

Akutni hepatitis nepojasnjene etiologije Acute hepatitis of unexplained aetiology

Andrej Verk*, Pavel Skok**

Deskriptorji: **hepatitis – etiologija, akutna bolezen**

Izvleček. Ko govorimo o akutnem hepatitisu, navadno mislimo na akutni virusni hepatitis, čeprav lahko podobna vnetna obolenja jeter povzročajo tudi drugi etiološki dejavniki, kot so bakterije, zajedalci, strupene snovi in drugo. V primeru suma na akutni hepatitis, pri katerem kot vodilni bolezenski znak izstopa holestazna zlatenica, moramo najprej izključiti ekstrahepatično holestazo, nato pa skušamo na podlagi epidemioloških podatkov, klinične slike, biokemičnih in seroloških testov opredeliti etiologijo bolezni. Prikazan je primer akutnega hepatitisa pri 52-letni bolnici z močno izraženo zlatenico, sicer pa skopo simptomatiko. Izključili smo najpogostejše povzročitelje akutnega hepatitisa, ni pa nam uspelo izključiti okužbe z virusom herpes simpleks in nekaterimi drugimi redkimi hepatotropnimi mikroorganizmi.

Descriptors: **hepatitis – etiology, acute disease**

Abstract. Speaking of acute hepatitis, acute viral hepatitis is what we usually have in mind, although a similar liver inflammation can also be caused by many other etiologic agents such as bacteria, protozoa, toxic substances and others. In cases of suspect acute hepatitis where cholestatic jaundice is the leading symptom, extrahepatic cholestasis must first be excluded. In the next diagnostic step we try to define the aetiology of the disease on the basis of epidemiological data, clinical picture, laboratory and serological tests. A case of acute hepatitis in a 52-year-old female with marked jaundice but otherwise poor symptoms and signs is presented. The most common causes of acute hepatitis were excluded but herpes simplex virus infection and infections with some other rare micro-organisms could not be excluded.

Uvod

Hepatitis je difuzno obolenje jeter, za katerega je značilna hepatocelularna nekroza in vnetje, ki prizadene vse jetrne acinuse (1, 2). Običajno je posledica okužbe s primarno hepatotropnimi virusi, sicer pa lahko hepatitis in hepatitisu podobna obolenja povzročajo številni etiološki dejavniki, zbrani v tabeli 1 (2–5).

Na našem geografskem področju moramo misliti predvsem na naslednje povzročitelje: virus hepatitisa A (HAV), virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa C (HCV), virus hepatitisa D (HDV), virus hepatitisa E (HEV), virus hepatitisa G (HGV), okužbo s citomegalovirusom (CMV) ali virusom Epstein-Barr (EBV), okužbo z leptospirami in bacilom tuberkuloze. Povročitelji so lahko tudi alkohol, zdravila, industrijski strupi, strupi neka-

*Andrej Verk, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Gastroenterološki oddelek, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

**Pavel Skok, dr. med., Splošna bolnišnica Maribor, Gastroenterološki oddelek, Ljubljanska 5, 2000 Maribor.

terih gob, uporaba hormonskih kontracepcijskih sredstev in avtoimuni mehanizem obolenja. Najpogostejši povzročitelj hepatitisa pri nas je HAV (6), v svetovnem merilu pa ta primat pripada HBV (7).

Tabela 1. *Povzročitelji hepatitisa (2–5).*

Virusi	
Virus hepatitisa A	Citomegalovirus
Virus hepatitisa B	Virus ošpic
Virus hepatitisa C	Virus mumpsa
Virus hepatitisa D	Virus rdečk
Virus hepatitisa E	Ehovirusi
Virus hepatitisa G	Adenovirusi
Virus hepatitisa F	Coxsackievirusi
Virus Epstein-Barr	Virus rumene mrzlice
Virus herpes simpleks	Flavivirusi
Virus varicella-zoster	
Bakterije	
Leptospire	Coxiella burnetti
Borrelia burgdorferi	Treponema pallidum
Gramnegativne bakterije	Mycobacterium tuberculosis
Anaerobne bakterije	
Praživali	
Amebe	
Plazmodij malarije	
Zajedalci	
Toxoplasma gondii	Ehinokok
Askaride	Toksokara
Fasciola hepatica	
Strupene snovi	
Alkohol	Industrijski strupi (npr. ogljikov tetraklorid, trikloretilen)
Zdravila	Aflatoksin
Strupi gob (npr. Amanita phalloides)	
Redki rastlinski strupi	
Ostalo	
Avtoimuni hepatitis	Nosečnost
Motnje v prekrvavitvi (ishemični hepatitis)	Sarkoidoza
Granulomatozna vnetja	
Vnetja jeter ob vnetni boleznii črevesa (Crohnova bolezen, ulcerozni kolitis)	

Po trajanju obolenja ločimo akutni in kronični hepatitis. Za razliko od akutnega trajajo pri kroničnem hepatitisu simptomi, biokemični in serološki znaki nepretrgane vnetne je-

trne bolezni več kot 6 mesecev (2–4). Ko govorimo o akutnem hepatitisu (AH), navadno mislimo na akutni virusni hepatitis, ki je sistemska okužba s pretežno jetrno prizadetostjo, običajno povzročena s primarno hepatotropnimi virusi (8).

Ne glede na vzrok AH je njegov potek lahko asimptomatski, subkliničen ali kliničen, z bolj ali manj izraženimi simptomi in znaki, vse do fulminantnega poteka (8, 10). Najpogostejši simptomi in znaki akutnega hepatitisa A so navedeni v tabeli 2 (3, 4, 6, 8, 10).

Tabela 2. Najpogostejši simptomi in znaki akutnega hepatitisa A.

Splošni simptomi in znaki	
Utrujenost	Povišana telesna temperatura
Brezvoljnost	Bolečine v mišicah in/ali sklepih
Neješčnost	Glavobol
Gastrointestinalni simptomi in znaki	
Slabost	Bolečine pod desnim rebrnim lokom
Bruhanje	Povečana jetra ali povečana jetra in vranica
Driska	
Simptomi in znaki zaradi posledic zastoja žolča	
Zlatenica	Temen seč
Srbež	Svetlo blato
Ostali simptomi in znaki	
Prehladni simptomi	Opraskanine
Povečane bezgavke	

Pri AH ponavadi ugotovimo bolj ali manj bolezensko spremenjene izvide biokemičnih preiskav krvi, prikazanih v tabeli 3 (3, 4, 9).

Specifično zdravljenje je odvisno od povzročitelja AH. V primeru virusnega hepatitisa specifičnega zdravljenja ni (3, 6, 8). Tako je simptomatsko zdravljenje še vedno temeljni ukrep pri domala vseh oblikah AH, predvsem mirovanje, prepoved uživanja alkohola ter nadomeščanje tekočine in elektrolitov, če je to potrebno (3). Pogosto skušamo delovanje jeter podpreti z dodatkom vitaminov K in B-kompleksa. V primeru močnega srbeža lahko uporabimo ursodezoksiholno kislino ali holestiramin (3, 6, 8).

Za preprečevanje AH so zlasti pomembni higiensko – epidemiološki ukrepi ter pasivna in aktivna imunizacija. Danes poznamo uspešno in varno cepivo proti HAV in proti HBV. Cepivo proti HEV je že v uporabi v deželah, kjer je to obolenje pogostejše. Mednje sodijo Indija, Pakistan, Kitajska, Mehika in bivša Sovjetska zveza. Za vse hepatotropne mikroorganizme in hepatotoksične snovi pa veljajo od načina prenosa povzročitelja odvisna pravila osebne zaščite.

Večina primerov AH ima dobro prognozo in se konča s popolnim ozdravljenjem.

Pri hepatitisu A je ozdravitev v 99 %, pri hepatitisu E v 95 %, pri hepatitisu B v 90 %, pri hepatitisu D v 50–80 %, pri hepatitisu C v 30–50 % (3, 10). Za hepatitis G in F še ni podatkov. Bolezen lahko napreduje v kronični hepatitis, jetrno cirozo ali celo hepatocelularni karcinom, v primeru fulminantnega poteka se lahko konča tudi s smrtjo (6, 8, 11). Virus hepatitisa B naj bi bil celo najpomembnejši povzročitelj hepatocelularnega karcinoma, saj najdemo serološke znake okužbe pri 90 % bolnikov s hepatocelularnim karcinomom (11).

Tabela 3. Biokemične preiskave krvi, ki pri akutnem hepatitisu kažejo bolezensko spremenjene izvide.

Jetni testi

Koncentracija bilirubina
 Aktivnost aspartat aminotransferaze
 Aktivnost alanin alkalne fosfataze
 Aktivnost gama glutamil transferaze
 Aktivnost aminotransferaze

Preiskave, povezane s sintetsko sposobnostjo jetrnih celic

Koncentracija albumina
 Protrombinski čas

Pokazatelji vnetne aktivnosti

Sedimentacija eritrocitov
 Hemogram
 Diferencialna krvna slika
 Število levkocitov
 Število trombocitov

Druge preiskave

Lonogram
 Koncentracija amonijaka
 Elektroforetska slika serumskih beljakovin

Prikaz primera

52-letna učiteljica je bila sprejeta v Splošno bolnišnico Maribor zaradi teden dni trajajočega slabega počutja in dva dni trajajoče zlatenice. Ob tem je odvajala mehko, svetlo blato in rjavkast seč. Izgubila je tek in shujšala za nekaj kilogramov. Drugih težav ni imela.

Pred sedmimi leti so bolnici odstranili žolčnik, pred dvema letoma pa so ji kirurško popravili nosni pretin. Zadnje mesece ni potovala, niti uživala zdravil, alkohola ali gob. Transfuzij v zadnjih letih ni prejela, v preteklosti tudi ni uporabljala hormonskih kontracepcijskih sredstev. Na delovnem mestu ni bila izpostavljena nobeni znani strupeni snovi. V njenem domačem okolju ni imel v zadnjem času nihče podobnih težav.

Ob sprejemu je bila bolnica neprizadeta in ni imela zvišane telesne temperature. Koža in beločnici so bile močno zlatenične. Jetra so segala 2 cm pod desni rebrni lok, bila so mehka in oblega roba. Vranica ni bila tipno povečana. Vidna je bila brazgotina po odstranitvi žolčnika. Ostale ugotovitve kliničnega pregleda so bile v mejah normale.

Izvidi jetrnih testov so bili močno bolezensko spremenjeni (tabela 4). V seču sta bili povišani koncentraciji urobilinogena (20 poE) in bilirubina (1 poE). V proteinogramu je rahlo izstopala le frakcija gama z 31,3 % (21,3 g/l). Serumska koncentracija IgM je bila 2,8 g/l. Koncentracija C-reaktivnega proteina je bila 21 mg/l. Izvidi testov na serološke označevalce hepatitisa B in C so bili negativni, prisotnost protiteles IgG anti-HAV pa je potrjevala preboleli hepatitis A. Hemogram, diferencialna krvna slika in ostali biokemični izvidi so bili ob sprejemu v mejah normale in so takšni ves čas zdravljenja v bolnišnici tudi ostali.

Tabela 4. Vrednosti nekaterih biokemičnih preiskav bolnice, prikazane v primeru.

Preiskava	Enote	Ob sprejemu	8. dan	60. dan	180. dan
Celokupna koncentracija bilirubina	$\mu\text{mol/l}$	200	443	53	21
Koncentracija direktnega bilirubina	$\mu\text{mol/l}$	140	296	27	5
Aktivnost aspartat aminotransferaze (AST)	$\mu\text{kat/l}$	26,4	6,4	0,3	0,2
Aktivnost alanin aminotransferaze (ALT)	$\mu\text{kat/l}$	41,4	14,2	0,2	0,2
Aktivnost alkalne fosfataze (AF)	$\mu\text{kat/l}$	2,8	2,9	1,8	1,7
Aktivnost gama glutamil transferaze (γGT)	$\mu\text{kat/l}$	2,2	1,9	0,5	0,2
Aktivnost holinesteraze (CHE)	$\mu\text{kat/l}$	69	47	56	71
Aktivnost laktatne dehidrogenaze (LDH)	$\mu\text{kat/l}$	16,9	7,0	3,6	3,4
Protrombinski čas		1,0	0,41	0,55	0,87

S pomočjo ultrazvoka (UZ) in endoskopske retrogradne holangiopankreatografije (ERCP) smo izključili možnost mehanske zapore žolčnih vodov.

V akutnem zagonu bolezni smo bolnici nadomeščali tekočino in jo simptomatsko zdravili (domperidone, vitamini K in B-kompleksa). Bolnica se je že po nekaj dneh počutila bolje in ostala brez subjektivnih težav vse do konca zdravljenja v bolnišnici. Kljub temu se je zlatenica še naprej stopnjevala. Najvišjo koncentracijo bilirubina smo izmerili 8. dan zdravljenja v bolnišnici (tabela 4), medtem ko je aktivnost aminotransferaz upadala že vse od začetka zdravljenja v bolnišnici.

Glede na klinično sliko in izvide opravljenih preiskav smo postavili delovno diagnozo AH. Že ob sprejemu smo anamnestično izključili alkoholno in z zdravili ali morebitnimi strupi povzročeno okvaro jeter. Z večkratnim določanjem prisotnosti avtoprotiteles smo izključili tudi možnost avtoimunega hepatitisa. Serumske koncentracije bakra in ceruloplazmina niso kazale na možnost Wilsonove bolezni. Izidi testov na serološke označevalce hepatitisa A, B in C so tudi pri ponovni določitvi po štirih tednih ostali negativni. Tudi s polimerazno verižno reakcijo (PCR) prisotnosti virusov nismo potrdili. Prav tako so bili večkrat zapored negativni izidi seroloških testov za določitev citomegalovirusa, virusa Epstein-Barr, leptospir, borelije burgdorferi in toksoplazme gondi. Pozitiven pa je bil izid testa na protitelesa IgG proti virusu herpes simpleks (titer 1: 46000) in nekaterim paramiksovirusom (virusi ošpic, mumpsa in parainfluence 1 ter 3), medtem ko so bili izidi testov na protitelesa IgM oz. IgA proti istim povzročiteljem negativni. Štiristopenjskega porasta titra protiteles proti omenjenim povzročiteljem v rekonvalescentnem serumu nismo ugotovili. Prisotnosti seroloških označevalcev hepatitisa E nismo določali, saj nam v času zdravljenja bolnice v bolnišnici diagnostika še ni bila dostopna.

Dokončno smo AH potrdili šele z jetrno biopsijo. Histološki izvid je kazal na AH s srednje intenzivno vnetno infiltracijo, masivnimi perifernimi premostitvenimi (bridging) nekrozami in zastojem žolča. Izid barvanja na plaščne antigene HBV na hepatocitih je bil negativen.

Po dveh mesecih so se izidi jetrnih testov močno približali normalnim vrednostim (tabela 4), koncentracija IgM pa je ostala visoka (4,2 g/l). Kakršnih koli zapletov osnovne bolezni nismo zasledili, zato smo bolnico odpustili domov. Po šestmesečnem zasledovanju bolezni so se izvidi laboratorijskih pokazateljev domala normalizirali (tabela 4).

Razprava

Delovno diagnozo AH, pri katerem je izražena zlatenica, postavimo na podlagi epidemioloških podatkov, klinične slike in biokemičnih izvidov ter po predhodni izključitvi možnosti ekstrahepatične holestaze. Diagnozo potrdi jetrna biopsija, ki pa je v primeru znane povzročitelja le redko potrebna. Zanj se odločimo, kadar je diagnoza nejasna in kadar potek bolezni kaže na kronični hepatitis ali kak drug zaplet osnovne bolezni (8).

Zlatenica (ikterus, rumenica) je klinični znak, ki ga moramo ob skrbni anamnezi in kliničnem pregledu opredeliti z ustreznimi laboratorijskimi in rentgenskimi metodami. V primeru naše bolnice je bila zlatenica vodilen bolezenski znak v klinični sliki. Pri takšnem bolniku moramo najprej ugotoviti, ali je povišana predvsem koncentracija nekonjugiranega ali konjugiranega bilirubina v serumu. Kadar je direktni bilirubin prisoten v seču in hkrati predstavlja več kot 50 % celokupnega serumskega bilirubina, gre za konjugirano hiperbilirubinemijo (12). Pri direktni hiperbilirubinemiji moramo ugotoviti, ali morja ne gre za ekstrahepatično zaporo žolčnih vodov. V ta namen danes najpogosteje uporabljamo UZ, ki je osnovna diagnostična metoda z visoko napovedno vrednostjo (13). Prednost UZ-preiskave pred ostalimi je v tem, da je varna, ponovljiva in relativno poceni. Med ostalimi metodami so nam na voljo še ERCP, računalniška tomografija (CT), endoskopski ultrazvok (EUZ), perkutana transhepatična holangiografija (PTC) in radioizo-

topska metoda z derivatom iminodiocetne kisline (HIDA) (3, 13). Med vsemi metodami za razločevanje ekstrahepatične od intrahepatične holestaze je ERCP najbolj specifična in občutljiva. Poleg tega ima tudi visoko napovedno vrednost pri ugotavljanju ravnih in narave zapore žolčnih vodov (13).

Na tem mestu bi radi opozorili na neenotno terminologijo v zvezi z zlatenico zaradi motenj v odtekanju žolča (holestazno zlatenico). Primerno se zdi, da jo glede na raven zapore razdelimo na ekstrahepatično holestazo (zaporo žolčnih vodov), kar pomeni motnjo v odvajanju žolča iz ekstrahepatičnih žolčnih vodov do dvanajstnika, ter na intrahepatično holestazo, ki se nanaša na parenhimsko okvaro in zastoj žolča oz. izginevanje intrahepatičnih žolčnih vodov (13). Kot sinonim za holestazno zlatenico se v slovenski literaturi pojavlja izraz zaporna zlatenica (obstruktivski ikterus). Nekateri avtorji pa izraz zaporna zlatenica uporabljajo le v primerih, ko je moč dokazati anatomsko zaporo žolčnih poti, izraz holestaza pa za parenhimsko okvaro s funkcionalnimi motnjami izločanja žolča (12).

Izvidi jetrnih testov so pomembna opora pri opredeljevanju zlatenice, vendar sami po sebi niso dovolj za razločevanje intrahepatične od ekstrahepatične holestaze (12). Pri slednji pričakujemo vsaj tri- do štirikratno zvišanje aktivnosti alkalne fosfataze v serumu in zvišanje gama glutamil transferaze v serumu (12). Glavni označevalci parenhimske jetrne okvare so aktivnosti aminotransferaz, in sicer alanin aminotransferaze (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST). Aktivnost alanin aminotransferaze (ALT) je bolj specifična in praviloma bolj zvišana od aktivnosti aspartat aminotransferaze (AST). Obratno razmerje obeh aktivnosti je značilno za alkoholno jetrno okvaro (3). Za virusni hepatitis A so izračunali naslednje povprečne najvišje vrednosti jetrnih testov: celokupna koncentracija bilirubina 85 $\mu\text{mol/l}$, aktivnost AST 24,0 $\mu\text{kat/l}$, ALT 32,5 $\mu\text{kat/l}$ in alkalne fosfataze 4,5 $\mu\text{kat/l}$ (14).

V primeru naše bolnice je bila poleg parenhimske okvare močno izražena tudi intrahepatična holestaza, zato smo pomislili na možnost t. i. AH z zastojem žolča (holestaznega hepatitisa). Kljub izraziti konjugirani hiperbilirubinemiji pa zvišanje aktivnosti alkalne fosfataze in gama glutamil transferaze ni nakazovalo omenjenega AH. Bolezen je sicer redka oblika virusnega AH, zanjo pa je značilna izrazita konjugirana hiperbilirubinemija in povišana aktivnost alkalne fosfataze ter gama glutamil transferaze (1, 2). Njen potek je dolgotrajen, z izrazito zlatenico, srbežem in temnim sečem, vendar nima slabše prognoze kot običajno potekajoči AH (1, 2, 6, 8).

Pri bolniku, pri katerem izključimo možnost ekstrahepatične holestaze, nadaljujemo z diagnostiko parenhimske jetrne okvare. Na podlagi anamneze ocenimo možnost okvare jetra z zdravili, alkoholom, hormonskimi kontracepcijskimi sredstvi ali morebitnimi strupi. Pri kliničnem pregledu skušamo ugotoviti bolezen ali stanje, ki bi lahko bilo vzrok jetrne okvare (sarkoidoza, motnje v prekrvavitvi, nosečnost...). Že zgodaj mislimo na virusni hepatitis, še posebej ob pozitivnih izvidih laboratorijskih pokazateljev vnetne aktivnosti. V okviru laboratorijskih preiskav imamo na razpolago številne specifične serološke teste, s katerimi lahko dokažemo prisotnost protiteles ali antigenov najpogostejših hepatotropnih virusov. Polimerazna verižna reakcija (PCR) je danes obogatila diagno-

stične možnosti pri dokazovanju povzročiteljev hepatitisa, če s serološkimi testi ne uspemo pojasniti etiologije obolenja.

Pri bolnici nismo uspeli potrditi okužbe z najpogostejšimi virusnimi povzročitelji, ki jih srečujemo v našem okolju. Serološki testi so sicer pokazali porast koncentracije protiteles proti HSV in paramiksovirusom ter možno etiološko povezanost, vendar pa odsotnost štirikratnega porasta titra protiteles in IgM proti paramiksovirusom z veliko verjetnostjo izključuje akutno okužbo s temi povzročitelji, česar pa za HSV ne bi mogli trditi (16, 17). IgM protitelesa proti HSV se pri odraslih namreč pojavljajo v majhnih količinah tako pri prvi kot tudi pri ponovni okužbi s HSV (17). Prav tako nespremenljivi titri protiteles ne dokazujejo, da človek ni utrpel ponovne okužbe ali ponovne aktivacije HSV (16). Kljub temu pa je na podlagi klinične slike in laboratorijskih izvidov malo verjetno, da je šlo za AH, povzročen s HSV, saj jetrni testi pri omenjenem hepatitisu običajno niso tako močno patološki. Poleg tega pa z jetrno biopsijo v tkivu nismo potrdili značilnih sprememb, ki bi potrjevale prisotnost teh virusov v hepatocitih. Seveda je mogoča tudi domneva, da vzorec jetrnega tkiva ni bil reprezentativen.

Zaključek

Pri bolnici nam etiologije AH ni uspelo pojasniti. Vodila nas je skopa klinična slika, v kateri je močnejše izstopala le zlatenica, ter histološki izvid, ki je nakazoval virusno etiologijo jetrne okvare. Opazovali smo močno bolezensko spremenjene izvide jetrnih testov z vrednostmi, ki so presegale povprečne najvišje vrednosti za virusni hepatitis A (14). Kljub temu je bil klinični potek bolezní blag in brez zapletov. Okužbe s HSV ali paramiksovirusi nismo potrdili. Žal nam v danem trenutku tudi ni bila dostopna serološka diagnostika okužb z nekaterimi redkimi hepatotropnimi mikroorganizmi, kot je na primer HEV, ki je v razvitem delu Evrope zaenkrat še izjemno redek (6, 18). Danes so možnosti boljše, saj prisotnost seroloških označevalcev hepatitisa E že rutinsko določajo na Zavodu za transfuzijo krvi Slovenije. V bližnji prihodnosti pa nam bodo nedvomno dostopne tudi metode za določitev prisotnosti seroloških označevalcev hepatitisov G in F, kakor tudi drugih redkih povzročiteljev.

Literatura

1. Newman WA. *Dorland's illustrated medical dictionary*. Philadelphia: Saunders, 1994: 753–4.
2. Berkow R, Fletcher AJ. *The Merck manual of diagnosis and therapy*. Rahway: Merck, 1992: 897–904.
3. Markovič S. Bolezni jeter, žolčnika in žolčnih izvodil. In: Kocjančič A, Mrevlje F, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: EWO, 1993: 412–70.
4. Clark ML, Kumar PJ. Liver, biliary tract and pancreatic disease. In: Kumar PJ, Clark ML. *Clinical medicine*. London: Bailliere Tindall, 1990: 237–93.
5. Ferenci P. Treatment of chronic viral hepatitis. In: *Book of lectures and abstracts*. Ljubljana: 3rd Hepatobiliary school, 1995: 35–40.
6. Marolt-Gomišček M. Virusni hepatitis. In: Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Tangram, 1992: 459–88.
7. Alter MJ, Mast EE. The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23: 437–56.

8. Dienstag JL, Wands JR, Isselbacher KJ. Acute hepatitis In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 1991: 1322–36.
9. Satler J. Najpogostejše laboratorijske in instrumentalne preiskave s področja trebuha. In: Accetto B, eds. *Osnove internistične propedeutike*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1987: 338–43.
10. Schaffner F. Viral hepatitis-clinical spectrum. In: *Book of lectures and abstracts*. Ljubljana: 3rd Hepatobiliary school, 1995: 13–7.
11. Sallie R, Di Bisceglie AM. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23: 567–79.
12. Isselbacher KJ. Jaundice and hepatomegaly. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. New York: McGraw-Hill, 1991: 264–8.
13. Mlinarič V, Zlatenica. In: Keber D, Fras Z. *Razpoznavanje notranjih bolezni*. Ljubljana: Medicinski razgledi, Littera picta, 1994: 6 31–9.
14. Tong MJ, Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of hepatitis A. *J Infect Dis* 1995; 171: Suppl 1: 15–8.
15. Levine JS, Klor HU, Oehler G. *Gastroenterologische Differentialdiagnostik*. Stuttgart: Schattauer, 1995: 417.
16. Likar M. *Klinična virologija za medicince*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, 1987: 114–40.
17. Marolt-Gomišček M. Okužbe s herpes virusi. In: Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Tangram, 1992: 389–422.
18. Walter E. Hepatitis E-epidemiology and clinical aspects. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1994; 83: 1008–10.

Prispelo 24.10.1995