

OLGU SUNUMU: HEPATİT D

Dr. Öğr. Üyesi Ali ASAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği



OLGU

- R.K. 35 yaşında erkek hasta
- 2008 yılında karın ağrısı nedeniyle Muş Devlet Hastanesi Dahiliye polikliniğine başvurmuş
- HBsAg pozitif saptanınca İnfeksiyon Hastalıkları polikliniğine gitmesi önerilmiş

OLGU

- Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniğe başvurmuş
- Ailede hepatit B öyküsü olmayan hastaya tetkikler yapılıyor

OLGU

- ALT: 230 U/L
- AST: 128 U/L
- ALP: 88 U/L
- GGT: 120 U/L
- Total protein: 8.5 gr/dL, albümin: 5.3 g/dL
- Total/direkt bilirubin: 0.8/0.6mg/dl
- Alfa fetoprotein 3.8 U/mL

OLGU

- Trombosit: 220.000 /mm³
- Hemoglobin: 14 g/dL
- Lökosit: 7500/mm³
- PT: 15,3
- aPTT: 31,6 s
- INR: 1.02

OLGU

- HBsAg: (+)
- HBeAg: (-), Anti-HBe: (+)
- Anti-HBc IgM: (-), Anti-HBc Total: (+)
- Anti-HCV: (-)
- Anti-HDV: (-)
- Anti-HAV IgM: (-), Anti-HAV Total: (+)
- HBV DNA: 1800 IU/ml

OLGU

- Batın USG: Normal sınırlarda
- Otoantikörler negatif (ANA, AMA, Anti ds-DNA)
- İlaç ve alkol kullanımı yok

OLGU

- Bir ay sonra yapılan tetkiklerde
- ALT: 280 U/L
- AST: 140 U/L
- ALP: 80 U/L
- GGT: 110 U/L
- Total/direkt bilirubin: 0.9/0.7 mg/dl

OLGU

- Trombosit: 170.000 /mm³
- INR: 1.10
- HBsAg: (+)
- Anti-HBc IgM: (-)
- Anti-HCV: (-)
- Anti-HDV: (-)
- HBV DNA: 50 IU/mL
- Batın USG: Normal sınırlarda

OLGU

- İki ay sonra yapılan tetkiklerde
- ALT: 330 U/L
- AST: 180 U/L
- Total/direkt bilirubin: 1.1/0.8 mg/dl
- HBV DNA: negatif
- Anti HDV: pozitif
- HDV RNA: 105.000 IU/mL

OLGU

- Hastaya karaciğer biyopsisi yapılmış
- HAI: 9/18 Evre: 2/6
- Hastaya pegile interferon alfa 2a 180mcg/hafta başlanmış

OLGU

- Tedavinin üçüncü ayında
- ALT: 128 U/L
- AST: 92 U/L
- Total/direkt bilirubin: 0.8/0.7 mg/dl
- Trombosit: 160.000 /mm³
- INR: 1.14
- HDV RNA: 2850 IU/mL

OLGU

- Tedavinin altıncı ayında
- ALT: 102 U/L
- AST: 78 U/L
- Total bilirubin: 0.6 mg/dl
- Trombosit: 150.000 /mm³
- HDV RNA: negatif

OLGU

- Tedavisi 12 aya tamamlandıktan sonra HDV RNA negatif olması nedeniyle hastanın tedavisi sonlandırılıyor
- Tedavi sonlandırıldığında karaciğer fonksiyon testleri normal olarak saptanıyor ancak trombosit $132.000/\text{mm}^3$

OLGU

- Tedaviden bir yıl sonra yapılan kontrollerde
- HDV RNA ve HBV DNA negatif
- ALT, AST, bilirubinler, total protein ve albümin normal sınırlarda saptanıyor.
- Trombosit $154.000/mm^3$

Tedaviye Yanıtın Deęerlendirilmesi

- Biyokimyasal yanıt:
- Serum ALT düzeyinin normale gelmesi
- Virolojik yanıt:
- Tam yanıt: HDV RNA'nın saptanamayacak düzeye inmesi
- Kısmi yanıt: HDV RNA'nın bazal seviyeye göre en az 1 log azalması
- Histolojik yanıt: İnflamasyon ve fibrozda azalma, nekroinflamatuvar skorda en az iki puan azalma



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Tedaviye Yanıtın Deęerlendirilmesi

- Biyokimyasal yanıt:
- Serum ALT düzeyinin normale gelmesi
- Virolojik yanıt:
- Tam yanıt: HDV RNA'nın saptanamayacak düzeye inmesi
- Kısmi yanıt: HDV RNA'nın bazal seviyeye göre en az 1 log azalması
- Histolojik yanıt: İnflamasyon ve fibrozda azalma, nekroinflamatuvar skorda en az iki puan azalma



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Tedaviye Yanıtın Deęerlendirilmesi

- Erken Virolojik Yanıt:
- Üçüncü ayda viral yükün 3 log azalması
- Kalıcı Virolojik Yanıt:
- HDV RNA'nın altıncı ayda negatif olması ve bunun tedaviden sonra bir yıl devam etmesi
- Yanıtsızlık:
- Altıncı ayda HDV RNA'da 3 log'dan az düşüş olması



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusü Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Tedaviye Yanıtın Deęerlendirilmesi

- Erken Virolojik Yanıt:
- Üçüncü ayda viral yükün 3 log azalması
- Kalıcı Virolojik Yanıt:
- HDV RNA'nın altıncı ayda negatif olması ve bunun tedaviden sonra bir yıl devam etmesi
- Yanıtsızlık:
- Altıncı ayda HDV RNA'da 3 log'dan az düşüş olması



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Olgu 2. Perde

- Hasta sonrasında bir daha kontrol amaçlı hastaneye başvurmuyor
- İki yıl önce Bursa'ya taşınıyor
- Arada takip yok
- 9.10.2018 tarihinde SBÜ Bursa Yüksek İhtisas EAH acil servisine bulantı, karın ağrısı, halsizlik ve iştahsızlık şikayeti ile başvuruyor

Olgu 2. Perde

- ALT: 231 U/L
- AST: 112 U/L,
- Total bilirubin: 0.6 mg/dl, direkt bilirubin: 0.2 mg/dl
- PLT: 98.000 /mm³
- Hasta acilde hepatit B taşıyıcısı olduğunu ifade edince İnfeksiyon Hastalıkları polikliniğine yönlendirilmiş

Olgu 2. Perde

- 15.10.2018:
- ALT: 230 U/L, AST: 103 U/L, GGT: 80 U/L ALP: 140 U/L
- Total/direkt bilirubin: 0,61/0.24 mg/dl
- Trombosit 118.000/mm³
- PT: 15.6, aPTT 31.6 sn, INR: 1.14
- AFP: 9.3 U/mL
- HBsAg: (+), HBeAg: (-), Anti-HBe: (+)
- Anti-HCV: (-), Anti HIV: (-), Anti-HDV: pozitif
- HBV DNA ve HDV RNA negatif saptanıyor

Olgu 2. Perde

- Batın USG:
- Karaciğer normal boyutta olup parankim ekojenitesi kaba heterojen ve hipoekoik
- Hepatik ve portal ven kalibrasyonları normal
- Safra kesesi kontrakte görünümündedir. Kontur netliği kaybolmuş
- Kese içini tamamen dolduran en büyüğü 12 mm çapında multiple mevcut

Olgu 2. Perde

- İntrahepatik ve akstrahepatik safra yolları genişlikleri normal
- Dalak uzun aksı 167 mm
- Batında serbest sıvı yok



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşısı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Olgu 2. Perde

- Hasta Genel Cerrahi tarafından konsülte edildi
- Kolesistektomi önerildi ancak hasta kabul etmedi
- Antibiyoterapi başlayarak ayaktan takip edildi
- Ağrıların geçmemesi üzerine hasta cerrahi operasyonu kabul ederek kolesistektomi yapıldı
- Takiplerinde ALT, AST geriledi
- Hasta klinikte takip edilmeye devam ediyor



Klinik

- HDV genellikle ağır hepatit tablosuna neden olur
- Kronik viral hepatitlerin en hızlı ilerleyen ve prognozu kötü formudur
- Klinik bulguların dağılımı çok geniştir
- Asemptomatik formdan fulminan hepatite kadar farklı klinik tablolara neden olabilir



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Klinik

- HDV infeksiyonu dört farklı klinik formda görülebilir
- Akut hepatit D (AHD): Koinfeksiyon
- **AHD: Süperinfeksiyon**
- Kronik hepatit D (KHD)
- HBV'den bağımsız HDV infeksiyonu



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Akut Hepatit D

- HDV infeksiyonunun tanısında, prognozları farklı olduğundan koinfeksiyonla süperinfeksiyonu ayırt etmek gerekir
- Klinik olarak benzer olmaları nedeniyle laboratuvar testlerinin önemi büyük
- HDV infeksiyonunun serolojik tanısında HBV göstergeleri belirleyici

HBV ve HDV Süperinfeksiyonu

- HBsAg pozitif, Anti HBcIgM negatif olan olguda
- Anti HDV IgM, Total Anti HDV, HDV RNA, HDAg ile tanı konur

HBV ve HDV Süperinfeksiyonu

- ALT'de bifazik seyir genelde görülmez
- Hasta inaktif HBV taşıyıcısı ise HBV DNA negatiftir
- Hasta KHB ise HDV'nin etkisiyle zaman içinde HBV DNA baskılanır
- Her iki durumda da HDV RNA pozitif olur ve tipik AHD tablosu görülür



HBV ve HDV Süperinfeksiyonu

- Kronik hepatit B'li hastada ALT üst sınırın 10 katı ve üzerindeyse anti-HDV araştırılmalı
- HDAg ve HDV RNA serumda saptanabilir
- HDAg'nin serumda erken dönemde kaybolması nedeniyle negatif sonuçlarda testin yinelenmesi gerekebilir
- Anti-HDV pozitifdir



Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Virology*. 2006; 344(1): 71-6.

İnan D. Kronik delta hepatitinde tanı (akut ve kronik hepatit tanısı). In: Köksal İ, Leblebicioğlu H, eds.

Kronik Hepatitlerin Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2007: 239-44

Tanıda Dikkat

- Anti-HDV IgM: Akut infeksiyon göstergesi
- Kronik infeksiyonda bazen yüksek titrede bulunabilir
- Anti-HDV IgG: HDV infeksiyonu için özgül
- Akut / kronik ayrımı yapmaz
- Genellikle Anti-HDV total ölçülüyor
- HDVAg testinin duyarlılığı düşük ve her yerde yapılamıyor



Tabak Ö, Tabak F. Delta Hepatiti. Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine Sciences 2006;2(2) 17-20.

Tanıda Dikkat

- HDV RNA: Aktif HDV infeksiyonu için çok önemli ve replikasyonun işareti
- Tanı ve tedavinin izlenmesinde değerli bir parametre olmasına karşın standardizasyonda sorunlar var
- Karaciğer dokusunda immun peroksidaz boyamayla HDAg'nin gösterilmesi altın standarttır



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusü İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Tanıda Sorunlar

- Anti HDV'nın geç pozitif olur; hastalığın erken döneminde tanı değeri düşük
- Serum ve karaciğer dokusunda HDV Ag'nin her zaman gösterilemez

Tedavi Takibi

- Transaminazlar bir ay arayla izlenmeli
- Virolojik yanıt altıncı ayda değerlendirilmeli
- Birinci yıl sonunda biyokimyasal ve virolojik yanıt alınamayanlarda siroz ve son dönem karaciğer yetmezliğine gidiş hızlıdır



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusü Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Özet

- HBV infeksiyonunun olduğu tüm hastalar HDV yönünden taranmalıdır
- Kompanse karaciğer hastalığı, belgelenmiş HDV viremisi olan hastalar karaciğer histolojisine bakılmadan tedavi edilmelidir
- HDV infeksiyonlarında PegIFN kullanılmalıdır



Ayaz C, Yardımcı C, Çandır N, et al. Kronik Hepatit D Virusu İnfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu. Klimik Dergisi 2014; 27: 40-7.

Kronik Hepatit D Virusü Enfeksiyonunun Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu

Management of Chronic Hepatitis D Virus Infection: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases

Celal Ayaz¹, Cem Yardımcı², Nihat Çandır³, Gülden Ersöz⁴, Tamer Şanlıdağ⁵, Arzu Tıgılı⁶, Melda Türken⁷

¹Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

²Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Şanlıurfa, Türkiye

³Samsun Bafra Nafiz Kurt Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Samsun, Türkiye

⁴Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

⁵Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

⁶Isparta Devlet Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Isparta, Türkiye

⁷Izmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

TEŞEKKÜRLER...