

Dr. Fodor Domonka, Dr. Reuter Gábor, Dr. Kátai Andrea, Dr. Forgách Petra

Hepatitis E fertőzések Magyarországon, endémiás zoonózis eredet

Összefoglalás

A hepatitis E vírus (HEV) okozta akut májgyulladás az egyik leggyakoribb heveny májgyulladásfajta a trópusi és szubtrópusi országokban, de HEV fertőzések előfordulnak a fejlett országokban is, endémiás területre való utazás nélkül is. Rezervoárként a sertések lehetséges szerepe merül föl.

Az eredeti közlemények alapján a szerzők bizonyítottan vélik, hogy a hepatitis E fertőzés hazánkban is előforduló, endémiás megbetegedés. Elsőként hazánkban szerológiai módszereken alapuló laboratóriumi diagnosztikával a HEV fertőzést igazolták, molekuláris biológiai módszerekkel a vírust kimutatták, a klinikai vonatkozásokat összefoglalták. A virális genom egy fertőzéses esetből került kimutatásra, új humán genetikai vonalat igazolva. (Hungary1 (AY940427) szekvenciát a GenBankban jegyezték be). A fertőzések állatról emberre történő terjedését több, általuk vizsgált indirekt bizonyíték támasztja alá, s a genetikai eredmény is a sertés HEV vírussal való rokonságot mutatja.

Bevezetés

A vírus hepatitis a különböző vírusok által okozott fertőző májartalmak gyűjtőneve. Az elmúlt negyedszázadban a hepatitis vírusok száma gyarapodott (A-G-ig stb.).

Az E vírus felfedezése 1955-ben és 1956-ban, Delhiben észlelt „vízjárványnak” köszönhető. Az E vírus azonosítása a moszkvai *M. Balajan* nevéhez fűződik, amit önkísérletekkel és majmokon létrehozott fertőzéssel végzett. 1983-ban megtörtént a vírus identifikálása, majd 1990-ben klónozása és szekvenálása.

A hepatitis E vírus (HEV) okozta

fertőzés az egyik leggyakoribb enterális úton átvitt, hepatitist eredményező fertőzés a trópusi, szubtrópusi szegény országokban. A betegség lefolyása általában akut és magától gyógyuló, krónikus következmények nélkül. Bizonyos régiókban terhes nőknél a harmadik trimeszterben magas a mortalitás, körülbelül 10–20%, míg az átlag populációban a mortalitási ráta 1–2%-os. Az elmúlt években a hepatitis E fertőzés szempontjából endémiásnak nem tartott fejlett országokban (pl.: Olaszország, Görögország, Spanyolország, Franciaország, Egyesült Államok), külföldön nem járt személyek között végzett szero-epidemiológiai vizsgálatok viszont azt mutatják, hogy a lakosság 1–5%-a már találkozott hepatitis E vírussal, és a fertőzések ezekben az országokban is endémiások lehetnek. Fertőzött sertés, illetve vadhús elfogyasztása vezethet a humán megbetegedésekhez, ilyen értelemben a fejlett országokban a fertőzéseket nagyrészt zoonóziként tartják számon.

A zoonózis lehetőségének vizsgálata során számos állatfajban kimutatták a vírus jelenlétét.

Fertőzési kísérlet során sertésekben látható klinikai tünetek nem jelentek meg. A májenzimek és a bilirubin szintje nem nőtt a vérben. Víruszaporodás kimutatható volt, a májban kórszöveti elváltozások jelentek meg. A vírionok a bélsárral ürülnek. Például Japánban, a kereskedelmi forgalomban kapható sertésmáj 1,9%-a RT-PCR pozitív.

Napjainkra ismertté vált a hepatitis E vírus genetikai sokszínűsége. *Hepeviridae* családba, ezen belül a *Hepevirus* nemzetségbe sorolták. Genetikai alapon a hepatitis E vírusok 4 genotípusát (1–4) fogadták el. Az 1. (burmai prototípus) és a 2. (mexikói prototípus) genotípus tagjait a klasszikus endémiás vidékeken mutatták ki emberben. A 3. (egyült államokbeli prototípus) és a 4. (kínai prototípus) genotípus vírusait a fejlett országokban, humán esetekből azonosították. Az adatok arra utalnak, hogy a sertésekből kimutatott hepatitis E vírusok kivétel nélkül a 3. és a 4. genotípusba tartoznak, még a trópusi országokban is.

Hepatitis E vírusfertőzés, epidemiológia és vírusazonosítás

A HEV fertőzés, klinikai szempontból heveny hepatitis formájában zajlik, tüneteiben hasonlít az egyéb akut hepatitisekhez, legjellemzőbb terjedési módja a fekál-orál út (nem jól hőkezelt élelmiszer, szennyezett ivóvíz). Leginkább a hepatitis A-hoz viszonyítható. Krónikus formája nincs, víruszordozás nem marad fenn.

2001-től a szegedi fertőző kórház humán megbetegedései alapján, melyek száma jelenleg ötven körüli, hazánkban a következő jellemzők említhetők.

A betegség lappangási ideje átlagosan 13 nap, a betegek átlag életkora 61.2 év körüli. A betegek hatvan százaléka 60 év fölötti. Az anamnézist tekintve a betegek többségében átlagosan egy héttel a diagnózis felállítása előtt bizonytalan hasi panasz, hányinger, étvágytalanság került említésre (44%). Néhány esetben láz fordult elő, és egy-egy hasmenéses epizódot jeleztek a betegek. Említettek „rush-szerű” bőrpírt, fogyást körülbelül 3 hét távlatában visszamenőleg, és jobb bordaív alatti kifejezett fájdalmat. A betegek 12%-a teljesen panaszmentes volt. Halálos kimenetel is előfordult, eleve meglévő egyéb májbetegség eseteiben.

Az esetek több mint felénél sárgaság mutatkozott, de anikterikus forma is jelen volt.

A bilirubin értékek a betegek egyegyedénél magasnak tarthatók (200–400 mmol/l, vagy több). Az esetek kéthegyedében enyhe bilirubin emelkedés észlelhető. A magas bilirubin szinttel járó, cholestatikus forma (22,2%) jellegzetességként említhető, a két halálos eset cholestatikus forma volt.

A GPT értékek akut hepatitisre jellegzetesen átlagosan 1000–2000 IU/l között mozgottak a betegség kezdetekor, de extrém magas 3000–4000 IU/l, GPT emelkedés is előfordult. A betegek egyötödében 500–800 IU/l közötti értéket mértünk. A kezdeti értékek a kimenetel szempontjából nem látszottak döntő tényezőnek. Átlagosan 7–8 nap alatt az enzim szintek fokozatos és jelentős csökkenése következett be a betegek 93,3%-ban

¹Dr. Fodor Domonka, ²Dr. Reuter Gábor,

³Dr. Kátai Andrea, ⁴Dr. Forgách Petra

¹Szegedi Tudományegyetem Szent Györgyi Albert Klinikai Központ I. sz. Belgyógyászati Klinika Infektológiai Osztály

²ÁNTSZ Dél-dunántúli Regionális Intézete Regionális Vírus Laboratórium

³ÁNTSZ Dél-alföldi Regionális Intézete, Vírus Diagnosztikai és Szerológiai Részleg

⁴Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar, Járványtani és Mikrobiológiai Tanszék, Budapest

Epidemiológiai szempontból a kórtörténeti adatok közül kiemelendő: egy disznóól takarítás, három egymással összefüggő esetben (11,1%) disznótoros fogyasztás, két független esetben disznósajt és házi sertés kolbász evése és egy hónapos beázás a fürdőszobában. Egy foglalkozási jellegzetesség (állati tápszállítás) említendő még. A betegek anamnézisében külföldi (endémiás területre történő) utazás, általuk szokatlannak tartott történés nem fordult elő. Városi és falusi életvitel egyaránt szerepelt.

A mikrobiológiai laboratóriumi vizsgálatok (ELISA, immunoblot, specifikus IGM és IgG) HEV-re pozitívak voltak. A molekuláris biológiai vizsgálatok a kórházi felvétel első napján levett szérumból történtek. Egy betegnél sikeres vírusazonosítás történt, az ÁNTSZ Baranya Megyei Intézetének virológiai vizsgálata alapján a vírus a hepatitis E vírusok 3. genotípusába tartozik. A európai, sertés eredetű vírusokhoz a nukleotid hasonlóság 95%, az aminosav egyezés 97%. A legközelebbi humán hepatitis E vírus a görögországi Greece2 (AF110392), melyhez a nukleotid hasonlóság 90%, az aminosav egyezés 100%-os.

A zoonózis esetén az állatoknak rezervoár szerepe van. A hazánkban végzett állategészségügyi kutatások alapján elmondható, hogy a hazai sertés és vadállományban a hepatitis E vírus fellelhető. Vaddisznó, őz, szarvas, sertés máj vizsgálata során E vírus előfordulás mutatkozott, legmagasabb százalékban a sertés mintákban. Kecské, juh és szarvasmarha esetében E vírust igazolni nem tudtak.

Megbeszélés

A Szegedi Városi Kórház Fertőző Osztályán ellátott, szerológiai módszerrel igazolt hepatitis „E” vírusherzélőzések, és az első RT-PCR-rel, (szekvenálással filogenetikai elemzéssel), kimutatott hazai vírus közleményei alapján a hazánkban előforduló hepatitis esetek kapcsán az alábbiakat foglaljuk össze.

A vírus jelenléte endémiásnak tartható, ugyanis egyik beteg anamnézisében sem szerepelt külföldi utazás, sem távolabbi, sem közelebbi országba. Az előfordulás zömében sporadikus, de egymással összefüggésbe hozható néhány eset is előfordult. A megbetegedések elsősorban az idősebb korosztályt érintették, terhességhez kapcsolódó, vagy vérrel terjedő forma nem volt jelen. A betegség lefolyása általában enyhe volt, azonban a fulmináns lefolyásra is van

adat. A betegség súlyossága és időtartama vonatkozásában a szérumbilirubin szint szerepelt kórjelzőként.

Állati eredetre, sertésből készült termékek fogyasztására, az antropozoonosisos terjedési módra számtalan kórtörténeti adat utal. A szórványos előfordulási forma mellett, három, egymással összefüggő eset közös tényezője friss disznótoros fogyasztása volt. Egy másik, ettől független megbetegedés disznóól takarításhoz kötődik.

Egy esetben a betegség akut szakában vett HEV IGM pozitív szérumból reverz transzkripció-polimeráz láncreakció (RT-PCR) módszerrel a hepatitis E vírus RNS közvetlenül is kimutatható volt. Ez esetben is a disznósajtfogyasztás mint a fertőződés lehetséges módja vetődik fel. A betegből kimutatott E vírus a 3. genotípusba tartozik és a legközelebbi rokonságot két Európában kimutatott sertés E vírussal mutat (95%). A Hungary „1” különbözősége 10%-os a legközelebbi ismert humán hepatitis E vírushoz képest (Greece2), mellyel 90%-ban rokonítható.

Állategészségügyi vizsgálatok az E vírus előfordulást a sertésekben és egyes vadrezervoárakban hazánkban is igazolták.

A vizsgált időszakban, az ellátott Csongrád megyében és határterületén, az összes bejelentett akut hepatitis több mint egyharmadát E vírus hepatitis tette ki.

A hepatitis E vírus hazai jelentőségéről kevés adat áll rendelkezésre, Reuter nem publikált adatai szerint a szerológiai prevalencia 10,2%-ra becsülhető (Dél-nyugat Magyarország), Kátai hasonló adatai, szintén 2003-2004-ben, 23%-nak mutattak (Dél-kelet Magyarország).

Az incidencia, akut előfordulás, 5-10%-ra becsülhető Csongrád megyében, ami az irodalmi adatokhoz képest magasabb érték.

Mindezek az adatok mutatják, hogy hazánkban a hepatitis „E” vírusherzélőzés endémiás megbetegedés, melyek egy része enyhe, vagy tünetmentes fel nem ismert formában jelenik meg. Differenciáldiagnosztikailag kezdetben krónikus májártalom akut exacerbációja, illetve esetleges epeúti elzáródás gyanúja merült föl, néhány esetben. Immuneredetűnek tartott májártalom esetében is gondolni kell hepatitis E fertőzésre. Könnyen elsikkadnak a gyors lefolyású enyhe esetek, melyek relatíve alacsony májenzim eltéréssel járnak.

Eredményeink azt támasztják alá, hogy a hepatitis E vírus laboratóriumi diagnosztikája elengedhetetlen, eddig

olyan nem endémiásnak tartott országban is, mint Magyarország.

A cikk a Szerkesztőség felkérése alapján a szerzők alábbi közleményei, előadásai alapján készült:

Fodor Domonka dr., Reuter Gábor dr., Kátai Andrea dr., Szűcs György dr., Menyhárth Éva dr. Hepatitis E fertőzések Csongrád megyében, Orvosi Hetilap, 2005, 146. 45. 2311-2315.

Reuter Gábor dr., Fodor Domonka dr., Kátai Andrea dr., Szűcs György dr.: Hepatitis E vírus molekuláris kimutatása nem importált heveny hepatitisből – A hepatitis E vírus potenciálisan új, humán genetikai vonalának azonosítása Magyarországon Orvosi Hetilap 2005,146,47. 2389-2394.

Forgách Petra, Boncz Attila, Molnár Beáta, Zentai János, Bakonyi Tamás, Reuter Gábor, Fodor Domonka, Kátai Andrea, Szűcs György – A hepatitis E vírus előfordulása magyarországi sertésállományban

Irodalomjegyzék:

- Anderson D. A. Shrestha, LL.: Hepatitis E virus. In Clinical Virology. 2. edition. ASM Press, 2002. 1061-1074.
- Balayan, M. S., Andjaparidze, A. G., Savinskaya, S. S. és mtsai: Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. Intervirology, 1983, 20, 23-31
- Berencsi, Gy., Brojnás, J., Takács, M. és mtsai: Az újabban felfedezett (non A-C) hepatitis vírusok tulajdonságai. Infektológia és klinikai mikrobiológia, 1996. márc.
- Orvosi Mikrobiológiai Szakmai Kollégium: Vírush hepatitis – diagnosztikai algoritmus. Infektológiai Útmutató, Klinikai Irányelvek Kézikönyve. Meditium Kiadó. 2003, 24-25.
- Pár, A., Takács, M., Brojnás, J. és mtsai: Víruskoinfekciók krónikus hepatitis C-vírus-fertőzésben: HBV-, GBV-C/HGV- és TTV-vizsgálatok. Orv. Hetil., 2004, 145, 987-992.
- Emerson, S. U., Purcell, R. H: Hepatitis E virus. Rev. Med. Virol., 2003, 13, 145-154.
- Fry, K. E., Tam, A.W., Smith, M. M. és mtsai: Hepatitis E (HEV): Strain variation in the nonstructural gene region encoding consensus motifs for an RNA-dependent RNA polymerase and an ATP/GTP binding site. Virus Genes, 1992, 6, 173-185.
- Khuroo, M. S., Kamili, S., Jameel, S.: Vertical transmission of hepatitis E virus. Lancet, 1995, 345, 1025-1026.
- Kumar, A., Beniwal, M., Kar, P. és mtsai: Hepatitis E in pregnancy. Int J Gynaecol. Obstet., 2004, 85, 240-244.
- Rusvai, E., Szestay, Á., Malena, S. és mtsai: Keresztregátló, vírus-specifikus emberi és állati ellenanyagok kimutatása. Magyar Állatorvosok Lapja 1999, 4, 229-234.
- Schaff, Zs., Lapis, K.: A hepatitis vírusok új formái HCV, HDV, HEV. Orvosképzés 1990, 65, 287-293.
- Reuter G., Szűcs Gy. dr.: Endémiás hepatitis E fertőzések a fejlett országokban? Szaporodó ismeretek a hepatitis E vírusról és a hepatitis E fertőzésekről. Orv.Hetilap 2004 (dec.) 145, 2555-2561