

MONITORIZAREA HEPATITEI CRONICE VIRALE B (HCB) - ROLUL TRANSAMINAZELOR

SIMONA COSTIN¹, DAN L. DUMITRAȘCU¹, MIRCEA GRIGORESCU²

¹Clinica Medicală II, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca

²Clinica Medicală III, UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca

Rezumat

Hepatita cronică virală B (HCB) reprezintă o problemă de sănătate publică în țara noastră. Prevalența mare a infecției cu virus hepatic B (HBV), potențialul evolutiv sever și tratamentul scump sunt factori de luat în considerare în bugetul caselor de asigurare. De aceea este importantă monitorizarea HCB. Metoda cea mai utilizată este determinarea în evoluție a transaminazelor. Acest referat discută avantajele și limitele acestei abordări.

Cuvinte cheie: HCB, monitorizare, transaminaze.

CHRONIC VIRAL B HEPATITIS MONITORING – THE ROLE OF TRANSAMINASES

Abstract

Chronic viral B hepatitis represent a major concern for the public health authorities of this country. The high prevalence of the HBV infection, the harmful evolutive potential and the high cost of therapy are all factors which should be considered by the budget of the insurance house. Therefore it is important to monitor the chronic viral B hepatitis. The most useful method is the assessment of the evolution of transaminases. This review shows the advantages and the limitations of this approach.

Keywords: chronic viral B hepatitis, monitoring, transaminases.

Hepatita cronică virală B (HCB) este una dintre cele mai importante boli infecțioase din România. Portajul ridicat al virusului hepatic B (HBV) este de peste 5% în țara noastră [1].

Cele mai utile teste sunt determinarea transaminazelor, bilirubinei, fosfatazei alcaline, albuminei și timpului de protrombină. Aceste teste sunt denumite „teste funcționale hepatice”, termen impropriu, întrucât nu reflectă cu acuratețe funcția ficatului. Ele sunt importante pentru orientarea investigațiilor spre teste serologice specifice, examinări imagistice și biopsie hepatică în vederea diagnosticului complet.

Uneori aceste teste funcționale pot fi normale chiar și în prezența unor leziuni hepatice avansate, alteleori valorile crescute ale acestora pot fi cauzate de alte boli decât cele hepatice.

În ciuda acestor limite, „testele funcționale hepatice” au o largă aplicație în practica medicală, fiindcă

reprezintă teste noninvazive pentru screeningul unor boli hepatice; sunt utile pentru monitorizarea eficacității tratamentelor din bolile hepatice; sunt utile pentru monitorizarea progresiei hepatitelor virale și alcoolice.

Definirea transaminazelor

Transaminazele sunt enzime care intervin în metabolismul proteic și reflectă distrucția hepatocelulară [2]. Cele mai importante transaminaze sunt: aspartat aminotransferaza sau transaminaza glutamic oxalacetică (ASAT, GOT, AST) și alaninaminotransferaza sau transaminaza glutamico piruvică (ALAT, GPT, ALT).

ALT este o enzimă citozolică prezentă mai ales în ficat, creșterea acesteia fiind mai specifică bolilor hepatice.

AST este o enzimă mitocondrială prezentă în ficat, miocard, mușchi striati, creier, rinichi. Nu reflectă fidel leziunile hepatice; poate avea valori crescute și în leziunile acestor organe [3,4].

Valorile normale ale transaminazelor sunt considerate ca fiind mai mici de 40 UI/l. Studii recente suge-

Articol intrat la redacție în data de: 15.03.2010

Acceptat în data de: 23.06.2010

Adresa pentru corespondență: ddumitrascu@umfcluj.ro

rează modificarea acestei limite la 30 UI/l la bărbați și 19 UI/l la femei [5]. Nivelul ALT se corelează pozitiv cu sexul masculin, indicele de masă corporală, nivelul lipidelor serice. Consumul de cafeină scade nivelul ALT prin mecanism incomplet elucidat [6].

Transaminazele pot fi fals crescute prin administrare de eritromicină. Valori fals scăzute ale AST pot apărea la pacienții cu atc SMA pozitivi și la pacienții cu boli renale [7], iar valori fals scăzute ale ALT se pot întâlni la pacienții cu boală Crohn [8].

Creșterea nivelului ALT și AST reprezintă indicatori ai activității necroinflamatorii. Creșteri importante ale transaminazelor (de peste 10-100 de ori față de valorile normale) apar în hepatitele acute virale, hepatita ischemică, hepatite acute medicamentoase [9,10].

O scădere rapidă a valorilor ASAT și ALT, asociată cu creșteri ale bilirubinei și prelungirea timpului de protrombină este un indicator de prognostic nefavorabil în hepatitele acute fulminante.

O scădere rapidă a nivelului ALT în hepatitele acute semnifică de obicei o evoluția favorabilă, dar uneori poate reprezenta și o distrucție masivă a hepatocitelor.

ALT este un indicator mai sensibil al activității inflamatorii hepatice la pacienții cu hepatite virale.

În hepatitele cronice transaminazele pot fi normale sau intermitent crescute. În puseele de activitate transaminazele cresc, dar nu ating valorile din hepatitele acute [4]. Chiar dacă valorile transaminazelor sunt normale sau ușor crescute, inflamația și/sau fibroza hepatică pot fi semnificative [11,12,13].

Definirea hepatitei cronice virale B

Hepatita cronică virală B este o problemă mondială de sănătate publică. Se estimează că aproximativ 300 milioane de persoane sunt infectate cu virusul hepatic B (VHB) [14].

Infecția are o răspândire geografică inegală. Prevalența Ag HBs în România, în populația generală este de 6 % (prevalență intermediară) [15].

Hepatita cronică virală B este definită prin inflamația cronică a ficatului cauzată de persistența infecției cu virus hepatic B. Se subîmparte în hepatita cronică virală B cu Ag HBe pozitiv și hepatită cronică virală B cu Ag HBe negativ. În România există o predominanță netă a formelor Ag HBe negative (90% din cazuri), ceea ce sugerează infecția cu virus B mutant pre C.

Criteriile de diagnostic ale hepatitei cronice virale B, conform ghidurilor stabilite în 2009 de către Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Hepatice (AASLD), sunt:

1. Ag HBs pozitiv peste 6 luni;
2. ADN VHB peste 20.000 UI/l (10^5 copii/ml) – pentru forma Ag HBe pozitiv sau chiar sub 20.000 până la 2.000 UI/ml (10^4 – 10^5 copii/ml) pentru Ag HBe negativ;
3. creșterea persistentă sau intermitentă a ALT/

AST;

4. activitate necroinflamatorie moderată/severă – decelată la examenul histopatologic hepatic.

Persoanele cu Ag HBs pozitiv, Ag HBe pozitiv, nivel ADN VHB foarte mare, dar ALT cu valori constant normale sunt considerate a fi în “faza de imunotoleranță”. Majoritatea acestor pacienți vor dezvolta hepatită cronică cu Ag HBe pozitiv și cu transaminaze crescute [16].

Nivelul ALT este un factor predictiv pozitiv pentru clearance-ul Ag HBe. La pacienții cu nivel crescut al ALT rata clearance-ului Ag HBe este de 8-12 % pe an și mult mai redus la pacienții aflați în fază de imunotoleranță [17,18]. În timpul clearance-ului Ag HBe poate apare o exacerbare a hepatitei manifestată prin creșterea nivelului ALT [19].

Vârsta înaintată, nivelul crescut al ALT și genotipul B al VHB sunt factori predictivi pozitivi pentru clearance-ul spontan al Ag HBe.

După seroconversia Ag HBe (Ag HBe negativ și apariția Atc anti HBe pozitivi) 60-70% dintre pacienți au viremie foarte mică sau nedetectabilă, valori normale ale ALT și activitate necroinflamatorie redusă sau absentă; aceasta reprezentând statusul de “**purtător inactiv de Ag HBs**” [20,21]. 10-30% dintre pacienții cu Atc anti HBe pozitiv continuă să aibă valori crescute ale ALT și nivel crescut al ADN VHB. La 10-20% dintre purtătorii inactivi poate apărea reactivarea replicării virusului B și exacerbarea hepatitei după câțiva ani [21,22]. De aceea “purtătorii inactivi” cu Ag HBe negativ și Atc anti HBe pozitivi trebuie monitorizați [23].

Un nivel moderat/crescut al ADN VHB sau reactivarea replicării virale după seroconversie evoluează spre hepatită cronică virală B caracterizată prin nivel al ADN VHB peste 2.000 UI/ml și activitate necroinflamatorie.

Majoritatea pacienților cu hepatită cronică virală B cu Ag HBe negativ dezvoltă mutații în regiunea pre core sau core. Aceștia au de obicei un nivel scăzut al viremiei (în comparație cu cei cu Ag HBe pozitiv), valori normale sau ușor crescute ale ALT, dar afectarea hepatică este mai avansată [24].

Rolul transaminazelor în monitorizarea hepatitei cronice virale

Evaluarea inițială a pacientului cu hepatită cronică virală B, conform criteriilor AASLD, trebuie să includă:

- informații despre istoricul bolii, antecedente personale patologice și antecedente heredocolaterale;
- examen obiectiv;
- teste sanguine: ALT, AST, FA, bilirubina, albumine, timp de protrombină, hemoleucogramă;
- teste pentru replicarea virală: Ag HBe, Atc anti HBe, ADN VHB;
- teste pentru coinfectii: Atc anti HCV, Atc anti HVD, Atc anti HIV;
- teste de screening pentru hepatocarcinom: alfa-fetoproteina, ecografie abdominală;

- puncție biopsie hepatică pentru pacienții care întrunesc criteriile de hepatită cronică.

La purtătorii inactivi de Ag HBs trebuie determinat ALT la interval de 3 luni timp de 1 an; dacă nivelul ALT este persistent normal se evaluează ALT la interval de 6-12 luni. Dacă nivelul ALT crește de peste 1-2 ori valoarea normală se determină ADN VHB, iar dacă valoarea viremiei este peste 20.000 UI/ml se efectuează puncție biopsie hepatică. Dacă examenul histopatologic relevă inflamație moderată sau severă se consideră necesară instituirea terapiei antivirale.

Cuantificarea ADN VHB este foarte importantă pentru evaluarea pacienților cu hepatită cronică virală B. Nu întotdeauna nivelul viremiei este corelat pozitiv cu severitatea leziunilor hepatice. Uneori valori mici ale viremiei (10^3 - 10^5 copii/ml) pot fi asociate cu leziuni hepatice avansate și necesită tratament, în special cei cu Ag HBe negativ sau cei cu ciroză hepatică.

Puncția biopsie hepatică trebuie luată în considerare la pacienții care întrunesc criteriile de hepatită cronică, precum și la pacienții cu transaminaze normale și valori ale viremiei între 10^4 - 10^5 copii/ml (2.000-20.000 UI/l), întrucât dacă există activitate necroinflamatorie moderată/severă se instituie terapie antivirală. La pacienții cu transaminaze de peste 2 ori valoarea normală nu este necesară efectuarea puncției biopsii hepatice pentru evaluarea pretratament.

Scopul tratamentului hepatitei cronice virale B este: supresia replicării virale și eliminarea ADN VHB din serul și din ficatul pacienților, normalizarea ALT, scăderea scorului necroinflamator, clearance-ul Ag HBe, clearance-ul Ag HBs, prevenirea progresiei bolii spre ciroză sau hepatocarcinom [15].

Parametrii utilizați pentru aprecierea răspunsului la tratamentul antiviral sunt: ALT, ADN VHB, Ag HBe, aspectul histologic. În funcție de acești parametri se apreciază existența răspunsului viral, biochimic și histologic.

În prezent există șapte agenți terapeutici utilizați în tratamentul hepatitei cronice virale B. Aceștia se împart în: **interferoni** (Interferon alfa, PegInterferon); **analogi nucleozidici** (Lamivudină, Entecavir, Telbivudina); **analogi nucleotidici**: Adefovir, Dipivoxil, Tenofovir.

Alte terapii: Emtricitabina, Clevudine, Thymosin.

Eficacitatea acestora este diferită. Se recomandă, ori de câte ori este posibil, să se administreze terapia cu eficiența cea mai mare și care dezvoltă rezistența cea mai scăzută.

Pentru acordarea tratamentului antiviral se ține cont de nivelul ALT, nivelul ADN VHB, activitatea necroinflamatorie și statusul Ag HBe.

Criterii pentru instituirea terapiei antivirale (conform AASLD):

Hepatita cronică virală B cu Ag HBe pozitiv:

- ALT mai mare de peste 2 ori față de valoarea normală și ADN VHB peste 10^5 copii (20.000 UI/ml) - se

instituie tratament;

- dacă ALT în limite normale sau sub 2x valoarea normală, iar ADN VHB peste 10^5 copii/ml se instituie tratament numai dacă la examenul histopatologic există activitate necroinflamatorie moderată sau severă (ANI peste 4 scor Knodell) sau fibroză semnificativă;

- Uneori tratamentul poate fi amânat pentru 3-6 luni pentru a determina o eventuală seroconversie spontană a Ag HBe.

Hepatita cronică virală B cu Ag HBe negativ și Atc anti HBe pozitivi:

- ALT mai mare de peste 2 ori față de valoarea normală și ADN VHB peste 10^5 copii/ml (2.000 UI/ml) – se instituie tratament;

- dacă ALT în limite normale sau sub 2x valoarea normală, iar ADN VHB între 10^4 - 10^5 copii/ml se instituie tratament numai dacă la examenul histopatologic există activitate necroinflamatorie moderată sau severă (ANI peste 4 scor Knodell) sau fibroză semnificativă.

Pentru monitorizarea eficienței terapiei antivirale se utilizează determinarea ALT, ADN VHB, Ag HBe și Atc anti HBe (la cei cu Ag HBe pozitiv inițial), iar intervalul determinărilor se face diferit în funcție de terapia antivirală utilizată.

Pacienților tratați cu **Interferon sau Peginterferon** li se va determina ALT și hemoleucograma – lunar; iar pentru evaluarea răspunsului inițial se va determina ADN VHB la 12 săptămâni. Dacă viremia devine nedetectabilă sau a scăzut cu 2 log 10 se continuă terapia timp de 48 săptămâni.

Pentru pacienții tratați cu **Lamivudină** evaluarea răspunsului inițial se face la 3 luni prin determinarea ALT și ADN VHB. Dacă viremia nu a scăzut cu mai mult de 2 log 10 se consideră lipsă de răspuns și se impune schimbarea terapiei. Dacă viremia a scăzut cu peste 2 log 10 se continuă terapia și se repetă viremia la 6 luni de la inițierea terapiei. Dacă se menține răspunsul viral se continuă terapia și se monitorizează ALT, hemoleucograma, creatinina, Ag HBe și atc Anti HBe la interval de 6 luni. Tratamentul se continuă minim 6 luni după obținerea seroconversiei Ag HBe, cu o durată maximă de 5 ani. Creșterea transaminazelor pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență și se impune schimbarea terapiei. Este de preferat determinarea rezistenței la Lamivudină [25,26].

Evaluarea răspunsului inițial la **Entecavir** se face la 3 luni prin determinarea ADN VHB. Dacă aceasta nu a scăzut cu mai mult de 2 log 10 se consideră lipsă de răspuns și se impune schimbarea terapiei. Dacă s-a obținut răspuns viral se repetă viremia la 12 luni de la inițierea terapiei. În cazul menținerii răspunsului viral se continuă tratamentul timp de 5 ani. Se vor determina lunar ALT, creatinina iar la 6 luni hemoleucograma, ADN VHB, Ag HBe, atc anti HBe (în cazul formei cu Ag HBe pozitiv). Tratamentul se continuă minim 6 luni după obținerea seroconversiei

Ag HBe, cu o durată maximă de 5 ani. Creșterea ALT pe parcursul tratamentului impune efectuarea viremiei, iar creșterea viremiei sub tratament se consideră rezistență [27,28].

Un factor predictiv pozitiv important pentru răspunsul la terapia antivirală cu Lamivudină, Adefovir, Entecavir sau Interferon este nivelul crescut al ALT înainte de tratament [29,30].

În concluzie, nivelul ALT nu se corelează întotdeauna cu activitatea necroinflamatorie hepatică, uneori chiar la valori normale ale ALT există leziuni hepatice avansate. Nivelul ALT nu trebuie să reprezinte un criteriu pentru instituirea terapiei antivirale, doar un criteriu de selecție pentru efectuarea puncției biopsii hepatice. În cursul terapiei antivirale monitorizarea nivelului ALT are un rol important.

Acknowledgment: această lucrare se bazează pe o prezentare susținută în cadrul Simpozionului de Hepatologie de la Sibiu, mai 2010 și unele părți au fost publicate în volumul de lucrări ale acelui simpozion.

Bibliografie

- Grigorescu M, Stanciu C. Actualități în diagnosticul și tratamentul hepatitelor cronice virale. Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu” Cluj, 2010
- Zimmerman, HJ, West, M. Serum enzyme levels in the diagnosis of hepatic disease. *Am J Gastroenterol* 1963; 40:387.
- Rej, R. Aspartate aminotransferase activity and isoenzyme proportions in human liver tissues. *Clin Chem* 1978; 24:1971.
- Grigorescu M, Radu C. Hepatita cronică virală B. În: Pascu O, Grigorescu M, Acalovschi M, Andreica V. *Gastroenterologie. Hepatologie. Cluj Napoca* : Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, 2008; 472:478.
- Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137(1); 1:10.
- Ruhl, CE, Everhart, JE. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* 2005; 128:24.
- Cohen, GA, Goffinet, JA, Donabedian, RK, Conn, HO. Observations on decreased serum glutamic oxaloacetic transaminases (SGOT) activity in azotemic patients. *Ann Intern Med* 1976; 84:275.
- Vadstrup, S. Subnormal alanine aminotransferase values in blood of patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39:554.
- Henrion, J, Schapira, M, Luwaert, R, et al. Hypoxic hepatitis: clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82:392.
- Giannini, E, Risso, D, Botta, F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003; 163:218.
- Cornberg M, et al. *Z Gastroenterol* 2007; 45:1281:328.
- Lai, M, Hyatt, BJ, Nasser, I, et al. The clinical significance of persistently normal ALT in chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2007; 47:760.
- Kumar, M, Sarin, SK, Hissar, S, et al. Virologic and histologic features of chronic hepatitis B virus-infected asymptomatic patients with persistently normal ALT. *Gastroenterology* 2008; 134:1376.
- Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat.* 2004;11(2); 97:107.
- Grigorescu M, Olinici C.D. Hepatita cronică virală B. În: Grigorescu M. *Tratat de Hepatologie*. București: Ed Medicală Națională, vol 5, 2004; 373:409 .
- Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995;22(5);1387:1392.
- Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, et al. Chronic hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology* 2006;43(3); 556:562.
- McMahon BJ, Holck P, Bulkow L, Snowball M. Serologic and clinical outcomes of 1536 Alaska Natives chronically infected with hepatitis B virus. *Ann Intern Med* 2001;135(9);759:768.
- Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983;84(2);216: 219.
- McMahon BJ. Epidemiology and natural history of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2005;25(Suppl 1);3:8.
- Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al. Long-term outcome after spontaneous HBeAg seroconversion in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002;35(6);1522:1527.
- Davis GL, Hoofnagle JH, Waggoner JG. Spontaneous reactivation of chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1984;86(2);230: 235.
- Yu MW, Hsu FC, Sheen IS, et al. Prospective study of hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *Am J Epidemiol* 1997;145(11);1039:1047.
- Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D. Hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1); 617:624.
- Leung NW, Lai CL, Chang TT, et al. Extended lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B enhances hepatitis B e antigen seroconversion rates: results after 3 years of therapy. *Hepatology* 2001;33(6):1527-1532.
- Chang TT, Lai CL, Chien RN, et al. Four years of lamivudine treatment in Chinese patients with chronic hepatitis B. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(11);1276:1282.
- Colonna R, Rose R, Baldick C, et al. Entecavir resistance is rare in nucleoside naive patients with hepatitis B. *Hepatology* 2006;44(6);1656:665.
- Sherman M, Yurdaydin C, Simsek H, et al. Entecavir therapy for lamivudine-refractory chronic hepatitis B: improved virologic, biochemical, and serology outcomes through 96 weeks. *Hepatology* 2008;48(1);99:108.
- Chien, RN, Liaw, YF, Atkins, M. Pretherapy alanine transaminase levels as a determinant for hepatitis B e Antigen seroconversion during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1999; 30:770.
- Perrillo, RP, Lai, CL, Liaw, YF, et al. Predictors of HBeAg loss after lamivudine treatment for chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 36:186.