

Hepatitis E virus as a cause of acute hepatitis acquired in Switzerland

Montserrat Fraga, Christopher Doerig, Hervé Moulin, Florian Bihl, Felix Brunner, Beat Müllhaupt, Paolo Ripellino, David Semela, Felix StickeI, Benedetta Terziroli, Beretta-Piccoli Vincent Aubert, Amalio Telenti, Gilbert Greub, Roland Sahli Darius Moradpour

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή & Σκοπός: η αυτόχθονη ηπατίτιδα Ε αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο ως ζωνοσός στις δυτικές χώρες. Οι ορολογικές δοκιμασίες έχουν ποικίλη ευαισθησία και ειδικότητα.

Μέθοδος: Εφαρμόσαμε μοριακό έλεγχο προκειμένου να αναγνωρίσουμε και να χαρακτηρίσουμε την οξεία ηπατίτιδα Ε στην Ελβετία.

Αποτελέσματα: Ενενήντα τρεις περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας Ε στην Ελβετία, συμπτωματικές ως επί το πλείστον, τεκμηριώθηκαν με PCR μεταξύ Νοεμβρίου 2011 και Δεκεμβρίου 2016. Η διάμεση τιμή του HEV RNA ήταν 7.5×10^4 IU/mL (εύρος, 5.3 με 4.7×10^7 IU/mL). Η γονοτύπωση του HEV ήταν επιτυχής σε 78 ασθενείς, αναδεικνύοντας το γονότυπο 3 σε 75 και το γονότυπο 4 σε τρεις ασθενείς. Η φυλογενετική ανάλυση ανέδειξε ολίγες περιορισμένες γεωγραφικές και χρονικές αθροίσεις. Από τους 91 ασθενείς με διαθέσιμο anti-HEV IgM ορολογικό έλεγχο, τέσσερις ήταν αρνητικοί. Τρεις εξ αυτών ήταν επίσης IgG αρνητικοί, πιθανώς ως αποτέλεσμα της ανοσοκαταστολής, και ένας ήταν IgG θετικός, ένας συνδυασμός συμβατός με HEV επαναλοίμωξη. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 58 έτη (εύρος, 20-80 έτη); 71 (76.3%) ήταν άνδρες 49 εξ αυτών (69.0%) ήταν ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών. Η κλινική πορεία ήταν ιδιαίτερα σοβαρή σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια ηπατική νόσο, με μοιραία έκβαση σε δύο ασθενείς. Έξι ασθενείς (6.5%) εμφανίστηκαν με νευραλγική αμυατροφία.

Συμπεράσματα: η διάγνωση με PCR αναδεικνύει τον HEV ως ένα σχετικό αίτιο οξείας ηπατίτιδας στην Ελβετία. Οι μέσης ηλικίας και ηλικιωμένοι άνδρες αποτελούν την πλειονότητα των συμπτωματικών ασθενών. Ο έλεγχος του HEV θα

πρέπει να περιλαμβάνεται στο αρχικό διαγνωστικό έλεγχο της οξείας ηπατίτιδας και της νευραλγικής αμυατροφίας, μια τυπική εξωηπατική εκδήλωση της λοίμωξης από HEV γονότυπο 3.

Σχόλιο άρθρου

Τα τελευταία χρόνια αναδεικνύεται ολοένα και περισσότερο η HEV λοίμωξη ως η πλέον συχνή αιτία ηπατίτιδας και ικτέρου παγκοσμίως. Η επιδημική μορφή της HEV λοίμωξης, προκαλούμενη από τους γονοτύπους 1 και 2 του ιού, χαρακτηρίζεται από υδατογενείς επιδημίες στον αναπτυσσόμενο κόσμο, προσβάλλοντας 20 εκατομμύρια άτομα και προκαλώντας 70000 θανάτους ετησίως. Από την άλλη πλευρά οι γονότυποι 3, 4 αναγνωρίζονται ως ζωνοόσοι στον αναπτυγμένο κόσμο με πολύ υψηλότερα του αναμενομένου ποσοστά οροθετικότητας σε ορισμένες περιοχές (έως 86,4% σε στη Νοτιοδυτική Γαλλία). Κύρια οδός μετάδοσης της ενδημικής/αυτόχθονης μορφής είναι η κατανάλωση ωμού ή ανεπαρκώς μαγειρεμένου κρέατος χοίρων ή θηραμάτων.

Στην αναδρομική μελέτη που δημοσιεύεται στο *Liver International* τεύχος Απριλίου 2018, οι Fraga et al. παρουσιάζουν την εμπειρία τους ως προς τις μοριακά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας E στην Ελβετία κατά την πενταετία 2011-2016. Σύμφωνα με τους ερευνητές, με την πρόοδο του χρόνου, διαπιστώνεται μια ολοένα και μεγαλύτερη ευαισθητοποίηση των επαγγελματιών υγείας ως προς την ένταξη του μοριακού ελέγχου του HEV στη διερεύνηση της οξείας ηπατίτιδας. Από το σύνολο των περιπτώσεων ηπατίτιδας (1981 ασθενείς) που ελέγχθησαν μοριακά, 145 περιπτώσεις (7.3%) ήταν θετικές για HEV-RNA, με ανάδειξη στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών του γονοτύπου 3 στην HEV γονοτύπωση. Βάσει των κριτηρίων επιλογής, 93 ασθενείς εξ αυτών περιελήφθησαν στη μελέτη.

Το κλινικό προφίλ των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα E στη παρούσα μελέτη, αφορά κυρίως σε μέσης και προχωρημένης ηλικίας άνδρες (διάμεση ηλικία 58 έτη), με αναφορά κατανάλωσης «ύποπτης τροφής» σε μικρή μόνο μειονότητα εξ αυτών. Οι μισοί και πλέον ασθενείς είχαν οξεία ικτερική ηπατίτιδα, ενώ κοινές ήταν οι εκδηλώσεις γριπώδους συνδρόμου. Η κλινική έκβαση ήταν ιδιαίτερα σοβαρή σε 6/93 ασθενείς με προχωρημένη χρόνια ηπατική νόσο, καθώς η οξεία HEV λοίμωξη

οδήγησε σε ρήξη αντιρρόπησης με ανάπτυξη ασκίτη, ηπατονεφρικού συνδρόμου και/ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Δυο εξ αυτών (2,2% του συνόλου) κατέληξαν. Σημειώνεται ότι στους δύο άτυχους ασθενείς είχε γίνει αρχικά διάγνωση οξείας αλκοολικής ηπατίτιδας και είχαν τεθεί σε ανοσοκατασταλτική αγωγή με κορτικοειδή. Σε άλλες δύο περιπτώσεις, η οξεία ηπατίτιδα είχε αρχικά αποδοθεί σε ηπατική βλάβη προκαλούμενη από φάρμακο (Drug Induced Liver Injury-DILI). Η HEV λοίμωξη θα πρέπει επομένως να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση τόσο της οξείας αλκοολικής ηπατίτιδας, της DILI αλλά και της αυτοάνοσης ηπατίτιδας.

Οι ερευνητές, τέλος, αναδεικνύουν μια χαρακτηριστική εξωηπατική εκδήλωση της HEV λοίμωξης γονοτύπου 3, της νευραλγικής αμυατροφίας, η οποία αποδίδεται τόσο νευροτροπισμό του ιού όσο και ανοσολογικούς μηχανισμούς. Στην παρούσα μελέτη 6/93 ασθενείς (6.5%) εμφάνισαν νευραλγική αμυατροφία, συχνότητα συγκρίσιμη με προηγούμενες μελέτες². Η πλειονότητα των ασθενών αντιμετωπίσθηκε με χορήγηση κορτικοειδών και γ-σφαιρίνης, αναφέρεται ωστόσο και μια περίπτωση θεραπείας με ριμπαβιρίνη και κορτικοειδή με σημαντική κλινική βελτίωση. Περαιτέρω ωστόσο μελέτες απαιτούνται για την εκτίμηση της χρησιμότητας της ριμπαβιρίνης στη θεραπεία της HEV-οφειλόμενης νευραλγικής αμυατροφίας.

Link άρθρου: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/liv.13557>

Σχετική βιβλιογραφία:

1. Mansuy JM, Gallian P, Dimeglio C, et al. A nationwide survey of hepatitis E viral infection in French blood donors. *Hepatology*. 2016;63:1145-1154.
2. Ca Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ, et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol*. 2016;12:77-85.

Αστέριος Ι. Σαΐτης

Παθολόγος

Υποψήφιος Διδάκτωρ

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο

Πανεπιστημίου Θεσσαλίας