

Μακροχρόνια έκβαση ΗΒεΑg αρνητικών φορέων του επιφανειακού αντιγόνου της ηπατίτιδας Β σε σχέση με τις διαχρονικές μεταβολές των επιπέδων της αλανινικής αμινοτρασφεράσης.

Tai DI, Lin SM, Sheen IS, Chu CM, Lin DY, Liaw YF. Long-term outcome of hepatitis B e antigen-negative hepatitis B surface antigen carriers in relation to changes of alanine aminotransferase levels over time. Hepatology 2009;49:1859-67.

Οι Tai και συνεργάτες πραγματοποίησαν μια μελέτη μακράς παρακολούθησης που περιέλαβε 4376 ασυμπτωματικούς, ΗΒεΑg αρνητικούς χρόνιους φορείς του αυστραλιανού αντιγόνου με στόχο την βαθύτερη κατανόηση της φυσικής ιστορίας της χρόνιας ΗΒV λοίμωξης σε ασθενείς με σχετικά φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα. Οι συγγραφείς αξιολόγησαν τις διαχρονικές μεταβολές της ALT, όπως επίσης την νοσηρότητα (κίρρωση, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα) και την θνητότητα. Επίσης προσδιόρισαν ανεξάρτητους παράγοντες που συσχετίστηκαν με την ανάπτυξη κίρρωσης, ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και θνητότητας. Τα αποτελέσματα της μελέτης δημοσιεύθηκαν στο τεύχος Ιανουαρίου 2009 του περιοδικού Hepatology.

Περιγράφεται ότι τα αρχικά επίπεδα της αλανινικής αμινοτρασφεράσης (ALT) έχουν προγνωστική αξία στην χρόνια λοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β (ΗΒV), κατά την διάρκεια της οποίας η ALT μπορεί να παρουσιάσει σημαντικές διακυμάνσεις. Η μελέτη αυτή έχει σκοπό την διερεύνηση της προγνωστικής αξίας του ύψους της ALT κατά την διάρκεια της φυσικής πορείας της χρόνιας ΗΒV λοίμωξης. Συνολικά, 4376 ασυμπτωματικοί, ΗΒεΑg αρνητικοί φορείς του επιφανειακού αντιγόνου (ΗΒsAg) με αρχικά επίπεδα ALT μικρότερα από το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (ΑΦΤ), παρακολούθηθηκαν με προσδιορισμούς της ALT και υπερηχογράφημα κάθε 3 έως 12 μήνες, για 3 χρόνια. Τα μέγιστα επίπεδα ALT κατά την διάρκεια της παρακολούθησης συσχετίστηκαν με την μακροχρόνια έκβαση αυτών των ασθενών, χρησιμοποιώντας δεδομένα νοσηρότητας και θνητότητας από τα αρχεία του Νοσοκομείου, τις καταχωρήσεις στο μητρώο καρκινοπαθών και την εθνική βάση δεδομένων θνητότητας. Τα αρχικά επίπεδα ALT ήταν φυσιολογικά σε 3673 ασθενείς και αυξημένα σε 1720 (46,8%) κατά την διάρκεια μέσης περιόδου

παρακολούθησης $13,4 \pm 5,2$ (3,0 – 28,7) έτη. Η επίπτωση της κίρρωσης ήπατος, του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) και της θνητότητας, αυξάνονταν με την αύξηση των μέγιστων επιπέδων της ALT κατά την διάρκεια της παρακολούθησης, ειδικά σε εκείνους που παρουσίαζαν μέγιστα επίπεδα ALT τουλάχιστον 2 φορές την ΑΦΤ, σε σύγκριση με εκείνους που διατηρούσαν φυσιολογική ALT. Η παλινδρομική ανάλυση Cox ανέδειξε ότι η ηλικία κατά την είσοδο στην μελέτη, το φύλο και τα μέγιστα επίπεδα ALT κατά την περίοδο παρακολούθησης, ήταν σημαντικοί ανεξάρτητοι παράγοντες που συσχετίστηκαν με την ανάπτυξη κίρρωσης, ΗΚΚ και θνητότητας, ενώ η κίρρωση ήταν επίσης ένας ανεξάρτητος παράγοντας για την ανάπτυξη ΗΚΚ και θνητότητας.

Συμπέρασμα: Επίμονα φυσιολογικές ALT συσχετίστηκαν με άριστη μακροχρόνια πρόγνωση, ενώ η αύξηση των επιπέδων ALT τουλάχιστον 2 φορές της ΑΦΤ κατά την διάρκεια της παρακολούθησης με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Ως εκ τούτου επίπεδα ALT τουλάχιστον 2 φορές την ΑΦΤ θα μπορούσαν να αποτελέσουν κατάλληλο όριο για έναρξη αντι-HBV θεραπείας, ενώ για τους ασθενείς με ALT 1 έως 2 φορές την ΑΦΤ απαιτείται βιοψία ήπατος για την λήψη θεραπευτικής απόφασης.

Σχόλιο: Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης υπογραμμίζουν την ανάγκη συνεχούς παρακολούθησης των ασθενών με HBeAg αρνητική χρόνια λοίμωξη ακόμα και στην περίπτωση που εμφανίζουν επίπεδα ALT εντός του φυσιολογικού εύρους κατά την έναρξη της παρακολούθησης, δεδομένου η ALT δεν αποτελεί στατική κλινική παράμετρο αλλά μπορεί να παρουσιάζει μια διαχρονική διακύμανση. Εξ' άλλου τα ευρήματα της μελέτης αναδεικνύουν ότι οι HBeAg αρνητικοί ασθενείς με κίρρωση ήπατος εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, γεγονός που υπαγορεύει τον προληπτικό έλεγχο τους τουλάχιστον σε εξαμηνιαία βάση.

Μολονότι αυτή η μελέτη είναι σημαντική για την εμπέδωση της φυσικής ιστορίας της HBeAg αρνητικής χρόνιας ηπατικής νόσου σε ασθενείς που εμφανίζουν σχετικά φυσιολογικές τιμές αμινοτρασφερασών, η έλλειψη προσδιορισμών του HBV-DNA στον ορό και η συσχέτισή τους με τα επίπεδα ALT αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους περιορισμούς της. Μπορούν οι ασθενείς με HBeAg αρνητική

χρόνια λοίμωξη και χαμηλά ή μη ανιχνεύσιμα επίπεδα ιαμίας να έχουν την ίδια φυσική ιστορία με αυτούς που εμφανίζουν υψηλά επίπεδα HBV-DNA στον ορό; Με βάση τα δεδομένα της μελέτης, η απάντηση στο ερώτημα παραμένει αδιευκρίνιστη.

Ως κριτήρια έναρξης θεραπείας των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν τα επίπεδα HBV-DNA και της ALT στον ορό. Εντούτοις, ένας αριθμός ασθενών εμπίπτει στην γκρίζα ζώνη αυτών που εμφανίζουν υψηλό ιικό φορτίο και σχετικά χαμηλά επίπεδα αμινοτρασφερασών. Μολονότι αυτή η μελέτη δεν περιλαμβάνει προσδιορισμούς του HBV-DNA τα ευρήματα υποδηλώνουν σαφώς ότι περισσότερες κλινικές πληροφορίες απαιτούνται προ της έναρξης μακράς, εάν όχι εφ' όρου ζωής, θεραπείας ιδιαίτερα σε ΗBeAg αρνητικούς ασθενείς με επίπεδα αμινοτρασφερασών εντός των φυσιολογικών ορίων ή οριακά αυξημένα. Οι μελετητές υποστηρίζουν ότι η διερεύνηση της ανάγκης ή μη θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με ALT μεταξύ 1-2 φορές την ανώτερη φυσιολογική τιμή, προϋποθέτει τη βιοψία ήπατος σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Ωστόσο, το συμπέρασμα αυτό δεν βασίζεται σε ευρήματα της συγκεκριμένης μελέτης, καθόσον δεν συμπεριλαμβάνονται ιστολογικά δεδομένα.

Βασίλειος Α. Σεβαστιανός

Επιμελητής Β', Δ' Παθολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα