

Epatite E

Dr.med. Lorenzo Magenta
Vice Direttore Epatocentro Ticino

Virus dell'Epatite E

- Virus a RNA -> un sierotipo, **4 genotipi principali**
- Sospettato dal 1978 (vasta epidemia in Kashmir con 52.000 casi sintomatici e 1700 morti), identificato nel 1983, clonato nel 1990
- La più comune causa di epatite acuta e ittero nel mondo...
- 20 milioni di nuove infezioni all'anno con 70.000 morti all'anno (3.3% mortalità per epatiti virali)
- Inattivato da calore (min 71°C per 20 minuti)



Scoperta dell'Epatite E

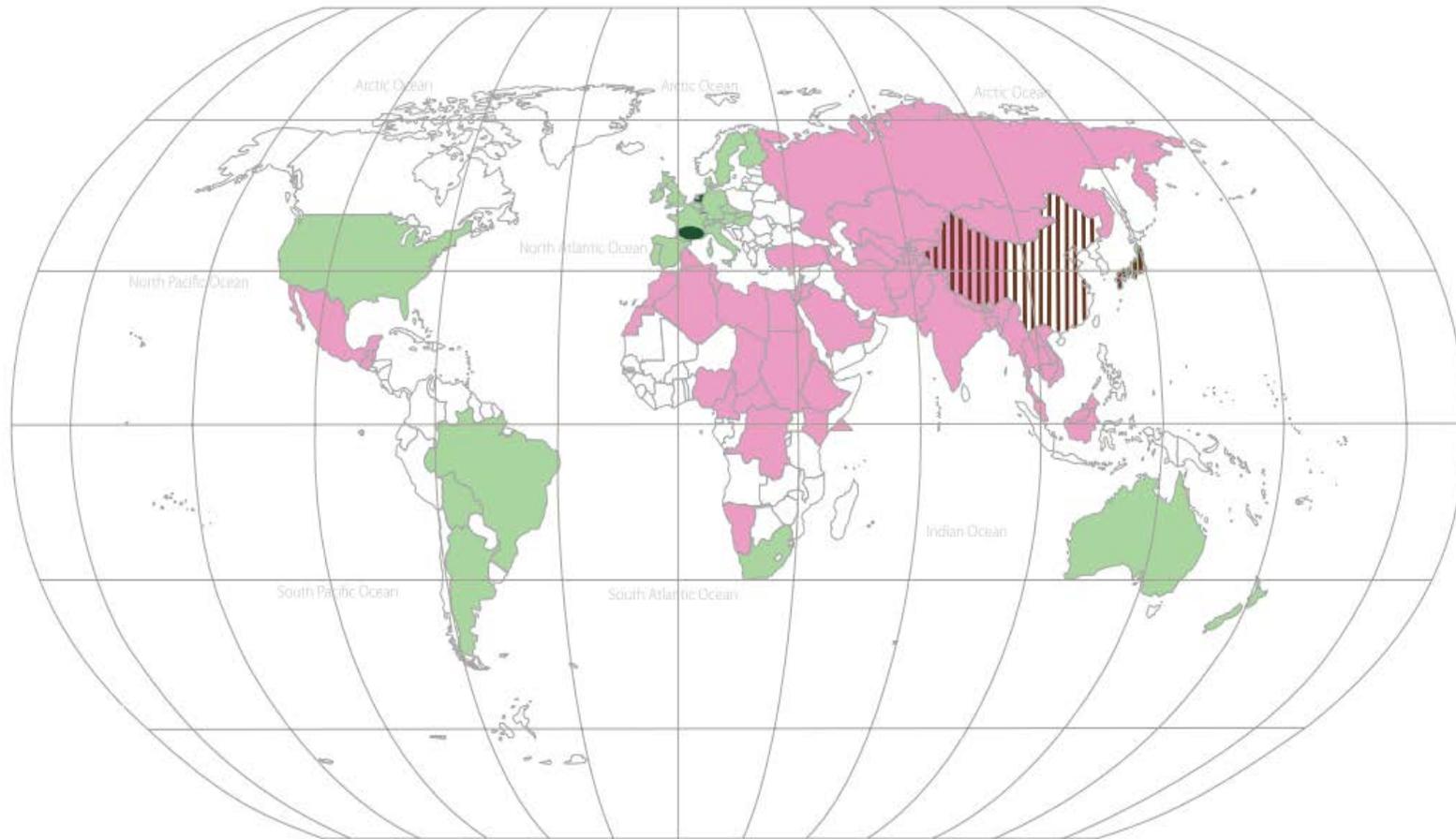
- HEV fu ufficialmente identificato nel 1983 durante l'occupazione Sovietica dell'Afghanistan
- Vasta epidemia di epatite ad eziologia sconosciuta in una base militare russa
- Un estratto fecale ottenuto da diversi soldati affetti fu ingerito da un membro del team di ricercatori che si ammalò
- Un nuovo virus denominato HEV fu detettato nelle sue feci mediante microscopia elettronica



Balayan MS et al. Intervirology 1983



Distribuzione geografica diversi genotipi epatite E



H. Dalton

 Genotype 1 and 2 <ul style="list-style-type: none">• endemic• waterborne	 Genotype 3 <ul style="list-style-type: none">• sporadic• zoonotic	 Genotype 3 <ul style="list-style-type: none">• hyperendemic area	 Genotype 4 <ul style="list-style-type: none">• sporadic• zoonotic
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



Due varianti con caratteristiche cliniche e localizzazione geografica completamente diverse...

Variante epidemica "tropicale" (Gen 1 e 2)

- Diffusa nei paesi in via di sviluppo (Africa, Asia e Messico) e in viaggiatori di ritorno da tali zone
- In tali regioni HEV è endemico (sieroprevalenza 30-80%) ma causa anche vaste epidemie
- **Trasmissione fecale-orale interumana (acqua contaminata)**
- Causa di mortalità spt per donne incinte, bambini piccoli, pz defedati o con altre epatopatie (alta prevalenza anche di altre epatiti virali)



HIDDEN EPIDEMICS

Hepatitis E is largely unknown in the West, but has been responsible for huge outbreaks in vulnerable populations.

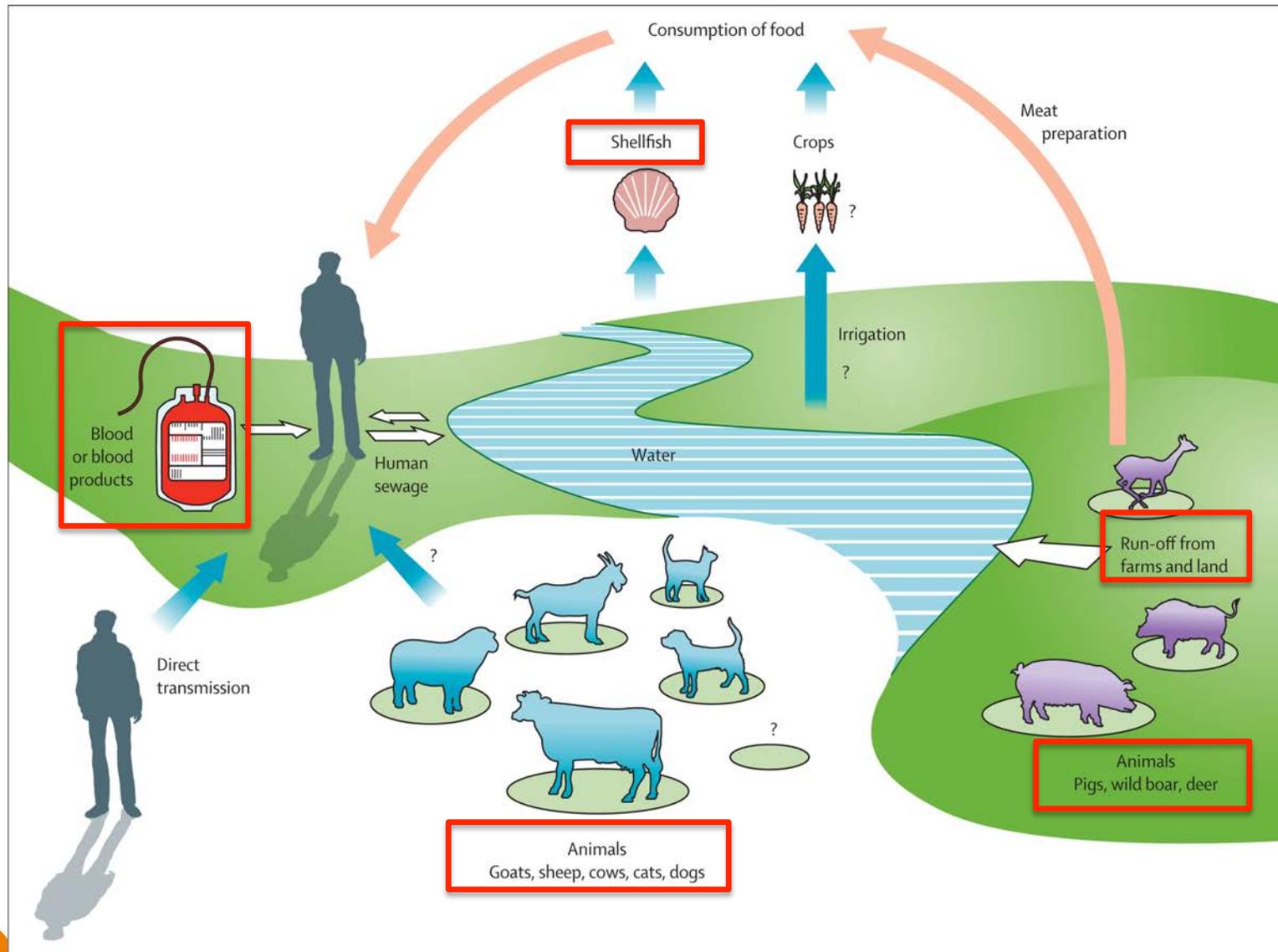


Variante sporadica "nostrana" Gen 3 (e 4)

- **Zoonosi** diffusa nei paesi industrializzati (Gen 3:Europa, USA, Canada, Australia e Sudamerica; Gen 4: Asia)
- **Trasmissione tramite consumo di carne cruda o poco cotta di maiale (spt fegato), cinghiale, cervo e frutti di mare**
- Alta mortalità in caso di epatopatie croniche concomitanti (acute on chronic) con punte fino al 27% Blascoe Perrin et al. Aliment Pharmacol Ther. 2015
- HEV sieroprevalenza (donatori di sangue IgG+): 29% Germania, 27% Olanda, 15% Spagna, 14% Austria, 12% Inghilterra, 7.5% Italia, 4.7% Scozia Hartl J. et al. Viruses 2016



Vie di trasmissione HEV nei paesi industrializzati



Anti HEV IgG e IgM nei donatori di sangue francesi

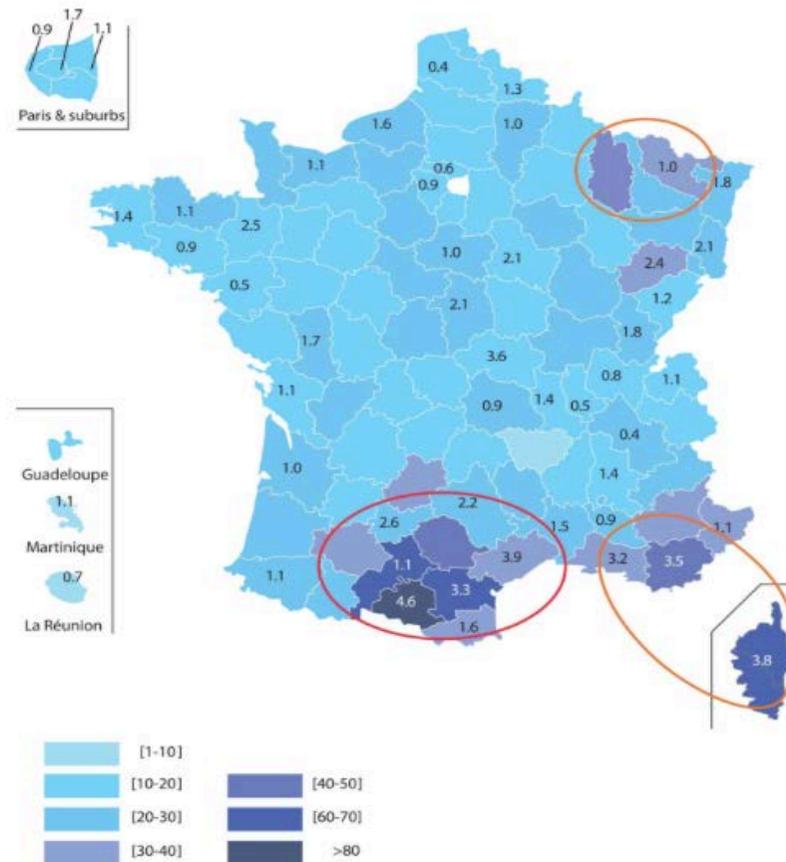


FIG. 1. Prevalence of anti-HEV IgG and IgM: distribution in French administrative areas. A color code describes the anti-HEV IgG seroprevalence classes. Black numbers represent the seroprevalence of anti HEV IgM in each administrative area.

Prevalenza media anti HEV IgG: 22.4% (con **punte fino al'86%** ed enormi differenze tra le diverse regioni) Mansuy JM et al. Hepatology 2016

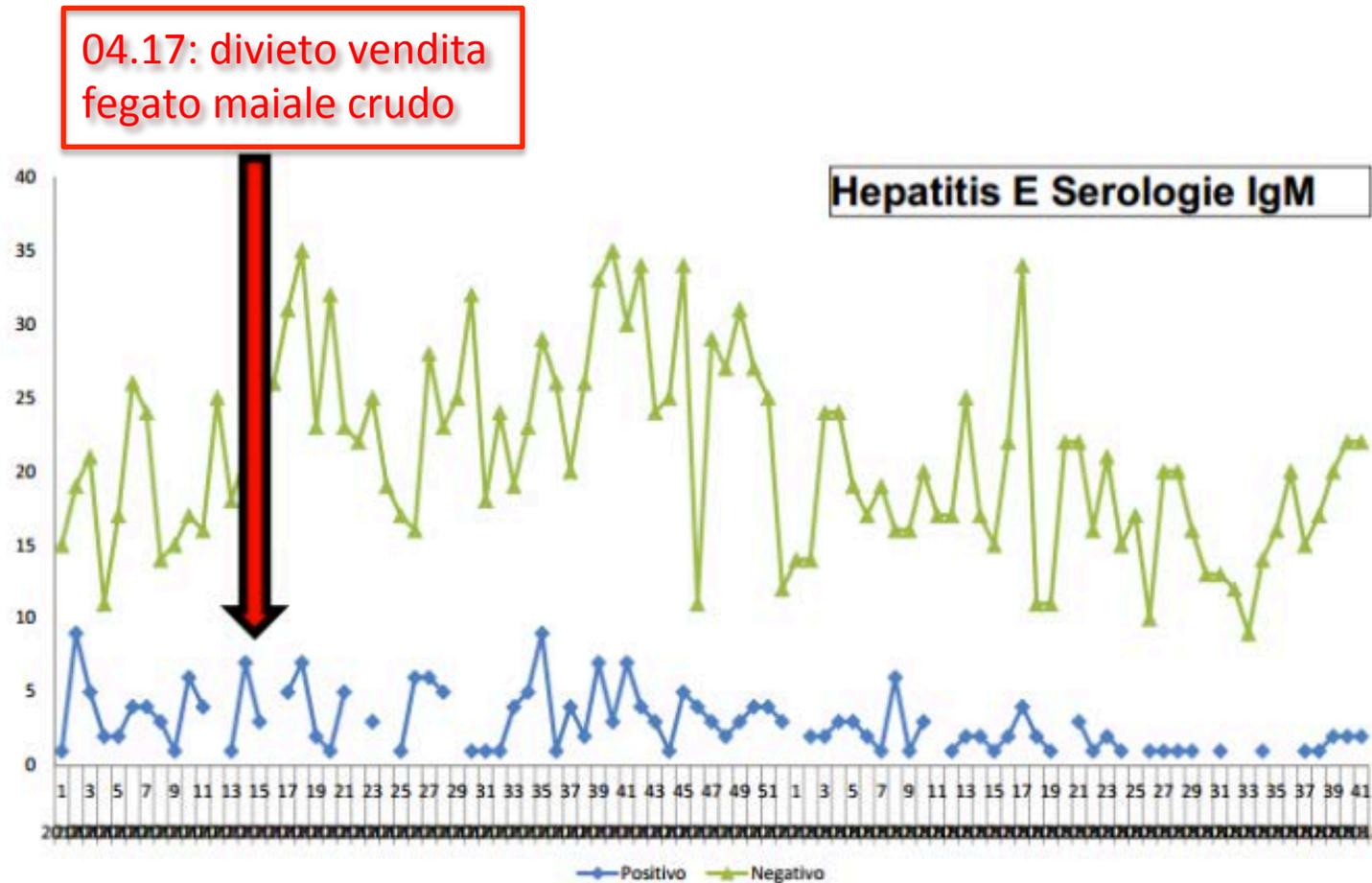
50% salsiccie crude con fegato di maiale sono HEV-RNA+ (sud Francia)

E dalle nostre parti?

- Sieroprevalenza di IgG HEV nei donatori di sangue del **Canton Vaud** variava dal 4 al 22% a seconda del tipo di test sierologico usato Kaufmann A et al. PLoS One 2011; Schnegg A et al. PLoS One 2013
- Uno studio condotto tra il 2006 e il 2011 rivelava una HEV sieroprevalenza in **CH** del 58.1% nei maiali allevati e del 12.5% nei cinghiali selvatici Burri C et al. Zoonoses Public Health. 2014
- Studio del 2017 descriveva 119 casi di ep E diagnosticati tra il 2010 e il 2015 in 2 ospedali **ticinesi** con 35 ospedalizzazioni. Il 68% dei pazienti erano maschi e il numero dei casi aumentava durante lo studio da 3 nel 2012 a 51 nel 2015 Müller A et al. Int J Food Microbiol. 2017
- Dal 06/04/2017 vietata la vendita di mortadelle ticinesi contenente fegato di maiale crudo in Ticino (22% contaminate da HEV)



Casi di epatiti E acute (IgM+) in Ticino 2017-2018



Dr Biol V. Gaia - EOLAB

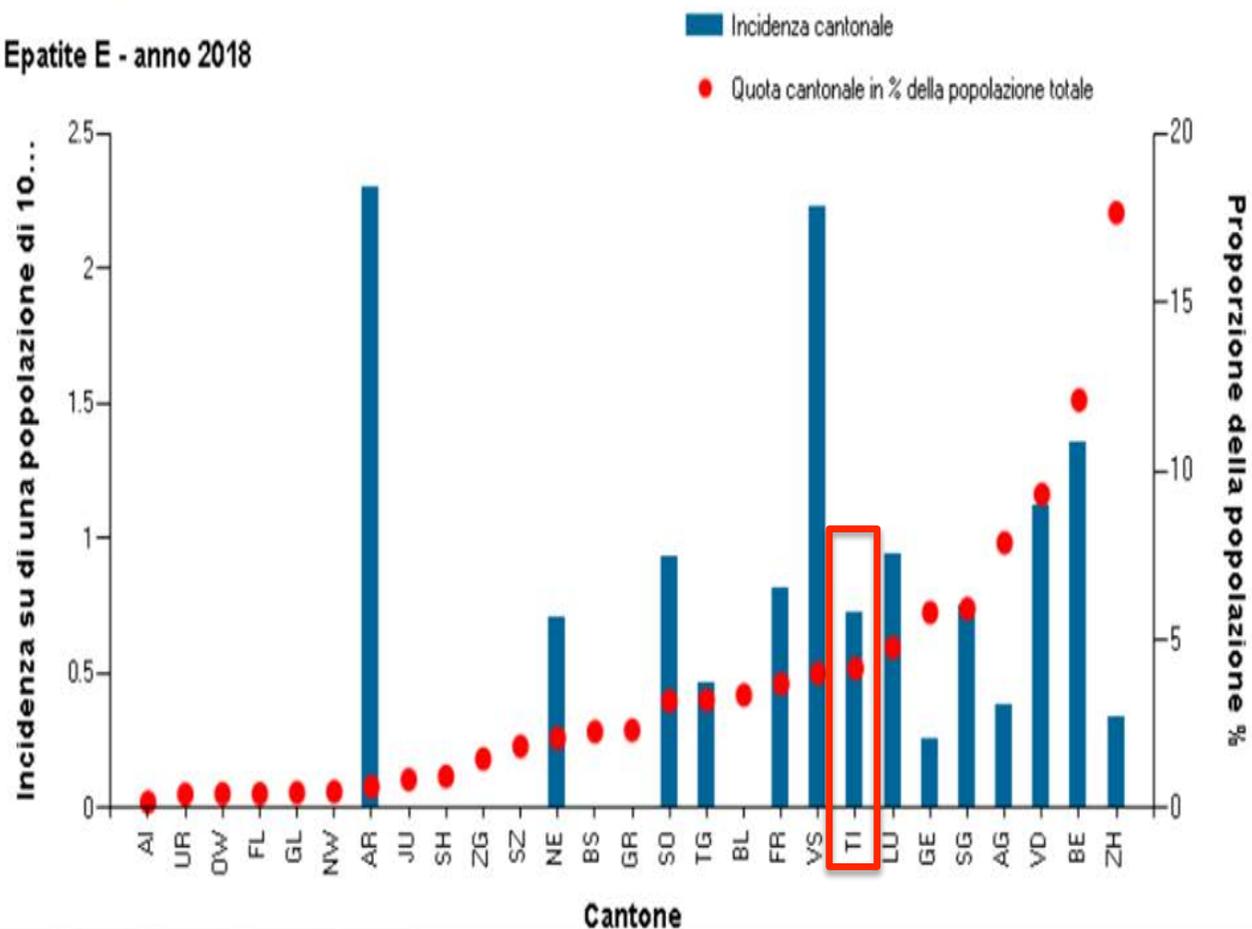
Cortesia del Medico Cantonale, Giorgio Merlani



Il Ticino non è un caso speciale in CH....

■ Incidenza per 100 000 abitanti per cantone e Liechtenstein - anno 2018

Epatite E - anno 2018



Cortesia del Medico Cantonale, Giorgio Merlani

Prevalenza HEV-RNA trasfusionale



Country	Positive HEV RNA / blood donation	References
China	1/1430 1/1342	<i>Guo, JCM 2013</i> <i>Ren, Transfusion 2014</i>
France	1/2218	<i>Gallian, EID 2014</i>
Germany	1/3179 1/4525	<i>Vollemer, JCM 2012</i> <i>Baylis, Vox Sang 2012</i>
Scotland	1/14,520	<i>Clealand, Vox Sang 2013</i>
Spain	1/3333	<i>Sauleda, Transfusion 2014</i>
Sweden	1/7986	<i>Baylis, Vox Sang 2012</i>
The Netherlands	1/2700	<i>Slot, Eurosurveillance 2013</i>
UK	1/2848 1/7040	<i>Hewitt, Lancet 2014</i> <i>Ijaz, Vox Sang 2012</i>
USA	0	<i>Xu, Transfusion 2013</i>

Courtesy
of
Nassim
Kamar

- Prevalenza media europea di donazioni HEV-RNA positive 1:2000 (1:600 – 1:14.500)
- Attuali procedure di inattivazione sono inefficaci per HEV
- Maggiorparte dei donatori viremici sono ancora negativi per Ab anti-HEV
- UK: 79 di 225.000 (1:2848) donazioni positive -> 18/43 riceventi (42%) infettati

Dal 01.10.2018 tutti i prodotti ematici sono testati per l'HEV-RNA in CH (PCR positiva in 1:2000-1:3000; IgG positive nel 20-30% donatori in CH)

Manifestazioni cliniche

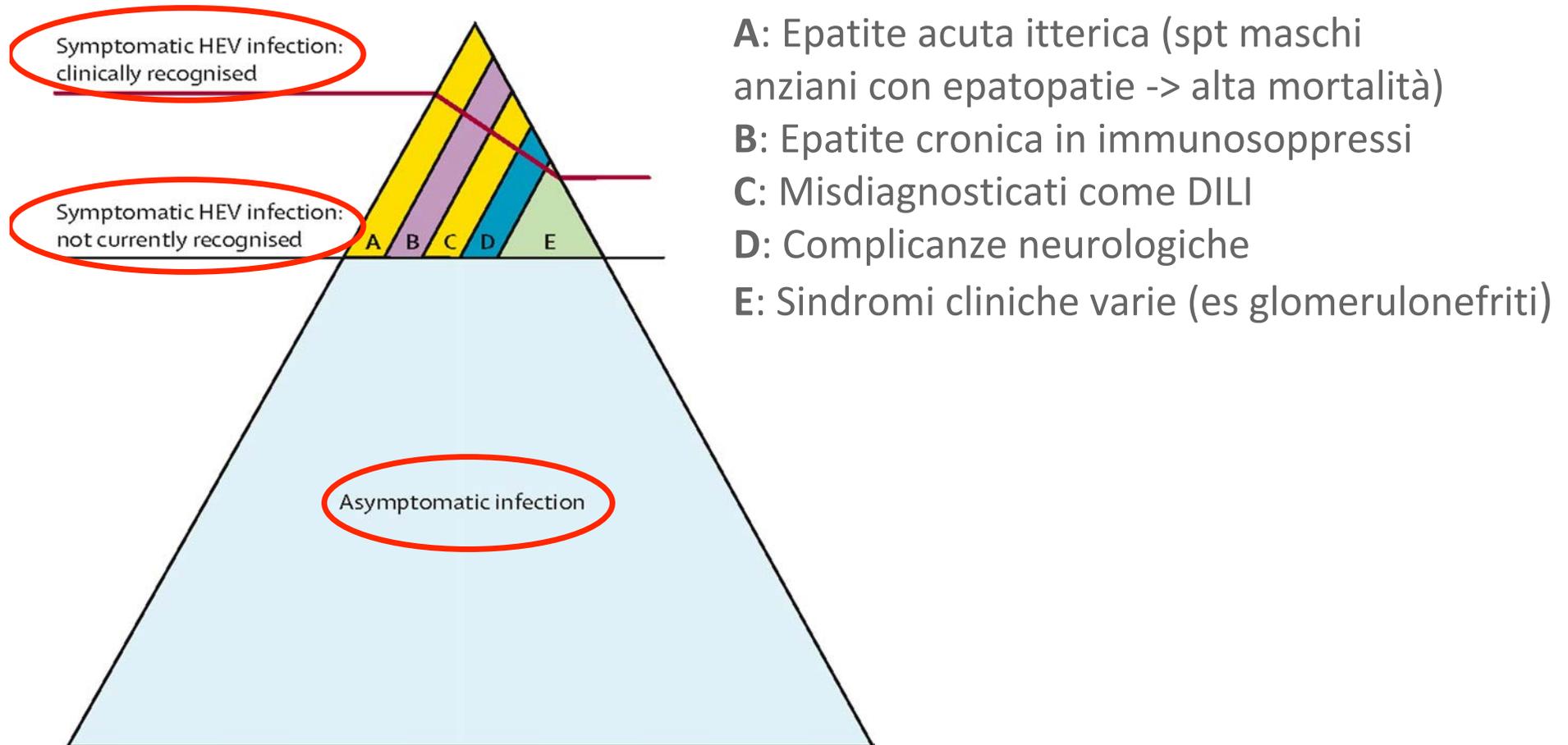
- Incubazione di 3-8 settimane
- Ampio spettro di severità dell'epatopatia: asintomatica (maggioranza dei casi) → lieve epatite → insuff. epatica
- Frequenti manifestazioni extraepatiche (spt gen 3)
 - Neurologiche
 - Renali (insuff renale, glomerulonefriti ± crioglobulinemia mista)
 - Ematologiche (trombocitopenia, anemia emolitica, anemia aplastica, sindrome da attivazione macrofagi, aplasia eritroide pura, MGUS, agranulocitosi)
 - Altro (pancreatiti acute, miositi, artralgie ± rash, tiroidite, miocardite, miastenia)
- Solitamente risoluzione spontanea in 4-6 settimane, ma possibili epatiti croniche e cirrosi in immunocompromessi



Manka P et al. C-GH 2015 Dalton HR et al. NRGH 2016 Kamar N et al. Liver Int 2016 Lachish T et al. JCV 2015

Kamar N et al. NEJM 2008 Kamar N et al. NEJM 2014

L'iceberg dell'epatite E...



Epatite E cronica

- 66% pazienti immunosoppressi con ep E acuta da gen 3 (anche gen 4) va incontro a cronicizzazione (definita come persistenza HEV-RNA > 3 mesi)
- Cronicizzazione riguarda spt pazienti trapiantati (sia organi solidi che midollo), HIV+, ematologici e reumatologici
- Spesso ep E cronica è asintomatica con minimo aumento AST e ALT ma è frequente una rapida evoluzione verso la cirrosi (10% dopo 2 anni) e le sue complicanze
- Per la diagnosi bisogna cercare direttamente l'HEV-RNA (sierologia spesso negativa)

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

BRIEF REPORT

Hepatitis E Virus and Chronic Hepatitis in Organ-Transplant Recipients

Nassim Kamar, M.D., Ph.D., Janick Selves, M.D., Jean-Michel Mansuy, M.D., Leila Ouezzani, M.D., Jean-Marie Péron, M.D., Ph.D., Joëlle Guitard, M.D., Olivier Cointault, M.D., Laure Esposito, M.D., Florence Abravanel, Pharm.D., Marie Danjoux, M.D., Dominique Durand, M.D., Jean-Pierre Vinel, M.D., Jacques Izopet, Pharm.D., Ph.D., and Lionel Rostaing, M.D., Ph.D.

Kamar N et al. NEJM 2008



Complicanze neurologiche

- Si sviluppano in circa il 5% dei casi autoctoni (spt gen 3)
- Neurite brachiale spesso bilaterale (amiotrofia nevralgica, Parsonage-Turner syndrome)
- Sindrome di Guillain-Barrè, meningoencefalite ed altri (paralisi faciale, neurite vestibolare, poliradicolopatia, mielite trasversa, etc.)
- Epatite solitamente lieve



Scapola alata



- **Includere fin dall'inizio l'epatite E nell'algoritmo diagnostico**
- Recente studio NeuroCave su complicanze neurologiche c/o Neurocentro (dr Ripellino, dr Gobbi)

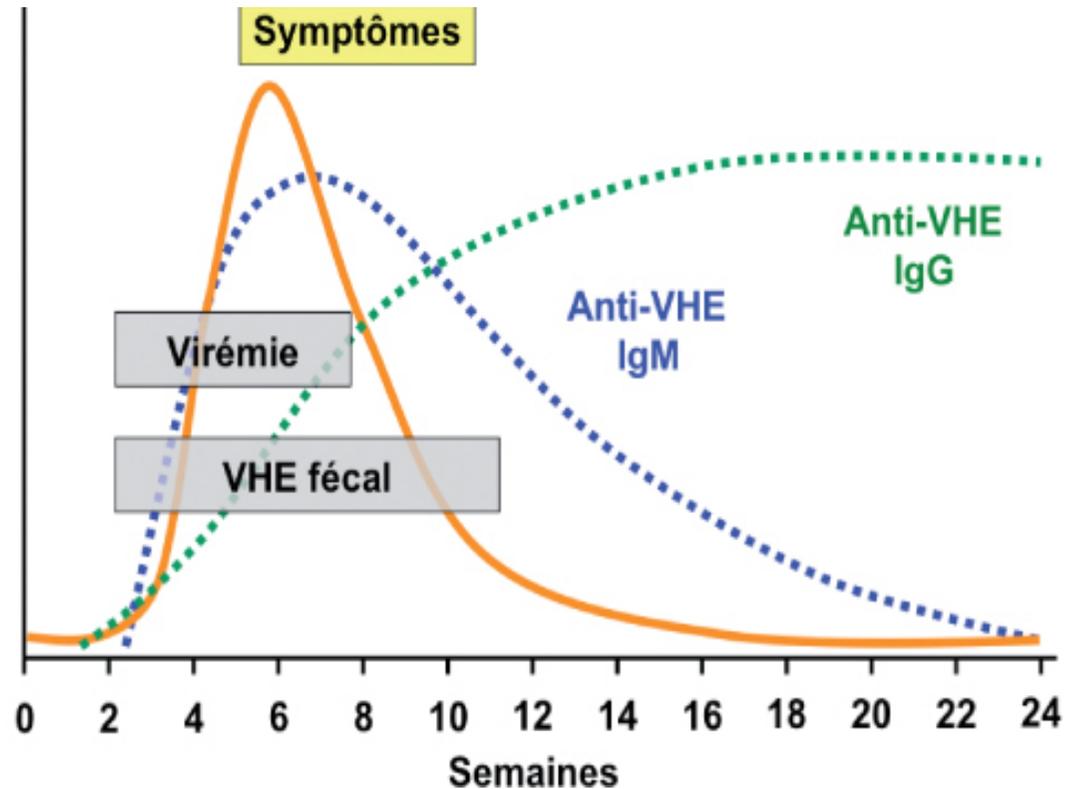
van Eijk JJ et al. Neurology 2014

van den Berg B et al. Neurology 2014

Diagnosi

- Sierologia: IgM + IgG -> diversa sensibilità (72-98%) e specificità dei differenti kit sierologici sul mercato
- HEV-RNA meglio se quantitativo (EOLAB)

Fraga M et al. SGG-SGVC-SASL Annual Congress, Interlaken, Sep 22-23, 2016



Spesso non diagnosticata e/o confusa con Drug Induced Liver Injury (DILI) -> non diagnosticare DILI senza aver escluso epatite E



Terapia



- Casi acuti: guarigione spontanea in immunocompetenti (casi severi -> ribavirina)
- Casi cronici: trattamento con
 - Riduzione della terapia immunosoppressiva (30% SVR)
 - **Ribavirina** 600-900 mg/dì per 3-6 mesi (85% SVR)
 - Interferone peghilato per 3-12 mesi
 - Sofosbuvir (effetto additivo con ribavirina)
- Dal 2012 in Cina è commercializzato un vaccino (94-100% efficacia nel prevenire casi acuti sintomatici) basato sul genotipo 1 ma con efficacia cross-genotipica



Dichiarazione obbligatoria Epatite E

Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Dipartimento federale dell'interno DFI
Ufficio federale della sanità pubblica UFSP
Unità di direzione sanità pubblica

2018
Stampare libero

Epatite E

Dichiarazione sui risultati clinici

Si prega di rispedire completato entro 24 ore al medico cantonale (non direttamente all'UFSP).^{a)}

Paziente
cognome/nome: _____ data di nascita: __/__/____ sesso: f m
via: _____ NPA/ luogo di residenza: _____ cantone: _____ tel: _____
nazionalità: CH altro: _____ paese di residenza, se non CH: _____

Diagnostica e manifestazione (per favore, mettere una crocetta per TUTTI i sintomi osservati)
manifestazioni: febbre dolore epigastrico
 artralgia perdita di appetito
 nausea ittero
 neurologiche: _____
 altre: _____ nessuna non noto
inizio delle manifestazioni: data: __/__/____ non noto
fattori di rischio: malattie del fegato preesistenti: _____
 altri (p. es. diabete, cancro, immunosoppressione, trapianto): _____
 nessuno non noto
laboratorio: nome/tel: _____

Evoluzione
ospedalizzazione: sì, data del ricovero: __/__/____ no non noto

Esposizione (periodo d'incubazione ca. 3 - 8 settimane)
 nessun soggiorno al di fuori della Svizzera durante i 60 giorni prima dell'inizio delle manifestazioni
 soggiorno al di fuori della Svizzera durante i 60 giorni prima dell'inizio delle manifestazioni
paese: _____ data dal: __/__/____ fino al: __/__/____
paese: _____ data dal: __/__/____ fino al: __/__/____
paese: _____ data dal: __/__/____ fino al: __/__/____
 rischio di esposizione attraverso trasfusione/prodotti sanguigni, anno: _____

Osservazioni

Medico nome, indirizzo, tel/fax (o timbro): _____
data: __/__/____ firma: _____

Medico cantonale
misure: no sì: _____ data: __/__/____ firma: _____

^{a)} I formulari attuali possono essere scaricati da www.bag.admin.ch/virinfreporting

2018V1

Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Dipartimento federale dell'interno DFI
Ufficio federale della sanità pubblica UFSP
Unità di direzione sanità pubblica

2018
Stampare libero

Dichiarazione sui risultati di analisi di laboratorio Foglio 1

Dichiarare entro 2 ore il risultato pos/neg, telefonicamente, inviare al medico cantonale e all'UFSP il formulario specifico complementare (protocollo addizionale). **Prego inviare le prove al laboratorio designato dall'UFSP.**

- Risultato eccezionale di analisi di laboratorio (valevole anche per i risultati di analisi che non devono essere dichiarati o non dichiarati entro 2 ore)
- *Bacillus anthracis* (non dichiarare risultati negativi dai prelievi nell'ambiente)
- *Clostridium botulinum* (non dichiarare botulismo da ferita o botulismo infantile)
- Influenza A(HxNy) nuovo subtipo con potenziale pandemico (non dichiarare messa in evidenza di antigeni via test rapidi)
- Coronavirus MERS / SARS
- Virus del vaiolo *Variola / Vaccinia*
- Febbri emorragiche virali che possono essere trasmesse da persona a persona (Ebola, Marburg, Crime-Congo, Lassa)
- *Yersinia pestis*

Dichiarare entro 24 ore

Campylobacter spp.
da specificare se conosciuto: specie _____

Virus dell'epatite A

Virus dell'epatite E
solo sequenza di genome (PCR)

Listeria monocytogenes^c
da specificare se conosciuto: tipo _____

Virus della chikungunya

Virus del morbillo
PCR (RNA): positivo negativo

Corinebatteri, produttori di tossina
C. diphtheriae, *C. ulcerans*, *C. pseudo tuberculosis*;
da specificare se conosciuto: tipo; accertamento della tossina: positivo negativo

Complesso *M. tuberculosis*
si prega di utilizzare l'apposito formulario

Virus della dengue
non dichiarare reazioni crociate evidenti

Neisseria meningitidis^d
microscopia: solo diplococchi gram-neg. nel liquor;
antigene: solo nel liquor;
da specificare se conosciuto: sierogruppo _____

Escherichia coli, enteroemorragica
EHEC, VTEC, STEC;
da specificare se conosciuto: sierotipo, tipo di tossina _____

Virus della febbre gialla^b
su richiesta dell'autorità sanitaria, dichiarare risultato negativo

Virus della poliomielite^b
da specificare se conosciuto: aumento del titolo $\geq 4x$ o sieroconversione _____

Aumento di risultati di analisi di laboratorio: _____
Non segnalare per nome. In "ulteriori informazioni" specificare il numero di persone, età, periodo, luogo, ecc.

Diagnosi di laboratorio
data del prelievo: _____
giorno mese anno

metodo/i analitico/i con risultato positivo:
 coltura/isolato
 sequenza di genome (DNA/RNA)
 antigene
 microscopia
 tossina
sierologia / anticorpi
 sieroconversione
 IgM
 IgG aumento del titolo $\geq 4x$

altro/i metodo/i analitico/i _____

Paziente
in caso di *Campylobacter spp.*, indicare le iniziali altrimenti indicare nome completo + via

iniziale cognome: _____ iniziale nome: _____
cognome: _____ nome: _____
via e numero: _____

data di nascita: __/__/____ sesso: f m
NPA/luogo di residenza: _____ cantone: _____ paese di residenza, se non CH: _____

Medico mandante
nome, indirizzo, tel./fax, istituzione, reparto: _____

Laboratorio dichiarante
nome, indirizzo, tel./fax (o timbro): _____
data: __/__/____ firma: _____

