Tadeusz Wojciech Łapiński, Jerzy Jaroszewicz

ZAKAŻENIE HEV – NOWE ZAGROŻENIE DLA EUROPY

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii

STRESZCZENIE

Rocznie umiera ponad 57 tysięcy osób spośród 20 milionów zakażonych HEV. Zakażenie tym wirusem jest już nie tylko chorobą występującą endemicznie w krajach rozwijających się Azji, Afryki i Ameryki Łacińskiej. W większość krajów Europy obserwuje się wzrastającą liczbę rodzimych zakażeń HEV. Wywoływane są przez siedem różnych genotypów wirusa odpowiedzialnych za ostre i przewlekłe zakażenia. Najczęściej zakażenie rozpoznaje się wśród świń domowych i dzików, które są źródłem zakażenia ludzi. Do zakażenia dochodzi drogą pokarmową po spożyciu zainfekowanej wody lub mięsa. Choroba jest typową zoonozą.

Zakażenia są najniebezpieczniejsze dla chorych z immunosupresją polekową, chorych zakażonych HIV, pacjentów po przeszczepieniu narządów, osób starszych. U niektórych osób, szczególnie w grupie kobiet ciężarnych, ostre zakażenie HEV przebiega bardzo ciężko, a niepowodzenia terapeutyczne występują u 25% chorych. Przewlekłe zakażenie rozwija się najczęściej u chorych po transplantacjach i wymaga długotrwałego leczenia przeciwwirusowego. Zakażenie HEV jest narastającym problemem zdrowia publicznego w krajach Europy, co wskazuje na celowość wprowadzenia na stałe powszechnej diagnostyki klinicznej w określonych grupach chorych, zwłaszcza otrzymujących leczenie immunosupresyjne.

Słowa kluczowe: *HEV, zakażenia rodzime w Europie*

WSTĘP

Około 20 milionów osób rocznie ulega zakażeniu HEV, z czego około 57 000 umiera (1, 2). Przez wiele lat zakażenie HEV postrzegano jako chorobę endemiczną występującą w krajach rozwijających się Azji, Afryki i Ameryki Łacińskiej. Sporadycznie dochodziło do zachorowań epidemicznych na terenach Europy i Ameryki Północnej wśród imigrantów przybywających z miejsc endemicznego występowania wirusa. Obecnie zachorowania na ostre i przewlekłe zapalenie wątroby typu E występują na całym świecie jako zakażenia importowane, jak również rodzime. Coraz częściej spotykane są opisy zachorowań rodzimych na terenach Niemiec, Wielkiej Brytanii, Francji, Węgier czy Holandii. Zakażenia najczęściej rozwijają się wśród chorych z immunosupresją związaną ze stosowanymi lekami, głównie u chorych po przeszczepieniu narządów. Inną grupą są chorzy zakażeni HIV, jak też osoby starsze, u których w sposób naturalny dochodzi do obniżenia odpowiedzi immunologicznej. Obecnie znamy siedem genotypów HEV różniących się właściwościami biologicznymi. Zakażenia HEV występują nie tylko wśród ludzi, najczęściej stwierdzane są u domowych i dzikich świń. Zwierzęta te są źródłem zakażenia ludzi. Choroba jest typową zoonozą (3). Aktualna wiedza dotycząca zakażenia HEV wymaga zrewidowania o nowe informacje z powodu narastającego problemu rozszerzania się tej infekcji w Europie.

ETIOLOGIA

Wirusy E zapalenia wątroby należą do rodzaju *Hepevirus*, rodziny Hepeviridae. Są one kuliste, bezotoczkowe i posiadają genom zbudowany z pojedynczej nici RNA. Obecnie wyróżnia się 7 genotypów HEV, wśród których wyodrębnia się dodatkowo subtypy. Wirusy te są najczęściej przenoszone drogą pokarmową, jednak możliwe są zakażenia płodu przez chorą matkę, przeniesienie wirusa z przeszczepianymi narządami lub podczas transfuzji krwi. Wirusy są patogenne wobec ludzi, jak również świń domowych i dzikich, jeleni, mangust, wielbłądów i królików. Powszechnie uważa

© Copyright Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny

się, że najczęstszym rezerwuarem zakażenia HEV są świnie (4, 5).

Wirion HEV jest zmienny, wielkości 27-34 nm. Genom zawiera trzy otwarte, nakładające się na siebie ramki odczytu ORF1, ORF2 i ORF3. ORF1 jest odpowiedzialna za kodowanie białek strukturalnych odpowiedzialnych za syntezę replikazy i helikazy wirusowej, niezbędnej w procesach powstawania wirusa. ORF-2 odpowiada za syntezę białek kapsydu, a ORF-3 wspomaga działanie ORF-2 oraz jest odpowiedzialna za aktywność wirusa związaną z opuszczeniem zakażonej komórki (2, 4, 5).

PATOGENEZA

Wpływ HEV na hepatocyty nie jest do końca poznany, co jest związane z brakiem sprawnego systemu hodowli komórkowej przeznaczonego do rozmnażania HEV. Wirus prawdopodobnie wykazuje właściwości cytotoksyczne, immunocytotoksyczne, a ponadto aktywuje w hepatocytach procesy apoptozy. W obrazie histopatologicznym wątroby chorych z ostrym zakażeniem HEV o ciężkim przebiegu, stwierdza się ogniskową martwicę, nacieki zapalne około-wrotne oraz aktywację w hepatocytach procesów apoptozy. W nacieku zapalnym dominują neutrofile, komórki cytotoksyczne CD 8. Zmianom tym towarzyszy cholestaza zaznaczona głównie w małych przewodach z współistniejącym zapaleniem dróg żółciowych. Ponadto, w wątrobie występuje tworzenie z hepatocytów struktur typu pseudo-rozet, pseudo-gruczołów (*gland-like arrangement*) i pseudo-transformacji gruczołowej (*gland-like transformation*). Interesujący jest fakt występowania odmiennych zmian histopatologicznych w wątrobie chorych zakażonych HEV z obszarów endemicznych i pacjentów z Europy zakażonych wirusem rodzimym. Obserwacje te mogą wskazywać również na odmienny wpływ genotypów HEV na obraz morfologiczny wątroby (6).

EPIDEMIOLOGIA HEV

Zakażenie HEV jest dziś światowym światowym problemem zdrowotnym. Genotypy 1 i 2 występują głównie w krajach nisko uprzemysłowionych Azji, Afryki i Ameryki Środkowej. Do zakażenia tymi genotypami dochodzi najczęściej wskutek spożycia zakażonej wody (7). Zakażenie genotypem 1 i 2 często rozpoznaje się również u świń domowych hodowanych w sąsiedztwie osób zakażonych. Są one najprawdopodobniej dla człowieka głównym źródłem zakażenia.

Genotyp 3 HEV w odróżnieniu do genotypów 1 i 2 występuje na całym świecie, w tym w krajach wysoko uprzemysłowionych. Liczba przypadków zakażenia ludzi tym wirusem systematycznie wzrasta. Główną przyczyną zakażenia genotypem 3 jest spożycie niedogotowanego mięsa wieprzowego, a szczególnie wątroby (8, 9). Świnie domowe i dziki są głównym rezerwuarem genotypu 3. Badania dzików w regionie Latium (Włochy) wykazały u 40,7% zwierząt zakażenie genotypem 3 HEV (10). Północne Indie, Pakistan, Somalia, Sudan i Nepal są miejscami najczęściej występującej niewydolności wątroby u ciężarnych związanej z ostrym zakażeniem HEV, głównie genotypem 3, rzadziej 1 (11).

Genotyp 4 HEV jest wykrywany na całym świecie, jednak najczęściej identyfikowany jest w krajach azjatyckich. Występuje głównie u świń domowych (12). W roku 2010 *Colson i wsp*. opisali liczne przypadki zakażenia HEV wśród Włochów spożywających kiełbaski (*figatelli*), w skład których wchodziło mięso z dzika. Identyfikacja molekularna genomu wirusów wywołujących te zakażenia pozwoliła na rozpoznanie dwóch nowych genotypów HEV. Określono je jako genotypy 5 i 6. Do zakażenia tymi wirusami może dochodzić na drodze pokarmowej po spożyciu mięsa z dzika (8, 13). Genotyp 7 HEV został wyizolowany od wielbłądów, a jego właściwości biologiczne są prawdopodobnie zbliżone do genotypów 5 i 6 HEV (4).

W Europie „rodzime" zakażenie HEV potwierdzono w Wielkiej Brytanii, Francji, Włoszech, Niemczech, Węgrzech, Holandii, Belgii, Hiszpanii, Słowenii, Czechach, Szwecji i Rosji (5). *Borgen i wsp*. analizowali wśród chorych Holendrów z ostrym zakażeniem HEV rodzaje spożywanego mięsa oraz bezpośredni kontakt z różnymi zwierzętami. Pacjenci mieli zakażenie rodzime, nie wyjeżdżali do miejsc endemicznego występowania HEV. Nie obserwowano związku pomiędzy bezpośrednią styczność ze zwierzętami a zachorowaniem. Najbardziej prawdopodobnym sposobem zakażenia było spożywanie wieprzowiny (14). Wydaje się, że podobne rozprzestrzenianie wirusa występuje również w innych krajach Europy.

Obecnie uważa się, że grupami ryzyka zakażenia HEV są pracownicy ferm hodujących świnie, weterynarze, osoby mające częsty kontakt ze świniami domowymi i dzikami oraz pracownicy instalacji kanalizacyjnych. Zagrożenie zakażeniem występuje na całym świecie, jakkolwiek w krajach europejskich nie jest częste.

KLINIKA

Okres inkubacji HEV waha się od 15 do 60 dni, lecz w zależności od genotypu (genotyp 3) może dochodzić nawet do 6 miesięcy (14). Przebieg ostrego zapalenia wątroby typu E jest bardzo zróżnicowany, najczęściej łagodny.

W badaniach *Bauer i wsp*. u 11 z 23 chorych z ostrym zakażeniem HEV nie obserwowano żadnych objawów chorobowych. Postać żółtaczkowa choroby wystąpiła u czterech pacjentów, aktywność ALT nie przekraczała 1300 IU/ml, nie stwierdzano zaburzeń krzepnięcia krwi. Wszyscy chorzy, u których rozpoznano ostre zakażenie otrzymywali wcześniej leki immunosupresyjne z powodu chorób reumatoidalnych. U żadnego pacjenta po przebyciu ostrego zachorowania nie rozwinęła się przewlekła postać choroby (15). Badania przeprowadzone wśród 87 dzieci leczonych immunosupresyjnie w Rosji wykazały obecność przeciwciał anty HEV IgG u 5,7% pacjentów. Porównawcze badanie u dzieci zdrowych wykazało obecność tych przeciwciał tylko u 1,4%. W żadnej grupie badanych dzieci nie obserwowano klinicznie objawowego przebycia ostrego zakażenia (16). We Włoszech, wśród chorych zakażonych HIV obecność przeciwciał przeciwko HEV klasy IgG stwierdzono u 6,7% (34/509). Jednak u żadnego z pacjentów nie obserwowano klinicznie ostrego procesu chorobowego związanego z ostrym zakażeniem HEV. Ponadto, żaden z pacjentów nie rozwinął przewlekłego zakażenia HEV (17). Podobne badania przeprowadzone w Grecji wśród osób zakażonych HIV wskazują na występowanie przeciwciał anty HEV IgG u 7,3% badanych. Również w tych badaniach nie obserwowano incydentów ostrego uszkodzenia wątroby (18). Przebieg ostrego zakażenia może być jednak ciężki.

Ocena retrospektywna pacjentów hospitalizowanych w jednej z Klinik w Szwajcarii z powodu prawdopodobnie polekowego poważnego uszkodzenia wątroby wykazała, że u 3/158 chorych przyczyną było zakażenie HEV (19). *Borgen i wsp*. opisali 19 przypadków ostrego zakażenia HEV wśród Holendrów, głównie emerytów (wiek 50 – 84 lata), u których do zakażenia doszło na terenie Holandii. Najczęstszymi objawami ostrego zakażenia HEV było ciemne zabarwienie moczu (84%), żółtaczka (79%), złe samopoczucie (73%), odbarwienie stolca, świąd skóry, nudności, wymioty, gorączka, bóle brzucha. Wśród chorych przewagę stanowili mężczyźni (17/2), (14). W retrospektywnych badaniach *Manka i wsp*. określających przyczyny ostrej, poważnej niewydolności wątroby u 80 chorych z Kliniki Essen w okresie od 2006 do 2013, stwierdzono, że u 10-15% pacjentów przyczyną było zakażenie HEV. Ocenę przeprowadzono na podstawie wykrycia specyficznych przeciwciał anty HEV IgG (15%), anty HEV IgM (9%) oraz HEV RNA (10%), (20). Obserwacje chorych z ostrym zakażeniem HEV wskazują, że najczęściej do objawowych procesów chorobowych dochodzi wśród pacjentów z obniżoną odpornością immunologiczną, głównie mężczyzn.

U 25-30% kobiet w ciąży przebieg ostrego zakażenia HEV jest bardzo ciężki. Może dochodzić do rozwoju nadostrego zapalenia wątroby prowadzącego do niewydolności wątroby i niepowodzenia terapeutycznego (21). Ostre zapalenie wątroby typu E u ciężarnych może wpływać na zwiększoną śmiertelność płodu oraz przedwczesny poród. Ponadto, stwierdzano śmierć noworodków urodzonych przez matki zakażone HEV. Aktualnie jednak nie zaleca się przerwania ciąży w przypadku zakażenia HEV (11). Zakażenia genotypami 1 lub 3 HEV są najczęstszą przyczyną nadostrego zapalenia wątroby u kobiet w ciąży (22).

Coraz częściej rozpoznawane jest przewlekłe zapalenie wątroby typu E, głównie wśród osób z obniżoną odpornością immunologiczną (1). *Bouts i wsp*. opisują rozwój przewlekłego zapalenia wątroby typu E u dwójki dzieci z Europy Zachodniej po przeszczepie nerek. U dzieci wcześniej nie obserwowano objawów ostrego uszkodzenia wątroby (23). W dużym badaniu prospektywnym przeprowadzonym w Niemczech wśród chorych po przeszczepie serca, spośród 274 chorych u 4 stwierdzono przewlekłe zakażenie HEV z aktywnym zapaleniem wątroby i u części zaawansowaną chorobą wątroby (24). Wśród 287 dorosłych chorych po ortotopowym przeszczepieniu wątroby u 4 (1,4%) wykryto dwukrotnie w odstępstwie 6 miesięcy HEV RNA, świadczący o przewlekłym stanie zapalnym. Badania przeprowadzono w miejscu nie endemicznego zakażenia HEV. U wszystkich tych pacjentów przebieg choroby był bezobjawowy (25). *Kamar i wsp*. ocenili częstość rozwoju przewlekłego zapalenia wątroby typu E u chorych po ostrym zakażenia HEV w grupie pacjentów z przeszczepami narządowymi na 60% . Czynnikiem predysponującym było stosowanie leku Takrolimus, zaś zmniejszenie dawek leków immunosupresyjnych prowadziło do zmniejszenia częstości rozwoju przewlekłego zakażenia HEV o 30% (26).

DIAGNOSTYKA ZAKAŻENIA HEV

Poszukiwanie w surowicy przeciwciał anty HEV w klasie IgG, IgM i IgA (ELISA) jest procesem rozpoczynającym specyficzną diagnostykę zakażenia tymi wirusami. Obecność przeciwciał nie pozwala na rozpoznanie zakażenia, jakkolwiek potwierdza kontakt układu immunologicznego z wirusem. Wykrycie w surowicy specyficznych przeciwciał anty HEV IgM i IgA sugeruje prawdopodobieństwo ostrego zakażenia (27). U wszystkich chorych z obecnością przeciwciał wskazane jest wykonanie badań określających obecność antygenu HEV lub HEV RNA. Najczęściej wśród takich chorych wykonywane są badania molekularne (RT-PCR) pozwalające wykryć HEV RNA. Obecność antygenu HEV (HEV-Ag) w surowicy lub kale oceniane metodą EIA jest badaniem łatwiejszym i tańszym od badań PCR. Badanie to cechuje się mniejszą czułością w porównaniu do RT-PCR, ale większą w odniesieniu do nested RT-PCR (28).

Genotyp wirusa jest możliwy do ustalenia przez sekwencjonowanie zapisu genomu wirusa głównie w obrębie ramki odczytu ORF2 (szczególnie w pozycji 148), (14).

LECZENIE

Aktualnie brak jest ustalonych standardów terapii chorych z ostrym i przewlekłym zakażeniem HEV. FDA nie zatwierdziło żadnego leku wykazującego w badaniach skuteczne działanie przeciwko HEV. *Manka i wsp*. u 5 chorych z objawowym, ostrym zakażeniem HEV zastosowali rybawirynę. U wszystkich pacjentów doszło do eliminacji wirusa (20). *Galante i wsp.* leczyli rybawiryną czterech chorych z rozpoznanym przewlekłym zakażeniem HEV. Lek stosowano w dawce od 400 do 800 mg/dobę przez okres 3 miesięcy. Terapia była skuteczna u 3 chorych, czwarty pacjent wyeliminował wirusa po re-terapii (25). Analiza wieloośrodkowa skuteczności rybawiryny w terapii chorych przewlekle zakażonych HEV i będących po przeszczepach narządowych wskazuje na 68% uzyskanie SVR (29). Jedną z możliwych przyczyn braku skuteczności RBV może być niedawno opisana mutacja polimerazy RNA HEV tzw. G1634R (30). *Nan i wsp*. wykazali w badaniach eksperymentalnych wysoką skuteczność przeciw HEV antysensownych cząstek peptydu skojarzonych z oligomerami morfoliny (PPMO). Cząstki te hamują translację wirusowego genomu, a pierwsze badania potwierdzające takie działania zostały przeprowadzone wobec wirusa grypy (22).

Badania nad skuteczną szczepionką przeciwko HEV są bardzo zaawansowane. Wydaje się, że szerokie wprowadzenie tej szczepionki do profilaktyki nastąpi niebawem. Jest to szczególnie ważne w rejonach endemicznego występowania zakażenia (31, 32).

PODSUMOWANIE

Zakażenie HEV jest narastającym problemem w krajach Europy. Coraz częściej zakażenia występują rodzime, a nie importowane. Zachorowania są szczególnie niebezpieczne dla osób ze zmniejszoną odpornością immunologiczną. Liczne badania przeprowadzone w różnych ośrodkach medycznych w Europie wskazują na celowość wprowadzenia na stałe diagnostyki dotyczącej tego zakażenia.

Otrzymano: 12.08.2015
Zaakceptowano do publikacji: 30.12.2015

Adres do korespondencji:
Prof. dr hab. Tadeusz W Łapiński
Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku
Białystok u. Żurawia 14
twlapinski@wp.pl