

Hepatitis E: situació actual

Informe aprovat pel Comitè Científic Assessor de Seguretat Alimentària en la reunió d'1 de juny de 2016

Resum

El virus de l'hepatitis E (VHE) és un agent zoonòtic que causa hepatitis aguda i que, en alguns casos, pot evolucionar fins a hepatitis crònica. El VHE és un virus nu del qual s'han descrit quatre genotips (G1-G4) que infecten l'ésser humà. Els genotips G3 i G4 infecten també animals, sobretot el porc.

A més dels símptomes hepàtics clàssics, el VHE també és el responsable de trastorns extrahepàtics, com ara síndromes neurològiques, danys renals, pancreatitis i problemes hemàtics. Les xifres de mortalitat femenina en el tercer trimestre de l'embaràs són especialment preocupants, ja que poden arribar a ser d'entre el 15% i el 25%.

Les principals vies de transmissió de l'hepatitis E són el consum d'aigua contaminada, el consum de carn crua o poc cuinada d'animals infectats, la transmissió parenteral per transfusió de sang o trasplantament d'òrgans i la transmissió vertical maternofilial.

El VHE és molt prevalent en el porc, on un 100% dels animals de més de sis mesos n'estan infectats. També es troba en porcs senglars, cérvols i conills, entre altres hostes.

En països desenvolupats, la transmissió de la infecció s'ha produït a través del consum de carn de porc, de senglar, de cérvol o de conill. La ingestió de carn de caça s'ha apuntat com un factor de risc per contreure la malaltia. S'ha detectat el VHE en productes elaborats amb carn de porc.

Paraules clau

Hepatitis, transmissió alimentària, transmissió aquàtica, zoonosi.

Comitè Científic: Albert Bosch, Mariano Domingo Álvarez, José L. Domingo Roig, Rosaura Farré Rovira, Margarita Garriga Turón, Juan F. Gutiérrez Galindo, Santiago Lavín, Ramon Leonart Bellfill, Joan M. Llobet Mallafré, José Juan Rodríguez Jerez, Jordi Salas-Salvadó, Vicente Sanchis Almenar, Antonio Velarde Calvo, M. Carmen Vidal Carou i Abel Mariné Font (president).

Grup de treball: Albert Bosch Navarro, Rosa M. Pintó Solé (UB) i Joaquim Segalés Coma (CRESA).

Membres de l'ACSA: Isabel Timoner Alonso, Emilio Vicente Tascón, i Victoria Castell i Garralda.

Data de publicació: 29 de novembre de 2016

Hepatitis E: situació actual

Resumen

El virus de la hepatitis E (VHE) es un agente zoonótico que causa hepatitis aguda y que, en algunos casos, puede evolucionar hasta hepatitis crónica. El VHE es un virus desnudo del que se han descrito cuatro genotipos (G1-G4) que infectan al ser humano. Los genotipos G3 y G4 infectan también a animales, sobre todo el cerdo. Además de los síntomas hepáticos clásicos, el VHE también es el responsable de trastornos extrahepáticos, como síndromes neurológicos, daños renales, pancreatitis y problemas hemáticos. Especialmente preocupantes son las cifras de mortalidad femenina en el tercer trimestre del embarazo que pueden llegar a ser de entre el 15 y el 25%.

Las principales vías de transmisión de la hepatitis E son el consumo de agua contaminada, el consumo de carne cruda o poco hecha de animales infectados, la transmisión parenteral por transfusión de sangre o trasplante de órganos y la transmisión vertical materno-filial.

El VHE es muy prevalente en el cerdo, con un 100% de los animales de más de seis meses infectados. También se encuentra en jabalíes, ciervos y conejos, entre otros huéspedes.

En países desarrollados, la transmisión de la infección se ha producido por consumo de carne de cerdo, jabalí, ciervo o conejo. La ingestión de carne de caza se ha apuntado como un factor de riesgo para adquirir la enfermedad. Se ha detectado el VHE en productos elaborados con carne de cerdo.

Palabras clave

Hepatitis, transmisión alimentaria, transmisión acuática, zoonosis.

Hepatitis E: current situation

Summary

Hepatitis E virus (HEV) is a zoonotic agent that causes acute hepatitis; in some cases, it may progress to chronic hepatitis. HEV is a non-enveloped virus, with four genotypes (G1-G4) described to infect humans. Genotype 3 and 4 also infect animals, especially pigs.

In addition to the common symptoms of liver disease, HEV is also responsible for extrahepatic disorders such as neurological syndrome, kidney damage, pancreatitis, and blood problems. Female mortality rates during the third trimester of pregnancy are particularly worrying, leading up to 15-25%.

Main transmission routes of hepatitis E are drinking contaminated water, consumption of raw or undercooked meat from infected animals, parenteral transmission through blood transfusion or organ transplantation and mother to child vertical transmission.

HEV is highly prevalent in pigs, with prevalence of 100% in animals over six months. It is also found in wild boars, deer and rabbits, among other hosts.

In developed countries, transmission of infection has been due to consumption of pork, wild boar, deer or rabbit. Game meat intake has been suggested as a risk factor for acquiring the disease. HEV has been detected in pork-meat processed products.

Keywords

Hepatitis, food-borne, water transmission, zoonosis.

Alguns drets reservats

© 2016, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.



Aquesta obra està subjecta a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObraDerivada 4.0 Internacional de Creative Commons

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Subdirecció General de Seguretat Alimentària (ACSA)

1a edició:

Barcelona, novembre de 2016

Assessorament lingüístic:

Secció de Planificació Lingüística del Departament de Salut

URL: http://acsa.gencat.cat/ca/eines_i_recursos/publicacions/informes_tecnics/comite-cientific-assessor/

Índex

Índex.....	5
Introducció	6
Agent infeccios	6
L'hepatitis E en humans	7
Zoonosi	8
Vies de transmissió.....	11
Conclusions	14
Referències bibliogràfiques.....	17

Introducció

El primer brot d'hepatitis E que es recorda va tenir lloc a Delhi entre el desembre de 1955 i el gener de 1956. L'origen de la infecció va ser la contaminació per residus fecals del riu Junma, que era la font d'aigua potable de la població. Malgrat que l'aigua potable es va tractar amb clor i alúmina, es van declarar trenta mil casos d'hepatitis. Inicialment, el brot es va atribuir a l'hepatitis A, però molts anys després es va comprovar que va ser causat per una altra forma d'hepatitis de transmissió entèrica, l'hepatitis E (Khuroo, 1980; Wong *et al.*, 1980).

El virus de l'hepatitis E (VHE) es va identificar l'any 1983 per microscòpia immunoelectrònica en les femtes de malalts com a causant d'un brot d'hepatitis sense caracteritzar que va afectar soldats soviètics a l'Afganistan (Balayan *et al.*, 1983). Després de transmetre'l experimentalment a macacos, es va clonar i seqüenciar el genoma del virus a partir de la bilis de malalts (Reyes *et al.*, 1990; Tam *et al.*, 1991).

La primera soca d'animal del VHE es va aïllar i definir a partir de porcs als Estats Units el 1997 (Meng *et al.*, 1997). Posteriorment, l'anàlisi filogenètica del genoma complet i de l'ARN subgenòmic de moltes soques del VHE va permetre identificar els quatre genotips principals del virus (Lu *et al.*, 2006).

Agent infeccios

El VHE és un virus sense embolcall amb una càpsida icosaèdrica de 27-34 nm de diàmetre que conté un ARN de polaritat positiva de 7,2 kb, i que representa el prototip del gènere *Hepevirus* dins de la família creada recentment *Hepeviridae* (King *et al.*, 2012). Aquesta família engloba virus que infecten mamífers, incloent-hi l'ésser humà, així com aus i peixos. Els genomes dels virus d'aus i peixos tenen un 50% d'homologia amb els dels mamífers. El genoma s'organitza en tres marcs oberts de lectura o *open reading frames* (ORF). L'ORF 1 codifica proteïnes no estructurals inclosa una proteasa, una helicasa i una ARN polimerasa – ARN dependent. L'ORF 2 codifica la proteïna de la càpsida de 660 aminoàcids, que és responsable de l'assemblatge del virió (Li *et al.*, 1997), la interacció amb la cèl·lula hoste (Kalia *et al.*, 2009) i la immunogenicitat (Xing *et al.*, 2011). L'ORF 3 se superposa a l'ORF 2 i codifica una proteïna petita que participa en la morfogènesi i l'alliberament del virió (Emerson *et al.*, 2010).

Després de molts esforços, s'ha aconseguit propagar el virus en cultius cel·lulars, malgrat que amb poca eficiència (Takahashi *et al.*, 2010; Tanaka *et al.*, 2007). Més recentment, s'han desenvolupat altres models *in vitro* amb característiques morfològiques i funcionals semblants a les dels hepatòcits per propagar el VHE (Rogée *et al.*, 2013). No obstant això, la realitat és que aquestes dificultats per al cultiu *in vitro* del VHE han complicat molt l'estudi molecular de l'agent infeccios. Els virions obtinguts de cultius cel·lulars i els que circulen per la sang semblen que estan associats amb membranes lipídiques, la qual cosa no succeeix amb les partícules aïllades de femta (Takahashi *et al.*, 2010). Recentment, s'ha descrit un fenomen semblant en el virus de l'hepatitis A (Feng *et al.*, 2013).

Tradicionalment, s'han descrit quatre genotips principals del VHE en mamífers (G1–G4) amb diversos subgenotips dins de cadascun (Lu *et al.*, 2006). Els genotips 1 a 4 infecten humans i, alhora, els genotips 3 i 4 també infecten animals i poden tenir transmissió zoonòtica. Darrerament, dades de seqüenciació del genoma sencer de soques humanes i animals del virus, juntament amb informació sobre la seqüència aminoacídica de la regió d'unió de l'ORF1 i l'ORF2, han permès establir tres grups de VHE en mamífers (Smith *et al.*, 2013). El primer grup correspon a virus que infecten humans, porcs, senglars, cérvols i conills. En aquest grup s'hi inclouen els genotips 1 a 4, així com nous genotips de senglars i conills. El segon grup correspon als virus que infecten rates i fures, i el tercer a virus que infecten ratpenats. Tot això farà que la classificació i la nomenclatura de la família *Hepeviridae* es revisin properament.

L'hepatitis E en humans

A la taula 1 es poden trobar les característiques clíniques i epidemiològiques de l'hepatitis E. En general, es tracta d'una malaltia autolimitant que normalment dura unes poques setmanes (Kamar *et al.*, 2014). Després d'un període d'incubació d'entre 2 i 6 setmanes, apareixen els símptomes d'una hepatitis aguda amb febre, nàusees i malestar generalitzat, seguit de vòmits, dolor abdominal, anorèxia i hepatomegàlia. El 40% dels pacients mostren icterícia. Hi ha una notable mortalitat en dones embarassades i persones que pateixen una malaltia hepàtica subjacent. L'hepatitis E es manifesta en forma de procés agut. Malgrat que s'han descrit casos de cronicitat associats amb el genotip 3, mai no s'han descrit infeccions cròniques d'altres genotips (Kamar *et al.*, 2014). S'utilitza el marcador IgM anti-VHE per diagnosticar l'hepatitis E aguda. Hi ha diversos sistemes comercials d'immunoassaig de la IgM (Drobeniuc *et al.*, 2010).

En països desenvolupats, els casos autòctons d'hepatitis E causats pels genotips 3 i 4 són clínicament indistingibles dels que hi ha als països en vies de desenvolupament, llevat del cas dels éssers humans de mitjana o avançada edat dels països desenvolupats (Dalton *et al.*, 2007). Acostuma a tractar-se de casos esporàdics i no sol haver-hi grans brots. No obstant això, s'han produït alguns brots localitzats a causa del consum alimentari (Tei *et al.*, 2003).

A banda dels símptomes hepàtics clàssics, el VHE també és el responsable de trastorns extrahepàtics, com ara síndromes neurològiques, danys renals, pancreatitis i problemes hemàtics (Kamar *et al.*, 2014). La replicació del virus es duu a terme en hepatòcits, així com en l'intestí prim, el còlon i els nòduls limfàtics (Williams *et al.*, 2001).

Tot i que no acostuma a ser greu, en dones en el tercer trimestre de l'embaràs pot ser-ho (les taxes de mortalitat causades per hepatitis fulminants són d'entre el 15% i el 25%) (Kumar *et al.*, 2004b). Les dones embarassades amb hepatitis E moren per problemes obstètrics, com hemorràgies, eclàmpsia o fallida hepàtica. Hi ha casos amb un desenvolupament molt ràpid de la malaltia, que també es pot complicar amb encefalopatia, nivells de bilirubina més baixos que les altres hepatitis i un quadre de coagulació intravascular disseminada (Parker *et al.*, 2011). La mortalitat per hepatitis E en dones embarassades és un tema controvertit, hi ha

estudis que en desmenteixen la relació. No obstant això, d'una banda hi ha publicacions que relacionen directament el grau de replicació amb les probabilitats de desenvolupar una hepatitis fulminant (Kar *et al.*, 2008; Shin *et al.*, 2012) i, de l'altra, s'ha apuntat que els elevats nivells d'estrògens i progesterona de l'embaràs contribueixen a un increment del ritme de replicació vírica, la qual cosa, combinada amb una disminució dels recomptes de limfòcits CD4+/CD8+, podria ser la causa de l'evolució a l'hepatitis fulminant (Benhafid *et al.*, 2012).

Cal recordar, però, que aquests casos fulminants en dones embarassades es produeixen sobretot en països en vies de desenvolupament endèmics a la infecció com ara l'Índia, el Pakistan o el Nepal (King *et al.*, 2012; Kumar *et al.*, 2004a; Lynch *et al.*, 2009). No obstant això, a Egipte, que també és un país amb una prevalença d'infecció elevada, no es descriuen casos fulminants en embarassades (Wei *et al.*, 2010; Wei *et al.*, 2011). Aquest fet sembla indicar que l'elevada mortalitat pot ser causada per l'existència de genotips més virulents (G1 i G2) —prevalents al Tercer Món— que no pas altres (G3 i G4) —habituals a Occident— (Kar *et al.*, 2008). Una dada addicional que introdueix aquesta darrera possibilitat és el fet que la mortalitat de dones embarassades en els països desenvolupats no és superior a la de la població en general (Kar *et al.*, 2008).

Una altra conseqüència de les infeccions en el tercer trimestre de l'embaràs és l'elevat nombre d'avortaments, de naixements prematurs i d'increment de la mortalitat en els nounats que han adquirit la infecció pel VHE congènitament (Khuroo *et al.*, 1995). En aquests casos, també s'ha relacionat aquest fenomen amb una càrrega viral més elevada i amb la participació de genotips més virulents. Finalment, un estudi recent atribueix una relació entre la mortalitat de dones embarassades i/o fetus i el polimorfisme dels gens de citocines (Devi *et al.*, 2014).

Zoonosi

Balayan *et al.* (Balayan *et al.*, 1990) van demostrar per primer cop que una soca humana del VHE, original del Kirguizistan, podia infectar porcs. Curiosament, aquests animals van desenvolupar un quadre clínic similar al dels humans, amb hepatitis i icterícia, però els estudis fets posteriorment amb soques humanes només han pogut reproduir infeccions subclíniques en el porc (Halbur *et al.*, 2001; Meng *et al.*, 1998). Posteriorment, es va detectar el VHE en sèrum i femtes de porcs del Nepal (Clayson *et al.*, 1995), però no va ser fins al 1997 que es va descriure i es va fer la seqüenciació del que es va anomenar «VHE del porc» (Meng *et al.*, 1997). Aquest VHE porcí presentava una elevada identitat nucleotídica amb els VHE humans, de manera que fins i tot es va considerar que podia tractar-se del mateix virus.

Des d'aleshores, s'ha detectat el VHE en l'espècie porcina a tot el món, i amb prevalences d'infecció (mesurades per RT-PCR) relativament elevades que poden superar el 40% en funció de l'edat. De fet, la seroprevalença (mesurada amb IgG) a l'escorxadador d'animals d'aproximadament 6-7 mesos de vida és generalment propera al 100% (De Deus *et al.*, 2008). Els porcs es poden infectar amb els genotips 3 i 4 del VHE que afecten mamífers.

El VHE es considera un virus ubiqüitari a la cabana porcina mundial, amb la qual cosa es pot detectar en localitzacions sistèmiques de l'animal (generalment detectat en sèrum mitjançant RT-PCR en animals vius) gairebé a totes les edats del cicle productiu. No obstant això, la freqüència de detecció varia segons l'edat i l'estat immunitari de l'animal envers aquest virus. Amb freqüència, es caracteritza per prevalències d'infecció molt baixes (inferiors al 10%) en animals de curta edat (nونات, generalment d'1 a 3-4 setmanes de vida), ja que aquests animals tenen IgG específiques d'origen maternal envers aquest virus. A mesura que la immunitat obtinguda pel calostre disminueix i s'arriba a mínims entre les 7 i les 13 setmanes de vida, segons la granja, el percentatge de porcs infectats pel VHE incrementa, i s'acostuma a obtenir prevalències en sèrum que arriben al 40%-50% (i, ocasionalment, superiors). A partir d'aquest moment, la prevalença del virus detectat en sèrum disminueix, de manera que a l'edat d'escorxadador, en la detecció per RT-PCR es poden obtenir valors variables d'infecció d'entre el 0% i el 30% dels animals, en funció de la granja estudiada (Casas *et al.*, 2011; De Deus *et al.*, 2008; Meng *et al.*, 1997). Un exemple que il·lustra la dinàmica d'infecció i d'anticossos envers el VHE a una granja porcina comercial es pot consultar a l'article de De Deus *et al.*, 2008.

Els percentatges d'infecció mesurats per RT-PCR en animals vius permet fer el seguiment de la dinàmica d'infecció del VHE, però menysvalora el percentatge real de porcs infectats. En un dels treballs en què a banda de l'estudi longitudinal també es van fer sacrificis cronològics d'animals a diferents edats, es va comprovar que entre les 12 i les 15 setmanes de vida, tots els porcs examinats presentaven un ARN víric en alguna de les mostres analitzades, incloent-hi bilis, fetge, nòdul limfàtic mesentèric i sèrum (De Deus *et al.*, 2008). Això indica que, possiblement, el nombre de porcs infectats en la majoria de les granges convencionals sigui proper al 100% durant la fase d'engreix.

Quan aquests mateixos valors s'examinen a l'edat d'escorxadador i en diferents mostres (fetge, sèrum i bilis), els percentatges d'infecció són molt inferiors i s'ajusten als valors indicats anteriorment entre el 0% i el 30%, en funció de la granja (Casas *et al.*, 2011), tot i que la mitjana oscil·la entre el 5% i el 10% (Wilhelm *et al.*, 2014). Globalment, aquestes dades indiquen que tant la immunitat passiva procedent de la truja com la immunitat activa desenvolupada pel mateix porc, malgrat que no és esterilitzant, permet disminuir significativament el grau d'infecció a edats inicials o a l'escorxadador.

Hi ha pocs estudis sobre la quantificació de l'ARN del VHE en porcs d'escorxadador. Aquí també hi ha una variabilitat molt important. En un estudi es va xifrar entre 10^3 (límit de detecció de la tècnica de RT-PCR quantitativa) i $4,7 \times 10^6$ còpies de genoma per gram (cg/g) de fetge (valor més elevat detectat), amb una mitjana de $5,2 \times 10^5$ cg/g en els animals positius (Wilhelm *et al.*, 2014). De la mateixa manera, en un altre estudi es van aportar valors entre 10^3 i 10^7 cg/g de fetge i bilis (Leblanc *et al.*, 2010). Estudis de bioassaig amb inoculació intravenosa en porc duts a terme als Estats Units van indicar que 2 de 3 fetges de porc comprats a carnisseries, donaven resultat positiu al VHE per RT-PCR i contenien virus infectius (Feagins *et al.*, 2007). D'altra banda, també es va comprovar que la incubació a 56 °C durant una hora pot no inactivar el virus que continua essent infecciosos en el model del bioassaig (Feagins *et al.*, 2008).

En termes generals, aquestes dades indicarien que la quantitat de virus en fetges procedents de porc d'escorxadors, almenys en una proporció, seria suficient per causar una infecció en aquest model experimental. Alhora, mostraria que, probablement, aquesta infecció és dosi-dependent i que les quantitats més baixes no serien infectives en aquest model animal. No obstant això, també cal observar que aquesta infectivitat s'ha provat en un model de màxims, atès que la inoculació es va efectuar per via intravenosa (100% de biodisponibilitat), per la qual cosa és molt probable que una ingestió per via oral generés resultats relativament diferents, amb molta menys capacitat infectiva. D'altra banda, en un estudi dut a terme el 2010 a Espanya, es va detectar el VHE en el 6% de les salsitxes de carn de porc analitzades a punts de venda (Di Bartolo *et al.*, 2012). El VHE també es va detectar en múscul de porcs experimentalment infectats pel virus (Bouwknegt *et al.*, 2009).

Posteriorment, es va comprovar que diverses espècies estaven infectades pel VHE, com ara el porc senglar, el cérvol, la mangosta i el conill pel genotip 3, i el porc senglar pel genotip 4. A més, i en espera de ser classificats adequadament, existeixen genotips no assignats encara al ratpenat, el porc senglar, les rates i les fures (Ruggeri *et al.*, 2013). A part d'existir el VHE en mamífers, també hi ha l'aviari, que conté almenys 3 genotips i podria haver-n'hi un de quart. També de forma preliminar, s'ha indicat la possibilitat que existeixi un genotip en els peixos, concretament en la truita (Ruggeri *et al.*, 2013).

A efectes pràctics, la possibilitat de transmissió del VHE de diferents espècies animals a humans s'ha documentat de forma indirecta a través de múltiples estudis. En la bibliografia existent, el porc és l'espècie que més s'ha estudiat i de la qual n'existeixen més dades. Cal destacar que la potencial capacitat zoonòtica del VHE s'ha descrit o proposat basant-se en diferents tipus d'estudis: les infeccions experimentals, els estudis filogeogràfics, el consum de carn o d'altres aliments infectats o contaminats i l'exposició professional. Aquests aspectes es desglossen a continuació:

- S'ha documentat d'una forma clara la possibilitat del VHE de creuar la barrera d'espècies. D'una banda, porcs exempts de patògens s'han infectat experimentalment amb una soca de genotip 3 d'origen humà i, de forma similar, primats no humans s'han infectat amb soques de VHE de genotip 3 i 4 d'origen porcí (Meng, 2011). Per tant, a partir d'aquests resultats, es podria entendre que existeix la possibilitat bidireccional d'infecció del porc als humans (zoonosi) i dels humans al porc (zoonosi inversa).
- L'anàlisi filogenètica de soques del VHE procedents d'humans i de porcs d'una mateixa zona geogràfica indica una identitat nucleotídica i aminoacídica molt elevada, a vegades propera al 100% (Lu *et al.*, 2006; Meng, 2010). De fet, aquesta identitat sol ser més alta en aquest context que quan es comparen seqüències de la mateixa espècie procedents de diferents àrees geogràfiques. Malgrat que es tracti d'una inferència relativament indirecta, aquestes dades indiquen una clara relació epidemiològica de les soques del VHE animals i humanes d'una determinada zona geogràfica.
- Existeixen diverses descripcions d'hepatitis E en persones associada amb el consum de carn de diverses espècies contaminada pel virus. Concretament,

un primer cas, i potser dels més evidents, va tenir lloc al Japó el 2003, on 10 pacients van desenvolupar hepatitis E unes 2-8 setmanes després d'haver consumit fetge de porc poc cuinat (Yazaki *et al.*, 2003). Posteriorment, es va establir una associació directa entre casos de consum de fetge o carn poc cuita, crua o fumada procedent de porcs, senglars i cérvols (Ruggeri *et al.*, 2013). Aquest no és un risc insignificant, ja que la detecció del VHE en el fetge o la carn de porc que es ven als supermercats és una realitat en múltiples països d'arreu del món, inclosos el nostre i els del nostre entorn (Di Bartolo *et al.*, 2012). També cal considerar que els purins poden contenir el VHE, i l'ús d'aquests purins com a adob i la seva potencial disseminació a través d'aigües d'irrigació poden contaminar altres classes d'aliments. De fet, s'ha detectat ARN en enciam i en marisc de tipus ostra, musclos i altres bivalves (Van der Poel, 2014).

- Segons estudis de seroprevalença, veterinaris, grangers i treballadors d'escorxadors o carnisseries tenen un grau d'exposició al VHE més elevat en comparació de persones sanes que no treballen amb animals (Ruggeri *et al.*, 2013). A banda, i de forma esporàdica, també s'ha diagnosticat hepatitis E associada amb els símptomes habituals en treballadors d'aquests col·lectius que mai havien viatjat a zones endèmiques pel VHE, fet que reforça la sospita de transmissió zoonòtica (Perez-Gracia *et al.*, 2007). Aquest fenomen també s'ha observat en treballadors d'aigües residuals, amb una prevalença serològica que incrementa en funció del temps que han treballat en aquest àmbit (Vaidya *et al.*, 2003). Per tant, definitivament caldria considerar el VHE com un agent infeccios de risc ocupacional.

Vies de transmissió

El VHE presenta com a principals vies de transmissió el consum d'aigua contaminada, el consum de carn crua o poc cuita d'animals infectats, la transmissió parenteral per transfusió de sang o trasplantament d'òrgans i la transmissió vertical maternofamiliar (Khuroo, 2008). Cal remarcar que no s'han descrit casos associats amb el consum d'enciams o verdures. A l'article de de Van der Poel, 2014 s'exemplifiquen les potencials vies de transmissió ambiental i alimentària del VHE.

En països en vies de desenvolupament, el VHE (bàsicament, G1 i G2) es transmet per l'aigua contaminada (Aye *et al.*, 1992; Kapusinszky *et al.*, 2012; Wong *et al.*, 1980). L'elevada excreció fecal del virus per part dels individus amb infecció simptomàtica o asimptomàtica fa que hi hagi una circulació de l'agent constant, la qual cosa contribueix a l'endemicitat de la població (Aggarwal *et al.*, 2000; Nicand *et al.*, 2005) i a la presència del virus en aigües residuals que constitueixen un reservori ambiental del virus (Ippagunta *et al.*, 2007).

La via aquàtica de transmissió del VHE també pot ser rellevant per als genotips G3 i G4. S'ha detectat el G3 en aigua residual no tractada, purins, aigües residuals de granges, basses de purins d'origen porcí i en aigua de riu que rebia contaminació de purins (La Rosa *et al.*, 2010; McCreary *et al.*, 2008; Rutjes *et al.*, 2009). En un brot detectat en un creuer es va veure involucrat marisc cultivat en aigües contaminades (Said *et al.*, 2009). El virus s'ha aïllat en musclos i ostres (Crossan *et al.*, 2012; Song *et al.*, 2010).

En països desenvolupats, els casos d'hepatitis E autòctons (adquirits localment) remarquen la importància dels reservoris animals. Es desconeix el nombre d'espècies de mamífers que poden actuar com a reservori del VHE. Hi ha dades concloents sobre l'adquisició de la infecció pel consum de carn crua o poc cuïta de porc o de peques de caça, com senglar, cérvol o conill (Colson *et al.*, 2010; Feagins *et al.*, 2007; Matsuda *et al.*, 2003; Tei *et al.*, 2003; Yazaki *et al.*, 2003). En un estudi de casos i controls dut a terme a Alemanya, la seroprevalença del VHE es va associar amb el consum de vísceres porcines i de senglar (Wichmann *et al.*, 2008). Un estudi similar efectuat a França va apuntar que el risc anava associat amb el consum de caça (Legrand-Abrevanel *et al.*, 2010).

L'existència de virèmia pel VHE en porcs implica que virtualment el virus es pot detectar en qualsevol òrgan, simplement pel fet que aquests s'irriguen. No obstant això, es creu que la màxima càrrega vírica es detecta en fetge i bilis (Leblanc *et al.*, 2010), tal com s'indicava anteriorment. D'altra banda, en funció del país on s'ha fet l'estudi, el percentatge de fetges RT-PCR positius a l'escorxadador oscil·la entre el 0% i el 20% (Leblanc *et al.*, 2010). També és molt factible que aquests percentatges no reflecteixin la situació epidemiològica dels països concrets, sinó del grups d'animals analitzats en cada cas.

S'han dut a terme diversos estudis sobre l'estabilitat tèrmica del VHE i s'ha vist que el virus es manté infecciós després d'escalfar-lo durant 1 hora a 56 °C (Emerson *et al.*, 2005) i que calen temperatures de cocció de 71 °C aplicades durant 20 minuts per inactivar el virus (Barnaud *et al.*, 2012). Des d'un punt de vista pràctic, se sap que la carn cuïada a 191 °C o bullida durant 5 minuts (assegurant una temperatura interna de 71 °C) inactiva el virus (Feagins *et al.*, 2008), per aquest motiu es recomana menjar sempre carn ben cuïada (inclosos el fetge i altres vísceres). Un estudi fet a Catalunya entre els anys 2002-2003 va mostrar que el consum de vísceres és molt baix (de 0 g a 2,9 g/persona i dia) comparat amb el consum de carn (de 57,6 g a 86,6 g/persona i dia), fet que implica que el risc real d'infecció (amb una probabilitat més elevada a través de vísceres mal cuïades) és molt baix (Casas *et al.*, 2011).

El contacte directe amb animals és una altra possible via de transmissió del VHE (Bouwknegt *et al.*, 2009; Colson *et al.*, 2007a; Meng *et al.*, 2002; Renou *et al.*, 2007). Estudis de seroprevalença indiquen que els veterinaris i els manipuladors de porcs són els grups amb més risc d'adquirir la infecció del VHE (Galiana *et al.*, 2008).

Una altra via de transmissió de l'hepatitis E és la transfusional, que s'ha produït en bastants països, incloent-hi països no endèmics per a la infecció (Arankalle and Chobe, 2000; Boxall *et al.*, 2006; Colson *et al.*, 2007b; Haim-Boukobza *et al.*, 2012; Matsubayashi *et al.*, 2008) i el virus s'ha trobat en hemoderivats a països desenvolupats (Adlhoch *et al.*, 2009; Baylis *et al.*, 2012; Ijaz *et al.*, 2012). Hi ha xifres que estimen el risc de positivitat de l'ARN del VHE en les donacions de sang que oscil·len entre l'1/1.430 a la Xina i l'1/7.040 al Regne Unit (Guo *et al.*, 2010; Ijaz *et al.*, 2012).

Les dificultats per propagar el VHE *in vitro* fan que no sigui possible estimar la veritable relació entre el nombre de còpies genòmiques i la infectivitat. En una situació semblant, en el cas del norovirus, s'han dut a terme estudis en voluntaris humans (Frenck *et al.*, 2012; Teunis *et al.*, 2008), la qual cosa és completament

inviabile en el cas del VHE. El fet és que, malgrat que s'ha determinat que en macacos el títol infeccios del VHE és 1.000 vegades més elevat quan s'inoculen intravenosament en comparació de la ingestió (Meng, 2003), desconeixem la mínima dosi infecciosa en humans.

Conclusions

- La prevalença de l'hepatitis E a casa nostra és molt baixa, però:
 - el VHE es troba de forma molt prevalent en porcs, així com en altres hostes com senglars, cérvols o conills,
 - s'ha descrit la transmissió de la infecció pel consum de carn d'aquests animals, especialment crua o poc cuïta.
- Sempre que sigui possible, és recomanable coure bé els aliments susceptibles de portar el virus.
- Aquesta recomanació és especialment rellevant en les dones embarassades, persones immunosuprimides o que pateixin qualsevol altre problema hepàtic.

Taula 1. Epidemiologia i característiques clíniques de la infecció pel virus de l'hepatitis E en països desenvolupats i en vies de desenvolupament ([Kamar et al., 2014](#)).

Característica	Descripció o valor	
	Països en vies de desenvolupament	Països desenvolupats
Epidemiologia		
Genotips	1 i 2	3 i 4
Font de la infecció	Humana	Zoonòtica amb el porc com a hoste principal
Via de transmissió de la infecció	Fecal oral per aigua contaminada	Fecaloral per carn de porc contaminada o per exposició directa a aigua contaminada
Infecció per transfusió	Sí	Sí
Seroprevalença	Baixa en individus menors de 15 anys i augmenta ràpidament entre els 15 i 30 anys	Augment constant en tots els grups d'edat
Incidència	Variable: 64/1.000 per any a Bangladesh	Variable: 3/100 per any al sud de França; 7/1.000 per any als EUA
Brots	Sí, amb milers de casos	No, alguns cops petits brots d'origen comú
Taxa d'atac	Aprox. 1 de 2	67%-98% són asimptomàtics
Propagació de persona a persona	Molt escassa	No
Estacionalitat	Sí, brots en les estacions monsòniques	No
Infeccions per viatges a zones endèmiques	Ben caracteritzat	Es comencen a establir zones de risc elevat
Característiques clíniques		
Edat d'infecció	15-30	>50

Sexe (relació mascle:femella)	2:1	>3:1
Curs clínic	Hepatitis autolimitant en la majoria de casos	Hepatitis autolimitant en la majoria de casos
Complicacions neurològiques	Sí	Sí
Mortalitat en dones embarassades	Sí: 20%-25%	No
Pronòstic per a pacients amb malaltia hepàtica crònica subjacent	Dolent	Dolent
Progrés a infecció crònica	No	Sí, només pel genotip 3
Impacte de la malaltia	3,4 milions de casos anuals, 70.000 morts, 3.000 avortaments	Desconegut

Referències bibliogràfiques

Adlhoch C, Kaiser M, Pauli G, Koch J, Meisel H. Indigenous hepatitis E virus infection of a plasma donor in Germany. *Vox Sang.* 2009;97:303-8.

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

Arankalle VA, Chobe LP. Retrospective analysis of blood transfusion recipients: evidence for post-transfusion hepatitis E. *Vox Sang.* 2000;79:72-4.

Aye TT, Uchida T, Ma XZ, Iida F, Shikata T, Zhuang H, Win KM. Complete nucleotide sequence of a hepatitis E virus isolated from the Xinjiang epidemic (1986-1988) of China. *Nucleic Acids Res.* 1992;20:3512.

Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology.* 1983;20:23-31.

Balayan MS, Usmanov RK, Zamyatina NA, Djumalieva DI, Karas FR. Brief report: experimental hepatitis E infection in domestic pigs. *J Med Virol.* 1990;32:58-9.

Barnaud E, Rogée S, Garry P, Rose N, Pavio N. Thermal inactivation of infectious hepatitis E virus in experimentally contaminated food. *Appl Environ Microbiol.* 2012;78:5153-9.

Baylis SA, Gartner T, Nick S, Ovemyr J, Blumel J. Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States. *Vox Sang.* 2012;103:89-90.

Benhafid M, Elomari N, Elqazoui M, Meryem AI, Rguig A, Filali-Maltouf A, et al. Diversity of rotavirus strains circulating in children under 5 years of age admitted to hospital for acute gastroenteritis in Morocco, June 2006 to May 2009. *J Med Virol.* 2013;85:354-62.

Bouwknegt M, Rutjes SA, Reusken CB, Stockhofe-Zurwieden N, Frankena K, de Jong MC, et al. The course of hepatitis E virus infection in pigs after contact-infection and intravenous inoculation. *BMC Vet Res.* 2009;5:7.

Boxall E, Herborn A, Kochethu G, Pratt G, Adams D, Ijaz S, Teo CG. Transfusion-transmitted hepatitis E in a 'nonhyperendemic' country. *Transfus Med.* 2006;16:79-83.

Casas M, Cortes R, Pina S, Peralta B, Allepuz A, Cortey M, et al. Longitudinal study of hepatitis E virus infection in Spanish farrow-to-finish swine herds. *Vet Microbiol.* 2011;148:27-34.

Clayson ET, Innis BL, Myint KS, Narupiti S, Vaughn DW, et al. Detection of hepatitis E virus infections among domestic swine in the Kathmandu Valley of Nepal. *Am J Trop Med Hyg.* 1995;53:228-32.

Colson P, Borentain P, Motte A, Lagrange X, Kaba M, Henry M, et al. First human cases of hepatitis E infection with genotype 3c strains. *J Clin Virol.* 2007a;40:318-20.

Colson P, Borentain P, Queyriaux B, Kaba M, Moal V, Gallian P, et al. Pig liver sausage as a source of hepatitis E virus transmission to humans. *J Infect Dis.* 2010;202:825-34.

Colson P, Coze C, Gallian P, Henry M, De Micco P, Tamalet C. Transfusion-associated hepatitis E, France. *Emerg Infect Dis.* 2007b;13:648-9.

Crossan C, Baker PJ, Craft J, Takeuchi Y, Dalton HR, Scobie L. Hepatitis E virus genotype 3 in shellfish, United Kingdom. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:2085-7.

Dalton HR, Thurairajah PH, Fellows HJ, Hussaini HS, Mitchell J, Bendall R, et al. Autochthonous hepatitis E in southwest England. *J Viral Hepat.* 2007;14:304-9.

De Deus N, Casas M, Peralta B, Nofrarias M, Pina S, Martin M, et al. Hepatitis E virus infection dynamics and organic distribution in naturally infected pigs in a farrow-to-finish farm. *Vet Microbiol.* 2008;132:19-28.

Devi SG, Kumar A, Kar P, Husain SA, Sharma S. Association of pregnancy outcome with cytokine gene polymorphisms in HEV infection during pregnancy. *J Med Virol.* 2014;86:1366-76.

Di Bartolo I, Diez-Valcarce M, Vasickova P, Kralik P, Hernández M, Angeloni G, et al. Hepatitis E virus in pork production chain in Czech Republic, Italy, and Spain, 2010. *Emerg Infect Dis.* 2012;18:1282-89.

Drobeniuc J, Meng J, Reuter G, Greene-Montfort T, Khudyakova N, Dimitrova Z, et al. Serologic assays specific to immunoglobulin M antibodies against hepatitis E virus: pangenotypic evaluation of performances. *Clin Infect Dis.* 2010;51:e24-7.

Emerson SU, Arankalle VA, Purcell RH. Thermal Stability of Hepatitis E Virus. *J Infect Dis.* 2005;192:930-3.

Emerson SU, Nguyen HT, Torian U, Burke D, Engle R, Purcell RH. Release of genotype 1 hepatitis E virus from cultured hepatoma and polarized intestinal cells depends on open reading frame 3 protein and requires an intact PXXP motif. *J Virol.* 2010;84:9059-69.

Feagins AR, Opriessnig T, Guenette DK, Halbur PG, Meng XJ. Detection and characterization of infectious Hepatitis E virus from commercial pig livers sold in local grocery stores in the USA. *J Gen Virol.* 2007;88:912-7.

Feagins AR, Opriessnig T, Guenette DK, Halbur PG, Meng XJ. Inactivation of infectious hepatitis E virus present in commercial pig livers sold in local grocery stores in the United States. *Int J Food Microbiol.* 2008;123:32-7.

Feng Z, Hensley L, McKnight KL, Hu F, Madden V, Ping L, et al. A pathogenic picornavirus acquires an envelope by hijacking cellular membranes. *Nature.* 2013;496:367-71.

Frenck R, Bernstein DI, Xia M, Huang P, Zhong W, Parker S, et al. Predicting susceptibility to norovirus GII.4 using a human challenge model. *J Infect Dis.* 2012;206:1386-93.

Galiana C, Fernández-Barredo S, García A, Gómez MT, Pérez-Gracia MT. Occupational exposure to hepatitis E virus (HEV) in swine workers. *Am J Trop Med Hyg.* 2008;78:1012-5.

Guo QS, Yan Q, Xiong JH, Ge SX, Shih JW, Ng MH, et al. Prevalence of hepatitis E virus in Chinese blood donors. *J Clin Microbiol.* 2010;48:317-8.

Haim-Boukobza S, Ferey MP, Vetillard AL, Jebblaoui A, Pelissier E, Pelletier G, et al. Transfusion-transmitted hepatitis E in a misleading context of autoimmunity and drug-induced toxicity. *J Hepatol.* 2012;57:1374-8.

Halbur PG, Kasorndorkbua C, Gilbert C, Guenette D, Potters MB, Purcell RH, et al. Comparative pathogenesis of infection of pigs with hepatitis E viruses recovered from a pig and a human. *J Clin Microbiol.* 2001;39:918-23.

Ijaz S, Szypulska R, Tettmar KI, Kitchen A, Tedder RS. Detection of hepatitis E virus RNA in plasma mini-pools from blood donors in England. *Vox Sang.* 2012;102:272.

Ippagunta SK, Naik S, Sharma B, Aggarwal R. Presence of hepatitis E virus in sewage in Northern India: frequency and seasonal pattern. *J Med Virol.* 2007;79:1827-31.

Kalia M, Chandra V, Rahman SA, Sehgal D, Jameel S. Heparan sulfate proteoglycans are required for cellular binding of the hepatitis E virus ORF2 capsid protein and for viral infection. *J Virol.* 2009;83:12714-24.

Kamar N, Dalton HR, Abravanel F, Izopet J. Hepatitis E virus infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:116-38.

Kapusinszky B, Minor P, Delwart E. Nearly constant shedding of diverse enteric viruses by two healthy infants. *J Clin Microbiol.* 2012;50:3427-34.

Kar P, Jilani N, Husain SA, Pasha ST, Anand R, Rai A, et al. Does hepatitis E viral load and genotypes influence the final outcome of acute liver failure during pregnancy? *Am J Gastroenterol.* 2008;103:2495-501.

Khuroo MS. Chronic liver disease after non-A, non-B hepatitis. *Lancet.* 1980;2:860-1.

Khuroo MS. Hepatitis E virus. *Curr Opin Infect Dis.* 2008;21:539-43.

Khuroo MS, Kamili S, Jameel S. Vertical transmission of hepatitis E virus. *Lancet.* 1995;345:1025-6.

King AMQ, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ, ed. *Virus taxonomy: classification and nomenclature of viruses - Ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* San Diego: Elsevier Academic Press; 2012. p. 193-210.

Kumar A, Aggarwal R, Naik SR, Saraswat V, Ghoshal UC, Naik S, Hepatitis E virus is responsible for decompensation of chronic liver disease in an endemic region. *Indian J Gastroenterol.* 2004a;23:59-62.

Kumar A, Beniwal M, Kar P, Sharma JB, Murthy NS. Hepatitis E in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004b;85:240-4.

La Rosa G, Pourshaban M, Iaconelli M, Spuri Vennarucci V, Muscillo M. Molecular detection of hepatitis E virus in sewage samples. *Appl Environ Microbiol.* 2010;76:5870-3.

Leblanc D, Poitras E, Gagne MJ, Ward P, Houde A. Hepatitis E virus load in swine organs and tissues at slaughterhouse determined by real-time RT-PCR. *Int J Food Microbiol.* 2010;139:206-9.

Legrand-Abravanel F, Kamar N, Sandres-Saune K, Garrouste C, Dubois M, Mansuy JM, et al. Characteristics of autochthonous hepatitis E virus infection in solid-organ transplant recipients in France. *J Infect Dis.* 2010;202:835-44.

Li TC, Yamakawa Y, Suzuki K, Tatsumi M, Razak MA, Uchida T et al. Expression and Self-assembly of empty virus-like particles of hepatitis E virus. *J Virol.* 1997;71:7207-13.

Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol.* 2006;16:5-36.

Lynch MF, Tauxe RV, Hedberg CW. The growing burden of foodborne outbreaks due to contaminated fresh produce: risks and opportunities. *Epidemiol Infect.* 2009;137:307-15.

Matsubayashi K, Kang JH, Sakata H, Takahashi K, Shindo M, Kato M, et al. A case of transfusion-transmitted hepatitis E caused by blood from a donor infected with hepatitis E virus via zoonotic food-borne route. *Transfusion.* 2008;48:1368-75.

Matsuda H, Okada K, Takahashi K, Mishiro S. Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis.* 2003;188:944.

McCreary C, Martelli F, Grierson S, Ostanello F, Nevel A, Banks M. Excretion of hepatitis E virus by pigs of different ages and its presence in slurry stores in the United Kingdom. *Vet Rec.* 2008;163:261-5.

Meng XJ, Halbur PG, Shapiro MS, Govindarajan S, Bruna JD, Mushahwar IK, et al. Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. *J Virol.* 1998;72:9714-21.

Meng XJ. Swine hepatitis E virus: cross-species infection and risk in xenotransplantation. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2003;278:185-216.

Meng XJ. Hepatitis E virus: animal reservoirs and zoonotic risk. *Vet Microbiol.* 2010;140:256-65.

Meng XJ. From barnyard to food table: the omnipresence of hepatitis E virus and risk for zoonotic infection and food safety. *Virus Res.* 2011;161:23-30.

Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, Lehman JR, Webb DM, Tsareva TS, et al. A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:9860-5.

Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, Guenette DK, Toth TE, Engle RE, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis E virus in veterinarians working with swine and in normal blood donors in the United States and other countries. *J Clin Microbiol.* 2002;40:117-22.

Nicand E, Armstrong GL, Enouf V, Guthmann JP, Guerin JP, Caron M, et al. Genetic heterogeneity of hepatitis E virus in Darfur, Sudan, and neighboring Chad. *J Med Virol*. 2005;77:519-21.

Parker JK, Chang TY, Meschke JS. Amplification of viral RNA from drinking water using TransPlex whole-transcriptome amplification. *J Appl Microbiol*. 2011;111:216-23.

Pérez-Gracia MT, Mateos ML, Galiana C, Fernández-Barredo S, García A, Gómez MT, et al. Autochthonous hepatitis E infection in a slaughterhouse worker. *Am J Trop Med Hyg*. 2007;77:893-6.

Renou C, Cadranet JF, Bourliere M, Halfon P, Ouzan D, Rifflet H, et al. Possible zoonotic transmission of hepatitis E from pet pig to its owner. *Emerg Infect Dis*. 2007;13:1094-6.

Reyes GR, Purdy MA, Kim JP, Luk KC, Young LM, Fry KE, et al. Isolation of a cDNA from the virus responsible for enterically transmitted non-A, non-B hepatitis. *Science*. 1990;247:1335-9.

Rogée S, Talbot N, Caperna T, Bouquet J, Barnaud E, Pavio N. New models of hepatitis E virus replication in human and porcine hepatocyte cell lines. *J Gen Virol*. 2013;94:549-58.

Ruggeri FM, Di Bartolo I, Ponterio E, Angeloni G, Trevisani M, Ostanello F. Zoonotic transmission of hepatitis E virus in industrialized countries. *New Microbiol*. 2013;36:331-44.

Rutjes SA, Lodder WJ, Lodder-Verschoor F, Van den Berg HH, Vennema H, Duizer E, et al. Sources of hepatitis E virus genotype 3 in The Netherlands. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:381-7.

Said B, Ijaz S, Kafatos G, Booth L, Thomas HL, Walsh A, et al. Hepatitis E outbreak on cruise ship. *Emerg Infect Dis*. 2009;15:1738-44.

Shin SR, Moh IH, Jung SW, Kim JB, Park SH, Kim HS, et al. Does chronic hepatitis B infection affect the clinical course of acute hepatitis A? *J Med Virol*. 2013;85:43-48.

Smith DB, Purdy MA, Simmonds P. Genetic Variability and the Classification of Hepatitis E Virus. *J Virol*. 2013;87:4161-9.

Song YJ, Jeong HJ, Kim YJ, Lee SW, Lee JB, Park SY, et al. Analysis of complete genome sequences of swine hepatitis E virus and possible risk factors for transmission of HEV to humans in Korea. *J Med Virol*. 2010;82:583-91.

Takahashi M, Tanaka T, Takahashi H, Hoshino Y, Nagashima S, Jirintai S, et al. Hepatitis E virus (HEV) strains in serum samples can replicate efficiently in cultured cells despite the coexistence of HEV antibodies: characterization of HEV virions in blood circulation. *J Clin Microbiol*. 2010;48:1112-25.

Tam AW, Smith MM, Guerra ME, Huang CC, Bradley DW, Fry KE, et al. Hepatitis E virus (HEV): molecular cloning and sequencing of the full-length viral genome. *Virology*. 1991;185:120-31.

Tanaka T, Takahashi M, Kusano E, Okamoto H. Development and evaluation of an efficient cell-culture system for Hepatitis E virus. *J Gen Virol*. 2007;88:903-11.

Tei S, Kitajima N, Takahashi K, Mishiro S. Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet*. 2003;362:371-3.

Teunis PF, Moe CL, Liu P, Miller SE, Lindesmith L, Baric RS, et al. Norwalk virus: how infectious is it? *J Med Virol*. 2008;80:1468-76.

Vaidya SR, Tilekar BN, Walimbe AM, Arankalle VA. Increased risk of hepatitis E in sewage workers from India. *J Occup Environ Med*. 2003;45:1167-70.

Van der Poel WHM. Food and environmental routes of hepatitis E virus transmission. *Current Opinion in Virology*. 2014;4:91-6.

Wei J, Jin Y, Sims JT, Kniel KE. Fate of human enteric viruses during dairy manure-based composting. *J Food Prot* 2010;73:1543-7.

Wei J, Jin Y, Sims T, Kniel KE. Internalization of murine norovirus 1 by *Lactuca sativa* during irrigation. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77:2508-12.

Wichmann O, Schimanski S, Koch J, Kohler M, Rothe C, Plentz A, et al. Phylogenetic and case-control study on hepatitis E virus infection in Germany. *J Infect Dis*. 2008;198:1732-41.

Wilhelm B, Leblanc D, Houde A, Brassard J, Gagne MJ, Plante D, et al. Survey of Canadian retail pork chops and pork livers for detection of hepatitis E virus, norovirus, and rotavirus using real time RT-PCR. *Int J Food Microbiol*. 2014;185:33-40.

Williams TP, Kasorndorkbua C, Halbur PG, Haqshenas G, Guenette DK, Toth TE, et al. Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model. *J Clin Microbiol*. 2001;39:3040-6.

Wong DC, Purcell RH, Sreenivasan MA, Prasad SR, Pavri KM. Epidemic and endemic hepatitis in India: evidence for a non-A, non-B hepatitis virus aetiology. *Lancet*. 1980;2:876-9.

Xing L, Wang JC, Li TC, Yasutomi Y, Lara J, Khudyakov Y, et al. Spatial Configuration of Hepatitis E Virus Antigenic Domain. *J Virol*. 2011;85:1117-24.

Yazaki Y, Mizuo H, Takahashi M, Nishizawa T, Sasaki N, Gotanda Y, et al. Sporadic acute or fulminant hepatitis E in Hokkaido, Japan, may be food-borne, as suggested by the presence of hepatitis E virus in pig liver as food. *J Gen Virol*. 2003;84:2351-7.