

Hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hội Gan Mật Châu Âu về Viêm Gan do nhiễm vi rút E Hiệp hội nghiên cứu bệnh Gan châu Âu

Nhiễm viêm gan siêu vi (HEV) là nguyên nhân đáng kể gây bệnh tật và tử vong, đại diện cho vấn đề sức khỏe toàn cầu. Sự hiểu biết của chúng tôi về HEV đã thay đổi hoàn toàn trong thập kỷ qua. Trước kia, Viêm gan virus E được cho rằng chỉ giới hạn ở những nước đang phát triển. Chúng tôi biết rằng Viêm gan virus E có xảy ra theo dịch ở hầu hết các nước có thu nhập cao và phần lớn là bệnh nhiễm từ thú vật

Sự chuyển đổi cách hiểu biết của chúng tôi về HEV (căn bệnh lây từ thú sang người) và nhiễm mắc phải HEV tại địa phương bây giờ là nguyên nhân phổ biến nhất của viêm gan cấp tính virus trong nhiều nước châu Âu, trọng tâm của Hướng dẫn thực hành lâm sàng sẽ là HEV genotype 3 (và 4)

Vì là nguyên nhân gây ra bệnh tật và tử vong đáng kể nên nhiễm vi rút viêm gan E (HEV) được xem như đại diện cho vấn đề sức khỏe toàn cầu. Hiệp hội nghiên cứu về gan của châu Âu (EASL) mời một số các chuyên gia trong lĩnh vực này để phát triển Hướng dẫn thực hành LS (HDT HLS) với tập trung cụ thể TRÊN HEV kiểu gen (KG) 3. Mục tiêu của các HDT HLS là không để dự thảo một Bài về viêm gan E mà là để xác định các đề xuất cụ thể cho việc quản lý các dấu hiệu nổi bật của nhiễm HEV, thậm chí mặc dù bằng chứng hỗ trợ có thể yếu trong nhiều trường hợp. Để giữ cho bản thảo và danh sách tham khảo một hợp lý, những HDT HLS này thường tham khảo xem xét các bài viết trước đó tóm tắt bằng chứng về các chủ đề nổi bật chi tiết hơn. Ngoài ra, mặc dù các kiến thức ngày càng tăng, các khu vực hiểu biết không chắc chắn tồn tại và câu hỏi không trả lời được nên đặt ra. Do đó, bác sĩ lâm sàng, bệnh nhân và cơ quan y tế công cộng phải tiếp tục thực hiện các lựa chọn trên cơ sở chứng cứ kết luận.

I. Giới thiệu:

Vì là nguyên nhân gây tàn phế và tử vong, viêm gan E được xem như là vấn đề sức khỏe của toàn cầu. EASL đã mời các chuyên gia về gan soạn ra HDT HLS cho viêm gan E, đặc biệt trên genotype 3. Hướng dẫn này sẽ đưa ra những đặc điểm viêm gan E, cách xử lý, giúp bác sĩ lâm sàng có hướng quản lý tốt bệnh nhân.

II. Phương Pháp

Các HDT HLS của EASL này đã được chuẩn bị bởi một đội ngũ các chuyên gia do Ban điều hành Hiệp Hội Gan mật Châu Âu mời. Các khuyến cáo đã được Ban điều hành EASL chấp thuận, các khuyến cáo này được dựa trên các bằng chứng từ các Tạp chí hiện hành và các bài trình bày tại các Hội nghị quốc tế, nếu không có các chứng cứ tồn tại, thì dựa vào các ý kiến và kinh nghiệm của các chuyên gia. Mức độ của chứng cứ và khuyến cáo được nêu ra khi nào có thể. Chứng cứ và các khuyến cáo được phân độ theo Hệ thống phân độ, phát triển và đánh giá các khuyến cáo.

Vì vậy độ thuyết phục của cá khuyến cáo phản ánh chất lượng các chứng cứ bên dưới. Chất lượng của chứng cứ trong các khuyến cáo đã được phân loại thành 3 mức độ: cao (A), trung bình (B) hoặc thấp (C). Hệ thống GRADE cho hai mức độ khuyến cáo: mạnh (1) hoặc yếu (2). Vì vậy, các khuyến cáo xem xét chất lượng chứng cứ: chất lượng chứng cứ càng cao càng bảo đảm cho khuyến cáo càng mạnh; Sự sai biệt về giá trị và các tham khảo, hoặc sự không chắc chắn càng lớn, thì độ mạnh của khuyến cáo ít được bảo đảm. Phải lưu ý rằng chỉ có việc tham khảo các tài liệu là được sử dụng để nêu ra các khuyến cáo. Tiêu chuẩn khác hoặc các hỗ trợ của các khuyến cáo như giá thành, tính khả thi, tính chấp nhận hoặc hiệu quả chi phí... không được xem xét ở đây (Table 1).

III. Nền tảng

Viêm gan siêu vi E được tìm ra đầu thập niên 1980s. Vào thời đó, Các đoàn quân Soviet ở Afghanistan bị nhiễm bởi đợt bùng nổ các bệnh viêm gan không giải thích được (xét nghiệm âm tính cho hepatitis A virus [HAV] and hepatitis B virus [HBV]). Các mẫu máu của các binh lính bị nhiễm được lấy và nghiên cứu bởi một nhà khoa học Nga. Ông ta đã phát hiện một loại Viêm gan, và một loại virus mới được tìm ra bởi Kính hiển vi điện tử. Kết quả chủng virus được phân tách và đặt tên là HEV.

| Thuật ngữ | Định nghĩa |
|---------------|--|
| HEV | Hepatitis E virus |
| HEV infection | Nhiễm trùng do HEV gây ra hoặc có triệu chứng hoặc không triệu chứng, bao gồm cả các biểu hiện ngoài gan (ví dụ: thần kinh) |
| Hepatitis E | Bằng chứng lâm sàng hoặc sinh hóa của viêm gan do HEV gây ra |
| Extrahepatic | Tổn thương các mô / cơ quan bên ngoài gan liên quan với / gây ra bởi HEV (xem Bảng 2) |
| SVR | Đáp ứng virus bền vững |
| R0 | Tỷ lệ sinh sản cơ bản Thuật ngữ này tương đương với số lượng cá nhân bị nhiễm một trường hợp chỉ mục với một bệnh truyền nhiễm. Nếu R0 > 1 thì sự lây nhiễm sẽ lây lan qua một dân số thuần . R0 của |

Hướng dẫn thực hành lâm sàng

| | |
|--|---|
| | HEV trong quần thể lợn lên đến 8. Điều này có nghĩa là HEV có tính lây nhiễm cao ở quần thể heo, tương tự mức độ bệnh sởi trong một quần thể người. |
|--|---|

Bảng 1. Mức độ chứng minh và mức độ khuyến nghị được sử dụng trong các HDCLS này.

| Mức độ chứng cứ | | Độ tin cậy chứng cứ |
|------------------------------|--|--|
| Mức độ A | Dữ liệu thu được từ phân tích meta hoặc đánh giá có hệ thống hoặc từ (nhiều) thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) có chất lượng cao. | Nghiên cứu sâu hơn dường như không thay đổi niềm tin của chúng tôi trong ước tính lợi ích và rủi ro. |
| Mức độ B | Dữ liệu được lấy từ một RCT hoặc nhiều nghiên cứu không ngẫu nhiên. | Nghiên cứu tiếp theo (nếu được thực hiện) có thể có tác động đến sự tin tưởng của chúng tôi trong việc ước tính lợi ích và rủi ro và có thể thay đổi ước tính. |
| Mức độ C | Nghiên cứu nhỏ, nghiên cứu quan sát hồi cứu, đăng ký. | Bất kỳ ước tính nào về hiệu quả là không chắc chắn. |
| Khuyến cáo Mức độ | Từ liên quan mức độ khuyến cáo | |
| 1 (mạnh) | “phải”, “nên”, hoặc “EASL khuyến cáo” | |
| 2 (yếu) | “có thể”, “có lẽ”, hoặc “EASL đề nghị” | |

Hiểu biết của chúng tôi về Viêm gan siêu vi E đã thay đổi hoàn toàn trong thập kỷ qua. Trước kia, Viêm gan virus E được cho rằng chỉ giới hạn ở những nước đang phát triển và chỉ thấy ở những nước có thu nhập cao với những người du lịch trở về từ những nước có đại dịch như Châu Á hay Châu Phi. Chúng tôi biết rằng Viêm gan virus E có xảy ra theo dịch ở hầu hết các nước có thu nhập cao và phần lớn là bệnh nhiễm từ thú vật với Heo là vật ký chủ đầu tiên. Sự chuyển đổi cách hiểu biết của chúng tôi về HEV, nhiễm mắc phải HEV tại địa phương bây giờ là nguyên nhân phổ biến nhất của viêm gan cấp tính virus trong nhiều nước châu Âu, trọng tâm của Hướng dẫn thực hành lâm sàng sẽ là HEV genotype 3 (và 4).

IV. Virus học

HEV thuộc họ virus Hepeviridae, đây là một họ gồm rất nhiều loại viruses gây nhiễm ở động vật có vú, chim và cá. Các dòng HEV nhiễm bệnh cho người thuộc dòng Orthohepevirus genus được phân thành 4 chủng (A–D).

Các trường hợp bệnh Viêm gan E ở Người bị nhiễm bởi các dòng trong chủng A, chủng này bao gồm 8 genotype. Chỉ có hai Gt (gt 1 and 2) trong số này gây nhiễm ở người. Gt 3 và 4 gây dịch ở súc vật như heo và heo rừng; những dòng này gây nhiễm bệnh cho người từ nguồn súc vật, qua việc tiêu thụ thịt nhiễm bệnh hoặc tiếp xúc trực tiếp qua các đường khác. Ở mức độ phân tử, gt 3 rất đa dạng và bao gồm các virus liên quan tìm thấy ở Thỏ, với bằng chứng gây nhiễm thính thoảng ở Người. Vì thế cho đến nay, gt 5 and 6 chỉ thấy báo cáo ở heo rừng. Gần đây, HEV gt 7 được phân lập ở bệnh nhân thường xuyên tiêu thụ thịt con lạc đà và sữa, và mặc dù chưa có thêm các cases bệnh ở người, nhiều dòng đã được báo cáo gây bệnh ở Lạc đà (gt 7 và 8). Trong khi đó HEV khởi đầu là một Hepatotropic virus, gây nhiễm các mô khác bao gồm Thần kinh, thận và mô nhau đã được báo cáo, có thể giải thích một vài biểu hiện bệnh ngoài gan (đã xem ở phần). HEV có một genome RNA chuỗi dương 7.2-kb, chuỗi này được mã hóa bởi 3 ORFs (open reading frames). ORF1 mã hóa các vùng chức năng tái tạo của genome virus (gọi là “tái tạo”), bao gồm một methyl transferase, một putative protease, một RNA helicase và một RNA-dependent RNA polymerase (RdRp). ORF2 mã hóa vung the capsid and ORF3 mã hóa một protein liên quan đến việc phóng thích các phân tử virus từ các tế bào bị nhiễm. Phân tích mẫu phân các bệnh nhân nhiễm HEV cho thấy các viral particles vào khoảng 27–30 nm đường kính. Virus bài tiết trong mật và phân thì không có vỏ bọc; tuy nhiên các thể quasi-enveloped của HEV tồn tại trong máu, với các virions được bao bọc trong màng của các tế bào bị nhiễm.

*Các câu hỏi và quan điểm chưa được trả lời

- Liệu có các animal homologues của HEV có khả năng gây nhiễm ở người?
- Sự hiểu biết của chúng ta về virus học phân tử và sinh bệnh học của Viêm gan siêu vi E là chưa hoàn thiện.

V. HEV genotypes 1 and 2

Các quan sát lâm sàng quan trọng từ các nước đang phát triển được thực hiện vào thập niên 1950s và 1970s in Ấn độ. Vào giữa 1950s thì có một trận dịch lớn Viêm gan không giải thích được xảy ra ở Delhi, và 1978–9 ở Kashmir, với tỉ lệ tử vong cao ở phụ nữ

Hướng dẫn thực hành lâm sàng

có thai. Những trận dịch bùng nổ này được xác định gây ra bởi HEV, và cũng là các quan sát đầu tiên có tỉ lệ thai phụ tử vong cao với HEV. HEV gt 1 và 2 are tác nhân gây bệnh người lan truyền bằng đường phân-miệng thông qua nguồn nước nhiễm. Chúng gây bệnh ở người ở những vùng có cơ sở hạ tầng vệ sinh kém như Châu á (gt1), Châu Phi (gt 1 and 2) và Mexico (gt 2). Những cases nhiễm đơn lẻ thường gặp nhưng thỉnh thoảng xen kẽ với các trận dịch lớn từ hàng ngàn đến 10 ngàn cases. Gần đây hơn, đã và đang có các trận dịch ở các Trại tị nạn Châu Phi, South Sudan, Niger, Nigeria và Namibia. HEV gt 1 và 2 thông thường gây Viêm gan ở người lớn nhanh, tự giới hạn và lâm sàng không phân biệt rõ rệt với các nguyên nhân gây viêm gan virus cấp tính khác. Tốc độ tấn công lâm sàng khi phơi nhiễm vào khoảng 1 trên 5. Nhiễm HEV mãn tính gt 1 và 2 chưa thấy báo cáo cho đến nay. Tỉ lệ tử vong ở phụ nữ có thai vào khoảng 25%. Tử vong gây ra bởi Suy gan mất bù và các biến chứng sản khoa như sản giật và xuất huyết, thường đi kèm với tỉ lệ tử vong trẻ nữ nhi. Nguyên nhân của tỉ lệ tử vong cao ở Thai phụ chưa được biết. Những bệnh này cần được chăm sóc ở những đơn vị chuyên khoa. Mặc dù có khả năng gây dị dạng thai nhưng người ta vẫn sử dụng Ribavirin ở những thai phụ nhiễm HEV. Tuy nhiên, hiện tại không có dữ liệu ủng hộ cho việc sử dụng Ribavirin ở những bệnh nhân này. Vài nghiên cứu cho thấy tỉ lệ tử vong cao ở những bệnh nhân có bệnh gan mãn tính làm bệnh nền sau đó nhiễm HEV. Một nghiên cứu từ Ấn độ cho thấy tỉ lệ tử vong 12 tháng ở những bệnh nhân này là 70%. Tuy nhiên, tỉ lệ tử vong của bệnh nhiễm HEV cấp trên nền suy gan mãn thay đổi rất lớn trong các nghiên cứu. Các nghiên cứu từ Châu Á, chủ yếu liên quan đến nhiễm HEC gt1, tỉ lệ tử vong được báo cáo từ 0-67% trên những bệnh nhân có bệnh gan mãn tính khi bị siêu nhiễm HEV. Trong một nghiên cứu ở Ấn độ HEV hầu hết các bệnh nhân có biến chứng với bệnh Wilson. Trong một phân tích gần đây trên 368 bệnh nhân có suy gan cấp trên nền gan mãn tính, các trường hợp kèm nhiễm HEV thường được miêu tả có diễn tiến bệnh lành tính hơn là những bệnh nhân có bệnh kèm do uống rượu.

Trong năm 2005, gánh nặng toàn cầu cho bệnh nhiễm HEV được ước tính 20 triệu cases nhiễm, với 3 triệu cases có triệu chứng và 70,000 cases chết mỗi năm. Sự ước tính này nêu lên khó khăn do hai nguyên nhân: đầu tiên, đây không phải là một ước tính hoàn toàn cho vấn đề nhiễm HEV trên toàn thế giới, vì nó chỉ xem xét các cases nhiễm trong một số giới hạn các nước đang phát triển nơi mà HEV gt 1 và 2 chiếm ưu thế. Sự ước tính này không tính tới các cases nhiễm zoonotic HEV, là loại nhiễm thành dịch ở những nước có thu nhập cao. Thứ hai, sự ước tính gánh nặng toàn cầu này dựa trên, ít nhất một phần, các dữ liệu huyết thanh học. Các nghiên cứu này sử dụng các xét nghiệm huyết thanh thể hệ 1 và 2 với độ nhạy cảm rất kém. Một nghiên cứu ở vùng nông thôn Bangladeshi dân số bị nhiễm được ước tính dựa trên các xét nghiệm huyết thanh này dưới số thực là 100% khi so với xét nghiệm nhạy và có chất lượng hơn. Vì vậy, sự ước tính của chúng tôi về gánh nặng toàn cầu do nhiễm HEV có giá trị giới hạn và cần cập nhật ngay.

Ở một số nước, Dịch nhiễm HEV đang thay đổi, vì nhiễm HEV từ súc vật bắt đầu lan rộng. Ví dụ điển hình là ở Trung quốc trước kia HEV gt1 là loại genotype lưu hành chủ yếu. Trong những năm gần đây, đặc biệt phía Đông Trung Hoa, gt1 trở nên ít gặp và gt 4 là loại genotype thường gặp nhất trên các cases nhiễm bệnh ở người. Ngoài ra, phân bố trên người cũng đã thay đổi so với trước kia đã thấy ở các nước có thu nhập cao với nhiễm HEV zoonotic gt3 và 4, Viêm gan E bây giờ thường gặp ở đàn ông trung niên ở Trung quốc. Lý do cho sự chuyển đổi từ gt1 thành gt4 thì không chắc chắn. Nó có thể phản ánh về tình hình cải thiện cơ sở vệ sinh hạ tầng, là yếu tố khẳng định áp lực của sinh thái học lên HEV gt1. Một khả năng khác nữa là R_0 của HEV gt 4 có lẽ cao hơn nhiều như đã nghĩ trước kia. Dữ liệu rất gần đây cho thấy sự tiêu thụ thịt heo thường kèm với huyết thanh dương tính HEV IgG ở những vùng mà trước kia có dịch HEV gt 1, bao gồm Nepal và Nam Phi. Vấn đề tồn tại lưu hành hai dòng zoonotic và nonzoonotic trong những phân loại nhân chủng học khuyến khích có thêm nghiên cứu. Ở các nước thu nhập thấp, zoonotic HEV dường như là loại genotype vượt trội. Một ví dụ tốt cho điều này là ở Nam Mỹ, là nơi nhiễm HEV gần như hoàn toàn gây ra bởi HEV gt 3. Dịch tễ học của HEV ở Nam mỹ vì vậy rất gần với nhiễm zoonotic HEV ở các nước có thu nhập cao, bao gồm Châu Âu.

***Khuyến cáo**

Khách du lịch có Viêm gan trở về từ các vùng dịch nhiễm HEV gt 1 hoặc 2 nên được tested HEV. (A1)

Phụ nữ có thai nhiễm HEV gt 1 hoặc 2 nên được chăm sóc ở các đơn vị đặc biệt, và được chuyển qua ghép gan nếu suy gan xảy ra. (A1)

***Các câu hỏi và quan điểm chưa được trả lời**

Không có đủ dữ liệu để hỗ trợ cho việc dùng ribavirin ở phụ nữ có thai nhiễm HEV. Phần còn lại của các HDLS này chỉ giới hạn ở HEV gt 3 và 4 ở các nước phát triển. Để có được hướng dẫn chi tiết về chăm sóc lâm sàng các đợt bùng phát nhiễm HEV cấp tính ở những nơi bị giới hạn cơ sở điều trị, xin xem các HD của World Health Organization (WHO).

VI. Dịch tễ học

Dựa trên tỉ lệ hiện nhiễm gần đây và các dữ liệu người cho máu rất gần đây có khả năng là có ít nhất 2.000.000 cases nhiễm HEV tại địa phương ở Châu Âu mỗi năm. Ở các nước có thu nhập cao, bao gồm châu Âu, viêm gan E là chủ yếu là một nhiễm trùng

Hướng dẫn thực hành lâm sàng

zoonotic tại địa phương. Tại Pháp đã có khoảng 2.000 bệnh nhiễm HEV được xác nhận phòng thí nghiệm trong 2014, và 99% là trong các người không du lịch gây ra bởi HEV gt 3, với các trường hợp thỉnh thoảng gây ra bởi HEV gt 4. Một số lượng ngày càng cao của động vật đã được tìm thấy mang HEV, hầu hết trong số đó ít có sự liên quan với nhiễm trùng của con người. Động vật mang HEV có liên quan đến sức khỏe con người có nhiều hạn chế và bao gồm lợn, lợn hoang dã và hươu (Tất cả các gt 3, hoặc 4). Ngoài ra, có nhiều dữ liệu hạn chế cho thấy rằng các loài động vật khác có thể có một vai trò, bao gồm thỏ, lạc đà (gt 7) và sò ốc. Tuy nhiên, kỹ chủ đầu tiên chính thực sự cho HEV là lợn. HEV được tìm thấy ở lợn trên toàn thế giới, nhưng không gây ra triệu chứng. HEV là rất truyền nhiễm cho lợn (RO = 8,8), và một khi một trong những động vật trong một đàn lợn bị nhiễm bệnh là gần như chắc chắn rằng tất cả các loài động vật trong đàn đó sẽ trở nên lây nhiễm. Bằng chứng cho thấy một nguồn gốc chủ yếu là Porcine của HEV zoonotic đến từ các nghiên cứu dịch tễ. Những nghiên cứu này cho thấy rằng HEV tìm thấy con người có chuỗi gần đồng nhất với HEV tìm thấy ở lợn địa phương và các quần thể lợn rừng hoang dã. Ngoài ra, các nghiên cứu tỉ lệ hiện nhiễm đã cho thấy tỷ lệ cao tiếp xúc HEV ở các bác sĩ thú y chăm sóc cho lợn và các cá nhân khác với có tiếp xúc gần các động vật này.

HEV truyền nhiễm đã được tìm thấy trong mỗi bước của chuỗi sản xuất thức ăn (từ nhà giết mổ đến kệ tạp hóa) trong một số quốc gia khác nhau bao gồm cả ở châu Âu, Nhật bản và Mỹ. Một đường quan trọng của nhiễm trùng HEV là do tiêu thụ các sản phẩm thịt lợn bị nhiễm bệnh đã được nấu chín hoặc tiêu thụ mà không cần nấu ăn, ví dụ như xúc xích khô trong không khí figatellu, mà là một tinh vi ẩm thực ở miền nam nước Pháp. Các dịch bệnh nhỏ viêm gan siêu vi E đã được liên kết trực tiếp đến tiêu thụ các sản phẩm như figatellu bằng phân tích các chuỗi HEV trong các bệnh nhân, cũng như các xúc xích. Tuy nhiên, có những đường lây nhiễm khác gây bệnh ở người. Khi bị nhiễm bệnh, lợn bài tiết một số lượng rất lớn của HEV trong phân. Điều này đã dẫn đến ô nhiễm môi trường bao gồm cả đầm phá bùn, suối và sông ngòi. Kết quả là HEV được tìm thấy trong các loài sò ốc và trong trái cây mềm và xà lách tươi với nước bị nhiễm bệnh.

Dữ liệu gần đây cho thấy HEV gt 3 đã tìm thấy đường vào nhiều nhất của chuỗi thức ăn thủy sản, vì nó đã được tìm thấy ở cá heo ở Cuba. Một nghiên cứu từ Pháp cho thấy nước uống đóng chai đã được bảo vệ chống lại tiếp xúc với HEV, nhưng liệu nguồn nước địa phương nước là một nguồn nhiễm trùng quan trọng ở con người vẫn là một câu hỏi mở. HEV gt 4 đã được tìm thấy trong trại gia súc tại Trung Quốc; nó cũng được tài liệu ghi nhận có trong sữa của chúng và đã có thể sống sót qua quá trình pasteurisation. Điều này chưa được xác nhận tại các khu vực khác như châu Âu. Cuối cùng, mặc dù HEV gt 3 là genotype chủ đạo lưu hành ở châu Âu, gt 4 đã được tìm thấy trong một số ít các lợn ở Châu Âu, và có những trường hợp thỉnh thoảng hợp trên con người/nhóm người với gt 4 đã được ghi nhận trong một số quốc gia, bao gồm cả Ý và Pháp. Làm thế nào HEV gt 4 đã tìm thấy con đường của mình vào châu Âu là chưa rõ.

Tỷ lệ nhiễm trùng HEV thay đổi giữa và trong các quốc gia và theo thời gian (xem **bảng S1**), vì những lý do chưa rõ. Ví dụ, tỷ lệ nhiễm trùng HEV là đặc biệt cao ở Pháp, so với nhiều quốc gia khác. Tuy nhiên, một nghiên cứu gần đây đã cho thấy nhiễm trùng của con người với HEV không phải là đồng đều phân phối tại Pháp (tỷ lệ đánh giá bởi antiHEV IgM từ 0,4% đến 4,6%), và cao nhất ở phía Tây Nam và đông nam của đất nước. Các khu vực này có một tỷ lệ cao của nhiễm trùng HEV rằng họ có thể được coi là Vùng đại dịch. Các lý do cho những quan sát này là không chắc chắn.

Các nghiên cứu đã cho thấy rằng, ít nhất là ở Anh, Đức và Đan Mạch, tỉ lệ hiện nhiễm của HEV giảm trong vài thập kỷ qua của thế kỷ 20. Những dữ liệu này cho thấy rằng có một 'hiệu ứng quần thể', với nhiều cá nhân bị nhiễm bệnh trong thời gian sau chiến tranh thế giới lần thứ 2. Gần đây, trong một nghiên cứu được tài trợ bởi trung tâm kiểm soát dịch bệnh Châu Âu (ECDC) tài trợ nghiên cứu, các nước ở châu Âu đã thấy sự gia tăng đáng kể các trường hợp nhiễm HEV xác nhận bởi phòng thí nghiệm. Điều này một phần được giải thích bằng cách cải thiện cách xác định, bởi vì các bác sĩ lâm sàng đã nhận thức được tầm quan trọng của nhiễm trùng mắc phải tại địa phương. Ngoài ra, đã có một sự gia tăng đáng kể về tỷ lệ ở một số quốc gia, bao gồm cả Hà Lan, Pháp, Anh, và Scotland. Ví dụ, ở Scotland số lượng các nhà tài trợ máu viraemic gần đây đã tăng từ 1:14500:2481, mà đã được đi kèm với một sự gia tăng 100% tỉ lệ hiện nhiễm ở Edinburgh, chủ yếu là giữa các cá nhân < 35 tuổi.

Tạm thời liên kết với sự gia tăng tỷ lệ này, nguồn gốc của nhiễm HEV ở người Scottish dường như đã thay đổi. Trước đây, tài liệu ghi nhận HEV ở người có kết quả tính tương đồng gần giống HEV tìm thấy ở lợn Scotland, nhưng bây giờ lại rất gần với HEV tìm thấy ở lợn từ châu Âu lục địa. Điều này ngụ ý rằng có được một sự thay đổi đáng kể gần đây trong cases lây nhiễm HEV của chuỗi thực phẩm con người có nguồn gốc từ lục địa Châu Âu. Trong những năm gần đây, nó đã trở nên rõ ràng rằng có 'điểm nóng' của nhiễm trùng HEV ở châu Âu. Điều này bao gồm Tây Nam Pháp (tỷ lệ 3 – 4%); Hà Lan (1:600 người cho máu viraemic, 2014); Scotland (1:2481 người cho máu viraemic, 2016); phía tây nước Đức (1:616 người cho máu viraemic, 2015);

Cộng hòa Séc (400 trường hợp xác nhận bởi phòng thí nghiệm-2015); Abruzzo, miền Trung Ý (seroprevalence 49%) và Tây/Trung Ba Lan (seroprevalence 50%). Cũng có thể có các khu vực khác, chưa được nêu ra rõ, với mức độ cao của vi rút lưu hành. Gần đây, ECDC đã thực hiện một vai trò tích cực trong việc thông tin các mối đe dọa của HEV zoonotic đến dân số con người ở châu Âu, sử dụng cách tiếp cận "một Sức khỏe". Điều này đã lên đến đỉnh điểm trong việc thành lập 'hevnet', đó là căn cứ tại viện quốc gia Hà Lan về y tế công cộng và môi trường (RIVM) ở Hà Lan. mục tiêu của hoạt động dực này là phát triển một kho lưu trữ, trung tâm cho các cases nhiễm HEV ở con người và động vật, cùng với các cases lâm sàng nhiễm ở người không đủ dữ liệu. 'hevnet' do đó, có khả năng là một công cụ rất quan trọng để cải thiện sự hiểu biết trong tương lai của HEV Dịch tễ học.

Hướng dẫn thực hành lâm sàng

*Các câu hỏi và quan điểm chưa được trả lời

- Tại sao các đường lây nhiễm HEV thay đổi theo vị trí địa lý?
- Tại sao có 'điểm nóng' của nhiễm HEV ở các địa điểm nhất định?
- Tại sao nhiễm HEV gia tăng ở một số quốc gia trong những năm gần đây?
- HEV phụ thuộc mức độ của biểu hiện lâm sàng và miễn dịch, cũng như thời gian thay đổi của các dấu hiệu serological của nhiễm HEV, cần phải được nghiên cứu cẩn thận để phát triển và phù hợp với xét nghiệm huyết thanh cho một số các vùng dịch tễ.
- Có xảy ra lây giữa người và người với HEV gt 3 và 4?

VII. Viễn cảnh Lâm sàng: nhiễm trùng cấp tính

Nhiễm HEV gt 3 Cấp tính có diễn tiến lâm sàng im lặng trong phần lớn các bệnh nhân. Chỉ có một thiểu số (có thể ít hơn 5%) phát triển các triệu chứng của viêm gan cấp tính với các enzym gan cao, vàng da và các triệu chứng không đặc hiệu như mệt mỏi, ngứa và buồn nôn. Tuy nhiên, nhiễm HEV là nguyên nhân chính gây viêm gan cấp tính ở nhiều nước châu Âu và ở Đức, Vương Quốc Anh và Pháp đã có nhiều hơn các trường hợp báo cáo về viêm gan cấp tính hơn so với các nhiễm trùng HAV hay HBV cấp tính vào năm 2015-16, 7 Bệnh nhân có khả năng miễn dịch với gan cấp tính có thể tự khỏi nhiễm trùng tự nhiên, nhưng đã có một vài báo cáo các trường hợp có virus trong máu kéo dài hơn.

Giám sát các enzym gan và các thông số chức năng gan là đủ trong nhiễm viêm gan siêu vi E cấp tính, ở những bệnh nhân không bị bệnh mãn tính khác. Tiến tới suy gan cấp tính (ALF) là hiếm ở bệnh nhân nhiễm với HEV gt 3. Tuy nhiên, các trường hợp duy nhất của ALF do nhiễm HEV đã được báo cáo trong một số nước Châu Âu. Trong một nghiên cứu Trung tâm duy nhất của Đức có 80 bệnh nhân với ALF, HEV RNA đã được tìm thấy trong 10% bệnh nhân và HEV xem xét là nguyên nhân có thể xảy ra.

Bệnh nhân viêm gan nhiễm cấp tính được xác nhận nên được theo dõi cho các aminotransferases (aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST]), bilirubin và INR. Sau khi nhiễm HEV được khỏi, bệnh nhân phát triển miễn dịch đối với HEV mà không phải là sterilising. Vì vậy, tái nhiễm trùng với HEV có thể mặc dù khả năng phát triển bệnh viêm gan triệu chứng là giảm so với cá nhân không miễn dịch. Ngược lại với HEV ở các nước đang phát triển, HEV gt 3 và 4 có xu hướng ảnh hưởng đến Nam giới lớn tuổi.

Trong một nghiên cứu từ Anh tỷ lệ Nam: Nữ là 3:1, và độ tuổi trung bình 63 năm. Vệc thấy rằng nam giới lớn tuổi có nhiều khả năng phát triển viêm gan cấp tính lâm sàng rõ ràng khi tiếp xúc với HEV gt 3 và 4 là một quan sát liên tục, nhưng không giải thích được. Có vẻ như có khả năng rằng điều này liên quan đến các yếu tố vật ký chủ, hơn là sự khác biệt tiếp xúc, vì các cá thể của tất cả các lứa tuổi dường như đều tiếp xúc với HEV. Một trong những giải thích có thể là viêm gan rõ ràng trên lâm sàng là nhiều khả năng hiển nhiên ở những bệnh nhân có gan nhiễm mỡ cận lâm sàng. Trong một nghiên cứu từ Anh, một số bệnh nhân bị viêm gan E là nghiện rượu nặng và một số lớn có bệnh tiểu đường, cả hai đều là những yếu tố nguy cơ bị nhiễm bệnh gan và xơ. Viêm gan E cấp tính là một mối quan tâm ở những người có bệnh gan mãn tính tiềm ẩn.

Một số trường hợp suy gan cấp tính trên nền gan mãn tính là do nhiễm HEV. Đây là một vấn đề đặc biệt ở bệnh nhân cao tuổi, nơi viêm gan cấp tính có thể xảy ra nghiêm trọng hơn. Nhiễm HEV nhiễm trùng có thể ít có liên quan ở các bệnh nhân châu Âu với xơ gan mất bù. Chỉ có 11/343 bệnh nhân với bệnh gan mãn tính mất bù theo sau ở Pháp hoặc Vương Quốc Anh đã bị viêm gan E cấp tính và 3 trong số đó đã chết. Lưu ý, HEV đã không thay đổi tỷ lệ tử vong trong nghiên cứu này, so với các nguyên nhân khác của gan mất bù. Những tìm hiểu này được phù hợp với dữ liệu từ Pháp cho thấy một tỷ lệ thấp của nhiễm HEV ở bệnh nhân bị viêm gan cấp tính nghiêm trọng do rượu.

Chỉ có một vài trường hợp báo cáo của HEV gt 3 và 4 trong thai kỳ. Tỷ lệ tử vong lớn ở bà mẹ chưa được quan sát.

*Khuyến nghị

- _ Tất cả bệnh nhân có triệu chứng phù hợp với viêm gan cấp tính nên được kiểm tra viêm gan E. (A1)
- _ EASL đề nghị thử nghiệm cho viêm gan E ở bệnh nhân với biểu hiện không giải thích được bệnh gan mãn tính. (C2)

*Các câu hỏi và quan điểm chưa được trả lời

- _ Tại sao hầu hết các trường hợp viêm gan E cấp tính có triệu chứng được thấy ở những người lớn tuổi?
- _ Thời gian của virus trong máu trong nhiễm HEV không triệu chứng là gì?
- _ Vai trò của HEV trong bệnh gan mãn tính mất bù là gì?
- _ Sự liên quan lâm sàng của tái nhiễm HEV, và nó có thường xảy ra không?

VIII. Các tình huống lâm sàng: nhiễm mãn tính

Bệnh nhân suy giảm miễn dịch có thể thất bại trong việc thoát khỏi nhiễm HEV. Những bệnh nhân như vậy phát triển viêm gan mãn tính, nhưng điều này chỉ được thấy ở bệnh nhân bị nhiễm HEV gt 3 hoặc 4. Nhiễm HEV mãn tính đã được định nghĩa như là một sự tồn tại kéo dài của HEV tái tạo trong sáu tháng. Tuy nhiên, trong một nghiên cứu quan sát được thực hiện trong người nhận cấy ghép cơ quan tạng, người ta thấy rằng không có sự đào thải HEV tự nhiên xảy ra giữa ba và sáu tháng sau khi nhiễm, và chỉ xảy ra trong ba tháng đầu tiên sau khi bị nhiễm.

Hướng dẫn thực hành lâm sàng

Những dữ liệu này cho thấy rằng ở người nhận cấy ghép tạng, bệnh nhân mang viraemic trong hơn ba tháng sau khi nhiễm HEV có thể được coi là bị nhiễm bệnh mãn tính và được xem xét để điều trị. Tuy nhiên, trong một số ít trường hợp, sự đào thải tự nhiên tình trạng nhiễm đã được quan sát thấy từ ba đến sáu tháng. Biểu hiện lâm sàng của nhiễm HEV mãn tính chủ yếu được mô tả trong các đơn vị cấy ghép tạng, nhưng tương tự như trong các nhóm khác bị ức chế miễn dịch bao gồm các bệnh nhân với các rối loạn máu, bệnh nhân sống với HIV, và bệnh nhân với các rối loạn thấp khớp sử dụng thuốc ức chế miễn dịch nặng. Trong một loạt 85 người nhận cấy ghép tạng, chỉ có một phần ba của bệnh nhân có triệu chứng, với một mỗi như là các triệu chứng chính.

Đa số bệnh nhân là không có triệu chứng và hiện diện với bất thường test chức năng gan nhẹ và kéo dài (LFT): trong một nghiên cứu của người nhận cấy ghép bị nhiễm mãn tính, trung bình các mức độ ALT, AST và gamma-glutamyl transferase tại thời điểm chẩn đoán được là 260 ± 38 iu/l, 155 ± 25 iu/L, và 308 ± 56 iu/L, tương ứng. Quan trọng cần lưu ý rằng một số bệnh nhân có mức độ enzyme gan bình thường hoặc chỉ rất ít tăng nhẹ. Ngoài ra, ở một số bệnh nhân với tình trạng HEV tái tạo dai dẳng với cả hai Anti-HEV IgG và IgM âm tính.

Do đó là bắt buộc các bệnh nhân như vậy phải được xác định với kỹ thuật khuếch đại axit nucleic (NATs) bằng cách sử dụng huyết thanh hoặc huyết tương, nếu có thể, mẫu phân. Một phần ba người nhận tạng cấy ghép bị nhiễm bệnh do HEV đã có viêm gan đang điều trị và các bệnh nhân còn lại phát triển viêm gan mãn tính. Các nghiên cứu nhỏ khác cho thấy sự tiến triển đến nhiễm mãn tính xảy ra trong ít hơn 50% bệnh nhân. Người ta quan sát thấy Ở những người nhận cơ quan ghép người nhận bị nhiễm bệnh HEV gt 3 nhanh chóng tiến triển của xơ gan, dẫn đến xơ gan và, trong một số trường hợp, mất bù và cái chết.

Có vẻ là không có sự khác biệt về nồng độ HEV RNA giữa các bệnh nhân có hoặc không có xơ gan tiến triển. Thú vị là, xơ gan có thể thoái lui sau khi HEV bị loại bỏ. Những biểu hiện liên quan nhiễm HEV ngoài gan, ví dụ tổn thương thần kinh và thận, đã được quan sát thấy cả trong nhiễm HEV cấp tính và mãn tính (xem dưới đây).

Ở người nhận cấy ghép tạng, tế bào lympho thấp tại thời điểm chẩn đoán và sử dụng tacrolimus (chứ không phải cyclosporine a) kèm với sự phát triển của nhiễm trùng mãn tính sau khi tiếp xúc với HEV.)

Trong số bệnh nhân bị nhiễm HIV, nhiễm trùng mãn tính HEV có phần lớn được mô tả ở những người có CD4 + T-cell Count < 200/mm³. Không có yếu tố tiên đoán (s) cho sự phát triển của nhiễm HEV mãn tính đã được xác định trong các nhóm ức chế miễn dịch khác.

***Khuyến nghị**

— *Easl đề nghị Test HEV trong tất cả các bệnh nhân có ức chế miễn dịch với LFTs bất thường không giải thích được. (A1)*

***Các câu hỏi và quan điểm chưa được trả lời**

- Định nghĩa của nhiễm trùng HEV mãn tính là gì?
- Khi nào điều trị cần được bắt đầu? Chúng ta phải chờ bao lâu?

IX. Các biểu hiện ngoài gan

Các biểu hiện ngoài gan của nhiễm HEV gia tăng đáng kể (bảng 2), quan trọng nhất là thần kinh.

1. Tổn thương Thần kinh

Nhiễm HEV đã được mô tả cùng với một loạt các tổn thương thần kinh. Đến nay, khoảng 150 trường hợp tổn thương thần kinh trong bệnh cảnh nhiễm HEV gt 3 nhiễm trùng đã được mô tả, chủ yếu là từ châu Âu. Tổn thương thần kinh liên quan nhiễm HEV cũng đã được mô tả ở Châu á trong bệnh cảnh nhiễm HEV gt 1. Hầu hết (> 90%) trường hợp đã được tài liệu ghi nhận có ức chế miễn dịch, nhưng tổn thương thần kinh cũng xảy ra trong nhiễm mãn tính với HEV gt 3. Bệnh lý thần kinh đã được mô tả kèm với nhiễm HEV bao gồm neuralgic amyotrophy (NA), Guillain-Barre Syndrome (GBS), encephalitis/myelitis, mononeuritis multiplex, Bell Palsy, tiền đình neuritis, myositis và bệnh thần kinh ngoại biên. Các cases có tài liệu ghi nhận tốt nhất là NA, GBS, và encephalitis/myelitis.

Đã có một số nghiên cứu các trường hợp nhiễm HEV ở bệnh nhân với NA. Đây là hầu hết các cases nhiễm từ châu Âu với HEV gt 3. Trong một nghiên cứu Anglo/Hà Lan, 5/47 (10,6%) của bệnh nhân với NA đã có bằng chứng về nhiễm trùng HEV lúc bắt đầu khởi bệnh. Theo dữ liệu rất gần đây, từ một nghiên cứu đa trung tâm của 118 bệnh nhân với NA ở châu Âu, cho thấy rằng bệnh nhân với bệnh liên quan HEV có phenotype lâm sàng rõ ràng, so với bệnh nhân NA, mà không có bằng chứng về nhiễm HEV. Bệnh nhân với NA kèm HEV dường như có đáng kể sự liên quan hai bên với tổn thương nặng đến, các đám rối cánh tay. Chúng cũng có nhiều khả năng có tổn thương thần kinh bên ngoài đám rối cánh tay, đặc biệt là dây thần kinh hoành. Một nghiên cứu đa trung tâm châu Âu khác gần đây đã kiểm tra một cách hệ thống trên

Bảng 2: Biểu hiện ngoài da của viêm gan cấp tính và mãn tính E.

| Cơ quan | Hội chứng lâm sàng | Ghi chú |
|----------------|---|---|
| Neurological | <ul style="list-style-type: none"> _ Loạn dưỡng thần kinh _ *Hội chứng Guillain Barre _ * Viêm não màng não _ Ghép đơn dây TK _ Viêm cơ _ Viêm dây thần kinh tiền liệt, bại liệt của Bell và Bệnh lý thần kinh ngoại biên | See main text |
| Renal | <ul style="list-style-type: none"> * _ Tăng sinh màng và -viêm cầu thận màng _ Bệnh thận do IgA | See main text |
| Haematological | <ul style="list-style-type: none"> - Giảm tiểu cầu - Globulin miễn dịch đơn dòng - Cryoglobulinemia - Thiếu máu bất sản - Thiếu máu tan máu | <ul style="list-style-type: none"> _ Giảm tiểu cầu nhẹ là phổ biến. Thành thạo nghiêm trọng _ Báo cáo trong 25% trường hợp HEV cấp tính tại Vương quốc Anh. Ý nghĩa không chắc chắn _ Xảy ra chủ yếu liên quan đến bệnh thận _ chỉ báo cáo trường hợp _ chỉ báo cáo trường hợp |
| Other | <ul style="list-style-type: none"> _ Viêm tụy cấp _ Viêm khớp _ Viêm cơ tim _ Viêm tuyến giáp tự miễn | <ul style="list-style-type: none"> _ 55 trường hợp trên toàn thế giới. Chỉ HEV gt 1. Viêm tụy thường nhẹ _ Chỉ báo cáo trường hợp _ Chỉ báo cáo trường hợp _ Chỉ báo cáo trường hợp |

* Có bằng chứng tốt để hỗ trợ vai trò nhân quả cho HEV và những điều kiện liên quan này. Đối với các biểu hiện khác lạ, quan hệ nhân quả vẫn được thiết lập

450 bệnh nhân với sự khởi đầu cấp tính của tổn thương thần kinh không do chấn thương. Bằng chứng về nhiễm trùng HEV đã được tìm thấy trong 2,4% bệnh nhân, ba người trong số họ đã có NAA với sự ảnh hưởng hai bên, bây giờ chúng ta biết là kiểu hình lâm sàng liên quan đến nhiễm HEV. Cuối cùng, nó là đáng chú ý rằng trong kinh nghiệm của một trung tâm (Dalton et al.) các Triad của đau vai hai bên trên một bệnh nhân nam trung tuổi với LFTs bất thường thì tiên đoán cao là do nhiễm HEV. đã có nghiên cứu kiểm soát về nhiễm HEV và GBS từ Hà Lan, Bangladesh và Nhật bản.

Tổng hợp lại các nghiên cứu này xác nhận mối liên hệ giữa nhiễm HEV và GBS, như là bằng chứng về nhiễm HEV lúc bắt đầu của bệnh thần kinh đã được tìm thấy trong 5-11% bệnh nhân, cao hơn đáng kể trong nhóm kiểm soát. Ngoài ra, trong một nghiên cứu nhóm rất gần đây từ Bỉ, 6/73 (8%) của bệnh nhân với GBS có bằng chứng về nhiễm trùng HEV. Đã có 12 trường hợp báo cáo/ các loạt trường hợp nhỏ về nhiễm HEV và viêm não/myelitis, từ châu Âu, Châu á và Mỹ. Một số trường hợp có các triệu chứng có liên hệ thêm vào của hệ thần kinh ngoại vi. Năm trong số các trường hợp đã được người nhận ghép miễn dịch có suy giảm miễn dịch trong bệnh cảnh của nhiễm HEV mãn tính gt 3.

Một số các bệnh nhân đã có sự mất điều hòa nổi bật trong các biểu hiện thần kinh của họ. Những bệnh nhân này có kết quả điều trị kém, với sự di chứng thần kinh lâu dài và hai người chết. Một trong những bệnh nhân, ' quasispecies compartmentalisation ' đã được ghi nhận, tức là có một sự khác biệt đáng kể trong tính tương đồng di chứng trong HEV RNA từ huyết thanh và dịch não tủy. Điều này nêu ra câu hỏi liệu một số dòng nhất định của HEV có thể neurotropic. Trong tất cả các nghiên cứu nói trên, các bệnh nhân bị tổn thương tích thần kinh kèm với HEV thường chỉ có bất thường nhẹ của chức năng gan, và đã được chủ yếu là anicteric.

Một số bệnh nhân có LFTs bình thường. Vì vậy, các triệu chứng thần kinh và các dấu hiệu nổi bật hình ảnh lâm sàng. Cơ chế gây bệnh là không chắc chắn, nhưng có thể là do bất chức phân tử, mà nó có thể sẽ được phù hợp với các khái niệm hiện tại về NA và GBS, hoặc do neurotropism trực tiếp. Có vẻ như có khả năng rằng, ít nhất là trong trường hợp của NA, GBS và viêm não/viêm tủy, mối quan hệ giữa nhiễm HEV và tổn thương thần kinh là có nguyên nhân. Các bằng chứng để hỗ trợ nguyên nhân bao gồm số lượng và tính đồng nhất các trường hợp theo thời gian và địa điểm địa lý; dữ liệu có kiểm soát trong GBS; tài liệu của HEV RNA trong huyết thanh và dịch não tủy, với quasispecies compartmentalisation trong một số trường hợp; tổng hợp intrathecal Anti-HEV IgM ; giải quyết các triệu chứng thần kinh với thanh thải Virus ; Dữ liệu Trong phòng thí nghiệm Hiện thị HEV có thể phát triển trên một loạt các dòng tế bào thần kinh; và trong các nghiên cứu động vật in Vivo cho thấy HEV có thể băng qua hàng rào máu-não.

Hướng dẫn thực hành lâm sàng

2. Tổn thương thận

HEV có thể gây ra viêm tiểu cầu thận trên cả hai bệnh nhân có khả năng miễn dịch và bị ức chế miễn dịch. Suy thận được tài liệu ghi nhận trong người nhận cấy ghép tạng trong nhiễm HEV cấp tính. Các trường hợp viêm tiểu cầu thận có tăng sinh màng có hay không có cryoglobulinaemia, cũng như các trường hợp của viêm tiểu cầu thận tăng sinh màng đã được báo cáo, chủ yếu trên bệnh nhân bị ức chế miễn dịch bị nhiễm HEV gt 3. Trường hợp của tăng sinh màng và viêm tiểu cầu thận đã được tài liệu ghi nhận với HEV gt 1 và 3 trên bệnh nhân có khả năng miễn dịch. Chức năng thận cải thiện và proteinuria giảm sau HEV đảo thái, hoặc là tự phát hoặc sau điều trị. Những dữ liệu này đề xuất mối quan hệ giữa nhiễm trùng HEV và tổn thương thận liên quan có khả năng là mối liên hệ nguyên nhân. Lưu ý, trong một trường hợp, HEV RNA đã bị cô lập từ cryoprecipitate thu được từ một bệnh nhân đã có cryoglobulinaemic glomerulonephritis liên quan nhiễm HEV.

3. Cryoglobulinaemia

Cryoglobulinaemia đã được quan sát thấy ở bệnh nhân bị nhiễm HEV mãn tính: nó biến mất sau điều trị kháng virus. Anti-HEV IgG seroprevalence có vẻ cao hơn ở những bệnh nhân với cryoglobulinaemia. Cuối cùng, HEV-Associated cryoglobulinaemia có kèm HEV với đau khớp, đau cơ và phát ban cũng đã được báo cáo trong một người nhận ghép gan.

4. Viêm tụy

Các gia đoạn viêm tụy cấp đã được báo cáo ở bệnh nhân bị nhiễm HEV gt 1 từ Đông nam Á. Tuy nhiên, không có trường hợp viêm tụy cấp tính được tài liệu ghi nhận ở bệnh nhân nhiễm HEV gt 3 hoặc 4.

5. Rối loạn huyết học

Bệnh giảm tiểu cầu nặng đã được mô tả ở những bệnh nhân nhiễm cấp tính HEV gt 1 và 3. Nhiễm HEV đã được thấy có liên kết với một số bệnh rối loạn máu khác, chủ yếu được mô tả như là các báo cáo đơn lẻ. Chúng bao gồm bệnh thiếu máu tán huyết tự miễn, thiếu máu loạn sản, và suy gan cấp tính liên quan đến bệnh loạn sản hồng cầu đơn thuần. Asymptomatic monoclonal paraprotein đã được tài liệu ghi nhận lên đến 25% bệnh nhân bị nhiễm với HEV gt 3. Ý nghĩa lâm sàng của sự quan sát này là không chắc chắn.

6. Biểu hiện khác

Nhiều rối loạn ngoài gan khác đã được mô tả với nhiễm HEV. Chúng bao gồm Viêm cơ tim, Viêm tuyến giáp, Ban henoch-Schönlein, và bệnh Nhược cơ gravis. Mối quan hệ nhân quả giữa các biểu hiện này chưa được xác lập.

*Khuyến nghị

EASL đề nghị Test HEV, không phân biệt kết quả FLFT, ở bệnh nhân với NA (B1) và GBS (B1) và đề nghị Test HEV cho bệnh nhân viêm não/myelitis. C2

EASL đề nghị bệnh nhân test Protein niệu khi nhiễm HEV. C2

Bệnh nhân nhiễm HEV cấp tính hoặc mãn tính mà có khởi đầu protein niệu thì có thể được xem xét cho sinh thiết thận. C2

EASL đề nghị điều trị kháng virus cho bệnh nhân nhiễm HEV mãn tính kèm bệnh cầu thận. C2

*Các câu hỏi và quan điểm chưa được trả lời

Các bệnh thần kinh nào có liên quan đến nhân quả đến nhiễm HEV?

Các cơ chế gây bệnh liên quan đến các tổn thương ngoài gan có liên quan đến nhiễm HEV là gì?

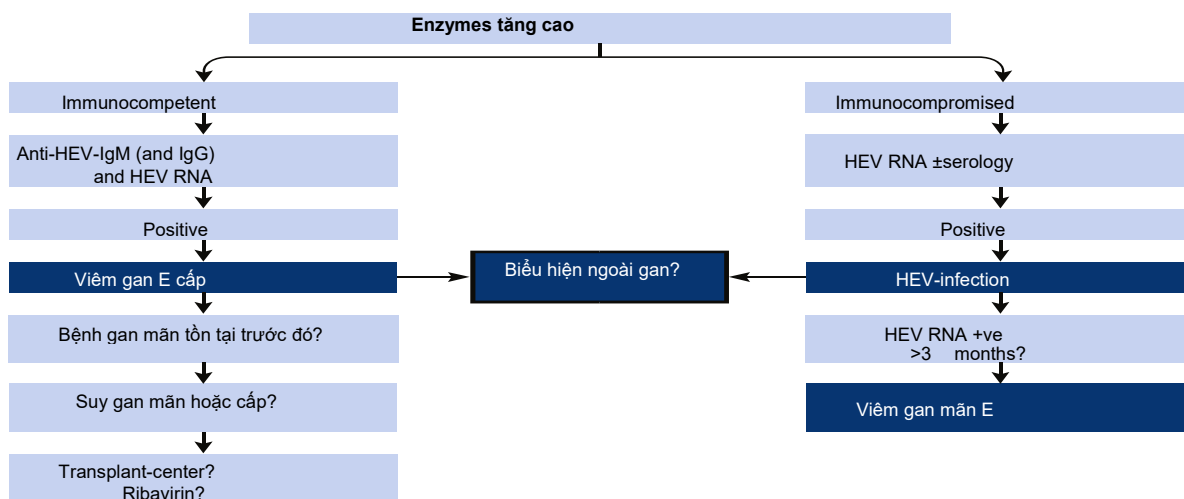
Tỷ lệ của Viêm tiểu cầu thận quan đến HEV? Liệu có thêm các biểu hiện ngoài gan nào liên quan đến nhiễm HEV tồn tại cần được khai thác?

Việc điều trị hầu hết các biểu hiện ngoài gan của nhiễm HEV vẫn còn được xác định.

X.Chẩn đoán

1.Chẩn đoán phòng thí nghiệm

Thời kỳ ủ bệnh viêm gan E là khoảng từ 15 đến 60 ngày. Khoảng ba tuần sau khi lây nhiễm, HEV RNA được phát hiện trong máu và phân, với viraemia kéo dài khoảng 3-4 tuần, và sự hiện diện của virus trong phân khoảng 4-6 tuần. Sự xuất hiện đầu tiên của RNA HEV xảy ra ngay trước khi khởi đầu của triệu chứng. Khoảng thời gian khởi phát lâm sàng, dấu hiệu sinh hóa bắt đầu cao và kháng thể bắt đầu xuất hiện, với kháng thể IgM xuất hiện đầu tiên, ngay sau đó là kháng thể IgG. Các kháng thể IgM là tương đối ngắn (thường là không lâu hơn 3-4 tháng, nhưng có thể tồn tại trong một năm); Tuy nhiên, đáp ứng IgG là lâu dài với sự gia tăng kháng thể theo thời gian.



Hình 1. Biểu đồ chẩn đoán nhiễm HEV. Xét nghiệm huyết thanh học và NAT được sử dụng tốt nhất khi kết hợp, vì PCR âm tính không loại trừ nhiễm trùng cấp tính; huyết thanh học đôi khi âm tính ở những bệnh nhân ức chế miễn dịch bị nhiễm mạn tính. HEV, viêm gan siêu vi E; NAT, kỹ thuật khuếch đại axit nucleic.

2.Phân tích phân tử

Phát hiện RNA HEV trong máu hoặc phân là dấu hiệu của nhiễm HEV. Ở những bệnh nhân ức chế miễn dịch bị viêm gan E mạn tính, kháng thể kháng HEV thường không phát hiện được, và trong trường hợp này NAT là phương tiện chẩn đoán đáng tin cậy duy nhất (Hình 1). Các trường hợp viêm gan E mạn tính được định nghĩa là RNA HEV có thể phát hiện được trong ít nhất ba tháng. Trong những trường hợp mạn tính như vậy, xét nghiệm virus load được sử dụng để đánh giá phản ứng của bệnh nhân đối với việc điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch hoặc điều trị kháng virus, cũng như xác định nhiễm trùng tái phát.

NAT được sử dụng để phát hiện RNA HEV. Đánh giá HEV RNA của phòng thí nghiệm đã cho thấy sự khác biệt lớn về hiệu suất của các xét nghiệm khác nhau. Và dẫn đến sự phát triển của chuẩn quốc tế WHO (IS) đầu tiên cho RNA HEV cho xét nghiệm dựa trên NAT và Bảng tham chiếu tiêu chuẩn quốc tế đầu tiên của WHO (IRP) cho HEV gt 1-4. Sự sẵn có của WHO IS và IRP đã tạo điều kiện thuận lợi cho việc so sánh kết quả của các xét nghiệm chẩn đoán được thực hiện bởi các phòng thí nghiệm khác nhau, giúp hài hòa việc xét nghiệm. WHO IS là một công cụ quan trọng để xác định độ nhạy phân tích của các xét nghiệm và cho phép báo cáo bằng cách sử dụng một đơn vị chung, tức là Đơn vị quốc tế (IU); điều này cung cấp một hệ thống truy xuất nguồn gốc. Độ nhạy phân tích của các xét nghiệm dựa trên NAT có thể thấp hơn 10 IU / ml.

Nhiều xét nghiệm dựa trên NAT khác nhau đã được báo cáo để phát hiện RNA HEV trong huyết thanh và huyết tương hoặc mẫu phân: chúng bao gồm PCR phiên mã ngược thông thường (RT-PCR) và giao thức lồng nhau, RT-PCR thời gian thực, phương pháp khuếch đại transcriptionmediated bao gồm, ví dụ, khuếch đại đồng nhiệt loop-mediated phiên mã ngược.

Các xét nghiệm thường được sử dụng thường xuyên nhất để phát hiện HEV RNA nhắm vào các vùng được bảo tồn cao của bộ gen, đặc biệt là vùng ORF2 chồng chéo ORF3, và có thể phát hiện tất cả bốn các kiểu gen chính của HEV lây nhiễm sang người. Độ nhạy và độ đặc hiệu của các xét nghiệm phụ thuộc vào trình tự mỗi ban đầu và thăm dò được thiết kế tốt. Thỉnh thoảng, tuy nhiên, đa hình đã dẫn đến kết quả âm tính giả ở bệnh nhân bị nhiễm HEV, do đó cải tiến đã được thực hiện đối với sự vững chắc của các xét nghiệm hiện có. Phân tích trình tự được sử dụng để xác định kiểu gen HEV

Hướng dẫn thực hành lâm sàng

3. Xét nghiệm kháng thể

Nhiễm HEV cấp tính cũng có thể được chẩn đoán bằng cách phát hiện kháng thể kháng HEV (IgM, IgG hoặc cả hai) bằng xét nghiệm miễn dịch enzyme kết hợp với HEV NAT. Chỉ xét nghiệm huyết thanh học, dựa vào việc phát hiện các kháng thể IgG kháng IgM và (tăng) (Bảng 3), vì độ đặc hiệu của một số xét nghiệm không phải là tối ưu và antiHEV IgM không phải là một dấu hiệu đủ mạnh cho chẩn đoán. Immunoblots có sẵn để kiểm tra xác nhận, mặc dù chúng bị hạn chế tương tự và do đó đã tỏ ra không hiệu quả. Thành thạo, kháng thể IgA anti-HEV được sử dụng để chẩn đoán viêm gan cấp tính E; tuy nhiên, các xét nghiệm như vậy không có sẵn rộng rãi. Nhiễm trùng quá khứ được xác định bởi sự hiện diện của kháng thể IgG chống HEV. Trong các nghiên cứu điều tra tỷ lệ huyết thanh, hiệu suất phụ tối ưu của một số xét nghiệm trước đây thiếu độ nhạy dẫn đến việc đánh giá thấp sự tiếp xúc của quần thể với HEV.

4. Xét nghiệm kháng nguyên

Việc phát hiện kháng nguyên HEV bằng xét nghiệm miễn dịch enzyme cũng có thể được sử dụng để chẩn đoán cả nhiễm trùng cấp tính và mãn tính. Các phiên bản cũ hơn của các xét nghiệm kháng nguyên không nhạy cảm như NAT, Tuy nhiên, các xét nghiệm mới hơn cung cấp mức độ nhạy cảm cải thiện. HEV có thể thấp hơn ở những bệnh nhân viêm gan cấp tính E so với bệnh nhân viêm gan E mãn tính, với OD450 / 630 > 15 gợi ý cho thấy, phân biệt nhiễm HEV cấp và mãn trong cùng một nghiên cứu. Quan trọng là kháng nguyên HEV có thể tìm thấy sau vài tháng Viêm gan E mãn tính đã loại bỏ HEV RNA với Ribavirin. Quan sát này và dữ liệu thực nghiệm cho thấy sự hiện diện của kháng nguyên HEV không nhất thiết phải tương quan với virion truyền nhiễm. Trong một nghiên cứu gần đây, người ta cho rằng các dạng glycosyl hóa của ORF2 được bài tiết trong huyết thanh của bệnh nhân nhiễm ở mức độ cao; tuy nhiên, virion truyền nhiễm có liên quan với ít nhiều dạng không glycosyl hóa ORF2.

5. Hóa mô học miễn dịch

Hóa mô học miễn dịch cho HEV ORF2 protein có thể được sử dụng để thiết lập một chẩn đoán Bệnh mô học viêm gan E.

*Khuyến nghị

EASL khuyến nghị sử dụng kết hợp huyết thanh học và xét nghiệm NAT để chẩn đoán nhiễm HEV. (A1)
EASL khuyến cáo thử nghiệm NAT để chẩn đoán nhiễm HEV mãn tính. (A1)

*Các câu hỏi và quan điểm chưa được trả lời

_ Vai trò của kháng nguyên HEV trong chẩn đoán vẫn được xác định.

6. Chẩn đoán phân biệt

Chẩn đoán phân biệt nhiễm HEV được trình bày (Bảng 4). Một chẩn đoán phân biệt quan trọng của viêm gan E cấp tính là tổn thương gan do thuốc (DILI). Trong một nghiên cứu thuần tập của bệnh nhân Anh có "tiêu chuẩn tham chiếu" DILI, người ta thấy rằng trong chẩn đoán DILI 13% là sai, vì bệnh nhân bị viêm gan E cấp tính, gây ra bởi gt 3. Đây là một sai lầm dễ dàng để thực hiện như polypharmacy và DILI là cả hai phổ biến nhất ở người cao tuổi, như là viêm gan cấp tính E. Do đó, điều quan trọng cần lưu ý là khi chẩn đoán DILI, đặc biệt ở bệnh nhân có độ tăng cao aminotransferase chiếm ưu thế,

Bảng 3: Chẩn đoán Cận lâm sàng Nhiễm HEV

| Tình trạng nhiễm | Dấu hiệu dương tính |
|---------------------------------|---|
| Nhiễm trùng hiện tại - cấp tính | _ 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) |
| Nhiễm trùng hiện tại - mãn tính | _ HEV antigen |
| Nhiễm trùng quá khứ | _ HEV RNA (} anti-HEV) ≥3 months _ HEV antigen _ Anti-HEV IgG |

*Bệnh nhân bị tái nhiễm thường âm tính kháng thể IgM, nhưng IgG và PCR dương tính. HEV, virus viêm gan E.

Điều quan trọng là loại trừ nhiễm HEV đầu tiên. Một trường hợp khó chẩn đoán khác là phân biệt giữa viêm gan tự miễn và viêm gan cấp tính E. Viêm gan tự miễn là không phổ biến ở lần đầu tiên ở những bệnh nhân lớn tuổi và có liên quan đến kháng thể phản ứng chéo không đặc hiệu, có thể tạo ra kết quả huyết thanh học HEV dương tính giả. Huyết thanh HEV dương tính giả có

Hướng dẫn thực hành lâm sàng

thể xảy ra trong bối cảnh nhiễm vi-rút Epstein-Barr, cũng do kháng thể phản ứng chéo. Trước đây, chỉ những bệnh nhân đã đi đến các khu vực ở châu Á và châu Phi là vùng có dịch lưu hành HEV gt 1 và 2 mới được xem xét cho thử Test HEV. Bây giờ chúng ta biết rằng đại đa số bệnh nhân viêm gan E ở các nước phát triển có nhiễm mắc phải tại chỗ, vì vậy ở hầu hết các quốc gia, các thuật toán xét nghiệm chẩn đoán quốc gia đã được thay đổi. Bất kỳ bệnh nhân nào có bằng chứng sinh hóa về bệnh viêm gan cần được xem xét để xét nghiệm HEV, bất kể lịch sử đi lại. Ở một số quốc gia, bệnh nhân có viêm gan chỉ được xét nghiệm HEV nếu xét nghiệm virus 'tuyến đầu tiên' (đối với HAV, HBV và virus viêm gan C [HCV]) là âm tính. Điều này không còn thích hợp, vì chúng ta biết rằng viêm gan E cấp tính là nguyên nhân phổ biến nhất gây viêm gan siêu vi cấp tính ở nhiều quốc gia. Do đó, tất cả bệnh nhân có viêm gan nên được xét nghiệm HEV khi trình diện (Bảng 5).

*Khuyến nghị

_ Tất cả bệnh nhân viêm gan nên được xét nghiệm HEV, như một phần của cuộc điều tra virus đầu tiên, bất kể lịch sử du lịch. (A1)

_ Bệnh nhân có biểu hiện nghi ngờ DILI nên được xét nghiệm HEV. (A1)

XI.HEV và nguồn cung cấp máu

Ngoài việc truyền bệnh zoonotic, HEV có thể lây truyền do điều trị giữa con người thông qua máu và các sản phẩm máu bị nhiễm bệnh. Nhiễm HEV truyền qua truyền máu đã được ghi nhận ở nhiều quốc gia ở Châu Âu (HEV gt 3) và Nhật Bản (HEV gt 3 và gt 4). Hầu hết các trường hợp nhiễm HEV truyền qua đường truyền là không có triệu chứng, và chỉ một số ít người nhận máu hoặc sản phẩm máu bị nhiễm bệnh phát triển thành viêm gan có triệu chứng. Khi máu hoặc các thành phần bị nhiễm bệnh được đưa ra để ức chế miễn dịch, có một nguy cơ đáng kể là người nhận sẽ phát triển nhiễm HEV mãn tính. Điều này là khá dễ dàng bị bỏ qua, như người nhận bị nhiễm bệnh không có triệu chứng và phát triển chỉ bất thường dai dẳng dai dẳng chức năng gan, có thể bị trì hoãn trong nhiều tháng sau khi nhiễm. Việc lây truyền HEV bằng huyết tương dung môi / chất tẩy rửa đã được báo cáo.

Bảng 4. Chẩn đoán phân biệt bệnh viêm gan E. Chẩn đoán phân biệt Tình trạng nhiễm trùng

| Tình trạng nhiễm | Chẩn đoán phân biệt |
|------------------------------------|---|
| Nhiễm cấp tính | Tổn thương gan do thuốc _ Viêm gan tự miễn _ Viêm gan cấp tính E _ Viêm gan âm tính _ Viêm gan EBV _ Viêm gan cấp tính B _ Viêm gan cấp A _ Viêm gan cấp tính C _ Viêm gan do CMV |
| Nhiễm mãn tính có ức chế miễn dịch | Loại bỏ ghép _ tổn thương gan do thuốc _ Tái phát bệnh lý gan nguyên phát ở người ghép gan _ Ghép so với bệnh chủ _ Nhiễm trùng liên tục, ví dụ: nhiễm trùng huyết _ Viêm gan E mãn tính _ Kích hoạt EBV và CMV |

* Chẩn đoán phân biệt theo thứ tự tần suất của từng bệnh được thấy tại một bệnh viện ở Tây Nam nước Anh. CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein- Barr virus

và từ năm 2015 ở châu Âu huyết tương được xử lý bằng dung môi / chất tẩy rửa được test HEV bởi NAT. Hiện tại không có báo cáo nào về lây truyền HEV bởi các sản phẩm máu phân đoạn bất hoạt bằng virus (các protein huyết thanh tinh khiết). Nhiễm HEV truyền qua đường truyền đã được chứng minh rõ nhất ở Anh và Nhật Bản. Trong một nghiên cứu từ 2012–13, ở đồng nam nước Anh, 225.000 người hiến máu đã được sàng lọc HEV bằng PCR. Bảy mươi chín người cho máu là viraemic (gt 3) và 62 thành phần máu bị nhiễm đã được sử dụng trước khi xác định virus máu của người cho. Theo dõi 43 người nhận cho thấy 18 (42%) có bằng chứng nhiễm trùng với virus load cao và mức độ thấp của kháng thể IgG của người cho máu. Ba bệnh nhân cần can thiệp với ức chế miễn dịch giảm (n = 1) hoặc liệu pháp ribavirin (n = 2) để đạt được thanh thải virus thành công. Trong nghiên cứu này, liều tối thiểu chứa virus load của 2 _ 104 IU HEV RNA, và 55% các thành phần máu với ít nhất là liều lây truyền này. Tại Nhật Bản, 20 trường hợp nhiễm do đường truyền đã được ghi nhận trong những năm gần đây. Trong phân tích 19 trường hợp này, gây ra chủ yếu bởi HEV gt 3 và hai bởi gt 4, liều nhiễm tối thiểu là 3,6 _ 104 IU HEV RNA và tỷ lệ nhiễm là 50%. Sự hiện diện của IgG kháng HEV trong người nhận không nhất thiết bảo vệ người nhận khỏi nhiễm trùng truyền qua đường truyền, vì mức kháng thể thấp xuất hiện không đủ ngăn ngừa tái nhiễm. Vì nhiễm trùng Zoonotic HEV rất phổ biến ở nhiều nước phát triển và hầu như không có triệu chứng, không có gì ngạc nhiên khi HEV đã tìm được đường vào nguồn cung cấp máu của con người. Tuy nhiên, điều bất ngờ đối với nhiều chuyên gia tham gia vào việc truyền máu là tần suất rất cao của các người cho máu

Hướng dẫn thực hành lâm sàng

viraemic ở nhiều nước (Bảng S1), từ 1: 600 ở Hà Lan đến giữa 1: 14,799 và 1: 74,131 ở Úc . Những phát hiện này, cùng với kết quả bất lợi đã biết của việc truyền máu và các thành phần bị nhiễm đã nêu ở trên, đã khiến HEV trở thành 'chủ đề nóng' trong cộng đồng truyền máu. Một số quốc gia đã giới thiệu phổ cập, nhắm mục tiêu hoặc một phần sàng lọc cho HEV cho những người cho máu, bao gồm Ireland, Anh, Pháp, Hà Lan và Nhật Bản. Tại Đức, một số công ty truyền máu đã giới thiệu sàng lọc HEV tự nguyện. Ở nhiều quốc gia khác, sàng lọc nhà tài trợ đang được xem xét (Bảng S1). Phương pháp sàng lọc lựa chọn là NAT, vì những người cho máu bị nhiễm bệnh thường có LFTs bình thường và thường có kháng thể kháng HEV IgG và IgG âm tính. Sàng lọc HEV ở người cho máu với NAT có chi phí đáng kể, nhưng một phân tích hiệu quả về chi phí gần đây từ Hà Lan cho thấy việc sàng lọc HEV so sánh thuận lợi trong vấn đề này đối với việc sàng lọc người cho máu đối với HBV, HCV và HIV. Ở Anh, người ta ước tính rằng nhiễm HEV truyền qua đường truyền bao gồm <1% trong tất cả các bệnh nhiễm HEV (phần còn lại do truyền bệnh zoonotic), và đường truyền từ 13 thành phần khác nhau từ các người cho tương đương với nguy cơ lây nhiễm HEV qua tiếp xúc ăn uống hàng năm trong dân số nói chung. Do đó, mặc dù việc kiểm tra của người hiến máu sẽ rất hiệu quả trong việc giảm thiểu nhiễm HEV do điều trị, nhưng nó sẽ có tác động tương đối nhỏ đối với số lượng nhiễm trùng HEV trong toàn bộ dân số. Mặc dù rất hiếm, HEV đã được truyền qua gan và ghép thận từ các người hiến tạng bị nhiễm bệnh; không có khuyến cáo hiện tại nào về sàng lọc người hiến tạng.

*Khuyến nghị

- _ Bệnh nhân có LFTs bất thường sau khi nhận sản phẩm máu nên được xét nghiệm HEV. (A1)
- _ EASL khuyến cáo rằng các trung tâm cho máu sàng lọc HEV ở người cho máu bởi NAT, được thông báo bởi các nghiên cứu về rủi ro và chi phí hiệu quả của địa phương, cả hai đều có thể thay đổi đáng kể theo vị trí địa lý. (A1)

*Các câu hỏi và quan điểm chưa được trả lời

- _ Liệu liệu lây nhiễm HEV qua đường truyền qua có khác biệt theo tình trạng miễn dịch của người nhận không?
- _ Các người hiến tạng có nên được sàng lọc HEV không?
- _ Kiểu hình lâm sàng của nhiễm HEV truyền qua đường truyền có khác với nhiễm HEV zoonotic không?
- _ HEV có thể được loại bỏ hiệu quả khỏi các sản phẩm máu?

XII. Điều trị viêm gan cấp tính E

Nhiễm trùng HEV cấp tính thường không cần điều trị kháng virus. Trong hầu như tất cả các trường hợp, nhiễm trùng HEV được loại khỏi một cách tự nhiên. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thể tiến triển đến suy gan, do đó, câu hỏi liệu việc mất bù gan có thể tránh được bằng thuốc kháng vi-rút hay không điều trị phát sinh. Hơn nữa, điều trị sớm viêm gan cấp tính E có thể rút ngắn quá trình bệnh và giảm tỉ lệ tử vong chung, như đã được chứng minh trong điều trị viêm gan cấp tính do HBV và HCV gây ra. Có rất ít trường hợp báo cáo về điều trị ribavirin cho nhiễm HEV cấp tính nghiêm trọng. Điều trị bằng ribavirin có liên quan đến quá trình bình thường hóa men gan và ARN RNA rất nhanh chóng trở nên không thể phát hiện trong vòng vài ngày. Các trường hợp điều trị ribavirin cho cả nhiễm HEV gt 3 và HEV gt 1 đã được công bố. Chức năng tổng hợp gan nhanh chóng được cải thiện trong một trường hợp. Corticosteroid đã được sử dụng trong các trường hợp với ALF, đã được xác định lại do bị nhiễm HEV. Điều trị bằng steroid được kết hợp với cải thiện tham số chức năng gan trong những trường hợp này. Tuy nhiên, hiện tại chưa có đủ bằng chứng để hỗ trợ điều trị corticosteroid ở những bệnh nhân bị ALF do nhiễm HEV.

Tuyên bố

Nhiễm trùng HEV cấp tính thường không cần điều trị kháng virus. (A)

Bảng 5. Xét nghiệm được đề xuất cho HEV. Tình trạng miễn dịch Bệnh nhân cần được xét nghiệm HEV Immunocompetent _ Bất kỳ bệnh nhân nào có bằng chứng sinh hóa về bệnh viêm gan

| Tình trạng miễn dịch | Những bệnh nhân cần được test HEV |
|--|---|
| Immunocompetent | <ul style="list-style-type: none">_ Bất kỳ bệnh nhân nào có bằng chứng sinh hóa viêm gan_ Nghi ngờ tổn thương gan do thuốc gây ra_ Bệnh gan mãn tính mất bù *_ Chứng loạn dưỡng thần kinh *_ Hội chứng Guillain Barre*_ Viêm não *_ Bệnh nhân thần kinh cấp tính không giải thích được và tăng ALT ** |
| Immunocompromised (developed countries) | <ul style="list-style-type: none">_ Như trên_ ALT bất thường liên tục *** |

*Thử nghiệm nên được thực hiện lúc khởi phát bệnh, không phân biệt kết quả ALT.

** Thử nghiệm nên được thực hiện lúc khởi phát bệnh, nếu ALT là bất thường.

*** Nếu ALT vượt quá giới hạn bình thường trên nhiều lần. ALT, alanine aminotransferase; HEV, hepatitis E virus.

***Khuyến nghị**

Điều trị ribavirin có thể được xem xét trong trường hợp viêm gan E cấp tính cấp tính nặng hoặc suy gan cấp tính trên nền mãn tính. (C2)

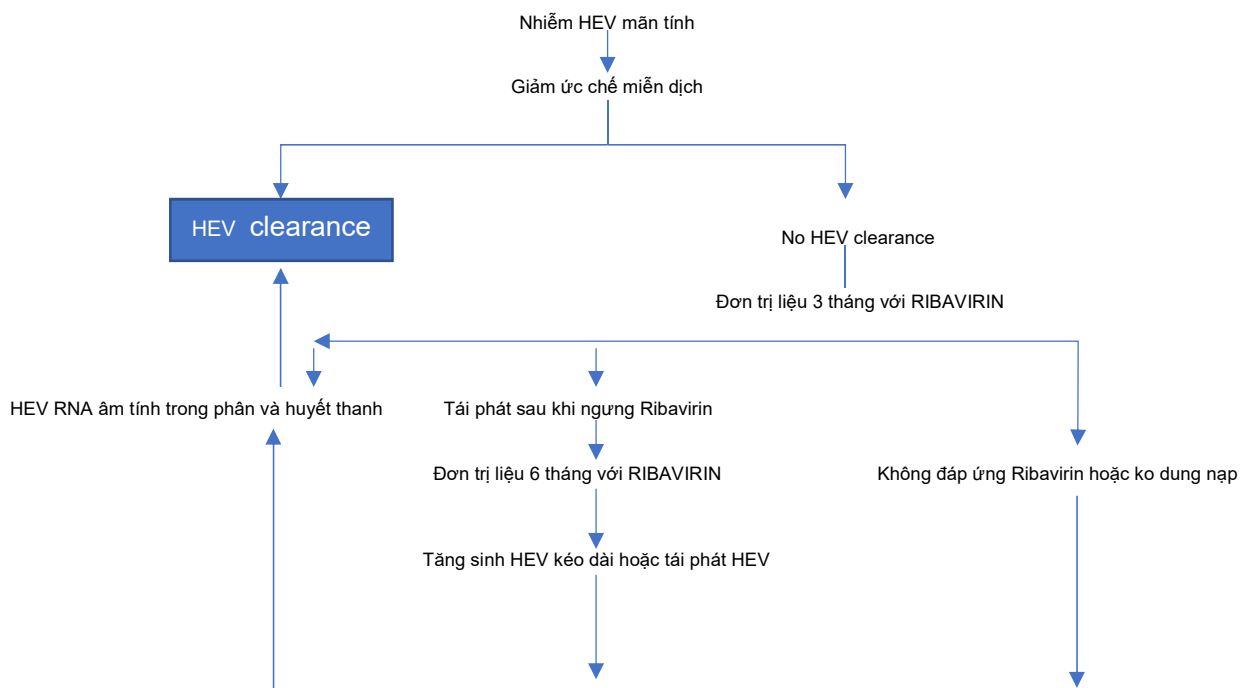
***Các câu hỏi và quan điểm chưa được trả lời**

- Liệu pháp ribavirin có làm giảm tỉ lệ bệnh tật trong viêm gan cấp tính E không?
- Lợi ích của ribavirin ở bệnh nhân viêm gan cấp tính nặng E và những người bị suy gan liên quan đến HEV là không chắc chắn
- Liều lượng và thời gian điều trị ribavirin trong ALF không được xác định
- Có nên sử dụng corticosteroids ở bệnh nhân có ALF kèm HEV không?
- Điều trị bằng corticosteroid có lẽ là an toàn trong bối cảnh nhiễm HEV, nhưng cần thêm dữ liệu.

XIII. Điều trị nhiễm HEV mãn tính ở những người nhân ghép tạng

Người nhận ghép tạng đặc bị nhiễm HEV mãn tính, có được độ thanh thải virus một cách tự nhiên thì có tacrolimus đáy thấp hơn và liều steroid hàng ngày thấp hơn so với những người vẫn còn viraemic. Điều này đã dẫn đến khái niệm rằng giảm liều pháp trị ức chế miễn dịch, đặc biệt là các thuốc nhắm vào tế bào T, có thể là một lựa chọn điều trị ban đầu hữu ích. Áp dụng liệu pháp này giúp đạt được thanh thải virus bền vững trong gần một phần ba số người nhận ghép tạng bị nhiễm mạn tính (Hình 2)

Trong các nghiên cứu in vitro cho thấy rằng các chất ức chế mTOR điều chỉnh sự sao chép HEV, trong khi mycophenolate có tác dụng ức chế trên HEV. Những phát hiện in vitro này có liên quan đến lâm sàng ở mức độ nào vẫn cần được xác định. Mặc dù trong một nghiên cứu về người ghép tim, việc sử dụng mycophenolate có liên quan đến khả năng phát triển viêm gan E mãn tính thấp hơn, bệnh nhân được điều trị bằng mycophenolate vẫn có thể phát triển thành viêm gan mạn tính E. PEGylated-interferon-a đã được sử dụng thành công để điều trị một số lượng nhỏ người nhận ghép gan và bệnh nhân chạy thận nhân tạo đã sạch khỏi HEV sau một đợt điều trị ba tháng. Tuy nhiên, interferon thường chống chỉ định ở những người nhận thận, tụy, tim, và ghép phổi vì nó kích thích hệ thống miễn dịch và làm tăng nguy cơ từ chối cấp tính.



Pegylated interferon trong 3 tháng ở bệnh nhân ghép gan Không có liệu pháp thay thế có sẵn ở những bệnh nhân cấy ghép khác

Hình 2. Phát đồ điều trị nhiễm HEV mãn tính. Phương pháp điều trị đầu tiên ở người nhận ghép là giảm liều ức chế miễn dịch nếu có thể. Điều này sẽ cho phép HEV được xóa trong khoảng 30% bệnh nhân. Nếu điều này là không thể, hoặc không thành công, bác sĩ lâm sàng nên làm theo phác đồ điều trị minh họa. Vai trò của các liệu pháp khác như sofosbuvir và globulin miễn dịch vẫn được xác định. HEV, virus viêm gan E.

Đơn trị liệu ribavirin đã được nghiên cứu rộng rãi hơn trong điều trị nhiễm HEV mạn tính ở những người nhận cấy ghép tạng, với một số báo cáo trường hợp và chuỗi trường hợp. Mặc dù ribavirin là điều trị lựa chọn, việc sử dụng nó không được hỗ trợ bởi bất kỳ thử nghiệm đối chứng giả dược nào. Một số chuỗi nhỏ đã báo cáo tỷ lệ đáp ứng virus kéo dài (SVR) sau 3 tháng điều trị

Hướng dẫn thực hành lâm sàng

ribavirin. Trong một nghiên cứu hồi cứu đa trung tâm bao gồm 59 người ghép tạng được điều trị bằng ribavirin ở liều trung bình 600 (khoảng, 29 –1,200) mg / ngày trong ba (khoảng, 1–18) tháng, SVR là 78%. Những người tái phát đã được điều trị bằng ribavirin trong một thời gian dài (sáu tháng) đã làm sạch virus và đạt được SVR. Không có sự khác biệt về SVR giữa những bệnh nhân dùng ribavirin trong ba tháng hoặc ít hơn và những người được điều trị trong hơn ba tháng. Tuy nhiên, thời gian điều trị ribavirin tối ưu vẫn chưa được biết rõ.

Điều trị bằng ribavirin có thể liên quan đến các tác dụng phụ bao gồm thiếu máu phụ thuộc vào liều, ho khan và phản ứng da. Khi bệnh nhân bị viêm gan mạn tính E thường xuyên bị bệnh đồng liên quan đến chức năng thận bị thiếu hoặc thiếu máu, nên thận trọng khi dùng ribavirin. Liều thích ứng xem xét nồng độ hemoglobin và eGFR được khuyến khích mạnh mẽ.

Cơ chế tác dụng của ribavirin đối với HEV chưa được hiểu rõ. Người ta cho rằng ribavirin ức chế sự sao chép HEV bằng cách làm cạn kiệt các hồ guanosine triphosphate (GTP). Bệnh nhân ghép tim được điều trị bằng mycophenolic axit, một chất ức chế dehydrogenase inosine monophosphate làm giảm sản xuất GTP, có nguy cơ phát triển mạn tính thấp hơn viêm gan trong một nghiên cứu. Trong ống nghiệm, acid mycophenolic và ribavirin có tác dụng chống HEV hiệp đồng.118 Ngược lại, in vivo, ở những người nhận cấy ghép tạng, sự thay đổi nồng độ RNA HEV theo thời gian không khác nhau giữa các bệnh nhân dùng ribavirin kèm hoặc không kèm axit mycophenolic. Việc sử dụng acid mycophenolic như một chất ức chế miễn dịch không bảo vệ một người nhận ghép tạng không bị nhiễm HEV. Đã xác định một số đột biến RNA HEV. Một nghiên cứu gần đây cho thấy ribavirin làm tăng tính không đồng nhất của HEV, một hiệu ứng dường như có thể đảo ngược. Một đột biến G1634R trong polymerase HEV lần đầu tiên được mô tả trong hai trường hợp thất bại điều trị ribavirin. Tuy nhiên, đột biến G1634R trước điều trị không ảnh hưởng đến SVR trong một loạt những người nhận cấy ghép tạng được điều trị ribavirin. Trong một nghiên cứu khác, đột biến G1634R xuất hiện trong khi điều trị ở những bệnh nhân tái phát. Một số biến thể khác trong vùng polymerase đã được mô tả. Một số trong số này làm tăng độ nhạy của ribavirin; những người khác tăng nhân rộng HEV, trong khi những người khác làm giảm sao chép HEV. Do đó, vai trò của các biến thể HEV RNA và tác động của chúng đối với kết quả điều trị HEV là không chắc chắn.

Một số lượng tế bào lympho cao đã được tìm thấy là một yếu tố dự báo độc lập về SVR ở những người nhận ghép tạng được điều trị với ribavirin. Sự tồn tại của RNA HEV trong phần ở cuối điều trị bằng ribavirin ở bệnh nhân RNA HEV không phát hiện được trong huyết thanh có liên quan với tăng nguy cơ bị HEV viraemia v sau khi ngừng ribavirin. Giảm nồng độ HEV RNA ≥ 0.5 log₁₀ IU / ml vào ngày thứ bảy đã được chỉ ra để dự đoán SVR. Thật thú vị, trong nghiên cứu này không có mối liên quan giữa nồng độ SVR và ribavirin, bảy ngày hoặc hai tháng sau khi bắt đầu điều trị. Hiện tại, không có phương pháp điều trị kháng virus nào được biết là có hiệu quả trong điều trị bệnh nhân bị nhiễm HEV mạn tính, ngoài những bệnh được đề cập. Gần đây đã được báo cáo rằng sofosbuvir, một chất ức chế đặc hiệu và mạnh của virus viêm gan C NS5B RdRp, cũng có một số hoạt động chống lại sự sao chép HEV RNA in vitro và hiệu quả kháng virus là thêm vào với ribavirin. Hiện chưa rõ liệu những quan sát được thực hiện in vitro này có ảnh hưởng đến hiệu quả lâm sàng trong vivo hay không.

XIV.Điều trị nhiễm HEV mạn tính ở những bệnh nhân ức chế miễn dịch khác

Việc điều trị nhiễm HEV mạn tính ở các bệnh nhân suy giảm miễn dịch không ghép tạng, tức là bệnh nhân bị rối loạn huyết học hoặc HIV, đã được ghi nhận trong một vài báo cáo trường hợp và một loạt các báo cáo nhỏ. PEGylated-interferon-a, ribavirin hoặc phối hợp cả hai đều hiệu quả trong điều trị nhiễm HEV ở bệnh nhân rối loạn huyết học và những người nhiễm HIV. Chín trong mười hai người nhận ghép tế bào gốc được điều trị bằng ribavirin đạt SVR.

**Khuyến nghị*

- _ EASL khuyến cáo giảm ức chế miễn dịch khi chẩn đoán nhiễm HEV mạn tính ở những người nhận ghép tạng, nếu có thể. (B1)
- _ Ở những bệnh nhân có sự sao chép HEV kéo dài ba tháng sau khi phát hiện RNA HEV, EASL khuyến nghị dùng đơn trị liệu ribavirin trong thời gian 12 tuần. (B1)
- _ Vào cuối thời gian điều trị theo lịch trình, HEV RNA cần được đánh giá trong huyết thanh và trong phân (B1). Nếu RNA HEV không phát hiện được trong cả hai, EASL đề nghị ngừng ribavirin. (C2)

Tuyên bố

- _ Thời gian điều trị tối ưu ở bệnh nhân xét nghiệm HEV RNA dương tính sau 4 hoặc 8 tuần điều trị và âm tính HEV RNA âm tính sau 12 tuần điều trị chưa được biết. (C)

**Khuyến nghị*

- _ Ở những bệnh nhân mà HEV RNA vẫn còn phát hiện được trong huyết thanh và / hoặc trong phân sau 12 tuần, đơn trị liệu ribavirin có thể được tiếp tục trong ba tháng nữa (điều trị tổng thể sáu tháng). (C2)

**Tuyên bố*

- _ Phương pháp điều trị tối ưu chưa được biết ở những bệnh nhân không có phản ứng với ribavirin và / hoặc tái phát sau khi rút lui. (C)

**Khuyến nghị*

Người nhận ghép gan không cho thấy đáp ứng với ribavirin có thể được xem xét điều trị bằng PEGylatedinterferon-a. (C2)

***Các câu hỏi và quan điểm chưa được trả lời**

- _ Liều ribavirin tối ưu và thời gian điều trị là gì?
- _ Điều trị nào là tốt nhất ở những bệnh nhân không có phản ứng với ribavirin và / hoặc tái phát sau khi điều trị?
- _ Cơ chế tác dụng của ribavirin là gì?
- _ Các liệu pháp thay thế cần phải được phát triển cho những bệnh nhân không đạt được tahnh thải virus với ribavirin (hoặc không thể dung nạp) hoặc PEGylated-interferon-a.

XV.Phòng ngừa nhiễm HEV

Hướng dẫn thực hành lâm sàng

Bằng chứng gần đây từ một mô hình nuôi cấy tế bào cho thấy rằng đun nóng virus trong hơn hai phút ở 70 °C giúp loại bỏ sự lây nhiễm HEV, trong khi HEV lây nhiễm có thể được phục hồi bằng cách bảo quản ở nhiệt độ phòng ngay cả sau 28 ngày. Nhiệt độ 80 °C được yêu cầu để ngăn ngừa nhiễm trùng HEV khi làm nóng trong một phút. Tuy nhiên, không rõ liệu các dữ liệu in vitro này có thể được áp dụng sang thực hành chuẩn bị thức ăn như thế nào.

Một số nghiên cứu trường hợp kiểm soát rõ ràng xác định tiêu thụ thịt chưa nấu chín từ lợn, lợn rừng và hươu là yếu tố nguy cơ nhiễm HEV ở châu Âu. Do đó, các cá nhân có nguy cơ nhiễm HEV cấp tính hoặc mạn tính nghiêm trọng tránh tiêu thụ các sản phẩm thực phẩm có thể chứa HEV truyền nhiễm. Tuy nhiên, khuyến cáo rằng dân số nói chung tránh thịt lợn chưa nấu chín hiện chưa được chứng minh. Các cá nhân có khả năng miễn dịch chịu được sự tiếp xúc với HEV mà không có bất kỳ mối đe dọa sức khỏe đáng kể nào. Tuy nhiên, có một số bằng chứng cho thấy tiêu thụ thịt lợn có liên quan đến tỷ lệ tử vong gia tăng. Mức độ rủi ro tăng lên này có thể do nhiễm trùng HEV vẫn cần được xác định. Sự an toàn của các sản phẩm thực phẩm khác bao gồm dâu tây, rau bina, sò ốc và sữa lạc đã đòi hỏi phải điều tra thêm. Nguy cơ lây truyền bệnh nhân từ bệnh nhân sang bệnh nhân HEV được xác định kém. Sự lây truyền qua đường tình dục của HEV đã được mô tả trong nam giới có quan hệ tình dục với nam giới, nhưng trong một nghiên cứu khác của một nhóm bệnh nhân nhiễm HIV, không có bằng chứng về lây truyền qua đường tình dục đã được tìm thấy. Vì phân có chứa một lượng lớn các hạt HEV truyền nhiễm và HEV có nguồn gốc từ phân đã được chứng minh là nhiều hơn lây nhiễm hơn HEV từ huyết tương, các đề xuất vệ sinh nghiêm ngặt có nguồn gốc từ huyết tương nên được xem xét để ngăn chặn sự lây lan của HEV bằng phân bị ô nhiễm, ví dụ: trong bệnh viện hoặc nhà dưỡng lão. RNA HEV cũng có thể được phát hiện trong nước tiểu. Nó không rõ ràng nếu HEV có thể được truyền qua nước bọt, mồ hôi, tinh dịch hoặc sữa mẹ. Vắc-xin chống HEV đã được cấp phép tại Trung Quốc năm 2011. Vắc-xin này cho thấy hiệu quả của 97% trong việc ngăn ngừa các đợt viêm gan cấp tính có triệu chứng, với hiệu quả lâu dài được chứng minh trong thời gian theo dõi tiếp theo. Vaccin được làm từ 239 axit amin của protein HEV ORF2 (aa 368-606), có nguồn gốc từ HEV gt 1. Nhỏ lên bề mặt, được hình thành bằng cách làm mờ HEV 239, tương ứng với một miền nhô ra của capsid có trách nhiệm loại trừ các kháng thể trung hòa. Các đáp ứng miễn dịch tế bào cũng liên quan đến việc kiểm soát nhiễm HEV và bao gồm cả các tế bào chết tự nhiên cũng như các tế bào T đặc hiệu HEV. Vaccine ngăn ngừa nhiễm HEV gt4 có triệu chứng, cho thấy hiệu quả genotype chéo, nhưng vắc-xin không cung cấp khả năng miễn dịch và nhiễm trùng cận lâm sàng vẫn có thể xảy ra. Trong khi thuốc chủng có vẻ an toàn ở phụ nữ mang thai, hiệu quả và an toàn lâu dài ở những bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính và việc ức chế miễn dịch vẫn được xác định. Một vai trò quan trọng của vắc-xin có thể là để phòng ngừa dịch HEV, ví dụ: trong các trại tị nạn châu Phi hoặc các thiết lập khẩn cấp khác. Tuy nhiên, vắc-xin hiện không được cấp phép cho mục đích này ở các quốc gia khác ngoài Trung Quốc, nhưng những nỗ lực hiện đang được tiến hành để có được 'tiền định giá' của WHO để sử dụng trong các môi trường khẩn cấp.

*Khuyến nghị

- _ Những người bị suy giảm miễn dịch và những người có bệnh gan mãn tính nên tránh tiêu thụ thịt chưa nấu chín (thịt lợn, heo rừng và thịt nai) và động vật có vỏ. (B1)
- _ EASL cho thấy các bệnh nhân suy giảm miễn dịch chỉ tiêu thụ thịt nếu nó đã được nấu chín kỹ đến nhiệt độ ít nhất 70 °C. (B2)
- *Các câu hỏi và quan điểm chưa được trả lời**
- _ Không biết nguy cơ lây truyền HEV cho động vật bằng thức ăn chăn nuôi có khả năng bị ô nhiễm.
- _ Động lực nhiễm HEV ở động vật nuôi ở trang trại cần được xác định rõ hơn.
- _ Nguy cơ lây truyền bệnh nhân đến bệnh nhân bằng cách tiếp xúc với chất dịch cơ thể bị nhiễm bệnh / tiếp xúc cá nhân gần gũi là gì?
- _ Hiệu quả và độ an toàn của vắc-xin HEV cần được xác định ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch, bệnh nhân có giai đoạn cuối bệnh cơ quan đang chờ ghép và bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính.
- _ Hiệu quả của thuốc chủng ngừa HEV đối với HEV gt 3 vẫn được xác định. Hiệu quả của vắc-xin HEV ở động vật nuôi tại trang trại chưa được biết rõ.
- _ Miễn dịch (cả miễn dịch tự nhiên và miễn dịch sau khi chủng ngừa) chống lại HEV kéo dài bao lâu?

XVI.Kết luận

Sự hiểu biết của chúng ta về nhiễm HEV đã hoàn toàn thay đổi trong thập kỷ qua. Vẫn còn nhiều khoảng trống kiến thức, và sẽ có những câu trả lời cho những câu hỏi này. Các HDTHLS này sẽ yêu cầu sửa đổi trong thời gian vài năm..

Tài liệu tham khảo

Author names in bold designate shared co-first authorship

- [1] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–926.
- [2] 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. *Intervirology* 1983;20:23–31.
- [3] 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.
- [4] Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: an emerging infection in developed countries. *Lancet Infect Dis* 2008;8:698–709.
- [5] Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477–2488.
- [6] Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:116–138.
- [7] Adlhoch C, Avellon A, Baylis SA, Ciccaglione AR, Couturier E, de Sousa R, et al. Hepatitis E virus: Assessment of the epidemiological situation in humans in Europe, 2014/15. *J Clin Virol* 2016;82:9–16.
- [8] Smith DB, Simmonds P International Committee on Taxonomy of Viruses Hepeviridae Study Group, Jameel S, Emerson SU, Harrison TJ, et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol* 2014;95:2223–2232.

Hướng dẫn thực hành lâm sàng

- [9] Purdy MA, Harrison TJ, Jameel S, Meng XJ, Okamoto H, Van der Poel WHM, et al. ICTV virus taxonomy profile: hepeviridae. *J Gen Virol* 2017;98:2645–2646.
- [10] Abravanel F, Lhomme S, El Costa H, Schwartz B, Peron JM, Kamar N, et al. Rabbit hepatitis E virus infections in humans, France. *Emerg Infect Dis* 2017;23:1191–1193.
- [11] Lee GH, Tan BH, Teo EC, Lim SG, Dan YY, Wee A, et al. Chronic infection with camelid hepatitis E virus in a liver transplant recipient who regularly consumes camel meat and milk. *Gastroenterology* 2016;150:355–357, e353.

JOURNAL OF HEPATOLOGY

Journal of Hepatology 2018 vol. 68 j 1256–1271 1267