

Virová hepatitida typu C u dětí v České republice

MUDr. Marek Štefan¹, doc. MUDr. Dalibor Sedláček, CSc.², MUDr. Pavel Dlouhý¹

¹Infekční oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

²Infekční klinika, Fakultní nemocnice Plzeň

Článek poskytuje základní informace o virové hepatitidě typu C u dětských pacientů v České republice. Jsou zmíněny problémy s odlišením akutní a chronické hepatitidy C. Autoři popisují současné možnosti antivirové terapie. Dále jsou nastíněny problémy s léčbou rizikové skupiny intravenózních narkomanů. Teoretický přehled je doplněn kazuistikou dospívajícího pacienta s akutní virovou hepatitidou typu C.

Klíčová slova: akutní hepatitida C, chronická hepatitida C, děti, diagnostika, léčba, intravenózní abúzus drog.

Pediatric viral hepatitis C in the Czech Republic

The article provides basic information on pediatric viral hepatitis C in the Czech Republic. Problems with distinguishing between acute and chronic viral hepatitis C are discussed. Current therapeutic options are described and difficulties in treating injection drug users are mentioned. The article also includes a case report of an adolescent diagnosed with acute viral hepatitis C.

Key words: acute hepatitis C, chronic hepatitis C, children, diagnosis, treatment, intravenous drug abuse.

Pediatr. praxi 2012; 13(4): 230–232

Úvod

Virová hepatitida typu C (VHC) je závažné onemocnění jater způsobené RNA virem hepatitidy typu C (HCV). Inkubační doba je udávána v rozmezí 15–150 dnů, ale akutní VHC s ikterickým průběhem není častá – jen necelá pětina pacientů skutečně zežloutne. Obvyklejší je buď zcela asymptomatický průběh, nebo pouhá přítomnost necharakteristických chřipkových příznaků. Pravděpodobnost přechodu do chronické VHC je 55–85 %. Ve svém přirozeném průběhu je chronický zánět provázen vznikem fibrózy s následným přechodem do jaterní cirhózy a patří k významným rizikovým faktorům pro vznik hepatocelulárního karcinomu (1).

Zdrojem nákazy je infikovaný člověk, k přenosu dochází především parenterální cestou. Od zavedení skřínku dárce na anti-HCV protilátky v roce 1992 je nákaza krevními produkty a transplantáty výjimečná. V současnosti se proto infekce šíří zejména při nitrožilní aplikaci drog. Pravděpodobnost přenosu vertikální cestou – z matky na dítě – je do 10 %. Sexuální způsob přenosu je méně častý (s pravděpodobností infekce asi 2 %), vyšší riziko je spojeno s promiskuitou a některými sexuálními praktickými (anální styk, poranění). K naze může dojít také při tetování, piercingu či akupunktuře (pokud nejsou dodržena hygienická pravidla) a při sdílení kontaminovaných osobních předmětů (holící pomůcky, zubní kartáček). Naproti tomu přenos infekce kojením nebyl prokázán. Na světě je infikováno asi 180 milionů lidí, regionální distribuce se značně liší: celosvětově 3,0 %, Evropa 1,0 %, Amerika 1,7 %, Afrika 5,3 %, Asie 3,0 % (2, 3).

V České republice je dle posledních sérologických přehledů z roku 2001 prevalence 0,2 % (1). Výskyt infekce je u nás koncentrován hlavně v populaci injekčních uživatelů návykových látek. VHC se nevyhýbá ani dětem, v největším riziku jsou adolescenti experimentující s drogami (4). Počet nově diagnostikovaných případů VHC v ČR mezi léty 2000 a 2011 je uveden v tabulce 1, výskyt infekce v dětském věku v roce 2009 v tabulce 2 (5, 6).

Diagnóza VHC se opírá o epidemiologicky rizikovou anamnézu, zvýšené hodnoty aminotransferáz (ALT), pozitivitu protilátek anti-HCV a průkaz HCV RNA v séru metodou polymerázové řetězové reakce (PCR). Vylučují se ostatní hepatotropní infekce a případná koinfekce s HIV. Jaterní biopsie u chronické VHC se považuje za užitečnou, nikoli však nezbytnou. Nahrazení biopsie neinvazivním vyšetřením tzv. markerů fibrogenyze v séru je předmětem rozsáhlého výzkumu (3).

Pro léčbu chronické VHC se používá kombinovaná léčba: pegylovaný interferon α (PEG IFN) a ribavirin (RBV) lze nasadit také u dětských pacientů starších 3 let (7). Nově registrovaná tzv. přímo působící antivirotika telaprevir a boceprevir jsou určena k trojkombinační léčbě a zatím nebyla schválena pro dětský věk (8, 9). Účinek interferonu spočívá v indukci syntézy protivirových substancí v dosud neinfikovaných buňkách, konkrétně jde o enzymy inhibující virovou proteosyntézu či štěpící virovou mRNA. Ribavirin je analog guanosinu a mechanismus jeho účinku není zcela objasněn, uvažuje se o mutagenním či imunomodulačním působení (10, 11). Terapie trvá od 24 do 48 týdnů v závislosti na genotypu viru (tabulka 5) (2). Cílem je dosažení tzv. setrvalé virologické odpovědi (SVR, sustained virological response), tedy negativity PCR HCV RNA v séru ve 24. týdnu po ukončení terapie (3). Léčba je provázena řadou nežádoucích účinků, zejména

Tabulka 1. Výskyt VHC v ČR (5)

Rok	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Počet případů	637	798	858	846	868	844	1022	980	974	836	709	812

Tabulka 2. Absolutní počet případů VHC v roce 2009 ve věkovém rozmezí 0–19 let (6)

Věk v letech	0	1–4	5–9	10–14	15–19
Počet případů	3	0	0	1	95

Tabulka 3. Diagnostická kritéria akutní VHC německé skupiny pro akutní VHC (12)

Alespoň 1 z následujících kritérií:
Dokumentovaná nebo suspektní expozice HCV v předchozích 4 měsících
Dokumentovaná sérokonverze anti-HCV protilátek z negativity do positivity
Aktivita ALT je nad dvacetinásobkem horního limitu normy, a přitom je dokumentována normální aktivita ALT v předcházejícím roce

Tabulka 4. Léčba VHC u dětí a mladistvých (2, 3, upraveno)

Děti mladší 3 let	Protivirová léčba VHC není doporučena
Děti 3–14 let	Protivirová léčba je možná. Užívá se: ■ PEG IFN α-2a 180 μg/1,73 m² jednou týdně s.c. nebo PEG IFN α-2b 1,5 μg/kg, v kombinaci s ■ ribavirinem 15 mg/kg/den ve formě sirupu (40 mg ribavirinu v 1 ml) či v tabletové formě (při hmotnosti pacienta nad 47 kg), maximální dávka je 1 200 mg pro genotyp 1 a 4, 800 mg pro genotypy 2 a 3
Děti starší 14 let	Postup je stejný jako u dospělých: ■ PEG IFN α-2a 180 μg nebo PEG IFN α-2b 1,5 μg/kg jednou týdně s.c., v kombinaci s ■ ribavirinem 800–1 200 mg/den p.o. ve 2 denních dávkách (800 mg denně u genotypu 2 a 3 bez ohledu na hmotnost pacienta, u pacientů s genotypem 1 a 4 a hmotností do 75 kg 1 000 mg denně, při hmotnosti 75 kg a vyšší 1 200 mg denně)

Tabulka 5. Délka terapie u nejčastěji vyskytujících se genotypů a úspěšnost léčby (2)

Genotyp 2, 3	24 týdnů PEG IFN 1x týdně + RBV 2x denně	úspěšnost léčby 80–90%
Genotyp 1, 4	48 týdnů PEG IFN 1x týdně + RBV 2x denně	úspěšnost léčby 50%

Tabulka 6. Interpretace laboratorních nálezů u HCV infekce (3, upraveno)

Anti-HCV	HCV RNA	Interpretace
pozitivní	pozitivní	■ akutní HCV infekce ■ chronická HCV infekce
pozitivní	negativní	■ stav po překonané HCV infekci ■ HCV infekce s nízkou virémií
negativní	pozitivní	■ časná akutní HCV infekce ■ chronická HCV infekce u imunosuprimovaných pacientů
negativní	negativní	■ nepřítomnost HCV infekce

chřipkovými potížemi po injekční aplikaci interferonu (zvýšené teploty, malátnost, bolesti hlavy, svalů a kloubů), anémií a leukopenií, exantémem a psychickým potížením (deprese). Pro úspěch léčby je zásadní spolupráce (compliance) pacienta (1, 3) a zkušenost pracoviště.

Kazuistika

Nynější onemocnění

Čtrnáctiletý chlapec přišel v listopadu 2007 na doporučení praktické lékařky pro děti a dorost k hospitalizaci na infekční oddělení k vyloučení virové hepatitidy. Důvodem byl laboratorní nález svědčící pro jaterní poškození: bilirubin 8,1 μ mol/l, ALT 4,84 μ kat/l, AST 1,9 μ kat/l. Laboratorní testy byly provedeny pro několik dní trvající únavu, intermitentní subfebrilie, nauzeu a bolesti břicha kolem pupku.

Anamnéza

V anamnéze zaujal zejména údaj o jednorázové nitrožilní aplikaci pervitinu v září 2007, tedy dva měsíce před přijetím, jehlu si pacient vypůjčil od kamaráda. Po aplikaci drogy byl pro bolesti hlavy a nevolnost krátkodobě hospitalizován na dětském oddělení, bylo provedeno skrínkové vyšetření virových hepatitid A, B a C s negativním výsledkem. Od té doby již pacient drogu neužil. Osobní, farmakologická a alergická

anamnéza byla bezvýznamná. V rodině se vyskytla rakovina jater a ledvin u babičky z matčiny strany.

Klinické vyšetření

Klinický nález byl normální, nebyl patrný ikterus, játra nebyla zvětšená, vpichy po intravenózní aplikaci drogy nebyly patrné.

Průběh hospitalizace

Za hospitalizace byla zjištěna pozitivita anti-HCV protilátek, vyšetření na přítomnost virové hepatitidy A (anti-HAV IgM) a virové hepatitidy B (HBsAg) byla negativní. Při klidovém režimu na lůžku a jaterní dietě s vitaminy došlo k mírnému poklesu hodnot aminotransferáz a ústupu subjektivních potíží. V dobrém stavu byl propuštěn domů a předán do ambulantního sledování v infekologické ambulanci.

Ambulantní sledování

Při pravidelných kontrolách přetrvávala elevace jaterních testů a vysoká virémie HCV RNA v séru metodou PCR (362 000 IU/ml), genotypické vyšetření prokazuje HCV genotyp 3. Patologické laboratorní nálezy přetrvávaly déle než 6 měsíců, byla stanovena diagnóza chronické VHC. Pacientovi byla nabídnuta léčba kombinací pegylovaného interferonu alfa a ribavirinu, s čímž souhlasil on i jeho rodiče. Za jednodenní

hospitalizace byla provedena necílená jaterní biopsie, histopatologické vyšetření potvrdilo chronickou hepatitidu ve stadiu periportální fibrózy s mírnou až střední aktivitou zánětlivých změn. Následně byla zahájena léčba peginterferonem alfa-2a v dávce 180 μ g formou subkutánní injekce jednou týdně a podávání ribavirinu v dávce 1000 mg denně per os. Pacient zpočátku výborně spolupracoval, nežádoucí účinky léčby nebyly závažné (pouze přechodně zvýšená teplota a kašel), ani laboratorní testy nenutily lékaře k úpravě dávkování. Opakované toxikologické vyšetření moči ukázalo mírně zvýšené hodnoty kannabinoidů, zatímco metamfetaminy, opiáty a benzodiazepiny byly negativní. Laboratorní odpověď na léčbu byla příznivá, došlo k normalizaci jaterních aminotransferáz a k negativitě HCV RNA v séru metodou PCR ve 4. a 12. týdnu léčby. Ve čtvrtém měsíci terapie byla při pravidelné kontrole zjištěna pozitivita metamfetaminů v moči, na další plánovanou kontrolu se pacient nedostavil. Zprostředkovaně byla zjištěna informace, že pacient začal pravidelně užívat drogy. Do současnosti (leden 2012) se na kontrolu nedostavil a nejsou o něm žádné zprávy.

Diskuze

Výše uvedená kazuistika je poučná z několika důvodů.

Jednorázová intravenózní aplikace drogy může mít závažné následky. Nejde zde pouze o počátek cesty k možné drogové závislosti. Experimentátor se vystavuje riziku akvizování některé z infekcí přenášejících krví – v našich podmínkách se jedná zejména o virové hepatitidy B a C a infekci HIV.

Dále lze na výše zmíněném případě ilustrovat problematiku diagnostiky akutní a chronické VHC. Jak již bylo zmíněno, akutní VHC probíhá ve velké většině případů asymptomaticky. Pouze u malé části pacientů (asi v 15 %) dochází ke spontánnímu vyhojení a vymizení infekce. Větší šanci na spontánní uzdravení mají symptomatictí nemocní s ikterem. Každoročně jsou hlášeny stovky případů akutní VHC, dle mínění mnoha autorů jde zřejmě o nadhodnocená čísla a ve skutečnosti se často jedná o prvotní záchyt již chronické infekce (1). Laboratorní nálezy mohou být v obou těchto situacích totožné, nejsou k dispozici pomocné markery, které usnadňují rozhodování například u virové hepatitidy B (tabulka 6) (3). Faktory svědčící pro diagnózu akutní VHC jsou: známá expozice HCV v poslední době, dokumentovaná sérokonverze anti-HCV protilátek (z negativních na pozitivní) a dokumentovaná změna hodnot

ALT z normálních na zvýšené v poslední době (tabulka 3) (1). Němečtí autoři diagnostikovali při aplikaci těchto kritérií v celonárodní multicentrické studii mezi lety 1998 a 2001 pouze 44 pacientů s akutní VHC (12). V případech akutních potíží nebo výrazného nárůstu aminotransferáz u pacienta s pozitivitou anti-HCV je nutné myslet také na možnost superinfekce jiným hepatotropním virem v terénu dosud nepoznané chronické VHC (1, 3).

Léčba akutní VHC je pouze symptomatická, přestože se zdá, že antivirová léčba může zabránit u části nemocných přechodu do chronicity. Vzhledem k závažnosti nežádoucích účinků protivirové léčby, spontánní uzdravě u části nemocných a obtížím při stanovení akutnosti infekce zatím není tento postup součástí doporučených postupů v ČR (13). Protivirová léčba se standardně užívá u chronické hepatitidy, tedy při trvání infekce delším než 6 měsíců (3, 13). V Česku častější genotyp 1 se léčí 48 týdnů, u genotypu 3 obvykle postačí podávání antivirotik po dobu 24 týdnů.

Standardy léčby dětských pacientů s chronickou VHC jsou v České republice stanoveny Dodatkem k protivirové léčbě chronické infekce virem hepatitidy C u dětí a adolescentů České hepatologické společnosti (7). V případech mladistvých nad 15 let se léčba neliší od dospělých pacientů, u dětí od 3 do 14 let je nutná úprava dávky dle tělesné hmotnosti (tabulka 4) (2, 3). Nežádoucí účinky léčby PEG IFN a RBV jsou pestré a v různých kombinacích se vyskytují až u 90 % pacientů. Zahrnují lokální reakce v místě aplikace interferonu, chřipkové potíže (horečka, bolesti hlavy, svalů a kloubů), psychiatrické poruchy (nervozita, emoční labilita, agitovanost, úzkost, nespavost, deprese), hematologické abnormality (anémie, trombocytopenie, neutropenie), poškození štítné žlázy (hypotyreóza) a zářivací potíže (nauzea, průjem, bolesti břicha, nechutenství a hubnutí) (1, 2).

Léčba chronické VHC u pacientů s drogovou anamnézou vyžaduje často spolupráci s psychiatrem či se zařízeními, která se věnují zdravotní a sociální problematice uživatelů drog (K centra, metadonová centra, detoxifikační jednotky, psychiatrické léčebny, komunity). Ideální je dosažení šestiměsíční abstinence před zahájením protivirové léčby. Pokračující užívání drog již dnes není dle evropských pravidel absolutní kontraindikací k léčbě, ale je třeba přihlídnout k aktuálnímu stavu pacienta, jeho sociálnímu zázemí a motivaci k absolvování léčebné kúry (3, 14, 15).

U našeho pacienta šlo dle anamnestických údajů o jednorázový experiment s drogou, pacient docházel pravidelně na kontroly, dobře spolupracoval a vyjádřil spolu s rodiči souhlas s léčbou chronické VHC. Nežádoucí účinky léčby byly nezávažné, psychiatrické účinky nebyly pozorovány. Nízký věk, kratší trvání infekce a genotyp 3 dávaly naději na dobrý výsledek léčby (2). Laboratorní odpověď na léčbu byla skutečně příznivá: bylo dosaženo negativity HCV RNA v séru metodou PCR ve 4. týdnu (tzv. RVR – rychlá virologická odpověď) i ve 12. týdnu (tzv. EVR – časná virologická odpověď). Přestože léčebná kúra skončila po 20 týdnech, mohlo být dosaženo vyléčení. Výsledek léčby však nemohl být ověřen.

Závěr

VHC je závažnou infekční chorobou, která postihuje i pediatrické pacienty. Praktický dětský lékař by měl zařadit VHC do svých diagnostických úvah zejména v případech jaterní léze nejasné etiologie u pacientů v dospívajícím věku s anamnézou rizikového chování. Při zjištění positivity anti-HCV protilátek provádí další diagnostiku a léčbu odborná ambulance se zaměřením na infekční hepatologii. VHC je při dobré spolupráci pacienta a citlivém vedení terapie v relativně významném procentu případů vyléčitelná.

Literatura

1. Husa P. Virové hepatitidy. Praha: Galén 2005: 247.
2. Vitouš A. Virová hepatitida typu C – diagnostika, terapie, prevence. Interní Med. 2010; 12: 339–342.
3. Ghany M, et al. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. Hepatology 2009; 49: 1335–1374.
4. Rožnovský L. Virové hepatitidy u dětí a mladistvých a jejich prevence vakcinací. Pediatr. praxi 2007; 8: 228–231.
5. Kolektiv pracovníků SZÚ. Vybrané infekční nemoci v ČR v letech 2000–2009 – absolutně. Dostupné z: <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-1998-2007-absolutne> (cit. 14. srpna 2009).
6. Částková J. SZÚ: VHC v roce 2009 (online). 20. srpna 2010. Osobní komunikace (cit. 20. prosince 2011).
7. Rožnovský L, et al. Dodatek k protivirové léčbě chronické infekce virem hepatitidy C u dětí a adolescentů. 2008. Dostupné z: <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=39> (cit. 20. prosince 2011).
8. Medscape News. FDA Approves Boceprevir for HCV. Dostupné z: <http://www.medscape.org/viewarticle/742766> (cit. 20. února 2012).
9. Medscape News. FDA Approves Telaprevir for HCV. Dostupné z: <http://www.medscape.org/viewarticle/743192> (cit. 20. prosince 2011).
10. Hořejší V, Bartůňková J. Základy imunologie. 2. vyd. Praha: Triton 2002: 41–47.
11. Rozsypal H. Antivirotika. In: Beneš J, a kol. Infekční lékařství. Praha: Galén 2009: 41–44.
12. Jaecel E, et al. Treatment of Acute Hepatitis C with Interferon Alfa-2b. The New England Journal of Medicine 2001; 345: 1452–1457.
13. Urbánek P, et al. Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C. Časopis lékařů českých 2008; 146: 1–12.
14. Litwin A, et al. Integrating Services for Injection Drug Users Infected with Hepatitis C Virus with Methadone Maintenance Treatment: Challenges and Opportunities. Clinical Infectious Diseases 2005; 40(Suppl 5): S339–345.
15. Craxi A, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Hepatitis C Virus Infection. Journal of Hepatology 2011; 55: 245–264.

Článek doručen redakci: 21. 2. 2012

Článek přijat k publikaci: 1. 3. 2012

MUDr. Marek Štefan

Infekční oddělení, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem
Sociální péče 3316,
400 11 Ústí nad Labem
marek.stefan@mnul.cz

