

Wirus zapalenia wątroby typu E jako wyłaniający się czynnik chorobotwórczy w krwiodawstwie i krwiolecznictwie

Dane prezentowane podczas seminarium „Postępy w badaniach przeglądowych dawców krwi” (Warszawa, 5–6 października 2015 r.)

Hepatitis E virus as an emerging pathogen in blood donation and blood treatment. Data presented at the seminar “Advances in blood donor screening” (Warsaw, 5–6 October 2015)

Ryszard Pogłód

Instytut Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie

Streszczenie

Wirusowe zapalenie wątroby (WZW) typu E należy do grupy nowych zakażeń. Najczęstszą drogą przenoszenia wirusa jest droga pokarmowa, ale może on być także przenoszony z przetaczanymi składnikami krwi. W pracy przedstawiono podstawowe dane epidemiologiczne i kliniczne dotyczące zakażenia HEV, ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia zakażenia dla krwiolecznictwa.

Słowa kluczowe: wirusowe zapalenie wątroby typu E, czynniki zakaźne przenoszone z krwią

J. Transf. Med. 2015; 8: 153–156

Summary

Viral hepatitis E belongs to the category of new emerging infections. Most common is the oral route of transmission, but the virus can also be transmitted with transfused blood components. The paper presents basic epidemiological and clinical data on HEV infection with particular emphasis on the significance of infection for blood treatment.

Key words: viral hepatitis E, infectious agents transmitted with blood

J. Transf. Med. 2015; 8: 153–156

Wstęp

Wirusowe zapalenie wątroby typu E wywołuje bezotoczkowy wirus HEV (*hepatitis E virus*) z rodzaju *Hepevirus*. Jest to wirus RNA występujący w 4 genotypach. Do zakażenia genotypami HEV-1 i HEV-2 u ludzi dochodzi najczęściej drogą pokarmową w wyniku picia zanieczyszczonej fekaliami wody na obszarach endemicznego występowania choroby (Chiny,

Nepal, Indie, Afryka Północna). Na obszarach nieendemicznych wirus (genotypy HEV-3, HEV-4) zakaża również zwierzęta. Do ustroju ludzkiego przedostaje się drogą pokarmową w wyniku spożycia zakażonego mięsa. Może być też przeniesiony parenteralnie na drodze przetoczenia zakażonych składników krwi lub przeszczepienia narządów, a także z matki na dziecko. Zachorowania występują zarówno w postaci epidemicznej, jak i indywidualnej [1–5].

Adres do korespondencji: prof. dr hab. n. med. Ryszard Pogłód, Zakład Transfuzjologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, ul. I. Gandhi 14, 02–967 Warszawa, tel.: 22 349 65 56, e-mail: rpoglod@ihit.waw.pl

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zakażenie HEV co roku dotyka około 20 mln osób na świecie. Ocenia się, że u około 3,4 mln osób zakażonych infekcja przebiega jako objawowe ostre WZW, a u 56–70 tys. zakażonych choroba kończy się zgonem [1, 3, 4]. W większości przypadków zakażenia u osób z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym są bezobjawowe [1–3]. Stosunek zakażeń objawowych do bezobjawowych w krajach rozwijających się waha się od 1:2 do 1:13 [3].

Diagnostyka i przebieg kliniczny zakażenia HEV

Pod względem klinicznym WZW typu E wykazuje wiele podobieństw z WZW typu A. Należą do nich dwufazowy przebieg i samoograniczenie infekcji. Śmiertelność sięga 4%, ale istnieją grupy szczególnego ryzyka, gdzie jest ona znacząco większa. Należą do nich kobiety w ciąży, u których zakażenie, głównie HEV-1, może mieć piorunujący przebieg (śmiertelność do 20%), oraz pacjenci z istniejącą wcześniej chorobą wątroby bądź biorcy przeszczepu wątroby [1–5].

Rozpoznanie WZW typu E opiera się na kryteriach klinicznych i laboratoryjnych. Według zaleceń Instytutu Kocha konieczne jest stwierdzenie obecności co najmniej jednego z następujących objawów: gorączka, żółtaczka, ból brzucha i znaczny wzrost aktywności transaminaz. Zakażenie potwierdza się na drodze wykrycia materiału genetycznego wirusa (NAT) w kale, surowicy i osoczu lub pośrednio przez wykrycie przeciwciał IgM bądź znaczącego wzrostu miana IgG w dwóch kolejnych próbkach surowicy [2]. Decydujące znaczenie diagnostyczne w przypadku HEV mają badania NAT, gdyż czułość i swoistość testów serologicznych nie są optymalne i testy te są często zawodne [1–3].

Okres inkubacji wynosi 15–60 dni. Przebieg choroby jest dwufazowy i obejmuje okres zwiastunowy i żółtaczkowy [2, 3]. Pierwszy trwa krótko i charakteryzuje się między innymi bólami mięśni i stawów, złym samopoczuciem, niewysoką gorączką, nudnościami, wymiotami i bólami brzucha. Okres żółtaczkowy trwa od kilku dni do kilku tygodni. Zakażeniu mogą towarzyszyć zapalenia stawów, trzustki, nerek oraz różne zaburzenia neurologiczne. Stężenie bilirubiny wzrasta zwykle do 5–20 mg/dl, a aktywność aminotransferaz do 10–20-krotności wartości prawidłowych, ale po 1–2 miesiącach dochodzi do normalizacji wartości ALT i AST. Występuje także niedokrwistość aplastyczna, małopłytkowość i leukopenia [1–3].

Zakażenie HEV może również wywołać ostrą niewydolność wątroby [6].

U osób zakażonych HEV-1 i HEV-2 z prawidłowo funkcjonującym układem odpornościowym nie obserwowano przewlekłego WZW. Przewlekłe zakażenie, najczęściej genotypem HEV-3, niekiedy wikłane włóknieniem i marskością wątroby, stwierdzano u osób ze zmniejszoną odpornością, to znaczy biorców przeszczepów narządowych i komórek krwiotwórczych w przebiegu leczenia immunosupresyjnego, osób zakażonych HIV oraz otrzymujących chemioterapię pacjentów z chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego [1, 2, 5].

Już po ekspozycji, a jeszcze przed wystąpieniem objawów klinicznych we krwi i próbkach kału zakażonych osób można wykryć wirusowe RNA. Nie jest faktem zaskakującym, że u osób z upośledzoną odpornością serokonwersja może być opóźniona, co może mieć niekorzystne implikacje diagnostyczne [2]. Wiremia u osób zakażonych HEV trwa zwykle krótko, z krótkim okresem inkubacji, po którym następuje okres objawowy. Bezobjawowa wiremia u dawców krwi jest w większości przypadków równoznaczna z przewlekłym subklinicznym zakażeniem, co stwarza możliwość przeniesienia HEV poprzez transfuzję składników krwi. Przeciwciała anti-HEV wykazują ograniczone działanie ochronne przeciw reinfekcji HEV [2, 5].

Leczenie

Leczenie ostrego WZW typu E u pacjentów z prawidłową odpornością jest wyłącznie objawowe. Prawie wszyscy chorzy są w stanie samodzielnie usunąć wirusa. W ciężkim ostrym zakażeniu poprawę osiągnąć można po leczeniu między innymi rybawiryną [1, 2, 5]. W leczeniu przewlekłego zakażenia, na przykład u biorców przeszczepów z przewlekłym zakażeniem HEV, należy dążyć do usunięcia wirusa. Można to osiągnąć na drodze zmniejszenia intensywności leczenia immunosupresyjnego albo wdrożenia leczenia przeciwwirusowego w przypadku gdy immunosupresja nie może być zmniejszona i u chorych, którzy nie usunęli wirusa po jej zmniejszeniu [2, 5].

HEV jako czynnik zakaźny przenoszony z krwią

Bezobjawowy przebieg zakażenia HEV u krwiodawców oraz zwykle ciężki jego przebieg u biorców krwi z grup zwiększonego ryzyka uzasadniają postrzeganie HEV jako czynnika ryzyka bezpieczeństwa transfuzji. Jedną z pierwszych analiz

występowania przeciwciał anti-HEV u krwiodawców z 11 krajów świata z różnych lat okresu 1993–2010 wskazuje na znaczne różnice seroprevalencji, od 0,2% (Grecja) do 32,6% (Chiny) [3]. Szczególnie wysoka jest seroprevalencja na obszarach wiejskich Egiptu (80%) [1]. Zaskakująco wysokie okazały się odsetki serododatnich dawców w krajach rozwiniętych — w Stanach Zjednoczonych (18,3%), Danii (20,6%), a zwłaszcza Holandii (27%) [1, 3, 7]. U 3,5% holenderskich dawców oddających krew w okresie 2011–2012 wykryto IgM anti-HEV, a w trakcie badania osocza z 45 415 donacji (w pulach) wykryto HEV RNA u 17 krwiodawców. Skalę zakażeń wśród dawców krwi w Holandii na podstawie przytoczonych wyników badań najbardziej uzmysławia stwierdzenie, że w kraju tym średnio raz dziennie pobiera się donację zakażoną HEV [7]. Prawie u wszystkich tych dawców stwierdzono genotyp HEV-3, tożsamy z genotypem zakażającym świnie, co wskazuje na odzwiercące pochodzenie zakażenia, najprawdopodobniej w wyniku spożycia niedogotowanej wieprzowiny [1, 2, 3, 7]. Z kolei w Niemczech seroprevalencja w ogólnej populacji wynosiła 17%, wśród krwiodawców w 2011 roku — 6,8%, natomiast HEV RNA wykryto w 0,08% donacji [2, 8]. Wirus HEV był także wykrywany w pulach osocza przeznaczonego do frakcjonowania w Europie, Ameryce Północnej i Azji, natomiast nie wykryto jego obecności w badanych 51 075 donacjach ze Stanów Zjednoczonych [2, 9, 10]. Wykazano, że częstość występowania RNA HEV wyniosła 1:7198 donacji wśród szwedzkich i 1:4525 wśród niemieckich dawców osocza. Obecność RNA HEV stwierdza się w około 10% dużych pul osocza [9, 10]. W pulach osocza z Europy i Ameryki Północnej wykrywa się genotyp 3, a w pulach pochodzących z Azji — genotyp 4 [10].

Pierwszy opisany przypadek przeniesienia zakażenia HEV drogą transfuzji krwi miał miejsce na Hokkaido w Japonii w 2004 roku. Wirusa wykryto u chorego z ostrym zapaleniem wątroby po przetoczeniach krwi od 23 dawców podczas operacji kardiochirurgicznych [3]. Jak wynika z jednej z pierwszych analiz przeprowadzonych w różnych krajach, większość zgłoszonych przypadków stanowili chorzy, którym przetaczano liczne składniki krwi w przebiegu chorób nowotworowych układu krwiotwórczego i chłonnego, otrzymujący chemioterapię z powodu nowotworów litych lub poddawani hemodializom [3]. Zdecydowana większość dawców pozostawała bezobjawowa. W Anglii pierwsze przeniesienie HEV ze składnikiem krwi — osoczem opisano w 2006 roku [11]. W przeprowadzonej w tym kraju szerszej analizie przypadków przeniesienia

zakażenia wraz ze składnikami krwi otrzymanymi od 79 zakażonych dawców seronegatywnych w czasie donacji stwierdzono, że 43 chorym przetoczono 62 składniki krwi przed identyfikacją zakażonej donacji. Zakażonych zostało 18 (42%) z nich [12]. Chociaż u biorców powszechnie wystąpił wzrost aktywności aminotransferaz, to chorobowość była niewielka — tylko u jednej osoby wystąpiło łagodne potransfuzjne WZW. W 2007 roku we Francji opisano przeniesienie HEV u dziecka przez transfuzję KKCz i KKP [13], a w 2013 roku w Niemczech udokumentowano przypadek przeniesienia HEV w wyniku przetoczenia KKP z aferezy [8]. Warto podkreślić, że ładunek wirusa w tym preparacie był niewielki, ale otrzymał go pacjent leczony immunosupresyjnie [8]. Wirus może być przeniesiony z każdym składnikiem krwi. Najczęściej z KKCz, ale także z KKP zlewanym i otrzymanym z aferezy, koncentratem granulocytarnym, świeżo mrożonym osoczem (FFP, *fresh frozen plasma*) i krioprecypitatem [2, 3, 12, 14]. Nie obserwowano przeniesienia HEV z produktami krwiopochodnymi, ale pojawiają się niekiedy przypuszczenia, że stężenie wirusa w tych produktach może być poniżej progu jego wykrywalności [10]. Przeniesieniu zakażenia HEV sprzyjają niski poziom przeciwciał anti-HEV i większe stężenie wirusa w donacjach [2, 8, 10, 12].

Profilaktyka zakażeń HEV

Ogólna profilaktyka zakażeń HEV opiera się na zasadach postępowania z chorobami zakaźnymi przenoszonymi drogą pokarmową, to znaczy picie wody niezanieczyszczonej, zapewnieniu dobrych warunków sanitarnych i właściwej higieny osobistej [1, 2, 4]. W 2011 roku w Chinach dopuszczono do stosowania rekombinowaną szczepionkę przeciwko HEV. Okazała się ona skuteczna i dobrze tolerowana, nie jest jednak jeszcze zalecana do rutynowego podawania, zwłaszcza na obszarach, gdzie dominują inne niż w Chinach genotypy HEV [2, 4, 15].

Profilaktyka przeniesienia zakażenia z krwią jest trudna. Z uwagi na bezobjawowy w większości przypadków przebieg zakażenia nie ma klinicznych podstaw do dyskwalifikacji zakażonych dawców. W przypadku dawców powracających z obszarów tropikalnych przeniesieniu zakażenia HEV z pobraną krwią może zapobiec ich automatyczna dyskwalifikacja z powodu obecnej na tych terenach malarii [2]. Inaktywacja czynników zakaźnych w składnikach krwi w przypadku HEV jest zawodna z uwagi na brak otoczki wirusa. Nieskuteczne okazało się poddawanie osocza procedurze rozpuszczalnik-detergent (SD, *solvent-detergent*), również inak-

tywacja przy użyciu amotosalenu nie zapobiegła przeniesieniu HEV z przetoczonym KKP [2, 16]. Ponadto wykazano, że nawet niewielki ładunek wirusa może spowodować zakażenie u pacjenta poddanego immunosupresji [8].

Wyrażana jest opinia, że dane epidemiologiczne odnoszące się do zakażeń HEV mogą być niedoszacowane [3, 4]. Istotną trudnością w ocenie znaczenia zakażeń HEV jest niewielka dostępność metod diagnostycznych. Jednocześnie wzrasta świadomość zagrożenia, jakim może być zakażenie HEV dla znacznej populacji biorców krwi z zaburzeniami układu odpornościowego, którym w krajach rozwiniętych przetacza się 30–40% składników krwi [8]. Część autorów przedstawionych tu publikacji rozważa możliwość wprowadzenia badań NAT u krwiodawców, zwłaszcza w krajach o wysokiej prevalencji [8, 12, 14, 16], jednak jednolite stanowisko w tej kwestii jest jeszcze dalekie od wypracowania.

Konflikt interesów

Praca powstała na podstawie wykładu wygłoszonego podczas seminarium „Postępy w badaniach przeglądowych dawców krwi” (Warszawa, 5–6 października 2015 r.), organizowanego przez Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o. pod nadzorem merytorycznym Instytutu Hematologii i Transfuzjologii w Warszawie.

Piśmiennictwo

1. Kumar S., Subhadra S., Singh B., Panda B.K. Hepatitis E virus: the current scenario. *Int. J. Infect. Dis.* 2013; 17: e228–e233.
2. Arbeitskreis Blut, Untergruppe „Bewertung Blutassoziierter Krankheitserreger“. Hepatitis E virus. *Transfus. Med. Hemother.* 2009; 36: 40–47.
3. Kumar N., Sarin S.K. Hepatitis E — is it a risk to transfusion safety? *Asian J. Transfus. Sci.* 2013; 7: 1–3.
4. Hepatitis E. WHO Fact sheet N°280 Updated July 2015. Dostępny <https://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/>
5. Bettinger D., Schorb E., Huzly D. i wsp. Chronic hepatitis E virus infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: an important differential diagnosis for graft. *Ann. Hematol.* 2015; 94: 359–360.
6. Manka P., Bechmann L.P., Coombes J.D. i wsp. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2015; 13: 1836–1842.
7. v Slot E., Hogema B.M., Riezebos-Brilman A., Kok T.M., Molier M., Zaaijer H.L. Silent hepatitis E virus infection in Dutch blood donors, 2011 to 2012. *Eurosurveillance* 2013; 18.
8. Huzly D., Umhau M., Bettinger D. i wsp. Transfusion-transmitted hepatitis E in Germany. 2013. *Eurosurveillance* 2014; 19.
9. Baylis S.A., Gartner T., Nick S., Ovemyr J., Blumel J. Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States. *Vox Sang.* 2012; 103: 89–90.
10. Baylis S.A., Koc Ö., Nick S., Blümel J. Widespread distribution of hepatitis E virus in plasma fractionation pools. *Vox Sang.* 2012; 102: 182–183.
11. Boxall E., Herborn A., Kochethu G. i wsp.. Transfusion-transmitted hepatitis E in a nonhyperendemic country. *Transfus. Med.* 2006; 16: 79–83.
12. Hewitt E.P., Samreen Ijaz S., Brailsford S.R. i wsp. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014; 384: 1766–1773.
13. Colson P., Coze C., Gallian P., Henry M., De Micco P., Tamalet C. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg. Infect. Dis.* 2007; 13: 648–649.
14. Feray C., Pawlotsky J.M., Roque-Afonso A.M., Samuel D., Dhumeaux D. Should we screen blood products for hepatitis E virus RNA? *Lancet* 2014; 383: 218.
15. Zhu F.C., Zhang J., Zhang X.F. i wsp. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376: 895–902.
16. Hauser L., Roque-Afonso A.E., Beylouné A. Hepatitis E transmission by transfusion of Intercept blood system-treated plasma. *Blood J.* 2014; 30: 123.