

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B ȘI LEZIUNILE HEPATICE INDUSE DE ALCOOL

ANCA MEDA GEORGESCU¹, D. GEORGESCU²

^{1,2}Universitatea de Medicină și Farmacie Tg. Mureș

Cuvinte cheie: hepatită virală B, alcool

Rezumat: Asocierea între hepatita cronică virală B și hepatopatia etanolică duce la o hepatopatie în care cei doi factori de agresiune hepatică au un efect cel puțin aditiv, în producerea de leziuni hepatice mai severe, cu potențial evolutiv mai rapid spre ciroză hepatică și carcinom hepatocelular. Studiul vizează principalele aspecte biologice, virusologice și histopatologice ale hepatopatiei mixte, alcoolice și virale B, comparativ cu hepatita cronică virală B. Sunt analizate comparativ pe un lot de pacienți cu hepatopatie mixtă, virală B și alcoolică și un lot de pacienți cu hepatită cronică virală B, aspecte privind vârsta și sexul pacienților, tipul tulpinilor virale infectante, severitatea leziunilor fibrotice și necroinflamatorii, identificarea leziunilor specifice agresiunii alcoolice, profilul enzimatic hepatic și cinetica virală, aspecte comparative ale fazelor evolutive ale infecției virale B sub influența agresiunii alcoolice.

Keywords: hepatitis B virus, alcohol

Abstract: The coexistence of a chronic hepatitis B and an alcoholic hepatopathy leads to a mixed hepatopathy where both factors have at least an additive effect, producing more severe hepatic lesions, with an important potential to evolve towards liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The study was aimed at analyzing the main biological, virology and histopathological findings of the mixed hepatopathy (alcohol plus viral B). Two test groups were used, cases composed of patients with a mixed hepatopathy, and controls including patients with lone hepatitis B. A comparative analysis was done on factors such as age, sex, viral strains involved, severity of fibrotic and necroinflammatory lesions, identifying lesions specific to the alcoholic aggression, the enzymatic profile, viral kinetics, specific features of the stages of the viral B infection when combined with an alcoholic aggression.

INTRODUCERE

Numeroase date epidemiologice indică o prevalență mai înaltă a infecției cu virusuri hepatitice la pacienții care abuzează de etanol. (1, 2, 3, 4) Un rol important îl ocupă infecția cu virusul hepatitei B (VHB) la pacienții cu hepatopatie etanolică, infecție care modifică istoria naturală a celor două boli, realizând tabloul unei hepatopatii mixte, alcoolice și virale B. (1, 3)

IPOTEZA DE LUCRU

Am analizat ipoteza evoluției mai severe a unei hepatopatii mixte, etanolice și virale B, față de cea a hepatitei cronice virale B, cu progresie mai rapidă către ciroză și carcinom hepatocelular. (1, 2)

Am verificat ipoteza de lucru potrivit căreia markerii histologici ai hepatopatiei etanolice (distrofia macrovacuolară, fibroza pericentrolobulară) își păstrează specificitatea și în hepatopatia cu etiologie mixtă, etanolică și virală B. (5, 6, 7) Am urmărit, plecând de la analiza datelor histologice prezentate, dacă principalii parametri biochimici respectă „patternul” alcoolic sau viral, date deosebit de importante în realizarea diagnosticului diferențial. (5, 6)

Am analizat modul în care alcoolul influențează raportul virus-gază prin identificarea tipului de virus B, sălbatic sau mutant, care realizează infecția și prin evaluarea încărcăturii virale. (8)

SCOPUL STUDIULUI

Studiul vizează principalele aspecte biologice, virusologice și histopatologice ale hepatopatiei mixte, alcoolice și virale B, comparativ cu hepatita cronică virală B.

MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Am alcătuit un lot de studiu cuprinzând 35 de pacienți cu hepatopatie etanolică infectați cu virusul hepatitei B. Criteriile de includere în lotul de studiu au fost: vârsta între 25 și 65 de ani, un interval de minim 5 ani al unui consum de alcool de minimum 80 grame/zi la bărbați și 40 grame/zi la femei, considerat necesar pentru ca pacientul să dezvolte un grad semnificativ de afectare hepatică toxică, (5) prezența markerilor de infecție cu virusul hepatitei B - Ac HBc totali, Ag HBs și ADN VHB detectabil. (6, 7)

Criteriile de excludere au fost infecția cu virusul hepatitei C, D, HIV, prezența cirozei hepatice, a hepatitelor autoimune, a colangiopatiilor autoimune, a tezurismozelor hepatice, icterelor congenitale, obstrucției biliare, a diabetului zaharat și a bolilor cardiace care evoluează cu stază hepatică, pacienții cu obezitate (IMC>25).

Am alcătuit un eșantion martor de 98 de pacienți cu hepatită cronică virală B. Criteriile de includere au fost vârsta între 25 și 65 de ani, prezența markerilor de infecție cu virusul hepatitei B - Ac HBc totali, Ag HBs și ADN VHB detectabil. (6, 7)

¹Autor Corespondent: Anca Georgescu, str. Spitalul Vechi, nr. 16, Tg. Mureș, cod 540089, România, e-mail: medageorgescu@yahoo.com; tel: +40744335657

Articol intrat în redacție în 07.04.2011 și acceptat spre publicare în 23.08.2011
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Decembrie 2011; 2(4)73-75

ASPECTE CLINICE

Criteriile de excludere din acest lot au fost consumul de alcool mai mare de 20 g/zi, atât la bărbați cât și la femei, vârsta sub 25 și peste 65 de ani, prezența leziunilor induse de alcool la biopsia hepatică, existența altei patologii hepatice decât cea virală B: virală C, D, autoimună, biliară primitivă sau secundară, diabetul zaharat, obezitatea (IMC peste 25), bolile care evoluează cu ficat de stază, tezurismozele hepatice, icterele congenitale.

Documentarea consumului de alcool a fost făcută prin: anamneză și după caz cu chestionarele CAGE și MAST (Michigan Alcoholism Screening Test). (5) Au fost determinate principalele date biochimice care caracterizează hepatopatia cronică B, respectiv etanolică (GOT, GPT, GGT). La toți pacienții a fost determinat Ag HBs, Ag HBe, Ac HBe, ADN VHB. (5, 6) Evaluarea histologică a fost efectuată prin biopsie hepatică, leziunile fiind cuantificate cu ajutorul scorului Knodell. (5, 7)

Baza de date a fost introdusă în programele Microsoft Acces și Microsoft Excel, iar analiza statistică a fost efectuată cu programele Graph Pad InStat și Medcalc, considerând semnificativ $p < 0,05$.

REZULTATE

Analiza vârstei medii a pacienților cu hepatopatie etanolică și virală B, comparativ cu pacienții cu hepatită cronică virală B indică o vârstă medie semnificativ mai înaintată la lotul de studiu $49,26 \pm 2,86$ ani, comparativ cu lotul martor $40,35 \pm 1,96$ ani, $p < 0,0001$.

Vârsta mai înaintată a pacienților cu hepatopatie etanolică și virală B, reflectă un efect aditiv și nu sinergic al celor doi factori de agresiune hepatică și expunerea mai îndelungată a pacienților etanolici la factorii de risc pentru infecția cu virusuri hepatice, prevalența infecției crescând cu vârsta.

Distribuția pe sexe a pacienților cu hepatopatie etanolică și virală B, comparativ cu pacienții cu hepatită cronică virală B indică predominanța sexului masculin în lotul de studiu 85,71% bărbați/14,29% femei, versus 65,31% bărbați/34,69% femei $p = 0,0297$, diferența fiind statistic semnificativă.

Datele indică de fapt aspecte epidemiologice ale hepatopatiei etanolice, care domină la bărbați, față de hepatită cronică virală B, care are o distribuție mai echilibrată pe sexe.

Am analizat tipul tulpinii virale B, mutantă sau sălbatică, în cele două loturi, plecând de la ipoteza că agresiunea alcoolică ar favoriza o anumită variantă. Astfel, în lotul de studiu 74,28% din pacienți au fost infectați cu tulpină virală mutantă față de lotul martor cu 79,59% tulpină virală mutantă, diferența fiind nesemnificativă statistic, $p = 0,633$.

Datele nu indică nicio influență a consumului de alcool asupra infectării cu un anumit tip de virus, și nici asupra seroconversiei în sistemul „e”, iar dominanța tulpinilor mutante este în concordanță cu profilul epidemiologic actual al infecției cu virusul hepatitei B.

Unul dintre indicatorii cei mai importanți ai severității unei hepatopatii cronice este indicele de activitate histologică sau scorul necroticoinflamator. (7) Am plecat de la ipoteza că alcoolul agravează leziunile necroticoinflamatorii la pacienții cu hepatită cronică virală B. (3, 4, 7) Am analizat în acest scop la lotul de studiu și la lotul martor, indicele de activitate histologică, calculat după scorul Knodell. Datele indică o activitate necroticoinflamatorie mai mare în lotul de studiu $10,23 \pm 1,10$ versus $8,14 \pm 1,29$ în lotul martor. Diferențele între loturi sunt statistic semnificative, ($p = 0,0014$). Se confirmă astfel, ipoteza de lucru potrivit căreia agresiunea alcoolică amplifică leziunile necroticoinflamatorii induse de virus. Efectul aditiv al leziunilor necrotice și inflamatorii produse de alcool

este probabil foarte modest, acestea deși prezente, nefiind foarte severe în hepatopatia etanolică.

Un al doilea parametru definitoriu în stadializarea unei hepatopatii cronice este scorul fibrozei, care este o rezultantă a agresiunilor necroticoinflamatorii, produse asupra ficatului. (8, 9) Analiza scorului fibrozei, calculat după scorul Knodell, la lotul de pacienți cu hepatopatie etanolică și virală B ($1,97 \pm 0,46$), comparativ cu pacienții cu hepatită cronică virală B ($1,64 \pm 0,13$) înregistrează valori mai mari. Diferențele între cele două loturi sunt statistic semnificative ($t = 2,302$, $p = 0,0022$). Datele indică, atât rezultanta leziunilor necroticoinflamatorii, mai severe în lotul de studiu, leziuni care se soldează cu fibroză, cât și acțiunea fibrogenetică a metaboliților alcoolului.

Analiza distribuției scorului fibrozei pe grade de severitate în cele două loturi indică în lotul de studiu 0% fibroză minimă, 31,42% fibroză ușoară, 40,00% fibroză moderată și 28,57% fibroză severă, iar în lotul martor 4,08% fibroză minimă, 36,73% fibroză ușoară, 50,00% fibroză moderată și 9,18% fibroză severă, diferențele între loturi fiind semnificative din punct de vedere statistic ($p = 0,0229$). Se observă că valorile medii mai mari ale scorului fibrozei la pacienții cu hepatopatie etanolică și virală B, se realizează pe seama unui procent mai mare de fibroze severe (28,5% față de 9,18%), aspect care subliniază încă o dată gravitatea afecțiunii.

Leziunile de distrofie macrovacuolară sunt întâlnite la 97,14% din pacienții cu hepatopatie etanolică și virală B față de 55,10% la pacienții cu hepatită cronică virală B, diferențele între loturi fiind statistic semnificative (Fisher $p < 0,0001$). Se înregistrează totuși un procent mare de pacienți cu hepatită cronică virală B cu leziuni steatozice. Aceasta nu reprezintă însă un obstacol în realizarea diagnosticului diferențial, dacă se analizează dispoziția leziunilor de steatoză, dominant pericentrolobulare la pacienții cu hepatopatie etanolică și virală B și dominant periportal sau zonal la cei cu hepatită cronică virală B. (5, 7)

O altă leziune cu mare specificitate pentru consumul de alcool este fibroza venei centrolobulare. (5) Am urmărit frecvența leziunii în lotul de studiu (88,7%) și în lotul martor (6,12%), ($p < 0,0001$), fibroza centrolobulară fiind rar întâlnită în hepatita cronică virală B fără consum de alcool.

Am determinat valorile medii ale GOT (UI/l) la pacienții cu hepatopatie etanolică și virală B ($73,71 \pm 11,49$) comparativ cu pacienții cu hepatită cronică virală B ($51,09 \pm 7,91$), $p = 0,0035$. Se observă că valorile crescute ale GOT își păstrează specificitatea pentru leziunile induse de alcool. (5)

Am determinat valorile medii ale GPT (UI/l) la pacienții cu hepatopatie etanolică și virală B ($93,57 \pm 15,77$) comparativ cu pacienții cu hepatită cronică virală B ($82,43 \pm 12,70$), $p = 0,349$. Diferența nu este statistic semnificativă, creșterile enzimei nefiind indicatoare pentru concurența etiologică a alcoolului. (5)

Am analizat dacă determinarea valorilor gamaglutamil transpeptidazei (GGT) (UI/l) este relevantă pentru identificarea leziunilor etanolice la pacienții cu hepatopatie etanolică și virală B. Astfel, în lotul de studiu valorile sunt semnificativ mai mari ($72,91 \pm 11,46$) față de lotul martor ($47,61 \pm 8,78$), $p = 0,0027$, enzima păstrându-și valoarea indicatoare pentru consumul de alcool. (5)

Valorile încărcăturii virale nu diferă semnificativ în lotul de studiu ($2,23 \pm 1,11 \times 10^4$ copii/ml) față de lotul martor ($2,05 \pm 0,66 \times 10^4$ copii/ml), $p = 0,45$, concurența etiologică a alcoolului neinfluențând cinetica virală.

Cu privire la stadiul evolutiv al infecției virale B, în lotul de studiu 14,28% din pacienți erau în faza de scăpare imună față de 21,42% în lotul martor, $p = 0,46$, diferența nefiind

semnificativă statistic.

DISCUȚII

Vârsta medie a pacienților cu hepatopatie etanolică și virală B este mai înaintată decât a pacienților cu hepatită cronică virală B, sugerând astfel un efect aditiv al alcoolului și virusului hepatitei B și nu unul sinergic, precum și creșterea frecvenței infecției cu virusul hepatitei B cu înaintarea în vârstă a pacienților alcoolici, prin cumularea de factori de risc suplimentari. (8) Hepatopatia etanolică și virală B este dominantă la sexul masculin, datorită consumului de alcool mai frecvent la bărbați. (6, 8) Consumul de alcool nu influențează seroconversia în sistemul „e” sau o anume tulpină, sălbatică sau virală a VHB. (8)

Valoarea medie a scorului necroticoinflamator este mai mare în hepatopatia etanolică și virală B față de hepatita cronică virală B, indicând o promovare de către alcool a leziunilor produse de virus, alcoolul producând rar necroinflamație în ficat. (5, 9) Valoarea medie a scorului fibrozei este mai mare în lotul cu hepatopatie etanolică și virală B, față de lotul cu hepatită cronică virală B, sugerând o sumare a fibrozei secundară activității necroticoinflamatorii mai mari și fibrogenzei produsă de către alcool. (1, 2, 4, 5) Leziuni histologice indicative pentru consumul de alcool, cum sunt distrofia macrovacuolară și fibroza perivenulară se regăsesc în hepatopatia mixtă, etanolică și virală B, permițând o identificare facilă a leziunilor induse de alcool. (5, 10, 11)

La fel, valorile GOT și GGT sunt mai mari în hepatopatia etanolică și virală B, permițând identificarea pacienților care au leziuni induse de alcool. (12) Valorile încărcăturii virale nu par să fie influențate de alcool și nici episoadele de scăpare imună a infecției virale B, diferențele între loturi nefiind semnificative. (13, 14, 15, 16)

CONCLUZII

Hepatopatia mixtă etanolică și virală B prezintă fidel atât markerii biologici, cât și cei histologici ai ambilor factori de agresiune hepatică, efectul părând a fi aditiv. Cinetica virală, seroconversia în sistemul „e” și scăparea imună a infecției virale B nu sunt influențate semnificativ de alcool. Tabloul histologic al hepatopatiei mixte, etanolice și virale B este însă mult mai sever, prin sumarea a doi factori de agresiune hepatică.

BIBLIOGRAFIE

1. Gitto S., Micco L., Conti F. et al. Alcohol and viral hepatitis: a mini-review. *Dig Liver Dis*, 2009 Jan 41(1): 67-70;
2. Ward S.C., Ghang C.Z., Peng L. Patients with hepatitis B and alcoholic liver disease before and after liver transplantation;
3. Marcellin P. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol*, 2008 Feb 48(2): 200-7;
4. Stroffolini T., Cotticelli G., Medda E. et al. Interaction of alcohol intake and cofactors on the risk of cirrhosis. *Liver Int*, 2010 Jul 30(6): 867-70;
5. Mathurin P. Alcohol and the liver. *Gastroenterol Clin Biol*, 2009 Aug 33(8-9): 840-9;
6. Wilkins T., Zimmermann D., Schade R. Hepatitis B: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Phys*, 2010 Apr 81(8): 160-71;
7. Fiel I.M. Pathology of Chronic Hepatitis B and Chronic Hepatitis C. *Clin Liv Dis*, 2010 Nov 14(4): 1020-28;
8. Mota A., Guedes F., Areias J. et al. Alcohol consumption among patients with hepatitis B infection in northern

- Portugal considering gender and hepatitis B virus genotype differences. *Alcohol*, 2010 Mar 44(2): 149-56;
9. Hui C.K., Leung N., Yuen S.T. et al. Natural history and disease progression in Chinese chronic hepatitis B patients in immune-tolerant phase. *Hepatology*, 2007 46(2): 395-401;
10. Clouston A.D., Jonsson J.R., Powell E.E. Steatosis as a cofactor in other liver diseases: hepatitis c virus, alcohol, hemochromatosis, and others. *Clin in Liv Dis*, 2007 Feb 11(1): 173-89;
11. Minakari M., Molaei M., Shalmani H.M. et al. Liver steatosis in patients with chronic hepatitis b infection: host and viral risk factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2009 May 21(5): 512-6;
12. Liangpunsakul S., Qi R., Crabb Dw. et al. Relationship between alcohol drinking and AST: ALT ratio, GGT in the US population. *J Stud Alcohol Drugs*, 2010 Mar 71(2): 249-52;
13. Bellentani S. HCV, HBV and alcohol – the Dionysos study. *Dig Dis*, 2010 Jan 1; 28(6): 799-801.