

PREDIKTIVNI ZNAČAJ NIVOVA ALT ZA HISTOLOŠKI NALAZ KOD HRONIČNOG C HEPATITISA

Jasmina Simonović-Babić¹, Dragan Delić¹, Neda Švrtlih¹,
Jasmina Poluga¹, Miloš Korać¹, Nebojša Maksić², Ivan Boričić³

¹Institut za infektivne i tropske bolesti, KC Srbije, Beograd

²Institut za medicinsku biohemiju, KC Srbije, Beograd

³Institut za patologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu

Kratak sadržaj: Cilj ovog rada je da pokaže prediktivnu vrednost ALT za histološki nalaz kod pacijenata s hroničnim C hepatitisom. U studiju je uključeno 115 pacijenata sa hroničnom HCV infekcijom. Svi pacijenti su ambulantno kontrolisani 6 meseci pre nego što je urađena biopsija jetre. Kod svih pacijenata su urađeni rutinski laboratorijski testovi. Normalna vrednost ALT je definisana kao ona vrednost ALT dobijena tokom više uzastopnih kontrola u vremenskom razmaku od 6 meseci. Histološki nalazi su skorirani prema METAVIR sistemu. Od ukupnog broja pacijenata (86,2%) onih sa povišenim vrednostima ALT je imalo fibrozni skor najmanje F1 (pozitivna prediktivna vrednost (PPV) (86,2%)) a (70%) je imalo skor veći od A1F1. Među pacijentima sa normalnim ALT vrednostima (58,1%) imalo je skor bar F1 (negativna prediktivna vrednost (NPV) 41,6%, a 100% je imalo skor veći od A1F1. U zaključku, gotovo svi pacijenti sa povišenim ALT su imali izvestan stepen fibroze. Međutim, značajan procenat pacijenata sa perzistentno normalnim ALT takođe je pokazivao histološke znakove fibroze. Stepenn fibroze bio je obično blag ali ponekad i značajniji. U retkim slučajevima može biti prisutna ciroza. Dobijeni rezultati sugerišu da u ovoj podgrupi pacijenata treba evaluirati potrebu za biopsijom jetre i potencijalnu korist od antivirusne terapije.

Cljučne reči: alanin aminotransferaza, hepatitis C, biopsija jetre

Uvod

Otkriće povišenog nivoa alanin aminotransferaze (ALT) može voditi otkriću hepatitis C virusne (HCV) infekcije jer serumske transaminaze predstavljaju surogat markere bolesti jetre. Pre otkrića virusa hepatitisa C definisanje non-A non-B hepatitisa se zasnivalo upravo na povišenim nivoima transaminaza i odsustvu markera A i B infekcije (1–3). Međutim, potvrđeno je da oko 25% pacijenata sa HCV infekcijom ima normalne vrednosti transaminaza. Zahvaljujući visoko osetljivim dijagnostičkim testovima za skrining osoba pod rizikom od HCV infekcije danas se HCV infekcija otkriva mnogo češće kod osoba koje su naizgled zdrave i imaju normalne koncentracije

transaminaza. Pored skrining testa (određivanje antitela na HCV ELISA metodom) za detekciju HCV infekcije koriste se detekcija virusne RNK u serumu i određivanje genotipa virusa. Potonji testovi su naročito značajni za otkriće HCV infekcije kod imunosuprimiranih pacijenata (pacijenti na hemodijalizi, koinficirani HIV-om itd.) kod kojih se često samo detekcijom virusne RNK u serumu može otkriti HCV infekcija. Laboratorijski testovi iako veoma korisni u detekciji HCV infekcije nisu dovoljno pouzdani u praćenju progresije hroničnog C hepatitisa. Za utvrđivanje progresije hroničnog C hepatitisa neophodno je uraditi biopsiju jetre. Mada invazivna, ova procedura još uvek predstavlja najbolji način za potvrđivanje napredovanja fibroze, prognoze i evaluacije indikacija za primenu antivirusne terapije (4–6). Kod pacijenata s hroničnim C hepatitisom i normalnim vrednostima transaminaza histološki nalaz dobijen biopsijom jetre u oko 80% slučajeva pokazuje normalno tkivo jetre, nespecifične promene ili blag hepatitis (5). Kod pacijenata s povišenim vrednostima transaminaza histološki nalaz otkriva umeren ili težak hepatitis u oko

Adresa autora:

As dr Jasmina Simonović-Babić
Institut za infektivne i tropske bolesti KC Srbije
Bul. JNA br. 16, 11000 Beograd
Tel.: 2683–366/56
Mob.: 063/346–931

50% slučajeva (5). Veza između nivoa ALT i histološkog nalaza još uvek nije jasno definisana. Cilj ovog rada je bio određivanje značaja koncentracije ALT kao prediktivnog faktora za histološki nalaz kod bolesnika s HCV infekcijom.

Materijal i metode

U ispitivanje je uključeno 115 bolesnika s HCV infekcijom koji su u periodu od oktobra 2002. do maja 2005. ispitivani i lečeni u odeljenju Hepatitis II Instituta za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije. Ispitivanjem su obuhvaćeni samo oni bolesnici kod kojih je HCV infekcija potvrđena kako serološkim tako i virusološkim testovima, a trajanje infekcije je iznosilo bar 6 meseci. U intervalu od 6 meseci bolesnici su imali bar dve kontrole biohemijskih parametara. Kod svih bolesnika su urađeni uobičajeni laboratorijski testovi za funkciono ispitivanje jetre aspartat aminotransferaza (AST), alanin aminotransferaza (ALT), bilirubin, gama glutamil transpeptidaza (γ GT), alkalna fosfataza, protrombinsko vreme. Nivo ALT je određivan u više navrata a svakako pre same biopsije jetre. Normalnim vrednostima smo smatrali sve vrednosti ispod gornje granice referentnih vrednosti (30 U/L). Smatrali smo da pacijent ima »perzistentno normalne« nivoe transaminaza ukoliko su njihove vrednosti bile ispod 30 U/L tokom dve ili više kontrola u poslednjih 6 meseci. Serolo-

škim testiranjem isključeno je prisustvo virusa hepatitisa B (HBV) i virusa humane imunodeficijencije (HIV). Kod svih bolesnika urađena je slepa aspiraciona biopsija jetre tehnikom po Menguiniju. Histopatološki pregled tkiva jetre dobijen biopsijom izvršen je u Institutu za patologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu. Interpretaciju histoloških nalaza je uradio isti hepatopatolog a rezultati su interpretirani korišćenjem METAVIR sistema. Pozitivna prediktivna vrednost (PPV) ALT je definisana udelom pacijenata sa skorom bar F1 na METAVIR skali kod onih sa povišenim nivoom ALT. Negativna prediktivna vrednost (NPV) predstavlja udeo pacijenata koji nemaju fibrozu (F0) među pacijentima sa normalnim nivoima ALT.

Za interpretaciju dobijenih rezultata korišćeni su neparametarski testovi i elementi deskriptivne statistike. Vrednost p manja od 0,05 je smatrana statistički značajnom. Sve statističke analize su urađene korišćenjem programa SPSS za Windows.

Rezultati

Normalnu vrednost ALT imalo je 12 (10,4%) od 115 ispitivanih pacijenata. Na tabeli 1 prikazana je fibroza u rastućem nizu a prema nivoima ALT. U podgrupi pacijenata s povišenim nivoom ALT 86,2% je imalo fibrozu najmanje prvog stepena. Čak i među pacijentima sa perzistentno normalnim nivoom ALT, fibrozu bar prvog stepena je imalo 58,1% pacijenata.

Tabela I Stepen fibroze prema normalnim/povišenim nivoima ALT

METAVIR fibrozni skor		0	1	2	3	4	Ukupno
Broj pacijenata (%)	Normalan ALT	5 (41,6)	2 (16,6)	2 (16,6)	1 (8,3)	2 (16,6)	12 (100)
	Povišen ALT	14 (13,5)	20 (19,4)	21 (20,3)	12 (11,6)	36 (34,9)	103 (100)
	Ukupno	19	22	23	13	38	115

METAVIR fibrozni skor: 0 – nema fibroze; 1 – portalna fibroza bez septuma; 2 – portalna fibroza sa nekoliko septi; 3 – septalna fibroza bez ciroze; 4 – ciroza

Tabela II Stepen aktivnosti prema normalnim/povišenim nivoima ALT

METAVIR skor aktivnosti		0	1	2	3	Ukupno
Broj pacijenata (%)	Normalan ALT	0 (0)	8 (66,6)	3 (25,0)	1 (8,3)	12 (100)
	Povišen ALT	0 (0)	54 (52,4)	4 (42,7)	5 (4,8)	103 (100)
	Ukupno	0	62	47	6	115

METAVIR skor aktivnosti: 0 – nema aktivnosti; 1 – laka aktivnost; 2 – umerena aktivnost; 3 – velika aktivnost

Tabela III Stepen aktivnosti prema normalnim/povišenim nivoima ALT u pacijenata koji imaju fibrozni skor F1

METAVIR skor aktivnosti		0	1	2	3	Ukupno
Broj pacijenata (%)	Normalan ALT	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2 (100)
	Povišen ALT	0 (0)	14 (70)	6 (30)	0 (0)	20 (100)
	Ukupno	0	16	6	0	22

METAVIR skor aktivnosti: 0 – nema aktivnosti; 1– laka aktivnost; 2 – umerena aktivnost; 3 – velika aktivnost

Pozitivna prediktivna vrednost dostiže 86,2% dok je negativna prediktivna vrednost iznosila 41,6%. Razlika između normalne i povišene vrednosti ALT je bila statistički visoko značajna ($p < 0,001$) i nije zavisila od uzrasta bolesnika i trajanja bolesti.

U tabeli II prikazan je skor aktivnosti bolesti. Kod ispitivanih bolesnika nije zabeleženo odsustvo aktivnosti nezavisno od toga da li su bili u podgrupi sa normalnim ili povišenim nivoom ALT. Kod pacijenata sa normalnim nivoom ALT aktivnost prvog stepena (A1) je imalo 66,6% pacijenata naspram 52,4% koliko ih je bilo u grupi sa povišenim nivoom ALT. Viši nivo aktivnosti (A2) međutim, zastupljeniji je u podgrupi sa povišenim ALT u odnosu na podgrupu s normalnom ALT (42,7% naspram 25%) i ta razlika je statistički visoko značajna ($p < 0,001$). U tabeli III je prikazan stepen aktivnosti bolesti u grupi bolesnika koji imaju fibrozu prvog stepena. U podgrupi pacijenata s normalnim nivoom ALT bilo je svega dvoje pacijenata, oba sa aktivnošću prvog stepena. U podgrupi s povišenim nivoom ALT 70% pacijenata je imalo aktivnost bar prvog stepena. U grupi pacijenata koji imaju fibrozu prvog stepena dakle nije zabeleženo odsustvo aktivnosti bolesti nezavisno od nivoa ALT.

Diskusija

Povišena aktivnost transaminaza je jedan od najčešćih razloga za upućivanje bolesnika hepatologu. Serumske transaminaze predstavljaju osetljiv indikator oštećenja jetre i od velikog su značaja za potvrđivanje bolesti jetre kao što je hepatitis. Obe transaminaze (AST i ALT) normalno se nalaze u serumu u niskim koncentracijama (1, 2, 7). Aminotransferaze se nalaze i u tkivima, i to AST u jetri, srčanom mišiću, skeletnom mišiću, bubrezima, mozgu, pankreasu, plućima, leukocitima i eritrocitima. Najveća koncentracija ALT je u jetri i ona je specifičniji pokazatelj oštećenja hepatocita. Oba enzima prelaze u krv kada se ošteti membrana hepatocita. Činjenica je, međutim, da nekroza hepatocita nije neophodna za oslobađanje transaminaza i da između stepena oštećenja hepatocita i nivoa transaminaza postoji veoma slaba korelacija (7). Pre započinjanja proučavanja veze između nivoa ALT i histološkog nalaza trebalo bi defi-

nisati šta je to »normalan« nivo ALT. Naime, normalne vrednosti bilo kojih testova predstavljaju srednju vrednost u grupi zdravih osoba \pm 2SD. Oko 5% rezultata dobijenih od zdravih osoba se nalazi van tzv. normalnih granica što znači da je 2,5% iznad gornje granice referentnih vrednosti. Varijacija vrednosti transaminaza može biti fiziološka (trudnoća, ekscitovan rad itd.). Normalni rasponi vrednosti transaminaza variraju od laboratorije do laboratorije. Osim toga važeće preporuke da se normalni nivoi transaminaza definišu u zavisnosti od pola i indeksa telesne mase uglavnom se ne poštuju (2, 7, 8). Nejasno je da li ispitivanje ALT treba zasnovati samo na jednom uzorku ili na ponavljanim uzorcima dobijenim kroz određen vremenski period. Uobičajeno je smatrati »normalnim« vrednost ALT koja je ispod gornje referentne granice, dok bi se »perzistentno normalne« vrednosti mogle definisati kao normalne vrednosti dobijene serijskim testiranjem u periodu od bar 6 meseci. Međutim, pacijenti sa HCV infekcijom često imaju promenljive nivoe ALT koji se povremeno spuštaju do normalnih vrednosti tokom više meseci pa čak i duže. Utvrđivanje perzistentno normalnih vrednosti ALT zavisi od broja kontrola tj. učestalosti određivanja njene vrednosti. U grupi ispitivanih pacijenata perzistentno normalne vrednosti ALT imalo je 10,4% pacijenata što bi moglo ukazivati da se kod većine radi o težim formama HCV infekcije. Kod pacijenata sa HCV infekcijom veza između nivoa ALT i histološkog nalaza još uvek je predmet kontroverzi (13, 14). Neke studije potvrđuju normalan histološki nalaz kod pacijenata s normalnim nivoom ALT (15), dok druge studije pokazuju da je viremija kod pacijenata s normalnim nivoom ALT udružena sa oštećenjem jetre (16–18). Neke studije ukazuju da ne postoji statistički značajna razlika u histološkom nalazu između bolesnika s normalnim i onih sa povišenim nivoom ALT. S druge strane postoje studije koje potvrđuju da pacijenti s hroničnim C hepatitisom i normalnim ALT imaju značajno manju stopu proliferacije hepatocita i pokazuju tendenciju ka nižoj stopi apoptoze u poređenju sa pacijentima koji imaju povišen ALT (19). Izvesne studije potvrđuju značaj biopsije jetre u slučajevima kada je nivo transaminaza bar dvostruko veći od gornje normalne granice u dužem vremenskom periodu (4).

Dobijeni rezultati zasnovani na ispitivanju 115 pacijenata jasno ukazuju da 86,2% pacijenata s povišenim nivoom ALT ima fibrozu bar prvog stepena i potencijalno može progredirati u težu formu hepatitisa. Među pacijentima s fibrozom prvog stepena, 30% pacijenata je imalo aktivnost najmanje drugog stepena (A2). Ovo ukazuje da među pacijentima s povišenim nivoom ALT, 70% ima histološki skor najmanje A1F1 što znači da imaju progresivnu hepatitis. Ovako visok procenat pacijenata s progresivnim hepatitisom dovodi u pitanje potrebu za biopsijom jetre kao parametrom za započinjanje antivirusne terapije. Ovo se naročito odnosi na pacijente koji imaju genotip 2 ili 3. U tom slučaju lekar treba da donese odluku da li će raditi biopsiju ili ne imajući u vidu procenu rizika i koristi za pacijenta (6). Sa kliničkog stanovišta ukoliko se pacijenti sa normalnim vrednostima ALT ne smatraju potencijalnim kandidatima za primenu antivirusne terapije na osnovu dobijenih rezultata 16% bolesnika koji su imali normalne ALT i fibrozu F1 neće biti lečeno a imaju progresivnu bolest. Ukoliko se kod takvih pacijenta ne uradi biopsija jetre i ovaj procenat ostaje skriven. Pitanje je da li je to prihvatljivo sa ekonomskog stanovišta verovatno da, sa stanovišta pacijenata verovatno ne. Iz tih razloga ima autora koji zagovaraju primenu biopsije i kod bolesnika koji imaju perzistentno normalnu vrednost ALT (2, 6, 8.). U grupi pacijenata s perzistentno normalnim ALT fibrozni skor najmanje F1 imalo je 58,1%, pacijenata. Nezavisno od toga da li kod bolesnika s normalnim nivoom ALT treba uraditi biopsiju jetre ili ne

ostaje činjenica da više od polovine bolesnika ima progresivnu bolest. Neke studije potvrđuju korist od antivirusne terapije u ovoj grupi bolesnika (20). Zbog raznih nedoumica u vezi primene terapije sada važeći kriterijumi podrazumevaju primenu terapije kod bolesnika koji imaju histološki skor bar A1F1. Kod bolesnika koji ne ispunjavaju ovaj uslov, odluka o primeni terapije se donosi na individualnoj osnovi imajući u vidu pol, uzrast, trajanje bolesti, količinu virusa, genotip virusa jer su to sve parametri koji takođe mogu uticati na ishod terapije.

Sumirajući rezultate ispitivanja u kojem je 86,5% bolesnika s povišenim transaminazama imalo fibrozu bar prvog stepena mogu se doneti sledeće preporuke: povišena koncentracija transaminaza u serumu može ali ne mora nagoveštavati ozbiljnu bolest jetre; biopsija jetre je indikovana kod bolesnika sa perzistentno povišenim nivoom ALT koji se održava duže od 6 meseci; ukoliko je koncentracija ALT povišena ali nivoi fluktuiraju (od normalne vrednosti do nivoa koji prelaze dvostruke normalne vrednosti) preporučuje se biopsija jetre u cilju ispitivanja stepena progresije hepatitisa C; vrednost biopsije jetre kao dijagnostičke procedure ne leži samo u histološkoj potvrdi hepatitisa C već i u činjenici da ponekad može odagnati sumnju da se radi o ozbiljnoj bolesti jetre; biopsija jetre kod pacijenata sa HCV infekcijom i normalnim nivoom ALT služi ne samo da umiri one sa minimalnom bolešću jetre već i da izdvoji grupu pacijenata sa težim oštećenjima koji mogu imati koristi od antivirusne terapije.

PREDICTIVE VALUE OF ALT LEVELS FOR HISTOLOGIC FINDINGS IN CHRONIC HEPATITIS C

*Jasmina Simonović-Babić¹, Dragan Delić¹, Neda Švirthli¹,
Jasmina Poluga¹, Miloš Korać¹, Nebojša Maksić², Ivan Boričić³*

¹*Institute of Infectious and Tropical Diseases, Clinical Centre of Serbia, Belgrade*

²*Institute of Medical Biochemistry Clinical Centre of Serbia, Belgrade*

³*Institute of Pathology, Medical Faculty Belgrade*

Summary: The aim of this study is to show the predictive value of ALT levels for histologic findings in patients with chronic hepatitis C. The study included 115 patients with HCV infection. All of them were monitored for six months before liver biopsy was performed. In all patients routine laboratory tests were done. Normal ALT values were defined as the ALT values obtained from serial evaluations during a 6-month period. Histologic results were scored using METAVIR system. Among all patients 86.2% of those with elevated ALT levels had score at least F1 (positive predictive value (PPV) 86.2 %), and 70% had a score greater than A1 F1. Among patients with normal ALT values 58.1% had a score of at least F1 (negative predictive value (NPV) 41.6%, and 100% had a score greater than A1F1. In conclusion, almost all patients with elevated ALT levels had some degree of fibrosis. However, a significant number of patients with persistently normal ALT levels show some histologic signs of fibrosis. The degree of fibrosis was usually mild, but also sometimes more pronounced. In rare cases cirrhosis may be present. Our results suggest that in this subset of patients the indication for liver biopsy and the potential benefit of therapy need to be further evaluated.

Key words: alanin aminotransferase, hepatitis C, liver biopsy

Literatura

1. Dienstag JL, Alter HJ. Non-A, non-B hepatitis: evolving epidemiologic and clinical perspective. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 67–81.
2. Craxi A, Almasio P. Diagnostic approach to liver enzyme elevation. *J Hepatol* 1996; 25 (Suppl 1): 47–51.
3. Pratt DS, Kaplan MM. Laboratory tests. In: Schiff ER, Sorrell MF; Maddrey WC, eds. *Schiff's diseases of the liver*. 8 th ed. Vol. 1. Philadelphia: Lippincott – Raven, 1999: 205–44.
4. Boyer N and Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 32 (Suppl 1): 98–112.
5. Marcellin P. Hepatitis C: clinical spectrum of the disease. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl.1): 9–16.
6. Pradat P, Alberti A, Poinard T, Esteban JI, Weiland O, Marcellin P et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: A European collaborative study. *Hepatology* 2002; 36: 973–77.
7. Piton A, Poinard T, Imbert-Bismut F, Khalil L, Delastre J, Pelissier E et al. Factors associated with serum alanin aminotransferase activity in healthy subjects consequences for the definition of normal values for selection of blood donors and for patients with chronic hepatitis C. *MULTIVIRC Group. Hepatology* 1998; 27: 1213–9.
8. Pratt DS, Kaplan MM,. Evaluation of abnormal liver enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342:1266–71.
9. Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Tore E, Brutelli S, Del Vecchio E, et al. Updated Definitions of Healthy Ranges for Serum Alanine Aminotransferase Levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 1–9.
10. Strauss RS, Barlow SE, Dietz WH. Prevalence of abnormal serum aminotransferase values in overweight and obese adolescents. *J Pediatr* 2000; 136(6): 727–33.
11. Simonović-Babić J, Delić D, Švrtlih N, Đorđević M. Povišen nivo transaminaza–dijagnostički pristup. *Med Pregl* 2004; LVII (9–10): 429–433.
12. Schiff ER, de Medina M, Kahn RS. New perspectives in the diagnosis of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999; 19: Suppl 1: 3–15.
13. Mathurin P, Moussalli J, Cadranel JF, Thiabault V, Charlotte F, Dumouchel P et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanin transaminase activity. *Heptology* 1998; 27: 868–72.
14. Cividini A, Rebutti C, Silini E, Mondelli M. Is the natural history of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase really benign? *Gastroenterology* 2001; 121: 1526–31.
15. Brillanti S, Folli M, Gaiani D, Masci C, Migloli M, Barbara L. Persistent hepatitis C viraemia without liver disease. *Lancet* 1993; 341: 464–5.
16. Stanley AJ, Haydon GH, Piris J, Jarvis LM, Hayes PC. Assessment of liver histology in patients with normal transaminase levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 869–72.
17. Alberti A, Morsica G, Chemello L, Cavaletto D, Noventa F, Pontisco P et al. Hepatitis viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti HCV. *Lancet* 1992; 340: 397–8.
18. Nutt A, Hassan H, Lindsey J, Lamps L, Raufman JP. Liver biopsy in the evaluation of patients with chronic hepatitis C who have repeatedly normal or near-normal serum alanine aminotransferase levels. *Am J Med* 2000; 109: 62–4.
19. Kronenberger B, Ruster B, Lee JH, Sarrazin C, Roth WK, Herman G et al. Hepatocellular proliferation in patients with chronic hepatitis C and persistently normal or abnormal aminotransferase levels. *J Hepatol* 2000; 33: 640–7.
20. Lee SS, Sherman M. Pilot study of interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C and normal transaminase values. *J Viral Hepat* 2001; 8: 202–5.

Rad primljen: 15. 07. 2005.

Prihvaćen za štampu: 05. 09. 2005.