

HEPATİT DELTA VİRÜS İNFEKSİYONUNUN KLİNİK, TANI VE TEDAVİSİ

Prof.Dr. Celal Ayaz
Dicle Üniversitesi Tıp fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji Ana Bilim dalı
DİYARBAKIR

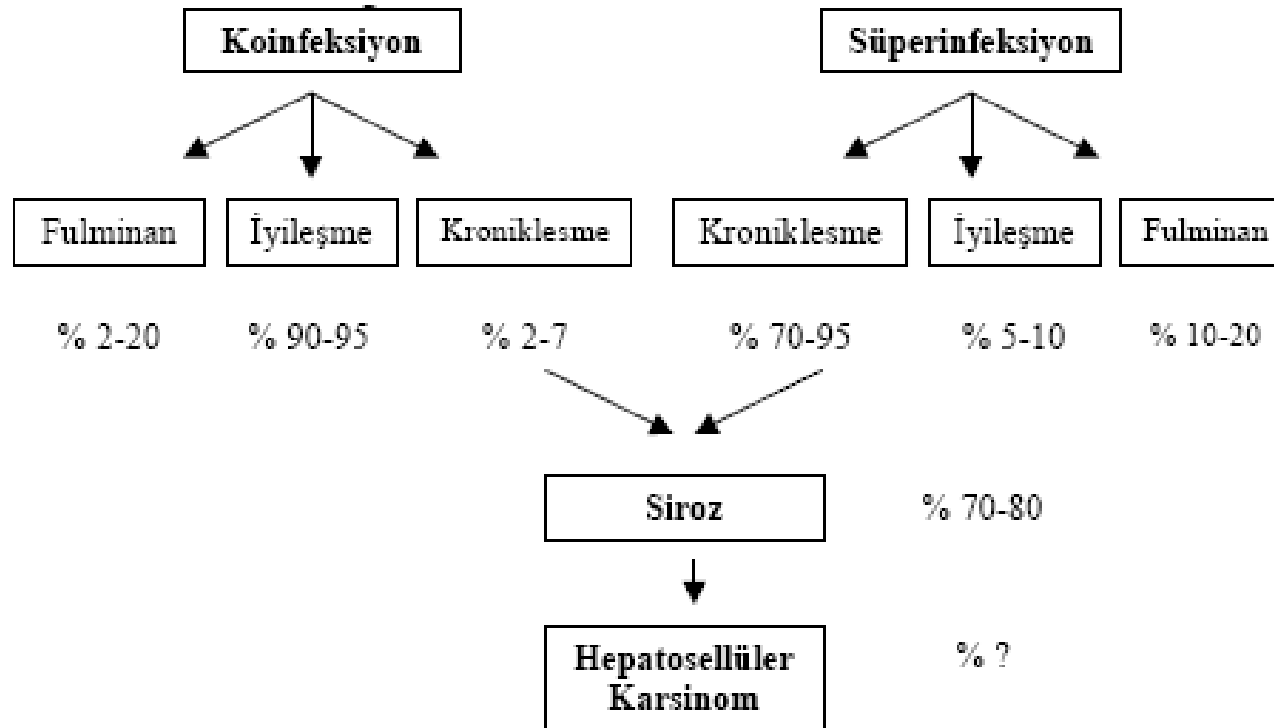


Koenfeksiyon

- 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'NİN MUHTEMEL SEYİR ŞEKLİ

Akut HDV

Kronik HDV

Fulminan HDV

Siroz

Hepatoselüler karsinoma



AKUT HDV İNFEKSİYONU

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 İNFeksiYONUNUN SEYRİ

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 bağlanmakta.

- 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

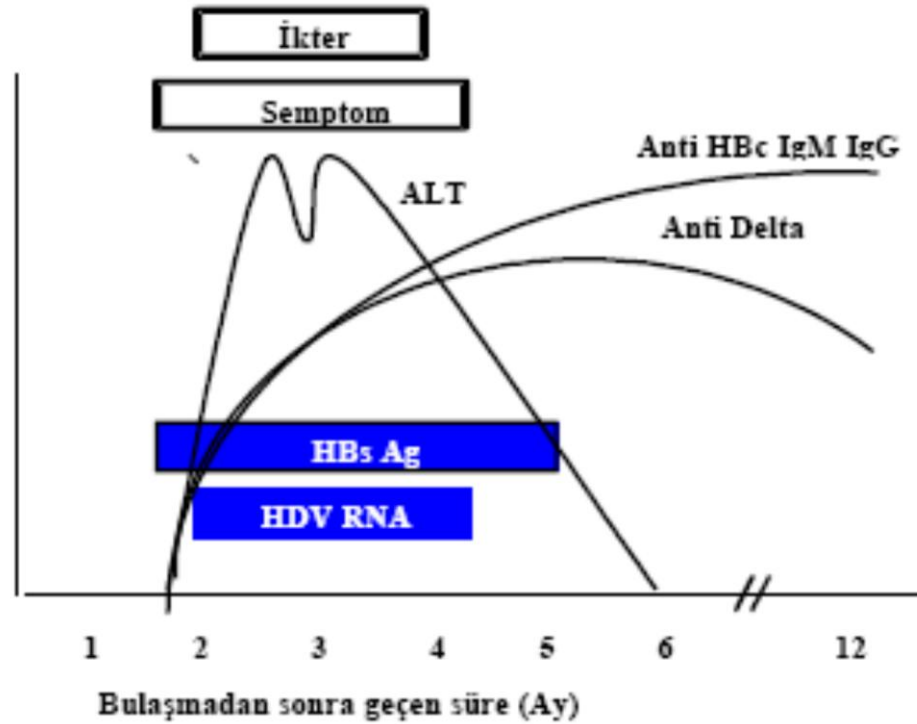
- Kronik delta hepatitine spesifik bulgu yoktur.
- Semptomlar: halsizlik, yorgunluk, eklem ağrısı ve sağ hipokondriumda ağrı
- FM: kronik hepatit veya siroza ait bulgular
- Hepatosellüler karsinoma ile HDV arasında ilişki tam olarak açıklanamamış.
- Karaciğer transplantasyonu yapılanlarda HBV rekürrensi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



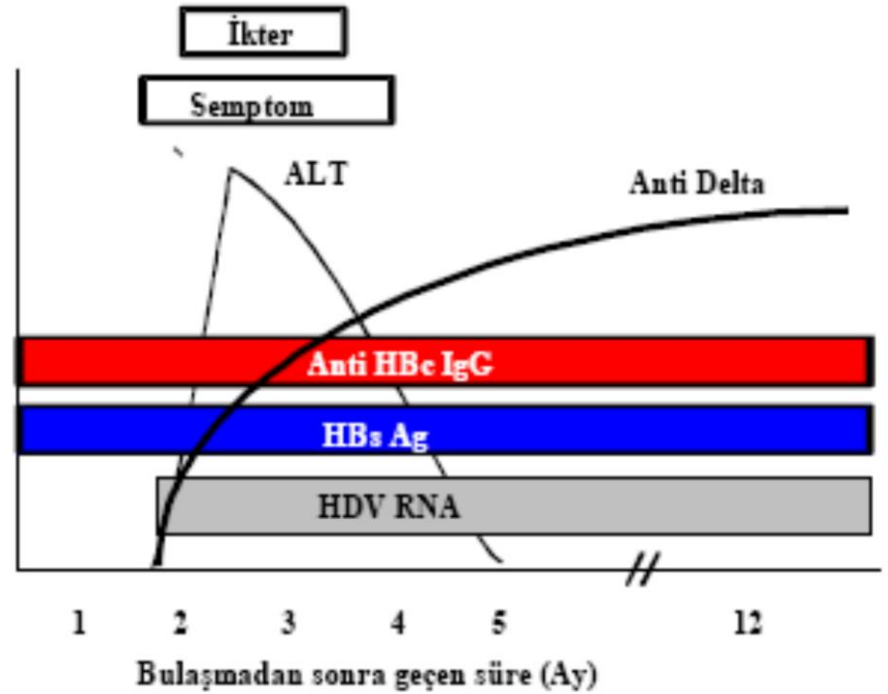
Şekil 2. Hepatit D Virus Serolojisi (Koinfeksiyon)

- 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

Bir yıldan uzun 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 olduğu bazı hastalarda nükleozit/nükleotid analogları düşünülebilir.

AASLD TEDAVİ REHBERİ

Mevcut verilere göre KHD'li hastalarda bir yıl süre ile yüksek doz INF haftada 3 kez 9 MU veya PEG-IFN-alpha uzun vadeli haftada bir kez 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, HDV-RNA kaybı ve histolojide düzelme ayrıca sirozda gerileme 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

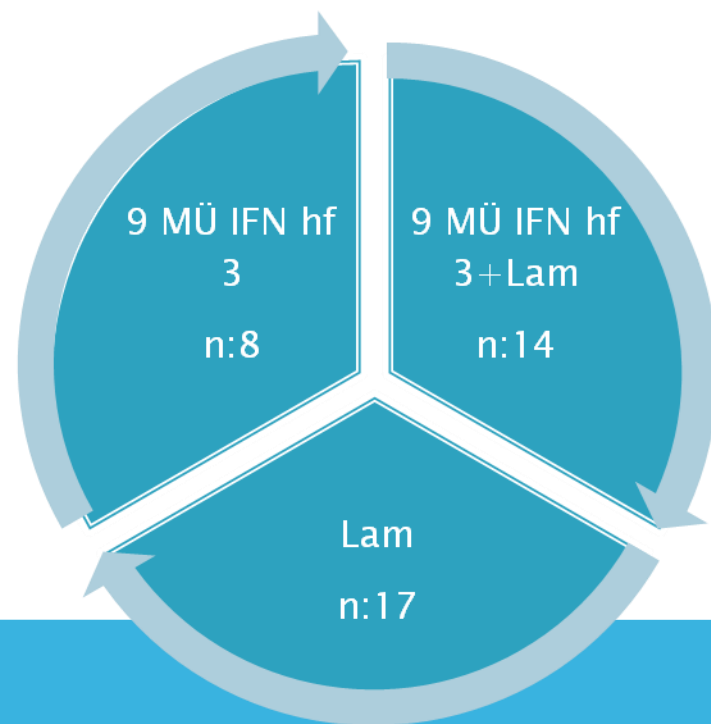
Lindsay KL, Hoofnagle JH. In Cecil eds. Goldman al. 2004,

Niro GA et al. Hepatology. 2006 Sep;44(3):713-20

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. Uzunaliçoğlu² 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 Ciano²,
Rosanna Fontana¹, Antonella Olivero², Maria Rosa Valvano¹, Maria Lorena Abate²,
Domenica Gioffreda¹, Gian Paolo Caviglia², Mario Rizzetto², Angelo Andriulli¹

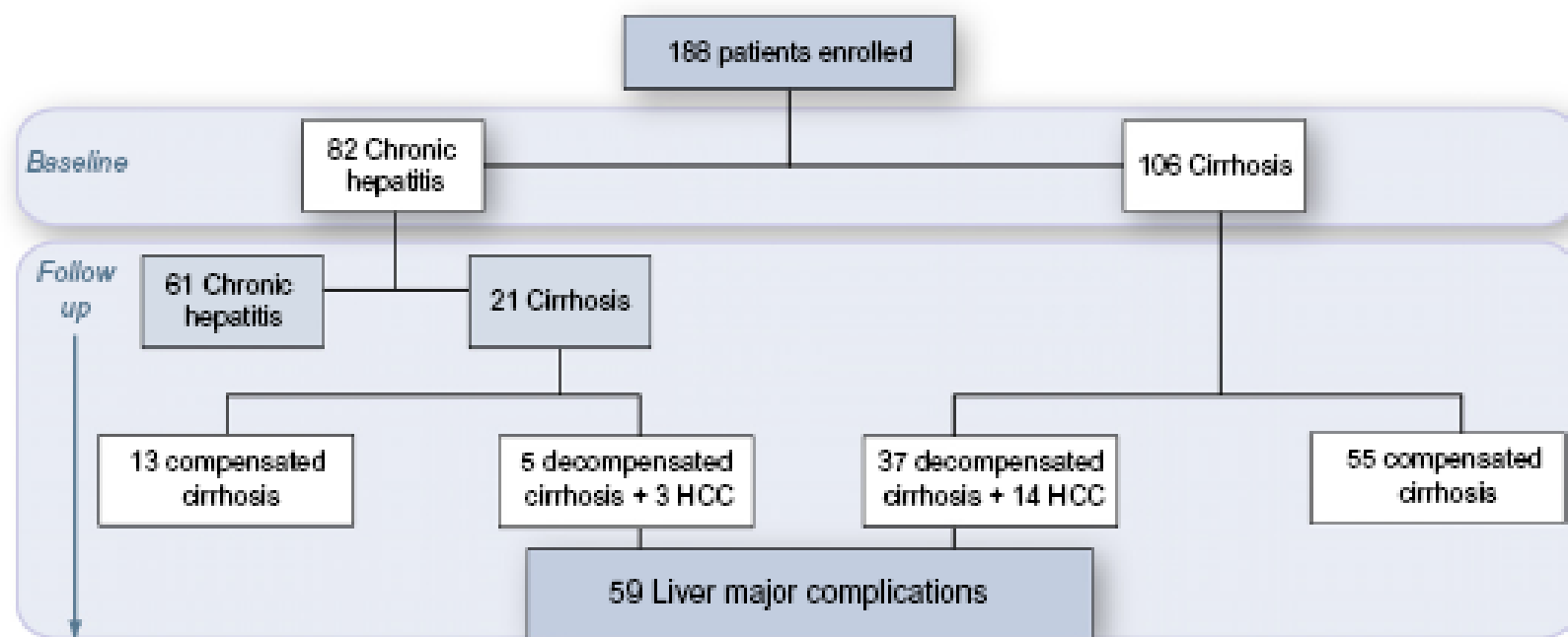


Fig. 1. Outcome of patients with chronic hepatitis and cirrhosis at baseline. [This figure appears in colour on the web.]

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

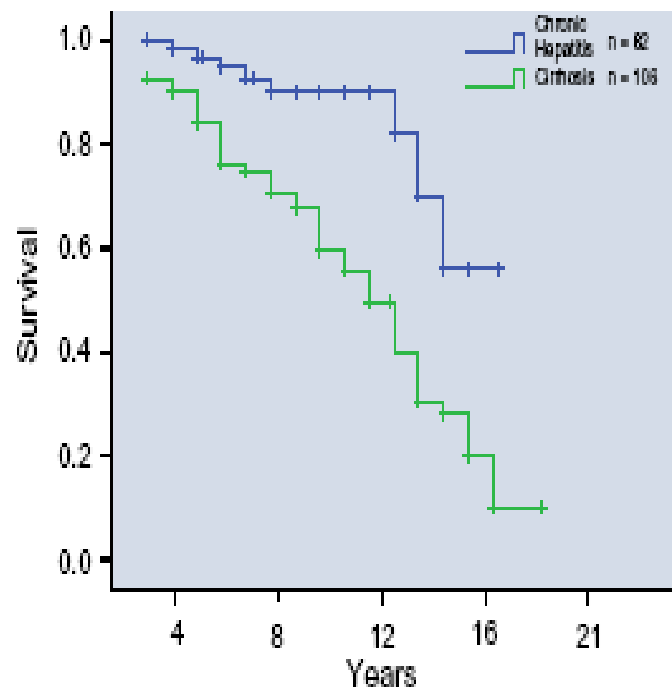


Fig. 3. Probability of survival free of major complications according to staging of chronic hepatitis and cirrhosis at enrollment. Eight complications were observed in patients with chronic hepatitis versus 51 events in cirrhotic patients.

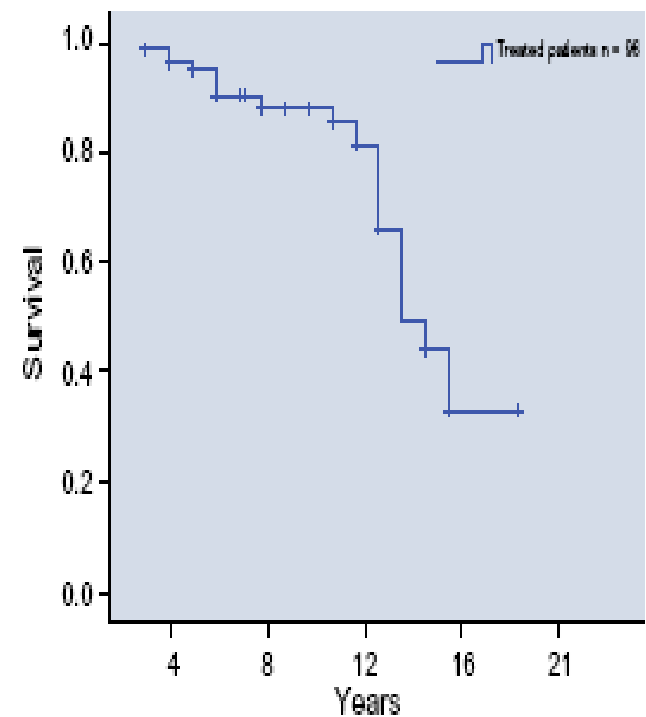


Fig. 4. Probability of survival free of major complications in treated patients.

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

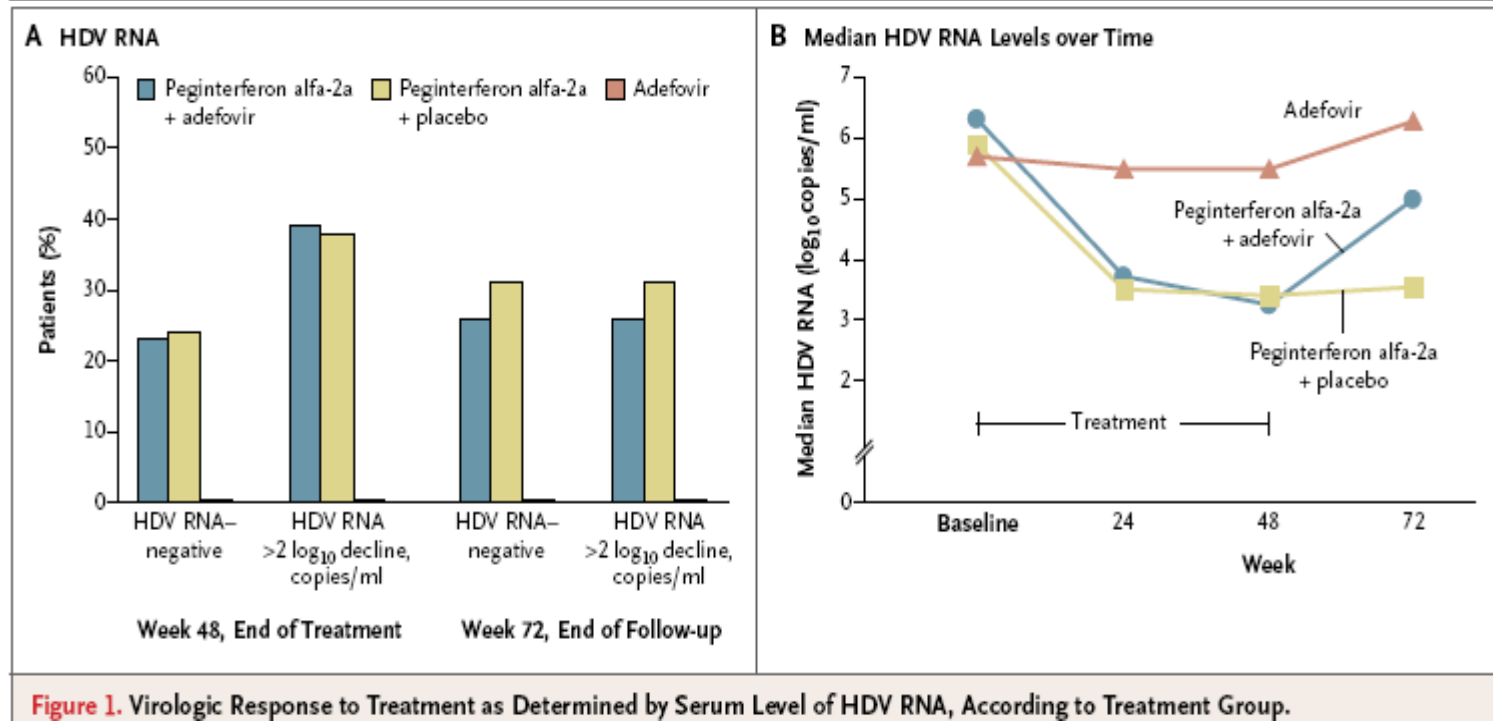
✓ Peg IFN + adefovir → 8 hasta (%26)

✓ Peg IFN + plasebo → 9 hasta (%31)

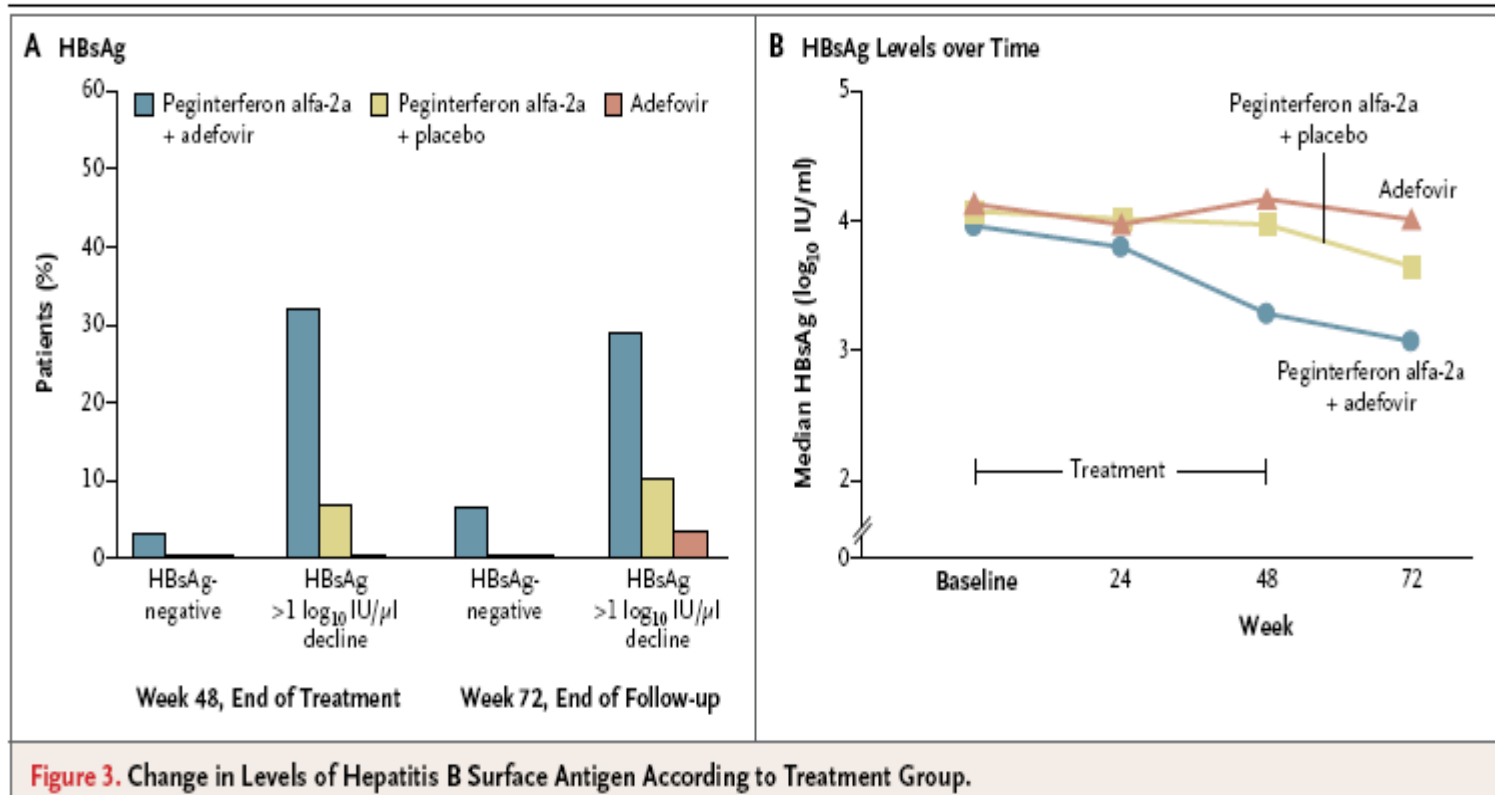
✓ Adefovir → Ø

➤ 2 hastada virolojik relaps

➤ 9 hastada takip sırasında HDV RNA kaybı



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



❖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 ve tedaviye tenofovir ekleniyor.
- ❖ PegIFN + tenofovir tedavisinden sonra
- ❖ HBV DNA 7 log azalma 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. Tedaviden 10 ay sonra Anti HBs geliyor.

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 → 1978- 2006 yılları arasında 233 ay izlenmiş
 - ✓ Akut hepatit D 7 hastada
 - ✓ Hafif –Orta kronik hepatit 101 hastada
 - ✓ Ciddi kronik hepatit 76 hastada
 - ✓ Klinik veya histolojik olarak Siroz 104 hastada tespit edilmiş.
- ❖ 90 hasta → IFN
- ❖ 62 hasta → Kortikosteroid
- ❖ 12 hasta → Nükleozid analogu
- ❖ 135 hasta → Tedavisiz

- Kronik hepatitli 82 olguda siroz gelişmiş
- 136 sirozlu olgudan 46'da HCC gelişmiş
 - 43 Asit
 - 44 İkter
 - 1 Ensefalopati
- Kadın cinsiyet, alkol ve HDV replikasyonu karaciğer dekompanseasyonu ile ilişkili bulunmuş.
.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)
HDV replikasyonu mortalitenin tek bağımsız belirleyicisi .
- Sonuç→ Persistan HDV replikasyonu yıllık %4 siroza, %2.8 HCC'ye neden olmakta.

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 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.