

Bölüm 11

KRONİK VİRAL HAPATİT DELTA ENFEKSİYONU

Mehmet Suat YALÇIN¹

HEPATİT DELTA VİRÜSÜ

Hepatit D virüsü (HDV) 1977'de Rizzetto ve arkadaşları tarafından bulundu. Hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte ve daha şiddetli karaciğer hasarı olmuş hastalardan alınan karaciğer biyopsilerinin analizi sırasında teşhis edildi.⁽¹⁾ Hepatositlerin immüno Floresan tekniği kullanılarak analizi sonrasında Delta antijeni olarak yeniden adlandırılan spesifik bir antijenin varlığı gösterildi. Aynı çalışmada araştırmacılar bu hastaların serumundaki delta antijenine (anti-HDAg) karşı spesifik antikörlerde bulmuşlardır.⁽¹⁾ Başlangıçta bu bulguları HBV için yeni bir serolojik belirteç olduğunu düşündüler, ancak şempanzelerle yapılan çalışmalar HBV ve HDAg arasındaki ilişkiyi daha da netleştirmiştir.⁽²⁾

Daha sonra yapılan çalışmalarda HDAg'nin anti-HBs pozitif şempanzelerde hastalık oluşturmadığı saptandı. Bununla birlikte, kronik olarak HBV ile enfekte olan şempanzelerde HDAg'nin hızlı bir şekilde yükseldiği ve yükselişin kalıcı olduğu saptanmıştır. Bu bulgulara dayanarak HDAg'nin bulaşıcı bir patojen olduğu, bunun HBV'nin bir varyantı veya HBV'nin yardımcı fonksiyonlarına ihtiyaç duyan bir viral ajan olduğu ileri sürüldü.⁽³⁾ Seroprevalans çalışmalarında Rizzetto ve ark. İtalya ve dünyanın diğer bölgelerinden gelen hastaların serumunda anti-HDAg varlığını saptadılar bu da HDAg'nin yaygın olarak dağıldığını düşündürmüştür.⁽⁴⁻⁷⁾

Bir sonraki keşifte bu yeni antijenin HBsAg ile birleşmesinin yanı sıra, HDAg'nin küçük bir RNA'ya kompleks olarak sunulmuş olduğu gösterildi. Bu virüslerin genetik materyallerinin HBV genomuna bağlı olmadığı da gösterildi. Bu nedenle HDV'nin, bitkileri etkileyen virüslere benzeyen, bilinen RNA virüsleri (yaklaşık 1682 baz çifti) arasındaki en küçük genomu içerdiği bilinmektedir.⁽⁸⁾ 1986'da HDV, nükleotitlerin benzerliğinden dolayı dairesel bir RNA genomu ile tanımlanan ilk hayvan virüsü olarak tanımlandı. Dairesel RNA'lar daha önce sadece bitki virüslerinde bulunmuştur. Büyüklüğünün ve ikincil yapılarının benzerliğinden dolayı HDV'nin hayvan dünyası yerine bitkiden kaynaklanmış olduğu, bitki viroidi ve virüsoid RNA'ya benzer olduğu kaydedilmiştir.⁽⁹⁾ HDV'nin bir başka önemli

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Aksaray Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD, mehmetkuatyalcin@aksaray.edu.tr

Hastalığın Prognozu

İtalya'nın Milano şehrinde yapılan bir çalışmada, 1978-2006 yılları arasında takip edilen kronik hepatit D'li 299 hastanın analizinde; kronik HDV enfeksiyonu tanısından 20 yıl sonra hayatta kalma olasılığı % 86 olduğu saptandı. HDV'nin kalıcı replikasyonu mortalite riskinde artışla ilişkili tek prediktif faktör olarak bulundu.⁽³⁵⁾ Bununla birlikte, HDV RNA'nın kantitatif değerleri HDV ile enfekte hastalarda karaciğer hastalığı derecesi ile ilişkili değildir.⁽⁷⁵⁾

Farci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hastalar ortalama 13 yıl takip edildi. Çalışmaya daha önce IFN alfa 2a 9MU (n = 14), 3MU (n = 14) ile tedavi edilen iki grup ve kontrol grubu (n = 14) alındı. Hiçbir hastada viral yük negatif olmasa da yüksek IFN dozu alan grupta sağkalım anlamlı olarak yüksek bulundu. Düşük IFN alan hastalar ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Nitekim yüksek dozlarla tedavi edilen hastaların karaciğer biyopsisinde nekro-inflamatuar lezyonlarda önemli bir iyileşme olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada, transplantasyona gerek duyulmadan tedaviden sonraki 12 yıl içinde sağkalım, 9MU alanlarda % 86, 3MU alanlarda % 39 ve kontrol grubunda % 31 oranında saptanmıştır.⁽⁷⁶⁾

Son zamanlarda yapılan bir kohort çalışmasında kronik delta hepatitli hastalarda anti-HDV IgM'in pozitifliğinin devam edebileceği veya tedavi sonrası nükselerde tekrar ortaya çıkabileceğini göstermiştir. Bu durum histolojik aktivitenin yanı sıra, ALT ve bilirubin düzeylerinde artış ve albümin düzeylerinde azalma ile ilişkili olabilir.⁽⁷⁷⁾

KAYNAKÇA

1. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18:997-1003.
2. Canese MG, Rizzetto M, Arico S, et al. An ultrastructural and immunohistochemical study on the delta antigen associated with the hepatitis B virus. *J Pathol*. 1979;128:169-75.
3. Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL, et al. Transmission of the hepatitis B virus-associated delta antigen to chimpanzees. *J Infect Dis*. 1980;141:590-602.
4. Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL. Epidemiology of HBV-associated delta agent: geographical distribution of anti-delta and prevalence in polytransfused HBsAg carriers. *Lancet*. 1980;1: 1215-8.
5. Rizzetto M, Shih JW, Gerin JL. The hepatitis B virus-associated delta antigen: isolation from liver, development of solid-phase radioimmunoassays for delta antigen and anti-delta and partial characterization of delta antigen. *J Immunol*. 1980;125:318-24.
6. Smedile A, Rizzetto M. HDV: thirty years later. *Dig Liver Dis*. 2011;43(Suppl 1):S15-8.
7. Bonino F, Hoyer B, Ford E, et al. The delta agent: HBsAg particles with delta antigen and RNA in the serum of an HBV carrier. *Hepatology* 1:127-31.
8. Rizzetto M, Hoyer B, Canese MG, et al. Delta agent: association of delta antigen with hepatitis B surface antigen and RNA in serum of delta-infected chimpanzees. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1980;77:6124-8.

9. KosA, Dijkema R, Arnberg AC, et al. The hepatitis delta (delta) virus possesses a circular RNA. *Nature*. [Internet]. 1986; 323:558–60.
10. Wu HN, Lin YJ, Lin FP, et al. Human hepatitis delta virus RNA subfragments contain an autocleavage activity. *Proc Natl Acad Sci* 1989; 86:1831–5.
11. Salehi-Ashtiani K, Lupták A, Litovchick A, et al. A genome-wide search for ribozymes reveals an HDV-like sequence in the human CPEB3 gene. *Science*. 2006; 313:1788–92.
12. Branch AD, Benenfeld BJ, Baroudy BM, et al. An ultraviolet-sensitive RNA structural element in a viroid-like domain of the hepatitis delta virus. *Science* 1989; 243:649–52.
13. Fu TB, Taylor J. The RNA of hepatitis delta virus are copied by RNA polymerase II in nuclear homogenates. *J Virol*. 1993; 67:6965–72.
14. Lai MMC. RNA replication without RNA-dependent RNA polymerase: surprises from hepatitis delta virus. *J Virol*. 2005; 79:7951–8.
15. Chang J, Nie X, Chang HE, et al. Transcription of hepatitis delta virus RNA by RNA polymerase II. *J Virol*. 2008; 82:1118–27.
16. Taylor JM. Structure and replication of hepatitis delta virus RNA. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006; 307:1–23.
17. Rizzetto M. The adventure of delta. *Liver Int*. 2016; 36(Suppl 1): 135–40.
18. Taylor JM. Hepatitis delta virus. *Virology*. 2006; 344:71–6.
19. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011; 378:73–85.
20. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol*. 2003; 39(Suppl 1): S212–9.
21. Rizzetto M, Ponzetto A, Forzani I. Hepatitis delta virus as a global health problem. *Vaccine*. 1990; 8 Suppl: S10-4-3.
22. Shakil AO, Hadziyannis S, Hoofnagle JH, et al. Geographic distribution and genetic variability of Hepatitis Delta virus genotype I. *Virology Academic Press*. 1997; 234:160–7.
23. Casey JL, Brown TL, Colan EJ, et al. A genotype of hepatitis D virus that occurs in northern South America. *Proc Natl Acad Sci*. 1993; 90:9016–20.
24. Paraná R, Kay A, Molinet F, et al. HDV genotypes in the western Brazilian Amazon region: a preliminary report. *Am J Trop Med Hyg*. 2006; 75:475–9.
25. Botelho-Souza LF, Souza Vieira D, de Oliveira Dos Santos A, et al. Characterization of the genotypic profile of Hepatitis Delta virus: isolation of HDV Genotype-1 in the western Amazon region of Brazil. *Intervirology*. 2015; 58:166–71.
26. Ivaniushina V, Radjef N, Alexeeva M, et al. Hepatitis delta virus genotypes I and II circulate in an endemic area of Yakutia, Russia. *J Gen Virol*. 2001; 82:2709–18.
27. Alvarado-Mora MV, Fernandez MFG, Gomes-Gouvêa MS, et al. Hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) and hepatitis delta (HDV) viruses in the Colombian population—how is the epidemiological situation? *PLoS One*. 2011; 6:e18888.
28. Alvarado-Mora MV, Romano CM, Gomes-Gouvêa MS, et al. Dynamics of hepatitis D (delta) virus genotype 3 in the Amazon region of South America. *Infect Genet Evol*. 2011; 11: 1462–8.
29. Ma S-P, Sakugawa H, Makino Y, et al. The complete genomic sequence of hepatitis delta virus genotype IIb prevalent in Okinawa, Japan. *J Gen Virol*. 2003; 84:461–4.
30. Radjef N, Gordien E, Ivaniushina V, et al. Molecular phylogenetic analyses indicate a wide and ancient radiation of African hepatitis delta virus, suggesting a delta virus genus of at least seven major clades. *J Virol*. 2004; 78:2537–44.
31. Le Gal F, Gault E, Ripault M-P, et al. Eighth major clade for hepatitis delta virus. *Emerg Infect Dis*. 2006; 12:1447–50.
32. Viana S, Paraná R, Moreira RC, et al. High prevalence of hepatitis B virus and hepatitis D virus in the western Brazilian Amazon. *Am J Trop Med Hyg*. 2005; 73:808–14.
33. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. *Semin Liver Dis*. 2012; 32:228–36.
34. Smedile A, Verme G, Cargnel A, et al. INFLUENCE OF DELTA INFECTION ON SEVERITY OF HEPATITIS B. *Lancet*. 1982; 320:945–7.
35. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Δ infection: a risk factor for cirrhosis and Hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009; 136:1629–38.

36. Grabowski J, Wedemeyer H. Hepatitis delta: immunopathogenesis and clinical challenges. *Dig Dis.* 2010;28:133–8.
37. Smedile A, Rizzetto M, Gerin JL. Advances in hepatitis D virus biology and disease. *Prog Liver Dis.* 1994;12:157–75.
38. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: An update. *Liver Int.* 2011;31:7–21.
39. Flodgren E, Bengtsson S, Knutsson M, et al. Recent high incidence of fulminant hepatitis in Samara, Russia: molecular analysis of prevailing hepatitis B and D virus strains. *J Clin Microbiol.* 2000;38:3311–6.
40. Casey JL, Niro GA, Engle RE, et al. Hepatitis B virus (HBV)/hepatitis D virus (HDV) coinfection in outbreaks of acute hepatitis in the Peruvian Amazon basin: the roles of HDV genotype III and HBV genotype F. *J Infect Dis.* 1996;174:920–6.
41. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European concerted action on viral hepatitis (Eurohep). *Gut.* 2000;46:420–6.
42. Vasconcelos M, Pereira DB, Paraná R, et al. Clinical and laboratory analysis of patients with hepatitis delta in Amazon region, Brazil. *J Med Med Sci.* 2012;3:263–9.
43. Sánchez-Tapias JM, Mas A, Costa J, et al. Recombinant alpha2c-interferon therapy in fulminant viral hepatitis. *J Hepatol.* 1987;5:205–10.
44. Buti M, Esteban R, Roggendorf M, et al. Hepatitis D virus RNA in acute delta infection: serological profile and correlation with other markers of hepatitis D virus infection. *Hepatology.* 1988;8:1125–9.
45. Jardi R, Buti M, Rodríguez-Frias F, et al. Clinical significance of two forms of IgM antibody to hepatitis delta virus. *Hepatology.* 1991;14:25–8.
46. Buti M, Lopez-Talavera JC, Allende H, et al. Serological diagnosis of chronic delta infection: correlation between serological markers and hepatitis delta virus RNA in hepatic tissue. *Prog Clin Biol Res.* 1993;382:319–23.
47. Jardi R, Buti M, Rodríguez F, et al. Comparative analysis of serological markers of chronic delta infection: HDV-RNA, serum HDAg and anti-HD IgM. *J Virol Methods.* 1994;50:59–66.
48. Jardi R, Buti M, Cotrina M, et al. Determination of hepatitis delta virus RNA by polymerase chain reaction in acute and chronic delta infection. *Hepatology.* 1995;21:25–9.
49. Buti M, Jardi R, Allende H, et al. Chronic delta hepatitis: is the prognosis worse when associated with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infections? *J Med Virol.* 1996;49:66–9.
50. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008;371:838–51.
51. Niro GA, Smedile A. Current concept in the pathophysiology of hepatitis delta infection. *Curr Infect Dis Rep.* 2012;14:9–14.
52. Verme G, Amoroso P, Lettieri G, et al. A histological study of hepatitis delta virus liver disease. *Hepatology.* 1986;6:1303–7.
53. Heidrich B, Yurdaydin C, Kabaam G, et al. Late HDV RNA release after peginterferon alpha-based therapy of chronic hepatitis delta. *Hepatology.* 2014;60:87–97.
54. Rizzetto M, Alavian SM. Hepatitis delta: the rediscovery. *Clin Liver Dis.* 2013; 17:475–87.
55. Yurdaydin C. Treatment of chronic delta hepatitis. *Semin Liver Dis.* 2012;32:237–44.
56. Heller T, Rotman Y, Koh C, et al. Long-term therapy of chronic delta hepatitis with peginterferon alfa. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40:93–104.
57. Niro GA, Ciancio A, Tillman HL, et al. Lamivudine therapy in chronic delta hepatitis: a multicentre randomized-controlled pilot study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:227–32.
58. Erhardt A, Gerlich W, Starke C, et al. Treatment of chronic hepatitis delta with pegylated interferon-2b. *Liver Int.* 2006;26:805–10.
59. Lau DT, Doo E, Park Y, et al. Lamivudine for chronic delta hepatitis. *Hepatology.* 1999;30:546–9.
60. Kabaam G, Onder FO, Yakut M, et al. Entecavir treatment of chronic hepatitis D. *Clin Infect Dis.* 2012;55: 645–50.
61. Gunsar F, Akarca US, Ersoz G, et al. Two-year interferon therapy with or without ribavirin in chronic delta hepatitis. *Antivir Ther.* 2005;10:721–6.
62. Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, et al. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat.* 2007;14:812–6.

63. Samiullah S, Bikharam D, Nasreen. Treatment of chronic hepatitis delta virus with peg-interferon and factors that predict sustained viral response. *World J Gastroenterol.* 2012;18:5793–8
64. Gheorghe L, Jacobs S, Simionov I, et al. Weight-based dosing regimen of peg-interferon alpha-2b for chronic hepatitis delta: a multicenter Romanian trial. *J Gastrointest Liver Dis.* 2011;20:377–82
65. Koh C, Canini L, Dahari H, et al. Oral prenylation inhibition with lonafarnib in chronic hepatitis D infection: a proof-of-concept randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2A trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:1167–74
66. Rizzetto M, Niro GA, Myrcludex B, et al. A novel therapy for chronic hepatitis D? *Hepatology*. [Internet]. 2016;65:465–6.
67. Bogomolov P, Alexandrov A, Voronkova N, et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study. *J Hepatol.* 2016;65:490–8
68. Abeywickrama-Samarakoon N, Cortay J-C, Dény P. The hepatitis D satellite virus of hepatitis B virus: half-opening a new era to control viral infection? *Curr Opin Infect Dis.* 2016;29:645–53
69. Rizzetto M, Ciancio A. The prenylation inhibitor, lonafarnib: a new therapeutic strategy against hepatitis delta. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:1119–20
70. Giersch K, Homs M, Volz T, et al. Both interferon alpha and lambda can reduce all intrahepatic HDV infection markers in HBV/HDV infected humanized mice. *Sci Rep.* 2017;7: 3757.
71. Ciancio A, Rizzetto M. Chronic hepatitis D: a standstill: where do we go from here? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11:68–71
72. Manesis EK, Vourli G, Dalekos G, et al. Prevalence and clinical course of hepatitis delta infection in Greece: a 13-year prospective study. *J Hepatol.* 2013;59:949–56.
73. Heidrich B, Manns MP, Wedemeyer H. Treatment options for hepatitis delta virus infection. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15:31–8
74. Cross TJS, Rizzi P, Horner M, et al. The increasing prevalence of hepatitis delta virus (HDV) infection in South London. *J Med Virol.* 2008;80:277–82
75. Zachou K, Yurdaydin C, Drebber U, et al. Quantitative HBsAg and HDV-RNA levels in chronic delta hepatitis. *Liver Int.* 2010;30:430–7
76. Farci P, Roskams T, Chessa L, et al. Long-term benefit of interferon therapy of chronic hepatitis D: regression of advanced hepatic fibrosis. *Gastroenterology.* 2004;126:1740–9.
77. Wranke A, Heidrich B, Ernst S, et al. Anti-HDV IgM as a marker of disease activity in hepatitis delta. *PLoS One.* 2014;9:e101002.