

Hepatitis C Virus-positive patients with persistently normal serum transaminase: a long-term follow-up

La Spada E.¹, Soresi M.¹, Giannitrapani L.¹, Montalto G.¹ and Spagnolo F.².

Address: ¹ Department of Clinical Medicine and Emerging Pathologies, University of Palermo via del Vespro 141, 90127 Palermo, Italy and ² Department of Mathematics and Computer Science, Via Archirafi n.34, 90123 Palermo

Email: elaspada@unipa.it ; soresi@unipa.it ; lydiagiannitp@gmail.com ; gmontal@unipa.it; spagnolo@math.unipa.it

Abstract

AIM: A number of patients with serum hepatitis C virus (HCV) infection have persistently normal alanine aminotransferase (PNALT) levels and some of them may be suffering from liver cirrhosis. This study prospectively evaluated the progression of liver disease in a group of anti-HCV-positive patients with persistently normal ALT levels.

PATIENTS AND METHODS: The patients selected for this study had presented in the years 1995/96 with anti-HCV positivity and PNALT according to the AISF criteria and undergone liver biopsy. Patients who remained PNALT in the 18 months after biopsy were included in this study and their liver status was evaluated after a median of 126 months using a number of clinical, biochemical and instrumental examinations. They were also divided into two groups according to ALT evolution. Data were analyzed by classical statistical methods (CSM) and, due to the small number of patients, by Implicative Statistical Analysis (ISA).

RESULTS: Twenty-eight patients met the inclusion criteria; thirteen of them remained PNALT, but two of them developed liver cirrhosis (LC). Fifteen patients had flares of ALT (hyperALT) and three of these developed LC. Ten patients with elevated ALT underwent current antiviral treatment and 6 of them were SVR, while 4 were NR. At baseline, the 5 patients who progressed to LC, had age, BMI and arterial hypertension values significantly higher than patients without LC, as well as a more severe degree of grading and staging at histology. In the LC patients there was also a significantly higher number of anti-HBc positive subjects. Comparing patients with flares of transaminases with and without LC, we found a significant difference at baseline for age, BMI, HDL-C, grading and staging. Using ISA on the presence of co-factors of disease, i.e. elevated BMI/obesity, coexistent diabetes mellitus, arterial hypertension and alcohol intake, only anti-HBc positivity showed a statistically significant association with progression of liver disease. The ISA allows us to work on inferential statistics with small samples providing an acceptable significance. Another important observation was the implication of diabetes as a cause for reducing antiviral therapy dosage.

CONCLUSIONS: in HCV-RNA positive patients associated with persistently normal ALT levels, the degree of disease activity increases over the years in only half of patients and progression to cirrhosis is slow. Analysis of the results using ISA confirmed the data obtained with traditional methods. Therefore our data, although limited, seem to confirm that liver disease will progress in subjects with a higher degree of liver fibrosis at baseline. The presence of co-factors, i.e. BMI, diabetes mellitus, arterial hypertension, alcohol consumption and HBcAb positivity, was significantly associated with progression, even when the data were analyzed by ISA. Another important point emerging from ISA is the implication of diabetes as a cause for reducing antiviral therapy dosage.

The introduction of additional variables and their analysis with the ISA confirm these findings.

Riassunto

Introduzione: Pochi pazienti affetti dal virus dell'epatite C (HCV) presentano livelli di transaminasi persistentemente normali (PNALT) e alcuni di loro evolvono in cirrosi epatica. Abbiamo valutato prospetticamente la progressione della malattia epatica in un gruppo di pazienti con PNALT. **PAZIENTI E METODI:** Sono stati valutati pazienti che presentavano anti-HCV positività e PNALT secondo i criteri dell' AISF nel 1995/96 e sottoposti a biopsia epatica. Venivano inclusi i pazienti che mantenevano le PNALT nei 18 mesi post-biopsia, valutando la loro funzionalità epatica dopo una mediana di 126 mesi. Essi venivano suddivisi in due gruppi in base all' andamento delle ALT. La

valutazione includeva un certo numero di esami clinici, biochimici e strumentali per stabilire l'eventuale progressione della malattia epatica. I dati venivano analizzati secondo metodi statistici classici (CSM) e, dato il piccolo numero di pazienti, dalla analisi statistica implicativa (ISA). **RISULTATI:** 28 pazienti soddisfacevano i criteri di inclusione; tredici di essi mantenevano PNALT, ma due di loro sviluppavano la cirrosi epatica. Quindici pazienti avevano dei flares delle ALT (hyperALT) e tre di loro sviluppavano LC. Dieci pazienti con ALT elevate costantemente erano sottoposti ad un trattamento antivirale. 6 avevano una SVR, mentre 4 erano NR. Al basale, i 5 pazienti con LC, avevano l'età, BMI e valori della pressione arteriosa significativamente più alti rispetto ai pazienti senza LC, così come una classificazione istologica (grading e staging) più severa. Nei pazienti con LC c'era anche un significativo numero più elevato di soggetti antiHBc positivi. Confrontando i pazienti hyperALT con e senza LC, vi era una differenza significativa al basale per età, BMI, colesterolo HDL, grading e staging. Utilizzando l' ISA la presenza dei cofattori di malattia, cioè il sovrappeso/obesità, la coesistenza di diabete mellito, di ipertensione arteriosa, di consumo alcolico, di positività dei marcatori di HBV, anche la sola presenza dell'anti-HBc sono risultati statisticamente significativi. L'ISA ci permette di lavorare su una statistica inferenziale con piccoli campioni garantendo una significatività accettabile. Altro dato che si evince è la implicazione del diabete nella riduzione dei dosaggi della terapia antivirale. **CONCLUSIONI:** Nei pazienti PNALT, il grado di attività della malattia aumenta nel corso degli anni solo nella metà dei pazienti e la progressione a cirrosi è lenta. L'Analisi dei risultati ottenuta dall' ISA conferma i dati ottenuti con CSM. Pertanto, dai nostri dati, sebbene limitati, sembra confermare che i soggetti con più elevato grado di fibrosi epatica al basale sono quelli che evolveranno la loro malattia. La presenza di co-fattori: BMI, diabete mellito, ipertensione arteriosa, consumo di alcool, anti HBc positività erano significativamente associata con la progressione, anche quando i dati sono stati analizzati con ISA. Un punto importante che emerge da ISA è la implicazione del diabete nella riduzione dei dosaggi della terapia antivirale. L'introduzione di variabili supplementari e le relative analisi con l'ISA confermano questi risultati.