

# Hepatitis E infekcija

---

Širanović, Irma

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:505663>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Irma Širanović**

# **Hepatitis E infekcija**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

*Ovaj diplomski rad je izrađen u Klinici za unutarnje bolesti Kliničke bolnice Merkur pod vodstvom prof. dr. sc. Anne Mrzljak, dr. med. te je predan na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.*

## Sadržaj

Popis kratica.....	
Sažetak .....	
Summary.....	
1 UVOD.....	1
2 METODE.....	1
3 MOLEKULARNE ZNAČAJKE HEPATITIS E VIRUSA .....	1
4 EPIDEMIOLOGIJA .....	3
4.1 Genotip 1 i 2.....	4
4.2 Genotip 3 i 4.....	4
4.2.1 Prijenos hranom.....	5
4.2.2 Prijenos krvlju i transplantacijom organa .....	6
5 KLINIČKA SLIKA HEPATITIS E VIRUSNE INFEKCIJE.....	8
5.1 Akutna infekcija.....	8
5.2 Kronična infekcija.....	9
5.3 Ekstrahepatalne manifestacije virusa .....	10
6 HEPATITIS E VIRUS I POSEBNE SKUPINE PACIJENATA .....	10
6.1 Trudnice.....	10
6.2 Imunokompromitirani pacijenti.....	11
7 DIJAGNOZA.....	12
8 LIJEČENJE .....	13
8.1 Akutni hepatitis.....	13
8.2 Kronični oblik kod imunokompromitiranih i HIV pacijenata.....	14
9 PREVENCIJA.....	15
10 ZAKLJUČAK.....	17
11 ZAHVALE .....	18
12 LITERATURA .....	19
13 ŽIVOTOPIS .....	27

## Popis kratica

**HEV** - virus hepatitisa E

**HAV** - virus hepatitisa A

**SAD** - Sjedinjene Američke Države

**ORF** - *eng.* open-reading frame

**RNA** - ribonukleinska kiselina

**NCR** - *eng.* non-coding region

**CRE** - cis reaktivni element

**MT** - metiltransferaza

**HUD** - *eng.* Herpeviridae unique domain

**PP** - poliprolinska regija

**Hel** - helikaza

**RdRp** - *eng.* RNA dependent RNA polymerase

**IgG** - imunoglobulin G

**IgM** - imunoglobulin M

**IgA** - imunoglobulin A

**ALT** - alanin aminotransferaza

**AST** - aspartat aminotransferaza

**HIV** - virus humane imuodeficijencije

**RT-PCR** - *eng.* Reverse transcription polymerase chain reaction

**RT-PCR** - *eng.* Real time polymerase chain reaction

**UK** - Ujedinjeno Kraljevstvo

**DILI** - *eng.* Drug-induced liver injury

**GBS** - Guillain-Barre sindrom

**ELISA** - *eng.* Enzyme-linked immunosorbent assay

## Sažetak

### Hepatitis E infekcija

Irma Širanović

Hepatitis E virusna infekcija je globalni javno-zdravstveni problem. Hepatitis E virus (HEV) ima više različitih genotipova; genotip 1 je odgovoran za pojavu endemskog i epidemijskog hepatitisa E u Aziji, a genotip 2 u Središnjoj Americi, Meksiku i Africi. Oba genotipa prenose se feko-oralnim putem, češće zahvaćaju mlađu populaciju i predstavljaju opasnost za trudnice jer mogu dovesti do smrtnog ishoda. Genotip 3 je većinom prepoznat kao uzročnik hepatitisa u razvijenim zemljama svijeta (Zapadna Europa, SAD, Japan, Australija), dok se genotip 4 najviše pojavljuje u Jugoistočnoj Aziji. Smatra se kako su genotipovi 3 i 4 zoonoze, a najvažniji izvori su im domaća i divlja svinja. Osim prijenosa hranom, ovi genotipovi se mogu prenositi krvnim derivatima te transplantacijom solidnih organa. Najčešće zahvaćena skupina su stariji bolesnici te bolesnici s kroničnom jetrenom bolesti. Većina infekcija uzrokovana HEV-om je klinički asimptomatska, a u manjem broju može dovesti do fulminantnog hepatitisa. Kod zdravih pojedinaca infekcija je uglavnom samoograničavajuća, dok kod imunokompromitiranih pacijenata infekcija može poprimiti kroničan oblik te dovesti do ciroze. HEV infekcija se međutim može prezentirati i ekstrahepatalnim poremećajima kao što su Guillain-Barre sindrom, meningoencefalitis, pareza okulomotornog živca, akutni pankreatitis, glomerulonefritis i drugi. Dijagnoza se postavlja na temelju dokaza IgM i IgG protutijela te virusne RNA. U Europi ne postoji specifično registrirano cjepivo. Najdjelotvorniji način prevencije zasad je dobra termička obrada mesa te redovita higijena ruku. Kod kroničnih oblika bolesti preporuča se monoterapija ribavirinom u trajanju od 12 tjedana.

Ovaj pregledni rad prikazuje dosadašnja saznanja o epidemiologiji, kliničkoj slici, dijagnostici, liječenju te prevenciji infekcije uzrokovane virusom hepatitisa E.

Ključne riječi: hepatitis E, zoonoza, fulminantni hepatitis, kronični hepatitis, ribavirin

## Summary

### Hepatitis E infection

Irma Širanović

Hepatitis E viral infection is a global public health problem. Hepatitis E virus (HEV) has several different genotypes; genotype 1 that is responsible for the occurrence of endemic and epidemic hepatitis E in Asia, and genotype 2 is most common in Central America, Mexico and Africa. Both genotypes are transmitted feco-orally, affect younger patients and represent a danger to pregnant women, as they can lead to death. Genotype 3 is mostly recognized as a causative agent of hepatitis in developed countries (Western Europe, USA, Japan, Australia), while genotype 4 is most prevalent in Southeast Asia. Genotypes 3 and 4 are zoonotic, the most important sources being domestic pigs, wild boar and deer. In addition to food transmission, these genotypes can be transmitted through blood derivatives and transplantation of solid organs. The most commonly affected group are elderly patients and patients with chronic liver disease. Most HEV infections are clinically asymptomatic but may lead to fulminant hepatitis in a smaller number of cases. In healthy individuals, infection is generally self-limiting, whereas in immunocompromised patients infection can take a chronic form and lead to cirrhosis. HEV infection can also have extrahepatic manifestations, such as Guillain-Barre syndrome, meningoencephalitis, oculomotorius nerve paresis, acute pancreatitis, glomerulonephritis and others. The diagnosis is based on evidence of IgM and IgG antibodies and viral RNA. There is no registered vaccine in Europe. The most effective way of prevention is adequate thermal preparation of food and regular hand hygiene. Ribavirin monotherapy for 12 weeks is recommended for chronic forms of the disease.

This review paper summarizes current knowledge about the epidemiology, clinical course, diagnosis, treatment and prevention of HEV infection.

Keywords: hepatitis E virus, zoonosis, fulminant hepatitis, chronic hepatitis, ribavirin

## 1 UVOD

Hepatitis E virus (HEV) je jedan od vodećih uzroka akutnog hepatitisa. Iako je ova infekcija u većini slučajeva asimptomatska ili blaga, kod imunokompromitiranih pacijenata može dovesti do nastanka kroničnog hepatitisa, ciroze i zatajenja jetre (1). Posebnu opasnost HEV predstavlja za trudnice kod kojih infekcija može završiti smrtnim ishodom.

Kako HEV danas u razvijenim zemljama postaje sve veći javnozdravstveni problem, naglasak u istraživanjima stavlja se na razvoj djelotvorne terapije te cjepiva koji bi pridonijeli smanjenju njegovog morbiditeta i mortaliteta.

U ovom preglednom radu sažeta su najnovija saznanja vezana za molekularne značajke virusa, epidemiologiju, kliničku prezentaciju te liječenje i prevenciju infekcija HEV-om.

## 2 METODE

Rad je napisan pomoću pretraživanja engleske literature na PubMed-u. Ključne riječi su „hepatitis E“, „liver transplant“, „viral hepatitis“, „HEV“, „food-borne“, „pregnant“, „endemic“, „blood transmission“, „ribavirin“, „zoonotic“.

## 3 MOLEKULARNE ZNAČAJKE HEPATITIS E VIRUSA

Hepatitis E virus pripada obitelji *Hepeviridae* koja se dalje dijeli na rodove *Piscihepevirus* i *Orthohepevirus* (2). Vrste unutar roda *Orthohepevirus* su imenovane slovima od A-D ovisno o tome iz koje vrste životinja su izolirane. Tako su svi sojevi virusa izolirani iz čovjeka i svinje dodijeljeni rodu *Orthohepevirus A*, kao i oni izolirani iz deve, zeca, jelena, vepra i mungosa. *Orthohepevirus B* sadrži isključivo ptičje izolate virusa, dok viruse roda *Orthohepevirus C* nalazimo u štakorima i lasicama. *Orthohepevirus D* sadrži sojeve izolirane samo iz šišmiša (3).

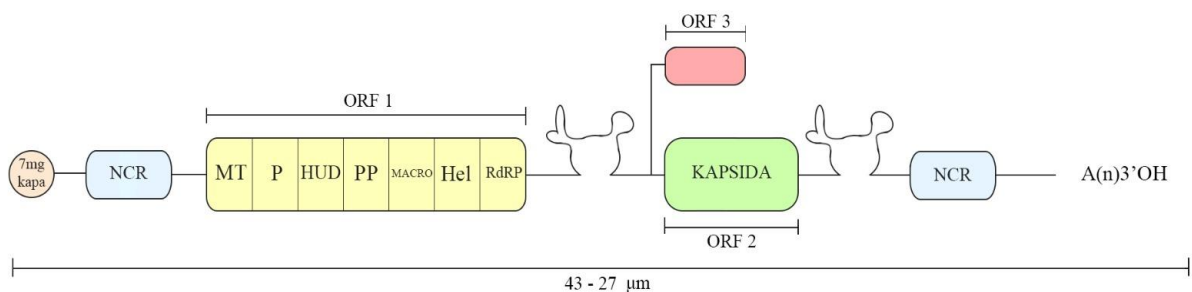
Metodom sekvenciranja HEV genoma utvrđene su značajnije razlike u pojedinim regijama gena. Na temelju takvih hipervarijabilnih regija moguće je razlikovati 4 glavna genotipa virusa, označena brojevima od 1 do 4 (4). Novija istraživanja čak upućuju na postojanje genotipova 5, 6 i 7 koji su također humani patogeni (5). Kako se većina studija i radova još uvijek bazira



na prethodno navedena 4 glavna genotipa, njihova obilježja bit će detaljnije prikazana u ovom preglednom radu.

Promatrajući morfološke karakteristike HEV-a, radi se o malom virusu s genomom od 7.2 kb, čija veličina varira između 27 i 43 μm (4). Genetički materijal čini pozitivno usmjerena RNA, dok je sam virus bez lipidne ovojnice (6).

Genom je podijeljen na 2 nekodirajuće regije (*eng.* non-coding region - NCR) koje se nalaze na 5' kraju, neposredno nakon 7-metilgvanozinske kape i 3' kraju RNA na što se nadovezuje poliadenozinski rep. Tri kodirajuće regije genoma nazvane su otvorenim kodirajućim regijama, odnosno po engleskoj literaturi open-reading frame (ORF) (7). Svaka od kodirajućih regija zaslužna je za neki od koraka virusne replikacije i sastavljanja virusne čestice (Slika 1).



*MT- metiltransferaza, P- cisteinska proteaza nalik papainu, HUD- Hepeviridae jedinstvena domena, PP- poliprolinska regija, Macro- makro domena, Hel- helikaza, RdRp- RNA ovisna RNA polimeraza*

**Slika 1. Shematski prikaz HEV genoma po uzoru na Donnelly MC et al. (8)**

Tako regija ORF 1 kodira nestrukturane proteine - RNA ovisnu RNA polimerazu, metiltransferazu, cisteinsku proteazu i helikazu, odgovorne za replikaciju virusa (9). Regije ORF 2 i 3 se dijelom prostorno preklapaju, međutim kodiraju različite proteine. ORF 2 regija sadrži genetski zapis kapsidnih proteina dok se za ORF 3 regiju smatra da ima značajnu ulogu u sastavljanju virusnih čestica i replikaciji virusa. Naime, proteini kodirani ORF 3 regijom ulaze u interakciju s nekoliko staničnih signalnih puteva kako bi se pospješilo preživljenje stanice domaćina te samim time omogućilo virusu potrebne resurse za umnažanje.

Izuzev spomenutih kodirajućih i nekodirajućih regija, ustanovljeno je i postojanje dvaju cis reaktivnih elemenata (CRE) nužnih za replikaciju (8), Slika 1.

## 4 EPIDEMIOLOGIJA

Infekcija HEV-om postala je globalni problem današnjice. Prošla su vremena kada se smatralo kako su te infekcije rijetke i sporadične te ograničene isključivo na tropske krajeve, pa tako sve više razvijenih zemalja svijeta u svojoj kliničkoj praksi nailazi na manifestne hepatitis E uzrokovane upravo virusom hepatitisa E.

Svjetska zdravstvena organizacija također prepoznaje problem koji predstavlja HEV, procjenjujući kako u svijetu danas ima oko 20 milijuna inficiranih ljudi, od čega je 3,3 milijuna simptomatskih infekcija i 44 000 smrti zbog istog uzročnika godišnje (10). Ovakva procjena je upitna iz više razloga jer istraživanje nije obuhvatilo cijeli svijet već najviše zemlje u razvoju kod kojih su uglavnom zastupljeni HEV genotipovi 1 i 2 (11) te su u studijama korišteni serološki testovi prve i druge generacije s vrlo niskom osjetljivošću (12). Zbog toga je logično zaključiti kako je brojka ukupno zaraženih u svijetu daleko veća od one objavljene u samom istraživanju.

Incidencija HEV infekcije varira između i unutar država. Najveću seroprevalenciju imaju zemlje u kojima se infekcija smatra endemičnom, kao npr. Nepal (47%) i Bangladeš (50%), ali i neke europski razvijene zemlje kao što su Francuska (25-35%) i Nizozemska (21-27%) (13-16).

Ono što još više začuđuje je i razlika seroprevalencije između različitih regija unutar iste države što se najviše uočava u Francuskoj. Najveći broj inficiranih nalazi se jugozapadu i jugoistoku zemlje, a najvjerojatnije objašnjenje za takav fenomen jest razlika u prehrambenim navikama stanovnika različitih regija unutar iste države. (13) Najnižu seroprevalenciju imaju Novi Zeland (4%), Australija (6%), Kanada (6%) i Škotska (5%) (17-19).

Osim što općenito postoje razlike u seroprevalenciji, virus HEV-a pokazuje i neke druge zanimljive osobitosti. Naime, pojedini genotipovi virusa nisu jednoliko rasprostranjeni u svijetu. U zemljama Azije, Srednje Amerike i Afrike prevladavaju genotipovi 1 i 2, dok u razvijenim zemljama svijeta predominantno nailazimo na genotipove 3 i 4. U nekim zemljama je međutim uočena promjena takve epidemiologije virusa. Prvenstveno se radi o zemljama koje su prije imale visoku incidenciju genotipova 1 i 2, a nakon poboljšane sanacije otpadnih voda i razvoja infrastrukture, genotipovi 3 i 4 postaju glavni izvori infekcije. Najbolji primjer za to je Kina gdje danas postoji velika prevalencija hepatitis E virusa među muškarcima srednje životne dobi uzrokovana ponajprije genotipom 4 (14).

## 4.1 Genotip 1 i 2

HEV genotip 1 je odgovoran za najveći broj slučajeva endemskog i epidemijskog hepatitisa E u Aziji, dok je za genotip 2 karakteristična najveća prevalencija u Središnjoj Americi, Meksiku i Africi (15).

Oba genotipa su isključivo humani patogeni koji se prenose feko-oralnim putem i to najčešće zagađenom vodom za piće u vrijeme kišnih sezona kada su česte poplave (1). Tako se jedna od većih epidemija zbilila u Somaliji (1988.-1989. godine). Unutar 142 sela s populacijom od 245 312 stanovnika zabilježeno je 11 413 akutnih ikteričnih hepatitisa, od čega su 146 slučajeva bolesti završila smrtno (16).

Infekcije su češće u mlađoj populaciji, a bolest se s jednakom učestalosti pojavljuje i kod muškaraca i kod žena. Mortalitet je povećan kod trudnica koje su zbog toga svrstane u ugroženu skupinu bolesnika (8). Procjenjuje se da je vjerojatnost obolijevanja od ovih genotipova 1 na 5 izloženih, dok mortalitet seže i do 70% kod bolesnika s već postojećim bolestima jetre (17).

## 4.2 Genotip 3 i 4

Za razliku od prethodna dva genotipa, genotip 3 je većinom prepoznat kao uzročnik hepatitisa u razvijenim zemljama svijeta (Zapadna Europa, SAD, Japan, Australija) čineći tako autohtonu infekciju, dok se genotip 4 najviše pojavljuje u Jugoistočnoj Aziji (11).

Svega nekoliko godina unatrag, slučajevi hepatitisa E u ovim zemljama bili su isključivo povezani s putovanjem u endemična područja gdje prevladavaju infekcije genotipovima 1 i 2. Međutim, nemali broj prikaza slučajeva i serija slučajeva nedavno objavljenih govori u prilog da su češće postale tzv. autohtono stečene infekcije virusom HEV-a koje imaju nešto drugačiji način prijenosa. Kako su genotip 3 i 4 izolirani iz čovjeka i iz raznih drugih životinja, istraživanja su potvrdila da se radi o zoonozama (18). HEV može inficirati različite životinje, ali za ljudsku prehranu najvažnije su domaća i divlja svinja. Infekcija kod životinja ne dovodi do nastanka simptoma, a poseban problem predstavlja činjenica da se HEV lako širi među životinjama pa cijela farma vrlo brzo bude zaražena. Sekvenciranjem ljudskog i svinjskog virusa uočene su brojne sličnosti čime je potvrđeno da virus može prijeći s jedne vrste na drugu. U prilog tome govori i visoka seroprevalencija među ljudima koji se bave uzgojem svinja, ali i među veterinarima koji o njima brinu (14). S obzirom da svinje izlučuju velike količine virusa putem stolice, došlo je do kontaminacije rijeka i gnojiva za poljoprivrednu upotrebu zbog čega se virus počeo pojavljivati i u školjkama, voću i povrću (19).

Osim prijenosa hranom, opisani su i drugi načini prijenosa ovih genotipova. Tu valja spomenuti prijenos krvnim derivatima uključujući i plazmu te prijenos putem transplantacije solidnih organa.

Osim razlike u prijenosu virusa u odnosu na genotipove 1 i 2, razlika postoji i u skupinama ljudi koje virus genotipa 3 i 4 najviše pogađa. Najčešće zahvaćena skupina su stariji bolesnici koji obično imaju i težu kliničku sliku s nešto većim mortalitetom (do 27% kod pacijenata s predliježećom kroničnom bolesti jetre), a u pogledu spola, nešto je češća pojavnost infekcije kod muškaraca (20). Trudnice ovdje ne predstavljaju rizičnu skupinu jer infekcija genotipovima 3 i 4 kod njih, čini se, protječe kao i u ostatku zdrave populacije, bez komplikacija kao što je fulminantni hepatitis karakterističan za trudničku infekciju genotipovima 1 i 2.

Zasigurno najznačajniji način prijenosa ova dva genotipa jest putem hrane, a slijedi ga po učestalosti prijenos putem krvnih pripravaka te su zbog toga detaljnije opisani u nastavku.

#### **4.2.1 Prijenos hranom**

Prijenos putem hrane čini najvažniji i ujedno najčešći način prijenosa genotipova 3 i 4. Obično se radi o namirnicama kao što su svinjsko meso, mesne prerađevine, školjke, zeleno povrće i jagode.

U istraživanju provedenom u Njemačkoj, čak 42,7% od 898 ukupno testiranih domaćih svinja bilo je pozitivno na infekciju HEV-om (21). Nešto veće postotke zaraženih svinja imaju SAD i Kanada (80% od ukupno 998 uzoraka) (22) te Škotska (62% od 176 testiranih uzoraka) (23).

Ukoliko se takvo meso koje je podrijetla zaražene svinje konzumira sirovo ili nedovoljno termički obrađeno, virus HEV-a može prijeći sa životinje na čovjeka. Dobar primjer je *figatella*, sirova dimljena kobasica rađena od svinjskog mesa i jetre koja potječe s otoka Korzike, a konzumira se širom Francuske. Od 13 ispitanika koji su ju konzumirali u jednom istraživanju, njih 7 ih razvilo je HEV protutijela čime se dokazala infekcija, za razliku od kontrolne skupine koja nije konzumirala *figatellu* gdje nijedan od ispitanika nije bio pozitivan na HEV (8). Ovo istraživanje je poslužilo kao izvrstan dokaz kako nedovoljnom termičkom obradom mesa virus lako može prijeći sa zaražene životinje na čovjeka.

Osim sirovog mesa, sljedeće namirnice koje potencijalno mogu biti izvor virusa jesu i zeleno povrće te voće. U istraživanju provedenom u Europi koje se baziralo na ocjenjivanju kvalitete vode koja se koristi za navodnjavanje poljoprivrednih površina i voćnih plantaža, sakupljeni su uzorci s raznih poljoprivrednih gospodarstava iz Finske, Češke, Srbije, Poljske i Grčke.

Hepatitis E virus pronađen je u 5% uzoraka tako prikupljene vode (1 pozitivan na 20 sakupljenih uzoraka). (24).

Nešto drugačiji problem s prijenosom HEV-a pojavio se u Kini koja je poznata po mješovitim farmama. Naime, upravo su na tim farmama veterinari naišli na veliki broj HEV-om zaraženih krava čije je mlijeko također bilo kontaminirano virusom. Takvo mlijeko potencijalno može biti izvor zaraze za čovjeka ukoliko se prethodno termički ne obradi. Zasad na farmama u Europi nije bilo sličnih zabilježenih slučajeva zaraze kod krava (8).

#### **4.2.2 Prijenos krvlju i transplantacijom organa**

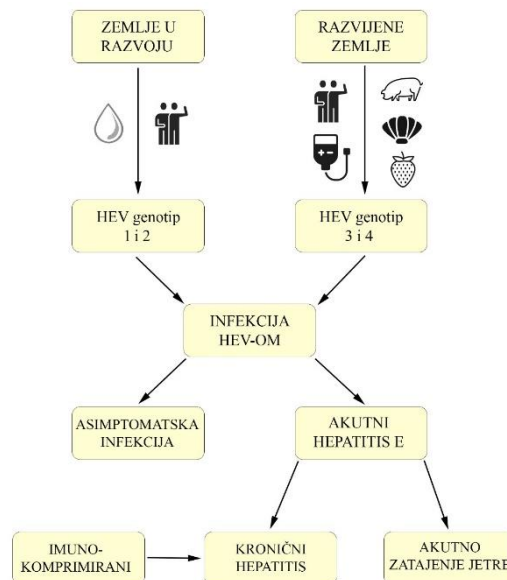
U Hrvatskoj, kao i u većini zemalja svijeta, testiranje krvnih pripravaka na HEV zasad nije rutinski postupak, ali kako se sve više viremija otkriva u donora u sklopu provedenih istraživanja, trenutna praksa mogla bi se promijeniti. Transmisija genotipa 3 i 4 preko transfuzije eritrocita, pripravaka trombocita, granulocita i svježe smrznute plazme zapažena je u mnogim zemljama Zapadne Europe, s različitom prevalencijom viremije donora među državama (25).

Tako se probirom populacije donora na prisutnost HEV RNA u krvnim pripravcima ustanovilo kako npr. u Španjolskoj, prevalencija u populaciji donora iznosi 1 na 3333, u Njemačkoj 1 na 1240 donacija, u Austriji 1 na 8416, u SAD-u 1 na 9500 donacija, u Škotskoj 1 na 14521, a u Južnoj Francuskoj čak 1 na 591 testiran pripravak što odgovara i okvirno seroprevalencijama infekcije u tim državama navedenima ranije u tekstu (8). Sveukupna vjerojatnost da će primalac zaraženog krvnog pripravka zaista i razviti infekciju zbog HEV-a iznosi približno 40-50% (26). To postaje problem iz razloga što donori u trenutku davanja krvi ne moraju imati nikakve simptome jetrene bolesti, već samo blaže abnormalnosti jetrene funkcije koji se mogu pojaviti i mjesecima nakon darivanja krvi pa ih je vrlo lako previdjeti.

Upravo iz ovih razloga postoje naznake kako će se u budućnosti i krvni pripravci početi testirati na HEV u većem broju država. Zasad takvu praksu pokazuju Irska, UK, Francuska, Japan i Nizozemska. U Njemačkoj postoje ustanove u kojima se može testiranje krvi obaviti dobrovoljno. Metoda koja se smatra dobrom za probir jest reverzna transkriptaza lančana reakcija polimerazom (*eng.* reverse-transcriptase polymerase chain reaction, RT-PCR) jer, kao što je već spomenuto, donori vrlo često imaju normalne vrijednosti jetrene funkcije te budu negativni na anti-HEV IgM i IgG (12).

Danas postoji nekoliko zapisa o prijenosu HEV-a putem transplantacije solidnih organa, a uglavnom se radilo o transplantaciji jetre. Opisan je slučaj 73.-godišnjeg muškarca koji je nakon izvršene transplantacije HEV-om zaražene jetre razvio cirozu presatka 15 mjeseci nakon same transplantacije, dekompenzaciju te naposljetku umro zbog septičnog šoka. Donor jetre imao je okultnu infekciju HEV-om jer neposredno prije eksplantacije organa nije dokazana niti HEV RNA niti protutijela na virus u serumu davatelja. Sto pedeset dana nakon transplantacije u krvi primaoca pronađene su značajne vrijednosti anti-HEV IgG, IgM protutijela i HEV RNA koje govore u prilog infekciji prenesenoj putem presatka (27).

Sličan slučaj zabilježen je i nakon transplantacije bubrega. Kod pacijenta je naknadno dokazano kako je genotip 3 HEV-a bio odgovoran za infekciju (28).



Slika 2. Razvoj infekcije kod zaraze različitim genotipovima HEV-a

## 5 KLINIČKA SLIKA HEPATITIS E VIRUSNE INFEKCIJE

### 5.1 Akutna infekcija

Većina kontakata s HEV-om dovest će do klinički inaparentne infekcije koju je moguće dokazati jedino ciljano provedenim laboratorijskim testovima, dok će svega manji broj bolesnika razviti simptomatski oblik (manje od 5%) (29). Ukoliko i dođe do vidljive infekcije, vrlo je teško isključivo na temelju kliničke slike zaključiti da je u podlozi baš HEV, s obzirom da se klinički tijek bolesti ne razlikuje znatno od onog uzrokovanog ostalim hepatotropnim virusima.

Period inkubacije varira od 3 do 8 tjedana, s medijanom oko 40 dana (15). Bolest započinje kratkim prodromalnim stadijem gdje dominiraju nespecifični simptomi slični onima kod prehlade, s artralgijom, slabosti, mučninom, povraćanjem i gubitkom apetita. Slijedi faza koja ukazuje na bolest jetre, sa žuticom, svrbežom kože, tamnim urinom i svijetlom stolicom. Promjene u laboratorijskim nalazima ukazuju na povišenje jetrenih enzima, ponajprije ALT-a i AST-a, te bilirubina, čije se vrijednosti počnu spuštati i vraćati u granice normale istodobno s poboljšanjem kliničke slike. Nakon što dođe do izlječenja, imunološki sustav stvara kratkotrajnu imunost na HEV zbog čega su moguće reinfekcije, ali sad s punom manjom vjerojatnošću za ponovnim razvojem simptomatske bolesti u odnosu na ne-imune pojedince (12).

Kako je većina simptomatskih infekcija samoograničavajuća, potpuno ozdravljenje nastupa spontano u roku od 4-6 tjedana (30). Ovakva klinička slika vidljiva je pri simptomatskoj infekciji svim genotipovima HEV-a, međutim, s određenim posebnostima.

Infekcije genotipovima 1 i 2 u endemičnim područjima češće zahvaćaju mlađe ljude, pri čemu upravo ljudi u skupini od 10 do 40 godina imaju najveći rizik od obolijevanja dok djeca i stariji pokazuju relativno manji rizik (31,32). Smrtnost tijekom izbijanja epidemija iznosi od 0,5-4%, međutim, temeljena je na bolničkoj populaciji zbog čega je za očekivati da su te vrijednosti precijenjene u odnosu na ukupnu zaraženu populaciju (33). Još jedna posebnost infekcije genotipovima 1 i 2 jest zahvaćanje trudnica s mogućim smrtnim ishodom i oštećenjem ploda.

Za razliku od endemičnih genotipova, genotipovi 3 i 4 češće zahvaćaju stariju populaciju, obično muškarce gdje je omjer zahvaćenih muškaraca i žena 3:1, s medijanom od 63 godine starosti. S obzirom da se smatra kako su pojedinci svih dobnih skupina jednoliko izloženi virusu u okolišu, razlog ovakvoj spolnoj i dobnj distribuciji može biti posljedica nekih osobina domaćina koje zasad ostaju nepoznanica (34). Što se kliničkog tijeka bolesti tiče, razvoj akutnog zatajenja jetre kod ovih genotipova izuzetno je rijedak.

Veća je sklonost razvoja kroničnog oblika hepatitisa te pogoršanja osnovne jetrene bolesti, ukoliko ona postoji. Tako je kod bolesnika koji od ranije imaju neku kroničnu jetrenu bolest uočena akutizacija procesa s posljedičnim zatajenjem jetre, a posebni problem predstavljaju stariji pacijenti kod kojih je takav akutni hepatitis imao za posljedicu nastanak ciroze. Jedanaest od 343 pacijenata koji su bili inficirani HEV-om razvilo je i dekompenzaciju jetre u jednoj studiji iz Francuske i UK-a. Kod troje pacijenata je došlo do smrtnog ishoda (20). Postoji svega nekoliko prikaza slučaja s trudnicama zaraženima genotipovima 3 i 4, ali bez popratnog povećanog mortaliteta zbog čega se one ne smatraju rizičnim skupinama za ove genotipove virusa.

European Association for the Study of the Liver (EASL) izdalo je niz smjernica vezanih za dijagnosticiranje, liječenje i prevenciju infekcije HEV-om. Posljednje smjernice iz 2018. godine preporučaju da se svaki pacijent sa simptomima akutnog hepatitisa testira i na virus hepatitisa E. Također, svi pacijenti s kroničnim bolestima jetre, koji se prezentiraju akutizacijama jetrenih bolesti, trebali bi biti testirani (12).

## **5.2 Kronična infekcija**

Unazad par godina pojavili su se prvi zabilježeni slučajevi perzistentne HEV infekcije u transplantiranih pacijenata nakon čega se takvo stanje počelo sve više opisivati, najviše u imunokompromitiranih, koinficiranih s virusom HIV-a te onim pacijentima s kroničnim upalnim bolestima kao što su reumatološke bolesti, a koji primaju imunosupresivnu terapiju (35,36). Svi zabilježeni slučajevi bili su uzrokovani genotipom 3. Perzistentna infekcija definira se ukoliko viremija traje duže od 6 mjeseci, odnosno 3 mjeseca ako se radi o skupini transplantiranih pacijenata (12). Gotovo 1/3 transplantiranih pacijenata inficirana HEV-om će na kraju ozdraviti, dok će preostale 2/3 pacijenata razviti kronični hepatitis, hepatalnu fibrozu i naposljetku cirozu (37). Zanimljivo je kako postoje slučajevi u kojima je nakon izlječenja od infekcije HEV-om došlo i do povlačenja hepatalne ciroze (37,38). Povećan rizik za razvoj kronične jetrene bolesti postoji ukoliko je nizak broj limfocita bio prisutan prilikom dijagnoze bolesti, odnosno ukoliko su bolesnici u svojoj terapiji uzimali takrolimus (39).

Klinička prezentacija kronične infekcije u većini slučajeva je asimptomatska i prezentira se blažim, ali trajnijim abnormalnostima jetrene funkcije (povišenje ALT-a, AST-a, i GGT-a).



### **5.3 Ekstrahepatalne manifestacije virusa**

Infekcija HEV-om, izuzev klasične kliničke slike, može se prezentirati i ekstrahepatalnim poremećajima, čemu u prilog govori i podatak da se virus dokazano može umnožavati i u drugim stanicama u tijelu, kao npr. stanicama probavnog sustava (8).

Postoji niz prikaza slučaja i serija slučaja u kojima su zabilježene povezanosti između infekcije HEV-om i neuroloških simptoma. Tako je jedna od zabilježenih pojava i Guillain-Barre sindrom (GBS) za čiji nastanak prilikom infekcije s HEV-om još uvijek nema točno ustanovljenog mehanizma (46-48).

Od ostalih neuroloških poveznica s infekcijom HEV-om valja spomenuti i meningoencefalitis (40), Bellovu parezu (41), neuralgičnu amiotrofiju (42) te parezu okulomotornog živca (43).

Do sada postoje i zapisi o povezanosti HEV-a i akutnog pankreatitisa. Klinička je slika u većini slučajeva bila blaga te su se bolesnici u potpunosti spontano oporavili (44,45). Kao i kod ostalih ekstrahepatalnih manifestacija virusne infekcije, mehanizam nastanka ostaje nerazjašnjen.

Od ostalih pojava zabilježenih nakon infekcije HEV-om valja spomenuti i trombocitopeniju (46), glomerulonefritis (47), tireoiditis (48), Henoch-Schönleinovu purpuru (49), miasteniju gravis (50) te autoimunosno posredovanu hemolitičku anemiju (51) (52).

Zbog sve većeg broja opisanih ekstrahepatalnih manifestacija, ponajviše neuroloških, EASL preporuča da se svi pacijenti koji se prezentiraju s neuralgičnom amiotrofijom, GBS-om, encefalitisom i mijelitisom, bez obzira na vrijednosti jetrenih testova, testiraju na HEV. Slično vrijedi i za pacijente s novonastalom proteinurijom, a ukoliko bude dokazana akutna ili kronična HEV infekcija, preporuča se i biopsija bubrega (12).

## **6 HEPATITIS E VIRUS I POSEBNE SKUPINE PACIJENATA**

### **6.1 Trudnice**

Nekoliko studija provedenih u razvijenim zemljama svijeta pokazuje kako je infekcija virusom hepatitisa E tijekom trudnoće potencijalno opasna i za majku i za dijete. Najosjetljivije razdoblje je treće tromjesječe kada smrtnost zaraženih trudnica seže i do 25% (2).

Ovakav dramatičan ishod odnosi se isključivo na infekciju genotipovima 1 i 2, s najvećim mortalitetom i morbiditetom trudnica zabilježenog u Indiji (53).

Osim jetrene bolesti, HEV kod trudnica može dovesti i do razvoja diseminirane intravaskularne koagulopatije, moždanog edema i eklampsije (54). Osim za majku, HEV može imati niz negativnih posljedica i na plod. Mogući su spontani pobačaji, prijevremeni porođaji ili prijevremeno puknuće plodovih ovojnica, rađanje prematurusa s intrauterinim zastojem rasta te krvarenja tijekom trudnoće (55).

## 6.2 Imunokompromitirani pacijenti

U skupini imunokompromitiranih pacijenata valja izdvojiti oboljele od HIV-a, pacijente nakon transplantacije solidnih organa te onkološke pacijente na kemoterapiji, a koji su podložni razvoju teže kliničke slike nakon infekcije HEV-om. Ona uključuje kronični hepatitis, cirozu i dekompenzaciju jetre.

U skupini HIV bolesnika uočena je velika razlika u seroprevalencijama u svijetu. Na temelju određivanja IgG protutijela, najveći broj zaraženih nalazi se u Africi i Aziji (40%), zatim slijedi Europa s oko 10-20% i naposljetku Amerika i Oceanija koje imaju seroprevalenciju manju od 10%. Tako značajne razlike u seroprevalencijama objašnjavaju se korištenjem različitih testova za dokaz virusa. Tako je u Njemačkoj provedeno istraživanje koje je na 264 HIV inficirana pacijenta koristilo različite testove za dokaz infekcije HEV-om, a pozitivni rezultati su varirali od 1,6% pa do 25,6% (1).

Sljedeća česta zabuna koja se susreće u kliničkoj praksi jest mišljenje kako infekcija HIV-om predstavlja veći rizik za zarazu i obolijevanje od HEV-a. Takvo mišljenje opovrgnuto je najnovijom meta analizom koja je pokazala kako je omjer rizika (OR) za pacijente s HIV-om 0,87 (95%CI: 0,74-1,03) iz čega proizlazi da sama infekcija HIV-om ne dovodi do veće incidencije infekcije HEV-om u toj populaciji pacijenata (56).

Kao i kod imunokompetentnih, infekcija HEV-om kod HIV pozitivnih pacijenata dovodi prvenstveno do nastanka akutnog oblika bolesti, s prelaskom u kronični oblik u vrlo malom postotku (0-0,5%) (1).

U skupini transplantiranih pacijenata postoji velika vjerojatnost da HEV infekcija neće biti samolimitirajuća. Od 14 slučajeva akutnog hepatitisa u pacijenata s transplantiranim bubregom i jetrom, njih 8 je razvilo progresiju akutne jetrene bolesti u kronični oblik. Dvanaest mjeseci nakon početka infekcije došlo je do razvoja fibroze (57). Jedno istraživanje je pokazalo da u prosjeku 50% transplantiranih pacijenata razvije kronični oblik hepatitisa (58). Rizik za kronifikaciju HEV infekcije kod transplantiranih pacijenata može ovisiti o njihovoj imunosupresivnoj terapiji. Pokazalo se da postoji veći rizik ukoliko pacijent uzima takrolimus,

dok postoje naznake kako mikofenolat mofetil smanjuje vjerojatnost za progresiju bolesti. Naime, u *in vitro* uvjetima, inhibitori kalcineurina imaju mogućnost stimulacije HEV replikacije, dok ju mikofenolat mofetil koči (59).

Osim navedenih skupina pacijenata, zabilježeni su slučajevi pojave kroničnog hepatitisa i u skupinama pacijenata s različitim drugim podležećim stanjima koji dovode do imunosupresije. Primjeri su pacijenti sa sistemnim eritematoznim lupusom, retroperitonealnom fibrozom, granulomatozom i deficijencijom CD4+ limfocita (60).

## 7 DIJAGNOZA

Klinička slika hepatitisa je vrlo slična kod svih hepatotropnih virusa zbog čega je potrebno provesti opsežnu i ciljanu dijagnostiku kako bi se dokazala etiologija, o čemu će naposljetku ovisiti liječenje same bolesti.

Prvi korak u dijagnozi jest dokazivanje postojanja IgM i IgG protutijela na HEV koristeći ELISA metodu. Imunološki sustav reagira na HEV tako da se prvo stvaraju IgM antitijela koje je moguće detektirati u serumu tijekom akutne faze bolesti, a pozitivna ostaju i do 5 mjeseci nakon same infekcije. Zbog toga su upravo IgM protutijela ta pomoću kojih postavljamo dijagnozu aktivne infekcije. Tipična serokonverzija nastupa pojavom IgG protutijela nedugo nakon pojave IgM-a, a njihova prisutnost u serumu može biti detektabilna i više od 10 godina nakon infekcije čime se dokazuje prijašnja izloženost virusu. S vremenom se povećava i njihov aviditet. Osim IgG i IgM, imunološki sustav stvara i IgA protutijela tijekom akutne faze, međutim njihova važnost prilikom dijagnoze akutne infekcije i dalje ostaje predmet rasprava (61).

Na tržištu Europske unije danas postoji nekoliko različitih vrsta testova koji se koriste u detekciji protutijela, čija specifičnost i osjetljivost jako variraju. Nadalje, detekcija anti HEV IgM-a i IgG-a ponekad može biti teška, ponajprije u skupini imunokompromitiranih bolesnika, zbog čega se lako previdi akutna infekcija.

Nakon što je dokazano postojanje specifičnih protutijela, preporuča se dokazivanje virusne RNA. Najbolje metode za dokaz su metode amplifikacije genetskog materijala virusa, kao što je RT-PCR u stvarnom vremenu. Područje genoma koje se pritom koristi u dijagnostici je regija ORF 2 pomoću koje je moguće odrediti i genotip virusa. Nakon perioda inkubacije od 2-6 tjedana, virusnu RNA moguće je dokazati u krvi, urinu i fecesu, a 4-6 tjedana od početka infekcije, HEV-RNA ostaje detektabilna samo u uzorku stolice (62).

U kontekstu diferencijalnih dijagnoza valja razmišljati o oštećenju jetre koje je uzrokovano lijekovima (*eng.* Drug-induced liver injury, DILI). U jednoj studiji iz UK-a, čak 13% slučajeva koji su bili dijagnosticirani kao DILI bilo je pogrešno jer je pravi uzrok oštećenja jetre bila infekcija HEV-om (genotip 3) (63). Lako je doći do ove pogreške jer su oba stanja vrlo česta u starijoj životnoj dobi. Stariji pacijenti primaju veći broj različitih lijekova, a ujedno pripadaju rizičnoj skupini za infekciju HEV-om. Iz tog razloga, EASL preporuča da se svim pacijentima prije definitivne dijagnoze DILI-ja isključi HEV infekcija. Sljedeći česti problem kod postavljanja ispravne dijagnoze je i slučaj autoimunog hepatitisa. Nije rijetkost da se bolest pojavi u starijoj populaciji i da se u tijeku bolesti počnu stvarati križno reaktivna protutijela. Ona mogu dati lažno pozitivni nalaz kod testiranja na HEV. Sličan problem s križno reaktivnim protutijelima javlja se i kod infekcije Epstein-Barrovim virusom (12).

## **8 LIJEČENJE**

### **8.1 Akutni hepatitis**

Zasad ne postoji standardna terapija za liječenje akutnog hepatitisa uzrokovanog HEV-om. Nasreću, većina infekcija je samoograničavajuća te ne postoji potreba za uvođenjem terapije.

U onom manjem postotku kad nastupi teža slika akutnog hepatitisa, ribavirin se pokazao kao lijek izbora. On dovodi do brze normalizacije jetrenih enzima, a HEV RNA nestaje iz seruma u roku par dana od početka terapije.

Za sada postoji nekoliko dostupnih radova koji opisuju svoju uspješnost pri liječenju ribavirinom. Ne postoje još točno definirane terapijske smjernice vezane za djelotvornu dozu ribavirina kao niti za potrebno vrijeme liječenja. Većina saznanja su empirijska te se oslanjaju na opisane slučajeve liječenja u literaturi. Tako je u jednom istraživanju došlo do izlječenja svih 21 pacijenata s HEV GT 3 infekcijom koji su bili pod povećanim rizikom za akutno zatajenje jetre. Liječeni su dozom od 600-800 mg tijekom 3 mjeseca (37). Istom dozom ribavirina bila su izliječena i 4 pacijenta s akutnom HEV GT 1 infekcijom. Liječenje je trajalo prosječno 12 tjedana (64). Također postoji zapis o pacijentu koji je razvio akutno zatajenje uzrokovano HEV-om nakon kronične bolesti jetre. Doza ribavirina potrebna za izlječenje je bila 1200 mg, dok je samo liječenje trajalo 21 dan (65).

Međutim, postoje slučajevi u kojima je zabilježena i rezistencija virusa na ribavirin. Radi se o prisutnosti G1634R mutacije u ORF1 proteinu HEV-a koja je zaslužna za loš odgovor na terapiju. Još veći problem predstavlja i otkriće kako ribavirin može biti mutagen za HEV genom

tijekom dugotrajnijeg liječenja kod kroničnih hepatitisa, dovodeći do pojave rezistentnih varijanti virusa.

Uz već spomenutu G1634R mutaciju, kod pacijenata koji nisu odgovarali na terapiju nađene su varijante virusa s brojnim drugim mutacijama kao npr. mutacije K1838N, D1384G, V14791 i Y1587F, koje se također smatraju posljedicom liječenja ribavirinom (8).

Iz priloženog, iako se ribavirin pokazao kao koristan lijek u liječenju akutnih infekcija, treba biti na oprezu prilikom njegovog propisivanja zbog navedenih mutagenih svojstava na genom HEV-a.

## **8.2 Kronični oblik kod imunokompromitiranih i HIV pacijenata**

HEV infekcija kod imunokompromitiranih može prijeći u kronični oblik ukoliko se radi o infekciji genotipom 3. Jedini za sada siguran način prevencije takvog razvoja bolesti jest smanjenje imunosupresije. Ukoliko se postigne smanjenje imunosupresije, u 1/3 pacijenata s razvijenim kroničnim hepatitisom doći će do povlačenja bolesti (8). Za preostale slučajeve kronične bolesti preporuča se monoterapija ribavirinom.

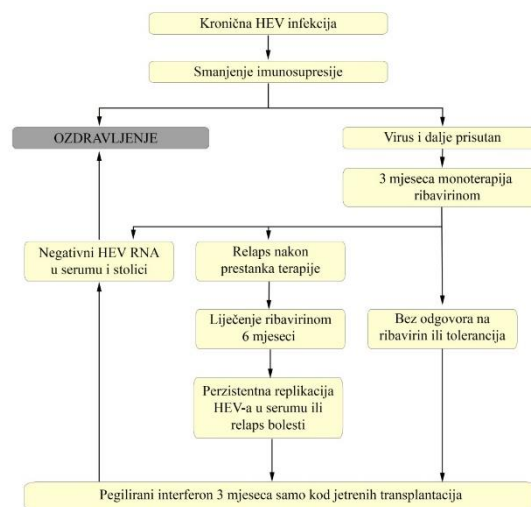
Posljednja najveća retrospektivna multicentrična studija provedena je 2019. godine te je za cilj imala ustanoviti djelotvornost monoterapije ribavirinom kod pacijenata s transplantiranim solidnim organima koji su razvili kronični hepatitis te identificirati prediktivne faktore za pozitivan odgovor na terapiju. Studija je uključivala veliku skupinu od 255 pacijenata iz 30 različitih europskih centara. Svakom pacijentu je dana određena doza ribavirina. Najčešće se radilo o 600 mg/dan u rasponu vremena od tjedan dana do 18 mjeseci s medijanom od 3 mjeseca. Rezultati istraživanja su pokazali kako nakon završenog prvog ciklusa terapije, u 81,2% slučajeva je došlo do dobre reakcije na terapiju. Postotak pacijenata koji su dobro odgovorili na terapiju popeo se na 89,8% nakon drugog ciklusa terapije ribavirinom. Također se ustanovilo kako je povećan broj limfocita u serumu na početku primjene ribavirina bio u dobroj korelaciji s pozitivnim ishodom liječenja. U manjem broja ispitanika došlo je do nepovoljnih reakcija na visoke doze ribavirina (anemija) zbog čega je bilo potrebno smanjiti dozu što je dovelo do relapsa bolesti nakon završenog liječenja (66).

Osim ribavirina, postoje naznake kako liječenje pegiliranim interferonom alfa također može poslužiti u liječenju skupine imunosuprimiranih pacijenata.

U skupini HIV pozitivnih pacijenata samo u manjem broja će doći do razvoja kroničnog oblika bolesti. To ponajviše ovisi o broju CD4+ limfocita. Ukoliko je taj broj manji od 200/mm<sup>3</sup>

vjerojatnos za razvoj kroničnog hepatitisa raste. Jedino što preostaje jest dakle pravilno liječiti osnovnu bolest i održavati broj limfocita iznad te granične vrijednosti (1).

EASL preporuča da se smanji imunosupresija i kod transplantiranih pacijenata u trenutku dijagnoze kroničnog hepatitisa. Također, pacijenti koji imaju detektabilnu HEV RNA u serumu trebaju započeti monoterapiju ribavirinom u trajanju od 12 tjedana. Na kraju tog liječenja potrebna je evaluacija seruma i stolice na HEV RNA. Ukoliko ona nije prisutna, terapija se može prekinuti, a ukoliko i dalje perzistira preporuča se nastaviti terapiju ribavirinom još 3 mjeseca (sveukupno 6 mjeseci terapije) (12). (Slika 3.)



Slika 3. Terapijski algoritam liječenja kronične HEV infekcije po uzoru na Dalton HR et al.

(12)

## 9 PREVENCIJA

S obzirom na sve veću pojavnost infekcija uzrokovanih raznim genotipovima HEV-a, javlja se potreba za prevencijom širenja i razvoja bolesti. Osnovna i najjednostavnija prevencija jest pravilna higijena koja je učinkovita za sve genotipove virusa, pri čemu valja naglasiti kako korištenje dezinficijensa s 80% etanolom nije dostatno za pravilnu dezinfekciju. HEV, kao i HAV, pokazuje značajnu otpornost ukoliko se primjenjuje isključivo alkoholno sredstvo bez kombinacije s drugim dezinficijensima.

S obzirom da je dokazano kako konzumiranje nedovoljno termički obrađenog mesa domaće i divlje svinje te jelena predstavlja značajan rizik za razvoj infekcije, konzumacija takvog mesa

se ne preporuča pojedincima koji bi mogli razviti tešku akutnu ili kroničnu HEV infekciju. Zbog tih razloga potrebno je hranu prije konzumiranja dobro termički obraditi. *In vitro* pokusima pokazano je da je kuhanje mesa 1 minutu na temperaturi višoj od 70°C dovoljno da reducira infektivnost samog virusa. Takve mjere termičke obrade hrane se preporučaju osobama pod rizikom, dok se smatra kako zabrana konzumacije sirovog mesa za opću populaciju nije potrebna jer imunokompetentni pojedinci mogu lako tolerirati ekspoziciju virusu bez ikakve prijetnje za zdravlje. U osnovne mjere sprečavanja zaraze ubraja se i dobro pranje ruku nakon kontakta sa sirovim mesom ili zaraženim životinjama (67). Još uvijek ostaje nejasno može li se virus prenositi spolnim putem. Zasadu postoji nekoliko takvih slučajeva opisanih kod muškaraca koji imaju spolne odnose s muškarcima (68). Jednako tako još uvijek nije dovoljno istraženo ni može li se virus prenositi putem sline, znoja, sjemene tekućine ili dojenjem.

S obzirom da za vrijeme velikih epidemija jednostavne zdravstvene intervencije i higijena ne pružaju adekvatnu zaštitu, uvodi se potreba za pronalaskom djelotvornog cjepiva.

Specifično cjepivo protiv HEV-a registrirano je u Kini i odobreno u prosincu 2011. godine. Radi se o cjepivu koje se primjenjuje u osoba starijih od 16 godina te se preporuča svima koji su pod povećanim rizikom za razvoj infekcije. To je rekombinantno cjepivo sastavljeno od virusnog peptida veličine 239 aminokiselina koje odgovara aminokiselinama u regiji ORF 2 virusa genotipa 1, koja kodira virusnu kapsidu. Peptid je dobiven genetičkim inženjeringom koristeći *E.coli*.

Djelotvornost cjepiva je upitna za razvijene zemlje u kojima infekcije uzrokuju genotipovi virusa 3 i 4 za koje nije sigurno postoji li križna reaktivnost s genotipom 1 na kojem se bazira cjepivo. Nadalje, daljnja istraživanja bi trebala otkriti postoji li potreba za docjepljivanjem, je li cjepivo djelotvorno u svim slučajevima infekcije HEV-om, a ne samo kod zaštite od klinički manifestne bolesti. Od ostalih pitanja vezanih za primjenu cjepiva, treba odgovoriti i na pitanje o mogućnosti njegove primjene kao postekspozicijske profilakse te njegovu sigurnost i efikasnost u dobnim skupinama ispod 2. i iznad 65. godine života, jednako kao i za skupinu trudnica i imunokompromitiranih bolesnika (69).

Način kako prevenirati prijenos virusa preko krvnih derivata još uvijek nije poznat. Razlog tome je taj što se većina derivata ne testira na HEV pa nije moguće niti ustanoviti djeluju li standardne mjere eliminacije infektivnih čestica jednako i na HEV.

## 10 ZAKLJUČAK

Iako je HEV infekcija u razvijenim zemljama svijeta dugo vremena bila podcjenjivana, podizanjem svijesti o njenom postojanju i većem broju testiranja broj autohtonih HEV infekcija je porastao. Epidemiologija i sama priroda HEV virusa izuzetno su složene te ovise o brojnim čimbenicima, od geografskog područja pa sve do životnih navika i genetičke varijabilnosti domaćina. Iako je za većinu ova infekcija blaga i samolimitirajuća, poseban oprez postoji kod imunokompromitiranih pacijenta i trudnica kod kojih se ipak očekuju komplikacije jetrene bolesti. Nasreću, najveći broj bolesnika neće zahtijevati specifično liječenje. Kod transplantiranih pacijenata redukcija imunosupresije i ribavirin opcije su liječenja. Međutim ne treba zanemariti i presudnu ulogu prevencije koja se zasad bazira na održavanju osobne higijene te ispravnoj termičkoj obradi hrane. Naravno, puno značajniji utjecaj na smanjenje daljnjeg širenja infekcije, smanjenje komplikacija bolesti i mortaliteta bi imalo djelotvorno cjepivo, ali ono još uvijek nije našlo svoj put u globalnoj primjeni. Naposljetku, čini se kako pravodobno prepoznavanje HEV infekcije i postavljanje ispravne dijagnoze u mnogim razvijenim zemljama svijeta i dalje ostaje primarni problem. Kliničari bi u svom radu trebali biti bolje upoznati s prirodom same infekcije kao i s njezinim potencijalnim kliničkim ishodima te ju aktivno razmatrati u sklopu diferencijalnih dijagnoza. Time ne samo da bi se povećao broj pozitivnih ishoda bolesti, nego bi se i pomoglo u otkrivanju važnih činjenica o ovom još uvijek nedovoljno istraženom virusu.



## 11 ZAHVALE

*Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Anni Mrzljak na uloženom trudu i vremenu prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem i svojoj obitelji na neizmjenoj podršci, strpljenju i razumijevanju tijekom cijelog školovanja, posebice tijekom ovih 6 godina na Medicinskom fakultetu.*

*Posebne zahvale Patriku na nesebičnoj potpori, ohrabrivanju i uljepšavanju svih teških i lijepih dana tokom studija. Hvala što si vjerovao u mene.*

*Zahvaljujem i Matei i Snježani što su mi na najljepši mogući način upotpunile ovih 6 godina.*

## 12 LITERATURA:

1. Rivero-Juarez A, Lopez-Lopez P, Frias M, Rivero A. Hepatitis e infection in HIV-infected patients. *Front Microbiol.* 2019;10:1425.
2. Hartl J, Wehmeyer MH, Pischke S. Acute hepatitis E: Two sides of the same coin. *Viruses.* 2016;8(11):299.
3. Smith DB, Simmonds P, Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ, Meng XJ, et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol.* 2014; Oct;95(Pt 10):2223-2232.
4. Purdy MA, Harrison TJ, Jameel S, Meng XJ, Okamoto H, Van Der Poel WHM, et al. ICTV virus taxonomy profile: Hepeviridae. *J Gen Virol.* 2017 Nov;98(11):2645-2646.
5. Lee GH, Tan BH, Chi-Yuan Teo E, Lim SG, Dan YY, Wee A, et al. Chronic Infection with Camelid Hepatitis e Virus in a Liver Transplant Recipient Who Regularly Consumes Camel Meat and Milk. *Gastroenterology.* 2016 Feb;150(2):355-7.e3.
6. Holla RP, Ahmad I, Ahmad Z, Jameel S. Molecular virology of hepatitis e virus. *Semin Liver Dis.* 2013 Feb;33(1):3-14.
7. Haffar S, Bazerbachi F, Lake JR. Making the case for the development of a vaccination against hepatitis E virus. *Liver Int.* 2015 Feb;35(2):311-6.
8. Donnelly MC, Scobie L, Crossan CL, Dalton H, Hayes PC, Simpson KJ. Review article: hepatitis E—a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Jul;46(2):126-141.
9. Mushahwar IK. Hepatitis E virus: Molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *J Med Virol.* 2008 Apr;80(4):646-58.
10. (WHO [Internet]. [cited 2020 Feb 29]. Available from: [https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/2\\_HepEvaccsafety\\_im](https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/2_HepEvaccsafety_im)

11. WHO | Global hepatitis report, 2017 [Internet]. [cited 2020 Feb 9]. Available from: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
12. Dalton HR, Kamar N, Baylis SA, Moradpour D, Wedemeyer H, Negro F. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol*. 2018 Jun;68(6):1256-1271.
13. Mansuy JM, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Sauné K, Miédouge M, Ellis V, et al. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis*. 2011 Dec;17(12):2309-12.
14. Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Jan;27(1):116-38.
15. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology*. 2012 May;142(6):1388-1397.e1
16. Mushahwar IK, Dawson GJ, Bile KM, Magnius LO. Serological studies of an enterically transmitted non-A, non-B hepatitis in Somalia. *J Med Virol*. 1993 Jul;40(3):218-21.
17. Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, Kumar Mohanty S, Madan K, Kumar Jha J, et al. Hepatitis E virus (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol*. 2007 Mar;46(3):387-94.
18. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, et al. Pig Liver Sausage as a Source of Hepatitis E Virus Transmission to Humans. *J Infect Dis*. 2010 Sep 15;202(6):825-34
19. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*. 2008 Nov;8(11):698-709.
20. Blasco-Perrin H, Madden RG, Stanley A, Crossan C, Hunter JG, Vine L, et al.

- Hepatitis e virus in patients with decompensated chronic liver disease: A prospective UK/French study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Sep;42(5):574-81.
21. Dremsek P, Joel S, Baechlein C, PAVIO N, Schielke A, Ziller M, et al. Hepatitis E virus seroprevalence of domestic pigs in Germany determined by a novel in-house and two reference ELISAs. *J Virol Methods.* 2013 Jun;190(1-2):11-6.
  22. Yoo D, Willson P, Pei Y, Hayes MA, Deckert A, Dewey CE, et al. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in Canadian swine herds and identification of a novel variant of swine hepatitis E virus. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001 Nov;8(6):1213-9.
  23. Crossan C, Grierson S, Thomson J, Ward A, Nunez-Garcia J, Banks M, et al. Prevalence of hepatitis e virus in slaughter-age pigs in Scotland. *Epidemiol Infect.* 2014 Jul;143(10):2237-40.
  24. Kokkinos P, Kozyra I, Lazic S, Söderberg K, Vasickova P, Bouwknegt M, et al. Virological Quality of Irrigation Water in Leafy Green Vegetables and Berry Fruits Production Chains. *Food Environ Virol.* 2017 Mar;9(1):72-78.
  25. Colson P, Coze C, Gallian P, Henry M, De Micco P, Tamalet C. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(4):648-649.
  26. Hauser L, Roque-Afonso AM, Beylouné A, Simonet M, Fische BD, Rozières NB Des, et al. Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma. *Blood.* 2014 Jan 30;123(5):796-7.
  27. Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, Pahl S, Ramez B, Krüger DH, et al. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol.* 2012 Feb;56(2):500-2.
  28. Pourbaix A, Ouali N, Soussan P, et al. Evidence of hepatitis E virus transmission by renal graft. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(1):10.
  29. Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA, Ciccaglione AR, Couturier E, de Sousa R, et al.

- Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J Clin Virol*. 2016 Sep;82:9-16.
30. Aggarwal R. Clinical presentation of hepatitis E. *Virus Res*. 2011 Oct;161(1):15-22
  31. Khuroo MS. Study of an epidemic of non-A, non-B hepatitis. Possibility of another human hepatitis virus distinct from post-transfusion non-A, non-B type. *Am J Med*. 1980 Jun;68(6):818-24.
  32. Naik SR, Aggarwal R, Salunke PN, Mehrotra NN. A large waterborne viral hepatitis E epidemic in Kanpur, India. *Bull World Health Organ*. 1992;70(5):597-604.
  33. Myint H, Soe MM, Khin T. A clinical and epidemiological study of an epidemic of non-A non-B hepatitis in Rangoon. *Am J Trop Med Hyg*. 1985 Nov;34(6):1183-9.
  34. 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 Aug;20(8):784-90.
  35. Gauss A, Wenzel JJ, Flechtenmacher C, Navid MH, Eisenbach C, Jilg W, et al. Chronic hepatitis e virus infection in a patient with leukemia and elevated transaminases: A case report. *J Med Case Rep*. 2012 Oct 2;6:334.
  36. Debes JD, Pisano MB, Lotto M, Re V. Hepatitis E virus infection in the HIV-positive patient. *J Clin Virol*. 2016 Jul;80:102-6.
  37. Péron JM, Abravanel F, Guillaume M, Gérolami R, Nana J, Anty R, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: A multicenter retrospective study. *Liver Int*. 2016 Mar;36(3):328-33.
  38. Kamar N, Abravanel F, Selves J, Garrouste C, Esposito L, Lavayssière L, et al. Influence of immunosuppressive therapy on the natural history of genotype 3 hepatitis-

- e virus infection after organ transplantation. *Transplantation*. 2010 Feb 15;89(3):353-60.
39. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis e virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology*. 2011 May;140(5):1481-9.
  40. Kejariwal D, Roy S, Sarkar N. Seizure associated with acute hepatitis E. *Neurology*. 2001 Nov 27;57(10):1935.
  41. Dixit VK, Abhilash VB, Kate MP, Jain AK. Hepatitis E infection with Bell's palsy [3]. *J Assoc Physicians India*. 2006 May;54:418.
  42. Dalton HR, Kamar N, van Eijk JJ, et al. Hepatitis E virus and neurological injury. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(2):77-85.
  43. Yadav KK, Rohatgi A, Sharma SK, Kulshrestha M, Sachdeva S, Pardasani V. Oculomotor palsy associated with hepatitis E infection. *J Assoc Physicians India*. 2002;50(5):737.
  44. Bhagat S, Wadhawan M, Sud R, Arora A. Hepatitis viruses causing pancreatitis and hepatitis: A case series and review of literature. *Pancreas*. 2008;36(4):424-427.
  45. Mishra A, Saigal S, Gupta R, Sarin SK. Acute pancreatitis associated with viral hepatitis: A report of six cases with review of literature. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(8):2292-2295.
  46. Singh NK, Gangappa M. Acute immune thrombocytopenia associated with hepatitis E in an adult. *Am J Hematol*. 2007;82(10):942-943.
  47. Ali G, Kumar M, Bali S, Wadhwa W. Hepatitis E associated immune thrombocytopenia and membranous glomerulonephritis. *Indian J Nephrol* 2001;11:70–2.

48. Dumoulin FL, Liese H. Acute hepatitis e virus infection and autoimmune thyroiditis: Yet another trigger? *BMJ Case Rep.* 2012;2012:bcr1220115441.
49. Thapa R, Biswas B, Mallick D. Henoch-schlein purpura triggered by acute hepatitis e virus infection. *J Emerg Med.* 2010;39(2):218-219.
50. Belbezier A, Deroux A, Sarrot-Reynauld F, Larrat S, Bouillet L. Myasthenia gravis associated with acute hepatitis E infection in immunocompetent woman. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(5):908-910.
51. Abid S, Khan AH. Severe hemolysis and renal failure in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient patients with hepatitis E. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(6):1544-1547.
52. Mishra P, Mahapatra M, Kumar R, Pati HP. Autoimmune hemolytic anemia and erythroid hypoplasia associated with hepatitis E [5]. *Indian J Gastroenterol.* 2007;26(4):195-196.
53. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Pathogenesis of acute hepatitis E virus infection in pregnancy. *Liver Int.* 2008;28(9):1190-1199.
54. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Viral Hepat.* 2003;10(1):61-69.
55. Pérez-gracia MT, García M, Suay B, Mateos-Lindemann ML. Review Article Current Knowledge on Hepatitis E. *J Clin Transl Hepatol.* 2015;3(2):117-126.
56. Lopez-Lopez P, Frias M, Camacho A, Rivero A, Rivero-Juarez A. Human immunodeficiency virus infected patients are not at higher risk for hepatitis e virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Microorganisms.* 2019 Dec; 7(12): 618.
57. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Péron JM, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med.*

2008;358(8):811-817.

58. Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Lhomme S, Mansuy JM, Muscari F, et al. Hepatitis E virus infection without reactivation in solid-organ transplant recipients, France. *Emerg Infect Dis*. 2011;17(1):30-37.
59. Wang Y, Zhou X, Debing Y, Chen K, Van Der Laan LJW, Neyts J, et al. Calcineurin inhibitors stimulate and mycophenolic acid inhibits replication of hepatitis e virus. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1775-1783.
60. Höner zu Siederdisen C, Pischke S, Schlue J, Deterding K, Hellms T, Schuler-Lüttmann S, et al. Chronic hepatitis E virus infection beyond transplantation or human immunodeficiency virus infection. *Hepatology*. 2014;60(3):1112-1113.
61. Zhao C, Wang Y. Laboratory diagnosis of HEV infection. *Adv Exp Med Biol*. 2016;948:191-209.
62. Aggarwal R. Diagnosis of hepatitis e. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013;10(1):24-33.
63. 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(5):1665-72.e729.
64. Goyal R, Kumar A, Panda SK, Paul SB, Acharya SK. Ribavirin therapy for hepatitis E virus-induced acute on chronic liver failure: A preliminary report. *Antivir Ther*. 2012;17(6):1091-1096.
65. Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Solas C, Colson P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. *J Clin Virol*. 2011;52(1):60-62.
66. Kamar N, Abravanel F, Behrendt P, Hofmann J, Pageaux GP, Barbet C, et al. Ribavirin for Hepatitis E Virus Infection After Organ Transplantation: A Large European Retrospective Multicenter Study. *Clin Infect Dis*. 2019;ciz953.



67. Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer H. The impact of hepatitis e in the liver transplant setting. *J Hepatol*. 2014;61(6):1418-1429.
68. Montella F, Rezza G, Di Sora F, Pezzotti P, Recchia O. Association between hepatitis E virus and HIV infection in homosexual men. *Lancet*. 1994;344(8934):1433.
69. Hepatitis E Vaccine: Composition, Safety, Immunogenicity and Efficacy A document prepared for Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE) by the Hepatitis E Vaccine Working Group [Internet]. [cited 2020 Feb 29]. Available from: <http://www.innovax.cn/en/pro1.aspx?CatelD=52#103>

## 13 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 11.10.1995. godine u Zagrebu.

Osnovnu školu pohađala sam u Svetoj Nedelji, a istu završila 2008. godine. Paralelno s time pohađala sam Osnovnu glazbenu školu Ferdo Livadić u Samoboru koju sam također završila 2010. godine. Srednjoškolsko obrazovanje započinjem u 2. gimnaziji u Zagrebu. Nakon brojnih županijskih i državnih natjecanja iz biologije, zaljubljujem se u prirodne znanosti. Pohađala sam školu stranih jezika te položila FCE ispit iz engleskog jezika. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 2014. godine. Dobitnica sam Dekanove nagrade za uspjeh na prvoj godini studija.

Moji interesi u medicini su interna medicina i anesteziologija.