

INFECȚIA  
CU VIRUSUL HEPATITIC E

Dumitru CARSTINA  
Cluj-Napoca, România

## Hepatita E

A fost definită ca o infecție virală acută achiziționată pe cale orală (transmisie fecal-orală), care se manifestă clinic asemănător hepatitei A, cu evoluție autolimitată, dar particular evoluție gravă și mortalitate crescută la gravide (20–28%) și fără cronicizare.

Datorită acumulărilor de date din ultimii ani, au survenit modificări în toate compartimentele enunțate mai sus.

## Istoric

- În iarna 1955-1956, o mare epidemie de hepatită acută a apărut la New Delhi (India), inițial considerată ca hepatită A.
- Testarea retrospectivă a serurilor stocate a arătat că a fost vorba de un alt agent etiologic și boala a fost denumită ca o hepatită enterică non-A, non-B (ET-NANBH).
- Alte epidemii: în Asia de Sud-Vest, 1991, 1999; 2004-2005 – în Ciad, la refugiații sudanezi, cu aproximativ 100 de decese.

## Virusul hepatitic E (HEV)

Acest virus a fost identificat în 1983 electronomicroscopic, iar în 1990 a fost analizat molecular și a fost clasificat în familia *Calici-virusurilor*. În 1997 a fost identificat virusul hepatitic E porcin, care este în relație strânsă antigenic cu HEV uman. În același timp s-a constatat că porcinele din ferme de profil erau seropozitive în procent mare în SUA și ulterior același lucru s-a constatat în întreaga lume.

S-au descris în continuare HEV:

- la porcul sălbatic (mistreț);
- la căprioară (99,7%), identic cu cel al mistrețului;
- în 1999 s-a identificat HEV avian, asociat cu hepatosplenomegalie, denumit BLS (*big liver and spleen*) în Australia;
- HL (*hepatitis splenomegaly*) în SUA.

Virusuri cu structura apropiată (60–90%) au fost identificate la: mangustă, rozătoare, bovine, caprine, ovine, iepuri.

În prezent, virusul HEV este clasificat în familia *Hepeviridae*:

- mamalian – 4 genotipuri;
- avian – 3 genotipuri;

- HEV mamalian: genotipul 1 asiatic, genotipul 2 mexican.

Acest virus cauzează infecții în principal la om. Genotipurile 3 și 4 cauzează infecții în principal la animale, dar și la om. Genotipul avian se pare că nu infectează primatele (experimental la maimuță).

Virusul HEV se elimină inclusiv pe cale salivară, narinară, fecală. Excretele ajung pe sol, în apă (apa stătătoare), virusul întâlnindu-se pe o rază mare – apele ajung în final în râuri, la coasta marină putând infecta viețuitoarele marine.

Genotipul 3 HEV-RNA a fost găsit în gunoiul de grajd (în statul Iowa, SUA), în apele de canal. Virusul HEV a fost evidențiat la moluște (scoici).

Epidemiologia infecției se manifestă:

- de manieră clasică, cunoscută ca hidrică (transmitere fecal-orală), cu număr mare de cazuri;
- în focare mici sau individual – contact cu animale și dejectele lor;
- focare familiale sau individual, ca urmare a consumului de produse din carne provenită de la animale infectate aparent sănătoase.

HEV este răspândit în toată lumea. Rezervorul animal viu este dovedit și extrem de numeros, și poate elimina/transmite virusul prin:

- dejecte;
- produsele de carne (viscere) în care virusul se menține viabil mult timp și e transmis la distanță prin comercializare.

Acest lucru a dus la schimbări în epidemiologia bolii și la diseminarea/implementarea virusului practic în toate zonele lumii.

## Dimensiunea fenomenului. Rezervorul animal și prevalența infecției

Porcul domestic și mistrețul sunt principalele rezervoare pentru genotipurile 3 și 4. Anticorpi help s-au întâlnit și la căprioare, rozătoare, câini, pisici, vaci, oi, capre, cal, iepuri, păsări etc. A fost identificat HEV-RNA prin RT-PCR în serul animalelor, în ficatul de porc stocat în depozite și comercializat, precum și în fecalele animalelor.

La animal seroprevalența s-a întâlnit:

- 56% în Japonia,
- 23% în Argentina,
- 15 – 100% în Brazilia.

Seroprevalența la porc apare la vârsta de 2–4 luni.

Anticorpi Ac IgG – HEV au fost găsiți în procente foarte mari la îngrijitorii de porci:

- până la 100% în SUA și Mexic,
- până la 98% în Spania,
- la 58% în Argentina,
- până la 51% în Moldova, față de 25% la cei fără această ocupație.

Seroprevalența la mistert și la căprioară:

- Ac HEV la mistreț 9–71%,
- Ac HEV la căprioară 2–35%,
- HEV-RNA (genotip 3) 12% la mistreț, 34% la căprioară (ficat etc.).

Seroprevalența la rozătoare: IgG HEV – 77% Mariland, – 91% Hawaii, – 44% Louisiana.

IgG HEV s-a mai întâlnit la câini în Vietnam, India; la vaci în India, Ucraina, Tadjikistan; la oi, capre în Turkmenistan.

### Hepatita E în Anglia

În Anglia a fost depistat un caz autohton în 1999; 186 cazuri (17 autohtone) între 1996 și 2003; 10 cazuri autohtone – 2006; 24 cazuri autohtone spitalizate în Spitalul South Wales în 25 de luni; 13 cazuri confirmate în South Hampshire în 13 luni (2005–2006).

Hepatita E a fost manifestată clinic și confirmată etiologic la 4 pasageri dintr-o croazieră în jurul lumii. 33 pasageri (din 789 examinați) aveau IgM HEV pozitiv, confirmând infecția recentă (2008); 180 cazuri, din care doar 22 au călătorit în afara Angliei (2009).

Seroprevalența IgG HEV pozitiv în Anglia:

- 16% donatori de sânge,
- 13% pacienți cu boli cronice hepatice,
- 25% persoane peste 60 de ani în sud-vestul Angliei.

### Hepatita E în SUA

Seroprevalența IGG HEV la om: 21% la americani neinstituționalizați; 15% boschetari (Los Angeles, 2000); 2,1% donatori de sânge (1992); 29,3% pacienți cu boli cronice hepatice; 23–26% la veterinari care tratează porcine; 10,9% la lucrători în ferme de porci.

Seroprevalența la animal: 77% la șoarecii silvatici în Mariland; 73% „șoareci comunitari” în Baltimore; 44% „șoareci comunitari” în Louisiana; 90% „șoareci comunitari” în Hawaii.

### Infecția la animale

La animale infecția este asimptomatică în majoritatea cazurilor. Este manifestă (probabil) la păsări, care dezvoltă un sindrom hepatosplenomegalic. În rândul păsărilor s-au observat productivitate scăzută,

mortalitate mai crescută. Virusul HEV a fost evidențiat în ou. El se transmite între specii.

Primatele nonumane (Rhesus) au fost infectate experimental, realizându-se boala asemănătoare cu cea de la om, cu apariția virusului în scaun, viremie, creșterea transaminazelor și apariția de anticorpi. În schimb genotipurile 1 și 2 (umane) nu produc infecții la porc, dar produc boala la oaie și la șoarecele wistar. Genotipurile 1 și 4 produc infecții la iepure. HEV avian nu produce infecții la primate și se pare că păsările încă nu sunt un rezervor pentru HEV.

**Organele-țintă ale virusului.** Principalul organ în infecția naturală și experimentală la animal (porcul) este ficatul, unde se realizează leziuni inflamatoare medii. Alte localizări: colon, noduli limfatici mezenterici, splină, stomac, intestin subțire, rinichi (eliminarea urinară, glande salivare, amigdale, plămân), mușchi (longisimus, biceps, ileopsoas).

### Infecția la om

Incubație: 2 săptămâni – 2 luni;

Tablou clinic: asemănător cu hepatita A;

Evoluție: autolimitată în majoritatea cazurilor;

Forme intense: 8 cazuri în Japonia;

Forme fulminante: întâlnite la gravide în nordul Indiei și în Pakistan, nu și în Egipt.

Virusul este prezent în fecale cu aproximativ 5 zile înainte de icter sau alte simptome și regresează în 2–3 săptămâni de la vârful bolii. Viremia apare în prodrom și este maximă în vârful bolii în paralel cu citoliza maximă.

Manifestări extrahepatice: pancreatită 14 cazuri raportate în literatură; manifestări neurologice

Kamar, analizând 126 pacienți cu infecție HEV acută sau cronică genotip 3, a raportat complicații neurologice la 7 (5,5%), dintre care 4 cu status imunodeficient și 3 cu status imunitar normal.

Complicațiile neurologice au fost: poliradiculopatii – 3, sindrom Guillain-Barre – 1, nevrită brahială bilaterală – 1, encefalită – 1, ataxie – 1. HEV-RNA a fost detectată în LCR la 4 pacienți cu infecție cronică (probabil, cei 4 cu imunodeficiență) și nu a fost găsită la cei cu infecție acută.

Evoluție: 3 bolnavi vindecați, 3 ameliorați, 1 fără ameliorare.

**Diagnosticul** s-a bazat pe date clinice și epidemiologice, pe excluderea celorlalte hepatite (A, B, C, E-B, CMV), pe markerii IgM HEV IgG HEV (apar devreme); HEV-RNA – ser (bolnav), fecale (bolnav), la animal (contact).

### Transmitere prin contact direct cu animalul

Caz clinic din Franța: bărbat 41 ani, locuiește singur în zona urbană (nu a călătorit în afara Franței). Prezintă timp de 1 lună o stare de oboseală (20

septembrie – 20 octombrie 2005). La 21 oct. ALAT = 1211 U/L; ASAT = 393 U/L. Teste pentru hepatita A, B, C, E-B, CMV – negative; AC IgM HEV – pozitiv; RNA HEV – pozitiv, genotip 3. Se confirmă diagnosticul de hepatită acută E.

**Întrebare:** *De unde a provenit virusul?*

Cu 8 săptămâni înainte pacientul a primit în dar un porc vietnamez (născut în Franța), care urina și se defeca în gospodăria pacientului, dar și intra frecvent în casă. Proprietarul făcea curățenie intrând în contact cu urina și fecalele animalului.

La două săptămâni de la consultul pacientului este examinat și animalul, care era clinic sănătos. IgG HEV – negativ, dar HEV-RNA pozitiv, același genotip 3 ca și la pacient. Cele două probe izolate de la pacient și porc au fost omologe: 92% pentru nucleotide; 98% aminoacizi în zona ORF 2 gene (posibile *Quasispecii*).

**Transmisia pe cale alimentară**

Organele contaminate ale animalului sunt sursa infecției. În organe s-au evidențiat secvențe virale identice cu cele de la pacienți. Ficatul crud sau incomplet prăjit este sursa majoră.

În Franța (2010), 7 din 13 indivizi care au mâncat „figateli pig liver sousage” s-au infectat. 7 din 12 ficați achiziționați din supermarket au fost pozitivi pentru HEV, genotipul 3. În Japonia un bărbat de 53 de ani a făcut hepatita E forma severă după consum de carne de porc sălbatic. 1 bărbat de 70 de ani, care a consumat din aceeași sursă, a făcut forma fulminantă cu deces.

Transmiterea HEV prin consum de preparate animale poate fi exemplificată prin două cazuri confirmate în Japonia: 1 – după consum de sushi (Sika deer), cu simptomatologie după 40 de zile; 2 – după consum de carne de mistreț cu simptomatologie apărută după 60 de zile. În ambele cazuri s-a evidențiat HEV-RNA identic în probele de la pacienți și din carnea congelată.

Detecția HEV-RNA în ficatul comercializat: 1,9% în Japonia – genotipurile 3, 4; 6,5% în Olanda – genotipul 3; 10,8% în Coreea; 11% în SUA. Acest lucru favorizează transmiterea HEV la om prin consum de preparate de porc, mai ales cele incomplet pregătite.

În Japonia au fost înregistrate 4 cazuri de hepatită E după consum de carne de căprioară. În toate cazurile virusul decelat la pacient și din produsele consumate a fost identic. Cazuri de hepatită E după consum de moluște au fost constatate în Anglia.

**Cronicizarea hepatitei E**

Studii recente au arătat că virusul HEV poate să persiste în organism în anumite condiții (în special, de imunosupresie). Kamar a analizat 14 HEV acute la 14 transplantați și a constatat cronicizarea la 8, documentată prin creșterea transaminazelor, detecția HEV-RNA în ser și leziuni microscopice.

1 caz cu transplant hepatic, pozitiv HEV-RNA, genotip 3 la 3 săptămâni, dezvoltă hepatita la 2 luni după transplant, cu evoluție cronică, – ciroză și necesită retransplant după 7 ani. 1 caz cu evoluție asemănătoare a necesitat retransplant după 5 ani. 1 caz cu transplant de rinichi și pancreas dezvoltă HEV acută după 60 de luni (5 ani), cu evoluție cronică în continuare. Alt caz cu transplant renal dezvoltă hepatită după 36 de luni (3 ani), cu HEV-RNA pozitiv.

Alte situații: evoluție cronică după transfuzie la un bolnav cu limfom sub chimioterapie. La 170 de zile de la transfuzie – HEV-RNA pozitiv în ser, identic cu cel izolat de la donator. Reactivare HEV la un pacient cu leucemie acută limfoblastică. În toate aceste cazuri a fost vorba de stări de imunosupresie medicamentoasă pre- și post transplant.

**Tratament cu ribavirină în hepatita cronică E**

Exemple: 1 caz cu hepatită cronică la un dublu transplant de rinichi și pancreas, tratat cu ribavirină 400 mg x 2ori/zi; 1 caz de hepatită cronică la un pacient cu deficit imunologic celular (limfocitopenie CD4 idiopatică) și deficit IgG. Acesta consumase în noiembrie 2008 „pig liver sousage”. În aprilie 2009 avea în ser HEV-RNA, iar în decembrie 2009 – hepatită cronică confirmată bioptic. A primit tratament cu ribavirină 600 mg x 2ori/zi. După 2 săptămâni de tratament testele functionale hepatice (TGP) au fost normalizate la ambii. După 4 săptămâni HEV-RNA s-a negativat la ambii, rămânând nedetectabil după 2 și, respectiv, 3 luni.

**Vaccinul HEV**

Vaccinul în caz de infecție este HEV 239 recombinant, produs de XIAMEN INNOVAX BIOTECH, China. Se administrează 3 doze: I – ziua 1; II – după o lună; III – după 6 luni. După 1 an, pe un tral cu 97 356 incluși în rândurile celor vaccinați nu s-a dezvoltat nici o infecție HEV, în timp ce în rândul celor cu placebo au apărut 15 infectați. Nu au apărut efecte secundare, vaccinul este promițător.

Alte măsuri profilactice sunt cele de igienă și alimentație corectă (alimente bine pregătite termic).