

Přehled současných poznatků o virové hepatitídě typu G

(Hepatitis G Virus: Molecular Organization, Methods of Detection, Prevalence, and Disease Association)

Robaczewska Magdalena, Cova Lucyna, Podhajska Anna J., Falkiewicz B. (Universita Gdaňsk)

Int J Infect Dis, Vol.3, 1999, č.4., s.220-233

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Plesník.

Zhruba 10-15% sporadických a 15-20% případů potransfuzních non-A-E hepatitíd je vyvoláno dosud neznámými viry hepatitidy. Roku 1995 a 1996, nezávisle na sobě, popsaly dvě skupiny vědců nové viry, pojmenované GBV-C a HGV, které byla zjištěny v sérech pacientů s non-A-E hepatitidou. Srovnání nukleotidů a sekvence aminokyselin těchto virů prokázalo, že jde o nález stejného viru. Platný název nového viru ještě chybí. Pro jednoduchost je v této práci užíváno označení "hepatitis G virus - HGV".

Dosud není jasné zda a jaké onemocnění tento virus u lidí působí. Další výzkum ukáže, zda HGV je lidským patogenem.

Objev GBV-A, GBV-B a HGV (GBV-C)

Původce VH-G prvně popsal Deinhardt, který inokuloval sérum chirurga s iniciálami G.B. a majícího známky hepatitidy opičkám z rodu *Saquinus*. Pomocí polyklonální řetězové reakce a dalších technik identifikoval v séru infikovaných opic dva RNA viry, které označil jako GB virus A a B. Oba viry byly do určité míry příbuzné jak samy sobě, tak viru hepatitidy C ze skupiny *Flaviviridae*. Řada opic Nového světa má persistentní infekci GBV-A, aniž by měly známky chronického onemocnění.

Další vyšetření lidských sér, obsahujících protilátky vůči rekombinantám proteinů GBV-A a GBV-B prokázalo existenci třetího nového RNA viru, GBV-C.

Struktura genomu HGV

Flaviviry mají zevní obal s jednou genomovou molekulou RNA. Geny řídí tvorbu strukturálních (E1,E2) a nestrukturálních bílkovin NS2,NS3,NS4,NS5A a NS5B. Co do velikosti a stavby jsou GB-viry podobné HCV.

Subtypy viru hepatitidy G

Rychlost mutace genomu HGV je poměrně malá a zdá se, že HGV je méně variabilní než HCV. Názory různých badatelů na existenci a počet subtypů HGV se značně liší, což je jistě dáno odlišnými identifikačními postupy ale i geografickou oblastí, z nichž studované izoláty viru pocházely. Našli odlišnosti asijských kmenů z Japonska, Číny, Thajvanu a Mongolska proti kmenům z Afriky a z USA. Žádné z dosud publikovaných členění HGV není oficiálně uznáváno.

Detekce viru hepatitidy G

1. Detekce virové RNA

Průkaz genomové RNA HGV v séru, plasmě, či vzorku buněk, je založen na reverzní transkripci polymerázového řetězení RT-PCR, s použitím specifických oligonukleotidových primérů. Byly však vypracovány i jiné metody detekce RNA

HGV. Firma Abbott vyvinula a dala do prodeje zjednodušený postup, kdy všechny reagensie jsou v jediné zkumavce a průkaz metodou ELISA je automatizován v systému LCx. Někteří badatelé však upozorňují na možné falešně pozitivní nálezy, obsahuje-li vyšetřovaný materiál DNA *E.coli*

2. Detekce protilátek anti-HGV

Většina imunodiagnostických souprav užívá antigeny odvozené od strukturálních genů viru.

Cesty přenosu HGV

HGV se přenáší hlavně krví a krevními produkty. V některých pracech zjistili, že průměrná hladina virémie HGV byla asi 10 x vyšší než virémie HCV u chronicky infikovaných osob. Zdá se tedy, že přenos HGV krevními produkty, pohlavním stykem, nebo z matky na dítě může být častější než u HCV. Nález RNA HGV je asi 2x častější u pacientů s potransfuzní hepatitidou non-A-E než u sporadických non-A-E hepatitid. Velmi časté jsou infekce HGV u pacientů s častou expozicí krevním produktům. Je znám přenos IV imunoglobulinem, transplantáty kostní dřeně a jiných tkání. K přenosu dochází také předměty kontaminovanými krví, např. u I.V narkomanů. HGV může být markerem nozokomiálního přenosu viru. Sekvence HGV u placených dárců krve a u pacientů na hemodialýze jsou si podobné, což svědčí o přenosu ve specifických populačních skupinách. Také plasmaferéza představuje významné riziko nákazy HGV.

Infekciozita HGV v krevních produktech je asi nízká, nebo virus z nich brzy vymizí. RNA HGV byla nalezena u 7-40% komerčních šarží plasmy, užívaných k výrobě krevních produktů. Až 100% kontaminace RNA HGV byla nalezena v šaržích imunoglobulinů, které nebyly ošetřeny specifickými postupy k inaktivaci virů. V jiné práci našli RNA HGV ve 14% vzorků různých koncentrátů koagulačních faktorů, přesto během celé doby sledování se stalo HGV pozitivních jen 14% příjemců těchto produktů. U imunokompromitovaných osob může být persistence HGV častější a delší (4 měsíce až 5 let).

Sexuální přenos HGV je vysoce pravděpodobný, ale zatím není zcela objasněn. V ejakulátu osob, majících v séru RNA HGV, našli RNA HGV u 25-50 % pozitivních osob. Nákaza je také častější u prostitutek a homosexuálů i když se nepíchají drogy.

Přenos z matky na dítě byl dokumentován několikrát. V jedné studii ze 12 novorozenců od RNA HGV pozitivních matek, byly tři děti při porodu také pozitivní. Uvádí se, že frekvence přenosu RNA HGV z matky na dítě je vyšší než frekvence přenosu HIV-1 či HCV. Způsob porodu (např. císařským řezem) může ovlivnit frekvenci přenosu HGV. Jednou byl popsán i přenos mateřským mlékem. RNA HGV byl také zjištěn ve slinách 2 ze 6 vyšetřených infikovaných osob. Je možné, že podobně jako u jiných flavivirů může se HGV přenášet také horizontálně, nebo komáry.

Prevalence nákazy HGV

Frekvence positivity RNA HGV a anti-HGV kolísá v závislosti na vyšetřované skupině, zejména jejího původu a detekční metody. Nákazu HGV významně častěji provází údaj o intravenosní aplikaci drog, o transfuzi krevních produktů nebo dialýze a o současné infekci HCV, zejména genotypem 3a HCV.

Hlášená prevalence infekce HGV v různých populačních skupinách

Populace:	RNA HGV %	Ab HGV %
Neplacení dárci krve	1,9 (0,5-7)	9,8 (3-16)
7024		613
Akutní non-A-E hepatitis	9,3 (2-36)	.
335		
Fulminantní ""	22,3 (0-50)	.
120		
Chronická ""	12,7 (5-64)	14,3
387		14
Potransfusní ""	22,5 (13-27)	.
49		
Non-A-E ""	8,3 (2-37)	25,0
554		12
HBV+ pacienti	9,8 (4-32)	.
748		
HCV+ pacienti	15,5 (6-41)	37,3
3663		51
Pacienti s Ca jater	9,6 (3-40)	.
662		
Hemofilici	18,3 (3-38)	50,0
442		62
Pacienti na hemodialýze	17,8 (4-57)	25,4
1425		59
Prostitutky	15,2 (11-21,4)	.
478		
Homosexuálové	13	.

séru jsou si podobná. Zdá se, že rychlost replikace HCV a HGV v játrech se značně liší a navíc je možné, že HGV se replikuje i v jiných tkáních.

Infekce HGV při jiných onemocněních

Zatím je předčasné hovořit o HGV jako o původci některých vzácných nemocí jiných orgánů, nelze to však vyloučit.

Ačkoli nejčastější cestou přenosu HGV infekce na pacienty s aplastickou anémií je transfuze, vyšší prevalence RNA HGV i u pacientů bez transfuzí naznačuje možnou účast HGV na vzniku aplastické anémie, ať je, či není, provázena hepatitidou.

V některých studiích našli signifikantně vyšší prevalenci infekce HGV u pacientů s hepatocelulárním karcinomem (HCC), než u zdravých osob, nebo pacientů s chronickou hepatitidou. HGV může představovat riziko pro vznik HCC. Uvažuje se také, že u pacientů s chronickou VH-C může být superinfekce HGV kofaktorem vzniku hepatocelulárního karcinomu.

Další práce se zabývaly příspěvkem HGV k vzniku non-Hodgkinova lymfomu a kryoglobulinémie. Nálezy však nesvědčí o větším významu infekce HGV.

Souhrnem lze říci, že HGV není klasickým virem hepatitidy a vede k poškození jater jen u malého procenta infikovaných osob.

Imunitní systém lidí a infekce HGV

Komerčními soupravami lze prokázat protilátky HGV anti-E2. E2 je povrchový protein HGV a předpokládá se, že je hlavním cílem hostitelovy imunitní reakce. Vznik anti-E2 je často provázen vymizením detekovatelné virémie HGV. Průkaz anti-E2 může být užitečný k potvrzení úzdravy z nákazy HGV. Neví se však jak dlouho protilátky přetrvávají. Navíc u některých pacientů vymizí RNA HGV aniž by se u nich našly anti-E2.

V řadě studií byl nalezen častější vznik chronické HGV infekce u imunosuprimovaných, než u imunokompetentních pacientů. Jiní však nezjistili souvislost mezi imunosupresí a infekcí HGV. Jednou akvirovaná nákaza může navodit dlouholetou persistenci HGV, ale podstata tohoto jevu není jasná.

HGV a antivirotika

Na účinnost antivirové terapie vůči HGV se názory liší: někdy je účinek stejný jako na HCV, jindy je odlišný.

U většiny pacientů léčených interferonem alfa (Ia) dochází k poklesu hladiny RNA HGV v séru, někdy až k neprokazatelné hodnotě. Ale jen u malého podílu pacientů je úspěch léčby Ia trvalejší. Po ukončení léčby se u většiny léčených pacientů znovu objeví virémie. Častěji bývá trvalejšího úspěchu terapie dosaženo u pacientů majících již před léčbou nízkou virovou nálož.

Ribavirin na HGV nepůsobí.

Závěry

Citlivost metod detekce HGV stále není podrobně známá. Nové poznatky svědčí o rozšíření viru v celém světě, o jeho přenosu parenterální cestou a o schopnosti vyvolat u lidí persistující virémii. Ve většině publikovaných prací se HGV zdá být "náhodný průvodce životem", ale některá zjištění ukazují, že může být i závažným patogenem. K pochopení patologické úlohy HGV pro lidi je nutné získat další poznatky. Novým objektem výzkumu virů hepatitidy se stal objevený "transfuzí přenášený virus" (TTV). Je to DNA virus bez obalu, mající řadu podobností s HGV: rozšíření v celém světě, nízkou patogenitu, citlivost na terapii interferonem, významnou odlišnost sekvencí genomu u infikovaných osob, v geografických lokalitách, v nálezech v krvi a jiných tkáních, včetně stolice.

213 citací, kopie uložena v archivu odd.epid.KHS Ostrava