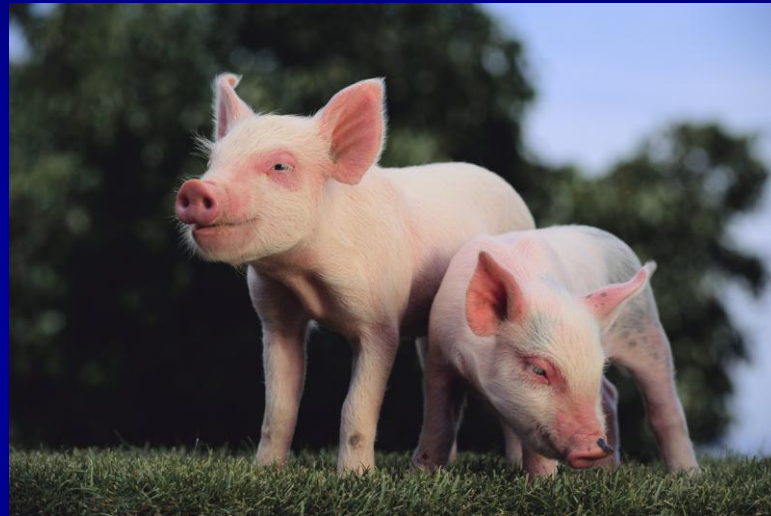


Hepatitida E – nejen akutní onemocnění



Petr Husa

Klinika infekčních chorob, LF MU a FN Brno
Hepatitida B v roce 2012, Praha, 28.4.2012

Rozdělení virových hepatitid

1. Enterálně přenosné

- VH A – chronicita dosud nepopsána
- VH E – možný přechod do chronicity u IS

2. Parenterálně přenosné, přecházejí do chronicity

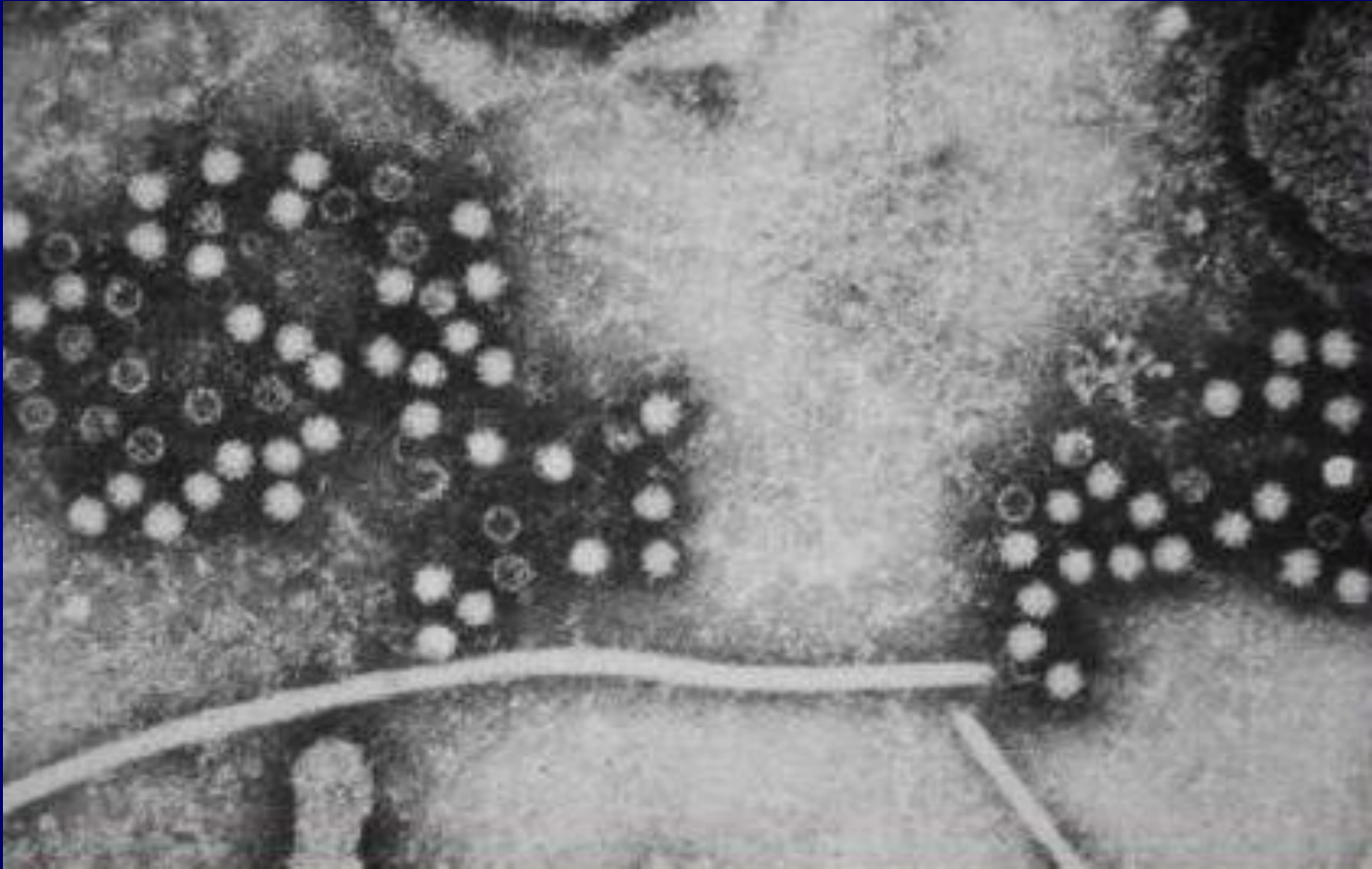
- VH B
- VH C
- VH D



Virové hepatitidy v ČR 2002-2011

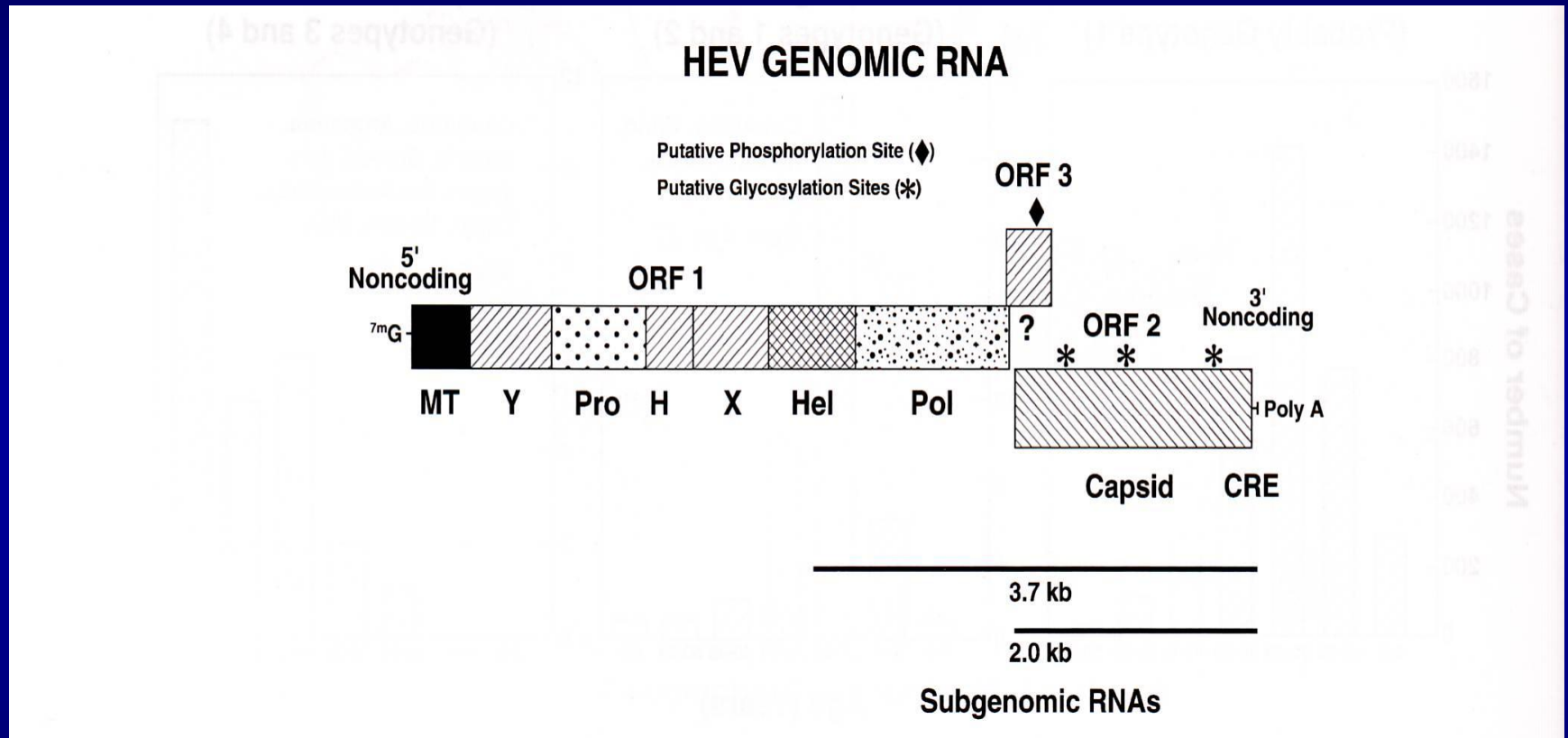
	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
VH A	127	114	70	322	132	128	1648	1104	862	264
VH B	413	370	392	361	307	307	306	247	244	192
VH C	858	846	868	844	1022	980	974	836	709	812
VH E	12	21	36	37	35	43	65	99	72	163

Virus hepatitidy E



Neobalený RNA virus, 27-34 nm, čeled' Hepeviridae, rod *Hepevirus*

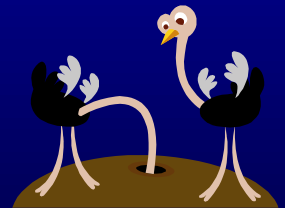
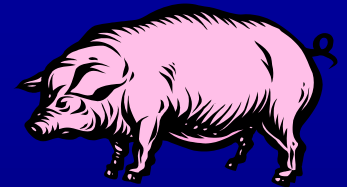
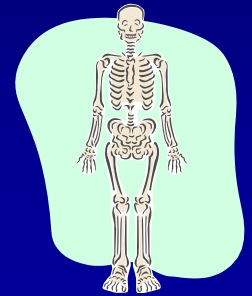
Genom HEV



ORF 1 kóduje nestrukturální proteiny nutné pro virovou replikaci, ORF 2 a 3 kódují protein virové kapsidy

HEV

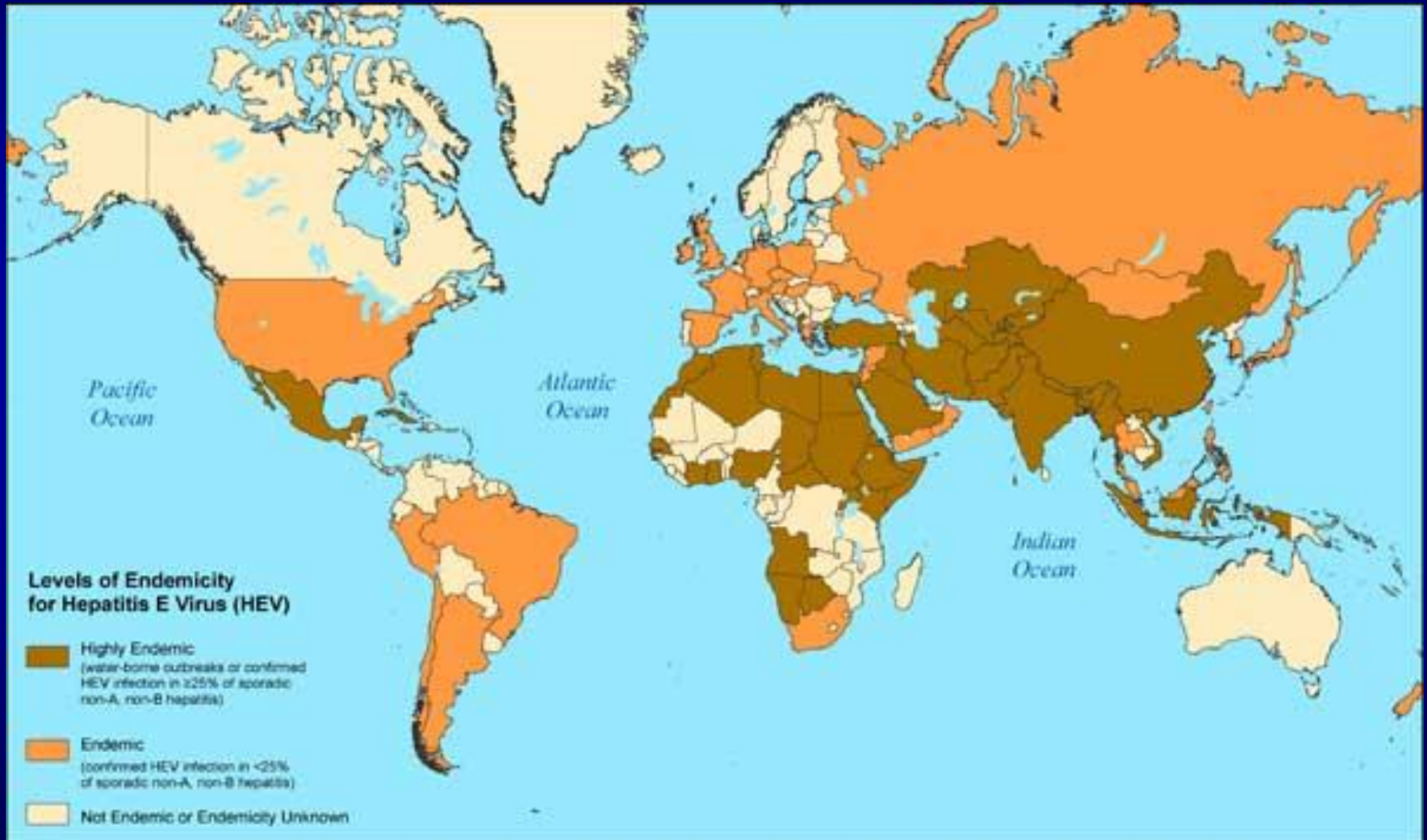
- objeven v roce 1980, v roce 1990 poznán genom HEV a vytvořeny sérologické testy
- zatím jediný zástupce rodu *Hepevirus* čeledi Hepeviridae
- nejméně 4 genotypy, možná 5 genotypů
- ✓ genotypy 1 a 2 jsou výhradně lidské
- ✓ genotypy 3 a 4 jsou pravděpodobně původně prasečí, ale mohou infikovat i člověka
- ✓ genotyp 5 je zatím zařazen pouze předběžně - ptačí původ a je endemický v mnoha ptačích hejnech, pro člověka je význam infekce tímto genotypem zatím nejasný



Virová hepatitida E

- přichází v ČR do úvahy jednak jako importovaná nákaza z rozvojových zemí, narůstá však i počet nákaz získaných v tuzemsku
- největší popsaná epidemie – Čína (1986-1988) - více než 120 tisíc lidí
- přenos kontaminovanou pitnou vodou nebo potravinami (zejména vepřové maso a zvěřina)
- **velmi těžký průběh v těhotenství** (mortalita matky 15-25 %) **a u osob s těžkým chronickým jaterním onemocněním** (hlavně u alkoholiků - mortalita 60-70 %)
- zda existuje po prodělané VH E doživotní imunita není zatím definitivně vyřešeno
- u imunosuprimovaných osob je možnost i chronické infekce (po transplantacích solidních orgánů, u onkohematologických pacientů při chemoterapii a HIV-pozitivních)

Rozšíření hepatitidy E



Genotypy HEV 1-4

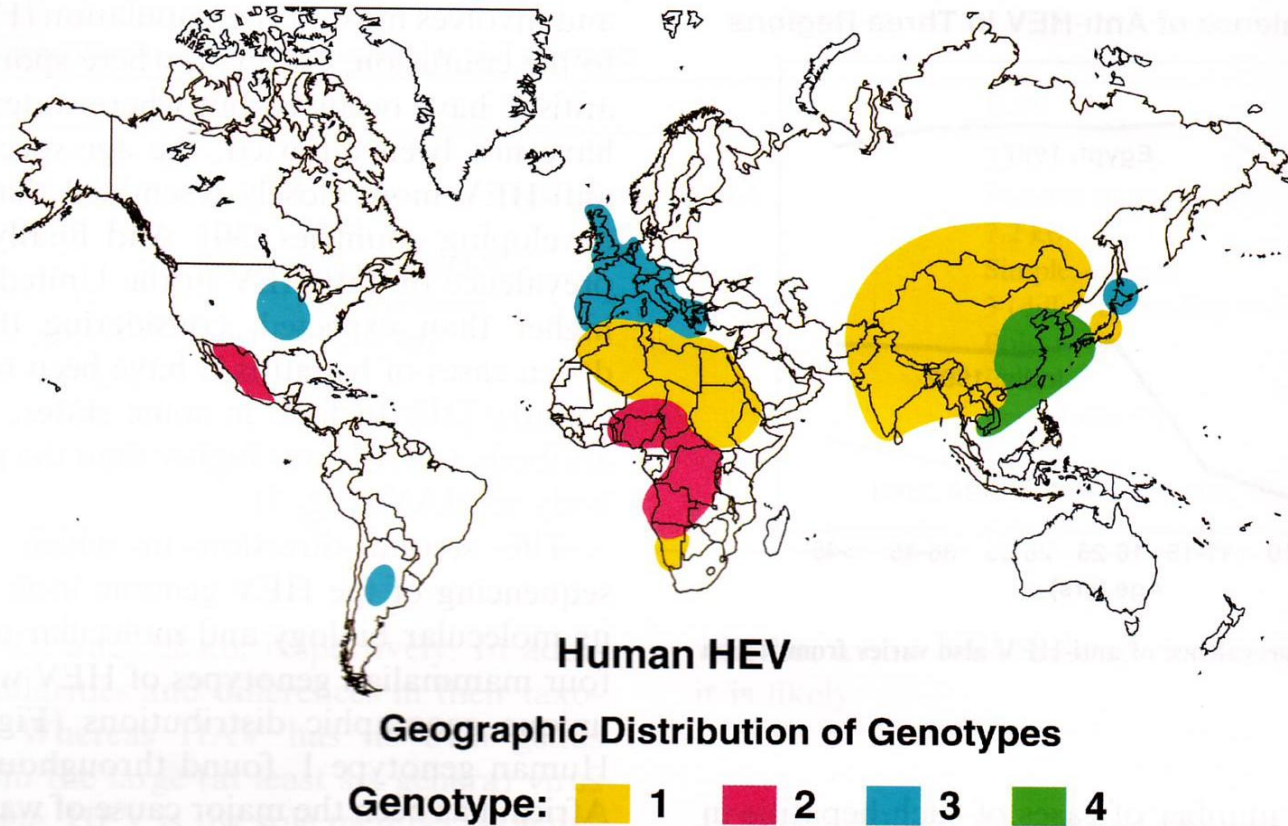
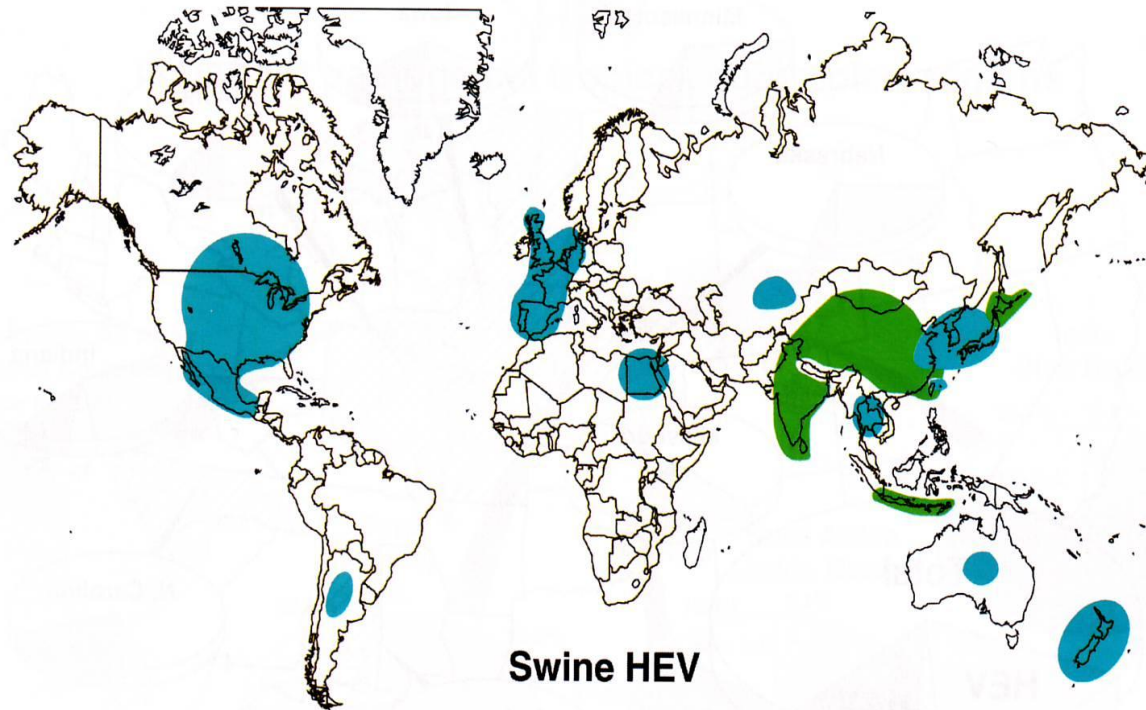


Fig. 4. Each of the four genotypes of HEV that infect humans has a distinct, and in some cases, overlapping geographic distribution.

Genotypy HEV 3 a 4



Swine HEV

Geographic Distribution of Genotypes

Genotype: ■ 3 ■ 4

Fig. 5. HEV genotypes 3 and 4, which infect both humans and swine, have been recovered from pigs in regions that roughly parallel the distribution of these viruses in human infections. However, there are exceptions.

Zvířecí rezervoáry HEV

Animal	Country	Ab Prevalence
Swine	Worldwide	30-80%
Rat	India, Brazil	50-80%
Cat	Japan	33%
Dog	Brazil	7%
Sheep	India, China, Brazil	
Goat	India, China, Brazil	
Wild boar	Japan, France, Germany, Italy, Spain, Hungary	5-42%
Deer	Japan, Hungary	2.6%
Chicken	USA, Brazil, Australia	20-30%
Bovine	Brazil	1.42%
Horse	Egypt	13%
Mongoose	Japan	8.3%

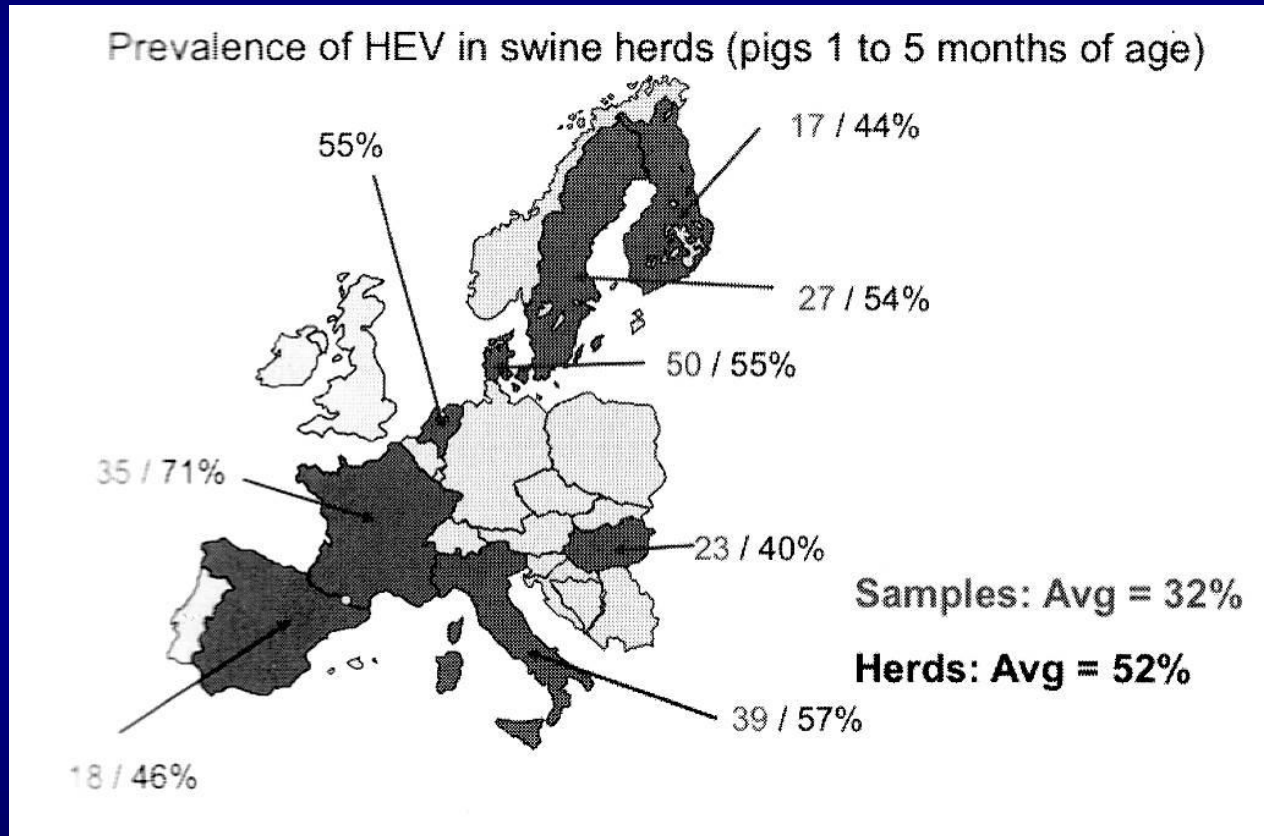
Herpestes edwardsi (mongoose, promyka mungo)



Herpestes edwardsi (mongoose, promyka mungo) - Indie



Promoření chovů prasat HEV

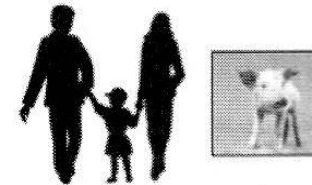


Mezidruhový přenos různých genotypů HEV

Genotype	Natural Host	Other susceptible Hosts
1	Human	Nonhuman primates (swine, rat, horse??)
2	Human	Nonhuman primates
3	Swine (domestic, wild)	Human, nonhuman primates, Sika deer, Mongoose
4	Swine	Human, nonhuman primates
5	Chicken	Other avian species?

Mezidruhový přenos různých genotypů HEV

Genotype	Natural Host	Exp Models	Infection
1 & 2	Human	Macaque	+
		Swine	-
		Rat	+
3	Human	Macaque	+
		Swine	+
		Swine	+
	Swine	Macaque	+
		Swine	+
		Chicken	nd
		Rat	nd
Lamb	+		
Avian	Chicken	Macaque	-
		Swine	-
		Chicken	+
		Rat	nd
		Turkey	+



nd: not determined

Podobnosti a odlišnosti VHA a E

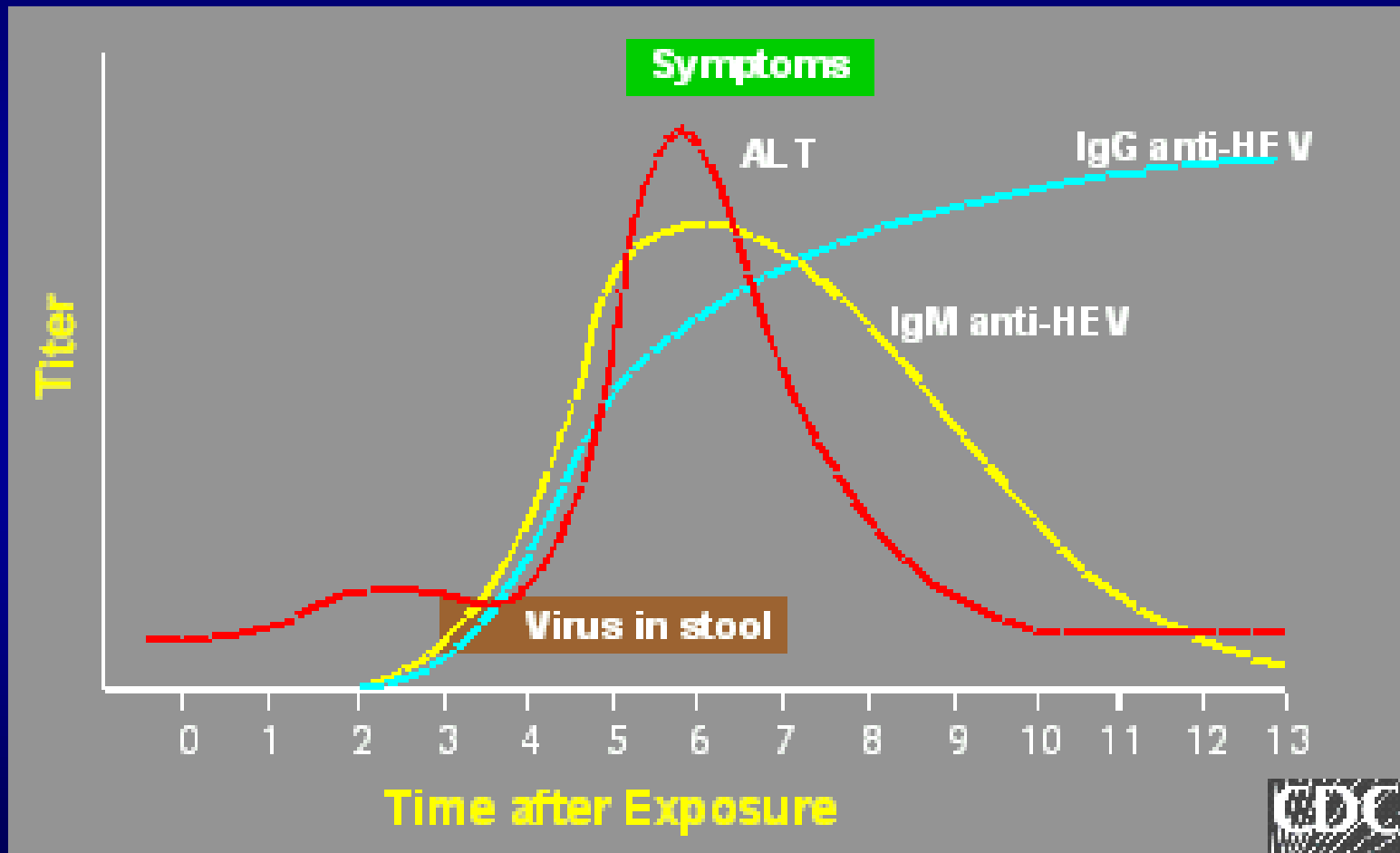
	VH A	VH E
Stabilita v zevním prostředí	velmi vysoká	méně stabilní
ID	2-5 týdnů	3-7 týdnů, většinou okolo 40 dní
Koncentrace viru ve stolici	10^6 - 10^9	10^4 - 10^7
Hostitelé	primáti	primáti, prasata, krysy, kuřata, krávy, ovce....
Zdroj infekce	čistě humánní	humánní i zoonóza
Závažnost závislá na věku	ano, v dětství mírnější	ne
Mortalita	1-2 %	<1% ale 15- 25% ve 3. trimestru
Vakcína	běžně dostupná	ve vývoji
Chronicita	dosud nepopsána	vzácně možná (IS)

Rezistence HEV na teplo



Teplota	Čas	Úprava masa	Výsledek
56 °C	30'-60'	medium rare	rezistence HEV
60 °C	60'	medium	reziduální živý HEV
66 °C	10'-60'	medium well-cooked	inaktivace HEV
70-71 °C	10'-60'	well done	inaktivace HEV

Sérologie VHE



Podíl HEV na všech VH

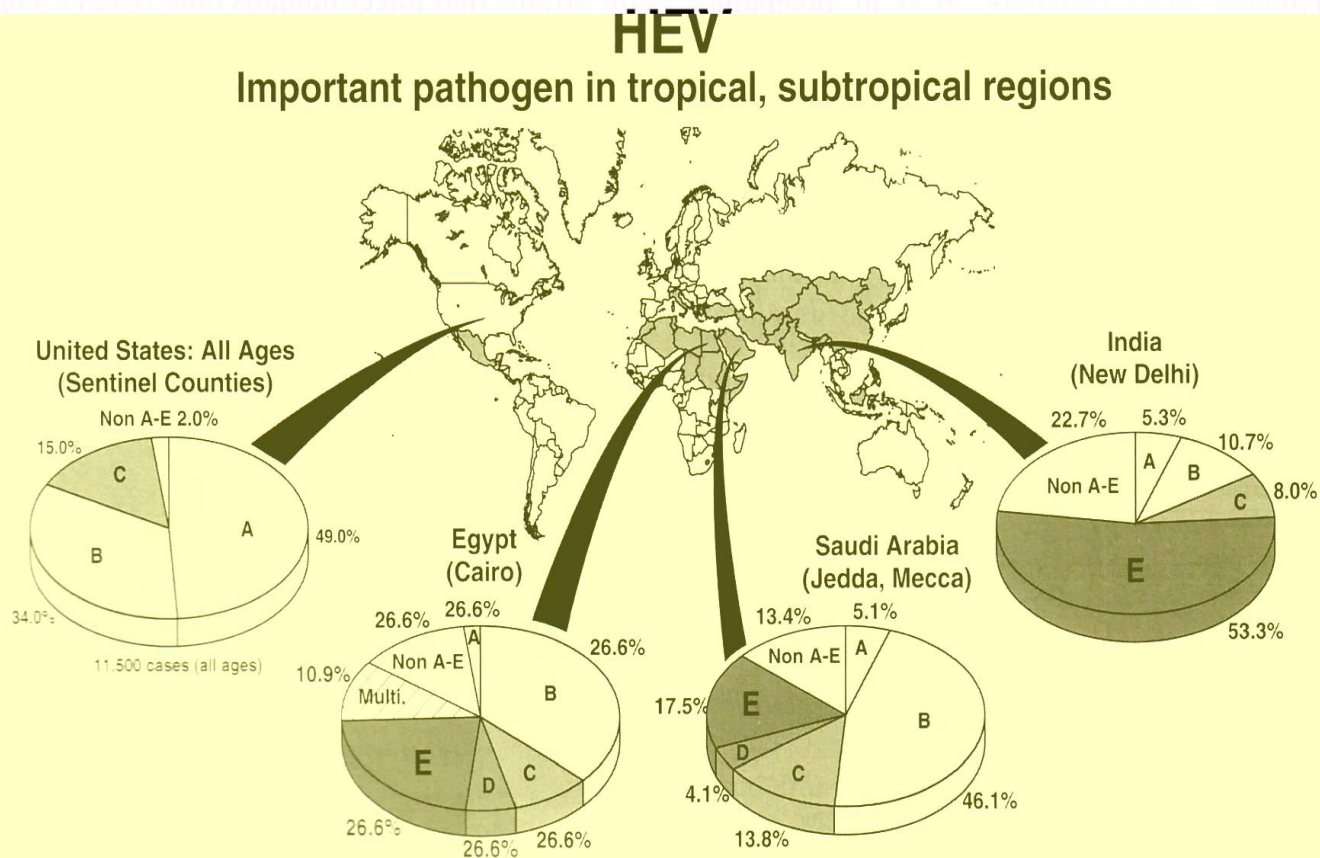
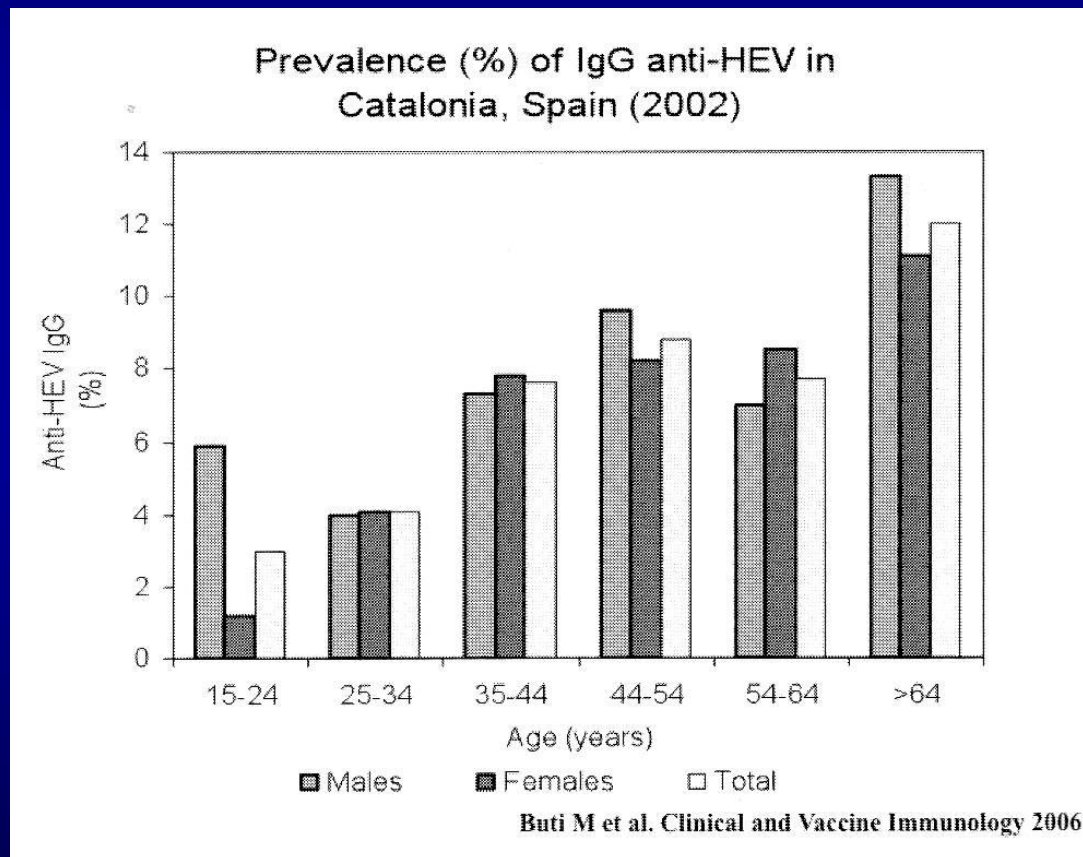
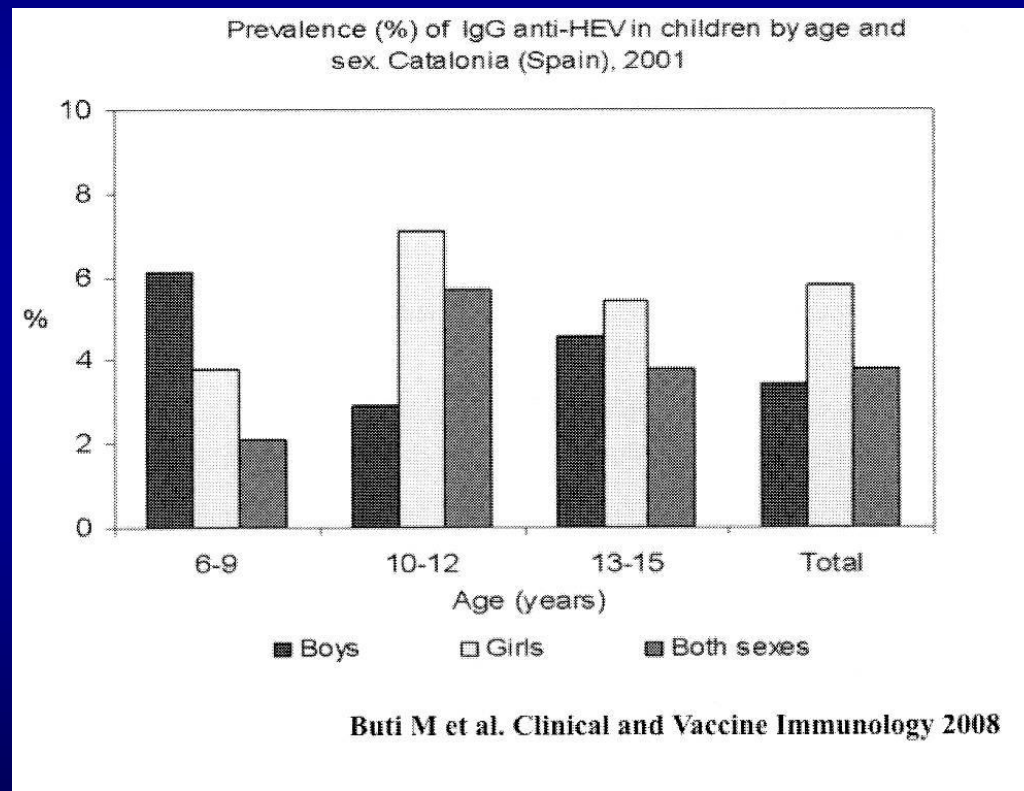


Fig. 1. Geographic distribution of clinically significant hepatitis E and relative importance of hepatitis E virus (HEV) in the etiology of clinical hepatitis among adults in selected regions [25–27].

Prevalence HEV v Katalánsku



Prevalence HEV v Katalánsku



Chronická infekce HEV

- **Toulouse University Hospital – 2004-2006**
 - ✓ průkaz HEV RNA v séru u 14 (6,45 %) pacientů po transplantaci jater či ledvin, u kterých byl zaznamenán vzestup ALT – 6-168 měsíců po transplantaci (medián 57 měsíců)
 - ✓ vždy genotyp 3, převaha mužů (11/14), 50 % pacientů asymptomatických
 - ✓ 8 pacientů (57 %) přešlo do chronicity – elevace ALT a HEV RNA+ v séru nejméně 15 měsíců po akutní fázi
 - ✓ do chronicity přešli především pacienti s „tvrdší“ imunosupresí, po 18 měsících infekce HEV histologicky známky zhoršení fibrózy či CIH
- Celkem v letech 2004-2009** – 16 akutních VH E (59 %) přešlo do chronicity, u 4 z nich redukce IS vedla k eliminaci infekce HEV

Chronická infekce HEV

- Případy chronické infekce HEV byly následně reportovány i z Marseille, Nizozemí, Španělska a řady jiných zemí
- **Obecně:**
 - ✓ přechod infekce HEV je po transplantacích solidních orgánů velmi častý – až 60 %
 - ✓ infekce je vesměs asymptomatická, projevuje se jen vzestupem aktivity jaterních enzymů
 - ✓ protilátky anti-HEV se objevují opožděně nebo vůbec ne, vždy je pozitivní HEV RNA v séru
 - ✓ velké riziko rychlé progresse do CIH nebo dekompenzace již existující CIH

Léčba chronické infekce HEV

- Není známa
- Možné přístupy v budoucnosti – neutralizující protilátky (lidské či šimpanzí) proti HEV

Kazustiky s ribavirinem – Toulouse University Hospital

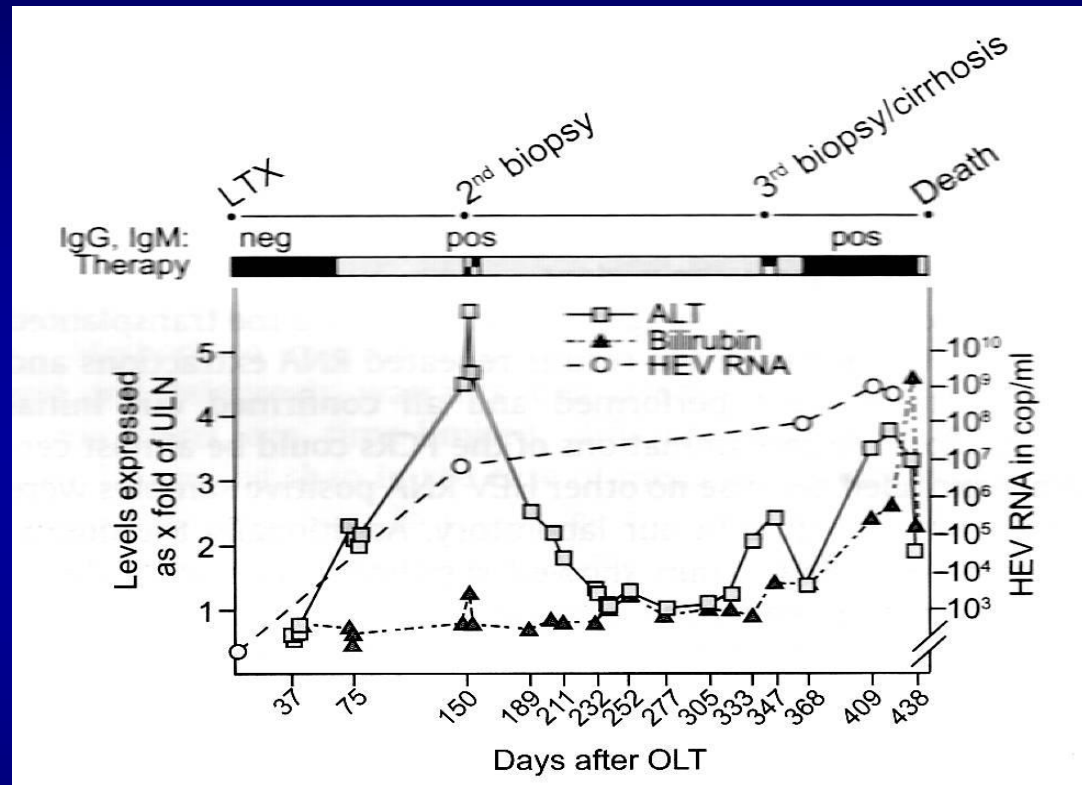
Pacient 1

- ✓ 79 let, chronické jaterní onemocnění, akutní hepatitida a akutní renální selhání, HEV RNA+ ve stolici i v séru
- ✓ ribavirin (RBV) 200 mg obden, rychlý pokles HEV RNA v séru, za 1 měsíc negativní, za 2 měsíce úplná úzdrava včetně ukončení HD

Pacient 2

- ✓ blíže nedefinován
- ✓ RBV 1000 mg denně, za 1 měsíc HEV RNA v séru negativní

Přenos infekce HEV od dárce s okultní infekcí HEV



Příjemce – 73letý muž, NASH, HCC, po OLT prednisolon, tacrolimus, rapamycin, úmrtí na septický šok při panenterokolitidě

Dárce – 65letý muž, infarkt, anti-HEV-, HEV RNA v séru-, v játrech +

Přenos infekce HEV od dárce s okultní infekcí HEV

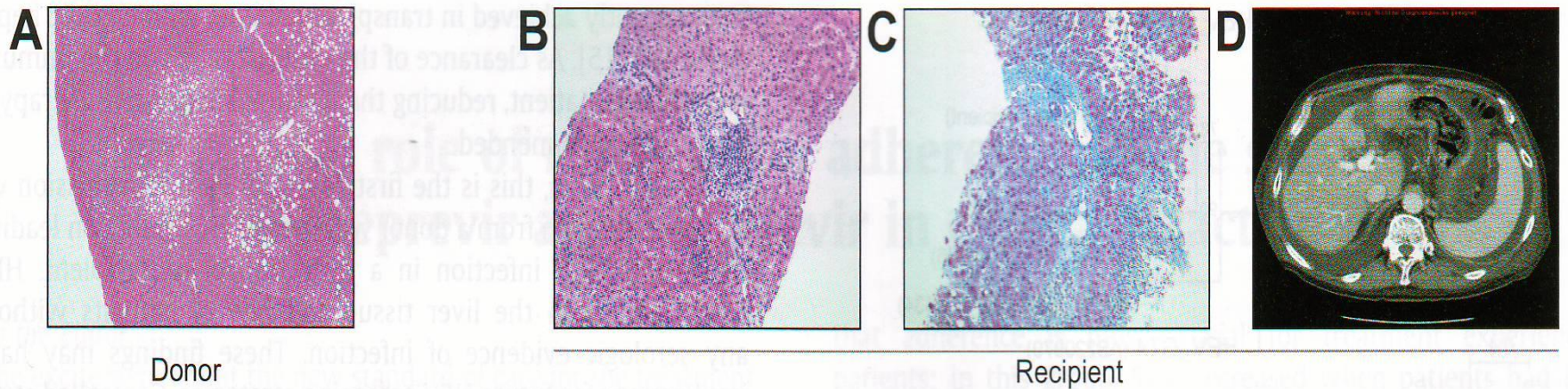


Fig. 1. Histologic assessment of the liver tissue before and after OLT and CT scan after OLT. (A) The liver tissue of the donor revealed absence of significant signs of chronic hepatitis but vesicular fatty liver disease was diagnosed. (B) Second biopsy. One hundred and fifty days after OLT, chronic inflammation with portal and interface hepatitis was described which was interpreted as an acute rejection. (C) Third biopsy. Three hundred and forty seven days after OLT, persistence of chronic hepatitis was associated with portal and septal bridging signs of fibrosis. (D) CT scan performed 1 year after liver transplantation revealed signs of portal hypertension including ascites, splenomegaly and gastric varices compatible with decompensated liver cirrhosis.

Fylogenetická analýza HEV od dárce i příjemce prokázala přenos infekce jaterním štěpem

Snížení rizika infekce HEV u IS

- Vakcína – pracuje se na ní, ale dosud není komerčně dostupná
- Běžná hygienická opatření – mytí rukou, nezávadná voda
- **Nejíst nedostatečně tepelně zpracované maso**
- ✓ **vepřové** – známé epidemie v jižní Francii – klobásky „figatellu“ obsahující vepřová játra
- ✓ **zvěřina** – jediný nezávislý faktor spojený s infekcí HEV v epidemii v Toulouse (38 případů infekce genotypem 3, 58 % chronicity, 68 % infikovaných jedlo zvěřinu vs. 47 % kontrol)

Figatellu – játrová klobása (která to je?)



Figatellu – to je ona!





Děkuji za pozornost!

phusa@fnbrno.cz