

## **Mortality and morbidity of locally acquired hepatitis E in the national Scottish cohort: a multicentre retrospective study.**

Wallace SJ, Swann R, Donnelly M, Kemp L, Guaci J, Murray A, Spoor J, Lin N, Miller M, Dalton HR, Hussaini SH, Gunson R, Simpson K, Stanley A, Fraser A.

### **Περίληψη άρθρου**

#### **Εισαγωγή και σκοπός**

Ο ιός της ηπατίτιδας Ε (HEV) είναι η πιο κοινή οξεία ιογενής ηπατίτιδα στη Σκωτία. Λίγα είναι γνωστά για το φορτίο της νοσηρότητας και της θνητότητας, το οποίο μπορεί να είναι υψηλό στην χρόνια ηπατοπάθεια ή σε καταστάσεις ανοσοκαταστολής. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η καταγραφή της νοσηρότητας και της θνητότητας του HEV στη Σκωτία.

#### **Μέθοδοι**

Συλλέχθηκαν αναδρομικά δημογραφικά, κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα από όλες τις περιπτώσεις HEV που αναφέρθηκαν σε τμήματα ιολογίας σε εννέα συμβούλια υγείας NHS, μεταξύ του Ιανουαρίου 2013 και του Ιανουαρίου 2018.

#### **Αποτελέσματα**

Συμπεριλήφθηκαν 511 (διάμεση ηλικία 62 έτη, 64% άνδρες). Οι 58 (11%) περιπτώσεις είχαν προϋπάρχουσα κίρρωση και οι 110 (21%) είχαν σακχαρώδη διαβήτη. 303 ασθενείς χρειάστηκε να νοσηλευτούν (59%), για συνολικά 2747 ημέρες νοσηλείας. Καταγράφηκαν 17 (3,3%) θάνατοι σχετιζόμενοι με HEV. Παράγοντες που προέβλεπαν τη θνητότητα περιελάμβαναν την αιματολογική κακοήθεια (OR 51.56, 95% CI 3.40-782.83,  $P = 0.005$ ), την κίρρωση (OR 41.85, 95% CI 2.85-594.16,  $P = 0.006$ ), την υψηλότερη χολερυθρίνη στον ορό (OR 1.01, 95% CI 1.01-1.02,  $P = 0.011$ ) και την χρόνια HEV λοίμωξη (OR 0.02, 95% CI 0.02-0.28,  $P < 0.001$ ). Η HEV λοίμωξη επηρέασε 35 μεταμοσχευμένους ασθενείς μεταξύ των 106 συνολικά ανοσοκατεσταλμένων ασθενών (21%). Από αυτούς, οι 25 ασθενείς έλαβαν θεραπεία με ριμπαβιρίνη επιτυγχάνοντας παρατεταμένη ιολογική ύφεση σε ποσοστό 76%.

35 (6.7%) ασθενείς ανέπτυξαν οξεία ή οξεία επί χρονίας ηπατική ανεπάρκεια και δύο εξ αυτών χρειάστηκαν μεταμόσχευση. 37 (7.2%) ασθενείς ανέφεραν νευρολογικές επιπλοκές με 10 άτομα να αναπτύσσουν νευραλγική αμυοτροφία, 6 άτομα Guillain-Barré και 2 άτομα εγκεφαλίτιδα. 44 (8.6%) ασθενείς παρουσίασαν οξεία νεφρική βλάβη.

### **Συμπέρασμα**

Στη Σκωτία, ο HEV προκαλεί μια σημαντική επιβάρυνση αναφορικά με την ανάγκη νοσηλείας των ασθενών, την ανεπάρκεια οργάνων και το θάνατο. Η κίρρωση και η αιματολογική κακοήθεια είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες της θνητότητας. Οι νευρολογικές και νεφρικές επιπλοκές εμφανίζονται σε μια σημαντική μειονότητα.

### **Σχόλιο άρθρου**

Ο ιός της ηπατίτιδας E προκαλεί παγκοσμίως 20.1 εκατομμύρια λοιμώξεις και 70.000 θανάτους. Οι γονότυποι 1 και 2 μεταδίδονται κοπρανοστοματικά με το μολυσμένο νερό και προκαλούν επιδημίες (συνήθως σε χώρες με χαμηλό εισόδημα) αυτοπεριοριζόμενης νόσου, που όμως έχει μεγάλη θνητότητα στην εγκυμοσύνη (25%). Οι γονότυποι 3 και 4 είναι ενδημικοί. Πρόκειται για ζωνόσο με τους χοίρους να αποτελούν την κύρια δεξαμενή, αλλά η λοίμωξη μπορεί να συμβεί και μέσω μολυσμένων υδάτων, συστημάτων άρδευσης λαχανικών και οστρακοειδών. Ευθύνονται για αυτόχθονες, τοπικές λοιμώξεις, κυρίως σε άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας σε χώρες με υψηλότερο εισόδημα, ενώ μπορούν να μεταδοθούν και ιατρογενώς μέσω της χορήγησης παραγώγων αίματος. Η επώαση απαιτεί 15-60 ημέρες και η διάγνωση γίνεται με HEV RNA, anti-HEV IgM/IgG και HEV αντιγόνο. Αναφέρεται μεγάλο φάσμα κλινικού φαινοτύπου (από ασυμπτωματική αιμία σε εθελοντές αιμοδότες έως και πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατο), με σημαντική όμως θνητότητα σε ευπαθείς ομάδες, ενώ υπάρχουν και σημαντικές εξωηπατικές εκδηλώσεις (νευρολογικές και αιματολογικές εκδηλώσεις, νεφρική βλάβη). Η οξεία HEV είναι αυτοπεριοριζόμενη, αλλά μπορεί να μεταπέσει σε χρόνια ηπατίτιδα E (θετικό ιικό φορτίο 3 μήνες μετά). Σε σοβαρή οξεία HEV ηπατίτιδα ή οξεία επί χρονίας ηπατική ανεπάρκεια μπορεί ως θεραπεία να χορηγηθεί ριμπαβιρίνη.

Στο τεύχος Μαΐου του *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* οι Wallace και συνεργάτες δημοσιεύουν τα αποτελέσματα μιας 5ετούς αναδρομικής μελέτης στην Σκωτία χρησιμοποιώντας δεδομένα των εργαστηριακά επιβεβαιωμένων HEV λοιμώξεων

γονοτύπου 3 (σε 9 από τις 14 υγειονομικές NIH περιφέρειες που καλύπτουν το 71,5% πληθυσμού της χώρας) με σκοπό την αξιολόγηση της κλινικής έκβασης.

Το 21.5% των ασθενών έπασχε από σακχαρώδη διαβήτη, το 20.7% ήταν ανοσοκατεσταλμένοι, το 11.4% ήταν κίρρωτικοί και υπερείχαν οι άνδρες (13:8) με διάμεση ηλικία τα 41.9 έτη. Η συνολική θνητότητα ήταν 3.3% (13 ασθενείς με συνυπάρχουσα ηπατοπάθεια, 4 με σημαντική ανοσοκαταστολή). Η πολυπαραγοντική ανάλυση διαπίστωσε ότι οι προγνωστικοί παράγοντες της θνητότητας ήταν η αιματολογική κακοήθεια, η κίρρωση, η χρόνια HEV λοίμωξη, η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, η υψηλότερη μέγιστη τιμή χολερυθρίνης και η υψηλότερη τιμή INR. Συνολικά, η διάμεση μέγιστη τιμή ALT ήταν 1079 IU/L και η μέγιστη διάμεση τιμή χολερυθρίνης ήταν 38 μmol/L. Το 59.3% των ασθενών χρειάστηκε να νοσηλευτεί. Στους 33 ασθενείς με οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση η μέγιστη διάμεση τιμή ALT ήταν 581.5 IU/L, ενώ 8 εξ αυτών είχαν ALT<200 IU/L. Η θνητότητα ήταν 20% στους ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια (12/58), αλλά 36.4% (12/33) στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ή οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια. Η ριμπαβιρίνη χορηγήθηκε μόνο στους βαρύτερα πάσχοντες. Η μακρά ιολογική απάντηση των ασθενών που έλαβαν ριμπαβιρίνη ήταν 76% (όμως λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών δεν μπορεί να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα για την σημαντικότητα της χορήγησης ριμπαβιρίνης στην έκβαση).

Οξεία νεφρική βλάβη παρουσίασαν 44 ασθενείς, εκ των οποίων οι 24 είχαν οξεία HEV χωρίς συνυπάρχουσα ηπατική δυσπραγία. Στατιστικά σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες για την εμφάνιση νεφρικής βλάβης ήταν η υψηλότερη μέγιστη τιμή χολερυθρίνης και η κίρρωση, ενώ υπήρξε και συσχέτιση με την αμφοτερόπλευρη νευραλγική αμυοτροφία του βραχιονίου πλέγματος.

Νευρολογικές επιπλοκές παρουσίασαν 37 ασθενείς, όλοι ανοσοεπαρκείς (διάμεση ηλικία 59 έτη) (10 άτομα νευραλγική αμυοτροφία, 6 άτομα σύνδρομο Guillain-Barre, 2 άτομα εγκεφαλίτιδα). Υπήρχαν όμως και 20 επιπλέον άτομα με έτερη νευρολογική συμπτωματολογία (νευραλγία, παραισθησία, μηνιγγιτιδική κεφαλαλγία που οδήγησε σε ΟΝΠ, ίλιγγο, παράλυση Bell). Η νευρολογική εικόνα ήταν συχνότερη σε γυναίκες (OR 0,5, 95% CI 0.25-1,  $P= 0,05$ ) και δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες.

Το 20.7% των ασθενών ήταν ανοσοκατεσταλμένοι κατά την εκδήλωση της λοίμωξης (30 άτομα με MTX συμπαγούς οργάνου, 5 άτομα με MTX μυελού οστών, 3 άτομα με HIV, 51 άτομα με ΧΜΘ λόγω κακοήθειας ή ανοσοτροποποιητικά για φλεγμονώδεις παθήσεις,

17 άτομα με αιματολογική κακοήθεια). Το 68.9% παρουσίασε εικόνα οξείας ηπατίτιδας (διάμεση μέγιστη τιμή ALT 987 IU/L). 44 ασθενείς πέτυχαν αυτόματα ιική κάθαρση χωρίς να μειωθεί η ανοσοκατασταλτική αγωγή. Σε 11 ασθενείς η ανοσοκατασταλτική αγωγή διεκόπη και σε 18 μειώθηκε. Όμως, 33 ασθενείς ανέπτυξαν χρόνια HEV λοίμωξη (25 MTX συμπαγούς οργάνου, 6 αιματολογική κακοήθεια, 2 ανοσοεπαρκείς). Το διαφορετικό σε αυτούς τους ασθενείς ήταν η χαμηλότερη διάμεση μέγιστη τιμή της ALT (172 IU/L).

Συνολικά το 74.2% των καταγεγραμμένων HEV λοιμώξεων στην Σκωτία παρουσίασε μια εικόνα οξείας ηπατίτιδας, χωρίς επιπλοκές με πλήρη ανάρρωση. Φαίνεται όμως πως το 25,8% αποτελεί μια σημαντική μειοψηφία ασθενών με HEV λοίμωξη που κινδυνεύει με θάνατο, ανάγκη νοσηλείας σε ΜΕΘ, ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια, θνητότητα λόγω νευρολογικής εκδήλωσης ή χρόνια ηπατίτιδα Ε. Τα ευρήματα των συγγραφέων επιβεβαιώνουν ότι η HEV λοίμωξη μπορεί να είναι μοιραία σε ευπαθείς ομάδες. Σήμερα, στη Σκωτία γίνεται έλεγχος ρουτίνας για HEV στην αιμοδοσία σε μια προσπάθεια μείωσης της αιματογενούς μετάδοσης. Φαίνεται όμως μια αυξητική τάση των σποραδικών κρουσμάτων λόγω περιβαλλοντικής έκθεσης και μια αντίστοιχη αύξηση στον αριθμό των ορών με θετικά αντι-HEV την τελευταία 5ετία.

Συμπερασματικά, απαιτείται σημαντική επαγρύπνηση, ιδίως σε κίρρωτικούς και ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς. Στους πρώτους ενδέχεται να μην υπάρχει ούτε η εικόνα της οξείας ηπατίτιδας, παρά μόνο μια διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας (ALT <200 IU/L) η οποία θα προηγείται της κλινικής επιδείνωσης. Στη Ελλάδα απαιτούνται πρόσθετες προσπάθειες και πόροι για την πρόληψη της έκθεσης (προφύλαξη δημόσιας υγείας), την πρόωπη διάγνωση και χορήγηση θεραπείας σε ευπαθείς ομάδες και αντίστοιχη καταγραφή αυτών.

**Link άρθρου:** <https://doi.org/10.1111/apt.15704>. Epub 2020 Apr 14/

## **Βιβλιογραφία**

1. EASL Clinical Practice Guidelines on Hepatitis E Virus Infection. J Hepatol. 2018 Jun;68(6):1256-1271. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.005.

2. Wallace Sj, Webb GP, Madden RG, Dalton HC, Palmer J. Investigatin of abnormal liver function-who should we test for hepatitis E? Eur J Gastroenterol Hepatol.2017;29:215-220

**Μπέλλου Αριστέα**

**Παθολόγος-Ηπατολόγος**

**Επιστημονική Συνεργάτιδα**

**Παθολογικής Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο**

**Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος**

**Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας**