod tam, kjer so higijenske razmere slabe ali pa se jih ne upošteva, pogojujejo okužbo v velikem odstotku. Možen je prenos boleznj preko okužene plazme, transfuzije okužene krvi (9) in preko neustrezno pripravljenih krvnih produktov, zlasti pri bolnikih s hemofilijo in imunskimi pomanjkljivostmi. Možen je tudi spolni analno-oralni prenos (10) in prenos preko sline (11), tako da je možna tudi okužba pri zobozdravstvenih posegih. Opisan pa je tudi prenos boleznj z opic na človeka.

Vertikalni prenos boleznj z matere na otroka in okužba preko seča pa še nista potrjena.

Bolezenska slika

Glavni znaki so posledica okužbe s HAV, ki povzročča nekrozantno vnetno reakcijo jeter. Inkubacija boleznj je od 15 do 50 dni (v povprečju 30 dni). Bolezen se pozdravi sama, čeprav so redko možni tudi fulminantni hepatitisi, posebno pri ljudeh srednjih let.



Slika 2. Hepatitis A – razširjenost po svetu.

Okužba s HAV ima večjo incidenco pojavljanja prodromalnih simptomov kot hepatitis B (12), saj se pojavljajo v 85 %. Nastop bolezni je nenaden, z zvišano telesno temperaturo, slabostjo, utrujenostjo, bruhanjem in bolečinami v trebuhu. Drugi, manj pogosti simptomi so glavobol, mišične bolečine in tresenje. V približno 14 dneh pride pri 90 do 97 % bolnikov s spoznanimi prodromi do pojava temnega seča in zlatenice, pa tudi do pruritusa (13).

Ekstrahepatične manifestacije bolezni niso pogoste (tabela 1): osip se pojavi v približno 2 % (povprečno med 1 in 14 %), bolečine v sklepih v 11 do 40 %, artritis pa je redek. Cervikalna limfadenopatija se pojavi pri približno 15 % bolnikov. Redki so primeri glomerulonefritisa in meningoencefalitisa.

Pri 85 % bolnikov tipamo povečana in boleča jetra, zaobljenega robu, ki v navpičnem premeru ne presegajo 12 cm. Bolniki imajo zaradi tega blago do hudo bolečnost pod desnim rebrih lokom ali v žilčki. Splenomegalija je prisotna pri 15 % bolnikov.

V 85 % primerov traja zlatenica manj kot dva tedna. 2/3 odraslih bolnikov ozdravi tudi laboratorijsko v dveh mesecih (14), 85 % jih ozdravi v 3 mesecih, skoraj vsi pa v 6 mesecih.

Znaki	otroci (%)	odrasli (%)
slabost / bruhanje	65	26
zlatenica / rumene veznice	65	88
driska	58	18
temen seč	58	68
svetlo blato	58	58
bolečine v trebuhu	48	37
nemoč / utrujenost	48	63
vročina / mrazenje	41	32
zmanjšan apetit	41	42
bolečine v mišicah ali sklepih	6	30
bolečine v vratu	6	0

Tabela 1. Znaki hepatitisa A pri otrocih in odraslih.

Posebne oblike bolezni hepatitisa A

Za *holestatično obliko* bolezni je značilna več kot štiritedenska zlatenica in srbečica ter izguba telesne teže. Laboratorijski izvidi nakazujejo možnost zastoja žolča v jetrih. 40 mg Prednizona dnevno hitro izboljša stanje.

Relaps bolezni nastopi v 6 do 10 %, pri otrocih v 16 % (15).

Značilnosti relapsa so:

- začetni znaki bolezni trajajo od 3 do 5 tednov,
- remisija traja od 4 do 16 tednov,
- relaps ikteričnega hepatitisa z ALT > 16,6 μ kat/l,
- celotno trajanje bolezni od 16 do 40 tednov,
- prisotnost IgM-anti-HAV.

Med *izvenjetrne znake* štejemo tudi vaskulitis – eritematozne ali makulopapulozne spremembe na koži nog in stegen ter purpuro.

Fulminantni hepatitis je redek, pojavi se pri 0,14 do 0,35 % bolnikov. Med hospitaliziranimi bolniki v Avstraliji, Grčiji in južni Evropi pa naj bi bil ta odstotek celo do 20. Retrogradna študija pa dokazuje, da je hepatitis A v 31,5 % vzrok fulminantne oblike hepatitisa (King's College Hospital iz Londona).

Okužba s HAV sproži *avtoimuni hepatitis tipa I*. Vzrok je moteno delovanje T-limfocitov (CD4 in CD8) pri imunskem odgovoru na asialoglikoproteinske receptorje.

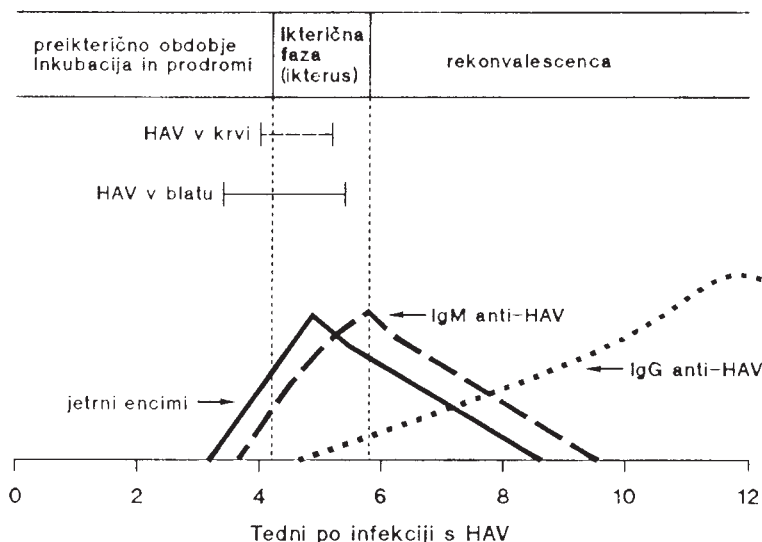
Pri majhnih otrocih je bolezen največkrat asimptomatska, nekaj simptomov te bolezni pa poteka v nezlatenični obliki. Razmerje med nezlatenično in zlatenično obliko je

celo 12:1 (16). Bolj resna je bolezen pri odraslih, zlasti po 40-em letu starosti. Hepatitis A med nosečnostjo ne poteka v težji obliki, niti ni povečane smrtnosti matere ali otroka (17).

Kronična okužba s HAV ni dokazana.

Diagnostika

Dokaz za virusno okužbo s HAV je prisotnost HAV RNA v serumu, jetrih ali blatu in HAV-antigena v blatu v zadnjem obdobju inkubacije in začetnem obdobju simptomatskega hepatitisa A.



Slika 3. Virusni in serološki označevalci HAV okužbe.

Dokaz akutne okužbe je pojav IgM-anti-HAV protiteles v serumu, ki dosežejo vrh med akutno okužbo ali v obdobju rekonvalescence in nato padejo v 3 do 4 mesecih po začetku bolezni. Pri 25 % bolnikov je prisoten nivo IgM-protiteles več kot 6 mesecev. IgG-anti-HAV protitelesa se pojavijo po IgM-anti-HAV, dosežejo višek v rekonvalescenci in so dokazljiva še desetletja po okužbi (slika 3). Nivo encimov alanin (ALT) in aspartat (AST) aminotransferaze raste že v prodromalni fazi bolezni in doseže višek v zlatenični fazi. Nivo ALT je višji kot nivo AST in doseže preko $8,3 \mu\text{kat/l}$. Nivo aminotransferaz pada prve tedne približno 75 % na teden, nato pa počasneje. Koncentracija bilirubina v serumu je manjša od $171 \mu\text{mol/l}$, pada pa počasneje od koncentracije serumskih aminotransferaz (18). Razmerje med koncentracijama direktnega in indirektnega bilirubina je 1:1. Zvišana je tudi koncentracija alkalne fosfataze, protrombinski čas pa je normalen ali zni-

žan. Ostale rutinske laboratorijske preiskave so nespecifične. Večina bolnikov ima relativno limfocitozo. Opisane so tudi hemolitične anemije, še redkeje pa agranulocitoza, trombocitopenija ali pancitopenija z aplastično anemijo.

Zdravljenje

Specifičnega zdravljenja ni. Zdravimo le simptome bolezni. Zdravljenje v bolnišnici je potrebno pri bolniku s težjim potekom bolezni, zlasti, če bruha ali ima drisko. Posebna dieta ni potrebna. Uživanje alkohola odsvetujemo vsaj 6 mesecev po akutni bolezni, ker so opisani primeri relapsa bolezni (19). Pri fulminantni obliki bolezni je potrebno intenzivno zdravljenje kot pri vsaki jetrni odpovedi, zlasti če ima bolnik znake akutne hepatične encefalopatije. Pri zdravljenju priporočajo tudi plazmaferezo in seveda transplantacijo jeter.

Diferencialna diagnoza bolezni

Na prvem mestu je hepatitis E. Upoštevati pa moramo tudi vse ostale hepatitis (B, C), okužbe z Epstein-Barrovim virusom (EBV), citomegalovirusom (CMV), okužbe s coxackie virusi in adenovirusi, okužbo z virusom rdečk in okužbo z leptospirami ter malarijo.

Izključiti moramo tudi zunajjetrne vzroke za zlatenico, (npr. tumorje in žolčne kamne), alkoholno jetrno okvaro, okvaro jeter zaradi zdravil in ishemijo zaradi različnih vzrokov.

Preprečevanje bolezni

Hepatitis A preprečujemo na več načinov:

- s higienskimi merami,
- s pasivno imunizacijo,
- z aktivno imunizacijo.

Higienske mere

Ker se HAV prenaša v glavnem po fekalno-oralni poti, je zato najbolj učinkovit ukrep preprečevanje fekalne okužbe hrane in vode. Poostri je potrebno osebno higieno – natančno in pogosto umivanje rok, kar je posebno pomembno za zdravstveno osebje in laboratorijske delavce, ki delajo s kužnim materialom. Ker je nadzor higiene pri otrocih in duševno prizadetih v zavodih zelo težak, raje preprečujemo stike z bolnikom prva dva tedna bolezni in še vsaj dva tedna po nastopu zlatenice. Osamitev bolnikov ni potrebna. Bolnikovih osebnih predmetov (zobne ščetke, brivski aparati, igrače) ne smemo uporabljati, prav tako ne obleke, perila in posode. Za čiščenje sanitarnih prostorov in drugih površin uporabljamo 5,25 % natrijev hipoklorid, razredčen v razmerju 1:10 do 1:50. Zdravstveno osebje naj uporablja gumijaste rokavice in halje pri odvzemu krvi in delu z okuženim materialom. Zlasti nevarni za okužbo so bolniki, ki bruhamo, imajo drisko ali jim uhajata seč in blato. Pri prenosu bolezni z okuženo hrano in vodo je treba ravnati v skladu z navodili Svetovne zdravstvene organizacije (WHO) o preprečevanju in širjenju nalezljivih bolezni.

Pasivna imunizacija

Leta 1944 sta Stokes in Neeffe prvič uporabila serumske imunoglobuline za preprečitev hepatitisa. Dosegla sta 87 % zaščito pred okužbo v primerjavi z necepljenimi ljudmi (20). Danes pa vemo, da imunoglobulini, dani pred izpostavljenostjo, preprečijo okužbo s HAV. Zaščitni odmerek je 0,02 ml/kg telesne teže. Seveda pa je zaščita odvisna tudi od odmerka imunoglobulinov – pri 0,02 ml/kg traja zaščita približno 3 mesece, pri 0,05 ml/kg pa 4 do 6 mesecev (20). Do sedaj še ne poznamo najnižje količine nevtralizacijskih protiteles, ki bi preprečila okužbo s HAV (21).

Preekspozicijsko profilakso dajemo predvsem osebam, ki potujejo na endemična področja in osebam v zavodih za duševno prizadete. Tem osebam pa jo moramo ponavljati vsakih 4 do 6 mesecev, odvisno od vrednosti anti-HAV protiteles v serumu varovancev.

Pri postekspozicijski profilaksi pa je dajanje imunoglobulinov smiselno še 2 tedna po okužbi – po WHO in CDC. S tem oslabimo okužbo in jo lahko iz klinične spremenimo v subklinično. Cepimo osebe, ki so z bolnikom v tesnih osebnih stikih, spolne partnerje in nosečnice.

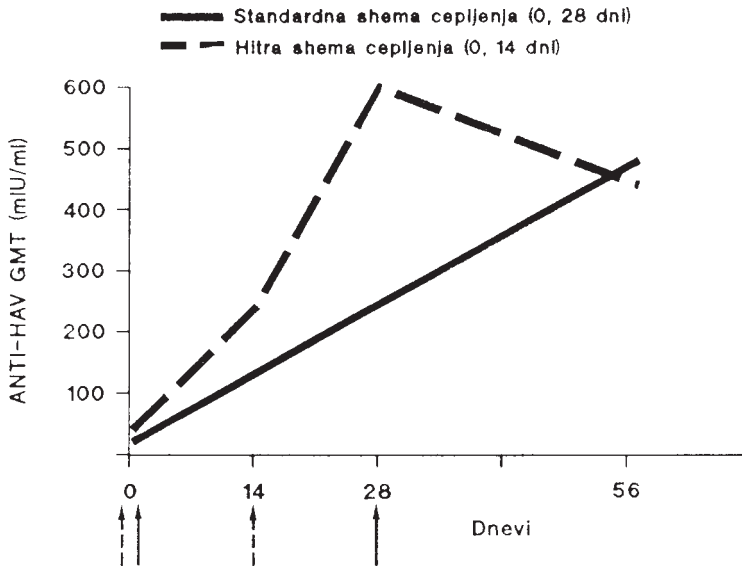
Po dajanju imunoglobulinov v deltoidno mišico lahko pride na mestu dajanja do pojava bolečnosti, mialgij, zvišane telesne temperature in celo do letargije. Posebno previdni moramo biti pri ljudeh, ki imajo moteno strjevanje krvi, ker se lahko pojavijo hematomi. Redke so preobčutljivostne reakcije. Oslabljena okužba ob dajanju imunoglobulinov povzroči imunost za hepatitis A. Splošna uporaba imunoglobulinov ni smiselna.

Aktivna imunizacija

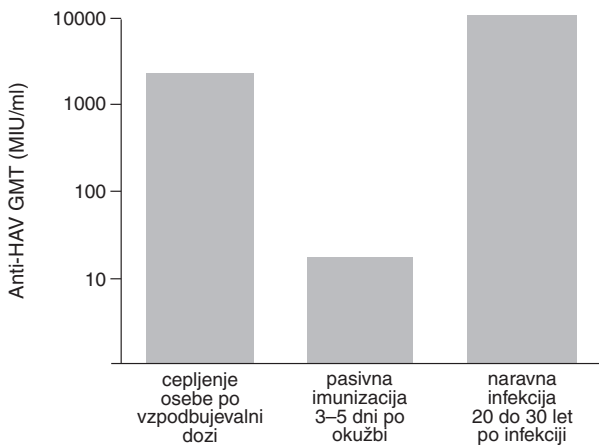
Je najboljši način za preprečevanje hepatitisa A. Za pripravo cepiva je bilo pomembno, da so HAV izolirali in vitro iz človeških vzorcev in iz vzorcev opic pred več kot 10 leti. Za raziskavo priprave cepiva je bil uporabljen soj HM 175. Iz omenjenega soja je firma Smith-Kline Biologicals pripravila cepivo HAVRIX. V proizvodnji cepiva so pomembne zlasti tri stopnje priprave: pridobivanje virusa iz celične kulture, čiščenje virusa in popolna inaktivacija ter čiščenje virusa s formaldehidom. Tako inaktivirano virusno suspenzijo nato pregledajo na kužnost in absorbirajo na aluminijev hidroksid za dokončno pripravo cepiva.

1 ml cepiva vsebuje najmanj 720 ELISA enot antigena v cepivu za odrasle, pri otrocih pa zadostuje polovičen odmerek antigena. Cepimo intramuskularno v deltoidno mišico.

Klinične raziskave so pokazale, da je serokonverzija po prvem odmerku 95,7 %-na, po drugem odmerku (1 mesec po prvem) pa je serokonverzija 99,8 %-na. Vzpodbujevalni odmerek damo 6 mesecev do 1 leto po začetku cepljenja. Nevtralizacijska anti-HAV protitelesa so prisotna do eno leto po drugem odmerku cepiva. Opazili so, da so količine protiteles v serumu po aktivni imunizaciji po dveh odmerkih celo do 25-krat večje kot pri pasivni imunizaciji proti HAV, ki prav tako uspešno ščiti proti bolezni. Vzpodbujevalni odmerek, ki sledi od 6 mesecev do 1 leta po prvem odmerku, lahko povzroči dvig nevtralizacijskih protiteles v serumu celo do 9000 mIU/ml (22). Zaščita proti hepatitisu A po osnovnem cepljenju traja vsaj 10 let. Pri osebah, ki potujejo v endemične dežele, se lahko upo-



Slika 4. Imunski odgovor pri zdravih odraslih po cepljenju s HAVRIX cepivom po običajni shemi in hitri shemi.



Slika 5. Količina anti-HAV protiteles pri odraslih pri aktivni in pasivni imunizaciji in po naravni HAV okužbi.

rablja hitra shema cepljenja (v štirinajstdnevnem presledku) za hitro doseg zaščitne imunosti (slika 4).

Istočasno lahko cepimo tudi proti hepatitisu B, vendar v drugo ramo, da to ne moti imunskega odgovora.

Imunost po prebolelem hepatitisu A ter po pasivni in aktivni imunizaciji kaže slika 5.

Indikacije za cepljenje:

- potniki, ki potujejo v visoko endemična področja (centralna in južna Afrika, Azija, mediteransko področje, Srednji vzhod),
- vojaki, ki se zadržujejo v visoko endemičnih področjih,
- osebe, ki se poklicno ukvarjajo z bolniki (zdravstveno osebje, gastroenterologi, infektologi),
- osebje v vzgojnovarstvenih ustanovah in v ustanovah za duševno prizadete,
- osebje, ki ima opravka z živili,
- homoseksualci,
- intravenozni uživalci drog,
- osebe s številnimi spolnimi partnerji,
- osebe v stiku z okuženimi ljudmi,
- cepljenje lahko vključimo tudi v imunizacijski program otrok.

Kontraindikacije so preobčutljivost na katerokoli komponento cepiva in akutna okužba. Nosečnost ni kontraindikacija, ker je cepivo mrtvo. Pri doječih materah pa stranski pojavi niso dovolj preverjeni.

Stranski učinki po cepljenju so:

- lokalni: bolečnost v 34 %, otrdelost v 7,8 %, rdečina v 5,9 % in oteklina v 5,1 % na mestu cepljenja,
- splošni: utrujenost v 9,1 %, glavobol v 8,9 %, splošna slabost v 5,7 %, temperatura v 4 %, siljenje na bruhanje v 3,2 % in bruhanje v 5 %.

Literatura

1. Howard CR, Melnick JL. Classification and taxonomy of hepatitis viruses. In: Hollinger FB, Lemon SM, Margolis HS, eds. *Viral hepatitis and liver disease*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1991; 890–2.
2. Rueckert RR. Picornaviridae and their replication. In: Fields BN, Knipe DM, eds. *Virology*. New York: Raven Press, 1991: 507–4.
3. Zajac AJ, Amphlett EM, Rowlands DJ, Sanger DV. Parameters influencing the attachment of hepatitis A virus to a variety of continuous cell lines. *J Gen Virol* 1991; 72: 1667–75.
4. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcell RH, Alter HJ, Holland PV. Transfusion-associated hepatitis not due to viral hepatitis type A or B. *New Engl J Med* 1975; 292: 767–70.
5. Hirsh A. *Handbook of geographic and historical pathology*. London: New Sydenham Society, 1886: 3.
6. Bacham L. Infectious hepatitis in Europe. In: Rodenwalt E, ed. *World atlas of epidemic diseases*. Hamburg: Falk Verlag, 1952: 1.
7. Havens WP Jr. Viral hepatitis. In: Anderson RS, ed. *Internal medicine in world II*. Washington DC: Office of the Surgeon General, Department of the Army, 1968; 3: 13.
8. Gust ID, Feinstone SM. Active immunization. In: Gust ID, Feinstone SM, eds. *Hepatitis A*. Florida: CRC Press, 1988: 203.

9. Barbara JAJ, Howell DR, Briggs M, Parry JV. Post-transfusion hepatitis A. *Lancet* 1982; *i*: 738.
10. Kani JIA, Nandwani R, Gilson RLJ, Johnson AM, Maguire HC, Tedder RS. Hepatitis A virus infection among homosexual men. *BMJ* 1991; *302*: 1399.
11. Fagan EA, Partridge M, Sowray J, Williams R. Review of the herpesviruses and hepatitis A. The potential hazards in dental care. *Oral Surgery Oral Med Oral Pathol* 1987; *64*: 693.
12. Lemon SM. Type A viral hepatitis, new developments in an old disease. *New Engl J Med* 1985; *313*: 1059.
13. Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. *Am J Epidemiol* 1985; *122*: 226–33.
14. Hu M, Kang L, Yao G. An outbreak of viral hepatitis A in Shanghai. In: Bianchi L, Gerok W, Maier KP, Deinhardt F, eds. *Infections diseases of the liver*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1990: 361–71.
15. Lesničar GA. Prospective study of viral hepatitis A and the question of chronicity. *Hepato-gastroenterol* 1988; *35*: 69.
16. Holinger FB, Glombicki AP. Hepatitis A virus. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Principles and practise of infectious diseases*. New York: Churchill Livingstone, 1990: 1383–99.
17. Koff RS. *Viral hepatitis*. New York: John Wiley, 1978: 161–5.
18. Rozen P, Korn RJ, Zimmerman HJ. Computer analysis of liver function tests and their interrelationships in 347 cases of viral hepatitis. *Israel J Med Sci* 1970; *6*: 67–79.
19. Mijch AM, Gust ID. Clinical, serologic and epidemiologic aspects of hepatitis A virus infection. *Sem Liv Dis* 1986; *6*: 42–5.
20. Winokur PL, Stepleton JT. Immune globulin prophylaxis of hepatitis A. *Clin Infect Dis* 1992; *14*: 580–6.
21. Stepleton TJ. Passive immunization against hepatitis A. *Vaccine* 1992; *10*: Suppl 1: 45–7.
22. Andre EF, D Hondt E, Delem A, Safary A. Clinical assessment of the safety and efficacy of an inactivated hepatitis A vaccine: rationale and summary of findings. *Vaccine* 1992; *10*: Suppl 1: 160–8.

Prispelo 15.11.1993