

## Virus hepatitisa G - novi hepatotropni virus

Nada Kuljić-Kapulica

Vojnomedicinska akademija, ZPM – Institut za mikrobiologiju, Beograd

**K l j u č n e r e č i :** GB virus C; genom, virusni; hepatitis, virusni; bolest, prenošenje; dijagnoza diferencijalna.

**Key words :** GB virus C; genome, viral; hepatitis, viral, human; disease transmission; diagnosis, differential.

### Uvod

Virusni hepatitis predstavlja ogroman zdravstveni problem u celom svetu. Do sada poznati virusi uzročnici hepatitisa mogu se podeliti u dve grupe: virusi koji uzrokuju akutni hepatitis (virus hepatitisa A i virus hepatitisa E) i virusi koji uzrokuju i akutni i hronični hepatitis (virus hepatitisa B-HBV, virus hepatitisa C - HCV, virus hepatitisa D - HDV). Perzistentna infekcija HBV ili HCV virusom može dovesti do insuficijencije jetre, a predstavlja i značajan faktor za razvoj hepatocelularnog karcinoma. HDV je nekompletan virus i može se replikovati samo u prisustvu HBV.

Uprkos osetljivim i specifičnim imunoenzimskim testovima i molekulske-biološkim metodama za detekciju virusnih antigena, antitela i nukleinske kiseline za uzročnike virusnih hepatitisa, etiologija 10–20% posttransfuzijskog i stečenog non A-E hepatitisa ostaje nepoznata. Osim toga, ponekad se sindromi koji se povezuju sa hepatitisom kao što su kriptogeni hepatitis, ciroza jetre, fulminantni hepatitis ne mogu dijagnostikovati testovima na poznate viruse hepatitisa. To ukazuje da postoji jedan ili više infektivnih agensa koji su uzrok hepatitisa kod ljudi, a koji se ne mogu detektovati testovima za viruse A-E hepatitisa.

U traganju za etiologijom ovih stanja dve posebne grupe istraživača objavile su otkriće novog virusa hepatitisa 1995. godine. Do oba otkrića su došli istraživači velikih industrijskih kompleksa, u saradnji sa naučnim ustanovama.

Simons i saradnici u Abbott laboratoriji su izolovali 3 virusa iz seruma tamarina inokulisanog serumom hirurga koji je imao akutni hepatitis. Pošto su inicijali hirurga bili GB, istraživači su virusne izolate nazvali: GBV-A, GBV-B i

GBV-C. Dokazano je da GBV-B kojim su inokulisani majmuni tamarini izaziva hepatitis, posle čega se javlja i specifična imunska reakcija na GBV-B proteine. GBV-A ne izaziva hepatitis kod majmuna, ali se može naći kod tamarina bez prisustva znakova bolesti. Zaključeno je da su GBV-A i GBV-B virusi tamarina, dok je GBV-C uzročnik virusnog hepatitisa kod ljudi (1, 2).

Skoro u isto vreme su Linnen i saradnici u Genelabs Technologies Inc objavili da su takođe u plazmi bolesnika sa posttransfuzionim non A non B hepatitisom otkrili novi RNK virus. U serumu ovog bolesnika su dokazana i antitela protiv HCV pa je zaključeno da je verovatno imao dvojnju infekciju. Novi virus je kloniran i sekvencioniran, a izolovan je iz krvi bolesnika sa posttransfuzionim hepatitisom, ali i drugih osoba sa povišenim vrednostima transaminaza bez znakova hepatitisa. Istraživači iz Genelabs tehnologije su eksperimentalno nazvali ovaj novi agens - hepatitis G virus (HGV) (3).

Posle toga su dobijene kompletne genomske sekvence novih virusa.

Napravljena je filogenetska analiza virusnih sekvenci između GB virusa (GBV-A, GBV-B, GBV-C), virusa hepatitisa G (HGV) i HCV.

Na osnovu genomskih sekvenci je zaključeno da su hepatitis G virus i GBV-C identični agensi (pokazuju 95% identičnosti), i da su slični HCV virusu (imaju 29% homologije aminokiselina sa HCV). Na osnovu razlike u homologiji aminokiselinskog sastava je zaključeno da HGV nisu serotipovi HCV, kako su neki smatrali, već predstavljaju različite viruse. Novi virus je identifikovan i nazvan virus hepatitisa G (HGV) ili virus GB-C hepatitisa (GBV-C).

Tabela 1

Humani hepatotropni virusi		
Virus	Genom	Klinički značaj
Enteralni		
HAV, <i>Picornavirus</i> , 26 nm	4,5 kb, ss RNK	AH, FH
HEV, <i>Calicivirus</i> , 32 nm	7,5 kb, ss RNK (+)	AH, FH
Parenteralni		
HBV, <i>Hepadnavirus</i> , 42 nm	3,2 kb, ds DNK	AH, CH, ciroza, HCC
HCV, <i>Flavivirus</i> , 30–60 nm	9,4 kb, ss RNK	AH, CH, ciroza, HCC
HDV, neklasifikovan, 35–40 nm	1,7 kb, ss RNK (-)	AH, FH, CH, ciroza, HCC
HGV, <i>Flavivirus</i> , 30–60 nm	9,1 kb, ss RNK	AH, CH, FH?
TTV, <i>Circinovirus</i> , 30–50 nm	3,7 kb, ss DNK	AH, CH? HCC?

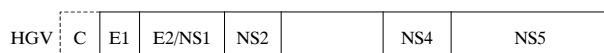
AH=akutni hepatitis, CH=hronični hepatitis, FH=fulminantni hepatitis, HCC=hepatocelularni karcinom

### Genom virusa

Organizacija genoma je slična HCV i drugim virusima iz familije flavivirusa: postoji strukturni region na 5' kraju i nestrukturni region na 3' kraju. Virus kodira gene za serin proteazu, helikazu i RNK zavisnu RNK polimerazu. HGV ima pozitivan lanac RNK sa oko 9125 nukleotida.

Analize izolata iz raznih regiona su pokazale da je 5' region konzerviran, dok su regiona koji kodiraju putative strukturne proteine vrlo varijabilni. Identifikacija konstantnih regiona HGV genoma je značajna i zbog razvoja testova na nukleinske kiseline i ELISA testova u otkrivanju ovog virusa.

Do sada je identifikovano 5 različitih genotipova ovog virusa (4).



Sl. 1 – Genom HGV

### Prenošenje

HGV se prenosi preko krvi i produkata krvi i drugim parenteralnim putevima.

Moguće je prenošenje seksualnim putem, kao i prenošenje vertikalnim putem sa obolele majke na novorođenče.

U osobe sa rizikom spadaju narkomani, bolesnici na hemodijalizi, primaoci krvi i krvnih derivata, kao i osobe sa hemofilijom.

Zbog istovetnih puteva prenošenja mnogi HGV pozitivni bolesnici mogu imati HBV i HCV koinfekciju.

### Klinički značaj HGV

Klinički značaj HGV infekcije nije potpuno jasan. Uprkos ograničenim dijagnostičkim metodama naučnici pokušavaju da odrede značaj HGV infekcije kod bolesti jetre.

Do infekcije dolazi najčešće preko krvi inficirane osobe. Period inkubacije je sličan kao kod HCV infekcije (od 3 do 20 nedelja). Posle infekcije virus se može dokazati i nakon više godina (HGV RNK pozitivna).

Većina bolesnika bez ostalih infekcija (HBV ili HCV) (59%) ima povišene vrednosti transaminaza. Postoje bolesnici sa normalnim vrednostima transaminaza, ali nije poznato da li su oni zdravi nosioci ili se nalaze u latentnoj fazi bolesti.

Infekcije koje izaziva HGV se mogu manifestovati kao akutni hepatitis; hirurrg GB je zaista imao jasan hepatitis. Klinički HGV hepatitis ima lak klinički tok i često se javlja bez ikterusa.

Ispitivanja iz centra za kontrolu i prevenciju bolesti u SAD pokazuju da je među obolelima u SAD sa novodijagnostikovanim non A non B hepatitisom, oko 18% pozitivno na HGV RNK. Većina ovih bolesnika (oko 80%) je takođe inficirana sa HCV. Fiordalisi je kod hepatitisa nepoznate etiologije GBV-C RNK našao kod 35% akutnog i 39% hroničnog hepatitisa (5).

Posle HGV infekcije može nastati i hronični hepatitis sa povećanim vrednostima serumskih transaminaza; hronična infekcija bez povišenih transaminaza je takođe česta. Kod bolesnika sa HGV hepatitisom, oštećenja jetre su manja nego kod bolesnika sa HCV infekcijom. Oko 10% osoba sa hroničnim non A-E hepatitisom je HGV RNK pozitivno; kod 10–15% bolesnika sa hroničnom HCV infekcijom dokazana je HGV RNK (6). Međutim, u nekim ispitivanjima je otkriveno da je više od 20% bolesnika sa kriptogenom cirozom jetre i drugim formama hroničnog hepatitisa nepoznatog uzroka inficirano sa HGV.

Najčešće se HGV infekcija otkriva kod osoba sa HBV i HCV infekcijom. HGV infekcija se može otkriti kod narkomana i homoseksualaca sa HBV infekcijom u 50%, a sa HCV infekcijom u 67% slučajeva.

Uloga HGV u fulminantnom non A non B hepatitisu nije potpuno jasna, jer je dokazano da više od 40% testiranih bolesnika ima HGV RNK u serumu. Nasuprot tome, u nekim ispitivanjima nisu nađeni slučajevi HGV pozitivnosti kod bolesnika s fulminantnim hepatitisom (7, 8).

I pored brojnih istraživanja nisu potpune informacije o HGV infekciji kao ni o ekstrahepatičkim manifestacijama povezanim sa HGV infekcijom, kao što su krioglobulinemija, glomerulonefritis ili non HD limfomi. Uloga HGV infekcije u HCC je nepoznata (9).

## Epidemiologija

Prevalencija HGV u opštoj populaciji među davaocima krvi je veća nego za HCV i iznosi 1,2–3,0% kod osoba sa normalnim vrednostima transaminaza, a oko 4% kod davalaca krvi sa povišenim vrednostima transaminaza. Ovi podaci pokazuju da je virus prisutan u krvi i produktima krvi (10). Virus se detektuje kod oko 15% narkomana koji narkotik uzimaju intravenski, što ukazuje na parenteralni put prenošenja.

Oko 20% osoba sa akutnim i hroničnim HCV hepatitisom je HGV RNK pozitivno. Virus perzistira i detektuje se godinama posle infekcije. Može se otkriti u oko 7% non A-E slučajeva hepatitisa, uključujući i fulminantni hepatitis i HCC. Oko 18% populacije iz zapadne Afrike je HGV pozitivan; to je endemski region za HBV.

HGV infekcija se može prenositi transfuzijom, a virusna HGV RNK je dokazana kod osoba posle transfuzije. Bolest se javlja sa blagim kliničkim tokom i slabim porastom transaminaza; HGV i HCV infekcija mogu se simultano prenositi i posle toga može nastati perzistentna koinfekcija i hronični hepatitis.

Alter i sar. su proučavali 13 slučajeva posttransfuzionog non A-E hepatitisa i kod 3 (23%) detektovali virusnu RNK. Klinički tok kod ovih bolesnika je bio različit: kod jednog je oporavak bio vrlo brz, kod drugog je oporavak bio odložen, dok je kod trećeg došlo do pojave hroničnog hepatitisa. HGV RNK je kod svih persistirala godinu dana, a kod jednog bolesnika i više od 4 godine (4). I drugi autori su otkrili prisustvo HGV posle transfuzije krvi. HGV je detektovan kod 11% od 100 primalaca krvi kod kojih je registrovano blago povećanje transaminaza, 10% od 62 bolesnika sa HCV hepatitisom; kod 9 (6%) od 152 recipijenta bez povišenih vrednosti transaminaza i kod 0,6% od 157 ispitanika kontrolne grupe koji nisu dobijali transfuziju. Među osobama koje su bile pozitivna na HGV RNK, 5% je ispunjavalo kriterijume za non A-E hepatitis, 20% je imalo blago povišene vrednosti enzima jetre, kod 10% je postojala koinfekcija sa HCV, a 65% nije imalo biohemijske dokaze o bolesti jetre. Autori su zaključili da se HGV infekcija može prenositi transfuzijom, da može uzrokovati persistentnu viremiju, i često biti udružena sa HCV infekcijom; ali postoje vrlo česti slučajevi infekcije koji su asimptomatski ili se ne mogu povezati sa transfuzijom (11).

U Tajvanu je Wang u prospektivnoj studiji posttransfuzijskog hepatitisa među 400 osoba posle kardiohirurških intervencija otkrio 40 osoba HGV RNK+, dok je 7 osoba imalo i HCV infekciju. Autori su našli da je rizik od HGV transmisije 0,46% za primaoca krvi. Kod većine osoba nije bilo klinički ispoljenog hepatitisa (12).

Bolesnici na hemodijalizi su sa povećanim rizikom od HGV. Autori u Japanu su proučavali 519 bolesnika na dijalizi da bi utvrdili prisustvo HGV RNK pomoću RT-PCR. Virusna RNK je detektovana kod 16 bolesnika (3,1%) u odnosu na 4/448 (0,9%) kod davalaca krvi ( $p < 0,03$ ). Ovi bolesnici nisu imali povišene vrednosti serumskih transaminaza ni druge kliničke znake bolesti jetre. Sedam bolesnika

sa HGV infekcijom imalo je HCV infekciju, a jedan HBV infekciju (13).

Ostali istraživači nalaze da je prevalencija u ovoj populaciji veća. U mnogim slučajevima se ova visoka prevalencija može povezati sa transfuzijom krvi, dok se ne može isključiti ni mogućnost nozokomijalne infekcije. HGV infekcija je česta i kod narkomana.

Aikawa i saradnici su koristili RT-PCR za amplifikaciju genoma HGV iz seruma 49 muškaraca sa hepatitisom, inače intravenskih zavisnika, koji su ispitivani na prisustvo HGV RNK sekvenci. HGV je detektovan kod 12 (24%); kod bolesnika sa HCV hepatitisom koji nisu koristili narkotike intravenski samo je 7% imalo detektibilnu HGV infekciju (14).

Podaci o mogućoj transmisiji nisu definitivni. Opisan je heteroseksualni prenos infekcije na osnovu nalaza HGV RNK kod seksualnih partnera pomoću RT-PCR uz pomoć prajmera iz nestrukturnog regiona. Ni jedan od partnera nije bio inficiran sa HBV, HCV ni HIV. Njihovo dete ispitivano nekoliko puta bilo je negativno. Živeli su u stabilnoj monogamiji 10 godina i nikada nisu koristili kontracepciju. Ostali rizici su pažljivo isključeni. Sekvence iz izolata su filogenetski analizirane i poređene sa drugim izolatima. Na osnovu kliničkih i molekularnih podataka dokazana je uska veza sa heteroseksualnom transmisijom HGV (15).

## Animalni model

Ispitivanja su pokazala da se HGV može prenositi serumom na razne nehumane primata, uključujući tamarine, šimpanze i makaka majmune (*Cynomolgus*). Prototip klon HGV je dobijen iz plazme 2 bolesnika sa hroničnim hepatitisom inokulisanjem u nehumane primata. HGV RNK je detektovana prvi put u serumu šimpanza pomoću RT-PCR 74 dana nakon inokulacije, a viremija je persistirala preko 150 dana posle toga. Vrednosti transaminaza su bile normalne, a histopatološke promene su praćene nedeljno i nisu bile značajne.

Posle inokulacije HGV kod tamarina je takođe detektovana HGV RNK, a enzimi jetre su bili povišeni od 30. dana posle inokulacije. U jetri su registrovane nekroinflamatorne lobularne promene i portalna infiltracija jetre.

Kod šimpanza je registrovana perzistentna viremija slična onoj kod hronično obolelih.

Na taj način je dokazano da se HGV može prenositi eksperimentalno na nehumane primata i da može izazvati perzistentnu viremiju.

Animalni model HGV infekcije može bolje da definiše biologiju infekcije i virusnu replikaciju u jetri kao i ekstrahepatičke lokalizacije.

## Dijagnostika

U dijagnostici je potrebno isključiti A-E hepatitis.

Dijagnostika HGV infekcije se izvodi RT-PCR reakcijom sa prajmerima različitih regiona čime se detektuje vi-

rusna RNK u serumu i drugim inficiranim tečnostima ili tkivima. U novije vreme postoje i razvijaju se i ELISA testovi za detekciju specifičnih antitela prema HGV (16, 17).

### Terapija

Dokazano je da je HGV osetljiv na terapiju interferonom. Potrebna su dalja ispitivanja da bi se definisale indikacije za antivirusnu terapiju kao i da bi se utvrdili efekti terapije.

Moglo bi se zaključiti da je HGV novi Flavi virus, koji je čest među osobama koje parenteralno dolaze u dodir sa

krvlju ili produktima krvi, kao što su narkomani, hemofilicari i osobe sa višestrukim transfuzijama.

Još uvek nema potpunih odgovora na pitanja koja se odnose na ovaj agens (kao što je mesto replikacije HGV i bolesti sa kojima se povezuje).

Detekcija HGV obuhvata diferencijalnu dijagnozu hepatitisa, a postavlja se pitanje skrininga DNK i krvnih produkata.

Moguća je direktna detekcija virusnog genoma pomoću RT-PCR, kao i detekcija specifičnih antitela prema HGV.

### L I T E R A T U R A

1. *Simons JN, Pilot-Matias TJ, Leary TP, Dawson GJ, Desai SM, Schlauder GG*, et al. Identification of two falvivirus-like genomes in the GB hepatitis agent. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 3401–5.
2. *Simons JN, Leary TP, Dawson GJ, Pilot-Matias TJ, Muerhoff AS, Schlauder GG*, et al. Isolation of novel virus-like sequences associated with human hepatitis. *Nat Med*. 1995; 1: 564–9.
3. *Linnen J, Wages J jr, Zhang-Keck ZY, Fry KE, Krawczynski KZ, Alter H*, et al. Molecular cloning and disease association of hepatitis G virus: a transfusion-transmissible agent. *Science* 1996; 271: 505–8.
4. *Alter HJ*. The cloning and clinical implications of HGV and HGBV-C. *N Engl J Med*. 1996; 334: 1536–7.
5. *Fiordalisi G, Zanella I, Mantero G, Bettinardi A, Stellini R, Parainfo G*, et al. High Prevalence of GB virus C Infection in a Group of Italian Patients with hepatitis of unknown etiology. *J Infect Dis*. 1996; 174: 181–3.
6. *Sauleda S, Reesink HJ, Esteban JI, Hess G, Esteban R, Gyardia J*. Profiles of GBV-C/hepatitis G virus markers in patients coinfecting with hepatitis C. *J Med Virol*. 1999; 59: 45–51.
7. *Yoshida M, Okamoto H, Mishiro S*. Detection of the GBV-C hepatitis virus genome in serum from patients with fulminant hepatitis of unknown aetiology. *Lancet*. 1995; 346: 1131–2.
8. *Munoz SJ, Alter HJ, Nakatsuji Y, Shih JW, Reddy RK, Jeffers L*, et al. The significance of hepatitis G virus in serum of patients with sporadic fulminant and subfulminant hepatitis of unknown etiology. *Blood* 1999; 94: 1460–4.
9. *Yuan JM, Govindarajan S, Ross RK, Yu MC*. Chronic infection with hepatitis G virus in relation to hepatocellular carcinoma among non-Asians in Los Angeles County, California. *Cancer*. 1999; 86: 936–43.
10. *Handajani R, Soetijpto, Lusida MI, Suryohudoyo P, Adi P, Setiawan PB*, et al. Prevalence of GB virus C/ Hepatitis G virus infection among various populations in Surabaya, Indonesia, and identification of novel groups of sequence variants. *J Clin Microbiol*. 2000; 38/2: 662–8.
11. *Alter HJ, Nakatsuji Y, Melpoldek J, Kiyosawa K, Wages J, Kim J*. The incidence of transfusion – associates hepatitis G virus infection and its relation to liver disease. *N Engl J Med*. 1997; 336: 747–54.
12. *Wang JT, Tsai FC, Lee SZ, Chen PJ, Cheu JC, Wang TH*, et al. A prospective study of transfusion-transmitted GB virus C infection: similar frequency but different clinical presentation compared with hepatitis C virus. *Blood* 1996; 88: 1881–6.
13. *Masuko K, Mitsui T, Iwano K, Yamazaki C, Okuda K, Meguro T*, et al. Infection with hepatitis GB virus C in patients on maintenance hemodialysis. *N Engl J Med*. 1996; 334: 1485–90.
14. *Aikawa T, Sugai Y, Okamoto H*. Hepatitis G infection in drug abusers with chronic hepatitis C. *New Engl J Med*. 1996; 334: 195–6.
15. *Handajani R, Soetipto, Lusida MI, Suryohuaoyo P, Adi P, Setiawan PB*, et al. Prevalance of GB virus C/Hepatitis G virus infection among various populations in Surabaya, Indonesia, and identification of novel groups of sequence variants.
16. *Schlueter V, Schmolke S, Stark K, Hess G, Ofenloch-Haehnle B, Engel AM*. Reverse transcription-PCR Detection of hepatitis G Virus. *J Clin Microbiol*. 1996; 34: 11; 2660–4.
17. *Zuckerman AJ*. Alphabet of hepatitis viruses. *Lacet* 1996; 347: 558–9.

Rad je primljen 13. VIII 2001. god.