



Hepatitis E

Curso de residentes AEEH

Maria Buti

Hospital Universitario Vall d'Hebron
Ciberehd del Instituto Carlos III
Barcelona



Hepatitis E

- Identificado en 1982 en muestras de un brote epidémico 1955 en Nueva Delhi
 - (>30.000 casos)



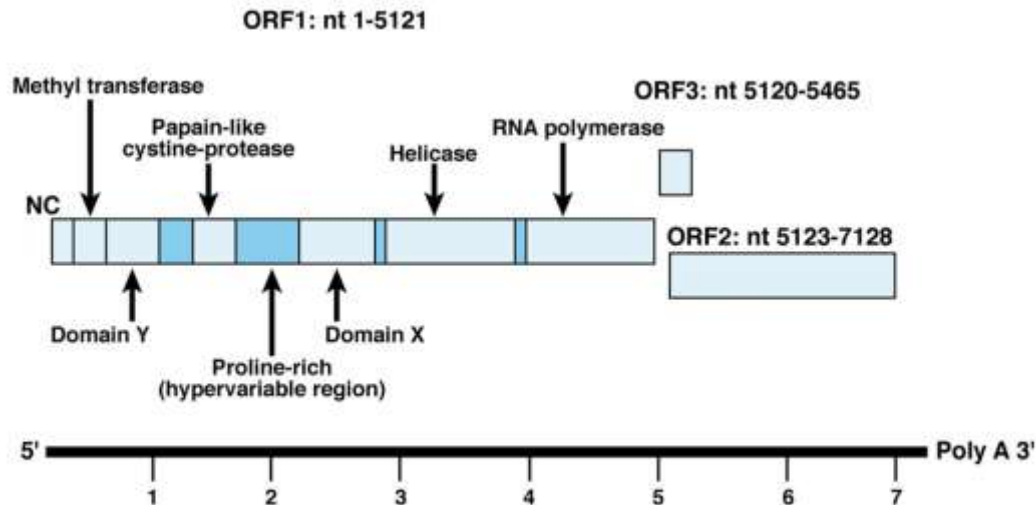
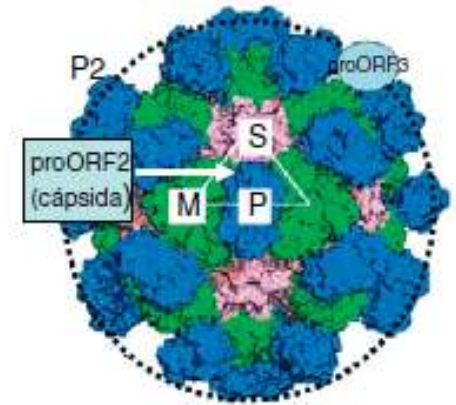
- Denominado **E** por sus características:
 - Transmisión **E**ntérica fecal-oral
 - **E**pidémica

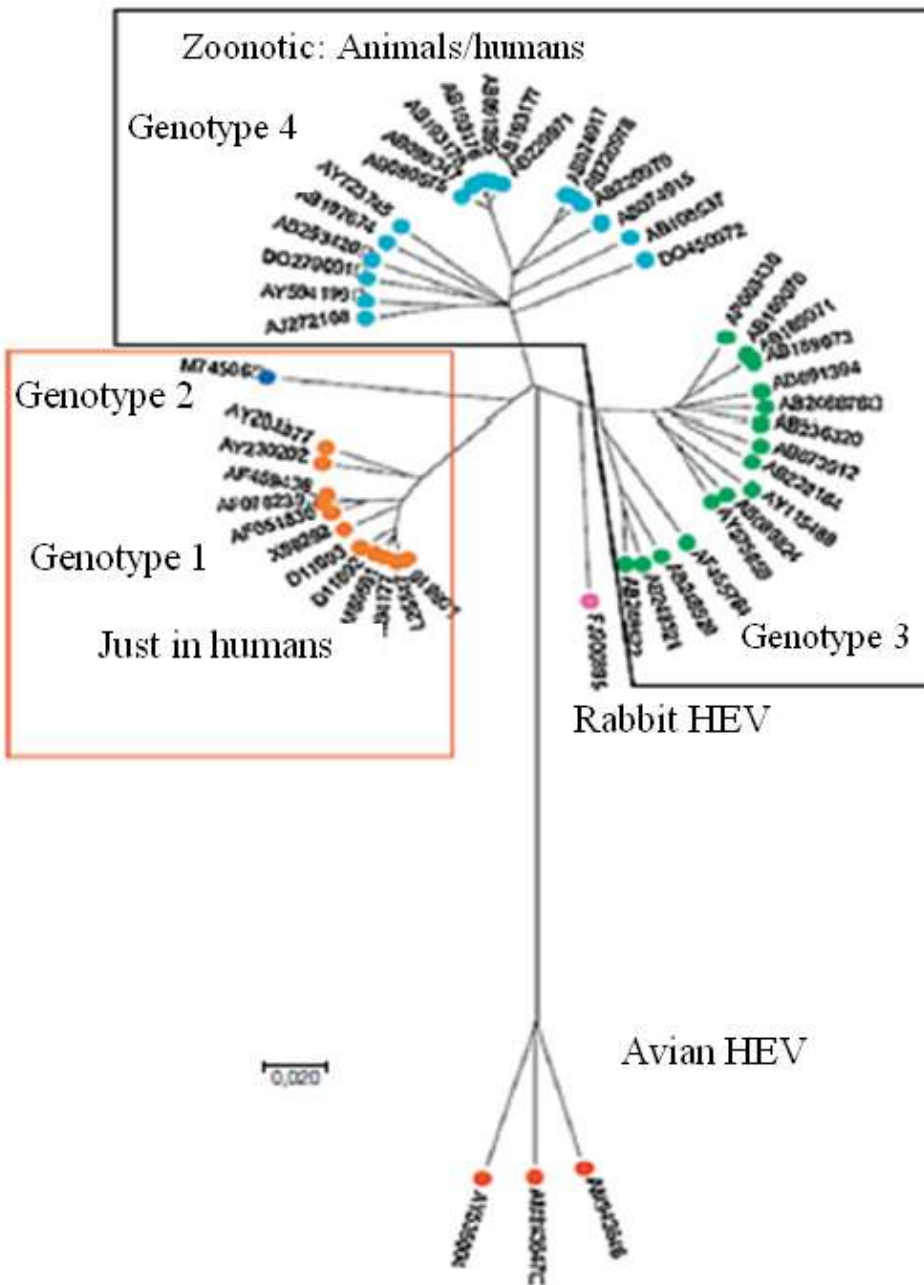


- Hepatitis aguda y Crónica
- Única hepatitis vírica con reservorio animal: Zoonosis

Virología

- Partícula icosaohédrica 32 nm
- Genoma RNA de cadena única positiva
- **3 ORF (open reading frames):**
 - **ORF1:** proteínas no estructurales
 - **ORF2:** proteína de la cápside
 - **ORF3:** fosfoproteína reguladora multifactorial





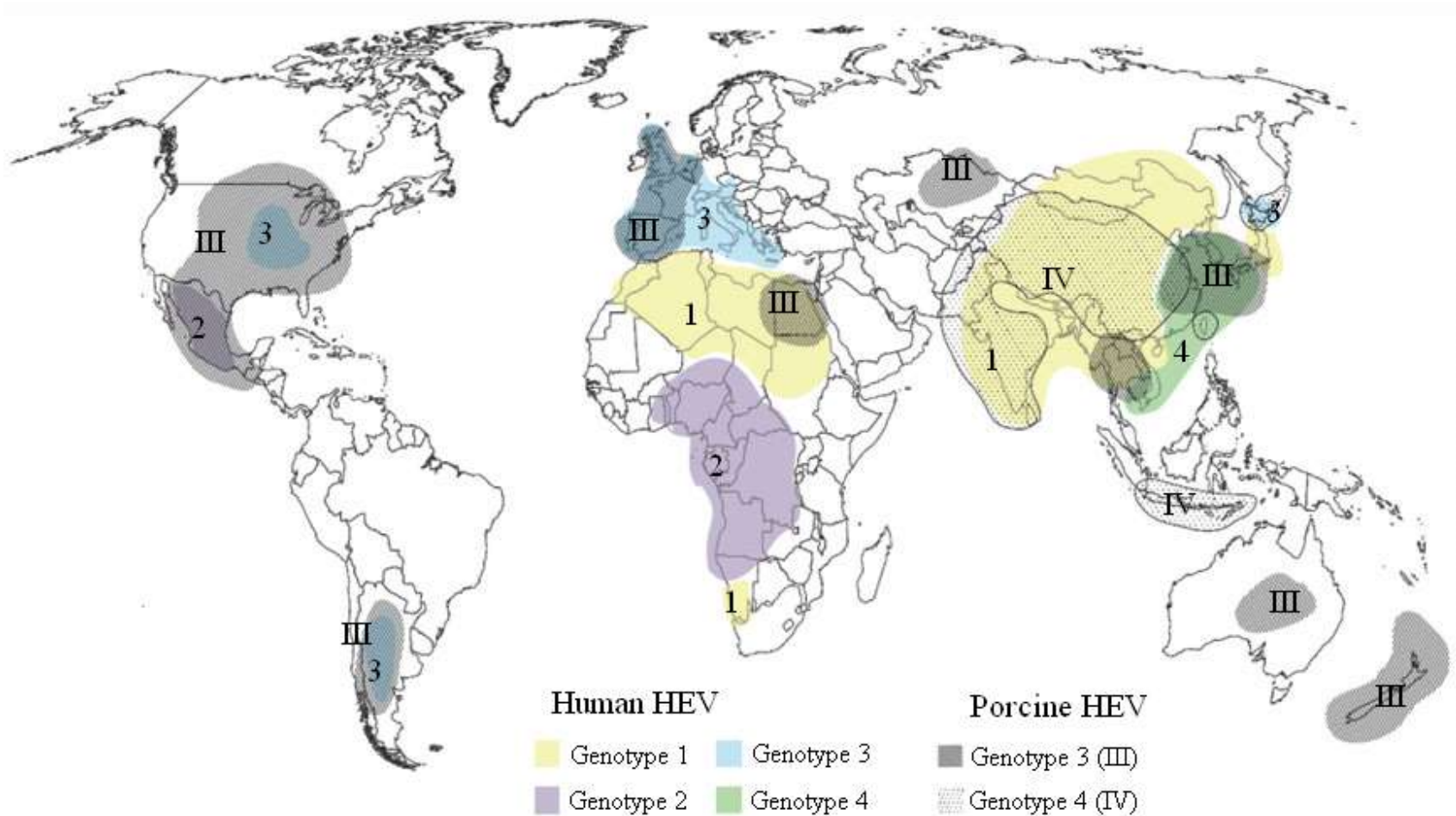
- Hepevirus
- Familia Hepeviridae
- 5 genotipos – un único serotipo
- Genotipo 5 – sólo descrito en aves

Importancia actual de la hepatitis E

A nivel mundial cada año:

- 3.400.000 hepatitis agudas E
- 57.000 muertes relacionadas con VHE
- ? Hepatitis crónica E

Distribución mundial VHE



Hepatitis E Genotipos 1 y 2

Huésped	Estrictamente humano
Relación con epidemias	Si
Transmisión	Fecal-oral (agua contaminada)
Distribución geográfica	Genotipo 1- Asia Genotipo 2- África y Mexico

10 died, 1500 taken ill of jaundice outbreak in Biratnagar

Tuesday, May 13th, 2014 | Posted by Suvash Sharma

KATHMANDU, Nepal—Ten people were died and as many as fifteen hundred people were taken ill due to Jaundice outbreak in Biratnagar, located in the eastern province of Nepal.

Laboratory tests of samples taken from the jaundice hit area found that more than 90 percent of the patients are suffering from hepatitis E. The test reports show consumption of contaminated water induced waterborne infection.

Experts also said consumption of water contaminated with faecal coliform is the major cause behind outbreak of the disease. Four out of 10 water samples from the jaundice-hit areas in Biratnagar contained a high level of faecal E.col, according to the tests carried out by the National Public Health Laboratory (NPHL).



Patients receiving treatment at a local hospital. Image: ekantipur.com

Nepali earthquakes and the risk of an epidemic of hepatitis E

THE LANCET

Abril 2014: 1861 casos y 14 fallecidos

Epidemias de VHE en la última década

Pais	Año	No Casos	Mortalidad	Casos embarazadas	Mortalidad embarazadas
Nepal	2014	7.000	14 (0.2%)	50	0
Sudán Sur	2012-2013	5.080	101 (2%)	211	22 (10%)
India	2012	>5.010	36 (0.7%)	-	-
Bangladesh	2008-2009	4.751	17 (0.4%)	270	4 (1.5%)
Uganda	2007-2009	>10.196	160 (1.6%)	-	-
Pakistan	2005	>1.200	-	-	-
Sudán	2004	2.621	-	-	-

Shrestha A, *et al.* Emerging infectious diseases, 2014;21(4):711-713. Centers for Disease C, Prevention. Investigation of hepatitis E outbreak among refugees -Upper Nile, South Sudan, 2012-2013. MMWR. Morbidity and mortality weekly report. 2013; 62(29): 581-586;Boccia D, *et al.* Clinical infectious diseases 2006; 42(12): 1679-1684; Baqir M, *et al.* Asian Pacific journal of tropical biomedicine. 2012;2(1): 76-79; Ahmed JA, *et al.* Emerging infectious diseases. 2013; 19(6):1010-1012.

VHE en países subdesarrollados

- Hepatitis aguda en niños y adultos jóvenes
- Más frecuente en varones
- Tasa de mortalidad del 1 al 15%



Embarazadas:

- Tasa mortalidad hasta 19%
- Alta tasa de prematuridad y mortalidad perinatal

Diferencias entre genotipos

Genotipos 1 y 2	Genotipo 3 y 4
Estrictamente humano	Humanos y mamíferos
Epidemias	Casos Aislados
Fecal-oral (agua contaminada)	Zoonosis Transfusión hemoderivados Trasplante órgano sólido
Genotipo 1- Asia Genotipo 2- África y México	Genotipo 3- Europa, países desarrollados este asiático Genotipo 4- Francia, Italia, Alemania Bélgica (cerdos)

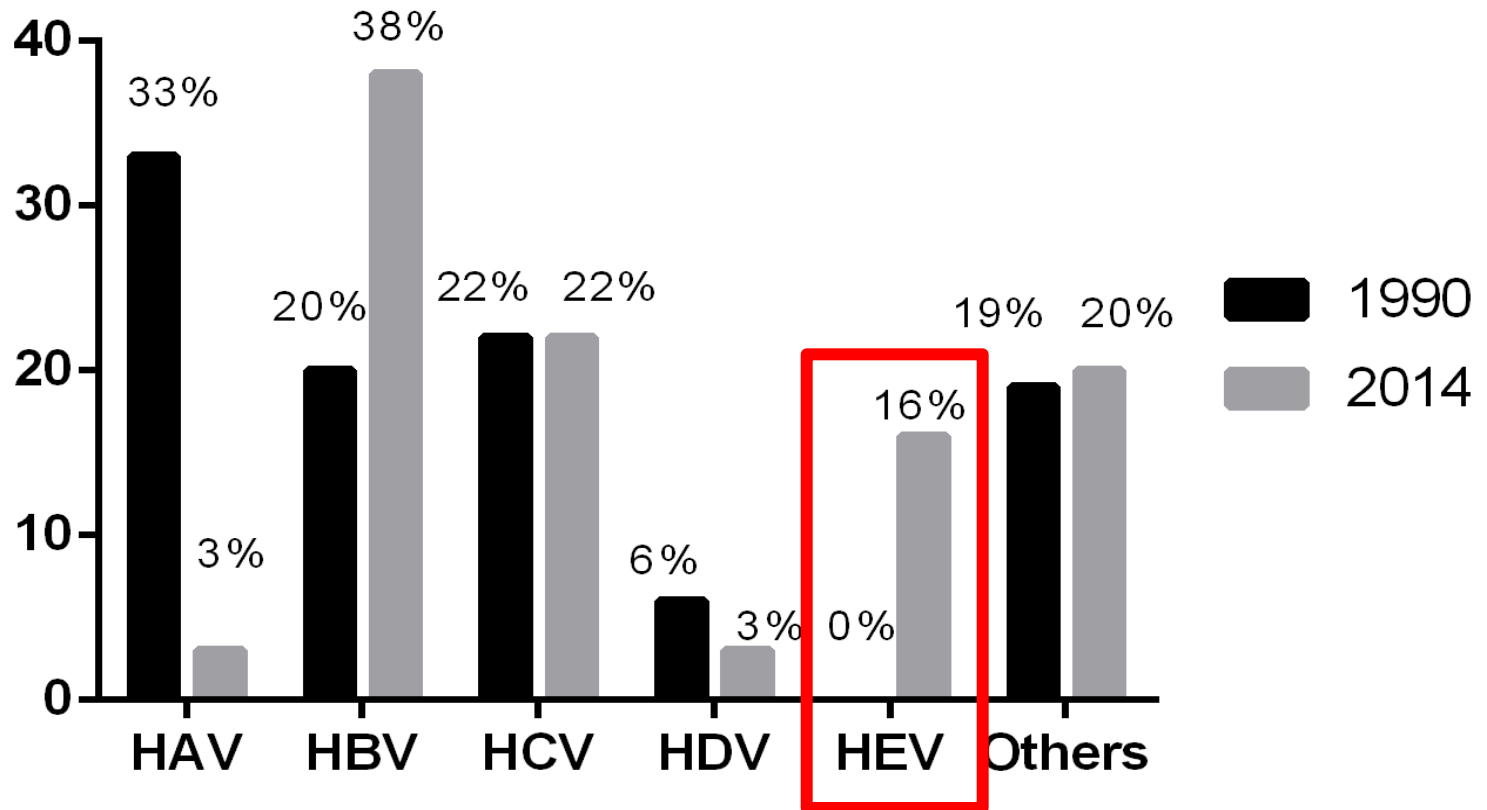
Genotipos 3 y 4 del VHE países desarrollados

- Fuente principal de infecciones: **zoonosis**
- Excepcionalmente: THO, Transfusiones
- RNA VHE aislado en múltiples animales (conejos, jabalís, cerdos...)
- **Factores de riesgo de infección:**
 - Ingesta de carne cruda
 - Ingesta de salchichas caseras
 - Ingesta de carne de caza
 - Manipulación de carne



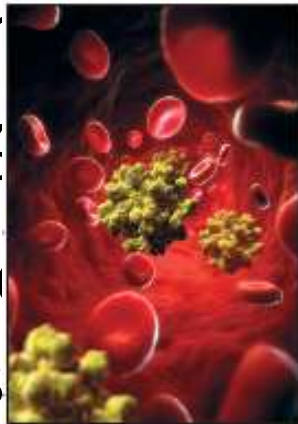
Hepatitis aguda E en Barcelona

Comparison of the main causes of acute viral hepatitis



Creciente evidencia de transmisión mediante transfusiones... en Francia

- 267 trasplantados de órgano sólido
- Com serología pre y posttrasplante
- 10% s | Should we screen blood products for hepatitis E virus RNA ?
- Asoci or bio
- plas terapéutico



(RR 2.6; 95% CI, 1.09 to 6.31)

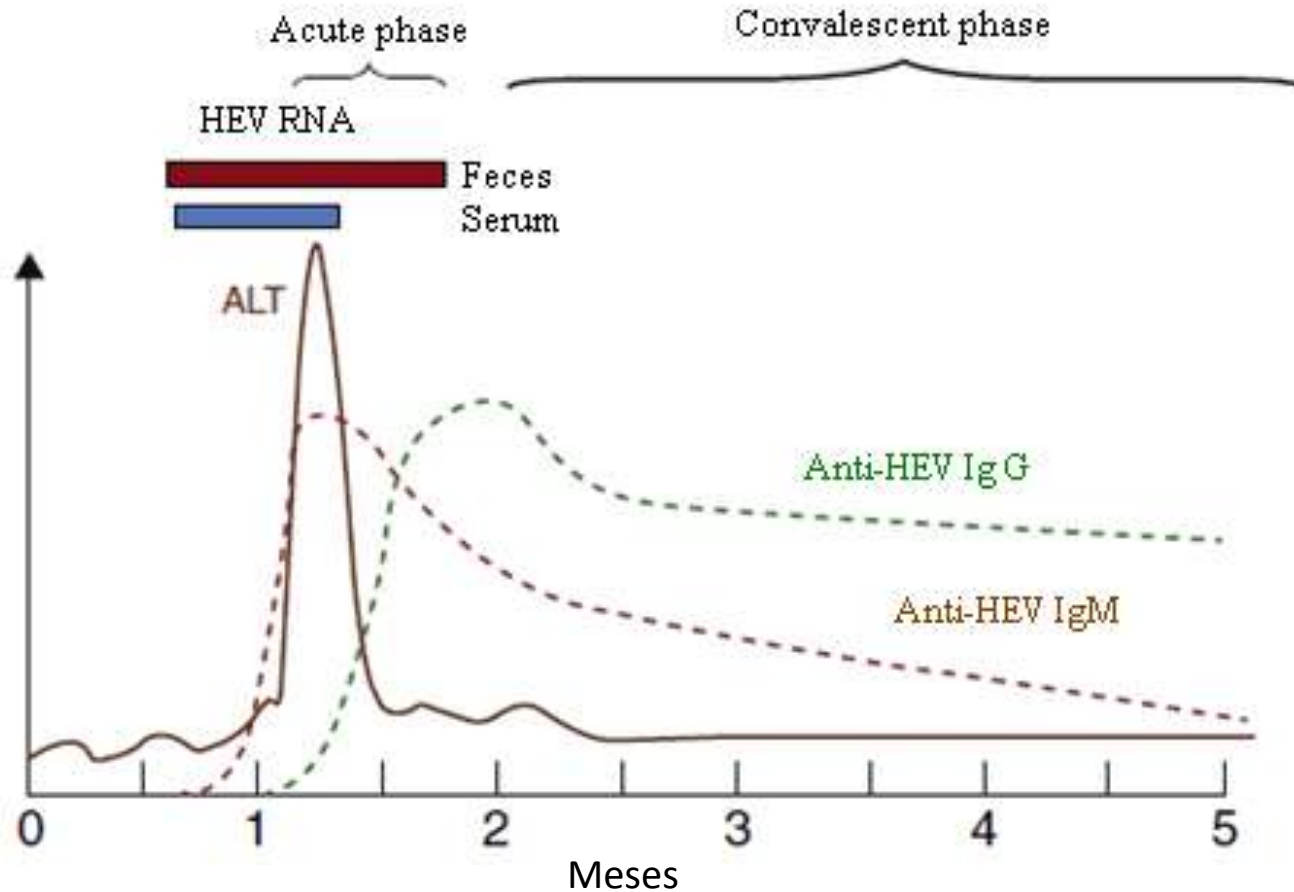
Detección de RNA VHE en donantes sanos

País	Año	Autor	RNA VHE
Escocia	2013	Cleland	1/14.520
Estados Unidos	2013	Xu	0/1.939
Holanda	2013	Slot	17/40.176 (1/2.363)
Alemania	2014	Juhl	4/1.019 (1/4.252)
España	2015	Sauleda	3/9.998 (1/3.332)

Cleland A, *et al.* Vox Sang 2013;105:283-9
Xu C, *et al.* Transfusion. 2013;53:2505-11
Juhl D, *et al.* Transfusion. 2014;54:49-56
Slot E, *et al.* Euro Surveill. 2013 ;18(31)
Sauleda S, *et al.* Transfusion 2015;55:972-9

Hepatitis aguda E

Diagnóstico



Diagnóstico Serológico Hepatitis aguda E: Anti-VHE de tipo IgM

✓ ELISA contra epitopos:

- ORF2: Wantai, in-house assays
- ORF2 y ORF3: Adaltis, Mikrogen, Genelabs

Test	In-house assays	Mikrogen [Menarini, Germany]	Wantai [China]	Adaltis [Eurobi, Fran ce]	Mikrogen [Menarini, Germany]	Genelabs [Singapore]
Sensitivity	98% G1	92%	85%	87,5%	92%	82%
Specificity	78- 93% G1	96%	99,6%	100%	96%	100%

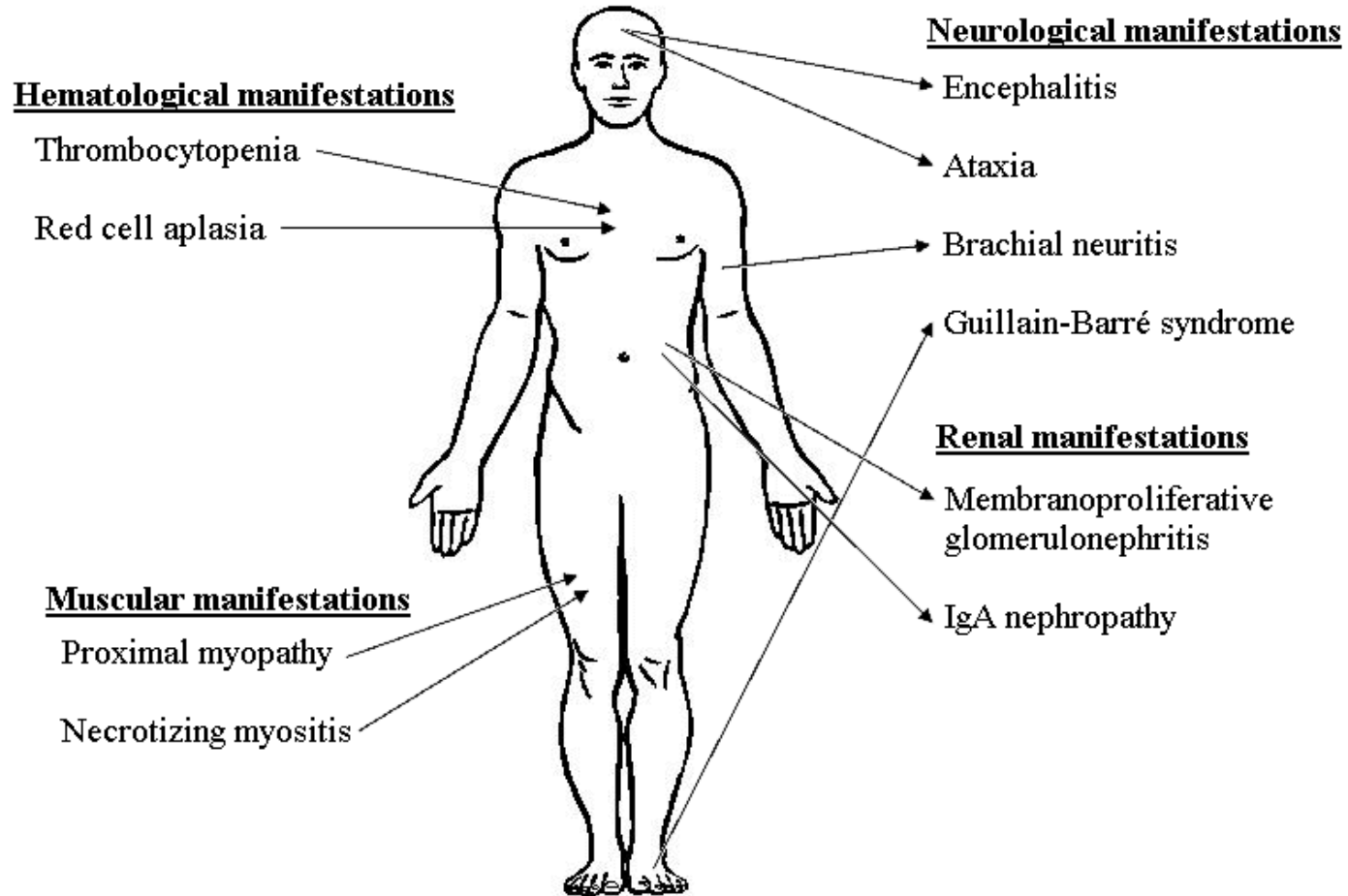
Hepatitis Aguda E

¿Pacientes de riesgo?

En todos los casos de hepatitis aguda debería descartarse la hepatitis E

- Mayores de 60 años
- Casos de hepatitis colestásica
- Pacientes inmunocomprometidos
- Manifestaciones extrahepáticas

Manifestaciones extrahepáticas VHE



Hepatitis aguda E

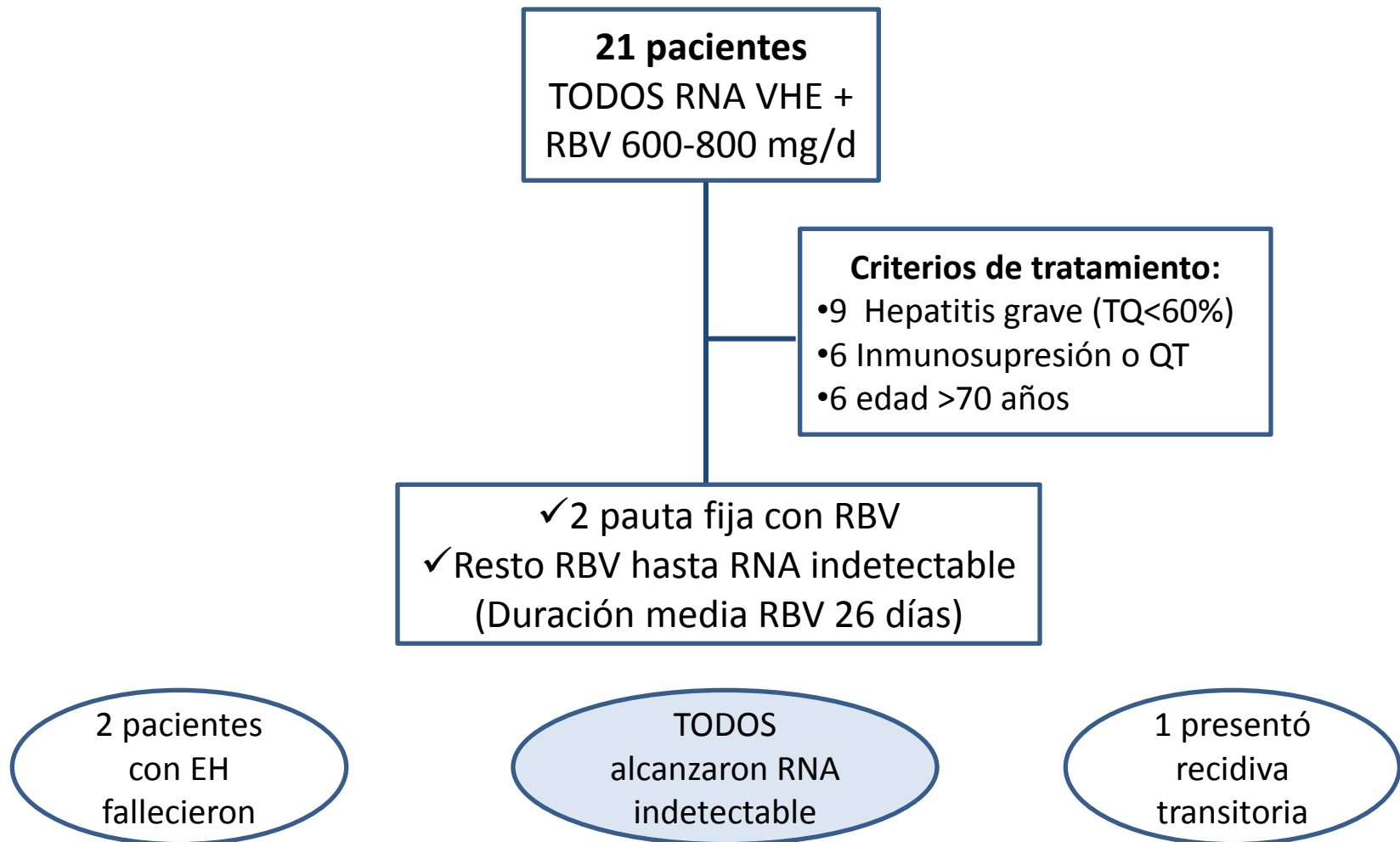
Pronóstico

En la mayoría de los casos es una infección autolimitada

- Peor pronóstico en países desarrollados
 - Mayor edad
 - Enfermedad hepática previa
- **Alta morbilidad y mortalidad asociada a acute-on-chronic liver failure**
 - Mortalidad: 33-76%
 - Cirrosis previamente no diagnosticada (alcohólica)
 - Genotipo 1 y 3

Hepatitis aguda E- Papel de la Ribavirina

Estudio retrospectivo Francia



Prevalence of Hepatitis E Virus Infection in Liver Transplant Recipients

GASTROENTEROLOGY 2010;139:1612-1618

CLINICAL—LIVER, PANCREAS, AND BILIARY TRACT

patitis

Ribavirin Therapy Inhibits Viral Replication on Patients With Chronic Hepatitis E Virus Infection

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

REVIEW ARTICLE

CURRENT CONCEPTS

Hepatitis E

Chronic Hepatitis

Annals of Internal Medicine

Chronic Hepatitis E Virus Infection: Successful Virologic Response to Pegylated Interferon- α Therapy

Hepatitis crónica E

Relevancia clínica

Fibrosis hepática y riesgo de progresión a cirrosis

➤ Trasplantados de órgano sólido o TPH

Autor, año	Trasplante	Incidencia RNA-VHE
Haagsma EB, 2009	Hígado	1,75%
Pischke S, 2010	Hígado	2,9%
Legrand-Abravanel F, 2011	Hígado, Riñón, páncreas	5.65%
Pischke S, 2012	Corazón	1,5%
Legrand-Abravanel F, 2013	Hígado o riñón	3,1%
Versluis J, 2013	Progenitores hematopoyéticos	2,4%

- **Infección por VIH**
- **Neoplasias hematológicas y quimioterapia**
- **Tratamiento inmunosupresor**



Prevalencia?
Factores de
riesgo?

Sospecha de hepatitis crónica E

- Causa de citolisis persistente en pacientes trasplantados, inmunosuprimidos o cirróticos
- No utilidad de la serologías para el diagnóstico



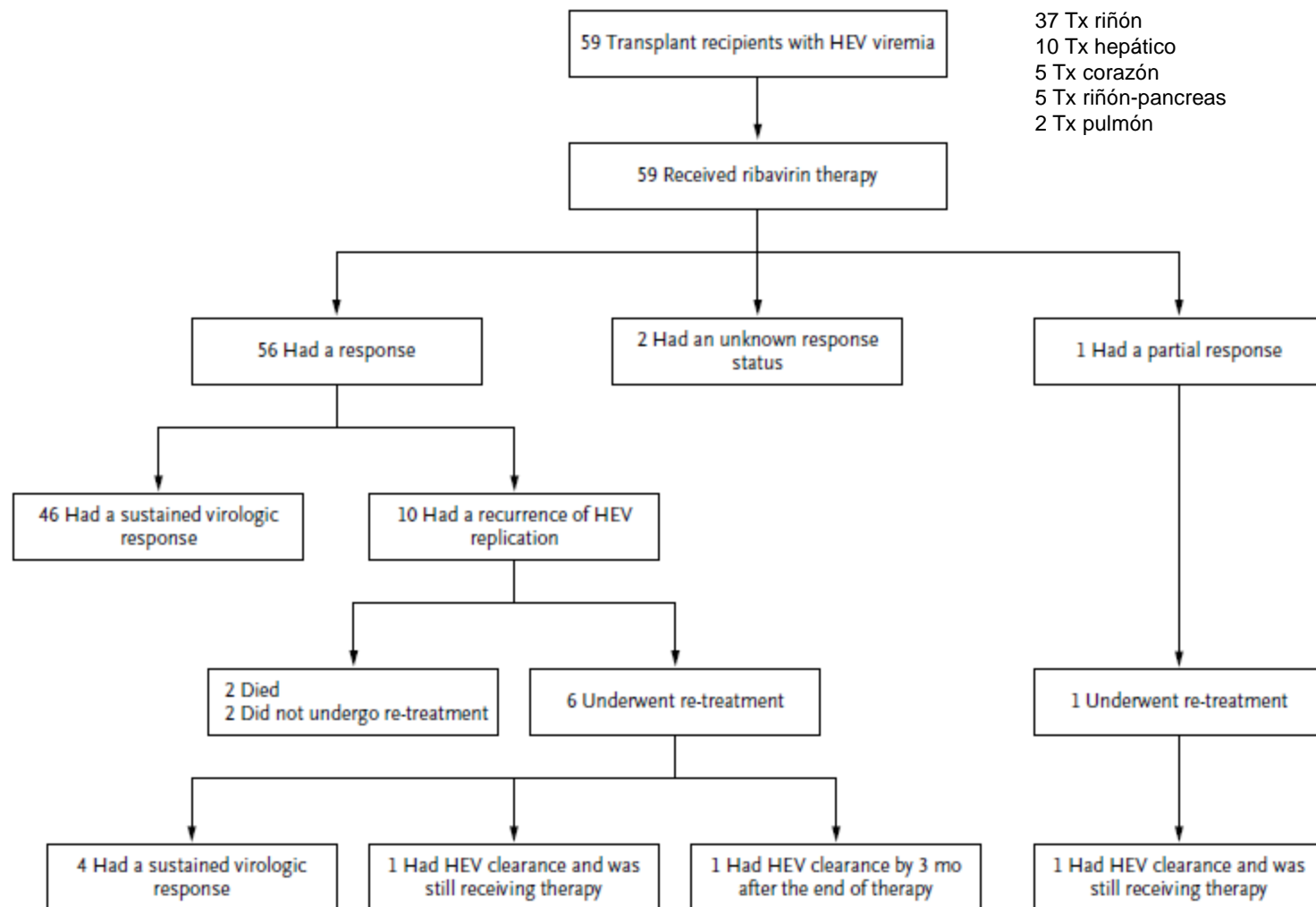
Tratamiento de la hepatitis crónica E

Ribavirin vs Peg-IFN

	RIBAVIRINA	PEG-INTERFERON
Número de pacientes	18	5
RNA VHE basal	5.79 Log10 IU/mL	6.04 Log10 IU/mL
RNA VHE semana 4	3.09 Log10 IU/mL	3.91 Log10 IU/mL
% RNA VHE semana 4	61.1% (11/18)	60% (3/5)
RV final tratamiento	100%	100%
% Recidivas	27.7% (5/18)	20% (1/5)

Tratamiento de la hepatitis crónica E

Ribavirina en trasplantados



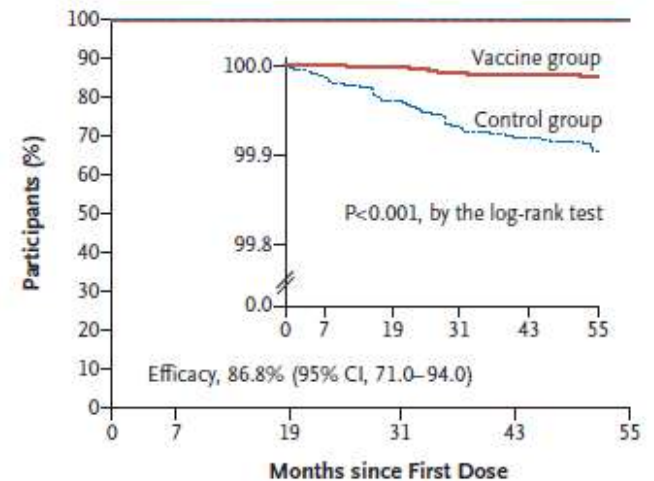
Hepatitis E

Vacuna HEV 239 (China)

✓ Eficacia 87% a los 4 años y medio

Grupo vacuna	Grupo control
0.3 casos/10.000 personas-año	2.1 casos/10.000 personas-año

✓ No aumenta el riesgo de abortos es
anomalías congénicas en mujeres e



X Basada en VHE genotipo 1

X No datos en cirróticos, inmunosuprimidos y ancianos

Investigación sobre Hepatitis E en España

Proyecto de investigación clínica independiente ICI14/00367



1. **Screening de infección crónica por VHE en pacientes inmunosuprimidos con ALT persistentemente elevadas**

Trasplantados

Hígado
Riñón
Pulmón
Corazón
TPH

Cirrosis
Infección por VIH
IRC terminal

Tratamiento
inmunosupresor

2. **Ensayo clínico con dos estrategias de tratamiento para la infección crónica y aguda grave por VHE**

Conclusiones

- 🍷 Número creciente casos de hepatitis aguda E
- 🍷 Principal vía de transmisión: ingesta/ manipulación carne cruda
- 🍷 Alta morbilidad y mortalidad en pacientes con enfermedad hepática previa
- 🍷 Hepatitis E crónica puede progresar a cirrosis
- 🍷 Ribavirina es un tratamiento eficaz para hepatitis E aguda grave y crónica