

L'epatite E in dialisi

F. Fabrizi¹, G. Lunghi², F. Locatelli³

¹Divisione di Nefrologia e Dialisi, ²Istituto di Igiene e Preventiva, Ospedale Maggiore Policlinico, IRCCS, Milano, ³Divisione di Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Lecco, Lecco

L' infezione da virus dell'epatite E (HEV) causa una epatite acuta che in precedenza era denominata epatite non-A, non-B a trasmissione enterale. Si tratta di un'epatite itterica che di norma non produce sequele ma può essere severa, colpisce generalmente giovani adulti ed adolescenti, e ha un tasso di mortalità piuttosto elevato (fino al 20%) nelle giovani donne che contraggono l'infezione durante il terzo trimestre di gravidanza.

Una discreta mole di dati riguardo l'epidemiologia di HEV nell'uomo è stata prodotta nel corso degli anni '90, dopo l'isolamento del virus (1) e la messa a punto di metodiche diagnostiche (2). La via fecale-orale rappresenta la più importante modalità di trasmissione di HEV; è stata però evidenziata una fase di transitoria viremia in volontari sani che dopo avere ingerito il virus avevano sviluppato epatite E (3). Tale osservazione ha indotto a ipotizzare una via parenterale di trasmissione di HEV, accanto alla trasmissione fecale-orale; sono state pertanto condotte ricerche riguardo l'epidemiologia di HEV nei pazienti in dialisi di mantenimento (4-13), visto che tale popolazione è ad alto rischio di acquisire infezioni a via parenterale.

Morfologia di HEV

Il virus dell'epatite E presenta dimensioni, forma e caratteristiche fisicochimiche simili ai *calicivirus* nei quali è stato classificato (14). È stato di recente dimostrato come HEV abbia una considerevole eterogeneità genetica e ciò ha indotto alla classificazione dei vari genotipi HEV. I più importanti genotipi sono i seguenti: genotipo 1 (Burmese), genotipo 2 (Messicano), genotipo 3 (Nord America), genotipo 4 (Cina e Taiwan), genotipo 5 (identificato in Italia), genotipi 6 e 7 (isolati in Grecia) (15). Non è stato ancora allestito un sistema immunoenzimatico in grado di identificare tutti i genotipi isolati. Non sembra esservi relazione tra virulenza e genotipi HEV. HEV sembra avere stabilità *in vivo*, al contrario di quanto è stato osservato *in vitro*.

Non esistono sistemi di coltura cellulare per HEV; al fine di studiare patogenesi e progressione della malattia sono stati usati vari modelli animali quali: scimpanzè (*Pan Troglodytes*), tamarindo (*Sanguinus Mystax*) e scimmie (*Macaca Mulata*).

Distribuzione geografica

Epidemie di HEV sono state osservate in India, Pakistan, Nepal e anche nell'Asia centrale e Africa dell'est. Focolai epidemici più limitati sono stati riportati in molte regioni tropicali. Casi sporadici di epatite E sono stati osservati in regioni industrializzate quali Regno Unito, USA, Germania, Olanda e Giappone; tali casi sono di solito correlati a una anamnesi positiva per recenti viaggi in aree di endemia per HEV. Non vi sono differenze nella presentazione clinica di casi di epatite E nei paesi industrializzati rispetto a quelli in via di sviluppo. In Italia esiste una circolazione piuttosto bassa di HEV: la prevalenza di anticorpi anti-HEV (segno di contagio con il virus HEV) è stata pari allo 0.95% tra i donatori di sangue, 0.74% nella popolazione generale e 1.94% tra i tossicodipendenti (16). La frequenza di anticorpi anti-HEV sembra essere più alta nelle regioni meridionali del nostro paese; nella popolazione generale della zona di Napoli è stata osservata una prevalenza di anticorpi anti-HEV pari al 14% (17). La prevalenza media di anticorpi anti-HEV nei donatori di sangue Europei è dell'1.3%.

Epidemiologia di HEV

L'infezione da HEV si trasmette per via fecale-orale principalmente attraverso acqua potabile contaminata; meno frequenti e più circoscritte sono risultate le epidemie dovute a cibo inquinato dal virus. La trasmissione del virus da persona a persona è stata evidenziata durante le epidemie di HEV ma sembra accadere con una frequenza ridotta rispetto ad altre infezioni enteriche virali quali, ad esempio l'epatite A. È stata anche osservata la trasmissione di HEV tramite trasfusioni, per via sessuale o placentare. Da alcuni autori l'abuso di stupefacenti per via intravenosa e i trattamenti dentari sono stati implicati come fattori di rischio in zone non a rischio di endemia per HEV.

Diagnosi di infezione da HEV

L'esistenza di infezione da HEV è stata sospettata nel corso degli anni Ottanta quando sono state descritte epidemie di epatite acuta a trasmissione fecale-orale che non erano dovute ai virus dell'epatite A o B (1). Il virus HEV è stato all'inizio identificato mediante microscopia elettronica. Nel corso della prima metà degli anni Novanta sono stati allestiti test immunoenzimatici (2) per la diagnosi di HEV in grado di accertare la presenza nel siero di anticorpi rivolti contro antigeni ricombinanti o peptidi sintetici del virus (anticorpi anti-HEV). Risultati ripetutamente positivi ottenuti con i test immunoenzimatici sono di solito confermati con test supplementari che offrono maggiore specificità, basati su una metodica western blot (immunoblot) che utilizza antigeni ricombinanti di HEV. La presenza di anticorpi nel siero anti-HEV è espressione di contatto con il virus. La ricognizione diretta del virus nel sangue può essere compiuta mediante reazione a catena dell'enzima polimerasi accompagnata da retro-trascrizione inversa (RT-PCR).

HEV nei pazienti in dialisi periodica

Non sono stati fino ad ora descritti focolai epidemici di epatite E nei pazienti sottoposti ad emodialisi di mantenimento. Gli studi riguardo l'epidemiologia dell'infezione da HEV nei pazienti in emodialisi periodica sono di numero ristretto e su piccoli gruppi di pazienti (4, 13). Complessivamente è stato studiato un totale di 1660 pazienti, principalmente delle regioni industrializzate, con una frequenza di anticorpi anti-HEV tra 0% e 17%. Varie cause possono spiegare tale ampia variabilità di risultati: le caratteristiche demografiche della popolazione studiata, la numerosità del campione analizzato, la prevalenza di HEV nella popolazione generale corrispondente, i criteri di inclusione dei pazienti oggetto di studio ed altri fattori non ancora chiariti. In uno studio preliminare (4) è stata riportata una prevalenza piuttosto alta di anticorpi anti-HEV (10.8%) ed è stato evidenziato il concetto che la via fecale-orale non sia la via esclusiva di trasmissione di HEV nei dializzati: questi autori ipotizzarono una diffusione di HEV simile a quella di altri virus epatotropi quali HBV e HCV. Tuttavia, studi successivi non

hanno confermato un'alta prevalenza di anticorpi anti-HEV (5, 6, 10, 12); oppure non è stata osservata differenza nella frequenza di anticorpi anti-HEV tra dializzati e gruppo di controllo (13). In altre indagini è stata osservata un'aumentata frequenza di anticorpi anti-HEV negli emodializzati rispetto alla popolazione generale ma ciò era dovuto all'effetto confondente di età e sesso (8); oppure mancava il gruppo di controllo (9) o una dettagliata informazione demografica (12). Ancora, un'elevata prevalenza di infezione HEV potrebbe essere il risultato di focolai infettivi locali.

Non è stata trovata associazione tra anticorpi anti-HEV e caratteristiche demografiche, cliniche o biochimiche dei pazienti quali: età anagrafica, sesso, razza, tempo di dialisi, anamnesi trasfusionale, alterazioni degli enzimi epatici, storia clinica di epatite e positività per markers HBV/HCV.

Uno studio ha valutato l'incidenza di HEV in un gruppo di pazienti sottoposti ad emodialisi periodica: nessun caso di sierconversione per HEV è stato identificato (11). Non sono state pubblicate indagini circa l'epidemiologia di HEV nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, nei soggetti con trapianto renale funzionante oppure negli individui affetti da insufficienza

TABLE I - PREVALENZA DI ANTICORPI ANTI-HEV NEI PAZIENTI IN DIALISI PERIODICA

	Autore	Frequenza anti-HEV (%)
Halfon P, et al.	16/147	10.9
Courtney MG, et al.	0/45	0
Macedo G, et al.	3/68	4.4
Buti MG, et al.	3/50	6
Psichigiou M, et al.	27/420	6.4
Gessoni G, et al.	18/193	9.3
Fabrizi F, et al.	6/204	2.9
Sylvan SPE, et al.	11/182	6
Dalekos GN, et al.	2/149	1.3
Dalekos GN, et al.	6/62	9.7
Arinsoy T, et al.	9/52	17.3

renale cronica in fase conservativa. Tutte le ricerche circa HEV nei pazienti in dialisi sono state compiute mediante test sierologici; non sono state svolte sino ad ora ricerche con PCR. Viaggiare non è comune tra i pazienti in emodialisi a causa della necessità di sottoporsi alla terapia tre volte alla settimana; questo potrebbe contribuire a spiegare la bassa frequenza di infezione nei dializzati delle regioni industrializzate.

Conclusioni

Le indagini riguardo l'epidemiologia di HEV nei pazienti in dialisi di mantenimento sono piuttosto limitate. L'informazione disponibile non supporta la nozione di un ruolo definito di HEV nella patogenesi dell'epatopatia in questa popolazione. Molte domande rimangono irrisolte: l'epidemiologia di HEV negli emodializzati che vivono in regioni endemiche per HEV, l'impatto clinico dei genotipi HEV nei dializzati infetti, la persistenza lungo il tempo degli anticorpi anti-HEV (11), la possibile presenza di viremia HEV in pazienti anti-HEV negativi.

Al momento l'epatite E non è un problema importante di salute pubblica nei paesi sviluppati; tuttavia il crescente numero di viaggiatori verso aree di endemia per HEV e l'alto flusso di immigranti da queste regioni richiede una sorveglianza attenta nella popolazione generale. Si raccomanda un periodico screening per gli anticorpi anti-HEV nei pazienti a rischio di sviluppare infezioni virali, quali i pazienti in emodialisi periodica.

BIBLIOGRAFIA

1. Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990; 247: 1335-9.
2. Dawson GJ, Chau KH, Cabal CM, Yarbough PO, Reyes GR, Mushahwar IK. Solid phase enzyme-linked immunosorbent assay for hepatitis E virus IgG and IgM antibodies utilizing recombinant antigens and synthetic peptides. *J Virol Methods* 1992; 38: 175-86.
3. Chauhan A, Jameel S, Dilawari GB, Chawla YK, Kaur U, Ganguly NK. Hepatitis E virus transmission to a volunteer. *Lancet* 1993; 341: 149-50.
4. Halfon P, Ouzan D, Chanas M, et al. High prevalence of hepatitis E virus antibody in hemodialysis patients. *Lancet* 1994; 344: 746 (letter).
5. Courtney MG, O'Mahoney M, Albloushi S, et al. Hepatitis E virus antibody prevalence in hemodialysis patients. *Lancet* 1994; 344: 1166 (letter).
6. Macedo G, Chaves AP, Pinto T, et al. Prevalence of hepatitis E virus antibody in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1017A.
7. Buti M, Jardi R, Cotrina M, et al. Hepatitis E virus infection in acute hepatitis in Spain. *J Virol Methods* 1995; 55: 48-54.
8. Psichigiou M, Vaindirli E, Tzala E, et al. for the Multicentre Haemodialysis Cohort Study on Viral Hepatitis. Hepatitis E virus (HEV) infection in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1093-5.
9. Gessoni G, Manoni F. Hepatitis E virus infection in north-east Italy: serological study in the open population and groups at risk. *J Hepatitis* 1996; 11: 1093-5.
10. Fabrizi F, Lunghi G, Bacchini G, Corti M, Pagano A, Locatelli F. Hepatitis E virus infection in haemodialysis patients: a seroepidemiological survey. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 133-6.
11. Sylvan SPE, Jacobson SH, Christenson B. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among hemodialysis patients in Sweden. *J Med Virol* 1998; 54: 38-43.
12. Dalekos GN, Zervou E, Elisaf M, et al. Antibodies to hepatitis E virus among several populations in Greece: increased prevalence in a hemodialysis unit. *Transfusion* 1998; 38: 589-95.
13. Arinsoy T, Yilmaz M, Deric U, Sindel S, Tekin I, Hasanoglu E. Prevalence of hepatitis E virus antibody in hemodialysis patients. *Nephron* 1998; 80: 85 (letter).
14. Bradley DW, Balayan MS. Virus of enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Lancet* 1988; 1: 819.
15. Fabrizi F, Martin P. Hepatitis E virus in end-stage renal disease. *Int J Artif Organs* 1999; 22: 593-9.
16. Zanetti AR, Dawson GJ, and the Study Group of Hepatitis E. Hepatitis type E in Italy: a seroepidemiological survey. *J Med Virol* 1994; 42: 318-20.
17. Pisanti FA, Coppola A, Galli C. Association between hepatitis C and hepatitis E viruses in southern Italy. *Lancet* 1994; 344: 746-7.
18. Khuroo MS, Kamili S, Dar MY, Moeckli R, Jameel S. Hepatitis E and long-term antibody status. *Lancet* 1993; 341: 1355 (letter).
10. Fabrizi F, Lunghi G, Bacchini