

Storia naturale dell'infezione da virus dell'epatite B in dialisi: studio prospettico mediante analisi quantitativa della viremia HBV

F. Fabrizi¹, G. Lunghi², S. Finazzi¹, P. Colucci¹, B. Pagliari³, S. Bisegna⁴, F. Tettamanzi⁵, C. Ponticelli²

¹Divisione di Nefrologia e Dialisi e ²Istituto di Igiene e Medicina Preventiva, Ospedale Maggiore, IRCCS, Milano, Divisioni di Nefrologia e Dialisi, ³Ospedali di Sondrio, ⁴Melegnano e ⁵Tradate

Riassunto

Premesse. La storia naturale dell'infezione da virus dell'epatite B (HBV) nei pazienti in dialisi periodica non è stata sufficientemente chiarita. Lo scopo di questo studio è stato quello di misurare la viremia HBV (HBV DNA) lungo un arco di tempo pari a 12 mesi in un gruppo di 20 pazienti HBsAg positivi in dialisi periodica.

Metodi. La viremia HBV è stata misurata mediante Amplicor HBV Monitor™ Test Kit, un test in vitro che utilizza la tecnica di amplificazione dell'acido nucleico, la reazione polimerasica a catena (PCR) e l'ibridazione dell'acido nucleico per la rivelazione e la determinazione quantitativa del DNA del virus dell'epatite B nel siero o plasma umano. Amplicor HBV Monitor™ Test Kit amplifica una sequenza nella regione pre-Core/Core del genoma dell'HBV; il DNA viene amplificato con un primer oligonucleotidico biotinilato ed uno non biotinilato.

Risultati. Non abbiamo osservato differenza significativa riguardo i livelli di viremia alla fine dello studio in confronto a quelli misurati all'inizio, mediana 1.85×10^4 copie HBV/ml (percentile 16.84; 6.35×10^2 - 3.5×10^6 copie HBV/ml) versus 8.5×10^3 copie HBV/ml (percentile 16.84; 5.5×10^2 - 6.38×10^5 copie HBV/ml). Tali livelli di HBV DNA sono risultati più bassi rispetto a quelli misurati con la stessa metodica in un gruppo di pazienti con epatite cronica B e normale funzione renale (Hepatology 2000; 32: 116-123). Nell'intero gruppo di pazienti HBsAg positivi in dialisi, abbiamo identificato tre pattern di viremia HBV lungo il tempo: 1) pazienti (n=6) con persistente positività per HBV DNA, 2) quelli (n=2) con HBV DNA costantemente sotto la soglia di sensibilità del test e 3) quelli (n=12) con HBV DNA intermittente. I pazienti con HBV DNA persistentemente positivo (mediana, 3.3×10^4 HBV copies/ml; percentile 16.84; 3.5×10^3 - 2.3×10^6 HBV copies/ml) avevano livelli di viremia significativamente più elevati rispetto ai pazienti con HBV DNA intermittente (mediana, 1.2×10^3 HBV copies/ml; percentile 16.84; 3.5×10^2 - 2.3×10^4 HBV copies/ml) ($p=0.0001$). I pazienti con persistente HBV DNA avevano una frequenza nel siero di positività per l'antigene e dell'epatite B (HBeAg) più elevata rispetto ai gruppi con HBV DNA intermittente o negativo, 50% (3/6) vs. 0% ($p=0.04$). La frequenza nel siero degli anticorpi IgM contro l'antigene core di HBV (IgM anti-HBc) era molto più alta nei pazienti con HBV DNA persistente rispetto a quelli con HBV DNA intermittente o negativo, 100% (6/6) vs. 33% (4/12), $p=0.03$. Non c'era differenza nei livelli di transaminasi nei pazienti con HBV DNA persistente rispetto agli altri due gruppi. Nel gruppo di pazienti con HBV DNA persistentemente positivo, la differenza media tra valore massimo e minimo di viremia HBV osservata in ciascun paziente era 6.13 ± 1.25 logaritmo decimale (Log_{10}) e nei pazienti con intermittente HBV DNA 3.87 ± 1.49 Log_{10} ($p=0.006$). Nell'intero gruppo, le fluttuazioni della viremia HBV nel tempo tra ed intra-paziente non sono state significative.

Conclusioni. La viremia HBV è risultata piuttosto bassa e relativamente stabile durante i 12 mesi di osservazione; abbiamo identificato tre patterns di viremia HBV; il 30% dei pazienti viremici aveva persistente positività per HBV DNA; tali pazienti avevano livelli viremici più elevati ed una più elevata positività per alcuni marcatori HBV (quali HBeAg e IgM anti-HBc) rispetto a coloro che mostravano HBV DNA intermittente o negativo. Studi prospettici con periodi di osservazione più lunghi sono in corso al fine di chiarire la storia naturale dell'infezione da HBV in questi pazienti immunodepressi.

PAROLE CHIAVE: Viremia HBV, Dialisi, Infezione da virus dell'epatite B

Natural history of hepatitis B virus infection in dialysis patients: prospective study by quantitative analysis of HBV viremia

Background. The natural history of hepatitis B virus (HBV) infection in patients undergoing maintenance dialysis is still unclear. The aim of this study was to measure the HBV viral load (HBV DNA) in a cohort (n=20) of HBsAg positive chronic dialysis patients over a 12-month observation period.

Methods. HBV DNA was measured by the Amplicor HBV Monitor™ Test Kit, an in vitro test that utilizes Polymerase Chain Reaction (PCR) nucleic acid amplification and DNA hybridisation for the quantitative measurement of hepatitis B viral DNA in human serum. Amplicor HBV Monitor™ Test Kit amplifies a sequence in the pre-Core/Core region of the HBV genome with biotinylated and non-biotinylated oligonucleotide primers.

Results. There was no significant difference between the median HBV load at the start and the end of the study, 1.85×10^4 HBV copies/ml (percentile 16.84; 6.35×10^2 - 3.5×10^6 HBV copies/ml) and 8.5×10^3 HBV copies/ml (percentile 16.84; 5.5×10^2 - 6.38×10^5 HBV copies/ml), respectively. These serum HBV DNA levels were lower than those measured by the same test in patients with chronic hepatitis B and normal renal function (Hepatology 2000; 32: 116-23). In the group of HBsAg positive carriers on dialysis, we identified three patterns of HBV viremia over time: 1) patients (n=6) with persistent HBV DNA, 2) those (n=2) with undetectable HBV DNA and 3) those (n=12) with intermittent HBV DNA. Patients with persistent HBV DNA (median, 3.3×10^4 HBV copies/ml; percentile 16.84; 3.5×10^3 - 2.3×10^6 HBV copies/ml) had higher viral HBV load than those with intermittent HBV viremia (median, 1.2×10^3 HBV copies/ml; percentile 16.84; 3.5×10^2 - 2.3×10^4 HBV copies/ml) ($p=0.0001$). Patients with persistent HBV DNA had higher frequency of serum hepatitis B e antigen (HBeAg) positivity than those showing intermittent and negative HBV DNA, 50% (3/6) vs. 0% ($p=0.04$). The frequency of serum IgM antibody against hepatitis B core antigen (IgM anti-HBc) was higher in patients with persistent HBV DNA than those having intermittent or negative HBV DNA, 100% (6/6) vs. 33% (4/12), $p=0.03$. We detected no difference in aminotransferase activity between patients with persistent HBV DNA and those showing intermittent or negative HBV DNA. In the group with persistent HBV DNA, the mean difference between maximum and minimum values of HBV DNA observed in each individual patient was 6.13 ± 1.25 decimal logarithm (Log_{10}) and in patients with intermittent HBV DNA 3.87 ± 1.49 Log_{10} ($p=0.006$). In the entire group, the fluctuations in HBV DNA values over time between and within individuals were not significant.

Conclusions. The viremic HBV load was low and relatively stable over a 12-month follow-up period; three patterns of HBV viremia over time were observed; 30% of the viremic patients had persistent HBV viremia, and those patients had larger viral load and higher frequency of HBeAg and anti-HBc IgM than did patients with intermittent or negative HBV DNA. Prospective studies with longer observation periods are in progress to fully understand the natural history of HBV in these immunosuppressed patients. (G Ital Nefrolog 2002; 19: 294-300)

KEY WORDS: Hepatitis B virus, Dialysis, Viral load, HBV viremia