

**INFEZIONE DA HEV:
UPDATE EPIDEMIOLOGICO CLINICO**

**Dario Bartolozzi
SOD Malattie Infettive e Tropicali
AOU Careggi**

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Il sottoscritto **Dario Bartolozzi** consapevole che chiunque rilasci dichiarazioni mendaci è punito ai sensi del codice penale e delle leggi speciali in materia, ai sensi dell'art. 3.3 sul Conflitto di Interessi, pag. 17 del Reg. Applicativo dell'Accordo Stato-Regione del 5 novembre 2009,

Dichiara

che negli ultimi due anni ha avuto i seguenti rapporti anche di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

Abbvie, Gilead, Janssen, Merck, Viiv
(solo dopo approvazione dell'incarico da parte della AOU Careggi)

Presentazione in DEA

- Donna italiana (Pistoia), 44 anni
- Diarrea cronica al ritorno da viaggio in India (rientro in Italia il 9 Marzo)
- Da 2 giorni feci acoliche ed urine ipercromiche
- Non uso di SS od altri comportamenti a rischio

Anamnesi

- Genitori viventi in buona salute, figlia unica
- Fotografa
- Ricorda CEI
- Vaccinazioni: HAV 1° 2006 2° 2011,
MenACW135Y 2011, Colera 2011
- Viaggi precedenti: Uganda 2011, India 2013,
Alaska 2014

Anamnesi patologica remota

- A fine Dicembre prurito intenso per cui eseguiva esami ematici con riscontro (ALT 73, AST 79)
- HBsAg NEG, AntiHBcIgM NEG, AntiHBcIgG NEG (in seguito eseguita vaccinazione), HCVAb NEG, HAVAb NEG

Anamnesi patologica prossima



- 2 Marzo: New Delhi
- 4 Marzo: Agra
- 5-6 Marzo: Vrindavan
- 7 Marzo: New Delhi

Durante il viaggio non ha avuto problemi di salute

EO/EE/Esami strumentali

- **Paziente lucida, vigile e collaborante**
- **PV nella norma : PA 110/70, FC 71, T° 37,6**
- **Addome trattabile, non dolente né dolorabile**
- **Subittero sclerale, urine ipercromiche**

- **GB 7530, Creatinina 0.63, ALT 1116, ALP 501, GGT 423, Bil 3,9**
- **PT 78%**

- **ECO addome: «Fegato nei limiti morfo-dimensionali ed ecostrutturali. Colecisti distesa; alitiasica; non dilatazione delle vie biliari. Non tumefazioni in sede pancreatica. Aorta addominale con calibro nei limiti. Milza nella norma. Reni in sede nei limiti morfo-dimensionali ed ecostrutturali. Non dilatazione calico-pielica bilaterale. Vescica vuota. Non tumefazioni in pelvi. Non falde fluide libere in addome»**

Diagnosi

Diagnosi: epatite colestatica ndd

17/4 Ricoverata in Osservazione Breve

GB 8430

Creatinina 0.61

ALT 1112 (=)

ALP 471 (=)

GGT 401 (=)

Bil 4,1 (↑)

PT 75%(=)

HBsAg

HCV Ig

HAV Ig

18/4 Trasferimento in MIT

Degenza in reparto MIT (1)

Clinicamente stabile, subittero, mai febbre

HBsAg NEG
HCV Ig NEG
HAV Ig > 100

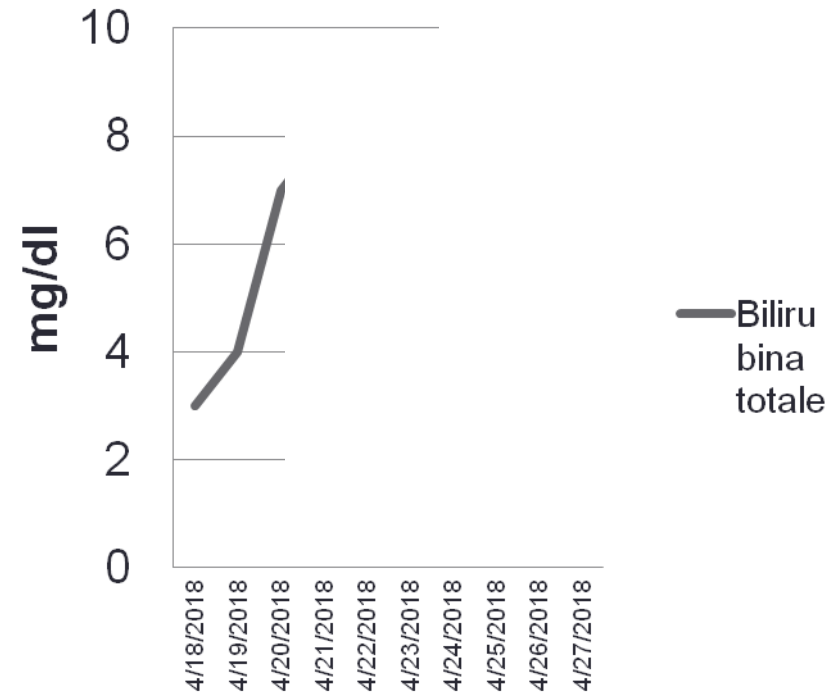
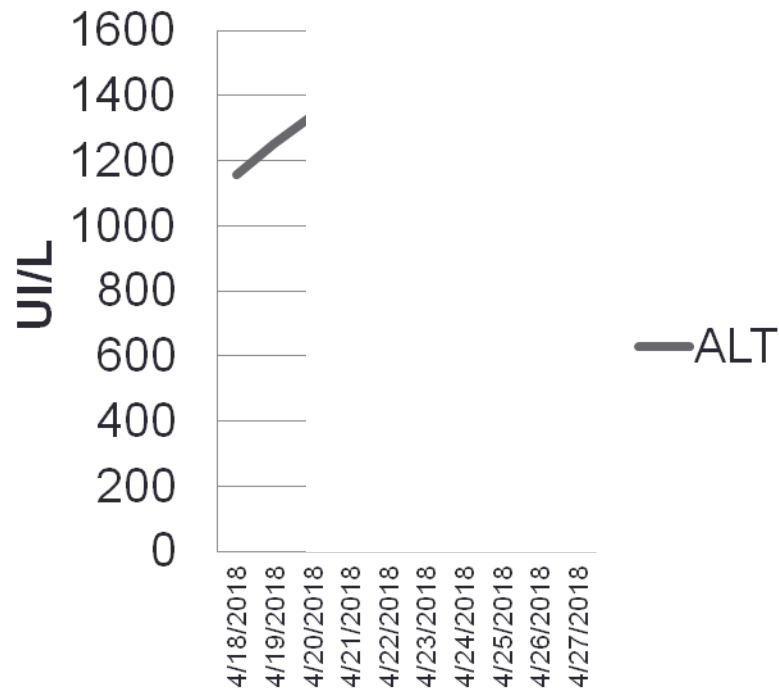
- EBV IgG-IgM, VCA IgM, EA IgG-IgM, EBNA IgG
- CMV IgG-IgM
- HCV-RNA
- HIV Ag/Ab
- HEV IgG-IgM
- Leptospira Ig totali
- Amoeba Ig totali

Copro-R,
Macro-R,
Copro-R

**Terapia con
metronidazolo EV +
azitromicina OS**

Copro-R,

Degenza in reparto MIT (2)



20/04

HCV-RNA NEG

HIV-RNA NEG

CMV IgG-IgM NEG

EBV IgG + IgM -

23/04

Leptospira Ig NEG

Amoeba Ig NEG

HEV IgG-IgM POSITIVE

Degenza in reparto MIT (3)

- **Paziente dimessa dopo 8 giorni di degenza**
- **Obiettivamente parziale risoluzione dell'ittero**
- **Esami ematici nei limiti**
- **Rivalutazione ambulatoriale a distanza (3 mesi):**
- **esami ematici nella norma**

Riflessioni



Seppur raramente, possono coesistere
più infezioni contemporaneamente

**Considerare HEV, ma non solo in
caso di sintomatologia al rientro
da viaggi in zone endemiche**

Considerare microrganismi resistenti

HEV - Epidemiologia

Sebbene il *burden* a livello mondiale è tuttora non noto, si stima che 1/3 della popolazione mondiale sia stata esposta al virus.

Si stima inoltre che ogni anno 20 milioni di persone acquisiscano l'infezione causata dal virus dell'epatite E (HEV), che oltre 3 milioni presentino sintomatologia e che ogni anno si verifichino almeno 600 mila decessi associati all'HEV.

Quindi un sorvegliato speciale

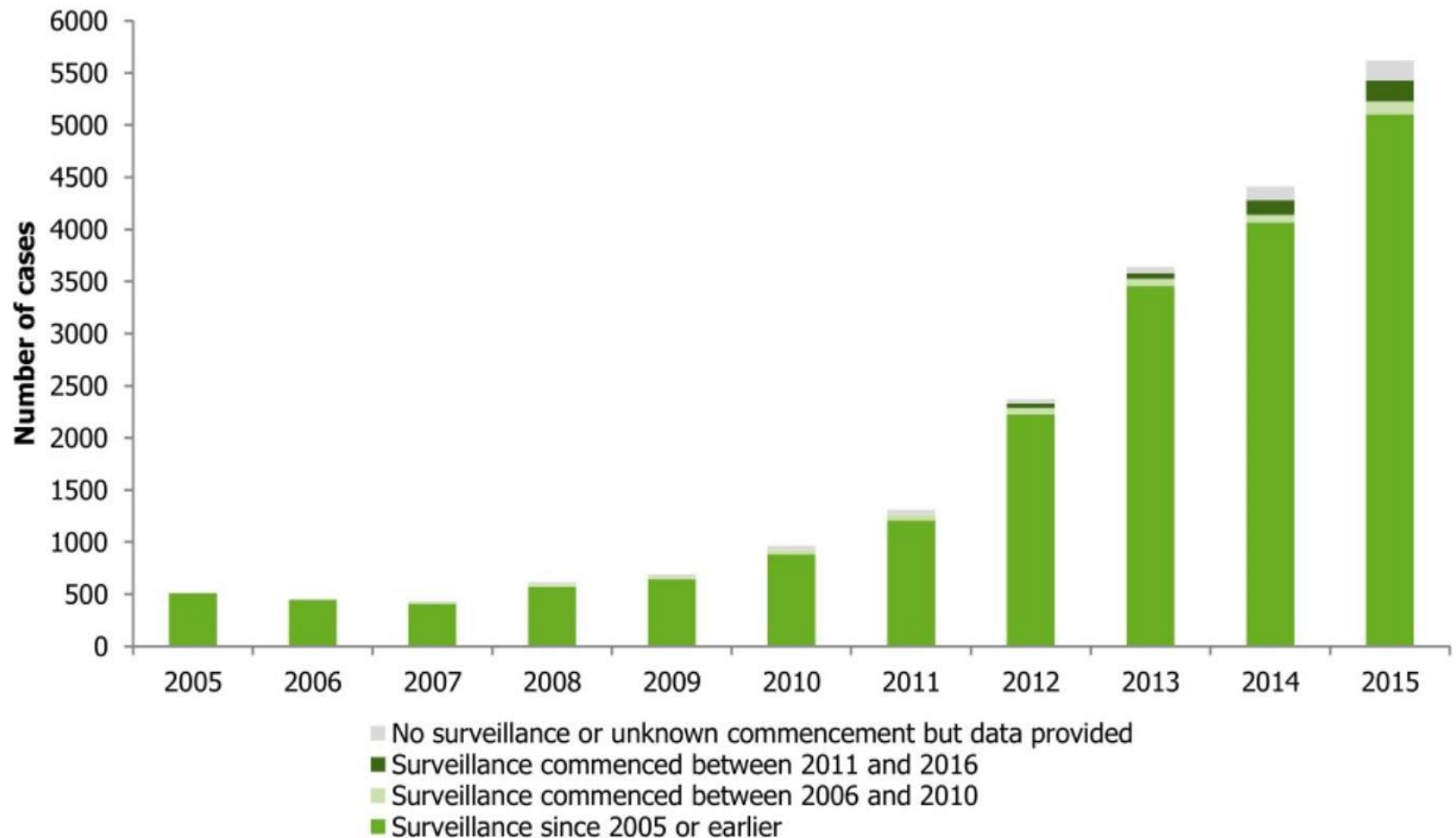
Fonte: Istituto Superiore di Sanità

HEV - Epidemiologia

- Nel 2017 è stato pubblicato da parte dell'ECDC un report sulla sorveglianza **dell'Epatite E in Europa riferito al decennio 2005-2015.**
- In 20 paesi UE sono attivi sistemi di sorveglianza e protocolli consolidati per l'effettuazione di test, mentre nei restanti non viene attuata una sorveglianza specifica; sono state inoltre riscontrate significative differenze nella definizione di caso e nei criteri di laboratorio, clinici ed epidemiologici adottati.
- **I dati epidemiologici europei risultano tuttavia in una probabile sottostima legata al fatto che l'Epatite E non è soggetta a obbligo di notifica a livello UE, e la predisposizione di programmi specifici di sorveglianza è a discrezione dei singoli Stati membri.**
Il 75% delle segnalazioni proviene da Germania, Francia e Regno Unito (che rappresentano il 41% della popolazione totale in UE), paesi in cui il sistema di sorveglianza nazionale è attivo almeno dal 2005, obbligatorio in Germania e volontario in Francia e Regno Unito.

HEV – Epidemiologia

Numero di casi confermati all'anno di epatite E dal 2005 al 2015 in Europa



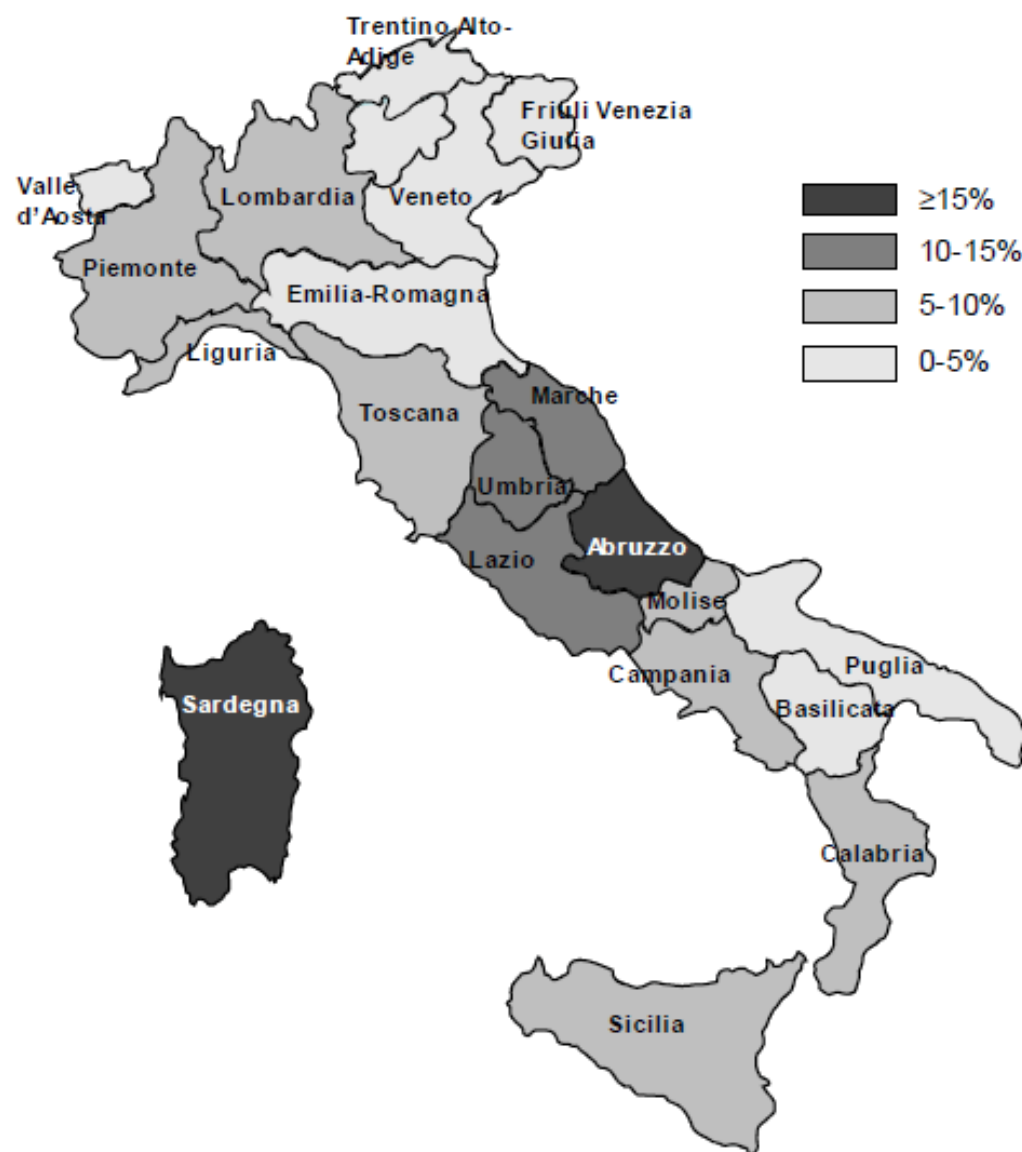


Figura 1. Prevalenza delle IgG anti-HEV per ciascuna delle 20 regioni d'Italia (2016-2017)

HEV in Italia

E' giusto però sottolineare che :

una iniziale valutazione effettuata nel 2016 su un piccolo campione di donatori abruzzesi aveva sollevato un certo allarme, dal momento che erano state osservate due donazioni viremiche su un totale di 313 esaminate, con una prevalenza di IgG anti-HEV del 49% .

Al contrario studi più recenti (multicentrici) eseguiti su 10.000 donatori di sangue residenti in Nord Italia, indicano prevalenze di viremia e di reattività anticorpale ben più contenute ed assimilabili ai paesi occidentali a più bassa endemia.

(HEV RNA 1 su 10.000, IgG anti HEV 9.7%).

HEV in Italia - Dati SEIEVA

Una criticità legata alla sorveglianza dell'HEV è legata ad un alto livello di sottonotifica attribuibile nella maggior parte dei casi ad una conoscenza ancora limitata sull'infezione. Tale criticità è legata principalmente al fatto che non vi è ancora completa consapevolezza sul ruolo delle **infezioni autoctone nell'epidemiologia dell'infezione**, e si tende ad associarla prevalentemente a viaggi all'esterno in aree endemiche. Conseguentemente, la ricerca del virus viene difficilmente effettuata su soggetti che non sono viaggiatori, anche nei casi in cui sarebbe indicato.

I dati raccolti dal SEIEVA mostrano inoltre come dal 2007 ad oggi, solo nel 38% dei soggetti con epatite acuta risultata negativa alla ricerca del virus A, B e C (quindi casi possibili di Epatite E), viene effettuata una ricerca specifica per IgM anti Epatite E. Nei soggetti in cui tale ricerca è stata effettuata, è stata ottenuta una positività per HEV pari al 75%, a dimostrazione dell'alta prevalenza della malattia.

Si sta tuttavia riscontrando una crescente consapevolezza da parte delle figure mediche, in quanto la percentuale di casi “possibili” testati è in aumento e **nel 2018 è stata superiore al 60%.**

HEV in Italia

Considerando le caratteristiche demografiche dei casi diagnosticati, in Italia l'epatite E è prevalentemente a carico dei soggetti **di sesso maschile (80% dei casi) in fasce di età adulte** (il 55% dei casi ha più di 44 anni) e il **33% dei casi è rappresentato da cittadini stranieri.**

Relativamente ai fattori di rischio, il 29% dei soggetti affetti riporta di aver compiuto un viaggio in zone endemiche nei 2 mesi precedenti l'insorgenza della malattia, mentre il 71% ha invece acquisito l'infezione in Italia (casi autoctoni).

(Fonte: ISS).

Epatite E

DATI 1° SEMESTRE 2019

Numero di casi per Regione

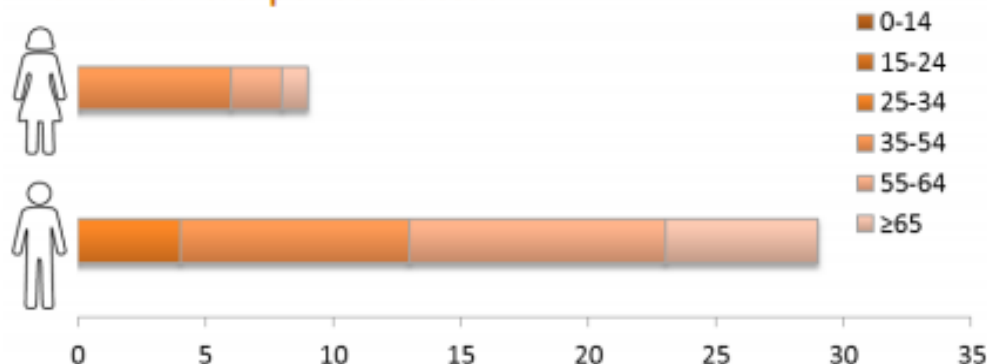


nel tempo, tuttavia l'analisi dell'andamento temporale impone cautela, soprattutto in considerazione del miglioramento della capacità diagnostica in molte Regioni e dell'aumentata consapevolezza sulla malattia, frutto di progetti specifici, attività di ricerca e divulgazione scientifica, portati avanti, fra gli altri, nell'ambito del SEIEVA.

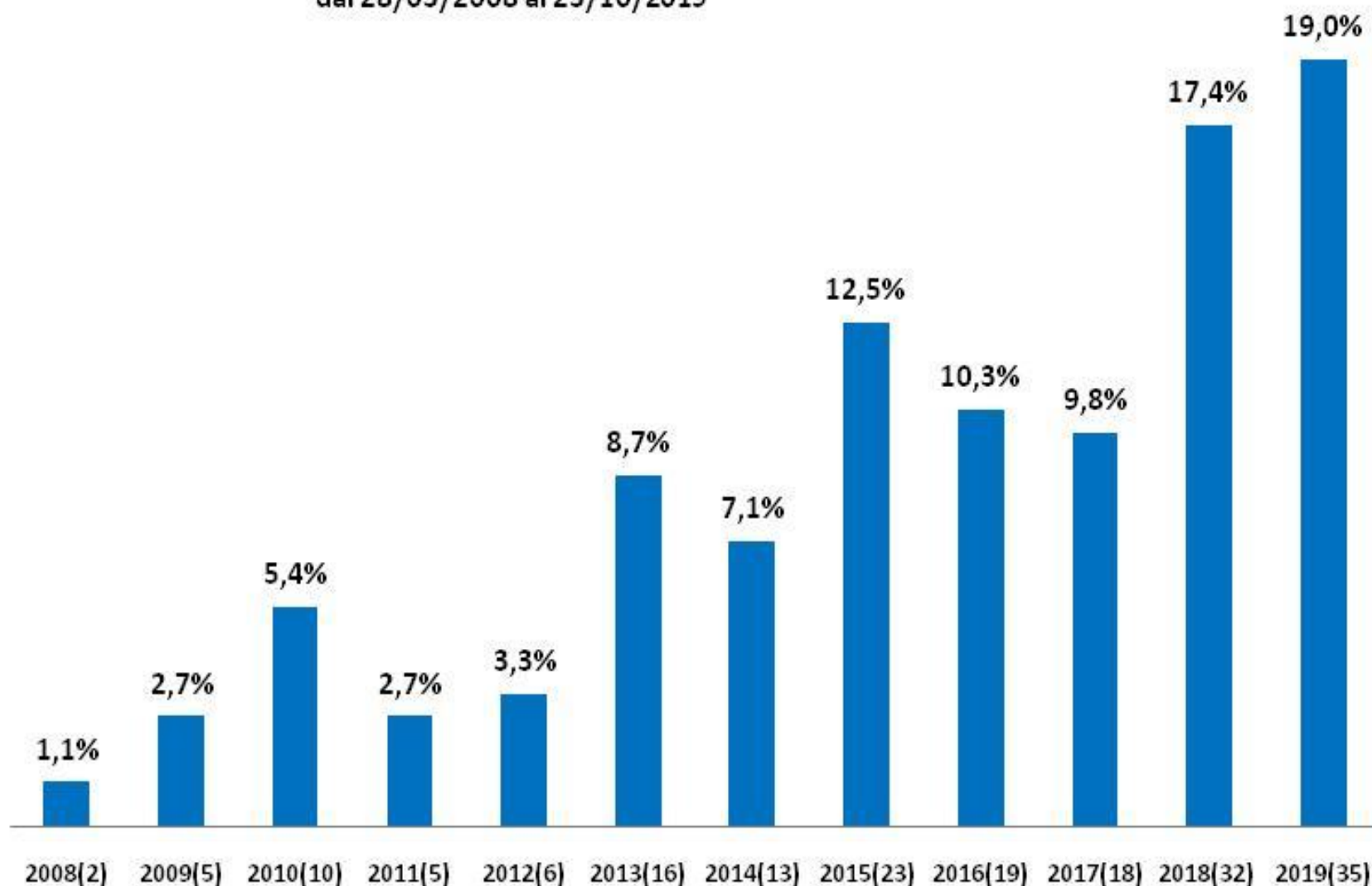
Il numero di nuovi casi di epatite E segnalati al SEIEVA nel primo semestre del 2019 è pari a 38, superiore quindi al numero di casi di epatite C. La maggioranza delle segnalazioni proviene dalla Regione Marche. I casi sono prevalentemente di sesso maschile e di età compresa tra 35 e 64 anni.

Solo 6 dei casi notificati sono plausibilmente acquisiti all'estero in quanto riferiscono di aver effettuato un viaggio in zone altamente endemiche quali India (3 casi), Pakistan (2 casi) e Bangladesh (1 caso). L'83% dei casi sono invece autoctoni, ossia non legati a viaggi in zone endemiche. Il 63% dei casi autoctoni ha consumato carne di maiale cruda o poco cotta e il 55% riporta il consumo di insaccati di maiale. La carne di cinghiale risulta invece consumata dal 25% dei casi. Il numero di casi di epatite E notificati in Italia sta aumentando

Numero di casi per età e sesso



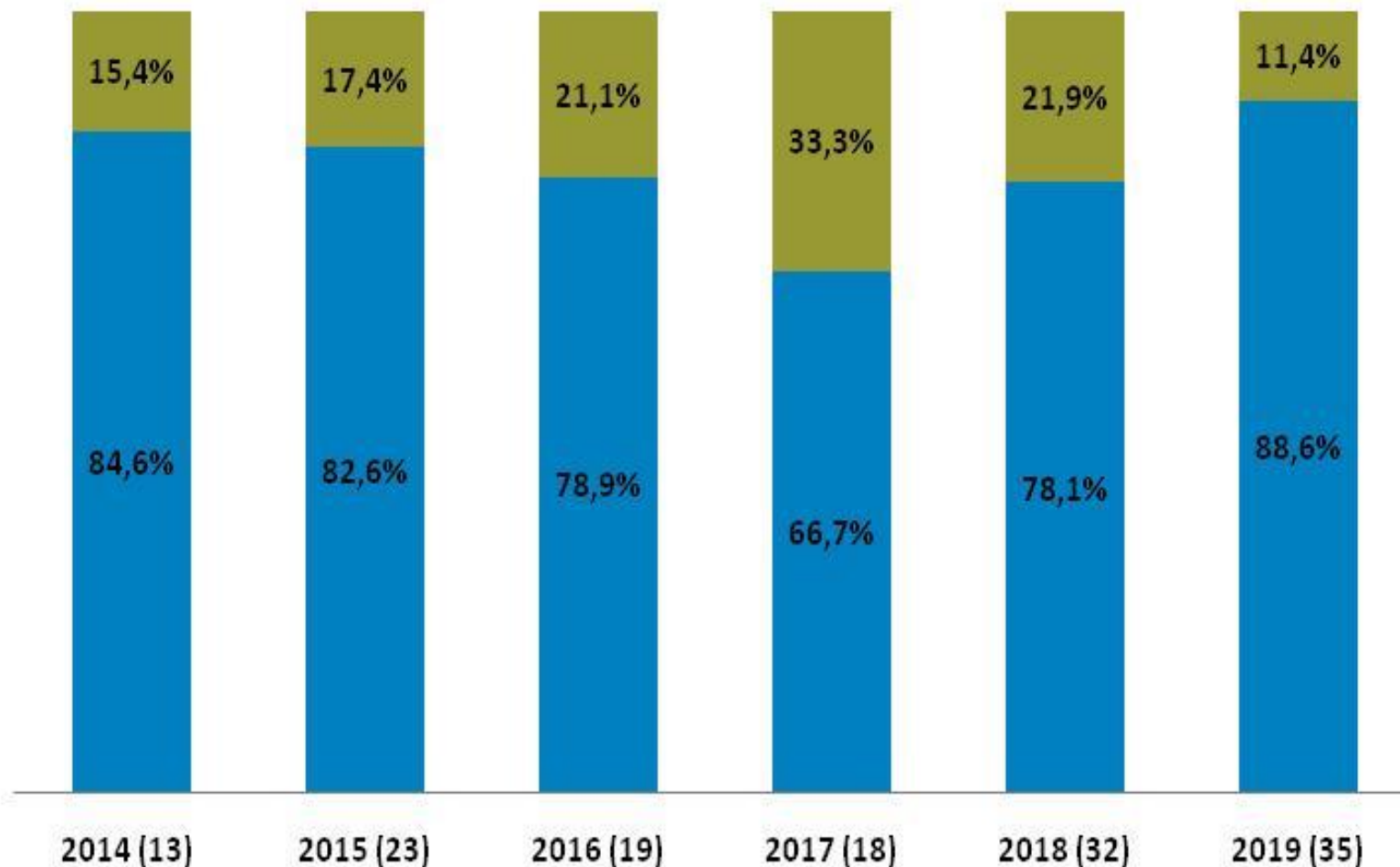
■ HEV positivi eseguiti presso la Piastra dei servizi di Careggi N=184
dal 28/03/2008 al 23/10/2019



**HEV positivi eseguiti presso la Piastra dei servizi di Careggi N=140
dal 04/02/2014 al 23/10/2019**

■ inf HEV acuta N=27

■ inf HEV pregressa N=113



Provenienza delle 27 richieste HEV acute

TRAPIANTI MIDOLLO OSSEO	04/02/2014
DEG. MEDICINA C	04/10/2014
OSSERVAZ BREVE E INTENS.	18/04/2015
DEG. MALAT.INFET.TROPIC.	16/09/2015
MALATTIE INFETTIVE - P.O. / S.M.A.	19/09/2015
AREA MEDICA S.LUCA DEGENZA 1	12/10/2015
DEG. E DH NEUROLOGIA	09/11/2015
DEG. MED. INTERNA URGEN.	10/12/2015
Fascicolo - Accoglienza ai Servizi di Laboratorio	13/01/2016
ASL 11 EMPOLI - P.O.EMPOLI	09/05/2016
AMB. MALAT.INFET.TROPIC.	20/03/2017
ASL 6 LI - P.O.LIVORNO	04/04/2017
POLIAMBULATORIO CTO	08/05/2017
ASL 6 LI - P.O.LIVORNO	16/05/2017
MALATTIE INFETTIVE - P.O. / S.M.A.	06/06/2017
ASL 6 LI - P.O.LIVORNO	30/08/2017
ASL 6 LI - P.O.LIVORNO	20/03/2018
DH MALATTIE INFETTIVE	22/03/2018
AMB. MALAT.INFET.TROPIC.	04/04/2018
AMB. GASTROENTEROLOGICO	11/04/2018
DEG. MALAT.INFET.TROPIC.	07/06/2018
AMBULATORIO INFETTIVI P.O./OSMA	19/06/2018
AMB. MALAT.INFET.TROPIC.	27/07/2018
DISTRETTO DI TAVARNELLE	20/03/2019
DEG. MALAT.INFET.TROPIC.	29/06/2019
DEGENZA BREVE - P.O. / S.M.N.	30/09/2019
PRATO / NUOVO OSPEDALE SANTO STEFANO	14/10/2019

HEV identification

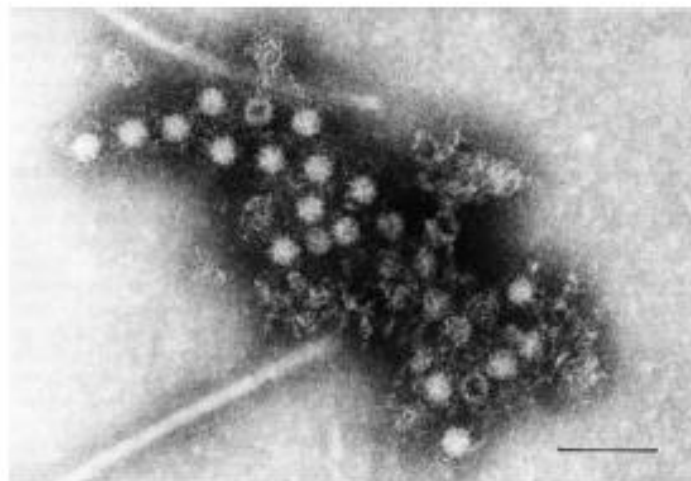
Evidence for a Virus in Non-A, Non-B Hepatitis Transmitted via the Fecal-Oral Route

M. S. Balayan^a, A. G. Andjaparidze^a, S. S. Savinskaya^a, E. S. Ketiladze^b, D. M. Braginsky^b, A. P. Savinov^a, V. F. Poleschuk^a

^aInstitute of Poliomyelitis and Viral Encephalitides, and

^bD. I. Ivanovsky Institute of Virology, USSR Academy of Medical Sciences, Moscow, USSR

- 1983: Balayan
- Human volunteer exposed to pooled stool extracts of non A-non B hepatitis patients
 - Immune EM faeces identified 27-30 nm virus like particles



- 1990: genome was successfully cloned and sequenced

Virology of HEV

Hepeviridae viruses infect mammals, birds and fish

Strains infecting humans belong to the *Orthohepevirus* genus, species A

Species A comprises 8 genotypes

Virus family

Hepeviridae

Genus

Orthohepevirus

Species

A

B

C

D

GT 1

GT 2

GT 3

GT 4

GT 5

GT 6

GT 7

GT 8

- Only infect humans
- Faecal–oral spread via contaminated water
- Large outbreaks
- Brief, self-limiting
- Never chronic
- High mortality in pregnancy (25%)

- Endemic in animal species; eg, pigs and wild boar
- Zoonotic infections in humans
- High-income countries
- China: GT 4 most common
- S. America: GT 3 only

- Have only been reported in wild boar

- GT 7 identified in patient regularly consuming camel meat and milk
- Have since been identified in camels

HEV caratteristiche fisico - chimiche

Per quanto riguarda la resistenza del virus al calore, esistono diversi studi a riguardo. In uno di questi, è stata comparata la stabilità termica di diversi ceppi di HEV tramite incubazione di sospensioni fecali del virus a differenti temperature, e successiva infezione in colture cellulari permissive. Sono stati esaminati diversi ceppi, che hanno mostrato un'inattivazione totale a temperature superiori ai 60°C (Feagins et al., 2008), anche se la crescita in vitro scarsamente efficiente del virus ha reso difficili prove conclusive.

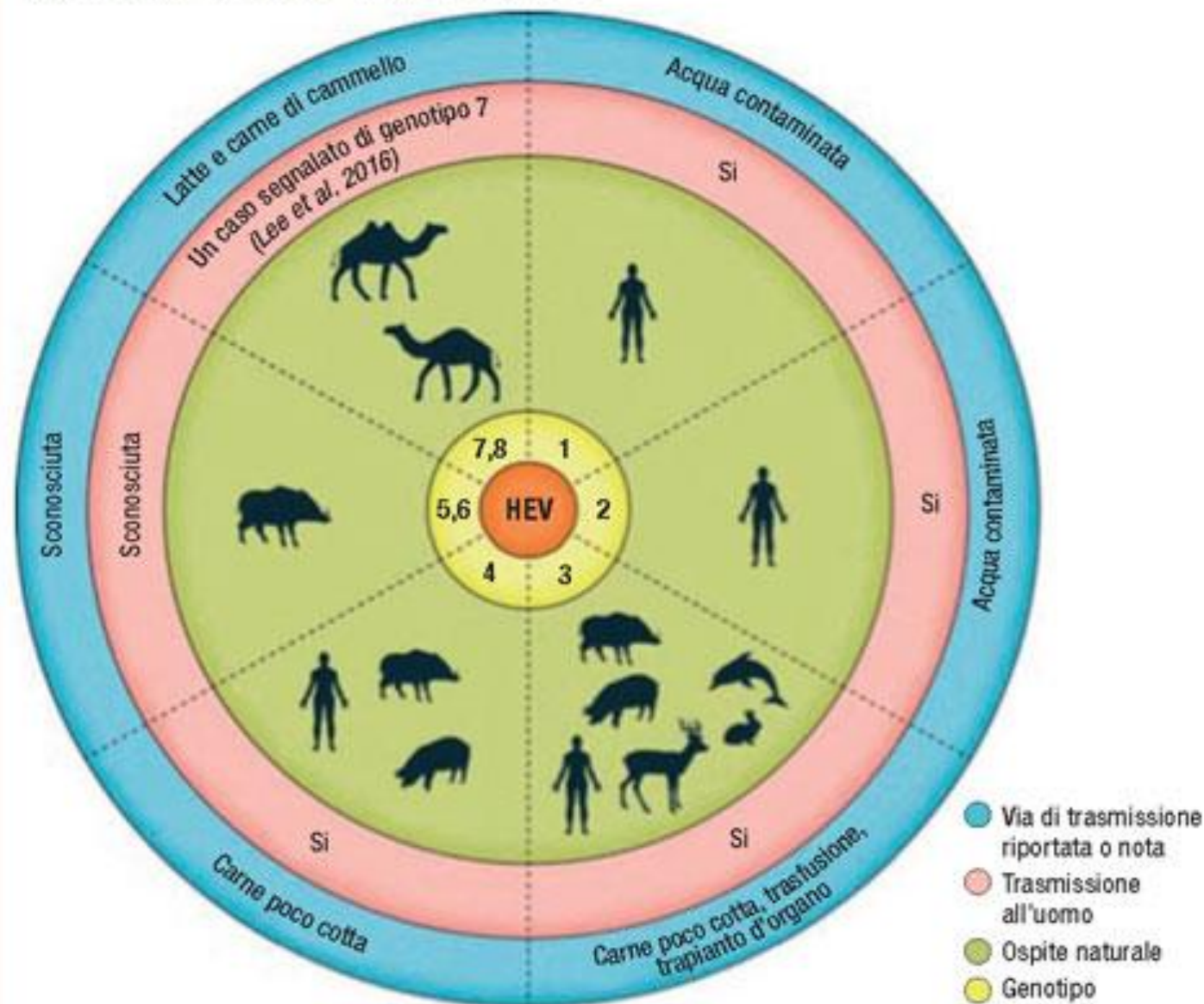
E' stato comunque dimostrato che solo campioni di fegato incubati a 56°C contenevano virus ancora infettante. Questo ha dimostrato che l'infettività di HEV presente in fegati suini commercializzati è completamente inattivata mediante adeguata cottura. Sebbene HEV si sia dimostrato meno stabile al calore rispetto al virus dell'epatite A, alcuni ceppi di HEV potrebbero sopravvivere alle temperature interne della carne non adeguatamente cotta (Emerson et al., 2005)

HEV caratteristiche fisico - chimiche

Le particelle di HEV sono sensibili a basse temperature di conservazione e a disinfettanti iodati (Purcell e Emerson, 2001).

Si ritiene che HEV sia in grado di tollerare cambiamenti di pH da condizioni moderatamente alcaline ad acide, assicurando la sopravvivenza nel tratto gastrointestinale durante la trasmissione oro-fecale, ma non sembra tollerare elevate concentrazioni di sali (Panda et al., 2007; Purcell e Emerson, 2001).

Ospiti e modalità di trasmissione dei diversi genotipi di virus dell'epatite E



HEV Epidemiologia

I genotipi 1 e 2 sono più diffusi nei paesi dove le condizioni igienico sanitarie sono più carenti; vengono trasmessi per via oro-fecale, prevalentemente mediante il consumo di acqua contaminata e sono responsabili di grandi epidemie,

I genotipi 3 e 4 sono invece più diffusi nei paesi industrializzati. Il reservoir principale dell'infezione è il maiale domestico. Infatti, la trasmissione all'uomo avviene principalmente per via zoonotica, mediante il consumo di carne infetta poco cotta, o altri cibi contaminati.

Tuttavia è stata dimostrata anche la trasmissione diretta del virus HEV da uomo a uomo, attraverso la trasfusione ed il trapianto d'organo e per via materno fetale

HEV Epidemiologia

I paesi dove l'infezione da HEV sembra essere **meno diffusa** sono: Nuova Zelanda, Australia, Canada, e Scozia (tutte tra il 4% e il 6%).

In linea generale, la prevalenza di viremia tra i donatori di sangue nei diversi paesi varia armonicamente con la sieroprevalenza anticorpale, attestandosi su valori che vanno da 1:762 in Olanda a 1:9500 negli Stati Uniti .

Infezione acuta HEV

	G1/G2 (epidemica)	G3/G4 (autoctona)
Distribuzione	Paesi a basse risorse	Paesi ad alte risorse
Pattern diffusione	Sporadica ed epidemica	Sporadica
Modalità diffusione	Orofecale-alimentare	Alimentare
Forme itteriche	Frequenti	Rare (5% sintomi)
Fascia d'età più colpita	Adolescenti e giovani adulti	Adulti
Distribuzione per sesso	Paritaria	Uomini più colpiti
Manifestazioni extraepatiche	Poche	Neurologiche
Infezione cronica	Assente	Comune negli immunocompromessi

HEV : Infezione acuta

There is substantial heterogeneity in the clinical presentation of HEV infection both between and within developing and developed countries. In resource-poor settings the majority of cases, both sporadic and epidemic, involve either

HEV1 (Asia) or HEV2 (Africa and Central America).

Young adults are most commonly affected, especially the 15–35 age group, and men are more likely to be infected than women. Most patients experience an acute, self-limiting hepatitis. The overall mortality rate ranges from 0.2% to 4%, but this can be significantly higher in at-risk groups, such as those with pre-existing liver disease and very young children.

Pregnant women in developing countries are particularly vulnerable, with mortality as high as 25%, with preterm delivery in 66% of cases

HEV-related deaths in pregnancy typically occur in the third trimester and are most often caused by fulminant hepatic failure or obstetric complications. The mechanisms which underlie this excess mortality and increase in prematurity and pregnancy loss are not currently understood.

HEV : Infezione acuta

In developed countries, locally acquired infections are most commonly caused by **HEV3**, with **HEV4 largely confined to Japan and China**. Acute infection in these areas produces a wide variety of clinical presentations.

Only a small minority of patients, probably less than 5%, present with a typical picture of acute viral hepatitis.

HEV: infezione acuta

Despite this, HEV is the major cause of acute viral hepatitis in several European countries; **in France, Germany and the UK during 2014 and 2015, there were more reported cases of acute hepatitis E than hepatitis A or acute hepatitis B.** Older men are predominantly affected, with **a male to female ratio of around 3:1 and a median age around 63 years.** It is thought that this is due to host factors rather than any difference in exposure, with pre-existing subclinical liver disease suggested as a possible risk factor. An English study found an overrepresentation of excess alcohol consumption and diabetes amongst individuals with acute hepatitis E, both of which are risk factors for hepatic fibrosis and steatosis. **Progression to acute liver failure is rare, but a small number of individual cases have been reported in Europe, and a single-centre German study of 80 patients with acute liver failure found that HEV was the most likely cause in around 10% of cases.** GB Webb and HR Dalton (Therapeutic advances in Infectious Disease 2019)

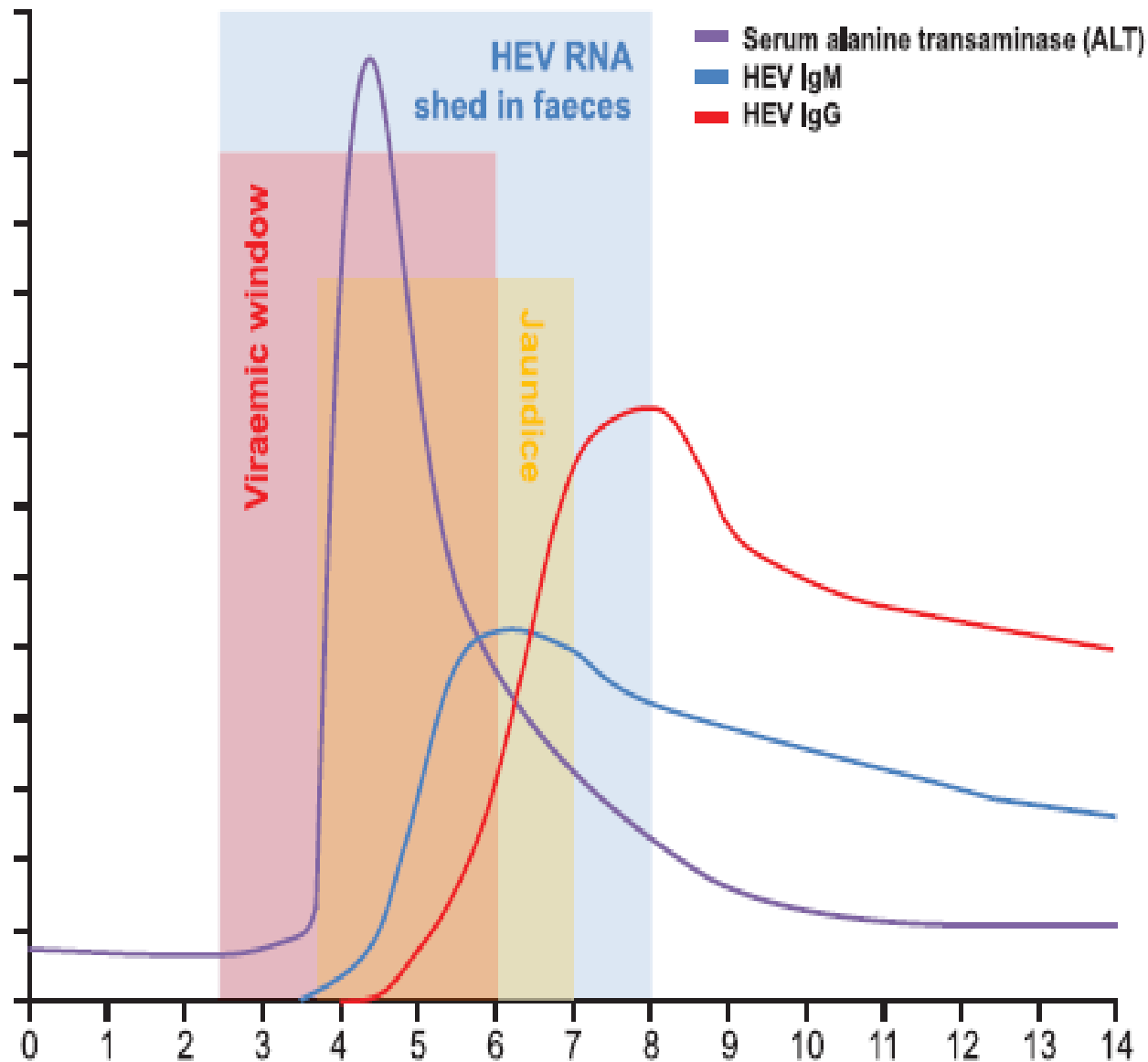


Figure 1. HEV viral detection in blood and stool: serological and biochemical response to acute HEV infection over time. ALT, alanine transaminase; HEV, hepatitis E virus.

HEV : Infezione cronica

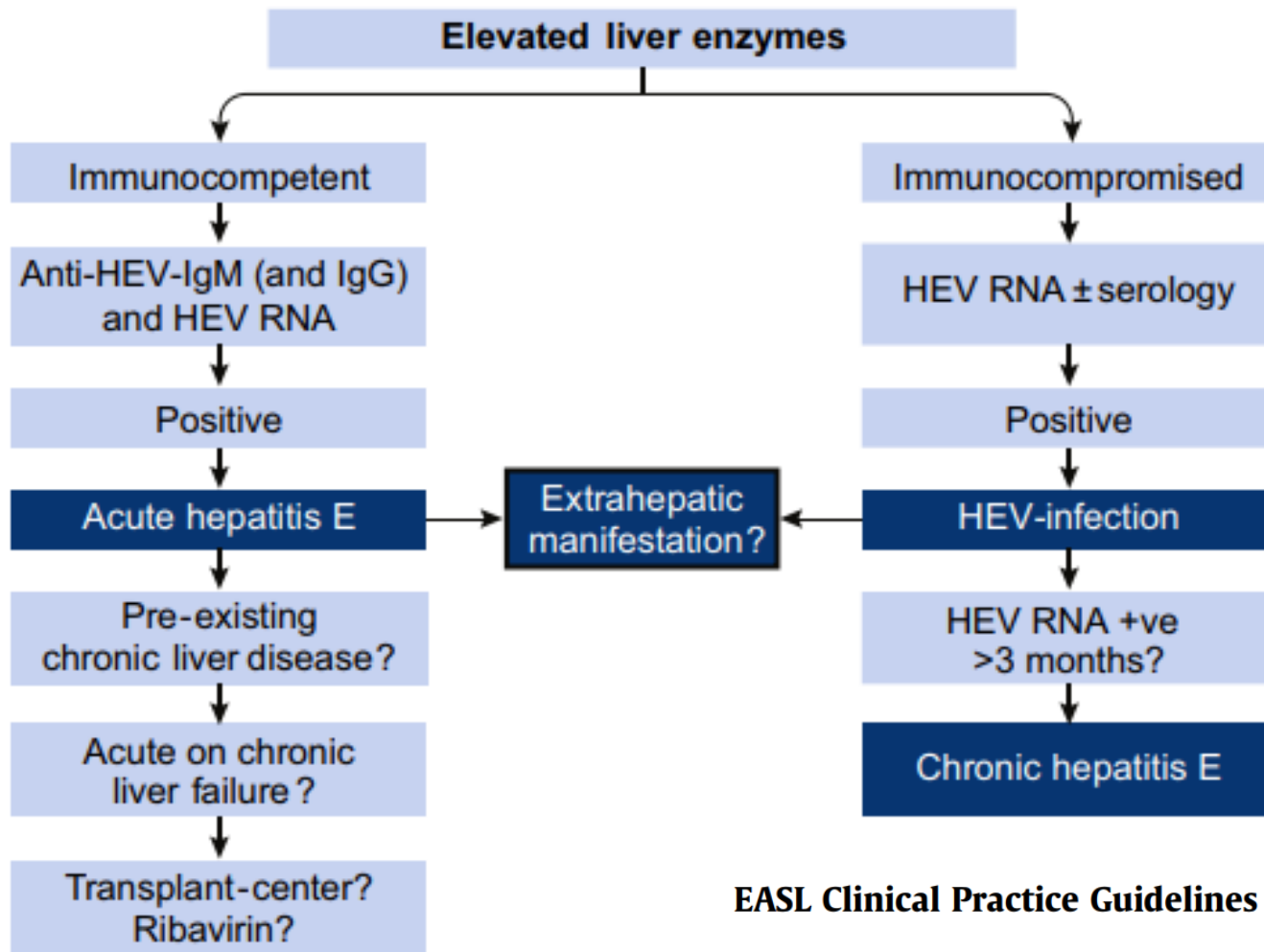
Chronic infection with HEV1 or HEV2 is yet to be reported. The overall mortality rate ranges from 0.2% to 4%,⁹ but this can be significantly higher in at-risk groups, such as those with pre-existing liver disease and very young children. **Chronic HEV infection can occur in immunosuppressed individuals, including transplant recipients, HIV-positive patients and patients receiving chemotherapy for haematological malignancies.** All cases reported to date have involved HEV3 or HEV4. The bulk of the literature on chronic HEV infection concerns solid-organ transplant recipients, but the clinical presentation is similar in other immunocompromised cohorts. The majority of cases are asymptomatic, with persistent mild to moderate derangement of liver function tests (LFTs). A proportion of patients have normal or near-normal liver enzyme levels, and some remain anti-HEV IgG and IgM negative despite the presence of persistent viral replication.

HEV : Infezione cronica

In HIV positive patients, chronic co-infection is uncommon, and seen only in individuals with a very low CD4+count (< 200 cells/mm³).

Factors predictive of chronic infection in other immunosuppressed groups are yet to be identified.

Algoritmo diagnostico



EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

HEV and neurological injury

Around 150 cases of HEV-associated neurological injury have been described. These cases are mostly from Europe, and involve HEV3, although HEV1-associated neurological injury has been reported in Asia. **The majority of cases involve immunocompetent patients**, but there have been reports of neurological injury in chronically infected individuals. In all cases, the neurological signs and symptoms dominate the presentation. **The patients' LFTs are usually only mildly or moderately deranged and they are typically anicteric. A proportion of patients have entirely normal LFTs.** The range of neurological conditions which have been linked to HEV includes mononeuritis multiplex, Bell's palsy, vestibular neuritis, myositis and peripheral neuropathy. However, the best characterized HEV-associated neurological illnesses are Guillain–Barre syndrome (GBS), neuralgic amyotrophy (NA) and encephalitis/Myelitis.

The first description of a HEV-associated neurological disorder was a case of GBS in India, which was reported in 2000.

A Dutch study found that **5% of 201 patients with GBS** had evidence of HEV infection at presentation, compared with 0.5% of controls ($p = 0.02673$).

HEV and neurological injury

A third case-control study, conducted in Japan, found that 4.8% of 63 patients with GBS were anti-HEV IgM positive during the acute phase of their illness.

More recently, a Belgian cohort study found that 8% of patients with GBS had evidence of HEV infection. The clinical picture of HEV-associated GBS is indistinguishable from cases not associated with HEV.

NA (neuralgic amyotrophy) also known as brachial neuritis or Parsonage–Turner syndrome, is an acute monophasic neurological injury affecting the brachial plexus. The aetiology of this condition is not fully understood, but in common with GBS it is thought to have a postinfectious, immune-mediated component.

A total of 12 cases of HEV-associated encephalitis/ myelitis have been described in individual reports and small case series. Seven were from Europe, four were from Asia and one was from the USA.

HEV and renal injury

HEV-associated glomerular disease has been reported in both immunocompetent and immunosuppressed patients. All but one case have involved HEV3.

A French study examined renal function and histology in a cohort of solid-organ transplant recipients infected with HEV. Renal function was significantly impaired in both the acute and chronic phases of infection. Renal biopsies were performed on patients with concomitantly increased proteinuria, and these showed features of membranoproliferative glomerulonephritis, IgA nephropathy and nephroangiosclerosis.

Most patients also had cryoglobulinaemia. These effects all appear to be related to HEV infection.

Other causes of renal impairment were excluded and viral clearance resulted in improved estimated glomerular filtration rate, reduced proteinuria and resolution of cryoglobulinaemia.

HEV and haematological disorders

Thrombocytopaenia has been reported in the context of both HEV1 and HEV3 infection. A UK study found that 12/106 patients infected with HEV presented with a low platelet count. Only three of these patients have platelet counts below $100 \times 10^9/L$, and there were no significant clinical consequences. Nine cases of more severe thrombocytopaenia have been reported, with a median platelet count of $10 \times 10^9/L$.

All of these patients had elevated alanine transaminase levels (median: 1045 IU/L)

A number of other haematological conditions have been reported in association with HEV infection, mostly as single case reports. This includes autoimmune haemolytic anaemia, aplastic anaemia and pure red-cell aplasia.

Extrahepatic manifestations

Organ system	Clinical syndrome	Notes
Neurological	• Neuralgic amyotrophy* • Guillain–Barré syndrome* • Meningoencephalitis* • Mononeuritis multiplex • Myositis • Bell’s palsy, vestibular neuritis, and peripheral neuropathy	• ~150 cases of neurological injury (in HEV GT 3); mainly Europe • Most (>90%) cases in the immunocompetent
Renal*	• Membranoproliferative and membranous glomerulonephritis • IgA nephropathy	• Mainly immunosuppressed GT 3-infected patients • Renal function improves and proteinuria levels decrease following HEV clearance
Haematological	• Thrombocytopenia • Monoclonal immunoglobulin • Cryoglobulinaemia • Aplastic anaemia[†] • Haemolytic anaemia[†]	• Mild thrombocytopenia is common; occasionally severe • Reported in 25% of cases of acute HEV in UK study • Occurs mainly in association with renal disease
Other	• Acute pancreatitis • Arthritis[†] • Myocarditis[†] • Autoimmune thyroiditis[†]	• 55 cases worldwide. HEV GT 1 only; usually mild

Laboratory diagnosis of HEV infection



- Acute HEV infection can be diagnosed by detection of anti-HEV antibodies
 - IgM, IgG or both by enzyme immunoassays in combination with HEV NAT
- Serological testing relies upon detection of anti-IgM and (rising) IgG

Infection status	Positive markers
Current infection – acute	• HEV RNA • HEV RNA + anti-HEV IgM • HEV RNA + anti-HEV IgG* • HEV RNA + anti-HEV IgM + anti-HEV IgG • Anti-HEV IgM + anti-HEV IgG (rising) • HEV antigen
Current infection – chronic	• HEV RNA ($\pm$ anti-HEV) ≥ 3 months • HEV antigen
Past infection	• Anti-HEV IgG

*Patients with re-infection are typically anti-HEV IgM negative, but IgG and PCR positive
EASL CPG HEV. J Hepatol 2018;doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.005 [Epub ahead of print]

Molecular analysis of HEV



- Detection of HEV RNA in blood or stool is indicative of HEV infection
- In immunosuppressed patients with chronic HEV, anti-HEV antibodies are often undetectable
 - NATs are the only reliable means of diagnosis
- In chronic cases, viral load testing should be used
 - To evaluate patient response to treatment
 - To identify relapsing infections

Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
• A combination of serology and NAT testing should be used to diagnose HEV infection	A	1
• NAT testing should be used to diagnose chronic HEV infection	A	1

Management of HEV infection



- Optimal treatment duration in patients who test HEV RNA positive after 4 or 8 weeks of therapy and who are HEV RNA negative after 12 weeks of therapy is unknown*
- Optimal therapeutic approach unknown in patients who show no response to ribavirin and/or who relapse after retreatment*

Recommendation	Grade of evidence	Grade of recommendation
• If HEV RNA is still detectable in serum and/or stool after 12 weeks, ribavirin monotherapy may be continued for an additional 3 months (6 months therapy overall)	C	2
• Liver transplant recipients who show no response to ribavirin can be considered for treatment with pegylated interferon- α	C	2

*Grade of evidence C
EASL CPG HEV. J Hepatol 2018;doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.005 [Epub ahead of print]

Trattamento infezione HEV acuta

GB Webb and HR Dalton (Therapeutic advances in Infectious Disease 2019)

Treatment

The majority of cases of acute HEV infection do not require any specific treatment. However, a subset of patients may progress to hepatic failure or develop serious extrahepatic sequelae. This raises the question of whether disease progression can be prevented, or ameliorated, with antiviral therapy. In both hepatitis B and C early treatment with antivirals has been shown to improve the natural history of the condition and produce more favourable outcomes.^{163–165} A small number of patients with hepatitis E in both Europe and Asia have been treated with ribavirin.^{166–169} Following treatment liver enzyme levels quickly returned to normal and viral clearance was achieved. However, these results must be interpreted with caution due to the lack of controls and the substantial heterogeneity in the treatment regimens employed.

Trattamento infezione HEV cronica

GB Webb and HR Dalton (Therapeutic advances in Infectious Disease 2019)

Ribavirin is effective against a wide range of RNA viruses. As such, several antiviral mechanisms have been proposed, one of which is lethal mutagenesis.¹⁷¹ RNA virus intra-host populations have high levels of variation due to rapid RNA replication and the lack of proof-reading capability in RNA-dependent RNA polymerase.¹⁷² This means that these viruses run close to the genomic error threshold, the point at which the burden of mutation is incompatible with transmission of the virus' master sequence.¹⁷³ Ribavirin is incorporated into newly synthesized viral RNA, introducing mutations.¹⁷¹ By increasing the error rate, ribavirin pushes the virus over this threshold and induces extinction.¹⁷³ Ribavirin has been observed to exert this effect on HEV.^{174–177} Higher rates of mutation increase the likelihood of acquiring mutations associated with the development of hepatic failure, progression to chronic infection and reduced immunoreactivity.¹⁷⁸ Mutations which confer resistance to ribavirin have also been reported.^{174–177} It has been suggested that selection of such variants which increase viral fitness may explain the treatment failure seen in some patients.¹⁷²

Trattamento infezione HEV cronica

GB Webb and HR Dalton (Therapeutic advances in Infectious Disease 2019)

Pegylated interferon- α (IFN α) has been used to good effect in a small number of chronically infected liver transplant recipients,^{179,180} and one haemodialysis patient.¹⁸¹ In general IFN α is not recommended in patients who have received transplants however, because the risk of acute rejection is increased. In other immunocompromised patients, this is not an issue. A handful of case reports and small case series have described effective treatment with IFN α , ribavirin and a combination of the two in patients with haematological malignancies^{182–184} being treated with chemotherapy and HIV-positive patients.^{82,185,186}

Trattamento infezione HEV cronica

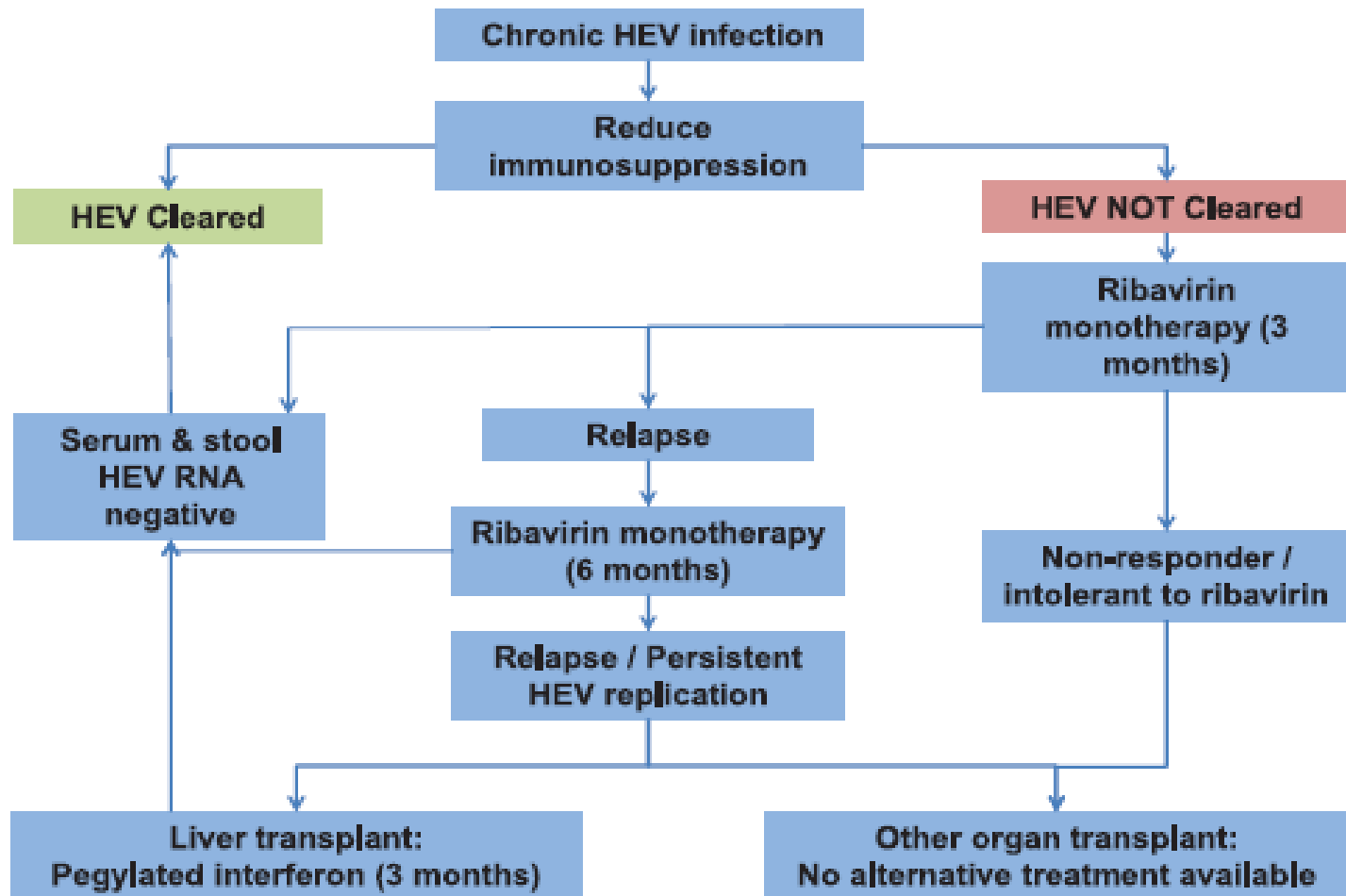


Figure 2. Treatment algorithm for chronic HEV infection in solid-organ transplant recipients (adapted from Dalton, et al.⁸) HEV, hepatitis E virus.

IN CONCLUSIONE: CHI TESTARE PER HEV? (LG EASL)

tutti i pazienti con sintomi compatibili con l'epatite acuta, indipendentemente da storia di viaggi

viaggiatori con epatite che tornano da aree endemiche per Hev

pazienti con un'inaspettata riacutizzazione di una preesistente malattia cronica del fegato

pazienti immuno-compromessi con valori alti delle transaminasi, non altrimenti spiegati

pazienti che si presentano con amiotrofia nevralgica, la sindrome di Guillain-Barré o encefalite/mielite

pazienti con transaminasi alterate dopo aver ricevuto prodotti ematici.

L'Easl inoltre raccomanda anche di valutare localmente l'opportunità di testare per Hev (attraverso NAT - nucleic acid amplification technique) i donatori di sangue dopo valutazioni sul livello di rischio locale e stime di costo-efficacia. Una possibilità percorribile è quella di testare solamente il sangue da trasfondere a pazienti immunodepressi che hanno una probabilità più alta di contrarre l'infezione da sangue infetto e, in caso di infezione, possono esitare in infezione cronica

Prevention of HEV infection



- Consumption of undercooked meat from pigs, wild boar, and deer is a clear risk factor for HEV infection in Europe
 - *In vitro* food preparation data inconclusive
- Risk of patient-to-patient transmission is poorly defined
 - Sexual transmission has been described in MSM
 - Stool contains high amounts of infectious HEV particles
 - Strict hygiene is required
- A vaccine has been developed but is only licensed in China

Recommendations	Grade of evidence	Grade of recommendation
• Immunocompromised individuals and those with chronic liver diseases should avoid consumption of undercooked meat (pork, wild boar and venison) and shellfish	B	1
• Suggested that immunocompromised patients consume meat only if it has been thoroughly cooked to $\geq 70^{\circ}\text{C}$	B	2

HEV - vaccini

Sono al momento in sviluppo due vaccini ricombinanti contro l'HEV, uno di GlaxoSmithKline, l'altro di Xiamen Innovax Biotech (nome commerciale Hecolin); entrambi sono stati oggetto di *trial* clinici di breve durata per valutarne l'efficacia.

Hecolin è invece sul mercato cinese dal 2012, ma finora nessun *trial* ne aveva valutato l'efficacia su vaste popolazioni e a lungo termine.

Recentemente lo studio pubblicato sul *New England*, finanziato tra l'altro dal Ministero Cinese per la Scienza e la Tecnologia, ne ha decretato l'efficacia su un periodo di almeno 4 - 5 anni (tre somministrazioni 0, 1 e 6 mesi). Protezione 87% a 4 anni, efficacia solo nel genotipo 4

Grazie per l'attenzione

Algoritmo diagnostico

EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection[☆]

European Association for the Study of the Liver^{*}

- Combinazione sierologia + NAT nella diagnosi di infezione acuta da HEV (**A1**)
- NAT nella diagnosi di infezione cronica da HEV (**A1**)
- Tutti i pazienti con epatite dovrebbero essere testati per HEV, indipendentemente da storia di viaggi (**A1**)
- Pazienti con sospetta epatopatia da farmaci (DILI) dovrebbero essere testati per HEV (**A1**)

Hoofnagle et al, *NEJM*, 2012