

HEPATİT DELTA

Klinik Özellikler, Tanı ve Tedavi

Prof. Dr. Mustafa Kemal ÇELEN
Diyarbakır

HDV

- 1700 nükleotidden oluşmaktadır
- Delta Ag
- S (22 kDa) 195 aminoasit
- L (24 kDa) 214 aminoasit
- Delta Ag'ni 4 ayrı bölgeden RNA'ya bağlanır
- 4. bölgeden L kısmı ile bağlanır
- Sistin Prenilasyonu ile replikasyon tamamlanarak virüse son şekli verilir

Klinik

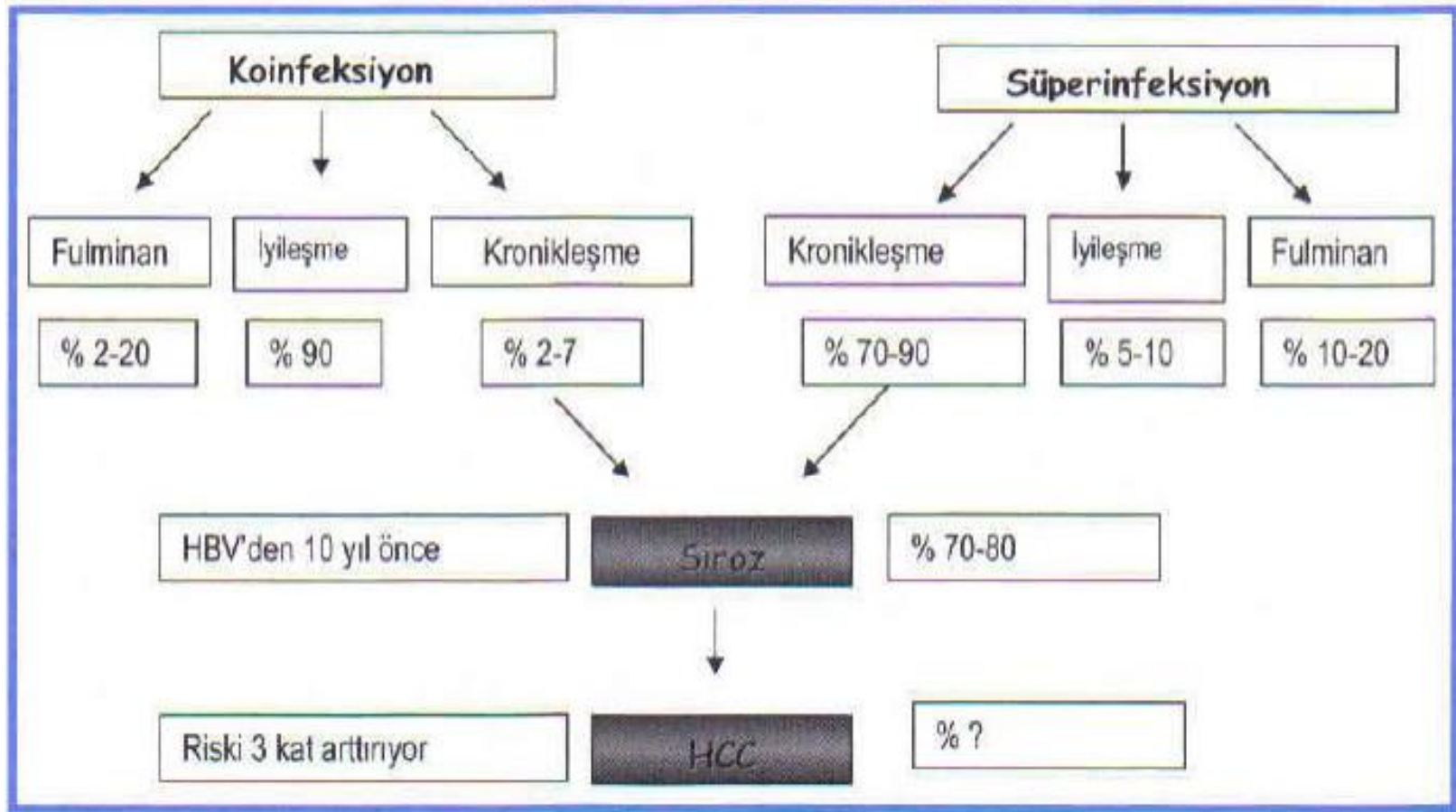
- HBV taşıyıcılarını enfekte eden defektif bir virüstür
- 15 Milyon kişinin karşılaştığı kabul edilmektedir
- Bulaş yolları
 - vertikal
 - kan yoluyla
 - perinatal yol

- HDV enfeksiyonu genellikle HBV enfeksiyonunu baskılar
- Karaciğer dokusundaki HBcAg azalır veya kaybolur
- HBsAg düzeyi düşer

Akut Hepatit D

- 3-7 haftalık inkübasyon
- Halsizlik, letarji, bulantı ve anorksi
- ALT ve AST yükselmesi ile Delta replikasyonu azalır
- Bilirübin yüksekliği
- Sklerada ikter
- Kil renginde gaita görünümü

HDV & Doğal Seyir

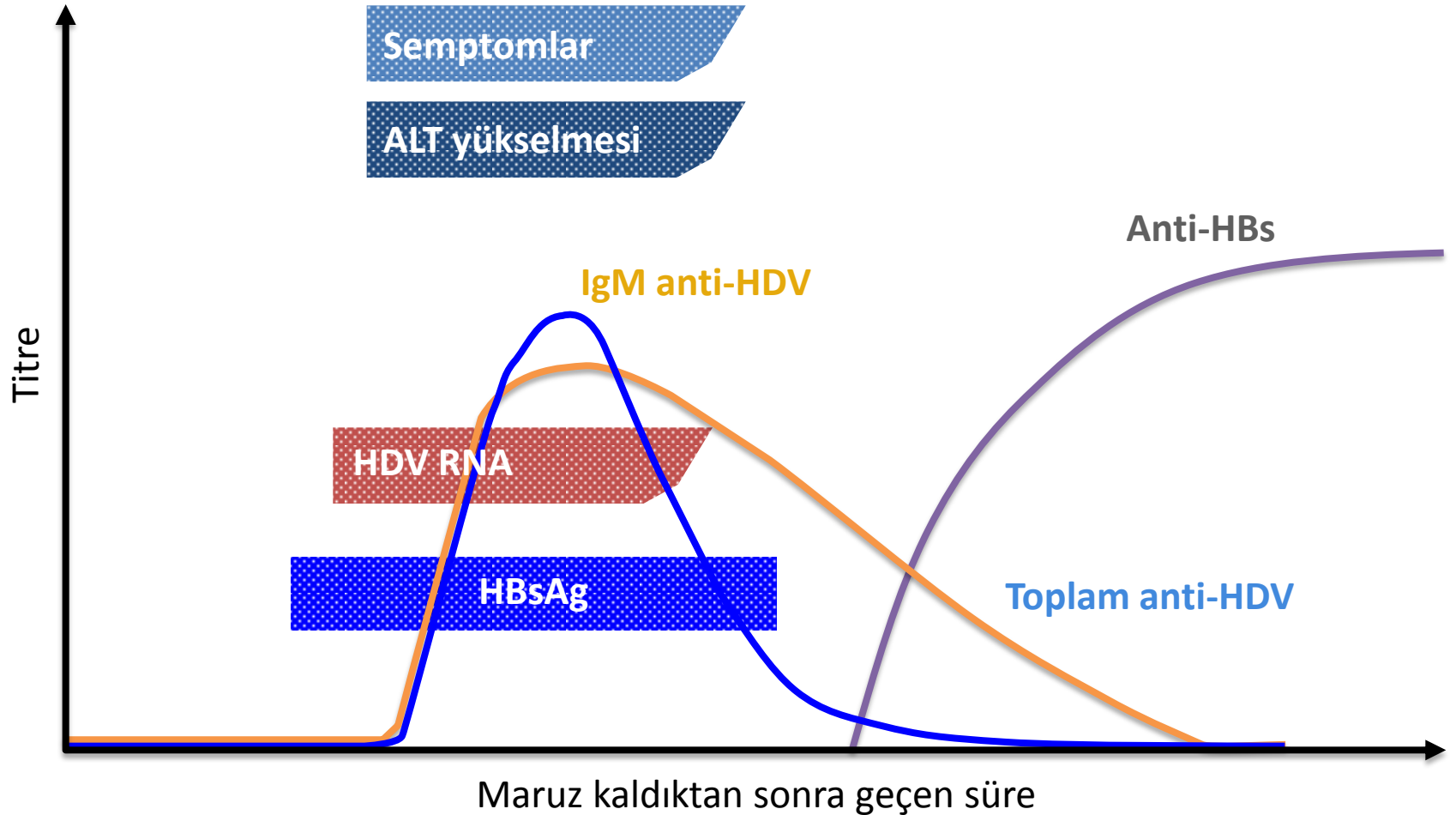


Koenfeksiyon

- HBV ve HDV ile eşzamanlı enfekte olması sonucu gelişir
- HDV enfeksiyonu, HBV hepatositleri enfekte ettikten sonra başlar
- Akut enfeksiyon tek bir pik veya bifazik pik gösterebilir.
- Koenfeksiyon akut hepatitten ayrılması zor ve %95 oranında hasta kendiliğinden düzelir

HBV-HDV eş zamanlı enfeksiyonu

Tipik serolojik süreç

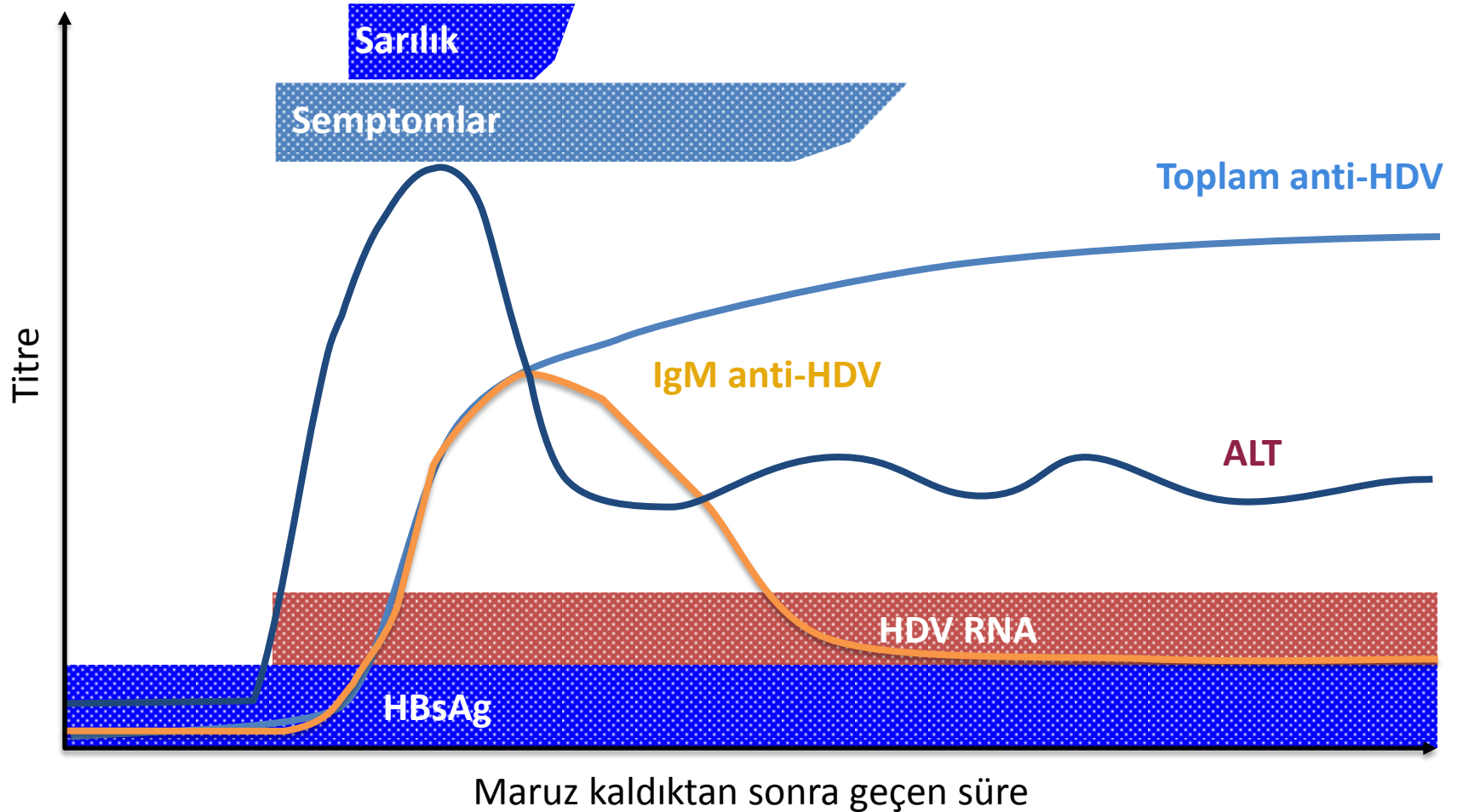


Süperenfeksiyon

- Kronik HBV zemininde gelişen enfeksiyondur
- Delta süperenfeksiyonu %90 oranında kronikleşir
- Spontan klirens oldukça düşüktür
- Anti HBc IgM negatifliği anlamlıdır

HBV-HDV süper enfeksiyonu

Tipik serolojik süreç



Kronik Hepatit D

- Siroz gelişme riskini 3 kat artırır
- Hastaların %10-15'inde 2 yıl içinde
- Hastaların %70'inde 5-10 yıl içinde siroza
- Splenomegali yüksek oranda görülür
- ALT ve AST yüksek seyreder
- Yüksek viremi görülür
- HDV-RNA düzeyi ile prognoz arasında bir korelasyon yok

HCC gelişimi

- HCC riski HBV'ye göre 3,2 kat daha yüksek
- Dekompansasyon riski 2,2 kat daha yüksek

DELTA İNFEKSİYONUNDA RİSK FAKTÖRÜ

- Ülke genelinde 7366 HBsAg pozitif tarandı
- 206 adet HDV pozitif hasta saptandı
- Anti-HDV pozitifliği %2.8
- GDA Bölgesinde bu oran %4.5

- Hastaların %63,6'sı erkek
- Yaş ortalaması $34,4 \pm 15,9$
- HBeAg pozitifliği %20.1

15 merkezin katıldığı bir çalışma...

Risk faktörleri...

- Erkek olmak
- 5 yıldan uzun süreli HBsAg taşıyıcılığı
- Ailede en az bir HBsAg pozitifliği
- Güneydoğu Anadolu Bölgesinde yaşamak

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 analogu
- ❖ 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 **dekompanse**yonla,
- HBV replikasyonu ve IFN kullanımı **HCC gelişimi** ile ilişkili bulunmuş.

28 yılın sonunda;

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

Hepatit Delta İnfeksiyonu ve Seyri

- Ko-infeksiyonunda fulminant seyir ↑
- Süper infeksiyonda persistan seyir ↑
- Kronik hepatit Deltada yıllık mortalite %7-9
- 2-5 yıllık izlemde, siroz gelişme riski %20
- HCC riski, HBV'ye göre 3 kat fazla

Tanı

- HBsAg pozitif
- Anti-Delta pozitif
- Histolojik tanı
- HDV- RNA pozitif
- ALT normal veya yüksek
- Altı aylık izlem

Anti-HDV IgM as a Marker of Disease Activity in Hepatitis Delta

Anika Wranke^{1*}, Benjamin Heidrich^{1,15}, Stefanie Ernst², Beatriz Calle Serrano¹,

[PLoS One](#). 2014 Jul 29;9(7):

Conclusions: Serum anti-HDV IgM is a robust, easy-to-apply and relatively cheap marker to determine disease activity in hepatitis delta which has prognostic implications. High anti-HDV IgM levels may indicate an activated interferon system but exhausted antiviral immunity.

Tedavi Kararı

- HBsAg pozitif
- Anti-HDV pozitif
- HDV-RNA pozitif
- ALT yüksekliği, histoloji

saptanan kronik karaciğer hastalığı
mevcut olanlara

“Pegile-interferon alfa”

tedavisi verilmektedir...

Tedavi Seçenekleri

- “Pegile interferon alfa” tek tedavi yöntemidir
- Lamivudine etkisiz
- Adefovir etkisiz
- Famsiklovir etkisiz
- Ribavirin etkisiz
- Tenofovir????

Tedavi süresi, hala bir muamma?!

Pegile-interferon & Adefovir

31 hastaya pegasys+adefovir

29 hastaya pegasys+plasebo

30 hastaya adefovir

Grup	HBsAg seviyesinde 1 log ↓	HDV RNA kaybı(%)
Pegasys+Adefovir	10 hasta	23
Pegasys+Plasebo	2 hasta	24
Adefovir	0	0

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
- ✓90 hasta IFN, 6 hasta Lam
- ✓92 hasta →tedaviyi reddettiği için (23), düşük trombosit (41), normal transaminaz (28) nedeniyle tedavi edilmemiş.
- ✓Bunların 27'sinde (%30) kalıcı yanıt
- ✓Hastalar yaklaşık 8 yıl takip edilmiş

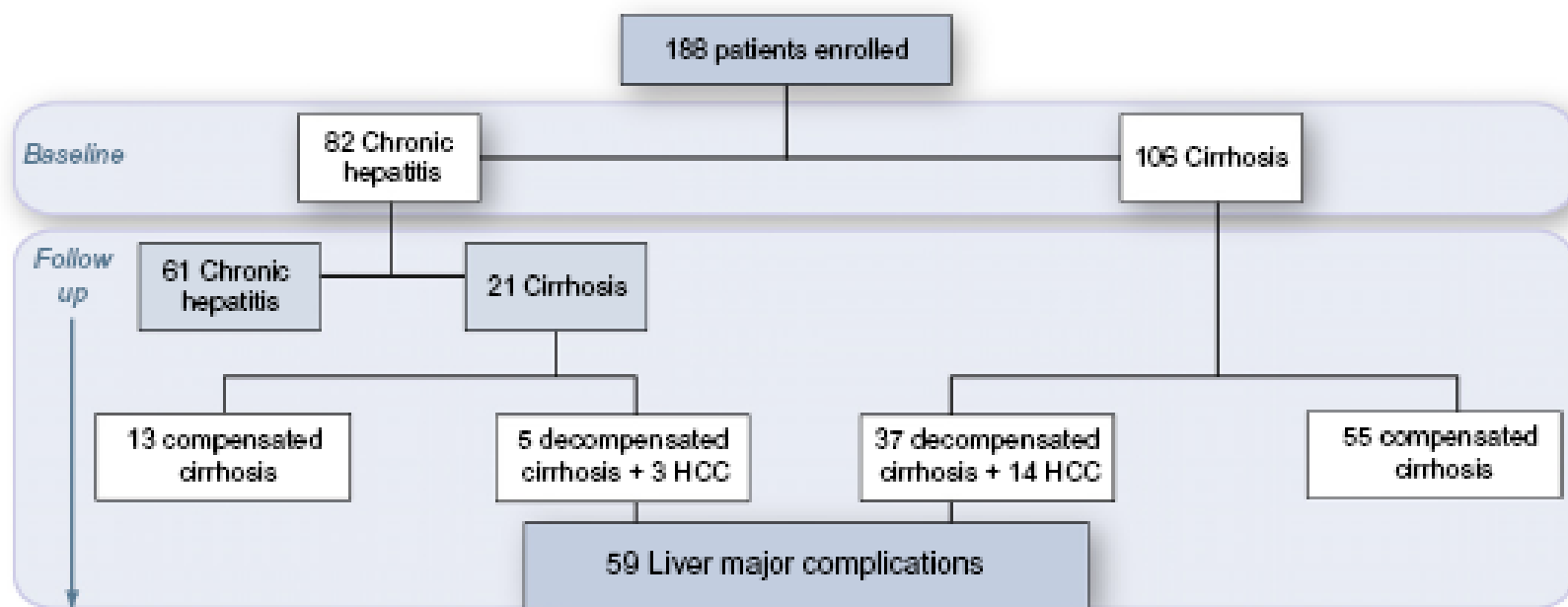


Fig. 1. Outcome of patients with chronic hepatitis and cirrhosis at baseline. [This figure appears in colour on the web.]

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



Case report

Resolution of chronic hepatitis Delta after 1 year of combined therapy with pegylated interferon, tenofovir and emtricitabine

Wael Mansour^{a,b}, Alexandra Ducancelle^{a,b}, Frédéric Le Gal^c, Hélène Le Guillou-Guillemette^{a,b}, Pierre Abgueguen^d, Adeline Pivert^{a,b}, Paul Calès^{a,e}, Emmanuel Gordien^c, Françoise Lunel^{a,b,*}

- ❖ 47 yaşında ♂ hasta
- ❖ Yüksek replikasyonlu HBV+HDV
- ❖ 2 ay Pegile interferon alfa 2a (180µg/hf)
- ❖ HBV seviyesinde yeterli azalma Ø, 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

Association Between Level of Hepatitis D Virus RNA at Week 24 of Pegylated Interferon Therapy and Outcome



Onur Keskin,^{*} Heiner Wedemeyer,[‡] Ali Tüzün,^{*} Kalliopi Zachou,[§] Xheni Deda,^{*} George N. Dalekos,[§] Benjamin Heidrich,[‡] Selcen Pehlivan,^{||} Stefan Zeuzem,[¶] Kendal Yalçın,[#] Selim Gürel,^{**} Fehmi Tabak,^{‡‡} Ramazan Idilman,^{*} Hakan Bozkaya,^{*} Michael Manns,[‡] and Cihan Yurdaydin^{*,§§}

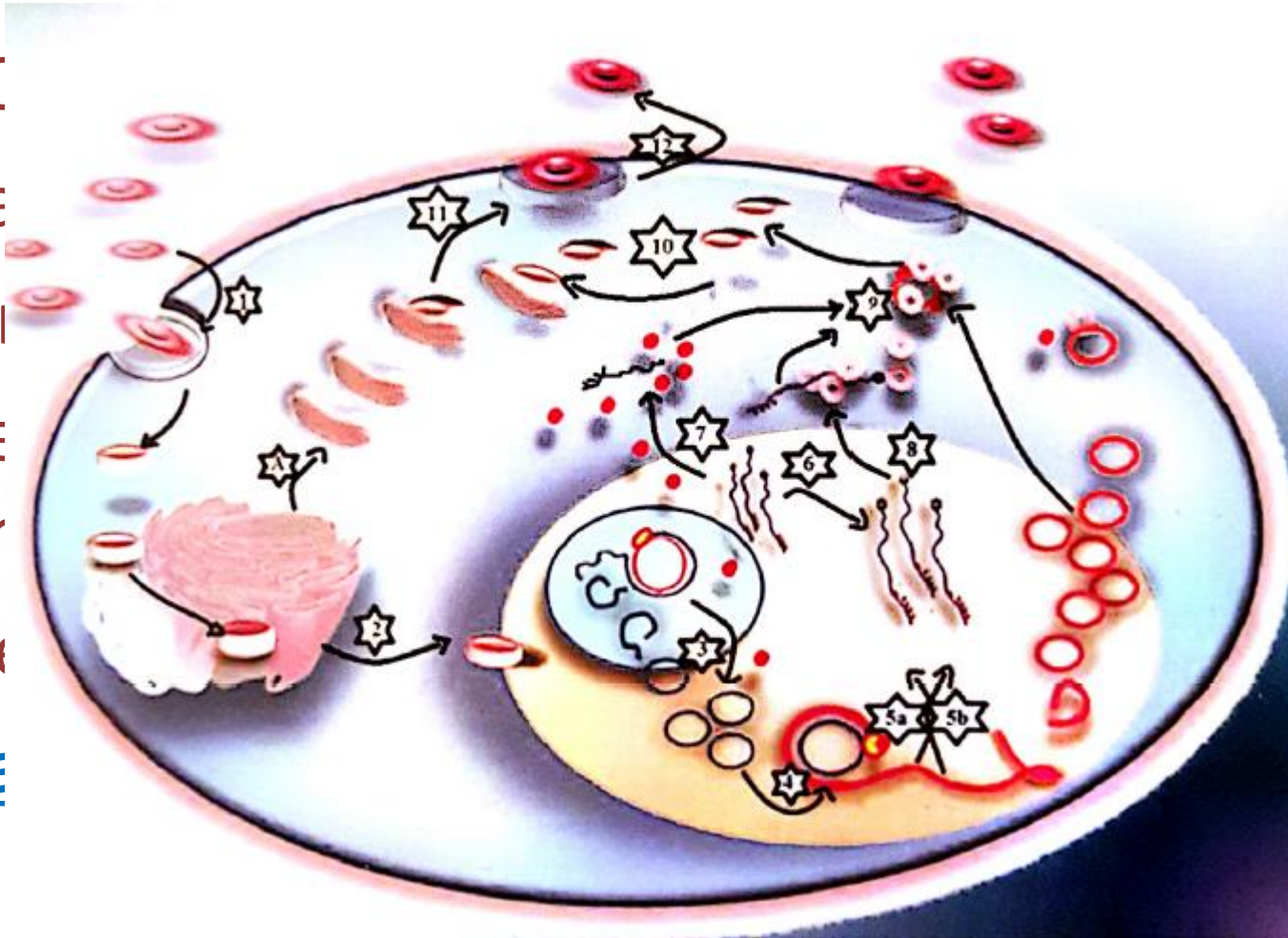
CONCLUSIONS:

Based on an analysis of data from a large clinical trial, the level of HDV RNA at week 24 of treatment with pegylated interferon, with or without adefovir for 48 weeks, can identify patients who will test negative for HDV RNA 24 weeks after the end of treatment. This information can be used to help physicians manage patients receiving therapy for chronic hepatitis D.

Delta İnfeksiyonunda Son Durum !

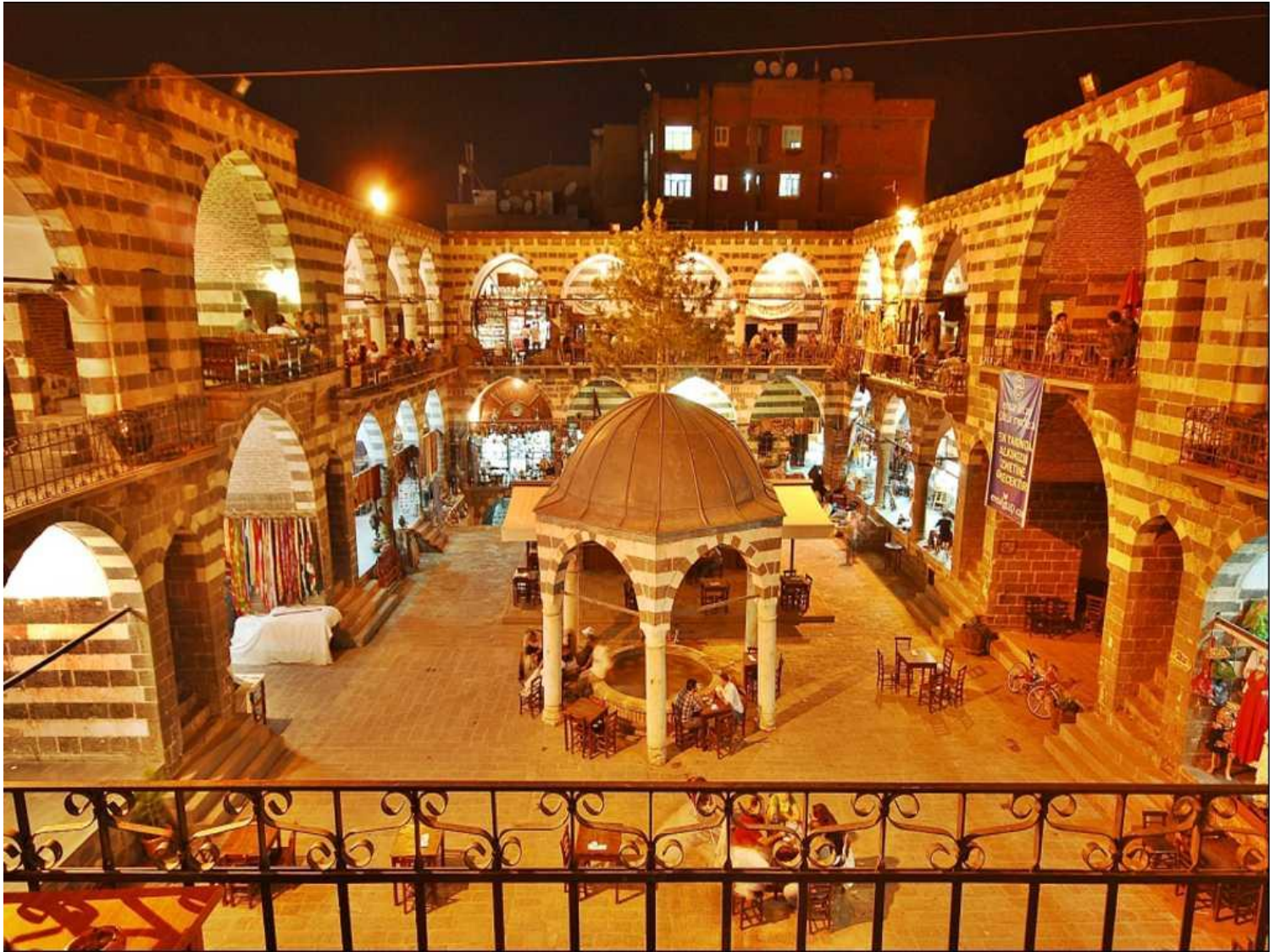
- 30
- Ka
- Ol
- Pe
- or
- Ge

“Pre



lidir

%25



Eski “Sur”.... Yorumsuz...