

LA SINDROME DELLA LEPRE BRUNA EUROPEA (SLBE, EHBS)

MARCATO P.S.

Istituto di Patologia Generale e Anatomia Patologica.
Facoltà di Medicina Veterinaria - BOLOGNA

INTRODUZIONE

La definizione di “epatite necrotica infettiva” (ENI, INH = “Infectious necrotic hepatitis”), proposta per la prima volta nel 1988 per la “malattia emorragica virale” (MEV, VHD = “Viral haemorrhagic disease”) del coniglio (denominata anche RHD = “Rabbit haemorrhagic disease”) (Marcato et al., 1988) è stata estesa nel 1989 alla “Sindrome della lepre bruna europea” (SLBE, EBHS = Europaean brown hare syndrome) (Marcato et al., 1989). Tale inquadramento nosologico ha riscosso il sostanziale consenso di vari Autori che hanno studiato casi di EHBS spontanea e sperimentale (Henriksen et al., 1989; Chasey e Duff, 1989; Eskens e Volmer, 1989; Gavier-Widén e Moerner, 1989 e 1991; Whitwell, 1991; Morisse et al., 1991; Fuchs e Weissenboeck, 1992).

Sanzionata la validità della citata definizione, è stato inoltre possibile riaffermare il concetto della somiglianza delle “epatiti necrotiche infettive” dei Leporidi con le epatiti virali fulminanti dell’uomo (Marcato et al., 1991) anche sulla base di ricerche sperimentali sul coniglio (Marcato et al., 1992).

L’epatite necrotica infettiva non colpisce soltanto la lepre bruna europea (*Lepus europaeus*, Pallas), ma anche la lepre variabile (*Lepus timidus*, Linnaeus). Possono ammalarsi sia le lepri in libertà sia le lepri in cattività (Zanni et al., 1993).

EZIOLOGIA

La RHD e la EHBS appartengono ad uno stesso complesso morboso (“calicivirosi dei lagomorfi”, secondo Loeliger e Eskens, 1991; “complesso VHD-EHBS”, secondo Marcato, 1994). Sono infatti causate da due agenti virali distinti, ma correlati da somiglianze morfologiche ed antigeniche, che appartengono alla famiglia Caliciviridae (Fenner et al., 1993). I due calicivirus (VHDV e EBHSV)

sarebbero dotati entrambi di proprietà emoagglutinanti secondo alcuni (Capucci et al., 1991; Nowotny et al., 1991), mentre secondo altri l'EBHSV non sarebbe dotato di proprietà di emoagglutinazione e di emoadsorbimento in colture cellulari (Biermann e Krauss, 1991). I due calicivirus si possono differenziare utilizzando anticorpi monoclonali specifici (Capucci et al., 1991). Il calicivirus della RHD non è in grado di trasmettere la malattia alla lepre, alla cavia, al topino bianco, al criceto dorato e cinese, al cincillà e al suinetto privato del colostro (Smid et al., 1991).

Le prove di riproduzione crociata coniglio-lepre avevano dato inizialmente risultati contrastanti. Di Modugno e Nasti (1990), dopo essere riusciti a trasmettere la malattia a due su nove lepri inoculate con sospensioni di organi VHDV-positivi di coniglio, erano riusciti anche a trasmettere la malattia a conigli inoculati con omogenati d'organo delle due lepri morte per EBHS. Capucci et al. (1991), al contrario, inoculando conigli e lepri con estratti d'organi EBHS-positivi di lepre avevano riprodotto la malattia soltanto nelle lepri, mentre i conigli erano rimasti sani e non mostravano sierconversione. Diversamente, Morisse et al. (1990) aveva riprodotto tipiche lesioni di VHD in conigli inoculati con omogenati di fegato di lepri ammalate di EBHS. Ronsholt et al. (1990) non erano riusciti a trasmettere la malattia in lepri inoculate con sospensioni di organi VHDV-positivi di coniglio.

Attualmente, dopo che ripetute prove sperimentali hanno confermato che non è possibile trasmettere ai conigli la malattia con il virus dell'EHBS e che i conigli inoculati con tale virus non rimangono protetti nei riguardi della VHD (Chasey et al., 1992; Nauwynck et al., 1993), si può ritenere consolidata l'opinione di affermati virologi che l'EHBS è causata da un calicivirus diverso dal VHDV (Ohlinger e Thiel, 1991; Ohlinger et al., 1993). Un test ELISA virologico differenziale consente, tramite una reazione di tipo sandwich, di identificare direttamente nel campione in esame la presenza del virus della RVHD o del virus della EHBS (Capucci et al., 1991; Zanni et al., 1993).

L'eziologia virale della EBHS è stata proposta per la prima volta da Lavazza e Vecchi (1989) e da Marcato et al. (1989), dopo che altre ipotesi eziologiche (limacidi, colza varietà 00, micotossine, enterotossinemia da clostridi, carenza di selenio) non avevano trovato conferma (Louzis, 1987; Morisse et al., 1991; Nowotny et al., 1991; Poli et al., 1991).

Si ritiene probabile che la presenza del virus della EHBS nell'Europa del Nord risalga al 1980 (Gavier, 1989; Henriksen et al., 1989). Fra il 1980 e il 1990 la comparsa della EBHS è stata segnalata in vari Paesi europei: Austria (Onderscheka, 1980), Svezia (Gavier e Moerner, 1989; Gustafson et al., 1989),

Cecoslovacchia (Krul et al., 1985), Germania (Eskens et al., 1987; Fehlberg et al., 1990), Francia (Morisse, 1988), Belgio (Okerman et al., 1989; Simoens, 1990; Uyttebroek et al., 1990), Danimarca (Dietz e Henriksen, 1990; Henriksen et al., 1989), Italia (Lavazza e Vecchi, 1989; Marcato et al., 1989; Lavazza et al., 1990), Inghilterra (Chasey e Duff, 1990). In Italia la EBHS ha fatto la sua iniziale apparizione nel 1986 (Gallazzi et al., 1990; Poli et al., 1991).

Prima della denominazione generalmente accettata di EHBS, che risale a Gavier e Moerner (1989), la malattia aveva ricevuto altre denominazioni: epatodistrofia, sindrome emorragica, sindrome monodieta, epatosi, epatite necrotica.

Particelle simil-virali in cellule della milza (Marcato et al., 1989) e aggregati paracrystallini simil-virali nel citoplasma di epatociti (Uyttebroek et al., 1990) sono stati descritti in lepri colpite da EHBS. Mediante tecniche immunoelettronmicroscopiche su omogenati di fegato è stato possibile rivelare la morfologia dell'EBHSV: un profilo icosaedrico e un diametro di 28-37 nm: 30-35 nm (Capucci et al., 1991), 32-35 nm (Poli et al., 1991), 34-37 nm (Nowotny et al., 1991), 32 nm (Biermann e Krauss, 1991), 28-30 (Nauwynck et al., 1993).

Un effetto citopatico *in vitro* è stato ottenuto inoculando con omogenati di tessuto epatico di lepri affette da EHBS cellule VERO (Andral et al., 1990) e cellule FE (Biermann e Krauss, 1991).

Nella EHBS, l'antigene virale è stato dimostrato, con metodiche immunostochimiche, in epatociti e in cellule in posizione endoteliale (fegato, rene, polmone) impiegando il metodo PAP con un siero iperimmune liofilizzato preparato da conigli con VHD convalescenti (Marcato et al., 1989). Inoltre una colorazione specifica dell'antigene virale negli epatociti e in mononucleati (milza, linfonodi) è stata dimostrata impiegando sia un antisiero policlonale di coniglio sia anticorpi monoclonali di topo contro il RHDV (Mandelli et al., 1990). L'antigene è stato identificato nel citoplasma di epatociti anche in casi di epatite da EHBS in fase di cronicizzazione (Marcato et al., 1989; Gavier-Widén, 1994). E' stato confermato che il metodo più sensibile e semplice per la diagnosi di EHBS è la tecnica immunostochimica con anticorpi monoclonali diretti contro la proteina strutturale principale del RHDV, che si dimostra efficiente nel rivelare l'antigene anche in materiale fissato in formalina e incluso in paraffina per 10 anni (Gavier-Widén, 1994).

Il principale veicolo dell'infezione è costituito dagli alimenti e la via preferenziale dell'infezione è la oro-fecale. Il virus, dopo essersi moltiplicato negli epatociti, sarebbe veicolato dalla bile nell'intestino ed eliminato in gran copia con le feci (Morisse et al., 1991). Le lesioni emorragiche e le alterazioni dei tessuti

linfatici fanno sospettare che i bersagli primari dell'infezione siano rappresentati, oltre che dal fegato, dai microvasi e dai linfociti.

La presenza dell'antigene virale nel citoplasma di cellule in posizione endoteliale nei sinusoidi del fegato (Marcato et al., 1989) è un reperto non confermato da Gavier-Widén (1994). Tuttavia è ipotizzabile che il virus venga inizialmente fagocitato da cellule di Kupffer, come hanno dimostrato anche analoghi reperti immunoistochimici su conigli con VHD sperimentale (Marcato et al., 1992; Gelmetti et al., 1994).

La trasmissione sperimentale della EBHS con inoculi preparati da fegato di lepri ammalate è stata ottenuta da Nowotny et al. (1991) in 10 lepri, da Fuchs e Weissenboeck (1992) in 7 lepri e da Nauwynck et al. (1993) in 4 lepri.

SINTOMI E LESIONI

Le lepri colpite da EBHS vengono di solito trovate morte in arce ad agricoltura intensiva dove la popolazione di questi animali è più densa. In alcuni casi le lepri ammalate vengono catturate moribonde o, più di rado, vengono trovate con sintomi quali esoftalmo e blefarospasmo, cecità, epistassi, opistotono, incoordinazione motoria, barcollamenti, crampi, tremori, prostazione (Gavier-Widén e Moerner, 1989; Gallazzi et al., 1990; Poli et al., 1991). Il decorso della EBHS è di solito alquanto rapido e la morte sopravviene in 1-2 giorni in animali quasi sempre in ottimo stato di nutrizione. In certi casi spontanei e sperimentali, tuttavia, un decorso protratto è stato ipotizzato in seguito al reperto di epatite in fase di cronicizzazione (Marcato et al., 1989; Nowotny et al., 1991). L'incidenza della malattia è maggiore nei mesi autunnali e invernali. Nelle lepri allevate in cattività la morbilità-mortalità varia dal 30% al 90% (Poli et al., 1991).

Nelle lepri sperimentalmente infettate si sono rilevati una ipertermia transitoria (24-48 ore) e un aumento, specialmente tra il terzo e il settimo giorno p.i., dell'attività degli enzimi dosabili nel siero correlati alla funzionalità epatica: AST (GOT), ALT (GPT), LDH, fosfatasi alcalina (AP), gamma-GT e GLDH.

Alla necropsopia il fegato, i polmoni e la trachea esibiscono le lesioni più vistose. Nella maggioranza dei casi secondo vari Autori, ma soltanto nel 30% dei casi secondo Poli et al. (1991), si rileva la presenza di ittero, con intensa colorazione gialla delle sclere e del sottocutaneo, di versamenti siero-emorragici nelle cavità naturali, di emorragie sparse nella congiuntiva, nei muscoli e nelle ghiandole mammarie. Può riscontrarsi una congiuntivite, da catarrale a necrotica, con opacità o con occasionale ulcerazione corneale (Uyttebroeck et al., 1990), che è

verosimilmente la causa della cecità rilevata in alcuni casi (Eskens, 1988). Lo stomaco appare disteso, pieno di ingesta e con la mucosa che talvolta presenta emorragie o erosioni. Nell'intestino è spesso rilevabile un'enterite catarrale o emorragica o ulcerativa. Talvolta è segnalata una colite mucoide (Gavier e Moerner, 1989).

Il fegato può apparire pallido giallastro oppure può presentare fenomeni congestizio-emorragici diffusi o a focolai lobulari (Eskens, 1988; Eskens e Volmer, 1989), talvolta lesioni quasi inapparenti (Uyttebroek, et al., 1990). Una splenomegalia congestizia e una nefrosi sono costanti. I polmoni appaiono congesti ed edematosi, talvolta con focolai emorragici, e la trachea mostra una mucosa alquanto congesta e con emorragie.

Il quadro istologico è decisamente dominato dalle lesioni del fegato: steatosi microvacuolare (spongiforme), necrosi (lisi con rigonfiamento e rarefazione del citoplasma) prevalentemente lobuloperiferica di singoli epatociti, di gruppi di epatociti o massiva, necrosi (coagulativa) di singoli o di gruppi di epatociti con comparsa di corpi acidofili di Councilman (Nowotny et al., 1991; Gavier-Widén, 1994), intensa iperemia, emorragie nelle zone di necrosi con disintegrazione dei sinusoidi, estesa calcificazione granulare degli epatociti nelle zone mediane e periferiche dei lobuli, reazione infiammatoria con infiltrazione cellulare di grado lieve nelle aree periportali e costituita di neutrofili e mononucleati con prevalenza di questi ultimi nei casi subacuti (Marcato et al., 1989; Henriksen et al., 1989; Nowotny et al., 1991; Poli et al., 1991) o soltanto di neutrofili, con incipiente moderata proliferazione di cellule mesenchimali all'interno o alla periferia di aree necrotiche o emorragiche, nei casi acuti (Fuchs e Weissenboeck, 1992), comparsa di cellule giganti multinucleate di origine epatocitaria nei focolai epatitici e stasi biliare nei duttuli intralobulari. Secondo Fuchs e Weissenboeck (1992) la necrosi epatocitaria appare massiva panlobulare nelle lepri morte spontaneamente e confinata alle aree periportali nelle lepri sopresse a 3 giorni dall'infezione sperimentale.

A confronto con le lesioni epatiche della RVHD, quelle della EBHS presentano una più modesta essudazione cellulare infiammatoria ed una più accentuata iperemia dei sinusoidi, accompagnata non di rado da emorragie; ma sono soprattutto i fenomeni molto estesi di calcificazione distrofica granulare degli epatociti a marcare la differenza. In base ad analisi chimiche si è calcolato che il contenuto di calcio di questi fegati può essere fino a venti volte superiore a quello dei fegati normali di lepre (Eskens, 1988). Tuttavia nei casi sperimentali tale calcificazione distrofica non è stata osservata e ciò viene attribuito alla rapidità del decorso della malattia (Fuchs e Weissenboeck, 1992). Il deposito intraepatocitario di ferro

svelabile dalla reazione di Perls è aumentato (Marcato et al., 1989; Fuchs e Weissenboeck, 1992). Una ulteriore significativa differenza è la maggiore frequenza di reperti di epatite perilobulare in evoluzione cronica sia nei casi spontanei (Marcato et al., 1989) sia nei casi sperimentali (Nowotny et al., 1991). Un'incipiente proliferazione di dotti biliari in assenza di fibrosi è segnalata nella EBHS da Uyttebroek et al. (1990).

I reperti istologici extraepatici di rilievo (Henriksen et al., 1989; Marcato et al., 1989; Poli et al., 1991; Fuchs e Weissenboeck, 1992) riguardano i reni (dilatazione dei tubuli, nefrosi tubulare con cilindri ialini, talvolta nefrocalcinosi tubulare nella midollare, necrosi tubulare con calcificazione in ca. 1/3 dei casi), gli organi linfatici ("deplezione" linfocitaria nella milza e soprattutto nei linfonodi, necrosi ialina della polpa rossa nella milza, iperplasia follicolare nella milza nei casi subacuti, iperemia ed emorragie nella corticale dei linfonodi), la trachea (iperemia con infiltrazione leucocitaria della mucosa, calcificazione rilevante degli anelli tracheali), i polmoni (iperemia, edema, talvolta emorragie). Nel sistema nervoso centrale, Henriksen et al. (1989) evidenziano degenerazione granulovacuolare delle cellule di Purkinje del cervelletto, occasionalmente numerosi astrociti di tipo Alzheimer II nelle zone profonde della corteccia cerebrale.

Indagini istologiche su fegato, trachea e milza di lepri sane sierologicamente positive (ELISA test), ma negative per quanto attiene alla presenza di particelle virali negli organi, consentirebbero di prospettare che l'infezione asintomatica da EBHSV possa lasciare traccia con lesioni svelabili soltanto istologicamente: epatosi, epatite lieve (infiltrazione di scarsi mononucleati), tracheite, iperplasia linfoide della milza (Marcato et al., 1991).

La microscopia elettronica a trasmissione rivela nel fegato gravi alterazioni tipiche della necrosi epatocitaria. Negli epatociti meno danneggiati si osservano frequentemente strutture fibrillari anulari ("ring bodies") nucleari (Marcato et al., 1989), che possono costituire un'indicazione generica di infezione epatica virale (Ghadially, 1975), particelle simil-virali di 25-30 nm contenute in aggregati paracristallini (Uyttebroek et al., 1990), depositi intracitoplasmatici di calcio in forma di agglomerati di granuli e anelli osmiofilici di 60-65 nm delimitati da membrana (Poli et al., 1991), depositi granulari di calcio nei mitocondri (Marcato et al., 1989; Gavier-Widén, 1994).

Con la microscopia elettronica risulta difficile individuare con certezza delle particelle virali nelle sezioni ultrafini di fegato. E' infatti necessario impiegare metodi di immunoelettronmicroscopia per identificare le particelle virali e la loro localizzazione nelle cellule. Risulta comunque facile la loro identificazione mediante colorazione negativa di omogenati di fegato (Marcato et al., 1989; Gavier-Widén, 1994).

Alcuni Autori, correlando indagine istologica ed ultrastrutturale, riscontrano che la concentrazione di particelle virali, individuate in microscopia elettronica mediante colorazione negativa di omogenati fegato, risulta significativamente elevata sia nei fegati con necrosi sia nei fegati con alterazioni degenerative lievi (Mandelli et al., 1990).

Nella milza la microscopia elettronica rivela che la necrosi ialina della polpa rossa può rappresentare un deposito anomalo di materiale di natura lipoproteica, verosimilmente ricco di immunoglobuline, bordeggiato da plasmacellule in degenerazione (Marcato et al., 1989).

PATOGENESI

Le lesioni organiche si instaurano in seguito a viremia e la morte improvvisa consegue ad una grave insufficienza multiorganica, che è rappresentata in primo piano dall'epatite necrotica acuta, che ben si correla all'aumento dell'attività enzimatica sierica transaminasica e in particolare a quella dell'enzima GLDH (Nowotny et al., 1991) e che consegue verosimilmente al fatto che il fegato costituisce il bersaglio primario del virus.

La coagulazione intravasale disseminata (DIC), che nella VHD è un elemento dominante del meccanismo patogenetico (Marcato et al., 1988), è irrilevante o assente nella EBHS (Marcato et al., 1989; Fuchs e Wiessenboeck, 1992).

Al contrario, un elemento che riavvicina la EBHS e la VHD è costituito dall'evoluzione delle forme subacute verso una comune forma di epatite cronica con fibrosi porto-periportale e proliferazione biliare (Marcato et al., 1989; Gavier-Widén e Moerner, 1991; Marcato et al., 1992; Fuchs e Weissenboeck, 1992).

Alcune alterazioni del sistema nervoso centrale di tipo regressivo si potrebbero paragonare a quelle del coma epatico, o encefalopatia epatica, dell'uomo (Rubin e Farber, 1988), che si verificherebbe anche nelle lepri a seguito del grave danno epatico con necrosi epatocitaria massiva. Nel SNC il coma epatico è sospettabile in base alla comparsa di alterazioni tipiche degli astrociti (rigonfiamento e inclusioni nucleari caratteristiche degli astrociti tipo II di Alzheimer) descritte anche nelle lepri da Henriksen et al. (1989). Tuttavia, le altre alterazioni del SNC (degenerazione delle cellule cerebellari di Purkinje), individuate dagli stessi Autori, potrebbero essere poste in relazione all'ipossia agonica o costituire un'alterazione specifica dell'infezione virale.

DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Per la diagnosi differenziale, l'esame istologico mantiene ancora un'importanza decisiva: i reperti di una reazione infiammatoria cellulare, da lieve a moderata, abbinata ad una necrosi estesa a vaste zone periportalì, mediolobulari o panlobulari, con frequente calcificazione distrofica degli epatociti, sono gli elementi portanti per la definizione corretta del processo, che si riconferma come un'"epatite necrotica infettiva" secondo l'originale definizione (Marcato et al., 1989), anche in base ai recenti contributi sperimentali (Nowotny et al., 1991; Fuchs e Weissenboeck, 1992). La mancanza nei casi sperimentali della calcificazione distrofica è ininfluente ai fini della diagnosi del processo fondamentale regressivo-flogistico. La definizione di "epatosi acuta", avanzata da alcuni sulla scorta di un'ampia casistica, appare limitativa in base ai reperti stessi della ricerca che l'ha proposta, laddove emerge in tutti i casi il rilievo inequivoco di un'inflammazione periportale (Poli et al., 1991).

Nelle epatiti batteriche (tularemia, pseudotubercolosi o yersinosi, listeriosi e pasteurellosi) le lesioni si possono differenziare nettamente per il loro tipico aspetto focale, nodulare, rilevabile già all'esame autoptico. Le lesioni necrotiche multifocali indotte da *Toxoplasma gondii* sono diagnosticabili istologicamente per la facile individuazione dei microrganismi anche con metodi istologici di routine. Nelle epatopatie tossiche acute la necrosi epatica indotta da varie tossine è piuttosto centrolobulare che periportale (Gavier-Widén e Moerner, 1991) dato che la biotrasformazione della maggior parte delle sostanze tossiche coinvolge principalmente gli enzimi (ossigenasi a funzione mista) presenti negli epatociti delle zone centrolobulari.

CONCLUSIONI

La riproduzione sperimentale della SLBE (EBHS) ha consentito recentemente di raffrontare in modo più accurato il quadro lesivo della malattia a quello della MEV (VHD o RHD), che già era stata riprodotta e studiata sperimentalmente anche in Italia (Marcato et al., 1992; Gelmetti et al., 1994). Ne risulta un avvicinamento sostanziale delle due malattie sotto il profilo delle comuni lesioni predominanti del fegato, rappresentate da: a) un'epatite acuta granulocitaria, con necrosi epatocitaria tendenzialmente panlobulare, negli animali deceduti dopo l'inoculazione; b) un'epatite subacuta, con prevalenza di mononucleati e con necrosi epatocitaria tendenzialmente periportale, negli animali soppressi dopo

l'inoculazione nella fase subacuta; e) un'epatite cronica porto-periportale, come quadro evolutivo delle lesioni epatiche subacute.

Questi costituiscono i riferimenti di base per sostenere l'identità effettiva delle due malattie (EBHS, VHD) dal punto di vista della patogenesi, riconfermando l'originale concetto unificante di "epatite necrotica infettiva dei leporidi" (Marcato et al., 1989; Morisse et al., 1991). Per quanto riguarda le lesioni extraepatiche, oltre al quadro comune congestizio-emorragico tracheo-pomonare, è possibile rilevare una peculiare ed insolita lesione della polpa rossa della milza, la necrosi ialina, sia nella EBHS (Marcato et al., 1989) sia nella VHD (Fuchs e Weissenboeck, 1992).

In conclusione va posto nella giusta evidenza che anche le ricerche sperimentali hanno confermato che il "complesso VHD-EBHS" offre alla patologia comparata l'unico modello animale, relativamente ai mammiferi domestici, di un'epatite virale fulminante simile a quella dell'uomo.

SUMMARY

The EHBS is a viral disease causing severe acute, subacute or chronic hepatitis in *Lepus europaeus* and in *L. timidus*. The EBHS virus belongs with the calicivirus, and it is morphologically similar and appears to be immunologically related to the virus of RVHD (Rabbit viral haemorrhagic disease). However the virus from diseased hares failed to produce disease in rabbit and did not effectively protect against subsequent challenge with the rabbit calicivirus. The acute pathologic changes occurring in hares with EBHS and in rabbits with RVHD are quite similar (s.c. VHD-EHBS complex) and histological liver changes can be used to diagnose them both. This statement was recently confirmed by experimental reproduction of EBHS. Acute granulocytic hepatitis with periportal or panlobular hepatocellular necrosis are the liver lesions most characteristic of EHBS. These lesions have not been reported in other known disease conditions in hares, and particularly in cases of acute bacterial, protozoan or toxic hepatitis or hepatosis. Calcification of necrotic hepatocytes, beginning as mitochondrial calcium deposition, is also a prominent feature of acute spontaneous EHBS hepatitis. Virus particles are very difficult to find by electron microscopic examination of ultrathin sections. Although techniques of immune electron microscopy are needed to identify the virus particles and their location in the cells, the immunohistochemical method provides a sensitive and more simple technique for identifying the viral antigen and confirming the histological diagnosis of EHBS. With regard to pathological lesions and mode of transmission, acute EHBS and RVHD are very similar to the fulminating form of human viral non-A non-B hepatitis, and especially to the hyperacute human hepatitis caused by a calicivirus (hepatitis E). However no report about zoonotic potential of calicivirus hepatitis of Leporidae have been published up to now.

KEY WORDS: hare, european brown hare syndrome, viral hepatitis, calicivirus, histopathology, electron microscopy, immunohistochemistry.