

Vi rút viêm gan E (HEV)



Vi rút viêm gan E (HEV)

Giới thiệu¹

Vi rút viêm gan E (HEV) là nguyên nhân chính gây ra bệnh viêm gan cấp tính do vi rút viêm gan trên toàn cầu. Hàng năm, ước tính:



~20 triệu
ca nhiễm



~3 triệu ca viêm gan
có triệu chứng

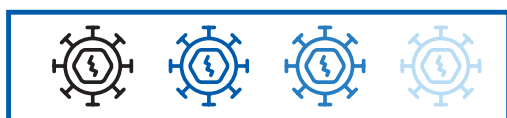


~70 000 người
tử vong



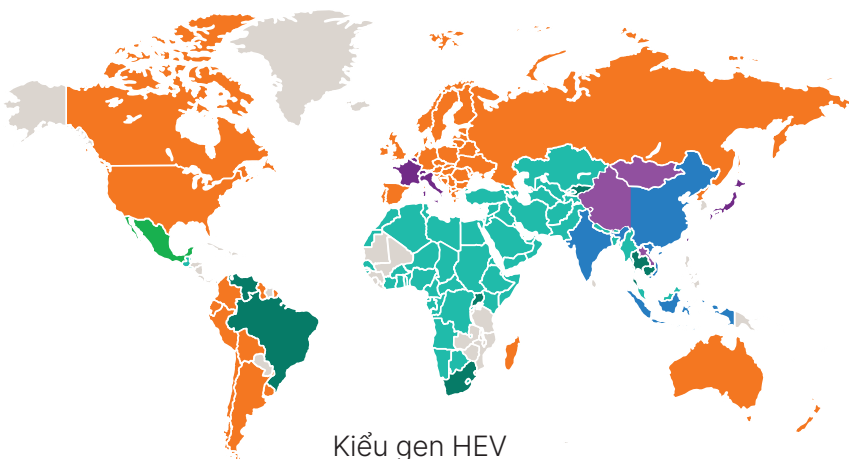
Vi rút HEV^{2,3}

HEV là một loại vi rút nhỏ (27-34 nm) với một **cấu trúc RNA đơn dương** có chiều hướng dương, chiều dài khoảng **7,2 kb**, chứa **3 ORF**. HEV có 8 typ huyết thanh, typ 1-4 nhiễm chủ yếu ở người



Dịch tễ và phân bố địa lý của HEV

HEV phân bố trên toàn cầu, nhưng kiểu gen HEV đặc trưng cho từng khu vực^{2,3}



Kiểu gen HEV

HEV-1 và HEV-2

Chủ yếu **các nước thu nhập thấp và trung bình** ở Châu Á và Châu Phi và ở Mexico trong đợt bùng phát năm 1980.

Bệnh xảy ra **theo mùa bùng phát** do ô nhiễm nguồn nước và có thể kéo dài từ vài ngày đến vài tháng nếu nguồn gốc của ô nhiễm không được xác định.

Lây nhiễm qua đường **phân-miệng** (người với người), thường là thông qua nguồn nước bị nhiễm, mặc dù lây truyền trực tiếp người-người cũng có thể xảy ra.

HEV-3 và HEV-4

Chủ yếu ở **các khu vực phát triển**. HEV-3 được tìm thấy trên toàn thế giới, bao gồm Châu Âu, Bắc Mỹ, Nam Mỹ và Nhật Bản.

HEV-4 phổ biến nhất ở Trung Quốc nhưng cũng có thể được tìm thấy ở Đông Nam Á, Nhật Bản và Trung Âu.

Các trường hợp **lẻ tẻ** của nhiễm tại chỗ.

Lây truyền từ động vật sang người (từ lợn, lợn rừng, hươu, thỏ, cây mangut, chó nhà và mèo) để con người, có thể thông qua tiêu thụ thịt chưa nấu chín.

Đặc điểm lâm sàng: Diễn biến nhiễm HEV cấp tính

Nhiễm HEV thường tự khỏi ở những người có hệ miễn dịch khỏe mạnh¹⁻⁴



- Thời gian ủ bệnh dao động từ 2 đến 10 tuần, với thời gian trung bình từ 5 đến 6 tuần.
- Hầu hết người nhiễm đều bài tiết vi rút trong 3-4 tuần sau khi nhiễm trùng.
- Phần lớn bệnh nhân không có triệu chứng, nhưng 5-30% cá nhân có triệu chứng khó phân biệt được với những dạng viêm gan cấp tính khác, kéo dài từ 1 đến 6 tuần.
- Các triệu chứng phổ biến nhất là cảm giác khó chịu, sốt, đau nhức cơ thể, buồn nôn, nôn mửa, vàng da, phân nhạt màu và nước tiểu sẫm màu.
- Ở những bệnh nhân có hệ miễn dịch bình thường với viêm gan E cấp tính, thường tự khỏi.
- Bệnh nhân suy giảm miễn dịch bị nhiễm HEV-3 hoặc HEV-4 có thể phát triển thành bệnh mạn tính. Đến nay không có trường hợp mạn tính nào của HEV-1 hoặc HEV-2



Trong những trường hợp hiếm gặp, nhiễm HEV phát triển thành suy gan cấp tính, một tình trạng có thể đe dọa tính mạng bệnh nhân.^{2,4,6,7}



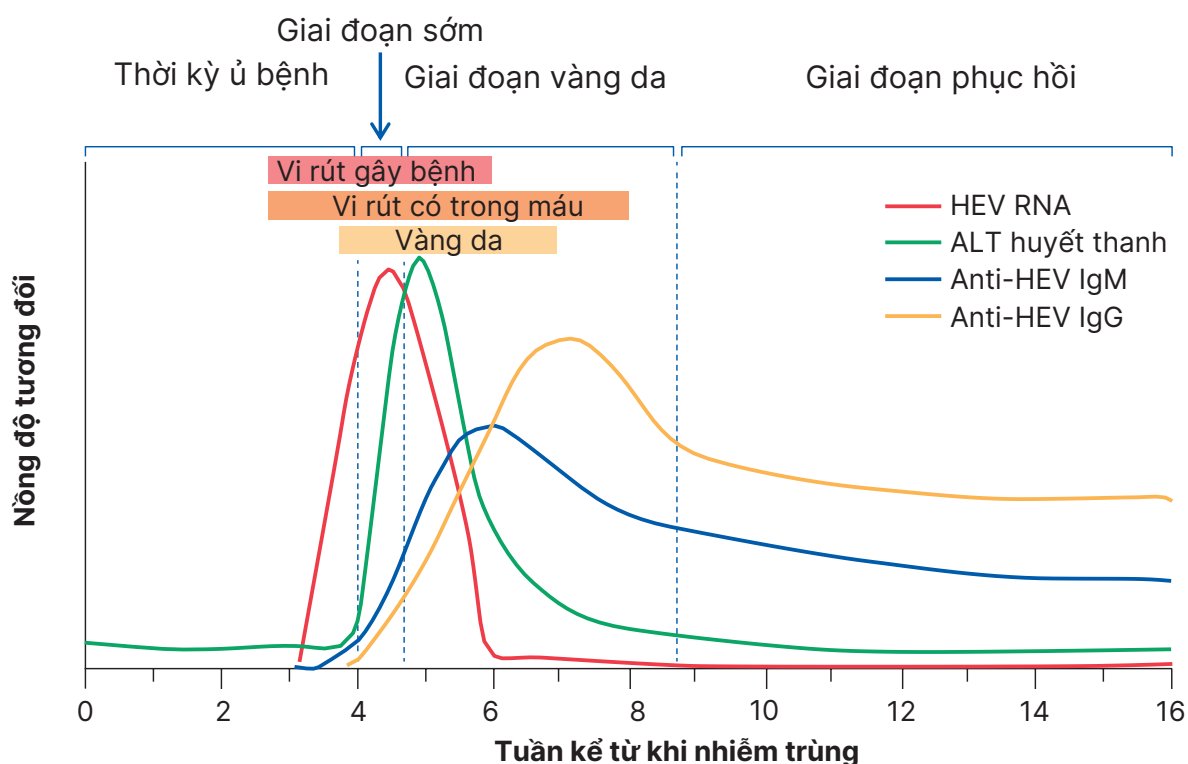
Sự hiện diện của bệnh mạn tính có từ trước làm tăng nguy cơ suy gan, với tỷ lệ tử vong lên tới 67% ở những bệnh nhân này và có nhiễm trùng HEV cấp tính.^{4,5}



Nhiễm trùng HEV-1 ở phụ nữ mang thai, đặc biệt là trong tam cá nguyệt thứ 3, liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao cả ở mẹ và thai nhi.⁶⁻⁸

Đáp ứng miễn dịch: Dấu ấn chẩn đoán HEV

Nhiễm HEV tự khởi điển hình^{2,4,5}



HEV RNA và kháng nguyên capsid có thể phát hiện trong máu và phân khoảng 2 tuần sau khi tiếp xúc với vi rút và vẫn tồn tại khoảng 4 tuần trong máu và 6 tuần trong phân.

Anti-HEV IgM có thể phát hiện được trong máu từ tuần thứ 4 sau khi tiếp xúc với vi rút và kéo dài tối đa từ 6-9 tháng.

Anti-HEV IgG xuất hiện ngay sau IgM và tồn tại trong máu trong nhiều năm.

Nồng độ ALT, một chỉ số thể hiện tổn thương của gan, thường tăng 4 tuần sau khi tiếp xúc với vi rút lần đầu.



Ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch và có **nhiễm HEV mạn tính**, HEV RNA tồn tại trong máu, phân và dịch cơ thể **> 3 tháng**. Những bệnh nhân có thể có mức **kháng thể Anti-HEV thấp hoặc không phát hiện được**.



Ở những vật chủ có khả năng miễn dịch, nhiễm HEV gây ra **phản ứng của tế bào T gây độc tế bào**, có khả năng hỗ trợ khả năng miễn dịch và bảo vệ lâu dài.

Điều trị và phòng ngừa^{7,9}



Ở những người có hệ miễn dịch bình thường, **hầu hết các trường hợp nhiễm HEV**, đều được **hệ thống miễn dịch loại bỏ**. Tuy nhiên, **thuốc kháng vi rút cho nhiễm HEV** có thể được chỉ định cho một số bệnh nhân nhiễm cấp tính và bệnh nhân bị nhiễm mạn tính:

- **Ribavirin**: việc sử dụng đã đạt được đáp ứng/thanh thải vi rút bền vững; nhưng chống chỉ định ở phụ nữ mang thai
- **Liệu pháp interferon-alpha**: được sử dụng để điều trị nhiễm HEV mạn tính



Có nhiều cách khác nhau để phòng ngừa nhiễm HEV, bao gồm:

- Vệ sinh cá nhân tốt
- Xử lý đúng cách chất thải của con người
- Nguồn cung cấp nước sạch công cộng
- Thực hiện các biện pháp an toàn vệ sinh thực phẩm



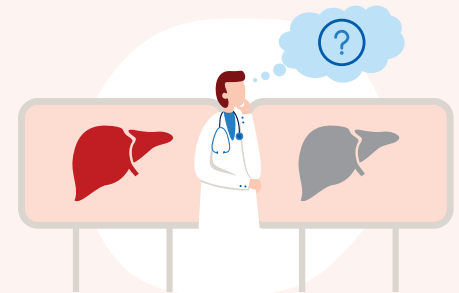
Vắc xin hiệu quả chống lại nhiễm HEV đã được chấp thuận sử dụng tại Trung Quốc và Pakistan, và đang tiến hành các nghiên cứu lâm sàng để sử dụng ở Nepal, Bangladesh và Hoa Kỳ.

i Lưu ý: Không có thuốc kháng vi rút đặc hiệu cho HEV nào được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên quy mô lớn hoặc được chấp thuận sử dụng trên lâm sàng

Các xét nghiệm dùng để chẩn đoán^{2,5,10}

Biểu hiện lâm sàng và bất thường chức năng gan liên quan đến nhiễm HEV thường không thể phân biệt được với những bệnh do các loại vi rút viêm gan khác, tổn thương gan do thuốc hoặc bệnh tự miễn. **Do đó, chẩn đoán chính xác nhiễm HEV phụ thuộc rất nhiều vào xét nghiệm chẩn đoán.**

Các xét nghiệm HEV dựa trên việc phát hiện và/hoặc định lượng kháng thể, RNA vi rút hoặc kháng nguyên vi rút.



Xét nghiệm kháng thể

- Các xét nghiệm miễn dịch hiện tại phát hiện kháng thể chống lại HEV sử dụng ORF2 và/hoặc ORF3 tái tổ hợp protein từ các chủng HEV-1 và HEV-3.
- Kháng thể ở những bệnh nhân bị nhiễm các kiểu gen HEV khác phản ứng chéo với các epitope HEV-1.
- Sự hiện diện của Anti-HEV IgM trong huyết thanh là dấu hiệu của nhiễm cấp tính nhưng phải kết hợp với Anti-HEV (tăng nồng độ) hoặc HEV RNA để chẩn đoán.
- Sự hiện diện của Anti-HEV IgG là dấu hiệu của tình trạng nhiễm HEV trong quá khứ.
- Các xét nghiệm Anti-HEV hiện tại có giới hạn phát hiện thấp hơn là 0,25–2,5 WHO U/mL.
- Hiệu suất chẩn đoán của xét nghiệm IgM và IgG thay đổi đáng kể và phải được đánh giá cẩn thận.
- Ở những bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch mắc viêm gan E mạn tính, kháng thể Anti-HEV thường không thể phát hiện được.



Xét nghiệm RNA

- Phát hiện và định lượng HEV RNA trong máu, phân, hoặc các chất dịch cơ thể khác là tiêu chuẩn vàng cho phát hiện nhiễm HEV đang hoạt động (cấp tính hoặc mạn tính).
- Hầu hết các xét nghiệm RT-PCR phát hiện HEV RNA mục tiêu một vùng được bảo tồn của bộ gen HEV, thường nằm trong ORF3.



Xét nghiệm kháng nguyên

- Xét nghiệm kháng nguyên vỏ HEV dựa trên xét nghiệm miễn dịch sandwich.
- Sự hiện diện của kháng nguyên HEV trong máu, phân hoặc các chất dịch cơ thể khác có thể là dấu hiệu của nhiễm trùng HEV đang hoạt động.
- Nồng độ protein capsid trong máu tương quan kém với nồng độ RNA, có lẽ do capsid được tạo ra theo nhiều dạng đồng phân khác nhau, chỉ một số trong đó được lắp ráp thành virion.

Các trường hợp sử dụng xét nghiệm HEV^{14,15}

Cần nhắc sử dụng xét nghiệm HEV trong 3 trường hợp sau:

① Chẩn đoán và theo dõi từng bệnh nhân

EASL khuyến cáo rằng tất cả mọi người có các triệu chứng của viêm gan cấp tính nên được xét nghiệm HEV. Chẩn đoán nhiễm HEV ở người có hệ miễn dịch bình thường nên xét nghiệm tìm kháng thể Anti-HEV, ở một số trường hợp bổ sung xét nghiệm NAT. Diễn giải kết quả được thể hiện trong bảng. Ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch kháng thể Anti-HEV xuất hiện muộn hoặc không phát hiện được (ví dụ: người nhận tạng ghép), cần sử dụng kết quả NAT để thay thế.

② Sàng lọc người hiến máu và hiến tạng

Để giảm nguy cơ lây truyền HEV liên quan đến truyền máu, ECDC khuyến cáo rằng các dịch vụ hiến máu nên sàng lọc HEV RNA với người hiến tạng. Xét nghiệm HEV của người hiến tạng tạng được khuyến cáo trong các hướng dẫn quốc tế.

③ Nghiên cứu huyết thanh học

Đây là chìa khóa để chúng ta hiểu về dịch tễ học và chiến lược phòng ngừa nhiễm HEV. Nghiên cứu huyết thanh học dựa trên việc phát hiện Anti-HEV IgG trong huyết thanh hoặc huyết tương.



Diễn giải kết quả xét nghiệm				
RNA	IgM	IgG	Giai đoạn nhiễm	Sự sao chép của vi rút
—	—	—	Không bị nhiễm hoặc thời gian ủ bệnh	Không có hoặc không phát hiện
+	—	—	Cấp tính (sớm)	✓
+	+	—	Cấp tính (trung bình)	✓
+	+	+	Cấp tính (muộn)	✓
—	+	+	Giai đoạn phục hồi sớm	✗
—	—	+	Giai đoạn phục hồi muộn	✗
+	—/+	—/+	Mạn tính	✓
(≥ 3 tháng)				

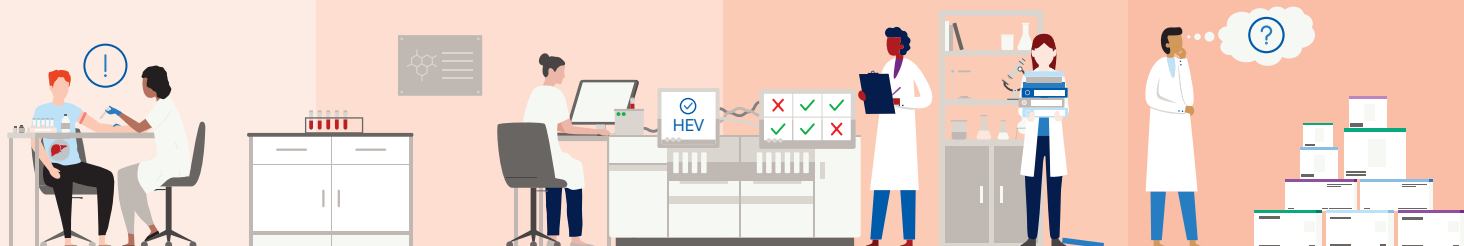


Có một số nhu cầu chưa được đáp ứng trong chẩn đoán HEV, bao gồm:

Độ nhạy của xét nghiệm thấp và khác nhau

Khả năng so sánh kết quả giữa các xét nghiệm khác nhau

Tóm tắt



Chẩn đoán HEV sử dụng huyết thanh học để xét nghiệm kháng thể Anti-HEV, NAT đối với HEV RNA, hoặc cả hai. Đối với bệnh nhân suy giảm miễn dịch, phát hiện RNA vi rút là cần thiết để chẩn đoán nhiễm HEV.

Sàng lọc máu bằng xét nghiệm sử dụng HEV RNA hạn chế nguy cơ HEV lây truyền qua truyền máu. Xét nghiệm HEV RNA của người hiến tạng cũng được khuyến cáo.

Khảo sát huyết thanh học cung cấp một cái nhìn tốt hơn về dịch tễ học của HEV và chiến lược phòng ngừa dựa trên phát hiện Anti-HEV IgG trong huyết thanh.

Điều quan trọng là độ nhạy các biến thể có thể mang lại kết quả khác nhau trên cùng một mẫu, trong khi độ nhạy thấp có thể dẫn đến chẩn đoán sai.

ALT: Alanine transaminase;
DILI: Tổn thương gan do thuốc;
EASL: Hiệp hội nghiên cứu gan châu Âu;
ECDC: Trung tâm phòng ngừa bệnh tật châu Âu, Phòng ngừa và Kiểm soát;
HEV: Vi rút viêm gan E;
IgG: Immunoglobulin G;

IgM: Immunoglobulin M;
U: Đơn vị;
NAT: Xét nghiệm axit nucleic;
ORF: Khung đọc mở;
RNA: Axit ribonucleic;
RT-PCR: Phản ứng chuỗi polymerase phiên mã ngược;
WHO: Tổ chức Y tế Thế giới.

Nguồn:

1. World Health Organization. Hepatitis E: Fact sheet [Internet; updated 2023 Jul 23; cited 2023 Oct 19]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/>;
2. Kamar et al. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3:17086;
3. Pallerla et al. Pathogens. 2020; 9:856;
4. Aggarwal et al. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019; 9:a032136.
5. Al-Sadeq et al. J Med Microbiol. 2018; 67:466-80;
6. Yadav et al. Pathogens 2021;10:1180;
7. Aslan et al. World J Gastroenterol 2020;26: 5543-5560;
8. Wu et al. Virol J 2020;17:73;
9. Goel A, Aggarwal R. Clin N Am. 2020;49:315-330;
10. Kar P, Karna RA. Curr Treat Options Infect Dis 2020;12:310-320;
11. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis Viruses. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, editors. Infectious Diseases 2. 4th ed: Elsevier; 2017. pp. 1417-25;
12. Anastasiou OE, et al. Pathogens. 2020;9:137;
13. Thodou et al. J Clin Virol. 2020; 129:104525;
14. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2018;68:1256-1271;
15. European Centre for Disease Prevention and Control. [Internet; updated 2019 Sep 9; cited 2023 Oct 19]. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/options-national-testing-and-surveillance-hepatitis-e-virus-eueea-operational>.