

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

### Σύγχρονες απόψεις για την ηπατίτιδα Ε

Η ηπατίτιδα Ε μέχρι πρόσφατα είχε θεωρηθεί επιδημική νόσος, εμφανιζόμενη σπάνια στον αναπτυσσόμενο κόσμο και πάντοτε εισαγόμενη από ενδημική περιοχή. Νεότερα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η ηπατίτιδα Ε έχει δύο διακριτές επιδημιολογικές μορφές: Την επιδημική, η οποία ευθύνεται για μεγάλες επιδημίες στον αναπτυσσόμενο κόσμο, και τη μορφή «αυτόχθονης» νόσου, τοπικά αποκτηθείσας, η οποία παρουσιάζεται στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Επί πλέον, η νόσος έχει κλινικό φάσμα που εκτείνεται από την πλήρως ασυμπτωματική λοίμωξη έως την κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, ενώ αποτελεί επίσης αίτιο χρόνιας ηπατίτιδας και κίρρωσης σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Ε (HEV) στον αναπτυσσόμενο κόσμο είναι ζωνόσος και σχετίζεται με την κατανάλωση χοίρειων προϊόντων και κυνηγιού. Προκαλείται σχεδόν πάντα από το γονότυπο 3. Η έκδηλη αυτόχθονη ηπατίτιδα Ε συνήθως αφορά σε ηλικιωμένους άνδρες και έχει πτωχή πρόγνωση σε ασθενείς με προηγούμενα ηπατικά προβλήματα, οδηγώντας στην εκδήλωση «οξείας επί χρόνιας» ηπατικής ανεπάρκειας. Έχει περιγραφεί ποικιλία εξωηπατικών εκδηλώσεων της λοίμωξης από HEV, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται νευρολογικές διαταραχές. Η επίπτωση της ηπατίτιδας Ε πιθανόν υποεκτιμάται λόγω έλλειψης αξιόπιστων και ευρέως αποδεκτών διαγνωστικών μεθόδων. Η χρόνια ή σοβαρή λοίμωξη από HEV έχει αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά με χορήγηση ριμπαβιρίνης ή και ιντερφερόνης, παρ' όλο που δεν υπάρχουν ακόμη επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία της ηπατίτιδας Ε. Ο εμβολιασμός έναντι του HEV αποτελεί ρεαλιστική προοπτική και θα καταστεί χρήσιμος και στις δύο επιδημιολογικές μορφές της νόσου. Η πρόοδος της έρευνας αναμένεται να φωτίσει περαιτέρω αυτή την παλαιά, αλλά μόλις πρόσφατα αναγνωρισμένη νόσο.

#### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ηπατίτιδα Ε είναι πιθανότατα η συχνότερη σύγχρονη μορφή οξείας ηπατίτιδας παγκόσμια.<sup>1</sup> Ο ιός της ηπατίτιδας Ε (hepatitis E virus, HEV) είναι RNA ιός που ανακαλύφθηκε το 1983 από τον Balayan μετά από ανεξήγητη επιδημία μη Α-μη Β ηπατίτιδας σε ρωσικό στρατόπεδο στο Αφγανιστάν. Ο ερευνητής χρησιμοποίησε μολυσματικό υλικό από προσβεβλημένους στρατιώτες προκειμένου να μεταδώσει την ασθένεια στον εαυτό του, με αποτέλεσμα να νοσήσει ο ίδιος και στη συνέχεια να ανιχνεύσει με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο τον ιό στα κόπρανά του.<sup>2,3</sup> Παράλληλα, διαπιστώθηκε ότι η μεγάλη επιδημία υδατογενούς ηπατίτιδας που είχε πλήξει το Νέο Δελχί της Ινδίας το χειμώνα του 1955–1956 οφειλόταν σε νέο ιό και όχι στον ιό της ηπατίτιδας Α, όπως είχε θεωρηθεί αρχικά.<sup>4</sup> Τη δεκαετία του 1990, το γονιδίωμα του ιού κλωνοποιήθηκε και χαρτογραφήθηκε.<sup>5</sup>

#### 2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΙΟΥ HEV

Η δομή του HEV είναι μοναδική. Ο HEV είναι σφαιρικός, μικρός ιός (διαμέτρου 27–34 nm), με συμμετρικό εικοσάεδρο καψίδιο, χωρίς περίβλημα, με γονιδίωμα μονής θετικής έλικας RNA αλυσίδας, μήκους 7.200 βάσεων.<sup>6</sup> Είναι ορατός με ανοσοηλεκτρονικό μικροσκόπιο (στη χολή, στο ήπαρ και στα κόπρανα). Παρουσιάζει έκφραση του ιικού αντιγόνου (HEVAg) στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων.<sup>7</sup> Ο HEV είναι το μόνο μέλος του γένους *Hepevirus* της οικογένειας των *Hepeviridae*.<sup>8,9</sup> Το γονιδίωμα του HEV περιλαμβάνει τρία, μερικώς επικαλυπτόμενα, ανοικτά πλαίσια ανάγνωσης (open reading frame, ORF), τα ORF1, ORF2 και ORF3. Από αυτά, το ORF1 κωδικογραφεί μη δομικές πρωτεΐνες που λαμβάνουν μέρος στον πολλαπλασιασμό του ιού, το ORF2 τη δομική καψιδιακή πρωτεΐνη, ενώ το ORF3 μια μικρή πρωτεΐνη άγνωστης λειτουργίας που πιθανόν είναι αναγκαία για τη μορφογένεση και την απελευθέρωση του ιού.<sup>2,10</sup> Έως

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2013, 30(3):263–271  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2013, 30(3):263–271

Γ.Θ. Καλπάκου,  
Σ.Π. Ντουράκης

Β' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή,  
Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο  
Αθηνών, Γενικό Περιφερειακό  
Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Αθήνα

Hepatitis E: New aspects

Abstract at the end of the article

#### Λέξεις ευρετηρίου

Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς  
Ηπατίτιδα Ε  
Ιός ηπατίτιδας Ε  
Κίρρωση  
Οξεία ηπατίτιδα  
Χρόνια ηπατίτιδα

Υποβλήθηκε 10.1.2013  
Εγκρίθηκε 24.1.2013

τώρα έχουν αναγνωρισθεί τέσσερις γονότυποι του ιού. Οι γονότυποι 1 και 2 είναι ανθρώπινοι και προκαλούν την επιδημική ηπατίτιδα Ε. Οι γονότυποι 3 και 4 είναι χοίρειοι και προσβάλλουν τον άνθρωπο τυχαία. Στελέχη του HEV έχουν ανιχνευθεί και σε πολλά άλλα θηλαστικά εκτός από το χοίρο, όπως ελάφια, πρόβατα, αιγοειδή, τρωκτικά και πιθανόν να πρόκειται για άλλους γονότυπους που ομοιάζουν με τους γονότυπους 3 και 4.<sup>17</sup> Η δυναμική τους ικανότητα να προσβάλλουν τον άνθρωπο δεν έχει διευκρινισθεί. Ωστόσο, φυλογενετικές αναλύσεις του ιού έχουν δείξει ότι τα στελέχη HEV που κυκλοφορούν σε ανθρώπους και ζώα στην ίδια περιοχή σχετίζονται στενά, ενισχύοντας το ενδεχόμενο μετάδοσης της λοίμωξης στον άνθρωπο από τα ζώα. Παρόμοιοι ιοί με τον HEV αναγνωρίστηκαν επίσης σε πουλιά και ψάρια, όμως θεωρείται απίθανο να προσβάλλουν τον άνθρωπο.<sup>1,2</sup>

### 3. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΔΟΣΗ ΤΟΥ ΙΟΥ HEV

Η ηπατίτιδα Ε είναι ενδημική ή επιδημική στην Ινδία, στη Μ. Ανατολή, στην Ασία, στην Αφρική και στο Μεξικό. Στις περιοχές αυτές σημειώνονται κάθε χρόνο περισσότερες από 20 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Ε, από τις οποίες >3 εκατομμύρια εκδηλώνονται ως οξεία ηπατίτιδα, ενώ προκαλούνται 70.000 θάνατοι.<sup>12</sup>

Στο δυτικό κόσμο έχουν περιγραφεί σποραδικές περιπτώσεις, συνήθως εισαχθείσες από τις προαναφερθείσες χώρες,<sup>13</sup> αλλά και με «κρυψιγενή» οδό μετάδοσης που φαίνεται να αποσαφηνίζεται τα τελευταία χρόνια (εικ. 1).

Η λοίμωξη από τον ιό HEV παρουσιάζει ουσιαστικά δύο διακριτές επιδημιολογικές μορφές.<sup>14-17</sup> Η μία αφορά στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου σημειώνονται σποραδικά κρούσματα, αλλά και μεγάλες επιδημίες κυρίως από το γονότυπο 1 (ο γονότυπος 2 ευθύνεται για περιπτώσεις ηπατίτιδας Ε στο Μεξικό και στην Αφρική). Η μετάδοση γίνεται με την κοπροστοματική οδό (ιδίως με το νερό) και σπανιότερα ενδοοικογενειακά. Στις ενδημικές αυτές

περιοχές, η οροθετικότητα μεταξύ των ενηλίκων κυμαίνεται από 30–80%.

Η δεύτερη επιδημιολογική μορφή της HEV λοίμωξης απαντάται στις αναπτυγμένες χώρες, όπου παρατηρούνται λίγες, κλινικά έκδηλες περιπτώσεις και μη διευκρινισμένος αριθμός ασυμπτωματικών λοιμώξεων, χωρίς σαφή πηγή μετάδοσης.

Τα τελευταία χρόνια έχουν καταγραφεί περιπτώσεις αυτόχθονης HEV λοίμωξης στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης, στη βόρεια Αμερική, στην Αυστραλία και στη Νέα Ζηλανδία.<sup>1</sup> Αρκετές περιπτώσεις έχουν περιγραφεί στη νοτιοδυτική Αγγλία,<sup>18-20</sup> ενώ υψηλή ενδημικότητα φαίνεται να υπάρχει στη νοτιοδυτική Γαλλία.<sup>21-23</sup> Στη Γερμανία, η ηπατίτιδα Ε αποτελεί υποχρεωτικά δηλούμενο νόσημα από το 2001, με αποτέλεσμα, έκτοτε, να έχουν αυξηθεί οι καταγεγραμμένες περιπτώσεις.<sup>24</sup> Σχεδόν όλες οι περιπτώσεις που έχουν καταγραφεί οφείλονται στο γονότυπο 3, ο οποίος παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα με τον αντίστοιχο ιό των χοίρων.<sup>25</sup>

Παρότι συνήθως δεν μπορεί να αποδειχθεί η πηγή της μετάδοσης, θεωρείται ότι η λοίμωξη οφείλεται σε κατανάλωση μολυσμένου χοιρινού κρέατος ή κυνηγιού που δεν ήταν επαρκώς μαγειρεμένα.<sup>26-31</sup> Εξ άλλου, έχει διαπιστωθεί παρουσία HEV σε χοιρινά προϊόντα σε εμπορικά καταστήματα εδώδιμων στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη.<sup>27</sup> Η HEV λοίμωξη έχει επίσης συσχετιστεί με κατανάλωση οστρακοειδών<sup>27</sup> και με επαγγελματική ή άλλη έκθεση σε χοίρους.<sup>32</sup> Αντισώματα έναντι του HEV ανιχνεύτηκαν σε κτηνίατρους και κτηνοτρόφους στις ΗΠΑ.<sup>33,34</sup> Σε αιμοδότες δυτικών χωρών έχει διαπιστωθεί υψηλός επιπολασμός αντι-HEV, κλάσης IgG (1–5%).<sup>35,36</sup> Ειδικά στις ΗΠΑ, η οροθετικότητα για τον HEV φθάνει στο 21%,<sup>1,37</sup> ποσοστό σημαντικά υψηλότερο από τα αντίστοιχα για την ηπατίτιδα Β (5,7%) και την ηπατίτιδα C (2%).<sup>1</sup> Η οροθετικότητα φαίνεται να αυξάνει γραμμικά με την ηλικία, φθάνοντας σε ποσοστά >40% σε άτομα ηλικίας >60 ετών.<sup>1</sup>

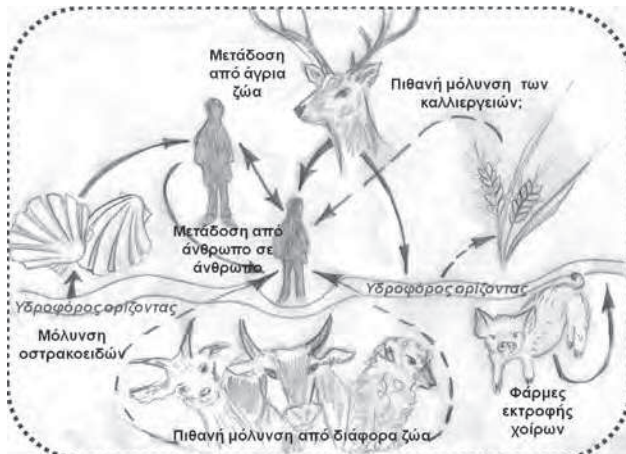
Ο HEV μπορεί επίσης να μεταδοθεί με μετάγγιση αίματος, καθέτως από τη μητέρα στο νεογνό,<sup>38</sup> ενώ είναι δυνατή η απ' ευθείας μετάδοση από άτομο σε άτομο υπό ορισμένες συνθήκες κακής υγιεινής. Επίσης, έκθεση στον ιό διαπιστώθηκε σε χρήστες ενδοφλεβίως χορηγούμενων τοξικών ουσιών στη Δανία και στη Σουηδία.<sup>39,40</sup> Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς με αυτόχθονη HEV λοίμωξη δεν αναφέρουν ιδιαίτερο παράγοντα κινδύνου.

Η μετάδοση του HEV λόγω μόλυνσης των υδάτων είναι δυνατόν να είναι σημαντική και στις περιπτώσεις αυτόχθονης ηπατίτιδας Ε. Έχει ανιχνευθεί HEV-RNA στα λύματα από αγροκτήματα εκτροφής χοίρων που μπορεί να μολύνουν το πόσιμο νερό, το νερό της άρδευσης των καλλιεργειών,



Εικόνα 1. Κατανομή του ιού HEV παγκόσμια (τροποποιημένο).<sup>2</sup>

καθώς και το θαλάσσιο νερό σε περιοχές από τις οποίες συλλέγονται οστρακοειδή<sup>27</sup> (εικ. 2). Στην Ισπανία αναφέρθηκε παρουσία HEV σε απόβλητα ύδατα.<sup>41</sup> Όμως, ανάλογη εργασία στην Ελλάδα δεν διαπίστωσε την παρουσία HEV στα απόβλητα ύδατα της περιοχής της Πάτρας.<sup>42</sup>



**Εικόνα 2.** Οδοί μετάδοσης του HEV (τροποποιημένο).<sup>2</sup>

Γενικά, τα δεδομένα για την παρουσία της HEV λοίμωξης στην Ελλάδα είναι πολύ λίγα. Αυτό οφείλεται και στην πολύ περιορισμένη δυνατότητα ελέγχου, αφού εξέταση για αντισώματα HEV διενεργείται σε ελάχιστα κέντρα. Με βάση τα περιορισμένα δεδομένα που υπάρχουν, δεν προκύπτει ένδειξη ενδημικότητας του HEV στην Ελλάδα, ενώ τα ποσοστά οροθετικότητας σε υγιείς αιμοδότες είναι της τάξης του 0,23%. Ωστόσο, σε ομάδα αιμοκαθαιρόμενων ασθενών βρέθηκε ποσοστό οροθετικότητας 9,7%.<sup>43,44</sup> Από έλεγχο 210 δειγμάτων από ασθενείς με μη Α, μη Β, μη C ηπατίτιδα μόνο σε 4 (ποσοστό 2%) βρέθηκαν αντι-HEV (+), και από αυτούς οι 3 κατάγονταν από ενδημική περιοχή (Ινδία).<sup>45</sup> Χαμηλή ενδημικότητα του HEV στην Ελλάδα έχει αναφερθεί και σε άλλες μελέτες.<sup>46,47</sup> Επίσης, έχουν περιγραφεί μεμονωμένα περιστατικά HEV λοίμωξης από ελληνικά νοσοκομεία, αλλά πρόκειται για ασθενείς με ισχυρό επιδημιολογικό ιστορικό και όχι για αυτόχθονες περιπτώσεις.<sup>48,49</sup> Η ύπαρξη πάντως του HEV σε χοίρους στην Ελλάδα<sup>50</sup> καθιστά πιθανή τη μετάδοση σε ανθρώπους. Ευρύτερη χρήση του ορολογικού ελέγχου σε «κρυψιγενείς» οξείες ηπατίτιδες θα αποσαφηνίσει το τοπίο. Προς το παρόν, υπάρχει η υποψία ότι ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα Ε περιλαμβάνονται στην ομάδα της οξείας ηπατίτιδας άγνωστης αιτιολογίας, που αποτελεί το 10% περίπου του συνόλου της οξείας ικτερικής ηπατίτιδας.

**4. ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ**

Η εργαστηριακή διάγνωση της λοίμωξης από HEV

μπορεί να επιτευχθεί είτε με ορολογικές μεθόδους που ανιχνεύουν την ανοσιακή αντίδραση του ξενιστή, είτε με τεχνικές μοριακής βιολογίας που ανιχνεύουν τα πυρηνικά οξέα του ιού.<sup>51</sup>

Το RNA του HEV αρχίζει να ανιχνεύεται στο αίμα και στα κόπρανα κατά τη διάρκεια της επώασης. Η ιαμία συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της ενεργού λοίμωξης, ενώ η ανάρρωση σηματοδοτείται με την κάθαρση του ιού από το αίμα. Ο ιός εξακολουθεί να ανιχνεύεται για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στα κόπρανα.

Η διάγνωση της οξείας νόσησης βασίζεται στην αναζήτηση αντισωμάτων (αντι-HEV) κλάσης IgM με ανοσοενζυμική μέθοδο (ELISA).

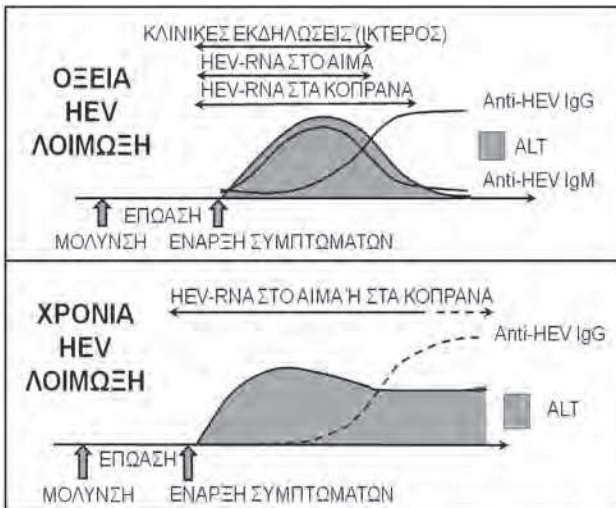
Τα αντι-HEV κλάσης IgM και IgG εμφανίζονται σχεδόν ταυτόχρονα κατά την έναρξη των κλινικών συμπτωμάτων. Κατά την ανάρρωση, ο τίτλος των αντισωμάτων κλάσης IgM ελαττώνεται, ενώ αυξάνει ο τίτλος των IgG.<sup>1,2</sup> Τα αντι-HEV IgM παραμένουν θετικά για 3–12 μήνες. Τα αντι-HEV κλάσης IgG είναι θετικά στην οξεία λοίμωξη και παραμένουν διά βίου, υποδηλώνοντας παλαιά ιαθείσα λοίμωξη που παρέχει και ανοσία για νεότερη λοίμωξη.<sup>2</sup> Οι τέσσερις αναγνωρισμένοι γονότυποι του HEV προκαλούν παρόμοια αντισωματική αντίδραση, αντιπροσωπεύοντας έναν και μόνο ορότυπο.

Υπάρχουν μεγάλες διαφορές στα αποτελέσματα των διαθέσιμων ανοσοενζυμικών μεθόδων για την ανίχνευση των ειδικών αντι-HEV αντισωμάτων. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, σε μελέτη αιμοδοτών, με εμπορικά διαθέσιμη μέθοδο βρέθηκαν αντισώματα εναντίον του HEV σε ποσοστό 3,6%, ενώ με άλλη ορολογική μέθοδο στον ίδιο πληθυσμό σε ποσοστό 16,2 %. Ακόμη και σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη οξεία λοίμωξη από HEV (διαπιστωμένη με ανίχνευση του HEV-RNA στον ορό), με μια μέθοδο προσδιορίστηκαν αντισώματα εναντίον του HEV σε ποσοστό 44% και με μία άλλη σε ποσοστό 98%.<sup>2</sup> Καμιά από αυτές δεν έχει λάβει έως τώρα έγκριση από τον FDA στις ΗΠΑ. Όμως, παρά τις συγκεκριμένες δυσκολίες, σε ασθενείς με ανεξήγητη οξεία ηπατίτιδα θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος για την παρουσία αντι-HEV IgM με οποιαδήποτε ορολογική μέθοδο είναι διαθέσιμη.<sup>52</sup> Ο ρευματοειδής παράγοντας και η υπεργαμμασφαιριναιμία (πολυκλωνική ή μονοκλωνική) μπορεί να προκαλέσουν ψευδώς θετικά αποτελέσματα των ορολογικών μεθόδων.

Η ανίχνευση του HEV-RNA στον ορό ή στα κόπρανα είναι επιβεβαιωτική της διάγνωσης· όμως, προς το παρόν η χρήση της είναι πολύ περιορισμένη. Επί πλέον, το διάστημα της ιαμίας είναι μικρό, αφού ο ιός εξαφανίζεται από το αίμα 3 εβδομάδες μετά από την έναρξη των συμπτωμάτων, ενώ συνεχίζει να απεκκρίνεται στα κόπρανα



για άλλες 2 εβδομάδες ακόμη. Ωστόσο, η ανίχνευση του HEV-RNA είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη διάγνωση σε ασθενείς με χρόνια HEV λοίμωξη.<sup>2,51</sup> Οι ασθενείς αυτοί είναι ανοσοκατασταλμένοι και είναι δυνατόν να μην εμφανίζουν καθόλου αντισωματική αντίδραση (εικ. 3).<sup>53</sup>



**Εικόνα 3.** Φυσική πορεία της οξείας και της χρόνιας HEV λοίμωξης (τροποποιημένο).<sup>52</sup>

## 5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα της οξείας ηπατίτιδας E εκτείνεται από την ασυμπτωματική λοίμωξη έως την κεραυνοβόλο ηπατίτιδα. Τις περισσότερες φορές πρόκειται για αυτοπεριοριζόμενη νόσο που δεν οδηγεί σε χρόνιατητα σε ανοσοεπαρκή άτομα. Παρουσιάζει κλινική ομοιότητα με την ηπατίτιδα A, με συχνά βαρύτερη νόσηση.<sup>54</sup> Ο γονότυπος 4 προκαλεί σοβαρότερη νόσο από το γονότυπο 3.<sup>55</sup>

Η νόσος προσβάλλει κυρίως ενήλικες ηλικίας 20–40 ετών. Η επώαση είναι 2–9 εβδομάδες (μέση 6) και παρουσιάζει συσχέτιση με την ηλικία. Την επώαση ακολουθεί μια βραχεία πρόδρομη φάση και στη συνέχεια εμφανίζονται συμπτώματα, όπως κακουχία, ανορεξία, ναυτία, έμετοι, κοιλιακά άλγη, πυρετός και ηπατομεγαλία με παρουσία ή και όχι ίκτηρου (ο οποίος πάντως είναι συχνός).<sup>1</sup> Στα παιδιά διατρέχει συνήθως υποκλινικά. Χολόσταση μπορεί να παρουσιαστεί στο 50% των περιπτώσεων.<sup>56</sup> Λιγότερο συχνά συμπτώματα μπορεί να είναι διάρροια, αρθραλγίες, κνησμός και κνιδωτικό εξάνθημα. Η νόσος αυτοπεριορίζεται σε 1–6 εβδομάδες. Μπορεί να εκδηλωθεί και κεραυνοβόλος ηπατίτιδα, συνήθως σε εγκυμονούσες. Στην αυτόχθονη όμως μορφή δεν έχει περιγραφεί συσχέτιση με την εγκυμοσύνη, όπως συμβαίνει κατά τις επιδημίες από γονότυπο 1.<sup>2</sup> Επί

πλέον, η αυτόχθονη ηπατίτιδα E έχει και άλλα διακριτά χαρακτηριστικά που τη διαχωρίζουν και από την επιδημική μορφή, αλλά και από τις άλλες ιογενείς ηπατίτιδες. Έτσι, η αυτόχθονη ηπατίτιδα E έχει ιδιαίτερη κατανομή ηλικίας και φύλου. Είναι συχνότερη σε πιο ηλικιωμένους ασθενείς (>60 ετών) και εμφανίζει τριπλάσια επίπτωση στους άνδρες.<sup>1</sup>

Άλλο εντυπωσιακό χαρακτηριστικό της αυτόχθονης ηπατίτιδας E είναι οι σοβαρές επιπλοκές της, που περιλαμβάνουν την «οξεία επί χρόνιας» ηπατική ανεπάρκεια, τις νευρολογικές εκδηλώσεις και τη μετάπτωση σε χρόνιατητα.<sup>1,2</sup> Η έννοια της «οξείας επί χρόνιας» ηπατικής ανεπάρκειας σημαίνει την ταχεία εμφάνιση ίκτηρου, ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και ασκίτη σε ασθενή με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο, η οποία όμως μπορεί να ήταν υποκλινική.<sup>1,2,19,57,58</sup> Θεωρείται μάλιστα ότι η σοβαρή αυτόχθονη ηπατίτιδα E ακολουθεί αυτό το πρότυπο (δηλαδή της ραγδαίας επιδείνωσης προϋπάρχουσας νόσου) και όχι της τυπικής κεραυνοβόλου ηπατίτιδας που προκαλούν οι ιοί της ηπατίτιδας A ή B. Το ποσοστό θνητότητας της επιλοίμωξης από τον HEV σε έδαφος χρόνιας ηπατικής νόσου φθάνει το 70% των ασθενών. Με βάση τη συχνότητα της χρόνιας ηπατικής νόσου, τη θνητότητα και τον πληθυσμό, εικάζεται ότι στις αναπτυγμένες χώρες μπορεί να σημειώνονται 13.000–26.000 θάνατοι από ηπατίτιδα E ετησίως, λόγω οξείας επιλοίμωξης με τον HEV σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο.<sup>18,19,55</sup> Η κλινικά έκδηλη οξεία ηπατίτιδα E έχει συσχετιστεί και με την κατανάλωση αιθυλικής αλκοόλης,<sup>18,37</sup> γεγονός που θα μπορούσε να συνδέεται με την παρουσία στεατοηπατίτιδας και ίνωσης.

Επίσης, εκτιμάται ότι ποσοστό 20% των ασθενών με πιθανολογούμενη οξεία φαρμακευτική ηπατίτιδα διαγιγνώσκονται εσφαλμένα και στην πραγματικότητα πρόκειται για λοίμωξη από τον HEV.<sup>18,59</sup> Για το λόγο αυτόν, η διάγνωση της οξείας φαρμακευτικής ηπατίτιδας δεν πρέπει να θεωρείται βέβαιη αν δεν αποκλειστεί το ενδεχόμενο της ηπατίτιδας E.<sup>60</sup>

Έχουν περιγραφεί ποικίλες εξωηπατικές εκδηλώσεις αυτόχθονης ηπατίτιδας E, όπως αρθρίτιδα, παγκρεατίτιδα, απλαστική αναιμία, καθώς και μεμβρανώδης και μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα.<sup>2</sup> Ο ιός HEV θεωρείται νευροτρόπος και προκαλεί σοβαρές νευρολογικές βλάβες που συχνά δεν συνοδεύονται από ίκτηρο. Έχει περιγραφεί πολυριζονευρίτιδα, οξεία εγκάρσια μυελίτιδα, σύνδρομο Guillain-Barré, περιφερική πάρεση του προσωπικού νεύρου (του Bell), περιφερική νευροπάθεια, αταξία, σύγχυση, εγκεφαλίτιδα και μηνιγγίτιδα.<sup>61–64</sup> Οι νευρολογικές εκδηλώσεις μπορεί να προεξάρχουν σε βαθμό που να μην υπάρξει καθόλου κλινική υποψία ηπατίτιδας. Η υποχώρηση της ηπατίτιδας E με ή χωρίς θεραπεία συνήθως ακολουθείται από ύφεση των νευρολογικών συμπτωμάτων.

Η θνητότητα της οξείας ηπατίτιδας Ε ανέρχεται σε ποσοστό 0,5–3%,<sup>65</sup> είναι αυξημένη σε παιδιά ηλικίας <2 ετών, ενώ εκτοξεύεται σε ποσοστό έως 25% στις εγκύους, ιδιαίτερα κατά το τρίτο τρίμηνο της κύησης.<sup>2,66</sup> Στην εν λόγω υποομάδα η νόσος εκδηλώνεται με ηπατική ανεπάρκεια, ενώ σημειώνονται και βαριές μαιευτικές επιπλοκές όπως εκλαμψία και αιμορραγία.<sup>67,68</sup> Αυτή η ευπάθεια των εγκύων φαίνεται να συνδέεται με την κατάσταση θρέψης αλλά και με μεταβολές στα επίπεδα των κυτταροκινών του ορού.<sup>69–71</sup> Η οξεία ηπατίτιδα Ε αντιμετωπίζεται συντηρητικά χωρίς τη χορήγηση ειδικής αντι-ϊκής αγωγής. Η οξεία λοίμωξη εγκαταλείπει ανοσία διά βίου χωρίς να παρουσιάζονται δευτερονοσήσεις.<sup>72,73</sup>

## 6. ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Ε

Παρ' ότι αρχικά είχε θεωρηθεί ότι η ηπατίτιδα Ε προκαλεί μόνο οξεία αυτοπεριοριζόμενη νόσο που δεν οδηγεί σε χρονιότητα, όπως η ηπατίτιδα Α, είναι πλέον δεδομένο ότι υπάρχουν περιπτώσεις χρόνιας ηπατίτιδας Ε.<sup>18,55</sup> Η χρόνια ηπατίτιδα Ε αφορά σχεδόν αποκλειστικά σε ανοσοκατασταλμένα άτομα και ορίζεται ως η παρουσία HEV-RNA στο αίμα ή στα κόπρανα για διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών.<sup>2</sup> Οφείλεται στο γονότυπο 3. Δεν έχει αναφερθεί χρόνια ηπατίτιδα Ε από γονότυπο 1 ή 2.<sup>2</sup>

Οι περισσότερες περιπτώσεις έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων,<sup>74–76</sup> μερικές σε ασθενείς που λαμβάνουν αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία (ιδίως αιματολογικές κακοήθειες)<sup>77</sup> και λίγες περιπτώσεις σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσιακής ανεπάρκειας (human immunodeficiency virus, HIV).<sup>78,79</sup> Σπανιότατα, έχει περιγραφεί χρόνια HEV λοίμωξη και σε ασθενείς χωρίς εμφανή ανοσοανεπάρκεια.<sup>2</sup> Η πηγή της λοίμωξης συνήθως δεν είναι γνωστή. Σε μερικούς ασθενείς διαπιστώθηκε ότι η λοίμωξη οφειλόταν σε μετάδοση με μετάγγιση αίματος ή με κάποιο μόσχευμα.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της χρόνιας ηπατίτιδας Ε συχνά είναι αμβληχρές.<sup>2</sup> Εργαστηριακά, υπάρχει μέτρια αύξηση της αλανινικής αμινοτρανσφεράσης (ALT) έως 300 IU, ενώ τα αντισώματα IgM και IgG αντι-HEV μπορεί να μην ανιχνεύονται. Έτσι, η διάγνωση γίνεται μόνο με τη χρήση τεχνικών μοριακής βιολογίας (ανίχνευση του HEV-RNA στον ορό). Η σχετική δυσχέρεια στη διάγνωση οδηγεί στην ένταξη των ασθενών στην ομάδα της κρυψιγενούς χρόνιας ηπατίτιδας και κίρρωσης.

Το 60% των μεταμοσχευμένων ασθενών που μολύνονται με τον HEV αναπτύσσουν χρόνια ηπατίτιδα και το 10% από αυτούς καταλήγουν σε κίρρωση. Η ελάττωση της ανοσοκαταστολής μπορεί να οδηγήσει σε αυτόματη κάθαρση του ιού στο 1/3 των ασθενών.<sup>80</sup>

Σε ασθενείς στους οποίους δεν μπορεί να μειωθεί η ανοσοκαταστολή, ή σε αυτούς που δεν επιτυγχάνουν ιική κάθαρση μετά τη μείωση της ανοσοκαταστολής, έχει επιχειρηθεί αντι-ϊκή θεραπεία.<sup>80</sup> Έχει χρησιμοποιηθεί η ιντερφερόνη-α και η ριμπαβιρίνη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό. Χορήγηση μονοθεραπείας με ριμπαβιρίνη σε δόσεις 600–800 mg ημερησίως για 12 εβδομάδες οδηγεί σε ύφεση τουλάχιστον στα 2/3 των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Ε. Τα θετικά αποτελέσματα από τη χρήση της ριμπαβιρίνης έχουν οδηγήσει στη χορήγησή της και σε σοβαρή οξεία ηπατίτιδα Ε, με ελπιδοφόρα αποτελέσματα.<sup>81</sup> Όμως, επί του παρόντος, οι θεραπείες είναι πειραματικές, δεν έχουν διαμορφωθεί κατευθυντήριες οδηγίες και δεν υπάρχει επίσημη ένδειξη για χρήση τους στην ηπατίτιδα Ε.<sup>1</sup>

## 7. ΠΡΟΛΗΨΗ

Η λοίμωξη από HEV μπορεί να προληφθεί με δύο τρόπους: Ελαττώνοντας την έκθεση στον ιό και αυξάνοντας την ανοσία του πληθυσμού μέσω του εμβολιασμού. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, όπου η μετάδοση είναι κυρίως υδατογενής, το πλέον σημαντικό βήμα είναι η βελτίωση των συνθηκών υγιεινής και η παροχή καθαρού πόσιμου νερού. Στις αναπτυγμένες χώρες το πρόβλημα είναι περισσότερο σύνθετο, επειδή η ηπατίτιδα Ε εκεί θεωρείται ουσιαστικά ζωνόσος. Δεν υπάρχουν κανονισμοί ούτε ιδιαίτερη επιτήρηση των αποβλήτων για HEV. Έτσι, μια απλή αλλά αναγκαία σύσταση είναι το επαρκές ψήσιμο, ιδίως των χοιρινών προϊόντων και του κυνηγιού (με θέρμανση στους 71 °C τουλάχιστον για 20 min).<sup>2,82</sup> Ιδιαίτερα για τους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, συνιστάται η αποφυγή κατανάλωσης δυνητικά επικίνδυνων τροφίμων, όπως τα ωμά οστρακοειδή. Όσον αφορά στη μετάδοση του HEV με μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του, θεωρείται πολύ σπάνια και δεν συνιστάται ακόμη η αναζήτηση του HEV RNA στον ορό των αιμοδοτών, όπως γίνεται με τους ιούς HBV, HCV και HIV.<sup>2</sup>

Ο εμβολιασμός εναντίον της ηπατίτιδας Ε είναι εφικτός και αποτελεί ρεαλιστική προοπτική.<sup>83</sup> Έχουν ήδη δοκιμαστεί δύο εμβόλια ανασυνδυασμένου γονότυπου 1. Το πρώτο δοκιμάστηκε σε στρατιώτες στο Νεπάλ και βρέθηκε να είναι καλά ανεκτό και με υψηλή αποτελεσματικότητα. Δεν έχει ελεγχθεί η χρήση του σε γυναίκες και παιδιά. Πιο πρόσφατα, εγκρίθηκε και ήδη κυκλοφόρησε στην Κίνα εμβόλιο με το προσωρινό όνομα Hecolin HEV239.<sup>2,84,85</sup> Δεν είναι γνωστό αν και τότε θα είναι διαθέσιμο σε άλλες χώρες. Ο μαζικός εμβολιασμός θα ήταν ιδιαίτερα επωφελής για τις χώρες όπου η νόσος είναι ενδημική. Στις αναπτυγμένες χώρες, ο εμβολιασμός θα ήταν χρήσιμος για ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οι ανοσοκατασταλμένοι και οι ασθενείς με

χρόνια ηπατική νόσο, καθώς και για άτομα που σκοπεύουν να ταξιδέψουν σε ενδημικές περιοχές.

## 8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Σήμερα πλέον είναι γνωστό ότι η ηπατίτιδα Ε δεν είναι μόνο υδατογενής λοίμωξη, η οποία οδηγεί σε επιδημίες στον αναπτυσσόμενο κόσμο, αλλά και λοίμωξη με παγκόσμια κατανομή που προκαλεί ηπατικές και εξωηπατικές εκδηλώσεις.

Τα νεότερα αυτά δεδομένα για την ηπατίτιδα Ε προκαλούν έκπληξη σε σχέση με αυτά που θεωρούσαμε ότι ίσχυαν παλαιότερα. Ο HEV είναι διαφορετικός από όλους τους άλλους ιούς της ηπατίτιδας. Όμως, δεν πρόκειται για νέα αναδυόμενη ασθένεια αλλά για παλιά νόσο που απλά καθίσταται πλέον ορατή από άλλη οπτική γωνία. Η έρευνα σχετικά με την ηπατίτιδα Ε έχει να αντιμετωπίσει πολλές προκλήσεις. Πιο επείγουσα από όλες είναι η ανάπτυξη αξιόπιστων και εύχρηστων μεθόδων για την εργαστηριακή διάγνωση, ενώ θα πρέπει επίσης να καθοριστούν η θεραπευτική προσέγγιση και οι μέθοδοι πρόληψης.

## ABSTRACT

### Hepatitis E: New aspects

G.T. KALPAKOU, S.P. DOURAKIS

Second Department of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, "Hippokration" General Hospital, Athens, Greece

*Archives of Hellenic Medicine* 2013, 30(3):263–271

Hepatitis E until recently was considered to be an epidemic disease, rare in the developed world and always imported from an endemic area. New data show that hepatitis E takes two distinct epidemiological forms, the epidemic form, which is responsible for large outbreaks in the developing world, and a form of locally acquired "autochthonous" disease that occurs in the developed world. This disease has a clinical spectrum ranging from a completely asymptomatic infection to fulminant hepatitis, and it can also be a cause of chronic hepatitis and cirrhosis in immunocompromised patients. Hepatitis E virus (HEV) infection in the developed world is a zoonotic disease and in humans is associated with consumption of swine products and game. It is almost always caused by HEV genotype 3. Overt autochthonous HEV infection usually affects elderly men and has a poor prognosis in patients with previous hepatic problems in whom it results in "acute on chronic" liver failure. Various extrahepatic manifestations of HEV infection, including neurological disorders, have been described. The prevalence of HEV infection is probably underestimated due to the lack of reliable and approved diagnostic assays. Although there are no official guidelines for hepatitis E treatment yet, chronic or severe HEV infection has been treated effectively with ribavirin and or interferon. A vaccination against HEV is a realistic prospect, which would be of use for both epidemiological forms of HEV infection. As research in the field of HEV infection progresses more light is expected to be shed on this newly recognized but old disease.

**Key words:** Acute hepatitis, Chronic hepatitis, Cirrhosis, Hepatitis E, Hepatitis E virus, Immunocompromised patients

## Βιβλιογραφία

1. HOOFNAGLE JH, NELSON KE, PURCELL RH. Hepatitis E. *N Engl J Med* 2012, 367:1237–1244
2. KAMAR N, BENDALL R, LEGRAND-ABRAVANEL F, XIA NS, IJAZ S, IZOPET J ET AL. Hepatitis E. *Lancet* 2012, 379:2477–2488
3. BALAYAN MS, ANDJAPARIDZE AG, SAVINSKAYA CS, KETILADZE ES, BRAGINSKY DM, SAVINOV AP ET AL. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Inter-virology* 1983, 20:23–31
4. WONG DC, PURCELL RH, SREENIVASAN MA, PRASOD SR, PAVRI KM. Epidemic and endemic hepatitis in India: Evidence for non-A, non-B hepatitis virus aetiology. *Lancet* 1980, ii:876–879
5. REYES GR, PURDY MA, KIM JP, LUK KC, YOUNG LM, FRY KE ET AL. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990, 247:1335–1339
6. GUU TS, LIU Z, YE Q, MATA DA, LI K, YIN C ET AL. Structure of the hepatitis E virus-like particle suggests mechanisms for virus assembly and receptor binding. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009, 106:12992–12997
7. PURCELL RH, EMERSON SU. Hepatitis E virus infection. *Lancet* 2000, 355:578

8. SCHARSCHMIDT BF. Hepatitis E: A virus in waiting. *Lancet* 1995, 346:519–520
9. FAUQUET CM, MAYO MA, MANILOFF J, DESSELBERGER U, BALL LA (eds). *Hepevirus*. Elsevier/Academic Press, London, 2004:851–853
10. EMERSON S. Molecular virology of HEV. Hepatitis E in the United States. An NIH Research Workshop, Bethesda, MD, 2012:3–4
11. MENG XJ. From barnyard to food table: The omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety. *Virus Res* 2011, 161:23–30
12. REIN DB, STEVENS GA, THEAKER J, WITTENBORN JS, WIERSMA ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012, 55:988–997
13. SKIDMORE SJ. Factors in spread of hepatitis E. *Lancet* 1999, 354:1049–1050
14. TESHAE EH, HU DJ, HOLMBERG SD. The two faces of hepatitis E virus. *Clin Infect Dis* 2010, 51:328–334
15. PURCELL RH, EMERSON SU. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 2008, 48:494–503
16. DALTON HR, BENDALL R, IJAZ S, BANKS M. Hepatitis E: An emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis* 2008, 8:698–709
17. PURCELL RH, EMERSON SU. Hidden danger: The raw facts about hepatitis E virus. *J Infect Dis* 2010, 202:819–821
18. DALTON H. Hepatitis E and its emergence in (non-)endemic areas in Europe, Southwest England UK. *Viral Hepatitis* 2009, 18:19
19. DALTON HR, STABLEFORTH W, THURAIRAJAH P, HAZELDINE S, REMNARACE R, USAMA W ET AL. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: Natural history, complications and seasonal variation, and hepatitis E virus IgG seroprevalence in blood donors, the elderly and patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008, 20:784–790
20. IJAZ S, ARNOLD E, BANKS M, BENDALL RP, CRAMP ME, CUNNINGHAM R ET AL. Non-travel-associated hepatitis E in England and Wales: Demographic, clinical and molecular epidemiological characteristics. *J Infect Dis* 2005, 192:1166–1172
21. PERON JM. Hépatite aiguë E autochtone: Une maladie émergente. *Post'U* 2011, 225–230
22. RENOUC, MOREAU X, PARIENTE A, CADRANEL JF, MARING E, MORIN T ET AL. A national survey of acute hepatitis E in France. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, 27:1086–1093
23. MANSUY JM, PERON JM, ABRAVANEL F, POIRSON H, DUBOIS M, MIEDOUGE M ET AL. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol* 2004, 74:419–424
24. STARK K, KOCH J, JILG W, WICHMANN O. Hepatitis E – Epidemiologie und Risikofaktoren in Deutschland. *HIV & More* 2010, 2:60–62
25. VEIT R, REICHARDT H, WENZEL J, JILG W. Autochthone Hepatitis E Virus-Infektion als Ursache der akuten Hepatitis in Deutschland. *Z Gastroenterol* 2011, 49:42–46
26. TEI S, KITAJIMA N, TAKAHASHI K, MISHIRO S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 2003, 362:371–373
27. KASE JA. HEV and food safety issues – by land and sea to our dinner table. Hepatitis E in the United States – An NIH Research Workshop, Bethesda, MD, 2012:24–25
28. DEEST G, ZEHNER L, NICAND E, GAUDY-GRAFFIN C, GOUDEAU A, BACQY. Hépatite virale autochtone en France et consommation de viande de porc séchée. *Gastroenterol Clin Biol* 2007, 31:1095–1097
29. HE J, INNIS BL, SHRESTHA MP, CLAYSON ET, SCOTT RM, LINTHICUM KJ ET AL. Evidence that rodents are a reservoir of hepatitis E virus for humans in Nepal. *J Clin Microbiol* 2006, 44:1208
30. DI BARTOLO I, DIEZ-VALCARCE M, VASISKOVA P, KRALIK P, HERNANDEZ M, ANGELONI G ET AL. Hepatitis E virus in pork production chain in Czech Republic, Italy and Spain 2010. *Emerg Infect Dis* 2012, 18:1282–1289
31. LI TC, CHUJIWA K, SERA N, ISHIBASHI T, ETOH Y, SHINOHARA Y ET AL. Hepatitis E virus transmission from wild boar meat. *Emerg Infect Dis* 2005, 11:1958–1960
32. COLSON P, KABA M, BERNIT E, MOTTE A, TAMALET C. Hepatitis E associated with surgical training on pigs. *Lancet* 2007, 370:935
33. KARETNYI YV, GILCHRIST MJ, NAIDES SJ. Hepatitis E virus infection prevalence among selected populations in Iowa. *J Clin Virol* 1999, 14:51–55
34. MENG XJ, WISEMAN B, ELVINGER F, GUENETTE D, TOTHT E, ENGLE RE ET AL. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *J Clin Microbiol* 2002, 40:117–122
35. BISSUEL F, HOUHOU N, LEPORTE C, BRUN-VEZINET F, VILDÉ JL. Hepatitis E antibodies and HIV status. *Lancet* 1996, 347:1494
36. COURTNEY MG, O'MAHONEY M, ALBLOUSHI S, SACHITHANANDAN S, WALSHE J, CARMODY M ET AL. Hepatitis E virus antibody prevalence. *Lancet* 1994, 344:1166
37. HOLMBERG S. Hepatitis E in the United States. Hepatitis E in the United States – An NIH Research Workshop, Bethesda, MD, 2012:14–15
38. KHUROO MS, KAMILI S, JAMEEL S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 1995, 345:1025–1026
39. CHRISTENSEN PB, ENGLE RE, JACOBSEN SE, KRARUP HB, GEORGEN J, PURCELL RH. High prevalence of hepatitis E antibodies among Danish prisoners and drug users. *J Med Virol* 2002, 66:49–55
40. SYLVAN SP. The high rate of antibodies to hepatitis E virus in young, intravenous drug-abusers with acute hepatitis B-virus infection in a Swedish community: A study of hepatitis markers in individuals with intravenously or sexually acquired hepatitis B-virus infection. *Scand J Infect Dis* 1998, 30:429–430
41. CLEMENTE-CASARES P, PINA S, BUTI M, JARDI R, MARTIN M, BOFILLMAS S ET AL. Hepatitis E virus epidemiology in industrialized countries. *Emerg Infect Dis* 2003, 9:448–454
42. KOKKINOS PA, ZIROS PG, MPALASOPOULOU A, GALANIS A, VANTARAKIS A. Molecular detection of multiple viral targets in untreated urban sewage from Greece. *Virol J* 2011, 8:195
43. DALEKOS GN, ZERVOU E, ELISAF M, GERMANOS N, GALANAKIS E, BOURANTAS K ET AL. Antibodies to hepatitis E virus among several populations in Greece: Increased prevalence in a hemodialysis unit. *Transfusion* 1998, 38:589–595
44. STEFANIDIS I, ZERVOU EK, RIZOS C, SYRGANIS C, POTSIDIS E, KYRIAKOPOULOS G ET AL. Hepatitis E virus antibodies in hemodialysis patients: An epidemiological survey in central Greece. *Int*



- J Artif Organs* 2004, 27:842–847
45. PAPAΕVANGΕLOU V. Epidemiology of HEV in Greece. *Viral Hepatitis* 2008, 16:11
  46. PSICHOGIOU MA, TASSOPOULOS NC, PΑPATHEODORIDIS GV, TZALA E, KLARMANN R, WITTELER H ET AL. Hepatitis E virus infection in a cohort of patients with acute non-A, non-B hepatitis. *J Hepatol* 1995, 23:668–673
  47. TASSOPOULOS NC, KRAWCZYNSKI K, HATZAKIS A, KATSOLIDOU A, DELLADETSIMA I, KOUTELOU MG ET AL. Case report: Role of hepatitis E virus in the etiology of community-acquired non-A, non-B hepatitis in Greece. *J Med Virol* 1994, 42:124–128
  48. ΧΟΛΟΓΚΙΤΑΣ Ε, ΚΙΤΤΟΥ Ν, ΣΑΒΒΑΣ Σ, ΜΑΝΕΣΗΣ Ε, ΚΟΣΚΙΝΑΣ Ι. Οξεία ηπατίτιδα από τον ιό της ηπατίτιδας Ε. *Ιατρική* 2007, 91:170–174
  49. ΚΑΜΑΡΙΑ Φ, ΔΟΥΛΓΕΡΗΣ Η, ΚΟΛΟΚΟΤΡΩΝΗ Δ, ΚΑΝΣΟΥΖΙΔΟΥ Α. Ταυτόχρονη λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας Ε και *Salmonella typhi*. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2009, 26:115–118
  50. SIOCHU A, TZIKA E, ALEXOPOULOS C, KYRIAKIS S, FROESNER G. First report of serological evidence of hepatitis E virus infection in swine in northern Greece. *Acta Veterinaria (Beograd)* 2009, 59:205–211
  51. DALTON HR. Diagnostic assays for HEV. Hepatitis E in the United States – An NIH Research Workshop, Bethesda, MD, 2012:5–6
  52. TAKAHASHI M, KUSAKAI S, MIZUO H, SUZUKI K, FUJIMURA K, MASUKO K ET AL. Simultaneous detection of immunoglobulin A (IgA) and IgM antibodies against hepatitis E virus (HEV) is highly specific for diagnosis of acute HEV infection. *J Clin Microbiol* 2005, 43:49–56
  53. WEDEMEYER H, PISCHKE S, MANNS MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2012, 142:1388–1397
  54. CHAU TN, LAI ST, TSE C, NG TK, LEUNG VK, LIM W ET AL. Epidemiology and clinical features of sporadic hepatitis E as compared with hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 2006, 101:292–296
  55. OHNISHI S, KANG JH, MAEKUBO H, ARAKAWA T, KARINO Y, TOYOTA J ET AL. Comparison of clinical features of acute hepatitis caused by hepatitis E virus (HEV) genotypes 3 and 4 in Sapporo, Japan. *Hepatol Res* 2006, 36:301–307
  56. PERON JM, DANJOUX M, KAMAR N, MISSOURY R, POIRSON H, VINEL JP ET AL. Liver histology in patients with sporadic acute hepatitis E: A study of 11 patients from South-West France. *Virchows Arch* 2007, 450:405–410
  57. FONTANA RJ, ENGLE RE, LEE WM, BATTENHOUSE H, PURCELL R. Hepatitis E as a cause of acute liver failure in the United States. Hepatitis E in the United States – An NIH Research Workshop, Bethesda, MD, 2012:18–19
  58. DALTON HR, HAZELDINE S, BANKS M, IJAZ S, BENDALL R. Locally acquired hepatitis E in chronic liver disease. *Lancet* 2007, 369:1260
  59. DAVERN TJ, CHALASANI N, FONTANA RJ, HAYASHI PH, PROTIVA P, KLEINER DE ET AL. Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2011, 141:1665–1672
  60. DALTON HR, FELLOWS HJ, STABLEFORTH W, JOSEPH M, THURAIRAJAH PH, WARSHOW U ET AL. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26:1429–1435
  61. SOOD A, MIDHA V, SOOD N. Guillain-Barré syndrome with acute hepatitis E. *Am J Gastroenterol* 2000, 95:3667–3668
  62. DESPIERRES LA, KAPHAN E, ATTARIAN S, COHEN-BACRIE S, PELLETIER J, POUGET J ET AL. Neurologic disorders and hepatitis E, France, 2010. *Emerg Infect Dis* 2011, 17:1510–1512
  63. KAMAR N, BENDALL RP, PERON JM, CINTAS P, PRUNDHOMME L, MANSUY JM ET AL. Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis* 2011, 17:173–179
  64. CHEUNG MC, MAGUIRE J, CAREY I, WENDON J, AGARWAL K. Review of the neurological manifestations of hepatitis E infection. *Ann Hepatol* 2012, 11:618–622
  65. HERRERA JL. Hepatitis E as a cause of acute non-A, non-B hepatitis. *Arch Intern Med* 1993, 153:773–775
  66. ZIJLSTRA JG, HAAGSMA EB, TULLEKEN JE, VAN DER WERF TS. Hepatitis-E-associated fulminant hepatic failure in non-pregnant young women. *Lancet* 1997, 350:289–290
  67. PATRA S, KUMAR A, TRIVEDI SS, PURI M, SARIN SK. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med* 2007, 147:28–33
  68. LABRIQUE AB, SIKDER SS, KRAIN LJ, WEST KP Jr, CHRISTIAN P, RASHID M ET AL. Hepatitis E, a vaccine-preventable cause of maternal deaths. *Emerg Infect Dis* 2012, 18:1401–1404
  69. LABRIQUE AB, KLEIN S, KMUSH B, ALI H, ENGLE RE, SCHULZE K ET AL. Hepatitis E, pigs and pregnancy: Recognizing the global threat of an emerging pathogen. Hepatitis E in the United States – An NIH Research Workshop, Bethesda, MD, 2012:9–10
  70. ΣΙΩΧΟΥ Α. Ηπατίτιδα Ε και εγκυμοσύνη. *Ελλ Μαιευτ Γυν* 2004, 16:306–310
  71. NAVANEETHAN U, AL MOHAJER M, SHATA MT. Hepatitis E and pregnancy: Understanding the pathogenesis. *Liver Int* 2008, 28:1190–1199
  72. BRYAN JP, TSAREV SA, IQBAL M, TICEHURST J, EMERSON S, AHMED A ET AL. Epidemic hepatitis E in Pakistan: Patterns of serologic response and evidence that antibody to hepatitis E virus protects against disease. *J Infect Dis* 1994, 170:517–521
  73. TESHAE E, HU DJ. Hepatitis E: Epidemiology and prevention. *World J Hepatol* 2011, 3:285–291
  74. TERRAULT N. Hepatitis E after organ transplantation. Hepatitis E in the United States – An NIH Research Workshop, Bethesda, MD, 2012:20–21
  75. HAAGSMA EB, VAN DEN BERG AP, PORTE RJ, BENNE CA, VENNEMA H, REIMERINK JH ET AL. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2008, 14:547–553
  76. KAMAR N, SELVES J, MANSUY JM, QUEZZANI L, PÉRON JM, GUITARD J ET AL. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008, 358:811–817
  77. MANSUY JM, HUYNH A, ABRAVANEL F, RECHER C, PERON JM, IJOPET J. Molecular evidence of patient-to-patient transmission of hepatitis E virus in a hematology ward. *Clin Infect Dis* 2009, 48:373–374
  78. KEANE F, GOMPELS M, BENDALL R, DRAYTON R, JENNINGS L, BLACK J ET AL. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med* 2012, 13:83–88
  79. DALTON HR, BENDALL RP, KEANE FE, TEDDER RS, IJAZ S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl J Med* 2009, 361:1025–1027



80. KAMAR N. Treatment of hepatitis E virus infection. Hepatitis E in the United States – An NIH Research Workshop, Bethesda, MD, 2012:27
81. PÉRON JM, DALTON H, IZOPET J, KAMAR N. Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: A role for ribavirin? *J Hepatol* 2011, 54:1324–1325
82. EMERSON SU, ARANKALLE VA, PURCELL RH. Thermal stability of hepatitis E virus. *J Infect Dis* 2005, 192:930–933
83. AGGARWAL R, JAMEEL S. Hepatitis E vaccine. *Hepatol Int* 2008, 2:308–315
84. WAI KUO SHIH J, ZHANG J, LI W, WU T, ZHAO QJ, XIA NS. HEV vaccine strategies. Hepatitis E in the United States – An NIH Research Workshop, Bethesda, MD, 2012:26
85. PARK SB. Hepatitis E vaccine debuts. *Nature* 2012, 491:21–22

*Corresponding author:*

S.P. Dourakis, 28 Achaias street, GR-115 23 Athens, Greece  
e-mail: spdour@med.uoa.gr

.....