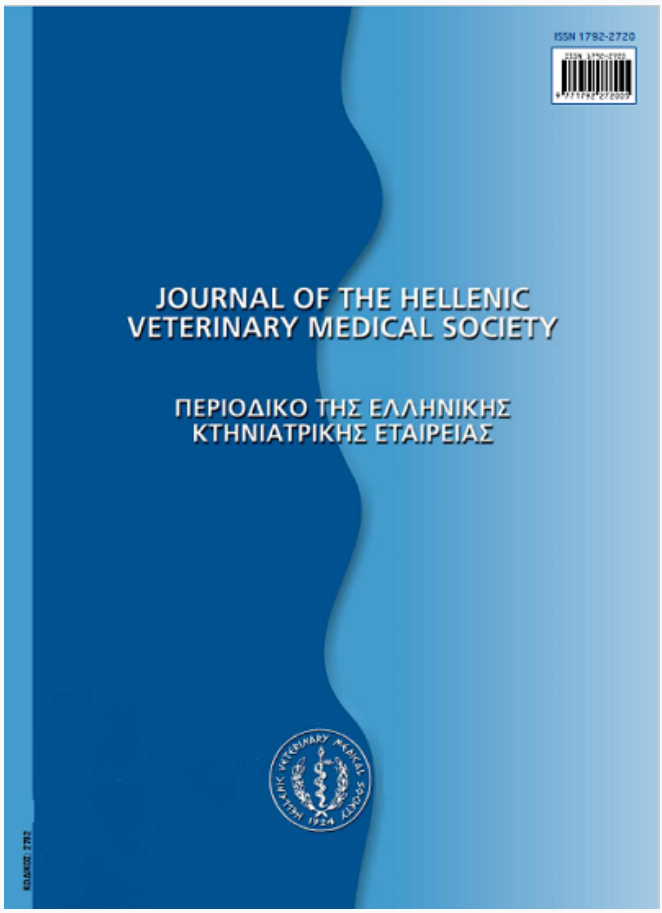
ePublishing

ΕΘΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ
NATIONAL DOCUMENTATION CENTRE

Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society

Vol 54, No 3 (2003)



Hepatitis E

A SIOCHU (Α. ΣΙΩΧΟΥ)

doi: 10.12681/jhvms.15264

To cite this article:

SIOCHU (Α. ΣΙΩΧΟΥ) A. (2017). Hepatitis E. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, *54*(3), 236–241. https://doi.org/10.12681/jhvms.15264

https://epublishing.ekt.gr | **e-Publisher:** EKT | **Downloaded at:** 14/02/2026 12:08:20

ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ 2003, 54(3): 236-241
JOURNAL OF THE HELLENIC VETERINARY MEDICAL SOCIETY 2003, 54(3): 236-241

Ανασκόπηση
Review article

Ηπατίτιδα Ε

Α. Σιώχου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ. Ο ιός της ηπατίτιδας Ε προκαλεί μεγάλες επιδημίες και σποραδικά κρούσματα στη νότιο και κεντρική Ασία, τη Μέση Ανατολή, σε χώρες της Αφρικής και στο Μεξικό. Η μόλυνση με τον ιό της ηπατίτιδας Ε γίνεται μέσω της κοπρανο-στοματικής οδού κυρίως με μολυσμένο νερό. Κλινικά η νόσος είναι ανάλογη των άλλων μορφών οξείας ιογενούς ηπατίτιδας και εμφανίζεται μετά από χρόνο επώασης 1 έως 8 εβδομάδων. Τα ποσοστά κλινικών κρουσμάτων είναι υψηλότερα στους νέους ενηλίκους. Σε μικρότερες ηλικίες η λοίμωξη είναι τις περισσότερες φορές ανικτερική και ασυμπτωματική. Δεν έχει παρατηρηθεί χρονιότητα. Αν και η θνησιμότητα είναι συνήθως χαμηλή (0.07% έως 0.6%), η νόσος κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι ιδιαίτερα σοβαρή με ποσοστά θνησιμότητας που φτάνουν μέχρι και το 25%. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει δυνατότητα προστασίας από μια μόλυνση με τον ιό. Η εξασφάλιση καθαρού πόσιμου νερού παραμένει η καλύτερη πρόληψη. Ο HEV είναι ένας μικρός ιός, χωρίς περίβλημα, με μια μονή αλυσίδα RNA θετικής κατεύθυνσης μήκους 7,2 Kb περίπου. Στο γονιδίωμα διακρίνονται τρεις ανοιχτές περιοχές ανάγνωσης (ORFs). Έχουν προσδιοριστεί τέσσερις γονότυποι του ιού, με βάση τις συγκρίσεις σχεδόν ολόκληρης της ακολουθίας του γονιδιώματος. Γενικά, διαφορετικοί γονότυποι παρατηρούνται σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές (γονότυπος 1: νοτιοανατολική και κεντρική Ασία, γονότυπος 2: Μεξικό, γονότυπος 3: ΗΠΑ –US1,US2, SwUS και γονότυπος 4: Κίνα. Ο ιός είχε ταξινομηθεί αρχικά στην οικογένεια των Caliciviridae. Με βάση συγκριτικές αναλύσεις όμως αφαιρέθηκε πρόσφατα από την οικογένεια των *Caliciviridae*. Στη δυτική Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες, οι περιπτώσεις ηπατίτιδας Ε με κλινικά συμπτώματα είναι σπάνιες και συχνά έχουν συνδεθεί με ταξίδι σε περιοχές ενδημικές για τον ιό. Εντούτοις, νέα στελέχη του ιού της ηπατίτιδας Ε έχουν απομονωθεί στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη από ασθενείς χωρίς ιστορικό ταξιδιού σε ενδημικές περιοχές. Ορολογικές μελέτες στις βιομηχανικές χώρες αναφέρουν ποσοστά αντισωμάτων έναντι του ιού της τάξης του 1–6% στους αιμοδότες και σε ορισμένες ομάδες πολύ υψηλότερα ποσοστά. Η αιτία αυτών των σχετικά υψηλών ποσοστών αντι-HEV στις χώρες όπου η ηπατίτιδα Ε είναι σπάνια είναι άγνωστη. Ο Balayan έδειξε πρώτος ότι είναι δυνατόν χοίροι να μολυνθούν πειραματικά με ανθρώπινο στέλεχος του ιού της ηπατίτιδας Ε. Στη συνέχεια ο Clayson ανίχνευσε RNA και αντισώματα του ιού σε χοίρους στο Νεπάλ, χωρίς όμως να χαρακτηριστεί ο ιός. Το 1997 απομονώθηκε στις ΗΠΑ στέλεχος του ιού σε χοίρους. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι χοίροι είναι μολυσμένοι με τον ιό και σε άλλες χώρες, όπως η Αυστραλία, η Ταϊβάν, το Βιετνάμ, ο Καναδάς, η Ισπανία, η Ελλά-

Γιατρός Μικροβιολόγος, Καζάζη 31, 551 33 Θεσσαλονίκη
e-mail: siochu@otenet.gr

Ημερομηνία υποβολής: 24.02.2003
Ημερομηνία εγκρίσεως: 09.07.2003

Hepatitis E

Siochu A.

ABSTRACT. HEV is responsible for large epidemics of acute hepatitis and sporadic cases in southeast and central Asia, the Middle East, parts of Africa and Mexico. Few HEV infections have been reported in non-travelers in industrialized countries, including the Netherlands. HEV infection spreads by the fecal-oral route, usually through contaminated water. The clinical illness resembles other forms of acute viral hepatitis, with onset after an incubation period of one to eight weeks. Clinical attack rates are the highest among young adults. In younger age groups, infections are more often anicteric and asymptomatic. Chronic HEV infection has not been observed. Although the death rate is usually low (0.07% to 0.6%), the illness may be particularly severe among pregnant women, with death rates as high as 25%. To date, no specific treatment is available for HEV infection. Ensuring a clean drinking water supply remains the best preventive strategy. HEV is a small, non-enveloped virus that has a positive-sense, single-stranded RNA genome of approximately 7.2 Kb. The genome contains three open reading frames (ORFs). In general, different genotypes circulate within different geographical areas. (genotype 1: Southeast and Central Asia, genotype 2: Mexico, genotype 3: USA –US1,US2 , SwUS and genotype 4: China). HEV was initially considered to be a member of the family *Caliciviridae*. However, on the basis of comparative phylogenetic analysis, it was recently removed from the *Caliciviridae* family. In Western Europe and the United States, clinical cases of hepatitis caused by HEV are rare and most often they have been associated with travel to areas, where HEV is endemic. However, novel strains of HEV have been isolated in the US and in Europe from patients without a history of travel to regions endemic for HEV. Serological studies in industrialized countries have shown that the prevalence of anti-HEV antibodies is 1–6% among blood donors and is much higher in some populations. The cause of this relatively high prevalence of anti-HEV in countries, where clinical hepatitis E is rare, is unknown. Balayan et al. first demonstrated that domestic pigs could be experimentally infected with a human HEV isolate. Clayson et al. subsequently detected RNA and antibodies of HEV in pigs in Nepal, but the virus was not characterized. A unique swine HEV was first isolated in 1997. Later studies revealed that swine from other countries, such as Australia, Vietnam, Taiwan, Canada, Spain and Greece, were also infected with HEV. The swine HEV strain isolated from a pig in Illinois is genetically very closely related to two U.S. strains of human HEV. Similarly, the swine HEV strains isolated from pigs in Taiwan are closely related to Taiwanese strains of human HEV. Interspecies transmission of HEV has been experimentally demonstrated: swine

31, Kazazi str., 551 33 Thessaloniki, Greece
e-mail: siochu@otenet.gr

Submission date: 24.02.2003
Approval date: 09.07.2003

δα. Το στέλεχος SwUS, το οποίο απομονώθηκε από χοίρο στις ΗΠΑ διαπιστώθηκε ότι παρουσιάζει μεγάλη ομοιότητα με δυο ανθρώπινα στελέχη του ιού US1 και US2 που ανακαλύφθηκαν στις ΗΠΑ. Επίσης στελέχη του ιού που ανακαλύφθηκαν σε χοίρους στην Ταϊβάν παρουσιάζουν μεγάλη ομοιότητα με τα ανθρώπινα στελέχη του ιού στην ίδια περιοχή. Η μετάδοση του ιού μέσω διασταυρούμενων αντιδράσεων μεταξύ των ειδών έχει αποδειχθεί πειραματικά. Χοίροι μόλυναν πιθήκους και ένα ανθρώπινο στέλεχος μόλυνε χοίρους. Επίσης στελέχη χοίρων του ιού είναι δυνατόν να μολύνουν ανθρώπους μέσω επαφής. Αυτά τα δεδομένα καθιστούν πιθανή μια μετάδοση του ιού από τους χοίρους στους ανθρώπους. Οι χοίροι θεωρούνται ζώα κατάλληλα για ξενομεταμόσχευση και η μεταμόσχευση οργάνων είναι δυνατόν να μεταφέρει ιους χοίρων σε άνθρωπο-λήπτη, κάτι που δημιουργεί περαιτέρω κίνδυνους για μια ξενοζωονόσο.

Λέξεις ευρετηρίασης: ηπατίτιδα Ε, ανθρωποζωονόσος

HEV infected non-human primates and a strain of human HEV infected pigs. Also, HEV from swine might sometimes be transmitted to humans through environmental contact. These findings implicate a possible transmission of the virus from pigs to humans. These data suggested that HEV infection of humans through contact with pigs may be possible and that swine veterinarians and other pig handlers may be at risk of zoonotic infection.

Key words: hepatitis E, zoonose

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ηπατίτιδα Ε είναι ένα σοβαρό πρόβλημα της δημόσιας υγείας σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες. Σε πολλές χώρες της Ασίας, της Αφρικής, της Κεντρικής και Νότιας Αμερικής, όπου επικρατούν ανεπαρκείς συνθήκες υγιεινής, η ηπατίτιδα Ε είναι εκείνη η ιογενής ηπατίτιδα, η οποία παρατηρείται συχνότερα (Brandley et al. 1992, Reyes et al. 1993, Arankalle et al. 1994, Purcel et al. 1996, Mushahwar et al. 1997, Reyes et al. 1997).

Ο ιός της ηπατίτιδας Ε προκαλεί μεγάλες επιδημίες στις παραπάνω χώρες, οι οποίες προσβάλλουν χιλιάδες άτομα. Η πρώτη μεγάλη επιδημία -αποδείχθηκε μεταγενέστερα μετά την ανακάλυψη του ιού της ηπατίτιδας Ε- παρατηρήθηκε το χειμώνα του 1955/1956 στο Νέο Δελχί στις Ινδίες, όπου μετά από πλημμύρες κατά τη διάρκεια μεγάλων βροχοπτώσεων μολύνθηκε το πόσιμο νερό της πόλης. Από αυτή την επιδημία επλήγησαν 29000 άτομα (Aye et al. 1992). Η μεγαλύτερη επιδημία ηπατίτιδας Ε παρατηρήθηκε μεταξύ των ετών 1986 και 1988 στο Xinjang, μια επαρχία της Κίνας με 119000 κρούσματα. Πολλές εξάρσεις της ηπατίτιδας Ε παρατηρούνται κυρίως σε καταυλισμούς προσφύγων λόγω της μόλυνσης των πόσιμων νερών.

Ο ιός της ηπατίτιδας Ε είναι ένας ιός χωρίς περίβλημα με διάμετρο από 27 έως 38 nm. Το γονιδίωμα αποτελείται από μια μονή αλυσίδα RNA θετικής κατεύθυνσης μήκους 7,2 κιλοβάσεων περίπου. Παρατηρούνται 3 περιοχές ανάγνωσης: οι ORF1, ORF2 και ORF3 (open reading fragments). Μέχρι πρότινος ο ιός είχε ταξινομηθεί στην οικογένεια των *Caliciviridae* μετά όμως από νεότερα δεδομένα αναφορικά με τις φυσικοχημικές ιδιότητές του μένει μη ταξινομημένος. Τα στελέχη του ιού χωρίζονται προς το παρόν σε 4 ομάδες, οι οποίες παρουσιάζουν μεταξύ τους μια διαφοροποίηση της τάξης του 25% περίπου στην αλληλουχία των νουκλεοτιδίων (Tam et al. 1991, Yarbough et al. 1991, Huang et al. 1992, Tsarev et al.1992, Zafrullah et al. 1997, Berke et al. 2000, ICTV).

2. ΜΕΤΑΔΟΣΗ – ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η μετάδοση της ηπατίτιδας Ε γίνεται δια μέσου της κοπρανο-στοματικής οδού, αν και έχει αναφερθεί η δυνατότητα παρεντερικής καθώς και περιγεννητικής μετάδοσης (Khuroo et al. 1995, Psichogiou et al. 1996, Psichogiou et al. 1996). Η ηπατίτιδα που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Ε παρουσιάζεται συνήθως με οξεία μορφή και είναι τις περισσότερες φορές μια βαρεία νόσος. Προσβάλλει κυρίως άτομα ηλικίας 15 έως 40 ετών. Κλινικά συνοδεύεται από ίκτερο, πυρετό, κοιλιακά άλγη, διόγκωση του ήπατος (Brandley et al.1992, Purcell et al.1996). Εργαστηριακά παρατηρείται μια σχετικά μικρή αύξηση της γ-GT, και η SGPT είναι περισσότερο αυξημένη από την SGOT. Μετά από 4 έως 6 εβδομάδες οι τρανσαμινάσες επανέρχονται σε φυσιολογικές τιμές (Chauchan et al. 1993, Aggrawal et al. 2000). Αν και στις περισσότερες περιπτώσεις επέρχεται ίαση, εντούτοις το 3% περίπου των νοσούντων αναπτύσσει μια οξεία κεραυνοβόλο ηπατίτιδα και πεθαίνει λόγω των συνεπειών αυτής. Άξιο αναφοράς είναι ότι η θνησιμότητα σε εγκύους, οι οποίες έχουν προσβληθεί από τον ιό, φτάνει έως και το 25% περίπου (Khuroo et al. 1981, Hamid et al.1996, Hussaini et al. 1997). Μέχρι σήμερα δεν έχει αναφερθεί χρονιότητα.

Για τη διάγνωση της ηπατίτιδας Ε χρησιμοποιείται η μέθοδος ELISA για την ανίχνευση των HEV-IgM και IgG αντισωμάτων, η μέθοδος PCR για την ανίχνευση του RNA του ιού και η μέθοδος Western blot για την επιβεβαίωση των θετικών δειγμάτων (Favorov et al. 1992, Dawson et al. 1992, Tsarev et al.1993, Paul et al. 1994, Favorov et al.1996, Froesner et al. 1999).

3. ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Ε - ΕΝΔΗΜΙΚΟΤΗΤΑ

Στις αναπτυγμένες χώρες η ηπατίτιδα Ε είναι μια σχετικά σπάνια νόσος και οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν σε άτομα με ιστορικό ταξιδιού σε μια ενδημική για την ηπατίτιδα Ε χώρα (Harrera et al.1993, Purcel et al.1996, Ooi et al. 1999). Εντούτοις έχουν διαπιστωθεί πο-

σοστά ενδημικότητας στον υγιή πληθυσμό, τα οποία κυμαίνονται από 1 έως 3% (Psichogiou et al. 1995, Zanetti et al. 1994, Moaren et al. 1995, Tucker et al. 1996, Thomas et al. 1997, Mast et al. 1997, Mateos et al. 1998, Karentyi et al. 1999, Froesner et al. 1999, Yoo et al. 2000). Τελευταία όμως παρατηρήθηκαν σε πολλά αναπτυγμένα κράτη, όπως οι ΗΠΑ, Γερμανία, Ολλανδία, Αυστρία, Γαλλία, Ελλάδα, Ιταλία, Ιαπωνία κ.α. περιπτώσεις οξείας σποραδικής ηπατίτιδας Ε, οι οποίες αφορούσαν σε ασθενείς χωρίς ιστορικό ταξιδιού (Tassopoulos et al. 1994, Thomas et al.1997, Zanetti et al.1997, Schlauder et al.1998, Bohme et al.1998, Erker et al. 1999, Schlauder et al. 1999, Worm et al. 1998, Tahaski et al. 2002). Συγχρόνως σε πρόσφατες έρευνες σε αναπτυγμένα κράτη όπως ΗΠΑ, Μολδαβία, Ιαπωνία, Ελλάδα, διαπιστώθηκαν ποσοστά αντι-HEV ιδιαίτερα υψηλά, τα οποία φτάνουν έως και το 21% (Lin et al. 2000, Drobeniuc et al. 2001, Meng et al. 2002, Tahaski et al. 2002, Siochu, μη δημοσιευμένα στοιχεία, 2003).

4. ΑΝΤΙ-HEV ΣΕ ΧΟΙΡΟΥΣ

Για πρώτη φορά διαπιστώθηκε το 1990 ότι είναι δυνατόν χοίροι να μολυνθούν με ανθρώπινο στέλεχος του HEV (Balayan et al. 1990). Πολύ αργότερα, το 1995, σε έρευνα στο Νεπάλ, χώρα όπου ενδημεί ο HEV, ανιχνεύθηκαν αντι-HEV στο 33% των εξετασθέντων χοίρων (Clayson et al. 1995).

Το 1997 ανακαλύφθηκε και ταυτοποιήθηκε ένα νέο στέλεχος της ηπατίτιδας Ε σε χοίρους στις ΗΠΑ. Το νέο αυτό στέλεχος του ιού της ηπατίτιδας Ε ονομάστηκε SwUS και αντι-HEV ανιχνεύθηκαν σε πάνω από το 80% των εξετασθέντων χοίρων. Οι αντι-HEV θετικοί χοίροι είχαν ηλικία άνω των 3 μηνών (Meng et al. 1997). Η ανακάλυψη και ταυτοποίηση αυτή του στελέχους SwUS, αποτέλεσε την αφετηρία πολλών ερευνών σε όλον τον κόσμο εστιάζοντας το ενδιαφέρον κυρίως στους χοίρους. Διαπιστώθηκε ότι αντι-HEV ανιχνεύονται σε χοίρους, και μάλιστα σε πολύ υψηλά ποσοστά, τόσο σε χώρες όπου ενδημεί ο ιός όσο και σε άλλες. Έτσι αντι-HEV ανιχνεύθηκαν σε χοίρους: στο 76,4% στη Γερμανία, στο 92 έως 95% στην Αυστραλία, έως και 91% στη Νέα Ζηλανδία, στο 37% στην Ταϊβάν, από 38,3% έως 88,8% στον Καναδά, στο 54,6% έως 74,4% στις Ινδίες, στο 80% στην Ελλάδα (Froesner et al. 1998, Chandler et al. 1999, Kraemer et al. 1999, Hsieh et al. 1999, Wu et al. 2000, Garkavenko et al. 2001, Yoo et al. 2001, Arankalle et al. 2001, Wu et al. 2002, Siochu, μη δημοσιευμένα στοιχεία, 2003).

Εκτός των πολύ υψηλών ποσοστών αντι-HEV που ανιχνεύθηκαν σε χοίρους σε όλον τον κόσμο, έρευνες έδειξαν τα ακόλουθα:

- σε χοίρους ηλικίας κάτω των 3 μηνών ανιχνεύονται σπάνια αντι-HEV, ενώ σε χοίρους άνω των 5 μηνών ανιχνεύονται αντι-HEV σε ποσοστά πάνω από 70%.

- σε αρνητικούς για αντι-HEV χοίρους ανιχνεύθηκαν αντι-HEV μετά από επαφή με οροθετικούς χοίρους.

- στα κόπρανα χοίρων, οι οποίοι εμβολιάστηκαν πειραματικά με ορό, ο οποίος είχε ληφθεί από χοίρους οι οποίοι είχαν μολυνθεί φυσικά με τον HEV, ανιχνεύθηκε RNA του ιού.

- δυνατότητα διασταυρούμενων αντιδράσεων μεταξύ στελεχών ανθρώπων-χοίρων από ίδιες γεωγραφικές περιοχές.

- σε βιοψίες ήπατος χοίρων, οι οποίοι εμβολιάστηκαν πειραματικά με τα στελέχη SwUS και US2 παρατηρήθηκαν ιστολογικές αλλοιώσεις ανάλογες μιας ηπατίτιδας.

- μετά από εμβολιασμό αρνητικών σε αντι-HEV χοίρων με ομοιογενοποιημένο ιστό ήπατος, ο οποίος προερχόταν από χοίρους οι οποίοι είχαν εμβολιασθεί με το στέλεχος SwUS, ανιχνεύθηκαν αντι-HEV στον ορό και SwUS-HEV-RNA στα κόπρανα των χοίρων.

- HEV-RNA ανιχνεύθηκε σε απόβλητα σφαγείων κυρίως χοίρων. (Meng et al. 1998, Meng et al. 1999, Pina et al. 2000, Halbur et al. 2001, Kasorndorbua et al. 2002,).

Εκτός από τους χοίρους αντι-HEV ανιχνεύθηκαν και σε άλλα είδη ζώων. Στο Βιετνάμ, χώρα ενδημίας του ιού, ανιχνεύθηκαν αντι-HEV στο 44% των ορνίθων, στο 27% των σκύλων και στο 9% των αρουραίων. Σε τρεις χώρες ενδημίας (Σομαλία, Ταγικιστάν και Τουρκμενιστάν) ανιχνεύθηκαν αντι-HEV από 29 έως 62% σε αγελάδες, ενώ στην Ουκρανία, χώρα μη ενδημίας, στο 12% των αγελάδων (Favorov et al. 1998). Επίσης ανιχνεύθηκαν στο Τουρκμενιστάν αντι-HEV στο 42% έως 62% των αιγοπροβάτων. Στις Ινδίες ανιχνεύθηκαν αντι-HEV σε γάτες σε ποσοστά από 4,4% έως 6,9% και στα τρωκτικά από 2,2 έως 21,5% καθώς και σε αρουραίους στις ΗΠΑ και σε άλλες χώρες (Karentnyi et al. 1993, Maneerat et al. 1996, Tien et al. 1997, Tsarev et al. 1998, Kabrane-Lazizi et al. 1999, Favorov et al. 2000, Arankalle et al. 2001).

5. ΣΧΕΣΗ HEV-ΣΤΕΛΕΧΩΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ-ΧΟΙΡΩΝ

Το 1998 ανακαλύφθηκαν και ταυτοποιήθηκαν στις ΗΠΑ δυο νέα στελέχη του ιού, τα US1 και US2, σε δυο ασθενείς, οι οποίοι δεν ανέφεραν ταξίδι σε χώρα ενδημίας του ιού. Η σύγκριση των νέων αυτών στελεχών US1 και US2 με το στέλεχος SwUS προκάλεσε έκπληξη. Τα στελέχη US1 και US2 παρουσίασαν μια ομοιότητα με το στέλεχος SwUS της τάξης του 99%, ενώ η ομοιότητα με άλλα γνωστά μέχρι τότε στελέχη ήταν πολύ μικρή (Schlauder et al. 1998, Meng et al. 1998). Σε έρευνες που ακολούθησαν κυρίως σε αναπτυγμένες χώρες, όπως Ιταλία, Ελλάδα, Αυστρία, Ισπανία, Ολλανδία, Ιαπωνία κ.α., ανακαλύφθηκαν και ταυτοποιήθηκαν πολλά νέα στελέχη του ιού από ασθενείς χωρίς ιστορικό ταξιδιού σε χώρα ενδημίας (Zanetti et al. 1999, Schlauder et al. 1999, Worm et al. 2000, Pina et al. 2000, V. Der Poel et al. 2001, Okamoto et al. 2001). Επίσης ανακαλύφθηκαν και ταυτοποιήθηκαν και σε άλλες χώρες στελέχη του ιού σε χοίρους. Η σύγκριση στελεχών ανθρώπων-χοίρων έδειξε ότι γηγενή στελέχη ανθρώπων και χοίρων από ίδιες γεωγραφικές περιοχές, ενδημίας ή μη, παρουσιάζουν πολύ μεγάλη ομοιότητα στο γονιδίωμά τους, ενώ διαφοροποιούνται σε μεγάλο βαθμό

από τα στελέχη άλλων γεωγραφικών περιοχών (Hsieh et al. 1998, Hsieh et al. 1999, Okamoto et al. 2001, Yoo et al. 2001, V.Der Poel et al. 2001).

6. ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Ε – ΑΝΘΡΩΠΟΖΩΟΝΟΣΟΣ;

Οι περιπτώσεις οξείας σποραδικής ηπατίτιδας Ε σε πολλά αναπτυγμένα κράτη, τα πολύ υψηλά ποσοστά ενδημικότητας σε σχέση με τα κρούσματα ηπατίτιδας Ε με κλινικά συμπτώματα και η πολύ μεγάλη ομοιότητα του γονιδιώματος στελεχών ανθρώπων-χοίρων στις ίδιες γεωγραφικές περιοχές, καθώς και η μεγάλη διαφορά στελεχών ανθρώπων-χοίρων από διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές, οδήγησε στην υπόθεση ότι οι χοίροι ή ίσως και κάποια άλλα είδη ζώων είναι πιθανόν να αποτελούν μια αποθήκη για τον ιό της ηπατίτιδας Ε. Αυτή η αποθήκη θα μπορούσε να αποτελεί πηγή μόλυνσης με τον HEV για τους ανθρώπους. Η υπόθεση αυτή μιας πιθανής ζωονόσου υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα των ερευνών, τα οποία αναφέρθηκαν παραπάνω.

Από τη διαπίστωση ότι αντι-HEV ανιχνεύονται σε πολύ υψηλά ποσοστά στους χοίρους, συμπεραίνεται ότι ο ιός της ηπατίτιδας Ε είναι ευρύτατα διαδεδομένος στον πληθυσμό των χοίρων και μάλιστα σε όλον τον κόσμο. Οι χοίροι, οι οποίοι μολύνονται φυσικά με τον ιό, δεν παρουσιάζουν κλινικά συμπτώματα ηπατίτιδας, αν και στις βιοψίες ήπατος παρατηρούνται μικροσκοπικά αλλοιώσεις ηπατίτιδας, γεγονός το οποίο οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η λοίμωξη των νεαρών χοίρων με τον ιό της ηπατίτιδας Ε είναι μια υποκλινική λοίμωξη.

Μέχρι σήμερα δεν είναι γνωστό εάν προϋπήρχαν τα ανθρώπινα στελέχη του ιού και εάν από αυτά προήλθαν τα στελέχη των χοίρων ή αντίστροφα, ή εάν υπήρχε ένα κοινό στέλεχος από το οποίο εξελίχτηκαν και τα δυο στελέχη.

Τα υψηλά ποσοστά ενδημικότητας αντι-HEV στον υγιή πληθυσμό των αναπτυγμένων χωρών οφείλονται σε μια λοίμωξη των ανθρώπων με τον ιό της ηπατίτιδας Ε. Αυτή η λοίμωξη ίσως είναι ανάλογη με τη λοίμωξη που προκαλεί ο ιός της ηπατίτιδας Ε στους χοίρους, δηλαδή μια λοίμωξη χωρίς κλινικά συμπτώματα. Η διαπίστωση της μεγάλης ομοιότητας στελεχών ανθρώπων-χοίρων του ιού της ηπατίτιδας Ε στις ίδιες γεωγραφικές περιοχές καθιστά πιθανή την μετάδοση του HEV από τους χοίρους στους ανθρώπους.

Η ανίχνευση του HEV-RNA σε απόβλητα σφαγείων, κυρίως χοίρων, επιτρέπει την υπόθεση ότι κάτω από ορισμένες συνθήκες, όπως επαφή με μολυσμένα απόβλητα από σφαγεία και χοιροστάσια, είναι δυνατόν να μολυνθούν οι άνθρωποι. Αυτός ο τρόπος μετάδοσης του ιού θα μπορούσε να ερμηνεύσει τα σποραδικά κρούσματα οξείας ηπατίτιδας Ε, τα οποία παρατηρούνται στις αναπτυγμένες χώρες.

Εκτός του ενδιαφέροντος αναφορικά με την ύπαρξη μιας ανθρωποζωονόσου και τις πιθανές επιπτώσεις της στη δημόσια υγεία, τίθεται και το θέμα της ξενοανθρωποζωονόσου, δηλαδή της μετάδοσης παθογόνων οργανισμών με την μεταμόσχευση οργάνων ζωικής προέλευσης σε ανθρώπους. Προς το παρόν η ξενομεταμόσχευση αποτελεί μια εναλλακτική λύση στο πρόβλημα της έλλειψης οργάνων. Κατά την ξενομεταμόσχευση χρησιμοποιούνται κυρίως όργανα χοίρων. Επομένως ένα στέλεχος του ιού της ηπατίτιδας Ε των χοίρων, μη παθογόνο για τον άνθρωπο, θα μπορούσε μετά από μια ξενομεταμόσχευση να γίνει παθογόνο. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται αφ' ενός μεν στην ανοσοκαταστολή των μεταμοσχευθέντων, αφ' έτερου στις διασταυρούμενες αντιδράσεις μεταξύ των ειδών, οι οποίες έχουν διαπιστωθεί πειραματικά. Ειδικότερα, στην περίπτωση μιας ξενομεταμόσχευσης ήπατος θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι σε βιοψίες ήπατος χοίρων, θετικών σε αντι-HEV, οι οποίοι είχαν μολυνθεί είτε φυσικά είτε πειραματικά με τον ιό, διαπιστώθηκαν ιστολογικές αλλοιώσεις ανάλογες μιας ηπατίτιδας.

Συμπερασματικά θα πρέπει να τονιστεί ότι: ο ιός της ηπατίτιδας Ε είναι ένας πολύ νέος ιός στη σκάλα των ηπατιτίδων και ως εκ τούτου είναι απαραίτητες ακόμη πολλές έρευνες σχετικά με το συγκεκριμένο ιό. Τα υψηλά ποσοστά αντι-HEV στον υγιή πληθυσμό, η πιθανότητα ύπαρξης μιας ζωονόσου, τα πολύ υψηλά ποσοστά αντι-HEV σε χοίρους καθώς η μεγάλη ομοιότητα στελεχών ανθρώπων-χοίρων στις ίδιες γεωγραφικές περιοχές, σηματοδοτούν νέες κατευθύνσεις στην έρευνα του ιού της ηπατίτιδας Ε. Νέες εργαστηριακές μέθοδοι είναι απαραίτητες, έτσι ώστε να είναι δυνατή η ανίχνευση του ιού στα πρώτα στάδια της λοίμωξης με αποτέλεσμα καλύτερη μελέτη. ❑

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ - REFERENCES

Aggarwal, R., Kini, D., Sofat, S., Naik, S.R., Krawczynski, K. 2000; Duration and faecal viral excretion in acute hepatitis E. Lancet 356:1081-2.

Arankalle, V. A., M. S. Chada, S. A. Tsarev, S. U. Emerson, A. R. Risbud, K. Banerjee, and R. H. Purcell. 1994. Seroepidemiology of water-born hepatitis in India and evidence for a third enterically transmitted hepatitis agent. Proc. Natl. Acad. Sci 91:3428-3432

Arankalle, V.A., Joshi, M.V., Kulkarni, A.M., Gandhe, S.S., Chobe, L.P., Rautmare, S.S., Mishra, A.C., Padbidri, V.S.. 2001; Prevalence of anti-hepatitis E virus antibodies in different Indian animal species. J Viral Hepat May;8(3):223-7

Aye, T.T. et al. 1992; Complete nucleotide sequence of a hepatitis E virus isolated from the Xinjiang epidemic (1986-1988) of China. Nucleic Acids Res 20, 3512,

Balayan, M. S., P. K. Usmanov, N. A. Zamayatina, D. I. Djumalieva, and F. R. Karas. 1990; Brief report: experimental hepatitis E infection in domestic pigs. J. Med. Virol. 32:58-59

Berke, T., and D. O. Matson. 2000; Reclassification of the Caliciviridae into distinct genera and exclusion of hepatitis E virus from the family on the basis of comparative phylogenetic analysis. Arch. Virol. 145:1421-1436

Bradley DW. 1992; Hepatitis E: epidemiology, aetiology and molecular biology. Med Virol 2:19-28.

Chandler, J. D., M. A. Riddell, F. Li, R. J. Love, and D. A. Anderson. 1999; Serological evidence for swine hepatitis E virus infection in Australian pig herds. Vet. Microbiol. 68:95-1

Chauhan, A. et al. 1993; Hepatitis E virus transmission to a volunteer. Lancet 341, 149-15

Clayson ET, Innis BL, Myint KS, Narupiti S, Vaughn DW, Giri S, et al. 1995; Detection of hepatitis E virus infections among domestic swine in the Kathmandu Valley of Nepal. Am J Trop Med Hyg 53:228-12.

Dawson, G. J., K. H. Chau, C. M. Cabal, P. O. Yarbough, G. R. Reye, and I. K. Mushahwar. 1992; Solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay for hepatitis E virus IgG and IgM antibodies utilizing recombinant antigens and synthetic peptides. J. Virol. Methods 38:175-186

Drobeniuc, J, Favorov, M.O., Shapiro, C.N., Bell, B.P., Mast, E.E., Dadu.,A., Culver, D., Iarovoi, P., Robertson, B.H., Margolis, H.S. Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine. J Infect Dis 2001 Dec 15;184(12):1594-7

Erker, J. C., S. M. Desai, G. G. Schlauder, G. J. Dawson, and I. K. Mushahwar. 1999; A hepatitis E virus variant from the United States: molecular characterization and transmission in cynomolgus macaques. J. Gen. Virol. 80:681-690

Favorov,M.O., Fields, H.A., Purdy, M.A., Yashina, T.L., Aleksandrov,, A.G., Alter, M.J., Yaresheva, D.M., Brandley, D.W., Margolis, H.S. Serologic identification of hepatitis Evirus infection in epidemic and endemic settings. J. Med. Virol. 1992; 36 (4): 246-250

Favorov, M. O., Y. E. Khudyakov, E. E. Mast, T. L. Yashina, C. N. Shapiro, N. S. Khudyakova, D. L. Jue, G. G. Onischenko, H. S. Margolis, and H. A. Fields. 1996; IgM and IgG antibodies to hepatitis E virus (HEV) detected by an enzyme immunoassay based on an HEV specific artificial recombinant mosaic protein. J. Med. Virol. 50:50-58

Favorov, M. O., O. Nazarova, and H. S. Margolis. 1998; Is hepatitis E an emerging zoonotic disease? Am. J. Trop. Med. Hyg. 59:242

Favorov, M. O., M. Y. Kosoy, S. A. Tsarev, J. E. Childs, and H. S. Margolis. 2000; Prevalence of antibody to hepatitis E virus among rodents in the United States. J. Infect. Dis. 181:449-455

Froesner, G.G., Seebach, J., Kraemer, B. 1999; Hepatitis E Serodiagnostik mit einem neuen Western Blot auf der Basis rekombinanter Antigene HEV-Poster DGHM Regensburg

Froesner, G.G., Subburayalu, A., Nitschko, H., et al. 1998; High prevalence of hepatitis E related virus in German pigs, but no indication of transmission to humans. Poster auf dem Symposium "Progress in Clinical Virology IV" der "European Society for Clinical Virology", 30.8-2.9. in Hamburg

Garkavenko O, Obriadina A, Meng J, Anderson DA, Benard HJ, Schroeder BA, Khudyakov YE, Fields HA, Croxson MC. 2001; Detection and characterisation of swine hepatitis E virus in New Zealand. : J Med Virol Nov;65(3):525-9

Halbur, P. G., C. Kasorndorkbua, C. Gilbert, D. Guenette, M. B. Potters, R. H. Purcell, S. U. Emerson, T. E. Toth, and X. J. Meng. 2001; Comparative pathogenesis of infection of pigs with hepatitis E virus recovered from a pig and a human. J. Clin. Microbiol. 39:918-923

Hamid, S. S., S. M. Jafri, H. Khan, H. Shah, H. Abbas, and Z. Fields. 1996; Fulminant hepatic failure in pregnant women: acute fatty liver or acute viral hepatitis? Hepatology 25:20-27.

Hsieh, S. Y., P. Y. Yang, Y. P. Ho, C. M. Chu, and Y. F. Liaw. 1998; Identification of a novel strain of hepatitis E virus responsible for sporadic acute hepatitis in Taiwan. J. Med. Virol. 55:300-3

Hsieh, S. Y., X. J. Meng, Y. H. Wu, S. Liu, A. W. Tam, D. Lin, and Y. F. Liaw. 1999; Identity of a novel swine hepatitis E virus in Taiwan forming a monophyletic group with Taiwan isolates of human hepatitis E virus. J. Clin. Microbiol. 37:3828-3834

Huang, C. C., D. Nguyen, J. Fernandez, K. Y. Yun, K. E. Fry, D. W. Bradley, A. W. Tam, and G. R. Reyes. 1992; Molecular cloning and sequencing of the Mexico isolate of hepatitis E virus (HEV). Virology 191:550-558

Hussaini, S. H., S. J. Skidmore, P. Richardson, L. M. Sherratt, B. T. Cooper, and J. G. O'Grady. 1997; Severe hepatitis E infection during pregnancy. J. Viral Hepat. 4:51-54

Kabrane-Lazizi, Y., J. B. Fine, J. Elm, G. E. Glass, H. Higa, A. Diwan, C. J. Gibbs, X. J. Meng, S. U. Emerson, and R. H. Purcell. 1999; Evidence for widespread infection of wild rats with the hepatitis E virus in the United States. Am. J. Trop. Med. Hyg. 61:331-33

Karetnyi, Y. V., Dzhumalieva, D. I., Usmanov, R. K., Titova, I. P., Lituak, Y. A. & Balayan, M. S. 1993; Possible involvement of rodents in the spread of hepatitis E (in Russian). Journal of Microbiology Epidemiology and Immunology 41, 52-56.

Kasorndorkbua C, Halbur PG, Thomas PJ, Guenette DK, Toth TE, Meng XJ. 2002; Use of a swine bioassay and a RT-PCR assay to assess the risk of transmission of swine hepatitis E virus in pigs. J Virol Methods Mar;101(1-2):71-

Khuroo, M.S. et al. 1981; Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. Am J Med 70, 252-255

Lin CC,,Wu JC, Chang TT, Chang WY, Yu MI, Tam AW, Wang SC, Huang YH, Chang FT, Lee SD; Diagnostic value of immunoglobulin G (IgG) and IgM anti-hepatitis E virus (HEV) tests based on HEV RNA in an area where hepatitis E is not endemic.J Clin Microbiol. 2000 Nov;38(11):3915-8

Maneerat, Y., E. T. Clayson, K. S. Myint, G. D. Young, and B. L. Innis. 1996; Experimental infection of the laboratory rat with the hepatitis E virus. J. Med. Virol. 48:121-128

Mast, E. E., Kuramoto, I. K., Favorov, M. O., Shoening, V. R., Burkholder, B. T., Shapiro, C. N. & Holland, P. V. 1997; Prevalence of and risk factors for antibody to hepatitis E virus seroreactivity among bloods donors in northern California. Journal of Infectious Diseases 176, 34-40

Mateos, M. L., C. Camarero, E. Lasa, J. L. Teruel, N. Mir, and F. Baquero. 1998; Hepatitis E virus: relevance in blood donors and other risk groups. Vox Sang. 75:267-269

Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, Guenette DK, Toth TE, Engle RE, Emerson SU, Purcell RH. 2002; Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and orther countries.J Clin Microbiol Jan 40(1):117-22

Meng, X. J., P. G. Halbur, J. S. Haynes, T. S. Tsareva, J. D. Bruna, R. L. Royer, R. H. Purcell, and S. U. Emerson. 1998; Experimental infection of pigs with the newly identified swine hepatitis E virus (swine HEV), but not with human strains of HEV. Arch. Virol. 143:1405-1415

Meng, X. J., P. G. Halbur, M. S. Shapiro, S. Govindarajan, J. D. Bruna, I. K. Mushahwar, R. H. Purcell, and S. U. Emerson. 1998; Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. J. Virol. 72:9714-9721

Meng, X. J., R. H. Purcell, P. G. Halbur, J. R. Lehman, D. M. Webb, T. S. Tsareva, J. S. Haynes, B. J. Thaker, and S. U. Emerson. 1997; A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:9860-9865

Meng, X. J., S. Dea, R. E. Engle, R. Friendship, Y. S. Lyoo, T. Sirinarumitr, K. Urairong, D. Wang, D. Wong, D. Yoo, Y. Zhang, R. H. Purcell, and S. U. Emerson. 1999; Prevalence of antibodies to the hepatitis E virus in pigs from countries where hepatitis E is common or is rare in the human population. J. Med. Virol. 59:297-302

Moaven L, Van Asten M, Crofts N, Locarnini SA. 1995; Seroepidemiology of hepatitis E in selected Australian populations. J Med Virol 1995 Mar;45(3):326-30

Mushahwar, I. K., and G. J. Dawson. 1997; Hepatitis E virus: epidemiology, molecular biology and diagnosis, p. 33-43. In T. J. Harrison, and A. J. Zuckerman (ed.), The molecular medicine of

viral hepatitis. John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y.

Okamoto H, Takahashi M, Nishizawa T, Fukai K, Muramatsu U, Yoshikawa A. 2001; Analysis of the complete genome of indigenous swine hepatitis E virus isolated in Japan. Biochem Biophys Res Commun Dec 21;289(5):929-36

Paul, D. A., M. F. Knigge, A. Ritter, R. Gutierrez, T. Pilot-Matias, K. H. Chau, and G. J. Dawson. 1994; Determination of hepatitis E virus seroprevalence by using recombinant fusion protein and synthetic peptides. J. Infect. Dis. 169:801-806

Poel van der, W.H.M.,Vershoor, F., Heide van der, R., et al. 2001 Hepatitis E virus sequences in swine related to sequences in humans, The Netherlands. Emerg. Infect. Dis. 7:970-976.

Psichogiou MA, Tassopoulos NC, Papatheodoridis GV, Tzala E, Klarmann R., Witteler H, Schlauder GG. Trroonen H, Hatzakis A : Hepatitis E virus infecktion in a cohort of patients with acute non-A non-B hepatitis. J Hepatol 23: 668-673, 1995

Psichogiou MA, Vaindirli E, Tzala E, Voudiklari S, Boletis J, Vosnidis G, Moutafis S, Skoutelis G, Hadjikonstanstantinou V, Trroonen H, Hatzakis A: for the Multicentre Haemodialysis Cohort Study on Viral Hepatitis. Hepatitis E virus (HEV) infection in haemodialysis patients. Nephrol Dial Transpl 11 : 1093-1095, 1996

Psichogiou MA, Tzala E, Boletis J, Zakopoulou N, Loutradi A, Maliori M, Kourea-Kremastinou J, Statigos J, Hatzakis A. Hepatitis E virus infection in individuals at high risk of transmission of non-A, non-B hepatitis and sexually transmitted diseases. Scand J Infect Dis 28: 443-445, 1996

Purcell, R. H. 1996; Hepatitis E virus, p. 2831-2843. In B. N. Fields, D. M. Knipe, and P. M. Howley (ed.), Fields virology, 3rd ed. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, Pa.

Purdy, M.A. et al. 1993; Hepatitis E virus: a non-enveloped member of the 'alpha-like' RNA virus supergroup. Semin Virol 4, 319-326

Reyes, G. R., Huang, C. C., Tam, A. W. & Purdy, M. A. 1993; Molecular organization and replication of hepatitis E virus (HEV). Archives of Virology 7, 15-29.

Reyes, G. R. 1997; Overview of the epidemiology and biology of the hepatitis E virus, p. 239-258. In R. A. Willsen (ed.), Viral hepatitis. Marcel Dekker, Inc, New York, N.Y

Schlauder, G. G., G. J. Dawson, J. C. Erker, P. Y. Kwo, M. F. Knigge, D. L. Smalley, D. L. Rosenblatt, S. M. Desai, and I. K. Mushahwar. 1998; The sequence and phylogenetic analysis of a novel hepatitis E virus isolated from a patient with acute hepatitis reported in the United States. J. Gen. Virol. 79:447-456

Schlauder, G. G., S. M. Desai, A. R. Zanetti, N. C. Tassopoulos, and I. K. Mushahwar. 1999; Novel hepatitis E virus (HEV) isolates from Europe: evidence for additional genotypes of HEV. J. Med. Virol. 57:243-251

Takahashi, M., Nishizawa, T., Yoshikawa, A., Sato, S., Isoda, N., Ido, K., Sugano, K., Okamoto, H. (2002). Identification of two distinct genotypes of hepatitis E virus in a Japanese patient with acute hepatitis who had not travelled abroad. J Gen Virol 83: 1931-1940

Tam, A. W., Smith, M. M., Guerra, M. E., Huang, C. C., Bradley, D. W., Fry, K. E. & Reyes, G. R. 1991; Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. Virology 185, 120-131

Tassopoulos NC, Krawczynski K, Hatzakis A, Katsoulidou A, Delladetsima I, Koutelou MG, Trichopoulos D. Case report: Role of hepatitis E virus in the etiology of community- acquired non-A, non-B hepatitis in Greece. J Med Virol 42: 124-128, 1994

The International Committee on Taxonomy of Viruses 8th report

Thomas, D. L., P. O. Yarbough, D. Vlahov, S. A. Tsarev, K. E. Nelson, A. J. Saah, and R. H. Purcell. 1997; Seroreactivity to hepatitis E virus in areas where the disease is not endemic. J. Clin. Microbiol. 35:1244-1247Med Virol Feb;42(2):124-8

Tien, N. T., H. T. Clayson, H. B. Khiem, P. K. Sac, A. L. Corwin, and K. S. Myint. 1997; Detection of immunoglobulin G to the hepatitis E virus among several animal species in Vietnam. Am. J. Trop. Med. Hyg. 57:211.

Tsarev, S. A., M. P. Shrestha, J. He, R. M. Scott, D. W. Vaughn, E. T. Clayson, S. Gigliotti, C. F. Longer, and B. L. Innis. 1998; Naturally acquired hepatitis E virus (HEV) infection in Nepalese rodents. Am. J. Trop. Med. Hyg. 59:242.

Tsarev, S. A., T. S. Tsareva, S. U. Emerson, A. Z. Kapikian, J. Ticehurst, W. London, and R. H. Purcell. 1993; ELISA for antibody to hepatitis E virus (HEV) based on complete open-reading frame-2 protein expressed in inset cells: identification of HEV infection in primates. J. Infect. Dis. 168:369-378

Tsarev, S. A., S. U. Emerson, G. R. Reyes, T. S. Tsareva, L. J. Legters, I. A. Malik, M. Iqbal, and R. H. Purcell. 1992; Characterization of a prototype strain of hepatitis E virus. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 89:559-563

Tucker TJ, Kirsch RE, Louw SJ, Isaacs S, Kannemeyer J, Robson SC. 1996; Hepatitis E in South Africa: evidence for sporadic spread and increased seroprevalence in rural areas. J Med Virol 1996 Oct;50(2):117-9

Worm,H.C., Wurzer, H., Froesner,G.G. Von Brunn,A., Seebach,J., Thyagarajan,S.P., et al. 1998; PCR amplification, cloning: Sporadic hepatitis Ein Austria. N. Engl. J. Med. 339, 1554

Worm,H.C, George G. Schlauder, Herbert Wurzer and Isa K. Mushahwar 2000; Identification of a novel variant of hepatitis E virus in Austria: sequence, phylogenetic and serological analysis JournalofGeneralVirology81,2885-2890.

Wu JC, Chen CM, Chiang TY, Tsai WH, Jeng WJ, Sheen IJ, Lin CC, MengXJ. 2002;Spread of hepatitis E virus among different-aged pigs: two-year survey in Taiwan. J Med Virol Apr;66(4):488-92

Wu, J. C., C. M. Chen, T. Y. Chiang, I. J. Sheen, J. Y. Chen, W. H. Tsai, Y. H. Huang, and S. D. Lee. 2000; Clinical and epidemiological implications of swine hepatitis E virus infection. J. Med. Virol. 60:166-171

Yarbough, P. O., A. W. Tam, K. E. Fry, I. K. Krawczynski, K. A. McCaustland, D. W. Bradley, and G. R. Reyes. 1991; Hepatitis E virus: identification of type-common epitopes. J. Virol. 65:5790-5797

Yoo D, Willson P, Pei Y, Hayes MA, Deckert A, Dewey CE, Friendship RM, Yoon Y, Gottschalk M, Yason C, Giulivi A. 2001; Prevalence of hepatitis E virus antibodies in Canadian swine herds and identification of a novel variant of swine hepatitis E virus.Clin Diagn LabImmunolNov ;8(6):1213-9

Yoo, D., and A. Giulivi. 2000; Xenotransplantation and the potential risk of xenogeneic transmission of porcine viruses. Can. J. Vet. Res. 64:193-203

Zanetti, A. R., and G. J. Dawson. 1994; Hepatitis type E in Italy: a seroepidemiological survey. Study group of hepatitis E. J. Med. Virol. 42:318-320

Zanetti, A. R., G. G. Schlauder, L. Romano, E. Tanzi, P. Fabris, G. J. Dawson, and I. K. Mushahwar. 1999; Identification of a novel variant of hepatitis E virus in Italy. J. Med. Virol. 57:356-360