

Hepatit Delta Virüs infeksiyonunun klinik, tanı ve tedavisi



Prof.Dr. Celal Ayaz



Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi



İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik



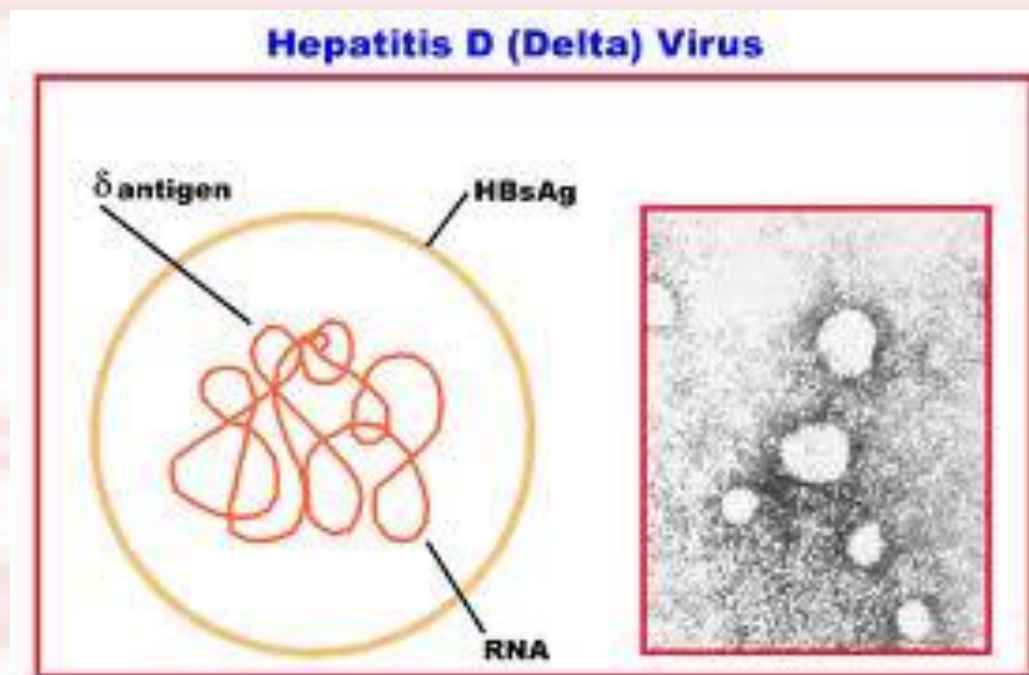
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



DİYARBAKIR

Hepatit D Virüs

- HBV'ye gereksinim duyan defektif bir virus
- Nükleokapsid → delta antijen ve RNA



- HDV RNA nükleokapsid protein ve HBs Ag ile çevrilir.
- HBs Ag olmadan replikasyon olmaz.
- HDV hepatosit içinde bağımsız şekilde replike olabilir.
- KC hasarı ve tam bir HD viryonu için HBV'nin yardımına ihtiyaç duyar.

Kuluçka süresi: 24-51 gün(2-7 hafta).

Kan yolu ile bulaşan patojen olup enfekte kişinin 1 mL kanında 10^{10} - 10^{12} virion bulunur.

Enfeksiyon kaynakları ve geçiş şekli HBV ile benzer olmasına rağmen dünyadaki dağılım ve bulaş oranları farklıdır.

- Genellikle endemik, ancak salgınlarla da seyredebilir.

- Epidemiler → Çocuklar ve genç erişkinlerde ani başlayan fulminan hepatit, yüksek mortalite ile seyredebilir.

- iv ilaç kullananlar ve hemodiyaliz hastalarında → HBV ve HDV koinfeksiyon epidemileri görülür.

Bulaş Yolları

- ❖ Perkütan yolla (iv ilaç bağımlılarında)
- ❖ Kan ve faktör transfüzyonu
- ❖ Homo ve biseksüel yolla (rektal travma) → düşük risk
- ❖ Maternal –neonatal bulaş riski düşük

Genotip

➤Sekiz genotip mevcut

- Genotip-I: Tüm Dünya'da, en ciddi seyirli Yunanistan, İtalya, Afrika
- Genotip-2:2a sıklıkla Asya'da, hafif seyirli; 2b ağır seyir, Tayvan
- Genotip-3: (Güney Amerika) Venezuela, Peru
- Genotip -4: Japonya
- Genotip5-8: Africa

Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: an update

Liver Int 2010 Jan;31(1):7-21

- Ülkemizde yapılmış çalışmalarda neredeyse %100 oranında genotip I saptanmıştır.

Bozdayı AM et al. Arch Virol 149:2115, 2004
Altuğlu I et al. Int J Infect Dis 11:58, 2006

Patoloji ve Patogenez

KC hasarını oluşturma şekli tartışmalıdır.

❖ HDV sitopatik etkilidir ve HD Ag direkt sitotoksik etkilidir. Mikrovasküler steatoz, vakuolizasyon ve fokal hepatosit nekrozuna rağmen parankimal mononükleer enflamatuvar hücrelerin bu bölgede az olması.

Zuckermann JN et al. In Cohen J et al. eds., Vol 2 Infectious Diseases 2004:2011

Koff RJ et al. In Gorbach SL et al. eds. Infectious Diseases 2004:770

İmmün mekanizma ile KC hasarı Transgenik farelerdeki her iki HDV Ag isoformlarının eksprese edilmesi ile hepatosit hasarı görülmemiş

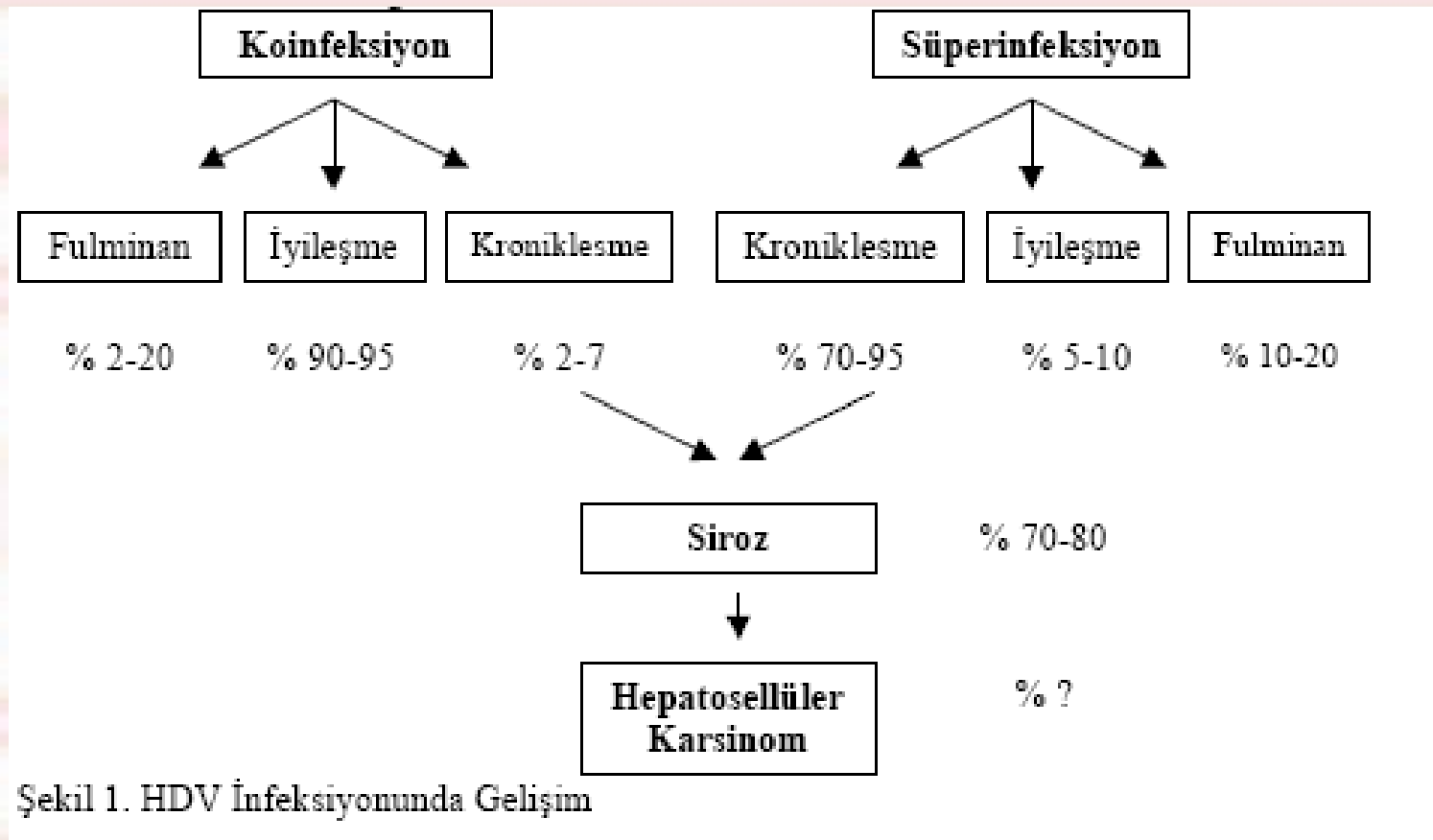
Davies S et al. J Virol 1994;68:1052

Koenfeksiyon

- HBV ve HDV enfeksiyonunun aynı anda alınmasıdır.
- Klinik olarak akut HBV'den farklılık görülmez.
- Daha ağır, fulminan riski akut HBV'den fazla
- İki ALT ve AST peak görülür
- Kronikleşme oranı HBV ile aynıdır (<%5)

Süperenfeksiyon

- HBV ile kronik enfekte kişilerin sonradan HDV ile enfekte olması
- Ciddi seyirli akut enfeksiyon
- Tamamına yakını kronikleşir (~%80)



Şekil 1. HDV İnfeksiyonunda Gelişim

HDV'nin muhtemel seyir şekli

- ◆ Akut HDV
- ◆ Kronik HDV
- ◆ Fulminan HDV
- ◆ Siroz
- ◆ Hepatoselüler karsinoma

Akut HDV infeksiyonu

Akut HDV infeksiyonunda mortalite %5-20

1. Koinfeksiyon
2. Süperinfeksiyon
3. Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda belli bir süre sonra görülen sessiz akut HDV infeksiyonudur.

Akut HDV infeksiyonunun seyri

- ◆ Klinik seyir diğer hepatitlere benzer olmakla birlikte daha ağır seyreder.
- ◆ Kuluçka süresi ortalama 21-60 gündür.
- ◆ Yorgunluk, bulantı ve iştahsızlık en sık görülen klinik bulgulardır.
- ◆ Klinik bulgulardan 3-7 gün sonra sarılık ve karaciğer fonksiyon testleri yükselir.
- ◆ Akut infeksiyon tablosu genelde 15-75 gün sürmektedir.

Koenfeksiyon

- İnkübasyon süresi 2-7 hafta (ortalama 35 gün)
- Halsizlik, bitkinlik ve sarılık
- Sıklıkla bifazik seyir
- Transaminazlar 2-5 hafta ara ile iki defa yükselme gösterir.
- Birinci yükselme HBV, ikinci yükselme HDV infeksiyonuna bağlanmaktadır

- Akut infeksiyon tablosu 2-10 hafta içinde geriler
- Fulminan hepatitli olguların % 3-25'i HDV
- Koinfeksiyon sırasında HDV HBV'nin replikasyonunu baskılayabilir ve serumdan HBs Ag kaybolabilir.
- Akut HBV-HDV koinfeksiyonunda HBs Ag kaybolması halinde tanı anti HBc IgM pozitifliği ile konur.

Süperinfeksiyon

- Süperinfeksiyon riski kronik aktif hepatit ve sirozlu hastalarda asemptomatik taşıyıcılara göre daha yüksek
- Süperinfeksiyonda inkübasyon süresi daha kısa
- HBs Ag taşıyıcılarında gelişen süperinfeksiyonda klinik %50-70 akut hepatit şeklinde seyreder.
- Koinfeksiyonda görülen bifazik seyir süperinfeksiyonda görülmez

- Süperinfeksiyonda da akut HBV'ye göre daha sık fulminan hepatit (%14)
- Süperinfeksiyonun koinfeksiyondan en önemli farkı akut infeksiyon sonrası daha sık kronikleşme ve siroz görülmesidir .
- Kronikleşen olgularda transaminazlarda persistan yükselme olur.
- % 20-60 olguda→ 6 yıl içinde siroz

Kronik HDV

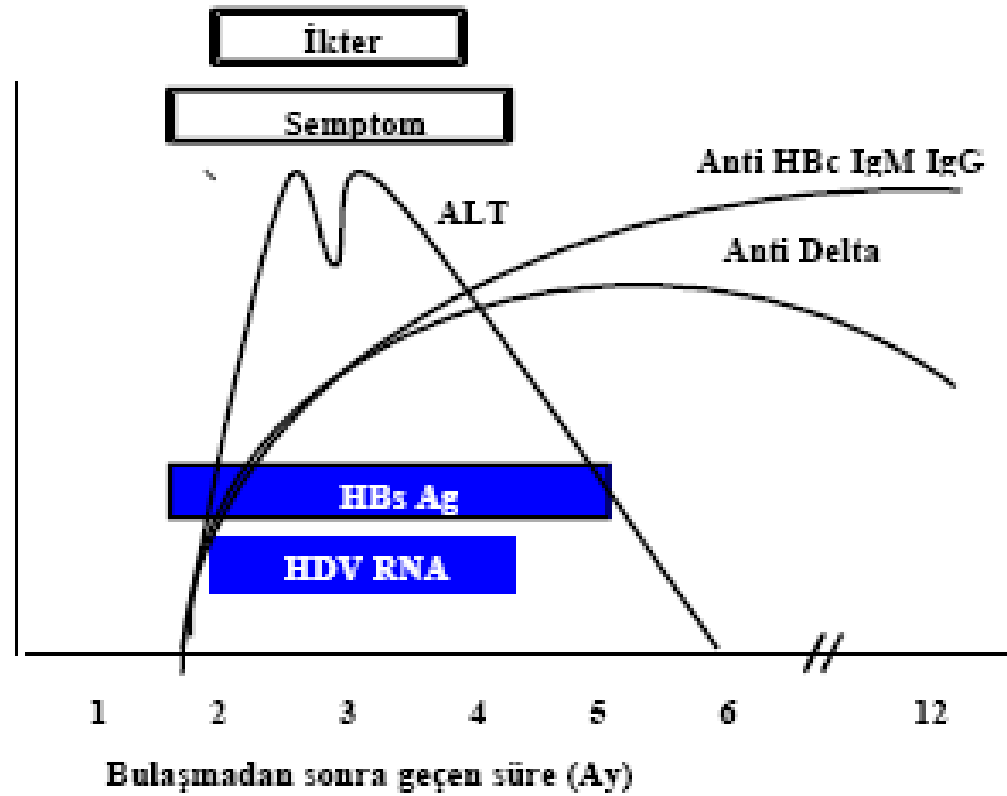
- Kronik delta hepatitine spesifik bulgu yoktur.
- Semptomlar: halsizlik, yorgunluk, eklem ağrısı ve sağ hipokondriumda ağrı
- FM: kronik hepatit veya siroza ait bulgular
- Hepatosellüler karsinoma ile HDV arasında ilişki tam olarak açıklanamamış.
- Karaciğer transplantasyonu yapılanlarda HBV rekürrensi olmadan HDV rekürrensi olabilir.

Tanı

Koenfeksiyon

- Geç inkübasyon döneminde ve hastalığın başlangıcında HDV Ag serumda saptanabilir.
- HDV RNA serumda moleküler hibridizasyon veya RT-PCR ile gösterilebilir .
- Koenfeksiyonun en iyi göstergesi yüksek titredeki
- anti HBc Ig M'dir.

Koenfeksiyon



Şekil 2. Hepatit D Virus Serolojisi (Koinfeksiyon)

- Karaciğerde Delta antijeni immunfloresan ve immunperoksidaz boyama yöntemleri ile saptanabilir. Altın standart olarak düşünülebilir.
- Anti HDV IgM etkenin alınmasından sonra 1 ay içinde serumda RIA veya ELISA ile saptanabilir. 2-4 hafta içinde kaybolur. Anti HDV IgG antikorları ortaya çıkar.
- Anti HDV IgG düşük titrede 6 ay süreyle pozitifliğini sürdürür.

- Anti HDV-IgM antikorlarının kaybolması rezolüsyonu gösterir, tersine persistansı ise kronikleşmeye gidişin göstergesidir.

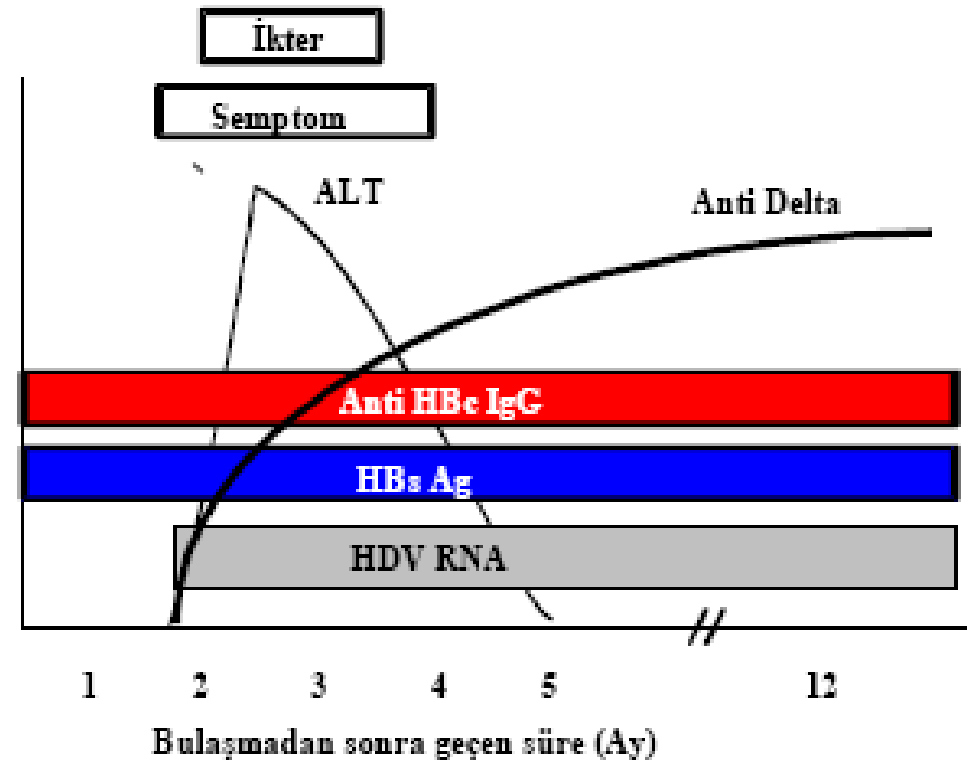
- Standart testlerde Anti-HDV-IgG ve IgM antikorları birlikte (anti delta) ölçülmektedir.

- İnfeksiyonun seyri sırasında HDV'nin HBV replikasyonunu baskılayabilmesi nedeniyle HBs Ag kaybolabilir.

- Delta koinfeksiyon tanısı anti HBc IgM pozitifliği ile birlikte anti delta antikor pozitifliğinin olması ile konur.

Süperinfeksiyon

- Süperinfeksiyonda HDV Ag ve HDV RNA serumda saptanabilir.
- Anti delta antikoru pozitifdir.



Şekil 3. Hepatit D Virus Serolojisi (Süperinfeksiyon)

Tablo 1. HDV İnfeksiyonunda Serolojik Tanı

Klinik	HBs Ag	Anti-HBc IgM	HDVAg	HDV RNA	Anti-HD IgM	Total HDV	anti- Yorum
Akut hepatit	+/-	+	-	-	-	-	Akut HBV
	+/-	+	+	+	+	+	Koinfeksiyon
	+	-	+	+	+	+	Süperinfeksiyon
Kronik hepatit	+	-	-	-	-	-	Kronik HBV
	+	-	+/-	+	+	+	Kronik HBV-HDV

Tedavi

- Akut hastalıkta istirahat
- İkterik olgularda fulminan hepatit açısından yakın izlem
- Fulminan hepatit gelişirse kc transplantasyonu.
- Kronik hepatitin tedavisi zordur.

EASLD TEDAVİ REHBERİ

PEG- IFN HDV'ye karşı etkili tek ilaçtır. Bir yıldan daha uzun süreli tedavi gerekli olabilir. Tedavi süresini uzatmanın bazı yararları olabilir. Bununla birlikte optimal süre tanımlanmamış. Hastalarda kalıcı viral yanıt elde edilmesine karşı tedavinin sonunda HDV RNA'nın negatif olması için gerekli süre tanımlanmamıştır. Serum HBV DNA düzeyinin 2000 IU/ml 'nin üzerinde olan bazı hastalarda düşünülebilir.

AASLD TEDAVİ REHBERİ

- ◆ Mevcut verilere göre KHD'li hastalarda bir yıl süre ile yüksek doz INF haftada 3 kez 9 MU veya PEG-INFN-alpha uzun vadeli olumlu etkileri olduğu bildirilmekte.

- Yüksek doz IFN tedavisi
(9-10 MÜ/haftada 3 gün en az bir yıl).

Farci P et al. Gastroenterology 2004; 126:1740

- 12 yıl sonunda IFN-alfa ile HBsAg klerensi sağlanan bir olgu bildirimi.

Lau DT et al. Gastroenterology 1999; 117:1229

- IFN-alfa tedavisi ile normal ALT ve negatif HDV RNA olan olguların oranı 1/2-2/3 arasında.

- Tedavinin kesilmesinden sonra nüks oranı %50-90 arasında olup kalıcı yanıt oranı ortalama %20

Örmeci N. 2003 FCP; 17: 651

Saracco G, Rizzetto M Drugs 1997; 53:74

➤ Pegylated interferon kullanımı ile ilgili bilgilerde kalıcı yanıt oranının %17-43 olduğu değişik çalışmalarda bildirilmiştir;

Erhardt A, et al. Liver Int 26:805, 2006

Frederic LG, et al. J Clin Microbiol 43:2363, 2005

Castelnau C, et al. Hepatologu 44:536, 2006

Örmeci N. Gut 2004 Supp:A 170

Lindsay KL, Hoofnagle JH. In Cecil eds. Goldman al. 2004,

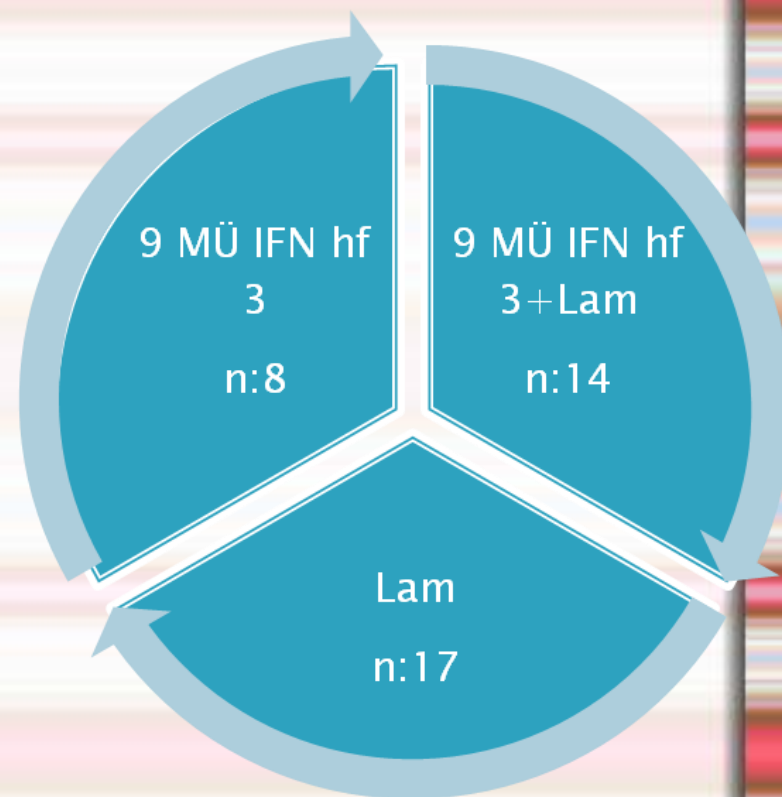
p.917 cet

Niro GA et al. Hepatology 44:713

Treatment of chronic delta hepatitis with lamivudine vs lamivudine + interferon vs interferon

C. Yurdaydın,^{1,2} H. Bozkaya,¹ F. O. Önder,¹ H. Şentürk,³ H. Karaaslan,¹ M. Akdoğan,³ H. Çetinkaya,¹ E. Erden,⁴ Ö. Erkan-Esin,² K. Yalçın,⁵ A. M. Bozdayı,^{1,2} R. F. Schinazi,⁶ J. L. Gerin,⁷ Ö. Uzunaliimoğlu² and A. Özden¹ ¹Gastroenterology Department, University of Ankara Medical School, Ankara,

- IFN ve IFN+Lam alan grupta yalnız Lam alan gruba göre biyokimyasal, virolojik ve histolojik yanıt daha iyi bulunmuş($p<0.05$). Ancak kombinasyon tedavisi IFN monoterapisine üstün bulunmamış



Outcome of chronic delta hepatitis in Italy: A long-term cohort study

Grazia Anna Niro^{1,*}, Antonina Smedile², Antonio Massimo Ippolito¹, Alessia Ciancio²,
Rosanna Fontana¹, Antonella Olivero², Maria Rosa Valvano¹, Maria Lorena Abate²,
Domenica Gioffreda¹, Gian Paolo Caviglia², Mario Rizzetto², Angelo Andriulli¹

Journal of Hepatology 2010 vol. 53 | 834–840

188 hasta çalışmaya alınmış. 82 (% 43) histolojik olarak Kr. Hepatit. 106 hastada klinik/histolojik kr hepatit.

✓96 hasta tedaviye alınmış. 90 hastaya INF, 6 hastaya LAM verilmiş. 27 (%30) hastada kalıcı virolojik yanıt.

✓5 yıllık yaşam süresi %96,8 iken 10 yıllık %81,9 bu süre siroz için %83,9 ve %59,4 $P<0.01$ antiviral yokluğunda $P=0.01$ sirozda $P<0.01$

✓Sonuç: şu an için INF hastalığının doğal seyrini yavaşlatabilir veya değiştirebilir. Fakat tedavi mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır.

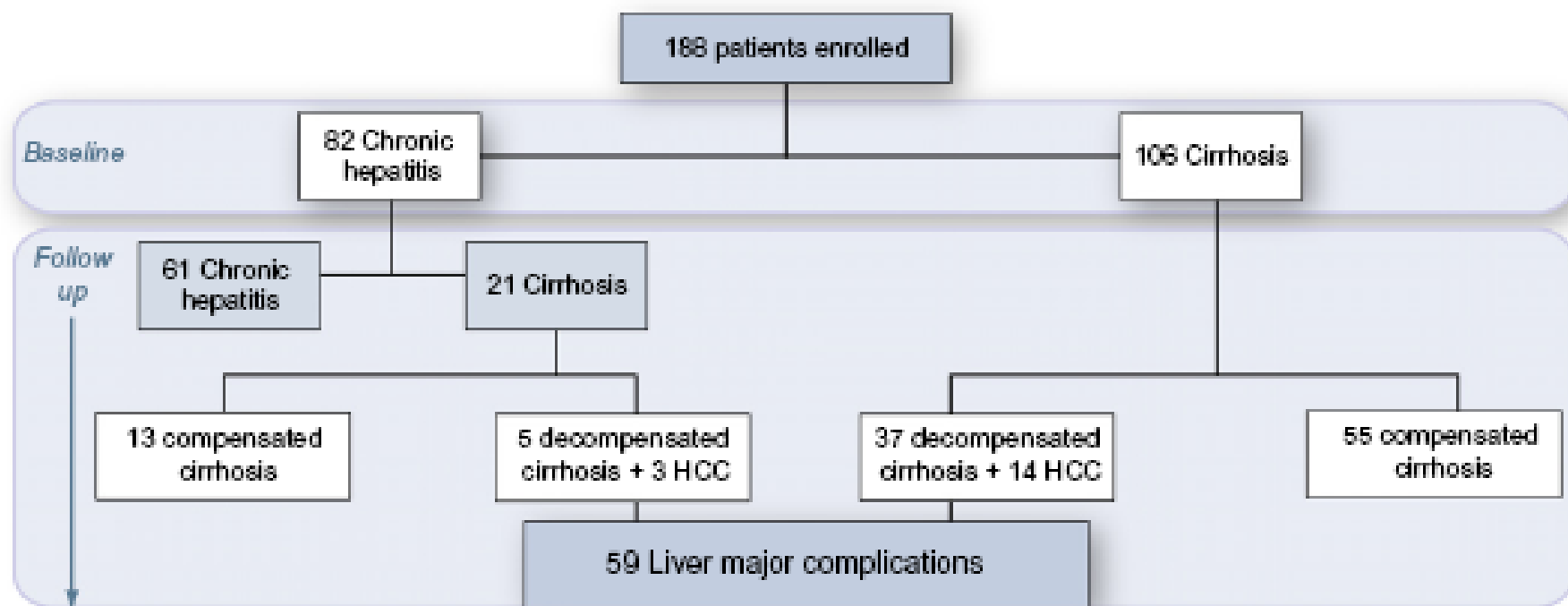


Fig. 1. Outcome of patients with chronic hepatitis and cirrhosis at baseline. [This figure appears in colour on the web.]

Table 5. Univariate and multivariate survival analysis of variables associated with outcome free of decompensation or HCC.

Variables	HCC or decompensated n = 59	No HCC or decompensated n = 129	Univariate Analysis p value	Multivariate Analysis p value	HR	95% CI	
						Lower	Upper
Gender Male	42	90	0.05	0.03	1.93	1.08	3.48
Age ≤50	26	69	0.98				
Unknown Risk of Transmission	34	62	0.56	-			
HCV	3	15	0.28	-			
HDV-RNA persistence	37	98	0.60	-			
HBVDNA +ve at baseline	19	42	0.79	-			
No Treatment	41	51	<0.01	0.01	2.06	1.17	3.62
Cirrhosis at baseline	51	55	<0.01	<0.01	3.40	1.60	7.22

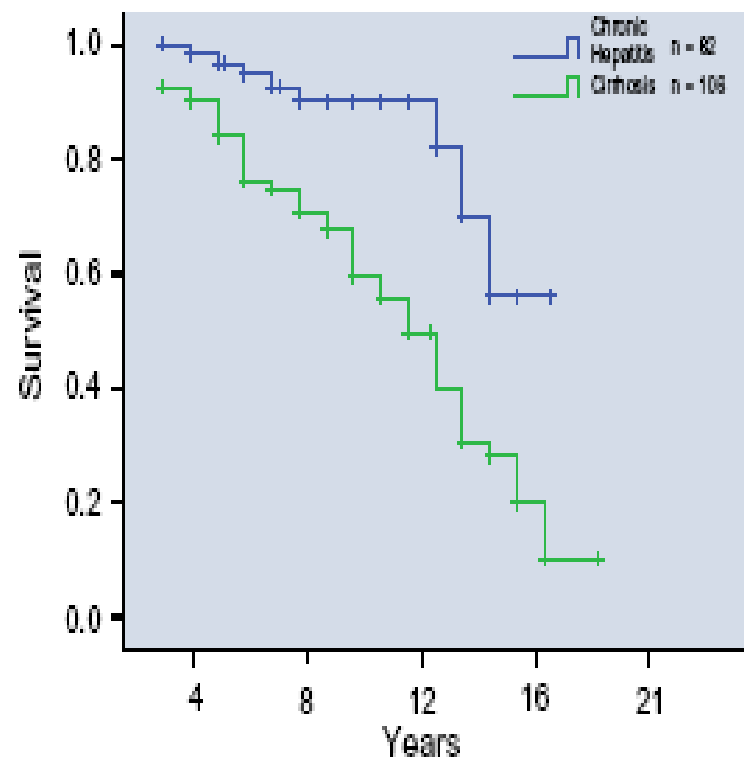


Fig. 3. Probability of survival free of major complications according to staging of chronic hepatitis and cirrhosis at enrollment. Eight complications were observed in patients with chronic hepatitis versus 51 events in cirrhotic patients.

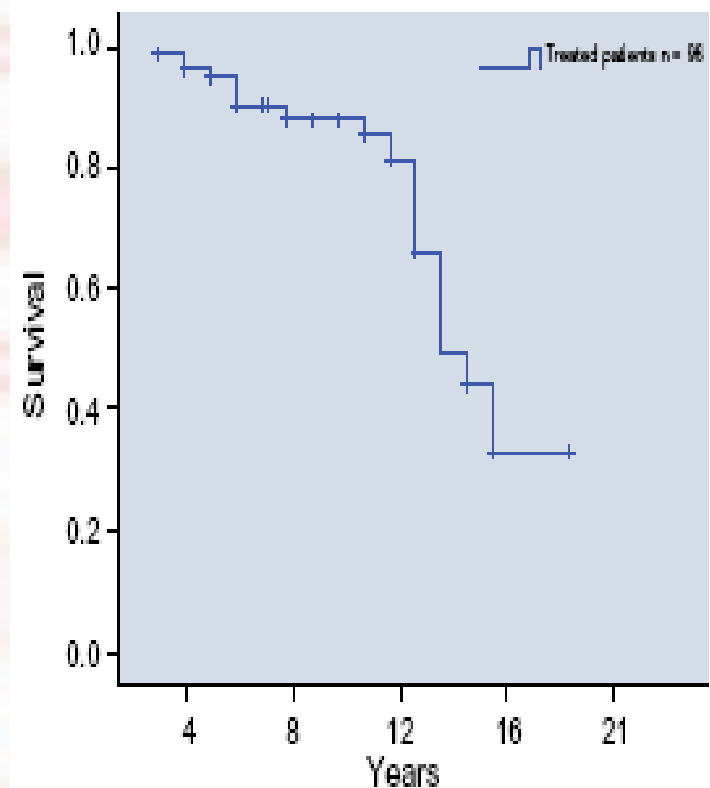


Fig. 4. Probability of survival free of major complications in treated patients.

ORIGINAL ARTICLE

Peginterferon plus Adefovir versus Either Drug Alone for Hepatitis Delta

Heiner Wedemeyer, M.D., Cihan Yurdaydın, M.D., George N. Dalekos, M.D.,
Andreas Erhardt, M.D., Yilmaz Çakaloğlu, M.D., Halil Değertekin, M.D.,
Selim Gürel, M.D., Stefan Zeuzem, M.D., Kalliopi Zachou, M.D.,
Hakan Bozkaya, M.D., Armin Koch, M.D., Thomas Bock, M.D.,
Hans Peter Dienes, M.D., and Michael P. Manns, M.D., for the HIDIT Study Group*

N Engl J Med 2011;364:322-31.

48 hf { 31 hasta → 180 µg Peg IFN alfa 2a/hf + 10mg/gün adefovir
29 hasta → 180 µg Peg IFN alfa 2a/hf + plasebo
30 hasta 10 mg/gün adefovir

24 hf takip

➤ 48. hf HDV RNA negatifliği

✓ Peg IFN + adefovir → 7 hasta (%23)

✓ Peg IFN + plasebo → 7 hasta (%24)

✓ Adefovir → Ø

➤ 72. hf HDV RNA negatifliği

✓ Peg IFN + adefovir → 8 hasta (%26)

✓ Peg IFN + plasebo → 9 hasta (%31)

✓ Adefovir → Ø

➤ 2 hastada virolojik relaps

➤ 9 hastada takip sırasında HDV RNA kaybı

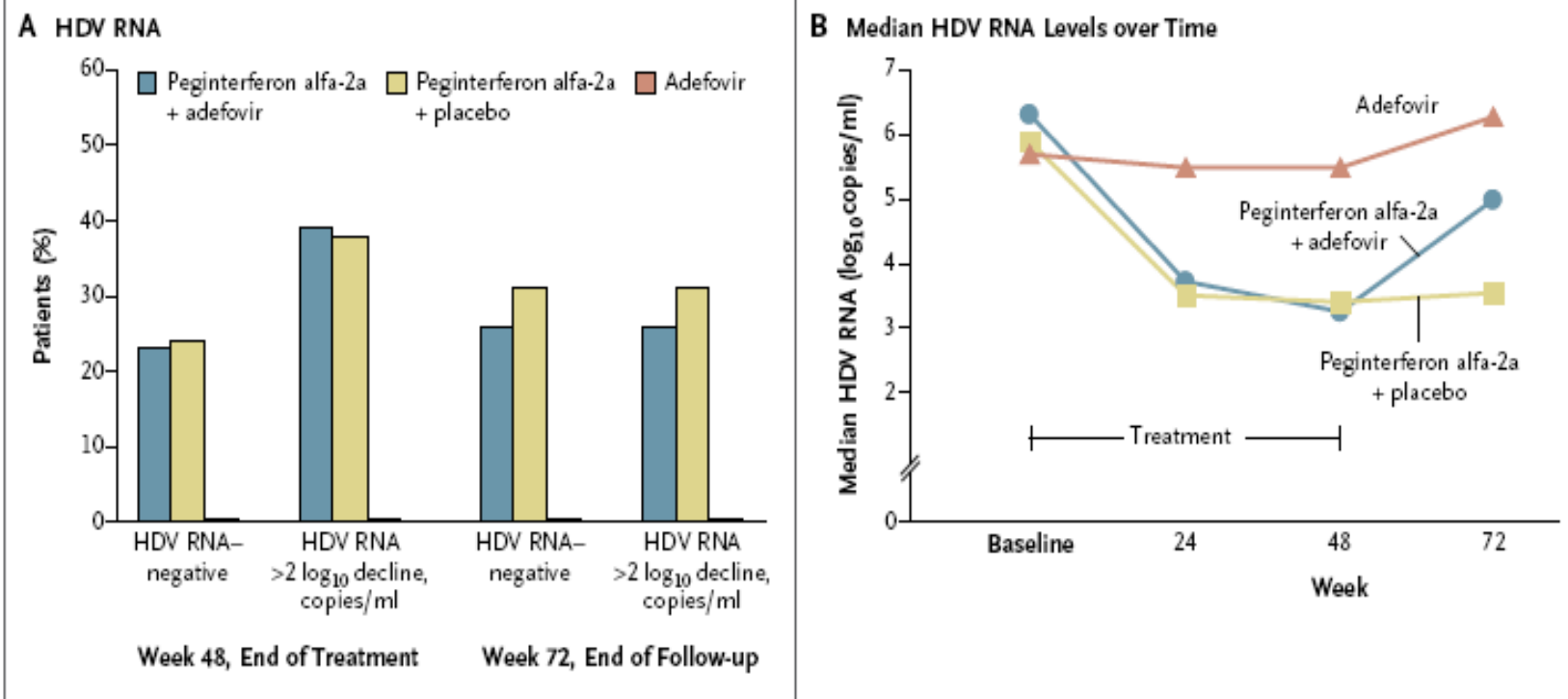


Figure 1. Virologic Response to Treatment as Determined by Serum Level of HDV RNA, According to Treatment Group.

❖48.hf ALT normalizasyonu ve HDV RNA kaybı IFN alan 4 hastada

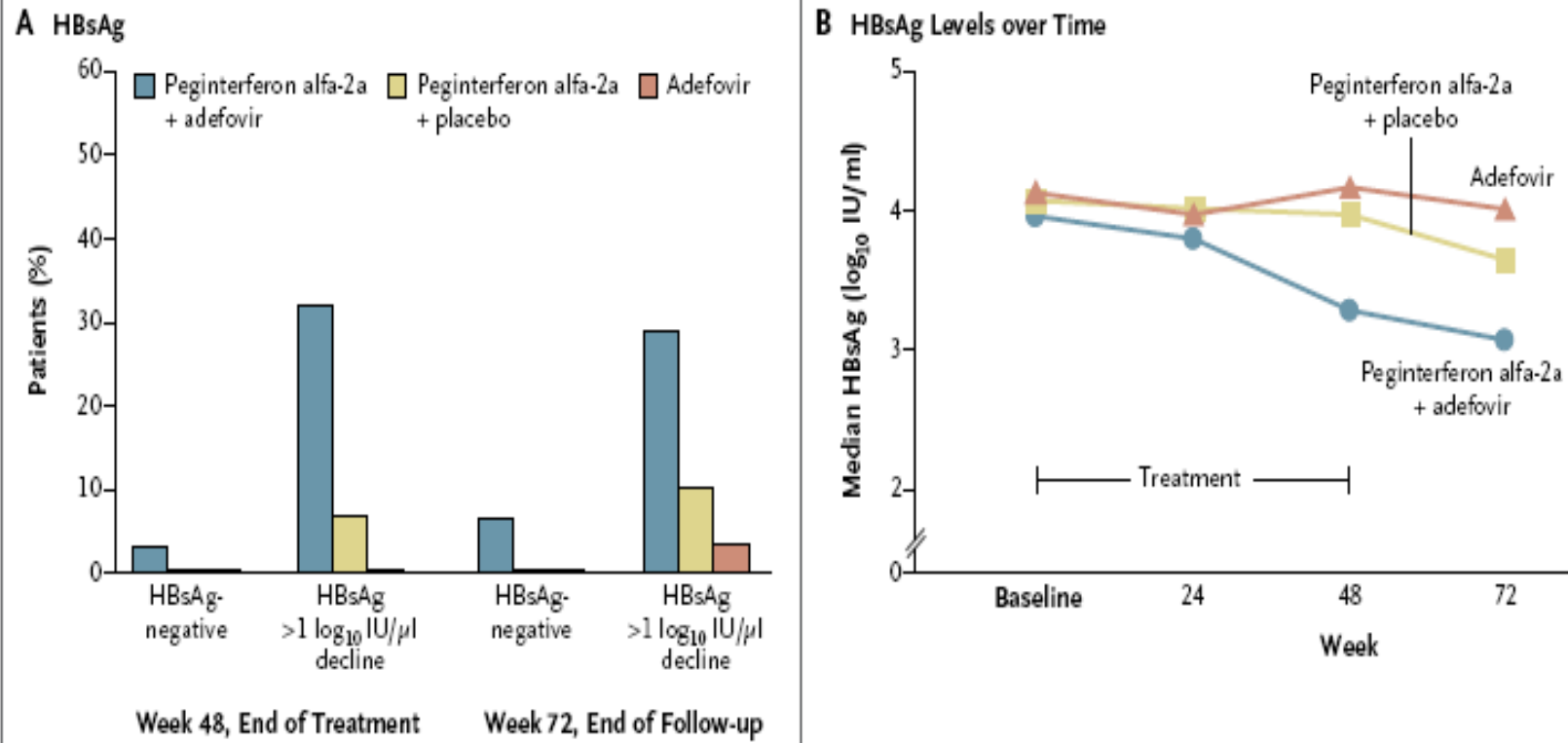


Figure 3. Change in Levels of Hepatitis B Surface Antigen According to Treatment Group.

❖ 72. hf Peg IFN + adefovir alan 2 hastada HBs Ag kaybı



- ❖ 47 yaşında ♂ hasta
- ❖ Yüksek replikasyonlu HBV+HDV
- ❖ 2 ay Pegile interferon alfa 2a (180µg/hf)
- ❖ HBV seviyesinde yeterli azalma yok, HDV tespit edilmeye devam ediyor
- ❖ PegIFN + tenofovir
- ❖ HBV DNA 7 log azalıyor ve HDV RNA tespit edilmiyor
- ❖ 4 ay sonra yan etkiler nedeniyle PegIFN dozu 135 µg + tenofovir + emtricitabine (4 ay)
- ❖ Tedavi bittikten 1 yıl sonra HBV DNA, HBs Ag, HDV RNA negatif.

A 28-Year Study of the Course of Hepatitis Δ Infection: A Risk Factor for Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma

RAFFAELLA ROMEO,* ERSILIO DEL NINNO,* MARIAGRAZIA RUMI,* ANTONIO RUSSO,[‡] ANGELO SANGIOVANNI,*
ROBERTO DE FRANCHIS,[§] GUIDO RONCHI,* and MASSIMO COLOMBO*

GASTROENTEROLOGY 2009;136:1629–1638

- 299 hasta → 233 ay izlenmiş
 - ✓ Akut hepatit D 7 hasta
 - ✓ Hafif –Orta kronik hepatit 101 hasta
 - ✓ Ciddi kronik hepatit 76 hasta
 - ✓ Siroz 104 hasta
- ❖ 90 hasta → IFN
- ❖ 62 hasta → Kortikosteroid
- ❖ 12 hasta → Nükleozid analoğu
- ❖ 135 hasta → Tedavisiz

- 82 olguda siroz gelişmiş
- 136 sirozlu olgunun → 46 HCC
 - 43 Asit
 - 44 İkter
 - 1 Ensefalopati
- Kadın cinsiyet, alkol kullanımı ve HDV replikasyonu dekompanseasyonla,
- HBV replikasyonu ve IFN kullanımı HCC gelişimi ile ilişkili bulunmuş.

28 yılın sonunda;

- 186 hasta halen yaşıyormuş
- 63 ölüm
- 29 hastaya transplantasyon yapılmış.
- Ölümün en sık nedeni Kc yetmezliği (%59)
- Sonuç→ Persistan HDV replikasyonu yıllık %4 siroza, %2.8 HCC'ye neden olur.

Prognoz

- KHD enfeksiyonunda yıllık mortalite oranı %7-9
- 2-5 yıllık izlemde %20-50 siroz gelişmekte
- HCC'deki rolü net değildir. Ancak bir çalışmada KHB'ye göre risk üç kat fazla
Fattovich G et al. 2000; Gut, 46:420
- HBs Ag klerensi HDV enfeksiyonlularda daha fazla
Niro GA et al. 2001; Liver, 21:254

Korunma

- HBV aşısı ko-enfeksiyondan korunmada önemli
- Virusa özgü aktif veya passif immunoprofilaksi yok

SONUÇ OLARAK

HDV infeksiyonu akut ve kronik karaciğer hastalığının ciddi seyretmesine neden olup karaciğer sirozu ve HSK'un önemli nedenlerinden biridir. Başarılı HBV aşılması ile HDV infeksiyonu gelecekte tamamen kontrol altına alınabilecek.

Bu gün için tedavisinde en etkili tedavi yüksek doz ve sürede interferon ve pegile interferondur. Nükleozit/ Nükleotid analoglarının tek başına veya PEG-INF kombinasyonunun ek bir yarar sağlamadığını fakat HBV-DNA 2000 IU/mL> olanlarda tedaviye Nükleozit/ Nükleotid analoglarının eklenmesi gerekir.