

## Manifestazioni extraepatiche associate al virus dell'Epatite E

Articoli originali

**Luca Piscitani, Maria Olimpia Longo, Xhensila Grabocka, Simona Silvestri, Marta Arazzi, Alessandro Pezzutto, Gabriella Micioni, Giorgia Di Fulvio, Lorenzo Ottavio Di Pietro, Alessandra Schiazza, Roberto Di Vito, Mario Bonomini**

Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi "G. d'Annunzio", Chieti-Pescara; U.O.C. Clinica Nefrologica e Dialisi, Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata", Chieti.



Luca Piscitani

**Corrispondenza a:**

Dr. Luca Piscitani  
Clinica Nefrologica, Ospedale Clinicizzato "SS. Annunziata"  
Via dei Vestini 66100 Chieti  
Tel 0871/358657; Fax 0871/574736  
e-mail: lucpis90@virgilio.it

### ABSTRACT

Il virus dell'epatite E (HEV) rappresenta un problema di salute pubblica che affligge quasi 20 milioni di persone all'anno e causa insufficienza epatica acuta in 3,5 milioni di persone. Il virus dell'epatite E può causare epatite acuta, fulminante e cronica ed è associato a molte manifestazioni extraepatiche. Lo spettro di queste manifestazioni è ancora in corso di completa definizione. L'interessamento extraepatico si manifesta con pancreatite acuta, patologie neurologiche, renali, ematologiche, muscolo-scheletriche. L'interessamento renale può essere dovuto a glomerulonefrite membranoproliferativa con o senza crioglobulinemia, glomerulonefrite membranosa e necrosi tubulare. L'etiopatogenesi delle manifestazioni extraepatiche non è ancora del tutto chiara. Il virus dell'epatite E potrebbe causare un danno tossico diretto o potrebbe causare danno attraverso un meccanismo autoimmunitario. Riportiamo il caso di un uomo di 46 anni che ha presentato epatite acuta da virus E con contemporanea insufficienza renale acuta grave e pancreatite. Sono rari i casi riportati in letteratura di pazienti con virus dell'epatite E e manifestazioni extraepatiche con decorso benigno e completo recupero funzionale.

**PAROLE CHIAVE:** epatite E, manifestazioni extraepatiche, insufficienza renale acuta.

### ABSTRACT

Hepatitis E virus (HEV) is a significant public health problem that affects almost 20 million individuals annually and cause acute liver injury in 3,5 million. Hepatitis E virus can cause acute, fulminant and chronic hepatitis and has been associated with a range of extrahepatic manifestation. The spectrum of these manifestation is still emerging. Acute pancreatitis and neurological, renal, hematologic, and musculoskeletal manifestations have been described. Renal injury include membranoproliferative glomerulonephritis with or without cryoglobulinemia, membranous glomerulonephritis and tubular necrosis. The etiopathogenesis of extrahepatic manifestation is only supposed. It could be caused by a direct toxic effect of HEV or by an autoimmune process. We report a case of a 46 years old man who presented with acute hepatitis E. He was diagnosed to have acute severe renal failure and severe pancreatitis due to hepatitis E. Few cases have been reported in the literature concerning patients suffering from hepatitis E and severe extraepatic manifestations with a benign course and complete recovery.

**KEYWORDS:** hepatitis E, extrahepatic manifestation, renal injury.

## INTRODUZIONE

L'epatite E è una patologia sostenuta da un RNA virus a filamento singolo, appartenente alla famiglia degli Hepeviridae. Si presenta come una malattia rara nei paesi industrializzati, mentre è spesso presente in forma epidemica nei paesi in via di sviluppo, rappresentando il più frequente tipo di epatite a trasmissione enterale nel mondo. Sono riconosciuti due diversi pattern di malattia con caratteristiche epidemiologiche differenti. Nei paesi in via di sviluppo, i genotipi più comuni sono il genotipo 1 e il genotipo 2, la cui trasmissione è oro-fecale e la sorgente d'infezione è rappresentata dall'acqua contaminata. Nei paesi industrializzati, invece, i genotipi più comuni sono il genotipo 3 (il più espresso in Europa) e il genotipo 4 trasmessi principalmente da carne animale in particolar modo carne suina (1–3).

L'epatite E può presentarsi con un ampio range di manifestazioni cliniche, dalla forma asintomatica alla forma fulminante (specialmente nel terzo trimestre di gravidanza). Generalmente è caratterizzata da dolore addominale, epatomegalia, ittero, anoressia, nausea, vomito e febbre. In particolar modo, i genotipi 1 e 3 possono provocare severe manifestazioni extraepatiche come disordini neurologici, insufficienza renale acuta, disordini ematologici (anemia aplastica), pancreatite acuta e malattie autoimmuni (es tiroiditi) (3).

## CASO CLINICO

Riportiamo un caso di un uomo di 46 anni, di professione artigiano, affetto da ipertensione arteriosa, vasculopatia polidistrettuale e recente cardiopatia ischemica rivascolarizzata con stent-intra-stent, motivo per cui in trattamento con doppia antiaggregazione piastrinica (ASA + Clopidogrel). Il paziente presentava da tre giorni uno stato di malessere generale con febbre (TC 38°C) senza brividi e progressiva contrazione della diuresi, per tale motivo si recava presso il PS del nostro P.O. L'anamnesi è risultata negativa per uso di alcool, di sostanze stupefacenti, di medicinali, di viaggi all'estero. L'esame obiettivo ha documentato cute e mucose normocromiche-normoidratate, non edemi declivi, fegato non palpabile. Gli esami laboratoristici hanno evidenziato un aumento degli enzimi di citonecrosi epatica (GOT 6.097 U/L, GPT 4726 U/L) e di citostasi (gamma-GT 1977 U/L, LDH 5466 U/L), iperbilirubinemia prevalentemente diretta (bilirubina totale 6.3 mg/dl di cui diretta 6 mg/dl). Nella norma le amilasi e le lipasi. Gli indici di funzione renale risultavano alterati (creatinina 5,2 mg/dl, BUN 38 mg/dl, eGFR stimato 12ml/min calcolato secondo la formula CKD-epi). Erano inoltre aumentati gli indici di flogosi (PCR 4,78 mg/dl, procalcitonina 8.94 ng/ml, GB 9.560/mmc). Alla luce del quadro laboratoristico il paziente veniva ricoverato nel reparto di Malattie Infettive del nostro P.O. dove veniva instaurata terapia antibiotica a base di ciprofloxacina 400 mg e ceftriaxone 2 g endovena. Durante la degenza si assisteva ad un ulteriore peggioramento della funzione renale con creatinina pari a 12 mg/dl, BUN 69 mg/dl e un lieve miglioramento degli indici di funzionalità epatica (GOT 1488 U/l, GPT 1681 U/l). Alla luce di tali dati e dell'ulteriore contrazione della diuresi, nonostante la terapia diuretica, veniva trasferito presso la nostra Unità Operativa ed avviato il trattamento emodialitico sostitutivo previo posizionamento di CVC in sede giugulare destra. L'esame urine non poteva essere effettuato per insufficienza del campione. Al momento del ricovero nel nostro reparto il paziente si presentava afebrile. Non riferiva dolore addominale. L'esame ultrasonografico dell'addome documentava fegato di normale dimensione, vie biliare non dilatate. Colecisti scarsamente distesa con pareti lievemente ispessite. Presenza di linfonodi all'ilo epatico di massimo 2cm. Nella norma pancreas e reni. Al fine di escludere un'eventuale causa ischemica, non potendo eseguire un esame TC con mezzo di contrasto veniva effettuato un esame CEUS (Contrast-Enhanced-UltraSound) che ha documentato un aumento della ecogenicità del parenchima renale con aspetto edematoso. Risultava omogenea

e regolare l'impregnazione di entrambi i reni, con pervietà delle arterie renali. Non si evidenziava idronefrosi. Le analisi immunologiche risultavano tutte negative (ANA, ENA, ANCA, CRIOGLOBULINE, Ab anti DNA, Reumatest) e i livelli di complemento nella norma. Test per HAV, HBV, HCV e il test di Widal-Wright per la leptospirosi risultavano negativi. Il dosaggio delle IgG e IgM anti-HEV, effettuato presso il laboratorio analisi degli Ospedali Riuniti di Foggia, con tecnica ELISA, risultava positivo.

Il genotipo non è stato possibile definirlo.

Si soprassedeva allo studio biotico per l'impossibilità di sospendere la terapia con doppiaantiagggregazione. Al settimo giorno di degenza (dopo 10 giorni dall'insorgenza della sintomatologia) il paziente presentava dolore addominale a sbarra. Gli esami di laboratorio mostravano un aumento degli enzimi pancreatici (amilasi 478 U/L, lipasi 1845 U/L) per cui effettuava TC addome senza mdc e colangio- RM che mostravano aspetto sfumato della coda del pancreas con aspetto disomogeneo del tessuto periviscerale ed ispessimento edematoso delle fasce perirenale. Vie biliari di calibro nei limiti. Assenza di segni diretti o indiretti di ostruzione delle vie biliari. Tali aspetti erano compatibili con pancreatite acuta. Pertanto veniva attuata una terapia conservativa (digiuno e antibiotico-terapia) con un progressivo e spontaneo miglioramento degli indici di citonecrosi epatica e degli enzimi pancreatici. Dopo 20 giorni di anuria, per cui sono state effettuate 11 sedute emodialitiche, si assisteva a una ripresa della diuresi con graduale ripristino della funzione renale che è tornata nei valori di norma dopo 58 giorni.

## DISCUSSIONE

L'epatite E può presentare, in aggiunta alle note manifestazioni epatiche, interessamento extraepatico. Il meccanismo con cui provoca il danno renale e pancreatico sembrerebbe essere correlato ad una risposta immune o ad un'azione diretta citotossica (3–6).

Il danno renale è stato osservato soprattutto in corso di epatite E sostenuta dal genotipo 3. La biopsia è indicata nella fase acuta dell'epatite E in pazienti che presentano danno glomerulare, proteinuria nel range nefrosico o diminuzione del filtrato glomerulare. Il quadro istologico renale mostra, il più delle volte, aspetti compatibili con glomerulonefrite membranosa, membranoproliferativa o nefropatia da IgA con associato dosaggio sierico delle crioglobuline.

Sono state avanzate diverse ipotesi eziopatogenetiche sul danno renale sostenuto dal virus HEV:

- Formazioni di immunocomplessi costituiti da antigene epatico ed IgG con in aggiunta un fattore reumatoide (che il più delle volte è rappresentato dalle catene leggere K delle IgM).
- Danno tubulare diretto da cilindri proteici con infiltrato infiammatorio interstiziale.
- Danno tubulare diretto con importante infiltrazione linfocitaria (3–11).

Nel caso in esame in assenza del riscontro isto-patologico, in considerazione della presentazione clinica e della durata dello stato d'anuria, l'eziopatogenesi dell'insufficienza renale acuta è verosimilmente imputabile a necrosi tubulare in corso di epatite E.

In letteratura sono riportati diversi casi di interessamento renale associati al virus dell'epatite E, sia in pazienti immunocompetenti sia in pazienti portatori di trapianto renale, con manifestazioni cliniche e quadri istopatologici diversi. L'orientamento terapeutico è stato variabile; dalla sola terapia conservativa, alla terapia steroidea, alla riduzione della terapia immunosoppressiva con associazione della ribavirina (6). I risultati ottenuti sono stati contrastanti, con casi di recupero funzionale renale e casi di severo e irreversibile peggioramento dei parametri renali con inizio del trattamento emodialitico (Tabella 1).

Tabella 1

AUTORI (ANNO)	ETA'	SESSO	STATO	FUNZIONE RENALE ALLA DIAGNOSI	PROTEINURIA ALLA DIAGNOSI	Anti-HEV Ig	ISTOLOGIA	TRATTAMENTO	FUNZIONE RENALE DOPO TRATTAMENTO
KAMAR ET AL (2005)	28	M	TR	SCR 2,4 eGFR35	ND	IgG+	ND	CONSERVATIVO	A TRE MESI SCR 1,8 eGFR50
KAMAR ET AL (2012)	33	M	TR	SCR2,1 eGFR 41	3.85 g/dl	IgG+ IgM+	MPGN	STEROIDEO	A 16 MESI SCR 1,4 eGFR 66
KAMAR ET AL (2012)	26	M	TR	SCR 2,4 eGFR 35	4g/dl	IgG+ IgM+	RELAPSE IGA	3 MESI DI RIBAVARINA	A 9 MESI SCR 2,4 eGFR 35
KAMAR ET AL (2012)	40	M	TR	SCR2,1 eGFR 39	4 g/dl	IgG+ IgM+	RELAPSE IGA	CONVERSIONE DI SIROLIMUS A TACROLIMUS	A 3 MESI SCR 2.3 eGFR 35
KAMAR ET AL (2012)	24	M	TR	SCR 2,3 eGFR 37	6 g/dl	IgG+ IgM+	MPGN	RITUXIMAB	A TRE MESI DIALISI CRONICA
KAMAR ET AL (2012)	58	M	TE	SCR 2,1 eGFR 35	2,5 g/dl	IgG+ IgM+	IR NON SPECIFICA	3 MESIDI INF	A 3 MESI SCR 2.6 eGFR 27
TATON ET AL (2013)	60	M	TR	SCR 1,6 eGFR 45	4.51 g/L	IgG+ IgM+	NEFROPATIA MEMBRANOA	CONVERSIONE DI EVEROLIMUS A TACROLIMUS 3 MESI DI RIBAVARINA	A 12 MESI SCR 1,3 eGFR 60
PISCHE ET AL (2014)	35	M	TE	SCR 2,6 e GFR 28	ND	ND	ND	STEROIDE ED AUMENTO IMMUNOSSPRESSORI	A 33 MESI SCR 1.1 eGFR 87
DEL BELLO ET AL (2015)	46	M	TR	SCR 2 e GFR 41	2 g/g	IgG+ IgM+	MPGN	DIMUNUZIONE DEL TACROLIMUS 30 MESI DI RIBAVARINA	A 12 MESI SCR 1,4 eGFR60
GUINAULT ET AL (2016)	48	M	IC	SCR 3,63 eGFR 19	4,3 g/g	IgG+ IgM+	MPGN	STEROIDE	A 4 MESI SCR 1,9 eGFR 36

Intersamento renale in corso di epatite E. Legenda: eGFR: velocità di filtrazione glomerulare; ESRD: End Stage Renal Disease; HEV: virus dell'epatite E; IC: immunocompetente; IG: immunoglobuline; TR: trapiantato renale; TE: trapiantato epatico; MPGN: glomerulonefrite membranoproliferativa; ND: non disponibile; INF: interferone; CR: creatinina sierica. Note: l'unità di misura della creatinina è in mg/dl; eGFR in ml/min/1,73 m<sup>2</sup> Adattata da D. Guinault et al. Am J Kidney Dis. 2016 67(4): 660-663

L'interessamento pancreatico in corso di infezione HEV sembrerebbe sostenuto da un effetto citotossico diretto dal virus sulle cellule pancreatiche o un effetto di una risposta infiammatoria diretta contro le cellule acinari infettate dal virus. In letteratura sono stati segnalati sporadici casi di pancreatite acuta HEV correlata in pazienti con caratteristiche simili come sesso maschile e giovane età. Funzionalmente il quadro pancreatico insorge durante la seconda-terza settimana di infezione con decorso favorevole e risoluzione spontanea con terapia conservativa (12).

## CONCLUSIONI

Sono state osservate severe manifestazioni extraepatiche durante l'infezione acuta-cronica HEV. I sintomi neurologici, l'insufficienza renale acuta, la pancreatite acuta sembrano essere le più comuni manifestazioni extraepatiche associate con HEV. Sebbene il rapporto tra HEV e le manifestazioni extraepatiche non sia chiaro, l'infezione da HEV dovrebbe essere considerata in pazienti con sintomi neurologici, IRA, pancreatite acuta, specialmente se accompagnati da rialzo degli enzimi epatici. A tutt'oggi sono in corso numerosi studi con lo scopo di evidenziare il meccanismo eziopatogenetico delle manifestazioni cliniche, epatiche e non, associate all'infezione da HEV.

## BIBLIOGRAFIA

---

1. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379:2477-88.
2. Abravanel F, Sandres-Saune K, Lhomme S, et al. Genotype 3 diversity and quantification of hepatitis E virus RNA. *J Clin Microbiol* 2012;50:897-902.
3. Kamar N, Marion O, Abravanel F et al. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus. *Liver Int* 2016; 36:467–72.
4. Haffar S, Bazerbachi F, Lake JR. HEV-associated cryoglobulinaemia and extrahepatic manifestations of hepatitis E. *Lancet Infect Dis* 2015;15:268.
5. Pischke S, Behrendt P, Manns MP et al. HEV associated cryoglobulinaemia and extrahepatic manifestations of hepatitis E. *Lancet Infect Dis* 2014;14:678-9.
6. Guinault D, Ribes D, Delas A, et al. Hepatitis E Virus–Induced Cryoglobulinemic Glomerulonephritis in a Nonimmunocompromised Person. *Am J Kidney Dis* 67(4):660-3.
7. Kamar N, Weclawiack H, Guilbeaud-Frugier C, et al. Hepatitis E virus and the kidney in solid-organ-transplant patients. *Transplantation* 2012;93:617-23.
8. Faguer S, Kamar N, Boulestin A, et al. Prevalence of cryoglobulinemia and autoimmunity markers in renal-transplant patients. *Clin Nephrol* 2008;69:239-43.
9. Del Bello A, Guilbeau-Frugier C, Josse AG, et al. Successful treatment of hepatitis E virus associated cryoglobulinemic membranoproliferative glomerulonephritis with ribavirin. *Transpl Infect Dis* 2015;17:279-83.
10. Kamar N, Mansuy JM, Esposito L, et al. Acute hepatitis and renal function impairment related to infection by hepatitis E virus in a renal allograft recipient. *Am J Kidney Dis* 2005;45:193-6.
11. Pischke S, Polywka S, Haag F, et al. Association of hepatitis E virus and essential cryoglobulinemia? *J Clin Virol* 2015;67:23-4.
12. Karanth SS, Zohaib K, Nileshwar R, et al. Acute hepatitis E complicated by acute pancreatitis and multiorgan dysfunction *BMJ Case Rep* 2014.