

# E-hepatiidi viirusinfektsioon

Tiina Prükk<sup>1</sup>

Eesti Arst 2011;  
90(11):510–514

Saabunud toimetusse  
04.03.2011  
Avaldatud internetis  
30.12.2011

<sup>1</sup> TÜ sisekliinik

Korrespondeeriv autor:  
Tiina Prükk  
tiina.prykk@kliinikum.ee

Võtmesõnad:  
E-hepatiidi viirus,  
epidemioloogia, kliiniline  
pilt, profülaktika

Kaua aega peeti E-hepatiidi viirusinfektsiooni kindlalt arengumaades fekaal-oraalsel teel levivaks haiguseks, mis esineb teatud piirkondades endeemiliselt, moodustades seal kuni 50% ägeda hepatiidi juhtudest. Mitteendeemilistes piirkondades seostati haigestumist reisimisega vastavasse piirkonda. Viimastel aastatel aga on järjest enam teateid erinevatest Euroopa maadest, USAst jm E-hepatiidi juhtudest, mis ei ole seotud reisimisega, vaid on kohalikku päritolu. Eestis ei ole seni E-hepatiiti diagnoositud ning edaspidi tuleks sellele võimalusele rohkem tähelepanu pöörata.

Kuni viimase ajani peeti E-hepatiiti arenenud maades harva esinevaks haiguseks ja seotuks viibimisega endeemilises piirkonnas (1, 2). Viimastel aastatel on aga üha enam teateid sporaadilistest E-hepatiidi juhtudest inimestel, kes ei ole reisinud ohualadel (1–3). Haigust on registreeritud Põhja-Ameerikas, Jaapanis, Uus-Meremaal, Austraalias, Euroopas Suurbritannias, Hollandis, Taanis, Soomes, Hispaanias, Prantsusmaal, Itaalias (2, 4–6). E-hepatiidi esinemine ning diagnoosimisel kasutatud nüüdisaegsed molekulaarsed ja seroloogilised meetodid on täiendanud arusaama E-hepatiidi viirusinfektsiooni epidemioloogiast ning kinnitanud ka kohaliku (autohtoonse) E-hepatiidi olemasolu (2, 3). E-hepatiidi viirusinfektsioon on üheks ägeda hepatiidi põhjustajaks.

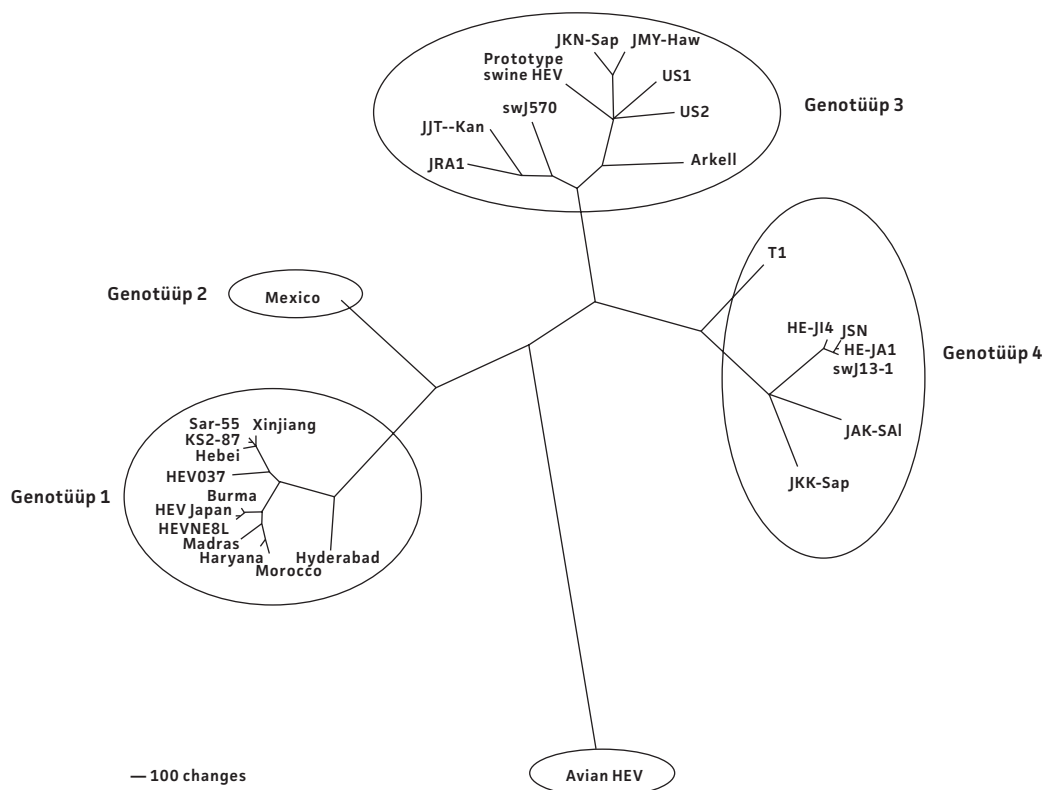
## E-HEPATIIDI VIIRUS JA EPIDEMIOLOOGIA

1983. aastal avastasid Balayan ja kaastöötajad hepatiidahaige väljaheites elektronmikroskoopilisel uuringul uue viiruse (7). Viiruse genoomi kirjeldas Reyes kaastöötajatega 1990. aastal (8). E-hepatiidi viirus (HEV) on ühespiraalse positiivse ahelaga ilma väliskestata RNA viirus sugukonnast *Hepevirus*. Algselt klassifitseeriti HEV sugukonda *Caliciviridae* viiruse morfoloogia ja genoomi sarnasuse tõttu kalitsiviirustega. Edasised viiruse genoomi uuringud aga näitasid, et viiruse genoomil puudub märkimisväärne homoloogia kalitsiviirustega ning Rahvusvaheline Viiruste Taksonoomia Komitee (*International Committee on Taxonomy of Viruses*, ICTV) paigutas HEV *Hepevirus*'e perekonna ainsaks esin-

dajaks sugukonda *Hepeviridae* (9, 10). HEV fülogeneetiline puu on esitatud joonisel 1.

Inimestel esineb neli HEV genotüüpi (9). Omaette liigiks peetakse lindudel leitud HEVd. Viiruse genotüübid erinevad omavahel 20–30% ulatuses, samas erineb lindudel esinev HEV imetajatel isoleeritud HEVst 40–50% ulatuses (9) ning seda viirust ei ole seni imetajatel isoleeritud ega ole leitud ka seost inimeste haigestumisega (11). Genotüüp 1 on peamine sporaadiliste juhtude ja epideemiade põhjustaja Aasias, Lõuna-Ameerikas ja Aafrikas; genotüüp 2-t seostatakse puhangutega Mehhikos ja Kesk-Aafrikas; genotüüp 3 on leitud üha sagedamini autohtoonse E-hepatiidi haigetel arenenud maades ja genotüüp 4 on leitud E-hepatiidiga inimestel nii Aasias, Põhja- ja Lõuna-Ameerikas, Jaapanis, Taiwanil kui ka Euroopas (vt joonis 2). Viiruse reservuaariks peetakse kodusiga ja teisi imetajaid, nende hulgas metssead, hirved (3, 4, 6, 11, 12). Kõigil nimetatud loomadest isoleeriti kas HEV genotüüp 3 või 4 (2, 13). E-hepatiidi vastaseid antikehi (anti-HEV) on leitud ka kassidel, koertel, lehmadel, lammastel, kitsedel, hiirtel ja rottidel (14). Kokkupuude nende loomadega võib olla üheks riskiteguriks HEV infektsiooni saamisel. Erinevates töödes on uuritud seafarmi töötajaid, kus näidati, et nende hulgas oli anti-HEV IgG esinemissagedus suur (3, 15, 16). Jaapanis on suudetud tõestada nakatumine halvasti töödeldud liha söömisel, kui viirus isoleeriti nii inimesel kui ka tema tarvitatud lihast (12, 17).

Kuni 1980. aastani seostati arengumaades hepatiidi epideemiaid peamiselt A-hepatiidi viirusega (HAV) (18). HEV avas-



Joonis 1. HEV fülogeneetiline puu

tamine võimaldas näidata, et HEV esineb endeemiliselt subtroopilistes ja troopilistes piirkondades, põhjustades ka epideemiaid Indias, Kagu-Aasias, Aafrikas ja Mehhikos (11). Valdavalt on tegemist veenakkusega (12, 19).

Ootuspäraselt on endeemilistes piirkondades ka elanike hulgas antikehade esinemise sagedus suur (vt joonis 2), kõikudes 15% kuni 60%-ni (12, 20, 21). Mengi andmetel on aga neis maades anti-HEV IgG esinemissagedus valdavalt 3–27%, mida on palju vähem, kui eeldati, kuid mõnedes maades, näiteks Egiptuses, on see vastupidi suurem (22). Tähelepanuväärne on, et kui arengumaades on kuni 10aastaste hulgas HAV antikehade esinemissagedus 95%, siis anti-HEV-d esineb lastel harvem ja ulatub noorukitel 40%-ni (6, 7). Endeemilises piirkonnas haigestutakse kõige sagedamini vanuses 15–35 aastat, sagedamini haigestuvad mehed. Enamikul on äge ikteeriline hepatiit. Letaalsus on ligikaudu 1%, kuid rasedatel ulatub suremus kuni 20%-ni ning selle põhjus ei ole selge (1, 12, 23–25).

### KLIINILINE PILT

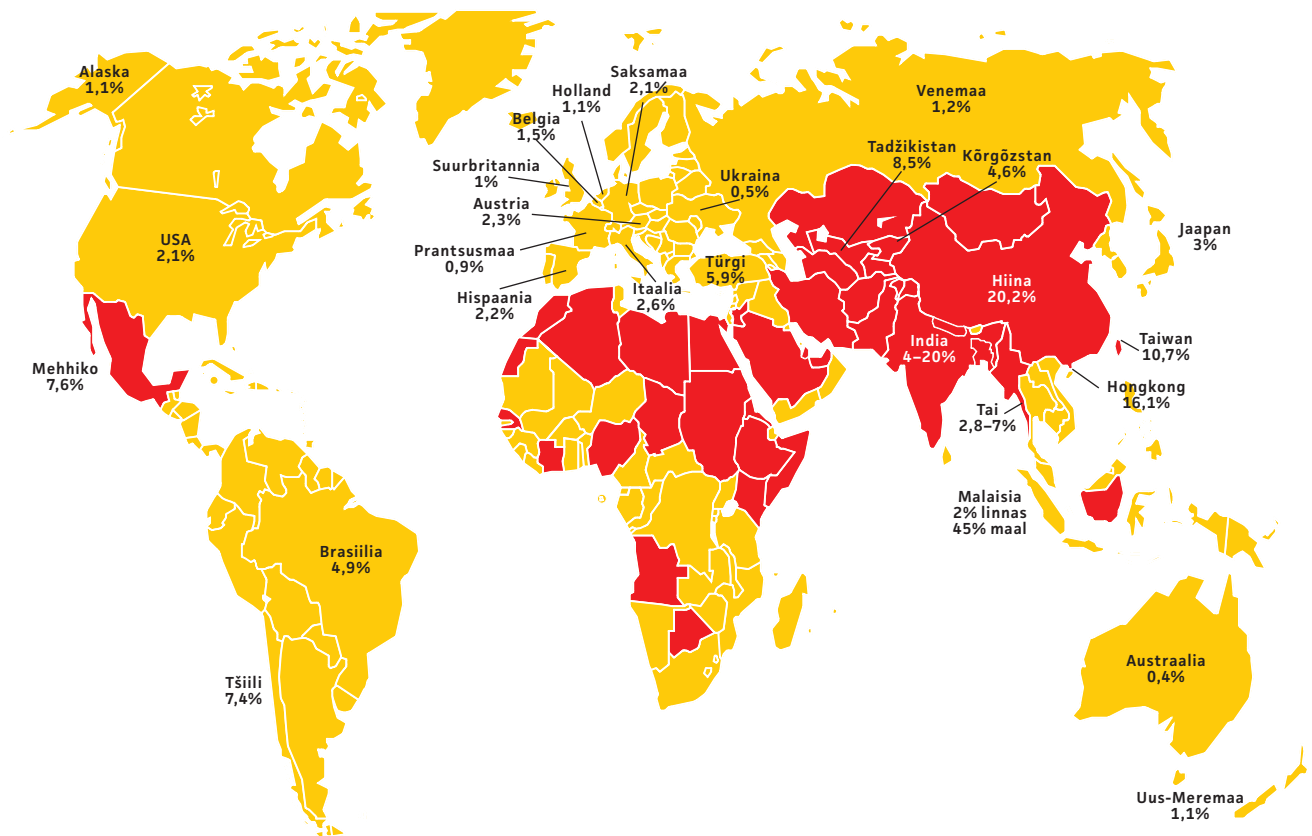
E-hepatiidi peiteaeg on 15–60 päeva. Haiguse sümptomid on sarnased teiste ägeda hepa-

tiidi vormidega. Juhtivaks haigustunnuseks on naha ja limaskestade kollasus, millele võivad lisanduda halb enesetunne, isutus, iiveldus, oksendamine, palavik, kõhuvalu ja hepatomegalia. Harva võib olla kõhulahtisust, naha sügelust, artralgiat või naha löövet. Haigusest paranetakse mõne nädala kuni paari kuu jooksul. Võrreldes A-hepatiidiga võivad E-hepatiidi korral vere hüübimise häired kesta kauem ning sagedamini esineb ka kolestaasi (26). Jaapanlaste andmetel kulgeb E-hepatiit raskemini genotüüp 4 esinemise korral võrreldes genotüüp 3-ga (27).

Prantsusmaal uuriti histoloogilisi muutusi maksas 11-l sporaadilise ägeda E-hepatiidiga haigel ja leiti, et need on sarnased ägeda maksakahjustusega. Nii olid 9 haigel põletikulised muutused maksakoes, 5 juhul nekroos, kõigil 11 haigel esines side-roos ning 9 haigel olid kolestaasi tunnused (28).

### AUTOHTOONNE HEV INFEKTSIOON

Autohtoonne ehk kohalikku päritolu E-hepatiit võib kulgeda sümptomiteta või väljakujunenud kliiniliste sümptomitega hepatiidina (1, 10, 25). Inglismaal analüüsiti 40 ebaselge



Joonis 2. HEV endeemilised piirkonnad ja seroprevalentsus (12).

etioloogiaga hepatiidihaiget, kellel tuvastati HEV, neist 75%-l kulges haigus ikterusega, lisaks ilmnesid erinevad üldnähud (isutus, halb enesetunne, kõhuvalu, iiveldus, palavik, oksendamine jm). Peiteaeg kestis 2–9 nädalat (11, 14). Kliiniline kulg ei erinenud üldiselt endeemilises piirkonnas haigestunute haiguskulust, kuid letaalsus oli suurem arenenud maade patsientidel, ulatudes 8–11%-ni. Samas olid uuritavate rühmad väikesed (40–46 inimest) (8). Indias tehtud 275 haige analüüs andis letaalsuseks 4% (11). Samuti erines haigete vanus: arengumaades haigestusid enam nooremad, 21–30aastased; Euroopas oli rohkem haigestunuid vanuses 35–86 aastat (11). Ka soomlaste esialgne uuring, mis hõlmas 2000.–2008. aastast 97-t ebaselge etioloogiaga ägeda hepatiidi haiget, näitas, et ägeda hepatiidi põhjuseks võib olla HEV (5).

Vireemia aeg võib olla väga lühike. Arvatavasti kulgeb enamikul infitseeritustest haigus kas sümptomiteta või ilma ikteruseta, mis seletab asjaolu, et mõnedes arenenud maades, kus on harva kliiniliselt väljendunud E-hepatiidi juhte, on samas anti-HEV-positiivsete isikute arv suur (8).

Üksikutel juhtudel võib autohtoonne E-hepatiit kulgeda raskelt ning diagnoosimiseks on vajalikuks peetud maksa punktsioon-biopsiat (11).

Maksa histoloogiline leid ägeda autohtoonse E-hepatiidi korral sarnaneb ägeda hepatiidi korral esinevaga. Iseloomulik on lobulaarne kahjustus retikuliinivõrgustiku deformatsiooniga, portaaltraktid on laienenud, sisaldades polümorfset ja lümfotsütaarset põletikulist infiltraati. Võib esineda mõõdukas kuni raske kolangiit (29, 30). Maksatsirroosiga haigetel, kellel lisandub E-hepatiit, on maksa histoloogiline leid mittespetsiifiline ning kergesti aetakse leid segi alkohoolse hepatiidi puhuse leiuga (31). Üksikutel siiratud elundiga kroonilise HEV infektsiooniga haigetel on maksa-biopsiaadis näha progresseeruv fibroos, portaalne lümfotsütaarne infiltratsioon ja järkjärguline maksakoe kärbumine (32). Äge E-hepatiit on iseparanev haigus, kuid võib esineda ka fulminantset hepatiiti ja maksapuudulikkust. Halb prognoos on kroonilise maksahaigusega patsiendil, kes haigestub HEV infektsiooni ja kelle puhul on letaalsus kuni 70% (14, 33).

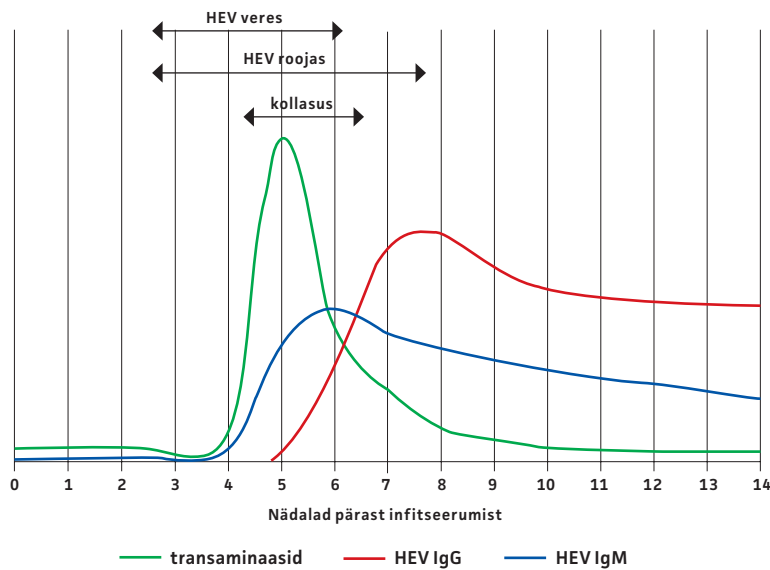
Autohtoonset hepatiiti on arenenud maades sageli tõlgendatud kui ravimist tingitud maksakahjustust, eriti vanemaalistel. Inglismaal Cornwallis tehtud retrospektiivne analüüs näitas, et 28 haigest 6-l (21%), kellel kahtlustati ravimist põhjustatud maksakahjustust, diagnoositi autohtoonne E-virushepatiit (34).

Kuni viimase ajani arvati, et HEV ei põhjusta kroonilist hepatiiti, kuid seda on diagnoositud näiteks immunosupressiivset ravi saavatel transplantatsiooni vajavatel haigetel. Prantsusmaal uuriti 14 elundisiiriku saanut, kes olid haigestunud HEV-hepatiiti pärast siirdamist. Neist 8-l arenes krooniline hepatiit püsivalt kõrgete aminotransferaaside väärtustega, persisteruva vireemia ja progresseeruva põletiku ning fibroosiga (3, 35).

### E-HEPATIIDI LABORATOORNE DIAGNOSTIKA

HEV diagnoosi kinnitamiseks on võimalik kasutada HEV-RNA määramist nii verest kui ka väljaheiteist, samuti antikehade määramist verest (32). Samal ajal on täheldatud ka aminotransferaaside tõusu seerumis (vt joonis 3). Mõni päev kuni mõni nädal pärast kliiniliste nähtude teket kaob HEV-RNA verest, kuid on veel määratav väljaheites umbes nädala jooksul (36). HEV-RNA määramiseks kasutatakse standardset PCRi ja pöördtranskriptaasi (RT)-PCR meetodit. RT-PCR võimaldab erinevalt standard-PCRist RNA hulga järgi viirust määrata. Viiruse määramiseks roojas võib kasutada elektronmikroskoopi. Igapäevatoos kasutatakse diagnoosimisel peamiselt seroloogilist uurimist ja molekulaarmedoodeid (37).

Antikehad tekivad E-hepatiidi korral haigusnähtude ilmudes varakult, s.o algul IgM-tüüpi ja veidi hiljem hilised, IgG-tüüpi antikehad (vt joonis 3), mille hulk suureneb aeglasemalt. Antikehade määramiseks kasutatakse enamasti immunoensüümimeetodit (EIA). Varased antikehad püsivad suhteliselt lühikest aega, kuid vähemalt 3 kuud (1, 10, 36, 37). Spetsiifilisi IgG-tüüpi antikehi leitakse pärast põdemist vähemalt 12 aasta vältel (8, 37, 38). IgG anti-HEV-d on võimalik ka kvantitatiivselt määrata ja WHO-l on standardid selleks olemas, kuid seni ei ole teada, milline peaks olema antikehade protektiivne ehk kaitsev tase. See teadmine oleks edaspidi vajalik vaksineerimisjärgse



Joonis 3. HEV infektsiooni diagnoosimine (11).

efektiivsuse hindamiseks, kui HEV vaktsiin saab kättesaadavaks (11).

### RAVI JA PROFÜLAKTIKA

Äge E-hepatiit on iseparanev haigus. Üksikutel juhtudel vajatakse sümptomaatilist ravi. Eelneva kroonilise maksahaigusega patsiendil võib äge E-hepatiit kulgeda väga raskelt ning nendele patsientidele on näidustatud maksa siirdamine.

Üks võimalus E-hepatiiti vältida on vaksineerimine. Töös on mitmed vaktsiinid, kuid kasutusse ei ole veel ükski jõudnud.

Autohtoonse E-hepatiidi vältimiseks on raske soovitusi anda, sest haigestumise sagedus, nakkusallikad ja levikuteed ei ole seni eriti selged. Praegu soovitatakse jätkata uuringuid, et selgitada, kas kodusead on tõeliseks nakkusallikaks, ning samas soovitatakse liha töödelda mitte alla 56 °C ja toore liha käitlemisel jälgida sanitaarnõudeid (11).

Vaksineerimine võiks olla vajalik kroonilise maksahaigusega patsiendile, nii nagu neid praegu immuniseeritakse vajaduse korral A- ja/või B-hepatiidi vastu.

### KOKKUVÕTTEKS

1. E-hepatiit on arenenud maades sagedam, kui seni on arvatud, ja tegemist võib olla zoonoosiga.
2. E-hepatiidi diagnostika tuleb liita ebaselge etioloogiaga hepatiidihage diferentsiaaldiagnostikasse, olenemata haige vanusest ja varasemast viibimisest

endemilises piirkonnas, ning seda soovitud peaks ka meie arstkond järgima.

3. Autohtoonse E-hepatiidi esinemissagedus ja sellesse nakatumise viisi ei ole lõpuni selge.
4. E-hepatiidi vältimiseks on kasulik jälgida fekaal-oraalsel teel levivate infektsioonide vältimise üldisi soovitusi: käte pesemine, vajaduse korral pudeli- või keedetud vee kasutamine, toidu õige käitlemine.

<sup>1</sup> Internal Medicine Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia

Correspondence to:  
Tiina Prükk  
tiina.prykk@kliinikum.ee

**Keywords:**  
hepatitis E infection,  
epidemiology, clinical  
picture, prophylaxis

## SUMMARY

### Hepatitis E infection

Tiina Prükk<sup>1</sup>

A brief overview is presented of publications dealing with hepatitis E infection. Hepatitis E is endemic in many developing countries where it causes high morbidity. In industrialised countries it is a rare disease which is largely confined to travellers returning from endemic areas. Autochthonous hepatitis E in developed countries is more common than was previously recognised. The disease has a poor prognosis in patients with chronic liver disease, pregnancy; it is frequently misdiagnosed as drug-induced liver injury. Patients with unexplained hepatitis should be tested for hepatitis E, whatever their age or travel history. In Estonia no cases of hepatitis E infection have yet been diagnosed.

### KIRJANDUS/REFERENCES

1. Aggarwal R, Naik SR. Epidemiology of hepatitis E: past, present and future. *Trop Gastroenterol* 1997;18:49–56.
2. Romano L, Paladini S, Tagliacarne C et al. Hepatitis E in Italy: a long-term prospective study. *J Hepatol* 2011;54:34–40.
3. Purcell RH, Emerson SU. Hidden danger: The raw facts about hepatitis E virus. *J Infect Dis* 2010;202:819–21.
4. Rutjes SA, Lodder WJ, Lodder-Verschoor F, et al. Sources of hepatitis E virus genotype 3 in the Netherlands. *EID* 2009;15:381–7.
5. Kantala T, Maunula L, von Bonsdorff C-H, et al. Hepatitis E virus in patients with unexplained hepatitis in Finland. *J Clin Virol* 2009;45:109–13.
6. Legrand-Abravanel F, Mansuy J-M, Dubois M, et al. Hepatitis E virus genotype 3 diversity, France *Emerg Infect Dis* 2009;15:110–4.
7. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983;20:23–31.
8. 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.
9. Meng XJ. Recent advances in hepatitis E virus. *J Viral Hepatitis* 2010;17:153–61.
10. Meng XJ. Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet Microbiol* 2010;140:256–65.
11. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis*

- 2008;8:698–709.
12. Halbur PG, Kasorndorkbua C, Gilbert C, et al. Comparative pathogenesis of infection of pigs with hepatitis E viruses recovered from a pig and a human. *J Clin Microbiol* 2001;39:918–23.
13. Takahashi K, Kitajima N, Abe N, Mishiro S. Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E virus genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. *Virology* 2004;330:501–5.
14. Chandra V, Taneja S, Kalia M, Jameel S. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *J Biosci* 2008;33:451–64.
15. Drobeniuc J, Favorov MO, Shapiro CN, et al. Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine. *J Infect Dis* 2001;184:1594–7.
16. Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *J Clin Microbiol* 2002;40:117–22.
17. Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishiro S. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis* 2003;188:944.
18. Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, Prasad SR, Pavri KM. Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. *Lancet* 1980;2:876–9.
19. Belabbes EH, Bouguerrouh A, Benatallah A, Illoul G. Epidemic non-A, non-B viral hepatitis in Algeria: strong evidence for its spreading by water. *J Med Virol* 1985;16:257–63.
20. Arankalle VA, Tsarev SA, Chadha MS, et al. Age-specific prevalence of antibodies to hepatitis A and E viruses in Pune, India, 1982 and 1992. *J Infect Dis* 1995;171:447–50.
21. Clayson ET, Shrestha MP, Vaughn DW, et al. Rates of hepatitis E virus infection and disease among adolescents and adults in Kathmandu, Nepal. *J Infect Dis* 1997;176:763–6.
22. Meng XJ. Hepatitis E virus. In: BWJ Mahy, MHV van Regenmortel eds. *Encyclopedia of Virology*. 3d ed. Amsterdam: Elsevier; 2008;p.377–83.
23. Hussaini SH, Skidmore SJ, Richardson P, et al. Severe hepatitis E infection during pregnancy. *J Viral Hepat* 1997;4:51–4.
24. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology, clinical course and outcome of sporadic acute viral hepatitis in pregnancy. *J Virol Hepat* 2003;10:61–9.
25. Widdowson MA, Jaspers WJ, van der Poel WH, et al. Cluster of cases of acute hepatitis associated with hepatitis E virus infection acquired in the Netherlands. *Clin Infect Dis* 2003;36:29–33.
26. Chau TN, Lai ST, Tse C, et al. Epidemiology and clinical features of sporadic hepatitis E as compared with hepatitis A. *Am J Gastroenterol* 2006;101:292–6.
27. Ohnishi S, Kang JH, Maekubo H, et al. Comparison of clinical-features of acute hepatitis E virus (HEV) genotypes 3 and 4 in Sapor, Japan. *Hepatol Res* 2006;36:301–7.
28. Peron JM, Danjoux M, Kamar N, et al. Liver histology in patients with sporadic acute hepatitis E: A study of 11 patients from southwest France. *Virchows Arch* 2007;147:28–33.
29. Peron JM, Danjoux M, Kamar N, et al. Liver histology in patients with sporadic acute hepatitis E: a study of 11 patients from southwest France. *Virchows Arch* 2007;450:405–10.
30. Malcolm P, Dalton H, Hussaini HS, Mathew J. The histology of acute autochthonous hepatitis E virus infection. *Histopathology* 2007;51:190–4.
31. Lockwood GL, Fernandez-Barredo S, Bendall R, et al. Hepatitis E autochthonous infection in chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:800–3.
32. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358:811–7.
33. Peron JM, Bureau C, Poirson H, et al. Fulminant liver failure from acute autochthonous hepatitis E in France: description of seven patients with acute hepatitis E and encephalopathy. *J Viral Hepat* 2007;14:298–303.
34. Dalton HR, Fellows HJ, Stableforth W, et al. The role of hepatitis E virus testing in drug-induced liver injury. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:1429–35.
35. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358:811–7.
36. Koshy A, Grover S, Hyams KC, et al. Short-term IgM and IgG antibody responses to hepatitis E virus infection. *Scand J Infect Dis* 1996;28:439–41.
37. Lin CC, Wu JC, Chang TT, et al. Diagnostic value of immunoglobulin G (IgG) and IgM anti-hepatitis E virus (HEV) tests based on HEV RNA in an area where hepatitis E is not endemic. *J Clin Microbiol* 2000;38:3915–8.
38. Takahashi M, Tanaka T, Azuma M, et al. Prolonged fecal shedding of hepatitis E virus (HEV) during sporadic acute hepatitis E: evaluation of infectivity of HEV in fecal specimens in a cell culture system. *J Clin Microbiol* 2007;45:3671–9.