

Hepatitis D: prikaz dvaju bolesnika

Lejla ČALKIĆ¹), doc. dr. sc., prim., dr. med.,
specijalist infektologije

Lejla BAJRAMOVIĆ-OMERAGIĆ¹),
dr. med., specijalist kliničke imunologije
Mensura ŠEREMET²), mr. sc., prim., dr.
med., specijalist kliničke imunologije
Ibrahim ALIČKOVIĆ³), doc. dr. sc., dr.
med., specijalist epidemiologije

¹)Kantonalna bolnica Zenica, Služba za
zarazne bolesti

²)KCU Sarajevo, Klinička mikrobiologija

³)Dom zdravlja Kakanj, Služba za higijensko-
epidemiološku zdravstvenu zaštitu

Ključne riječi

hepatitis D
koinfekcija
superinfekcija

Key words

hepatitis D
co-infection
superinfection

Primljeno: 2016–02–08

Received: 2016–02–08

Prihvaćeno: 2016–03–07

Accepted: 2016–03–07

Uvod

Hepatitis D virus (HDV) je nekompletan RNA patogen s promjerom od 36 nm. Za potpunu replikaciju i prijenos HDV zahtijeva hepatitis B površinski antigen (HBsAg). Postoji osam genotipova u različitim geografskim područjima: HDV 1 je distribuiran u cijelom svijetu, dok se HDV genotipovi od 2 do 8 nalaze više regionalno [1].

Hepatitis D (delta) je prisutan u cijelom svijetu i u svim dobnim skupinama. Njegova distribucija je slična hepatitisu B, a najviše ga ima u dijelovima Rusije, Rumunjske, Južne Italije, mediteranskim zemljama, Africi i Južnoj Americi (21 – 60 %). Anti-HDV prevalencija u Europi je

Prikaz bolesnika

Infekcija virusom hepatitisa D (HDV) javlja se samo u HBsAg pozitivnih osoba. Oko 350 milijuna ljudi u svijetu zaraženo je virusom hepatitisa B (HBV), a oko 5 % njih ima i HDV infekciju. Prikazana su prva dva prijavljena slučaja hepatitisa D u Bosni i Hercegovini. Bolesnici su liječeni u Službi za zarazne bolesti Kantonalne bolnice Zenica, tijekom 2013. i 2014. godine. Serološki testovi na HDV rađeni su u Klinici za mikrobiologiju Kliničkog centra Sarajeva. Kod prvog, 67-godišnjeg muškarca radilo se o akutnoj HBV-HDV koinfekciji, s težim, produženim kliničkim tijekom i povoljnim ishodom bolesti: negativnim HBsAg, HDV Ag i anti-HDV. Kod drugog, 34-godišnjeg muškarca radilo se o superinfekciji hepatitis D virusom, na terenu kroničnog hepatitisa B. Potrebno je podići svijest zdravstvenih djelatnika o opasnosti od udružene HBV i HDV infekcije i osigurati bolju dostupnost HDV dijagnostici.

Hepatitis D: report of two patients

Case report

Hepatitis D virus (HDV) infection occurs only in HbsAg positive persons. About 350 million persons are infected with hepatitis B virus (HBV) worldwide and about 5 % of them are infected with HDV. We present the first two reported cases of hepatitis D in Bosnia and Herzegovina. Patients were treated at the Department of Infectious Diseases, Cantonal Hospital Zenica during 2013 and 2014. Serological tests for HDV were performed at the Clinical Microbiology Department, Clinical Center Sarajevo. The first patient was a 67-year-old male with acute HBV-HDV coinfection with severe, prolonged clinical course and favorable disease outcome: negative HBsAg, HDV Ag and anti-HDV. The second patient was a 34-year-old male with chronic hepatitis B and HDV superinfection. It is necessary to raise awareness among health workers about the threats of combined HBV and HDV infection and provide better availability of HDV diagnostics.

različita (0 – 20 %) [2]. Epidemiološke analize u posljednjih 15 godina ukazuju na smanjenje HDV infekcije u većini razvijenih zemalja [3]. Međutim, Rumunjska je jedna od europskih zemalja koje i dalje imaju visoki HDV morbiditet (20,4 %) [4]. I nedavni izvještaji iz Grčke ukazuju na trend rasta (4,7 %) [5]. Seroprevalencija u Belgiji je 5,5 %, a 13,6 % tih bolesnika su inficirani i sa hepatitis C virusom [6]. U Njemačkoj je prevalencija hepatitisa D oko 10 – 15 %, a među imigrantima je još i veća [2]. Hepatitis D je veliki problem u Turskoj, posebno u Anadoliji. HDV seroprevalencija (8,1 % HBV-HDV koinfekcija i 20 % superinfekcija s HDV) se u posljednjih nekoliko godina smanjuje, ali je i dalje kritična [7]. U Hrvatskoj

nema prijavljenih slučajeva hepatitisa D, ali je seroprevalencija u davatelja krvi 1,6 % [8, 2]. HDV prevalencija u Srbiji je oko 3 – 5 %, a u Albaniji je veća od 15 % [2].

Hepatitis D se prenosi perkutano, zaraženom krvlju i spolnim kontaktom, ali je seksualni prijenos manji nego kod hepatitisa B. Perinatalni prijenos je rijedak [9]. Populacija povišenog rizika za infekciju su intravenski korisnici psihoaktivnih supstanci i hemofiličari. Prevencijom nastanka hepatitisa B, prevenira se i hepatitis D. Kod osoba zaraženih hepatitisom B jedina mjera prevencije je izbjegavanje izlaganja potencijalnom izvoru virusa hepatitisa D [8]. Svjetska zdravstvena organizacija zbog visoke HDV seroprevalencije (15 – 26 %) u zemljama istočne mediteranske regije (EMRO) preporučuje screening krvi na HDV u ovoj regiji [10].

Hepatitis D se javlja samo u HBsAg pozitivnih osoba, bilo kao akutna HBV-HDV koinfekcija ili kao HDV superinfekcija u bolesnika s već postojećim kroničnim hepatitisom B. Akutna HDV infekcija ne povećava vjerojatnost da akutni hepatitis B prijeđe u kronično stanje, ali može doprinijeti težem obliku akutnog ili kroničnog hepatitisa B. Simptomi HDV infekcije su identični simptomima u toku HBV infekcije, ali se kod superinfekcije s kroničnim hepatitisom B iznenada javljaju povećane vrijednosti serumskih aminotransferaza. Superinfekcija često vodi u kronični hepatitis D. Bolest se javlja u jednom od tri oblika: kao neprogresivna, gdje oboljeli ostaje prenositelj virusa bez aktivnog oboljenja; kao bolest s oskudnim simptomima, koja tijekom 10 – 15 godina rezultira cirozom ili kao rapidni, vrlo progresivni hepatitis, koji dovodi do ciroze jetre u roku od jedne do dvije godine [11].

Za dijagnosticiranje hepatitisa D neophodna je prisutnost HBsAg u krvi. Prisutnost anti-HBc IgM je neophodna za dijagnozu akutne HBV-HDV koinfekcije. Hepatitis delta antigen ili HDV Ag se može otkriti u serumu u oko 25 % bolesnika s HBV-HDV koinfekcijom i obično nestaje kada i HBsAg. Većina bolesnika s pozitivnim HDV Ag nakon šest tjedana bolesti postepeno stvaraju i anti-HDV (IgM i IgG), koji je kod akutnog hepatitisa D nesiguran, prolazan i kratkotrajan, ali je uvijek prisutan kod kroničnog, u niskom titru [3, 9, 11, 12, 13]. Standardna dijagnostika HDV infekcije danas, je ELISA (engl. *enzyme-linked immunosorbent assay*) [14]. Akutni hepatitis D se liječi simptomatski. Sadašnja terapijska preporuka za kronični hepatitis D je tjedna doza pegiliranog interferona alfa2 tijekom 12 do 18 mjeseci [15, 16].

Cilj rada je bio prikazati prva dva prijavljena slučaja hepatitisa D u Bosni i Hercegovini, skrenuti pažnju medicinske javnosti na opasnost od udružene HBV i HDV infekcije, te potrebu za povremeno i dostupno HDV testiranje.

Prikaz prvog bolesnika

Prvi bolesnik je bio muškarac, u dobi od 69 godina, oženjen, umirovljenik iz Srednjo-bosanske županije, koji

je hospitaliziran u Službi za zarazne bolesti Kantonalne bolnice Zenica od 09.11.2013. do 10.01.2014. godine. Razbolio se sedam dana prije hospitalizacije, s povećanom temperaturom, općom slabošću, mučninom, nagonom na povraćanje, gubitkom apetita i bolovima u kostima i zglobovima. Trećeg dana bolesti je primijetio tamnu mokraću, a na dan prijema žutilo očiju i kože. Unazad šest godina je hipertoničar i dijabetičar, na peroralnim antidijabeticima. Povremeno je pio alkohol. Negirao je medicinske intervencije u zadnjih šest mjeseci, a ostala epidemiološka anamneza je bila nejasna. Supruga nije radila hepatitis markere. U statusu je bio dobro razvijen i uhranjen, afebriilan, hipodinamičan, svjestan, blago usporen, srednje težak bolesnik. Koža je bila jače ikterična, jezik obložen, abdomen iznad nivoa grudnog koša, mekan, neosjetljiv, jetra se palpivala oko 1 cm, slezena 1 cm. Ekstremiteti su bili bez edema. Ostali fizikalni nalaz je bio uredan.

Najvažniji laboratorijski nalazi: SE 10/30; leukociti 6,3 i 5,9 K/uL; eritrociti 4,13 i 4,23 M/uL; hemoglobin 14,2 g/dL; hematokrit 38,2 %; PLT 154; 185 i 184; GUK 12,1; 4,1 i 3,4 mmol/L; ukupni proteini 55 i 63 g/L; albumini 28 i 34 g/L; globulini 27 i 29 g/L; ukupni bilirubin 279; 428; 570; 552, 292 i na otpustu 77 umol/L; AST 2,642; 135 i 88 U/L; ALT 2,590; 219 i 80 U/L; urea 5,6 mmol/L; kreatinin 139 umol; ALP 278 U/L; GGT 130 U/L; PV 52 %; 48 %; 43 %; 40 % i 64 %; AFP 79,80 IU/mL; eho abdomena: jetra je promjera 14 cm, hiperehogena, žučna vrećica i vodovi slobodni, slezena uredna, cistični bubrezi.

Hepatitis markeri (ELISA): HBsAg pozitivan; anti-HBc pozitivan; anti-HBc IgM pozitivan tri puta; HBeAg pozitivan, anti-HBe pozitivan; anti-HCV negativan; anti-HAV IgG pozitivan; anti-HAV IgM negativan. Krajem drugog tjedna hospitalizacije urađeni su HDV markeri (ELISA): HDV Ag pozitivan; anti-HDV negativan. Na kontroli, mjesec dana nakon otpusta bolesnika: HBsAg, HDV Ag i anti-HDV su bili negativni. Poslije ove kontrole bolesnik više nije dolazio, jer je iz druge županije.

U terapiji je primao: više doza plazme, infuzije glukoze, hepatoprotektiva, vitamine i drugu simptomatsku terapiju. Devetog dana hospitalizacije zbog visokih vrijednosti bilirubina u krvi i niskih vrijednosti protrombinskog vremena, a prije rezultata HDV testiranja, u terapiju se uključuje lamivudin jedna tableta 100 mg dnevno, sve do negativizacije HBsAg (ukupno 52 dana).

Prikaz drugog bolesnika

Drugi bolesnik je bio 34-godišnji muškarac, iz Zeničko-dobojske županije, radnik, oženjen, hospitaliziran u Službi za zarazne bolesti od 27.02. do 7.05.2014. godine. Razbolio se 10 dana prije hospitalizacije sa slabošću, mučninom i gubitkom apetita. Tri dana prije prijma primjećuje tamnu mokraću i žutilo kože. Ranije je bio zdrav. Hepatitis markere nikada nije radio, iako mu je majka preboljela he-

patitis B i imala kronični hepatitis C (HBsAg negativan, anti-HBc pozitivan, anti-HBs negativan, anti-HCV pozitivan). Supruga je bila HBV negativna, porođena prije 10 dana. Rijetko je pio alkohol. Objektivno je bio srednje razvijen i uhranjen, aktivan, ikteričan, jetra se palpirala oko 2 cm, mekša, slezena oko 1 cm. Ostali fizikalni nalaz je bio bez osobitosti.

U laboratorijskim nalazima: SE 3/10; leukociti 5,1 i 4,9 K/uL; eritrociti 4,43 i 3,96 M/uL; Hb 14,9 i 14,5 g/dL; Hct 41,1 i 38,4 %; PLT 98; 89 i 117; GUK 4,6 mmol/L; ukupni proteini 56 i 60 g/L; albumini 28 i 32 g/L; globulini 28 i 28 g/L; bilirubin ukupni 167; 299; 498; 370; 203; 118 i 44,6; AST 1,520; 135 i 57 U/L; ALT 2,349; 87 i 46 U/L; PV 45 %; 43 %; 44 %; 57 % i 74 %; INR 1,60 i 1,20 jed INR; APTT 43,3 i 35,8 sec; eho abdomena: jetra je granične veličine, reflektivnijeg parenhima, bez fokalnih lezija, slezena uvećana.

Hepatitis markeri (ELISA): HBsAg pozitivan; anti-HBc pozitivan; anti-HBc IgM negativan dva puta; HBeAg negativan, anti-HBe pozitivan; anti-HCV negativan; anti-HAV IgG pozitivan, anti-HAV IgM negativan. Nakon otpusta iz bolnice HBsAg i dalje pozitivan. PCR HBV DNA: kvalitativno pozitivan; kvantitativno $3,11 \times 10^3$ IU/ml ili $2,24 \times 10^4$ DNA kopija. Tijekom hospitalizacije, naknadno su urađeni HDV markeri: HDV Ag pozitivan, anti-HDV negativan. Kontrolni markeri HDV na otpustu i šest mjeseci kasnije su negativni.

U terapiji je primao: više doza plazme, infuzije glukoze, vitamine i drugu simptomatsku terapiju.

Rasprava

U svijetu je oko 350 milijuna ljudi inficirano virusom hepatitisa B, a oko 5 % njih ima infekciju s virusom hepatitisa D. U hiperendemskim područjima hepatitisa B povećana je i prevalencija hepatitisa D, a rizik za ostala područja se povećava s migracijom [17]. Broj testiranih HBsAg pozitivnih osoba na virus hepatitisa D u svijetu je zadnjih godina u blagom porastu, ali je još uvijek nedovoljan [18]. U Grčkoj se na primjer, na hepatitis D testira samo oko jedna trećina HBsAg pozitivnih osoba [5]. Pretpostavlja se da u Bosni i Hercegovini oko 2 – 7 % populacije ima hepatitis B [2, 19]. U zadnjih desetak godina nije bilo prijavljenih slučajeva hepatitisa D, pregledom literature nema opisanih slučajeva, a i broj testiranih je malen [20]. Razlozi za to su: nedovoljna svjesnost i educiranost zdravstvenih djelatnika o ovim hepatitisima, te nedostatna HDV dijagnostika, pogotovo u manjim centrima.

U radu su prikazana prva dva prijavljena slučaja hepatitisa D u Bosni i Hercegovini. Simptomatologija, klinička slika, tijek bolesti, pa čak i spol bolesnika odgovaraju podacima iz literature [18, 6]. Dijagnoza bolesti je postavljena u Službi za zarazne bolesti Kantonalne bolnice Zeni-

ca i Kliničkom centru Sarajevo Klinika za mikrobiologiju. Kod prvog bolesnika se radilo o teškom, kolestatskom obliku akutnog hepatitisa B i koinfekciji s hepatitis D virusom. Koinfekcija s hepatitis D virusom je najvjerojatnije doprinijela težini i protražiranom tijeku bolesti akutnog hepatitisa B, što odgovara navodima iz literature [11]. Bolesnik je dobro reagirao na ordinirani lamivudin i nakon 52 dana su HBsAg i HDV Ag bili negativni.

Kod drugog bolesnika se radilo o HDV superinfekciji na terenu kroničnog, novootkrivenog hepatitisa B. Ovaj bolesnik također potiče s endemskog područja hepatitisa B u Zeničko-dobojskoj županiji, gdje već generacijama više obitelji obolijeva, a detaljna epidemiološka istraživanja i prevencija bolesti se ne provode. Ovaj bolesnik se i dalje prati. Marker hepatitis D virusa šest mjeseci nakon hospitalizacije su negativni. U toku je kompletna obrada ovog bolesnika za antiviralnu terapiju kroničnog hepatitisa B.

Zaključak

Prikaz ova dva bolesnika nas upozorava da hepatitis D u Bosni i Hercegovini postoji i da je potrebno podizanje svijesti zdravstvenih djelatnika o opasnosti od udružene HBV i HDV infekcije. Također je neophodno osigurati bolju dostupnost HDV testiranju, što će povećati i broj testiranih osoba.

Literatura

- [1] Alvarado-Mora MV, Locarnini S, Rizzetto M, Pinho JR. An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment. *Antivir Ther*. 2013; 18(3 Pt B): 541–8.
- [2] Mihaljevic I, Lovric M, Stojic Vidovic M, Balia M, Jukic I. Sero-prevalence of HDV in the population of HBsAg positive blood donors and patients tested in Croatian Institute of transfusion Medicine 2002.–2010. (Poster) EASL Monothematic Conference Delta Hepatitis; September 24–26, 2010; Istanbul, Turkey. Dostupno na: http://www2.kenes.com/ISTANBUL2010/SCIEN-TIFIC/Pages/Interactive_Scientific_Programme.aspx.
- [3] WHO, hepatitis D. Dostupno na: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrms20011/en/index1.html>. Datum pristupa informaciji 6.12.2014.
- [4] Popescu GA, Otelea D, Gavrilu LC, et al. Epidemiology of hepatitis D in patients infected with hepatitis B virus in bucharest: a cross-sectional study. *J Med Virol*. 2013; 85(5): 769–74.
- [5] 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(5): 949–56.
- [6] Ho E, Deltenre P, Nkuize M, Delwaide J, Colle I, Michielsens P. Coinfection of hepatitis B and hepatitis delta virus in Belgium: a multicenter BASL study. Prospective epidemiology and comparison with HBV mono-infection. *J Med Virol*. 2013; 85(9): 1513–7.
- [7] Degertekin H, Yalçin K, Yakut M. The prevalence of hepatitis delta virus infection in acute and chronic liver diseases in Turkey: an analysis of clinical studies. *Turk J Gastroenterol*. 2006; 17(1): 25–34.

- [8] Kaić B, Vilibić-Cavlek T, Filipović SK i sur. Epidemiology of viral hepatitis. *Acta Med Croatica*. 2013; 67(4): 273–9.
- [9] CDC, hepatitis B (including delta). Dostupno na: <http://www.cdc.gov/hepatitis>. ODH-IDCM HEPATITIS B Page 12/Section 3 Revised 7/2014.
- [10] Amini N, Alavian SM, Kabir A, Aalaei-Andabili SH, Saiedi Hosseini SY, Rizzetto M. Prevalence of hepatitis D in the eastern mediterranean region: systematic review and meta analysis. *Hepat Mon*. 2013 Jan; 13(1): e8210.
- [11] Negro F, Lok SF A. Diagnosis of hepatitis D virus infection. Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-hepatitis-d-virus-infection>.
- [12] Quest diagnostics, Test center, hepatitis D virus (HDV), 2013. Dostupno na: <http://www.questdiagnostics.com/testcenter/TestDetail.action?ntc=4990>.
- [13] Buti M, Esteban R, Jardí R, Esteban JI, Guardia J. Serological diagnosis of acute delta hepatitis. *J Med Virol*. 1986; 18(1): 81–5.
- [14] Ding J, Yi Y, Su Q, Qiu F, Jia Z, Bi S. High expression of small hepatitis D antigen in *Escherichia coli* and ELISA for diagnosis of hepatitis D virus. *J Virol Methods*. 2011;197:34–8.
- [15] Rizzetto M. Current management of delta hepatitis. *Liver Int*. 2013; 33 Suppl 1: 195–7.
- [16] Wedemeyer H, Hardtke S. HBV/HDV: Epidemiology, interferon or combination with nucleoside/nucleotide analogs and new treatment strategies. 49th EASL, EASL postgraduate course Viral hepatitis, London. UK, april 9–10, 2014.
- [17] Derikx MH, Spanier BW, Vrolijk JM. Hepatitis B; sometimes co-infection with hepatitis D. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2011;155(33): A3513.
- [18] Shadur B, MacLachlan J, Cowie B. Hepatitis D virus in Victoria 2000–2009. *Intern Med J*. 2013;43(10):1081–7.
- [19] Husić-Selimović A, Vukobrat-Bijedić Z, Bevanda M, i sur. Diagnosis and Treatment of Chronic Viral Hepatitis B and C: Doctrinary Approach. *Med Arh*, 2012; 66(3, suppl 1): 56–68.
- [20] Ravlija J, Verhaz A, Jandrić Lj. Usmeno priopćenje, veljača 2015.