

## Portatori di HCV con transaminasi normali: non sempre “normale” vuol dire “sano”

### *HCV carriers with normal aminotransferase levels: “normal” does not always mean “healthy”*

Claudio Puoti \*

SC Medicina Interna Epato-Gastroenterologica (Direttore: dott. Claudio Puoti), Ospedale di Marino, ASL RM H, Roma

#### KEY WORDS

Aminotransferases  
Biopsy  
HCV  
Hepatitis  
Interferon  
Normal

**Summary BACKGROUND** Approximately 30% of patients with chronic HCV infection show persistently normal ALT levels (PNALT), and another 40% have minimally raised ALT values. Although formerly referred to as “healthy” or “asymptomatic” HCV carriers, it has now become clear that the majority of these patients have some degree of histological liver damage. Controversies still exist regarding the definition of “persistent” ALT normality, the virological and histological features of these subjects, and the natural history and optimal management of chronic hepatitis C (CHC) with normal ALT. Most patients with normal ALT have histologically proven liver damage that may be significant (> F2) in up to 20% of patients, and might progress toward more severe degree of liver fibrosis. A significant proportion of patients (≥ 20%) experiences periods of increased serum ALT (flare) associated with disease progression. **AIM OF THE STUDY** The introduction of the new combination therapy of PEG-IFN plus ribavirin allowed response rates higher than 50%, with a favourable risk-benefit ratio also in patients with benign or slow progressive disease. Given the efficacy of the new treatments, which soon became the standard of care for CHC, it has been suggested that the issue of whether or not to treat subjects with PNALT should be re-evaluated. ALT levels may have less importance in deciding who should be treated. Many other factors might influence the decision to treat, such as the age of the patient, HCV genotype, liver histology, patient’s motivation, symptoms, extrahepatic manifestations, comorbid illness. The role of non-invasive tools for the assessment of liver fibrosis (transient hepatic elastography) remains to be further validated.

#### Introduzione

L’identificazione nel 1989 del virus dell’epatite C (HCV) portò in tempi rapidissimi alla disponibilità e conseguente ampia diffusione di un test pratico, semplice e non eccessivamente costoso per la determinazione dei relativi anticorpi (anti-HCV), permettendo di definire sempre meglio la storia naturale dell’infezione. Questa è seguita da guarigione spontanea solo in un’esigua percentuale di casi (< 20-30%), mentre nella maggior parte dei soggetti si assiste alla cronicizzazione, che nel 15% circa dei casi esita in cirrosi epatica ed epatocarcinoma.

È stato inoltre chiaramente dimostrato che il 30-40% circa dei pazienti cronicamente infettati dall’HCV presenta

livelli normali di alanina-transaminasi (ALT) [1-3]. Questi soggetti sono stati a lungo esclusi da ogni trattamento con interferone, in quanto considerati come portatori “sani” dell’HCV. Infatti la “sensazione” di trovarsi di fronte a soggetti del tutto sani, o tutt’al più affetti da un danno epatico minimo, ha indotto per molti anni a minimizzare la reale entità della patologia in tale sottopopolazione di malati e a considerare non vantaggioso – se non addirittura dannoso – il trattamento antivirale.

Ha contribuito a questo atteggiamento di cautela anche il fatto che la terapia antivirale di cui si disponeva nei primi anni Novanta, basata sugli interferoni (IFN) standard in monoterapia, non solo era coronata da successo in una percentuale assai esigua di portatori (< 15%), ma in diversi casi era seguita da un improvviso incremento dei valori enzimatici, non sempre reversibile con la sospensione del trattamento [1].

Alla luce di tali considerazioni si ritenne che questi pazienti dovessero essere esclusi dalla terapia in ragione del-

\* Corrispondenza:  
Claudio Puoti, SC Medicina Interna Epato-Gastroenterologica,  
Ospedale di Marino, via XXIV Maggio, 00047 Marino (RM),  
e-mail: puoti@epatologia.org

la modestia o assenza del danno epatico, della storia naturale considerata non progressiva, degli effetti collaterali dell'IFN e dei rischi di peggioramento della malattia a causa del trattamento [4,5]. Solo in un secondo momento divenne chiaro che non sempre i soggetti HCV-RNA positivi con transaminasi normali presentano un danno epatico insignificante. Infatti, studi più recenti hanno dimostrato che soltanto una minoranza di questi soggetti mostra un'istologia del tutto normale alla biopsia epatica (veri “portatori sani” del virus); nella maggior parte dei casi si riscontra un quadro istologico spesso modesto, ma che in diversi casi può essere anche di entità più severa e potenzialmente evolutivo, soprattutto in presenza di fattori aggiuntivi di danno epatico, i cosiddetti “cofattori” [6-11].

### Definizione di “persistente” normalità delle transaminasi

I limiti superiori di riferimento per le transaminasi oggi proposti sono molto variabili, ed è probabile che gli attuali valori possano sottostimare la reale frequenza di malattia epatica, in quanto stabiliti in passato su campioni che includevano anche individui con malattia epatica subclinica [12]. Negli ultimi anni sono state ridefinite le soglie ottimali per le transaminasi, identificando come valori “desiderabili” (cioè associati a basso rischio di malattia epatica e a ridotta mortalità) livelli massimi di ALT compresi entro 30 UI/L per gli uomini e 20 UI/L per le donne [1,9,12].

Non sempre l'iniziale normalità enzimatica si mantiene nel tempo [1,7,9,10]. Nel corso dell'infezione da HCV non è raro, infatti, osservare ampie fluttuazioni delle transaminasi, che possono rimanere normali per molti mesi o anche anni [11-13] per poi incrementarsi improvvisamente in almeno il 20-30% dei pazienti, soprattutto se infettati con genotipo 2 [14]. Questi picchi biochimici sono caratterizzati da un evidente peggioramento istologico [7] e da accelerazione della fibrosi [14]. Non è chiaro quanto questi flare di ALT siano dovuti all'insorgenza di cofattori (steatosi, *non alcoholic steato epatitis* o NASH, abuso di alcol, aumento ponderale ecc.) e quanto alla storia naturale della malattia. Ciò significa che nell'ambito dei soggetti HCV-RNA positivi con transaminasi normali vanno distinti due sottogruppi:

- soggetti con reale e persistente normalità enzimatica;
- pazienti in transitoria remissione biochimica, la quale può in qualunque momento essere seguita da improvviso incremento enzimatico.

È probabile che in quest'ultimo gruppo la storia naturale sia meno benigna di quella osservata nei pazienti con livelli persistentemente normali di ALT.

Alla luce di tali considerazioni, è stato suggerito che il periodo ottimale di osservazione per la definizione di portatore di HCV con livelli *persistentemente* normali di transaminasi non dovrebbe essere inferiore a 18 mesi e che la valutazione delle transaminasi deve essere effettuata ogni 2 mesi [9].

### Storia naturale

La prevalenza di soggetti con fegato normale alla biopsia (veri “portatori sani”) non supera il 20% dei portatori con transaminasi normali. Nella maggior parte dei casi esiste una qualche forma di danno epatico, in genere lieve: la fibrosi è infatti usualmente modesta o assente, e l'istologia è significativamente meno severa rispetto ai pazienti con livelli di transaminasi elevati o fluttuanti. Pertanto la storia naturale di questi pazienti è stata tradizionalmente considerata come benigna e non progressiva, e il rischio di evoluzione della fibrosi o di comparsa di cirrosi epatica è stato a lungo considerato come una possibilità eccezionale.

In realtà, sembra che la storia naturale dell'infezione da HCV anche in pazienti con livelli persistentemente normali di ALT sia – almeno in una minoranza di casi – meno benigna di quanto sin qui ritenuto. Infatti, studi più recenti, sia cross-sezionali sia prospettici, hanno dimostrato la presenza di danno epatico più severo (fibrosi  $\geq$  F2) in almeno il 20% dei casi e di cirrosi epatica nel 3-5% dei pazienti, con possibilità di evoluzione della fibrosi nel 20-25% circa dei casi [14-21]. Di recente sono stati segnalati anche casi isolati di epatocarcinoma in soggetti con ALT normali [22], addirittura in pazienti con fegato istologicamente normale [23].

L'evoluzione della malattia è più accentuata nei maschi, nei pazienti più anziani, in caso di cofattori (alcol, HBV, steatosi epatica ecc.), in presenza di fibrosi basale di grado avanzato ( $>$  F2) [1-3]. Ciò significa che, anche qualora le transaminasi siano normali, il paziente con infezione cronica da HCV deve essere seguito nel tempo, al fine di identificare precocemente improvvisi peggioramenti della biochimica e dell'istologia epatica.

È stato ripetutamente dimostrato che la viremia quantitativa e il genotipo dell'HCV non correlano con la presenza e la severità del danno epatico, né sono predittivi dell'evoluzione o non evoluzione di malattia; pertanto la determinazione di routine di questi parametri virologici è del tutto ingiustificata e costituisce immotivato spreco di risorse, eccetto che nei pazienti eventualmente candidati a trattamento antivirale [24,25].

### Trattamento antivirale

Sebbene presentino spesso criteri virologici e demografici tradizionalmente considerati come predittivi di risposta (genotipo non 1, sesso femminile, modestia delle lesioni istologiche, età giovane), i portatori di HCV con livelli normali di ALT sono stati usualmente esclusi dalla possibilità di trattamento antivirale con IFN, in quanto “percepiti” come soggetti pressoché sani, con una storia naturale benigna e non evolutiva [10].

Una prima evoluzione terapeutica si è avuta certamente con l'uso della terapia combinata IFN-ribavirina, con la quale si sono ottenute in questo gruppo di pazienti percentuali di risposta virologica sostenuta non dissimili da quel-

le osservate nei soggetti affetti da epatite C con transaminasi elevate [26-28].

La svolta decisiva si è avuta con la pubblicazione dei risultati di uno studio multicentrico internazionale randomizzato e controllato, finalizzato a valutare l'efficacia e la sicurezza del trattamento con interferone peghilato alfa-2a (180 µg la settimana) più ribavirina (800 mg/die) [29]. Nei pazienti con genotipo "difficile" (genotipo 1) si è ottenuta una risposta sostenuta nel 13% dei casi trattati per 24 settimane e nel 40% di quelli trattati per 48 settimane, mentre nei soggetti con genotipo 2 o 3 la risposta nei due gruppi è stata del 72% e del 78%, rispettivamente. Ne deriva che i pazienti con HCV-1 vanno trattati per almeno 48 settimane, mentre sono sufficienti periodi di trattamento più brevi per i pazienti con HCV-2 e HCV-3. Gli effetti collaterali non sono stati diversi rispetto a quelli rilevati in pazienti con ipertransaminasemia. È interessante evidenziare che nei pazienti con risposta virologica sostenuta si è assistito a una riduzione significativa dei livelli di ALT, già di base normali per definizione di arruolamento.

Nel lavoro citato, tuttavia, le dosi di ribavirina utilizzate nei pazienti con genotipo 1 (800 mg/die) sono state inferiori a quelle internazionalmente raccomandate per questi soggetti (1.000-1.200 mg/die, in base al peso corporeo); successivi studi basati su modelli matematici di simulazione hanno ipotizzato risultati migliori in tali pazienti se trattati con dosi ottimali di ribavirina [30]. Questo dato è stato confermato in un recentissimo studio multicentrico, che ha evidenziato una risposta virologica sostenuta nel 67% dei pazienti con genotipo 1 trattati per 48 settimane con dosi standard di ribavirina [31].

Si può pertanto concludere che la risposta virologica sostenuta nei portatori con normali livelli di ALT trattati con IFN peghilato alfa-2a più ribavirina non è diversa rispetto ai pazienti con transaminasi alterate e che non vi è motivo alcuno di credere che la malattia possa mostrare significative esacerbazioni biochimiche durante il trattamento, come ipotizzato dalle prime conferenze internazionali di consenso EASL e NIH [4,5].

Questi nuovi orientamenti sono stati chiaramente espressi sia nel documento dell'American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) pubblicato nel 2004 su *Hepatology* [11], sia nel recente documento dell'American Gastroenterological Association (AGA) pubblicato nel gennaio 2006 su *Gastroenterology* [32].

Si legge, in particolare, in quest'ultimo: «Decision analyses in patients with biochemically and histologically mild chronic hepatitis C have led to the conclusion that, even in this population, antiviral therapy is cost-effective. Therefore, many clinicians choose to include patients with persistently normal ALT levels and/or histologically mild chronic hepatitis C as candidates for antiviral therapy. Given the borderline indication for therapy in this group and the factors weighing for and against treatment, clinicians may rely in their decision making on individual patient features, including patient motivation and perspective, genotype, relative histologic activity and fibrosis, duration of HCV infec-

tion, age, occupation, symptoms, and so on. As therapy becomes more effective and better tolerated, the threshold for treating will be lowered; inevitably, highly effective therapy with few side effects will be offered routinely even to patients with very mild disease».

A compimento di questo lungo percorso, con determinazione AIFA dell'8 marzo 2006, pubblicata sulla GU n. 58 del 10 marzo 2006, la nota 32 relativa all'impiego dell'interferone nei pazienti con epatite cronica da HCV è stata modificata, per cui attualmente è consentito il trattamento con interferone peghilato alfa-2a più ribavirina dei portatori di HCV indipendentemente dal livello di transaminasi. Permane invece l'obbligo della presenza di ipertransaminasemia per l'uso dell'interferone peghilato alfa-2b.

## Selezione dei pazienti candidati al trattamento

In considerazione degli elevati costi economici e dei possibili effetti collaterali della terapia, è indispensabile selezionare attentamente i pazienti candidati al trattamento e stabilire in quali casi proporre la biopsia epatica. Anche se questa è oggi una metodica sostanzialmente sicura, si tratta pur sempre di una tecnica invasiva, poco accettata ai pazienti, non del tutto scevra da possibili complicanze, sia pure minori, e comunque di un certo costo economico. Per tali motivi non è ipotizzabile effettuare indiscriminatamente la biopsia in *tutti* i portatori con transaminasi normali [33].

I criteri per la decisione terapeutica dovrebbero basarsi prioritariamente sull'età del paziente, sulle motivazioni, sul genotipo virale, sull'aspettativa di vita, sulla presenza di cofattori di malattia epatica e sulle possibili controindicazioni [11,32,34].

È stato proposto che in pazienti giovani (età < 45-50 anni), con genotipo "favorevole" (HCV-2 e HCV-3), bassa carica virale, forte motivazione e senza controindicazioni, si possa procedere al trattamento anche in assenza di biopsia epatica. In questi soggetti, infatti, la probabilità di risposta è talmente elevata e gli effetti collaterali sono talmente ridotti da permettere il trattamento anche senza la preliminare conoscenza dell'istologia. La biopsia epatica potrebbe eventualmente essere effettuata *a posteriori* nei non responder al trattamento [35].

Al contrario, nei pazienti in cui il rapporto costo/beneficio non sia così nettamente favorevole (età > 50 anni, controindicazioni relative, scarsa motivazione, genotipo 1, alta carica virale, presenza di cofattori, rischio di effetti collaterali ecc.) l'opportunità del trattamento andrebbe valutata caso per caso in base alla severità dell'istologia, riservando la terapia ai soli pazienti con fibrosi di grado avanzato e monitorando strettamente i soggetti senza fibrosi o con fibrosi modesta. La durata del trattamento sarà ovviamente di 24 o 48 settimane in funzione del genotipo dell'HCV [36].

Infine, nei soggetti di età > 60-65 anni e/o con controindicazioni assolute e/o con lunga durata di malattia, appare ragionevole seguire una linea di osservazione clinica, evitando sia la biopsia epatica sia il trattamento.

In sintesi, sembra opportuno limitare l'effettuazione della biopsia epatica ai seguenti casi:

- soggetti giovani (< 45 anni) non candidati al trattamento antivirale (controindicazioni ecc.), al fine di definire stato di malattia e prognosi;
- soggetti giovani con fattori predittivi negativi (HCV-1, elevata carica virale, cofattori metabolici ecc.), al fine di decidere la reale necessità del trattamento;
- soggetti con controindicazioni alla ribavirina, al fine di decidere la reale opportunità del trattamento con IFN in monoterapia, seguito – come noto – da percentuali di risposta assai ridotte;
- soggetti con altri fattori di danno epatico (steatosi ecografica, obesità, diabete mellito, dislipidemie ecc.);
- soggetti di età > 50-55 anni, nei quali sia indispensabile valutare il reale bilancio costo/beneficio del trattamento antivirale, soprattutto in presenza di genotipo 1 e/o di cofattori [37].

## Conclusioni

Sebbene nella maggior parte dei casi i portatori di HCV con normali livelli di transaminasi presentino un danno epatico lieve e una storia naturale non evolutiva, non può essere esclusa a priori la possibilità di improvvise accelerazioni della malattia e di progressione verso forme più severe di fibrosi epatica, anche in assenza di esacerbazioni biochimiche. Pertanto questi pazienti andrebbero sottoposti a periodici controlli clinici, biochimici ed ecografici, mentre la determinazione ripetuta dell'HCV-RNA e del genotipo è immotivata, in quanto non correla con il danno epatico e non è predittiva dell'evoluzione di malattia.

Il rischio di progressione della fibrosi è maggiore negli uomini, nei soggetti di età > 50 anni, in presenza di cofattori metabolici, di coinfezione con HBV oppure di abuso alcolico.

La biopsia epatica di routine non è indicata e andrebbe riservata ai soli casi nei quali si sospetti una possibile evoluzione di malattia e ai soggetti candidati al trattamento antivirale, laddove siano presenti fattori predittivi negativi di risposta, sia virologici (genotipo "sfavorevole", alta carica virale) sia demografici (sesso maschile, età avanzata, obesità, diabete mellito, steatosi epatica ecc.).

La decisione di trattare o meno dovrebbe basarsi sull'attenta valutazione di più fattori, quali l'età, la motivazione del paziente, l'eventuale severità delle lesioni istologiche, il genotipo dell'HCV, la carica virale, gli eventuali sintomi, la qualità di vita, il desiderio di eradicazione dell'infezione, il desiderio di gravidanza, la possibilità di risposta, il rischio di effetti collaterali.

Il trattamento si basa sulla terapia combinata interferone peghilato più ribavirina, secondo gli stessi algoritmi e gli stessi protocolli internazionalmente raccomandati per i pazienti con transaminasi elevate. In base alle attuali note AIFA (nota 32) è obbligatorio l'uso dell'interferone peghilato alfa-2a.

L'impiego estensivo e l'utilità delle nuove metodiche non invasive per la valutazione della fibrosi epatica (elastometria epatica, Fibroscan® Echosens) in questa popolazione di pazienti è ancora da definire [38].

## Bibliografia

- [1] Puoti C. HCV carriers with persistently normal aminotransferase levels: normal does not always mean healthy. *J Hepatol* 2003;38(4):529-32.
- [2] Alberti A, Morsica G, Chemello L, et al. Hepatitis C viraemia and liver disease in symptom-free individuals with anti-HCV. *Lancet* 1992;340(8821):697-8.
- [3] Puoti C, Magrini A, Stati T, et al. Clinical, histological, and virological features of hepatitis C virus carriers with persistently normal or abnormal alanine transaminase levels. *Hepatology* 1997;26(6):1393-8.
- [4] Tassopoulos NC. Treatment in patients with normal ALT levels. EASL International Consensus Conference on Hepatitis C: Consensus Statement. *J Hepatol* 1999;30(5):956-61.
- [5] Marcellin P, Levy S, Erlinger S. Therapy of hepatitis C: patients with normal aminotransferase levels. National Institutes of Health Consensus Development Conference Panel Statement: Management of Hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26(Suppl):133-6S.
- [6] Gholson CF, Morgan K, Catinis G, et al. Chronic hepatitis C with normal aminotransferase levels: a clinical histologic study. *Am J Gastroenterol* 1997;92(10):1775-7.
- [7] Puoti C, Castellacci R, Montagnese F, et al. Histological and virological features and follow up of hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: the Italian prospective Study of the Asymptomatic C Carriers (ISACC). *J Hepatol* 2002;37(1):117-23.
- [8] Pradat P, Alberti A, Poynard T, et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: a European collaborative study. *Hepatology* 2002;36(4):973-7.
- [9] Puoti C, Guido M, Mangia A, Prati D, Persico M. Clinical management of HCV carriers with normal aminotransferase levels. *Digest Liver Dis* 2003;35(3):362-9.
- [10] Bacon BR. Treatment of patients with hepatitis C and normal serum aminotransferase levels. *Hepatology* 2002;36 (Suppl 1):S179-84.
- [11] Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004;39 (4):1147-71.
- [12] Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137(1):1-10.
- [13] Martinot-Peignoux M, Boyer N, Cazals-Hatem D, et al. Perspective study of anti-hepatitis C virus-positive patients with persistently normal serum ALT with or without detectable serum HCV RNA. *Hepatology* 2001;34(5):1000-5.
- [14] Rumi MG, De Filippi F, La Vecchia C, et al. Hepatitis C reactivation in patients with chronic infection with genotypes 1b and 2c: a retrospective cohort study of 206 untreated patients. *Gut* 2005;54(3):402-6.
- [15] Persico M, Persico E, Suozzo R, et al. Natural history of hepatitis C virus carriers with persistently normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2000;118(4):760-4.

- [16] Mathurin P, Moussali J, Cadranet JF, et al. Slow progression rate of fibrosis in hepatitis C virus patients with persistently normal alanine transaminase activity. *Hepatology* 1998;27(3):868-72.
- [17] Hui CK, Belaye T, Montegrande K, et al. A comparison in the progression of liver fibrosis in chronic hepatitis C between persistently normal and elevated transaminase. *J Hepatol* 2003;38(4):511-7.
- [18] Puoti C, Bellis L, Martellino F, et al. Chronic hepatitis C and 'normal' ALT levels: treat the disease not the test. *J Hepatol* 2005;43(3):534-5.
- [19] Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003;124(1):97-104.
- [20] Okanoue T, Makiyama A, Nakayama M, et al. A follow-up study to determine the value of liver biopsy and need for antiviral therapy for hepatitis C virus carriers with persistently normal serum aminotransferase. *J Hepatol* 2005;43(4):599-605.
- [21] Cividini A, Rebucci C, Silini E, et al. Is the natural history of HCV carriers with normal aminotransferase levels really benign? *Gastroenterology* 2001;121(6):1526-7.
- [22] Persico M, Palmentieri B, Coppola L, et al. Occurrence of HCC in asymptomatic HCV-related chronic hepatitis. *Digest Dis Sci* 2002;47(11):2407-10.
- [23] Puoti C, Bellis L, Martellino F, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma in an apparently 'healthy' HCV patient. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17(11):1263-4.
- [24] Puoti C, Castellacci R, Montagnese F. Hepatitis C virus carriers with normal aminotransferase levels: healthy people or true patients? *Dig Liver Dis* 2000;32(7):634-43.
- [25] Puoti C, Stati T, Magrini A. Serum HCV RNA titer does not predict the severity of liver damage in HCV carriers with normal aminotransferase levels. *Liver* 1999;19(6):104-9.
- [26] Lee SS, Sherman M. Pilot study of interferon-alpha and ribavirin treatment in patients with chronic hepatitis C and normal transaminase values. *J Viral Hepat* 2001;8(3):202-5.
- [27] Hui CK, Monto A, Belaye T, Lau E, Wright TL. Outcomes of interferon alpha and ribavirin treatment for chronic hepatitis C in patients with normal serum aminotransaminases. *Gut* 2003;52(11):1644-8.
- [28] Jacobson IM, Ahmed F, Russo MW, et al. Interferon alpha-2b and ribavirin for patients with chronic hepatitis C and normal ALT. *Am J Gastroenterol* 2004;99(9):1700-5.
- [29] Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a [40KD] and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004;127(6):1724-32.
- [30] Snoeck E, Hadziyannis SJ, Puoti C, et al. Predicting efficacy and safety outcomes in patients with hepatitis C virus genotype 1 and persistently 'normal' alanine aminotransferase levels treated with peginterferon alpha-2a (40KD) plus ribavirin. *Liver Int* 2008;28(1):61-71.
- [31] Puoti C, Pellicelli AM, Romano M, et al; on behalf of the Hospital Liver Club. Antiviral treatment of HCV carriers with normal ALT. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 2):S309-10.
- [32] Dienstag JL, McHutchison JG. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130(1):225-30.
- [33] Puoti C, Bellis L, Galossi A, et al. Antiviral treatment of HCV carriers with normal ALT. *Mini Rev Med Chem* 2008;8(2):150-2.
- [34] Puoti C, Bellis L, Castellacci R, Montagnese F. Viral kinetics during antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and persistently normal ALT levels. *Hepatology* 2005;41(3):683-4.
- [35] Alberti A. Towards a more individualised management of HCV patients with initially or persistently normal alanine aminotransferase levels. *J Hepatol* 2005;42(2):266-74.
- [36] Puoti C. Hepatitis C with normal ALT levels. *Dig Dis* 2007;25(3):277-8.
- [37] Puoti C. Antiviral treatment of HCV-related chronic hepatitis: is the cup half empty, or half full? *J Gastrointest Liver Dis* 2007;16(2):171-2.
- [38] Moreno-Otero R, Trapero-Marugan M, Mendoza J. Liver fibrosis assessment by transient elastography in hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. *Gut* 2006;55(7):1055-6.