

Paula Tuma

Prognóstico Clínico de Pacientes Co-infectados com os Vírus da Hepatite Delta e B com e sem Infecção pelo HIV: na Era da Terapia Antiretroviral de Alta Atividade (HAART) a Infecção pelo HIV Ainda Piora o Desfecho Clínico dos Pacientes?

Dissertação apresentada á Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina para obtenção do título de Mestre em Ciências.

São Paulo

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

Paula Tuma

Prognóstico Clínico de Pacientes Co-infectados com os Vírus da Hepatite Delta e B com e sem Infecção pelo HIV: na Era da Terapia Antiretroviral de Alta Atividade (HAART) a Infecção pelo HIV Ainda Piora o Desfecho Clínico dos Pacientes?

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Sobhie Diaz

São Paulo

2009

Tuma, Paula.

Prognóstico Clínico de Pacientes Co-infectados com os Vírus da Hepatite Delta e B com e sem Infecção pelo HIV: na Era da Terapia Antiretroviral de Alta Atividade (HAART) a Infecção pelo HIV Ainda Piora o Desfecho Clínico dos Pacientes?

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, Programa de Pós Graduação em Infectologia.

Título em Inglês: Outcome of Chronic Hepatitis Delta in the HAART Era: Does HIV-infection Still Worsen Clinical Prognosis?

1. HIV/AIDS 2. Hepatitis Delta 3. HAART 4. Tenofovir

Universidade Federal de São Paulo

Escola Paulista de Medicina

Departamento de Medicina

Chefe do Departamento de Medicina

Prof. Ângelo Amato Vincenzo de Paola

Chefe da Disciplina de Infectologia

Prof. Eduardo Alexandrino Sérvolo de Medeiros

Coordenação do Curso de Pós Graduação da Disciplina de Infectologia

Prof. Ricardo Sobhie Diaz

Paula Tuma

Prognóstico Clínico de Pacientes Co-infectados com os Vírus da Hepatite Delta e B com e sem Infecção pelo HIV: na Era da Terapia Antiretroviral de Alta Atividade (HAART) a Infecção pelo HIV Ainda Piora o Desfecho Clínico dos Pacientes?

Banca Examinadora:

Prof. Dr. David Salomão Lewi

Prof. Dra. Ester Cerdeira Sabino

Prof. Dra. Shirley Vasconcelos Komninakis

Suplente:

Prof. Dr. Celso Francisco Hernandez Granato

São Paulo

2009

Agradecimentos

Aos meus pais, Magda e Rachid, por estarem ao meu lado em todos os momentos da minha vida.

Ao meu marido, Eduardo, por encher a minha vida de doçura e alegria.

Às minhas irmãs, Thalita, Amanda e Bruna, por serem as melhores companheiras e amigas que poderia ter.

Ao meu orientador, Prof. Ricardo Diaz, pelo acolhimento em meu regresso e apoio em toda minha trajetória científica.

Ao Paulo Abrão pelo apoio em todo esse caminho.

Aos colegas e amigos do Hospital Carlos III pelo companheirismo e amizade.

Índice

Introdução	01
Objetivos	06
Métodos	06
Resultados	10
Discussão	13
Referencia Bibliográfica	17
Tabelas	24
Comunicações Relacionadas ao Projeto	26

Resumo

Embora não muito comum, o curso clínico da co-infecção do vírus da hepatite B (VHB) e do vírus da hepatite delta (VHD) geralmente é pior. Um prognóstico ainda pior pode ser esperado em pacientes co-infectados HBV-HDV e com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Entretanto, existem poucos dados na literatura sobre o tema, especialmente na era HAART. Nesse estudo, um total de 26 pacientes com co-infecção HBV-HDV, 16 HIV-positivos e 10 HIV-negativos, foram retrospectivamente analisados. Parâmetros hepáticos e virológicos de laboratório na última visita (ALT, HBV-DNA e HDV-RNA) foram comparados entre os grupos. É importante ressaltar que todos pacientes infectados pelo HIV haviam recebido, sempre no contexto do HAART, medicamentos orais com atividade anti-VHB por um período prolongado de tempo. Contudo, esse foi o caso de somente dois indivíduos HIV-negativos. A proporção de pacientes com fibrose hepática avançada foi comparável nos dois grupos (40% em ambos) assim como, a taxa de mortalidade. Nós fazemos a hipótese de que a terapia anti-VHB por tempo prolongado no contexto do HAART, poderia beneficiar o prognóstico hepático dos pacientes infectados pelos vírus HIV-HBV-HDV.

Introdução

O vírus da Hepatite Delta (VHD) foi identificado em 1977, como um agente satélite capaz de infectar sujeitos com antígenos de superfície positivo (AgHBs) [1]. A prevalência atual da infecção pelo VHD é de aproximadamente 5%, o que corresponde a um total de 15 milhões de pessoas infectadas pelo vírus da Hepatite B (VHB) e co-infectados com o VHD em todo o mundo. Essa prevalência é particularmente mais alta no caso de pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), e ocorre em até 8% dos pacientes carreadores do AgHBs devido a freqüente coincidência de risco sexual e de sangue nessa população [2].

A associação da hepatite delta em sujeitos com hepatite B crônica (HBC) tem grande impacto, pois o prognóstico clínico da HBC é significativamente pior quando associada à infecção pelo VHD [3], não somente em termos de uma progressão mais rápida para cirrose e descompensação hepática, mas também pelo maior risco de desenvolvimento de carcinoma hepatocelular [4]. Estudo que avaliou 134 pacientes co-infectados HIV-VHB encontrou uma chance 7 vezes maior de evolução à fibrose hepática avançada (F3-4 do escore de Metavir) quando o paciente era co-infectados com o VHD [3]. Essa observação é comprovada pela prevalência de cirrose hepática entre pacientes com infecção pelo VHD. Em uma coorte de pacientes com infecção pelo HIV, enquanto a prevalência de cirrose entre pacientes com infecção pelo VHB era de 6,1%, a prevalência em pacientes com infecção pelos VHB-VHD era 6 vezes maior [5]. É bem conhecido, também, que a infecção pelo HIV teve influência na alta prevalência de cirrose encontrada nessa coorte. Visto que a

infecção pelo HIV é um fator bem determinado de aumento na taxa de progressão da fibrose hepática, [6] aumentando a morbidade e mortalidade em pacientes com hepatite B crônica (HBC) [7-9].

Desde o advento da terapia antiretroviral de alta atividade (HAART) a mortalidade de causa hepática tornou-se a principal causa de morte não relacionada à síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) [10]. Desse modo, doença hepática grave pode ser esperada em pacientes infectados pelo HIV e co-infectados com VHB-VHD [5,11,12]. Os mecanismos pelos quais a infecção pelo HIV ocasiona uma progressão acelerada da fibrose hepática ainda não são totalmente estabelecidos. E embora o uso de determinados antiretrovirais possa estar envolvido nessa progressão [13,14], a própria infecção pelo HIV parece ser a principal responsável por essa acelerada evolução.

Uma das principais hipóteses de como a infecção pelo HIV altera o curso da progressão da fibrose hepática seria que a infecção pelo HIV aumenta a translocação bacteriana intestinal. Um marcador da translocação bacteriana é o nível de lipopolisacarídes (LPS), um produto bacteriano. Em uma comparação entre indivíduos HIV – positivos e negativos, o nível de LPS foi marcadamente superior em pacientes HIV – positivos. Por outro lado, o nível de LPS não estava aumentado em indivíduos mono-infectados pelo vírus da hepatite C (VHC), demonstrando que a translocação bacteriana está relacionada à infecção pelo HIV e não pelo VHC [15]. Portanto, o mecanismo relacionado à acelerada taxa de progressão da fibrose hepática pode estar relacionado ao aumento da translocação bacteriana proporcionado pelo HIV. O estudo sugere que a infecção pelo HIV leva a ativação imune e depleção dos linfócitos CD4

do tecido gastrointestinal principalmente nos primeiros meses de infecção [16]. Essa depleção de CD4 rompe a integridade do epitélio, aumentando a translocação bacteriana, e assim aumentando a ativação imune [17].

A translocação bacteriana, através do aumento do LPS circulante, afeta diretamente o tecido hepático, em particular, as células de Kupfer. O LPS livre é capaz de ligar-se às células de Kupfer, ativando uma cascata de sinalização inflamatória. Inicialmente, o “toll like receptor” 4 e o fator de transcrição NFκB são ativados o que gera a ativação das interleucinas 1, 6 e 12; além do fator de necrose tumoral-alfa (TNF-α) [18].

Outros mecanismos que foram descritos principalmente na co-infecção HIV-VHC podem estar envolvidos também na evolução da fibrose hepática em pacientes co-infectados HIV-VHB. Recente estudo demonstrou, em modelo “in-vitro”, que a glicoproteína 120 e o HIV inativo aumentam a replicação do VHC e aumentam a expressão do fator transformador de crescimento beta-1 (TGF-β1) [19]. Estudos demonstram correlação direta entre TGF-β1 e fibrose hepática [20]. A neutralização desse modelo por anticorpos contra os receptores CCR5 ou CXCR4, sugere que esses receptores possam participar desse mecanismo [19]. O fator de crescimento semelhante à insulina, também parece estar envolvido, visto que foi recentemente correlacionado com fibrose hepática avançada em mulheres co-infectadas HIV-VHC [21].

As principais formas de diminuir o impacto dessa acelerada evolução da fibrose hepática ocasionada pela infecção pelo HIV são: o tratamento da hepatite viral subjacente e o uso de HAART. Em relação ao tratamento da hepatite crônica B, inúmeros estudos demonstraram uma associação direta entre carga viral do

VHB e risco de desenvolvimento de complicações hepáticas relacionadas ao VHB [22,23]. Portanto, a terapia de supressão da replicação do VHB pode diminuir a taxa de progressão da fibrose hepática e degeneração maligna. O benefício clínico sobre a progressão da doença hepática dos inibidores orais da polimerase do VHB foi particularmente observado em pacientes infectados pelo HIV, muitos dos quais receberam medicamentos com atividade dupla anti-HIV e anti-HBV (lamivudina e/ou tenofovir) por períodos prolongados [24].

Um estudo com 2041 pacientes avaliou o impacto da lamivudina como parte do HAART no risco de morte de causa hepática; o uso de HAART foi associado a uma redução na mortalidade de causa hepática de aproximadamente 33% em um seguimento de 4 anos [25]. Mialhes *et al*, reportaram a soroconversão para anti-HBe ou anti-HBs em 12/82 pacientes co-infectados em uso de HAART [26]. Especula-se que essas observações podem estar relacionadas ao fato de que uso de HAART, com atividade dupla anti-HIV e anti-VHB, seja capaz de reconstituir a atividade funcional das células CD-8 específicas para o VHB [27].

Esse benefício é claramente maior com o uso do tenofovir do que com a lamivudina, pois as taxas de resistência a lamivudina são extremamente elevadas e seu uso em monoterapia é proscrito. O uso de tenofovir esteve relacionado com uma diminuição na progressão da fibrose hepática e em alguns casos, inclusive, com a regressão de fibrose de graus moderados e graves [24,28]. Em uma coorte de pacientes co-infectados pelos HIV-VHB em tratamento com tenofovir e emtricitabina como parte do HAART, pacientes com CD4 elevado foram randomizados para interrupção do tratamento ou para continuar ininterruptamente. A interrupção do tratamento em pacientes co-

infectados HIV-VHB foi associado com a progressão da doença e rebote da replicação do VHB, demonstrando claramente o benefício da terapia dupla [29] e contra-indicando sua interrupção.

Embora não se espere atividade específica anti-VHD dos inibidores da polimerase orais, um estudo recente demonstrou que a terapia prolongada do tratamento anti-VHB em pacientes triplamente infectados VHB-VHD-HIV esteve associada a redução progressiva nos títulos séricos de VHD [30], provavelmente dependente de uma diminuição da regulação (“down regulation”) da expressão do AgHBs em pacientes com níveis de DNA-VHB suprimidos por fármacos. Essa observação tem implicação clínica importante visto que a única terapia aprovada para o tratamento da infecção pelo VHD é o interferon. Entretanto, embora o uso dos interferon pegilados aumente as chances de cura, o índice de rebote viral após a suspensão do fármaco ainda é muito elevado [31]. Além disso, espera-se uma resposta ainda mais pobre em pacientes infectados pelo HIV [32]. Sendo assim, os pacientes com falha ao interferon não tem outra perspectiva terapêutica.

Nesse contexto, agentes orais anti-VHB poderiam ser usados como uma forma de diminuir a velocidade de progressão da enfermidade. Entretanto, existe pouca informação sobre como a terapia anti-VHB pode afetar o desfecho clínico da co-infecção VHB-VHD, tanto em sujeitos com ou sem infecção pelo HIV. Nesse estudo comparamos pacientes co-infectados HBV-HDV infectados ou não pelo HIV, avaliando o impacto da infecção pelo HIV na era HAART; que frequentemente associa medicamentos também com atividade anti-HBV.

Objetivos

O principal objetivo desse estudo foi comparar o prognóstico clínico de pacientes co-infectados VHB-VHD, com e sem infecção pelo HIV. Essa avaliação pretende rever o impacto da infecção pelo HIV no desfecho clínico entre pacientes co-infectados VHB-CHD, na era do uso amplo de HAART.

Como objetivo secundário foi avaliado o grau de fibrose hepática, utilizando elastometria transitória e FIB-4.

Métodos

Desenho do estudo, seleção dos pacientes e desfechos.

Nós realizamos um estudo de coorte retrospectivo, que analisou pacientes com infecção pelo VHD, regularmente atendidos no Hospital Carlos III em Madrid, Espanha entre 1998 a 2008. Foram identificados todos pacientes infectados pelo VHB-VHD (definido como AgHBs positivo e anticorpos para VHD positivos com HDV-RNA detectável em sangue por um período maior que seis meses). Pacientes com história de abuso passado ou atual de álcool (definido como ingestão alcoólica >50g por dia) e com reação em cadeia pela polimerase (PCR) para o vírus da hepatite C (VHC) positiva foram excluídos dessa análise. Dados de laboratório foram registrados na última visita hospitalar, pois dados da visita inicial eram muito diversos entre os pacientes.

O desfecho primário foi a avaliação de eventos clínicos como descompensações hepáticas e mortalidade global (relacionados ou não à doença hepática). Dados de mortalidade foram sistematicamente obtidos através da base de dados espanhola de mortalidade. Descompensação

hepática foi definida como quadro diagnosticado de ascite, encefalopatia hepática e peritonite bacteriana espontânea.

Como desfecho secundário, a fibrose hepática foi avaliada, medida por elastometria transitória ou FIB-4. Pacientes foram classificados segundo a positividade para o HIV: HIV - positivo e HIV - negativo.

Elastometria Transitória (FibroScan®, Echosens, Paris). A elastometria transitória foi realizada seguindo instruções do fabricante: um mínimo de 10 medidas válidas através de um espaço intercostal na posição anatômica do lobo hepático direito. Os pacientes foram posicionados em decúbito supino com o braço direito em abdução e a sonda do aparelho foi aplicada entre as costelas. O valor mediano foi considerado representativo da rigidez hepática e foi expresso em Kilospascals (KPa). O ponto de corte utilizado para relacionar a rigidez hepática estimada pela elastometria transitória com o escore de Metavir foi F0-1: menor que 7.1 KPa, F2: entre 7,0-9,5 KPa, F3: entre 9,4-14,6, F4: acima de 14,5 KPa [33,34]. Valores equivalentes a escore de Metavir de F3-4 foram considerados como fibrose avançada. O exame foi considerado válido se a taxa de sucesso fosse $\geq 70\%$ e o intervalo entre quartis (IQR) fosse menor que um terço do valor mediano da rigidez hepática. Exames considerados não válidos foram excluídos da análise. Todos os exames foram realizados por três operadores, utilizando um único aparelho.

FIB-4. O índice FIB-4 foi calculado de acordo com fórmula original: [idade x AST [IU/L] / (contagem plaquetária [$10^9/L$]) x (ALT [IU/L])^{1/2}]. Para o índice FIB-4, valores acima de 3,25 foram considerados como diagnósticos de fibrose avançada. A acurácia do FIB-4 para confirmar a existência de fibrose hepática

avançada é 0,77 em pacientes com infecção por HIV e 0,84 em pacientes sem infecção por HIV [35-37]. Em pacientes especificamente com infecção pelo VHB, o índice FIB-4 apresenta acurácia de 0,81 [38]. A correlação diagnóstica (r) entre a elastometria transitória e o índice FIB-4 é de aproximadamente 0,73 em pacientes co-infectados VHC-HIV [37].

Métodos de laboratório. O nível sérico de AgHBs e AgHBe foram analisados por método comercial de ensaios imuno-enzimáticos (EIA) usando AxSYM HBsAg (v2), AxSYM HBeAg (2.0) e AxSym anti-HBe, respectivamente (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA). Pacientes foram considerados cronicamente infectados pelo VHB quando AgHBs era positivo por mais de seis meses. Nível sérico de antígeno do VHD, anticorpo total do VHD e imunoglobulina M (IgM) foram analisados utilizando RADIM HDVAg, HDVAb and HDVIgM EIA kits (Radim Iberica, Barcelona, Espanha). A extração de HBV-DNA e HDV-RNA foi realizada usando Kit Qiagen (Qiagen, Mannheim, Alemanha), seguindo as instruções do fabricante. O nível sérico de HBV-DNA foi quantificado usando PCR em tempo real (Roche Cobas Taqman, Barcelona, Espanha), que tem um limite de detecção de 10 UI/mL. O nível sérico de HDV-RNA foi quantificado utilizando reação em cadeia de polimerase em tempo real (PCR-RT) de desenvolvimento próprio baseada em protocolo modificado descrito em outra publicação [39] e que tem um limite de detecção de 100 cópias/mL. Resumidamente, a PCR foi realizada usando “primers” específicos 5'-TGG CGC CGG CTG GCA ACA TTC-3' e 5' AAG GAA GGC CCT CGA GAA CAA GAG-3' e enzima transcriptase reversa AMV (Promega, Madrid, Spain.). Foram utilizadas as seguintes condições: 48 graus por 45 minutos (min.), 94

graus por 2 min. e 15 ciclos repetidos de (94 graus por 30 segundos (s), 55 graus por 30s e 72 graus por 1 min.). O produto da PCR foi, então, purificado em um filtro Millipore (Millipore, Madrid, Spain.) e quantificado usando um termociclador (LightCycler, Roche.) usando os primers 5'-TGG CGC CGG CTG GCA ACA TTC-3' e 5'-TTT CCT CTT CGG GTC GGC ATG G-3' e sonda 5'-6-FAM-ATG CCC AGG TCG GAC CGC G-BHQ1a-3'. O genótipo do VHD foi realizado por seqüenciamento direto do produto amplificado por PCR e o genótipo do VHB foi realizado por Inno-Lipa (Innogenetics, Ghent, Belgica).

Métodos Estatísticos.

As medias foram comparadas com o teste t-student e as proporções com o teste chi-quadrado. Associações entre a positividade do HIV e desfechos foram realizadas por regressão logística e análise univariante de ANOVA. Tendências na rigidez hepática foram analisadas por regressão linear. Em todos os casos, significância foi estabelecida em 5%. Toda a análise estatística foi realizada com o "Statistical Program for Social Sciences" (SPSS 15.0 for Windows; SPSS., Inc., Chicago, IL).

Resultados

Um total de 30 pacientes Caucasianos cronicamente infectados pelo VHB-VHD foi identificado, 18 HIV - positivos e 12 HIV - negativos. Quatro pacientes, 2 pacientes de cada grupo, foram excluídos por apresentarem HCV-RNA detectável. Então, ao final foram analisados dados de 16 pacientes HIV - positivos e 10 HIV - negativos. Nenhum paciente com abuso de álcool foi identificado após entrevista pessoal.

Os principais dados demográficos dessa população estratificados pela positividade do HIV estão demonstrados na Tabela 1. A proporção de homens (73 vs. 31% [p=0.04]) e usuários de droga intravenosa (88 vs 30% [p=0.008]) foi maior entre os pacientes HIV-positivos quando comparados com pacientes HIV-negativos. Havia mais indivíduos heterossexuais entre HIV - negativos (40%) do que entre HIV - positivos (6%). A positividade do AgHBe foi comparável entre indivíduos HIV - positivos e negativos (73 vs 80% [p=0.2]). A proporção entre o genótipo A do VHB entre sujeitos HIV - positivos e HIV - negativos foi respectivamente de 25% e 10% (p=0,08). O genótipo I do VHD estava presente em todos pacientes analisados.

O seguimento ambulatorial mediano entre todos pacientes co-infectados com VHB-VHD foi de 8 anos, sem diferenças de seguimento de acordo com a positividade do HIV. Interessantemente, todos os 16 pacientes infectados pelo HIV receberam tratamento com lamivudina e 15 pacientes HIV - positivos tiveram a terapia modificada para tenofovir associado a lamivudina ou emtricitabina, sempre no contexto da terapia anti-retroviral de alta potencia (HAART). Por outro lado, 6 em 10 pacientes HIV - negativo haviam recebido

tratamento anti-HBV; 2 pacientes receberam adefovir por mais de um ano e 4 interferon alfa por um ano. Nos últimos 4 casos, a terapia fora indicada especificamente para tratamento da hepatite delta.

É importante notar que pacientes infectados pelo HIV foram tratados com agentes anti-HBV orais por período mais prolongado que pacientes HIV negativos (mediana de 39 vs 13 meses [p=0.02]). No momento da última visita todos os 16 pacientes infectados pelo HIV, mas somente 2 (20%) pacientes HIV - negativos estavam sob tratamento com agentes orais anti-HBV (p=0,001). Dados de laboratório na última visita (**Tabela 1**) indicavam que o nível de HBV-DNA e HDV-RNA era semelhante nos dois grupos. A proporção de pacientes com níveis séricos de HBV-DNA era de 88 e 70% [p=0,3] entre pacientes HIV - positivos e HIV - negativos. Testes de função hepática revelaram que, apesar da mediana dos valores de alanina transferase (ALT) serem comparáveis entre HIV - positivos e negativos (52 vs 41 UI/mL [p=0.2]), a mediana da contagem de plaquetas foi significativamente mais baixa entre HIV - positivos do que entre os negativos (88 vs 188 por cm³ [p=0,04]).

A proporção de pacientes com fibrose hepática avançada (Metavir F3-4) no grupo de pacientes HIV - positivos e HIV - negativos, estimada tanto por elastometria transitória (40 e 40%, respectivamente) ou pelo escore FIB-4 (43 e 57%, respectivamente) foi comparável nos dois grupos (**Tabela 2**). Cirrose hepática foi diagnosticada em 7 pacientes, 4 (43%) HIV - positivos e 3 (30%) HIV - negativos [p=0.3]. É interessante notar que metade dos pacientes HIV - positivos e todos HIV - negativos foram classificados como Child B ou C.

Sinais de hipertensão portal por ultra-sonografia abdominal estavam presentes em 4 (25%) pacientes HIV - positivos e 6 (60%) HIV - negativos, e varizes esofágicas foram identificadas por endoscopia digestiva alta em um paciente de cada grupo.

Considerando os desfechos clínicos, o risco de desenvolver descompensação hepática foi similar em pacientes HIV-positivos e negativos (RR: 1.25 IC95% [0.28-5.62], p=NS), da mesma forma o risco de hipertensão portal foi similar nos dois grupos (RR: 0,42 IC 95% [0.16-1.12], p=NS), demonstrado na **Tabela 3**.

Entre todos os pacientes, 4 foram á óbito durante o seguimento, todos por complicações hepáticas. Portanto, a taxa de mortalidade foi de 15.4% durante todo seguimento, com uma taxa de mortalidade anual de 1,9 por cem pessoas-ano. A taxa de mortalidade global e relacionada ao fígado também foi similar entre HIV-positivos e negativos (RR: 0.63 IC95% [0.10-3.76] p=NS) e (RR: 0.59 CI₉₅ [0.04-8.41] p= NS), respectivamente (**Tabela 3**).

Discussão

O prognóstico clínico da doença hepática em pacientes com co-infecção VHB-VHD geralmente é ruim. Apesar do risco semelhante para adquirir esses vírus, há pouca informação disponível sobre diferenças no desfecho clínico de pacientes com infecção pelo HIV. Nesse estudo avaliamos um grupo de pacientes co-infectados VHB-VHD que foram retrospectivamente seguidos por período prolongado de tempo. Surpreendentemente, o risco de complicações hepáticas e mortalidade global ou hepática foram comparáveis entre pacientes HIV - positivos e HIV - negativos. Assim como a prevalência de fibrose hepática avançada.

Interessantemente, esses achados coincidem com uma grande proporção de pacientes HIV - positivos recebendo terapia prolongada com agentes orais anti-HBV (lamivudina, emtricitabina e tenofovir), sempre no contexto do uso de HAART, em relação aos pacientes HIV - negativos. É freqüente que pacientes co-infectados não preencham critérios virológicos (nível sérico de HBV-DNA >2,000-20,000 UI/mL) para receber agentes orais inibidores da polimerase do VHB, dado que o VHD inibe a replicação do VHB [40]. Como, somente 2 pacientes HIV - negativos receberam agentes orais anti-HBV (adefovir) e por um curto período de tempo. Como resultado, em nosso estudo, a proporção de pacientes com replicação do VHB suprimida foi maior entre pacientes HIV - positivos (88%) que HIV - negativos (70%).

Uma grande série de pacientes co-infectados com VHB-VHD, que incluiu uma pequena proporção de pacientes infectados pelo HIV, encontrou uma prevalência de cirrose hepática discretamente maior (35%) que a encontrada

em nosso estudo, o que pode ser em parte explicado pela proporção de pacientes (45%) que não recebiam nenhuma terapia antiviral. A taxa de mortalidade foi também maior que a observada em nosso estudo, 3,15 por ano [41]. Um estudo mais recente realizado em Taiwan [42] comparou a infecção crônica do VHB vs VHB-VHD em pacientes com infecção pelo HIV. A prevalência de cirrose ao final do seguimento em pacientes triplamente infectados pelos VHB-VHD-HIV foi, mais uma vez, muito semelhante aos nossos resultados (27%) e, como esperado, muito mais alta que em pacientes co-infectados VHB-HIV (5%). A mortalidade total em pacientes HIV positivos foi 23%, na maioria dos casos (15%) ocasionada por eventos relacionados à AIDS. Embora todos os indivíduos estivessem sob HAART contendo lamivudina, a proporção de pacientes com infecção não controlada pelo HIV foi marcadamente mais alta que em nosso estudo (43% dos pacientes apresentavam HIV-RNA $>5 \log_{10}$ copies/mL).

Em relação à replicação do VHB, existe um benefício claro em diminuir a replicação do VHB, e em pacientes co-infectados VHB-VHD, esse benefício pode ser duplo visto que está associado à diminuição da progressão da fibrose hepática [24,28] e a diminuição sustentada nos níveis séricos de RNA do HDV [30].

Em modelo de cultura de células, a redução dos níveis séricos de VHB traduz uma expressão diminuída de AgHBs, o que em última análise prejudica a montagem e liberação do VHD [43]. De fato, a determinação de ambos os parâmetros, RNA do HDV e AgHBs, foram propostos para monitorar a resposta do VHD a terapia antiviral [44]. Apesar desses dados de laboratório, a

correlação entre o nível da replicação do VHD e morbidade relacionada ao fígado até o momento não foi estabelecida.

Por outro lado, o tratamento específico contra a infecção crônica do VHD é baseado principalmente em interferon alfa subcutâneo por 12 a 24 meses [31]. Essa opção foi utilizada em 40% dos indivíduos HIV – negativos (sem resposta), mas em nenhum dos pacientes infectados pelo HIV. Taxas de respostas mais baixas e chances mais altas de complicações nos últimos vs os primeiros pode explicar essa diferença na conduta [32].

Diferentemente do América do Sul onde o genótipo III do VHD é o mais prevalente [45], na população Européia estudos demonstram, em concordância com nosso estudo, que o genótipo I do VHD é o mais prevalente para uma população de pacientes que foram infectados na Espanha [46,47]. Esse mesmo genótipo é o mais comum entre pacientes infectados pelo HIV-VHB-VHD naquele país [48].

Com respeito aos genótipos do VHB, nossos dados concordam com dados prévios demonstrando que o genótipo D e A são os mais prevalentes na Europa. A distribuição dos genótipos do VHB não parece se modificar entre pacientes co-infectados pelo VHB-VHD [49]. Embora, em nosso estudo o genótipo do VHB não pareceu influenciar no prognóstico clínico dos pacientes, estudo recente observou um nível de carga viral do VHD menor em pacientes co-infectados HBV-HDV associado ao genótipo A do VHB quando comparado com o genótipo D e F [50], entretanto o impacto dessa menor carga viral no prognóstico hepático do paciente ainda é incerto. Uma frequência mais

elevada do genótipo A entre indivíduos infectados pelo HIV foi também, previamente relatada [51].

A natureza retrospectiva e o número relativamente pequeno de pacientes incluídos devem ser considerados como principais limitações do presente estudo. Entretanto, nós acreditamos que as diferenças significativas de tratamento entre pacientes HIV - positivos e HIV - negativos podem explicar a não esperada similaridade entre o desfecho clínico desses dois grupos. Para nós, diferenças significantes na contagem de plaquetas podem não indicar maior disfunção hepática entre HIV - positivos comparados aos negativos, e sim refletir a trombocitopenia relacionada ao HIV em uma população modestamente imunodeprimida, visto que a contagem de CD4 esteve em torno de 200 cel/mm³.

Em conclusão, surpreendentemente, o prognóstico clínico dos pacientes co-infectados pelos VHB-VHD em pacientes infectados pelo HIV sob HAART não foi pior que aquele entre pacientes HIV - negativos. Hipoteticamente, o conhecido benefício da supressão do HBV-DNA com antivirais orais pode indiretamente se estender para pacientes co-infectados com os VHB-VHD. Se esses achados se confirmarem, em pacientes co-infectados pelos VHB-VHD, o nível de HBV-DNA para indicar terapia antiviral nesses pacientes deveria ser revisado.

Referencia Bibliográfica:

1. Rizzetto M. Hepatitis delta virus (HDV) infection and disease. *Ric Clin Lab* 1989; 19:11-26.
2. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol* 2003; 39:S212-9.
3. Lacombe K, Boyd A, Desvarieux M, Serfaty L, Bonnord P, Gozlan J, et al. Impact of chronic hepatitis C and/or D on liver fibrosis severity in patients co-infected with HIV and hepatitis B virus. *AIDS* 2007; 21:2546-9.
4. Sagnelli E, Tommaso S, Mele A, Imperato M, Almasio PL. Chronic hepatitis B in Italy: new features of an old disease – approaching the universal prevalence of hepatitis B e antigen-negative cases and the eradication of hepatitis delta infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46:110-3.
5. Castellares C, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Labarga P, Vispo E, Casado R, et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat* 2008; 15:165-72.
6. Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson MS, Higgins Y, Brinkley SC, de Oca RM, et al. Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus co-infected adults. *Rapid fibrosis progression among HIV/hepatitis C virus co-infected adults. AIDS.* 2007; 21: 2209-16.
7. Puoti M, Torti C, Bruno R. Natural History of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44:65-70.
8. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta G, Quinzan G, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004; 18:2285-93.
9. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Whol A. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS* 2004; 18:2285-93.

10. Weber R, Sabin CA, Friis-Møller N, Reiss P, El-Sadr WM, Kirk O, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006; 166:1632-41.
11. de Poupiana M, Soriano V, Garcia-Samaniego J, Enríquez A, Muñoz F, González-Lahoz J. More severe course of delta hepatitis in HIV-infected patients. *Genitourin Med* 1995; 71:132-3.
12. Arribas J, Gonzalez J, Lorenzo A, Montero D, Ladron D, Montes M, et al. Singles (B or C), dual (BC or BD) and triple (BCD) viral hepatitis in HIV-infected patients in Madrid, Spain. *AIDS* 2005; 19:1361-5.
13. Kovari H, Ledergerber B, Peter U, Flepp M, Jost J, Schmid P, et al; Swiss HIV Cohort Study. Association of Noncirrhotic Portal Hypertension in HIV-Infected Persons and Antiretroviral Therapy with Didanosine: A Nested Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2009; in press.
14. Macías J, Castellano V, Merchante N, Palacios RB, Mira JA, Sáez C, et al. Effect of antiretroviral drugs on liver fibrosis in HIV-infected patients with chronic hepatitis C: harmful impact of nevirapine. *AIDS*. 2004 Mar 26; 18: 767-74.
15. Balagopal A, Philp FH, Astemborski J, Block TM, Mehta A, Long R, et al. Human immunodeficiency virus-related microbial translocation and progression of hepatitis C. *Gastroenterology*. 2008;135: 226-33.
16. Mehandru S, Poles MA, Tenner-Racz K, Horowitz A, Hurley A, Hogan C, et al. Primary HIV-1 infection is associated with preferential depletion of CD4+ T lymphocytes from effector sites in the gastrointestinal tract. *J Exp Med*. 2004; 200: 761-70.
17. Brenchley JM, Price DA, Schacker TW, Asher TE, Silvestri G, Rao S, et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat Med*. 2006; 12: 1365-71.

18. Jerala R. Structural biology of the LPS recognition. *Int J Med Microbiol.* 2007; 297: 353-63.
19. Lin W, Weinberg EM, Tai AW, Peng LF, Brockman MA, Kim KA, et al. HIV increases HCV replication in a TGF-beta1-dependent manner. *Gastroenterology.* 2008; 134: 803-11.
20. Matsuzaki K, Murata M, Yoshida K, Sekimoto G, Uemura Y, Sakaida N, et al. Chronic inflammation associated with hepatitis C virus infection perturbs hepatic transforming growth factor beta signaling, promoting cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2007; 46: 48-57.
21. Strickler HD, Howard AA, Peters M, Fazzari M, Yu H, Augenbraun M, et al. The insulin-like growth factor axis and risk of liver disease in hepatitis C virus/HIV-co-infected women. *AIDS.* 2008; 22: 527-31.
22. Iloeje U, Yang H, Su J. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B virus viral load. *Gastroenterology* 2006; 130:678-86.
23. Chen C, Yang H, Su J. Risk of hepatocellular carcinoma across biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73.
24. Lamcobe K, Boyd A, Wendum D, Lascoux-Combe C, Bonnard P, Molina JM, et al. The long term use of Tenofovir Disoproxil in HIV-HBV Co-infection induces a marked decrease in liver fibrosis. The liver meeting-AASLD. San Francisco. 2008; poster 914.
25. Puoti M, Cozzi-Lepri A, Paraninfo G, Arici C, Moller NF, Lundgren JD, et al; HBV-HIV International Intercohort Study Group. Impact of lamivudine on the risk of liver-related death in 2,041 HBsAg- and HIV-positive individuals: results from an inter-cohort analysis. *Antivir Ther.* 2006; 1: 567-74.
26. Miallhes P, Traubad MA, Pradat P, Lebouché B, Chevallier M, Chevallier P, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the

- natural history of hepatitis B virus (HBV) and HIV coinfection: relationship between prolonged efficacy of HAART and HBV surface and early antigen seroconversion. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 624-32.
27. Lascar RM, Gilson RJ, Lopes AR, Bertoletti A, Maini MK. Reconstitution of hepatitis B virus (HBV)-specific T cell responses with treatment of human immunodeficiency virus/HBV coinfection. *J Infect Dis.* 2003; 188: 1815-9.
28. Mallet VO, Dhalluin-Venier V, Verkarre V, Correas JM, Chaix ML, Viard JP, et al. Reversibility of cirrosis in HIV-HBV coinfection. *Antivir Ther* 2007; 12: 279-83.
29. Nüesch R, Ananworanich J, Srasuebkul P, Chetchotisakd P, Prasithsirikul W, Klinbuayam W, et al. Interruptions of tenofovir/emtricitabine-based antiretroviral therapy in patients with HIV/hepatitis B virus co-infection. *AIDS* 2008; 22: 152-4.
30. Sheldon J, Ramos B, Toro C, Ríos P, Martínez-Alarcón A, Bottecchia M, et al. Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV-HBV-HDV-coinfected patients? *Antiviral Ther* 2008; 13:97-102.
31. Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, Onder F, Erkan O, Yalçın K, et al. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat.* 2007; 14:812-6.
32. Puoti M, Rossi S, Forleo M, Zaltron S, Spinetti A, Putzolu V, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2b in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Hepatol* 1998; 29:45-52.
33. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastometry, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2005; 128:343-50.

34. Castéra L, Le Bail B, Roudt-Thoraval F, Bernard PH, Foucher J, Merrouche W, et al. Early detection in routine clinical practice and oesophageal varices in chronic hepatitis C: Comparison of transient elastography (FibroScan) with standard laboratory tests and non-invasive scores. *Journal of Hepatology*. 2009; 50:59-68.
35. Loko M, Castera L, Dabis F, Le Bail B, Winnock M, Coureau G, et al. Validation and comparison of simple noninvasive indexes for predicting liver fibrosis in HIV-HCV-coinfected patients: ANRS CO3 Aquitaine cohort. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1973-80.
36. Cales P, de Ledinghen V, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, Boursier J, et al. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008; 28:1352-62.
37. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and Fibrotest. *Hepatology* 2007; 46:32-6.
38. Mallet V, Dhalluin-Venier V, Roussin C, Bourliere M, Pettinelli ME, Giry C, et al. The accuracy of the FIB-4 index for the diagnosis of mild fibrosis in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29: 409-15.
39. Le Gal F, Gordien E, Affolabi D, Hanslik T, Alloui C, Deny P, et al. Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. *J Clin Microbiol* 2005; 43:2363–9.
40. Jardi R, Rodriguez F, Buti M, Costa X, Cotrina M, Galimany R, et al. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatology* 2001; 34:404-10.
41. Romeo R, del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection, a risk

- factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 136:1629-38.
42. Sheng W, Hung C, Kao J, Chang S, Chen M, Hsieh S, et al. Impact of hepatitis D virus infection on the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of HAART: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44:988-95.
43. Shih H, Jeng K, Syu W, Huang Y, Su C, Peng W, et al. Hepatitis B surface antigen levels and sequences of natural hepatitis B virus variants influence the assembly and secretion of hepatitis D virus. *J Virol* 2008; 82:2250-64.
44. Manesis E, Schina M, Le Gal F, Agelopoulou O, Papaionnaou C, Kalligeros C, et al. Quantitative analysis of hepatitis D virus RNA and hepatitis B surface antigen serum levels in chronic delta hepatitis improves treatment monitoring. *Antivir Ther* 2007; 12:381-8.
45. Gomes-Gouvêa MS, Soares MC, Bensabath G, de Carvalho-Mello IM, Brito EM, Souza OS, et al. Hepatitis B and Delta virus genotypes in Outbreaks of fulminant hepatitis (Labrea Black fever) in the Western Brazilian Amazon region. *J Gen Virol*. 2009; in press.
46. Shakil A, Hadziyannis S, Hoofnagle J, Di Bisceglie A, Gerin J, Casey J. Geographic distribution and genetic variability of hepatitis delta virus genotype 1. *Virology* 1997; 234:160-7.
47. Cotrina M, Buti M, Jardi R, Quer J, Rodriguez F, Pascual C, et al. Hepatitis delta genotypes in chronic delta infection in the northeast of Spain (Catalonia). *J Hepatol* 1998; 28:971-7.
48. Ramos B, Núñez M, Martín-Carbonero L, Sheldon J, Rios P, Labarga P, et al. Hepatitis B virus genotypes and lamivudine resistance mutations in HIV/hepatitis B virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44:557-61.

49. Madejon A, Bottecchia M, Sanchez-Carrillo M, Romero M, García-Samaniego J, Soriano V. Genetic variability of HDV in patients with and without HIV infection. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, 2009. Montreal, Canada [Abstract 818].
50. Kiesslich D, Crispim MA, Santos C, Ferreira F de L, Fraiji NA, Komninakis SV, et al. Influence of hepatitis B virus (HBV) genotype on the clinical course of disease in patients coinfecting with HBV and hepatitis delta virus. *J Infect Dis.* 2009; 199: 1608-11.
51. Trimoulet P, Boutonnet M, Winnock M, Faure M, Loko MA, de Ledinghen V, et al. Hepatitis B virus genotypes: a retrospective survey in Southwestern France, 1999-2004. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31:1088-94.

Tabela 1. Dados clínicos dos pacientes na última visita, segundo a positividade do HIV.

	HIV-positivo	HIV-negativo	p
Número de pacientes	16	10	
Idade mediana (anos)	43	40	NS
Modo de Transmissão (%)			
Usuários de Droga Intravenosa	14 (88)	3 (30)	0.008
Homens que fazem sexo com homens	1 (6)	2 (20)	0.5
Heterossexuais	1 (6)	4 (40)	0.05
Desconhecido	0	1 (10)	0.4
Sexo Masculino (%)	11 (73)	3 (31)	0.04
Tempo mediano estimado de infecção (anos)	19	18	NS
Mediana CD4 (cel/mm ³)	266 (84-1190)	-	
Mediana HIV-RNA (log ₁₀)	1.7 (1.7-5.2)	-	
Mediana HDV-RNA (log ₁₀)	6.6 (2-8.4)	5.2 (4-6)	NS
Mediana HBV-DNA (log ₁₀)	1.0 (1-6.6)	1.2 (1-4)	NS
Positividade HBeAg (%)	11 (73)	8 (80)	NS
Genótipo D HBV (%)	7 (44)	4 (40)	NS
Genótipo A HBV (%)	4 (25)	1 (10)	NS
Proporção de Cirróticos Child B or C (%)	2 (12.5)	3 (30)	NS
Mediana ALT (UI/mL)	52 (8-207)	41 (8-182)	NS
Mediana AST (UI/mL)	48 (19-246)	34 (19-111)	0.07
Mediana Plaqueta x1000 (/mm ³)	188 (37-442)	88 (54-265)	0.04

Table 1: Grau de Fibrose Hepática de acordo com o status do HIV.

	HIV-positivo	HIV-negativo	P
No. de pacientes	16	10	
Rigidez Hepática >9.5 Kpa (%) ⁺	6 (40)	4 (40)	0.6
FIB-4 >3.25 (%) ⁺	7 (43)	6 (57)	0.2
Pacientes com cirrose (%) [‡]	4 (25)	3 (30)	0.3
• Child A	2 (12.5)	0 (0)	
• Child B or C	2 (12.5)	3 (30)	

⁺corresponde a Metavir F3-F4; [‡]rigidez hepática >14.5 kPa.

Tabela 3: Análise Uni-variante do risco de desfechos clínicos.

<u>Desfechos</u>	<u>RR</u>	<u>IC 95%</u>	<u>p</u>
Descompensação Hepática	1.25	0.28-5.62	0.76
Hipertensão Portal	0.42	0.16-1.12	0.07
Mortalidade			
Global	0.63	0.10-3.76	0.60
Relacionada ao fígado	0.59	0.04-8.41	0.69
Outras causas	0.59	0.04-8.41	0.69

Comunicações relacionadas ao projeto:

1. Apresentação no “International Congress on Drug Therapy in HIV Infection” em Glasgow, 2008.
2. Comentado em “Highlights From the 2008 International Congress on Drug Therapy in HIV Infection” (<http://www.clinicaloptions.com/HIV/Conference%20Coverage/Glasgow%202008.aspx>).

Madrid, May 29th 2009

Dear Sir,

Please find attached a manuscript to be considered for publication in *AIDS* as a Research Letter. We accept the uniform requirements for submission of manuscripts to biomedical journals. All authors have been involved in the work and have read the current text. Looking forward to hearing from you soon.

Sincerely yours,

Vincent Soriano, MD, PhD

**Outcome of Chronic Hepatitis Delta in the HAART Era:
Does HIV-infection Still Worsen Clinical Prognosis?**

Paula Tuma¹, Pablo Barreiro¹, Eugenia Vispo¹, Antonio Madejón^{1,2},
José Medrano¹, Miriam Romero², Marcelle Bottecchia^{1,2}, Javier García-
Samaniego² and Vincent Soriano¹

*¹Department of Infectious Diseases and ²Hepatology Unit- CIBEREHD,
Hospital Carlos III, Madrid, Spain*

Keywords: Hepatitis D, Hepatitis B, HIV, liver, fibrosis, HAART

Running title: Hepatitis Delta in the HAART Era

Financial support: This work was supported in part by grants from Fundación Investigación y Educación en SIDA (IES), Red de Investigación en SIDA (RIS), VIRGIL and CIBEREHD Network.

Correspondence to:

Vincent Soriano
Department of Infectious Diseases
Hospital Carlos III
Calle Sinesio Delgado 10
28029 Madrid, Spain E-mail: vsoriano@dragonet.es

Abstract

Although not very common, the clinical course of hepatitis B virus (HBV) and hepatitis D virus (HDV) coinfection is in general poor. An even worse prognosis may be expected in HBV-HDV coinfecting patients with HIV infection, but little data exist particularly in the HAART era. Herein a total of 26 patients with HBV-HDV coinfection, 16 HIV-positive and 10 HIV-negative, were retrospectively analyzed. Liver laboratory parameters at last visit (ALT, HBV-DNA and HDV-RNA) were comparable between groups. Of note while all HIV infected patients had received, always in the context of HAART, oral drugs with anti-HBV activity for a long period of time, this was the case in only 2 HIV-negative individuals. Proportion of patients with advanced liver fibrosis was comparable between groups (40% in both), and so was mortality rate. We hypothesize that prolonged anti-HBV therapy in the context of HAART may benefit liver-related prognosis in HBV-HDV-HIV infected patients.

Introduction

Hepatitis delta virus (HDV) was identified in 1977 as satellite agent able to infect subjects with positive hepatitis B surface antigen (HBsAg) (1). Current prevalence of HDV infection is around 5%, what makes up a total estimate of 15 million hepatitis B virus (HBV) plus HDV coinfecting patients Worldwide. In the particular case of HIV infected patients HBV-HDV coinfection is more frequent, in up to 8% of HBsAg carriers, given frequent coincidence of sexual and bloodborne risks in this population (2).

Clinical prognosis of chronic hepatitis B is significantly poorer in patients with HDV infection (3), in terms of a faster progression to cirrhosis and liver decompensation, and a greater risk for developing hepatocellular carcinoma (4). HIV infection is another well-recognized factor that increases liver morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis B (5-7). Therefore, particularly severe liver disease might be expected in HIV-infected patients with HBV-HDV coinfection (8-10).

Several studies have shown a direct association between HBV-DNA levels and risk for HBV-related liver complications (11,12). Therefore, therapeutic suppression of HBV replication may slow progression of liver fibrosis and malignant degeneration. The clinical benefit of oral HBV DNA-polymerase inhibitors on liver disease progression has been particularly observed in HIV infected patients, many of whom have received drugs with dual anti-HIV and anti-HBV activity (i.e. lamivudine and/or tenofovir) for long periods of time (10). Although no specific anti-HDV activity may be expected from these drugs, a recent study has shown that prolonged anti-HBV treatment in HBV-HDV-HIV

infected patients is associated with slow reduction in HDV-RNA serum titers, probably dependent on a down regulation of HBsAg expression in HBV-DNA suppressed patients (13). However, little information exists on how anti-HBV therapy may affect clinical outcome of HBV-HDV coinfection, either in subjects with or without HIV infection.

Methods

All HBV-HDV infected patients (defined as positive HBsAg plus detectable HBV-DNA and positive HDV antibodies plus detectable HDV-RNA in serum for longer than 6 months) attended at our institution from 1998 to 2008 were identified. Past or current heavy drinkers (alcohol intake >50 g per day) and serum HCV-RNA positive patients were excluded from this analysis. Patients were divided in two cohorts according to their HIV status. Laboratory data were registered from last hospital visit, as reasons for initiation of follow-up at our institution were very diverse among patients. Clinical events were retrospectively reviewed from clinical records. In patients lost to follow-up for longer than 6 months, social security numbers were cross-checked with the Spanish National Mortality Database, in order to discriminate hospital withdrawals from deceases.

Liver fibrosis was estimated by transient elastometry (FibroScan®) and by FIB-4 score [$\text{age} \times \text{AST} [\text{IU/L}] / (\text{platelet count} [10^9/\text{L}] \times (\text{ALT} [\text{IU/L}]^{1/2})$] at last hospital visit. According to previous publications, advanced liver fibrosis (Metavir F3-F4) was diagnosed in case of liver elasticity >9.5 kPa or FIB-4 score >3.25 (area

under the ROC curve of 0.91 (14) and 0.77-0.84 (15-17), respectively). Cirrhosis was defined as liver elasticity >14 kPa.

Serum HBsAg and HBeAg were analysed by commercial enzyme immunoassays (EIA) using AxSYM HBsAg (v2), AxSYM HBeAg (2.0) and AxSym anti-HBe, respectively (Abbott Laboratories, North Chicago, IL, USA). Serum HDV antigens, total HDV antibodies and HDV immunoglobulin M (IgM) were analysed using RADIM HDVAg, HDVAb and HDVIgM EIA kits (Radim Iberica, Barcelona, Spain). HBV-DNA and HDV-RNA extraction was carried out using the Qiagen DNA blood kit (Qiagen, Mannheim, Germany), following manufacturer's instructions. Serum HBV-DNA was measured using real-time PCR (Roche Cobas Taqman, Barcelona, Spain), which has a detection limit of 10 IU/mL. Serum HDV-RNA was quantified using an in-house real time-PCR based on a modified protocol described elsewhere (18), which has a detection limit of 100 copies/mL. HBV genotype was performed by Inno-Lipa (Innogenetics, Ghent, Belgium) and HDV genotype by direct sequencing.

All statistical analyses were performed by the Statistical Program for Social Sciences (SPSS 15.0 for Windows; Chicago, IL). Correlation between data was studied by Spearman rank analysis.

Results

A total of 30 Caucasian patients with HBV-HDV chronic infection were identified, 18 were HIV-positive and 12 were HIV-negative. A total of 4 patients, 2 in each of these cohorts, were excluded due to history of detectable HCV-

RNA. So, we finally analyzed data from 16 HIV-positive and 10 HIV-negative patients. No heavy drinkers, according to personal interview, were identified.

Main demographics of study population, split by HIV status, are depicted in **Table 1**. The proportion of males (73 vs 31% [p=0.04]) and intravenous drug users (88 vs 30% [p=0.008]) was greater among HIV-positive as compared with HIV-negative subjects. Conversely, there were more heterosexuals among HIV-negative (40%) vs HIV-positive (6%) patients. Positivity for HBeAg was comparable between HIV-positive and HIV-negative subjects (73 vs 80% [p=0.2]). There was a greater proportion of HBV genotype A among HIV-positive vs HIV-negative patients (25 vs 10% [p=0.08]). HDV genotype 1 was present in all patients analyzed.

Overall, HBV-HDV coinfecting patients had a median follow-up of 8 years in our outclinic, without differences by HIV status. Interestingly enough, all 16 HIV-infected individuals had received treatment with lamivudine, and 15 were later switched to tenofovir plus lamivudine/emtricitabine, always in the context of triple antiretroviral therapy. On the other hand, 6 in 10 HIV-negative patients had received anti-HBV treatment, 2 patients with adefovir for little more than a year and 4 with interferon-alpha for one year. In these last 4 cases therapy was mainly indicated seeking anti-HDV activity.

Of note, HIV infected patients had been treated with oral anti-HBV drugs for longer than HIV negative patients (median of 39 vs 13 months [p=0.02]). At the time of last visit all 16 HIV-infected patients but only 2 (20%) HIV-negative patients were under oral HBV treatment (p=0.001).

Laboratory data at last visit (**Table 1**) indicate that HBV-DNA and HDV-RNA levels were similar for the two groups. Proportion of patients with undetectable HBV-DNA serum levels was 88 and 70% [p=0.3] among HIV-positive and HIV-negative individuals. Liver function tests revealed that, although median alanin-aminotransferase (ALT) values were comparable between HIV-positive and HIV-negative patients (52 vs 41 IU/L [p=0.2]), median platelet counts were significantly lower in the former vs the latter (88 vs 188 per cm³ [p=0.04]).

The proportion of patients with estimation of advanced liver fibrosis (Metavir F3-F4), either by elastometry (40 and 40%, respectively) or FIB-4 scoring (43 and 57%, respectively), was comparable between the two groups (**Table 2**). Cirrhosis was diagnosed in seven patients, 4 (43%) HIV-positive and 3 (30%) HIV-negative [p=0.3]. Of note, half of HIV-positive and all HIV-negative patients were at Child B-C stage.

Signs of portal hypertension by abdominal ultrasound were present in 4 (25%) HIV-positive and 6 (60%) HIV-negative patients, and esophageal varices in one patient of each group. Overall, 4 died during the follow-up, all by liver related complications. Therefore, mortality rate was 15.4%, what makes up an average of 1.9% per year on follow-up. No differences in mortality were observed between HIV-positive and HIV-negative patients.

Discussion

Clinical prognosis of liver disease in patients with HBV-HDV coinfection is generally poor. Despite added risks for acquiring these viruses, little information

is available on diverse clinical outcome in patients with HIV infection. Herein we have analyzed a group HBV-HDV coinfecting patients who were retrospectively studied for a long period of time. Surprisingly enough, prevalence of advanced liver fibrosis and cirrhosis, incidence of liver-related complications and overall mortality was comparable between HIV-positive and HIV-negative patients.

These findings may be explained by a greater proportion of HIV-positive patients receiving prolonged treatment with anti-HBV oral drugs (namely lamivudine, emtricitabine and tenofovir), always in the context of HAART, compared to HIV-negative patients. It is frequent that HBV-HDV coinfecting patients do not meet virological criteria (HBV-DNA levels $>2,000-20,000$ IU/mL) to receive oral HBV DNA-polymerase inhibitors, given that HDV inhibits HBV replication (19). As such, only 2 HIV-negative patients had received anti-HBV oral drugs (namely adefovir), and this for a short period of time. As a result, in our study, the proportion of patients with suppressed HBV replication was greater among HIV-positive (88%) vs HIV-negative patients (70%).

The benefit of lower HBV-DNA replication in HBV-HDV coinfecting patients may be two-fold, as it is associated with slower progression of liver fibrosis (11) and a sustained reduction in HDV-RNA levels (13). In a cell culture system model, reduction in HBV-DNA levels translates into lower HBsAg expression, what finally impairs HDV assembly and secretion (20). In fact determination of both serum parameters, HDV-RNA and HBsAg, has been proposed to monitor response of HDV to antiviral therapy (21). Despite these laboratory data, correlation between HDV-RNA replication and liver related morbidity for the moment has not been established.

Another large series of patients with HBV-HDV coinfection, including a small number of subjects with HIV infection, has found a little greater prevalence of cirrhosis (35%) than in our study, what may in part be explained by a 45% of patients not receiving any antiviral therapy. Mortality rate was also a higher than in our observation, 3.15% per year (22). A more recent study from Taiwan (23) compared HBV vs HBV-HDV chronic infection in HIV infected subjects. Prevalence of cirrhosis at the end of follow-up in HBV-HDV-HIV infected patients was again very similar to our results (27%) and, as expected, much greater than in HBV-HIV infected patients (5%). Overall mortality in HIV infected individuals was as high as 23%, in most cases (15%) caused by AIDS-related events. Although all subjects were under lamivudine-containing HAART, the proportion of subjects with uncontrolled HIV infection was remarkably greater than in our study (43% of patients with HIV-RNA >5 log copies /mL).

Specific treatment against HDV chronic infection is mainly based on subcutaneous interferon alpha for 12 to 24 months (24). This option was used in 40% of HIV-negative subjects, but in none of HIV-infected patients. Lower response rates and greater chances for complications in the latter vs the former may explain these differences (25).

The retrospective nature of the study and the relatively low number of patients recruited should be counted as major limitations of this analysis. We believe however that the significant differences in treatment history found between HIV-positive and HIV-negative patients may explain the unexpected similar clinical outcome observed in these two groups. To us, significant differences in platelet counts do not reflect greater liver dysfunction in HIV-positive vs HIV-negative

patients, rather it may be caused by HIV-associated thrombocytopenia in an otherwise moderately immune-depressed population, as nearly a half of them had CD4 counts below 200 cells/mm³.

In agreement with other studies (26,27) HDV genotype 1 was the most prevalent for a population of patients having been infected in Spain. This same genotype is the most common among HIV-HBV-HDV-infected patients in our country (28).

With respect to HBV genotypes, our data agree with previous reports showing genotype D and A as the most prevalents in Europe. The distribution of HBV genotypes does not seem to change among HBV-HDV coinfecting patients (29). A greater frequency of genotype A among HIV-infected individuals has also been previously observed (30).

In conclusion, clinical prognosis of HBV-HDV coinfection in HIV infected patients under HAART was not worse than that of HIV negative patients, unlike may be initially expected. Hypothetically, the known clinical benefit HBV-DNA suppression with oral antivirals may indirectly extend to patients with HDV-HBV infection. Should these findings be confirmed, in patients with HBV-HDV coinfection, the level of serum HBV-DNA to indicate HBV-DNA-polymerase inhibitors may warrant revision.

Reference:

1. Rizzetto M. Hepatitis delta virus (HDV) infection and disease. *Ric Clin Lab* 1989; 19:11-26.
2. Farci P. Delta hepatitis: an update. *J Hepatol* 2003; 39:S212-9.
3. Lacombe K, Boyd A, Desvarieux M, Serfaty L, Bonnord P, Gozlan J, et al. Impact of chronic hepatitis C and/or D on liver fibrosis severity in patients co-infected with HIV and hepatitis B virus. *AIDS* 2007; 21:2546-9.
4. Sagnelli E, Tommaso S, Mele A, Imperato M, Almasio PL. Chronic hepatitis B in Italy: new features of an old disease – approaching the universal prevalence of hepatitis B e antigen-negative cases and the eradication of hepatitis delta infection. *Clin Infect Dis* 2008; 46:110-3.
5. Puoti M, Torti C, Bruno R. Natural History of chronic hepatitis B in co-infected patients. *J Hepatol* 2006; 44:65-70.
6. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta G, Quinzan G, et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004; 18:2285-93.
7. Bonacini M, Louie S, Bzowej N, Whol A. Survival in patients with HIV infection and viral hepatitis B or C: a cohort study. *AIDS* 2004; 18:2285-93.
8. de Poupiana M, Soriano V, Garcia-Samaniego J, Enríquez A, Muñoz F, González-Lahoz J. More severe course of delta hepatitis in HIV-infected patients. *Genitourin Med* 1995; 71:132-3.
9. Arribas J, Gonzalez J, Lorenzo A, Montero D, Ladron D, Montes M, et al. Singles (B or C), dual (BC or BD) and triple (BCD) viral hepatitis in HIV-infected patients in Madrid, Spain. *AIDS* 2005; 19:1361-5.

10. Castellares C, Barreiro P, Martín-Carbonero L, Labarga P, Vispo E, Casado R, et al. Liver cirrhosis in HIV-infected patients: prevalence, aetiology and clinical outcome. *J Viral Hepat* 2008; 15:165-72.
11. Iloeje U, Yang H, Su J. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B virus viral load. *Gastroenterology* 2006; 130:678-86.
12. Chen C, Yang H, Su J. Risk of hepatocellular carcinoma across biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295: 65-73.
13. Sheldon J, Ramos B, Toro C, Ríos P, Martínez-Alarcón A, Bottecchia M, et al. Does treatment of hepatitis B virus (HBV) infection reduce hepatitis delta virus (HDV) replication in HIV–HBV–HDV-coinfected patients? *Antiviral Ther* 2008; 13:97-102.
14. Castera L, Vergniol J, Foucher J, Le Bail B, Chanteloup E, Haaser M, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 128:343-50.
15. Loko M, Castera L, Dabis F, Le Bail B, Winnock M, Coureau G, et al. Validation and comparison of simple noninvasive indexes for predicting liver fibrosis in HIV-HCV-coinfected patients: ANRS CO3 Aquitaine cohort. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1973-80.
16. Cales P, de Ledinghen V, Halfon P, Bacq Y, Leroy V, Boursier J, et al. Evaluating the accuracy and increasing the reliable diagnosis rate of blood tests for liver fibrosis in chronic hepatitis C. *Liver Int* 2008; 28:1352-62.
17. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Dhalluin-Venier V, Fontaine H, Pol S. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. Comparison with liver biopsy and Fibrotest. *Hepatology* 2007; 46:32-6.

18. Le Gal F, Gordien E, Affolabi D, Hanslik T, Alloui C, Deny P, et al. Quantification of hepatitis delta virus RNA in serum by consensus real-time PCR indicates different patterns of virological response to interferon therapy in chronically infected patients. *J Clin Microbiol* 2005; 43:2363–9.
19. Jardi R, Rodriguez F, Buti M, Costa X, Cotrina M, Galimany R, et al. Role of hepatitis B, C, and D viruses in dual and triple infection: influence of viral genotypes and hepatitis B precore and basal core promoter mutations on viral replicative interference. *Hepatology* 2001; 34:404-10.
20. Shih H, Jeng K, Syu W, Huang Y, Su C, Peng W, et al. Hepatitis B surface antigen levels and sequences of natural hepatitis B virus variants influence the assembly and secretion of hepatitis D virus. *J Virol* 2008; 82:2250-64.
21. Manesis E, Schina M, Le Gal F, Agelopoulos O, Papaionnaou C, Kalligeros C, et al. Quantitative analysis of hepatitis D virus RNA and hepatitis B surface antigen serum levels in chronic delta hepatitis improves treatment monitoring. *Antivir Ther* 2007; 12:381-8.
22. Romeo R, del Ninno E, Rumi M, Russo A, Sangiovanni A, de Franchis R, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection, a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009; 136:1629-38.
23. Sheng W, Hung C, Kao J, Chang S, Chen M, Hsieh S, et al. Impact of hepatitis D virus infection on the long-term outcomes of patients with hepatitis B virus and HIV coinfection in the era of HAART: a matched cohort study. *Clin Infect Dis* 2007; 44:988-95.
24. Yurdaydin C, Bozkaya H, Karaaslan H, Onder F, Erkan O, Yalçın K, et al. A pilot study of 2 years of interferon treatment in patients with chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat* 2007; 14:812-6.
25. Puoti M, Rossi S, Forleo M, Zaltron S, Spinetti A, Putzolu V, et al. Treatment of chronic hepatitis D with interferon alpha-2b in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Hepatol* 1998; 29:45-52.

26. Shakil A, Hadziyannis S, Hoofnagle J, Di Bisceglie A, Gerin J, Casey J. Geographic distribution and genetic variability of hepatitis delta virus genotype 1. *Virology* 1997; 234:160-7.
27. Cotrina M, Buti M, Jardi R, Quer J, Rodriguez F, Pascual C, et al. Hepatitis delta genotypes in chronic delta infection in the northeast of Spain (Catalonia). *J Hepatol* 1998; 28:971-7.
28. Madejon A, Bottecchia M, Sanchez-Carrillo M, Romero M, García-Samaniego J, Soriano V. Genetic variability of HDV in patients with and without HIV infection. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, 2009. Montreal, Canada [Abstract 818].
29. Ramos B, Núñez M, Martin-Carbonero L, Sheldon J, Rios P, Labarga P, et al. Hepatitis B virus genotypes and lamivudine resistance mutations in HIV/hepatitis B virus-coinfected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 44:557-61.
30. Trimoulet P, Boutonnet M, Winnock M, Faure M, Loko MA, de Ledinghen V, et al. Hepatitis B virus genotypes: a retrospective survey in Southwestern France, 1999-2004. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31:1088-94.

Table 1. Main characteristics of HBV-HDV coinfecting patients at last hospital visit.

	HIV-positive	HIV-negative	p
No. of patients	16	10	
Median age (years)	43 (36-59)	40 (28-47)	0.5
Males (%)	11 (73)	3 (31)	0.04
Risk group (%)			
• IDUs	14 (88)	3 (30)	0.008
• MSM	1 (6)	2 (20)	0.5
• Heterosexuals	1 (6)	4 (40)	0.05
• Unknown	0	1 (10)	0.4
Median ALT (UI/mL)	52 (8-207)	41 (8-182)	0.2
Median platelets (per cm ³)	88 (54-265)	188 (37-442)	0.04
Median CD4 count (cells/mm ³)	266 (84-1,190)	-	-
CD4 count <200 cells/mm ³	7 (43.7)		
Median HIV-RNA (log copies/mL)	1.7 (1.7-5.2)	-	-
HIV-RNA <50 copies/mL (%)	10 (62.5)		
Median HDV-RNA (log copies/mL)	6.6 (2.0-8.4)	5.2 (4.0-6.0)	0.1
Median HBV-DNA (log IU/mL)	1.0 (1.0-6.6)	1.2 (1.0-4.0)	0.4
HBV-DNA <10 IU/mL (%)	14 (88)	7 (70)	0.3
Positive HBeAg (%)	11 (73)	8 (80)	0.2
HBV genotype D (%)	7 (44)	4 (40)	0.7
HBV genotype A (%)	4 (25)	1 (10)	0.08
HDV genotype 1 (%)	14 (100)	8 (100)	1.0

Table 2. Clinical data in HBV-HDV coinfecting patients at last visit.

	HIV-positive	HIV-negative	p
No. of patients	16	10	
Liver stiffness >9.5 Kpa (%) ⁺	6 (40)	4 (40)	0.6
FIB-4 >3.25 (%) ⁺	7 (43)	6 (57)	0.2
Cirrhotic patients (%) [‡]	4 (25)	3 (30)	0.3
• Child A	2 (12.5)	0 (0)	
• Child B or C	2 (12.5)	3 (30)	
Portal hypertension (%) [*]	4 (25)	6(60)	0.1
Esophageal varices	1 (6.2)	1 (10)	0.5
Overall mortality (%)	2 (12.5)	2 (20)	0.6
Lost to follow-up	1 (6.2)	0 (0)	0.4

⁺corresponding to Metavir F3-F4; [‡]liver elasticity >14 kPa; ^{*}spleen diameter >13 cm, portal diameter >13 mm or portal thrombosis, by Doppler ultrasound.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)