

OLÁ VIH/SIDA

ATENÇÃO. NÓS NÃO VAMOS DESISTIR. POR MAIS QUE NOS DESAFIES, VOLTAREMOS MAIS FORTES. MAIS DETERMINADOS EM TRAZER AVANÇOS NA CIÊNCIA E PARCERIAS PARA LUTAR CONTRA TI E CONTRA O QUE TU REPRESENTAS, E, UM DIA, VAMOS ERRADICAR-TE DE VEZ.

**ATÉ ESSE DIA,
SOMOS ViiV HEALTHCARE**

**ESTAMOS AQUI
ATÉ TU NÃO ESTARES.**

CASO CLÍNICO / CLINICAL CASE

Hepatite E

– A propósito de um caso autóctone

Hepatitis E

– Autochthonous case

/ P. Paiva^{1,4,5} / R. Reigota² / L. Cardoso²
/ C. Valente³ / A. Figueiredo² / A. Carvalho^{2,6}

¹ Unidade de Farmacologia Clínica, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

² Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

³ Serviço de Infeciologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra

⁴ Instituto de Farmacologia e Terapêutica Experimental, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

⁵ Centro Académico Clínico de Coimbra, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra e Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

⁶ Clínica Universitária de Medicina Interna, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Correspondência:

Dra. Patrícia Paiva

Unidade de Farmacologia Clínica,
Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra,
Praceta, R. Prof. Mota Pinto, 3004-561 Coimbra,
Portugal.

Tel.: +351 239 400 400;

Email: patriciadpp@gmail.com

Patrocínios:

O presente estudo não foi patrocinado por qualquer entidade.

Artigo recebido em

20/07/2020

Artigo aceite para publicação em

22/10/2020

/ Resumo

A hepatite E é a causa mais importante de hepatite aguda em muitos países endémicos de África e Ásia. É geralmente uma doença autolimitada, subclínica, ocorrendo raramente casos fulminantes. Afeta todas as regiões do mundo, mas com maior prevalência as regiões com más condições de saneamento, como são os casos de Ásia, África e América Central. Tem-se assistido a um aumento do número de casos em não viajantes, que se atribui a uma transmissão zoonótica. Na Europa existe uma prevalência crescente de indivíduos expostos ao vírus da hepatite E, e em Portugal o primeiro caso autóctone foi reportado em 2012. Descreve-se um caso clínico confirmado de hepatite E aguda, num indivíduo de 79 anos, com identificação do genótipo 3.

Palavras-chave: Hepatite E, Genótipo 3, Caso Autóctone

/ Abstract

Hepatitis E is the most important cause of acute hepatitis in many endemic countries in Africa and Asia. It is usually a self-limited, subclinical disease, with rare fulminant cases. It affects all regions of the world, but with greater prevalence in regions with poor sanitation conditions, such as Asia, Africa and Central America. There has been an increase in the number of cases in non-travelers, attributable to a zoonotic transmission. In Europe there is an increasing prevalence of individuals exposed to the hepatitis E virus and in Portugal the first autochthonous case was reported in 2012. A confirmed clinical case of acute hepatitis E, in a patient with 79-year-old, with genotype 3 identification is described.

Keywords: Hepatitis E, Genotype 3, Autochthonous Case

/ Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde, estima-se que a cada ano haja cerca de 20 milhões de novos casos e 70 mil mortes causados pelo vírus da hepatite E (VHE),¹⁻³ continuando esta infeção a ser mal caracterizada, clinicamente despercebida e muitas vezes esquecida. Apesar de a maioria dos casos ocorrer em países de baixo rendimento, o VHE tem sido responsável por casos de hepatite aguda em países de alto rendimento, quer em viajantes para áreas endémicas, quer em casos autóctones, após contacto com porcos, animais que constituem o principal reservatório do vírus.⁴⁻⁶ A prevalência em indivíduos que lidam com porcos foi reportada como sendo significativamente superior à da população em geral (11-55%).⁷

Em países de alto rendimento, a variabilidade genotípica e o hospedeiro diferem no que diz respeito à relevância clínica. A nível nacional, a infeção traduz-se por casos esporádicos, causados sobretudo pelo genótipo 3, e apresenta sintomatologia muito semelhante à das outras hepatites agudas.

A hepatite E é uma doença causada por um vírus de RNA de cadeia simples do género *Hepevirus* e da família *Hepeviridae*, classificação que foi recentemente atualizada, como pertencendo à família dos *Orthohepevirus A*. Esta inclui sete genótipos:⁸ os genótipos 1 e 2 apenas infetam humanos, essencialmente em áreas endémicas, como Ásia, África e México;⁹ os genótipos 3 e 4 incluem estirpes isoladas em humanos, porcos, coelhos e veados.⁴ As estirpes isoladas nos javalis classificam-se como genótipos 5 e 6, e o genótipo 7 foi recentemente isolado em camelos, com transmissão a um homem transplantado de órgão sólido.¹⁰

O genótipo 3 é o responsável pela maioria dos casos autóctones de hepatite E na Europa,⁶ enquanto o genótipo 4 é encontrado sobretudo na Ásia, raramente causando casos de hepatite aguda no homem.¹¹

O VHE pode transmitir-se das seguintes formas: transmissão fecal-oral, através de alimentos crus ou mal cozinhados,¹²⁻¹⁵ transmissão vertical ou transmissão por via do sangue.¹⁶ A via fecal-oral ocorre sobretudo através da ingestão de água contaminada, é a forma mais comum de transmissão em todo o mundo e é a responsável pelos surtos;¹⁷ o consumo de carne crua ou mal cozinhada e de produtos derivados de animais infetados, tais como o porco ou o javali ou até mesmo o marisco, têm sido as formas responsáveis pelos casos descritos em países de elevado rendimento.^{6,11,17,18} Também foram reportados casos adquiridos através do consumo de vegetais verdes ou frutos vermelhos.^{19,29} No caso da grávida, a transmissão é transplacentar, resultando num elevado número de abortos e nados mortos e também de casos de necrose hepática e morte nos recém-nascidos.^{21,22} Apesar da identificação do VHE no leite, a transmissão através do leite materno é pouco provável.²³ A transmissão através de transfusão sanguínea tem sido descrita em vários países, estimando-se que 42% das pessoas transfundidas com sangue com ARN-VHE

positivo venham a tornar-se virémicas ou a desenvolver anticorpos.²⁴ Em caso de transfusão num indivíduo imunodeprimido, o período de viremia é mais prolongado, havendo um potencial risco de evolução para cronicidade.

A apresentação clínica desta infeção varia entre países endémicos e não endémicos. Em áreas endémicas, a hepatite E manifesta-se como epidemia e como casos esporádicos; nos países de elevado rendimento, os casos descritos são, em geral, autóctones;¹¹ são exemplos os que ocorrem em doadores de sangue, com taxas de 20,6% na Dinamarca, de 26,7% na Holanda ou 52% em França, e representando 20,6%, 26,7% e 34,8% das hepatites agudas em Itália, República Checa ou Turquia, respetivamente.²⁵

Em regiões endémicas a hepatite E é mais frequente em adultos jovens, entre os 15 e os 40 anos, enquanto na Europa os casos sintomáticos descritos ocorreram sobretudo em idades compreendidas entre os 40 e os 50 anos e mais de 60 anos, com um *ratio* H/M de 3.5/1.^{26,27}

Sugere-se que o genótipo implicado tem um papel decisivo na forma de apresentação da doença. A maioria dos casos (>90%) é assintomática, ocorrendo uma rápida evolução da infeção com eliminação espontânea do vírus; por vezes, estes casos subclínicos passam despercebidos ou são mal interpretados, ou até mesmo confundidos com *DILI* (doença hepática induzida por fármacos).²⁸ Nos casos sintomáticos, o quadro não se distingue de uma hepatite aguda viral. O período de incubação pode variar entre 2 e 10 semanas, ocorrendo na maioria dos casos às 4-5 semanas após a exposição.^{26,29} Os sintomas iniciais são inespecíficos e incluem mialgias, artralgias, astenia, dor abdominal e vômitos. Alguns doentes podem ter icterícia, prurido, acolia e colúria.³⁰ Uma pequena proporção de doentes infetados por genótipo 1 tem uma doença mais severa, podendo ocorrer hepatite fulminante; são exemplos os casos que ocorrem em mulheres grávidas, no 3.º trimestre de gestação, com uma mortalidade que pode atingir os 10 a 20%,^{18,19,31} significativamente superior à que ocorre na população em geral (0,5-4%). Esta complicação em grávidas parece estar limitada aos genótipos 1 e 2 e pode estar relacionada com a maior virulência destes genótipos, bem como com as alterações hormonais e imunológicas que ocorrem durante este período de vida da mulher.³² Nestes casos, foi descrita uma expressão diminuída do recetor da progesterona e uma pobre resposta das células T específicas contra o VHE.^{32,33}

Também há relatos de exacerbação da hepatite B crónica na presença de infeção por VHE,^{34,35} inclusive com casos fatais descritos em Itália e França.^{36,37}

Apesar de a hepatite E se manifestar em geral como uma hepatite aguda e autolimitada, a evolução para cronicidade pode ocorrer, especificamente quando o genótipo 3 está envolvido^{11,17,18,31} e mais raramente no caso do genótipo 4.³⁸ Os casos de hepatite crónica, habitualmente assintomáticos, ocorrem em indivíduos imunodeprimidos, tais como

transplantados de órgãos sólidos, portadores de doenças hematológicas ou infetados por VIH.³⁹⁻⁴⁴ À semelhança do que ocorre na gravidez, a escassez de células T, essenciais no processo de eliminação do VHE, parecem contribuir para esse facto.⁴⁵ Na infeção por VIH as prevalências na Europa variam de 2,6% a 10,4%,⁴⁶ parecendo ser superiores à população em geral; em Portugal, dados de prevalência apontam para taxas de 18,1%⁴⁷ e 25,1%.⁴⁸

As manifestações extra-hepáticas podem afetar vários órgãos: manifestações neurológicas, tais como Síndrome de Guillan-Barré, neurite braquial ou paralisia de Bell, manifestações renais, hematológicas, entre outras.⁴⁹

A viremia no sangue é transitória (<3 meses) durante a fase aguda da infeção. O vírus é libertado nas fezes durante um período mais prolongado, permitindo a sua deteção por ARN; no entanto esta técnica não constitui uma prática comum. Muitas vezes o diagnóstico assenta na pesquisa de marcadores serológicos, mais concretamente na análise das imunoglobulinas das classes G e M; em geral é possível a deteção da IgM quatro semanas após a infeção, no decurso da sintomatologia, seguida do aparecimento da IgG específica uma a duas semanas após.^{26,50} Salienta-se que, em imunodeprimidos, foi demonstrada a presença de viremia detetável sem evidência de IgM positiva, o que sugere a necessidade de uma técnica de biologia molecular para confirmação diagnóstica.

A maioria dos doentes com hepatite E aguda não necessita de tratamento, uma vez que o quadro costuma reverter espontaneamente, sendo apenas necessário instituir terapêutica para controlo sintomático. Os indivíduos imunocompetentes geralmente eliminam o VHE nos primeiros 1-3 meses após a infeção.⁵¹ A doença é particularmente grave nas mulheres grávidas, indivíduos com doença hepática pré-existente e indivíduos imunodeprimidos (infetados por VIH, transplantados ou portadores de doenças hematológicas), podendo estes necessitar mesmo de terapêutica.⁵² No entanto infeções crónicas por HEV também podem ocorrer em pacientes imunocomprometidos.⁵³ A primeira estratégia a adotar em contexto de imunossupressão é a redução do tratamento imunossupressor,^{54,55} verificando-se em transplantados que esta atitude origina uma taxa de eliminação viral de cerca de 30% dos casos.⁵⁶⁻⁵⁸ Quando esta estratégia não é possível, porque o doente não tolera ou não se obteve o efeito desejado, a terapêutica antiviral deve ser iniciada. Um esquema de 3 meses com ribavirina é o mais consensual.⁵⁹ Quando ocorre recidiva, esta é habitualmente precoce e neste caso um novo tratamento de 6 meses com ribavirina deve ser proposto.⁶⁰ Se mesmo assim persistir a viremia, pode instituir-se o interferon peguilhado (tem de ser usado criteriosamente, uma vez que em doentes sob imunossupressores este pode desencadear rejeição aguda) e, em caso de falha total da terapêutica, terá de ser considerada a hipótese de transplante.^{51,57-60}

/ Descrição do caso clínico

Em março de 2019, um doente do sexo masculino de 79 anos recorreu ao serviço de urgência com queixas de astenia, anorexia, náuseas e tonturas com cerca de 8 dias de evolução. Não havia noção de febre, início de medicação de novo, viagens recentes, contacto com pessoas vindas do estrangeiro ou contactos com animais. Referia consumo excessivo de carne de porco e enchidos e consumo excessivo de álcool (cerca de 50 a 60 g álcool por dia). À admissão, apresentava dor à palpação profunda no hipocôndrio direito, não se objetivando colúria, acolia, icterícia ou febre.

Analicamente apresentava hemograma com valores dentro do limite da normalidade. A bioquímica apresentava hiperbilirrubinemia (2.8 mg/dl) à custa da bilirrubina direta; gama-glutamyltransferase (GGT) de 489 U/L; transaminase oxalacética (AST) de 802 U/L; transaminase glutâmico-pirúvica (ALT) de 883 U/L; desidrogenase láctica (LDH) de 260 U/L e fosfatase alcalina (FA) de 257 U/L. A ecografia abdominal superior mostrou hepatomegalia de estrutura difusamente heterogênea. Como o doente não apresentava contexto epidemiológico de relevo, o diagnóstico diferencial assentou na lesão hepática induzida pelo álcool, na hepatite autoimune e na hepatite B, C e E aguda. Durante a avaliação e seguimento do doente não foram questionadas etiologias infecciosas crónicas, uma vez que o doente era imunocompetente. Assim, numa amostra colhida 3 dias após a admissão, a serologia para VHE evidenciou uma IgG de 17.60 U/ml e IgM positivo alto, sugestivo de infeção recente por VHE. Mais tarde este diagnóstico foi confirmado através de ARN-VHE, com a presença de 38400 cópias/ml (PCR-RT) e identificação do genótipo 3.

O doente apresentou melhoria clínica e perfil citolítico-colestático decrescente e indolente, tendo apenas sido instituída terapêutica sintomática. Teve alta ao nono dia de internamento, sem necessidade de intervenção terapêutica com antivírico.

No *follow-up* após 1 mês do internamento, realizou novo controlo analítico que mostrou AST de 83 U/L e ALT de 98 U/L. Nesta consulta, realizou colangio-ressonância que revelou hepatopatia crónica, e após 3 meses e meio fez novo controlo virológico que revelou ARN-VHE indetetável.

/ Discussão

Na Europa a prevalência de hepatite E varia entre 0,6% e 52,5%,⁶¹ em Portugal os primeiros estudos epidemiológicos (1996) revelaram uma seroprevalência de 2,5% dos dadores, utilizando uma técnica de EIA, confirmada por Western Blot⁶², e em dadores e doentes com patologia hepática crónica verificaram-se valores de 4% e 6,8%, respetivamente, utilizando uma técnica de ELISA.⁶³ Mais tarde (2009), uma revisão apontava para uma prevalência de 4,2%⁶⁴ e mais recentemente numa publicação de Nascimento M, em 2017, mostrou uma prevalência de IgG de 16,3%, aumentando com a idade (0,6% entre 0-9 anos, até 30,1% em mais de 70 anos), com predomínio em áreas rurais.⁶⁵

Entre nós o 1.º caso descrito em 2010, foi o de um homem de 65 anos, que se apresentou com um quadro de hepatite aguda febril, icterícia e dor abdominal.⁶⁶ Posteriormente foram descritos outros casos, nomeadamente, um em contexto de Síndrome de Guillan-Barré e com identificação do genótipo 3a,⁶⁷ um outro num homem transplantado renal, com identificação do genótipo 3c⁶⁸, e mais recentemente numa mulher de 40 anos, com patologia autoimune, que se apresentou com hepatite aguda severa e na qual se identificou um genótipo 3a.⁶⁹

A epidemiologia e as manifestações clínicas são fundamentais para a identificação e o reconhecimento da hepatite E aguda. Os principais sinais e sintomas numa fase inicial são febre, anorexia, náuseas e vômitos, podendo ainda ocorrer dor abdominal, prurido, erupção cutânea ou artralgias; mais raramente podem estar presentes icterícia, colúria e acolia, ou dor abdominal. A hepatomegalia pode ser o único sinal ecográfico. O caso descrito apresentava alguma escassez de sintomatologia. A ausência de febre e o consumo excessivo de álcool poderiam ter sido fatores confundidores quanto ao diagnóstico diferencial tal como descrito na literatura, e o diagnóstico de hepatite E passar despercebido. Face à baixa prevalência desta infeção, há que considerar a hepatite alcoólica aguda como diagnóstico diferencial.⁶⁰ Também o inquérito epidemiológico é uma arma muito importante na suspeita clínica, como foi o caso deste doente, que fazia referência

a consumo excessivo de enchidos. A contaminação de águas residuais com fezes pode tornar-se um problema acrescido de saúde pública.⁷⁰ A hepatite E aguda não ocorre só em viajantes; cada vez mais casos autóctones são descritos, sendo o sexo masculino e faixas etárias mais avançadas de vida, os mais atingidos. Neste caso a precocidade da realização da serologia permitiu a identificação de IgM; no entanto, só a realização do ARN-VHE confirmou o diagnóstico e permitiu a identificação do genótipo, descrito na literatura como o mais comum neste padrão epidemiológico.

/ Conclusões

O tratamento da hepatite E assenta essencialmente no tratamento sintomático, sobretudo em indivíduos imunocompetentes, como é o caso descrito, em que a resolução clínica e a melhoria dos parâmetros laboratoriais evidenciavam um bom desfecho.

O largo espectro de apresentação clínica da hepatite E torna a abordagem desta infeção um desafio na prática clínica diária, e o número crescente de casos descritos sugere que a hepatite E faça parte do diagnóstico diferencial de quadros de hepatite, síndromas febris, manifestações neurológicas, entre outros, tornando fulcral a pesquisa deste vírus.

/ Referencias

- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380(9859):2095-2128.
- World Health Organization Hepatitis E: fact sheet. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/>. Updated July). Accessed July 17, 2017.
- Sayed I, Vercauter AS, Abdelwahab S, Vercauteren K, Meuleman P. Is Hepatitis E Virus an Emerging Problem in Industrialized Countries? *Hepatology* 2015;62(6):1883-1892.
- Doceul V, Bagdassarian E, Demange A, Pavio N. Zoonotic hepatitis E virus: classification, animal reservoirs and transmission routes. *Viruses* 2016;8:270.
- Mesquita J, Myrnel M, Stene-Johanseb K, Nascimento M. A public health initiative on hepatitis E virus epidemiology, safety and control in Portugal – study protocol. *BMC Infectious Diseases* 2016;16:17.
- Sayed I, Vercauter AS, Abdelwahab S, Vercauteren K, Meuleman P. Is Hepatitis E virus an emerging problem in industrialized countries? *Fut Virol* 2015;10:663-778.
- Marinho RT. A Hepatite E existe em Portugal? Claro que sim. *J Port Gastroenterol* 2009;16(5):185-186.
- Smith DB, Simmonds P, Jameel S, Emerson SU, Hrrison TJ, Meng XJ, et al. Consensus proposals for classification of the family Hepeviridae. *J Gen Virol* 2014;95:2223-2232.
- Holla RP, Ahmad I, Ahmad Z, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Semin Liver Dis* 2013;33:3-14.
- Lee GH, Tan BH, Teo E, 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(2):355-7.
- Lu L, Li CH, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 2006;16:5-36.
- Nijssens C, Pas S, Eijk A, Man R. Hepatitis E in Europe: diagnosis and treatment. *EMJ Gastroenterol* 2015;4(1):121-127.
- Sayed I, Vercauteren K, Abdelwahab S, Meuleman P. The emergence of hepatitis E virus in Europe. *Future Virol* 2015;10(6).
- Lapinski T, Jaroszewicz. Hepatitis E virus infection – a new threat for Europe. *Przegl Epidemiol* 2016;70:11-14.
- Aspinall E, Couturier E, Faber M, Said B, Ijaz S, Tvoschi L, et al. Hepatitis E virus infection in Europe: surveillance and descriptive epidemiology of confirmed cases, 2005 to 2015. *Euro Surveill* 2017;22(26):30561.
- Krain LJ, Arwell JE, Nelson KE, Labrique AB. Fetal and neonatal health consequences of vertically transmitted hepatitis E virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 2014;90:365-370.
- Yugo DM, Meng XJ. Hepatitis E virus: foodborne, waterborne and zoonotic transmission. *Int J Environ Res Public Health* 2013;10:4507-4533.
- Meng XJ. Zoonotic and foodborne transmission of hepatitis E virus. *Semin Liver Dis* 2013;33:41-49.
- Kokkinos P, Kozyra I, Lazic S, Bouwknegt M, Rutjes S, Willems K, et al. Harmonised investigation of the occurrence of human enteric viruses in the leafy green vegetable supply chain in three European countries. *Food Environ Virol* 2012; 4:179-191.
- Brassard J, Gagne MJ, Genereux M, Cote C. Detection of human food-borne and zoonotic viruses on irrigated, field-grown strawberries. *Appl Environ Microbiol* 2012;3763-3766.
- Verghese VP, Robinson JL. A systematic review of hepatitis E virus infection in children. *Clin Infect Dis* 2014;59(5):689-697.

22. Patra S, Kumar A, Trivedi SS, Puri SK. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med* 2007; 147(1):28-33.
23. Rivero-Juarez A, Frias M, Rodriguez-Cano D, Cuenca-Lopez F, Rivero A. Isolation of hepatitis E virus from breast milk during acute infection. *Clin Infect Dis* 2016;62(11):1464.
24. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet* 2014;384:1766-1773.
25. Lapa D, Capobianchi MR, Gabuglia AR. Epidemiology of Hepatitis E in European countries. *Int Mol Sci* 2015;16:25711-25743.
26. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia AS, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet* 2012;379(9835):2477-2488.
27. Dalton HR, Seghatchian J. Hepatitis E virus: emerging from the shadows in developed countries. *Transfus Apher Sci* 2016;55(3):271-274.
28. Davern T, Chalasani N, Fontana R, Hayashi P, Protiva P, Kleiner D, et al. Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Acute hepatitis E infection accounts for some cases of suspected drug-induced liver injury. *Gastroenterology* 2011;141(5):1665-1672.
29. Aggarwal R, Naik S. Epidemiology of hepatitis E: current status. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(9):1484-1493.
30. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2012;142:1388-1397.
31. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010;376:895-902.
32. Navaneethan U, Al Moahajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int* 2008;28:1190-1199.
33. Bose PD, Das BC, Kumar A, Gondal R, Kumar D, Kar P. High viral load and deregulation of the progesterone receptor signaling pathway: association with hepatitis E-related poor pregnancy outcome. *J Hepatol* 2011;54:1107-1113.
34. Cheng SH, Mai L, Zhu FQ, Pan XF, Sun HX, Cao H, et al. Influence of chronic HBV infection on superimposed acute hepatitis E. *World J Gastroenterol* 2013;19:5904-5909.
35. Kumar M, Sharma BC, Sarin SK. Hepatitis E virus as an etiology of acute exacerbation of previously unrecognized asymptomatic patients with hepatitis B virus-related chronic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23:883-887.
36. Aherfi S, Borentain P, Raissouni F, Le Goffic A, Guisset M, Renou C, et al. Liver transplantation for acute liver failure related to autochthonous genotype 3 hepatitis E virus infection. *Clin Hepatol Gastroenterol* 2014;38:24-31.
37. Festa S, Garbuglia AR, Baccini F, Panzuto F, Capobianchi MR, Santino I, et al. Acute fulminant hepatitis E virus genotype 3e infection: description of the first case in Europe. *Scand J Infect Dis* 2014;46:727-731.
38. Perumpail R, Ahmed A, Higgins J, So S, Cochran J, Drobeniuc J, et al. Fatal accelerated cirrhosis after imported HEV genotype 4 infection. *Emerg Infect Dis* 2015;21(9):1679-1681.
39. Haagsma EB, Van Den Berg AP, Porte RJ, Benne CA, Vennema H, Reimerink JH, et al. Chronic hepatitis E virus infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2008;14:547-553
40. 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;17:1074-1078.
41. Kamar N, Selves J, Mansuy JM, Ouezanni L, Peron JM, Guitard J, et al. Hepatitis E virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008;358:811-817.
42. Renou C, Lafeuillade A, Cadranet JF, Pavio N, Parente A, Allegre T, et al. Hepatitis E virus in HIV-infected patients. *AIDS* 2010;24:1493-1499.
43. Pfefferle S, Frichman H, Gabriel M, Schmitz N, Gunter S, Schmidt-Chanasit J. Fatal course of an autochthonous hepatitis E virus infection in a patient with leukemia in Germany. *Infection* 2012;40:451-454.
44. Siederdisen C, Pischke S, Schlue J, Deterding K, Hellms T, Schuler-Luttmann S, et al. Chronic hepatitis E virus infection beyond transplantation or human immunodeficiency virus infection. *Hepatology* 2014;60:1112-1113.
45. Suneetha PV, Pischke S, Schlaphoff V, Grabowski J, Fytilli P, Gronert A, et al. Hepatitis E virus (HEV)-specific T-cell responses are associated with control of HEV infection. *Hepatology* 2012;55:695-708.
46. Hassing RJ, Eijk AA, Batista Lopes V. et al. Hepatitis E prevalence among HIV infected patients with elevated liver enzymes in the Netherlands. *J Clin Virol* 2014;60:408-410.
47. Valente C, Carvalho R, Cunha J. Impacto do vírus da Hepatite E em infetados por HIV. *Infeção/Sépsis* 2019;2:41-45.
48. Silva-Pinto A, Abreu I, Prista-Leão. Seroprevalência da hepatite E em doentes com infeção por vírus da imunodeficiência humana seguidos num hospital português. 8º Congresso Pandemias na era da globalização, Coimbra; 30 e 31 de maio de 2019; # P13.
49. Pischke S, Hartl J, Pas S, Lohse A, Jacobs B, Eijk A. Hepatitis E virus: infection beyond the liver? *J Hepatol* 2017;66:1082-1095.
50. World Health Organization. The Global Prevalence of Hepatitis E Virus Infection and Susceptibility: a systematic review. Geneva: WHO, 2010.
51. Harvala H, Hewitt PE, Reynolds C, Pearson C, Haywood B, Tettmar K, et al. Hepatitis E virus in blood donors in England, 2016 to 2017: from selective to universal screening. *Surveillance* 2019;24:1-10.
52. Khuroo M, Khuroo M, Khuroo N. Hepatitis E: discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol*. 2016;22(31):7030-45.
53. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E pathogenesis. *Viruses*. 2016;8:212.
54. Kamar N et al. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:article number 17086.
55. Kamar N, Dalton H, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014;27(1):116-38.
56. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvert C, et al. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. *Gastroenterology* 2011;140:1481-1489.
57. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. *Clin Infect Dis* 2010;50:30-33.
58. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Lhomme S, Esposito L, et al. Ribavirin therapy inhibits viral replication on patients with chronic hepatitis E virus infection. *Gastroenterology* 2010;139:1612-1618.
59. Colson P, Decoster C. Recent data on hepatitis E. *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2019;32:475-481.
60. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *Journal of Hepatology* 2018;68:1256-1271.
61. Hartl J, Otto B, Madden RG, et al. Hepatitis E seroprevalence in Europe: a meta-analysis. *Viruses* 2016;8:211.
62. Queirós L, Condeço J, Tender A, Mateus M, Teixeira A, Pascoal H. Seroprevalência de anticorpos para o vírus da Hepatite E na região norte de Portugal. *Acta Med Port* 1997;10:447-454.
63. Macedo G, Pinto T, Sarmento J, Vale A, Ribeiro T. Primeira avaliação da seroprevalência do vírus da Hepatite E no norte de Portugal. *Acta Med Port* 1998;11:1065-1068.

64. Alberto S, Pires S, Félix J, Figueiredo A, Silva L, Franco M, et al. Prevalence of Hepatitis E virus antibody in a non-endemic population – prospective study. *J Port Gastroenterol* 2009;16:191-197.
65. Nascimento M, Pereira S, Teixeira J, Abreu-Silva J, Oliveira R, Myrmel M, et al. A nationwide serosurvey of hepatitis E virus antibodies in the general population of Portugal. *European Journal of Public Health* 2017;28(4):720-724.
66. Duque V, Ventura C, Seixas D, Cunha S, Meliço-Silvestre A. First report of acute autochthonous hepatitis E in Portugal. *J Infect Dev Ctries* 2012;6(2):201-203.
67. Choudhary M, Bajpai V, Anand L, Gupta E. Guillain-Barré syndrome in a patient of acute Hepatitis E virus infection associated with genotype 1: Case report and literature review. *Intractable & Rare Diseases Research* 2019;8(1):43-47.
68. Breda F, Cochicho J, Mesquita J, Bento A, Oliveira R, Louro E, et al. First report of chronic hepatitis E in renal transplant recipients in Portugal. *J Infect Dev Ctries* 2014;8(12):1639-1642.
69. Nascimento M, Almeida-Santos M, Fernandes M, Maltez F, Lino S, Curran M, et al. Hepatite E aguda severa em mulher com história autoimune. *Acta Med Port* 2019;32:1-4.
70. World Health Organization. Hepatitis E. 2019.