

Hepatit E: Gözden Geçirme

Prof. Dr. Necla TÜLEK

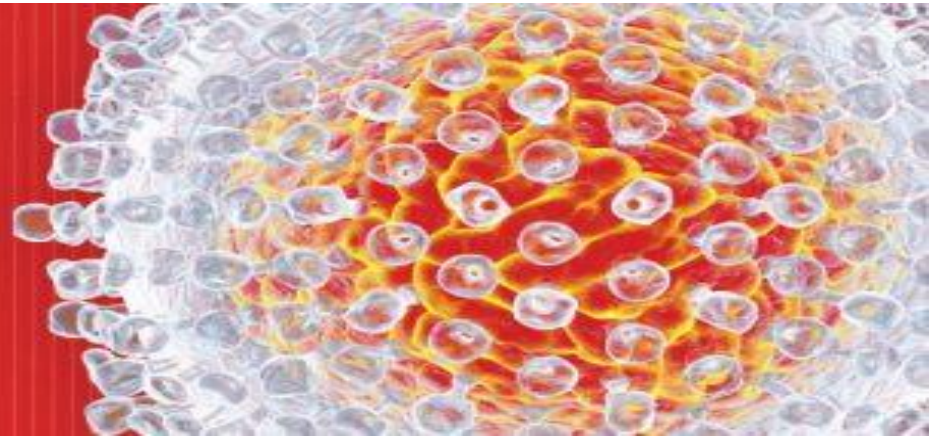
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi

KLİNİK HEPATİT AKADEMİSİ 2018

TEMEL BİLGİLER

18-21 OCAK 2018

Novotel Diyarbakır



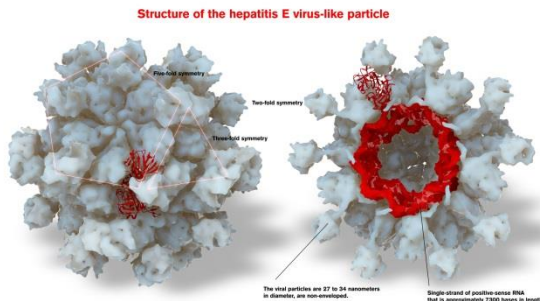
Sunum İçeriği

- Virüsün özellikleri
- Epidemiyoloji
- Geçiş yolları
- Klinik bulgular
- Risk grupları
- Tedavi yaklaşımları
- Korunma

Hepatit E Virüsü

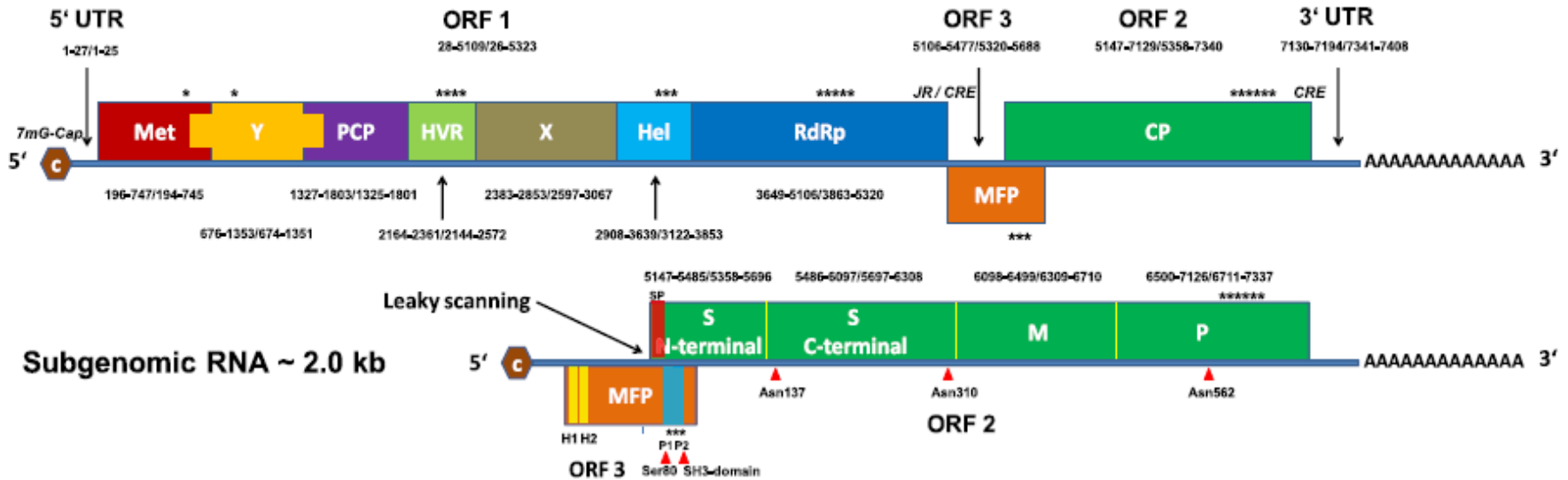
İk 1978'de Kaşmir'de non-A, nonB hepatit olarak tanım
1990'da fekal ekstraktlarda virüs gösterildi ve sekanslandı

- *Hepeviridae* ailesinden
- *Orthohepevirus* cinsinde
- Zarfsız
- Tek sarmal RNA
- İkozahedral
- 27-34 nm çapında



Hepatit E Virüsü: Genom ve Viral Proteinlerin Şematik Gösterimi

Genomic RNA ~ 7.2 kb

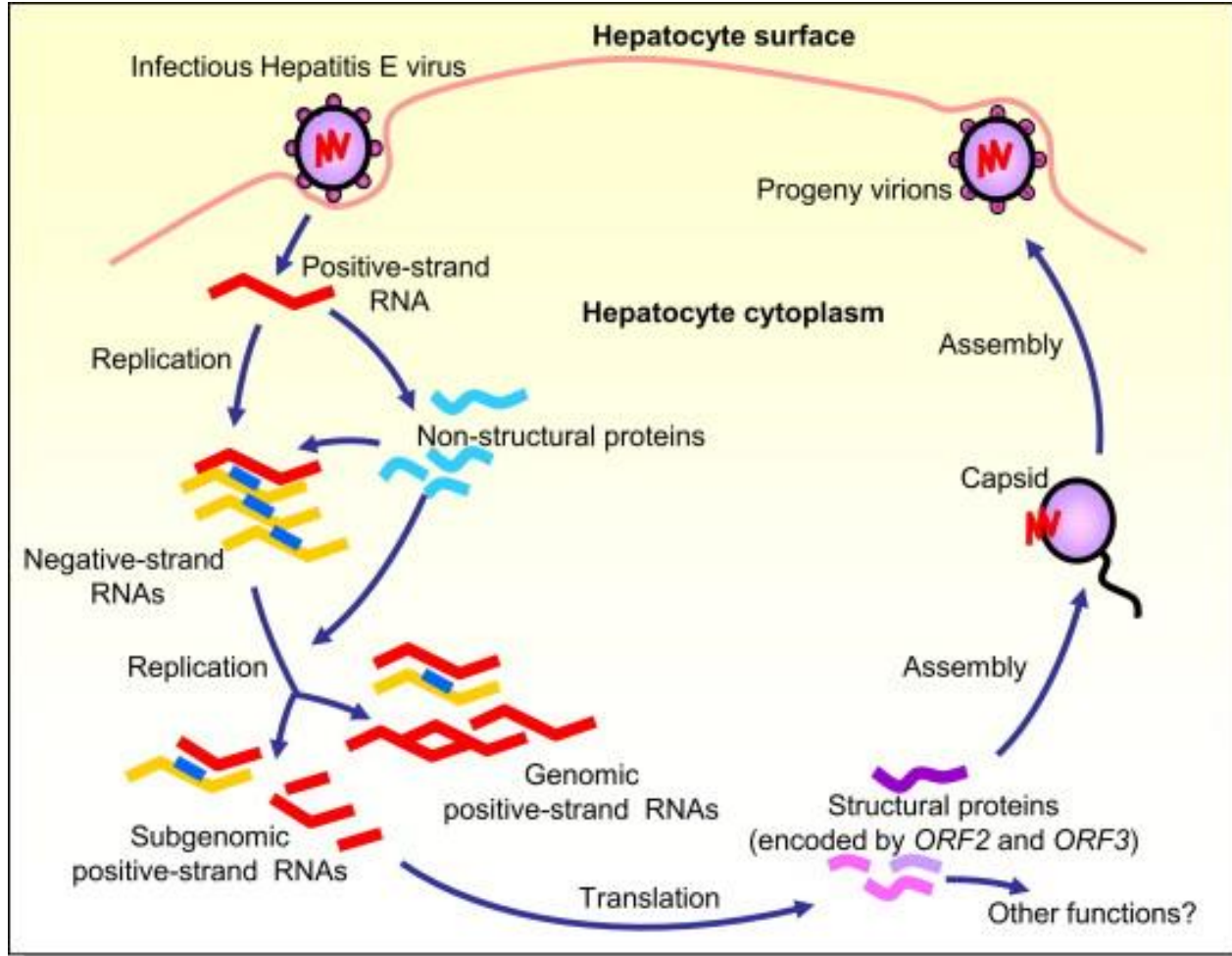


ORF1; yapısal olmayan proteinleri; metil transferaz (Met), Y-domain (Y), papain-benzeri sistin proteinaz (PCP), hipervariabl bölge (HVR), makro-domain (X), RNA helikaz (Hel), RNA-bağımlı RNA polimeraz (RdRp) kodlar.

ORF2; kapsid proteinlerini kodlar (CP),

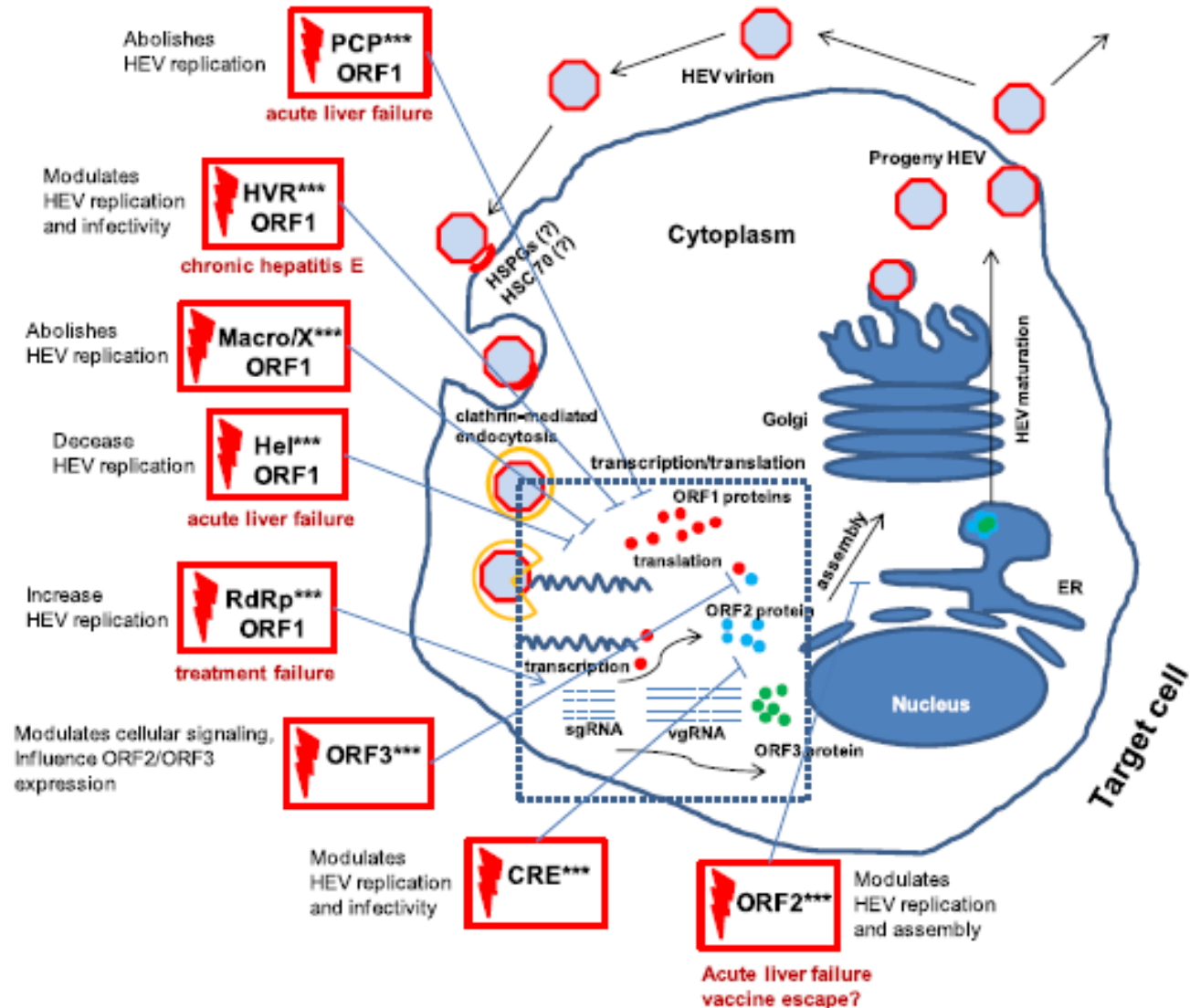
ORF3 ; küçük multifonksiyonel proteini kodlar (MFP)

Virüsün Yaşam Döngüsü



HEV hücre stoplazmasında çoğalır
Replikasyonu karaciğer, barsak, lenf nodları

Mutasyonlar; HEV Replikasyon Döngüsüne Etkisi ve Klinik Önemi



İnsanlarda Hastalık Yapan Hepatit E Virüsü Genotipleri

- Genotip 1(a-e)
 - Genotip 2(a,b)
- İnsanlarda**

24 subgenotipi var

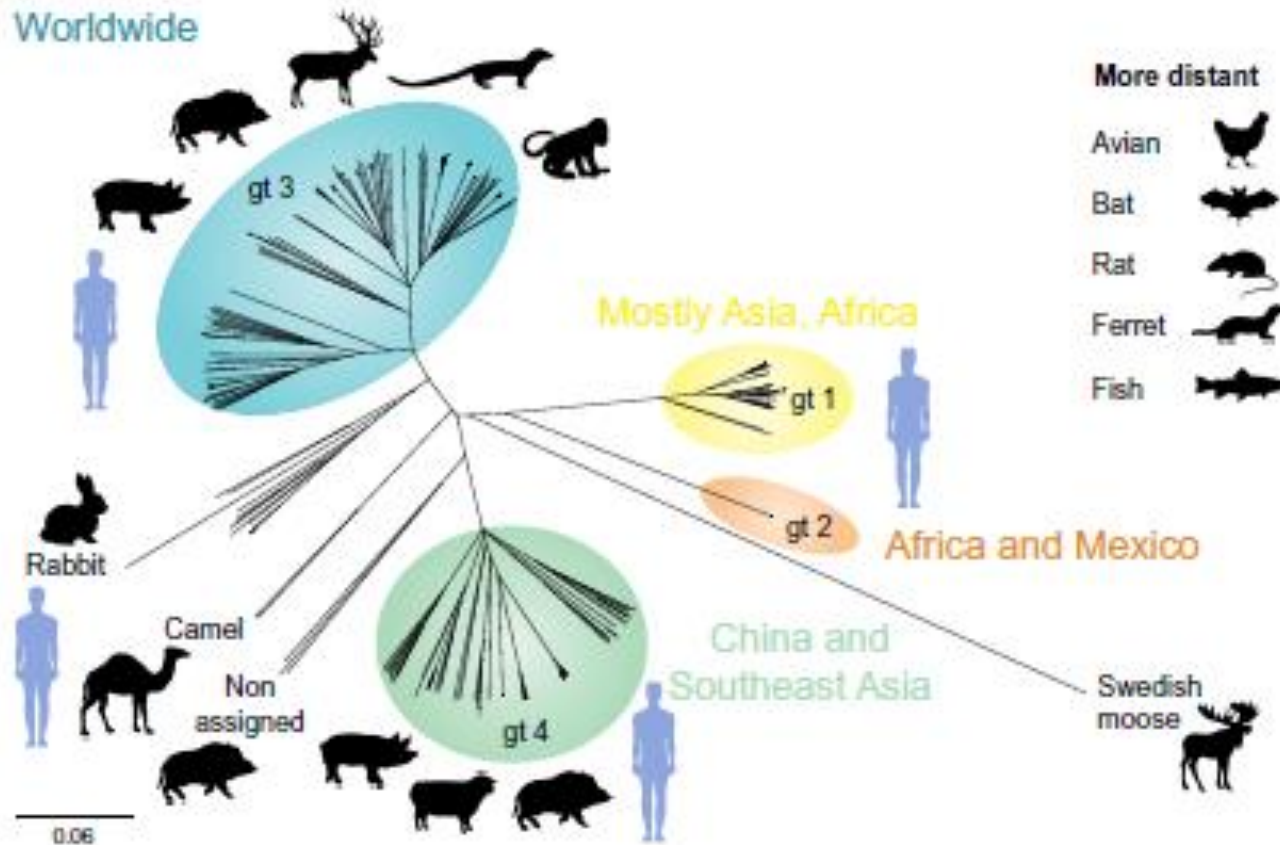
- Genotip 3(a-j)
 - Genotip 4(a-g)
- İnsanlarda ve hayvanlarda**



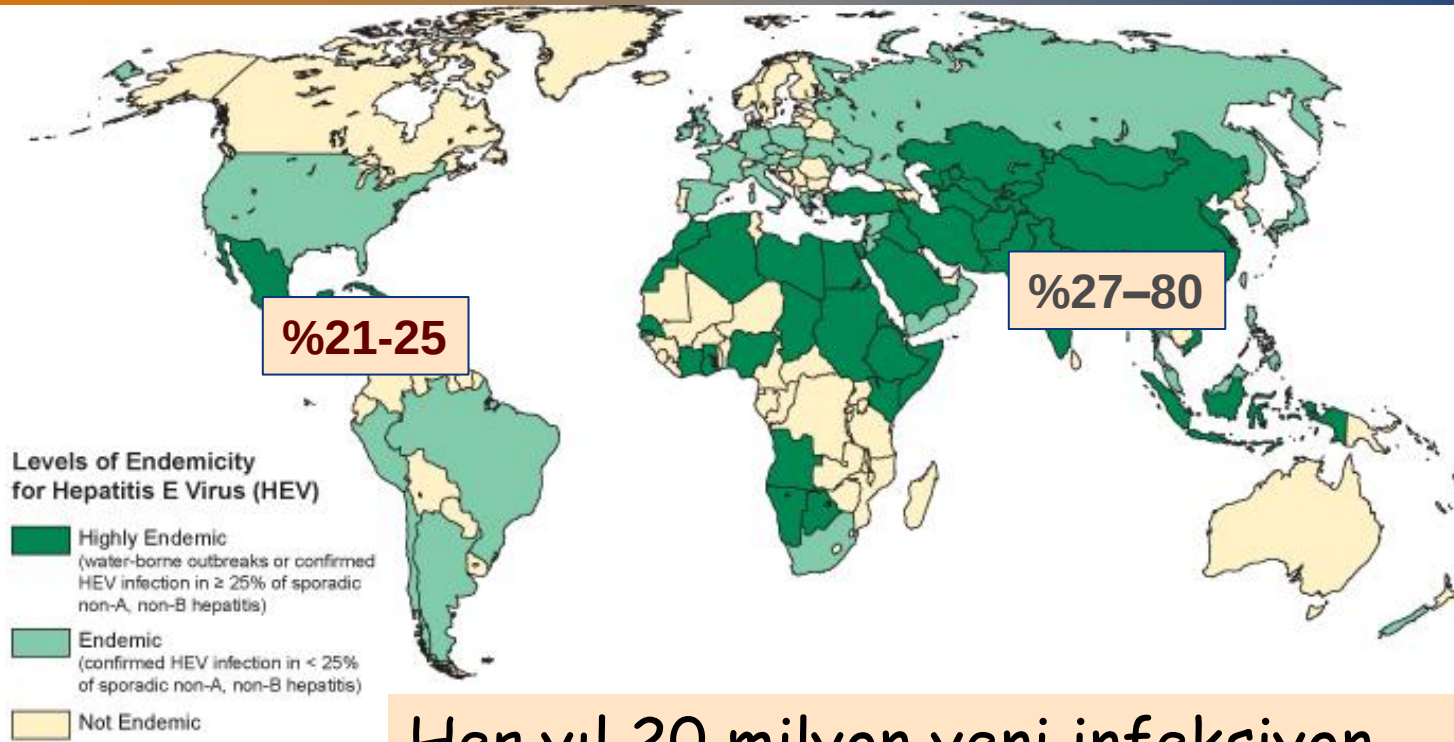
- Genotip 7: **Deve ve insanlarda**

Smith, et al. J. Gen. Virol. 2016; 97 (3),537–42

Çeşitli Konaklardaki Hepevirusların Filogenetik İlişkisi



Hepatit E Virüsünün Epidemiyolojisi

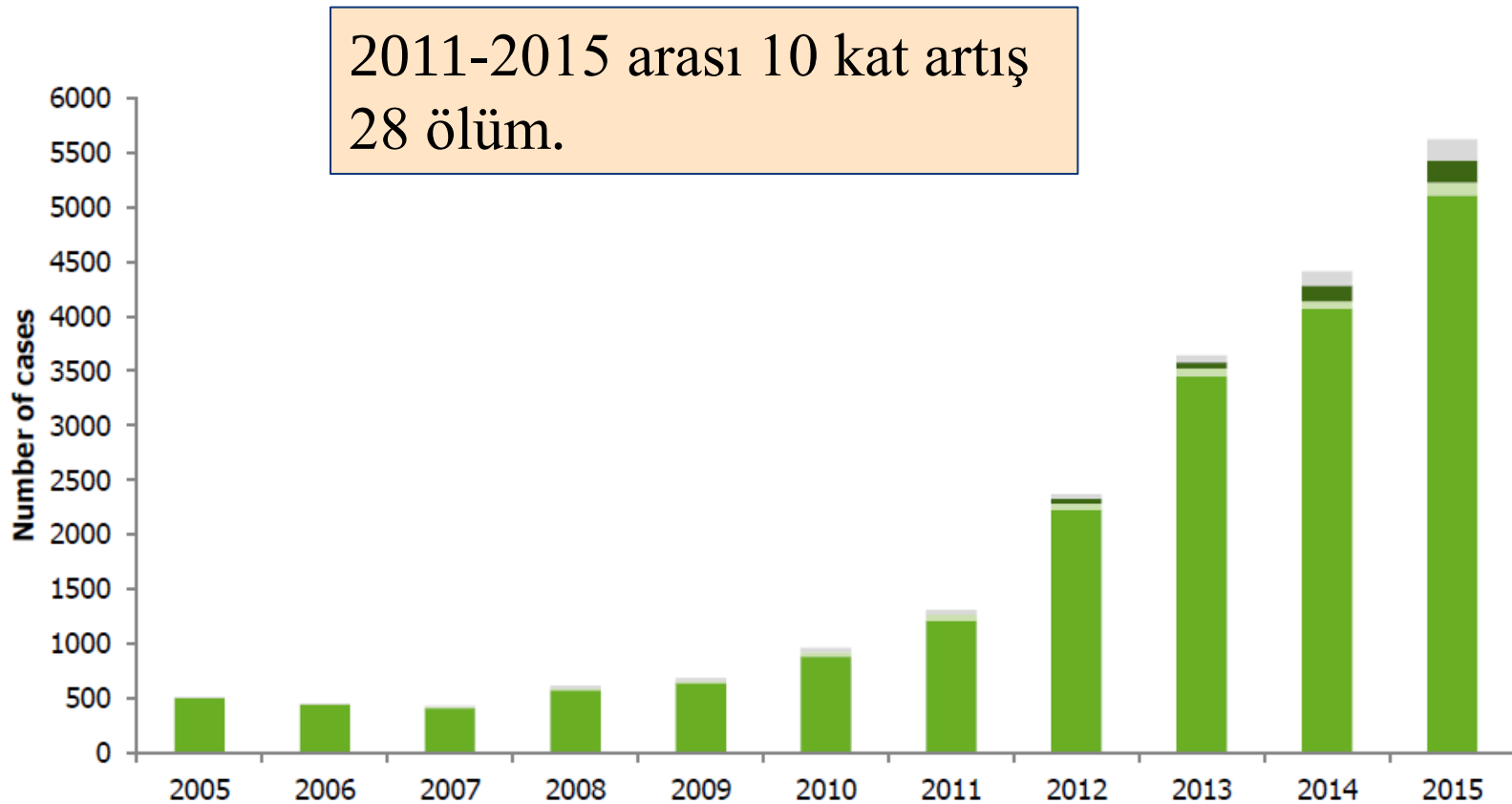


Her yıl 20 milyon yeni infeksiyon

- 3 milyondan fazla akut hepatit
- 44 000 ölüm
- Viral hepatitlere bağlı mortalitenin %3,3'ü
- Erkeklerde daha fazla,
- En sık 15-46 yaş

Avrupa'da Hepatit E

Figure 3.2. Annual number of confirmed cases of hepatitis E by year of commencement of surveillance, EU/EEA Member States, 2005–2015 *



ECDC SURVEILLANCE REPORT
Hepatitis E in the EU/EEA, 2005–2015

2017 Nijer Salgını

- 2017 yılında 1937 olgu, 38 ölüm
- Başlangıçta %29 ölüm hızı



Hepatit E Virüsü Genotiplerinin Dağılımı

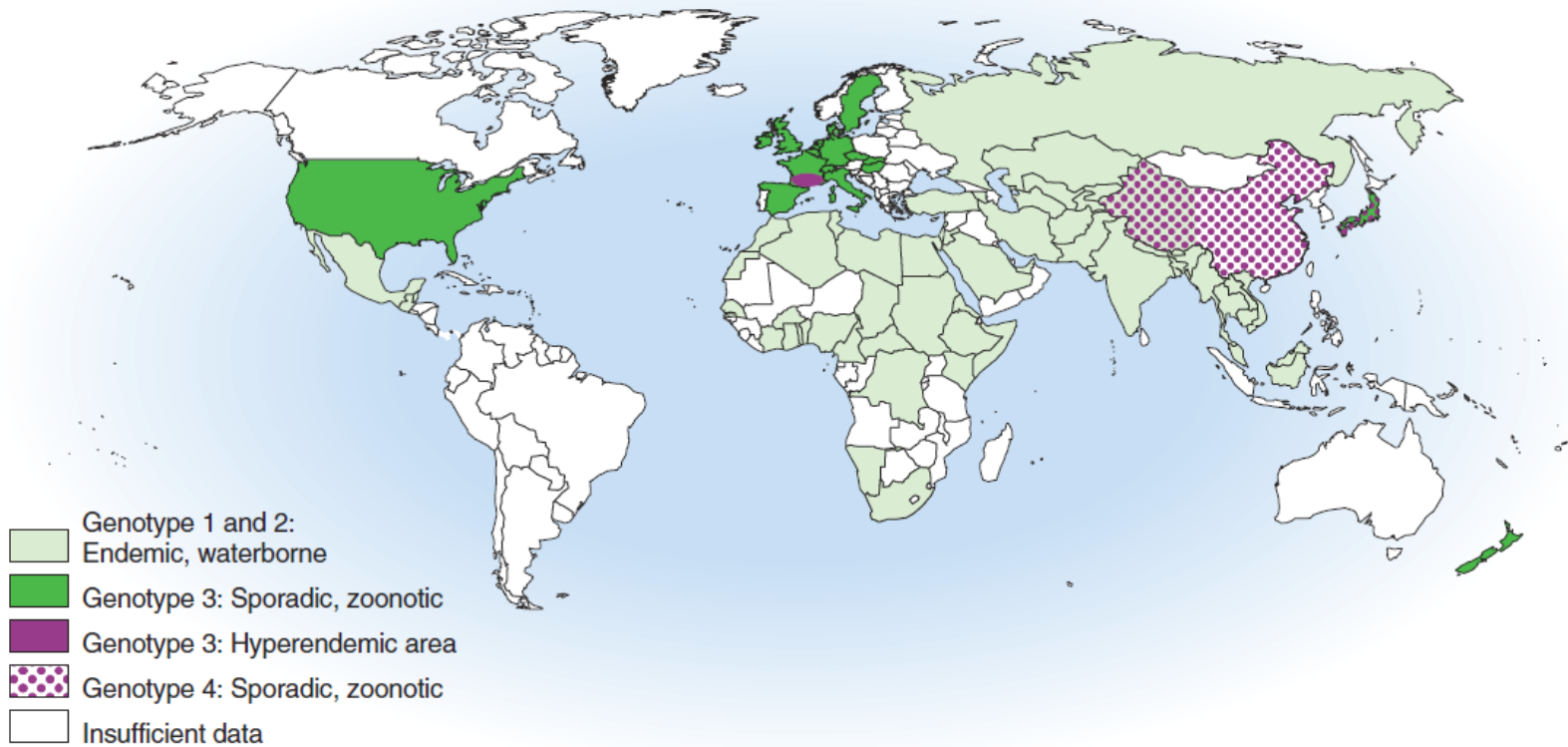


FIGURE 180-3 Worldwide distribution of clinical cases of hepatitis E virus infection. Countries left blank are those with insufficient data. (Modified from Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. Lancet. 2012;379:2477-2488.)

Hepatit E Virüsünün Geçiş Yolları

Fekal-oral yol

Zoonotik geçiş

Kan transfüzyonu

Anneden bebeğe geçiş

Transplantasyon

Zoonotik Geçiş

- Genotip 3 ve 4 kontamine gıdalar aracılığı ile geçer
- Başlıca domuz ve deniz kabukluları
 - Pişmemiş veya az pişmiş karaciğer, iç organlar
- Kemiriciler dahil pek çok hayvan türünde viral rezervuar
- Çoğunlukla sporadik
- İzole salgınlar var
- Hayvanlarla uğraşanlarda yüksek anti-HEV seroprevalansı
- İnek sütünde tespit
- İnsan dışı primatlarda hastalık

Kan Yolu İle Geçiş

- İlk kez Hindistan'dan 2000'de bildirim
- 2002'de Japonya'dan bildirim ve sekanslama
- 2006-2007 Avrupa'dan bildirim
- Multitransfüzyon yapılanlarda HEV IgG daha yüksek
- Geçiş için gerekli viral yük?
- Plazma havuzunda 41 havuzun 4'ünde, Avrupa ve Amerika
- Plazma ile geçiş (solvent/deterjan plazma)
- Kan donörlerinde HEV IgG %0,26-52,5, HEV IgM%0,4-5,9,
 - HEV RNA %0-14,6
- Avrupa'da viremik donör 1/1000-1/15000
- Japonya'da 2005'ten bu yana 20 örnek havuzunda HEV-RNA bakılıyor



Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England



Patricia E Hewitt, Samreen Ijaz, Su R Brailsford, Rachel Brett, Steven Dicks, Becky Haywood, Iain T R Kennedy, Alan Kitchen, Poorvi Patel, John Poh, Katherine Russell, Kate I Tettmar, Joanne Tossell, Ines Ushiro-Lumb, Richard S Tedder

Methods From Oct 8, 2012, to Sept 30, 2013, 225 000 blood donations that were collected in southeast England were screened retrospectively for HEV RNA. Donations containing HEV were characterised by use of serology and genomic phylogeny. Recipients, who received any blood components from these donations, were identified and the outcome of exposure was ascertained.

Findings 79 donors were viraemic with genotype 3 HEV, giving an RNA prevalence of one in 2848. Most viraemic donors were seronegative at the time of donation. The 79 donations had been used to prepare 129 blood components, 62 of which had been transfused before identification of the infected donation. Follow-up of 43 recipients showed 18 (42%) had evidence of infection. Absence of detectable antibody and high viral load in the donation rendered infection more likely. Recipient immunosuppression delayed or prevented seroconversion and extended the duration of viraemia. Three recipients cleared longstanding infection after intervention with ribavirin or alteration in immunosuppressive therapy. Ten recipients developed prolonged or persistent infection. Transaminitis was common,

62 kontamine kan-kan ürünü kullanılmış
43 alıcının 18'inde (%42) infeksiyon
2848'de bir geçiş
18 infekte kişinin 3'ünde ribavirin veya
immunosupresyonu azaltmakla klirens
10 kişide persistan infeksiyon
1 kişide orta şiddette posttransfüzyon hepatiti

Perinatal Geçiş

- 144 gebe HEV infeksiyonu
 - 80'inde HEV-RNA pozitif
 - %14,63 akut karaciğer yetmezliği , ölüm
 - Vertikal geçiş HEV-IgM pozitif annelerin %46, 09'unda
- Akut viral hepatiti olanların %23,8'inde yenidoğanda HEV-RNA pozitif
- Viral yük geçişte önemli
- Plasentada replikasyon
- Anne sütü ile geçiş?

Sharma S,, et al. Risk factors for vertical transmission of hepatitis E virus infection. J Viral Hepat. 2017;24:1067–1075

Kişiden Kişiyeye Geçiş?

Evidence of Person-to-Person Transmission of Hepatitis E Virus during a Large Outbreak in Northern Uganda

Eyasu H. Teshale,¹ Scott P. Grytdal,¹ Christopher Howard,² Vaughn Barry,¹ Saleem Kamili,¹ Jan Drobeniuc,¹ Vincent R. Hill,³ Samuel Okware,⁴ Dale J. Hu,¹ and Scott D. Holmberg¹

¹Division of Viral Hepatitis, National Center for HIV, Hepatitis, STD, and TB Prevention, ²Division of Emergency and Environmental Health Services, National Center for Environmental Health, and ³Division of Parasitic Diseases, National Center for Zoonotic, Vector-Borne, and Enteric Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; and ⁴Uganda National Health Research Organization, Kampala

Background. Outbreaks of infection with hepatitis E virus (HEV) are frequently attributed to contaminated drinking water, even if direct evidence for this is lacking.

Methods. We conducted several epidemiologic investigations during a large HEV infection outbreak in Uganda.

Results. Of 10,535 residents, 3218 had HEV infection; of these, 2531 lived in households with >1 case. HEV was not detected in drinking water or zoonotic sources. Twenty-five percent of cases occurred ≥ 8 weeks after onset of hepatitis in an index case in the household. Households with ≥ 2 cases were more likely to have a member(s) who attended a funeral, had close contact with a jaundiced person, or washed hands in a common basin with others ($P < .05$ for all).

Conclusions. A high attack rate in households, lack of a common source of infection, and poor hygienic practices in households with ≥ 2 cases suggest person-to-person transmission of HEV during this outbreak.

Ev halkı içinde atak hızının yüksek olması, yakında su kaynağı olmaması, kötü hijyen koşullarında kişiden kişiye geçişi düşündürüyor . %0,7-2,2

Sekonder atak hızı %25

Gelişmekte Olan Ülkelerde HEV Geçişi

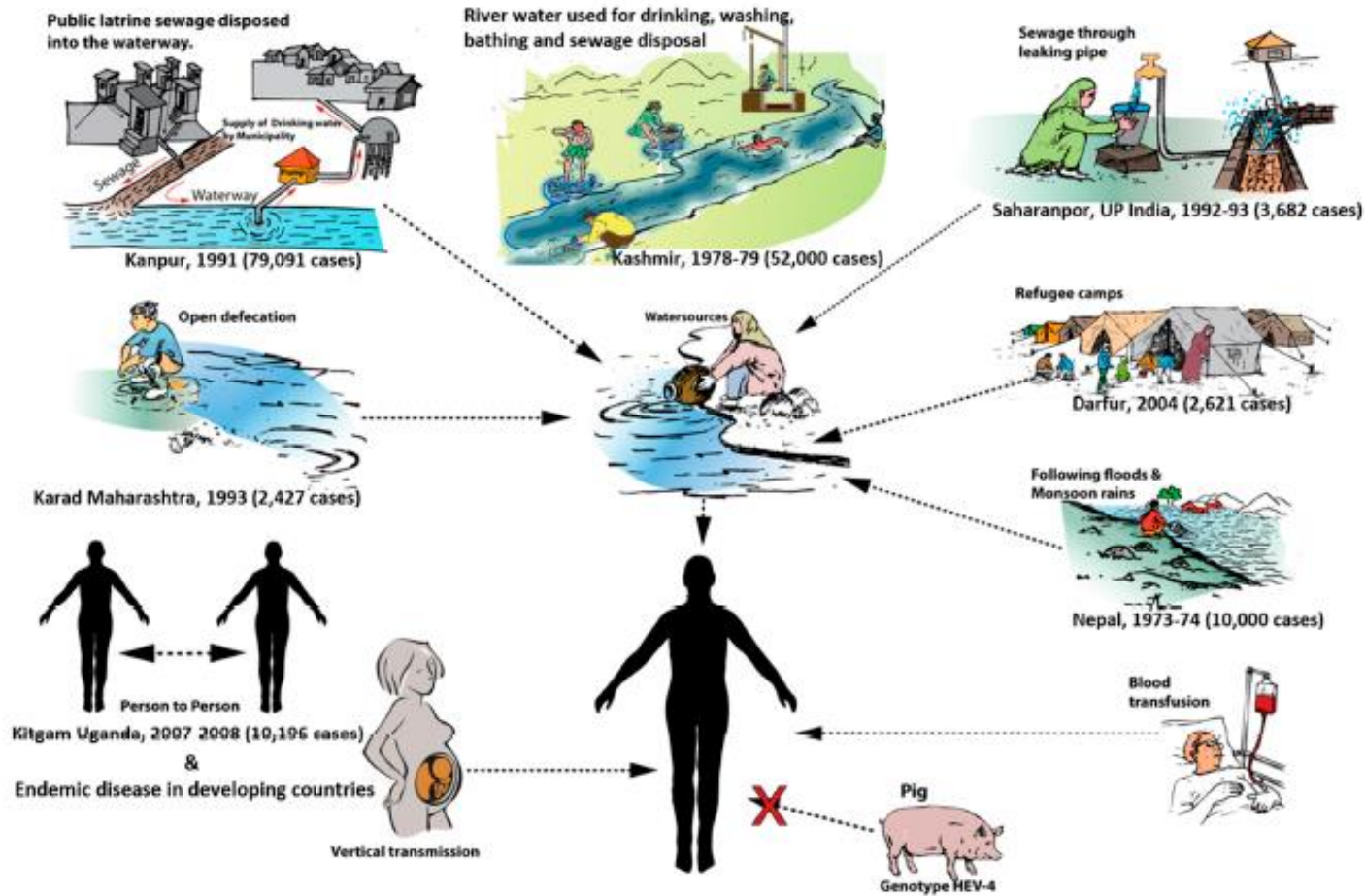


Figure 2. Modes of transmission of hepatitis E in developing countries. The settings for contamination of drinking water have been drawn in sketches, with epidemics reported in each case.

İnfeksiyon Kaynakları ve HEV Geçişi

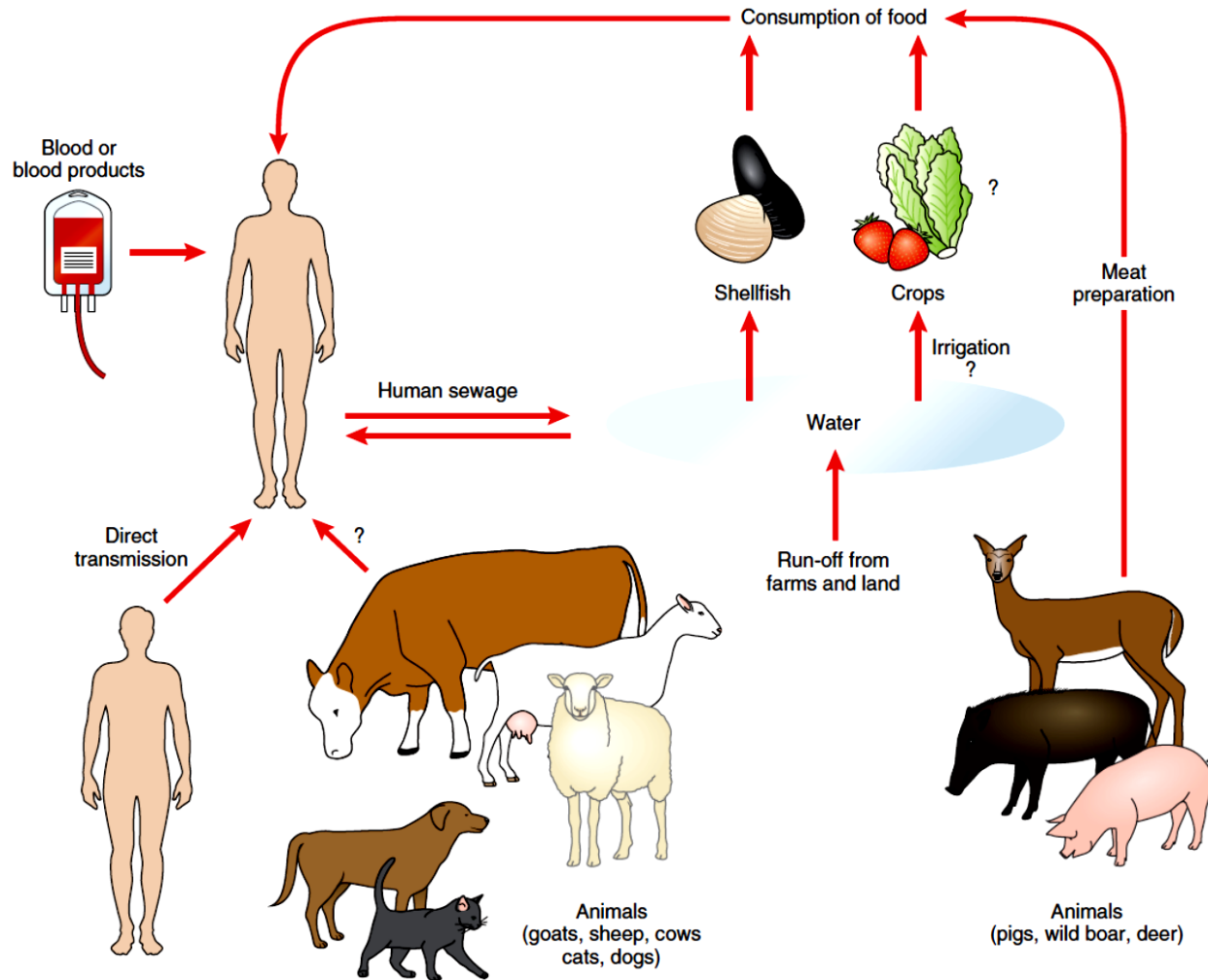


FIGURE 180-5 Sources and routes of hepatitis E virus infection. (Modified from Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. Lancet. 2012;379:2477-2488.)

Genotiplere Göre Epidemiyolojik Özellikler

Özellikler	Genotip 1	Genotip 2	Genotip 3	Genotip 4	Genotip 7
Coğrafiik lokasyon	Afrika, Asya, Latin Amerika	Meksika, Batı Afrika	Gelişmiş Ülkeler	Çin, Tayvan, Japonya	Ortadoğu
Geçiş yolu	Su kaynaklı Fekal-oral Kişiden kişiye	Su kaynaklı Fekal-oral	Gıda kaynaklı	Gıda kaynaklı	
Yüksek risk altındaki gruplar	Genç erişkinler	Genç erişkinler	➤ 40 yaş ➤ Erkekler ➤ İmmunokompromizeler	Genç erişkinler	
Zoonotik geçiş	Yok	Yok	Var	Var	Var
Kronik infeksiyon	Yok	Yok	Var	Var	Var
Salgın özelliği	Var	Küçük salgınlar	Yok	Yok	Yok

Türkiye’de Hepatit B Epidemiyolojisi

Yazarlar	Bölge-Şehir	Yaş Grubu	Sayı	Yıl	%
Badur ve ark	İstanbul	Erişkin		1994	3
Tulek ve Ark	Ankara	Çocuk-erişkin	180+140	1995-1996	1,1-6,4
Ayaz C ve ark	Diyarbakır	7-17	382	1996	12,2
Otlu B Ark	Malatya	erişkin	600	2001	9,8
Ertek ve ark	Erzurum	0-73	340	2002	10,3
Karslıgil ve ark	Gaziantep	Erişkin	489	2003	11,2
Eker ve Ark	Edirne	>15 yaş	582	2009	2,4
Pehlivanoğlu ve Ark	İstanbul	Gebeler	72	2010	1,3
Aydın ve ark	Ankara	Okul-çağı	1043	2013	<55 Y:1,9 >55; %16,5 Total:%4
Bayhan ve Ark	Van	Çocuk	408	2016	4,2

Türkiye’de Hepatit E

- 1994-2009 arasında yapılan çalışmalarda seroprevelans %2,4-29
 - En yüksek atak hızı genç erişkinlerde (%1-15)
 - Bölgelere göre anti HEV prevalansı %10 civarında
 - Son yıllarda azalma
-
- Mısıktık R. HEV, HGV, TTV ve SEN Virüs Enfeksiyonlarının Epidemiyolojisi. Viral Hepatit 2013. Editörler Fehmi Tabak, Selma Tosun İstanbul 2013 sayfa 113-126.

Patoloji :Tipik bulgu yok

- Kolestatik ve klasik tip akut viral hepatitler gibi
- Fokal nekroz, hepatositlerde balonlaşma, asidofilik dejenerasyon
- Fatal olgularda; submasif veya masif hepatonekroz
- İmmunosuprese hastalarda inflamasyon ve ilerleyen fibroz
 - Transplantasyon hastalarında rejeksiyon olarak yorumlanabilir

Klinik Seyir

Akut, kendini sınırlayan infeksiyon
İnkübasyonu: 15-60 gün

Asemptomatik infeksiyon

Akut hepatit

Fulminan hepatit

Kronik hepatit

Ekstrahepatik bulgular

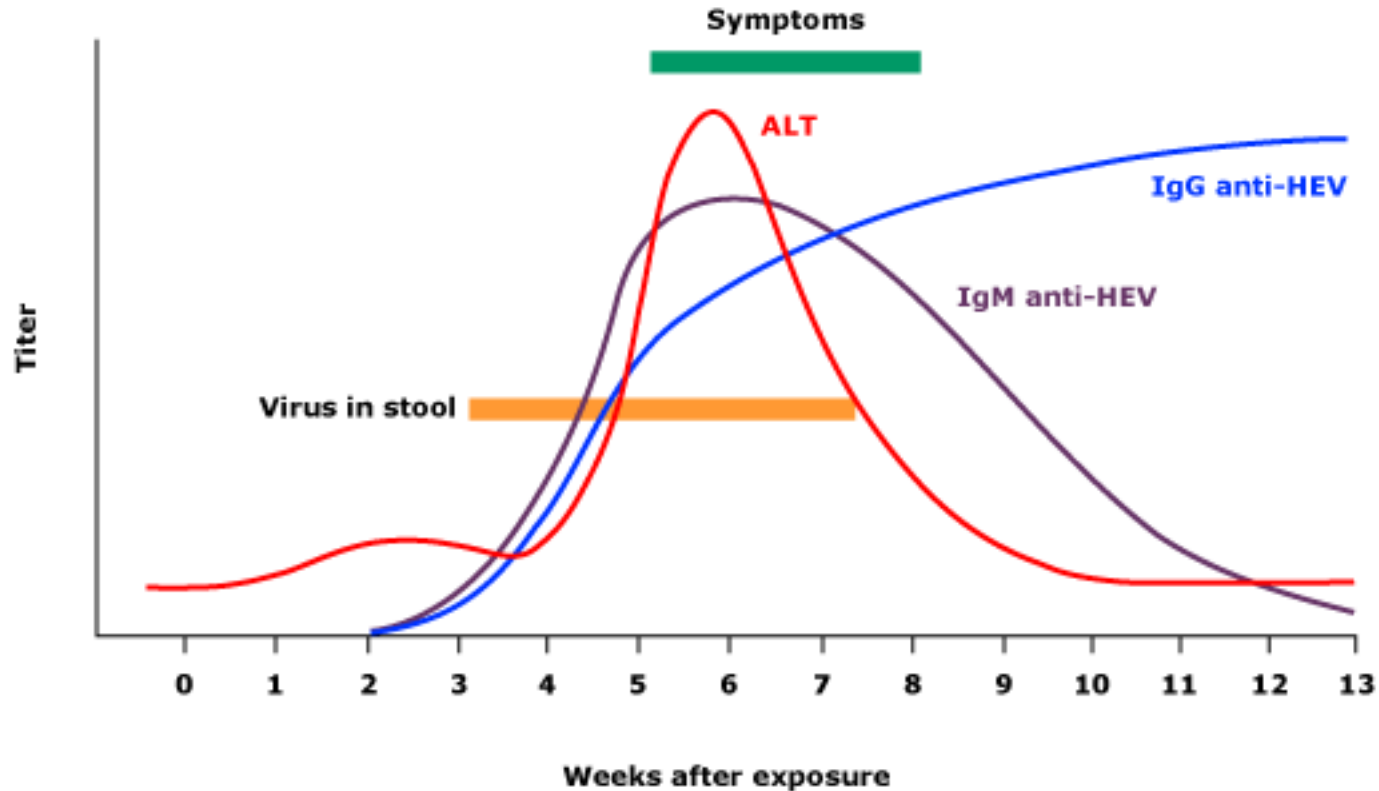
Klinik Bulgular

İkteri olanlarda diğer akut viral hepatitler gibi



Yanlışlıkla ilaça bağlı hepatit ya da otoimmün hepatit tanısı

Hepatit E Virüsü İnfeksiyonunda Tipik Serolojik Seyir



ALT: alanine aminotransferase; IgG: immunoglobulin G.
Reproduced from: Centers for Disease Control and Prevention.
www.cdc.gov/hepatitis/index.htm

Ekstrahepatik Bulgular

- Hematolojik:

Trombositopeni, hemoliz, aplastik anemi, Schonlein-Henoch purpura

- Akut tiroidit

- Membranöz glomerulonefrit

- Akut pankreatit (2.3. hafta)

- Nörolojik hastalıklar: (%5,5)

- Akut transvers miyelit

- Akut meningoensefalit, aseptik menenjit

- Neuraljik amyotrofi

- Pseudotumor cerebri

- Bilateral piramidal sendrom

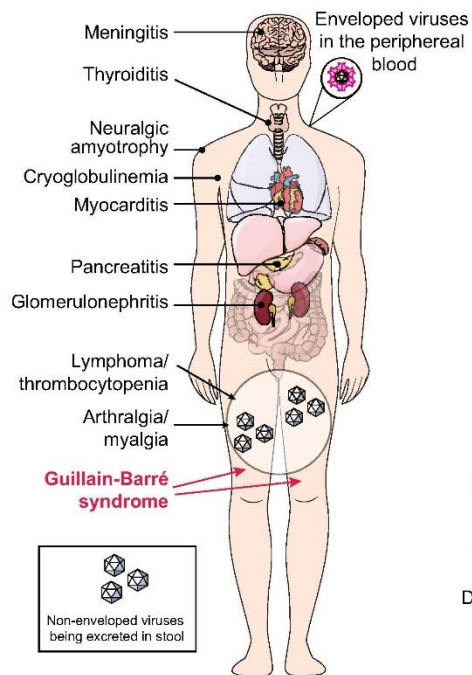
- Guillain-Barré sendromu

- Kranial sinir paralizileri

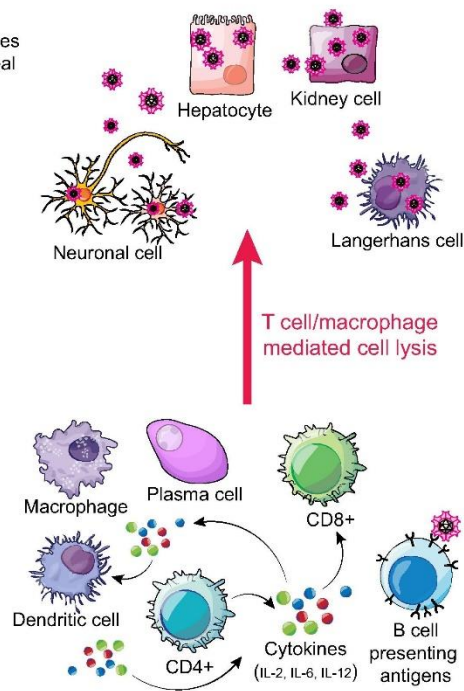
- Periferik nöropati

Neden mi? Birlikte mi

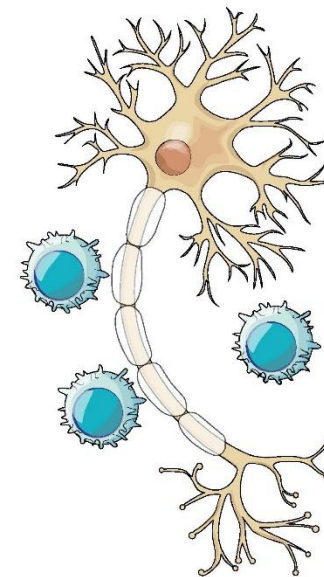
A Reported extrahepatic organ manifestations in the context of hepatitis E virus infection



B Possible mechanisms of extrahepatic symptoms in the context of HEV replication



C Possible mechanisms of neurological manifestations in the absence of HEV replication



Komplikasyonları

- Kolestatik hepatit:~ %60
- Akut karaciğer yetmezliği: %0,5-4
 - Gebelik
 - Malnütrisyon
 - Daha önceden karaciğer hastalığı olması
- Kronik hepatit: Serum ya da feçeste 6 aydan uzun süre HEV-RNA pozitifliği.
 - İmmunosupreselerde , Genotip 3 (genotip 4 de yayınlanmış)
 - Transplant alıcıları (üçte iki kronikleşme, %10 siroz)
 - HIV+

Mortalite %0,2- %4

<2 yaş altı çocuklarda yüksek

Gebelerde %10- %25 .

Risk Grupları

- Gebeler
- Malnütrisyon
- Daha önceden karaciğer hastalığı olanlar
- Transplantasyon yapılmış olanlar
- İmmunosupreseler

Gebelik ve Hepatit E

- Sıklıkla 3. trimesterde daha ağır infeksiyon
- Fulminan hepatit ve ölüm %15-25
- Genellikle Genotip 1
- Hormonal değişim, yüksek viral yük, TLR ekspresyonu yetersiz?
- Düşük, erken doğum, ölüdoğum, yenidoğanda ölüm(%56)

Patra S, et al. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. Ann Intern Med 2007; 147:28.

Kronikleşme

- **>6 ay HEV RNA pozitifliği =serum ya da feçes)**
 - >6 ay HEV IG M pozitifliği de düşündürür
- Solid organ alıcılarında %45-70
- Kemoterapi alan, hematolojik malignansisi olanlar,
- CD4 sayısı düşük HIV pozitifler
- HEV-spesifik T yanıtı bozulmuş
 - Düşük lenfosit sayısı (CD2,CD3,CD4 T hücreleri)
- Rekombinan viral-konak genomu? İnsanlara adaptasyon
- Takrolimus kullanımı, siklosporin kullanımı
- Tanı sırasında trombosit düşüklüğü
- Genç yaşlar:-HEV-%60'ı kronikleşme
- **Hızla siroza gidiş ,2-3 yılda**

1.Legrand-Abravanel F, et al.. Emerg Infect Dis 2011; 17:30.

2.Kamar N, , et al. Gastroenterology 2011; 140:1481.

Hepatit E İnfeksiyonu Tanısı

- Kimlerde düşünülmeli:?
- Başka nedenle açıklanmayan akut veya kronik hepatit varlığı
 - Özellikle hızla ilerleyen karaciğer hastalığı (gebeler, altta yatan karaciğer hastalığı olanlar, solid organ alıcıları ve hematolojik malignansiler)



Öncelikle

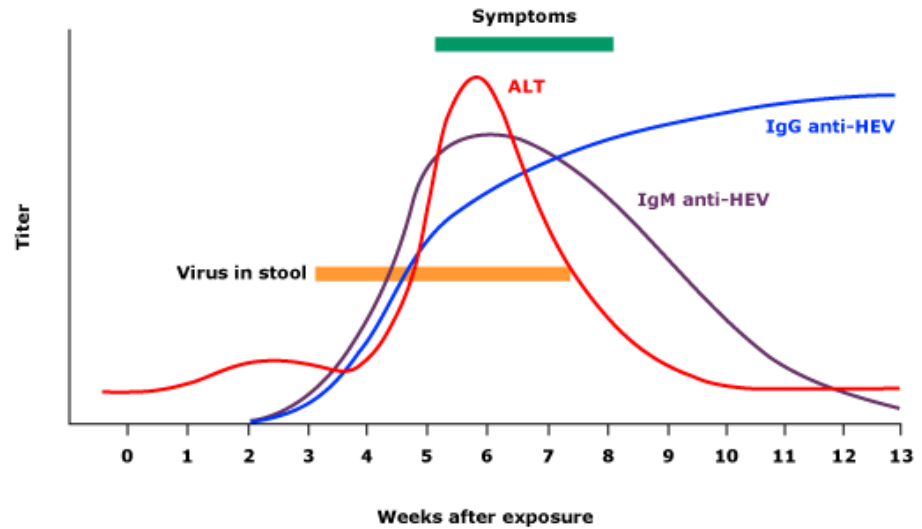
- HEV IgM
- HEV IgM pozitifse doğrulama
- Başka bir kitle HEV IgM, HEV-IgG titrede artış veya HEV-RNA
- HEV IgM negatif ve kuşkulaniyorsa tekrarlama
- İmmunosupresiflerde HEV-RNA

Kroniklerde

HEV-RNA (feçes ya da serumda >6 ay pozitiflik)

Testlerde Sorunlar

- HEV IgM duyarlılığı düşük (%27-92)
- HEV IgG yıllar içinde titresi düşer, tespit edilmeyebilir
- HEV RNA tespit süresi kısa



ALT: alanine aminotransferase; IgG: immunoglobulin G.
Reproduced from: Centers for Disease Control and Prevention.
www.cdc.gov/hepatitis/index.htm

Hasta Yönetimi

**İmmunkompetan
Akut Viral Hepatit E**

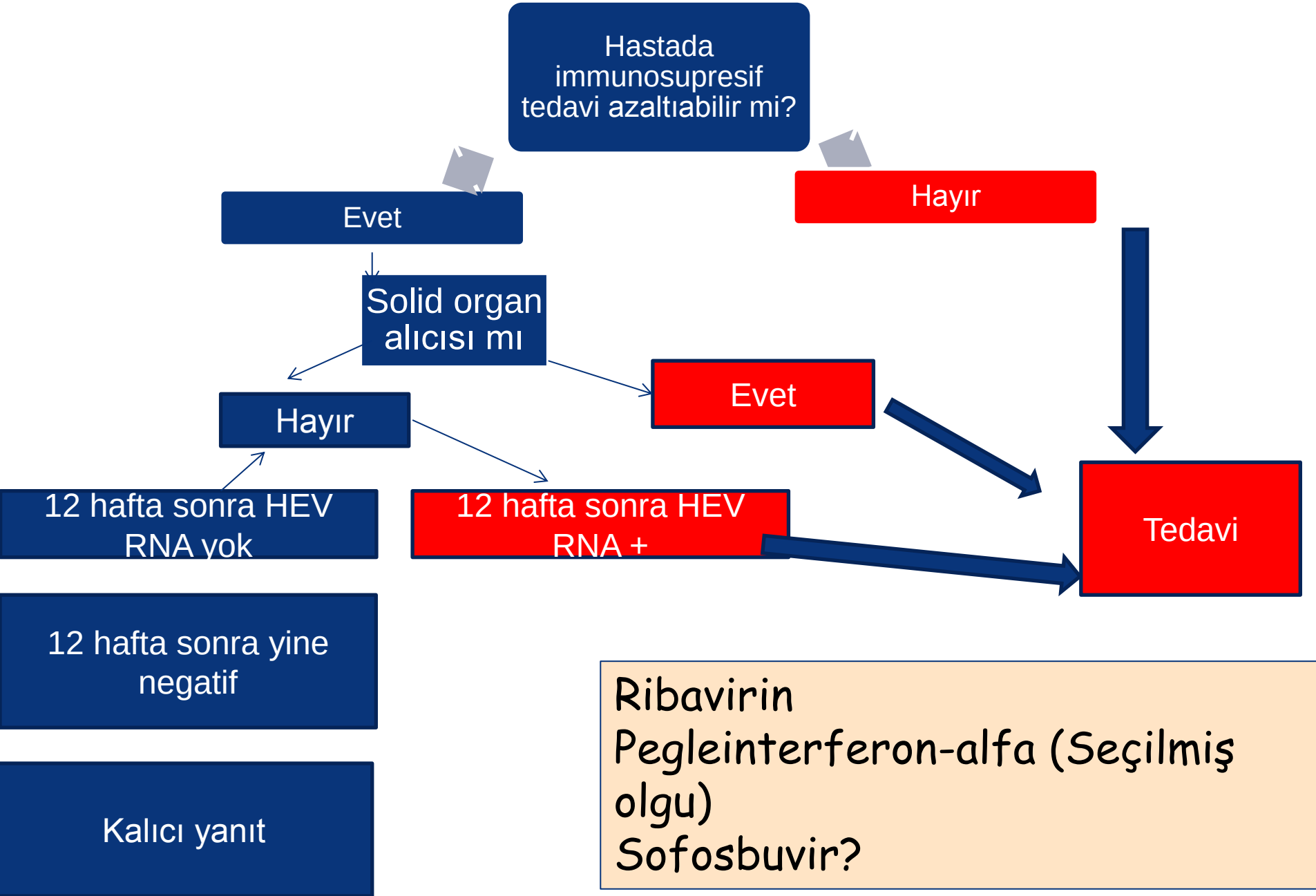
**Destek Tedavi
Fulminan
hepatitte
transplantasyon**

**İmmunosupresif
Akut Viral Hepatit E**

**Destek tedavi
İmmunosupresyo
nun azaltılması
Ribavirin?**

Kronik Hepatit E

**Önce
immunosupresyonu
n azaltılması**
Azaltılamıyorsa ya da
azaltılmasına rağmen
HEV RNA pozitifse ya
da transplant alıcısı
ise ribavirin (600-1000
mg/gün) 12 hafta,
gerekirse 24 hafta.....



Ribavirin Tedavisi

Ribavirin 600-800 mg/gün 12 hafta



12 hafta sonunda kontrol



HEV RNA pozitifse
Ribavirin 600-800 mg/gün 12 hafta

Korunma-Önleme

- Temiz su, güvenli gıda kullanımı
- Kişisel hijyen
- Çiğ ya da az pişmiş deniz ürünleri, et ürünleri ve sebze yemekten kaçınmalıdır.

88 C'de pişirme ve 5 dakika kaynatma inaktive eder

- Aşı: Rekombinant HEV kapsid aşısı: Genotip 1 için (4 e de koruyucu)
 - Bir yılda koruyuculuk 3 dozda %95 (0,1,6)
 - 4 . Yılda %87
- Çin'de lisanslı
- ABD'de orduda kullanılan aşısı: %95,5 etkinlik

Hepatit E ülkemizde rutin olarak izlenen bildirimi zorunlu bir hastalıktır..

Vaka sınıflaması:

Olası vaka: Tanı için spesifik laboratuvar kriterlerinin *araştırılmadığı* veya *tamamlanamadığı* durumlarda; karaciğer fonksiyon testlerinde anormal değişikliklerle birlikte ve bu değişikliklerin başka nedenlerle açıklanamadığı durumlarda klinik ve geçiş uyumlu tüm vakalar “olası akut viral hepatit” olarak bildirilir.

Kesin vaka:(

- a) Klinik tanımlama ile uyumlu ve anti-HEV IgM pozitif bulunan vaka veya
- (b) Klinik tanımlama ile uyumlu ve Hepatit A, B, C göstergeleri negatif ve anti-HEV IgG pozitif vaka veya
- (c) Klinik tanımlama ile uyumlu ve laboratuvarca doğrulanmış bir E Hepatiti olgusuyla epidemiyolojik olarak ilişkili vaka

TEŞEKKÜRLER....

