

HEPATİT E

Muhammed Emin DEMİRKOL¹

Ebubekir ŞENATES²

GİRİŞ

Hepatit E enfeksiyonu, kalisivirüs ailesinden olan Hepatit E virüsünün (HEV) sebep olduğu bir viral hepatit formudur. 27-34 mm genişliğinde yaklaşık 7,2 kb uzunluğunda, 7 genotipi olan tek sarmallı zarfsız bir RNA virüsüdür. 18. ve 19. yüzyıllarda ortaya çıkan birçok salgındaki epidemiyolojik özellikler Hepatit E'yi anımsatmakla birlikte ilk olarak Hindistan'da 1955'de ve 1978'de ortaya çıkan iki büyük epidemiyeye sebep olduğu düşünülmektedir. Hepatit A'ya benzerliği ile dikkat çeken HEV, 1983'de elektron mikroskopu ile tanımlanmıştır (1). Hepatit E virüsü, rekombinasyon yoluyla replikasyon kapasitesini, doku seçiciliğini ve patogenezini değiştirme özelliği ile diğer hepatit virüslerinden ayrılır (2).

PATOGENEZ

Hepatit E virüsünün vücuda girişiyle karaciğere ulaşımı arasındaki gerçekleşen olaylar net olmakla beraber fekal-oral yolla bulaşan HEV'in inkubasyon süresinin 2 ila 10 gün arasında olduğu ve bağırsaklarda replike olduğu düşünülmektedir. Gönüllülerde yapılan çalışmalarda HEV, hastalığın başlamasından 1 hafta önce dışkıda saptanmıştır ve ince bağırsakta, lenf nodlarında, ko-

londa virüsün replikasyonu gösterilmiştir. Daha sonra hepatositlerin sitoplazmasında replike olmaya devam eden virüs, kan ve safraya karışarak hasar vermeye başlar. Hepatit E virüs RNA (HEV RNA), serum alanin aminotransferaz (ALT) seviyeleri yükselmeden birkaç gün önce serum safra ve dışkıda saptanmıştır. Enfeksiyon başlangıcının ilk haftası hepatositlerde artan HEV antijen (HEVAg) ekspresyonu, ALT artışı sonrası düşüşe geçer (3). HEV'in sitopatik özelliği olmamasına rağmen oluşan karaciğer hasarında sitotoksik T hücreleri ve Natural Killer (NK) hücreleri rol oynamaktadır (4).

Akut HEV enfeksiyonunda görülen histopatolojik değişiklikler diğer akut hepatit formlarında olduğu gibi asidofilik cisim, fokal parenkimal nekroz, lobüllerin inflamatuvar infiltrasyonu, genişlemiş portal yollar ve şişmiş hepatositlerdir. Kronik HEV enfeksiyonunda ise portal inflamasyon, infiltratlar, fibroz ve piecemeal nekroz görülmektedir (Şekil 1'deki gibi) (5).

¹ Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Emin DEMİRKOL, Bolu Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD. m.demirkol1@saglik.gov.tr

² Prof. Dr. Ebubekir ŞENATES, Medicana International Hospital, ebubekirsenates@gmail.com

Sonuç

Hepatit E enfeksiyonu, kalısivirüs ailesinden olan Hepatit E virüsünün (HEV) sebep olduğu bir viral hepatit formudur. Salgınlara yol açtığı düşünülen bu HEV, akut hepatit yapabildiği gibi kronik hepatitlerin de önemli bir kısmında sorumludur. Gebelerde mortal seyredebilecek olan akut hepatit E enfeksiyonunun gebe olmayan hastalarda destek tedavisi ile kendi kendini sınırladığı söylenebilir. Kronik HEV enfeksiyonu tedavisinde ise HEV'in hücre içinde replikasyonunu engelleyen ribavirin ilk tercih olarak, pegile-interferon ise ikinci tercih olarak önemli rol oynamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, et al. Hepatitis E virüs (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatology*. 2012;55:695-708.
2. Huang FF, Sun ZF, Emerson SU, et al. Determination and analysis of the complete genomic sequence of avian hepatitis E virus (avian HEV) and attempts to infect rhesus monkeys with avian HEV. *J Gen Virol*. 2004;85:1609-1618
3. Krawczynski K, Bradley D. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: Identification of virüs-associated antigen in experimentally infected cynomolgus macaques. *J Infect* 1989;159:1042-9
4. Emerson, S.U.; Purcell, R.H. *Fields Virology* 2013, 6th ed.; Knipe, D.M., Howley, P.M., Eds.; LippincottWilliams&Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2013; pp. 2242–2258.
5. Lhomme S, Marion O, Abravanel F. Hepatitis E Pathogenesis. *Viruses*. 2016;8(8):212. Published 2016 Aug 5. doi:10.3390/v8080212
6. Scobie L, Dalton HR. Hepatitis E: source and route of infection, clinical manifestations and new developments. *J Viral Hepat*.2013;20:1-11.
7. Pavio N, Meng XJ, Doceul V. Zoonotic origin of hepatitis E. *Curr Opin Virol*. 2015;10:34-41
8. Crossan C, Baker PJ, Craft J, et al. Hepatitis E virus genotype 3 in shellfish, United Kingdom. *Emerg Infect Dis*. 2012;18:2085-2087.
9. Allweiss L, Gass S, Giersch K, et al. Human liver chimeric mice as a new model of chronic hepatitis E virus infection and preclinical drug evaluation. *J Hepatol*. 2016;64:1033-1040
10. Khuroo, M. S., Kamili, S. & Jameel, S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet* 345, 1025–1026 (1995)
11. Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H, et al. A case of transfusiontransmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion*. 2008;48:1368-1375
12. Schlosser B, Stein A, Neuhaus R, et al. Liver transplant from a donor with occult HEV infection induced chronic hepatitis and cirrhosis in the recipient. *J Hepatol*.2012;56:500-502.
13. Lee GH, Tan BH, Chi-Yuan Teo E, et al. Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. *Gastroenterology*. 2016;150:355-357
14. Donnelly, M. C. et al. Review article: hepatitis E—a concise review of virology, epidemiology, clinical presentation and therapy. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 46, 126–141 (2017)
15. Hartl J, Otto B, Madden RG, et al. Hepatitis E seroprevalence in Europe: a meta-analysis. *Viruses*. 2016;8:211.
16. Ditah I, Ditah F, Devaki P. Current epidemiology of hepatitis E virüs infection in the United States: low seroprevalence in the National Health and Nutrition Evaluation Survey. *Hepatology*. 2014;60:815-822.
17. Bendall R, Ellis V, Ijaz S, et al. A comparison of two commercially available anti-HEV IgG kits and a re-evaluation of anti-HEV IgG seroprevalence data in developed countries. *J Med Virol*. 2010;82:799-805.
18. Hakze-van der Honing RW, van Coillie E, Antonis AF, et al. First isolation of hepatitis E virus genotype 4 in Europe through swinesurveillance in the Netherlands and Belgium. *PLoS ONE* 2011;6:e22673
19. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. 2012;55:988-997.
20. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010:a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095-2128
21. Hughes JM, Wilson ME, Teshale EH et al. The two faces of hepatitis E virus. *Clin Infect Dis* 2010;51:328-334.
22. Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, et al. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med*. 1981;70:252-255.
23. Kumar A, Saraswat VA. Hepatitis E and acute-on-chronic liver failure. *J Clin Exp Hepatol*. 2013;3:225-230.
24. Kumar Acharya S, Kumar Sharma P, Singh R, et al. Hepatitis E virüs (HEV) infection in patients with cirrhosis is associated with rapid decompensation and death. *J Hepatol* 2007;46:387-394.
25. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med*.2012;367:1237-1244
26. Viral Hepatitis – Hepatitis E information. Centers for disease control and prevention. www.cdc.gov/hepatitis/hev/hevfaq.htm Accessed March 28, 2017.
27. Kamar, N.; Rostaing, L.; Legrand-Abravanel, F.; Izopet, J. How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? *Am. J. Transplant*. 2013, 13, 1935–1936
28. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med*. 2008;358(8):811-817
29. Navaneethan, U.; Al Mohajer, M.; Shata, M.T. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int*. 2008, 28, 1190–1199.
30. Jilani N, Das BC, Husain SA, et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22:676-682.
31. Kamar N, Izopet J, Pavio N, et al. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17086. Published 2017

- Nov 16. doi:10.1038/nrdp.2017.86
32. Colson P, Borentain P, Queyriaux B, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis.* 2010;202:825-834.
 33. Hyams C, Mabayoje DA, Copping R, et al. Serological cross reactivity to CMV and EBV causes problems in the diagnosis of acute hepatitis E virus infection. *J Med Virol* 2014;86:478-483.
 34. Fogeda M, de Ory F, Avellon A, et al. Differential diagnosis of hepatitis E virus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection in patients with suspected hepatitis E. *J Clin Virol.* 2009;45:259-261.
 35. Manka P, Bechmann LP, Coombes JD, et al. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13:1836-1842.
 36. Crossan CL, Simpson KJ, Craig DG, et al. Hepatitis E virus in patients with acute severe liver injury. *World J Hepatol.* 2014;6:426-434.
 37. Pischke S, Hardtke S, Bode U, et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int.* 2013;33:722-726
 38. Kamar N, Izopet J, Tripon S, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med.* 2014;370:1111-1120.
 39. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication in patient with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2010;139:1612-18
 40. Wang Y, Zhou X, Debing Y, et al. Calcineurin inhibitors stimulate and mycophenolic acid inhibits replication of hepatitis E virus. *Gastroenterology.* 2014;146:1775-1783.
 41. Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, et al. Sofosbuvir inhibits hepatitis E virus replication in vitro and results in an additive effect when combined with ribavirin. *Gastroenterology.* 2016;150:82-85.
 42. Van der Valk M, Zaaijer HL, Kater AP, et al. Sofosbuvir shows antiviral activity in a patient with chronic hepatitis E infection. *J Hepatol.* 2017;66:242-243.
 43. Schielke A, Filter M, Appel B, et al. Thermal stability of hepatitis E virus assessed by a molecular biological approach. *Virol J.* 2011;8:487.