

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Ηπατίτιδα Ε Μια αναδυόμενη λοίμωξη στην Ευρώπη

Η ηπατίτιδα Ε είναι μια ζωοανθρωπονόσος που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Ε (hepatitis E virus, HEV) και μεταδίδεται κυρίως μέσω της κοπρανοστοματικής οδού. Η νόσος μέχρι σήμερα θεωρείτο ενδημική, αποκλειστικά σε περιοχές της νοτιοανατολικής Ασίας και της Αφρικής. Όμως, τα τελευταία χρόνια υπάρχουν αναφορές μικρών ενδημιών, ενώ καταγράφονται υψηλά ποσοστά επιπολασμού του ιού και σε αναπτυσσόμενες χώρες, όπως οι χώρες της Ευρώπης. Η ακριβής οδός μετάδοσης της λοίμωξης στην πλειοψηφία των περιπτώσεων παραμένει αδιευκρίνιστη, καθιστώντας κάθε προσπάθεια εκτίμησης των παραγόντων κινδύνου μετάδοσης του ιού επισφαλής. Επίσης, τα επιδημιολογικά δεδομένα που αφορούν στη διαχρονική εξέλιξη της λοίμωξης στην Ευρώπη είναι ανεπαρκή, αν και φαίνεται ότι τα τελευταία έτη υπάρχουν ολοένα και περισσότερες βιβλιογραφικές καταγραφές HEV οροθετικότητας στον άνθρωπο και σε ζώα, καθώς και αντίστοιχες αναφορές κρουσμάτων οξείας ηπατίτιδας Ε. Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης είναι η μελέτη και ανάλυση των επιδημιολογικών δεδομένων επιπολασμού του ιού HEV στο γενικό πληθυσμό, περιλαμβανομένων των κρουσμάτων οξείας ηπατίτιδας Ε στην Ευρώπη, αναλογικά με την αποτύπωση της διαχρονικής εξέλιξης της λοίμωξης και την απόδοση συμπερασμάτων. Ο όγκος των βιβλιογραφικών αναφορών τα τελευταία έτη διευρύνεται, παράλληλα με τη διαχρονική μεταβολή της επίπτωσης της HEV λοίμωξης και την αύξηση των κρουσμάτων οξείας ηπατίτιδας Ε στην Ευρώπη. Αυτό γεννά την επιτακτική πλέον ανάγκη ευαισθητοποίησης του κλινικού ιατρού και έντονης επιδημιολογικής επιτήρησης της λοίμωξης και στις αναπτυσσόμενες ευρωπαϊκές χώρες.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ηπατίτιδα Ε είναι μια ζωοανθρωπονόσος, η οποία οφείλεται στον ιό HEV και μεταδίδεται στον άνθρωπο κυρίως μέσω της κοπρανοστοματικής οδού. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η νόσος είναι αυτοπεριοριζόμενη, με χαμηλά ποσοστά θνητότητας, ενώ υπάρχουν αναφορές κεραυνοβόλου και χρόνιας ηπατίτιδας Ε σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες, όπως οι ανοσοκατασταλμένοι και οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς.

Η ηπατίτιδα Ε αναγνωρίστηκε ως ανεξάρτητη κλινική οντότητα το 1983, όταν κατέστη δυνατή η πρώτη άμεση πειραματική απόδειξη ύπαρξης ενός νέου ηπατοτρόπου ιού από τον Balayan.¹ Μετά την εμφάνιση μιας μη αναγνωρίσιμης μορφής ηπατίτιδας σε ένα στρατόπεδο κατά τη διάρκεια της σοβιετικής κατάληψης του Αφγανιστάν, ο Balayan μετέδωσε επιτυχώς τη λοίμωξη στον εαυτό του μετά από κατάποση διαλύματος κοπράνων μολυσμένων στρατιωτών, με αποτέλεσμα τα σωματίδια του νέου ιού να

αποβληθούν στα κόπρανα και να ανιχνευτούν με ηλεκτρονική μικροσκοπία. Το 1990 ο Reyes² κατάφερε να αναλύσει ένα τμήμα του γονιδιώματος του νέου ιού, ενώ μετά την αναγνώριση της ολοκληρωμένης αλληλουχίας του γονιδιώματός του ο ιός αυτός ονομάστηκε ιός της ηπατίτιδας Ε.

1.1. Ο ιός της ηπατίτιδας Ε

Ο ιός ανήκει στο γένος *Hepevirus* και αποτελεί το μοναδικό μέλος της οικογένειας *Hepeviridae*.³ Είναι σφαιρικός, μη ελυτροφόρος, μεγέθους 27–34 nm, περιβάλλεται από καψίδιο που παρουσιάζει εικοσαεδρική συμμετρία και αποτελείται από διμερή μιας πρωτεΐνης 660 αμινοξέων. Το σωματίδιο του ιού της ηπατίτιδας Ε έχει πυκνότητα 1,35–1,40 g/cm³ σε CsCl⁴ και συντελεστή καθίζησης 183S. Τα ιικά σωματίδια του ιού της ηπατίτιδας Ε αδρανοποιούνται σε χαμηλές θερμοκρασίες μεταξύ -70 °C και +8 °C, μετά από επώαση στους 56 °C για μία ώρα ή στους 37 °C για μισή ώρα, καθώς επίσης μετά από έκθεση σε ιονισμένα απολυμαντικά.^{4,5}

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2013, 30(4):436–448
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2013, 30(4):436–448

Χ. Κουτρουπή,¹
Β.Α. Σεβαστιανός,²
Γ. Βρυώνη,¹
Α. Τσακρής¹

¹Εργαστήριο Μικροβιολογίας, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα
²Δ' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα

Hepatitis E: An emerging infectious disease in Europe

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Επιπολασμός
Ευρώπη
Ζωοανθρωπονόσος
HEV
Ηπατίτιδα Ε

Υποβλήθηκε 28.3.2013

Εγκρίθηκε 10.4.2013

Το γονιδίωμά του συνίσταται από ένα μονής έλικας, θετικής πολικότητας RNA, μεγέθους 7.500 bp, ενώ περιέχει τρία ανοικτά πλαίσια ανάγνωσης (open reading frames, ORF1-3) που κωδικοποιούν διαφορετικές πρωτεΐνες.⁵ Το δεύτερο ανοικτό πλαίσιο ανάγνωσης επικαλύπτει το τρίτο, ενώ δεν επικαλύπτεται από κάποιο άλλο πλαίσιο ανάγνωσης. Η ORF1 βρίσκεται στο 5' άκρο του γονιδιώματος και κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη 1.690 αμινοξέων, η οποία μετά από λύση μετατρέπεται σε μη δομικές πρωτεΐνες που συμμετέχουν στον αναδιπλασιασμό του ιού μέσα στο κύτταρο του ξενιστή (τρανσφεράσες, πρωτεάσες, RNA ελικάσες). Η ORF2 βρίσκεται στο 3' άκρο του γονιδιώματος και κωδικοποιεί την καψιδική πρωτεΐνη που είναι υπεύθυνη για τη συναρμολόγηση του ιού, την αλληλεπίδραση με τα κύτταρα-στόχο, αλλά και την ανοσογονικότητα του ιού. Η ORF3 αρχίζει με το τελευταίο νουκλεοτίδιο της ORF1, αλληλοεπικαλύπτεται με την ORF2 και κωδικοποιεί μια φωσφοπρωτεΐνη 123 αμινοξέων. Η πρωτεΐνη αυτή αλληλεπιδρά με τον κυτταροσκελετό του κυττάρου του ξενιστή, αλλά και με τα φωσφολιπίδια της κυτταροπλασματικής του μεμβράνης, στοιχείο που θέτει την υποψία ότι ίσως συμμετέχει στη μετακίνηση του ιού μέσα στο κύτταρο, αλλά και στη δυνατότητα που του προσφέρεται να επαναμολύνει το ίδιο κύτταρο για ένα νέο κύκλο πολλαπλασιασμού. Η οργάνωση των ORF εμφανίζει διαφορές μεταξύ των διαφορετικών γονοτύπων, αλλά η λειτουργία τους παραμένει η ίδια.⁵

Μέσω της μοριακής ανάλυσης των διαφόρων στελεχών που μολύνουν τον άνθρωπο και τα ζώα έχουν αναγνωρισθεί 5 γονότυποι του ιού της ηπατίτιδας Ε και 24 υπότυποι αυτών, που συνιστούν ένα μοναδικό ορότυπο (πίν. 1).

Ο γονότυπος 1 μολύνει κατ' αποκλειστικότητα τον άνθρωπο και έχει απομονωθεί σε περιοχές της Αφρικής και της Ασίας, όπου η νόσος είναι υπερενδημική. Τα στελέχη που ανήκουν στο γονότυπο 1 έχουν νουκλεοσιδική ομοιογένεια έως και 90%. Ο γονότυπος 2 μολύνει επίσης μόνο τον άνθρωπο και περιέχει στελέχη αναγνωρισμένα στο Μεξικό αλλά και σε επιδημίες σε μεμονωμένες περιοχές της Αφρικής (όπως η Νιγηρία και το Tchad), τα οποία παρουσιάζουν γενετική ομοιότητα κατά 75% με τα

στελέχη του γονότυπου 1. Ο γονότυπος 3 περιλαμβάνει στελέχη ανθρώπων και ζώων σε βιομηχανοποιημένες χώρες διεθνώς. Τα στελέχη του παρουσιάζουν κατά 92% γενετική ομοιογένεια, αλλά μόνο σε ποσοστό 74–75% με τα στελέχη των υπόλοιπων γονοτύπων. Ο γονότυπος 4 περιλαμβάνει στελέχη των ζώων και του ανθρώπου που έχουν απομονωθεί στην Ασία και συγκεκριμένα στην Κίνα, την Ταϊβάν και την Ιαπωνία, ενώ πρόσφατα απομονώθηκαν στελέχη του γονότυπου 4 και στην Ευρώπη. Τα στελέχη του ιού που ανευρίσκονται στα πτηνά ανήκουν σε έναν πέμπτο γονότυπο, τα οποία όμως έχουν ένα μικρότερο γονιδίωμα (6,6 kb) με γενετική ομοιότητα κατά 50% με τα στελέχη των θηλαστικών. Αυτά τα στελέχη συνιστούν μια γενετικά διακριτή ομάδα, η οποία, ενώ αρχικά θεωρήθηκε ως ένας πέμπτος γονότυπος του ιού, τελικά μάλλον αφορά σε ένα ξεχωριστό γένος, δεδομένα που ακόμη δεν κατόρθωσε να αποσαφηνίσει η βιβλιογραφία.

Κάθε γονότυπος του HEV θεωρείται ο κυρίαρχος σε μια γεωγραφική περιοχή, οπότε και η λοίμωξη που προκαλείται από αυτόν ονομάζεται αυτόχθονη για τη συγκεκριμένη περιοχή. Ωστόσο, δεν περιορίζεται αναγκαστικά μόνο σε αυτή. Για παράδειγμα, ενώ ο γονότυπος 2 είχε αρχικά περιγραφεί στο Μεξικό, στελέχη που ανήκουν σε αυτόν απομονώθηκαν και στην αφρικανική ήπειρο.⁶ Πρόσφατα, ο γονότυπος 1 έχει αναγνωρισθεί στην Κούβα και τη Λατινική Αμερική.⁷ Αξιοσημείωτο επίσης είναι ότι τα χοίρεια στελέχη ανήκουν στους γονότυπους 3 και 4, αν και τελευταία ανιχνεύτηκε στέλεχος που ανήκει στο γονότυπο 1 σε χοίρους στην Καμπότζη.⁸

1.2. Επιδημιολογία

Ο ιός της ηπατίτιδας Ε έχει μελετηθεί κυρίως σε αναπτυσσόμενες χώρες (νοτιοανατολική Ασία), όπου αποτελεί κύριο παθογόνο παράγοντα οξείας ηπατίτιδας σε ενήλικες.⁹ Ωστόσο, αντισώματα έναντι του ιού έχουν βρεθεί τα τελευταία χρόνια σε ενήλικες και σε αναπτυσσόμενες χώρες διεθνώς. Φυσικοί ξενιστές του ιού είναι οι πίθηκοι,¹⁰ οι χοίροι,^{11,12} τα πρόβατα,¹³ οι αρουραίοι,¹⁴ τα ποντίκια¹⁴ και τα πτηνά.¹⁵ Η νόσος μεταδίδεται κυρίως μέσω μολυσμένων

Πίνακας 1. Αναγνωρισμένοι γονότυποι και υπότυποι του ιού της ηπατίτιδας Ε.

Γονότυπος	Υπότυποι	Ξενιστής	Κατανομή
G1	a-e (5)	Άνθρωπος	Ασία, Αφρική
G2	a-b (2)	Άνθρωπος	Μεξικό, Tchad
G3	a-j (10)	Άνθρωπος, οικόσιτα και άγρια ζώα	Διεθνής κατανομή
G4	a-g (7)	Άνθρωπος, οικόσιτα και άγρια ζώα	Ταϊβάν, Ιαπωνία, Κίνα, Ευρώπη
G5	–	Πτηνά	ΗΠΑ, Βραζιλία, Ισπανία

υδάτων ή βρώσης κρέατος μολυσμένου με τον ιό (πίν. 2).

Στην Ασία, ο ιός της ηπατίτιδας Ε είναι ενδημικός. Επιδημιολογικές έρευνες στις χώρες αυτές καταγράφουν ποσοστά επίπτωσης των κυκλοφορούντων IgG αντισωμάτων έναντι του ιού στον ορό ενηλίκων ασθενών και υγιών ατόμων μέχρι και 50%. Αξίζει να σημειωθεί ότι η θνητότητα από τη λοίμωξη στις χώρες αυτές προσεγγίζει το 0,2–4% στο γενικό πληθυσμό, ενώ στις εγκύους ανέρχεται έως και το 20%.¹⁶

Έχουν αναγνωριστεί δύο επιδημιολογικές εκφράσεις της λοίμωξης: (α) Η υπερενδημική, που παρατηρείται σε περιοχές της Ασίας και της Αφρικής με υπεύθυνο γονότυπο τον 1 και (β) η σποραδική μορφή, που καταγράφεται κυρίως σε βιομηχανοποιημένες χώρες με υπεύθυνους γονότυπους τους 3 και 4.¹⁷

Στην πρώτη περίπτωση της υπερενδημικής μορφής της λοίμωξης, παρουσιάζονται συχνές εξάρσεις της νόσου σε διάστημα λίγων ετών, γεγονός που αποδίδει ένα ιδιαίτερα μεγάλο μολυσματικό φορτίο στην κοινότητα με αποτέλεσμα τη μόλυνση πολλών εκατοντάδων έως χιλιάδων ατόμων. Οι εξάρσεις αυτές σχετίζονται με την κατανάλωση πόσιμου

νερού μολυσμένου από τον ιό, ενώ η διάρκειά τους ποικίλλει μεταξύ μερικών εβδομάδων έως και πολλών ετών. Συχνά, είναι επακόλουθο περιόδων μεγάλων βροχοπτώσεων και πλημμυρών ή εκτεταμένων περιόδων ξηρασίας και υψηλών θερμοκρασιών. Προσβάλλεται μόνο ο άνθρωπος, ενώ τα περισσότερα κρούσματα αφορούν νεαρούς ενήλικες 15–45 ετών. Επίσης, φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση των κρουσμάτων με το φύλο, οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα από τις γυναίκες. Ίσως αυτό είναι επακόλουθο της μεγαλύτερης έκθεσης των ανδρών στους παράγοντες κινδύνου ή οφείλεται σε κάποια ιδιοσυγκρασιακή ιδιαιτερότητα που αυξάνει την πιθανότητα νόσησης.¹⁷

Στη σποραδική έκφραση της λοίμωξης καταγράφονται λιγότερα, μεμονωμένα κρούσματα οξείας ηπατίτιδας, ενώ η μετάδοση φαίνεται να επιτελείται μέσω των ζώων, καθώς ο υπεύθυνος γονότυπος (3, 4) για τις συγκεκριμένες περιοχές εμφάνισης (Ευρώπη, Αμερική) μολύνει τόσο τον άνθρωπο όσο και τα ζώα, τα οποία όμως δεν νοσούν. Και σε αυτή την περίπτωση περισσότερα κρούσματα ανιχνεύονται μεταξύ των ανδρών, ενώ έχουν αναφερθεί και περιστατικά χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Ε σε ανοσοκατασταλμένα και μεταμοσχευμένα άτομα ή και αναζωπύρωση της λοίμωξης επί συνυπάρχουσας καταστολής του ανοσιακού συστήματος. Η νόσος στις περιπτώσεις αυτές διαδράμει με πιο ήπια κλινική εικόνα (ηπατίτιδα με ίκτερο συναντάται σπάνια). Τα δεδομένα αυτά οδηγούν μάλλον στο συμπέρασμα ότι οι γονότυποι 3 και 4 είναι λιγότερο μολυσματικοί, παρ' όλο που η επίπτωσή τους στο γενικό πληθυσμό είναι σημαντικά υψηλή. Όμως, ο κίνδυνος εμφάνισης και η κλινική εξέλιξη της λοίμωξης ακολουθεί μια πιο βαριά πορεία σε άτομα μεγάλης ηλικίας ή με συνυπάρχουσες νοσηρότητες (πίν. 3).

Πίνακας 2. Πιθανές οδοί μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας Ε.

Κοπρανοστοματική οδός	Επιμόλυνση πόσιμου νερού από κόπρανα
Τροφιμογενής	Κατάποση προϊόντων μολυσμένων ζώων
Ζωνοόσος	Έκθεση σε μολυσματικά σωματικά υγρά μολυσμένων ζώων
Αιματογενής	Μετάγγιση μολυσμένου παραγώγου αίματος
Κάθετη	Από τη μητέρα στο έμβρυο

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά των δύο επιδημιολογικών εκφράσεων της ηπατίτιδας Ε.

Γονότυπος	Υπερενδημική μορφή	Σποραδική, ενδημική μορφή
	G1	G3, G4
Περιοχή εμφάνισης	Ασία, Αφρική	Ευρώπη, Ασία, Αμερική
Είδος που μολύνεται	Άνθρωπος	Άνθρωπος, ζώα
Είδος ενδημίας	Μεγάλες υπερενδημίες	Σποραδικά κρούσματα, μικρές περιορισμένες ενδημίες
Διάρκεια ενδημιών	Μεγάλη: εβδομάδες έως έτη	Λίγες εβδομάδες σε τοπικές, μικρές ενδημίες
Εποχιακή κατανομή-σχέση με κλιματικές συνθήκες	Ναι	Όχι
Επιπολασμός	Έως και >50%	2,7–52,5%
Οδός μετάδοσης	Κοπρανοστοματική	Τροφιμογενής
Φυλετική διάκριση	Πιο επιρρεπείς οι άνδρες	Πιο επιρρεπείς οι άνδρες
Ηλικιακές ομάδες	Νεαροί ενήλικες	Μεγαλύτερες ηλικιακές ομάδες
Χρονιότητα-αναζωπύρωση	Δεν αναφέρεται	Σε ανοσοκατασταλμένα άτομα-χρόνιους ασθενείς

1.3. Κλινική εικόνα

Η ηπατίτιδα Ε στις περισσότερες περιπτώσεις εξελίσσεται ως οξεία αυτοπεριοριζόμενη νόσος. Ωστόσο, μπορεί να μεταπέσει σε χρονιότητα ή να ακολουθήσει μια κεραυνοβόλο πορεία σε ανοσοκατασταλμένα άτομα, όπως τους μεταμοσχευμένους ενήλικες. Έτσι, μπορεί να παραμείνει ασυμπτωματική (στις περισσότερες των περιπτώσεων) ή μετά από μια περίοδο επώασης 15–60 ημερών να εκφραστεί κλινικά με συμπτωματολογία η οποία περιλαμβάνει δύο φάσεις: την πρόδρομη και την ικτερική. Η πρόδρομη φάση χαρακτηρίζεται από συμπτωματολογία που ομοιάζει με γριπώδη συνδρομή, όπως ήπια αδιαθεσία, μυοσκελετικό άλγος, χαμηλή πυρετική κίνηση, ανορεξία, ναυτία, ενίοτε πολλαπλούς εμέτους, απώλεια βάρους και αφυδάτωση. Συχνά αναφέρεται άλγος ή και έλξη στο δεξιό υποχόνδριο, παράλληλα με ένα αίσθημα πληρότητας που επιδεινώνεται με τη φυσική δραστηριότητα. Η ικτερική φάση χαρακτηρίζεται από ικτερική χροιά δέρματος και επιπεφυκότων, υπέρχρωση ούρων και αποχρωματισμό κοπράνων. Στο 70% των ασθενών ανευρίσκεται κατά τη φυσική εξέταση ψηλαφητό ήπαρ με ομαλό, αποστρωγγυλωμένο χείλος και ήπια ευαισθησία κατά την ψηλάφηση.^{18,19}

Η φυσική ιστορία της λοίμωξης από τον HEV φαίνεται να διαφοροποιείται από αυτή των άλλων ηπατοτρόπων λοιμώξεων, εμφανίζοντας συχνότερα κεραυνοβόλο εξέλιξη με υψηλά ποσοστά θνητότητας κυρίως σε εγκύους που βρίσκονται στο 3ο τρίμηνο της κύησης. Συμπτωματολογία κεραυνοβόλου ηπατίτιδας μπορεί να εμφανιστεί στις 4–8 εβδομάδες από την έναρξη των λοιπών συμπτωμάτων και να συμπεριλάβει διαταραχές πηκτικότητας (παράταση χρόνου προθρομβίνης, αιμορραγική διάθεση), εγκεφαλοπάθεια (εγκεφαλικό οίδημα), ασκίτη ή και επιπλοκές από άλλα όργανα (πνεύμονες, νεφρούς) ή συστήματα (συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση ή και σήψη).¹⁸

2. ΜΙΑ ΑΝΑΔΥΟΜΕΝΗ ΛΟΙΜΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ

Τα τελευταία χρόνια στην Ευρώπη ένας σημαντικός όγκος σταδιακά αυξανόμενων δημοσιεύσεων αφορά σε λοιμώξεις από τον ιό HEV. Όπως φαίνεται στον πίνακα 4, υπάρχει μια έξαρση της λοίμωξης σε πολλές χώρες την τελευταία δεκαετία με ποσοστά επιπολασμού που κυμαίνονται από 2,7–52,5%. Τα μεγαλύτερα ποσοστά καταγράφονται σε Γαλλία, Γερμανία, Δανία και Αυστρία.

Πίνακας 4. Επιπολασμός λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Ε στις χώρες της Ευρώπης.

Χώρα	Επιπολασμός (%)	Δείγμα (n)	Βιβλιογραφική αναφορά
Αλβανία	4,85	350 μετανάστες στην Ελλάδα	Dalekos ²⁸
	9,7	545 υγιή άτομα	Adhami ²⁹
	12,1	190 ασθενείς χωρίς ηπατική νόσο	Kondili ³⁰
Κόσοβο	2,5	526 μετανάστες στην Ιταλία	Chironna ³¹
Μολδαβία	24,7	255 υγιή άτομα	Drobeniuc ³²
Ρωσία	0,6	165 υγιή άτομα	Balayan ³³
	5,3	Αιμοδότες	Fedorova ³⁴
	1,8	Υγιή άτομα	Balayan ³⁵
	1,7	125 αιμοδότες	Abe ³⁶
Γαλλία	18,2	341 παιδιά	
	3,2	1.998 αιμοδότες	Boutrouille ³⁷
	11,6	490 άστεγοι	Kaba ³⁸
Γερμανία	52,5	512 αιμοδότες	Mansuy ²¹
	15,0	300 αιμοδότες	Chwan-Heng Wang ³⁹
	2,0	537 υγιή άτομα	Koenecke ⁴⁰
	5,94	16.125 αιμοδότες	Vollmer ⁴¹
Ολλανδία	16,8	4.422 υγιή άτομα	Faber ⁴²
	2,0	537 υγιή άτομα	Pischke ⁴³
	1,8	275 αιμοδότες	Zaaijer ⁴⁴
Ολλανδία	0,4	1.275 αιμοδότες	Zaaijer ⁴⁵
	0,5	209 υγιή άτομα	Waar ⁴⁶
	0	50 αιμοδότες	Herremans ⁴⁷

Πίνακας 4. (συνέχεια) Επιπολασμός λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Ε στις χώρες της Ευρώπης.

Χώρα	Επιπολασμός (%)	Δείγμα (n)	Βιβλιογραφική αναφορά
Σουηδία	5,2	349 υγιή άτομα	Sylvan ⁴⁸
	9,3	108 υγιή άτομα	Olsen ⁴⁹
Γροιλανδία	3,0	503 ασθενείς χωρίς ηπατική νόσο	Langer ⁵⁰
Αγγλία	3,9–8,8	994 υγιή άτομα	Bernal ⁵¹
	10,0	Αιμοδότες	Beale ²⁷
	13,8	464 υγιή άτομα	Keane ⁵²
	18,8	670 υγιή άτομα	Harrison ⁵³
Δανία	32,9	169 αιμοδότες	Christensen ⁵⁴
	20,6	461 αιμοδότες	Christensen ⁵⁴
Αυστρία	26,57	478 υγιή άτομα	Forgach ⁵⁵
Ουγγαρία	9,6	116 υγιή άτομα	Reuter ⁵⁶
Βέλγιο	14,0	100 υγιή άτομα	Van Hoecke ⁵⁷
Ελβετία	3,2	94 αιμοδότες	Lavancy ⁵⁸
	4,9	550 αιμοδότες	Kauffman ⁵⁹
Ισπανία	2,15	492 αιμοδότες 321 παιδιά	Bernal ⁵¹
	5,3	95 παιδιά	Montes ⁶⁰
	2,8	863 υγιή άτομα	Mateos ⁶¹
	8,92	336 υγιή άτομα	Perez-Gracia ⁶²
	7,3	1.280 αιμοδότες	Butj ⁶³
	0,8	863 αιμοδότες	Lopez-Izquierdo ⁶⁴
	2,17	2.305 υγιή άτομα	Fogeda ⁶⁵
	Πορτογαλία	29,0	360 υγιή άτομα
4,0		50 αιμοδότες	Macedo ⁶⁷
2,5		1.473 αιμοδότες	Queiros ⁶⁸
3,2		95 υγιή άτομα	Folgado ⁶⁹
Ιταλία	0,74–1,94	Αιμοδότες, υγιή άτομα	Zanetti ⁷⁰
	2,6	653 υγιή άτομα	Stroffolini ⁷¹
	2,6	1.889 υγιή άτομα	Gessoni ⁷²
	0,4	Έφηβοι	Ripabelli ⁷³
	2,6	804 αιμοδότες	Gessoni ⁷⁴
	2,9	Υγιή άτομα	De Donno ⁷⁵
	2,9	3.511 υγιή άτομα	Vulcano ⁷⁶
	4,3	532 αιμοδότες	Masia ⁷⁷
	21,3	412 μετανάστες από αναπτυσσόμενες χώρες που κατοικούν στην Ιταλία	Scotto ⁷⁸
Ελλάδα	6,4	316 αιμοδότες	Psichogiou ⁷⁹
	0,23	2.636 αιμοδότες Ηπείρου	Dalekos ⁸⁰
	0,53	380 αιμοδότες Αργινίου	
	4,85	350 μετανάστες από την Αλβανία	
	4,8	351 αιμοδότες	Stefanidis ⁸¹

Υπάρχουν 57 επιδημιολογικές μελέτες από διάφορες χώρες της Ευρώπης που έχουν δημοσιευτεί τη χρονική περίοδο 1992–2012 και στοχεύουν στη διερεύνηση του επιπολασμού της ηπατίτιδας Ε μέσω ανίχνευσης αντισωμάτων έναντι του ιού HEV στο γενικό πληθυσμό των εν

λόγω χωρών. Σε αρκετές από τις ευρωπαϊκές χώρες έχουν εκπονηθεί περισσότερες από μία μελέτες αναζήτησης κυκλοφορούντων IgG αντισωμάτων στον ορό, που απέδωσαν σημαντικές πληροφορίες για τη διαχρονικότητα της νόσου.

Επίσης, υπάρχουν επί πλέον 35 βιβλιογραφικές αναφορές

κρουσμάτων οξείας ηπατίτιδας Ε (πίν. 5) που επιβεβαιώθηκαν είτε μέσω της αναζήτησης κυκλοφορούντων IgM αντισωμάτων στον ορό ή και ανίχνευσης του ιού μέσω της τεχνικής PCR, όπου αυτό ήταν δυνατό. Η πρώτη περίπτωση δημοσιεύτηκε το 1992.

Τα επιβεβαιωμένα κρούσματα ηπατίτιδας Ε που αναφέρονται στη βιβλιογραφία αφορούν σε λοίμωξη από το

γονότυπο 3 σε περιπτώσεις αυτόχθονης λοίμωξης, καθώς ο συγκεκριμένος γονότυπος θεωρείται ο κυρίαρχος στις χώρες της Ευρώπης. Υπάρχουν και κρούσματα ηπατίτιδας Ε όπου ο υπεύθυνος γονότυπος είναι ο 1, αλλά αφορούν σε περιπτώσεις όπου έχει προηγηθεί ταξίδι σε χώρες της Ασίας και της Αφρικής ή σε άτομα καταγωγής από τις συγκεκριμένες περιοχές.

Πίνακας 5. Αναφορές οξείας ηπατίτιδας Ε στις χώρες της Ευρώπης.

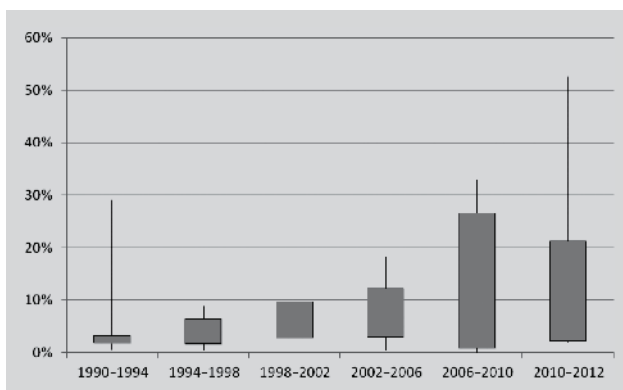
Χώρα	Επίπτωση	Δείγμα (n)	Βιβλιογραφική αναφορά
Αλβανία	2,4%	626	Adhami ²⁹
	36,6%	109	Kondili ³⁰
Ιρλανδία	4,0%	100	Lynch ⁸²
Τσεχία	27,8%	269	Pazdiora ⁸³
Ρωσία	5,2%	19	Balayan ³³
	14,3%	Δεν αναφέρεται	Fedorova ³⁴
Γαλλία	2 περιστατικά	121	Pham ⁸⁴
	10,6%	431	Mansuy ⁸⁵
	Πρώτη αναφορά οξείας ηπατίτιδας Ε από HEV, γονότυπο 4		Tesse ²³
	7 περιστατικά συσχέτισης νευρολογικών διαταραχών με λοίμωξη από HEV		Kamar ⁸⁶
Ολλανδία	2,69%	269	Zaaijer ⁴⁴
	7 περιστατικά	187	Zaaijer ⁴⁵
	3 περιστατικά	209	Widdowson ⁸⁷
	3,3%	1.027	Waar ⁴⁶
	4,4%	694	Herremans ^{36,47}
	2,7%		Borgen ⁸⁸
	Αναφορά οξείας ηπατίτιδας Ε μετά από μεταμόσχευση 186 κρούσματα μεταξύ 1996–2003		De Niet ⁸⁹
6,0%	333	Ijaz ⁹⁰	
125 κρούσματα το 2003, 150 κρούσματα το 2004, 329 κρούσματα το 2005		Dalton ⁹¹	
Γερμανία	Αναφορά κρούσματος οξείας ηπατίτιδας Ε και 34 κρουσμάτων ηπατίτιδας Ε το 2001		Teich ⁹³
	32 κρούσματα ηπατίτιδας Ε το 2003		Hadem ⁹⁴
Αυστρία	8,3%	180	Hofmann ⁹⁵
Ουγγαρία	1,9%	264	Haagsman ⁹⁶
Ελβετία	1/6	6 κρούσματα κεραυνοβόλου ηπατίτιδας	Lavanchy ⁵⁸
Ισπανία		18 κρούσματα ηπατίτιδας Ε	Mateos ⁹⁷
Πορτογαλία		Αναφορά κρούσματος οξείας ηπατίτιδας Ε	Duque ⁹⁸
Ιταλία	6,5%	153	Zanetti ⁷⁰
	10,1%	218	Zanetti ⁹⁹
	25 κρούσματα	540	Cacopardo ¹⁰⁰
	20,6%	651	Romano ¹⁰¹
	39,5%	43	La Rosa ¹⁰²
	22,0%	540	
	Πρώτη αναφορά οξείας ηπατίτιδας Ε από HEV, γονότυπο 4		Garbuglia ²⁴
Μαυροβούνιο	6,0%	400	Terzic ¹⁰³
Ελλάδα	Αναφορά ταυτόχρονης λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Ε και <i>S. typhi</i>		Καμάρια ¹⁰⁴
	Αναφορά κρούσματος οξείας ηπατίτιδας Ε		Χολόγκιτας ¹⁰⁵

Όπου αναφέρεται ποσοστό επίπτωσης, αφορά στο ποσοστό επιβεβαιωμένων κρουσμάτων ηπατίτιδας Ε σε σχέση με το συνολικό αριθμό κρουσμάτων ηπατίτιδας από οποιονδήποτε ιό

Στην παρούσα ανασκόπηση έγινε προσπάθεια ομαδοποίησης των καταγραφών του επιπολασμού της ηπατίτιδας Ε στο γενικό πληθυσμό σε διαφορετικές χώρες της Ευρώπης ανά τετραετία εμφάνισης, που απέδωσε σημαντικά στοιχεία για τη διαχρονική εξέλιξη του όγκου των δημοσιεύσεων, αλλά και του αναφερόμενου επιπολασμού (εικ. 1). Έτσι, την τετραετία 1990–1994 υπάρχουν 5 μελέτες με μέγιστο επιπολασμό 29% στην Πορτογαλία και ελάχιστο 0,6% στη Ρωσία, ενώ το ποσοστό για τις υπόλοιπες μελέτες κυμάνθηκε από 1,8–3,2%. Την τετραετία 1994–1998 καταγράφονται 17 δημοσιευμένες μελέτες, που αναδεικνύουν ανώτερο ποσοστό επιπολασμού στο γενικό πληθυσμό 8,8% στην Αγγλία, χαμηλότερο (0,4%) στην Ολλανδία και στις λοιπές μελέτες 1,7–6,4%. Την τετραετία 1998–2002 υπάρχουν συνολικά 4 επιδημιολογικές μελέτες, στις οποίες το μεγαλύτερο ποσοστό επιπολασμού της ηπατίτιδας Ε στο γενικό πληθυσμό (24,7%) εμφανίζεται στη Μολδαβία, το χαμηλότερο (2,5%) στο Κόσσοβο, ενώ τα υπόλοιπα ποσοστά κυμαίνονται στο 2,8–9,7%.

Την επόμενη τετραετία 2002–2006, στις 7 δημοσιευμένες επιδημιολογικές μελέτες αναγνωρίζεται μέγιστο ποσοστό επιπολασμού 18,2% στο γενικό πληθυσμό της Ρωσίας, με χαμηλότερο (0,5%) στην Ολλανδία και διακύμανση των λοιπών ποσοστών από 2,9–12,1%. Την περίοδο 2006–2010 ο όγκος των μελετών εμφανίζεται ιδιαίτερα διευρυμένος: συνολικά, καταγράφονται 11 μελέτες, με το μεγαλύτερο ποσοστό επιπολασμού να εμφανίζει η Δανία (32,9%), το χαμηλότερο η Ολλανδία (0%) και τα υπόλοιπα ποσοστά να διακυμαίνονται από 0,8–26,57%. Τέλος, τη διετία 2010–2012, στο σύνολο 13 επιδημιολογικών μελετών, το μεγαλύτερο ποσοστό επιπολασμού ηπατίτιδας Ε στο γενικό πληθυσμό εμφανίζεται στη Γαλλία (52,5%), το χαμηλότερο στη Γερμανία (2%), ενώ στις λοιπές μελέτες κυμαίνεται στο 2,17–21,30%.

Τα ανωτέρω αποτυπώνονται και στην εικόνα 2, όπου

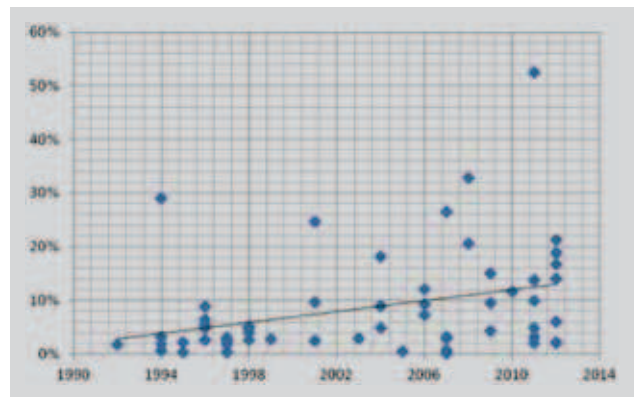


Εικόνα 1. Ομαδοποίηση των καταγραφών του επιπολασμού της ηπατίτιδας Ε στο γενικό πληθυσμό σε διαφορετικές χώρες της Ευρώπης ανά τετραετία.

υπογραμμίζεται η τάση εμφάνισης αυξημένων ποσοστών επιπολασμού της ηπατίτιδας Ε στο γενικό πληθυσμό.

Σε μια προσπάθεια παρακολούθησης της διαχρονικής εξέλιξης του επιπολασμού της HEV λοίμωξης στο γενικό πληθυσμό στην Ευρώπη καταγράφηκαν τα δεδομένα τα οποία προέρχονται από χώρες που προσφέρουν διαχρονικά περισσότερες της μίας επιδημιολογικές μελέτες (πίν. 6).

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στη Γαλλία το 2011 υπάρχει μια μελέτη ανίχνευσης IgG αντισωμάτων έναντι του ιού της ηπατίτιδας Ε σε δείγμα υγιών αιμοδοτών, όπου το ποσοστό ανέρχεται στο 52,5%. Αυξημένα ποσοστά επιπολασμού έχουν βρεθεί επίσης και στις εξής χώρες: 24,7% στη Μολδαβία το 2001, 18,2% στη Ρωσία το 2004, 32,9% και 20,6% στη Δανία το 2008, 26,57% στην Αυστρία



Εικόνα 2. Διασπορά του επιπολασμού της HEV λοίμωξης στις χώρες της Ευρώπης.

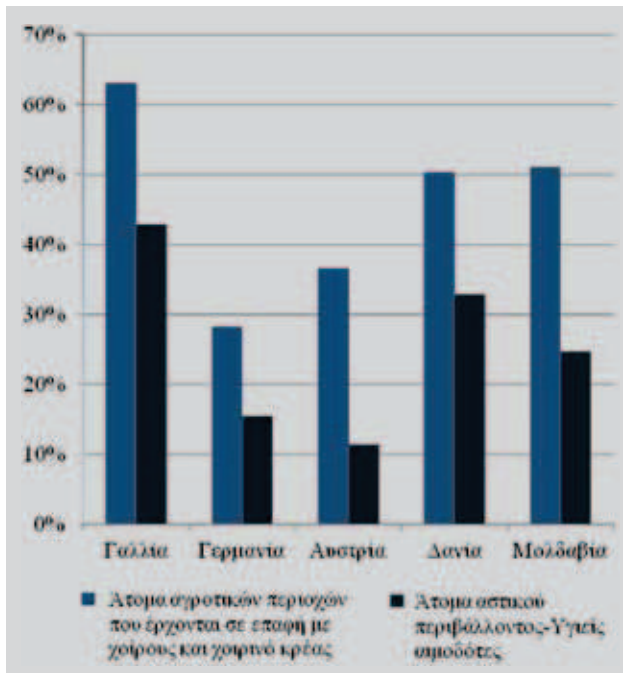
Πίνακας 6. Διαχρονική εξέλιξη του επιπολασμού της ηπατίτιδας Ε στην Ευρώπη.

Χώρα	Επιπολασμός (%)	Δείγμα (n)	Βιβλιογραφική αναφορά
Αλβανία	4,85	350	Dalekos ²⁸
	9,7	454	Adhami ²⁹
	12,1	190	Kondili ³⁰
Ρωσία	0,6	165	Balayan ³³
	5,3	Δεν αναφέρεται	Fedorova ³⁴
	18,2	341	Abe ³⁶
Γαλλία	3,2	1998	Boutrouille ³⁷
	11,6	490	Kaba ³⁸
	52,5	512	Mansuy ²⁷
Γερμανία	15,0	300	Chwan-Heng Wang ³⁹
	18,3	222	Krumbholz, 2011
Αγγλία	8,8	994	Bernal ⁵¹
	18,8	670	Harrison ⁵³
Ιταλία	2,6	653	Stroffolini ⁷¹
	4,3	532	Masia ⁷⁷

το 2007, 14% στο Βέλγιο το 2012, 16,8% το ίδιο έτος στη Γερμανία και 18,8% στην Αγγλία.

Επίσης, μεταξύ των αναφερόμενων μελετών διακρίνονται μελέτες από 5 ευρωπαϊκές χώρες, όπου γίνεται σύγκριση της επίπτωσης στον υγιή πληθυσμό ατόμων που διαμένουν σε αστικό περιβάλλον και δεν έρχονται σε άμεση επαφή με ζώα, με υγιή άτομα που κατοικούν σε αγροτικές περιοχές αλλά έρχονται σε καθημερινή επαφή με οικόσιτα ζώα, όπως χοίρους και πρόβατα (εικ. 3).

Με βάση λοιπόν τα όσα προαναφέρθηκαν, υπάρχει μια ολοένα αυξανόμενη ανησυχία στην Ευρώπη για τη λοίμωξη από τον ιό HEV, που αντανακλάται στην αύξηση του όγκου των επιδημιολογικών δεδομένων τα οποία δημοσιεύονται τα τελευταία χρόνια. Τα ερωτήματα που εύλογα προκύπτουν είναι τα εξής: Έχει αυξηθεί η επίπτωση της νόσου στην Ευρώπη; Έχει ενισχυθεί το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας λόγω του αυξανόμενου αριθμού κρουσμάτων οξείας ηπατίτιδας Ε στο γενικό πληθυσμό, αλλά και στις ευαίσθητες ομάδες χρόνιων ασθενών όπου η νόσος διαδράμει με βαρύτερη κλινική εικόνα; Ή μήπως έχει βελτιωθεί η ευαισθησία των παρεχομένων εργαλείων έγκαιρης διάγνωσης της ηπατίτιδας Ε; Τα πρώτα χρόνια της εμφάνισης της ηπατίτιδας Ε στην Ευρώπη υπήρχε συζήτηση για μια αναδυόμενη νόσο. Μήπως τελικά το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας είναι εκείνο που γίνεται όλο και πιο έντονο για την άγνωστη μέχρι τη δεκαετία του 1990 νόσο;



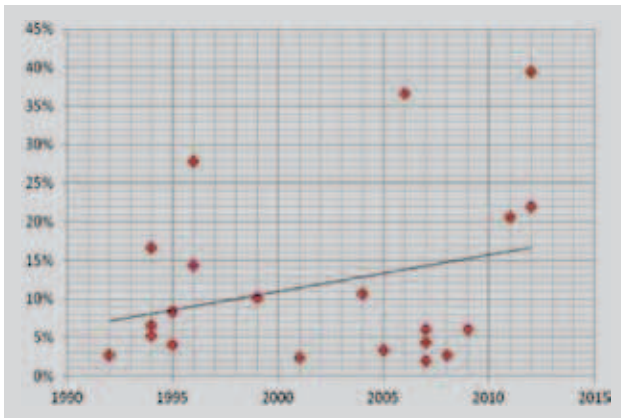
Εικόνα 3. Σύγκριση του επιπολασμού της HEV λοίμωξης μεταξύ ατόμων που διαμένουν σε αγροτικές περιοχές και αστικό περιβάλλον.

Η αύξηση του ενδιαφέροντος της επιστημονικής κοινότητας αναδεικνύεται από το γεγονός ότι μετά το 1992 (πρώτη μελέτη επίπτωσης στο γενικό πληθυσμό που διεξήχθη στην Ολλανδία) υπάρχει μια αυξανόμενη τάση εμφάνισης μελετών στη βιβλιογραφία, με το μεγαλύτερο όγκο της να καταγράφεται την τετραετία 2006–2010 και τη διετία 2010–2012.

Πράγματι, υπάρχει μια αυξανόμενη τάση στα ποσοστά εμφάνισης κυκλοφορούντων IgG αντισωμάτων έναντι του ιού HEV στην Ευρώπη. Ενώ αρχικά υπήρχε η άποψη ότι ο ιός προκαλεί μεμονωμένα κρούσματα αυτόχθονης λοίμωξης στην Ευρώπη, αρχίζει να τίθεται ισχυρά η υποψία ότι ο ιός μπορεί να προκαλεί μικρές ενδημίες και στις αναπτυσσόμενες χώρες της Δύσης. Αυτό φαίνεται και από την ανεύρεση κατά περιόδους αυξημένων ποσοστών οροθετικότητας, όπως για παράδειγμα στη Γαλλία το 2011, με το ποσοστό κυκλοφορούντων IgG αντισωμάτων έναντι του ιού HEV να ανέρχεται στο 52,5%.²¹ Οι μελετητές απέδωσαν το αυξημένο ποσοστό στην κατανάλωση μολυσμένου ωμού κρέατος υπό τη μορφή χοιρινών λουκάνικων, αλλά και στην κατανάλωση κρέατος άγριων ζώων, δεδομένου ότι στους κυνηγούς το ποσοστό οροθετικότητας ανέρχεται στο 80%.

Δυστυχώς, στις ανωτέρω επιδημιολογικές μελέτες όπου έγινε αναζήτηση των κυκλοφορούντων IgG αντισωμάτων στον ορό ανθρώπων χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικοί κατά περίπτωση αντιγονικοί επίτοποι του ιού, γεγονός που προσέδωσε μειωμένη ευαισθησία στις μεθόδους οι οποίες εφαρμόστηκαν κατά περίπτωση και συνεπώς κατέληξε σε μειωμένη αξιοπιστία των αποτελεσμάτων. Δεν υπάρχει μέχρι σήμερα μέθοδος ανίχνευσης των αντισωμάτων έναντι του ιού της ηπατίτιδας Ε εγκεκριμένη από τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (Food and Drug Association, FDA) ώστε τα αποτελέσματα των μελετών να είναι άμεσα συγκρίσιμα. Παράδειγμα αποτελεί η μελέτη που διενεργήθηκε στην Τουλούζη της Γαλλίας, όπου, ενώ αρχικά το ποσοστό επιπολασμού που αποδόθηκε στο γενικό πληθυσμό βρέθηκε 16%, σε μια δεύτερη εξέταση του ίδιου πληθυσμού χρησιμοποιώντας διαφορετικό αντιγονικό επίτοπο το ποσοστό ανήλθε στο 52,5%. Ως εκ τούτου, μάλλον τα πραγματικά ποσοστά επιπολασμού της λοίμωξης HEV στην Ευρώπη υποεκτιμώνται, πιθανότατα λόγω έλλειψης ευαισθησίας των μεθόδων που κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί στις επιδημιολογικές μελέτες.²²

Από την άλλη πλευρά, το ποσοστό των αναφερόμενων κρουσμάτων ηπατίτιδας Ε σε σχέση με το συνολικό ποσοστό κρουσμάτων ηπατίτιδας από οποιονδήποτε άλλο ηπατοτρόπο ιό παρουσιάζει μια αυξητική πορεία τα τελευταία έτη στην Ευρώπη (εικ. 4). Αυτό μπορεί εν μέρει να οφείλεται στη γενίκευση της χρήσης των διαγνωστικών



Εικόνα 4. Διασπορά των αναφερόμενων κρουσμάτων ηπατίτιδας E σε σχέση με το συνολικό ποσοστό κρουσμάτων ηπατίτιδας από άλλο ηπατοτρόπο ιό στην Ευρώπη.

μεθόδων ανίχνευσης του HEV στην Ευρώπη, αλλά και στην αναζήτηση της ηπατίτιδας E στη διαφορική διάγνωση των ηπατοπαθειών στην καθημερινή κλινική πράξη. Μπορεί όμως να αντανάκλα τα αυξημένα ποσοστά επιπολασμού του ιού στο γενικό πληθυσμό ή την εμφάνιση υπερενδημικής μορφής ηπατίτιδας E και στην Ευρώπη.

Δυστυχώς και στην περίπτωση των κρουσμάτων ηπατίτιδας E, όπου η επιβεβαίωση αυτών γίνεται με μοριακές τεχνικές, όπως η μέθοδος της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης, υπάρχουν διαφορετικά μοντέλα της μεθόδου που εφαρμόζονται, με αποτέλεσμα τη μείωση της ακρίβειας των αποτελεσμάτων. Επίσης, δεν έχει θεσπιστεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας μια διεθνής σταθερά ώστε να τυποποιηθούν οι μέθοδοι ανίχνευσης του ιού.

Ο υπεύθυνος γονότυπος για την πλειονότητα των κρουσμάτων ηπατίτιδας E στον ευρωπαϊκό χώρο φαίνεται ότι είναι ο γονότυπος 3 του ιού. Πρόσφατα έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λοίμωξης και από το γονότυπο 4 σε Γαλλία²³ και Ιταλία,²⁴ ενώ υπάρχουν μελέτες όπου ο υπεύθυνος γονότυπος είναι ο 1. Στις τελευταίες, δεν πρόκειται για αυτόχθονη λοίμωξη, αλλά για άτομα που έχουν πρόσφατα μεταναστεύσει από ενδημικές χώρες της Ασίας και της Αφρικής ή άτομα που έχουν ταξιδέψει στις εν λόγω χώρες.

Η οδός μετάδοσης συχνά είναι δύσκολο να διευκρινιστεί. Ωστόσο, φαίνεται ότι η μετάδοση του ιού στην Ευρώπη ακολουθεί την τροφογενή οδό μετά από βρώση ωμού κρέατος, μολυσμένου με τον ιό. Μάλιστα, υπάρχουν μελέτες που έχουν συνδέσει τον αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του ιού HEV με τη βρώση ωμού ή μετρίως ψημένου χοιρινού κρέατος.²⁵ Αναφέρθηκε ότι ο ιός HEV αδρανοποιείται στους 56 °C, αλλά υπάρχουν αναφορές ότι ακόμη και μετά από ψήσιμο του χοιρινού κρέατος για μία ώρα στη σχετική θερμοκρασία (συνήθης θερμοκρασία που μαγειρεύεται

το κρέας στις περισσότερες χώρες της Ευρώπης) δεν επιτυγχάνεται η αδρανοποίησή του.²⁶ Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις το κρέας δεν μαγειρεύεται στην ανωτέρω θερμοκρασία, αλλά καταναλώνεται λιγότερο ψημένο ή με τη μορφή αλλαντικών. Δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί εάν οι εφαρμοζόμενες μέθοδοι παστοποίησης του ωμού κρέατος αδρανοποιούν τον ιό.

Η πιθανότητα μετάδοσης του ιού της ηπατίτιδας E από τους χοίρους στον άνθρωπο μέσω της κατανάλωσης ωμού ή μετρίως ψημένου χοιρινού κρέατος ενισχύεται και από το γεγονός ότι τα ανθρώπινα και τα χοίρεια στελέχη παρουσιάζουν κατά 92% γενετική ομοιογένεια. Να σημειωθεί εδώ ότι στους χοίρους, αλλά και στα υπόλοιπα ζώα, ο ιός της ηπατίτιδας E δεν προκαλεί νόσο.

Δεν φαίνεται ότι ο αυξημένος επιπολασμός και η εμφάνιση ολόένα και περισσότερων κρουσμάτων ηπατίτιδας E στην Ευρώπη τα τελευταία χρόνια μπορεί να συσχετιστούν με τη μεγαλύτερη κατανάλωση χοιρινού κρέατος. Ενδεχομένως, η αύξηση που καταγράφεται είναι επακόλουθο της εντονότερης αναζήτησης του ιού στην κλινική πράξη, αλλά και της εφαρμογής πιο εξελιγμένων διαγνωστικών μεθόδων, που όμως, όπως αναφέρθηκε, ακόμη στερούνται ευαισθησίας. Ίσως στο μέλλον βρεθούμε αντιμέτωποι με μεγαλύτερα ποσοστά επιπολασμού του ιού και στις βιομηχανοποιημένες χώρες της Ευρώπης, δεδομένης της παράλληλης εξέλιξης των διαγνωστικών πρακτικών αλλά και της ευαισθητοποίησης των κλινικών ιατρών.

Υπάρχει ανάγκη λοιπόν ευαισθητοποίησης και ενημέρωσης του γενικού πληθυσμού να καταναλώνει κρέας καλά ψημένο, αλλά και να εφαρμόζει σωστές μεθόδους υγιεινής κατά την παρασκευή των γευμάτων. Επίσης, κρίνεται αναγκαίο να λαμβάνονται μέτρα προφύλαξης στις πληθυσμιακές ομάδες με επαγγελματική ενασχόληση με το ωμό κρέας ζώων, όπως σφαγείς και άτομα που απασχολούνται σε μονάδες επεξεργασίας ωμού κρέατος.

Μια ακόμη πιθανή οδός μετάδοσης φαίνεται ότι είναι μέσω της μετάγγισης μολυσμένου αίματος ή παραγώγων του. Μεγάλος αριθμός μελετών έχουν αναδείξει αυξημένα ποσοστά κυκλοφορούντων IgG αντισωμάτων έναντι του ιού της ηπατίτιδας E σε υγιείς αιμοδότες. Αξιοσημείωτο είναι ότι κάποιες από αυτές τις μελέτες καταγράφουν την ανίχνευση κυκλοφορούντων IgM αντισωμάτων, αλλά και RNA του ιού.²⁷ Ωστόσο, μια τέτοια συσχέτιση δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί, αν και τα μεταγγιζόμενα παράγωγα αίματος δεν ελέγχονται στην καθημερινή πρακτική για την ενδεχόμενη HEV μόλυνση. Είναι αναγκαία όμως η λήψη μέτρων, καθώς οι κύριοι αποδέκτες της διακίνησης των μονάδων αίματος και των παραγώγων του είναι οι ανοσοκατασταλλμένοι ασθενείς, στους οποίους η νόσος είναι δυνατόν να

διαδράμει με εντονότερη κλινική εικόνα, περιλαμβανομένης και της κεραυνοβόλου μορφής ηπατίτιδας.

Σε αρκετές μελέτες αναδεικνύεται μια ελαφρά υπεροχή του επιπολασμού της λοίμωξης στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες, ενώ δεν φαίνεται να προσβάλλεται συχνότερα κάποια συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα. Στην Ευρώπη, η λοίμωξη αφορά σε άτομα κάθε ηλικίας, σε αντιδιαστολή με τα κρούσματα ηπατίτιδας Ε που απαντώνται στην Ασία και στην Αφρική και τα οποία αφορούν σε νέους 15–45 ετών. Φαίνεται ότι τα άτομα που διαμένουν σε αγροτικές περιοχές και έρχονται σε άμεση επαφή με τα ζώα και το κρέας τους έχουν περισσότερες πιθανότητες μόλυνσης με τον ιό. Ίσως είναι αναγκαία η μελλοντική χαρτογράφηση της λοίμωξης στις αγροτικές περιοχές ανά την επικράτεια κάθε χώρας όπου ο κίνδυνος για τη μετάδοση του ιού είναι μεγαλύτερος. Φαίνεται ότι στις περιπτώσεις των αστικών κέντρων η λοίμωξη προέρχεται από επαφή με ωμό κρέας κατά την παρασκευή του φαγητού ή τη βρώση ωμών ζωικών εδεσμάτων. Αντίθετα, στις περιπτώσεις του πληθυσμού των αγροτικών περιοχών η άμεση επαφή με οικόσιτα ζώα, εν δυνάμει ξενιστές του ιού, και η βρώση μολυσμένου κρέατος αποτελούν πιθανές πηγές διασποράς της λοίμωξης. Εγείρονται όμως ισχυρές υποψίες μόλυνσης του ανθρώπου και από τον υδροφόρο ορίζοντα άμεσα ή

κατά την επεξεργασία και βρώση λαχανικών. Τέλος, μια άλλη πιθανή οδό μετάδοσης συνιστά η βρώση ωμού κρέατος άγριων ζώων, όπως το ελάφι.

Επομένως, τα βήματα που θεωρούνται αναγκαία για το μέλλον είναι: (α) Η τυποποίηση και η έγκριση συγκεκριμένης διαγνωστικής μεθόδου με αυξημένη ευαισθησία για την καταγραφή του αληθούς επιπολασμού της λοίμωξης στο γενικό πληθυσμό, αλλά και τη διαγνωστική προσέγγιση των κρουσμάτων. (β) Η προσπάθεια καταγραφής όλων των κρουσμάτων οξείας ηπατίτιδας Ε πανευρωπαϊκά και η χαρτογράφηση αυτών. (γ) Η θέσπιση κανόνων επιδημιολογικής επιτήρησης σε ιατρικό και κτηνιατρικό επίπεδο. (δ) Η ευαισθητοποίηση των κλινικών ιατρών και η ένταξη της ηπατίτιδας Ε στη διαφορική διάγνωση των ιογενών ηπατίτιδων. (ε) Η ευαισθητοποίηση των κλινικών που έρχονται σε επαφή με άτομα ευαίσθητων πληθυσμιακών ομάδων για σωστή ενημέρωση προφύλαξης έναντι μιας πιθανής λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας Ε. (στ) Η ενημέρωση του κοινού και των ατόμων που ασχολούνται επαγγελματικά με ζώα για τον ιό της ηπατίτιδας Ε, τον τρόπο μετάδοσης αλλά και τα μέτρα προφύλαξης. (ζ) Ο έλεγχος των μεταγγιζόμενων μονάδων αίματος ή των παραγώγων του, τουλάχιστον στις περιοχές που έχουν καταγραφεί ως ενδημικές.

ABSTRACT

Hepatitis E: An emerging infectious disease in Europe

C. KOUTROUMPI,¹ V.A. SEVASTIANOS,² G. VRYONI,¹ A. TSAKRIS¹

¹Laboratory of Microbiology, National and Kapodistrian University of Athens, Athens,

²Fourth Department of Medicine, "Evangelismos" General Hospital of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2013, 30(4):436–448

Hepatitis E is a human-zoonosis caused by the hepatitis E virus (HEV) which is transmitted via the fecal-oral route. The disease was previously thought to be endemic only in the developing countries of Asia and Africa, but recent studies have shown that HEV is the causative agent of sporadic autochthonous hepatitis and limited epidemics in developed countries of Europe where a high prevalence of hepatitis E is recorded. The transmission routes are still not clearly understood, which makes efforts to estimate the risk of infection unreliable. Although the current epidemiological data on the longitudinal changes of the infection in Europe are inadequate, there has recently been an increase in reports on both hepatitis E prevalence and cases of acute infection. This is a systematic review on hepatitis E analyzing current data on its prevalence in the general population in Europe, including subanalysis of case reports of acute hepatitis E and exploration of longitudinal changes in the disease burden, in an attempt to derive conclusions on hepatitis E epidemiology in Europe. The current bibliography documents a consistently increasing trend, allowing preliminary impressions on the status of hepatitis E epidemiology in Europe. It appears that HEV is the causative agent of limited epidemics. In general, hepatitis E prevalence in Europe is low, but with an increasing trend, particularly in recent years, as reflected by the increasing numbers of reports of acute hepatitis E throughout Europe. There is therefore an urgent need for awareness of the problem on the part of clinicians and for HEV surveillance in the developed countries of Europe.

Key words: Epidemiology, Europe, Hepatitis E, HEV, Zoonoses

Βιβλιογραφία

- BALAYAN MS, ANDJAPARIDZE AG, SAVINSKAYA SS, KETILADZE ES, BRAGINSKY DM, SAVINOV AP ET AL. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Inter-virology* 1983, 20:23–31
- REYES GR, PURDY MA, KIM JP, LUK KC, YOUNG LM, FRY KE ET AL. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science* 1990, 247:1335–1339
- EMERSON SU, PURCELL RH. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol* 2003, 13:145–154
- BRADLEY DW, KRAWCZYNSKI K, COOK EH Jr, McCAUSTLAND KA, HUMPHREY CD, SPELBRING JE ET AL. Enterically transmitted non-A, non-B hepatitis: Serial passage of disease in cynomolgus macaques and tamarins and recovery of disease-associated 27- to 34-nm viruslike particles. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987, 84:6277–6281
- MENG XJ. Recent advances in hepatitis E virus. *J Viral Hepat* 2010, 17:153–161
- NANDA SK, PANDA SK, DURGAPAL H, JAMEEL S. Detection of the negative strand of hepatitis E virus RNA in the livers of experimentally infected rhesus monkeys: Evidence for viral replication. *J Med Virol* 1994, 42:237–240
- VILLALBA MC, GUAN M, PÉREZ A, CORREDOR MB, FROMETA SS, MORENO AG ET AL. Seroprevalence of antibodies to hepatitis E virus in two large communities in Havana, Cuba. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010, 104:772–776
- CARON M, ENOUF V, THAN SC, DELLAMONICA L, BUISSON Y, NICAND E. Identification of genotype 1 hepatitis E virus in samples from swine in Cambodia. *J Clin Microbiol* 2006, 44:3440–3442
- PURCELL RH, EMERSON SU. Hepatitis E: An emerging awareness of an old disease. *J Hepatol* 2008, 48:494–503
- TSAREV SA, TSAREVA TS, EMERSON SU, KAPIKIAN AZ, TICEHURST J, LONDON W ET AL. ELISA for antibody to hepatitis E virus (HEV) based on complete open-reading frame-2 protein expressed in insect cells: Identification of HEV infection in primates. *J Infect Dis* 1993, 168:369–378
- USMANOV RK, BALAIAN MS, DZHUMALIEVA DI, ALYMBAEVA DB, KOROLEV MB, KARAS FR ET AL. Experimental hepatitis E infection in piglets. *Vopr Virusol* 1991, 36:212–216
- BALAYAN MS, USMANOV RK, ZAMYATINA NA, DJUMALIEVA DI, KARAS FR. Brief report: Experimental hepatitis E infection in domestic pigs. *J Med Virol* 1990, 32:58–59
- USMANOV RK, BALAIAN MS, DVOÏNIKOVA OV, ALYMBAEVA DB, ZAMYATINA NA, KAZACHKOV IUA ET AL. An experimental infection in lambs by the hepatitis E virus. *Vopr Virusol* 1994, 39:165–168
- MANEERAT Y, CLAYSON ET, MYINT KS, YOUNG GD, INNIS BL. Experimental infection of the laboratory rat with the hepatitis E virus. *J Med Virol* 1996, 48:121–128
- HUANG FF, SUN ZF, EMERSON SU, PURCELL RH, SHIVAPRASAD HL, PIERSON FW ET AL. Determination and analysis of the complete genomic sequence of avian hepatitis E virus (avian HEV) and attempts to infect rhesus monkeys with avian HEV. *J Gen Virol* 2004, 85:1609–1618
- REIN DB, STEVENS GA, THEAKER J, WITTENBORN JS, WIERSMA ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology* 2012, 55:988–997
- TESHALE EH, HU DJ, HOLMBERG SD. The two faces of hepatitis E virus. *Clin Infect Dis* 2010, 51:328–334
- CHANDRA V, TANEJA S, KALIA M, JAMEEL S. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *J Biosci* 2008, 33:451–464
- SCOBIE L, DALTON HR. Hepatitis E: Source and route of infection, clinical manifestations and new developments. *J Viral Hepat* 2013, 20:1–11
- ACHARYA SK, PANDA SK. Hepatitis E: Water, water everywhere – now a global disease. *J Hepatol* 2011, 54:9–11
- MANSUY JM, LEGRAND-ABRAVANEL F, SAUNÉ K, MIÉDOUGE M, ELLIS V. Hepatitis E virus antibodies in blood donors, France. *Emerg Infect Dis* 2011, 17:2309–2312
- KAMAR N, BENDALL R, LEGRAND-ABRAVANEL F, XIA NS, IJAZ S, IZOPET J ET AL. Hepatitis E. *Lancet* 2012, 379:2477–2488
- TESSÉ S, LIOURE B, FORNECKER L, WENDLING MJ, STOLL-KELLER F, BIGAILLON C ET AL. Circulation of genotype 4 hepatitis E virus in Europe: First autochthonous hepatitis E infection in France. *J Clin Virol* 2012, 54:197–200
- GARBUGLIA AR, SCOGNAMIGLIO P, PETROSILLO N, MASTROIANNI CM, SORDILLO P, GENTILE D ET AL. Hepatitis E virus genotype 4 outbreak, Italy, 2011. *Emerg Infect Dis* 2013, 19:110–114
- COLSON P, BORENTAIN P, QUEYRIAUX B, KABA M, MOAL V, GALLIAN P ET AL. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis* 2010, 202:825–834
- EMERSON SU, ARANKALLE VA, PURCELL RH. Thermal stability of hepatitis E virus. *J Infect Dis* 2005, 192:930–933
- BEALE MA, TETTMAR K, SZYPULSKA R, TEDDER RS, IJAZ S. Is there evidence of recent hepatitis E virus infection in English and North Welsh blood donors? *Vox Sang* 2011, 100:340–342
- DALEKOS GN, ZERVOU E, GERMANOS N, GALANAKIS E, BOURANTAS K, SIAMOPOULOS KC ET AL. Antibodies to hepatitis E virus among several populations in Greece: Increased prevalence in an hemodialysis unit. *Transfusion* 1998, 38:589–595
- ADHAMI JE, ANGONI R. Hepatitis E virus infection in Albania. *Sante* 2001, 11:13–15
- KONDILI LA, CHIONNE P, PORCARO A, MADONNA E, TAFFON S, RESULI B ET AL. Seroprevalence of hepatitis E virus (HEV) antibody and the possible association with chronic liver disease: A case-control study in Albania. *Epidemiol Infect* 2006, 134:95–101
- CHIRONNA M, GERMINARIO C, LOPALCO PL, CARROZZINI F, QUARTO M. Prevalence of hepatitis virus infections in Kosovar refugees. *Int J Infect Dis* 2001, 5:209–213
- DROBENIUC J, FAVOROV MO, SHAPIRO CN, BELL BP, MAST EE, DADU A ET AL. Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine. *J Infect Dis* 2001, 184:1594–1597
- BALAYAN MS, ZAMYATINA NA, MIKHAILOV MI, SYCHEV AV, USMANOV RK, DVOYNIKOVA OV ET AL. Serological survey on hepatitis E virus infection in an endemic area: Diagnosis potential of enzyme immunoassay for detection of IgG antibody. *Clin Diagn Virol* 1994, 2:297–304
- FEDOROVA OE, BALAIAN MS, MIKHAILOV MI, PAVLOVA IP, SLASTEN OA, PATIUTKO IUI ET AL. Hepatitis E in a nonendemic region: Antibodies to hepatitis E virus in various groups of residents. *Vopr Virusol* 1996, 41:104–107
- BALAYAN MS, FEDOROVA OE, MIKHAILOV MI, RYTICK PG, EREMIN VF, DANILOVA TI ET AL. Antibody to hepatitis E virus in HIV-infected individuals and AIDS patients. *J Viral Hepat* 1997, 4:279–283
- ABE K, HAYAKAWA E, SMINOV AV, ROSSINA AL, DING X, HUY TT ET AL. Molecular epidemiology of hepatitis B, C, D and E viruses among children in Moscow, Russia. *J Clin Virol* 2004, 30:57–61
- BOUTROUILLE A, BAKKALI-KASSIMI L, CRUCIÈRE C, PAVIO N. Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in French blood donors. *J Clin Microbiol* 2007, 45:2009–2010

38. KABA M, BROUQUI P, RICHET H, BADIAGA S, GALLIAN P, RAOULT D ET AL. Hepatitis E virus infection in sheltered homeless persons, France. *Emerg Infect Dis* 2010, 16:1761–1763
39. CHWAN-HENG WANG AW, LI-RU CHEN, SHU-YUAN TSCHEN. Hepatitis E virus antibodies and antigens in blood donors, Germany. European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology “ESCAIDE” 2009, Stockholm, Europe
40. KOENECKE C, PISCHKE S, HEIM A, RAGGUB L, BREMER B, RAUPACH R ET AL. Chronic hepatitis E in hematopoietic stem cell transplant patients in a low-endemic country? *Transpl Infect Dis* 2012, 14:103–106
41. VOLLMERT, DIEKMANN J, JOHNE R, EBERHARDT M, KNABBE C, DREIER J. Novel approach for detection of hepatitis E virus infection in German blood donors. *J Clin Microbiol* 2012, 50:2708–2713
42. FABER MS, WENZEL JJ, JILG W, THAMM M, HÖHLE M, STARK K. Hepatitis E virus seroprevalence among adults, Germany. *Emerg Infect Dis* 2012, 18:1654–1657
43. PISCHKE S, HORN-WICHMANN R, ERNST D, MEYER BG, RAUPACH R, AHRENSTORF G ET AL. Absence of chronic hepatitis E in a German cohort of common variable immunodeficiency patients. *Infect Dis Reports* 2012, 4:114–115
44. ZAAIJER HL, KOK M, LELIE PN. Seroprevalence of hepatitis E in the Netherlands. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992, 136:2173–2175
45. ZAAIJER HL, MAUSER-BUNSCHOTEN EP, TEN VEEN JH, KAPPRELL HP, KOK M, VAN DEN BERG HM ET AL. Hepatitis E virus antibodies among patients with hemophilia, blood donors, and hepatitis patients. *J Med Virol* 1995, 46:244–246
46. WAAR K, HERREMANS MM, VENNEMA H, KOOPMANS MP, BENNE CA. Hepatitis E is a cause of unexplained hepatitis in the Netherlands. *J Clin Virol* 2005, 33:145–149
47. HERREMANS M, VENNEMA H, BAKKER J, VAN DER VEER B, DUIZER E, BENNE CA ET AL. Swine-like hepatitis E viruses are a cause of unexplained hepatitis in the Netherlands. *J Viral Hepat* 2007, 14:140–146
48. SYLVAN SP, JACOBSON SH, CHRISTENSON B. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among hemodialysis patients in Sweden. *J Med Virol* 1998, 54:38–43
49. OLSEN B, AXELSSON-OLSSON D, THELIN A, WEILAND O. Unexpected high prevalence of IgG-antibodies to hepatitis E virus in Swedish pig farmers and controls. *Scand J Infect Dis* 2006, 38:55–58
50. LANGER BC, FRÖSNER GG, VON BRUNN A. Epidemiological study of viral hepatitis types A, B, C, D and E among Inuits in West Greenland. *J Viral Hepat* 1997, 4:339–349
51. BERNAL MC, LEYVA A, GARCIA F, GALAN I, PIEDROLA G, HEYER-MANN H ET AL. Seroepidemiological study of hepatitis E virus in different population groups. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995, 14:954–958
52. KEANE F, GOMPELS M, BENDALL R, DRAYTON R, JENNINGS L, BLACK J ET AL. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med* 2012, 13:83–88
53. HARRISON A, SCOBIE L, CROSSAN C, PARRY R, JOHNSTON P, STRATTON J ET AL. Hepatitis E seroprevalence in recipients of renal transplants or haemodialysis in southwest England: A case-control study. *J Med Virol* 2013, 85:266–271
54. CHRISTENSEN PB, ENGLE RE, HJORT C, HOMBURG KM, VACH W, GEORGENSEN J ET AL. Time trend of the prevalence of hepatitis E antibodies among farmers and blood donors: A potential zoonosis in Denmark. *Clin Infect Dis* 2008, 47:1026–1031
55. FORGACH P, TAMÁS BAKONYI AD, NORBERT NOWOTNY. Prevalence of hepatitis E virus antibodies in occupational groups with different exposure to swine. 15th International Congress of the Hungarian Society for Microbiology, Budapest, Hungary, 2007
56. REUTER G, FODOR D, FORGÁCH P, KÁTAI A, SZUCS G. Molecular epidemiology of hepatitis E virus in Hungary: Endemic, food-borne zoonosis. *Orv Hetil* 2009, 150:415–421
57. VAN HOECKE F, VAN MAERKEN T, DE BOULLE M, GEERTS A, VLIERBERGHEV, COLLE I ET AL. Hepatitis E seroprevalence in east and west Flanders, Belgium. *Acta Gastroenterol Belg* 2012, 75:322–324
58. LAVANCHY D, MOREL B, FREI PC. Seroprevalence of hepatitis E virus in Switzerland. *Lancet* 1994, 344:747–748
59. KAUFMANN A, KENFAK-FOGUENA A, ANDRÉ C, CANELLINI G, BÜRGISSER P, MORADPOUR D ET AL. Hepatitis E virus seroprevalence among blood donors in southwest Switzerland. *PLoS One* 2011, 6:e.21150
60. MONTES MARTÍNEZ I, AGULLA BUDIÑO A. Prevalence of antibodies against hepatitis A, B, C and E viruses in the rural child population in Northern Extremadura. *An Esp Ped* 1996, 45:133–136
61. MATEOS ML, CAMARERO C, LASA E, TERUEL JL, MIR N, BAQUERO F. Hepatitis E virus: Relevance in blood donors and other risk groups. *Vox Sang* 1998, 75:267–269
62. PÉREZ-GRACIA MT, GARCÍA-VALDIVIA MS, GALÁN F, RODRÍGUEZ-IGLESIAS MA. Detection of hepatitis E virus in patients sera in southern Spain. *Acta Virol* 2004, 48:197–200
63. BUTI M, DOMÍNGUEZ À, PLANS P, JARDÍ R, SCHAPER M, ESPUÑES J ET AL. Community-based seroepidemiological survey of hepatitis E virus infection in Catalonia, Spain. *Clin Vaccine Immunol* 2006, 13:1328–1332
64. LÓPEZ-IZQUIERDO R, UDAONDO MA, ZARZOSA P, GARCÍA-RAMÓN E, GARCINUÑO S, BRATOS MA ET AL. Seroprevalence of viral hepatitis in a representative general population of an urban public health area in Castilla y León (Spain). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007, 25:317–323
65. FOGEDA M, AVELLÓN A, ECHEVARRÍA JM. Prevalence of specific antibody to hepatitis E virus in the general population of the community of Madrid, Spain. *J Med Virol* 2012, 84:71–74
66. MARINHO RT. A Hepatite E existe em Portugal? Claro que sim. *J Port Gastr* 2009, 16:185–186
67. MACEDO G, PINTO T, SARMENTO JA, VALE AM, RIBEIRO T. The first assessment of hepatitis E virus seroprevalence in northern Portugal. *Acta Med Port* 1998, 11:1065–1068
68. QUEIRÓS L, CONDEÇO J, TENDER A, MATEUS M, TEIXEIRA A, PASCOAL H. The seroprevalence for hepatitis E viral antibodies in the northern region of Portugal (among the donor population). *Acta Med Port* 1997, 10:447–453
69. FOLGADO ALBERTO SP, FÉLIX J, FIGUEIREDO A, SILVA L, FRANCO M, DE SOUSA D ET AL. Prevalência da hepatite E em população não endêmica – estudo prospectivo/Prevalence of hepatitis B on a non-endemic population – prospective study. *J Port Gastr* 2011, 16
70. ZANETTI AR, DAWSON GJ. Hepatitis type E in Italy: A seroepidemiological survey. Study Group of Hepatitis E. *J Med Virol* 1994, 42:318–320
71. STROFFOLINI T, MARZOLINI A, PALUMBO F, NOVACO F, MOIRAGHI A, BALOCCHINI E ET AL. Incidence of non-A, non-B and HCV positive hepatitis in healthcare workers in Italy. *J Hosp Infect* 1996, 33:131–137
72. GESSONI G, MANONI F. Hepatitis E virus infection in north-east Italy: Serological study in the open population and groups at

- risk. *J Viral Hepat* 1996, 3:197–202
73. RIPABELLI G, SAMMARCO ML, CAMPO T, MONTANARO C, D'ASCENZO E, GRASSO GM. Prevalence of antibodies against enterically transmitted viral hepatitis (HAV and HEV) among adolescents in an inland territory of central Italy. *Eur J Epidemiol* 1997, 13:45–47
 74. GESSONI G, VALVERDE S, GIACOMINI A, ANTICO F, MANONI F. In subjects with antibody to hepatitis C virus a high serum level of interleukin-2 soluble receptor suggests activity of liver disease. *J Viral Hepat* 1998, 5:99–103
 75. DE DONNO A, CHIRONNA M, CRACA R, PAIANO A, ZIZZA A, GUIDO M ET AL. Anti-HEV seroprevalence in the area of Lecce. *Ann Ig* 2003, 15:199–205
 76. VULCANO A, ANGELUCCI M, CANDELORI E, MARTINI V, PATTI AM, MANCINI C ET AL. HEV prevalence in the general population and among workers at zoonotic risk in Latium Region. *Ann Ig* 2007, 19:181–186
 77. MASIA G, ORRÙ G, LICHIARDI M, DESOGUS G, COPPOLA RC, MURRU V ET AL. Evidence of hepatitis E virus (HEV) infection in human and pigs in Sardinia, Italy. *J Prev Med Hyg* 2009, 50:227–231
 78. SCOTTO G, MARTINELLI D, GIAMMARIO A, PRATO R, FAZIO V. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in immigrants: A seroepidemiological survey in the district of Foggia (Apulia-Southern Italy). *J Med Virol* 2013, 85:261–265
 79. PSICHOGIOU M, VAINDIRLI E, TZALA E, VOUDICLARI S, BOLETIS J, VOSNIDIS G ET AL. Hepatitis E virus (HEV) infection in haemodialysis patients. The Multicentre Haemodialysis Cohort Study on Viral Hepatitis. *Nephrol Dial Transplant* 1996, 11:1093–1095
 80. DALEKOS GN, ZERVOU E, ELISAF M, GERMANOS N, GALANAKIS E, BOURANTAS K ET AL. Antibodies to hepatitis E virus among several populations in Greece: increased prevalence in an hemodialysis unit. *Transfusion* 1998, 38:589–595
 81. STEFANIDIS I, ZERVOU EK, RIZOS C, SYRGANIS C, PATSIDIS E, KYRIAKOPOULOS G ET AL. Hepatitis E virus antibodies in hemodialysis patients: An epidemiological survey in central Greece. *Int J Artif Organs* 2004, 27:842–847
 82. LYNCH M, O'FLYNN N, CRYAN B, HAMPL H, OPSTELTEN R. Hepatitis E in Ireland. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995, 14:1109
 83. PAZDIORA P, NĚMECEK V, TOPOLCAN O. Initial results of monitoring hepatitis E virus antibodies in selected population groups in the West Bohemia Region. Preliminary report. *Epidemiol Mikrobiol Immunol* 1996, 45:117–118
 84. PHAM BN, GUIGONIS V, DURAND F, BERNUAU J, UDIN L, BEZEAUD A. Anti-HEV antibodies in acute hepatitis in France. *J Hepatol* 1994, 20:679
 85. MANSUY JM, PERON JM, ABRAVANEL F, POIRSON H, DUBOIS M, MIE-DOUGE M ET AL. Hepatitis E in the south west of France in individuals who have never visited an endemic area. *J Med Virol* 2004, 74:419–424
 86. KAMAR N, BENDALL RP, PERON JM, CINTAS P, PRUDHOMME L, MANSUY JM ET AL. Hepatitis E virus and neurologic disorders. *Emerg Infect Dis* 2011, 17:173–179
 87. WIDDOWSON MA, JASPERS WJ, VAN DER POEL WH, VERSCHOOR F, DE RODA HUSMAN AM, WINTER HL 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
 88. BORGAN K, HERREMANS T, DUIZER E, VENNEMA H, RUTJES S, BOSMAN A ET AL. Non-travel related hepatitis E virus genotype 3 infections in the Netherlands; a case series 2004–2006. *BMC Infect Dis* 2008, 8:61
 89. DE NIET A, ZAAIJER HL, TEN BERGE I, WEEGINK CJ, REESINK HW, BEUERS U. Chronic hepatitis E after solid organ transplantation. *Neth J Med* 2012, 70:261–266
 90. IJAZ S, ARNOLD E, BANKS M, BENDALL RP, CRAMP ME, CUNNINGHAM R ET AL. Non-travel-associated hepatitis E in England and Wales: Demographic, clinical, and molecular epidemiological characteristics. *J Infect Dis* 2005, 192:1166–1172
 91. DALTON HR, THURAIRAJAH PH, FELLOWS HJ, HUSSAINI HS, MITCHELL J, BENDALL R ET AL. Autochthonous hepatitis E in south-west England. *J Viral Hepat* 2007, 14:304–309
 92. LEWIS HC, BOISSON S, IJAZ S, HEWITT K, NGUI SL, BOXALL E ET AL. Hepatitis E in England and Wales. *Emerg Infect Dis* 2008, 14:165–167
 93. TEICH N, TANNAPFEL A, AMMON A, RUF BR, VAN DER POEL WH, MÖSSNER J ET AL. Sporadic acute hepatitis E in Germany: An underdiagnosed phenomenon? *Z Gastroenterol* 2003, 41:419–423
 94. HADEM J, WEDEMEYER H, MANNS MP. Hepatitis as a travel disease. *Internist (Berl)* 2004, 45:655–668
 95. HOFMANN H, HOLZMANN H. Incidence of hepatitis E in Austria. *Wien Klin Wochenschr* 1995, 107:336–339
 96. HAAGSMAN A, REUTER G, DUIZER E, NAGY G, HERREMANS T, KOOPMANS M ET AL. Seroepidemiology of hepatitis E virus in patients with non-A, non-B, non-C hepatitis in Hungary. *J Med Virol* 2007, 79:927–930
 97. MATEOS ML, MOLINA A, TA TH, MOREIRA V, MILICUA JM, BÁRCENA R. Acute hepatitis E in Madrid: Description of 18 cases. *Gastroenterol Hepatol* 2006, 29:397–400
 98. DUQUE V, VENTURA C, SEIXAS D, DA CUNHA S, MELIÇO-SILVESTRE A. First report of acute autochthonous hepatitis E in Portugal. *J Infect Dev Ctries* 2012, 6:201–203
 99. ZANETTI AR, SCHLAUDER GG, ROMANÒ L, TANZI E, FABRIS P, DAWSON GJ ET AL. Identification of a novel variant of hepatitis E virus in Italy. *J Med Virol* 1999, 57:356–360
 100. CACOPARDO B, RUSSO R, PREISER W, BENANTI F, BRANCATI G, NUNNARI A. Acute hepatitis E in Catania (eastern Sicily) 1980–1994. The role of hepatitis E virus. *Infection* 1997, 25:313–316
 101. ROMANÒ L, PALADINI S, TAGLIACARNE C, CANUTI M, BIANCHI S, ZANETTI AR. Hepatitis E in Italy: A long-term prospective study. *J Hepatol* 2011, 54:34–40
 102. LA ROSA G, MUSCILLO M, VENNARUCCI VS, GARBUGLIA AR, LA SCALA P, CAPOBIANCHI MR. Hepatitis E virus in Italy: Molecular analysis of travel-related and autochthonous cases. *J Gen Virol* 2011, 92:1617–1626
 103. TERZIC D, DUPANOVIC B, MUGOSA B, DRASKOVIC N, SVIRTLIH N. Acute hepatitis E in Montenegro: Epidemiology, clinical and laboratory features. *Ann Hepatol* 2009, 8:203–206
 104. ΚΑΜΑΡΙΑ Φ, ΔΟΥΛΓΕΡΗΣ Η, ΚΟΛΟΚΟΤΡΩΝΗ Δ, ΚΑΝΣΟΥΖΙΔΟΥ Α. Ταυτόχρονη λοίμωξη από ιό ηπατίτιδας Ε και *Salmonella typhi*. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2009, 26:115–118
 105. ΧΟΛΟΓΚΙΤΑΣ ΕΚΝ, ΣΑΒΒΑΣ Σ, ΜΑΝΕΣΗΣ Ε, ΚΟΣΚΙΝΑΣ Ι. Οξεία ηπατίτιδα από τον ιό της ηπατίτιδας Ε. *Ιατρική* 2007, 91:170–174

Corresponding author:

V. Sevastianos, "Evangelismos" General Hospital, 3 Louizis Riankour street, GR-115 23 Athens, Greece
e-mail: vsevastianos@gmail.com