

Valores de alfa-feto-proteína en pacientes con hepatitis viral crónica.

Dra. Zulema Adorna Carmentate.

Especialista de primer grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora Instructora.

Dra. Mercedes Gámez Fonseca.

Especialista de segundo grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora Titular.

Dra. en Ciencias Médicas.

Dra. Ana María Díaz-Canel Navarro. Especialista de segundo grado en Fisiología Normal y Patológica. Profesora Auxiliar. Dra en Ciencias Médicas.

Departamento de Fisiología

ICBP "Victoria de Girón".

Avenida 146. No 3102 esquina a 31, reparto Cubanacán, municipio Playa. Ciudad de La Habana, Cuba. CP 11600. Teléfono 208-4877.

Resumen

Se determinó alfa-feto-proteína (AFP) sérica con el objetivo de conocer sus niveles en 32 pacientes con hepatitis viral crónica B o C. El diagnóstico de cronicidad fue confirmado por el gastroenterólogo mediante biopsia hepática. La AFP se midió inicialmente y a los cuatro meses mediante electroquimioluminiscencia en un analizador automático. En la determinación inicial el 100% presentó cifras normales. En la segunda medición la AFP se mantuvo en rango normal, excepto en dos casos con valores ligeramente elevados (13.64 y 18.42 UI/ml). Se observó tendencia al aumento en el 37.5% de los pacientes con actividad necroinflamatoria severa y fibrosis marcada según biopsia. Se concluye que no hay modificaciones significativas de los niveles séricos de AFP en la hepatitis viral crónica.

Palabras clave: alfa-feto-proteína, hepatitis viral crónica.

Summary

It was determined the serum alpha-fetoprotein (AFP) with the aim of knowing its levels in 32 patients with chronic viral hepatitis B or C. The diagnosis of chronic hepatitis was confirmed by hepatic biopsy. The AFP was measured initially and to the four months by means of electroquimioluminescence in an automatic analyzer. In the initial determination 100% presented normal figures. In the second mensuration the AFP stayed in normal range, except in two cases with lightly high values (13.64 and 18.42 UI/ml). Tendency was observed to the increase in 37.5% of the patients with severe necroinflammatory activity and marked fibrosis according to biopsy. We concluded that there are not significant modifications of AFP seric levels in chronic viral hepatitis.

words key: alpha-fetoprotein, chronic viral hepatitis.

Introducción

La alfa-feto-proteína (AFP) es una glicoproteína que está incluida dentro de las pruebas que permiten evaluar la función hepática, específicamente la capacidad de biosíntesis del hígado. Se asemeja a la albúmina y pertenece al grupo de proteínas fetales. En adultos sanos, con exclusión de mujeres embarazadas, se presenta en concentraciones muy bajas, sólo detectadas por métodos inmunológicos muy sensibles. ⁽¹⁾ Se sabe que, en los tumores desarrollados en tejidos que tienen

componentes estructurales embrionarios, es posible detectar una neosíntesis considerable de AFP. Tal es el caso del carcinoma hepatocelular (CHC), entidad patológica en la que se reporta internacionalmente hasta un 70-90% de pacientes con AFP sérica elevada.⁽²⁾

La AFP también puede encontrarse elevada en otros tumores malignos como son: tumor de células germinales, carcinomas gástrico, pancreático, esofágico, de vejiga y de recto. Con excepción del tumor de células germinales, en general los pacientes con estos tumores muestran valores por debajo de 350-400 UI/ml.⁽³⁾

En las últimas dos décadas varios investigadores han reportado niveles séricos elevados de AFP en pacientes con hepatitis viral crónica, con cirrosis o sin ella.^(1,4-6) Estos estudios han arrojado una gran variación en cuanto al grado de elevación de la AFP y la proporción de pacientes que presentan esta anomalía.

En Cuba, en 1990, se llevó a cabo una investigación por el Centro de Inmunoensayo, en la que se utilizó la determinación de AFP en la pesquisa de neoplasias en una población mayor de 50 años supuestamente sana.⁽⁷⁾ Sin embargo, desconocemos cómo se comporta esta variable en nuestros pacientes con hepatitis viral crónica, lo cual pudiera ser útil en el seguimiento evolutivo de esta enfermedad.

El propósito de este trabajo es determinar si existen modificaciones de los valores de AFP en pacientes con hepatitis viral crónica B o C.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo en pacientes con hepatitis viral crónica B o C, a los que se les determinó AFP en suero. Esta variable se midió inicialmente (AFP 1) y a los cuatro meses (AFP 2).

La muestra estuvo integrada por 32 pacientes, con edades comprendidas entre 16 y 76 años, que asistieron a la consulta de hepatología del Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras", a los cuales se les diagnosticó hepatitis viral B o C crónica. El muestreo realizado fue de tipo discrecional.

Se consideraron crónicos aquellos pacientes que presentaron antígeno de superficie positivo por más de 6 meses (hepatitis B), o aquellos que presentaron anticuerpos contra el virus C por más de seis meses y valores de transaminasa elevados (hepatitis C). Este diagnóstico estuvo confirmado, además, por la biopsia hepática indicada por el gastroenterólogo.

Se excluyeron del estudio los pacientes menores de 15 años y los pacientes con hepatitis aguda, hepatopatías de otra etiología, doble infección B y C, tumores productores de AFP diagnosticados, y embarazadas. En ningún caso habían recibido tratamiento antiviral previo.

La distribución de los pacientes en estudio según tipo de hepatitis y sexo fue como se muestra en la tabla siguiente:

Tabla 1: Distribución de pacientes según tipo de hepatitis y sexo.

Sexo	Hepatitis B	Hepatitis C	Total
Femenino	4	12	16 (50%)
Masculino	9	7	16 (50%)
Total	13 (40.6%)	19 (59.4%)	32

La AFP fue determinada en el analizador automático Elecsys 2010, mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (EQL) con técnica sandwich. ⁽⁸⁾ Se consideró normal la AFP sérica hasta el valor de 11.5 UI/ml.

Para realizar el análisis de los datos se utilizó el software SYSTAT 7.0.

Se realizó una prueba pareada y se calcularon estadísticas descriptivas que incluyen media, mediana, desviación estándar e intervalo de confianza del 95% para la variable cuantitativa AFP.

Resultados

Todos los pacientes presentaron cifras dentro de rango normal en la determinación inicial de AFP.

El valor medio de esta variable para los 32 pacientes fue de 3.17 UI/ml (mediana 2.66, desviación estándar 2.33).

Según el tipo de hepatitis, se obtuvieron los resultados iniciales de AFP (UI/ml) mostrados en la tabla 2:

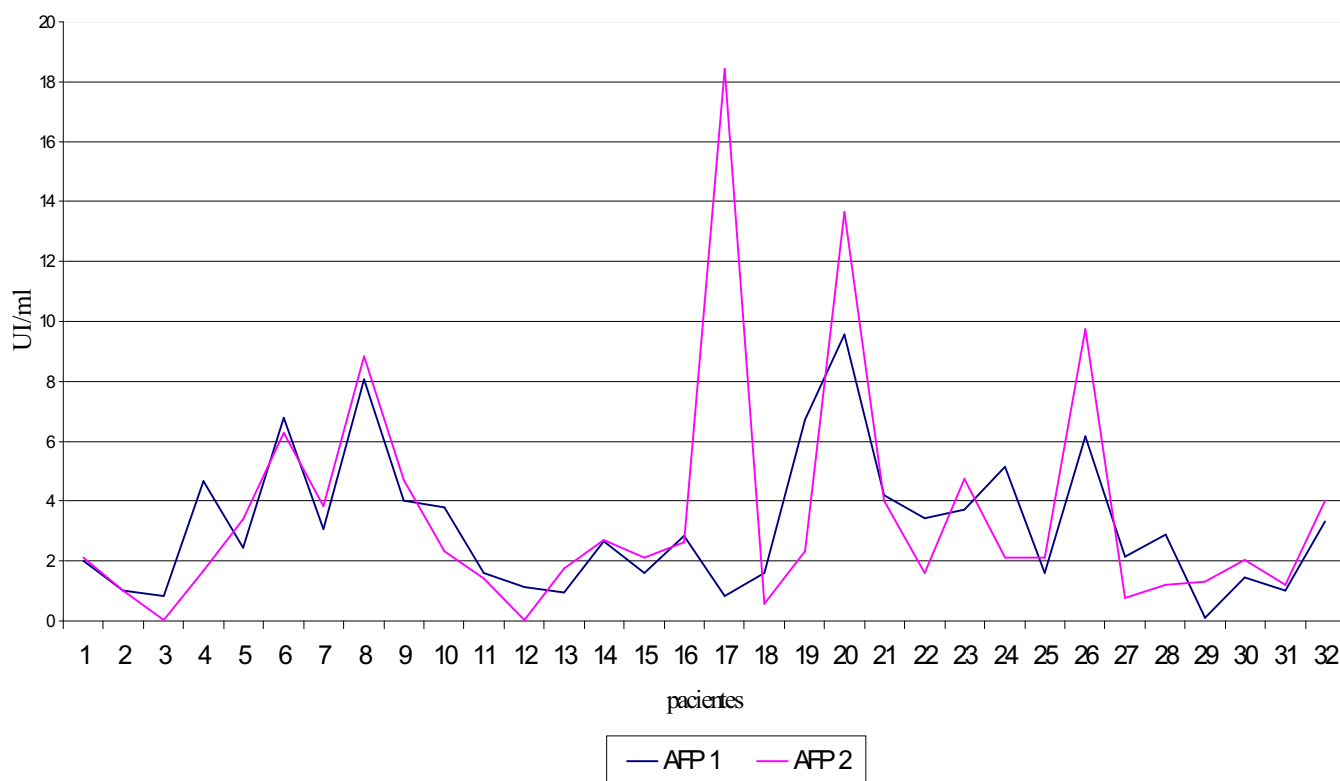
Tabla 2: Valores iniciales de AFP (UI/ml) según tipo de hepatitis

Tipo de hepatitis	Media	Mediana	Desviación estándar
B	2.87	2.66	2.05
C	3.45	3.15	2.52

En la segunda medición, la AFP se mantuvo dentro del rango normal, excepto en dos casos (13.64 y 18.42 UI/ml).

La variación de las cifras de AFP2 con respecto a AFP1, analizada mediante prueba pareada, no resultó significativa ($t=-.464$, $p=.257$). Sin embargo, se observó una tendencia al aumento en la segunda determinación en tres casos (figura 1).

Figura 1 Valores de AFP iniciales y a los cuatro meses en 32 pacientes con hepatitis viral crónica.



Discusión

Si bien han sido numerosos los hallazgos de AFP elevada en pacientes con hepatitis viral crónica, la mayoría de los reportes plantean la presencia de esta anomalía en un amplio rango que va desde el 11 hasta el 58%.^(4,9-11) Además, el nivel de corte empleado en los distintos estudios no ha sido siempre el mismo. Por lo general se ha considerado la AFP elevada por encima de los 10 ng/ml, aunque existen pequeñas diferencias que dependen de las normas empleadas en cada laboratorio.

En nuestro estudio, a pesar de que en la determinación inicial de AFP todos los pacientes presentaron cifras normales (menores o iguales a 11.5 UI/ml ó 13.8 ng/ml), en la segunda medición dos pacientes tuvieron valores moderadamente alterados. Esto representa el 6.25% del total de pacientes. Además, los niveles alcanzados por nuestros casos con AFP alterada coinciden con lo descrito por otros autores, ya que se plantea que la mayoría de estos pacientes presenta ligera o moderada elevación de la AFP.⁽¹²⁻¹⁶⁾

Nuestros resultados son similares a los de Stransk en 1993, que, de 83 pacientes estudiados con hepatitis viral crónica sin cirrosis, sólo el 7.2% tuvo la AFP alterada.⁽⁵⁾

En 1995, Sherman midió AFP en 1069 pacientes con hepatitis viral crónica B, y en la determinación inicial el 4% tenía AFP igual o mayor a 20 ng/ml.⁽¹⁴⁾ En ese año, Tong y colaboradores describieron AFP elevada solamente en el 10% de sus casos, que incluso presentaban ya cirrosis hepática.⁽¹⁵⁾

En un estudio realizado por Forones con el fin de conocer el comportamiento de la AFP en las distintas situaciones clínicas en las que puede elevarse, de 81 pacientes incluidos con hepatitis viral crónica, solo el 13.5% tenía AFP>15 ng/ml. ⁽⁹⁾ Al investigar la microheterogeneidad de la AFP, Raedle y colaboradores contaron en su muestra con un 14% de pacientes con hepatitis viral crónica que tenían AFP>20 ng/ml. ⁽¹¹⁾

Así mismo, Fattovich reporta que el 43% de sus pacientes cirróticos compensados tuvieron valores de AFP elevada. ⁽¹⁶⁾

Bayati, en 1998, halló que el 13% de sus pacientes con hepatitis viral crónica C sin cirrosis presentaba AFP alterada. ⁽¹⁰⁾ En 1999, Peng encontró que el 89.3% de sus pacientes con hepatitis viral crónica por virus C tenía AFP menor que 20 ng/ml, e incluso el 34.3% tenía valores inferiores a 5 ng/ml. ⁽¹²⁾

Aunque no hubo variación significativa de los niveles de AFP, se observó una tendencia al aumento en la segunda determinación en tres casos de un total de ocho pacientes (37.5%) en los que coincidieron actividad necroinflamatoria severa y fibrosis marcada o cirrosis. Consideramos que en este tipo de pacientes sí puede resultar útil el seguimiento cada cuatro o seis meses con determinación sérica de AFP, en coincidencia con lo propuesto por Izzo en 1998 que planteó que el seguimiento con AFP y ultrasonografía debe ser reservado para pacientes con hepatitis crónica con un alto grado de actividad, fibrosis, o ambas. ⁽¹⁷⁾ Este ha sido el intervalo de seguimiento planteado por varios autores para pacientes considerados con riesgo de presentar un CHC. ⁽¹⁸⁻²⁰⁾

Se concluye que no hay modificaciones significativas de la AFP en la hepatitis viral crónica.

Referencias bibliográficas

1. Abelev GI. 25 Years of the study of alpha-fetoprotein. *Ontogenez* 1989 Nov-Dec; 20(6): 607-15.
2. Abelev GI, Eraiser TL. Cellular aspects of alpha-fetoprotein reexpression in tumors. *Semin Cancer Biol* 1999 April; 9(2): 95-107.
3. Abelev GI, Sell S. Tumor markers. Introduction. *Semin Cancer Biol* 1999 Apr; 9(2): 65-5.
4. Weinberg DS, Malet PF. Chronic hepatitis C and markedly elevated serum alpha-fetoprotein; complete response to treatment with alpha interferon. *Am. J. Gastroenterol.* 1994; 89(8): 1253-54.
5. Stransk YJ, Zichova M, Vodak M. Assessment of alpha-fetoprotein in chronic HbsAg carriers and in HbsAg negative cirrhosis of the liver. *Sb Lek* 1993; 94(4): 311-5.
6. Saito S, Ikeda K, Koida I. The diagnosis of HCC determined by pattern of alpha-fetoprotein bands separated by Con A affinity electrophoresis. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1994 Aug; 91(8): 1301-8.
7. Centro de Inmunoensayo: Resumen de los principales resultados obtenidos. Enero de 1990. CIE, La Habana, Cuba, 1990.
8. Operators Manual. Elecsys 2010 System. Edition Boehringer Mannheim 1998; 58-65.
9. Forones NM, Queiros LA, Ferraz ML. AFP in hepatic tumors and benign liver diseases. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 1995; 41(2): 91-93.
10. Bayati N, Silverman AL, Gordon SC. Serum Alpha-fetoprotein levels and liver histology in patients with chronic hepatitis C. *American Journal of Gastroenterol.* 1998; 93 (12): 2452-2456.

11. Raedle J, Roth WK, Oremek G. Anti-p53 autoantibodies in hepatitis C virus infected patients. *Anticancer Res* 1997 Jul-Aug; 17(4): 3079-81.
12. Peng YC, Chan CS, Chen GH. The effectiveness of serum alpha-fetoprotein level in anti-HCV positive patients for screening hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999 Nov-Dec; 46(30): 3208-11.
13. Goldstein NS, Blue D, Hankin R, Hunter S, Bayati N. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with chronic hepatitis C. Relationships with serum alanine aminotransferase values, histologic activity index, and hepatocyte MIB-1 scores. *Am J Clin Pathol* 1999; 111: 811-816.
14. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus. *Hepatology* 1995 Aug; 22(2): 432-8.
15. Tong M, El-Farra N S, Reikes A N. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332: 1463-6.
16. Fattovich G F, Giustina G, Degos F. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997; 112:463-72.
17. Izzo F, Chemona F, Ruffolo T, Palaia R. Outcome of 67 patients with hepatocellular cancer detected during screening of 1125 patients with chronic hepatitis. *Ann. Surg.* 1998; 227(4): 513-518.
18. Tsai J F, Jeng J E, Ho M S, Chang WY. Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Br. J. Cancer* 1997; 76 (7): 986-74.
19. Yang B, Zhang B, Xu Y. A prospective study of early detection for primary liver cancer. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih* 1996 Nov; 18(6): 442-444.
20. Lemoine A, Azoulay D, Jezequel-Cuer M, Debuire B. Hepatocellular carcinoma. *Pathol Biol(Paris)* 1999 Nov; 47(9): 903-10.