

TRENDY V HEPATOLOGII

ROČNÍK 4

ČÍSLO 3/2012

TIRÁŽ

4. ročník, číslo 3/2012
REGISTRÁCIA MK SR
pod číslom EV3591/09
ISSN: 1337-9836
Skratka časopisu: Trendy Hepatol

Šéfredaktor:

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Redakčná rada:

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,
zástupca šéfredaktora

prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
MUDr. Lubomír Skladaný, PhD.
MUDr. Marian Oltman, PhD.
doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.

Vydavateľ:

PHARMEDCONS, s.r.o.
Jurigovo nám. 5, 841 04 BRATISLAVA
IČO 35 905 115
tel: +421 905 617 988, fax: +421 905 677 988
e-mail: pharmedcons@ pharmedcons.sk

Redaktorka:

MUDr. Adriana Obšitníková, CSc.

Tlačiareň:

Bittner print s.r.o.
Ivanská cesta 2C
821 04 Bratislava
tel.: +421 (02) 5810 37-00
fax: +421 (02) 5810 37-37
www.bittner-print.com

Vychádza 4x ročne, 350 kusov
e-verzia: na www.hepatologia.sk

Časopis vychádza
za podpory:



Vydané: 28.12.2012

**Všetky články sú dvojnásobne recenzované.
Vydavateľ nezodpovedá za údaje a názory
publikované v jednotlivých článkoch.**

OBSAH

EDITORIÁL

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD. **3**

**Možnosti klinickej biochémie pri
diagnostike a monitorovaní ochorení
pečene**

prof. MUDr. Ladislav Turecký, CSc.,
prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc. **4**

**Vybrané prognostické faktory pri liečbe
chronickej hepatitídy C peginterferónom
a ribavirínom**

MUDr. Branislav Kučinský,
MUDr. Martin Janičko,
MUDr. Gabriela Senajová,
doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD. **15**

**Chronická granulomatózna choroba
s postihnutím pečene - opis dvoch prípadov**

MUDr. Andrej Karaman,
MUDr. Miroslav Žigrai, PhD.,
MUDr. Adriana Gregušová,
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.,
MUDr. Hana Kayserová,
doc. MUDr. Filip Danninger, CSc.,
mimoriadny profesor **22**

**Hepatitída E - ochorenie s pribúdajúcim
významom**

MUDr. Zuzana Paraličová, PhD.,
prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc. **28**

Výskyt hepatitídy E v Košiciach

MUDr. Zuzana Paraličová, PhD.,
prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.,
MUDr. Martin Novotný **32**

EDITORIÁL

Vážení priatelia,

v rukách držíte nové číslo časopisu Trendy v hepatológii. Je odlišné od všetkých predchádzajúcich čísel. Nie je zamerané monotematicky, ale sú v ňom v drvivej väčšine publikované pôvodné práce slovenských autorov. S potešením môžem konštatovať, že snaha slovenských hepatológov prezentovať výsledky vlastnej práce v posledných rokoch stúpa. Okrem globalizácie medicíny (dostupnosť nových medicínskych poznatkov na internete, zvyšovanie počtu časopisov, ktoré publikujú plné znenie vedeckých a odborných prác bezplatne na internete, možnosť zúčastňovať sa odborných podujatí v zahraničí a pod.) sa na edukácii lekárov v hepatológii podieľa aj aktivita Slovenskej hepatologickej spoločnosti, ktorá okrem Májových hepatologických dní pravidelne organizuje monotematické konferencie a monotematické dni. Letná škola hepatológie poskytuje mladým kolegom možnosť nielen načerpať klinické vedomosti o chorobách pečene, ale aj konzultovať vlastné diagnostické a liečebné postupy so staršími lekármi. K edukácii lekárov určite prispievajú aj Trendy v hepatológii. S hrdosťou môžem konštatovať, že na 40. májových hepatologických dňoch bolo prezentovaných viac ako 30 pôvodných prác, väčšina z nich mladými lekármi. Práce slovenských hepatológov sa čoraz častejšie objavujú v karentovaných a impaktovaných časopisoch. Tento trend považujem za správny a verím, že v krátkom čase budeme schopní publikovať aj multicentrické štúdie zo slovenských hepatologických pracovísk.

Aj v budúcich číslach nášho časopisu plánujeme okrem vyžiadanych príspevkov publikovať pôvodné práce, vrátane kazuistík. Začínajúcim lekárom ponúkame pomoc pri úprave príspevkov, pretože chceme, aby publikované články boli kvalitné. Teším sa, že počet pôvodných prác v časopise Trendy v hepatológii bude stále narastať.

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

MOŽNOSTI KLINICKEJ BIOCHÉMIE PRI DIAGNOSTIKE A MONITOROVANÍ OCHORENÍ PEČENE

Ladislav Turecký¹, Viera Kupčová²

¹Ústav lekárskej chémie, biochémie a klinickej biochémie LFUK v Bratislave,

²III. interná klinika LFUK a Univerzitnej nemocnice, Nemocnica akademika L. Déreera, Bratislava

Súhrn

Cieľom príspevku je zhrnúť možnosti klinicko-biochemických vyšetrení pre potreby diagnostiky a monitorovania pacientov s chorobami pečene. Rozoberáme parametre hodnotiace integritu hepatocytov, funkčné testy pečene, ukazovatele cholestázy ako aj parametre pre posúdenie aktivity fibrogenézy v pečeni.

Kľúčové slová

Laboratórne vyšetrenia – hepatálne enzýmy – funkčné testy pečene – cholestáza – ukazovatele fibrogenézy

LABORATORY PARAMETERS USED IN THE DIAGNOSIS AND MONITORING OF PATIENTS WITH LIVER DISEASES.

Ladislav Turecký¹, Viera Kupčová²

¹Institute of Medical Chemistry, Biochemistry and Clinical Biochemistry, Medical Faculty, Comenius University Bratislava

²3rd Dept of Internal Medicine, Medical Faculty, Comenius University, Derer's Hospital, University Hospital Bratislava

Abstract

The objective of this paper is to review laboratory parameters used in the diagnosis and monitoring of patients with liver diseases. We discuss the parameters of integrity of hepatocytes, liver function tests, parameters which reflect the presence of cholestasis and markers of fibrogenesis.

Key words

Laboratory tests – hepatic enzymes – liver function tests – cholestasis – fibromarkers

Pečeň patrí k najväčším orgánom v ľudskom tele. Jej hmotnosť sa pohybuje u dospelého človeka okolo 1200 – 1500 g. U malých detí predstavuje zhruba 5% z celkovej telesnej hmotnosti, u dospelého človeka je to asi 2%. Tkanivo pečene nepredstavuje nejakú homogénnu masu tvorenú jedným typom buniek, ale na stavbe tkaniva pečene sa podieľajú viaceré typy buniek. 60-70% z celkovej masy pečeneových buniek pripadá na vlastné parenchýmové bunky pečene – **hepatocyty**. Ďalším typom epitelových buniek v pečeni sú bunky žľčových vývodov – cholangiocyty. Najväčší podiel z neepitelových buniek pripadá na endotelové bunky pečeneových sinusoid. Pre stenu hepatálnych sinusoid je charakteristická fenestrácia endotelovej výstelky. Ďalšou dôležitou skupinou pečeneových buniek sú Kupfferove bunky, ktoré adherujú na steny hepatálnych sinusoid. Na stavbe pečeneového tkaniva sa podieľajú aj hviezdicové bunky a Itove bunky (3).

Základným stavebným elementom pečeneového parenchýmu je hepatálny lalôčik (acinus). Avšak aj v rámci hepatálneho acinu nachádzame funkčnú heterogenitu hepatocytov podieľajúcich sa na jeho stavbe. Metabolické funkcie periportálnych hepatocytov sú odlišné od funkcie perivenózných hepatocytov, z čoho vyplýva aj ich odlišné chemické zloženie a odlišná enzýmová výbava. Tak napr. pre periportálne hepatocyty sú charakteristické hlavne aerobné metabolické procesy, majú vyššie aktivity aminotransferáz ALT a AST, ako aj aktivitu LD. Pre perivenózne hepatocyty sú charakteristické reakcie, ktoré sú menej náročné na kyslík a energiu. Sú tu typicky lokalizované biotransformačné a detoxikačné procesy, charakteristická pre túto časť acinu je vysoká aktivita glutamátdehydrogenázy (11).

Pečeň predstavuje ústredný metabolický orgán ľudského tela. Prebieha tu väčšina základných metabolických procesov a časť metabolických

procesov prebiehajúcich v pečeni je pre pečeň vysoko špecifická a v iných orgánoch ľudského tela sa nevyskytuje. Pečeň z hľadiska kapacity svojich metabolických funkcií disponuje pomerne značnou funkčnou rezervou (pre základné funkcie až desaťnásobok bazálnej aktivity). Je to dobre zrejmé aj zo skutočnosti, že až zánik viac ako 90% funkčného parenchýmu pečene je nezlučiteľný so životom. Pre tkanivo pečene je charakteristická aj jeho relatívne vysoká regeneračná schopnosť (6).

Vzhľadom na širokú paletu metabolických funkcií pečene nie je prekvapivé, že v priebehu vývoja klinickej biochémie bolo popísané veľké množstvo rôznych biochemických vyšetrení využívaných u pacientov s ochoreniami pečene, z ktorých mnohé sa už v súčasnosti nepoužívajú, alebo sa využívajú len v experimentálnych podmienkach (4).

Fakt, že pečeň je ústredným metabolickým orgánom ľudského tela, vysvetľuje aj skutočnosť, že každé poškodenie parenchýmu pečene bude sprevádzané aj výraznejšími biochemickými zmenami, ktoré môžeme zistiť pri vyšetrení hladín rôznych analytov a enzýmových aktivít v krvi. V procese poškodenia pečene sa uplatňujú štyri základné patobiochemické procesy (11):

- poškodenie a nekróza hepatocytov
- zníženie metabolickej aktivity hepatocytov (metabolická insuficiencia)
- zníženie tvorby žlče a zníženie exkretnej kapacity (cholestáza)
- zvýšená tvorba väziva pri náhrade poškodeného tkaniva (fibrogenéza).

Tieto štyri patobiochemické procesy sa zúčastňujú na patogenéze každého chorobného procesu postihujúceho tkanivo pečene, pravda v rozličnej miere. Pre niektoré chorobné stavy je viac charakteristické napr. poškodenie a nekróza hepatocytov, pre iné zasa cholestáza. Znalosť podielu jednotlivých patobiochemických dejov v patogenéze jednotlivých hepatopatií môžeme využiť v rámci diagnostického procesu. Väčšina laboratórnych vyšetrení využívaných v hepatologickej praxi odráža niektorú z týchto patobiochemických reakcií a môžeme ich využiť pre zhodnotenie ich aktivity (8).

ÚLOHA LABORÁTORŇYCH VYŠETRENÍ V HEPATOLÓGII

Vzhľadom na významnú účasť pečene v metabolizme celého organizmu majú laboratórne vyšetrenia v hepatologickej diagnostike dôležité miesto. Čo očakávame od laboratórneho vyšetrenia v hepatologickej praxi? Laboratórne vy-

šetrenia v starostlivosti o pacienta s chorobným postihnutím pečene možno využiť nasledovne (10):

- verifikácia hepatálneho poškodenia
- pomoc pri diferenciálnej diagnostike typu poškodenia pečene
- pomoc pri zisťovaní etiológie hepatálneho poškodenia
- rozpoznanie komplikácií ochorenia
- pomoc pri stanovení prognózy hepatopatie
- monitorovanie priebehu hepatopatie a jej liečby.

V rámci diagnostiky v hepatologickej praxi možno vyčleniť určité etapy a rozdeliť vyšetrenia používané v jednotlivých fázach tohto procesu na (9):

- skriningové vyšetrenia
- základné vyšetrenia
- špeciálne vyšetrenia.

Úlohou **skriningových vyšetrení** je zachytiť pacientov s poškodením pečene a potvrdiť u pacienta s klinickým podozrením prítomnosť hepatopatie.

Základné vyšetrenia majú za úlohu pomôcť pri základnej diferenciálnej diagnostike v rámci jednotlivých skupín hepatopatií a rozlíšiť medzi:

- akútnou hepatopatiou
- primárne cholestatickou hepatopatiou
- chronicko-zápalovou hepatopatiou
- toxicko-degeneratívnou hepatopatiou.

Špeciálne vyšetrenia sa využívajú v jemnejšej diferenciálnej diagnostike v rámci jednotlivých skupín hepatopatií (11).

Na tomto mieste treba poznamenať, že vo väčšine prípadov sa presná nozologická diagnostika hepatopatií robí za pomoci morfológického vyšetrenia (biopsia pečene, laparoskopické vyšetrenie). Samotné laboratórne vyšetrenie len zriedka môže umožniť presnú diagnostiku určitej chorobnej jednotky. Laboratórne vyšetrenie môže pomerne spoľahlivo potvrdiť prítomnosť poškodenia pečene, zhodnotiť funkčný stav pečene a umožniť monitorovanie priebehu ochorenia. Malo by teda predchádzať invazívnejším a ekonomicky náročnejším vyšetreniam (2,11).

POŠKODENIE A NEKRÓZA HEPATOCYTU A JEJ UKAZOVATELE

Patobiochemické procesy zúčastňujúce sa v procese poškodenia hepatocytov môžu byť rozdielne v závislosti od etiológie poškodenia pečene parenchýmu. Môže sa tu uplatniť:

- narušenie energetického metabolizmu v mi-

tochondriách s následným poklesom ATP v bunke (napr. ischemická nekróza)

- deplécia protektívnych látok (napr. glutation), ako to možno vidieť napr. pri toxických poškodeniach pečene
- uvoľnenie lyzozómových enzýmov a zvýšenie koncentrácie reaktívnych radikálov kyslíka v dôsledku aktivácie makrofágov
- endotoxíny gramnegatívnych baktérií pochádzajúcich z črevnej flóry, ktorých koncentrácia v krvi sa zvyšuje ako následok zníženej fagocytárnej aktivity makrofágov v poškodenej pečeni ako aj v dôsledku porto-systémových skratov (6,11).

V patogenéze poškodenia hepatocytov v dôsledku rôznych etiologických faktorov sa v konečnej fáze uplatňuje hlavne uvoľnenie Ca^{2+} z endoplazmatického retikula a zvýšenie jeho cytosolovej koncentrácie s následnou aktiváciou fosfolipáz a proteináz. Lahšie poškodenie hepatocytov nemusí byť automaticky sprevádzané nekrozou buniek a môže sa prejavovať len zmenou permeability membrány hepatocytov. Rozsah nekrózy pečene parenchýmu určuje stupeň hepatálnej insuficiencie a tak aj mortalitu akútnych hepatopatií. Epizodicky aktivované poškodenie a nekróza hepatocytov tvorí patogenetický základ pre progresiu chronických hepatopatií a ich prechod do cirhózy pečene (3,11).

Prítomnosť poškodenia integrity hepatocytov môžeme laboratórne zachytiť na základe vyšetrenia plazmatickej koncentrácie látok, ktoré sú primárne lokalizované v hepatocytoch a pri poškodení sa z nich uvoľňujú (hlavne enzýmy). Na základe zhodnotenia zmien koncentrácie analytov a aktivít enzýmov nachádzajúcich sa v cytosole a v subcelulárnych štruktúrach môžeme posúdiť závažnosť poškodenia pečene parenchýmu a na základe vyhodnotenia zmien laboratórnych ukazovateľov s rôznym biologickým polčasom môžeme posúdiť akútnosť poškodenia (1,8,11).

Alanínaminotransferáza – ALT

ALT patrí medzi klasické laboratórne vyšetrenia používané v hepatologickej praxi už celé desaťročia. Špecifická aktivita enzýmu je najvyššia v tkanive pečene. Vzhľadom na skutočnosť, že ALT je lokalizovaná v cytosole, dochádza k zvýšeniu jej aktivity aj pri ľahšom poškodení pečene. Vďaka tomu ho môžeme použiť ako citlivé skrínigové vyšetrenie u pacientov s podozrením na ochorenie pečene. Diagnostická citlivosť vyšetrenia ALT sa pohybuje okolo 83% pri diagnostickej špecifickosti 98%. Nález

ALT v referenčnom intervale s veľmi vysokou pravdepodobnosťou vylučuje prítomnosť hepatopatie (7).

Najvýraznejšie zvýšenie aktivity ALT nachádzame obvykle u pacientov s **akútnou vírusovou hepatítidou**. Toto zvýšenie dosahuje obvykle hodnoty 20-100-krát vyššie ako horná hranica referenčného rozsahu. Zvýšenie aktivít ALT môžeme zistiť už v prodromálnom štádiu a maximum dosahujú zhruba na 7.-12.deň od začiatku klinických prejavov ochorenia. V prípade nekomplikovanej hepatitídy typu A sa aktivity ALT normalizujú zhruba za 3-5 týždňov od začiatku ochorenia. V prípade nekomplikovanej hepatitídy typu B je to asi za 6-12 týždňov od začiatku ochorenia (1,2,8).

Chronické hepatitídy majú obvykle výrazne nižšie aktivity ALT ako vidíme pri akútnej vírusovej hepatitíde, obvykle dosahujú 3-5-násobok hornej hranice normy. Podobne aj **alkohol-toxická hepatitída** a **liekové poškodenia** mávajú hodnoty signifikantne nižšie ako u pacientov s akútnou vírusovou hepatítidou. **Toxické poškodenia pečene** (napr. chlórované uhľovodíky, faloidín) bývajú sprevádzané výrazne zvýšenými aktivitami ALT, dosahujúcimi až 30-násobok hornej hranice referenčného intervalu. **Infekčná mononukleóza** s hepatálnou symptomatológiou môže byť sprevádzaná až 20-násobným zvýšením aktivít ALT. **Extrahepatálna cholestáza** býva sprevádzaná len miernym zvýšením aktivity ALT (2-4-násobné zvýšenie). Pacienti s **cirhózou pečene**, vďaka výraznej redukcii funkčného parenchýmu, mávajú len mierne zvýšené aktivity ALT (obvykle na hornej hranici referenčných hodnôt) a aj pri akútnej dekompenzácii hodnoty ALT nezvyknú presiahnuť 2-5-násobok hornej hranice normy. **Nádorové postihnutie pečene** býva sprevádzané 5-10-násobným zvýšením aktivity (10,11).

Aspartátaminotransferáza – AST

Špecifická aktivita AST je v tkanive pečene len o niečo nižšia ako v myokarde, kde dosahuje najvyššie hodnoty. Vyšetrovanie jej aktivity patrí spolu s vyšetrením ALT k základným vyšetreniam hepatologickeho súboru. Na rozdiel od ALT, ktorá je cytosolovým enzýmom, až 70% aktivity AST sa nachádza v mitochondriách. Mitochondriová a cytosolová AST sú kódované rozdielnymi génmi, takže ide o pravé izoenzýmy. Tým, že AST sa z väčšej časti viaže na mitochondrie, k výraznejšiemu vzostupu AST dochádza až pri ťažšom poškodení pečene sprevádzanom výraznejšou nekrozou hepa-

tocytov. Zmeny aktivity AST sú u pacientov s ochoreniami pečene podobné ako v prípade ALT, avšak pri ľahších formách hepatopatií býva výraznejší vzostup ALT ako AST, naopak pri ťažších formách hepatopatií býva výraznejší vzostup aktivity AST, napr. v prípade cirhózy pečene býva vzostup ALT obvykle na 2-násobok hornej hranice normy, zatiaľ čo AST sa zvykne zvýšiť až na 3-4-násobok hornej hranice referenčného intervalu (8,11).

Pomer AST/ALT (De Ritisov koeficient)

Vyhodnotenie pomeru medzi aktivitou AST a ALT sa využíva v hepatológii na posúdenie závažnosti poškodenia parenchýmu pečene. Akútna nekomplikovaná vírusová hepatitída máva hodnoty, podobne ako iné ľahšie formy hepatopatií, nižšie ako 1,0. U pacientov s ťažším priebehom hepatopatie, sprevádzaným rozsiahlejšou nekrozou hepatocytov, ako sú napr. chronická aktívna hepatitída alebo cirhóza pečene, sú hodnoty koeficientu AST/ALT vyššie ako 1,0. Pomer AST/ALT má aj určitú prognostickú hodnotu. Pacienti s koeficientom AST/ALT vyšším ako 1,6 a s narastajúcou hodnotou De Ritisovho koeficientu majú horšiu prognózu ochorenia. Vzhľadom na kratší biologický polčas AST ako ALT, klesanie koeficientu AST/ALT pri monitorovaní pacientov s akútnou vírusovou hepatitídou signalizuje ústup ochorenia (10,11).

Glutamátdehydrogenáza – GD

Ide o typický mitochondriový enzým, ktorý je zapojený do procesu nepriamej deaminácie aminokyselín. Aj keď sa GD vyskytuje v mitochondriách buniek väčšiny tkanív, k merateľnému zvýšeniu sérových aktivít tohto enzýmu dochádza len pri hepatocelulárnej nekroze. Tým, že GD je prakticky lokalizovaná len v mitochondriách a že výrazne vyššie aktivity GD sú v perivenózných hepatocytoch ako v periportálnych hepatocytoch, možno využiť vyšetrenie GD pri posúdení závažnosti poškodenia pečene parenchýmu a pri diferenciálnej diagnostike hepatopatií (6,11). Výraznejší vzostup aktivity GD môžeme zaznamenať pri hepatopatiách s výraznejším postihnutím perivenózných častí hepatálnych acinov, ako napr. pri toxickom poškodení pečene alebo pri akútnom hypoxickom poškodení pečene pri zlyhaní pravého srdca. Cholestáza spôsobuje indukciu syntézy GD, takže aj pacienti s hepatopatiami s výraznejším podielom cholestázy budú mať zvýšené aktivity GD. V praxi sa využíva aj vyhodnotenie pomeru (ALT+AST)/GD. Praktický význam má hlav-

ne u pacientov s výrazne zvýšenými aktivitami aminotransferáz na odlíšenie **akútnych vírusových hepatitíd** (hodnoty obvykle nižšie ako 20) od **akútnej toxickej nekrózy pečene** a **akútnej hypoxickej hepatopatie** (hodnoty nad 50). Hodnota indexu (ALT+AST)/GD v dôsledku rýchlejšieho nárastu aktivity GD v porovnaní s aminotransferázami klesá a tak je jemnejším ukazovateľom nekrotizujúceho priebehu hepatopatie (10,11).

Laktátdehydrogenáza – LD

Keďže laktátdehydrogenáza je ubikvitárny enzým, vyšetrenie celkovej aktivity LD u pacientov s ochoreniami pečene nemá väčší praktický význam. Väčšiu dôležitosť má vyšetrenie izoenzýmov LD, kde pre pečeň je charakteristický izoenzým LD₅. Aktivity LD bývajú u pacientov s **akútnou vírusovou hepatitídou** zvýšené v priemere 2-3-krát nad hornú hranicu normy. Výraznejšie zvýšenie LD býva u pacientov s hepatitídou spôsobenou **infekčnou mononukleózou**, kde na zvýšení celkovej aktivity LD participujú okrem poškodených hepatocytov aj monocyty. To spôsobuje aj výraznejšie zvýšenie izoenzýmu LD₃. Vyššie bývajú aktivity LD aj u pacientov s **nádorovým postihnutím pečene**, kde okrem LD z hepatocytov sa na zvýšení sérovej aktivity LD podieľajú aj nádorové bunky, ktoré majú vysoký obsah LD. Diferenciálne diagnosticky možno využiť **pomer LD/LD₁**, pričom aktivitu LD₁ vyšetrujeme ako tzv. hydroxybutyrátdehydrogenázu (HBD). Tento pomer sa za fyziologických okolností pohybuje v rozmedzí 1,38-1,64. Hodnoty nad 1,64 signalizujú prítomnosť hepatopatie, hodnoty pod 1,3 sa vyskytujú pri akútnom infarkte myokardu alebo pri hemolýze. Pomer **LD/AST** sa využíva pre odlíšenie hemolytického ikteru od ostatných typov ikterov. Hodnoty pomeru vyššie ako 12 svedčia pre hemolytický ikterus (8,10,11).

Glutation S-transferáza – GST

Je to cytosolový enzým zapojený do konjugačných reakcií II. fázy biotransformácie. Napriek tomu, že v hepatocytoch sa vyskytuje v pomerne veľkom množstve (až 5% všetkých bielkovín cytosolu), cez membránu hepatocytu preniká len veľmi málo a jeho sérové aktivity za fyziologických okolností sú nízke. Výhodou je aj skutočnosť, že distribúcia enzýmu v rámci hepatálneho acinu je rovnomerná. Preto je veľmi citlivým indikátorom hepatocelulárneho poškodenia. Má veľmi krátky biologický polčas (okolo 90 minút) a pri poškodení buniek sa rýchlo

uvoľňuje do cirkulácie. Je citlivejším ukazovateľom poškodenia hepatocytov ako ALT. Krátky biologický polčas robí tento parameter veľmi citlivým na monitorovanie aktivity patologického procesu, lebo môže veľmi rýchle odrážať prípadné zmeny v intenzite poškodzovania hepatocytov (9). K výraznému zvýšeniu hladiny tohto ukazovateľa dochádza pri akútnych vírusových hepatitídach a toxickom poškodení pečene. Vyššia citlivosť tohto parametru spôsobuje aj prechodné zvýšenie hladiny GST po halothanovej a enfluranovej narkóze. Nevýhodou vyšetrenia GST v porovnaní s aminotransferázami je nutnosť využívať imunochemické analytické metódy (RIA, ELISA), a teda aj omnoho vyššie ekonomické náklady na vyšetrenie (4,11).

Tab. 1: Enzýmy využívané ako ukazovatele poškodenia integrity hepatocytov

Enzýmové ukazovatele integrity hepatocytov
<ul style="list-style-type: none"> • Alanínaminotransferáza (ALT) • Aspartátaminotransferáza (AST) • Glutamátdehydrogenáza (GD) • Laktátdehydrogenáza (LD) • Glutathion S-transferáza (GST)
Enzýmové indexy používané pri dif. diagnostike
<ul style="list-style-type: none"> • AST/ALT • (AST + ALT)/GD • LD/LD1 • LD/AST • GMT/ALT

LABORATÓRNE UKAZOVATELE METABOLICKEJ FUNKCIE PEČENE

Metabolickú funkciu pečene vyšetrujeme na základe stanovenia sérovej hladiny určitých látok, ktoré sú syntetizované v pečeni, alebo na základe zaťaženia organizmu podaním látky, o ktorej vieme, že je metabolizovaná pečeňou, pričom sledujeme vymiznutie danej látky z cirkulácie alebo vznik určitého metabolitu, ktorý vzniká pri jej odbúravaní. Rozdelenie klinicko-biochemických parametrov používaných na hodnotenie funkčnej kapacity pečene uvádza tab. 2. (11).

Jednou z významných metabolických funkcií pečene je proteosyntetická funkcia. Dôležitou skupinou analytov, ktoré vyšetrujeme pre zhodnotenie proteosyntetickej funkcie pečene, sú plazmatické proteíny. Väčšina plazmatických bielkovín (okrem imunoglobulínov a niektorých hemokoagulačných faktorov) je syntetizovaná práve v pečeni. Je jasné, že poškodenie funkcie pečene sa teda musí prejaviť aj na plazmatickej hladine týchto proteínov. Ale nie každá plazmatická bielkovina sa však hodí pre posúdenie proteosyntetickej funkcie pečene. Tak napr. proteíny akútnej fázy, ktoré predsta-

Tab. 2: Ukazovatele metabolickej funkcie pečene

I. Pokles sérovej koncentrácie látok syntetizovaných v pečeni

1. Metabolizmus plazmatických bielkovín
 - Albumín
 - Prealbumín
 - Transferín
 - Hemokoagulačné faktory
2. Metabolizmus lipidov
 - Dyslipoproteínémia
 - Pokles hladiny esterifikovaného cholesterolu
3. Metabolizmus sacharidov
 - Galaktózový eliminačný test
4. Aktivita sekrečných enzýmov
 - Pseudocholínesteráza
 - Lecitín-cholesterolacyltransferáza

II. Pokles aktivity biotransformačných procesov

- Antipyriínový test
- Teofylínový test
- Kofeínový test
- MEGX-test
- Aminopyriínový dychový test

vujú pomerne pestrú skupinu bielkovín a ktoré sú syntetizované v pečeni, sa nehodia pre posúdenie proteosyntetickej funkcie pečene. Na jednej strane sa v poškodených hepatocytoch tvorí menšie množstvo týchto proteínov, na druhej strane zápalový proces alebo vplyv toxických látok stimuluje tvorbu proteínov akútnej fázy v nepoškodených alebo len minimálne poškodených hepatocytoch, takže hladina proteínov akútnej fázy v krvi sa u takéhoto pacienta vôbec nemusí meniť. Pre posúdenie proteosyntetickej funkcie pečene sú najvýhodnejšie bielkoviny, ktorých syntéza nepodlieha viacerým regulačným vplyvom a intenzita ich syntézy je ovplyvnená len aktuálnou proteosyntetickou kapacitou pečeňových buniek (9,11).

Prealbumín

Ide o bielkovinu s m. h. okolo 55 000 daltonov, ktorá sa podieľa na transporte hormónov štítnej žľazy. Je to bielkovina s veľmi krátkym biologickým polčasom (okolo 12 hodín). Vzhľadom na svoj krátky biologický polčas je vhodná na monitorovanie zmien proteosyntetickej kapacity pečene pri akútnych hepatopatiách, kde dokáže pomerne pružne odrážať dynamický priebeh zmien proteosyntetickej kapacity pečene. Je veľmi dobrým parametrom pre monitorovanie proteosyntetickej funkcie pečene napr. u pacientov s akútными intoxikáciami hepatotoxickými látkami (6,11).

Albumín

Je to najviac zastúpená bielkovina v krvnej plazme; u zdravého človeka predstavuje okolo 50% všetkých plazmatických proteínov. Na roz-

diel od prealbumínu ide o bielkovinu s dlhým biologickým polčasom (okolo 20 dní), a preto je vhodná na monitorovanie funkčného stavu pečene hlavne u pacientov s chronickými hepatopatiami. Vzhľadom na dôležitú fyziologickú úlohu albumínu (onkotický tlak, transportné funkcie) disponuje pečeň pomerne značnou funkčnou rezervou čo sa týka syntézy albumínu, takže k významnému poklesu jeho hladiny dochádza až pri závažnejšom poškodení pečene parenchýmu. Nehodí sa teda pre hodnotenie funkcie pečene v počiatočných fázach hepatopatií, kedy dochádza len k miernemu poškodeniu pečene. Pre svoj dlhý biologický polčas sa nehodí ani na monitorovanie patologických stavov charakterizovaných rýchlou dynamikou zmien funkčnej kapacity pečene (10,11).

Transferín

Hladina tejto bielkoviny so stredne dlhým biologickým polčasom (okolo 10 dní) sa u pacientov s ochoreniami pečene obvykle znižuje. Vyšetrenie hladiny transferínu je v porovnaní s vyšetrením albumínu alebo prealbumínu zaťažené vyššou nepresnosťou z hľadiska posudzovania funkcie pečene, lebo hladina transferínu okrem funkčného stavu pečene reaguje aj na zmeny v hospodárení organizmu so železom (6,11).

Hemokoagulačné faktory

Pečeň je dôležitým miestom aj pre tvorbu hemokoagulačných faktorov. Pri poškodení jej funkcie dochádza aj k poruchám hemokoagulácie. Poškodenie parenchýmu pečene v počiatočných fázach znižuje hladiny faktorov II, V, VII a X, ako aj antitrombínu III a proteínu C. K poklesu hladiny fibrinogénu, plazminogénu a faktorov IX, XI a XII dochádza až pri vážnejšom poškodení pečene. Vzhľadom na svoj krátky biologický polčas zmeny v hemokoagulačných faktorech dokážu pružne reagovať na akútne zmeny v proteosyntetickej kapacite pečene. V minulosti sa používalo napr. vyšetrenie **Colombiho indexu** (suma faktorov II, V a VII vyjadrená v percentách normy). Jednoduchým ukazovateľom syntézy hemokoagulačných faktorov je aj vyšetrenie **protrombínového času**, ktorý sa u pacientov s ochoreniami pečene predlžuje (9,11).

Pseudocholínesteráza – CHE

Pod tento pojem zahrňame skupinu 13 geneticky determinovaných enzýmov katalyzujúcich hydrolýzu esterov cholínu a tiocholínu

s krátkoreťazcovými karboxylovými kyselinami. Na rozdiel od acetylcholínesterázy vyskytujúcej sa v erytrocytoch a nervových zakončeníach, zdrojom CHE je pečeň. Ide o sekrečný enzým, ktorý sa syntetizuje v hepatocytoch a ktorý je potom cielene secernovaný do krvnej plazmy. Presná fyziologická funkcia CHE nie je známa. Enzým sa podieľa na degradácii viacerých farmák, napr. myorelaxancií typu sukcinylcholínu. Poškodenie pečene parenchýmu sa prejaví znížením aktivity CHE. Zníženie aktivity je odrazom zníženej syntézy v hepatocytoch ako aj celkového poklesu počtu hepatocytov. Zvýšenie aktivity CHE v sére je omnoho zriedkavejšie ako pokles aktivity. K zvýšeniu aktivity pseudocholínesterázy v sére dochádza pri jednoduchej steatóze pečene, pri obezite a pri hyperlipoproteínemiách (6,11).

Pečeň je významne zaangažovaná aj do metabolizmu lipidov. V pečeni sa syntetizujú apoproteíny, VLDL aj HDL, dokončuje sa tu degradácia chylomikrónov. Je teda pochopiteľné, že poškodenie funkcie pečene sa prejaví aj výraznejšími zmenami v hladinách lipoproteínov. V praxi sa však žiaden z parametrov lipidového metabolizmu nevyužíva na posúdenie funkcie pečene. V minulosti sa vyšetroval ako parameter pre posúdenie funkcie pečene **podiel esterifikovaného cholesterolu**, avšak v súčasnosti je toto vyšetrenie už obsolentné (10,11).

Z metabolizmu sacharidov sa využíva schopnosť pečene transformovať rôzne hexózy (fruktóza, galaktóza, manóza) na glukózu. V praxi sa používa galaktózový záťažový test, pri ktorom hodnotíme schopnosť pečene transformovať galaktózu na glukózu.

Galaktózový eliminačný test

Jednoduchšou formou testu je jeho variant s perorálnym podaním galaktózy. Pacient dostáva 40 g galaktózy v 250 ml nesladeného čaju. Po 90 minútach odoberáme krv na stanovenie hladiny galaktózy a sledujeme odpad galaktózy do moču počas 2 hodín. V prípade, že potrebujeme presnejšiu informáciu alebo chceme využiť test na monitorovanie funkcie pečene počas dlhodobého sledovania, je vhodnejšia forma s intravenóznym podaním galaktózy. Pacient dostáva galaktózu v dávke 0,5 g/kg telesnej hmotnosti a po podaní odoberáme krv v 10-minútových intervaloch na stanovenie hladiny galaktózy. Okrem toho sledujeme odpad galaktózy do moču. Na základe času, za ktorý vymizne galaktóza z krvi a množstva galaktózy vylúčenej do moču, mô-

žeme vypočítať **galaktózovú eliminačnú kapacitu**. V poslednej dobe máme k dispozícii aj ^{13}C značenú galaktózu, pričom záťažový test robíme vo forme dychového testu (11).

Testy hodnotiace biotransformáciu v pečeni

Dôležitú skupinu funkčných testov pečene predstavujú testy hodnotiace biotransformačnú funkciu pečene. Úlohou biotransformácie je detoxikácia a umožnenie vylúčenia či už xenobiótik alebo niektorých endogénnych metabolitov. Existencia mikrometód umožňuje v súčasnosti priame stanovenie aktivity biotransformačných enzýmov v bioptickej vzorke pečene (11). Tento spôsob vyšetřovania biotransformačnej aktivity pečene má niekoľko nedostatkov. V prvom rade je tu nutnosť biopsie pečene, ktorá je spojená s viacerými rizikami. Ďalším nedostatkom je skutočnosť, že klírens určitého farmaka nezávisí len od aktivity konkrétneho biotransformačného enzýmu, ale aj od veľkosti pečeneového parenchýmu, prietoku krvi cez pečeň a množstva redukovaného koenzýmu NADPH, ktorý je k dispozícii v hepatocytoch. Preto sú výhodnejšie nepriame testy biotransformácie. Podstatou tohto typu testov je podanie modelového farmaka, o ktorom je známe, že podlieha biotransformácii v pečeni a že je z tela vylučované len vďaka metabolizmu v pečeni. Po podaní takejto látky sledujeme rýchlosť, akou je táto látka eliminovaná z cirkulácie (stanovenie polčasu danej látky, alebo jej klírensu), alebo sledujeme pribúdanie niektorého jej metabolitu, ktorý vzniká pri jej biotransformácii. V tejto podobe hodnotí test proces biotransformácie komplexnejšie a je aj menej invazívny (nevyžaduje punkciu pečene). V minulosti sa využíval hlavne antipyrínový test. Z modernejších testov by bolo možné spomenúť **kofeínový**, **teofylínový** alebo **lidokaínový test** (11).

Kofeínový test

Pacient dostáva perorálne 3-5 mg kofeínu/kg telesnej hmotnosti. Kofeín sa metabolizuje v pečeni a metabolity sa vylučujú močom. Aktivitu biotransformácie hodnotíme na základe polčasu kofeínu alebo na základe klírensu kreatinínu (11).

Lidokaínový test (MEGX test)

V súčasnosti je najpoužívanejším testom biotransformačnej kapacity pečene. Pacientovi podávame i.v. 1% lidokaín v dávke 1 mg/kg telesnej hmotnosti. Produktom biotransformácie je monoetylglycínxyloidid (MEGX), ktorého koncentráciu v krvi zisťujeme v 15. a 30. minúte

po podaní lidokaínu. Hladinu MEGX môžeme vyšetřovať metódou fluorescenčnej polarizačnej imunoanalýzy alebo metódou HPLC. Tento test sa využíva hlavne pri transplantáciách pečene, či už pri hodnotení stavu príjemcu alebo pri hodnotení stavu pečene potenciálneho darcu. Test sa využíva aj v potransplantačnom období pre hodnotenie funkcie štepu. Ako ukázali viaceré štúdie, test má aj prognostický význam. Tak napr. pacienti s hladinou MEGX v 15. minúte nižšou ako $10 \mu\text{g/l}$ majú len veľmi nízku šancu jednoročného prežitia (11).

Na rozdiel od týchto semiinvazívnych testov, ktoré často vyžadujú opakované odbery krvi, sú tzv. **dychové testy** neinvazívnym spôsobom vyšetřenia. Pri tomto type testu sa podáva pacientovi modelové farmakum značené izotopom ^{14}C alebo ^{13}C . V priebehu metabolizmu sa z farmaka uvoľňuje značený oxid uhličitý, ktorý môžeme vo vydýchanom vzduchu kvantifikovať. V súčasnosti sú testy s rádioaktívnym uhlíkom ^{14}C na ústupe a nahrádzajú sa substrátmi značenými stabilným izotopom ^{13}C . Tu sú pravda o niečo väčšie problémy s detekciou $^{13}\text{CO}_2$. Najpresnejším ale aj najnáročnejším spôsobom detekcie je hmotnostná spektrometria. V súčasnosti sú však k dispozícii aj lacnejšie avšak menej citlivé spôsoby detekcie $^{13}\text{CO}_2$, a to detekcia v infračervenom spektre (NDIRŠ), ktorej princíp je založený na rozdielnom absorpčnom maxime ^{13}C a ^{12}C v oblasti 4 350 nm infračerveného spektra, alebo metóda založená na optogalvanickom meraní vlastností laserového lúča (LARA). Pri tomto type dychových testov vyhodnocujeme zmenu pomeru medzi $^{13}\text{CO}_2$ a $^{12}\text{CO}_2$ po podaní značeného farmaka. V praxi sa pri vyšetřovaní biotransformačnej funkcie používa značený aminopyrín, kofeín alebo fenacetín (11).

LABORATÓRNE VYŠETŘENIA NA DETEKCIU CHOLESTÁZY

Jednou z dôležitých funkcií pečene je aj tvorba a exkrécia žlče. Ako **cholestáza** sa označuje porucha, pri ktorej dochádza k zníženiu exkrécie žlče. Cholestáza môže byť extrahepatálna a intrahepatálna. Extrahepatálna cholestáza je podmienená mechanickou obštrukciou žlčových ciest (cholelitiáza, tumory). Intrahepatálna cholestáza môže byť tiež mechanická (tumory, atrézia žlčových ciest, cholangitída) alebo funkčná. S funkčnou cholestázou sa môžeme stretnúť pri celom rade patologických stavov ako sú infekčné, medikamentózne-toxické, alebo geneticky podmienené hepatopatie (9,11). Z molekulových patomechanizmov

uplatňujúcich sa pri cholestáze uvádzame tie najdôležitejšie: (11).

- zmena metabolizmu a exkrécie žlčových kyselín
- ovplyvnenie aerobného energetického metabolizmu s následným znížením aktívneho transportu sprostredkovaného špecifickými transportérmi
- zmena permeability kanalikulárnej membrány hepatocytu
- dysfunkcia perikanalikulárnych mikrofílamentov a mikrotubulov.

Najvýznamnejšími dôsledkami cholestázy sú retencia bilirubínu a žlčových kyselín. Klinicko-biochemické parametre, ktoré môžeme použiť pri diagnostike cholestázy, sú zhrnuté v tab. 3.

Tab. 3: Laboratórne vyšetrenia na dôkaz cholestázy

Hyperbilirubinémia
<ul style="list-style-type: none"> • Konjugovaný bilirubín • Nekonjugovaný bilirubín
Zmeny žlčových kyselín v sére
<ul style="list-style-type: none"> • Zvýšenie hladiny celkových žlčových kyselín • Zvýšenie pomeru kys. cholová/kys. chenodeoxycholová
Zvýšenie aktivity „cholestatických“ enzýmov
<ul style="list-style-type: none"> • Alkalická fosfatáza • Gama-glutamyltransferáza • Leucínaminopeptidáza • 5-nukleotidáza • Pomer GMT/ALT
Patologické hodnoty chromoexkrečných testov
<ul style="list-style-type: none"> • Test s indocyanínovou zeleňou

Bilirubín v sére

U pacientov s cholestázou sa zvyšuje hladina celkového bilirubínu v sére ako aj **hladina konjugovaného bilirubínu**, pričom väčšiu časť celkového bilirubínu predstavuje konjugovaný bilirubín (tzv. obštrukčný ikterus). Hladina celkového bilirubínu sa zvyšuje aj u pacientov s poškodením hepatocytov. U týchto pacientov stúpa ako konjugovaný tak aj nekonjugovaný bilirubín. Hladina nekonjugovaného bilirubínu stúpa ako dôsledok zníženej konjugačnej schopnosti poškodených hepatocytov. Hladina konjugovaného bilirubínu stúpa v dôsledku poruchy transportného systému pre bilirubín na žlčovom póle hepatocytu. Tento transportný systém sa narušuje ako prvý pri poškodení metabolizmu bilirubínu v hepatocyte. Konjugovaný bilirubín sa na žlčovom póle hepatocytu nedostáva do žlče, ale spätne regurgituje do krvi (3,11).

Žlčové kyseliny v sére

Najšpecifickejším a najcitlivejším laboratórnym parametrom poukazujúcim na prítomnosť cholestázy je vyšetrenie hladiny žlčových kyselín.

Vyšetruje sa jednak hladina celkových žlčových kyselín, jednak je možnosť vyšetrovať jednotlivé žlčové kyseliny. Aj keď boli pokusy stanovovať jednotlivé žlčové kyseliny, napr. metódou plynovej chromatografie, ukázalo sa, že takéto vyšetrenie neprináša v porovnaní s vyšetrením hladiny celkových žlčových kyselín žiadnu novú informáciu. Žlčové kyseliny môžeme vyšetrovať **nalačno**, za bazálnych podmienok, alebo môžeme uskutočniť vyšetrenie tzv. **postprandiálnej hladiny** žlčových kyselín. Pri tomto vyšetrení sa vychádza z predpokladu, že pri normálne fungujúcej pečeni sa zvýšenie sérovej hladiny žlčových kyselín, ku ktorému dochádza po najedení, normalizuje do dvoch hodín. Ak po 2 hodinách po najedení stále pretrváva zvýšená hladina žlčových kyselín, signalizuje to poruchu funkcie pečene (11).

Alkalická fosfatáza – ALP

Celková aktivita alkalické fosfatázy, ktorú vyšetrujeme v sére, je vlastne suma viacerých izoenzýmov a izoformiem pochádzajúcich z rôznych orgánov. Poznáme tri rozdielne izoenzýmy ALP: tzv. tkanivovo-nešpecifický izoenzým, črevný izoenzým a placentárny izoenzým. Za fyziologických okolností sú za celkovú aktivitu ALP v sére zodpovedné kostná a hepatálna izoforma tkanivovo-nešpecifického izoenzýmu. Zastúpenie kostnej a hepatálnej izoformy v sére zdravého dospelého človeka je približne 1:1. U pacientov s hepatobiliárnymi ochoreniami spojenými s cholestázou dochádza k signifikantnému vzostupu aktivity ALP v sére, ktoré je podmienené objavením sa tzv. **rýchlej hepatálnej (biliárnej) frakcie** ALP, ktorá za fyziologických okolností v sére nie je prítomná. Jej prítomnosť pri cholestáze si vysvetľujeme indukciou syntézy ALP zvýšenou hladinou žlčových kyselín. K zvýšeniu aktivity ALP môže dochádzať pri ťažšom poškodení pečene aj bez cholestázy. Za toto zvýšenie je zodpovedný črevný izoenzým ALP, ktorý sa za fyziologických okolností degraduje v hepatocytoch. Pri závažnejšom poškodení pečene vychytávanie črevného izoenzýmu viazne, hromadí sa v krvi a podmieňuje nárast hodnôt celkovej aktivity ALP v sére. Biliárna frakcia ALP sa zvyšuje aj pri nádoroch pečene, obzvlášť pri metastázach do pečene (10,11).

γ-glutamyltransferáza – GMT

GMT je membránovo viazaný enzým, ktorý je zapojený do transportu aminokyselín. Aj keď sa GMT vyskytuje vo viacerých orgánoch, za zvýšenie GMT v sére je zodpovedná len pečeň.

Aktivita GMT sa výrazne zvyšuje pri cholestáze a ako dôsledok indukcie jeho syntézy vplyvom niektorých farmák. Keďže aktivita GMT nie je ovplyvnená ani graviditou ani metabolickými osteopatiami, môže paralelné vyšetrenie ALP a GMT rozlíšiť kostný alebo hepatobiliárny pôvod zvýšenia sérovej aktivity ALP (10,11).

Pri zvýšení sérových aktivít GMT u pacientov s cholestatickými hepatopatiami sa môžu uplatniť nasledovné patomechanizmy:

- indukcia syntézy GMT v poškodených hepatocytoch. Hepatocyty sa adaptujú na pôsobenie škodlivých vplyvov tak, že sa chovali ako vo fetálnom období (pre fetálne hepatocyty je charakteristický vysoký obsah GMT);
- uvoľnenie z membrán detergentným účinkom zvýšenej hladiny žlčových kyselín;
- regurgitácia žlče pri cholestáze (v žlči je aktivita GMT 10x vyššia ako v sére);
- porucha permeability membrány a nekróza buniek ako následok hypoxie alebo zápalu (6,11).

Ako indikátor cholestázy možno použiť aj pomer medzi aktivitou GMT a ALT (GMT/ALT) (11) (tab. 4).

Test s indocyanínovou zeleňou (ICG)

Tento test je typickým predstaviteľom tzv. **chromoexkrečných testov**, pri ktorých sa podaná látka v pečeni nemetabolizuje a z tela sa vylučuje len vďaka exkrečnej funkcii pečene. Pri teste s ICG sa pacientovi podáva 0,5 mg farbiva/kg telesnej hmotnosti. Krv odoberáme v 2., 4., 6. a 8. minúte po podaní ICG. Hodnotenie testu vyjadrujeme ako percento farbiva, ktoré sa odstraňuje z cirkulácie za 1 minútu. U zdravého človeka je to asi 28% za minútu (10,11).

LABORATÓRNE UKAZOVATELE FIBROGENÉZY

Jedným zo závažných problémov v súčasnej hepatológii je liečba a monitorovanie pacientov s chronickou hepatitídou. Úlohou liečby je

zabrániť progresii ochorenia a jeho prechodu do cirhózy pečene. Jedným z dôležitých patogenetických faktorov v progresii chronických hepatopatií je proces novotvorby väziva – **fibrogenéza** (11,5). U pacientov s chronickými hepatopatiami je dôležitý ako staging (stupeň fibrózy), tak aj grading (stupeň zápalovej reakcie a nekrózy) hepatopatie. V súčasnosti „zlatým štandardom“ pre posúdenie stupňa fibrózy je histologické vyšetrenie bioptickej vzorky pečene. Biopsia však predstavuje invazívny zákrok spojený s viacerými rizikami, takže len ťažko si možno predstaviť, že by sme mohli využívať bioptické vyšetrenie pečene pre pravidelné monitorovanie pacientov s chronickými hepatitídami. Preto sa hľadajú neinvazívne spôsoby zhodnotenia stupňa fibrózy a aktivity novotvorby väziva v pečeni. Jednou z možností sú aj laboratórne ukazovatele, tzv. **fibromarkery** (tab. 5). V súčasnosti sa

Tab. 5: Laboratórne vyšetrenia používané na hodnotenie aktivity fibrogenézy

Priame markery fibrózy
<ul style="list-style-type: none"> N-koncový peptid prokolagénu III C-koncový peptid prokolagénu I Laminín Kyselina hyaluronová
Nepriame markery fibrózy
<ul style="list-style-type: none"> Forns index PGA index FibroMeter Fibroindex FIB-4 Index Fibro Test Hepascore APRI index
Markery spojené s degradáciou matrix
<ul style="list-style-type: none"> Matrixová metaloproteináza 2 Matrixová metaloproteináza 3 Matrixová metaloproteináza 9 Inhibítory proteináz TIMP-1 a TIMP-2
Cytokíny a chemokíny
<ul style="list-style-type: none"> Transformačný rastový faktor TGF-β Transformačný rastový faktor TGF-α

Tab. 4: Percentuálny výskyt zmien pomeru GMT/ALT v sére pacientov s rôznymi hepatopatiami (10)

ochorenie	pomer < 1	pomer 1 – 6	pomer > 6
Akútne vírusové hepatitídy	> 98	< 1	< 1
Chronické hepatitídy	~ 75	~ 25	< 1
Lieková intrahepatálna cholestáza	~ 35	~ 45	~ 20
Cirhóza pečene (okrem PBC)	~ 10	~ 65	~ 25
Stukovatenie pečene	0	~ 90	~ 10
PBC	0	~ 60	~ 40
Extrahepatálna cholestáza	0	~ 40	~ 60
Metastázy do pečene	0	~ 20	~ 80

Zastúpenie pacientov v jednotlivých skupinách hepatopatií je vyjadrené v %.

môžeme stretnúť s viacerými biochemickými parametrami používanými za týmto účelom, ako sú napr. **kyselina hyalurónová, N-koncový peptid prokolagénu III, laminín, metaloproteinázy a inhibitory metaloproteináz** alebo transformačný rastový faktor **TGF- β** (12,11,5). Objektívne treba však skonštatovať, že žiaden z nich nespĺňa požiadavky kladené na ideálny fibromarker, ani čo sa týka špecificity ani senzitivity. Práve chýbanie ideálneho markeru pre posúdenie aktivity fibrogenézy viedlo k vytvoreniu viacerých vypočítaných indexov, ktoré zohľadňujú viaceré parametre. Z týchto indexov by sme mohli spomenúť **PGA index** (kombinácia protrombínového času, aktivity GMT a apoproteínu A), **Forns index** (vek, aktivita GMT, cholesterol, protrombínový čas), **APRI index** (pomer medzi aktivitou AST a počtom trombocytov), **Fibroindex** (počet trombocytov, aktivita AST, hladina gamaglobulínov), **FIB-4 index** (počet trombocytov, aktivity ALT a AST a vek pacienta), **Fibro Test** (alfa-2 makroglobulín, haptoglobín, apoproteín A, aktivita GMT, bilirubín, vek a pohlavie), alebo **Hepascore** (vek, pohlavie, alfa-2 makroglobulín, kyselina hyaluronová, bilirubín a aktivita GMT) (12,11,5).

NEZARADENÉ LABORATÓRNE VYŠETRENIA POUŽÍVANÉ V HEPATOLÓGII

Pri vyšetrowaní hepatologického pacienta sa môžeme stretnúť aj s celým radom ďalších vyšetrení, ktoré sa nedajú zaradiť ani do jednej z vyššie uvedených skupín. Niektoré z nich by sme mohli na tomto mieste spomenúť.

Alfa-fetoproteín – AFP

Ide o onkofetálny antigén, ktorý sa fyziologicky syntetizuje v bunkách fetálnej pečene a v žltkovom vaku. Z hepatologického hľadiska sa využíva vyšetrenie AFP u pacientov s hepatocelulárnym karcinómom (95% senzitivita). AFP pre svoju senzitivitu sa využíva na skrining hepatocelulárneho karcinómu v rizikových skupinách. Pacienti s cirhózou pečene, nosiči HbsAg a pacienti s deficitom alfa-1 antitrypsínu by mali byť vyšetrowaní 2-krát za rok. Hodnoty do 500 $\mu\text{g/l}$ si vyžadujú zvýšenú pozornosť a pravidelnú kontrolu. Kontinuálny vzostup hladiny AFP je vždy veľmi podozrivý. Hodnoty 500-2000 $\mu\text{g/l}$ sú už podozrivé a nutne vyžadujú podrobné vyšetrenie. V prípade hladín vyšších ako 2000 $\mu\text{g/l}$ je pravdepodobnosť hepatocelulárneho karcinómu veľmi vysoká (11).

Ceruloplazmín

Je to Cu-proteín patriaci do skupiny proteínov akútnej fázy. V hepatologickej praxi sa využíva jeho vyšetrenie v prípade podozrenia na Wilsonovu chorobu. Wilsonova choroba je vrodené metabolické ochorenie podmienené defektom špecifického transportného proteínu dôležitého pre exkréciu medi do žlče. U pacientov s Wilsonovou chorobou obvykle nachádzame výrazne znížené hladiny ceruloplazmínu (9,11).

Alfa-1 antitrypsín – A1AT

Deficit A1AT je genetická porucha charakterizovaná nízkymi hladinami A1AT spojená s príznakmi poškodenia pľúc a pečene. Hepatopatia, vyskytujúca sa asi u 15% pacientov s deficitom A1AT, je dôsledkom porušenia konformácie molekuly A1AT s následným hromadením sa v endoplazmatickom retikule hepatocytov. Tzv. „Z“ mutácia je najbežnejšou A1AT alelou spojenou so vznikom hepatopatie. Heterozygoti PiMZ majú sérové hladiny A1AT mierne znížené (900-1800 mg/l). V prípade homozygotov PiZZ sú hladiny A1AT signifikantne znížené (600-800 mg/l). Diagnostický proces pri deficite A1AT by mal mať postupný charakter, pričom prvým krokom pri podozrení na deficit tejto bielkoviny by malo byť vyšetrenie **plazmatickej hladiny A1AT** (11).

Bezsacharidový transferín – CDT

Konzumácia alkoholu patrí v našom regióne k významným etiologickým faktorom chronických hepatopatií. Objektivizácia konzumácie alkoholu je často obtiažna, pretože pacienti len neradi priznávajú abúzus alkoholu. Preto je dôležité mať možnosť objektívne verifikovať konzumáciu alkoholu. Doteraz sa využívalo hlavne vyšetrenie aktivity GMT, aj keď je relatívne málo špecifické. Ako vcelku spoľahlivý parameter pre objektivizáciu konzumácie alkoholu sa považuje **vyšetrenie bezsacharidového transferínu (CDT)** (6,11). Transferín je glykoproteín tvorený jednoduchým polypeptidovým reťazcom s dvoma glykozylačnými miestami, kde sa posttranslačne naväzujú sacharidové reťazce. Sacharidové reťazce majú anténarnú štruktúru s koncovou kyselinou sialovou. Najbežnejšou formou je tetrasialotransferín. Glykozyláciu katalyzujú glykozyltransferázy. Ukázalo sa, že u pacientov konzumujúcich alkohol, dochádza k defektnej glykozyláciu. Predpokladá sa, že pri konzumácii alkoholu dochádza k poškodeniu aktivity glykozyltransferázy zvýšenou koncentráciou acetaldehydu, v dôsledku čoho sa syntetizujú defektné disialo- a asialotransferíny, ktoré označujeme ako bezsacharido-

vý transferín. Denný príjem 60 g etanolu počas jedného týždňa signifikantne zvyšuje hladinu CDT. Pri abstinencii sa hladina CDT znižuje a behom 14-17 dní sa úplne normalizuje. Množstvo konzumovaného alkoholu nekoreluje s hladinou CDT (9,11).

Záver

V tomto krátkom prehľade sme sa snažili načrtnúť možnosti klinicko-biochemickej diagnostiky

v hepatologickej praxi. Pečeň ako ústredný metabolický orgán je zapojená do veľkého množstva rôznych metabolických procesov. Pri jej poškodení dochádza k pomerne významným zmenám v hladinách rôznych analytov krvného séra a laboratórne vyšetrenia predstavujú dôležitý a často využívaný diagnostický prostriedok pri diagnostike a monitorovaní pacientov s akútnymi a chronickými hepatopatiami.

Literatúra

1. Burtis CA, Ashwood ER (eds.). Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1994: 1-2326.
2. Burtis CA, Ashwood ER (eds.). Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry. Philadelphia: W.B. Saunders Company 1996: 1-881.
3. Gerok W, Blum HE (eds.). Hepatologie. München: Urban & Schwarzenberg 1995: 1-915.
4. Greiling H, Gressner AM (eds.). Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie. Stuttgart: F.K. Schattauer Verlagsgesellschaft mbH, 1989: 1-1197.
5. Jarčuška P, Janičko M, Veseliny E, Skladaný L. Circulating markers of liver fibrosis progression. Clin Chim Acta 2010;411:1009-1017.
6. Löffler G, Petrides PE (eds.). Biochemie und Pathobiochemie. Berlin: Springer Verlag: 2003:1-1267.
7. Marshall WJ. Clinical Chemistry. London: Mosby 1995:1-320.
8. Masopust J. Klinická biochemie. Požadování a hodnocení biochemických vyšetření, I. část. Praha: Nakladatelství Karolinum 1998: 1- 429.
9. Schneiderka P (ed.). Kapitoly z klinické biochemie. Praha: Nakladatelství Karolinum 2004:1-365.
10. Thomas L (ed.). Labor und Diagnose. Frankfurt/Main: TH Books Verlagsgesellschaft mbH 2000:1-1583.
11. Turecký L. Klinická biochémiá. Bratislava: Asklepios 2007:1-150.
12. Vozár I. Serum laboratory markers for noninvasive diagnosis and monitoring of liver fibrogenesis in patients with chronic liver diseases. Bratisl Lek Listy 2005;106:123-126.

Prof. MUDr. Ladislav Turecký, CSc.

Ústav lek. chémie, biochémié a klinickej biochémié LFUK
Sasinkova 2, 811 08 Bratislava
ladislav.turecky@fmed.uniba.sk

VYBRANÉ PROGNOSTICKÉ FAKTORY PRI LIEČBE CHRONICKEJ HEPATITÍDY C PEGINTERFERÓNOM A RIBAVIRÍNOM

Branislav Kučinský, Martin Janičko, Gabriela Senajová, Peter Jarčuška

1. interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

Súhrn

Cieľ práce

Cieľom práce bolo zistiť, ktoré prognostické faktory ovplyvňujú úspešnú liečbu chronickej vírusovej hepatitídy C peginterferónom a ribavirínom.

Súbor pacientov

Do retrospektívnej analýzy bolo zaradených 48 pacientov (24 žien, 24 mužov) s chronickou hepatitídou C, genotyp 1. Vekový priemer súboru bol $46,2 \pm 12,2$ rokov. Primoterapia bola u 58,3% pacientov ($n=28$), opakovaná liečba u 41,7% pacientov ($n=20$), z ktorých 55% ($n=11$) predstavovali relapséri na predchádzajúcu liečbu a 45% ($n=9$) nonrespondéri. Cirhóza bola prítomná u 7 pacientov (14,6%). Liečba PEG IFN- α 2a bola aplikovaná u 29 pacientov (60,4%), 19 pacienti (39,6%) boli liečení PEG IFN- α 2b.

Výsledky

Celková prevalencia SVR v skúmanom súbore bola 43,8%. Pacienti, ktorí dosiahli SVR, mali nižší priemerný vek v porovnaní s nonSVR pacientmi ($p = 0,245$). EoTR ($p = 0,151$) a SVR ($p = 0,243$) vykazovala u mladších pacientov vyššiu prevalenciu. Virologická odpoveď bola lepšia u žien ako u mužov, nie však signifikantne. SVR dosiahlo 64,3% naivných pacientov, ale iba 15% pacientov s opakovanou liečbou ($p = 0,002$). V skupine predchádzajúcich nonresponderov sa nepodarilo dosiahnuť opakovanou liečbou SVR ani u jedného pacienta ($p = 0,001$). Prítomnosť cirhózy nesignifikantne znižovala pravdepodobnosť dosiahnutia SVR. Nedetekovateľná HCV RNA pri ukončení liečby významne zvyšovala pravdepodobnosť SVR (63,6%, $p < 0,001$). Neprítomnosť EVR alebo EoTR dosiahnutie SVR vylučovala.

Záver

Medzi faktory, ktoré predikovali dosiahnutie SVR patrili status prvoliečeného pacienta a HCV negativita pri ukončení liečby. Ďalšie faktory ako nižší vek, nižšia vírusová nálož, ženské pohlavie, vírusová kinetika vykazovali prognosticky priaznivý trend.

Kľúčové slová

Chronická hepatitída C – peginterferón – ribavirín - trvalá vírusová odpoveď - prognostické faktory

SELECTED PROGNOSTIC FACTORS OF CHRONIC HEPATITIS C TREATMENT BY PEGINTERFERON AND RIBAVIRIN

Branislav Kučinský, Martin Janičko, Gabriela Senajová, Peter Jarčuška

1st Dept of Internal Medicine UPJŠ LF and University Hospital, Tr. SNP 1, Košice

Abstract

Aim

To identify which prognostic factors determine successful treatment outcome in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon and ribavirin.

Patients

Retrospective analysis included 48 patients (24 women, 24 men) with genotype 1 chronic hepatitis C. Average age of the analysed cohort was 46.2 ± 12.2 years. Primotherapy was administered to 58.3% of patients ($n=28$), retreatment to 41.7% of patients ($n=20$), 55% ($n=11$) of which were relapsers to previous therapy and 45% ($n=9$) nonresponders. Cirrhosis was present in 7 patients (14.6%). PEG IFN- α 2a - treatment was administered to 29 patients (60.4%), 19 patients (39.6%) were treated with PEG IFN- α 2b.

Results

Patients who achieved SVR were younger compared to nonSVR patients ($p = 0.245$). Prevalence of

EoTR ($p = 0.151$) and SVR ($p = 0.243$) was higher in younger patients. Women had better virologic response than men, the difference, however, was not significant. SVR was achieved by 64.3% of naive patients, but only 15% patients with repeated treatment ($p = 0.002$). None of nonresponders to previous treatment was able to achieve SVR by retreatment ($p = 0.001$). The negative impact of cirrhosis on SVR was insignificant. Negative HCV RNA at the end of treatment significantly increased the chance of achieving SVR (63.6%, $p < 0.001$). Absence of EVR / EoTR excluded SVR.

Conclusion

Factors significantly associated with SVR were primotherapy and HCV RNA negativity at the end of treatment. Other factors such as younger age, lower viral load, female gender and on-treatment viral kinetics have similarly shown positive effect on SVR.

Key words:

Chronic hepatitis C – peginterferon – ribavirin - sustained virologic response – prognostic factors

Úvod

Akútna hepatitída C prechádza v 75-80% do chronickej hepatitídy C. Chronická hepatitída C môže progredovať do cirhózy pečene; u približne 20% neliečených pacientov, ktorí boli infikovaní hepatitídou C, sa v priebehu života vyvinie cirhóza pečene. V teréne cirhózy pečene môže vzniknúť hepatocelulárny karcinóm. Dekompenzovaná cirhóza pečene a hepatocelulárny karcinóm aj v ére transplantácie pečene veľmi často končia fatálne. Spontánne vyliečenie chronickej hepatitídy C je dokonca aj u pacientov s dlhodobou normálnymi hepatálnymi testami nemožné.

Zlatým štandardom liečby v prvých desiatich rokoch tohto storočia bola kombinovaná liečba pegylovaným interferénom a ribavirínom. Cieľom liečby chronickej hepatitídy C je dosiahnutie trvalej virologickej odpovede (SVR), ktorá je definovaná ako negativita HCV RNA 24 týždňov po ukončení liečby. Približne 40% doteraz neliečených pacientov s chronickou hepatitídou C dosiahlo po ukončení liečby pegylovaným interferénom a ribavirínom SVR. Ďalšími cieľmi liečby sú zlepšenie histologického nálezu (hlavne fibrózy), normalizácia ALT. Dlhodobým cieľom je zníženie výskytu cirhózy pečene a hepatocelulárneho karcinómu, ako aj zlepšenie celkového prežívania pacientov infikovaných vírusom hepatitídy C (3).

Cieľ práce

Cieľom práce bolo zistiť, ktoré prognostické faktory ovplyvňujú úspešnú liečbu chronickej vírusovej hepatitídy C.

Charakteristika súboru pacientov

Do retrospektívnej analýzy bolo zaradených 48 pacientov (24 žien, 24 mužov) s diagnostikovanou chronickou hepatitídou C, genotypu 1,

ktorí boli v rokoch 2003-2012 liečení v hepatologickej ambulancii I. internej kliniky Univerzitetnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach. Diagnóza chronickej hepatitídy bola stanovená na základe dôkazu HCV RNA metódou PCR. Podmienkou zaradenia do súboru bola ukončená liečba RBV a PEG IFN- α 2a (Pegasys) alebo PEG IFN- α 2b (Pegintron).

Vekový priemer súboru bol $46,2 \pm 12,2$ rokov. Z pôvodne plánovaného počtu 52 pacientov boli vyradení 4 pacienti z dôvodu absentujúcich virologických parametrov v sledovaných obdobiach. Naivní pacienti boli zastúpení 58,3% ($n=28$), opakovane liečení 41,7% ($n=20$), z ktorých 55% ($n=11$) predstavovali relapséri na predchádzajúcu liečbu a 45% ($n=9$) bolo nonrespondérov. Klinicky manifestná cirhóza bola prítomná u 7 pacientov (14,6%).

Liečba PEG IFN- α 2a (Pegasys) bola aplikovaná u 29 pacientov (60,4%), 19 pacienti (39,6%) boli liečení PEG IFN- α 2b (Pegintron). U 5 pacientov predstavovala týždenná dávka PEG IFN 100 μ g, u 13 pacientov 120 μ g a u 30 pacientov 180 μ g. Redukcia dávky PEG IFN nebola zaznamenaná ani u jedného pacienta. Použitá dávka RBV bola u 25 pacientov 1 000 mg/d, u 22 pacientov 1 200 mg/d a u 1 pacienta 800 mg/d. Dávka RBV bola v priebehu liečby redukovaná u 8 pacientov, z toho u 2 na menej ako 80% iníciaľne aplikovanej dávky. Prehľad základných charakteristík súboru je uvedený v tabuľkách 1-3.

U pacientov sa odobrala podrobná anamnéza a bol zhodnotený fyzikálny nález pre možné príznaky pokročilého ochorenia pečene. U pacientov sa hodnotila prítomnosť a dynamika vybraných faktorov, u ktorých sa predpokladal vzťah k virologickej odpovedi.

Hladina HCV RNA bola kvantitatívne stanovená pred začatím liečby metódou PCR v IU/ml

Tab. 1: Základná charakteristika súboru

Pohlavie	Vek (roky)	Predchádzajúca liečba
Ženy 24 (50%) Muži 24 (50%)	Priemer 46,2 ± 12,2 Medián 48 Rozmedzie 15-65	Naivní 28 (58,3%) Relapséri 11 (22,9%) Nonresponderi 9 (18,8%)

Tab. 2: Charakteristika vybraných parametrov u mužov a žien

	Muži (n=24)	Ženy (n=24)	p
Vek (roky)*	46 (37,52)	51 (44,58)	0,150
Liečba (n/%) prvá opakovaná - relaps opakovaná - non respondér	13(54,2%) 4 (16,7%) 7 (29,2%)	15 (62,5%) 7 (29,2%) 2 (8,3%)	0,154
Klinická Dg Ci (n/%)	6 (25%)	1 (4,2%)	0,102
ALT0 (% hornej ref. hodnoty)*	150 (102, 281)	165 (114, 275)	0,959
GMT0 (% hornej ref. hodnoty)*	82 (44, 152)	71 (53, 120)	0,902
Hemoglobín v 0. týždni liečby (g/l)*	150 (141, 160)	139 (120, 144)	0,002
Trombocyty v 0. týždni liečby (v 1 / μ l)**	148,62 ± 60,34	133,95 ± (14,18)	0,019
Cholesterol (mmol/l)**	4,2 ± 1,11	4,2 ± 0,67	0,936
LDL-cholesterol (mmol/l)*	2,30 (1,94; 3,15)	2,30 (2,04; 2,40)	0,782

*Medián (25,75 percentil)

**Priemer ± smerodajná odchýlka

Tab. 3: Rozdiely medzi naivnými a opakovane liečenými pacientmi

	Prvá liečba	Liečba opakovaná relaps	Liečba opakovaná non respondér	p
Vek (roky)*	42,67 ± 12,53	54,81 ± 6,19	46,66 ± 12,52	0,017
Klinická dg Ci (n/%)	5 (17,9 %)	0 (0%)	2 (22,2%)	0,281
ALT0 (% hornej ref. hodnoty)*	247 ± 144,25	130,54 ± 139,67	124,63 ± 92,59	0,006
GMT0 (% hornej ref. hodnoty)*	88,35 ± 56,02	118,96 ± 80,32	111,60 ± 104,86	0,434

*Priemer ± smerodajná odchýlka

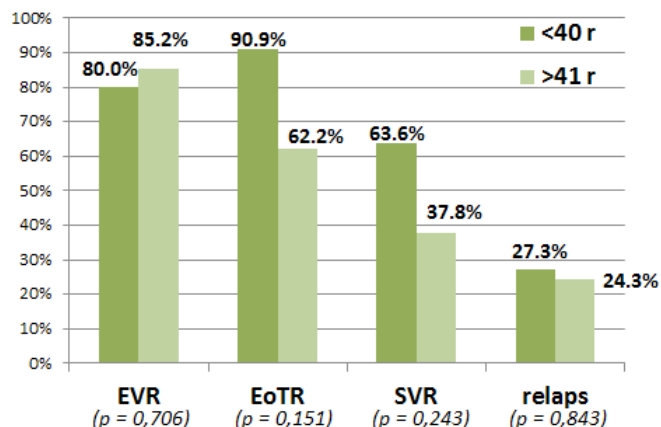
a počte kópií/ml. Virologická odpoveď sa hodnotila stanovovaním HCV RNA v 12. týždni liečby, pri ukončení liečby (48. týždeň) a 24 týždňov po ukončení liečby (72. týždeň). Nedeťkovateľná HCV RNA v 12. týždni liečby bola zadanovaná ako úplná včasná virologická odpoveď (cEVR). Negatívna HCV RNA v 48. týždni liečby bola považovaná za virologickú odpoveď pri ukončení liečby (EoTR), negativita v 72. týždni za trvalú virologickú odpoveď (SVR). EVR nebola stanovená u 16 pacientov.

Štatistické spracovanie výsledkov sa uskutočnilo prostredníctvom programu SigmaStat 3.5. V prípade normálneho rozloženia hodnôt sú výsledky uvedené ako priemer ± smerodajná odchýlka, v opačnom prípade ako medián (25., 75. percentil). Pri analýze rozdielov v kontinuálnej premennej medzi 2 skupinami sme pri normálnom rozložení hodnôt použili nepárový Studen-

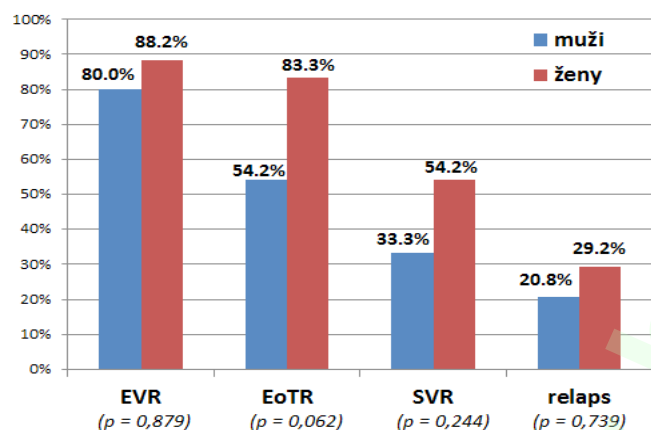
tot t-test, pri inom ako normálnom rozložení bol použitý Mannov-Whitneyho U-test. Jednorozmerná analýza rozptylu (ANOVA) bola použitá pri porovnaní viacerých skupín. Zastúpenie kategorických premenných v jednotlivých skupinách bolo analyzované chi-kvadrátovým testom. Štatistické vzťahy spĺňali kritérium štatistickej signifikancie pri hladine významnosti $p < 0,05$.

Výsledky

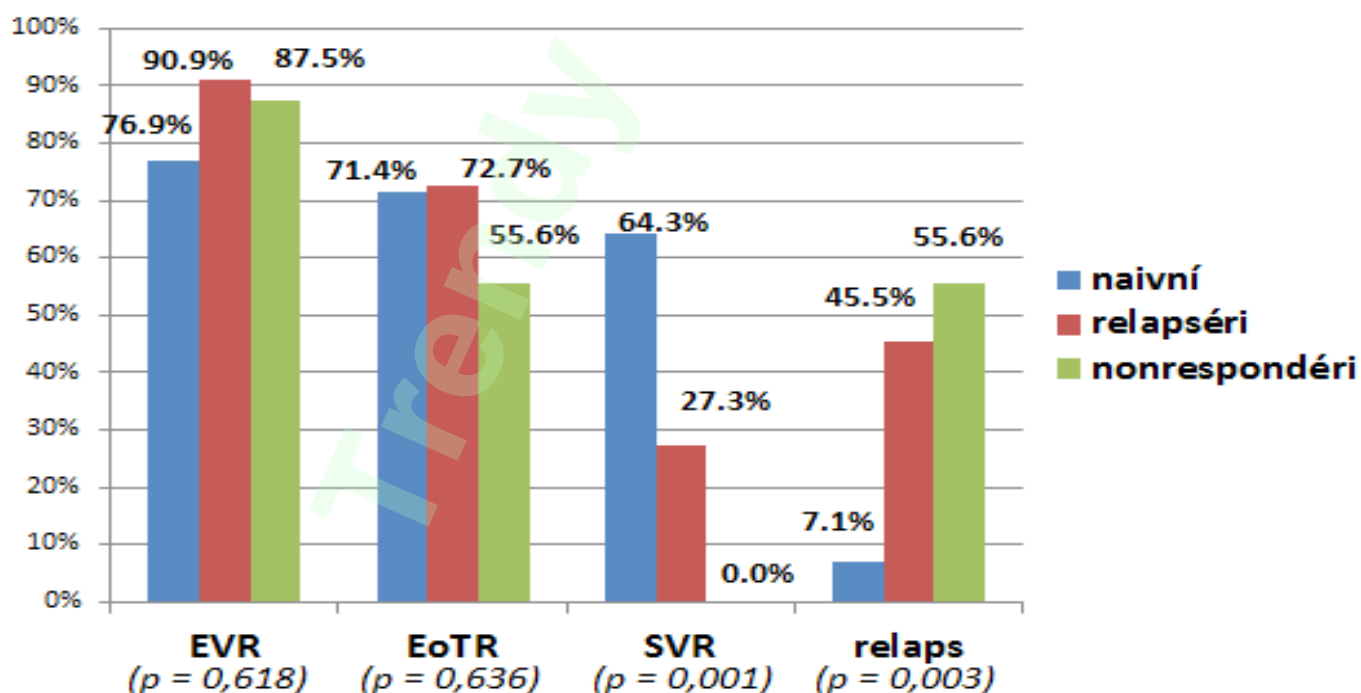
Celková prevalencia SVR v skúmanom súbore bola 43,8%. Pacienti s SVR mali nižší priemerný vek v porovnaní s nonSVR pacientmi ($p = 0,245$). Po vzore viacerých zahraničných prác bol následne súbor z hľadiska veku rozdelený 40. rokom na dve skupiny. Virologická odpoveď pri ukončení liečby ($p = 0,151$) a trvalá virologická odpoveď ($p = 0,243$) vykazovala u mladších pacientov vyššiu prevalenciu (obrázok 1).



Obr. 1: Závislosť virologickej odpovede od veku pacienta.



Obr. 2: Virologická odpoveď u mužov a žien.



Obr. 3: Prevalencia EVR, EoTR, SVR a relapsov u naivných pacientov a pacientov s opakovanou liečbou. Príslušná hodnota „p“ vyjadruje štatistickú významnosť rozdielov medzi uvedenými skupinami pacientov vzhľadom na danú virologickú odpoveď.

Virologická odpoveď u žien a mužov je znázornená na obrázku 2. Prevalencia negativity HCV RNA v každom zo stanovovaných intervalov bola u žien v porovnaní s mužmi vyššia. Najvyšší relatívny rozdiel, na hranici štatistickej významnosti ($p = 0,062$), vykazovala virologická odpoveď pri ukončení liečby.

Pacienti s prvou a opakovanou liečbou sa v EVR a EoTR významnejšie nelíšili. Bol však pozorovaný štatisticky signifikantný rozdiel v prevalencii SVR a výskyte relapsov. Trvalú virologickú odpoveď dosiahlo 64,3% naivných pacientov, ale iba 15% pacientov s opakovanou liečbou ($p = 0,002$). V skupine predchádzajúcich nonresponderov sa nepodarilo dosiahnuť opakovanou liečbou SVR ani u jedného pacienta ($p = 0,001$). Prehľad dosiahnutých výsledkov znázorňuje obrázok 3.

Rozdiely vo výskyte EVR, EoTR a SVR u pacientov s klinicky manifestnou cirhózou pečene sú uvedené v tabuľke 5. Prítomnosť cirhózy znižovala pravdepodobnosť dosiahnutia virologickej odpovede vo všetkých stanovovaných obdobiach; pre nízky počet pacientov v skupinách však výsledky štatisticky signifikantné neboli.

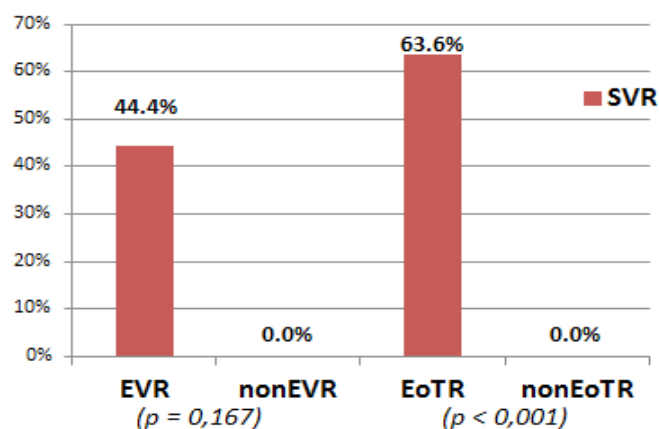
Vzťah SVR a vírusovej nálože ako kontinuálnej premennej sme hodnotili použitím neparametrického Mannov-Whitneyho U-testu. Medián vírusovej nálože pred začatím liečby bol vyšší v skupine nonSVR pacientov (tabuľka 6).

Tab. 5: Virologická odpoveď a výskyt cirhózy

	EVR n(%)	EoTR n(%)	SVR n(%)
Cirhóza (áno / nie)			
áno	3 (60,0%)	3 (42,9%)	3 (42,9%)
nie	24 (88,9%)	30 (73,2%)	18 (43,9%)
p	0,335	0,247	0,718

Tab. 6: HCV RNA na začiatku liečby u SVR a nonSVR pacientov

	Medián (IU/ml)	25. percentil (IU/ml)	75. percentil (IU/ml)	p
SVR	759 500	318 000	2 530 000	0,320
nonSVR	1 180 000	675 500	3 545 000	



Obr. 4: Vplyv dosiahnutia EVR a EoTR na prevalenciu SVR.

Výsledky analýzy vplyvu vírusovej kinetiky na SVR znázorňuje obrázok 4. Nedetekovateľná HCV RNA pri ukončení liečby významne zvyšovala pravdepodobnosť SVR (63,6%, $p < 0,001$). Nepriťomnosť EVR alebo EoTR dosiahnutie SVR vylučovala.

Dávka RBV a dávka alebo typ použitého PEG IFN nemali vplyv na výsledok liečby ani na žiadne z včasnejších meraní virémie. Nízky počet pacientov v jednotlivých skupinách limitoval štatistickú významnosť prítomných rozdielov. Prehľad distribúcie použitej liečby a jej vzťahu k virologickej odpovedi uvádza tabuľka 7.

Diskusia

Celková prevalencia SVR v sledovanom súbore pacientov (43,8%) bola vzhľadom na aplikovateľnú liečbu, jej trvanie a predpokladaný vírusový genotyp porovnateľná s výsledkami domácich aj zahraničných prác, ktoré prevalenciu SVR popisujú v rozmedzí 30-60% (1,5,6). Včasná virologická odpoveď bola prítomná u 84,4% pacientov ($n=27$), odpoveď na konci liečby u 68,8% pacientov ($n=33$). Výskyt relapsu bol porovnateľný s analýzou 159 pacientov liečených v rokoch 2003 až 2007 na Klinike infektológie a cestovnej medicíny v Košiciach (25% vs. 26%) (5).

Pravdepodobnosť relapsu najvýznamnejšie korelovala so skutočnosťou, či sa u pacienta jednalo o prvú liečbu (naivný), alebo terapiu PEG IFN a RBV už v minulosti absolvoval. Relaps bol zaznamenaný u 7,1% pacientov s primoterapiou, 45,5% relapsérov na predchádzajúcu liečbu a 55,5% nonresponderov na predchádzajúcu liečbu ($p = 0,003$). Status naivného pacienta vystupoval ako prognosticky priaznivejší aj z hľadiska SVR (64,3%). SVR dosiahlo len 27,3% relapsérov a ani jeden nonresponder na predchádzajúcu liečbu ($p = 0,001$). Uvedený trend potvrdzujú aj údaje pochádzajúce zo štúdie EPIC 3, ktorá analyzovala odpoveď u 2 293 pacientov s predchádzajúcim zlyhaním liečby.

Tab. 7: Vplyv charakteru liečby na virologickú odpoveď

Faktor	počet	EVR n (%)	EoTR n (%)	SVR n (%)
Typ PEG IFN				
2a	29	15 (83,3%)	22 (75,9%)	15 (51,7%)
2b	19	12 (85,7%)	11 (57,9%)	6 (31,6%)
P		0,759	0,320	0,281
Dávka RBV				
800 mg	1	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)
1000 mg	25	15 (83,3%)	17 (71,4%)	12 (48%)
1200 mg	22	11 (84,6%)	15 (68%)	9 (42,9%)
P		0,905	0,780	0,623
Redukcia RBV				
áno	8	3 (100%)	6 (75%)	5 (62,5%)
nie	40	24 (82,8%)	27 (67,5%)	16 (40%)
p		0,958	1,000	0,435

Celková miera dosiahnutej SVR bola 22%, pričom v skupine pacientov s relapsom po predchádzajúcej liečbe bol výskyt SVR v porovnaní s nonrespondermi vyšší (38% vs. 14%) (7). Opakovane liečení pacienti sú preto z hľadiska SVR jednoznačne kompromitovanou skupinou. Alternatívou pri opakovanej liečbe je použitie iného druhu PEG IFN, vyšších dávok PEG IFN alebo RBV a predĺženie trvania liečby na 72 týždňov. Príchod DAA prináša novú perspektívu do liečby predchádzajúcich relapsérov a nonresponderov (4).

Pozorovaná vyššia prevalencia SVR u žien (54,2% vs. 33,3%, $p = 0,244$) je v zhode s existujúcimi štúdiami a priemerným vekom nášho súboru. Vplyv hladiny estrogénov na SVR nemožno vylúčiť, keďže priemerný vek žien bol 51 rokov. Trend vyššej prevalence SVR u žien nedosiahol úroveň štatistickej signifikancie. Najväčší rozdiel medzi pohlaviami, na hranici štatistickej významnosti ($p = 0,062$), vykazovali EVR a EoTR.

Pacienti mladší ako 40 rokov dosahovali SVR častejšie v porovnaní s osobami vyššieho veku (63,6% vs. 37,8%). Rovnaký charakter vykazovala EoTR, v oboch prípadoch však vzťah nebol štatisticky významný. Vekový medián v skupine SVR pacientov bol v porovnaní s nonSVR pacientmi nižší (43,8 vs. 48 rokov). Pozorované výsledky sa zhodujú so štúdiami na veľkom počte pacientov, ktoré potvrdzujú lepšiu senzitivitu na liečbu u mladších pacientov. Priemerný vek SVR pacienta v spomínanej práci slovenských autorov bol 41 rokov, zatiaľ čo u pacientov s relapsom 48,7 a nonresponderov 43,7 rokov (5). Často citovanou štúdiou v súvislosti s vplyvom veku na výsledok liečby u HCV infikovaných pacientov je práca Frieda (2002). V nej bol vek <40 rokov označený za nezávislý prediktívny faktor dosiahnutia SVR ($p < 0,001$) (1). Naše výsledky je však potrebné interpretovať v kontexte vysokého zastúpenia opakovane liečených osôb (41,7%) s nízkou mierou SVR, ktorých priemerný vek bol významne vyšší (51,15 rokov). Pre dosiahnutie relevantných výsledkov je preto potrebné hodnotiť vplyv veku v homogénnej populácii naivných pacientov.

Kinetika zmien hladín HCV RNA počas liečby sa jednoznačne považuje za prediktívny faktor liečebnej odpovede. HCV RNA v 12. týždni a pri ukončení liečby v našej práci korelovali s dosiahnutím, resp. nedosiahnutím SVR. SVR sa nepodarilo zaznamenať u žiadneho z pacientov, ktorí mali detekovateľnú HCV RNA v 12. alebo 48. týždni liečby. Fried (2002) popisuje u

pacientov bez EVR prevalenciu SVR len 3% (1). Štatisticky významný vzťah k SVR preukázala v našej práci EoTR ($p < 0,001$). Prediktívnu hodnotu negativity HCV RNA v 4. týždni liečby sme nemohli zhodnotiť.

Medián vírusovej nálože pred liečbou bol u pacientov, ktorí dosiahli SVR, nižší v porovnaní s non SVR pacientmi (759 500 vs. 1 180 000 IU/ml, $p = 0,3200$).

Viacere práce popisujú koreláciu dávky RBV s prevalenciou SVR (2). Táto hypotéza sa však v našom prípade nepotvrdila. Rovnako druh ani dávka PEG IFN nemala vplyv na SVR ani žiadnu z ostatných virologických odpovedí. Nevýznamné rozdiely v SVR a EoTR sú vysoko pravdepodobne dôsledkom častejšieho použitia PEG IFN- α 2a u naivných pacientov, t.j. pacientov s lepšou odpoveďou na liečbu. Pozorovania sú v zhode s výsledkami prezentovanými rozsiahlou prospektívnou štúdiou IDEAL, ktorej cieľom bolo porovnať efektivitu oboch typov PEG IFN. Na vzorke 3 070 pacientov sa nezistil rozdiel v prevalencii SVR medzi pacientmi liečenými PEG IFN- α 2a a PEG IFN- α 2b (6). V štúdiu pozorovaný nižší výskyt relapsov pri liečbe PEG IFN- α 2b sa v našej analýze nepotvrdil. Genotypizácia HCV sa nerealizovala u všetkých pacientov. Na základe známej geografickej distribúcie HCV sa dá predpokladať vysoké zastúpenie genotypu 1b. Rovnako sa nevykonala genotypizácia pacientov z hľadiska IL28B. Biopsia pečene sa nerealizovala pre kontraindikácie alebo odmietnutie u 35 pacientov. Napriek tomu, že nebola potvrdená žiadna štatisticky významná spojitosť medzi histologickým nálezom a sledovanými vírusovými odpoveďami, pre nízky počet pacientov v skupinách nie je možné existenciu takéhoto vzťahu vylúčiť.

Záver

Primárnym terapeutickým cieľom pri liečbe CHC je dosiahnutie SVR. Medzi faktory, ktoré predikovali dosiahnutie SVR v našej práci, patrili status prvoliečeného pacienta a HCV negativita pri ukončení liečby. Ďalšie faktory ako nižší vek, nižšia vírusová nálož, ženské pohlavie, vírusová kinetika vykazovali prognostický priaznivý trend, rozdiely však nedosiahli úroveň štatistickej významnosti. Výsledky našej práce sú v zhode s informáciami v dostupnej literatúre.

Zoznam skratiek

ALT	alanínaminotransferáza	IU/ml	medzinárodná jednotka/mililiter
cEVR	kompletná včasná virologická odpoveď	LDL	lipoproteíny s nízkou denzitou
Gi	cirhóza	nonEoTR	pacient bez virologickej odpovede pri ukončení liečby
DAA	priamo účinkujúce protívirusové liečivá	nonEVR	pacient bez včasnej virologickej odpovede
DNA	deoxyribonukleová kyselina	nonSVR	pacient bez trvalej virologickej odpovede
EoTR	odpoveď pri ukončení liečby	PCR	polymerázová reťazová reakcia
EVR	včasná virologická odpoveď	PEG IFN- α	pegylovaný interferón alfa
GMT	gamaglutamyltransferáza	RBV	ribavirín
HCV	vírus hepatitídy C	RNA	ribonukleová kyselina
IFN- α	interferón alfa		

Literatúra

1. Fried MW, Schiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;347(13):975-982.
2. Jarčuška P, Bodnárová B, Veseliny E, Zakuciová M. Ribavirín v liečbe chronickej hepatitídy C. *Gastroenterol Prax* 2007;4(4):193-198.
3. Jarčuška P, Dražilová S, Janičko M, Veseliny E. Liečba chronickej hepatitídy C. *Gastroenterol prax* 2011;10(1):25-32.
4. Jarčuška P, Schréter I, Skladaný L, Oltman M. Opakovaná liečba nonresponderov a pacientov s relapsom na predchádzajúcu liečbu hepatitídy C interferónom a ribavirínom. *Trendy v hepatológii* 2010;2(2):13-18.
5. Kristian P, Schréter I, Virág L et al. Výsledky liečby chronickej hepatitídy C pegylovaným interferónom a ribavirínom na klinike infektológie a cestovnej medicíny v Košiciach. *Trendy v hepatológii* 2010;2(2):23-27.
6. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009;361(6):580-593.
7. Poynard T, Colombo M, Bruix J et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009;136(5):1618-1628.

CHRONICKÁ GRANULOMATÓZNA CHOROBA S POSTIHNUTÍM PEČENE – OPIS DVOCH PRÍPADOV

Andrej Karaman¹, Miroslav Žigrai¹, Adriana Gregušová¹, Štefan Hrušovský¹, Hana Kayserová², Filip Danninger³

¹I. interná klinika Dionýza Diešku SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica akad. L. Dé-rera

²Imunologická ambulancia, Univerzitná nemocnica Bratislava, Podunajské Biskupice

³Chirurgická klinika SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica akad. L. Dé-rera

Súhrn

Chronická granulomatózna choroba (CHGCH) je zriedkavá, geneticky podmienená choroba, ktorá je charakteristická rekurentnými, život ohrozujúcimi bakteriálnymi a mykotickými infekciami a tvorbou granulómov. Častou komplikáciou CHGCH sú hepatálne abscesy. Ich liečba nie je jednoduchá, obvykle vyžaduje multidisciplinárny prístup. Prezentujeme kazuistiky 2 pacientov s CHGCH a hepatálnymi abscesmi. V liečbe akútnej infekcie sme okrem cielenej antibiotickej liečby pristúpili k chirurgickej intervencii a použili interferón gama s následným klinickým zlepšením.

Kľúčové slová

Chronická granulomatózna choroba – hepatálne abscesy – granulómy – interferón gama

CHRONIC GRANULOMATOUS DISEASE WITH LIVER MANIFESTATION– DESCRIPTION OF TWO CASES

Andrej Karaman¹, Miroslav Žigrai¹, Adriana Gregušová¹, Štefan Hrušovský¹, Hana Kayserová², Filip Danninger³

¹1st Department of Internal Medicine of Dionýz Dieška, Slovak Medical University in Bratislava, Memorial Derer Hospital

²Immunology Ambulance, University Hospital Bratislava

³Department of Surgery, Slovak Medical University in Bratislava, Derer Hospital

Chronic granulomatous disease (CGD) is a rare, genetically determined disease that is characterized by recurrent life threatening bacterial and fungal infections and granulomatous formation. Hepatic abscesses are a common complication of CGH. Their treatment can be difficult and usually requires a multidisciplinary approach. We present two case reports of 2 patients with CGD and hepatic abscesses. In the treatment of acute infection in addition to antibiotic therapy we have used the surgical intervention and interferon gamma resulting in the clinical improvement.

Key words

Chronic granulomatous disease - hepatic abscesses – granulomas – interferon gamma

Úvod

Chronická granulomatózna choroba (CHGCH) je zriedkavá, geneticky podmienená choroba. Patrí do skupiny primárnych imunodeficientných stavov, pri ktorej fagocyty nie sú schopné produkovať voľné kyslíkové radikály, čím vzniká porucha vnútrobunkového usmrtenia fagocytovaných mikroorganizmov. Následkom sú rekurentné, život ohrozujúce bakteriálne a mykotické infekcie a tvorba granulómov v mnohých orgánoch, ktoré vznikajú ako odpoveď na chronický zápal (6).

Príčinou CHGCH je geneticky podmienený defekt enzýmu NADPH oxidázy vo fagocytujú-

cich bunkách (neutrofil, monocyt, makrofág a eozinofil), ktorý je zodpovedný za tvorbu superoxidového aniónu a iných voľných kyslíkových radikálov (6). Vzostup spotreby kyslíka a tvorby superoxidového aniónu vo fagocytoch sa označuje ako respiračné vzplanutie. NADPH oxidáza je enzýmový komplex, ktorý sa skladá z 5 proteínov. Mutácie génov pre proteíny gp91, p22, p47, p67 zodpovedajú za doposiaľ známe prípady CHGCH. 65% prípadov CHGCH predstavuje mutácia génu pre proteín gp 91 a je viazaná na X chromozóm (X-CHGCH). Mutácie génov ostatných proteínov vedú k autozomálne recesívnej forme dedičnosti (1).

Prevalencia (CHGCH) nie je presne známa. Výskyt CHGCH vo svete sa odhaduje na 1 prípad na 220-500 tisíc obyvateľov. Ročne sa narodí viac ako 20 pacientov s CHGCH (6). V rokoch 1957 – 2008 sa zdiagnovalo na Slovensku 8 pacientov a v Českej republike 26 pacientov (4). Choroba sa obyčajne diagnostikuje v detstve, no môže sa zistiť až v dospelosti. V literatúre je známy prípad ženy s anamnézou pečeňových abscesov a Crohnovej choroby, s pneumóniou, u ktorej diagnostikovali CHGCH v 53. roku (10). Choroba postihuje najmä mužov, pretože väčšina mutácií je viazaná na X chromozóm.

Klinický obraz. Najčastejšie ide o pneumónie, hnisavé lymfadenitídy, abscesy kože a orgánov, osteomyelitídy, povrchové kožné infekcie (celulitída, impetigo) (15). Častou komplikáciou sú hepatálne abscesy (3). Etiologicky ide o infekcie, ktoré vyvoláva: *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *Salmonella species*, *Burkholderia (Pseudomonas) cepacia*, *Nocardia*, *Aspergillus species*, *Candida species*. (5,14). U viac ako 75% pacientov vznikajú počas prvých piatich rokov života. Dalším znakom CHGCH je tvorba granulómov v koži, v dutých a solídnych orgánoch. Granulómy v gastrointestinálnom a urogenitálnom trakte môžu viesť k obštrukcii v uvedenej oblasti (11). Na rozdiel od iných imunodeficientných stavov CHGCH nie je asociovaná so zvýšeným výskytom nádorov.

Diagnostika CHGCH vyžaduje podrobné imunologické vyšetrenie, vrátane funkčného vyšetrenia leukocytov v teste respiračného vzplanutia a genetické vyšetrenie, ktoré odhalí typ mutácie.

Liečba. Základnými cieľmi v manažmente pacientov s CHGCH je včasná diagnostika infekcií, cielená a dostatočne dlho podávaná antimikrobiálna liečba, antimikrobiálna profylaxia a imunomodulačná liečba. V liečbe akútnej infekcie využívame širokospektrálne antibiotiká, azolové antimykotiká. V prípade zlyhania konzervatívnej liečby, napr. pečeňových abscesov alebo nekrotizujúcej lymfadenitídy, je často potrebná chirurgická intervencia (7). Ak ide o život ohrozujúcu infekciu, možno zvážiť podanie rastového faktora granulocytov alebo dexametazónom indukovanú granulocytovú transfúziu od zdravého darcu.

Na dennú profylaxiu bakteriálnych infekcií sa odporúča trimetoprim-sulfametoxazol a na prevenciu mykotických infekcií itraconazol (2,9). Vďaka kombinovanej antimikrobiálnej profylaktickej liečbe sa znížil výskyt závažných infekcií 10-násobne (13). V súčasnosti sa na zníženie výskytu závažných infekcií odporúča imunomodulačná liečba interferónom gama.

Odporúčaná dávka je 50 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ subkutánne trikrát za týždeň (8). Presný mechanizmus účinku IFN-gama nie je známy. Predpokladá sa, že jeho pôsobenie spočíva v posilnení iných ciest zničenia mikroorganizmov nezávislých od oxidačného vzplanutia fagocytov. Najčastejším nežiaducim účinkom po jeho podaní je horúčka, bolesti hlavy a príznaky podobné chrípke (6). Na liečbu granulómov, ktoré vedú k obštrukcii v gastrointestinálnej a urogynecologickej oblasti, sa používajú kortikoidy (6). Jedinou liečebnou metódou, ktorá môže viesť k vyliečeniu pacientov s CHGCH, je transplantácia hematopoetických kmeňových buniek. Najviac úspešnou býva u detí a v prípade HSCT od HLA identického súrodenca (12). Úspešnosť HSCT sa však jednoznačne zaručiť nedá. V posledných rokoch sa do popredia záujmu lekárov dostáva génová terapia so snahou o trvalú genetickú korekciu krvotvorných kmeňových buniek (1). Je však stále v štádiu experimentálneho skúmania.

Kazuistika č. 1

V kazuistike č.1 opisujeme 26-ročného pacienta s CHGCH, u ktorého sa choroba diagnostikovala v jeho 12 rokoch. Jej stanoveniu predchádzali opakované infekčné komplikácie v skorom detskom veku.

- Novorodenec: generalizovaná furunkulóza
- 2-, 4-, 5-mesačný: bronchopneumónia
- 2-ročný: podkožné abscesy po očkovaní
- 3-ročný: tuberkulóza periférnych lymfatických uzlín
- 10-ročný: krčná lymfadenitída
- 12-ročný: absces v pečeni
- 14-ročný: krčná lymfadenitída, aftózna stomatitída opakovane
- 19-ročný: absces v pečeni

Prehľad osobnej anamnézy z kazuistiky č. 1

V apríli 1998, vo svojich 12 rokoch, bol hospitalizovaný v Detskej fakultnej nemocnici v Bratislave pre febrilitu so sprievodnou aftóznou stomatitídou. Na brušnej sonografii sa zistil pečeňový absces a imunologickými vyšetreniami sa potvrdilo podozrenie na CHGCH. Následné genetické vyšetrenia odhalili, že sa jedná X-CHGCH.

Terajšie ochorenie: Na jeseň roku 2006 sme pacienta prijali na našu kliniku pre anamnézu

1 týždeň trvajúcich bolestí brucha a febrilit do 40°C spojených s triaškou. Z liekov dlhodobo užíval kotrimoxazol 2 x 480 mg a flukonazol 2 x 150 mg ako antibakteriálnu a antimykotickú profylaktickú liečbu. Pred prijatím sa pacientovi diagnostikoval pri brušnej sonografii absces v pravom laloku pečene veľkosti 8,5 cm a pacient začal užívať cefuroxim v dávke 2 x 500 mg. Napriek ATB liečbe pretrvávali febrility a na kontrolnej sonografii brucha sa konštatovala progresia pečeňového abscesu, ktorý mal veľkosť 11 cm.

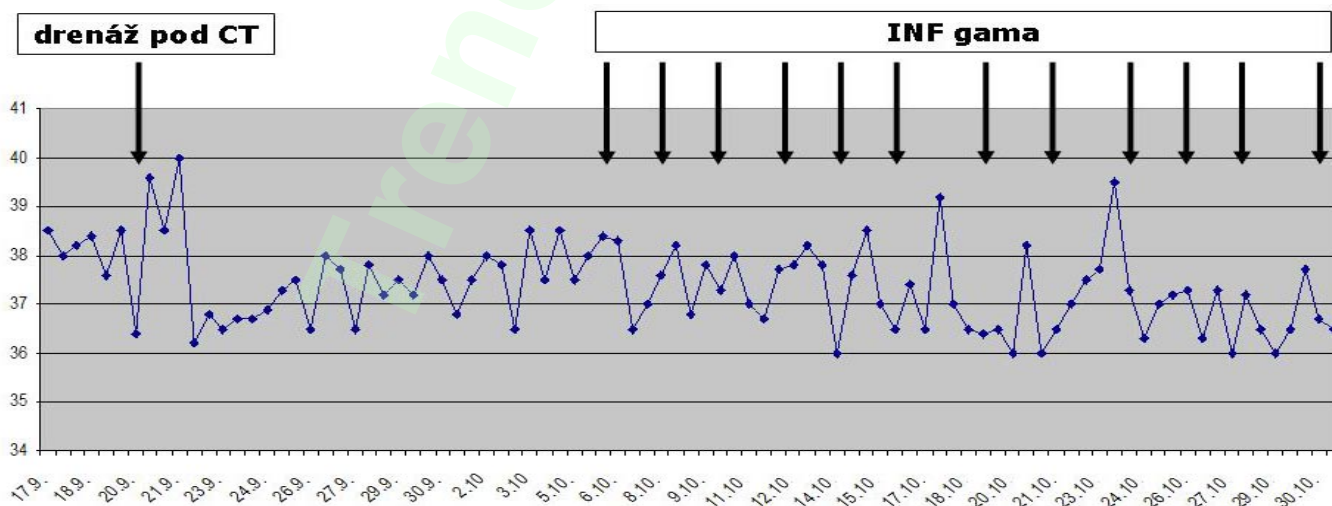
Objektívny nález pri prijatí: hmotnosť 73 kg, výška 175 cm, BMI 24,0, krvný tlak 120/80 mmHg, pulzová frekvencia 72/min. V objektívnom náleze dominoval brušný nález s palpačnou citlivosťou v epigastriu bez jednoznačne hmatnej rezistencie.

Laboratórne pri prijatí: sedimentácia erytrocytov 120/140, krvný obraz: leukocyty 11,63 x 10⁹/l, neutrofilny 8,51 x 10⁹/l, hemoglobín 84 g/l, prokalcitonín 1,03, neopterin 15,9, C reaktívny proteín (CRP) 210 mg/l, fibrinogén 10,2 g/l. Biochemické vyšetrenie odhalilo hypoalbuminémiu 24 g/l, hypergamaglobulinémiu 32,5 g/l. Z hepatálnych enzýmov bola mierne zvýšená aktivita ALP 5,99 μ kat/l, GMT 1,93 μ kat/l; hodnoty bilirubínu, kreatinínu, Na a K boli v referenčnom rozmedzí. Zistila sa znížená fagocytárna aktivita 68%. Opakovane odobraté hemokultúry pri horúčke boli pod ATB clonou sterilné. Napriek zmene antibiotickej liečby na metronidazol 3 x 500 mg i.v. a piperacilín/tazobaktám 3 x 4,5g i.v. pretrvávali febrility, stúpali zápalové parametre. Preto sme pristúpili k punkcii pečeňového abscesu pod CT kontrolou a evakovali sme 60 ml hnisavého exsudátu s kultivačným nálezom

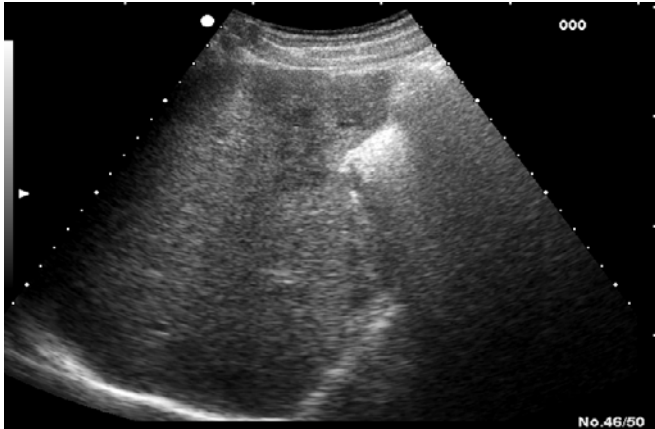
Staphylococcus aureus. V ďalšom priebehu hospitalizácie sa stav komplikoval bolesťami brucha s peritoneálnym dráždením a poklesom hemoglobínu v krvnom obraze (hemoglobín 85..68 g/l). Pacientovi sme podali 2 koncentráty erytrocytov a preložili ho na Chirurgickú kliniku, kde bol operovaný. Pri operačnej revízii sa zistila difúzna purulentná peritonitída s kultivačným nálezom *Staphylococcus aureus*. Zdrojom hnisavej secernácie bolo miesto po punkcii pečeňového abscesu, ktoré sa spontánne uzavrelo a stav sa riešil drenážou pravého subfrenického priestoru a cavum Douglasi. Po operácii napriek cielenej antibiotickej liečbe (ciprofloxacín, rifampicín) pretrvávali febrility. Klinické zlepšenie nastalo až po pridaní interferónu gama do liečby v dávke 50 μ g s.c. 3 x týždenne, po ktorom došlo k postupnému poklesu febrilit. Priebeh teploty pred a po podaní interferónu gama je na obrázku 1.

V ďalšom priebehu hospitalizácie pacienta preložili naspäť na naše pracovisko, kde sme pokračovali v cielenej antibiotickej liečbe a imunomodulačnej liečbe interferónom gama. Pri tejto liečbe pretrvávali už iba subfebrility s výstupmi horúčky v súvislosti s podaním interferónu gama. Zápalové markery, až na pretrvávajúcu zvýšenú hladinu CRP, postupne poklesli. Na kontrolnej brušnej sonografii pečeňový absces vymizol, v jeho mieste ostali malé granulómy. Obraz granulómov v pečeni je na obrázku 2.

Pacient pokračoval v dispenzárnej starostlivosti pediatra a imunológa. Jeho klinický stav od nastavenia na imunomodulačnú liečbu interferónom gama 10/2006 bol relatívne stabilizovaný. V septembri 2007 mal inguinálny



Obr. 1: Teplotná krivka pacienta z kazuistiky č. 1



Obr. 2: Granulómy v pečeni - 40. deň po punkcii pečeneového abscesu

absces a septembri 2008 sinusitídu, ktoré sa zvládli konzervatívnou antibiotickou liečbou. V novembri 2008 sa stav komplikoval febrilitami do 39,0°C, bolesťami brucha a vzostupom zápalových parametrov (CRP 98,2 mg/l). Na CT brucha sa abscesové ložisko nezistilo. Na dopĺňujúcom PET vyšetrení (2.12.2008) sa našiel peripankreatický absces 2,5 x 1,5 cm. Následne bol hospitalizovaný na našom pracovisku od 8.12.2008 – 5.1.2009 za účelom i.v. antibiotickej liečby. Po opakovane modifikovanej antibiotickej liečbe sa klinický stav postupne upravil, febrility odzneli a zápalové markery poklesli (CRP pri prepustení 21,4 mg/l).

Odvtedy pacient nemal infekčné komplikácie. Užíva dlhodobú profylaktickú liečbu trimetoprim/sulfametoxazol 480 mg 2 x 2 tbl denne, flukonazol 2 x 200 mg denne a interferón gama 3 x 100 µg týždenne subkutánne po premedikácii paracetamolom.

Kazuistika č. 2

V kazuistike č. 2 opisujeme 24-ročného pacienta s CHGCH, ktorý bol hospitalizovaný na našom pracovisku na jar 2008 pre febrility a CT nález abscesov v pečeni.

Osobná anamnéza pacienta je v porovnaní s pacientom z kazuistiky č. 1 chudobnejšia na výskyt infekčných komplikácií v prvých rokoch života. Choroba sa u pacienta diagnostikovala v jeho 10 rokoch, kedy sa pri brušnej sonografii a CT brucha zistili 2 abscesy v pečeni. Imunologickým vyšetrením sa potvrdila diagnóza chronickej granulomatóznej choroby, genetické vyšetrenie preukázalo, že sa jedná o X-CHGCH.

- 3-ročný: aftózna stomatitída
- 7-ročný: nekomplikovaná varicela

- 1x ročne ľahké vírusové infekcie horných dýchacích ciest
- 8-ročný: febrility, pozit. MTXII, CT a Rtg hrudníka – negat.
- 10-ročný: 2 mesiace rekurentná hyperpyrexia (IX-XII)
- osteomyelitída čeluste vľavo
- abscedujúca inguinálna lymfadenitída (Staphylococcus species)
- o 6 mesiacov absces pečene – USG brucha - 2 ložiská

Prehľad osobnej anamnézy z kazuistiky č. 2

V terajšom ochorení pacient udával pri prijatí 10 dní trvajúce febrility do 39,2°C bez triašky a pichavé bolesti pod pravým rebrovým oblúkom. Dlhodobo užíval trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) 2 x 480 mg. Na ambulantne zrealizovanom CT brucha sa zistil absces v pravom subfréniu veľkosti 6,5 x 6,0 cm a abscesy v pravom laloku pečene veľkosti 4,5 x 5cm, ktoré splynuli. Pacient začal empiricky užívať ciprofloxacín 2 x 500 mg tbl a flukonazol 100 mg 1 tbl denne.

Objektívny nález pri prijatí: hmotnosť 62 kg, výška 169 cm, BMI 22,0, krvný tlak 120/80 mmHg, pulzová frekvencia 96/min. V objektívnom náleze dominoval astenický habitus a hmatná pečeň, ktorá cca o 2 cm presahovala pravý rebrový oblúk.

Laboratórne pri prijatí: sedimentácia erytrocytov 70/74, leukocytóza 13,9 x 10⁹/l s neutrofiliou 11,2 x 10⁹/l, koncentrácia hemoglobínu 123 g/l, trombocyty 397 x 10⁹/l, prokalcitonín 0,57, neopterin 28,2, CRP 191,6 mg/l, fibrinogén 9,3 g/l, albumín 27,6 g/l, hypergamaglobulinémia 21,4 g/l. Bilirubín, hepatálne enzýmy, kreatinín, Na, K boli v referenčnom rozmedzí. Zistila sa mierne znížená fagocytárna aktivita 69%. Test oxidačného vzplanutia granulocytov za použitia prietokovej cytometrie preukázal normálnu spontánnu aktivitu granulocytov, ale bez odpovede oxidačného vzplanutia po stimulácii. Hemokultúry boli opakovane negatívne, výsledky sérologických vyšetrení boli negatívne, vyšetrenia na voľný antigén Candida albicans a Aspergillus fumigatus boli negatívne. Pri brušnej sonografii sme našli subfrénický absces veľkosti 7 x 2 cm a v pravom laloku sústavu 4 abscesov do 1 cm a 1 absces 3 x 3 cm. Do liečby sme empiricky pridali antibiotiká so zameraním na predpokladanú infekciu Staphylococcus aureus a na odporúčanie imunológa interferón gama. Napriek opakovane menenej antibiotickej liečbe (vankomycín, klindamycín, levofloxacín, mero-

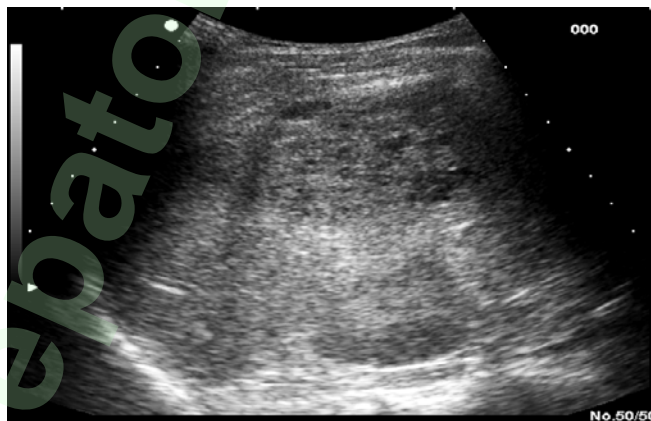
penem) pretrvávali febrility i zvýšené zápalové parametre. Následne sme pristúpili k diagnostickej punkcii pečeneového abscesu s kultivačným nálezom *Staphylococcus aureus*. Vykonali sme drenáž subfrenického abscesu (7 dní), upravili sme antibiotickú liečbu podľa citlivosti (linezolid). Asi 5 týždňov po pridaní interferónu gama do liečby a 2 týždne po drenáži subfrenického abscesu sme zaznamenali zlepšovanie klinického i laboratórneho nálezu. Febrility sa zmiernili, boli len jedenkrát denne, leukocyty sa normalizovali ($8,7 \times 10^9/l$) a CRP pokleslo na 74,4 mg/l. Pretrvávala zrýchlená sedimentácia erytrocytov 90/100. Priebeh teplotnej krivky pacienta je na obrázku 3.

Pri kontrolnej brušnej sonografii sa v mieste pečeneových abscesov objavili drobné granulómy a v mieste subfrenického abscesu pretrvávala drobná tekutinová kolekcia. Obraz abscesov a granulómov v pečeni je na obrázkoch 4 a 5.

Od nastavenia na liečbu interferónom gama nemal infekčné komplikácie. Od hospitalizácie na našej klinike 1-3/2008 pribral 10 kg, zmaturoval a aktuálne študuje na vysokej škole. V marci 2009 bol na ambulantnej kontrole u imunológa. Udával výbornú chuť do jedla, dobrú toleranciu primeranej fyzickej námahy, športuje. Občas máva subfebrilné teploty po podaní interferónu gama. Fyzikálny nález bol v norme. Na brušnej sonografii bol normálny obraz pečene, tekutinová kolekcia v mieste subfrenického abscesu vymizla. Je nastavený na dlhodobú profylaktickú liečbu trimetoprim-sulfametoxazolom 2 x 960 mg a intrakonazolom 200 mg denne a imunomodulačnú liečbu interferónom gama v dávke 3 x 50 μ g týždenne subkutánne.



Obr. 4: Abscesy v pečeni

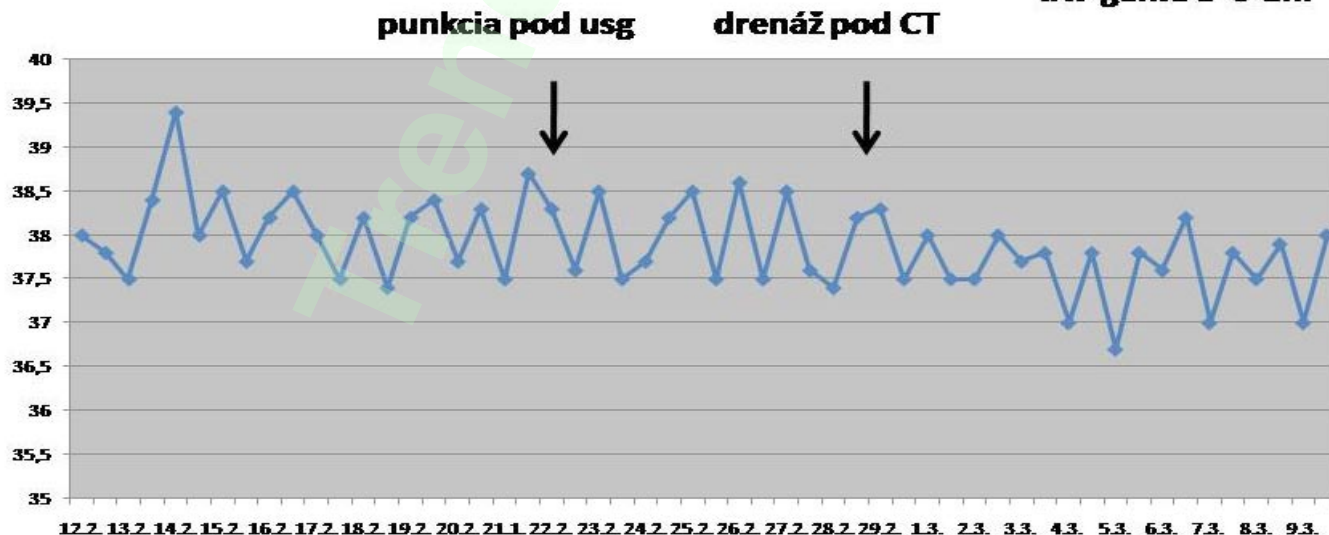


Obr. 5: Vývoj granulómov v pečeni po 1 mesiaci liečby

Diskusia

V poslednej dobe rastie počet pacientov s CHGCH diagnostikovaných v neskoršom detstve alebo v dospelosti. Tento fakt sa vysvetľuje neskorším rozpoznaním choroby a diagnostikovaním miernejších prípadov autozomálne recesívnej formy choroby a nepozornosťou pri antibiotickej liečbe infekcií, ktoré by mohli byť

INF gama a 3 dni



Obr. 3: Teplotná krivka pacienta z kazuistiky č. 2

asociované s CHGCH (15). Často postihnutým orgánom pri CHGCH je pečeň. U obidvoch našich pacientov sa choroba diagnostikovala v detstve, v čase, keď sa u nich manifestovali prvýkrát pečenné abscesy. Okrem cielenej antibiotickej liečby sme v liečbe recidivujúceho pečenného abscesu u obidvoch pacientov použili interferón gama s dobrým klinickým efektom, čo potvrdzujú aj údaje z literatúry (4). Išlo o prvých dvoch pacientov v Slovenskej republike, ktorí sa začali liečiť interferónom gama. U obidvoch pacientov sme pristúpili k chirurgickej intervencii. U pacienta z kazuistiky č. 1 sa stav komplikoval po punkcii a evakuácii pečenného abscesu purulentnou peritonitídou, pre ktorú bol pacient operovaný. Vďaka komplexnej liečbe, vrátane liečby interferónom gama, sa stav po podarilo priaznivo zvládnuť. V druhom prípade sme u pacienta pre neúspech konzervatívnej liečby realizovali drenáž subfrenického abscesu, po ktorej sme pozorovali klinické zlepšenie. Chirurgická intervencia v prípade zápalových infekčných komplikácií nie je bežná. Je potrebné ju dôkladne zvážiť, nakoľko riziko chirurgických komplikácií je pomerne veľké. V určitých indikovaných prípadoch však môže viesť k zvládnutiu infekcie (6).

Záver

Chronická granulomatózna choroba je zriedkavá, geneticky podmienená choroba. Mali by sme o nej uvažovať v prípade rekurentných bakteriálnych a mykotických infekcií, nehojajúcich sa rán. Rozhodujúce v diagnostike je funkčné vyšetrenie leukocytov v testoch respiračného vzplanutia a genetické vyšetrenie, ktoré odhalí typ mutácie. Profylaktická antimikrobiálna (trimetoprim-sulfametoxazol, itraconazol) a imunomodulačná liečba interferónom gama je celoživotná a vedie k zníženiu výskytu život ohrozujúcich infekcií. Liečba infekcie musí byť dôrazná, dostatočne dlhá, obyčajne vyžaduje hospitalizáciu pacienta a podávanie antibiotík, resp. antimykotík, parenterálne. Častou komplikáciou sú pečenné abscesy, kde sa zvyčajne kultivačne zistí *Staphylococcus aureus*. Pri zlyhaní konzervatívnej liečby pečenných abscesov je potrebná chirurgická intervencia.

Donedávna pacienti s CHGCH umierali v prvom alebo druhom decéniu. So zlepšením diagnostiky a liečby vzrástla i očakávaná dĺžka života pacientov a choroba sa stáva aktuálnym problémom v internej medicíne.

Literatúra

1. Assari T. Chronic granulomatous disease, fundamental stages in our understanding of CGD. *Medical Immunology* 2006;5(4):1186-1193.
2. Gallin JI, Alling DW, Mallech HL et al. Intraconazole to prevent fungal infections in chronic granulomatous disease. *N Engl J Med* 2003;348(24):2416-2422.
3. Hussain N, Feld JJ, Kleiner DE. Hepatic abnormalities in patients with chronic granulomatous disease. *Hepatology* 2007;45(3):675-683.
4. Janda A, Čížnár P, Daňková E et al. Pacienti s chronickou granulomatózní nemocí v České a Slovenské republice. *Alergie* 2010;12(2):112-120.
5. Jones LB, McGrogan P, Flood TJ. Chronic granulomatous disease in the United Kingdom and Ireland: a comprehensive national patient-based registry. *Clin Exp Immunol* 2008;152(2):211-218.
6. Lawrence W. Chronic granulomatous disease, eMedicine, 2009, www.emedicine.com
7. Lublin M, Bartlett DL, Danforth DN et al. Hepatic abscess in patients with chronic granulomatous disease. *Ann Surg* 2002;235(3):383-391.
8. Marciano BE, Wesley R, De Carlo ES et al. Long-term interferon-gamma therapy for patients with chronic granulomatous disease. *Clin Infect Dis* 2004;39(5):692-699.
9. Margolis DM, Melnick DA, Alling DW, Gallin JI. Trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis in the management of chronic granulomatous disease. *J Infect Dis* 1990;162(3):723-726.
10. Ramanuja S, Wolf KM, Sadat MA et al. Newly diagnosed chronic granulomatous disease in a 53-year-old woman with Crohn disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95(2):204-209.
11. Rosenzweig SD. Inflammatory manifestations in chronic granulomatous disease (CGD). *Clin Immunol* 2008;28(suppl. 1):S67-72.
12. Seger RA, Gungor T, Belhoradsky BH et al. Treatment of chronic granulomatous disease with myeloablative conditioning and an unmodified hemopoietic allograft: a survey of the European experience, 1985-2000. *Blood* 2002;100(13):4344-4350.
13. Seger RA. Modern management of chronic granulomatous disease. *Br J Haemat* 2008;140(3):255-266.
14. Soler-Palacin P, Margareto C, Llobet P et al. Chronic granulomatous disease in pediatric patients: 25 years of experience. *Allergol Immunopathol* 2007;35(3):83-89.
15. Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RG jr et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore)* 2000;79(3):155-169.

MUDr. Andrej Karaman

1. interná klinika SZU

Univerzitná Nemocnica Bratislava, Nemocnica akad. L. Déreza, Limbová 5, 833 05 Bratislava

HEPATITÍDA E – OCHORENIE S PRIBÚDAJÚCIM VÝZNAMOM

Zuzana Paraličová, Ivan Schréter

Klinika infektológie a cestovnej medicíny LF UPJŠ a UN L. Pasteura Košice

Súhrn

Vírusová hepatitída E je enterálne prenosné ochorenie, ktoré sa endemicky vyskytuje v subtropických a tropických krajinách s nižším hygienickým štandardom, najmä v Ázii a Afrike. Spôsobuje sporadické ochorenia i rozsiahle epidémie, ku ktorým dochádza po kontaminácii pitnej vody. V Ázii je najčastejšou príčinou klinicky manifestnej akútnej hepatitídy u dospelých. V Európe sa hepatitída E vyskytuje sporadicky, zvyčajne ako importovaná nákaza, ale pribúda výskyt autochtónnych ochorení vyvolaných genotypom 3. Tento typ ochorenia vykazuje určité odlišnosti, hlavne čo sa týka prenosu nákazy. Genotyp 3 cirkuluje u ošípaných a iných druhov zvierat, k humánnym nákazám dochádza hlavne prenosom zo zvierat. Článok podáva prehľad najnovších poznatkov o hepatitíde E.

Kľúčové slová

Hepatitída E – epidemiológia – klinické príznaky - liečba

HEPATITIS E - A DISEASE WITH INCREASING IMPORTANCE

Zuzana Paraličová, Ivan Schréter

Clinic of infectology and travel medicine, UPJŠ LF and University Hospital, Košice

Abstract

Viral hepatitis E is enterally transmitted disease that is endemic in subtropical and tropical countries with low hygienic standards, mostly in Asia and Africa. It causes not only sporadic disease but also large epidemics that are linked to contaminated drinking water. It is also the most common cause of symptomatic acute viral hepatitis in adults in Asia. The incidence of viral hepatitis E in Europe is sporadic mostly as imported disease, but there is an increasing trend of autochthonous diseases caused by type 3 viral genotype. This viral genotype has several different features including different mode of transmission. The viral genotype 3 circulates in swine and other animal species therefore transmission occurs after ingestion of contaminated meat or contact with infected animal. The article reviews the latest knowledge on hepatitis E.

Key words

Hepatitis E – epidemiology – clinical symptoms - treatment

Úvod

Vírusová hepatitída E je enterálne prenosné ochorenie, ktoré sa endemicky vyskytuje v subtropických a tropických krajinách s nižším hygienickým štandardom, najmä v Ázii a Afrike. Spôsobuje sporadické ochorenia i rozsiahle epidémie, ku ktorým dochádza po kontaminácii pitnej vody. V Ázii je najčastejšou príčinou klinicky manifestnej akútnej hepatitídy u dospelých. V Európe sa hepatitída E vyskytuje sporadicky, zvyčajne ako importovaná nákaza, ale pribúda výskyt autochtónnych ochorení vyvolaných genotypom 3.

Etiológia

Do roku 1980 sa za jediného vyvolávateľa enterálne prenosných hepatitíd považoval vírus hepatitídy A. Nové ochorenie – hepatitída E - bolo prvýkrát rozpoznané v roku 1980, jeho

pôvodca, vírus hepatitídy E, bol prvýkrát objavený v roku 1983 (2) a v rokoch 1990-1991 bol identifikovaný jeho genóm (14). Postupne sa ukázalo, že jeho výskyt je väčší, ako sa pôvodne predpokladalo. Endemicky sa vyskytuje v subtropických a tropických krajinách s nižším hygienickým štandardom, najmä v Ázii a Afrike. Spôsobuje sporadické ochorenia i rozsiahle epidémie, ku ktorým dochádza po kontaminácii pitnej vody. V súčasnosti sa vírus hepatitídy E považuje za najčastejšieho vyvolávateľa akútnej klinicky manifestnej hepatitídy u dospelých v Centrálnej a juhovýchodnej Ázii. V Severnej Afrike a na Strednom východe zaujíma 2. miesto za vírusom hepatitídy B (13). Donedávna sa myslelo, že v rozvinutých krajinách Európy a Severnej Ameriky sa vyskytujú len importované ochorenia, postupne však v týchto oblastiach narastá počet autochtónnych ochorení. Tieto sú

spôsobené iným genotypom a prenos a priebeh ochorenia vykazuje určité odlišnosti (1).

Doteraz boli zistené 4 rôzne genotypy vírusu, ktoré vyvolávajú ochorenie u ľudí. **Genotyp 1** zapríčiňuje najviac humánných nákaz, endemicky sa vyskytuje v tropických krajinách Ázie a Afriky. **Genotyp 2** je pomerne zriedkavý a vyskytuje sa v Centrálnnej Amerike a Afrike. **Genotyp 3** má celosvetové rozšírenie, bol nájdený u ošípaných aj iných zvierat (jelene, diviaky, hlodavce, mäkkýše) v Európe, Ázii, v Severnej i Južnej Amerike a je pôvodcom sporadických autochtónnych ochorení u ľudí. **Genotyp 4** je tiež pomerne zriedkavý, vyskytuje sa vo východnej Ázii u ošípaných a vyvoláva ojedinelé prípady ochorenia u ľudí. Genotypy 3 a 4 sú menej virulentné ako genotypy 1 a 2 (13). Genotyp 3 spôsobuje miernejšie ochorenia ako genotyp 4 (11). Genotypy 3 a 4 boli nájdené u ošípaných, ukazuje sa však, že nevedú u nich k vzniku ochorenia (10). U vtákov bol nájdený aj genotyp 5, ktorý nevyvoláva nákazu u ľudí. Všetky 4 humánne genotypy predstavujú jediný sérotyp, čo je dôležité pre diagnostiku ochorenia a vývoj účinnej vakcíny.

Séroprevalencia protilátok anti-HEV sa geograficky líši. V jednotlivých regiónoch Ázie dosahuje viac ako 60%. Zaujímavé je, že v Egypte je jedna z najvyšších prevalencií – až 80%, pričom tu nedochádza k rozsiahlym epidémiám, len k sporadickému, relatívne zriedkavému výskytu ochorenia. Výsledky štúdií ukazujú, že v Egypte cirkuluje atenuovaný genotyp 1, čo vedie k nízkemu výskytu klinicky manifestnej hepatitídy E s nízkou mortalitou (3). Séroprevalencia anti-HEV v Európe a USA sa pohybuje do 4-10%, čo nekoreluje s nízkym výskytom ochorenia. Väčšina ochorení v rozvinutých krajinách je importovaných z endemických oblastí a spôsobená genotypom 1. Boli však popísané aj zriedkavé autochtónne ochorenia vyvolané genotypom 3. Za najvýznamnejšiu cestu prenosu týchto ochorení sa považuje prenos zo zvierat (ošípané, jelene), ako je spomenuté vyššie (16). V štúdiu zameranej na výskyt HEV v bravčovom mäse a fekáliách bol zistený najvyšší výskyt vírusu v Taliansku (53%), v Španielsku bol v 39% vzoriek, a v Čechách v 7,5% vzoriek. Vo vzorkách klobás sa v spomínanej štúdiu našiel vírus iba v Španielsku – v 6%. Vo všetkých prípadoch išlo o genotyp 3 HEV, čo poukazuje na široký výskyt tohto genotypu v bravčovej produkcii (5). V inej štúdiu z Francúzska našli HEV v 8 z 18 vyšetrovaných vzoriek klobás (44%), taktiež išlo o genotyp 3 (9). Na druhej strane je výskyt au-

tochtónnych prípadov hepatitídy E u ľudí v Európe nízky, aj keď séroprevalencia anti-HEV sa pohybuje od 4-10% a podľa výsledkov štúdie u darcov krvi na juhozápade Francúzska dosahuje až 52,5% (9). Nízky výskyt infekcie genotypom 3 u ľudí v porovnaní s výskytom u ošípaných sa vysvetľuje jednak nižšou patogenitou a tiež tým, že človek nie je dominantný hosťiteľ tohto genotypu. Nakoľko dostupnosť diagnostických testov a ich senzitivita i špecificita veľmi varíujú, je pravdepodobné, že je hepatitída E nedostatočne diagnostikovaná, a skutočný výskyt môže byť vyšší (13).

Patogenéza

Podľa doterajších poznatkov sa ukazuje, že na vzniku ochorenia spôsobenom HEV participuje poškodenie pečene spôsobené imunologickým mechanizmom a zároveň priamym cytopatickým efektom vírusu a vaskulitída mediovaná komplexom vírusový antigén + protilátka (11).

Klinický obraz

Inkubačná doba hepatitídy E je 4-6 týždňov. Hepatitída E je akútne „self – limiting“ ochorenie – ochorenie so spontánnym uzdravením, ktoré varíruje čo do závažnosti priebehu od inaparentného až po fulminantný. Väčšina infekcií má mierny, subklinický priebeh hlavne u detí, u ktorých sú klinické príznaky zriedkavé (16). Mortalita u mužov a netehotných žien je <0,1%. Nízka infekčná dávka zvyčajne vedie k inaparentnej infekcii. Pri manifestnom ochorení medzi najčastejšie symptómy patria celková slabosť, myalgie, bolesti brucha, nauzea, zvracanie a horúčka. U niektorých pacientov sa objaví ikterus, svetlé sfarbenie stolice, tmavý moč a svrbenie kože. V laboratórnom náleze bývajú zvýšené hladiny aminotransferáz (AST- aspartátaminotransferáza a ALT – alanínaminotransferáza) a bilirubínu. Pri cholestatickom priebehu sa zvyšuje aj alkalická fosfatáza (ALP) a γ -glutamyltransferáza (GMT). Ochorenie je bez sérologického dôkazu nerozoznatelné od akútnej hepatitídy A, celkovo má však o niečo vyššiu mortalitu 1-4%. Hepatitída E má veľmi závažný, fulminantný priebeh u gravidných žien, hlavne v 3. trimestri. Ochorenie u nich často vedie k zlyhaniu pečene a vo viac ako 25% končí smrťou. Príčina závažného priebehu v gravidite nie je nateraz presne objasnená. Môže byť výsledkom hormonálnych a imunologických zmien a ukazuje sa súvislosť medzi redukciou expresie progesterónového receptora a fatálnym priebehom (12). Mortalita bola asociovaná aj s vyso-

kou vírusovou náložou a zníženou T-bunkovou imunitnou odpoveďou (15). Hepatitída E v gravidite okrem toho, že je spojená s častým úmrtím žien, býva spojená aj s vysokým podielom potratov, predčasných pôrodov a úmrtí živonarodených detí krátko po pôrode (8).

Ochorenie u imunokompetentných jedincov neprechádza do chronicity a nedochádza ani k relapsom. Boli však pozorované viaceré prípady chronickej hepatitídy E v Európe, vyvolané genotypom 3 u imunosuprimovaných jedincov po transplantácii orgánov alebo pri infekcii vírusom HIV (4). Výskyt chronickej hepatitídy E v endemických krajinách Ázie a Afriky nie je známy (1).

Diagnostika

Diagnóza hepatitídy E je založená na výsledkoch sérologických vyšetrení. Pre ochorenie svedčí pozitivita protilátok v triede IgM, najčastejšie sa používajú ELISA testy. Najvyššie titre IgM protilátok sú v období 1-4 týždňov od vzniku ochorenia. Po troch mesiacoch je u väčšiny infikovaných hladina IgM protilátok nedetekovateľná. Diagnóza môže byť stanovená aj na základe dynamiky titra IgG protilátok, ktoré sú najvyššie v 2-4 týždni ochorenia a následne rýchlo klesajú. Z molekulárnych testov sa používa RT-PCR, pomocou ktorej môže byť HEV RNA detekovaná v stolici alebo v krvi zvyčajne do 5 týždňov od začiatku ochorenia. Toto vyšetrenie však na Slovensku nie je bežne dostupné.

Liečba

U imunokompetentných osôb hepatitída E zvyčajne odznie spontánne a nevyžaduje antivírusovú liečbu. Liečba je, podobne ako u ostatných typov akútnych vírusových hepatitíd, založená na diétno-režimových opatreniach a symptomatickej liečbe. K regenerácii pečene môžu napomôcť hepatoprotektívne látky. Pri ťažkej infekcii bol skúšaný ribavirín s dobrou odpoveďou (6). Na posúdenie efektu ribavirínu v liečbe fulminantnej hepatitídy E sú však potrebné ďalšie

štúdie. Nateraz je jedinou liečebnou alternatívou pre pacientov s fulminantným pečeňovým zlyhaním transplantácia pečene. U pacientov s chronickou hepatitídou E je liečbou voľby redukcia imunosupresie, pokiaľ to stav pacienta umožňuje. Ďalšiu možnosť predstavuje liečba pegylovaným interferénom. Nakoľko pri liečbe interferénom môže dôjsť k rejekcii transplantátu, neodporúča sa na liečbu u pacientov s transplantovaným orgánom. U pacientov, u ktorých ani po redukcii imunosupresie nedôjde k spontánnemu vyliečeniu, sa môže podať Ribavirín v monoterapii po dobu minimálne 3 mesiacov. Údaje o liečbe chronickej hepatitídy E sú však limitované malým počtom (16).

Prevenčia

Vzhľadom na fekálne-orálny prenos ochorenia, dôležitú úlohu v prevencii hepatitídy E zohráva dôsledné dodržiavanie hygienických opatrení a zvýšenie hygienickej úrovne v endemických oblastiach. Podanie nešpecifického imunoglobulínu nevedie k zabráneniu vzniku ochorenia. Klinicky sa skúšajú experimentálne rekombinantné vakcíny derivované z kapsidového génu HEV, nateraz sú v štádiu skúšania II/III, ich efekt sa ukazuje byť sľubný (7). V súčasnosti je použitie vakcíny čínskej výroby schválené v Číne od decembra roku 2011. V Európe ani v USA vakcína nateraz nie je komerčne dostupná.

Záver

Vzostupný trend vo výskyte hepatitídy E v Európe v posledných rokoch ukazuje, že ide o typ akútnej hepatitídy, ktorý je zdravotným problémom nielen v rozvojových krajinách s endemickým výskytom, ale stále viac aj v krajinách s vyspelou ekonomikou. Nakoľko boli zistené viaceré prípady chronickej hepatitídy E u imunokompromitovaných ľudí, hlavne po transplantácii orgánov, je potrebné na ňu myslieť nielen u pacientov s nešpecifikovanou akútnou ale aj chronickou hepatitídou.

Literatúra

1. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: Current status. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1484-1493.
2. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20:23-31.
3. Blackard JT, Rouster SD, Nady S et al. Characterization of symptomatic hepatitis E virus (HEV) infections in Egypt. *J Clin Virol* 2009;46(2):140-144.
4. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE et al. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009;361:1025-1027.
5. Di Bartolo I, Diez-Valcarce M, Vasickova P et al. Hepatitis E Virus in Pork Production Chain in Czech Republic, Italy, and Spain, 2010. *Emerg Infect Dis* 2012;18(8):1282-1289.
6. Gerolami R, Borentain P, Raissouni F et al. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol* 2011;52:60-62.
7. Kamili S: Toward the development of a hepatitis E vaccine. *Virus Research Volume* 2011;161(1):93-100.
8. Kumar A, Beniwal M, Kar P et al. Hepatitis E in pregnancy. *J Gynaecol Obstet* 2004;85(3):240-244.
9. Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abrevanel F et al. Hepatitis E Virus Antibodies in Blood Donors, France. *Emerg Infect Dis* 2011;17(12):2309-2312.
10. Martín M, Segaleés J, Huang FF et al. Association of hepatitis E virus (HEV) and postweaning multisystem wasting syndrome (PMSW) with lesions of hepatitis in pigs. *Vet Microbiol* 2007;122:16-24.
11. Mushahwar I K. Hepatitis E Virus: Molecular Virology, Clinical Features, Diagnosis, Transmission, Epidemiology, and Prevention. *J Med Virol* 2008;80:646-658.
12. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int* 2008;28:1190-1199.
13. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 2008;48: 494-503.
14. Reyes GR, Yarbough PO, Tam AW et al. Hepatitis E virus (HEV): the novel agent responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Gastroenterol Jpn*. 1991;26(Suppl 3):142-7.
15. Srivastava R, Aggarwal R, Sachdeva S et al. Adaptive immune responses during acute uncomplicated and fulminant hepatitis E. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:306-311.
16. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infection. *Gastroenterology* 2012;142:1388-1397.

Trendy v hep

VÝSKYT HEPATITÍDY E V KOŠICIACH

Zuzana Paraličová, Ivan Schréter, Martin Novotný

Klinika infektológie a cestovnej medicíny LF UPJŠ a UN L. Pasteura Košice

Súhrn

Vírus hepatitídy E spôsobuje akútnu hepatitídu s enterálnym prenosom. Najvyššia prevalencia ochorenia je v endemických oblastiach Ázie, Afriky a Južnej Ameriky, kde sa vyskytujú sporadické ochorenia i rozsiahle epidémie. V Európe sa hepatitída E vyskytuje sporadicky, zvyčajne ako importovaná nákaza, ale pribúda výskyt autochtónnych ochorení vyvolaných genotypom 3, ktorý je rozšírený u rôznych druhov zvierat, môže sa však preniesť na človeka a spôsobiť manifestné ochorenie. Na Slovensku boli zaznamenané len ojedinelé prípady importovaného ochorenia. Vzhľadom na rôznorodú dostupnosť a citlivosť diagnostických testov je predpoklad, že výskyt ochorenia je vyšší ako sa pôvodne predpokladalo. Na Klinike infektológie a cestovnej medicíny v Košiciach v období rokov 2006-2012 boli 4 prípady hepatitídy E. Vo všetkých prípadoch išlo o importovanú nákazu. Práca podáva prehľad klinických a laboratórnych údajov týchto pacientov.

Kľúčové slová

Hepatitída E – výskyt – Košice - importovaná nákaza

INCIDENCE OF HEPATITIS E IN KOŠICE

Zuzana Paraličová, Ivan Schréter, Martin Novotný

Clinic of infectology and travel medicine, UPJŠ LF and University Hospital, Košice

Abstract

Virus of hepatitis E causes acute hepatitis with enteral transmission. The highest prevalence of the disease is on endemic areas of Asia, Africa and South America, where are sporadic disease and widespread epidemics. In Europe hepatitis E occurs sporadically, mostly as imported disease, but there is an increasing trend of autochthonous diseases caused by type 3 viral genotype. The viral genotype 3 circulates in different animal species and causes also human disease. With the view of a variable availability and sensitivity of diagnostic tests, there is a presumption that the incidence may be higher than previously anticipated. There are only several reported cases of imported viral hepatitis E in Slovakia, with 4 cases diagnosed at the Department of Infectious Diseases in Kosice during 2006-2012. All cases were imported. This article reviews all clinical and laboratory data of aforementioned cases.

Key words

Hepatitis E – occurrence – Košice - imported disease

Úvod

Vírusová hepatitída E je ochorenie známe od 80-tych rokov minulého storočia. Nový vírus – pôvodca akútnej non-A a non-B hepatitídy s enterálnym prenosom – bol prvýkrát objavený v roku 1983 (2) a v rokoch 1990-1991 bol identifikovaný jeho genóm (6). Vírus spôsobuje sporadické ochorenia i rozsiahle epidémie v krajinách s teplým podnebím a nízkym hygienickým štandardom. Hepatitída E sa v industrializovaných krajinách Európy a Severnej Ameriky donedávna považovala za výlučne importovanú nákazu, pribúda však počet autochtónnych ochorení. Pri porovnaní hepatitídy E v endemických tropických krajinách

a v rozvinutých krajinách Európy a Severnej Ameriky boli pozorované určité rozdiely, hlavne v prenose a priebehu ochorenia. Je to spôsobené rozdielnymi genotypmi vírusu. (1). Doteraz boli zistené 4 rôzne genotypy vírusu, ktoré vyvolávajú ochorenie u ľudí. **Genotyp 1** je najrozšírenejší a zapríčiňuje najviac humánných nákaz, endemicky sa vyskytuje v tropických krajinách Ázie a Afriky. **Genotyp 2** je pomerne zriedkavý a vyskytuje sa v Centrálnej Amerike a Afrike. **Genotyp 3** má celosvetové rozšírenie, bol nájdený u ošípaných aj iných zvierat v Európe, Ázii a Amerike, ukazuje sa však, že nevedie u nich k vzniku ochorenia (4). Je pôvodcom sporadických autochtónnych ochorení u ľudí,

ku ktorým dochádza najčastejšie prenosom zo zvierat. **Genotyp 4** je tiež pomerne zriedkavý, vyskytuje sa vo východnej Ázii u ošípaných a vyvoláva ojedinelé prípady ochorenia u ľudí. Nízky výskyt infekcie genotypom 3 u ľudí v porovnaní s výskytom u ošípaných sa vysvetľuje jednak nižšou patogenitou vírusu, a tým, že človek nie je dominantný hosťiteľ tohto genotypu. Akútna hepatitída E sa klinickým priebehom veľmi podobá na hepatitídu A. Priebeh môže variovať od asymptomatického (často u detí) až po fulminantný so zlyhaním pečene, ku ktorému dochádza veľmi často, až v 25%, u gravidných žien. Diagnostika ochorenia je založená na sérologickom vyšetrení špecifických protilátok. Nakoľko dostupnosť diagnostických testov a ich senzitivita i špecificita veľmi varírujú, je pravdepodobné, že je hepatitída E nedostatočne diagnostikovaná a skutočný výskyt môže byť vyšší (5). Väčšina ochorení v Európe sú importované nákazy. Podobne je tomu aj na Slovensku. V roku 2003 boli opísané prvé prípady importovanej hepatitídy E na Slovensku (8). Výskyt hepatitídy E v košickom regióne sme sledovali v predkladanej práci.

Súbor pacientov a metodika

Retrospektívne sme analyzovali súbor pacientov s diagnostikovanou hepatitídou E, ktorí boli hospitalizovaní, resp. ambulantne liečení na Klinike infektológie a cestovnej medicíny v Košiciach (KICM). Sledovali sme obdobie od roku 2006, kedy bola hepatitída E v Košiciach diagnostikovaná prvýkrát. Vyšetrenie genotypu zrealizované nebolo. Vzhľadom na malý súbor uvádzame popis jednotlivých prípadov.

Výsledky

Na Klinike pre infekčné choroby v Košiciach boli v období rokov 2006-2012 celkom 4 prípady hepatitídy E. V súbore boli dve ženy a dvaja muži. Vekový priemer bol 44 rokov. Vo všetkých prípadoch išlo o importovanú nákazu. Klinické a laboratórne údaje o pacientoch sú znázornené v tabuľke 1.

Pacientka č. 1: 48-ročná žena pôvodom z Ruska, s prechodným pobytom na Slovensku. Bola v rokoch 2005-6 v Rusku, v oblasti Sibírskej tajgy. Po príchode na Slovensko bola vyšetrená na Stredisku pre cudzokrajné choroby, ťažkosti nemala žiadne. V rámci skriningového odberu bola zistená elevácia transamináz (AST 19 μ kat/l, ALT 21,7 μ kat/l), cholestatických enzýmov (GMT 7,75 μ kat/l, ALP 5,6 μ kat/l) a bilirubínu 39,7 μ mol/l. Hospitalizáciu odmietla. Stav sa postupne spontánne upravil. Sérologickým vyšetrením sa vylúčili hepatitídy A-C, hepatitída E bola vyšetrená testom Western blot, boli pozitívne IgM aj IgG protilátky.

Pacient č. 2: 66-ročný muž, Slovák, bol na dovolenke na Kube v októbri 2007. V marci 2008 začali uňho dyspeptické obtiaže, nechutenstvo, výrazná únava, ožltol. Pri laboratórnom vyšetrení bola zistená vysoká aktivita pečeňových enzýmov: AST 25,3 μ kat/l, ALT 29,27 μ kat/l, GMT 4,57 μ kat/l, ALP 2,96 μ kat/l, hladina bilirubínu bola 65,3 μ mol/l. Pacient bol hospitalizovaný na KICM v Košiciach, pri hepatoprotektívnej medicíne, diéte a kludovom režime došlo postupne k spontánnej úprave stavu. Sérologickými vyšetreniami bola vylúčená akútna hepatitída A, B i C. Pacient bol prepustený v dobrom stave s diagnózou *Nešpecifikovaná akútna hepatitída*. Po prepustení sme dostali výsledok Western Blot testu na hepatitídu E, v ktorom bola pozitívna protilátok triedy IgM aj IgG.

Pacient č. 3: 31-ročný muž, Slovák, s pozitívnou cestovateľskou anamnézou. V roku 2011 bol v Indii, v Dillí, 3 týždne po návrate začali ťažkosti: zvýšené potenie, zimnica, bolesti hlavy, myalgie, artralgie. Laboratórne výsledky ukázali relatívnu lymfocytózu 50% a miernu eleváciu transamináz (AST 1,03 μ kat/l, ALT 1,23 μ kat/l, GMT 0,47 μ kat/l, ALP 1,38 μ kat/l), bilirubín bol v norme. Sérologickými vyšetreniami na záchyt vírusových hepatitíd bola testom Western blot zistená pozitívna anti-HEV protilátok v triede IgM, IgG protilátky boli negatívne. Klinický stav aj laboratórne výsledky sa spontánne upravili.

Tab. 1: Údaje o sledovaných pacientoch s hepatitídou E

pacient	vek	krajina	ID* mesiac	klinické príznaky	ikterus	AST (μ kat/l)	ALT (μ kat/l)	GMT (μ kat/l)	ALP (μ kat/l)
žena	48	Rusko	1	žiadne	nie	19	21,7	7,75	5,6
muž	66	Kuba	5	stredné	áno	25,3	29,3	4,6	3,0
muž	31	India	1	mierne	nie	1,03	1,23	norma	norma
žena	30	Pakistan	2	stredné	výrazný	9,2	4,9	norma	norma

* ID - inkubačná doba

Pacient č. 4: 30-ročná žena, pôvodom z Pakistanu, ochorela 2 mesiace po príchode na Slovensko, bola hospitalizovaná na KICM v Košiciach v roku 2012. V klinickom obraze dominovalo zvracanie, anorexia a ikterus. V laboratórnom náleze bola ťažká anémia, elevácia transamináz (AST 9,2 μ kat/l, ALT 4,9 μ kat/l) a progredujúca hyperbilirubinémia (bilirubín 181-337 μ mol/l), hladiny GMT a ALP boli v norme. Sérologickým vyšetrením sa vylúčili hepatitídy A, B a C. Diagnóza hepatitídy E bola stanovená na základe pozitivity protilátok anti-HEV IgM testom Western blot. Stav sa pri režimovo – diétnych opatreniach a symptomatickej liečbe postupne zlepšoval. K normalizácii pečenej testov došlo dva mesiace od vzniku ochorenia.

Diskusia

Za posledných 10 rokov boli na KICM hospitalizovaní ev. ambulantne liečení celkom 4 pacienti s hepatitídou E. Vo všetkých 4 prípadoch išlo o importovanú nákazu z endemických oblastí. Nebol zaznamenaný ani jeden prípad autochtónneho ochorenia. Na druhej strane je nutné uviesť, že vzhľadom na ťažšiu dostupnosť diagnostických sérologických vyšetrení neboli protilátky proti hepatitíde E vyšetřované u pacientov s akútnou hepatitídou bez pozitívnej cestovateľskej anamnézy. Pritom počet akútnych non-A-C hepatitíd s neobjasnenou etiológiou zostáva stále pomerne vysoký. Na KICM bolo za posledných 5 rokov 2007-2011 hospitalizovaných celkom 79 pacientov s akútnou hepatitídou, u ktorých sa nezistila príčina ochorenia a boli prepustení z nemocnice s diagnózou *Nešpecifikovaná akútna hepatitída*. Z dostupných literárnych údajov vyplýva, že vzhľadom na rôznu dostupnosť testov a často subklinický priebeh ochorenia je hepatitída E poddiagnostikovaná a jej výskyt je pravdepodobne vyšší, ako sa ukazuje. V Európe, kde je rozšírený genotyp 3 HEV u ošípaných i divo žijúcich zvierat, sa za najvýznamnejšiu cestu prenosu hepatitídy E považuje prenos zo zvierat (9). Séroprevalencia protilátok anti-HEV u Európanov sa pohybuje od 4-10% a ďaleko prevyšuje počet hlásených ochorení. Podľa publikovaných údajov bola hepatitída E zistená u 20,6% pacientov s akútnou

non-A-C hepatitídou v Taliansku. Z nich 16,4% neudávalo pobyt ani kontakt s ľuďmi z endemickej oblasti (7). Bolo by určite veľkým prínosom vyšetřiť protilátky anti-HEV u všetkých pacientov s akútnou non-A-C hepatitídou. Druhá skupina pacientov, u ktorých by bolo vhodné doplniť vyšetřenia na hepatitídu E, sú imunokompromitovaní pacienti s chronickou hepatitídou či cirhózou pečene. Donedávna sa predpokladalo, že hepatitída E do chronickej formy neprechádza. Od roku 2008 však pribúdajú prípady chronickej hepatitídy E spôsobené genotypom 3 u imunokompromitovaných pacientov po transplantácii orgánov (9). V roku 2009 bol opísaný prípad perzistujúcej hepatitídy E u pacienta s HIV infekciou. Počet CD4+ lymfocytov u vyššie spomenutého pacienta bol <50 buniek/ mm^3 (3). Bol to ojedinelý prípad, nakoľko v ďalších štúdiách pri sledovaní pacientov s HIV infekciou bola síce zistená vyššia prevalencia anti-HEV protilátok, perzistujúca infekcia však popísaná nebola. Rizikové pre chronický priebeh hepatitídy E sa ukazuje len veľmi závažné poškodenie imunitného systému (9).

Pozoruhodná bola doba od pobytu v endemickej oblasti po výskyt prvých príznakov v našom súbore pacientov. Podľa literárnych údajov sa inkubačná doba hepatitídy E udáva 4-6 týždňov. U dvoch našich pacientov došlo k prepuknutiu ochorenia po období dlhšom, u jednej pacientky po 2 mesiacoch a u jedného dokonca po 5 mesiacoch po príchode z endemickej oblasti. V literatúre sme nenašli opísaný prípad s takou dlhou inkubačnou dobou.

Záver

Hepatitída E je ochorenie, ktorého význam celosvetovo narastá. To, že na Slovensku je zatiaľ hepatitída E diagnostikovaná len ojedinele, môže byť ovplyvnené slabšou dostupnosťou diagnostických testov v niektorých regiónoch a tiež tým, že sa na ochorenie nemyslí u osôb, ktoré nemajú pozitívnu cestovateľskú anamnézu. Bolo by určite veľkým prínosom zrealizovať sérologické vyšetřenie na hepatitídu E u všetkých pacientov s akútnou hepatitídou non-A-C.

Literatúra

1. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: Current status. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1484-1493.
2. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya S et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20:23-31.
3. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE et al. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009;361:1025-1027.
4. Martín M, Segalés J, Huang FF et al. Association of hepatitis E virus (HEV) and postweaning multisystem wasting syndrome (PMSW) with lesions of hepatitis in pigs. *Vet Microbiol* 2007;122:16-24.
5. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 2008;48:494-503.
6. Reyes GR, Yarbough PO, Tam AW et al. Hepatitis E virus (HEV): the novel agent responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Gastroenterol Jpn.* 1991;26(Suppl 3):142-7.
7. Romano L, Paladini S, Tagliacarne C et al. Hepatitis E in Italy: A long-term prospective study. *J Hepatol* 2011;54:34-40.
8. Stankovič I, Ondrušková M, Šišková L, Rolný V. Prvé prípady importovanej hepatitídy E v slovenskej republike. *Interná medicína* 2004;4(3):180-181.
9. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infection. *Gastroenterology* 2012;142:1388-1397.

Trendy v hepatológii

Trendy v hepatológii

TRENDY
V HEPATOLÓGII

ISSN 1337-9836