سرواپیدمیولوژی ویروس هپاتیت E در بیماران آلوده به ویروس نقص ایمنی انسانی

علی اسلامی فر[1]،آرزو آقاخانی[2] ، مینو محرز[3] ، محمد بنی فضل[4]، مریم فروغی[5]،دکترمحمدرضا شریف[6] ،فرشته انصاری[7] زهرا بلند قامت[8] و آمیتیس رمضانی[9*]

1. پاتولوژیست، دانشیار انستیتو پاستور ایران
2. پاتولوژیست، استادیار انستیتو پاستور ایران
3. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران
4. متخصص اطفال، انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور
5. پزشک عمومی ، مرکز تحقیقات ایدز ایران
6. فوق تخصص عفونی اطفال - دانشیار گروه کودکان دانشگاه علوم پزشکی کاشان
7. دکترای اپیدمیولوژی، گروه اپیدمیولوژی دانشگاه تهران
8. فوق لیسانس میکروب شناسی ، دانشگاه الزهرا
9. متخصص بیماریهای عفونی و گرمسیری، دانشیار انستیتو پاستور ایران

*** نشانی برای مکاتبه :** تهران ،خیابان پاستور، انستیتو پاستور ایران،گروه تحقیقات بالینی، تلفن:02166968852 ، نمابر: 02166465147
amitisramezani@hotmail.com

چکیده

سابقه و هدف: *ویروس هپاتیت E (HEV) علت شایع هپاتیت حاد ویروسی خود محدود شونده در نواحی تروپیکال و ساب تروپیکال می باشد که به روش مدفوعی – دهانی انتقال می یابد. بعضی مطالعات نشان داده اند که بیماران مبتلا به عفونت HIV در خطر بیشتر اکتساب عفونت هپاتیت E می باشند. این مطالعه به بررسی سرواپیدمیولوژی عفونت هپاتیت E در بیماران HIV مثبت می پردازد.*

روش کار: *132 بیمار HIV مثبت و 52 کنترل سالم در این مطالعه وارد شدند. کلیه نمونه ها از نظر سرولوژی anti-HEV (IgGوIgM)با روش الیزا بررسی شدند.*

یافته ها: *16 نفر (11/9%)از گروه بیماران و 6 نفر از گروه کنترل (11/5%)از نظر Anti-HEV IgG مثبت بودند. اختلاف معنی داری بین دو گروه از نظر شیوعanti-HEV IgG وجود نداشت. anti-HEV IgM در کلیه افراد هر دو گروه منفی بود. هیچ ارتباطی بین سروپوزیتیویتیanti-HEV IgG و سن، جنس، دریافت داروهای انتی رتروویرال، مدت مصرف دارو، راههای احتمالی اکتساب HIV،CD4 ،عفونت همزمان با هپاتیت B،C و انزیم های کبدی مشاهده نگردید.*

نتیجه گیری:*این مطالعه نشان داد که شیوع کلی HEV در بیماران HIV مثبت در ایران مشابه افراد سالم می باشد لذا این بیماران به عنوان گروه پر خطر برای اکتساب این عفونت محسوب نمی گردند و غربالگری این بیماران و واکسیناسیون انها توصیه نمی شود.*

واژگان کلیدی :*ویروس هپاتیت E (HEV) ، ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) ، anti-HEV*

مقدمه

ویروس هپاتیت E (HEV) یک RNA ویروس تک رشته ای فاقد پوشش می باشد که به ژنوس hepevirus و خانواده Hepeviridae تعلق دارد(1) و معمولا یک هپاتیت ویروسی خود محدود شونده ایجاد می کند که در بسیاری از کشورهای در حال توسعه اندمیک می باشد و در گروه های خاص در معرض خطر مانند زنان باردار مرگ و میر بالایی در حد 20% ایجاد می کند(2).

ویروس هپاتیت E یکی از علل شایع هپاتیت حاد ویروسی در نواحی تروپیکال و ساب تروپیکال می باشد و سبب طغیان های منتقله از راه آب و موارد اسپورادیک در این نواحی می گردد(۳،۴). روش شایع انتقال این ویروس روش مدفوعی – دهانی است ولی می تواند از راه های دیگر مانند انتقال خون و مادر به فرزند نیز انتقال یابد(7-5). انتقال از حیوانات نیز یک منبع اصلی عفونت در اروپا ،ایالات متحده و ژاپن محسوب می شود(8). در کشورهای غیر اندمیک ، شیوع عفونت از 1 تا 20% متغیر می باشد(3)در حالی که این میزان در نواحی اندمیک به 50% نیز می رسد(9).

بعضی مطالعات موارد عفونت HEV را در افراد مبتلا به نقص ایمنی مانند گیرندگان پیوند ، لنفوم و بیماران آلوده به ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV)مطرح کرده اند(12-10). فراوانی عفونت HEV در بیماران HIV مثبت از صفر تا 11/3% متغیر است(۱۰،۱۳).مطالعات نشان داده اند بیماران مبتلا به عفونت HIV با فراوانی بیشتری عفونت HEV را نسبت به افراد فاقد عفونت HIV کسب می کنند(۱۴،۱۵). ولی برخی مطالعات ، هیچ اختلافی بین افراد HIV مثبت و افراد فاقد این عفونت در خصوص فراوانی anti-HEV را نشان نمی دهند(۲،۱۶،۱۷).

بررسی ها در خصوص عفونت هم زمان HIV وHEV محدود بوده و مشخص نیست که آیا بیماران HIV مثبت در خطر بیشتر اکتساب عفونت HEV قرار دارند یا خیر؟ این موضوع به دلیل روند فزاینده HIV در کشورهای در حال توسعه که HEV نیز در آنها اندمیک می باشد حائز اهمیت است. این مطالعه به بررسی سرواپیدمیولوژی عفونت هپاتیت E در بیماران HIV مثبت می پردازد.

روش کار

این مطالعه به صورت مقطعی بر روی 132 بیمار HIV مثبت مراجعه کننده به مرکز تحقیقات ایدز بیمارستان امام خمینی و 52 کنترل سالم انجام گرفت. افراد گروه کنترل و مورد بر اساس سن و جنس با یکدیگر هم سان شدند. پس از اخذ رضایت نامه، افراد وارد مطالعه شده و فرم پرسشنامه از نظر اطلاعات بالینی و اپیدمیولوژیک پر شد.از افراد مورد مطالعه 3 سی سی خون گرفته شد.

تعداد سلول های CD4 توسط روش فلوسیتومتری تعیین گردید. HBsAgو anti-HCV توسط روش الایزا به ترتیب با استفاده از کیت های (Hepanostika bioMerieux, Boxtel, Netherlands) و(Biorad, Segrate, Italy) تست شدند. Hepatitis B surface antibody (anti-HBs) و anti-HBc توسط روش الیزا با استفاده از کیت (Enzygnost, Dade Behring Marburg GmbH, Germany) بررسی شدند. کلیه نمونه های بیماران و گروه کنترل از نظر anti-HEV (IgM وIgG) با روش الیزا با استفاده از کیت (Dia.Pro Diagnostics Bioprobes, Giovanni, Italy) بررسی شد.

یافته ها با استفاده از نرم افزار SPSS 16 و آزمونهای اماری t و chi-square تجزیه و تحلیل شد. عوامل خطر اکتساب IgG anti-HEV نیز با مدل logistic regression ارزیابی گردید و مرز معنی داری اختلافات روی $P<0.05$ قرار داده شد. داده ها به صورت means ± standard deviations و در صورت لزوم عدد مطلق یا در صد گزارش شدند.

یافته ها

در این مطالعه 132 بیمار HIV مثبت و 52 کنترل سالم وارد شدند. میانگین سنی بیماران HIV مثبت 38/82 ±0/8 سال بود. 69% انها مرد و 31% زن بودند. میانگین سلول های CD4 بیماران 313/16 ± 16/98 $cells/mm^3$ بود. راه های احتمالی انتقال HIV در بیماران شامل تزریق مواد مخدر 60/6%، هتروسکسوال 19/7%، تزریق خون آلوده 4/5%، خالکوبی 6/06%، ایدیوپاتیک 22% و هموسکسوال 0/75% بود.

میانگین ALT در گروه بیماران 47/22 ±0/7 IU/l و میانگینAST 35/9 ±2/3 IU/l بود. 38/1% بیماران ALT غیرطبیعی داشتند که در 9/7 درصد انها میزان انزیم بیش از دو برابر حداکثر میزان طبیعی بود. انزیمAST نیز در 31% افراد غیرطبیعی بود. 81/3% بیماران سابقه مصرف داروهای انتی رتروویرال داشتند و میانگین مدت زمان مصرف آن 26/17 ±2/7 ماه بود.

HBsAg، anti-HBs ، anti-HBc و anti-HCV به ترتیب در 3/4% ، 52% ، 38/5% و 51/7% بیماران مثبت بود.

16 نفر از گروه بیماران (11/9%) و 6 نفر از گروه کنترل (11/5%) از نظر anti-HEV IgG مثبت بودند. اختلاف معنی داری بین دو گروه از نظر شیوعanti-HEV IgG وجود نداشت. anti-HEV IgM در کلیه افراد هر دو گروه منفی بود.

3 بیمار از 10 بیمارanti-HEV IgG مثبت، سطح ALT وAST بالاتر از حداکثر میزان طبیعی و سایرین انزیم های نرمال داشتند. از این 3 بیمار، 1 نفر به طور هم زمان مبتلا به عفونت HCV بود،دیگری دارای anti-HCV و anti-HBc هم زمان و نفر سوم تنها از نظر anti-HBc مثبت بود.

عوامل خطر اکتساب anti-HEV IgG در بیماران HIV مثبت انالیز شد هیچ ارتباطی بین سروپوزیتیویتی anti-HEV IgG و سن، جنس، دریافت داروهای انتی رتروویرال، مدت مصرف دارو، راههای احتمالی اکتساب HIV،CD4 ،عفونت هم زمان با هپاتیت C،B و انزیم های کبدی مشاهده نگردید.

بحث

در این مطالعه شیوع هپاتیت E در بیماران HIV مثبت و گروه کنترل بررسی شده است. 11/9% بیماران HIV مثبت و 11/5% گروه کنترل دارای anti-HEV IgG بودند. این بررسی نشان داد که شیوع هپاتیت E در بیماران HIV مثبت بدون ارتباط با سن، جنس، دریافت داروهای انتی رتروویرال، مدت مصرف دارو، راه های احتمالی اکتساب HIV، CD4،عفونت هم زمان با هپاتیت C،B و انزیم های کبدی نسبتا بالا می باشد ولی شیوع کلی HEV در بیماران HIV مثبت و افراد سالم در ایران مشابه است.

فراوانی عفونت HEV در بیماران HIV مثبت از 0 تا 11/3% متغیر است(۱۰،۱۳). در حالی که بعضی مطالعات نشان داده اند بیماران مبتلا به عفونت HIV با فراوانی بیشتری عفونت HEV را کسب می کنند(۱۴،۱۵). مطالعاتی دیگر ،هیچ اختلافی بین افراد HIV مثبت و افراد فاقد این عفونت در خصوص فراوانی anti-HEV را نشان نمی دهند(۲،۱۶،۱۷).

Fainboim و هم کاران شیوع بالای anti-HEV را در بیماران HIV مثبت (6/6%)نسبت به اهداکنندگان خون (1/8%)در آرژانتین نشان دادند(14). نتایج مشابهی در روسیه در افراد HIV مثبت (11/1%)در مقایسه با جمعیت نرمال (1/7%)گزارش گردیده است(18). مطالعه دیگری توسط Montella و هم کاران خطر بیشتر عفونت HEV را در مردان HIV مثبت هموسکسوال نشان داد(19) هر چند که این ارتباط در مطالعات انجام شده توسط Bisssuel و Thomas تایید نگردید(۲۰،۲۱).

Kaba و هم کاران anti-HEV IgG را در 6 بیمار از 184 بیمار HIV مثبت (3/3) گزارش نمودند که نشان دهنده عفونت گذشته HEV می باشد. هم چنین anti-HEV IgM در 2 بیمار (1/1%) گزارش گردید که هر دو از نظر HEV-RNA منفی بودند که نشان دهنده عفونت اخیر HEV در این بیماران می باشد. در این مطالعه anti-HEV مثبت ارتباط معنی داری را با تعداد سلولهای CD4 ، سن ، جنس ، راه انتقال HIV و عفونت با هپاتیت B یا C نشان نداد(22).

Maylin و هم کاران مطالعه دیگری را بر روی 261 بیمار HIV مثبت و 46 گیرنده پیوند کلیه انجام دادند. anti-HEV IgG در 4 بیمارHIV مثبت (1/5%)و 3 بیمار پیوندی (6/5%)یافت گردید. در هیچیک از این 7 بیمار IgG مثبت، anti-HEV IgM یافت نشد(12).

درمطالعهPischke درآلمان بـر روی 123 بیمـار HIV مثبـت ، 6 مـورد (5%)دارای anti-HEV IgG بودنـد و همگـی از نظـر HEV-RNA منفی بودند (17).

مطالعاتی که در ایران بر روی گروه های مختلف از نظر شیوع anti-HEV انجام گرفته ، میزان 7/8% در اهداکنندگان خون تبریز (23)، 4/5% در اهداکنندگان خون تهران(24)و 7/4% در بیماران همودیالیزی تبریز (25) را نشان می دهد. مطالعه ما شیوع بالاتر(11/5%)anti-HEV را در گروه کنترل سالم نشان می دهد که شیوع ان با بیماران HIV مثبت مشابه بود. این داده ها نشان می دهد که HEV از راه جنسی و تزریقی (راه های اصلی انتقال HIV)منتقل نمی گردد و راه اصلی انتقال ان مدفوعی – دهانی می باشد.

نتیجه گیری

این مطالعه نشان داد که شیوع کلـی HEV در بیمـاران HIV مثبـت در ایران مشابه افراد سالم بوده لذااین بیماران به عنوان گروه پـر خطـر بـرای اکتساب این عفونت محسوب نمی گردنـد و غربـال گـری ایـن بیمـاران و واکسیناسیون انها برای عفونت فوق توصیه نمی شود.

سپاس گزاری

نویسندگان مقاله از انجمن حمایت از بیماران عفونی کشور به جهت حمایت مالی از طرح فوق قدردانی می نمایند.

REFERENCES

1. Purcell RH, Emerson SU. Hepatitis E: an emerging awareness of an old disease J Hepatol,۲۰۰۸; 48: 494–503

2. Keane F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J, et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. HIV Med. 2012; 13(1):83-8.

3. Dalton HR, Bendall R, Ijaz S, Banks M. Hepatitis E: An emerging infection in developed countries. Lancet Infect Dis 2008; 8:698–709.

4. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. Hepatology. 2012;55(4):988-97

5. Lee CK, Chau TN, Lim W, Tsoi WC, Lai ST, Lin CK. Prevention of transfusion-transmitted hepatitis E by donor-initiated self exclusion Transfus Med, Transfus Med. 2005; 15(2):133-5.

6. Matsubayashi K, Nagaoka Y, Sakata H, Sato S, Fukai K, Kato T, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E caused by apparently indigenous hepatitis E virus strain in Hokkaido, Japan Transfusion Transfusion. 2004; 44(6):934-40.

7. Acharya SK, Panda SK. Hepatitis E virus: epidemiology, diagnosis, pathology and prevention. Trop Gastroenterol. 2006; 27(2):63-8.

8. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. Gastroenterology. 2012; 142(6):1388-1397.e1.

9. Taniguchi M, Kim SR, Mishiro S, Takahashi K, Shin MH, Yun H, et al. Epidemiology of hepatitis E in Northeastern China, South Korea and Japan J Infect J Infect. 2009;58(3):232-7

10. Kenfak-Foguena A, Schoni-Affolter F, Burgisser P, Witteck A, Darling KE, Kovari H, et al. Hepatitis E virus seroprevalence and chronic infections in patients with HIV, Switzerland. Emerg Infect Dis 2011; 17:1074–8.

11. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. New Engl J Med 2009; 361:1025–7.

12. Maylin S, Stephan R, Molina JM, Peraldi MN, Scieux C, Nicand E, et al. Prevalence of antibodies and RNA genome of hepatitis E virus in a cohort of French immunocompromised. J Clin Virol. 2012;53(4):346-9

13. Sellier P, Mazeron MC, Tesse S, Badsi E, Evans J, Magnier JD, et al. Hepatitis E Virus infection in HIV-infected patients with elevated serum transaminases levels. Virol J. 2011; 8:171.

14. Fainboim H, González J, Fassio E, Martínez A, Otegui L, Eposto M, et al. Prevalence of hepatitis viruses in an anti-human immunodeficiency virus-positive population from Argentina: A multicentre study. J Viral Hepat. 1999; 6(1):53-7.

15. Balayan MS, Fedorova OE, Mikhailov MI, Rytick PG, Eremin VF, Danilova TI, et al. Antibody to hepatitis E virus in HIV-infected individuals and AIDS patients. J Viral Hepat. 1997; 4(4):279-83.

16. Madejon A, Vispo E, Bottecchia M, Sanchez-Carrillo M, Garcia-Samaniego J, Soriano V. Lack of hepatitis E virus infection in HIV patients with advanced immunodeficiency or idiopathic liver enzyme elevations. J Viral Hepat 2009; 16:895–896.

17. Pischke S, Ho H, Urbanek F, Meyer-Olsen D, Suneetha PV, Manns MP, et al. Hepatitis E in HIV-positive patients in a low-endemic country. J Viral Hepat. 2010;17(8):598-9

18. Balayan MS, Fedorova OE, Mikhailov MI, Rytick PG, Eremin VF, Danilova TI, et al. Antibody to hepatitis E virus in HIV-infected individuals and AIDS patients. J Viral Hepat 1997; 4:279–283.

19. Montella F, Rezza G, Di Sora F, Pezzotti P, Recchia O. Association between hepatitis E virus and HIV infection in homosexual men. Lancet 1994; 344:1433.

20. Bissuel F, Houhou N, Leport C, Brun-Vezinet F, Vilde´ JL. Hepatitis E antibodies and HIV status. Lancet1996; 347:1494.

21. Thomas DL, Yarbough PO, Vlahov D, Tsarev SA, Nelson KE, Saah AJ, et al. Seroreactivity to hepatitis E virus in areas where the disease is not endemic. J Clin Microbiol 1997; 35:1244–1247.

22. Kaba M, Richet H, Ravaux I, Moreau J, Poizot-Martin I, Motte A, et al. Hepatitis E virus infection in patients infected with the human immunodeficiency virus. J Med Virol. 2011; 83(10):1704-16.

23. Taremi M, Gachkar L, MahmoudArabi S, Kheradpezhouh M, Khoshbaten M. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus among male blood donors in Tabriz, Islamic Republic of Iran. East MediterrHealth J. 2007; 13(1):98-102.

24. Keyvani H, Shamsi Shamabadi M, Najafifard S, Hajibeigi B, Fallahian F, Alavian SM. Seroprevalence of anti-HEV and HEV RNA among volunteer blood donors and patients with Hepatitis B and C in Iran Bangladesh Liver Journal 2009; 1(1) :34-37

25. Taremi M, Khoshbaten M, Gachkar L, EhsaniArdakani M, Zali M. Hepatitis E virus infection in hemodialysis patients: a seroepidemiological survey in Iran. BMC Infect Dis. 2005; 5(1):36.