

VIÊM GAN SIÊU VI D

Virus viêm gan siêu vi D là tác nhân gây bệnh của bệnh viêm gan siêu vi delta. Nó là một virus khiếm khuyết đòi hỏi protein màng bọc HBV cho chu kỳ cuộc sống của nó. Do vậy HDV luôn tìm thấy chỉ có ở những bệnh nhân có sự hiện diện của HBsAg dương tính.

1. Phương thức truyền bệnh

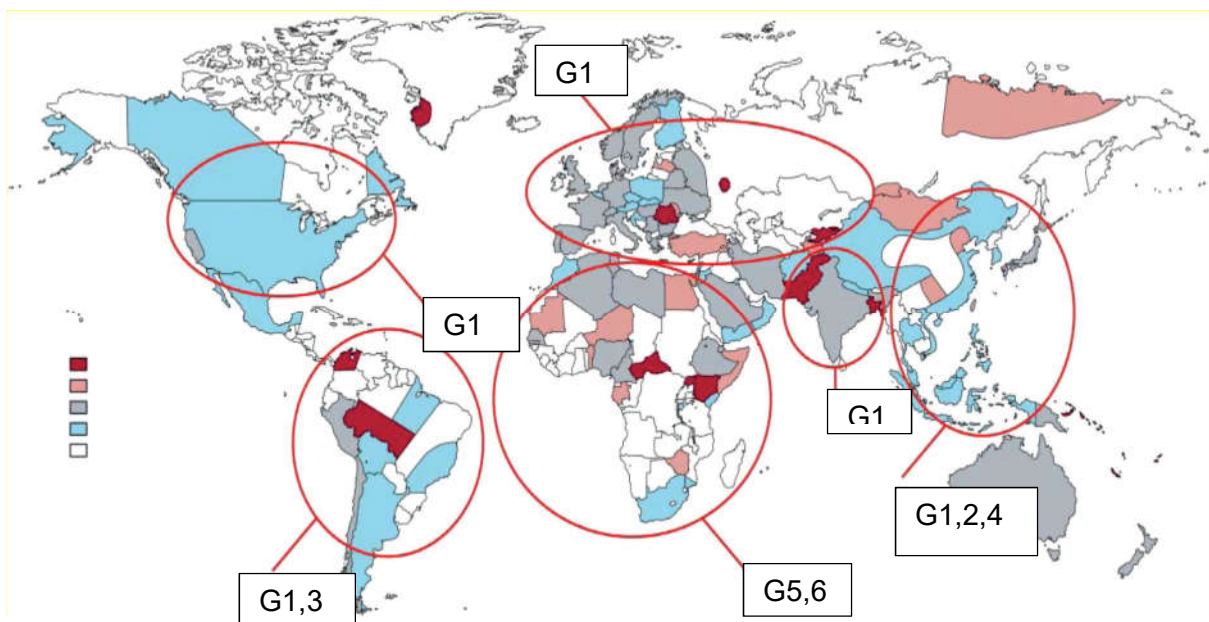
Các đường truyền của HDV cũng tương tự như các đường truyền của HBV và điều quan trọng cần nhấn mạnh rằng sự truyền bệnh HDV không thể xảy ra khi không có HBsAg. HDV được lây truyền hiệu quả qua các đường toàn thân thông qua tiếp xúc máu và các chất dịch cơ thể khác. Các đường truyền chủ yếu là sử dụng thuốc tiêm và tiếp xúc tình dục, nhưng lây lan trong gia đình đã được báo cáo trong các trận dịch. Sự lây nhiễm chu sinh không phải là đường phổ biến và điều này giải thích tỷ lệ thấp tỷ lệ lây nhiễm HDV ở một số nước Châu á.

Bảng 1. Khuyến nghị về dự phòng sau phơi nhiễm cho nhân viên y tế sau khi tiếp xúc với HBV.

Tình trạng tiêm chủng và kháng thể của nhân viên y tế đã tiếp xúc bệnh	Nguồn tiếp xúc và Điều trị		
	HBsAg (+)	HbsAg(-)	Không xét nghiệm
Chưa tiêm chủng	HBIG _a × 1 và bắt đầu vaccin HBV	Bắt đầu vaccine HBV	Bắt đầu vaccin HBV
Đã tiêm chủng trước đó và có kháng thể	Không điều trị	Không điều trị	Không điều trị
Vaccin chưa có kháng thể	HBIG × 1 và bắt đầu vaccin HBV hay HBIG × 2	Không điều trị	Không điều trị
Có hay không có kháng thể, không được biết	Kiểm tra người tiếp xúc, Anti-HBs, nếu hiệu giá > 10 triệu IU /	Không điều trị	Kiểm tra người tiếp xúc, Anti-HBs, nếu hiệu giá > 10 triệu IU / mL, không cần điều

	mL, không cần điều trị. Nếu không đủ, chích HBIG × 1 và vắc-xin		trị. Nếu không đủ, chích HBIG × 1 và vắc-xin
--	---	--	--

*a*Dose của hepatitis B immune globulin (HBIG) là 0.06 mL/kg tiêm bắp.



Cao
 Trung bình
 Thấp
 Rất thấp
 Không đủ dữ liệu

Hình 1. Tỷ lệ nhiễm virus viêm gan D mạn tính trên toàn thế giới. Tám kiểu gen HDV đã được báo cáo. Kiểu gen HDV 1 được tìm thấy trên toàn thế giới, trong khi genotype 2 được tìm thấy ở Nhật Bản, Đài Loan và vùng Yakutia của Nga. Kiểu gen 3 - kiểu gen đa dạng nhất - phổ biến ở Lưu vực Amazon, trong khi genotype 4 được tìm thấy ở Đài Loan và Nhật Bản. Các kiểu gen HDV 5-8 được tìm thấy ở các cá nhân có nguồn gốc châu Phi.

2.Kiểu gen

Tỷ lệ toàn cầu của HDV và phân phối của các loại kiểu gen HDV được trình bày trong hình 1. Ít nhất tám kiểu gen đã được mô tả, với địa lý phân bố khác nhau. HDV genotype 1 phân bố trên toàn thế giới và là loại gen chiếm ưu thế ở châu Âu và Bắc Mỹ. HDV kiểu gen 2 được tìm thấy ở Viễn Đông-Nhật bản, Đài Loan, và vùng Yakutia của Nga. HDV kiểu gen 3 được tìm thấy ở Nam Mỹ và các khu vực xung quanh lòng chảo Amazon. HDV genotype 4 thì thấy ở Đài Loan và Nhật bản. Kiểu Gen 5-8 được tìm thấy ở châu Phi.

3.Diễn tiến Lâm sàng

Viêm gan delta cấp tính xảy ra dưới hai dạng: đồng thời với HBV (đồng nhiễm) hoặc sau nhiễm trùng viêm gan B mạn tính (superinfection). Thể cấp tính của HDV không thể phân biệt được với bệnh viêm gan B dựa trên biểu hiện lâm sàng và mô học gan. Các giai đoạn lâm sàng của đồng nhiễm phụ thuộc vào virus nào chiếm ưu thế trong giai đoạn cấp tính. Đồng nhiễm HDV thường xuất hiện với một bệnh viêm gan nặng kèm bệnh vàng da. Đôi khi có hai giai đoạn viêm gan, lần đầu tiên do sự nhân lên cao nhất của HBV và lần thứ hai đến đỉnh trong bản sao HDV. Superinfection thường dẫn đến viêm gan cấp tính ở người mang HBV mạn tính và có thể thúc đẩy gan mất bù. Đây có thể là biểu hiện đầu tiên của một người mang mầm bệnh mạn tính không biết chẩn đoán của mình. Các đặc điểm lâm sàng của viêm gan mạn tính D không thể phân biệt được với các dạng khác của mạn tính viêm gan siêu vi. Một dấu hiệu để chẩn đoán có thể là ALT cao mức độ với nồng độ HBV DNA thấp do ức chế sao chép HBV bằng HDV. Vì sự tiến triển nhanh đến xơ gan, bệnh nhân viêm gan D mạn tính thường hiển thị bằng các dấu hiệu của xơ gan như lách to, globulin tăng cao và đáp ứng tự miễn như kháng thể kháng nhân và yếu tố thấp khớp.

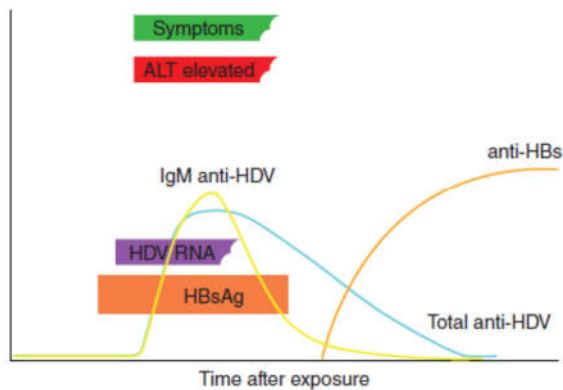
4.Huyết thanh học HDV

Các giai đoạn huyết thanh của đồng nhiễm cấp tính HDV và superinfection khác nhau (Hình 2 và 3). Giải thích huyết thanh học HDV được thể hiện trong Bảng .2.

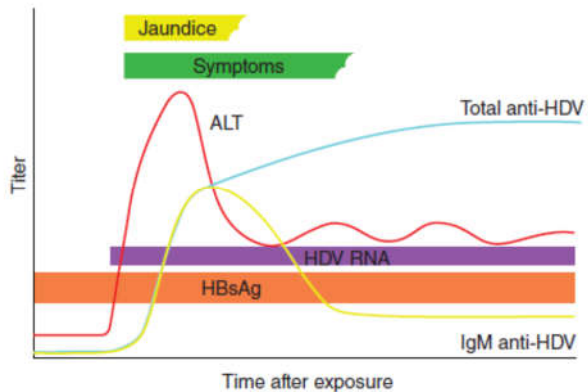
5.Đồng nhiễm

Trong quá trình đồng nhiễm, các dấu hiệu của HBV thường được phát hiện đầu tiên, sau đó là các dấu hiệu huyết thanh học cho HDV. Chẩn đoán đồng nhiễm cấp tính phụ thuộc vào phát hiện Anti HDV IgM, HBsAg và AntiHBcIgM.

Hình 2



Hình 3



Hình 2. Cấu trúc huyết thanh của đồng nhiễm HDV / HBV. Các markers huyết thanh của HBV thường được phát hiện trước, sau đó là của HDV. Sự hiện diện của anti-HBc IgM là một phát hiện quan trọng đồng nhiễm HDV và điểm đánh dấu phân biệt đối xử để phân biệt HDV coinfection từ superinfection. Trong giai đoạn sớm đồng nhiễm, kháng nguyên D (HDAg) không thể phát hiện được trừ khi viêm gan nặng, nhưng trong vòng 1–2 tuần, kháng thể kháng viêm gan D (anti-HDV) có thể phát hiện được. IgG Anti-HDV thường bị trì hoãn trong vài tuần sau khi khởi phát và trong một số trường hợp chỉ hiện diện thoáng qua trong giai đoạn hồi phục. Các phản ứng kháng thể muộn và kém trong đồng nhiễm cấp tính làm cho chẩn đoán khó khăn. Đó là khuyến khích để thực hiện kiểm tra lặp lại cho anti-HDV IgM để xác nhận đồng nhiễm HDV. HDV RNA có thể được phát hiện sớm trong quá trình đồng nhiễm.

Hình 3. Cấu trúc huyết thanh của nhiễm siêu vi HDV / HBV. Sự siêu bội nhiễm cấp tính xảy ra trong bối cảnh viêm gan B mãn tính B. HDAg và HDV RNA có thể được phát hiện sớm trong quá trình nhiễm trùng. Trái ngược với HDV đồng nhiễm, kháng thể IgM và IgG kháng HDV đều xuất hiện sớm trong giai đoạn triệu chứng của bội nhiễm delta cấp tính. IgM kháng HBc thường vắng mặt hoặc có mặt ở mức thấp. Chẩn đoán bội nhiễm delta cấp tính được thiết lập bằng cách phát hiện anti-HDV và HBsAg và không có anti-HBc IgM.

6. Nhiễm HDV cấp trên HBV

Nhiễm cấp tính delta xảy ra trong bối cảnh mãn tính Viêm gan B. Chẩn đoán bội nhiễm delta cấp tính là được thiết lập bằng cách phát hiện anti-HDV và HBsAg và không có IgM kháng HBc.

7. Chẩn đoán

Xét nghiệm viêm gan D cần được xem xét trong kịch bản lâm sàng sau đây:
- Ở những người có bệnh viêm gan B cấp tính các yếu tố nguy cơ bổ sung cho HDV, bao gồm tiền sử tiêm chích ma túy;
- Ở những bệnh nhân bị viêm gan B mãn tính phát triển viêm gan cấp tính không rõ nguồn gốc;

-Ở người bị viêm gan B mãn tính từ các vùng dịch, đặc biệt là những người có biểu hiện nặng viêm gan kéo dài. Một số xét nghiệm có sẵn để chẩn đoán viêm gan delta. Kháng thể kháng HDV

-Tổng (IgM và IgG) và IgM kháng HDV là các xét nghiệm có sẵn trên thị trường xét nghiệm chẩn đoán viêm gan D ở Hoa Kỳ. Các xét nghiệm không được chấp thuận khác bao gồm HDAg, HDV RNA và Hóa mô miễn dịch học (immunohistochemistry) cho HDAg. Bởi vì phát triển kháng thể kháng HDV phổ biến ở những người có HDV, xét nghiệm ban đầu cho chẩn đoán nên được là tổng số anti-HDV. Nhiễm trùng mạn tính nên được xác nhận bằng cách đảo ngược xét nghiệm PCR phiên mã (RT-PCR) cho HDV RNA ở huyết thanh hoặc immunohistochemical nhuộm sinh thiết gan cho HDAg nếu có. Một thử nghiệm âm tính cho tổng số anti -HDV không nhất thiết loại trừ chẩn đoán cấp tính Đồng nhiễm HBV / HDV. Hơn nữa, HDAg có thể không được phát hiện trong sinh thiết gan ở bệnh nhân nhiễm HDV mạn tính , đặc biệt là trong giai đoạn cuối của nhiễm trùng.

Bảng 2. Giải thích Huyết thanh học của nhiễm HDV .

Dấu ấn sinh học	Đồng nhiễm HDV cấp	Nhiễm HDV cấp xảy ra trên nền đã nhiễm HBV	Nhiễm HDV mạn tính
HBsAg	(+)	(+)	(+)
Anti- HBc IgM	(+)	(-)	(-)
HDAg	Xuất hiện sớm, mất nhanh	Xuất hiện sớm, mất nhanh	Không phát hiện
HDV RNA	Xuất hiện sớm, mất nhanh	Xuất hiện sớm, mất nhanh	(+)
Anti-HDV total	Xuất hiện trễ, lượng thấp	Lượng tăng nhanh	Lượng cao
Anti-HDV IgM	Xuất hiện thoáng qua	Lượng tăng nhanh	Thường cao

8.Lịch sử tự nhiên

Tiến triển của đồng nhiễm tự nhiên HDV và HBV thường phụ thuộc vào quá trình nhiễm HBV. Ở người lớn nhiễm cấp tính HBV thường tự giới hạn và đồng nhiễm HDV tự khỏi. Tiến triển đến viêm gan mạn tính là hiếm, xảy ra chỉ trong khoảng 2% trường hợp. Ngược lại, siêu vi HDV của một người mang HBV mạn tính dẫn đến mãn tính trong hơn 90% các trường hợp vì HBsAg đã có mặt để hỗ trợ vòng đời HDV. Những người bị nhiễm siêu vi HDV có khả năng

ức chế sự nhân lên của HDV có một lịch sử tự nhiên tương tự như bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính. Lịch sử tự nhiên của bệnh viêm gan Delta mạn tính thay đổi rất nhiều từ tình trạng mang mầm bệnh không triệu chứng đến bệnh viêm gan nặng. Nói chung, nhiễm HDV có liên quan đến tiến triển xơ gan nhanh hơn so với nhiễm HBV đơn độc (~3 lần cao hơn). Một báo cáo gần đây ước tính tiến triển đến xơ gan và HCC với tỷ lệ hàng năm là ~4% và 2,8%, tương ứng. Tuy nhiên, sau khi xơ gan phát triển, bệnh có xu hướng bùng phát và chạy theo quá trình không ổn định. Tuy nhiên, một báo cáo về 200 bệnh nhân có xơ gan còn bù theo sau trung bình 6,6 năm cho thấy bệnh nhân nhiễm HDV mạn tính có gấp 2,2 lần tăng nguy cơ phát triển mất bù gan và tăng gấp 3,2 lần nguy cơ phát triển HCC so với bệnh nhân nhiễm HBV mạn tính một mình. Dự đoán về mất bù gan là giới tính nữ, lạm dụng rượu và sự sao chép HDV liên tục; Sự sao chép HDV kéo dài là yếu tố dự báo duy nhất về tử vong liên quan đến gan. Tương tự như HBV, nhiễm HDV cấp trên HBV có thể được xem như là các giai đoạn khác nhau. Trong giai đoạn cấp tính, có sự sao chép HDV hoạt động với sự ức chế sự sao chép HBV và tăng nồng độ ALT. Trong giai đoạn mạn tính, sự nhân lên của HDV giảm dẫn đến sự gia tăng sự sao chép HBV và mức ALT tăng vừa phải. Trong giai đoạn muộn, có sự tiến triển đến xơ gan, nơi sự sao chép của một trong hai virus có thể chiếm ưu thế. Khi xơ gan phát triển, bệnh có thể ổn định nhưng bệnh nhân tăng nguy cơ gan mất bù và phát triển HCC. Giống như kiểu gen HBV, HDV genotypes đã được hiển thị để ảnh hưởng đến kết quả nhiễm trùng. Bệnh nhân có genotype 1 đã được báo cáo là có tỷ lệ thuyên giảm thấp hơn và có nhiều kết quả bất lợi hơn so với bệnh nhân có kiểu gen HDV 2. Genotype 3 có liên quan đến sự bùng phát của bệnh viêm gan nặng kèm bệnh vàng da (bệnh sốt La Brea), dẫn đến viêm gan tối cấp và tử vong lưu vực sông Amazon. Bệnh nhân có kiểu gen 4 thường có bệnh nhẹ. Vai trò của kiểu gen 5-8 đối với kết quả nhiễm HDV chưa được nghiên cứu. Liệu các kiểu gen HBV có ảnh hưởng đến kết quả nhiễm HDV hay không thì chưa biết.

9. Điều trị

Mục tiêu của điều trị viêm gan D là loại trừ hoặc duy trì sự ức chế dài hạn cả HDV và HBV để ngăn chặn sự phát triển của xơ gan, gan mất bù và tử vong do nhiễm HDV mạn tính. Thật không may, không có cách điều trị hiệu quả cho bệnh viêm gan D. Thuốc duy nhất được chấp thuận hiện nay để điều trị viêm gan D mạn tính là interferon alfa. Hiệu quả nhất liều lượng và thời gian của interferon tiêu chuẩn không rõ ràng. Đề xuất của chuyên gia là sử dụng 9 triệu IU ba lần mỗi tuần hoặc 5 triệu IU mỗi ngày trong 1 năm. Chỉ có một số ít bệnh nhân được điều trị bằng interferon alfa khỏi bệnh nhiễm HDV. Phân tích tổng hợp năm thử nghiệm so sánh có điều trị interferon và không điều trị (bao gồm

tổng cộng 169 người tham gia) kết luận rằng interferon có hiệu quả trong việc ức chế sao chép virus và cải thiện bệnh gan hoạt động ở một số ít bệnh nhân, nhưng cải thiện này hiếm khi được duy trì ở phần lớn bệnh nhân. Peginterferon alfa có vẻ hiệu quả hơn interferon tiêu chuẩn để điều trị viêm gan D mạn tính, nhưng dữ liệu bị hạn chế. Một vài nghiên cứu được công bố về peginterferon alfa-2b dùng trong 48–72 tuần cho thấy đáp ứng ức chế virus kéo dài 6 tháng sau điều trị là 17–43%. Tỷ lệ đáp ứng dài hạn không có sẵn. Có các báo cáo giai thoại về điều trị khỏi HDV và HBsAg với interferon / peginterferon kéo dài nhưng nhiều bệnh nhân cần giảm liều hoặc ngừng điều trị do tác dụng phụ, vì vậy đây không phải là cách tiếp cận thực tế cho phần lớn bệnh nhân.

Peginterferon được đánh giá một mình hoặc kết hợp chỉ dùng adefovir hoặc adefovir ở bệnh nhân HDV. Ức chế sao chép HDV đã được quan sát trong 25% bệnh nhân ở cả hai nhóm với peginterferon nhưng không có bệnh nhân nhận đơn trị liệu adefovir. Những dữ liệu này cho thấy không có lợi thế khi kết hợp peginterferon với một chất tương tự nucleotide trên peginterferon một mình, và liệu pháp điều trị nucleotide đó không hiệu quả. Ghép gan với việc sử dụng viêm gan B globulin miễn nhiễm là một lựa chọn cho bệnh nhân bị bệnh gan mất bù. Kết quả cấy ghép gan cho nhiễm HDV mạn tính tốt hơn so với nhiễm HBV mạn tính và có thể chữa trị cho cả hai bệnh. Tỷ lệ tái nhiễm ghép là <10% với việc sử dụng viêm gan B globulin miễn dịch và các chất tương tự nucleoside uống. Một số tác nhân mới đang được đánh giá để điều trị viêm gan D. Một trong số đó là một chất ức chế đặc hiệu của quá trình prenyl hóa của HDV Ag lớn, đây là một bước quan trọng cho việc tập hợp virus và bài tiết.

Lonafarnib, một chất ức chế farnesyltransferase, được đánh giá ở 2 liều (100 mg / ngày và 200 mg / ngày) ở 14 bệnh nhân có HDV. 200 mg liều của lonafarnib, được cung cấp hai lần mỗi ngày trong 28 ngày, kết quả trong huyết thanh mức trung bình HDV RNA giảm 1,54 log IU / mL. Một thuốc khác là chất ức chế nhập HBV, myrcludex B

Là chất ngăn chặn các thụ thể HDV natri taurocholate cotransporting polypeptide. Myrcludex B được điều trị cho 24 bệnh nhân, hoặc là đơn trị liệu (2 mg tiêm dưới da hàng ngày) hoặc kết hợp với peginterferon alfa-2a và so sánh với peginterferon alfa-2a cho 24 tuần. Trong số những bệnh nhân nhận myrcludex, 2/7 bệnh nhân nhận đơn trị liệu và 5/7 nhận liệu pháp phối hợp đã trở thành HDV RNA âm so với đến 2/7 bệnh nhân dùng peginterferon alfa-2a (một bệnh nhân bệnh nhân trong mỗi nhóm có HDV RNA âm tính lúc ban đầu; họ đã bị loại trừ khỏi phân tích). Myrcludex B dung nạp tốt cả đơn trị liệu và phối hợp với pegylated IFN. Một polymer axit nucleic (REP 2139- Ca), có khả năng liên kết HBsAg, được đánh giá một mình trong 15 tuần và sau đó kết hợp với peginterferon trong 15 tuần, sau đó peginterferon được tiếp tục trong tổng

số 48 tuần trong một nghiên cứu nhỏ bệnh nhân viêm gan D mạn tính. Tất cả những người tham gia ($n = 12$) có giảm HBsAg huyết thanh trong đơn trị liệu từ 1-5 log₁₀ units. Các mức RNA HDV cũng giảm và thường song song với sự sụt giảm Nồng độ HBsAg. Năm trong số mười hai bệnh nhân đã loại bỏ được HDV RNA. Điều trị bằng REP 2139-Ca nói chung là an toàn và dung nạp tốt . Các cách tiếp cận mới khác, bao gồm cả việc sử dụng antisense lignonucleotides, đang được phát triển.