



HBsAg Serokonversiyonu Gelişen Nadir Bir Hepatit Delta Koenfeksiyonu Olgusu

A Rare Case of Hepatitis Delta Co-Infection with Hbsag Seroconversion

Tuna Demirdal, Pınar Şen, Salih Atakan Nemli, Nesrin Akbaş Türker, Bahar Koprıman Örmen, İlknur Vardar, Serap Ural

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

Özet

Hepatit delta virüsü, (HDV) replikasyonu için HBsAg'ye ihtiyaç duyan defektif bir RNA virüsüdür. Hepatit B virüsü (HBV) ile birlikte delta virüsünün bulaşması durumunda koenfeksiyon; önceden kronik hepatit B enfeksiyonu olan kişilere bulaşması durumunda süperenfeksiyondan söz edilir. Dünyada hepatit B ile delta virüsü epidemiyolojisi genel olarak aynı özelliklere sahip olmakla birlikte, bazı bölgelerde farklılık göstermektedir. Hepatit delta enfeksiyonu, sık görüldüğü bölgelerde süperenfeksiyon tablosunda görülmektedir. Ülkemiz hepatit B enfeksiyonu prevalansı açısından orta endemite bölgesinde olduğundan, delta süperenfeksiyonu sık, koenfeksiyon daha nadir olarak görülmektedir. Delta koenfeksiyonu olgularının ülkemizde nadir görülmesinden dolayı bu olguyu sunmayı amaçladık. Halsizlik, iştahsızlık ve bulantı şikayeti olan 48 yaşındaki kadın olgu polikliniğe başvurdu. Laboratuvar bulgularında ALT: 2472 U/L, AST: 2320 U/L, total bilirubin: 5,96 mg/dL, direk bilirubin: 4,2 mg/dL, HBsAg pozitif, anti-HBc IgM pozitif, delta antikor pozitif idi. Akut hepatit B enfeksiyonu klinik ve laboratuvar bulguları olan hastada hepatit delta koenfeksiyonu düşünüldü. Hasta semptomatik tedaviyle 16 gün klinikte izlendi, klinik ve laboratuvar bulgularının düzelmesi üzerine taburcu edildi. Şüpheli teması olan kişilerde gelişen sarılık, karaciğer transaminaz yüksekliği, anti-HBc IgM ve anti delta antikor pozitifliği akut delta koenfeksiyonu tanısı koydurmaktadır. Ancak delta enfeksiyonu tanısı koyabilmek için hepatit B saptanan hastalarda delta antikor istenmesi gerektiği unutulmamalıdır. (*Haseki Tıp Bülteni 2015; 53: 269-72*)

Anahtar Sözcükler: Delta hepatit, koenfeksiyon, serokonversiyon

Abstract

Hepatitis delta virus (HDV) is a defective RNA virus which needs HBsAg for replication. The outcome of disease largely depends on whether two viruses infect simultaneously (coinfection), or whether the newly hepatitis delta virus-infected person is a chronically infected hepatitis B carrier (superinfection). Epidemiologic features of hepatitis B (HBV) and delta viruses in the world have the same characteristics generally, but vary in some regions. Turkey is in a region of moderate endemicity for hepatitis B; delta superinfection is frequently observed while coinfection is rarer. Since the cases of delta coinfection are rarely seen in our country, we wanted to present a 48-year-old female admitted to our clinic with the complaints of weakness, anorexia and nausea. Laboratory findings were as follows: ALT: 2472 U/L, AST: 2320 U/L, total bilirubin: 5.96 mg/dL, direct bilirubin: 4.2 mg/dL, HBsAg: positive, anti-HBc IgM: positive, anti-delta antibody: positive. The patient was diagnosed with hepatitis delta coinfection based on the clinical/laboratory findings. Elevated liver transaminase levels as well as anti-HBc IgM and anti-delta antibody positivity are the hallmark of the diagnosis of acute delta coinfection in suspected patients. However, delta antibodies should be investigated to make the diagnosis of hepatitis delta infection in patients with hepatitis B virus. (*The Medical Bulletin of Haseki 2015; 53: 269-72*)

Key Words: Delta hepatitis, coinfection, seroconversion

Giriş

Hepatit delta virüsü (HDV), replikasyonu için HBsAg'ye ihtiyaç duyan defektif bir RNA virüsüdür. Hepatit B virüsü (HBV) ile birlikte bulaş olması durumunda koenfeksiyon; önceden kronik hepatit B enfeksiyonu (KHB) olan kişilere bulaş olması durumunda süperenfeksiyondan söz edilir (1).

HDV, tüm dünyada görülebilen bir virüs olmakla birlikte prevalansı, insidansı, klinik gidişi bölgelere göre değişiklik göstermektedir (1-3). Dünyada KHB olgularında anti HDV pozitifliği %5 iken, bu oran ülkemizde %20'dir (3). Dünyada HBV ile HDV epidemiyolojisi genel olarak aynı özelliklere sahip olmakla birlikte, bazı bölgelerde farklılık göstermektedir (1). Bu farkın nedeni bilinmemektedir. Akdeniz ülkelerinde HDV sıklığı, HBV ile paralellik göstermektedir (2). HDV enfeksiyonunun sık görüldüğü bölgelerde, HDV süperenfeksiyon tablosunda görülmektedir. Ülkemiz HBV prevalansı açısından orta endemisit bölgede olduğundan, delta süperenfeksiyonu sık, koenfeksiyon daha nadir olarak görülmektedir (3,4). Delta koenfeksiyonu olgularının ülkemizde nadir görülmesinden dolayı bu olguyu sunmaya değer bulduk.

Olgu

Halsizlik, yorgunluk, yaygın eklem ağrısı, iştahsızlık ve bulantı şikayeti olan 48 yaşındaki kadın olgu polikliniğe başvurdu. Anamnezinde komşusunun tırnak makasını kullandığını tarifleyen olgunun yapılan fizik muayenesinde skleralarda ikterik görünüm dışında patolojik bulgu saptanmadı. İlk başvurusunda laboratuvar bulguları; ALT: 2472 U/L, AST: 2320 U/L, LDH: 981 U/L, GGT: 122 U/L, ALP: 156 U/L, total bilirubin: 5,96 mg/dL, direk bilirubin: 4,2 mg/dL, albumin: 3,4 g/dL, globulin: 2,9 g/dL, PTZ: 28,1 sn, aPTT: 37,4 sn, INR: 2,55, HBsAg pozitif, anti-HBs negatif, anti-HBc IgM pozitif, anti-HBc IgG pozitif, HBeAg pozitif, anti-HBe pozitif, HBV DNA: 9060000 IU/mL, anti-HAV IgM negatif, anti-HAV IgG pozitif, anti-HCV negatif, anti-HIV negatif idi.

Hasta akut hepatit B enfeksiyonu ön tanısıyla servise yatırılarak izlem altına alındı. Bulantı nedeniyle beslenme sorunu olan hastaya antiemetik ve destek tedavisi verildi. Batın ultrasonografisinde (USG) safra kesesinin kontrakte ve duvarının kalınlaşmış olarak saptanması akut hepatit lehine değerlendirildi. Olgumuzda önceden bilinen hepatit B enfeksiyonu olmayışı, anamnezinde şüpheli temas öyküsü, ilk klinik bulgularından sonra bakılan serolojisinde HBsAg ile anti-HBc IgM'nin pozitif gelmesi üzerine akut B hepatiti düşünüldü. Olgumuzun delta hepatitinin sık görüldüğü Doğu Anadolu bölgesinden gelmiş olması nedeniyle delta antijen-antikör testi de istendi. Delta antikoru pozitif olarak gelen olguda, akut hepatit B enfeksiyonu klinik ve laboratuvar bulguları da olması nedeniyle hepatit delta koenfeksiyonu düşünüldü.

Olgunun takiplerinde karaciğer transaminazlarında düzelme gözlenmesi, ikterinin azalması ve herhangi bir komplikasyon gelişmemesi üzerine poliklinik kontrolü önerilerek yatışının 16. gününde taburcu edildi. Olgunun poliklinik takibinin birinci ayında HBeAg serokonversiyonu geliştiği görüldü. Takibinin ikinci ayında hastanın karaciğer fonksiyon testlerinin düzeldiği görüldü. Dördüncü ayında; HDV RNA negatif, HBV DNA negatif, HBsAg negatif, anti-HBs: 237 mIU/mL, delta antijeni negatif, delta antikoru pozitif olarak saptanan hastanın düzenli aralıklarla takiplerinde bir sorunla karşılaşılmadı (Tablo 1).

Tartışma

Türkiye'de hepatit delta koenfeksiyonunun epidemiyolojik verilerine bakıldığında bölgesel farklılıklar görülmektedir. Ülkemizin batı bölgesinde yer alan İstanbul'da 117 akut hepatit B'li olgunun %6,9'unda, Orta Anadolu'da bulunan Ankara'da 229 akut hepatit B'li olgunun %11,2'sinde, Güneydoğu Anadolu'da yer alan Diyarbakır'da 159 akut hepatit B'li olgunun %22,5'inde delta koenfeksiyonu saptanmıştır (2). Değertekin ve ark.'nın (5) 2008'de yaptığı bir meta-analizde, ülkemizde 1980-2005 yılları arasında yapılan çalışmalar incelenmiş; kronik hepatit B'li ve hepatit B'ye bağlı sirozlu hastalarda delta antikör pozitifliği %27 oranı ile en düşük batı bölgesinde, %46 oranı ile en yüksek olarak Güneydoğu Anadolu bölgesinde görüldüğü, 1995 yılı öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında yeni olgu sayısında özellikle batı bölgelerinde belirgin olmak üzere azalma olduğu bulunmuştur. Son yıllara bakıldığında dünyada olduğu gibi ülkemizde de özellikle batı bölgelerimizde, aşılama programları ve sosyo-ekonomik durumun düzelmesine bağlı olarak HDV enfeksiyonu azalmakta ve HDV'li hastaların yaş ortalaması giderek artmaktadır (1). Bu durum HDV'li olgu sayısının azaldığını göstermektedir (3,5,6).

Akut B hepatiti göstergesi olan anti-HBc IgM pozitifliğinin yanında anti-HDV test pozitifliği akut hepatit delta koenfeksiyonunda tanı koydurucudur. Tanı için tek yol akut hepatit B düşünülen olgularda delta hepatiti için serolojik testlerin bakılmasıdır. Bu iki virüsün replikasyonu birlikte olur, bunu izleyen dönemde hepatit B virüs replikasyonunun delta virüsünce baskılanmasına bağlı olarak HBV DNA seviyesinde düşüş görülür (1,2). Akut hepatit delta koenfeksiyonunda görülen yüksek iyileşme oranı, HDV'nin HBV replikasyonunu baskılaması sonucu kendi replikasyonu için gerekli ortamın kaybolmasına bağlanmaktadır (2). Kronikleşme oranı %2-5 civarındadır (1). Bu oran, HBV kronikleşme oranı ile benzerlik göstermektedir. Ancak fulminan seyire ilerleme oranı hepatit B enfeksiyonundan farklı olarak yüksektir (%2-20) ve bu durumda tek tedavi seçeneği karaciğer naklidir

Tablo 1. Laboratuvar bulguları takibi

	Başlangıç	1. hafta	2. hafta (taburcu)	1. ay	2. ay	4. ay
ALT (U/L)	2472	489	176	108	27	11
Total bilirubin (mg/dL)	5,96	2,73	1,31	1,19	1,05	0,59
PT (sn)	21,4	14,4	13,1	13,2	12,2	
INR	1,89	1,3	1,18	1,19	1,10	
HBsAg (mIU/mL)	(+)			(+)		(-)
antiHBs (mIU/mL)	(-)			(-)		(+)
antiHBc IgM	(+)			(+)		
antiHBc IgG	(+)			(+)		
HBeAg (mIU/ml)	(+)			(-)		(-)
antiHBe (mIU/mL)	(-)			(+)		(+)
delta Ag	(-)					(-)
delta Ab	(+)					(+)
HBV DNA (IU/mL)	9,06E+6					(-)
HDV RNA						(-)

HBV: Hepatit B virüsü, HDV: Hepatit delta virüsü

(1,7). Bu nedenle hastaların yakın klinik ve laboratuvar takibi gereklidir. Fulminan hepatit gelişmesi durumunda hastaların karaciğer nakli yapan bir merkezde izlemi önemlidir.

Görüntüleme yöntemlerinin akut viral hepatit tanısında yeri yoktur. Ancak ayırıcı tanı amaçlı batın USG'si önerilmektedir (8). Bizim olgumuzda ise, yapılan batın USG'de akut hepatiti destekleyen bulgu olarak safra kesesi duvarında kontraksiyon ve duvarında kalınlaşma saptandı.

Hepatit delta koenfeksiyonu ve klinik seyri ile ilgili literatürde az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılmış en geniş kapsamlı araştırma İtalya'da Smedile ve ark.'nın (9) yapmış olduğu çalışmadır. Bu çalışmada 42 akut delta koenfeksiyonlu hasta incelenmiş; tüm hastalarda HBsAg serokonversiyonu geliştiği ve anti-HBs oluştuğu belirtilmiştir. Bizim olgumuzda da bu çalışmanın sonuçlarına benzer şekilde HBsAg serokonversiyonu gelişmiş ve anti-HBs oluşumu görülmüştür.

Kuruüzüm ve ark.'nın (10) 2009 yılında yaptığı bir çalışmada 863 akut hepatitli hastanın 320'sinde akut B hepatiti saptanmış olup, bu hastaların takibinin üçüncü ve altıncı aylarında HBsAg klirens oranları incelenmiştir. Takibi yapılan 240 hastanın %4,6'sında kronik hepatit B geliştiği görülmüştür. Hastaların %88,3'ünde üçüncü ayda, %94,6'sında altıncı ayda HBsAg serokonversiyonu gerçekleşmiştir. Bizim olgumuzda akut hepatit B tanısı konulduktan bir ay sonra HBeAg serokonversiyonu, dört ay sonra HBsAg serokonversiyonu geliştiği görülmüştür.

Sonuç

Akut hepatit delta koenfeksiyonu sıklıkla kendini sınırlayan ve iyileşme ile sonlanan bir enfeksiyondur. Özellikle şüpheli teması olan kişilerde gelişen sarılık, karaciğer transaminaz yüksekliği, anti-HBc IgM ve anti-HDV pozitifliği akut delta koenfeksiyonu tanısı koydurmaktadır. Ancak hepatit delta enfeksiyonu tanısı koyabilmek için hepatit B saptanan hastalarda delta antikorunun istenmesi gerektiği unutulmamalıdır. Hepatit delta enfeksiyonu tanısı konduktan sonra koenfeksiyon ya da süperenfeksiyon ayrımı yapılması hastaların klinik takip ve tedavilerinin belirlenmesinde önemlidir. Hepatit delta koenfeksiyonlu olgularda fulminan seyre ilerleme oranı, HBV enfeksiyonunda fulminan hepatite ilerleme oranından daha yüksektir ve bu durumda tek tedavi seçeneği karaciğer naklidir. Bu nedenle hastaların yakın klinik ve laboratuvar takibi gereklidir. Fulminan hepatit gelişmesi durumunda hastaların karaciğer nakli yapan bir merkezde izlemi önemlidir.

Hasta Onayı: Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam formu alınmıştır, **Konsept:** Tuna Demirdal, Pınar Şen, **Dizayn:** Tuna Demirdal, Pınar Şen, **Veri Toplama veya İşleme:** Pınar Şen, Salih Atakan Nemli, **Analiz veya Yorumlama:** Nesrin Akbaş Türker, Bahar Koprıman Örmən, **Literatür Arama:** Pınar Şen, İlknur Vardar, Serap Ural, Yazan: Tuna Demirdal, Pınar Şen, **Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından

değerlendirilmiştir, **Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Thio CL, Hawkins C. Hepatitis B Virus and Hepatitis Delta Virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practise of Infectious Diseases. 8th ed. Churcill Livingstone, Philadelphia; 2015. p. 1815-39.
2. Değertekin H. Dünyada ve Türkiye'de Hepatit Delta Virüs İnfeksiyonunun Epidemiyolojisi. In: Değertekin H, Yalçın K, editors. Türkiye'de Hepatit Delta Virüs İnfeksiyonu. 1st ed. Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği Diyarbakır Şubesi Yayınları, Diyarbakır; 2005. p. 36-44.
3. Tosun S. Hepatit delta virüs enfeksiyonu epidemiyolojisinde değişim ve ülkemizdeki güncel durum. ANKEM Derg 2013;27:128-34.
4. Ozekinci T, Atmaca S, Akpolat N, Temiz H, Arikan E. Short communication: evaluation of the correlation between hepatitis D virus (HDV) RNA positivity and HDV antibodies. Mikrobiyol Bul 2005;39:345-9.
5. Değertekin H, Yalçın K, Yakut M, Yurdaydın C. Seropositivity for delta hepatitis in patients with chronic hepatitis B and liver cirrhosis in Turkey: a meta-analysis. Liver Int 2008;28:494-8.
6. Smedile A, Rizzetto M. HDV: thirty years later. Dig Liver Dis 2011;43(Suppl 1):15-8.
7. Price J. An update on hepatitis B, D, and E viruses. Top Antivir Med 2014; 21:157-63.
8. Güler Ş, Sargın H, Şeker M, İkişik M, Tekçe M, Yayla A. Akut Viral Hepatit B ve Hepatit A Koenfeksiyonu: Olgu Sunumu. J Kartal Tr 2003;14:193-5.
9. Smedile A, Dentico P, Zanetti A, et al. Infection with the delta agent in chronic HBsAg carriers. Gastroenterology 1981;81:992-7.
10. Kuruüzüm Z, Ozgenç O, Havuk A, Coşkun A, Ari A, Celenkoğlu N. Rate of chronicity and time of disappearance of HBsAg following acute hepatitis B. Hepatogastroenterology 2009;56:466-9.