

L'EPATITE E (HEV) NEI SUIDI: EPIDEMIOLOGIA,  
DIAGNOSI E FILOGENESI

*HEPATITIS E (HEV) IN SUIDS: EPIDEMIOLOGY,  
DIAGNOSIS AND PHYLOGENESIS*

FRANCESCA MARTELLI <sup>1</sup>, ILARIA DI BARTOLO <sup>2</sup>, NADIA INGLESE <sup>2</sup>,  
ANDREA CAPRIOLI <sup>3</sup>, FRANCO MARIA RUGGERI <sup>2</sup>, FABIO OSTANELLO <sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Dipartimento di Sanità Pubblica Veterinaria e Patologia Animale,  
Università di Bologna;*

<sup>2</sup> *Dipartimento di Sanità Alimentare e Animale, Istituto Superiore di Sanità, Roma;*

<sup>3</sup> *Istituto Zooprofilattico Sperimentale del Lazio e della Toscana, Roma*

**Parole chiave:** Virus dell'epatite E (HEV), Suino, Epidemiologia, Diagnosi  
Analisi filogenetica

**Key words:** Hepatitis E Virus (HEV), Swine, Epidemiology, Diagnosis,  
Phylogenetic analysis

**Riassunto.** L'epatite E nell'uomo è una malattia virale responsabile di forme cliniche di epatite acuta. Numerose evidenze supportano l'ipotesi che l'epatite E sia una zoonosi emergente e che il suino possa essere il principale serbatoio animale dell'infezione. Dalla prima identificazione nel suino nel 1997, l'infezione da HEV è attualmente considerata endemica negli allevamenti suinicoli di numerosi paesi, Italia compresa. Nel suino, l'infezione da HEV sembra evolvere in maniera asintomatica, ma rimane da chiarire l'eventuale ruolo di HEV in patologie multifattoriali come PCV2 e PRRS. Nel presente lavoro vengono riportati in sintesi i risultati relativi all'epidemiologia dell'infezione da HEV in Italia nel suino e nel cinghiale e la filogenesi dei ceppi messi in evidenza. Prevalenze di infezione elevate sono state identificate sia nel suino (42%) che nel cinghiale (25%), ma non è stato possibile associare la presenza di HEV con altre patologie batteriche e virali concomitanti.

**Summary.** Hepatitis E is in humans a viral disease responsible of clinical acute hepatitis. Several evidence support the hypothesis that hepatitis E is an emerging zoonosis, and that pigs could be the main animal reservoir. Since the first identification in 1997, HEV infection is now considered endemic in swine herds in several countries, Italy included. In pigs, the infection seems to be asymptomatic, but the possible role of HEV in multifactorial diseases such as PCV2 and PRRS remain still to be clarified. In this study we present data on the epidemiology of the infection in pigs and wild boars in Italy, and on the phylogenesis of the strains identified. High prevalence rate has been identified both in pigs (42%) and in wild boars (25%), but it hasn't been possible associating the infection with concomitant viral and bacterial diseases.

## INTRODUZIONE

Il virus dell'epatite E (HEV) è responsabile di infezioni, apparentemente asintomatiche, nel suino e in altri mammiferi domestici. I ceppi di HEV evidenziati nei mammiferi presentano spiccate analogie genetiche con quelli messi in evidenza nell'uomo e responsabili di forme di epatite acuta generalmente non soggetta a cronicizzazione. Attualmente si ritiene che l'infezione da HEV sia una zoonosi emergente e che il suino possa rappresentare, in alcuni contesti geografici, il principale serbatoio di infezione per l'uomo (Okamoto, 2008).

HEV è un virus a RNA di piccole dimensioni (27-34 nm), privo di envelope; è resistente alle variazioni di pH, sopravvive all'acidità gastrica ma non alle elevate concentrazioni saline. I ceppi di HEV presentano una notevole diversità genomica e vengono classificati in 4 genotipi, a loro volta distinti in sottotipi. I genotipi 1 e 2 comprendono ceppi virali quasi esclusivamente di origine umana e si presentano più conservati tra loro, mentre i genotipi 3 e 4, circolanti sia nell'uomo che negli animali, hanno una variabilità genetica superiore e una maggiore diffusione geografica. A tutt'oggi viene riconosciuto un solo sierotipo (Lu et al., 2006).

Nei Paesi in via di sviluppo (PVS) di gran parte dell'Asia, Nord Africa, Medio Oriente e America centro-meridionale l'infezione umana è endemica e si manifesta con focolai di vasta portata generalmente conseguenti alla contaminazione delle fonti idriche (Okamoto, 2008). Nei Paesi industrializzati, la malattia si manifesta sporadicamente ed è generalmente la conseguenza di infezioni contratte durante soggiorni nelle aree endemiche (casi di importazione). Tuttavia, sono in aumento le segnalazioni di casi di epatite E in soggetti che non hanno viaggiato in zone a rischio (casi autoctoni) e i ceppi responsabili di tali episodi sono risultati geneticamente differenti rispetto a quelli circolanti nei PVS, facendo supporre che questi casi siano ascrivibili a virus endemici sul territorio. In Italia il primo caso umano autoctono è stato segnato nel 1999 (Zanetti et al., 1999).

Il primo ceppo di HEV suino è stato identificato nel 1997 negli USA e si è rivelato geneticamente simile ai ceppi umani circolanti nello stesso territorio (Meng et al., 1997). Ceppi di HEV di origine suina sono stati identificati successivamente in numerosi Paesi e sono risultati, generalmente, geneticamente vicini ai ceppi di origine umana messi in evidenza negli stessi territori (Banks et al., 2004).

Nel suino, la stima della prevalenza è fortemente condizionata del tipo di campione esaminato (pool fecale o feci individuali, siero, bile, organi) e della composizione per età dei soggetti esaminati (de Deus et al., 2007). La prevalenza di capi infetti è di circa il 30%, mentre la proporzione di aziende infette può superare il 60%. Oltre che nei suini allevati, la circolazione di HEV è stata dimostrata anche in popolazioni di cinghiali o suini a vita libera (Martelli et al., 2008a, de Deus et al., 2008).

La presenza di ceppi di HEV molto simili a quelli di origine umana è stata dimostrata in almeno altre 4 specie di mammiferi (cervo, mangoste, cavalli, gatto domestico). I ceppi di origine aviare (responsabili della sindrome di epatomegalia-splenomegalia) hanno struttura genomica e sequenza nucleotidica simili a quelli dell'HEV umano, ma il genoma è più corto e l'identità nucleotidica è solo del 50% circa (Huang et al., 2004). Anticorpi anti-HEV sono stati evidenziati anche in numerose altre specie animali, quali topi, cani, bovini, ovicaprini, scimmie, cavie e bufali (Panda et al., 2007).

Si ritiene che nel suino la via principale di trasmissione sia quella oro-fecale, mentre non è stata dimostrata la trasmissione verticale. La forma replicativa del virus, oltre che nel fegato, si ritrova soprattutto nel tratto intestinale e nei linfonodi (Kasorndorkbua et al., 2003). La vire-

mia dura circa 2 settimane, mentre nelle feci è possibile rilevare HEV per un periodo medio di 3-4 settimane. La sierconversione avviene 2-3 settimane post infezione. RNA di HEV è rilevabile principalmente in animali di 2-5 mesi d'età, mentre in genere soggetti sotto i 2 mesi e sopra i 6-8 mesi di vita sono negativi. In seguito a queste osservazioni e poiché si ritiene che l'immunità materna duri circa 2 mesi, si ipotizza che l'infezione naturale avvenga a circa 2-3 mesi d'età. L'infezione sarebbe quindi di breve durata, autoestinguendosi nel giro di poche settimane (Huang et al., 2002). Recentemente, il virus è stato tuttavia rinvenuto anche in animali prossimi all'età di macellazione, nei riproduttori e nel fegato di animali regolarmente macellati (de Deus et al., 2007). Non è chiaro se la presenza di HEV in soggetti adulti sia il risultato di un'infezione prolungata nel tempo, acquisita tardivamente, o di reinfezione. Nel suino, HEV provoca infezioni subcliniche con segni di epatite rilevabile solo a livello istologico. In alcuni casi è stata rilevata enterite linfoplasmocitaria e nefrite interstiziale multifocale linfoplasmocitaria (Meng et al., 1998). HEV, di per sé scarsamente patogeno, potrebbe però agire in sinergia con altri virus (es. PCV2 e PRRSV) (Martin et al., 2007).

L'ipotesi di una possibile trasmissione di tipo zoonotico dell'infezione nei Paesi industrializzati si basa sulle seguenti evidenze: a) i ceppi di HEV di origine suina appartenenti ai genotipi 3 e 4 sono molto simili geneticamente ai ceppi di HEV di origine umana circolanti nello stesso territorio (Banks et al., 2004); b) è stata dimostrata sperimentalmente la possibilità di infezione interspecifica di ceppi di HEV di origine umana al suino e di ceppi suini ai primati non umani (Meng et al., 1998, Kasorndorkbua et al., 2003; Arankalle et al., 2006); c) in Giappone, casi umani di epatite E sono stati messi in relazione diretta con consumo di carne cruda di cervo, carne di cinghiale alla griglia o bollita, fegato crudo di cinghiale; in molti di questi casi, sono stati evidenziati ceppi di HEV geneticamente identici nel paziente e nella carne o negli organi ancora conservati e ritenuti all'origine dell'infezione (Matsuda et al., 2003; Tei et al., 2003; Yazaki et al., 2003); d) persone professionalmente esposte al contatto con suini hanno valori di sieroprevalenza più elevati rispetto a gruppi di controllo (Hsieh et al., 1999; Drobeniuc et al., 2001; Meng et al., 2002; Withers et al., 2002; Siochu et al., 2004).

La conoscenza dell'epidemiologia di HEV negli allevamenti suinicoli e nelle popolazioni di cinghiale è una premessa indispensabile per valutare se, anche nel nostro Paese, esistono ragionevoli possibilità di trasmissione dell'infezione all'uomo e se, quindi, possano essere necessarie delle misure sanitarie per la tutela dei consumatori, degli addetti al settore e delle produzioni suinicole. Verranno presentati, in sintesi, i risultati del lavoro di ricerca che ha portato alla stesura della tesi di Dottorato di Ricerca in Epidemiologia e controllo delle zoonosi (Martelli, 2008c).

## **MATERIALI E METODI**

### ***Prevalenza di HEV negli allevamenti del nord Italia***

Nel periodo gennaio - giugno 2006 sono stati esaminati 6 allevamenti del nord Italia con lo scopo di stimare la prevalenza dell'infezione da HEV e di valutare alcuni aspetti epidemiologici dell'infezione (Di Bartolo et al 2008). Sono stati prelevati campioni fecali individuali da animali clinicamente sani delle seguenti categorie: magroni (3-4 mesi), suini grassi (8-9 mesi), scrofette nullipare, scrofe giovani (1-2 parti), scrofe anziane (più di 2 parti). Per ogni allevamento sono stati esaminati almeno 10 animali per categoria e sono state raccolte informazioni relative alla tipologia aziendale (ciclo chiuso o aperto) e alle dimensioni produttive. La ricerca del genoma di HEV è stata eseguita utilizzando una tecnica di nested-RT-PCR (Erker et al., 1999) a partire dall'RNA virale estratto da una sospensione fecale. Per la carat-

terizzazione dei ceppi, sono stati sequenziati 16 campioni positivi scelti a caso tra quelli provenienti da 3 diverse aziende. I frammenti ottenuti sono stati allineati con quelli di origine suina, umana e di cinghiale presenti in GenBank (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

La presenza di eventuali differenze in termini di rischio di infezione da HEV in funzione dello stadio produttivo e delle dimensioni aziendali, è stata valutata mediante un'analisi di regressione logistica. Centoquindici dei 274 suini testati (42%) sono risultati positivi per la ricerca del genoma di HEV. Tutte le 6 aziende esaminate sono risultate infette, con una prevalenza media variabile tra il 12,8% e il 72,5% (tab. 1). Suini positivi sono stati identificati in tutti gli stadi di produzione e in tutti i gruppi d'età esaminati. Nel settore di ingrasso, la prevalenza per HEV più elevata è stata riscontrata nei magroni (42,2%) mentre negli animali a fine ciclo produttivo la prevalenza era del 27%. Nel settore riproduzione, la prevalenza nelle scrofette era del 43,1%, nelle scrofe giovani del 38,6%, e nelle scrofe anziane del 53,4% (tab. 1). L'analisi di regressione logistica (tab. 2) ha evidenziato come le dimensioni aziendali costituiscono un importante fattore di rischio: le probabilità di infezione negli animali provenienti da allevamenti di grandi dimensioni (> 1000 capi) era infatti di circa 5 volte superiore rispetto ai soggetti allevati in aziende di dimensioni inferiori (OR=4,98; p=0,000). Per quanto riguarda l'età, le scrofe anziane presentavano un rischio di infezione (OR) di 2,54 volte superiore rispetto ai soggetti grassi; tale valore era prossimo alla significatività statistica (p=0,054). I ceppi identificati appartenevano al genotipo 3 e presentavano percentuali di identità nucleotidica variabili tra il 79% e il 96,2% con i ceppi dello stesso genotipo presenti in Genbank. L'identità nucleotidica dei 16 ceppi esaminati variava dal 90,5 al 100%. In particolare, un gruppo di 7 ceppi italiani si collocava vicino ad un ceppo umano identificato in Olanda (identità 91,6 - 96,2%). Altri 9 ceppi suini italiani erano correlati (93,1%) sia ad un ceppo suino olandese sia ad un ceppo spagnolo identificato in campioni provenienti da scarichi fognari. Gli ultimi 2 ceppi si classificavano nel sottotipo f del genotipo 3.

### ***Caratterizzazione molecolare di ceppi di HEV identificati in suini con differenti quadri patologici***

L'indagine (Martelli et al., 2008b) è stata condotta su suini inviati a scopo diagnostico presso le sezioni di Brescia e Reggio Emilia dell'Istituto Zooprofilattico Sperimentale della Lombardia e dell'Emilia-Romagna (IZSLER). In questo modo è stato possibile diversificare la provenienza degli animali esaminati e, contestualmente, valutare l'eventuale associazione tra la presenza di HEV e forme patologiche e/o altre infezioni intercorrenti. Sono stati esaminati 137 suini di 2-4 mesi di età, selezionati in modo casuale tra quelli inviati presso le 2 sezioni IZSLER. Gli animali provenivano da 45 allevamenti del nord Italia. Tutti i suini stati sottoposti a necropsia e ad indagini di laboratorio (batterologiche, virologiche, parassitologiche e sierologiche) variabili in funzione del sospetto diagnostico e/o del quadro anatomopatologico riscontrato. Gli esiti di queste indagini sono stati messi in relazione con l'eventuale infezione da HEV. Per ogni suino sono state inoltre raccolte informazioni relative a età (lattoni o magroni) e tipologia dell'allevamento di provenienza (ciclo aperto, chiuso, ingrasso, centro genetico). Le patologie riscontrate in sede autoptica sono state classificate, in base alla localizzazione preminente delle lesioni, in: patologie gastroenteriche, epatiche, polmonari o multiple (coinvolgimento di più di un organo/apparato). La ricerca del genoma di HEV è stata eseguita utilizzando 2 distinti protocolli di RT-nested-PCR (Erker et al., 1999; Huang et al., 2002) a partire dall'RNA virale estratto da un campione di bile prelevato da ciascun animale. Alcuni prodotti ottenuti in nested-RT-PCR, selezionati in maniera casuale, sono stati purificati e sequenziati allo scopo di confermare l'identità del prodotto ottenuto e con-

durre le analisi filogenetiche. La prevalenza per HEV è stata esaminata in funzione dell'età, tipologia di allevamento, presenza di lesioni anatomopatologiche macroscopiche, diagnosi dell'infezione da PRRSV o PCV2. Quarantuno dei 137 campioni analizzati (29,9%) sono risultati positivi per HEV con almeno uno dei 2 set di primers utilizzati. Non sono state rilevate associazioni statisticamente significative tra la diagnosi di infezione da HEV e la presenza di patologie concomitanti, o in funzione delle diverse tipologie di allevamento esaminate. Tuttavia, la prevalenza di HEV è risultata più elevata nei soggetti nei quali è stata evidenziata anche la presenza di PRRSV o PCV2 (26,7% nei PCV2 negativi contro il 38,9% nei PCV2 positivi; 28,9% nei PRRSV negativi contro il 38,9% nei PRRSV positivi). I soggetti in magronaggio (età 80-120 giorni) presentavano una probabilità di infezione significativamente più elevata rispetto ai soggetti più giovani (OR=3,78; p=0,009), (tab. 3). Nei magroni, infatti, la prevalenza riscontrata era nettamente più elevata (46,9%) rispetto ai soggetti in svezamento (20%). I ceppi identificati confrontati filogeneticamente con ceppi suini ed umani provenienti da USA, Giappone ed Europa sono risultati tutti appartenere al genotipo 3 e hanno dimostrato di avere, tra loro, un'identità nucleotidica variabile dall'81,8% al 99,6%.

### ***Presenza di HEV in una popolazione di cinghiali***

La presenza di HEV è stata valutata nella popolazione di cinghiali del Parco Regionale dei Gessi Bolognesi (Martelli et al., 2008a). Da 88 animali clinicamente sani abbattuti nel periodo marzo - settembre 2006 è stato prelevato un campione di bile e sono state raccolte informazioni relative a età, sesso, lunghezza del corpo e peso. La ricerca dell'RNA di HEV è stata condotta come precedentemente descritto per i campioni di origine suina. Dieci campioni positivi, provenienti da una frazione rappresentativa per età e sesso degli animali esaminati, sono stati sottoposti a sequenziamento ed analisi filogenetica. La prevalenza è stata valutata in funzione dell'età degli animali (giovani: <12 mesi; sub-adulti: 12-24 mesi; adulti: >24 mesi). Inoltre, per valutare il possibile effetto dell'infezione sulle caratteristiche biometriche degli animali, peso e lunghezza corporea dei cinghiali positivi per HEV sono stati comparati con quelli degli animali negativi della stessa età e sesso. Il genoma di HEV è stato identificato in 22 degli 88 animali testati (25%). Le caratteristiche biometriche degli animali infetti non differivano statisticamente da quelle degli animali non infetti della stessa classe d'età e dello stesso sesso.

L'analisi filogenetica ha evidenziato una completa identità nucleotidica nei 10 campioni positivi sequenziali. Il ceppo identificato apparteneva al genotipo 3, come altri ceppi indigeni isolati in Europa dall'uomo, suino e cinghiale. La percentuale di identità nucleotidica variabile dall'83,1% al 92,2% se paragonata con quella di ceppi messi in evidenza nell'uomo, nel suino e in scarichi fognari in Spagna, Olanda e Italia. La percentuale di identità con ceppi identificati nel cinghiale in Giappone variava tra il 66% e l'88%.

## **DISCUSSIONE**

I dati ottenuti inducono a ritenere che in Italia, come in altri Paesi a suinicoltura avanzata, l'infezione da HEV è estremamente diffusa sia in termini di allevamenti interessati (prevalenza di aziende infette) sia per quanto riguarda la proporzione di capi infetti (prevalenza individuale). Come per altre patologie infettive del suino, le dimensioni aziendali sembrano rappresentare un fattore di rischio importante probabilmente da mettere in relazione al maggior numero di soggetti recettivi presenti e al maggior turn-over di animali provenienti da altre aziende (Nakai et al., 2006).

All'interno degli allevamenti esaminati, la presenza di HEV è stata riscontrata in animali di tutte le categorie produttive, con un pattern di escrezione simile in tutte le aziende. Le prime indagini condotte in altri Paesi avevano evidenziato che HEV poteva essere identificato soprattutto in suini di 2-5 mesi d'età; gli animali più giovani erano generalmente negativi, probabilmente a causa dell'immunità passiva materna e anche negli animali oltre i 2-5 mesi di vita la prevalenza era generalmente bassa, probabilmente a causa di una siero conversione post-infezione e della successiva eliminazione dell'infezione ad opera del sistema immunitario. Se da una parte i risultati da noi ottenuti concordano con le precedenti osservazioni relative alla maggiore probabilità di infezione in soggetti di 3-4 mesi d'età, dall'altra, la messa in evidenza della presenza di HEV anche in animali prossimi all'età di macellazione e nelle scrofe anziane appare in disaccordo con quanto rilevato da altri Autori. Recentemente, tuttavia, la presenza di HEV in animali adulti è stata osservata anche negli USA, Spagna, UK, Giappone e in Canada (Fernandez-Barredo et al., 2006; de Deus et al., 2007; McCreary et al., 2008) Sembra quindi che i suini possano essere recettivi a qualsiasi età; questa osservazione potrebbe essere spiegata con il fatto che la durata dell'infezione è in realtà più lunga di quanto inizialmente ipotizzato oppure con il fatto che l'immunità attiva non è protettiva verso nuove infezioni o che i suini si possano re-infettare con ceppi differenti circolanti sullo stesso territorio, magari introdotti in allevamento con gli animali acquistati. Quest'ultima ipotesi, anche se in contrasto con il fatto che si ritiene che tutti i ceppi di HEV appartengano ad un unico sierotipo, potrebbe giustificare l'elevata prevalenza d'infezione riscontrata nelle scrofe anziane.

L'osservazione che i suini vivi e i cinghiali esaminati apparissero clinicamente sani e il fatto che non sia stata evidenziata una associazione tra la presenza di HEV e patologie microscopicamente evidenti, confermerebbe l'ipotesi che l'infezione da HEV evolva, nei suini, in modo subclinico, senza apparenti ripercussioni di ordine sanitario e/o produttivo. Questo aspetto è di particolare rilievo in quanto animali infetti, ma clinicamente sani, vengono inviati al macello, inseriti nella filiera produttiva e rappresentano così una potenziale fonte di infezione per l'uomo.

Tuttavia, considerando che la prevalenza più elevata è stata osservata nei soggetti in cui oltre a HEV è stata messa in evidenza anche la presenza di PRRSV o PCV2, sarebbero necessarie ulteriori valutazioni del potenziale ruolo di HEV come fattore predisponente o condizionante l'insorgenza di sindromi ad eziologia multipla.

Per quanto riguarda la filogenesi e l'epidemiologia molecolare di HEV, i ceppi fino ad oggi evidenziati in Italia, sono tutti risultati appartenere al genotipo 3 a cui appartengono, attualmente, tutti i ceppi di HEV responsabili di infezione nel suino e dei casi umani autoctoni segnalati nei Paesi industrializzati (Lu et al., 2006). I ceppi messi in evidenza sono caratterizzati da elevati gradi di identità nucleotidica rispettivamente, tra loro e con altri ceppi di origine suina e umana evidenziati in Europa negli ultimi anni. Questa osservazione da un lato conferma la capacità dei ceppi di HEV di diversa origine di formare clusters geografici, e dall'altro rappresenta una conferma indiretta della possibilità di trasmissione di ceppi di HEV dal suino all'uomo. L'epidemiologia molecolare dei ceppi sequenziati nei diversi allevamenti ha inoltre evidenziato due differenti situazioni: in alcuni casi, ceppi provenienti da allevamenti diversi presentavano gradi di identità nucleotidica anche molto elevati (99,6%), facendo ipotizzare la circolazione di ceppi di HEV appartenenti ad un unico gruppo filogenetico. Al contrario, in altri casi, è stato riscontrato che all'interno dello stesso allevamento potevano circolare ceppi anche molto diversi tra loro. L'elevata identità nucleotidica dei ceppi provenienti da allevamenti di-

versi potrebbe essere dovuta all'introduzione diretta in più allevamenti dello stesso ceppo, presente anche in altre aziende, mediante la commercializzazione di animali oppure attraverso contatti indiretti. La presenza di ceppi diversi all'interno di un'unica azienda potrebbe essere invece la conseguenza dell'introduzione di suini di diversa origine, l'effetto della pressione selettiva esercitata sul virus da parte dell'immunità di popolazione, o la conseguenza di mutazioni spontanee.

Per quanto riguarda il cinghiale, è stata dimostrata la circolazione di HEV in popolazioni a vita libera e la presenza di virus anche in animali adulti e quindi prelevabili per scopi venatori. Contrariamente a quanto rilevato nel suino domestico, nel cinghiale le sequenze nucleotidiche da diversi individui positivi si sono rivelate identiche e l'analisi filogenetica ha mostrato come l'unico ceppo di cinghiale italiano ad oggi identificato sia più vicino a ceppi suini ed umani identificati in Europa, piuttosto che ai ceppi di cinghiale identificati in Giappone.

Benché la presenza e l'elevata prevalenza dell'infezione da HEV negli allevamenti e nei suini domestici e selvatici italiani sia stata ampiamente dimostrata, restano ancora da approfondire i potenziali pericoli per l'uomo. In particolare, i rischi per la salute umana sarebbero da ricondurre a due ambiti distinti: il contatto professionale con animali vivi o con le loro carcasse e l'esposizione al virus in ambito domestico. Relativamente al primo punto, i rischi riguarderebbero quelle categorie professionali (allevatori, personale addetto agli animali, macellatori e veterinari) che possono venire in contatto con i suini nel periodo di viremia e di escrezione fecale del virus. Per quanto riguarda il secondo punto, occorre prendere in considerazione la possibilità di infezione attraverso la manipolazione o il consumo di prodotti di origine suina. In particolare, un potenziale rischio è rappresentato dalla diffusione di nuove abitudini alimentari che prevedono il consumo di prodotti crudi di origine animale (es. sashimi, sushi, ecc.). Altra possibile fonte di infezione da HEV potrebbe essere rappresentata dalla contaminazione attraverso i reflui zootecnici delle acque potabili, di quelle usate per l'irrigazione di verdure e frutta o per l'allevamento di molluschi eduli.

L'ultima riflessione è quella relativa al potenziale impatto dell'infezione da HEV sul comparto suinicolo italiano. Se da una parte infatti non sono mai stati documentati nel suino episodi di malattia riconducibili all'infezione da HEV ed è ancora poco nota l'eventuale possibilità di copartecipazione di questo virus nel determinismo di sindromi ad eziologia multifattoriale, dall'altra occorre considerare alcuni scenari potenzialmente in grado di causare un danno diretto o indiretto all'economia del settore. E' infatti nota l'elevata capacità di mutazione dei virus ad RNA e, non potendosi escludere modificazioni genomiche in grado di causare un aumento di virulenza e di patogenicità, l'elevata prevalenza evidenziata pone gli allevamenti in una condizione di potenziale rischio. Da qui la necessità di meglio valutare, anche nel contesto italiano, l'epidemiologia dell'infezione e i fattori di rischio aziendali.

Altro argomento importante è quello relativo al potenziale zoonosico di HEV. Alla luce delle conoscenze fino ad oggi acquisite tale eventualità, sia pur provata, sembra relativamente remota e legata ad abitudini alimentari particolari o a condizioni igienico-sanitarie scadenti. Tuttavia, trattandosi di una zoonosi che coinvolge gli aspetti relativi alla sicurezza alimentare, la drammatica esperienza con la BSE e l'influenza aviaria dovrebbe far riflettere sulla necessità di ottenere solide basi informative e decisionali non solo per realizzare la valutazione e la gestione del rischio, ma anche per consentirne una corretta comunicazione. Tutto ciò rispettando una logica di tutela delle produzioni e del consumatore.

**Tabella 1. Prevalenza di HEV nelle feci in funzione della tipologia di allevamento e dell'età dei suini**  
**Table 1. HEV Prevalence in faeces in relationship to herd typology and age of the animals**

Tipologia aziendale	Allevamento n°	suini positivi/esaminati (%)				Prevalenza (%)	
		scrofette	scrofe giovani (1-2 parti)	scrofe anziane (> 2 parti)	magroni (< 120 giorni)	grassi (> 120 giorni)	
ciclo aperto	2	7/10 (70,0)	7/10 (70,0)	7/10 (70,0)	8/10 (80,0)	-	29/40 (72,5)
ciclo aperto	6	4/9 (44,4)	4/10 (40,0)	8/10 (80,0)	7/9 (77,8)	-	23/38 (60,5)
totale ciclo aperto		11/19 (57,9)	11/20 (55,0)	15/20 (75,0)	15/19 (78,9)	-	52/78 (66,7)
ciclo chiuso	1	3/10 (30,0)	5/10 (50,0)	9/10 (90,0)	1/10 (10,0)	6/10 (60,0)	24/50 (48,0)
ciclo chiuso	3	4/9 (44,4)	2/10 (20,0)	2/9 (22,2)	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)	12/48 (25,0)
ciclo chiuso	4	2/10 (20,0)	2/10 (20,0)	1/10 (10,0)	1/7 (14,3)	0/10 (0,0)	6/47 (12,8)
ciclo chiuso	5	5/10 (50,0)	2/7 (28,6)	4/9 (44,4)	8/18 (44,4)	2/7 (28,6)	21/51 (41,2)
totale ciclo chiuso		14/39 (35,9)	11/37 (29,7)	16/38 (42,1)	12/45 (26,7)	10/37 (27,0)	63/196 (32,1)
tutti gli allevamenti		25/58 (43,1)	22/57 (38,6)	31/58 (53,4)	27/64 (42,2)	-	115/274 (42,0)

**Tabella 2. Prevalenze e rischio di infezione in funzione dell'età dei suini, stadio produttivo e dimensioni aziendali**  
**Table 2. Prevalence and risk of infection related to age of the animals, production stage and dimension of the herd**

	positivi/esaminati	prevalenza (%)	Odds Ratio (OR)	IC al 95% per OR	P
stadio produttivo	scrofette (0 parti)	25/58	43,1	1,58	0,345
	scrofe giovani (1-2 parti)	22/57	38,6	1,33	0,559
	scrofe anziane (> 2 parti)	31/58	53,4	2,54	0,054
	magroni (90 - 120 giorni)	27/64	42,2	1,38	0,504
	grassi (> 120 giorni)	10/37	27,0	-	-
dimensioni aziendali	> 1000	97/179	54,2	4,98	0,000
(numero scrofe)	< 1000	18/95	18,9	-	-

**Tabella 3. Prevalenze e rischio di infezione in base all'età dei suini, tipo di patologia evidenziata in sede autoptica e tipologia aziendale**  
**Table 3. Prevalences and risk of infection related to age of the animals, pathological conditions detected during necropsy and herd typology**

		Positivi/ esaminati	Prevalenza (%)	Odds ratio (OR)	IC al 95% per OR	P
Età (giorni)	<80	17/85	20,0	-	-	-
	80-120	23/49	46,9	3,78	1,39-10,26	0,009
Patologia epatica	presente	6/24	25,0	0,60	0,18-2,04	0,413
	assente	35/113	31,0	-	-	-
Patologia intestinale	presente	20/58	34,5	1,43	0,55-3,72	0,457
	assente	21/79	26,6	-	-	-
Patologia polmonare	presente	28/81	34,6	2,03	0,74-5,53	0,167
	assente	13/56	23,2	-	-	-
Altre patologie	presente	19/68	27,9	0,74	0,30-1,81	0,505
	assente	22/69	31,9	-	-	-
PCV2	positivo	14/36	38,9	1,02	0,36-2,92	0,966
	negativo	27/101	26,7	-	-	-
PRRSV	positivo	17/54	31,5	0,53	0,20-1,41	0,203
	negativo	24/83	28,9	-	-	-
Tipologia dell'allevamento	ciclo aperto	4/17	23,5	-	-	-
	ciclo chiuso	22/72	30,6	1,77	0,30-10,40	0,525
	ingrasso	5/8	62,5	1,19	0,34-4,11	0,787
	centro genetico	8/23	34,8	1,76	0,24-12,99	0,581

## Bibliografia

- Arankalle V.A., Chobe L.P., Chadha M.S. (2006). Type-IV Indian swine HEV infects rhesus monkeys. *J Viral Hepat* 13, 742-745.
- Banks M., Bendall R., Grierson S., Heath G., Mitchell J., Dalton H. (2004). Human and porcine hepatitis E virus strains, United Kingdom. *Emerg Infect Dis* 10, 953-955.
- de Deus N., Peralta B., Pina S., Allepuz A., Mateu E., Vidal D., Ruiz-Fons F., Martin M., Gortazar C., Segales J. (2008). Epidemiological study of hepatitis E virus infection in European wild boars (*Sus scrofa*) in Spain. *Vet Microbiol* 129, 163-170.
- de Deus N., Seminati C., Pina S., Mateu E., Martin M., Segales J. (2007). Detection of hepatitis E virus in liver, mesenteric lymph node, serum, bile and faeces of naturally infected pigs affected by different pathological conditions. *Vet Microbiol* 119, 105-114.
- Di Bartolo I., Martelli F., Inglese N., Pourshaban M., Caprioli A., Ostanello F., Ruggeri F.M. (2008). Widespread diffusion of Genotype 3 Hepatitis E Virus among farming swine in Northern Italy. *Vet Microbiol* 132, 47-55.
- Drobeniuc J., Favorov M.O., Shapiro C.N., Bell B.P., Mast E.E., Dadu A., Culver D., Iarovoi P., Robertson B.H., Margolis H.S. (2001). Hepatitis E virus antibody prevalence among persons who work with swine. *J Infect Dis* 184, 1594-1597.
- Erker J.C., Desai S.M., Mushahwar I.K. (1999). Rapid detection of Hepatitis E virus RNA by reverse transcription-polymerase chain reaction using universal oligonucleotide primers. *J Virol Methods* 81, 109-113.
- Fernandez-Barredo S., Galiana C., Garcia A., Vega S., Gomez M.T., Perez-Gracia M.T. (2006). Detection of hepatitis E virus shedding in feces of pigs at different stages of production using reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Vet Diagn Invest* 18, 462-465.
- Hsieh S.Y., Meng X.J., Wu Y.H., Liu S.T., Tam A.W., Lin D.Y., Liaw Y.F. (1999). Identity of a novel swine hepatitis E virus in Taiwan forming a monophyletic group with Taiwan isolates of human hepatitis E virus. *J Clin Microbiol* 37, 3828-3834.
- Huang F.F., Haqshenas G., Guenette D.K., Halbur P.G., Schommer S.K., Pierson F.W., Toth T.E., Meng X.J. (2002). Detection by reverse transcription-PCR and genetic characterization of field isolates of swine hepatitis E virus from pigs in different geographic regions of the United States. *J Clin Microbiol* 40, 1326-1332.
- Huang F.F., Sun Z.F., Emerson S.U., Purcell R.H., Shivaprasad H.L., Pierson F.W., Toth T.E., Meng X.J. (2004). Determination and analysis of the complete genomic sequence of avian hepatitis E virus (avian HEV) and attempts to infect rhesus monkeys with avian HEV. *J Gen Virol* 85, 1609-1618.
- Kasornrakbua C., Thacker B.J., Halbur P.G., Guenette D.K., Buitenwerf R.M., Royer R.L., Meng X.J. (2003). Experimental infection of pregnant gilts with swine hepatitis E virus. *Can J Vet Res* 67, 303-306.
- Lu L., Li C., Hagedorn C.H. (2006). Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 16, 5-36.
- Martelli F., Caprioli A., Zengarini M., Marata A., Fiegna C., Di Bartolo I., Ruggeri F.M., Delogu M., Ostanello F. (2008a). Detection of Hepatitis E virus (HEV) in a demographic managed wild boar (*Sus scrofa scrofa*) population in Italy. *Vet Microbiol* 126, 74-81.
- Martelli F., Toma S., Di Bartolo I., Inglese N., Caprioli A., Ruggeri F.M., Lelli D., Bonci M., Ostanello F. (2008b). Epidemiologia e caratterizzazione molecolare di ceppi di virus

- dell'epatite E (HEV) identificati in suini italiani con differenti quadri patologici. Atti 34° Meeting annuale della Società Italiana di Patologia ed Allevamento dei Suini, 257-266
- Martelli F. (2008c). L'epatite E nei suidi: epidemiologia, diagnosi e filogenesi. Tesi di Dottorato di Ricerca in Epidemiologia e controllo delle Zoonosi.
- Martin M., Segales J., Huang F.F., Guenette D.K., Mateu E., de Deus N., Meng X.J. (2007). Association of hepatitis E virus (HEV) and postweaning multisystemic wasting syndrome (PMWS) with lesions of hepatitis in pigs. *Vet Microbiol* 122, 16-24.
- Matsuda H., Okada K., Takahashi K., Mishiro S. (2003). Severe hepatitis E virus infection after ingestion of uncooked liver from a wild boar. *J Infect Dis* 188, 944.
- McCreary C., Martelli F., Grierson S., Ostanello F., Nevel A., Banks M. (2008). Excretion of hepatitis E virus by pigs of different ages and its presence in slurry stores in the United Kingdom. *Vet Rec* 163, 261-265.
- Meng X.J., Wiseman B., Elvinger F., Guenette D.K., Toth T.E., Engle R.E., Emerson S.U., Purcell R.H. (2002). 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* 40, 117-122.
- Meng X.J., Halbur P.G., Shapiro M.S., Govindarajan S., Bruna J.D., Mushahwar I.K., Purcell R.H., Emerson S.U. (1998). Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. *J Virol* 72, 9714-9721.
- Meng, X.J., Purcell R.H., Halbur P.G., Lehman J.R., Webb D.M., Tsareva T.S., Haynes J.S., Thacker B.J., Emerson S.U. (1997). A novel virus in swine is closely related to the human hepatitis E virus. *Proc Natl Acad Sci USA* 94, 9860-9865.
- Nakai I., Kato K., Miyazaki A., Yoshii M., Li T.C., Takeda N., Tsunemitsu H., Ikeda H. (2006). Different fecal shedding patterns of two common strains of hepatitis E virus at three Japanese swine farms. *Am J Trop Med Hyg* 75, 1171-1177.
- Okamoto H. (2008). Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Res* 127, 216-218.
- Panda S.K., Thakral D., Rehman S. (2007). Hepatitis E virus. *Rev Med Virol* 17, 151-180.
- Siochu, Froesner, Tassis, Kyriakis, Alexopoulos, Kyriakis (2004). First report of the prevalence of anti-hepatitis E virus (anti-HEV) IgG in blood serum of blood donors, slaughtermen and swine farmers in Greece. *Proceedings 18th International Pig Veterinary Society congress* 1, 367.
- Tei S., Kitajima N., Takahashi K., Mishiro S. (2003). Zoonotic transmission of hepatitis E virus from deer to human beings. *Lancet* 362, 371-373.
- Withers M.R., Correa M.T., Morrow M., Stebbins M.E., Seriwatana J., Webster W.D., Boak M.B., Vaughn D.W. (2002). Antibody levels to hepatitis E virus in North Carolina swine workers, non-swine workers, swine, and murids. *Am J Trop Med Hyg* 66, 384-388.
- Yazaki Y., Mizuo H., Takahashi M., Nishizawa T., Sasaki N., Gotanda Y., Okamoto H. (2003). 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* 84, 2351-2357.
- Zanetti A.R., Schlauder G.G., Romanò L., Tanzi E., Fabris P., Dawson G.J., Mushahwar I.K. (1999). Identification of a novel variant of hepatitis E virus in Italy. *J Med Virol* 57, 356-360.