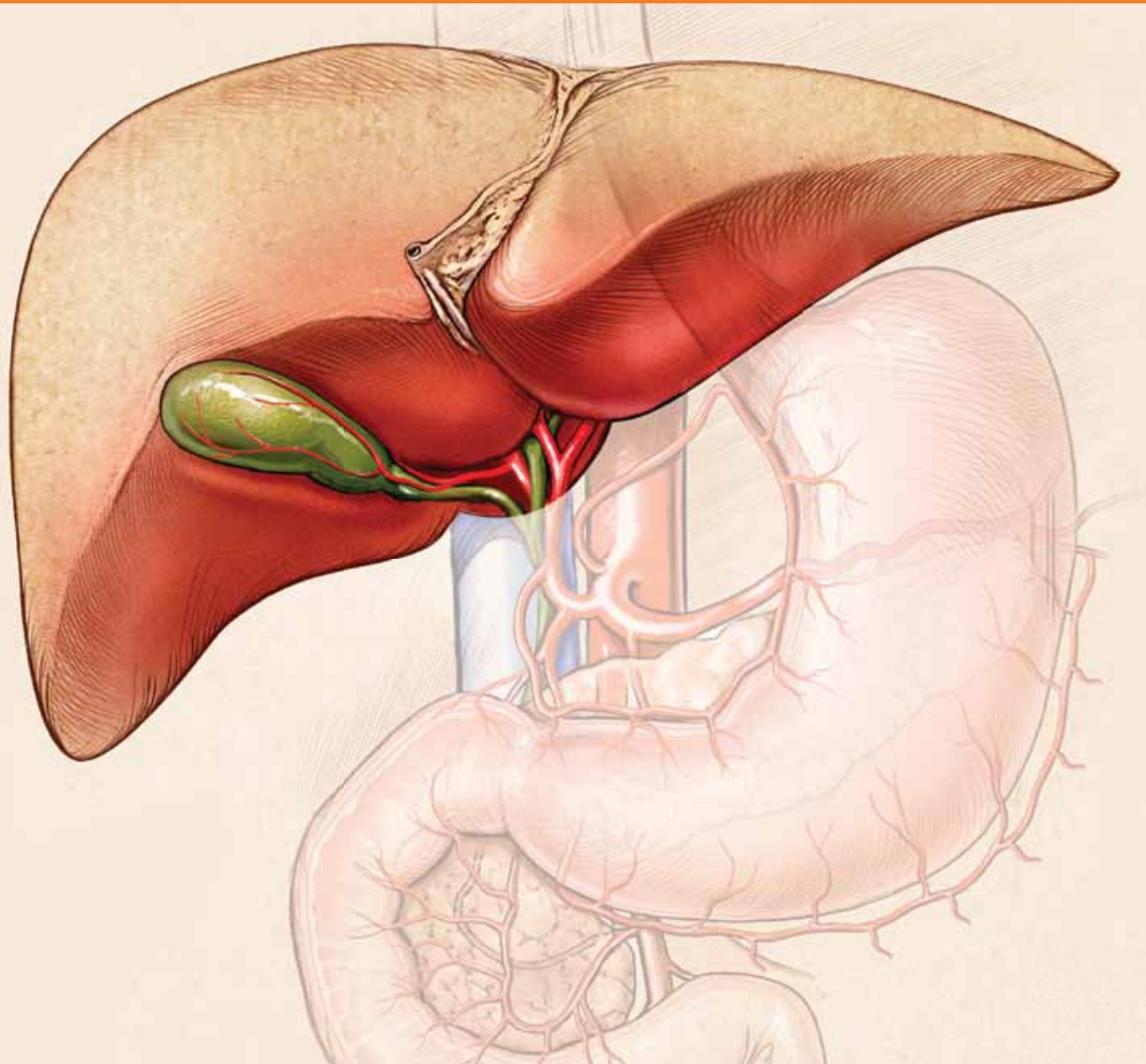


# ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Γ' Τεύχος 20 Οκτώβριος - Δεκέμβριος 2013



## Τρίτο αφιέρωμα στην Ηπατολογία



ΟΜΙΛΟΣ ΥΓΕΙΑ

υγεία ΜΗΤΕΡΑ Ηπατολόγιο Αθήνα ΨΥΧΙΑ ΤΡΙΑΣ

ISSN 1790-4045

Τριμηνιαία Έκδοση των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ

Διανέμεται δωρεάν

# ιατρικά ανάλεκτα



Τριμηνιαία έκδοση των ΥΓΕΙΑ, ΜΗΤΕΡΑ, ΛΗΤΩ  
και HYGEIA HOSPITAL TIRANA του Ομίλου ΥΓΕΙΑ  
ISSN 1790-4045

## Επιτροπή Σύνταξης

**Κωστής Γεωργιλής**  
Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος,  
Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ  
**Ελπιδοφόρος Δουράτσος**  
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,  
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΛΗΤΩ  
**Γεώργιος Καλλιπολίτης**  
Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,  
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΜΗΤΕΡΑ  
**Χρήστος Μπαρτσόκας**  
Παιδίατρος,  
Διευθυντής Ιατρικής Υπηρεσίας Παιδών ΜΗΤΕΡΑ

## Διευθυντής Σύνταξης

**Ιωάννης Αποστολάκης**  
Παθολόγος,  
Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ  
(i.apostolakis@hygeia.gr)

## Αναπληρωτής Διευθυντής Σύνταξης

**Βασίλειος Σεϊτανίδης**  
Αιματολόγος,  
Επίτιμος Διευθυντής  
Αιματολογικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ  
(v.seitanidis@hygeia.gr)

## Βοηθεί Διευθυντή Σύνταξης

**Εμμανουήλ Δ. Παπαδάκης**  
Ειδικός Παθολόγος του ΥΓΕΙΑ  
(e.papadakis@hygeia.gr)  
**Ιωάννης Πατούλης**  
Χειρουργός του ΥΓΕΙΑ  
(ipatoulis@hygeia.gr)

## Δημοσιογραφική Επιμέλεια

**Μαριλένα Καραμήτρου**  
Δημοσιογράφος,  
Υπεύθυνη Γραφείου Τύπου Ομίλου ΥΓΕΙΑ  
(m.karamitrou@hygeia.gr, τηλ.: 210 6867044)

## Commercial Management

**Γιώργος Σώρας**  
(e-mail: g.soras@hygeia.gr,  
τηλ.: 210 6867230, fax: 210 6867624)

[www.hygeia.gr](http://www.hygeia.gr), [www.mitera.gr](http://www.mitera.gr), [www.letto.gr](http://www.letto.gr)

## Εκδότис

Media2day Εκδοτική Α.Ε.

## Υπεύθυνος

**Χρήστος Ζαρίφης** (zarifis@media2day.gr)

## Δημιουργικό

**Τάσος Λοβέρδος, Άντζελα Σοφιανοπούλου**

## Επιμέλεια Ύλης

**Χρήστος Γαδ**

## Διεύθυνση Παραγωγής

**Πέτρος Μαρίνης**

## Παραγωγή

**MEDIA2DAY ΕΚΔΟΤΙΚΗ Α.Ε.**  
Παπανικολή 50, Χαλάνδρι 15232  
Τηλ.: 210 6856120 | fax: 210 6843704

## Άρθρα

### 1000

Επιδημιολογία ηπατίτιδων Β και C  
στην Ελλάδα  
Μαρία Καντζανού, Άγγελος Χατζάκης

### 1005

Σύγχρονες απόψεις για τη θεραπεία  
της ηπατίτιδας Β  
Ιωάννης Σ. Κοσκίνας

### 1009

Σύγχρονη θεραπεία  
χρόνιας ηπατίτιδας C  
Γεώργιος Παπαθεοδωρίδης

### 1012

Καρδιά και ήπαρ  
Νίκος Β. Καρατζάς

### 1015

Μεταβολικά νοσήματα ήπατος  
Σπύρος Π. Ντουράκης

### 1022

Ο ασθενής με ηπατοπάθεια στη ΜΕΘ  
Χαράλαμπος Πασκαλής, Ζωή Αθανασά,  
Εύη Πέππα

### 1025

Σύνδρομα επικάλυψης στα αυτοάνοσα  
νοσήματα του ήπατος  
Δ. Τσαντούλας, Ε. Βεζαλή, Ε. Χρυσανθοπούλου

### 1029

Ηπατοκυτταρικός καρκίνος: σύγχρονες  
απόψεις

Δημήτριος Τσαντούλας, Αρκάδιος Ρουσαάκης,  
Ελευθερία Κατσαμάγκου, Γεώργιος Τζίμας,  
Μιχαήλ Γλυνός, Έλενα Βεζαλή

### 1041

Association of quantitative HBsAg  
and HBV DNA levels in chronic HBV  
patients from Tirana, Albania.

Olsi Agolli

## Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Τα ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΝΑΛΕΚΤΑ είναι τριμηνιαίο περιοδικό γενικής ύλης και απευθύνεται στους γιατρούς κάθε ειδικότητας. Δεκτά για δημοσίευση είναι άρθρα γραμμένα από γιατρούς των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ και από επιστήμονες συναφών επαγγελμάτων. Τα άρθρα πρέπει να έχουν επίκαιρο επιστημονικό ενδιαφέρον, να είναι βιβλιογραφικά πλήρως τεκμηριωμένα, σύντομα, μέχρι 1.200 λέξεις, γραμμένα με σαφήνεια, κατανοητά από γιατρούς όλων των ειδικοτήτων, όχι μόνο από τους ειδικούς επί του θέματος που πραγματεύονται. Κύριο κομμάτι του περιοδικού αποτελούν οι ανακοινώσεις περιπτώσεων, οι σύντομες ανασκοπήσεις, τα επίκαιρα θέματα. Δεκτές, επίσης, διδακτικές απεικονίσεις, κοιζ, δοκιμασίες αυτοελέγχου. Για τη μορφή του άρθρου και την αναγραφή της βιβλιογραφίας παρακαλούνται οι συγγραφείς να συμβουλευθούν προηγουμένα τεύχη του περιοδικού. Όλα τα άρθρα ελέγχονται από συντακτική επιτροπή, η οποία κρίνει αν το άρθρο είναι κατάλληλο προς δημοσίευση ως έχει ή ύστερα από υποδεικνυόμενες τροποποιήσεις. Μετά την έγκριση της συντακτικής επιτροπής, το άρθρο υπόκειται σε συντακτικές και γραμματικές διορθώσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν και περιεκτικές φράσεων ή ολόκληρων παραγράφων, ώστε να γίνει περισσότερο περιεκτικό και εύληπτο.

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή, μερική ή ολική, περιληπτική ή κατά παράφραση ή δασκευή του περιεχομένου του περιοδικού, με οποιοδήποτε μέσο και τρόπο, χωρίς έγγραφη άδεια του εκδότη και του ιδιοκτήτη. Η άποψη των συντακτών των άρθρων δεν εκφράζει απαραίτητα και την επίσημη άποψη του εκδότη και του ιδιοκτήτη.

## Γράμμα από τη σύνταξη

Τα «Ιατρικά Ανάλεκτα» διέθεσαν και αυτή τη φορά τις σελίδες τους για να δημοσιευθούν οι εισηγήσεις της 3ης ημερίδας για τις νεώτερες εξελίξεις στα νοσήματα του ήπατος, που διοργανώνεται ετησίως από την Ελληνική Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος, με πρόεδρο της Οργανωτικής Επιτροπής τον διευθυντή του Ηπατολογικού Τμήματος του ΥΓΕΙΑ, κ. Δ. Τσαντούλα. Έτσι προέκυψε το 3ο αφιέρωμα στην Ηπατολογία, στο οποίο παρουσιάζονται οι εξελίξεις στην επιδημιολογία και τη θεραπεία των χρόνιων Β και C ηπατίτιδων, στη σχέση των παθήσεων της καρδιάς με το ήπαρ, τα μεταβολικά νοσήματα που επηρεάζουν το ήπαρ, την αντιμετώπιση των ηπατοπαθών στη ΜΕΘ, τα σύνδρομα επικάλυψης των αυτοάνοσων νοσημάτων του ήπατος και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Το τεύχος ολοκληρώνεται με ένα άρθρο στα αγγλικά από ιατρό του Hygeia Hospital των Τιράνων για τη συσχέτιση της ποσοτικής ανίχνευσης του HBsAg και του επιπέδου HBV DNA.

Ιωάννης Αποστολάκης

# Επιδημιολογία ηπατίτιδων Β και C στην Ελλάδα

Άγγελος Χατζάκης

Καθηγητής Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής ΕΚΠΑ

ahatzak@med.uoa.gr

Μαρία Καντζανού

Βιοπαθολόγος Λέκτορας Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής ΕΚΠΑ

Η ιογενής ηπατίτιδα αποτελεί παγκόσμια υγειονομική μάστιγα, καθώς προσβάλλει εκατομμύρια ανθρώπους όλων των κοινωνικών ομάδων και στρωμάτων. Μεταξύ των συνθεότερων τύπων (Α, Β, C, D, E) ιών της ηπατίτιδας, οι τύποι Β και C είναι οι πλέον διαδεδομένοι και απειλητικοί για τη δημόσια υγεία, διότι μπορεί να μεταπέσουν σε χρόνια φλεγμονή του ήπατος με επακόλουθη κίρρωση ή και ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

## Ηπατίτιδα Β

Η ηπατίτιδα Β αποτελεί σημαντική απειλή για τη δημόσια υγεία σε παγκόσμια κλίμακα. Μετά την ευρεία εφαρμογή εμβολιαστικών προγραμμάτων, ο επιπολασμός της χρόνιας HBV λοίμωξης, κατά την περίοδο 1990-2005, προοδευτικά ελαττώθηκε στις περισσότερες περιοχές της Γης, ιδιαίτερα στην κεντρική υποσαχάρια Αφρική, την κεντρική Λατινική Αμερική και την Κεντρική Ευρώπη. Ωστόσο, ο απόλυτος αριθμός των ατόμων με θετικό αυστραλιανό αντιγόνο (HbsAg) αυξήθηκε από 223 εκατομμύρια (το 1990) σε 240 εκατομμύρια (το 2005), με τα υψηλότερα ποσοστά επιπολασμού (8,6%) στην Ανατολική Ασία. Η Ελλάδα κατατάσσεται μεταξύ των χωρών με ενδιάμεση ενδημικότητα (2%-7%) και η επίπτωση της λοίμωξης ποικίλλει στα διάφορα γεωγραφικά διαμερίσματα της χώρας. Στην Ελλάδα υπάρχουν περίπου 300.000 φορείς του HBV.

Πίνακας 1	Συνήθεις τρόποι μετάδοσης της HBV λοίμωξης
	Περιγεννητικώς (από τη μητέρα στο νεογνό κατά τον τοκετό)
	Πρώιμες αφανείς λοιμώξεις της παιδικής ηλικίας (στενή επαφή με μολυσμένα άτομα)
	Ανασφαλείς πρακτικές φλεβοκέντησης
	Μεταγγίσεις αίματος
	Σεξουαλική επαφή
	Ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών
	Επαγγελματική έκθεση

Παρότι παρουσιάζει πτωτική τάση τα τελευταία χρόνια, ο επιπολασμός των φορέων παραμένει υψηλός σε ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες, όπως σε μετανάστες από την Αλβανία (10%-23%), σε μουσουλμάνους της Θράκης (15%) και σε αθίγγανους (8%).

Οι συνήθεις τρόποι μετάδοσης της HBV λοίμωξης αναφέρονται στον πίνακα 1. Η πρόληψη της ηπατίτιδας Β αποτελεί υγειονομική προτεραιότητα παγκοσμίως. Ο εμβολιασμός είναι ο μόνος αποτελεσματικός τρόπος για την πρόληψη της νόσου και των επιπλοκών της. Ιδιαίτερα, η ανοσοποίηση στην πρώτη παιδική ηλικία είναι σημαντική, καθώς περιορίζεται η πιθανότητα μόλυνσης και μετάπτωσης σε χρόνια λοίμωξη. Η μετάπτωση σε χρονιότητα φτάνει σε ποσοστό μέχρι και 90% σε περιπτώσεις περιγεννητικής μόλυνσης, 25%-50% για μόλυνση σε ηλικία 1-5 ετών και μόνο 1%-5% σε μόλυνση ενηλίκων.

Σημαντικά μέτρα πρόληψης είναι ακόμα:

Πίνακας 2	Άτομα που συνιστάται ή απαιτείται να ελέγχονται τακτικά για HBV λοίμωξη
	Άτομα που γεννήθηκαν σε περιοχές υψηλής ή μέσης ενδημικότητας του HBV (HBsAg $\geq 2\%$ )
	Άτομα που δεν εμβολιάστηκαν έναντι του HBV κατά τη νεογνική ηλικία και γεννήθηκαν σε περιοχές με HBV ενδημικότητα $\geq 8\%$
	Χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών
	Άντρες που έχουν σεξουαλική επαφή με άντρες
	Άτομα σε ανοσοκαταστολή
	Άτομα με υψηλή ALT/AST άγνωστης αιτιολογίας
	Δότες αίματος, πλάσματος, οργάνων, ιστών ή σπέρματος
	Αιμοκαθαιρόμενοι ασθενείς
	Όλες οι έγκυοι γυναίκες
	Νεογνά από μητέρες με θετικό HBsAg
	Συγκατοίκηση, κοινή χρήση βελονών ή σεξουαλική επαφή με άτομα που έχουν θετικό αυστραλιανό αντιγόνο
	Άτομα οροθετικά για HIV

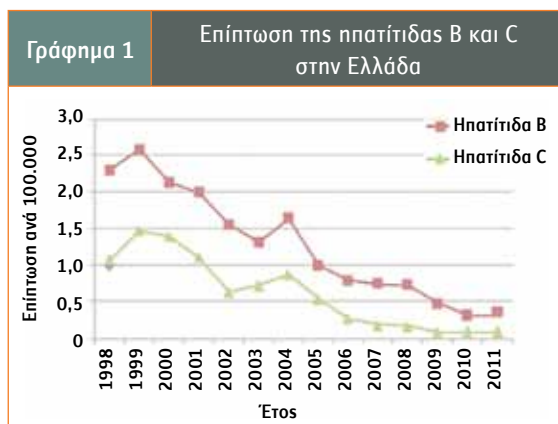
Πίνακας 3	Συνήθεις τρόποι μετάδοσης της HCV λοίμωξης
	Λήψη μολυσμένου αίματος, παραγώγων αίματος και μεταμοσχευμένων οργάνων
	Ενδοφλέβια χρήση μολυσμένων συρίγγων
	Νυγμός με βελόνη σε υγειονομικούς χώρους
	Γέννηση από μητέρα μολυσμένη από τον HCV
	Σεξουαλική επαφή (λιγότερο συχνή)
	Κοινή χρήση ατομικών αντικειμένων μολυσμένων με αίμα (λιγότερο συχνή)

1. ο περιορισμός της περιγεννητικής μόλυνσης με έγκαιρη ανίχνευση των μητέρων με ηπατίτιδα Β, άμεση χορήγηση υπεράνοσης γ-σφαιρίνης και εμβολιασμό των νεογνών με το εμβόλιο,
2. η ενημέρωση για τους τρόπους μετάδοσης της ηπατίτιδας Β,
3. η εφαρμογή των μέτρων υγιεινής, ατομική χρήση οδοντόβουρτσας και ξυριστικών μηχανών,
4. η χρήση προφυλακτικών κατά τη σεξουαλική επαφή, και
5. ο έλεγχος του μεταγγιζόμενου αίματος.

Ειδικότερα, στον πίνακα 2 αναφέρονται οι πληθυσμοί που συνιστάται ή απαιτείται να ελέγχονται τακτικά για την πιθανότητα ΗΒV λοίμωξης.

### Ηπατίτιδα C

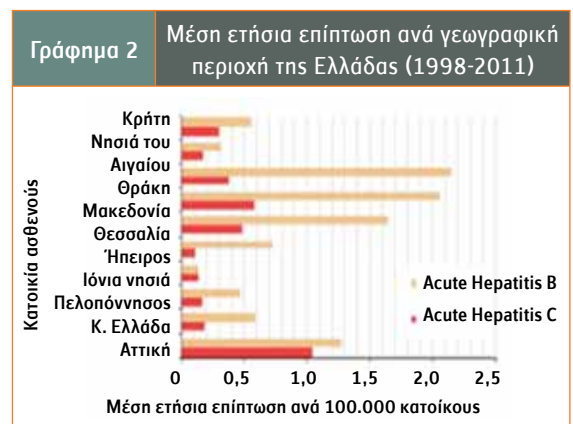
Παγκοσμίως, το ποσοστό των ατόμων που διαθέτουν αντισώματα έναντι του HCV έχει αυξηθεί από 2,3% (περισσότερα από 122 εκατομμύρια) σε 2,8% (περισσότερα από 185 εκατομμύρια) κατά την περίοδο 1990-2005. Η νόσος αποτελεί σημαντική απειλή για τη δημόσια υγεία, καθώς ευθύνεται για το 70% των περιπτώσεων χρόνιας ηπατίτιδας, για το 40% των περιπτώσεων κίρρωσης ήπατος και για το 60% του ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Η νόσος εμφανίζει ευρεία γεωγραφική κατανομή με υψηλό επιπολασμό (>3,5%) στην Κεντρική και Ανατολική Ασία, τη



Πίνακας 4	Συστάσεις για πληθυσμούς υψηλού κινδύνου ηπατίτιδας C
	Άτομα που κάποτε έλαβαν ενδοφλέβια παράνομα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που το έπραξαν άπαξ πριν από πολλά χρόνια
	Λήπτες συμπτυκωμένων παραγόντων πήξεως πριν από το 1987
	Λήπτες αίματος ή συμπαγών οργάνων πριν από τον Ιούλιο του 1992
	Ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μακροχρόνια αιμοκάθαρση
	Άτομα που κάποτε εκτέθηκαν στον HCV, όπως: Επαγγελματίες υγείας έπειτα από τρύπημα βελόνης με αίμα από οροθετικό για HCV Λήπτες αίματος ή οργάνων από δότες που αργότερα ανιχνεύθηκαν οροθετικοί για HCV
	Όλα τα οροθετικά για HIV άτομα
	Ασθενείς με σημεία ή συμπτώματα ηπατικής νόσου (π.χ. παθολογικά ηπατικά ένζυμα)
	Νεογνά από μητέρες οροθετικές για HCV (προς αποφυγή ανίχνευσης αντισωμάτων, τα νεογνά θα πρέπει να ελέγχονται μετά την ηλικία των 18 μηνών)

Βόρεια Αφρική και τη Μέση Ανατολή και χαμηλό επιπολασμό (<1,5%) στην Κεντρική, Ανατολική και Δυτική Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική. Στην Ελλάδα, ο επιπολασμός της νόσου στο γενικό πληθυσμό είναι 1,9%, δηλαδή περίπου 200.000 άτομα έχουν μολυνθεί από τον ιό, ενώ τα ποσοστά κυμαίνονται μεταξύ 0,6% και 7,5% ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή.

Οι συνήθεις τρόποι μετάδοσης της HCV λοίμωξης παρατίθενται στον πίνακα 3. Η σημαντικότερη ομάδα υψηλού κινδύνου είναι οι χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών. Επειδή, μέχρι σήμερα, δεν υπάρχει εμβόλιο ή αποτελεσματικά μέτρα προφύλαξης, ο τακτικός έλεγχος λοίμωξης από HCV συνιστάται σε μια σειρά ευπαθών ομάδων πληθυσμού (πίνακας 4).



## Επιδημιολογική επιτήρηση (καταγραφή) ιογενών ηπατίτιδων

Η αποσαφήνιση και η εξατομίκευση των τρόπων μετάδοσης της ηπατίτιδας Β και C ιδιαίτερα σε σχέση με τους χώρους υγείας και την παροχή υγειονομικής φροντίδας, σχετίζονται άμεσα με τη θέσπιση ασφαλών τρόπων πρόληψης και αντιμετώπισης της σοβαρής αυτής απειλής για τη δημόσια υγεία (πίνακας 5). Για το λόγο αυτό, η επιδημιολογική επιτήρηση και η λεπτομερής καταγραφή των ιογενών ηπατίτιδων έχουν αποτελέσει προτεραιότητα της παγκόσμιας ιατρικής κοινότητας.

Κατά την περίοδο 1998-2011, στο ΚΕΕΛΠΝΟ δηλώθηκαν συνολικά 1970 και 958 κρούσματα οξείας HBV και HCV λοίμωξης, με μέση επίπτωση 1,28 και 0,62 περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού αντίστοιχα (γράφημα 1).

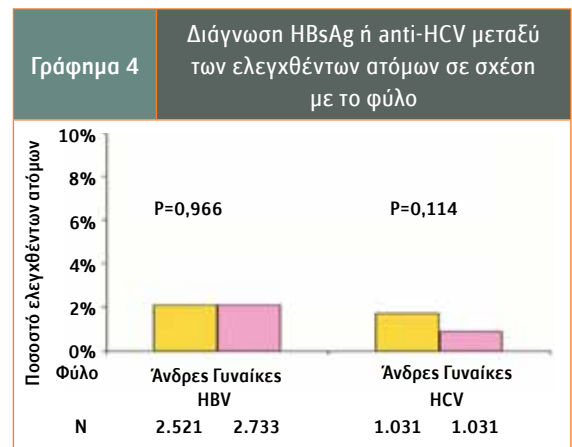
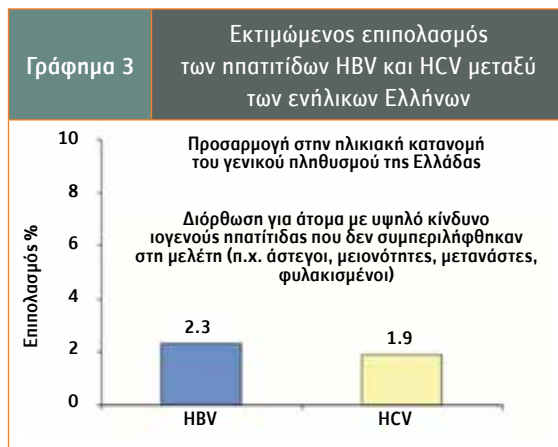
## Κατανομή ανά γεωγραφική περιοχή

Αναφορικά με τη γεωγραφική κατανομή των κρουσμάτων ηπατίτιδας στον ελλαδικό χώρο, τα υψηλότερα ποσοστά καταγράφονται στη Βόρεια Ελλάδα και κυρίως στη Μακεδονία, τη Θράκη και τη Θεσσαλία, λόγω της αυξημένης παρουσίας στις παραπάνω περιοχές ειδικών πληθυσμών (π.χ. οικονομικοί μετανάστες, μουσουλμάνοι, αθίγγανοι). Η αύξηση της μέσης ετήσιας επίπτωσης στο Νομό Αττικής συνδέεται: α) με τον αυξημένο αριθμό εξειδικευμένων παθολογικών μονάδων, β) με την εξειδικευμένη πείρα των επαγγελματιών υγείας στις λοιμώξεις, και γ) με την αυξημένη μετακίνηση λαθρομεταναστών τα τελευταία χρόνια στην Αθήνα (γράφημα 2).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον εμφανίζουν τα νεότερα ευρωπαϊκά κριτήρια διάγνωσης των κρουσμάτων ηπατίτιδας Β και

Πίνακας 5		Ηπατίτιδα σχετιζόμενη με την υγειονομική φροντίδα	
Μετάδοση		Τρόπος	
Μετάγγιση μολυσμένου αίματος και παραγώγων αίματος			
Μεταμόσχευση μολυσμένων συμπαγών οργάνων			
Μετάδοση από ασθενή σε ασθενή	Καταστρατήγηση των αρχών περιορισμού λοίμωξης και μη ασφαλείς πρακτικές υγειονομικής φροντίδας:		
	i. Επαναχρησιμοποίηση συρίγγων και βελονών		
	ii. Επιμόλυνση των σωληναρίων		
	iii. Ακατάλληλη χρήση και χειρισμός της συσκευής παρακολούθησης της γλυκόζης αίματος		
	iv. Αμέλειες στην επαναχρησιμοποίηση του εξοπλισμού ασθενών (π.χ. ενδοσκόπια)		
		v. Επιμόλυνση του εξοπλισμού, των παροχών και του περιβάλλοντος	
Μετάδοση από τον ασθενή στον επαγγελματία υγείας	Τραύματα από νύσσοντα όργανα		
	i. Παγκοσμίως, μεταξύ των 35 εκατομμυρίων επαγγελματιών υγείας καταγράφονται ετησίως 16.000 λοιμώξεις από HCV και 66.000 λοιμώξεις από HBV		
	ii. Ο κίνδυνος μόλυνσης από τον HBV έπειτα από διαδερμική έκθεση στον ιό κυμαίνεται μεταξύ 23%-62%, ανάλογα με την παρουσία αντιγόνου e και τα επίπεδα HBV-DNA στο φορέα του HBV		
	iii. Ο HBV μπορεί να παραμείνει ανενεργός στο περιβάλλον για περισσότερο από 7 ημέρες.		
	iv. Ο κίνδυνος μόλυνσης από τον HCV έπειτα από διαδερμική έκθεση στον ιό είναι 1,8%.		
		v. Ο HCV μπορεί να παραμείνει μολυσματικός σε ξηρά δείγματα αίματος στο περιβάλλον για 16 ώρες.	





C, που προτείνονται από τον ECDC.

Ειδικότερα, για την HBV λοίμωξη, κάθε επιβεβαιωμένο κρούσμα πληροί ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω κριτήρια:

1. IgM αντισώματα έναντι του πυρήνα (anti-HBc IgM),
2. επιφανειακό αντιγόνο (HBsAg),
3. αντιγόνο e (HBeAg), ή και
4. ανίχνευση ιικού φορτίου (HBVDNA).

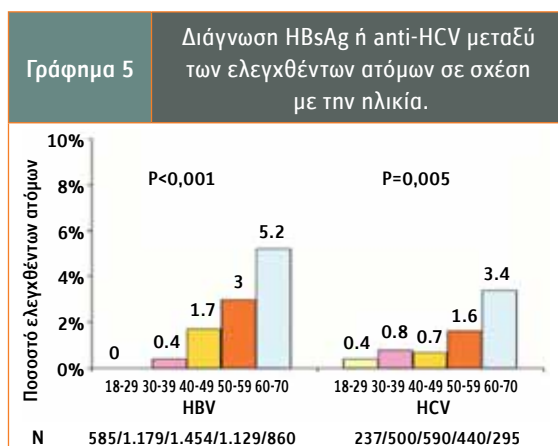
Αναφορικά με την HCV λοίμωξη, κάθε επιβεβαιωμένο κρούσμα πληροί τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω κριτήρια:

1. ανίχνευση ιικού φορτίου (HCVRNA)
2. ανίχνευση ειδικών αντισωμάτων έναντι του HCV (HCV-core) αντιγόνου, ή και
3. HCV αντισώματα (anti-HCVAb).

### Τηλεφωνική δημοσκόπηση σε τυχαίο δείγμα 10.000 Ελλήνων

Πρόσφατα, ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα τηλεφωνικής δημοσκόπησης που πραγματοποίησε η Ελληνική Επι-

στημονική Εταιρεία AIDS και Σεξουαλικά Μεταδιδόμενων Νοσημάτων, κατά το χρονικό διάστημα 28/6-25/8/2012, σε τυχαίο δείγμα 10.000 ατόμων του ελληνικού πληθυσμού, ηλικίας 18-70 ετών. Ειδικότερα, ο εκτιμώμενος επιπολασμός (προτυπωμένος για την ηλικιακή σύνθεση του ενήλικου ελληνικού πληθυσμού) υπολογίστηκε σε 2,3% για τον HBV και στο 1,9% για τον HCV (γράφημα 3). Σε σχέση με το φύλο, ο εκτιμώμενος επιπολασμός του HBV καταγράφηκε ίδιος για τα δύο φύλα (2,1%), ενώ ο επιπολασμός της ηπατίτιδας C ήταν υψηλότερος στους άνδρες (1,7%) συγκριτικά με τις γυναίκες (0,9%) (γράφημα 4). Συνολικά, διαπιστώθηκε ότι ο εκτιμώμενος επιπολασμός αυξάνεται με την ηλικία, καθώς τα υψηλότερα ποσοστά (8,2% για τον HBV και 5% για τον HCV) αφορούν στην ηλικιακή ομάδα 50-70 ετών, ευρήματα που συνάδουν με εκείνα πολυκεντρικών μελετών στην Ευρώπη (γράφημα 5).



### Μοριακή επιδημιολογία ηπατίτιδας B

Πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες που αφορούν στη μελέτη του γονιδιώματος του HBV από τον ελληνικό χώρο, καταδεικνύουν ότι οι πλέον συχνοί γονότυποι HBV ήταν ο D (93%) και ο A (5%). Από τους ασθενείς με γονότυπο D, οι D1 και D2 βρέθηκαν σε ποσοστό 39% και 44% αντίστοιχα, ενώ ο D3 ταυτοποιήθηκε στο 9% του πληθυσμού, κατανομή που διαφέρει συγκριτικά με άλλες χώρες, όπως η Τουρκία (κυριαρχεί ο D2) και η Βόρεια Ιταλία (κυριαρχεί ο D3).

### Μοριακή επιδημιολογία ηπατίτιδας C

Ο HCV ταξινομείται σε 6 γονότυπους (genotypes) και αρκετούς υπότυπους (subtypes). Συσχετίζοντας τα χαρακτηριστικά των ασθενών με τους γονότυπους HCV, διαπιστώνεται ότι ο γονότυπος 1 έχει υψηλότερη συχνότητα σε πολυμεταγγιζόμενους, ενώ ο 3 σε χρήστες ενδοφλέβιων

ναρκωτικών.

Στην Ελλάδα έχουν γίνει 3 διαφορετικές αντιπροσωπευτικές μελέτες περιλαμβάνοντας 434, 1.686 και 1.865 ασθενείς. Σε όλες τις μελέτες, ο γονότυπος 1 είχε τον υψηλότερο επιπολασμό, ακολουθούμενος από τους γονότυπους 3, 4 και 2. Ο κυρίαρχος υπότυπος ήταν ο 1b (34%), ο 3 (28%), ο 4 και ο 1a με επιπολασμό 13%. Ωστόσο,

παρατηρείται μείωση του ποσοστού του γονότυπου 1 με ταυτόχρονη αύξηση του γονότυπου 3, γεγονός που οφείλεται σε αύξηση της χρήσης ενδοφλέβιων ναρκωτικών τις τελευταίες δεκαετίες στη χώρα μας. Επιπλέον, ο γονότυπος 4 εμφανίζει υψηλό επιπολασμό στη χώρα μας συγκριτικά με άλλες γειτονικές χώρες και πιθανότατα σχετίζεται με τη μετανάστευση, κυρίως από την Αφρική.

### Abstract

Kantzanou M, Hatzakis A. Epidemiology of Hepatitis Band C in Greece. *Iatrika Analekta* 2013; 4: 1000-1004

Hepatitis B and C have been acknowledged as a major public health issue worldwide. In Greece, it is estimated that 300.000 people have been infected by HBV and 200.000 subjects by HCV. Epidemiology of HBV and HCV hepatitis has proved valuable in demonstrating certain susceptible populations including intravenous drug users and economical refugees. The identification of particular epidemic parameters of HBV and HCV infection in Greece will certainly strengthen implementation of effective preventive policies against these underestimated threats of public health.

### Βιβλιογραφία

- Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. *Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBSAg seroprevalence and endemicity*. *Vaccine* 2012; 30: 2.212-2.219.
- Dalekos GN, Zervou E, Karabini F, Tsiianos EV. *Prevalence of viral markers among refugees from southern Albania: increased incidence of infection with hepatitis A, B and C viruses*. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995 7: 553-558.
- Βακαλόπουλος Α, Χολόγκιτας Ε, Μάνεσης Ε. *Επιπολασμός ηπατίτιδας Β και D στον ελληνικό χώρο: Νεότερα επιδημιολογικά δεδομένα*. *Ιατρική* 2004; 86: 405-412.
- Papaevangelou V, Hadjichristodoulou C, Cassimos D, Theodoridou M. *Adherence to the screening program for HBV infection in pregnant women delivering in Greece*. *BMC Infect Dis*. 2006; 6: 84.
- Νικολάου Α, Μανωλάκου Κ, Καψάλη Ε. *Η ηπατίτιδα μείζον πρόβλημα στους αθίγγανους της Αττικής*. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 1995; 12: 138-141.
- WHO. HBV facts sheet. 2008.
- Weinbaum CM, Mast EE, Ward JW. *Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection*. *Hepatology* 2009; 49: S35.
- Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. *Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence*. *Hepatology* 2013; 57: 1.333-1.342.
- Δεδομένα Συστήματος Υποχρεωτικής Δήλωσης*. Τμήμα Επιδημιολογικής Επιτήρησης ΚΕ.ΕΛ.Π.ΝΟ.
- WHO. HCV facts sheet 2011.
- Perz JF, Thompson ND, Schaefer MK, Patel PR. *US outbreak investigations highlight the need for safe injection practices and basic infection control*. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 137-156.
- Hauri AM, Armstrong GL, Hutin YJ. *The global burden of disease attributable to contaminated injections given in health care settings*. *Int J STD AIDS* 2004; 15: 7-15.
- Παπαθεωρίδης Γ. *Ηπατίτιδα Β και C, τηλεφωνική έρευνα 10.000 Ελλήνων*. 20ή Διεθνής Διημερίδα Ηπατίτιδας Β & C «Στ. Χατζηγιάννης», 26-27 Ιανουαρίου 2013, Αθήνα.
- Savvas SP, Koskinas J, Sinani C, et al. *Changes in epidemiological patterns of HCV infection and their impact on liver disease over the last 20 years in Greece*. *J Viral Hepat*. 2005; 12: 551-557.
- Katsoulidou A, Sypsa V, Tassopoulos NC, et al. *Molecular epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in Greece: temporal trends in HCV genotype-specific incidence and molecular characterization of genotype 4 isolates*. *J Viral Hepat*. 2006; 13: 19-27.
- Raptopoulou M, Touloumi G, Tzourmakliotis D, et al. *Significant epidemiological changes in chronic hepatitis C infection: results of the nationwide HEPNET-GREECE cohort study*. *Hippokratia*. 2011; 15: 26-31.



## Σύγχρονες απόψεις για τη θεραπεία της ηπατίτιδας Β

Ιωάννης Σ. Κοσκίνης

Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος  
koskinasj@yahoo.gr

Με βάση στοιχεία του ΠΟΥ εμφανίζονται 5.000.000 νέες περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας Β κάθε χρόνο παγκοσμίως και το 5% του πληθυσμού της Γης είναι χρόνιοι φορείς. Στην Ελλάδα, η συχνότητα των ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη είναι περίπου 2%, αλλά αυξημένη στους οικονομικούς μετανάστες.

Οι περισσότεροι ενήλικοι ασθενείς (>95%) με οξεία ηπατίτιδα Β αυτοϊώνονται και δεν χρίζουν θεραπείας με αντιϊικά φάρμακα και στη συνέχεια αποκτούν φυσική ανοσία εφ' όρου ζωής (θετικό anti-HBc και θετικό anti-HBs). Η παρουσία χρόνιας HBV λοίμωξης δεν συνεπάγεται αυτόματα και παρουσία χρόνιας ηπατίτιδας. Η HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β, που αποτελεί την κυρίαρχη μορφή χρόνιας ηπατίτιδας Β στη χώρα μας (90%) και σε άλλες χώρες της Μεσογείου και της Αν. Ανατολής, οφείλεται σε προπυρηνικά μεταλλαγμένα στελέχη (precore mutants) του HBV.

Το 20% των ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο χωρίς θεραπεία θα αναπτύξει σε 20-30 χρόνια κίρρωση. Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη HBV κίρρωση που παραμένουν χωρίς θεραπεία επί 5ετία, το 15%-20% θα αναπτύξει ρήξη της αντιρρόπησης, ενώ ΗΚΚ αναπτύσσει το 2% των κίρρωτικών επεισώς. Προδιαθεσικοί παράγοντες είναι το άρρεν φύλο, η μεγάλη ηλικία, τα υψηλά επίπεδα HBV-DNA και η επίμονη βιοχημική δραστηριότητα.

### Θεραπεία

**1) Ανεργός φορέας του HBV:** Χρόνιος ανεργός φορέας του HBV χαρακτηρίζεται ο ασθενής που έχει όλα τα παρακάτω:

1. θετικό HBsAg, αρνητικό HBeAg και θετικό anti-HBe τουλάχιστον από 6μήνου,
2. Σταθερά φυσιολογικές τρανσαμινάσες (τουλάχιστον 3 μετρήσεις ανά 1-3 μήνες σε διάστημα 12 μηνών),
3. χαμηλά επίπεδα HBV-DNA ορού (<2.000-20.000 IU/mL),
4. χαμηλά επίπεδα HBsAg <1.000 iu/ml και
5. απουσία κλινικών σημείων και εργαστηριακών ευρημάτων συμβατών με χρόνια ηπατική νόσο.

Οι χρόνιοι ανεργοί φορείς του HBV δεν χρειάζονται

θεραπεία παρά μόνον τακτική ετήσια παρακολούθηση επεισώς με βιοχημικές εξετάσεις και υπερηχογράφημα. Η μόνη ένδειξη χορήγησης θεραπείας σε χρόνιους ανεργούς φορείς του HBV είναι η έναρξη θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά (μονοκλωνικά αντισώματα ή παρατεταμένη αγωγή με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών) ή χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, γεγονός που ενέχει σημαντικό κίνδυνο σοβαρής αναζωπύρωσης της χρόνιας HBV λοίμωξης (30%-60%) και μπορεί να οδηγήσει σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο (5%). Ασθενείς που λαμβάνουν Rituximab (anti-CD20) διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο, ενώ η αναζωπύρωση του ιού μπορεί να συμβεί αρκετά αργότερα από τη λήψη του φαρμάκου. Σε αυτήν την περίπτωση, θα πρέπει να χορηγείται αντιϊικό φάρμακο, κυρίως εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη, πριν από την έναρξη, καθ' όλη την περίοδο χορήγησης και για 6-12 μήνες μετά τη διακοπή χορήγησης των παραπάνω παραγόντων.

**2) HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα Β:** Ασθενείς με HBeAg+ χρόνια ηπατίτιδα Β, ηλικίας <30 ετών με μονίμως φυσιολογικά επίπεδα ALT/AST και υψηλά επίπεδα HBV-DNA (>106 IU/mL) δεν χρειάζονται βιοψία ή θεραπεία. Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται ανά 3-6μήνες με έλεγχο τρανσαμινασών. Ένδειξη για βιοψία ή και θεραπεία σε αυτήν την ομάδα έχουν οι ασθενείς ηλικίας >30 ετών ή και με οικογενειακό ιστορικό κίρρωσης ή ΗΚΚ. Ασθενείς με AST/ALT >2ΑΦΤ και HBV-DNA >20.000 iu/ml είναι υποψήφιοι για θεραπεία χωρίς βιοψία. Η βιοψία ήπατος προ θεραπείας θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμη στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Το ελαστογράφημα αποτελεί μια εναλλακτική λύση για την αξιολόγηση της ίνωσης και την απόφαση για βιοψία.

**3) HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β:** Ασθενείς με κατ' επανάληψη φυσιολογικά επίπεδα AST/ALT (κάθε 3μνο για 12 μήνες), HBV-DNA >2.000 iu/ml, αλλά με <20.000 iu/ml δεν χρειάζονται βιοψία ή θεραπεία. Απαραίτητη είναι η συχνή παρακολούθηση των ασθενών με AST/ALT ανά 3μνο και με HBV-DNA ανά 12 μήνες για 3 χρόνια. Ακολούθως παρακολουθούνται όπως οι ανεργοί φορείς. Ένδειξη θεραπείας έχουν όλοι οι ασθενείς με HBeAg- χρο-

Πίνακας 1		Ενδείξεις θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με HBV λοίμωξη			
Τύπος HBV λοίμωξης	HBeAg	anti-HBe	ALT/AST	HBV DNA Iu/ml	Αντιμετώπιση
Οξεία ηπατίτιδα Β	+/-	-/+	>8-10ΧΑΦΤ	+/-	Υποστηρικτική θεραπεία - Παρακολούθηση
HBeAg-θετική χρόνια ηπατίτιδα Β	+	-	ΦΤ ≥2ΧΑΦΤ	>20.000 >20.000	Έλεγχος ALT/AST ανά 3 μήνες Έναρξη ειδικής θεραπείας - βιοψία +/-
Χρόνια ανενεργός φορέας HBV	-	+	ΦΤ	<2.000	Έλεγχος ALT/AST κάθε 2-3 μήνες για το 1ο έτος, κάθε 6 μήνες στη συνέχεια
HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β	- -	+ +	>2Χ ΑΦΤ ΦΤ	>20.000 >2.000, <20.000	Έναρξη ειδικής θεραπείας - βιοψία +/- Έλεγχος AST/ALT (3m) - HBV-DNA (12m)
Μη αντιρροπούμενη HBV κίρρωση	+/-	-/+	< ή ≥ΑΦΤ	ανιχνεύσιμο	Έναρξη ειδικής θεραπείας
Μεταμόσχευση-Ανοσοκαταστολή	+/-	-/+	< ή ≥ΑΦΤ	-/+	Έναρξη ειδικής θεραπείας - προφύλαξη

για ηπατίτιδα Β, επίπεδα ALT/AST >2ΧΑΦΤ και HBV-DNA >20.000 Iu/ml. Η μετρίου βαθμού νεκροφλεγμονώδης δραστηριότητα ή και μετρίου βαθμού ίνωση στη βιοψία ήπατος αποτελεί καθοριστικό παράγοντα. Το ελαστογράφημα είναι κι εδώ χρήσιμο δείκτη για την αξιολόγηση της ίνωσης και την απόφαση για βιοψία.

**4) Ασθενείς με κίρρωση:** Ασθενείς με κίρρωση έχουν ένδειξη θεραπείας όταν έχουν ανιχνεύσιμο HBV DNA ανεξάρτητα από τα επίπεδα AST/ALT. Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση πρέπει να λαμβάνουν επειγόντως αντιική αγωγή με ισχυρό αντιικό φάρμακο και να παραπέμπονται ταυτόχρονα για αξιολόγηση σε Κέντρο Μεταμόσχευσης Ήπατος.

### Ειδική θεραπεία ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β

Ο ιδανικός στόχος θεραπείας στη ΧΗΒ είναι η κάθαρση του HBV, που πρακτικά ισοδυναμεί με αρνητικοποίηση του HBsAg και ίσως εξαφάνιση του cccDNA από το ήπαρ. Ωστόσο, ο στόχος αυτός είναι σπάνια εφικτός. Γι' αυτό κύριος στόχος της θεραπείας είναι η συνδυασμένη βιοχημική και ιολογική μακροχρόνια απόκριση, που χαρακτηρίζεται από την επίτευξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και κυρίως η διατήρηση μετά τη διακοπή της θεραπείας:

- φυσιολογικών τιμών ALT/AST,
- μη ανιχνεύσιμου ή πολύ χαμηλών επιπέδων HBV DNA ορού, και
- ορομετατροπής HBeAg σε anti-HBe, για ασθενείς με HBeAg+ χρόνια ηπατίτιδα Β.

Πλήρης απόκριση θεωρείται η συνδυασμένη βιοχημική και ιολογική μακροχρόνια απόκριση και η απώλεια (κάθαρση) του HBsAg με ανάπτυξη anti-HBs.

Οι εγκεκριμένες θεραπευτικές επιλογές είναι:

- η απλή ιντερφερόνη-άλφα (IFN-α) και η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-άλφα-2α σε σχήματα θεραπείας 12 μηνών και
- τα αντιικά φάρμακα, λαμβουδίνη, αντεφοβίρη, εντεκαβίρη, τελμιβουδίνη και τενοφοβίρη που χορηγούνται για

μεγάλα χρονικά διαστήματα (>5 χρόνια).

Η εντεκαβίρη και η τενοφοβίρη είναι τα πλέον ισχυρά αντιικά φάρμακα και χρησιμοποιούνται σήμερα στη μονοθεραπεία της χρόνιας HBV λοίμωξης ως φάρμακα πρώτης γραμμής. Σε ασθενείς με HBeAg+ χρόνια λοίμωξη, η μακροχρόνια θεραπεία με εντεκαβίρη σε μελέτες πρωτοκόλλου αλλά και καθημερινής κλινικής πράξης προκαλεί μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV-DNA στο 94%-97% των ασθενών. Τα ίδια αποτελέσματα επιφέρει και η μακροχρόνια χορήγηση τενοφοβίρης σε HBeAg+ ή HBeAg-/antiHBe+ ασθενείς. Στη κλινική πράξη 2 χρόνια θεραπείας με τενοφοβίρη σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με HBeAg+ ή HBeAg-/antiHBe+ χρόνια λοίμωξη, με ή χωρίς κίρρωση, επιφέρει ιολογική ύφεση (μη ανιχνεύσιμο HBV-DNA) σε ποσοστό 91%.

Εξαιρετικά σημαντικό είναι το γεγονός ότι η μακροχρόνια θεραπεία με τα ισχυρά αυτά αντιικά φάρμακα οδηγεί σε υποτροπή της ίνωσης ακόμα και σε ασθενείς με κίρρωση, όπως έχει αναδειχθεί σε μελέτες με βιοψία ήπατος προ και μετά τη μακροχρόνια λήψη του φαρμάκου.

Επιπλέον σημαντικό ποσοστό ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση επανέρχεται σε στάδιο αντιρροπούμενης φάσης και εξέρχεται της λίστας για μεταμόσχευση ή οδηγείται σε μεταμόσχευση με αρνητικό HBV-DNA.

### Αντοχή

Τα υψηλά ποσοστά ανάπτυξης αντοχής στη μονοθεραπεία με λαμβουδίνη (70% τον 5ο χρόνο) είναι η αιτία που το φάρμακο δεν εντάσσεται πλέον στις θεραπείες πρώτης γραμμής. Οι ασθενείς με αντοχή στη λαμβουδίνη πρέπει να λαμβάνουν αγωγή με τενοφοβίρη.

Η αντεφοβίρη αποτέλεσε φάρμακο εκλογής στο παρελθόν σε ασθενείς με αντοχή στη λαμβουδίνη, έχει όμως ποσοστά αντοχής 28% τον 5ο χρόνο της μονοθεραπείας, καθυστερημένη ιολογική απόκριση και δεν αποτελεί σήμερα θεραπεία πρώτης γραμμής.

Η εντεκαβίρη είναι ισχυρό φάρμακο με υψηλό γενετικό φραγμό και χορηγείται στη δόση του 0,5 mg την ημέρα σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς και του 1 δισκίου του 1 mg την ημέρα σε ασθενείς με αντοχή στη λαμβιβουτίνη. Αντοχή στην εντεκαβίρη έχει παρατηρηθεί σπάνια (<2%) μετά τα πρώτα 6 έτη θεραπείας πρωτοθεραπευόμενων ασθενών με ΧΗΒ. Η αντοχή στην εντεκαβίρη απαιτεί ανάδυση στελέχους με δύο μεταλλαγές αντοχής στη λαμβιβουτίνη (rtM 240 V/I και rtL 182 M) και μια επιπρόσθετη μεταλλαγή (rtL 169 ή rtT 184 ή rtS 202 ή rtM 250).

Η τελμιβουτίνη είναι ένα ισχυρό αντιικό φάρμακο που χορηγείται σε δόση 600 mg την ημέρα. Το φάρμακο σχετίζεται με φαινόμενα αντοχής σπανιότερα από τη λαμβιβουτίνη, αλλά συχνότερα από τα υπόλοιπα αντιικά φάρμακα. Η πιθανότητα αντοχής μετά από 1 και 2 έτη θεραπείας με τελμιβουδίνη είναι 4,4% και 21,6% σε ΗBeAg-θετική και 2,7% και 8,6% σε ΗBeAg-αρνητική ΧΗΒ. Η αντοχή στην τελμιβουδίνη σχετίζεται με την ανάδυση στελεχών με μεταλλαγή αντοχής στη λαμβιβουδίνη (μόνο με rtM2041, αλλά όχι με rtM204v).

Η τενοφοβίρη χορηγείται σε δόση 245 mg την ημέρα. Σε ασθενείς που έχουν λάβει το φάρμακο για χρονικό διάστημα >5 έτη δεν έχει περιγραφεί ανάπτυξη ιικής αντοχής.

### Διακοπή της αντιικής θεραπείας

Σε ασθενείς με κίρρωση, η θεραπεία δεν διακόπτεται γιατί ο κίνδυνος αναζωπύρωσης και ρήξης της αντιρρόπησης είναι πιθανός. Σε ασθενείς χωρίς κίρρωση, η διακοπή θα ήταν ιδανικά εφικτή σε περίπτωση εξάλειψης του ΗBsAg και ανάπτυξης anti-HBs >100 iu/l. Τούτο όμως είναι εφικτό σε ποσοστό <10% των ασθενών που λαμβάνουν μακροχρόνια αγωγή (4-5 χρόνια) με τα αντιικά φάρμακα.

Οι ασθενείς με χρόνια ΗBeAg+ λοίμωξη που επιτυγχάνουν σταθερή ορομετατροπή (ΗBeAg-/anti-ΗBe+), έχουν μη ανιχνεύσιμο HBV-DNA και φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες δύναται να λάβουν για ένα επιπλέον διάστημα 12

μηνών αγωγή (consolidation therapy) και ακολούθως να διακόψουν τη θεραπεία.

Στους ασθενείς με χρόνια ΗBeAg- ηπατίτιδα (90% των ασθενών στην Ελλάδα) η διακοπή της θεραπείας οδηγεί κατά κανόνα σε ιολογική και βιοχημική υποτροπή μετά από άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα. Διακοπή μπορεί ενδεχομένως να γίνει σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία για >2 χρόνια και έχουν αρνητικό HBV-DNA και φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες σε 3 χρονικά διαστήματα που διαφέρουν μεταξύ τους κατά 6 μήνες. Σε μια μελέτη με την εντεκαβίρη, το ποσοστό βιοχημικής και ιολογικής υποτροπής, ακολουθώντας τον κανόνα αυτόν, ήταν 25%-67% ανάλογα με το χρόνο διατήρησης της αγωγής μετά την επίτευξη των αναφερομένων προϋποθέσεων (<64 ή >64 εβδομάδες αντίστοιχα). Υπάρχουν όμως δεδομένα ότι μετά από μακροχρόνια αγωγή διατηρείται επί μακρόν η ιολογική ύφεση και ενδεχόμενα μετά από οξεία αναζωπύρωση του ιού και έντονη ανοσιακή απάντηση και απώλεια του ΗBsAg με ορομετατροπή. Η μελέτη της κινητικής του ιού και των επιπέδων ΗBsAg κατά τη διάρκεια της θεραπείας σε συνδυασμό με συγκεκριμένους ανοσολογικούς δείκτες μπορεί ενδεχομένως να χαρακτηρίσει ποια κατηγορία ασθενών μπορεί να διακόψει την αγωγή με από του στόματος αντιική φάρμακα. Προς το παρόν όμως δεν υπάρχουν ισχυρά κριτήρια που να επιτρέπουν τη διακοπή της θεραπείας στους ασθενείς αυτούς.

### Εγκυμοσύνη

Γυναίκες με χρόνια HBV λοίμωξη και υψηλά επίπεδα HBV-DNA (>106 iu/ml) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κυρίως ΗBeAg+, έχουν αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του ιού ενδομητρίως (10%) και επομένως η χορήγηση ΗBIg και ο εμβολιασμός μετά τον τοκετό δεν επαρκούν για την πρόληψη της μετάδοσης. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η χορήγηση στο 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης λαμβιβουδίνης, τελμιβουδίνης ή τενοφοβίρης.

### Abstract

**Koskinas J. The modern treatment of chronic hepatitis B. Iatrika Analekta 2013; 4: 1005 - 1008**

In patients with chronic hepatitis B the decision for treatment is based on ALT/AST and HBV-DNA levels along with the severity of liver disease. Tenofovir and entecavir are oral potent antivirals with high genetic barrier and are considered as first line drugs. They have demonstrated a long term efficacy and safety over up to 5 years of treatment in clinical practice. Additionally, reversal of fibrosis even cirrhosis has been proven after a long term treatment with these potent antivirals. Further prospective studies are needed to identify prognostic markers to define when treatment can be stopped.

#### Βιβλιογραφία

1. European Association for the Study of the Liver. *EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B*. J Hepatol 2012; 57:167-185.
2. Fattovich G. *Natural history and prognosis of hepatitis B*. Semin Liver Dis 2003; 23:47-58.
3. Papatheodoridis GV, Manesis EK, Manolakopoulos S, et al. *Is there a meaningful serum HBV DNA cut-off level for therapeutic decisions in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection?* Hepatology 2008; 48:1.451-1.459.
4. Petersen J, Buti M. *Considerations for the long-term treatment of chronic hepatitis B with nucleos(t)ide analogs*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2012; 6: 683-694.
5. Evens AM, Jovanovic BD, Su YC, et al. *Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports*. Ann Oncol 2011; 22:1.170-1.180.

## Σύγχρονη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C

Γεώργιος Παπαθεοδωρίδης

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας ΕΚΠΑ  
geparath@med.uoa.gr

Κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας, η θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C έχει βασιστεί στο συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης-άλφα (PEG-IFN) -2a ή -2b και ριμπαβιρίνης (RBV). Η διάρκεια της θεραπείας αυτής εξαρτάται από αρχικές παραμέτρους, όπως ο HCV γονότυπος, τα επίπεδα HCV RNA ορού και η παρουσία κίρρωσης, αλλά και από την απόκριση στη θεραπεία η οποία εκτιμάται στις 4 εβδομάδες (ταχεία ιολογική απόκριση) και στις 12 εβδομάδες θεραπείας (πρώιμη ιολογική απόκριση).

Τα τελευταία χρόνια, οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο της ιντερλευκίνης 28b (IL28B, ιντερφερόνη λάμδα 3) βρέθηκαν επίσης να επηρεάζουν σημαντικά τις πιθανότητες μακροχρόνιας ιολογικής απόκρισης (SVR: μη ανιχνεύσιμο HCV RNA ορού στους 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας) στο συνδυασμό PEG-IFN και RBV. Ο προσδιορισμός των πολυμορφισμών της IL28B είναι πιθανόν να ταυτοποιήσει ασθενείς με αυξημένη πιθανότητα SVR σε PEG-IFN και RBV, αλλά η προγνωστική αξία είναι μάλλον χαμηλή. Σε ασθενείς με HCV γονότυπο 2 ή 3, ο συνδυασμός PEG-IFN και RBV συνήθως χορηγείται για 24 εβδομάδες επιτυγχάνοντας SVR σε 75%-85% των περιπτώσεων. Σε ασθενείς με HCV γονότυπο 1 ή 4, ο συνδυασμός PEG-IFN και RBV συνήθως χορηγείται για 48 εβδομάδες επιτυγχάνοντας SVR σε 40%-50% των ασθενών με γονότυπο 1 και 55%-65% των ασθενών με γονότυπο 4. Οι πιθανότητες SVR με τον συνδυασμό PEG-IFN και RBV είναι αρκετά χαμηλότερες σε ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία σε αυτή τη θεραπεία. Ανεξάρτητα από τον HCV γονότυπο, υπάρχουν ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που δεν μπορούν να λάβουν PEG-IFN ή/και RBV για διάφορους λόγους:

- ▶ Πρώτον και πιο σημαντικό στην κλινική πράξη, θεραπεία με PEG-IFN αντενδείκνυται σε ασθενείς με μη αντιροπούμενη ηπατική νόσο.
- ▶ Δεύτερον, ασθενείς μπορεί να μην ανέχονται ή και να έχουν άλλη αντένδειξη για PEG-IFN ή RBV. Για όλα αυτά υπήρχε ανάγκη για νεότερα φάρμακα με καλύτερη αποτελεσματικότητα, ανοχή και ασφάλεια στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C.

Τα τελευταία 2-3 έτη, δύο πρώτες γενιάς αναστολεις

της NS3/4A πρωτεάσης του HCV, bocoprevir και telaprevir, έχουν εγκριθεί για χρήση σε συνδυασμό με PEG-IFN και RBV για θεραπεία ασθενών με γονότυπο 1. Η τριπλή θεραπεία με bocoprevir ή telaprevir, σε σχέση με τη διπλή θεραπεία PEG-IFN και RBV, βελτιώνει σημαντικά την πιθανότητα SVR κατά 25%-31% σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 1, κατά 40%-64% σε ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή, κατά 33%-45% σε ασθενείς με προηγούμενη μερική απόκριση και κατά 24%-28% σε ασθενείς με προηγούμενη μηδενική απόκριση. Οι εγκριμένοι θεραπευτικοί αλγόριθμοι διαφέρουν ανάλογα με τον χρησιμοποιούμενο αναστολέα πρωτεάσης και τον τύπο του ασθενούς.

Σύμφωνα με τις εγκρίσεις των αναστολέων πρωτεάσης στην Ευρώπη, όλοι οι ασθενείς που θα λάβουν bocoprevir θα πρέπει να ξεκινούν μόνο με PEG-IFN και RBV (στις συνιστώμενες δόσεις για ασθενείς με HCV γονότυπο 1) για 4 εβδομάδες. Μετά τις 4 εβδομάδες, προστίθεται το bocoprevir. Η τριπλή θεραπεία διαρκεί 24 εβδομάδες (συνολική θεραπεία 28 εβδομάδων) σε πρωτοθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς ασθενείς που επιτυγχάνουν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA με ευαίσθητη ποσοτική PCR στις 8 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας. Η τριπλή θεραπεία διαρκεί 32 εβδομάδες (μέχρι τις 36 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας) και ακολουθείται από 12 εβδομάδες θεραπείας με PEG-IFN και RBV σε μη κίρρωτικούς πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς και μη κίρρωτικούς ασθενείς με προηγούμενη υποτροπή ή μερική απόκριση που έχουν ανιχνεύσιμο HCV RNA στις 8 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας (συνολική θεραπεία 48 εβδομάδων).

Τέλος, η τριπλή θεραπεία διαρκεί 44 εβδομάδες σε όλους τους ασθενείς με κίρρωση και τους ασθενείς με προηγούμενη μηδενική απόκριση (συνολική θεραπεία 48 εβδομάδων). Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν τριπλή θεραπεία με bocoprevir θα πρέπει να ελέγχονται για HCV RNA με ευαίσθητη ποσοτική PCR (HCV RNA <10 IU/mL) στις 12 και 24 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας και η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται ως αναποτελε-

σματική εφόσον τα επίπεδα του HCV RNA είναι >100 IU/mL στις 12 εβδομάδες ή το HCV RNA είναι ανιχνεύσιμο στις 24 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας.

Όλοι οι ασθενείς που θα λάβουν telaprevir ξεκινούν εξαρκής τριπλή θεραπεία με telaprevir και PEG-IFN και RBV (στις συνιστώμενες δόσεις για ασθενείς με HCV γονότυπο 1) που διαρκεί 12 εβδομάδες. Αρχική θεραπεία 4 εβδομάδων με PEG-IFN και RBV δεν απαιτείται για την τριπλή θεραπεία με telaprevir, αλλά δεν επηρεάζει αρνητικά την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού αυτού, εφόσον χρησιμοποιηθεί. Η τριπλή θεραπεία με telaprevir ακολουθείται από συνδυασμό PEG-IFN και RBV για 12 εβδομάδες σε μη κίρρωτικούς πρωτοθεραπευόμενους ή με προηγούμενη υποτροπή ασθενείς που επιτυγχάνουν μη ανιχνεύσιμο HCV RNA με ευαίσθητη PCR στις 4 και 12 εβδομάδες θεραπείας (συνολική διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων). Αντίθετα, η τριπλή θεραπεία ακολουθείται από συνδυασμό PEG-IFN και RBV για 36 εβδομάδες στους πρωτοθεραπευόμενους μη κίρρωτικούς ασθενείς με ανιχνεύσιμο HCV RNA στις 4 ή και 12 εβδομάδες θεραπείας, καθώς και σε όλους τους κίρρωτικούς ασθενείς και τους ασθενείς με προηγούμενη μερική ή μηδενική απόκριση (συνολική διάρκεια θεραπείας 48 εβδομάδων). Η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται ως αναποτελεσματική εφόσον τα επίπεδα του HCV RNA είναι >1.000 IU/mL στις 4 ή 12 εβδομάδες ή το HCV RNA είναι ανιχνεύσιμο στις 24 εβδομάδες θεραπείας.

Η χρήση boceprevir ή telaprevir σε συνδυασμό με PEG-IFN και RBV συνοδεύεται από τις παρενέργειες της PEG-IFN και RBV και μάλιστα αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης αναιμίας, ενώ υπάρχει κίνδυνος και νέων παρενεργειών ανάλογα με το φάρμακο. Ειδικότερα, το boceprevir μπορεί να σχετίζεται με δυσγευσία και το telaprevir με εξάνθημα, κνησμό και πρωκταλγία. Η πιθανότητα παρενεργειών και ειδικότερα σοβαρών παρενεργειών είναι υψηλότερη σε ασθενείς με κίρρωση και προχωρημένη ηπατική νόσο, οι οποίοι θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή και μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα.

Επιπρόσθετα, οι αναστολείς πρωτεάσης έχουν δυνامي-

κές αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και γι' αυτό επιβάλλεται λεπτομερής καταγραφή όλων των άλλων φαρμακευτικών ουσιών που λαμβάνει ο ασθενής και εκτίμηση της πιθανότητας αλληλεπιδράσεων.

Το σχετικά υψηλό άμεσο κόστος των αναστολέων πρωτεάσης έχει οδηγήσει σε προσπάθειες για βέλτιστη χρησιμοποίησή τους στους ασθενείς που θα έχουν το μέγιστο όφελος. Γι' αυτό σε αρκετές χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδος, η τριπλή θεραπεία συνιστάται κυρίως σε ασθενείς με γονότυπο 1 που έχουν σχετικά χαμηλή πιθανότητα SVR με το συνδυασμό PEG-IFN και RBV, όπως:

1. οι πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με σοβαρή ίνωση ή κίρρωση ή και υψηλή ιαιμία (επίπεδα HCV RNA 800.000 IU/mL),
2. οι πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς με ήπια-μέτρια ίνωση και χαμηλή ιαιμία (επίπεδα HCV RNA <800.000 IU/mL) που δεν επιτυγχάνουν ταχεία ιολογική ανταπόκριση στις 4 εβδομάδες θεραπείας με PEG-IFN και RBV, και
3. όλοι οι επαναθεραπευόμενοι ασθενείς (Κατευθυντήριες οδηγίες ΚΕΕΛΠΝΟ 2013).

Στα επόμενα χρόνια αναμένεται να κυκλοφορήσουν νεότερα, ασφαλέστερα και πιο αποτελεσματικά φάρμακα για τη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C. Αυτά θα είναι κυρίως αντιϊικά (direct acting antivirals, DAAs): νεότεροι αναστολείς της NS3/4A πρωτεάσης, αναστολείς της NS5B πολυμεράσης [νουκλεοτιδικά και μη νουκλεοτιδικά ανάλογα] και αναστολείς της NS5A περιοχής του HCV. Οι νέοι συνδυασμοί φαρμάκων και ειδικά οι συνδυασμοί χωρίς PEG-IFN αναμένεται ότι θα επιτρέψουν την ασφαλή αντιμετώπιση όλων των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C, ακόμη και αυτών με αντένδειξη για PEG-IFN, όπως ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Συνεπώς, θα υπάρξουν εντυπωσιακές αλλαγές στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C τα επόμενα χρόνια, αλλά και σημαντική αύξηση του κόστους της θεραπείας αυτής, η οποία θα αποτελέσει πιθανότατα την κύρια πρόκληση σε αυτό το χώρο σε αρκετές χώρες.



**Abstract**

**Papatheodoridis G. The modern treatment of chronic hepatitis C. Iatrika Analekta 2013; 4: 1009 - 1011**

Over the last decade, the standard of care for the treatment of chronic hepatitis C has been the combination of pegylated-interferon-alfa (PEG-IFN) and ribavirin (RBV) which results in sustained virological response (SVR) rates of 75%-85% of patients with genotypes 2 or 3 but only 40%-50% of patients with genotype 1. Over the last 2-3 years, boceprevir and telaprevir, two first-generation NS3/4A HCV protease inhibitors, have also been licensed to be used in combination with PEG-IFN and RBV for the treatment of genotype 1 patients. Boceprevir or telaprevir based triple regimens, compared to PEG-IFN and RBV combination, improve the SVR rates by 25%-31% in treatment naive genotype 1 patients, by 40%-64% in prior relapsers, by 33%-45% in prior partial responders and by 24%-28% in prior null responders. There are, however, several challenges with the use of the new triple combinations in genotype 1 patients, such as new and more frequent adverse events (anemia and dysgeusia for boceprevir; pruritus, rash and anemia for telaprevir), new drug to drug interactions and increasing difficulties in compliance. Moreover, the SVR rates are still poor in very difficult to treat subgroups of genotype 1 patients, like null responders with cirrhosis, while there is no benefit for patients who cannot tolerate PEG-IFN/RBV and patients infected with non-1 HCV genotype. Many newer anti-HCV agents of different classes and numerous combinations are currently under evaluation with very encouraging results. Preliminary data suggest that the treatment of chronic HCV patients with well tolerated combinations of oral agents without PEG-IFN is feasible and may lead to universal HCV cure over the next 5-10 years.

**Βιβλιογραφία**

1. EASL. *Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection*. J Hepatol 2011 Aug; 55: 245-264.
2. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. *Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update*. Hepatology 2009 Apr; 49: 1.335-1.374.
3. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, et al. *Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus*. Gastroenterology 2010 Jul; 139: 120-129.
4. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. *Review article: novel therapeutic options for chronic hepatitis C*. Aliment Pharmacol Ther 2008 May; 27: 866-884.
5. Alexopoulou A, Papatheodoridis GV. *Current progress in the treatment of chronic hepatitis C*. World J Gastroenterol 2012; 18: 6.060-6.069.
6. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, et al. *Boceprevir for untreated chronic HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med 2011; 364: 1.195-1.206.
7. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, et al. *Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection*. N Engl J Med 2011; 364: 1.207-1.217.
8. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. *Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection*. N Engl J Med 2011; 364: 2.405-2.416.
9. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. *Telaprevir for retreatment of HCV infection*. N Engl J Med 2011; 364: 2.417-2.428.
10. Thompson AJ, Locarnini S. *Direct-acting antiviral agents for the treatment of HCV*. Antivir Ther 2012; 17: 1.105-1.107.

## Καρδιά και ήπαρ

Νίκος Β. Καρατζάς

Επίτιμος Διευθυντής Β' Καρδιολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

nkarantzas@hygeia.gr

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι ένα σημαντικό ιατρικό πρόβλημα και πρόβλημα δημόσιας υγείας λόγω της σοβαρότητας και της συχνότητάς της. Μειώνει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης και την ποιότητα ζωής λόγω των συμπτωμάτων και οδηγεί σε συχνές εισαγωγές στο νοσοκομείο με σοβαρή επιβάρυνση των δαπανών υγείας. Έχει πολλά αίτια και χαρακτηρίζεται από αδυναμία ικανοποίησης των αναγκών άρδευσης των οργάνων του σώματος και συχνά από συστηματική συμφόρηση με αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης. Αποτέλεσμα των μεταβολών αυτών είναι ο επηρεασμός όλων των λειτουργιών του σώματος. Οι μεταβολές του ήπατος είναι από τις πιο έκδηλες, αφού η ηπατική διόγκωση είναι ένα από τα κύρια διαγνωστικά σημεία της καρδιακής ανεπάρκειας. Εκτός όμως από την παθητική διόγκωση του ήπατος και τα συμπτώματα που τη συνοδεύουν, υπάρχουν και ανατομικές και λειτουργικές μεταβολές.

Η παθολογοανατομική εικόνα του μοσχοκαρυοειδούς ήπατος στην καρδιακή ανεπάρκεια έχει περιγραφεί ήδη από τον 19ο αιώνα και έχει πειραματικά εξηγηθεί από τις αρχές του 20ού αιώνα. Ωστόσο, λεπτομερής μελέτη και περιγραφή των λειτουργικών, ανατομικών και βιοχημικών μεταβολών του ήπατος στην καρδιακή ανεπάρκεια έγιναν τη δεκαετία του '50 από την κορυφαία ηπατολόγο του 20ού αιώνα, Sheila Sherlock. Στις κλασικές δημοσιεύσεις της αναφέρονται οι μηχανισμοί που οδηγούν σε ηπατική βλάβη και η συμβολή της συμφόρησης των ηπατικών φλεβών, της μείωσης της άρδευσης, της υποξίας και της υποξαιμίας. Η πληθώρα μελετών τα επόμενα 60 χρόνια δεν έχουν μεταβάλει τις πρώιμες εκείνες παρατηρήσεις και αντιλήψεις ούτε έχουν προσθέσει ουσιώδεις νέες γνώσεις.

Από κλινικής απόψεως ξεχωρίζει η εικόνα της χρόνιας παθητικής συμφόρησης του ήπατος από τη σπανιότερη καρδιακή κίρρωση και την οξεία καρδιογενή ηπατική βλάβη που παρατηρείται στην οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ή σε φάσεις οξείας επιδείνωσης της χρόνιας. Επίσης, ξεχωρίζει το σύνδρομο που αναφέρεται ως υποξική ή ισχαιμική ηπατίτιδα ή ηπατίτιδα της καταπληξίας (shock

liver), που όμως δεν πρόκειται για ηπατίτιδα.

### Ανατομικές μεταβολές

Χρόνια συμφορητική βλάβη του ήπατος συμβαίνει στην κάμψη της δεξιάς με συνέπεια αύξηση της πίεσης στον δεξιό κόλπο λόγω είτε χρόνιας πνευμονικής καρδιάς είτε πάθησης της μιτροειδούς είτε κάμψης της αριστεράς κοιλίας, αλλά και στη συμπιεστική περικαρδίτιδα και σε άλλες καταστάσεις που συνεπάγονται αύξηση των πιέσεων της κάτω κοίλης φλέβας και των ηπατικών φλεβών. Ως αποτέλεσμα επέρχεται διάταση των κεντρικών φλεβιδίων και των κολποειδών του ήπατος που εκτείνεται σε διαφορετική απόσταση από την περιφέρεια του λοβιδίου ανάλογα με τη βαρύτητα της στάσης. Τα κεντρικά ηπατικά κύτταρα γύρω από τα διευρυμένα κολποειδή εμφανίζονται συρρικνωμένα ή είναι εξαφανισμένα, ενώ τα πυλαία διαστήματα είναι φυσιολογικά και τα ηπατικά κύτταρα γύρω τους επίσης φυσιολογικά.

Η κεντρολοβιδιακή ηπατοκυτταρική αυτή νέκρωση είναι ανάλογη με τη χρονιότητα και τη βαρύτητα της καρδιακής ανεπάρκειας. Αποδίδεται σε μείωση της παροχής οξυγόνου λόγω της στάσης του φλεβικού αίματος στο κέντρο του λοβιδίου, ενώ έχει συζητηθεί -αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί- η μηχανική επίδραση της αυξημένης πίεσης πάνω στα κύτταρα. Το ήπαρ λαμβάνει το 20% της καρδιακής παροχής και σε κάθε μείωσή της η παροχή στο ήπαρ μειώνεται ανάλογα. Τα κεντρικά ηπατοκύτταρα αρδεύονται με αίμα χαμηλότερου κορεσμού οξυγόνου απ' ό,τι τα περιφερικά και είναι πιο ευάλωτα στη μείωση της παροχής οξυγόνου στο ήπαρ. Στην περίπτωση της ηπατικής συμφόρησης, το φλεβικό αίμα στο κεντρικό φλεβίδιο και τα φλεβικά κολποειδή έχουν ακόμα χαμηλότερο κορεσμό οξυγόνου. Οι συνθήκες αυτές εξηγούν τις κεντρολοβιδικές μεταβολές στην καρδιακή ανεπάρκεια.

Κατά κανόνα το δικτυωτό υπόστρωμα είναι φυσιολογικό, αλλά σε προχωρημένες περιπτώσεις το κενό των εξαφανισμένων κεντρικών ηπατοκυττάρων καταλαμβάνει το δικτυωτό υπόστρωμα που πυκνώνει. Το τοίχωμα του κεντρικού φλεβιδίου επίσης γίνεται πιο παχύ. Σε προχωρη-

μένη κατάσταση μπορεί να αναπτυχθούν ινώδεις ταινίες που συνδέουν κεντρικά φλεβίδια γειτονικών λοβιδίων και περιζώνουν τα πυλαία διαστήματα. Η εικόνα αυτή χαρακτηρίζει την καρδιακή κίρρωση.

Διαδοχικές βιοψίες έχουν δείξει ότι υποχώρηση της καρδιακής στάσης έπειτα από καρδιακή εγχείρηση ή θεραπεία μπορεί να υποστρέψει την κεντρολοβιδιακή ηπατονέκρωση και να οδηγήσει σε ανάπλαση, ενώ στην περίπτωση που έχει αναπτυχθεί καρδιακή κίρρωση μπορεί να ανασταλεί η εξέλιξη και να μην εκδηλωθούν λειτουργικές διαταραχές.

Η ιστολογική εικόνα στην οξεία καρδιογενή ηπατική βλάβη είναι αντίστοιχη. Συνίσταται σε νέκρωση των ηπατοκυττάρων της κεντρικής ζώνης η οποία μόνο σε παρατεταμένη ισχαιμία φθάνει μέχρι τη μέση ζώνη και μπορεί να οδηγήσει σε διάσπαση της αρχιτεκτονικής γύρω από την κεντρική φλέβα.

### Λειτουργικές μεταβολές

Οι κυρίαρχες μεταβολές των βιοχημικών δεικτών στη συμφορητική ηπατοπάθεια της καρδιακής στάσης αφορούν στους χολοστατικούς δείκτες. Η αλκαλική φωσφατάση, η γ-GT και η χολερυθρίνη αυξάνονται, καθώς και η γαλακτική αφυδρογονάση, ανάλογα με την πίεση στο δεξιό κόλπο. Η χολερυθρίνη σπάνια ξεπερνάει τα 3 mg/dl. Αυξομειώσεις της γ-GT, αλλά και της χολερυθρίνης αντανακλούν τις επιδεινώσεις και τις βελτιώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας.

Σε παρατεταμένη καρδιακή στάση υπάρχει μείωση της λευκωματίνης και παράταση του χρόνου προθρομβίνης. Και άλλοι παράγοντες πήξεως μειώνονται σε καρδιακή ηπατοπάθεια. Οι τρανσαμινάσες μπορεί να αυξηθούν λίγο. Στην οξεία ανοξαιμική ηπατίτιδα χαρακτηριστικά αυξάνουν οι τρανσαμινάσες που μπορεί να φθάσουν πολύ υψηλά επίπεδα. Αύξηση επίσης παρατηρείται στη γαλακτική αφυδρογονάση.

Σε οξεία ανοξαιμική ηπατοπάθεια χαμηλής παροχής μπορεί η αύξηση της χολερυθρίνης να φθάσει σε ικτερικά επίπεδα και, καθώς οι τρανσαμινάσες είναι επίσης πολύ αυξημένες, έχουν υπάρξει περιπτώσεις λανθασμένης διάγνωσης οξείας ιογενούς ηπατίτιδας.

### Κλινικές εκδηλώσεις

Σε ασθενείς με καρδιακή ηπατοπάθεια κυριαρχούν τα συμπτώματα της καρδιακής νόσου. Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς παραπονούνται για ελαφρό πόνο και δυσφορία

στο δεξιό υποχόνδριο λόγω διάτασης της ηπατικής κάψας και διαπιστώνεται ευαισθησία στο χείλος του διογκωμένου ήπατος.

Ασκήτως διαπιστώνεται σε αναλογία περίπου 25% των περιπτώσεων και συνοδεύει περιφερικά οιδήματα, αλλά η σπληνομεγαλία είναι σπάνια. Ο ίκτερος δεν είναι συνήθης εκτός από περιπτώσεις υπερφόρτωσης χολερυθρίνης όπως έπειτα από πνευμονικά έμφρακτα. Η κλινική διάγνωση της καρδιακής κίρρωσης δεν είναι δυνατή καθώς δεν υπάρχουν ειδικά συμπτώματα ούτε σημεία.

Η οξεία ή ανοξαιμική ηπατίτιδα του σοκ ή της βαρείας υποξαιμίας δεν έχει ειδική κλινική εικόνα. Η κλινική εικόνα κυριαρχείται από το πρωτογενές αίτιο. Η ηπατική βλάβη ανατάσσεται γρήγορα με την ανάταξη της υπότασης ή και της υποξαιμίας.

Γενικά η πρόγνωση της καρδιογενούς ηπατοπάθειας εξαρτάται από τη βαρύτητα και την αστρεψιμότητα της καρδιακής παθήσεως.

### Ηπατική δυσλειτουργία και καρδιακά φάρμακα

Το ήπαρ συμμετέχει στην απορρόφηση, κατανομή και αποβολή πολλών φαρμάκων. Τα φάρμακα υφίστανται βιομετατροπή μέσω ηπατικών ενζύμων σε ενεργά συστατικά ή σε ανενεργούς μεταβολίτες και επομένως απαιτούνται προσαρμογές στη δόση καρδιακών φαρμάκων επί ηπατικής δυσλειτουργίας. Ωστόσο, δεν μπορεί να υπάρξουν γενικοί κανόνες, αλλά μόνο εξειδικευμένες συστάσεις ανάλογα με τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες του κάθε φαρμάκου.

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζονται τα αντιπηκτικά φάρμακα και προκειμένου για κουμαρινικά απαιτείται συχνός έλεγχος του INR. Η δακτυλίτιδα δεν χρησιμοποιείται σήμερα συχνά, αλλά η Digoxin αποβάλλεται κυρίως από τα νεφρά και δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Για την αμιοδαρόνη, ενώ υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό σε σημαντικό βαθμό, δεν συνιστάται προσαρμογή της δόσης. Από τους β-αποκλειστές απαιτείται προσοχή στους λιποδιαλυτούς όπως η προπρανολόλη, που υπόκειται σε σημαντικό μεταβολισμό πρώτης δόδου. Από τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης, η λοσαρτάνη υπόκειται σε μεταβολισμό πρώτης δόδου. Από τα διουρητικά για τη φουροσεμίδη, παρότι μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ, δεν συνιστάται η μεταβολή της δοσολογίας της ανάλογα με την ηπατική λειτουργία. Οι στατίνες γενικώς αποφεύγονται σε σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία.

**Abstract**

**Karatzas NB. Liver in Cardiac Disease. Iatrika Analekta 2013; 4: 1012 - 1014**

Congestive heart failure and other conditions causing systemic congestion may result in hepatic congestion with structural and functional consequences. The pathogenetic mechanism appears to be hepatic hypoxia due to centrilobular congestion and decrease in hepatic perfusion. The centrilobular cells are found damaged with changes in hepatic function. The cholestatic indices are principally elevated and serious increases in transaminases are only observed in the acute liver damage of the acute cardiac or circulatory failure. In chronic heart failure cardiac cirrhosis may evolve wherein fibrous tissue bands join nearby central veins encircling normal portal tracts. The outcome of cardiogenic hepatopathy depends on the course of the primary cardiac condition.

**Βιβλιογραφία**

1. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012*. Eur Heart J 2012; 33: 1.787-1.847.
2. Kiernan F. *The Anatomy and Physiology of the Liver*. JH Green, 1833, Philosophical Transactions, Royal Soc of London.
3. Boland EW, Willius FA. *Changes in the liver produced by chronic passive congestion in heart failure: with special reference to the problem of cardiac cirrhosis*. Arch Intern Med 1938; 62: 723-739.
4. Sherlock S. *The liver in heart failure; relation of anatomical, functional, and circulatory changes*. Br Heart J 1951; 13: 273-293.
5. Samsky MD, Patel CB, DeWald TA, et al. *Cardiohepatic interactions in heart failure: An overview and clinical implications*. JACC 2013; 61: 2.397-2.405.
6. Henrion J, Minette P, Colin L, et al. *Hypoxic hepatitis caused by acute exacerbation of chronic respiratory failure: A case-controlled, hemodynamic study of 17 consecutive cases*. Hepatology 1999; 29: 427-433.

# Μεταβολικά νοσήματα του ήπατος

Σπύρος Π. Ντουράκης  
Καθηγητής Παθολογίας ΕΚΠΑ  
spdoyr@med.uoa.gr

## 1. Πρωτοπαθής αιμοχρωμάτωση

Η ομοιοστασία του σιδήρου είναι πολύ σημαντική για τον ανθρώπινο οργανισμό και ελέγχεται-ρυθμίζεται από τη χειιδίνη κατά τρόπο ανάλογο του σακχάρου αίματος από την ινσουλίνη. Η χειιδίνη (που ελέγχεται από το γονίδιο HAMP) είναι αντιμικροβιακό πεπτίδιο που παράγεται από τα ηπατοκύτταρα ως απάντηση στα ερεθίσματα της φλεγμονής και στα επίπεδα του σιδήρου. Πρόκειται για τον κύριο ρυθμιστή της απορρόφησης του σιδήρου από το βλεννογόνο του λεπτού εντέρου, της μεταφοράς του μέσω του πλακούντα, καθώς και της απελευθέρωσής του από τα μακροφάγα του Δικτυοενδοθηλιακού Συστήματος (ΔΕΣ). Είναι ο «θερμοστάτης» των αποθηκών σιδήρου. Η δράση της χειιδίνης επιτυγχάνεται μέσω της αλληλεπίδρασής της με την κύρια διαμεμβρανική πρωτεΐνη-εξαγωγή σιδήρου, τη φερροπορτίνη (ferroportin-FPN) που εκφράζεται στα κύτταρα-στόχους (εντεροκύτταρα του δωδεκαδακτύλου, ηπατοκύτταρα, δικτυοενδοθηλιακά μακροφάγα, συγκυτιοτροφοβλάστες του πλακούντα) υπαγορεύοντας την ποσότητα του σιδήρου που θα εξαχθεί από αυτά. Όταν αυξάνονται οι αποθήκες του σιδήρου «κλειδώνει» η φερροπορτίνη (down-regulation) μειώνοντας την

απορρόφηση-έξοδο του σιδήρου προς την κυκλοφορία. Οι πρωτεΐνες HFE (από το High Iron Fe), του υποδοχέα της τρανσφερρίνης-2 (Transferrin Receptor - TfR2), και η αιμοζουβελίνη (Hemojuvelin- HJV) είναι ανεξάρτητοι και συμπληρωματικοί ρυθμιστές της σύνθεσης της χειιδίνης: όταν και οι τρεις πρωτεΐνες συντίθενται και λειτουργούν κανονικά, τότε παράγεται στο ήπαρ η απαραίτητη ποσότητα χειιδίνης, η οποία αποδίδεται στην κυκλοφορία και αλληλεπιδρά με τον κυτταρικό της υποδοχέα, την FPN. Απώλεια μίας από τις τρεις πρωτεΐνες-ρυθμιστές της χειιδίνης οδηγεί σε ελαττωμένη παραγωγή της με αποτέλεσμα την ανεξέλεγκτη έξοδο σιδήρου από τα εντεροκύτταρα και τα μακροφάγα, την ιστική υπερφόρτωση σιδήρου και τις βλάβες συμπαγών οργάνων (ήπαρ, πάγκρεας, καρδιά, ενδοκρινείς αδένες). Παρόμοια εικόνα παρατηρείται και στην περίπτωση ολικής απώλειας της χειιδίνης (από μεταλλαγή του γονιδίου HAMP).

Η εναπόθεση του σιδήρου στα κύτταρα του ΔΕΣ αναφέρεται ως αιμοσιδήρωση και στα παρεγχυματικά κύτταρα ως αιμοχρωμάτωση. Η πρωτοπαθής (κληρονομική ή γενετική) αιμοχρωμάτωση (HC) είναι αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή της ομοιοστασίας του σιδήρου με υπερφόρτωση των ιστών. Η HC συνδέεται παθογενετικά με μεταλλάξεις γονιδίων (πίνακας 1).

Η HFE-HC κληρονομείται με το αυτοσωματικό υπολειπόμενο μεταλλαγμένο γονίδιο HFE που βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 στον τόπο HLA A3. Η HFE σε συνεργεία με τον TfR1 ενισχύει την κυτταρική πρόσληψη του συνδεδεμένου με την τρανσφερρίνη κυκλοφορούντος σιδήρου. Λόγω της τροποποίησης της HFE, ελαττώνεται η έκφραση της χειιδίνης και προκαλείται αυξημένη εντερική απορρόφηση σιδήρου που εναποτίθεται στους ιστούς (ήπαρ, καρδιά, πάγκρεας, υπόφυση). Η μεταλλαγμένη HFE ευνοεί τον ξενιστή σε καταστάσεις ένδειας σιδήρου και σε κάποιες χρόνιες φλεγμονές ή λοιμώξεις. Η πιο συχνή παθογενετική της μετάλλαξη είναι η C282Y, ενώ αρκετά συχνή είναι και η H63D μετάλλαξη, με αβέβαιη βιολογική δράση. Η HFE-HC είναι η πιο συχνή μορφή HC (Τύπος 1) και ταυτόχρονα, η συχνότερη κληρονομούμενη μεταβο-

Πίνακας 1	Αίτια πρωτοπαθούς αιμοχρωμάτωσης
Σχετιζόμενη με HFE (Τύπου 1)	C282Y/C282Y
	C282Y/H63D
	Άλλες μεταλλαγές της HFE
Μη σχετιζόμενη με HFE	Νεανική αιμοχρωμάτωση (Τύπου 2)
	Type 2A - μεταλλαγές αιμοζουβελίνης
	Type 2B - μεταλλαγές χειιδίνης
	Του υποδοχέα της τρανσφερρίνης (Τύπου 3)
	Νόσοι φερροπορτίνης (Τύπου 4)
	Κλασική
	Μη κλασική

λική νόσος στη Δύση (σε άτομα κελτικής προέλευσης), με επιπολασμό των ετεροζυγωτών 10% και των ομοζυγωτών 0,5%. Το 30% των ομοζυγωτών δεν εμφανίζει ποτέ κλινικές εκδηλώσεις. Σε περίπτωση απλής ετεροζυγωτίας C282Y δεν παρατηρείται βλάβη παρεγχυματικών οργάνων εκτός εάν υπάρχει και άλλος βλαπτικός παράγοντας (π.χ. στεατοηπατίτιδα, όψιμη δερματική πορφυρία), σε αντίθεση με το 1%-2% των διπλών ετεροζυγωτών C282Y/H63D.

Η νεανική HC είναι σπάνια, εκδηλώνεται στη δεύτερη-τρίτη δεκαετία της ζωής και αφορά μεταλλαγές συνήθως της HJV στο χρωμόσωμα 1, γονίδιο 1q21, Τύπος 2A. Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Μικρό μόνο ποσοστό ασθενών φέρει μεταλλάξεις της HAMP που ελέγχει την παραγωγή χειιδίνης (γονίδιο 19q13.1, Τύπος 2B). Ο τύπος 2B έχει κλινικά χαρακτηριστικά όμοια με τον Τύπο 2A.

Η αιμοχρωμάτωση από μεταλλαγή στον Tfr2 είναι αρκετά σπάνια (γονίδιο 7q22 - Τύπος 3). Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η νόσος γίνεται συμπτωματική στην τέταρτη-πέμπτη δεκαετία της ζωής.

Πολύ σπάνια αίτια HC είναι οι νόσοι της φερροπορτίνης (γονίδιο SLC40A1, 2q32). Κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα. Γίνονται συμπτωματικές στην τέταρτη-πέμπτη δεκαετία (Τύπος 4). Στην Ελλάδα, η HFE- HC είναι πολύ σπάνια, ενώ υπάρχει ο Τύπος 2A.

Η HC αναλόγως της ηλικίας έναρξης των συμπτωμάτων και της σοβαρότητάς της, διακρίνεται σε δύο μορφές: των ενηλίκων (τύποι 1, 3, και 4) και στη νεανική (Τύποι 2A

και 2B). Η φυσική πορεία της HC, ιδιαίτερα της μορφής των ενηλίκων επηρεάζεται από ποικιλία ενδογενών και περιβαλλοντικών παραγόντων (π.χ. διαιτητική πρόσληψη σιδήρου, χρήση αλκοόλ, ιογενής ηπατίτιδα κ.λπ.).

1. Μορφή ενηλίκων: Η ιστική υπερφόρτωση με σίδηρο είναι σταδιακή, με προέχουσα την ηπατική συμμετοχή. Η κλινική έκφραση ποικίλλει, από απλή διαταραχή των εργαστηριακών εξετάσεων του αίματος έως κλινικά έκδηλη οργανική νόσο. Η κλασική συνδρομή, που απαντά όλο και σπανιότερα, αφορά σε άτομα μέσης ηλικίας (40-60 ετών) με κίρρωση, μελάγχρωση του δέρματος (χαλκόχροη), σακχαρώδη διαβήτη, συνηθέστερα δευτεροπαθή (υπογοναδοτροπικό) παρά πρωτοπαθή υπογοναδισμό (ανικανότητα στους άνδρες, μειωμένη libido), υποθυρεοειδισμό, ψευδοουρική (χονδρασβέστωση) ή και παραμορφωτική αρθρίτιδα (συνηθέστερα της 2ης και 3ης μετακαρπιοφαλαγγικής άρθρωσης) και διατακτική μυοκαρδιοπάθεια (καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές αγωγιμότητας). Οι ασθενείς έχουν αυξημένη νοσηρότητα από μερικές λοιμώξεις (*yersinia enterocolitica*, *vibrio vulnificus*, *listeria monocytogenes*). Η HC περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση αύξησης των αμινοτρανσφερασών (χρόνια ηπατίτιδα ή και κίρρωση). Οι ασθενείς με κίρρωση μπορεί (εικοσαπλάσιος κίνδυνος) να εκδηλώσουν ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ). Τα συχνότερα συμπτώματα των ασθενών είναι η αδυναμία, η καταβολή και οι αρθραλγίες, ενώ το πρωιμότερο κλινικό σημείο είναι η ηπατομεγαλία. Η διάγνωση γίνεται πλέον σε πρωιμότερα στάδια, λόγω του ελέγχου του πληθυσμού αλλά και της αυξημένης κλινικής υποψίας.





2. Νεανική μορφή: Χαρακτηρίζεται από βαρύτερη κλινική εικόνα, ταχύτερη εξέλιξη και καθοριστική πρόωμη καρδιακή και ενδοκρινική συμμετοχή. Δεν είναι ασυνήθης η κατάληξη του ασθενούς πριν από την ηλικία των 30 ετών. Το πιο συχνό σύμπτωμα κατά τη διάγνωση της νόσου είναι ο υπογοναδισμός, ο οποίος εκδηλώνεται έως το τέλος της δεύτερης δεκαετίας της ζωής.

Ο σίδηρος και η φερριτίνη του ορού (συνήθως 1.000-5.000 ng/ml) είναι αυξημένα, ενώ ο κορεσμός της σιδηροφυλλίνης (τρανσφερίνης) >60%. Η διάγνωση της αιμοχρωμάτωσης βασίζεται στη διαπίστωση εναπόθεσης σιδήρου στο ηπατικό παρέγχυμα, ποιοτικά (παρεγχυματική και περιπυλαία κατανομή του σιδήρου που είναι τυπική της κληρονομικής και όχι της υπερφόρτωσης από μεταγγίσεις) και ποσοτικά (περιεκτικότητα ηπατικού παρεγχύματος σε σίδηρο - hepatic iron index). Παρά την παλαιότερη ευρεία χρήση της στη διάγνωση της HFE-HC, η βιοψία ήπατος έχει πλέον μόνο προγνωστική αξία, ιδίως σε ασθενείς με τιμές φερριτίνης ορού >1.000 ng/ml λόγω της υποκειμένου ίνωσης. Η αναζήτηση του γονιδίου HFE είναι δυνατή από το 1996. Ο γενετικός έλεγχος του πληθυσμού για HFE-μεταλλάξεις θα πρέπει να επιφυλάσσεται για όσους παρουσιάζουν αυξημένο κορεσμό τρανσφερίνης (σίδηρος/τρανσφερίνη >45%, φυσιολογικά 20%-45%) και για τους συγγενείς 1ου βαθμού των ομοζυγών (καλύτερα ο έλεγχος να γίνεται στην ηλικία των 18-30 ετών) (γράφημα 1). Στη διάγνωση της ιστικής υπερφόρτωσης με σίδηρο μπορεί να βοηθήσει η μαγνητική τομογραφία του ηπατικού παρεγχύματος ή και της καρδιάς και στον αποκλεισμό της η δραστική μείωση της φερριτίνης του ορού με αφαιμάξεις (4-5 αφαιμάξεις προκαλούν σιδηροπενία, ενώ σε HC χρειάζονται περισσότερες από 20). Ο συνδυασμός αυξημένης φερριτίνης με καρδιακή ανεπάρκεια ή υπογοναδισμό σε νέο άτομο προσανατολίζει στη διάγνωση της νεανικής αιμοχρωμάτωσης.

Τα αίτια της δευτεροπαθούς αιμοχρωμάτωσης είναι οι συγγενείς αιμολυτικές αναιμίες (αιμοσφαιρινοπάθειες - θαλασσαιμίες και δρεπανοκυτταρική- λόγω των μεταγγίσεων και της αυξημένης απορρόφησης σιδήρου από το έντερο), η κληρονομική σιδηροβλαστική αναιμία, οι χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες, η απλαστική αναιμία και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα που αντιμετωπίζονται με μεταγγίσεις (250 mg σιδήρου περιέχονται σε κάθε μονάδα αίματος), η χρόνια ηπατίτιδα Β και C, η αλκοολική και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, η όψιμη δερματική πορφύρα,

η αιμοκάθαρση και η διαιτητική υπερφόρτωση με σίδηρο.

Άλλες σπάνιες αιτίες αιμοχρωμάτωσης είναι της υποσαχάριας Αφρικής (Bantu siderosis), η νεογνική αιμοχρωμάτωση, η ασερουλοπλασμιναιμία και η α(υπο)τρανσφεριναιμία.

Διαφορική διάγνωση απαιτείται σε άτομα με αυξημένη φερριτίνη χωρίς το γονίδιο HFE. Τα επίπεδα φερριτίνης εξαρτώνται από την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα και συνυπάρχουσα φλεγμονή (οπότε συνυπάρχουν αυξήσεις της ΤΚΕ και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης-CRP). Ο κορεσμός της σιδηροφυλλίνης (τρανσφερίνης) είναι χαρακτηριστικά αυξημένος στην αιμοχρωμάτωση και μειωμένος στις νόσους με άσπηση (π.χ. νεοπλασία) ή σπητική φλεγμονή. Οξείες, πολύ μεγάλες αυξήσεις της φερριτίνης παρατηρούνται στη νεανική αρθρίτιδα, στη νόσο του Still, σε ευκαιριακές λοιμώξεις των ανοσοκατεσταλμένων (π.χ. σε ασθενείς με AIDS) και στην αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση. Πολύ μεγάλες αυξήσεις (>1.000 ng/ml) της φερριτίνης παρατηρούνται χρονίως σε πολυμεταγγισμένους και στην HC. Σε πολύ σπάνιο γενετικό νόσημα, ασυμπτωματικοί ασθενείς με πολύ μεγάλη αύξηση της φερριτίνης έχουν αμφοτερόπλευρο καταρράκτη.

Οι αφαιμάξεις είναι η θεραπεία εκλογής για όλες τις μορφές της HC με φερριτίνη >1.000 ng/ml. Διενεργούνται 1-2 αφαιμάξεις την εβδομάδα (αφαίμαξη 500 ml περιέχει 200-250 mg Fe), υπό παρακολούθηση του αιματοκρίτη (να μη μειωθεί >20%, να διατηρείται >33% με αιμοσφαιρίνη >11 g/dl), μέχρι η φερριτίνη να μειωθεί σε 50-100 ng/ml. Το αίμα μπορεί να χρησιμοποιηθεί άφοβα. Συνήθως υπάρχει περίσσεια 10-20 g σιδήρου, συνεπώς ανάγκη αφαίρεσης 40-80 μονάδων αίματος. Μπορεί να χρειαστούν μέχρι και 3 χρόνια. Ακολουθεί η θεραπεία συντήρησης, που περιλαμβάνει αφαίμαξη 3-4 μονάδων αίματος/έτος, διαρκεί ισόβια και έχει στόχο τη διατήρηση των επιπέδων της φερριτίνης <50 ng/ml και του κορεσμού της τρανσφερίνης <50%. Η διαίτα είναι ελεύθερη. Η κοινωνική χρήση αλκοόλ επιτρέπεται. Συνιστάται αποφυγή μεγάλων δόσεων βιταμίνης C που ευνοούν την απορρόφηση του σιδήρου. Η θεραπεία δεν αντιστρέφει τις ήδη εγκατεστημένες βλάβες όπως τον υπογοναδισμό, την κίρρωση, τον σακχαρώδη διαβήτη ή την αρθροπάθεια. Σε κίρρωτικούς ασθενείς, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ μειώνεται με τις αφαιμάξεις αλλά δεν μηδενίζεται, όπως συμβαίνει στο προκίρρωτικό στάδιο. Ασυμπτωματικά άτομα με HC και φερριτίνη <1.000 ng/ml μπορεί να χρειάζονται κλι-

νική και εργαστηριακή επανεκτίμηση ανά έτος, χωρίς να υποβάλλονται σε αφαιμάξεις, αν και πολλοί τις συνιστούν.

Σε ασθενείς με δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση επιχειρείται απομάκρυνση του σιδήρου με χηλικούς παράγοντες [π.χ. δεσφεριοξαμίνη παρεντερικά (Desferal) 20-40 mg/kgBΣ/ημερησίως ή από το στόμα -deferasirox-Exjade].

## 2. Νόσος του Wilson

Είναι κληρονομική διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού. Κληρονομείται με το υπολειπόμενο γονίδιο ATP7B στο χρωμόσωμα 13. Ο επιπολασμός των ετεροζυγωτών παγκοσμίως είναι 1:90 και των ομοζυγωτών 1:30.000. Οι ετεροζυγώτες δεν πάσχουν. Φυσιολογικά, ο χαλκός της τροφής που δεν χρησιμοποιείται, απομακρύνεται από το ήπαρ προς τη χολή. Η νόσος του Wilson χαρακτηρίζεται από αδυναμία αποχέτευσης του χαλκού στη χολή, με αποτέλεσμα εκτεταμένες εναποθέσεις του στο ήπαρ και πρόκληση βλαβών λόγω τοξικότητας. Ακολουθεί η απελευθέρωση στο αίμα και η εναπόθεση σε ιστούς (κεντρικό νευρικό σύστημα, κερατοειδή, νεφρό κ.ά.). Συνυπάρχει αδυναμία σύνδεσης με την αποκυανοπλασμίνη για σχηματισμό κυανοπλασμίνης, η οποία είναι πολύ μειωμένη στον ορό.

Οι κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται συνήθως σε ηλικία 10-20 ετών και σπάνια σε ηλικία >40 ετών. Εκδηλώνεται ως ηπατική, νευρολογική ή ψυχιατρική νόσος. Η ηπατική προσβολή εκφράζεται ως οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση και ΗΚΚ. Η οξεία ηπατίτιδα μπορεί να υποχωρήσει και να μεταπέσει σε χρονιότητα ή να εξελιχθεί σε κεραυνοβόλο μορφή που, χαρακτηριστικά, μπορεί να συνοδεύεται από αιμολυτική αναιμία με αρνητική αντίδραση Coombs (από την ενδαγγειακή απελευθέρωση του χαλκού). Οι ηπατικές βλάβες προηγούνται των εκδηλώσεων από τα άλλα όργανα. Οι εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι τρόμος, δυσαρθρία, δυστονία, δυσφαγία και ψυχιατρικά συμπτώματα (μανιοκαταθλιπτική ψύχωση). Δεν υπάρχουν ποτέ εκδηλώσεις από διαταραχή της αισθητικότητας (επιπολής ή εν τω βάθει). Οι νευρολογικές εκδηλώσεις συνοδεύονται από τους χαρακτηριστικούς οφθαλμικούς δακτυλίους Kayser-Fleischer (από εναπόθεση χαλκού στη στιβάδα του Descemet) στην εξέταση με οχισμοειδή λυχνία. Ο βιοχημικός έλεγχος του ήπατος μπορεί να είναι φυσιολογικός (παρά την ιστολογική διαπίστωση χρόνιας ηπατίτιδας ή κίρρωσης του ήπατος). Επίσης, μπορεί να αναπτυχθεί καταρράκτης των οφθαλμών. Λόγω εναπόθεσης χαλκού στα νεφρικά σωληνάρια,

μπορεί να διαπιστωθούν αμινοξουρία, γλυκοζουρία, φωσφατουρία, νεφρική σωληναριακή οξέωση (με εκδήλωση νεφρασβέστωσης και νεφρολιθίασης) ή και χαρακτηριστική υποουρικαιμία λόγω ουρικοζουρίας. Άλλες εκδηλώσεις της νόσου είναι η μυοκαρδιοπάθεια, η παγκρεατίτιδα, ο υποπαραθυρεοειδισμός, οι διαταραχές της έμμηνυς ρύσης, η στειρότητα, οι πρόωρες αυτόματες διακοπές κύησης, η οστεοπόρωση και η αρθρίτιδα.

Εργαστηριακώς, η νόσος του Wilson συνοδεύεται από χαρακτηριστική μείωση της κυανοπλασμίνης του ορού (<20 mg/dl). Όμως, η μειωμένη τιμή της κυανοπλασμίνης δεν αποτελεί απόλυτο κριτήριο διάγνωσης της νόσου. Το 20% των ετεροζυγωτών της νόσου του Wilson παρουσιάζουν τιμή κυανοπλασμίνης <20 mg/dl. Σε ασυμπτωματικό άτομο, η μείωση της κυανοπλασμίνης είναι 60 φορές πιθανότερο να αφορά ετεροζυγώτη παρά πάσχοντα. Εξάλλου, μειωμένες τιμές κυανοπλασμίνης παρατηρούνται και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα ή με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οποιασδήποτε αιτιολογίας και αποδίδονται σε μειωμένη σύνθεσή της από τα ηπατοκύτταρα. Επιπλέον, μειωμένη τιμή κυανοπλασμίνης παρατηρείται σε φυσιολογικά νεογνά, σε σύνδρομο δυσσαπορρόφησης, σε νεφρωσικό σύνδρομο, σε καχεξία και σε συγγενή διαταραχή (συγγενής υποκυανοπλασμιναιμία που είναι σπάνια). Αντιθέτως, οι φυσιολογικές και σπανιότερα αυξημένες τιμές της κυανοπλασμίνης δεν αποκλείουν τη νόσο του Wilson αφού, ως παράγοντας οξείας φάσεως, μπορεί να αυξηθούν, κυρίως σε ασθενείς με οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη. Στην κεραυνοβόλο μορφή της νόσου, η αλκαλική φωσφατάση είναι χαρακτηριστικά πολύ χαμηλή (<40 IU/L).

Ο συνδυασμός χαμηλής κυανοπλασμίνης και δακτυλίων Kayser-Fleischer κάνει τη διάγνωση της νόσου του Wilson βέβαιη. Συνήθως, ο μη συνδεδεμένος με την κυανοπλασμίνη χαλκός είναι >200 µg/L και ο χαλκός των ούρων >100 µg/24ωρο. Στα παιδιά (είναι αμφίβολο σε ενήλικες), η χορήγηση πενικιλλαμίνης 500 mg σε 2 δόσεις ανά 12 ώρες αυξάνει την απέκκριση του χαλκού σε >1.600 µg/24ωρο. Επί διαγνωστικής αμφιβολίας, συνιστάται η μέτρηση της συγκέντρωσης του χαλκού στο ηπατικό παρέγχυμα (>250 µg/γραμμάριο ξηρού βάρους). Στην ιστολογική εξέταση του ηπατικού παρεγχύματος διαπιστώνεται μικρο- ή μεγαλοφουσαλιδώδης λίπωση, με διόγκωση του πυρήνα από συγκέντρωση γλυκογόνου. Η ιστοχημική χρώση χαλκού είναι θετική μόνο σε κίρρωτικούς ασθενείς, οπότε ο χαλκός έχει συσσωρευτεί στα

λυσσοσώματα. Σε νευρολογική προσβολή, διαπιστώνεται με μαγνητική τομογραφία χαρακτηριστικά αυξημένη πυκνότητα στα βασικά γάγγλια. Ο καθορισμός της γονιδιακής μεταλλαγής είναι διαγνωστικός στο 80%-90% των περιπτώσεων της νόσου.

Η νόσος του Wilson περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση αύξησης των αμινοτρανσφερασών (χρόνια ηπατίτιδα ή και κίρρωση) ατόμου ηλικίας <40 ετών με ή χωρίς νευρολογική ή ψυχιατρική συνδρομή ή αιμολυτική αναιμία αδιευκρίνιστης αιτιολογίας. Προσοχή απαιτείται στη διάκριση από την αυτοάνοση ηπατίτιδα και τις στεατοηπατίτιδες. Μετά τη διάγνωση, απαιτείται έλεγχος του 1ου βαθμού συγγενών.

Η νόσος του Wilson χωρίς θεραπεία είναι θανατηφόρος. Θεραπευτικώς χορηγείται διά βίου πενικιλλαμίνη (κάψουλες των 250 mg) σε συνολική δόση 1.000-2.000 mg/ημέρα. Χορηγείται 1/2 ώρα προ του φαγητού ή έπειτα από 2 ώρες (σε άδειο στομάχι), εφάπαξ ή σε περισσότερες δόσεις. Το 10% των θεραπευομένων παρουσιάζει παρενέργειες (δερματικό εξάνθημα, μείωση των έμμορφων συστατικών του αίματος, λευκωματουρία, λεμφαδενοπάθεια, φαρμακευτικό λύκο) σε διαφορετικό χρόνο από την έναρξη της αγωγής. Συγχορηγείται πυριδοξίνη (βιταμίνη Β6), 25 mg ημερησίως, για την πρόληψη της έλλειψής της. Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να επιπλακεί από θανατηφόρο έξαρση της νόσου. Η δίαιτα πρέπει να είναι, κατά το δυνατόν, πτωχή σε χαλκό. Εναλλακτικά, σε άτομα με σοβαρές παρενέργειες στη χορήγηση πενικιλλαμίνης, χορηγούνται τριεντίνη και ψευδάργυρος. Η τριεντίνη είναι το ίδιο δραστική με την πενικιλλαμίνη, αλλά η χρήση της μπορεί να επιπλακεί από σιδηροβλαστική αναιμία. Ο ψευδάργυρος (50 mg, 3 φορές ημερησίως) εμποδίζει την απορρόφηση του χαλκού από το έντερο. Το τετραθειομολυβδένιο είναι κηλικός παράγων που δεσμεύει και την εντερική απορρόφηση. Τα παραπάνω φάρμακα μπορεί να χορηγηθούν και σε εγκύους. Με τη θεραπεία ο χαλκός απομακρύνεται προοδευτικά από τα όργανα όπου είχε συσσωρευθεί και η ιστολογία τους βελτιώνεται. Μεταμόσχευση ήπατος γίνεται σε κεραυνοβόλο μορφή ή σε τελικό στάδιο κίρρωσης του ήπατος, όταν δεν υπάρχει χρόνος για απομάκρυνση του χαλκού με κηλικούς παράγοντες

### 3. Έλλειψη α1 αντιθρυψίνης

Η α1 αντιθρυψίνη είναι γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται

από τα ηπατοκύτταρα και αναστέλλει την ελασάση και τα πρωτεολυτικά ένζυμα των ουδετεροφίλων. Από τα 75 γνωστά αλληλία, τα PiZ και PiS που διαφοροποιούνται με μεταλλαγές, συσχετίζονται με την εκδήλωση κλινικής νόσου. Το 10% των παιδιών με ομοζυγία PiZZ και έλλειψη α1 αντιθρυψίνης, εκδηλώνει νεογνική ηπατίτιδα ή κίρρωση. Η ομόζυγη ή η ετερόζυγη μορφή της ανεπάρκειας της α1 αντιθρυψίνης είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση εμφυσήματος ή μικρο- ή μακροσώδους κίρρωσης και ΗΚΚ σε ασθενείς ηλικίας >50 ετών.

Οι ηπατικές και οι πνευμονικές νόσοι δε συσχετίζονται. Η διάγνωση ενισχύεται από την έλλειψη του κλάσματος των α1 σφαιρινών στην ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων (αποτελούν το 90% του κλάσματος). Η διάγνωση της έλλειψης επιβεβαιώνεται με προσδιορισμό των επιπέδων της α1 αντιθρυψίνης του ορού. Ο φαινότυπος του ατόμου καθορίζεται με ηλεκτροφόρηση. Στα ηπατοκύτταρα διαπιστώνονται ιστολογικά εναποθέσεις με τη χρώση PAS (periodic acid Schiff).

### 4. Γλυκογονίαση τύπου I

Το γλυκογόνο αποτελεί εναποθηκευμένη μορφή ενέργειας στο ήπαρ και στους μύς. Η γλυκογονίαση τύπου 1 (νόσος του Von Gierke) αποτελεί κληρονομική (μεταδιδόμενη με τον υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα) μεταβολική νόσο οφειλόμενη σε ανεπάρκεια του μικροσωματικού συστήματος της γλυκοζο-6-φωσφατάσης που περιλαμβάνει 5 πολυπεπτίδια και 3 μετατοπάσεις. Η ενζυμική αυτή έλλειψη αναστέλλει τη διάσπαση του γλυκογόνου σε γλυκόζη και τη νεογλυκογένεση. Διακρίνονται τρεις τύποι γλυκογονίασης τύπου 1 αναλόγως της ενζυμικής διαταραχής: Ia, Ib και Ic. Ο τύπος Ic οφείλεται σε έλλειψη της μετατοπάσης T2. Σε αναδρομικές μελέτες, στην Ευρώπη οι γλυκογονιάσεις παρουσιάζουν επιπολασμό 1/20.000-25.000 γεννήσεις και από αυτές το 25% ανήκει στον τύπο I. Ο τύπος Ic περιλαμβάνει ελάχιστες περιπτώσεις, που έχουν περιγραφεί μεμονωμένα.

Από τη γλυκογονίαση τύπου 1 προσβάλλονται διάφορα όργανα, με κυριότερα το ήπαρ, το νεφρό και το έντερο. Εκδηλώνεται συνήθως κλινικώς στη βρεφική ηλικία με υπογλυκαιμία νηστείας ή καταστάσεων stress, επιληπτικούς σπασμούς, ηπατομεγαλία, αναστολή της σωματικής ανάπτυξης, γαλακτική οξέωση και σε όψιμο στάδιο ξανθώματα και ουρική αρθρίτιδα. Η VLDL είναι πολύ αυξημένη, ενώ η HDL παρουσιάζει χαμηλή τιμή. Σπανίως η νόσος

εκδηλώνεται κλινικώς στη εφηβική ηλικία με υπογλυκαιμία ή ηπατομεγαλία. Οι ασθενείς έχουν μεγάλους νεφρούς (ηπατονεφρική γλυκογονίαση) και μπορεί να αναπτύξουν, λόγω υπερδιήθησης, εστιακή σπειραματοσκλήρυνση με συνοδό νεφρική ανεπάρκεια που εκδηλώνεται στη δεύτερη δεκαετία της ζωής.

Η γλυκογονίαση τύπου 1α συσχετίζεται με ανάπτυξη ηπατικών αδενωμάτων που μπορεί (11%) να αιμορραγίσουν ή να εξαλλαγούν σε ΗΚΚ. Η εξαλλαγή παρατηρείται συνηθέστερα κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής. Τα αδενώματα αυτά μπορεί να υποστρέψουν όταν χορηγείται στον ασθενή η κατάλληλη διαίτα, με συχνά γεύματα. Στο 25% των περιπτώσεων, τα αδενώματα είναι πολλά, εκτεταμένα και μπορεί να καλύπτουν ολόκληρο το ήπαρ. Η νεοπλασματική εκτροπή ίσως να οφείλεται σε ορμονική υπερδραστικότητα για τη διατήρηση της ομοιοστασίας της γλυκόζης, που συνοδεύεται από αυξημένη συγκέντρωση λιπαρών οξέων στα ηπατοκύτταρα. Για την πρόληψη διάγνωση του ΗΚΚ συνιστάται τακτικός έλεγχος με υπερηχογράφημα και προσδιορισμό της α1 εμβρυϊκής πρωτεΐνης. Η αιφνίδια αύξηση του μεγέθους του ήπατος, η ασαφποίηση του ηπατικού περιγράμματος στους υπερήχους, η χολόσταση και η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, θεωρούνται σημαντικά ενδεικτικά στοιχεία της νεοπλασματικής εκτροπής.

Η μακρότερη επιβίωση των ασθενών με γλυκογονίαση που επιτυγχάνεται σήμερα χάρη στην καταλληλότερη ιατρική αντιμετώπιση και τη διατροφική τροποποίηση, μπορεί να αυξήσει τον επιπολασμό των ΗΚΚ στους πάσχοντες από τη νόσο.

Άτομα που πάσχουν από κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα και υποβάλλονται σε μεταμόσχευση του ήπατος ιώνται φαινοτυπικώς και λειτουργικώς. Έχουν περιγραφεί

μεταμοσχεύσεις ήπατος σε ασθενείς με συμπτωματική γλυκογονίαση, ανθεκτική στη διαιτητική αγωγή. Μεταμόσχευση του ήπατος συνιστάται επίσης όταν, παρά τη χορήγηση κατάλληλης διαίτας, τα αδενώματα δεν υποστρέφουν.

## 5. Πορφυρίες

Οι πορφυρίες αποτελούν ασυνήθεις κληρονομικές διαταραχές του μεταβολισμού των πορφυρινών με αποτέλεσμα την αυξημένη εναπόθεσή τους στους ιστούς και την αποβολή τους στα ούρα. Οφείλονται σε έλλειψη ενζύμων του μεταβολισμού της αιμης στα ερυθροκύτταρα (75%) και στα ηπατοκύτταρα, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μεταβολικών παραγώγων. Η αιμή συμμετέχει στη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης και των ενζυμικών συστημάτων του κυτοχρώματος P-450. Υπάρχουν 7 τύποι πορφυρίας κληρονομικοί ή επίκτητοι (πίνακας 2). Πρόκειται για ετερογενή ομάδα με εκδήλωση στην ενήλικη ζωή. Η κλινική εικόνα συχνά είναι άτυπη και η βαρύτητα εξαρτάται από εξωγενείς παράγοντες (κύηση, κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, έκθεση στον ήλιο κ.λπ.).

Η διάγνωση είναι εργαστηριακή και βασίζεται στην κατακράτηση προϊόντων μεταβολισμού, στην αυξημένη αποβολή τους (δ-αμινολεβουλινικό/δ-ALA, πορφοχολινογόνο/PBG ή πορφυρίνες) στα ούρα και κόπρανα και στη μείωση των αντιστοίχων ενζύμων στα ερυθρά αιμοσφαίρια (κυτταροπλασματικά) ή στα λεμφοκύτταρα (μιτοχόνδρια).

Οι περισσότερες πορφυρίες κληρονομούνται με τον αυτοσωμιακό κυρίαρχο χαρακτήρα, με περιορισμένη διεισδυτικότητα. Η ενζυμική διάγνωση καθορίζει το παθολογικό γονίδιο, αλλά όχι την παρουσία κλινικής εικόνας πορφυρίας. Οι περισσότεροι «φορείς» είναι κλινικώς υγιείς (λανθάνουσα πορφυρία). Τα οιστρογόνα μπορεί να μετατρέψουν τη νόσο από λανθάνουσα σε έκδηλη. Μετά τη διάγνωση χρειάζεται ενζυμικός έλεγχος όλης της οικογένειας.

Οι πορφυρίες περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση σε ασθενείς με επεισόδια κοιλιακού άλγους με ή χωρίς διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος ή και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις (πίνακας 2). Η ομάδα των ηπατικών πορφυριών περιλαμβάνει την οξεία διαλείπουσα, την όψιμη δερματική πορφυρία και την κληρονομική κοπροπορφυρία. Η δηλητηρίαση από μόλυβδο παρουσιάζει κλινική εικόνα παρόμοια με την οξεία διαλείπουσα πορφυρία. Η θεραπευτική αντιμετώπιση διαφέρει αναλόγως με τη μορφή της πορφυρίας.

Πίνακας 2	Ταξινόμηση των πορφυριών
Νευροπορφυρίες	Οξεία διαλείπουσα
Νευροδερματικές	Συγγενής κοπροπορφυρία
	Παραλάσσουσα
Δερματικές	Όψιμη δερματική πορφυρία
	Συγγενής ερυθροποικτική (N. Gunther)
	Ερυθροποικτική πρωτοπορφυρία
Οξείες πορφυρίες	Νευροπορφυρίες & νευροδερματικές (χαρακτηριστικά αυξημένα δ-ALA, PBG ούρων).

**Abstract**

**Dourakis SP. Metabolic diseases of the liver. *Iatrika Analekta* 2013; 4: 1015 - 1021**

Hepcidin modulates systemic iron balance by limiting the absorption of dietary iron and the release of iron from macrophage stores. Hepcidin levels are altered in response to iron stores, inflammation, and erythropoietic activity. Hereditary hemochromatosis is an autosomal recessive disorder that disrupts the body's regulation of iron. Persons who are homozygous for the HFE gene mutation C282Y comprise 85 to 90% of phenotypically affected persons. End-organ damage or clinical manifestations of hereditary hemochromatosis occur in approximately 10 percent of persons homozygous for C282Y. Early symptoms of hereditary hemochromatosis are nonspecific and may include weakness, lethargy, arthralgias, and impotence. Later manifestations include arthralgias, osteoporosis, cirrhosis, hepatocellular cancer, cardiomyopathy, dysrhythmia, diabetes mellitus, and hypogonadism. Diagnosis requires confirmation of increased serum ferritin levels and transferrin saturation. Liver biopsy is performed to stage the degree of fibrosis. Treatment of hereditary hemochromatosis requires phlebotomy. Wilson's disease is a rare autosomal recessive disease characterised by the deposition of copper in the brain, liver, cornea, and other organs and is fatal if left untreated. Copper overload in patients with Wilson's disease is caused by impairment to the biliary route for excretion of dietary copper. A combination of neurological, psychiatric and hepatic symptoms can make the diagnosis of Wilson's disease challenging. Most symptoms appear in the second and third decades of life. The main drugs currently available to treat Wilson's disease are D-penicillamine, trientine, and zinc sulfate or acetate.

**Βιβλιογραφία**

1. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. *Hepcidin regulates iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization*. Science 2004; 306: 2.090-2.093.
2. Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, et al. *Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis*. Lancet 2003; 361: 669-673.
3. Papanikolaou G, Tzilianos M, Christakis JI, et al. *Hepcidin in iron overload disorders*. Blood 2005; 105: 4.103-4.105.
4. Pietrangelo A. *Hereditary hemochromatosis - a new look at an old disease*. N Engl J Med 2004; 350: 2.383-2.397.
5. Phatak PD, Bonkovsky HL, Kowdley KV. *Hereditary hemochromatosis: time for targeted screening*. Ann Intern Med 2008; 149: 270-272.
6. Olynyk JK, Cullen DJ, Aquila S, et al. *A population based study of the clinical expression of the hemochromatosis gene*. N Engl J Med 1999; 341: 718-724.
7. Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD. *Iron deficiency and overload*. Hematology 2003; 34: 40-61.
8. Sood R, Bakashi R, Hegade VS, Kelly SM. *Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis*. Br J Gen Pract. 2013; 63: 331-332. doi: 10.3399/bjgp13X668410.
9. Pietrangelo A, Caleffi A, Henrion J, et al. *Juvenile hemochromatosis associated with pathogenic mutations of adult hemochromatosis genes*. Gastroenterology 2005; 128: 470-479.
10. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al. *American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and Management of Hemochromatosis: 2011 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology. 2011; 54: 328-343.
11. van Bokhoven MA, van Deursen CT, Swinkels DW. *Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis*. BMJ. 2011 19; 342: c7251.
12. Roberts EA, Schilsky ML. *American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update*. Hepatology. 2008; 47: 2.089-2.111.
13. EASL. *Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease European Association for the Study of the Liver*. Journal of Hepatology 2012; 56: 671-685.
14. Teckman JH, Qu D, Perlmutter DH. *Molecular pathogenesis of liver disease in cd-antitrypsin deficiency*. Hepatology 1996; 24: 1.504-1.516.
15. Ντουράκης Σ. *Μεταβολικά νοσήματα*. Κλινική Ηπατολογία. Εκδόσεις Πασχαλίδου 2005, σελ 243-254.
16. Ντουράκης Σ, Δημητριάδου Ε, Deutsch M, et al. *Ηπατοκυτταρικός καρκίνος ως πρώτη εκδήλωση γλυκογονιάσεως τύπου Ι στην εφηβική ηλικία*. Ιατρική 1997; 72: 583-587.

## Ο ασθενής με ηπατοπάθεια στη ΜΕΘ

Χαράλαμπος Πασκαλής

Εντατικολόγος, Διευθυντής ΜΕΘ-ΜΑΦ ΥΓΕΙΑ

h.paskalis@hygeia.gr

Ζωή Αθανασά

Επιμελήτρια ΜΕΘ-ΜΑΦ ΥΓΕΙΑ

Εύη Πέππα

Επιμελήτρια ΜΕΘ-ΜΑΦ ΥΓΕΙΑ

Οι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια που εισάγονται στη ΜΕΘ για οποιονδήποτε λόγο, παρουσιάζουν αυξημένη θνητότητα οφειλόμενη τόσο στην υποκείμενη ηπατοπάθεια όσο και στις επιπλοκές που μπορεί να υπάρξουν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Η αντιμετώπιση τέτοιων ασθενών μπορεί να απαιτεί την εμπλοκή ιατρών διαφόρων ειδικοτήτων και θα πρέπει να γίνεται λαμβάνοντας πάντα υπόψη μας το βαθμό των παθοφυσιολογικών μεταβολών που σχετίζονται με το στάδιο της ηπατικής ανεπάρκειας όπως αυτές ορίζονται από το MELD score, τη βαρύτητα της γενικής τους κατάστασης, καθώς και τα συνυπάρχοντα νοσήματα. Επιπλέον, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη σημασία στις διατροφικές ανάγκες και στον ηπατικό μεταβολισμό των φαρμάκων που χορηγούνται στους ασθενείς αυτούς, στις ενδεχόμενες ηλεκτρολυτικές διαταραχές και στη λειτουργικότητα του εντέρου. Η εντατική θεραπεία ασθενών με ηπατική νόσο αφορά τόσο στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια όσο και στις επιπλοκές της χρόνιας ηπατικής νόσου.

### Οξεία ηπατική ανεπάρκεια

Ως οξεία ηπατική ανεπάρκεια (ΟΗΑ) ορίζεται η σοβαρή ηπατική βλάβη (αύξηση τρανσαμινασών, παράταση INR >1,5) με συνοδό ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο που εγκαθίσταται σε διάστημα μικρότερο των 26 ημερών. Οι κυριότερες αιτίες ΟΗΑ είναι:

- ▶ Υπερδοσολογία παρακεταμόλης.
- ▶ Φαρμακευτικές αντιδράσεις.
- ▶ Ιογενής ηπατίτιδα.
- ▶ Αυτοάνοση ηπατίτιδα.
- ▶ Νόσος Wilson.
- ▶ Ισχαιμική ηπατίτιδα.
- ▶ Σύνδρομο Budd-Chiari.
- ▶ Σύνδρομο HELLP.
- ▶ Σήψη.
- ▶ Αγνώστου αιτιολογίας.

Η εύρεση εκλυτικής αιτίας της ΟΗΑ απαιτεί το συνδυασμό ιστορικού, εργαστηριακού ελέγχου και απεικονιστικών εξετάσεων. Ο εργαστηριακός έλεγχος που θα πρέπει να λαμβάνεται από κάθε ασθενή με ηπατική ανεπάρκεια, περιλαμβάνει:

- ▶ Έλεγχο ηπατικής λειτουργίας.
- ▶ Δείκτες ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας.
- ▶ Αμυλάση, λιπάση.
- ▶ Ηλεκτρολύτες.
- ▶ Γενική αίματος.
- ▶ Επίπεδα παρακεταμόλης.
- ▶ Τοξικολογικές εξετάσεις.
- ▶ Ιολογικός έλεγχος για ηπατίτιδες.
- ▶ ANA, ASMA, AMA-1, ανοσοσφαιρίνες.
- ▶ Αέρια αίματος.
- ▶ Αμμωνία.
- ▶ HIV.
- ▶ Σερουλοπλασμίνη.

Η ΟΗΑ είναι μια πολυσυστηματική νόσος και, παρά την εξέλιξη στη θεραπευτική αντιμετώπιση, η θνητότητά της παραμένει υψηλή. Οι συστηματικές εκδηλώσεις και οι επιπλοκές της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας που χρήζουν αντιμετώπισης στη ΜΕΘ είναι:

- ▶ Ηπατική εγκεφαλοπάθεια βαθμού III-IV, όπου απαιτείται διασωλήνωση για προστασία του αεραγωγού, καταστολή και εφαρμογή μηχανικού αερισμού.
- ▶ Εγκεφαλικό οίδημα, που αντιμετωπίζεται με τα γενικά νευροπροστατευτικά μέτρα, καταστολή και χορήγηση μαννιτόλης ή υπέρτονου NaCl. Η τοποθέτηση καθετήρα μέτρησης ενδοκρανίου πίεσης (ICP) συνιστάται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εγκεφαλικό οίδημα.
- ▶ Αιμοδυναμική αστάθεια λόγω μείωσης συστηματικών αγγειακών αντιστάσεων.
- ▶ Νεφρική ανεπάρκεια λόγω νεφροτοξικότητας φαρμάκων, υποάρδευσης ή ηπατονεφρικού συνδρόμου. Η συνεχής αιμοδιήθηση είναι η θεραπεία εκλογής. Στην περίπτωση ηπατονεφρικής συνδρομής, αντιμετώπιση εκλογής είναι η



μεταμόσχευση ήπατος.

- ▶ Αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω πνευμονικού οιδήματος ή ARDS.
- ▶ Αυτόματη αιμορραγία λόγω ανεπαρκούς σύνθεσης παραγόντων πήξης.

Ιδιαίτερη σημασία στην αντιμετώπιση της ΟΗΑ έχει η εφαρμογή ειδικής θεραπείας για συγκεκριμένα εκλυτικά αίτια, όπως λόγω χάρη η χορήγηση Ν-ακετυλκυστεΐνης στην ππατοτοξικότητα λόγω παρακεταμόλης. Στους ασθενείς με ΟΗΑ μη αποκρινόμενη στη θεραπεία μονόδρομο αποτελεί η μεταμόσχευση ήπατος.

### Χρόνια ηπατική ανεπάρκεια

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάζουν μειωμένες εφεδρείες, με αποτέλεσμα τη συχνή ανάγκη εισαγωγής τους στη ΜΕΘ επί επιδείνωσης της κλινικής τους εικόνας. Η θνητότητα των κίρρωτικών ασθενών που εισάγονται στη ΜΕΘ κυμαίνεται από 40% έως 90%. Συνήστερες αιτίες εισαγωγής στη ΜΕΘ αποτελούν οι επιπλοκές της κίρρωσης, ενώ συχνή αιτία εισαγωγής αποτελούν οι συστηματικές λοιμώξεις. Οι επιπλοκές της χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας που αντιμετωπίζονται στη ΜΕΘ είναι αιμορραγία, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ηπατονεφρικό σύνδρομο, θρόμβωση της πυλαίας φλέβας, ασκίτης - υδροθώρακας, πυλαιοπνευμονική υπέρταση - ππατοπνευμονικό σύνδρομο, κίρρωτική μυοκαρδιοπάθεια, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, τοξικότητα φαρμάκων, υποθρεψία.

▶ **Αιμορραγία:** Οι διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας του αίματος σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο συνήθως οφείλονται στα χαμηλά επίπεδα παραγόντων πήξης λόγω της μειωμένης συνθετικής ικανότητας του ήπατος. Επιπλέον ο κίνδυνος αιμορραγίας σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να αυξηθεί λόγω ανεπαρκούς σίτισης, θεραπευτικών παρεμβάσεων και επιπλοκών της νόσου για την οποία εισήχθη ο ασθενής στη ΜΕΘ. Η αιμορραγία κισών οισοφάγου αντιμετωπίζεται συνήθως με ενδοσκοπική απολίνωση των αιμορραγούντων αγγείων ή εναλλακτικά με ενδοσκοπική σκληροθεραπεία ή με τοποθέτηση διασφαγιτιδικού ενδοηπατικού πυλαιοσυστηματικού shunt (TIPS).

▶ **Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (ΑΒΠ):** Η ΑΒΠ είναι μια σχετικά συχνή επιπλοκή των κίρρωτικών ασθενών και θα πρέπει να διερευνάται σε περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάζει αιμοδυναμική αποσταθεροποίηση, διαταραχές επιπέδου συνείδησης, οξύ κοιλιακό άλγος ή πύρετο.

Αντιμετωπίζεται με χορήγηση αντιβιοτικών σε συνδυασμό με αλβουμίνη.

▶ **Ηπατική εγκεφαλοπάθεια:** Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια αποτελεί συχνή επιπλοκή της ηπατικής ανεπάρκειας. Στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια βαθμού III-IV, απαιτείται διασωλήνωση για προστασία του αεραγωγού, καταστολή και εφαρμογή μηχανικού αερισμού. Η θεραπεία συνίσταται στην αντιμετώπιση εκλυτικών αιτιών, στη χορήγηση λακτουλόζης και αντιβιοτικών τροποποιητικών της εντερικής χλωρίδας. Μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε ασθενείς νοσηλευόμενους στη ΜΕΘ για άλλο λόγο, υποδηλώνοντας επιδείνωση της ηπατικής δυσλειτουργίας οφειλόμενης στη βαριά κατάσταση ή στη θεραπεία που λαμβάνουν. Χαρακτηρίζεται από νευρολογικές και ψυχιατρικές διαταραχές που οφείλονται στη συσσώρευση ουσιών οι οποίες φυσιολογικά απομακρύνονται από το ήπαρ.

▶ **Ηπατονεφρικό σύνδρομο:** Χαρακτηρίζεται από οξεία ή υποξεία εγκατάσταση νεφρικής ανεπάρκειας λόγω υποάρδευσης. Πρόκειται για την ανάπτυξη νεφρικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με ηπατική νόσο χωρίς αλλοιώσεις του νεφρικού παρεγχύματος και χωρίς πρωτοπαθή νεφρική νόσο ή την παρουσία άλλων παραγόντων που μπορούν να προκαλέσουν νεφρική δυσλειτουργία. Η χορήγηση νεφροτοξικών φαρμάκων, καθώς και η αιμοδυναμική αποσταθεροποίηση (φαινόμενα εξαιρετικά συχνά στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς), μπορούν να επιδεινώσουν ένα ήδη υπάρχον ηπατονεφρικό σύνδρομο ή και να είναι η αφορμή της εκδήλωσής του. Η εφαρμογή συνεχούς αιμοδιήθησης μπορεί να εφαρμοστεί για την προσωρινή αντιμετώπιση της συνδρομής. Η πρόγνωση είναι κακή. Η αντιμετώπιση εκλογής είναι η μεταμόσχευση ήπατος.

▶ **Θρόμβωση πυλαίας φλέβας:** Αυτή η σοβαρή επιπλοκή πιθανώς οφείλεται στη διαταραγμένη αιμόσταση σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς σε συνδυασμό με τη μείωση της αιματικής ροής στην πυλαία φλέβα. Η χρήση φαρμάκων που επιδρούν στη διαδικασία πήξης του αίματος θα πρέπει να γίνεται με σύνεση, ενώ η πιθανότητα θρόμβωσης της πυλαίας θα πρέπει να ελέγχεται σε περίπτωση που ο ασθενής παρουσιάζει επιδείνωση της κατάστασής του.

▶ **Ασκίτης - Υδροθώρακας:** Σε κάθε ασθενή με ασκίτική συλλογή θα πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο λοίμωξης, καθώς και να προσδιορίζεται η διαφορά αλβουμίνης αίματος και αλβουμίνης ασκίτικου υγρού. Η αντιμετώπιση του κίρρωτικού ασκίτη περιλαμβάνει τη χορήγηση διουρητικών, τον περιορισμό πρόσληψης νατρίου και την εκκενωτι-

κή παρακέντηση με παράλληλη χορήγηση αλβουμίνης. Οι περιπτώσεις ανθεκτικού ασκίτη μπορεί να αντιμετωπιστούν με τοποθέτηση TIPS.

► **Πυλαιοπνευμονική υπέρταση - Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο:** Πρόκειται για μια σοβαρή επιπλοκή της ηπατικής ανεπάρκειας που χαρακτηρίζεται από αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία σε έδαφος πυλαίας υπέρτασης απουσία καρδιακής ή πνευμονικής νόσου. Η ύπαρξη σοβαρής καρδιακής ή πνευμονικής νόσου που οδηγεί τον ασθενή στη ΜΕΘ, μπορεί να εκτρέψει την πίεση στην πνευμονική αρτηρία με σοβαρές συνέπειες. Η πρόγνωση των ασθενών είναι κακή. Η θεραπεία εκλογής είναι η μεταμόσχευση ήπατος, αν και η περιεχειρητική θνητότητα είναι υψηλή.

► **Κιρρωτική μυοκαρδιοπάθεια:** Πρόκειται για την καρδιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, που χαρακτηρίζεται από μειωμένη συσταλτικότητα, μειωμένη απάντηση του μυοκαρδίου στο stress και διαστολική δυσλειτουργία απουσία άλλης καρδιακής νόσου. Μπορεί να παρουσιάζεται με διαταραχές της αγωγιμότητας (όπως επιμήκυνση του διαστήματος QT) και είναι αναγκαία η έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπιση της.

► **Ηλεκτρολυτικές διαταραχές:** Οι συνήθεις ηλεκτρολυτικές διαταραχές στην ηπατική ανεπάρκεια είναι η υπονατριαιμία και η υπερκαλιαιμία. Η υπονατριαιμία οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα βαζοπρεσσίνης με αποτέλεσμα τη

συσσώρευση ελεύθερου ύδατος και μπορεί να επιδεινώσει την ήδη υπάρχουσα διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Η υπερκαλιαιμία οφείλεται συνήθως στη χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών, αλλά μπορεί να είναι αποτέλεσμα της ανάπτυξης νεφρικής ανεπάρκειας.

► **Τοξικότητα φαρμάκων:** Πολλά από τα φάρμακα που χορηγούνται στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς στη ΜΕΘ (π.χ. αναισθητικά, αντιβιοτικά) έχουν ηπατικό μεταβολισμό και θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη σημασία στη δοσολογία τους στους ασθενείς με ηπατική νόσο.

► **Διατροφή:** Η υποθρεψία είναι συχνό φαινόμενο στους κίρρωτικούς ασθενείς. Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν και δυσαπορρόφηση του λίπους και των λιποδιαλυτών βιταμινών. Πρέπει λοιπόν να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή τόσο στην ικανοποιητική χορήγηση θερμίδων όσο και στη χορήγηση εντερικών και παρεντερικών διαλυμάτων πλούσιων σε βιταμίνες.

### Τεχνικές υποκατάστασης της ηπατικής λειτουργίας

Η εξωσωματική υποστήριξη της ηπατικής λειτουργίας έχει εφαρμοστεί κυρίως σε ασθενείς με χρόνια ηπατική ανεπάρκεια. Τα μέχρι τώρα αποτελέσματα δείχνουν ότι δεν αυξάνει την επιβίωση, αλλά μπορεί να βελτιώσει προσωρινά την κλινική εικόνα των ασθενών χρησιμεύοντας σαν γέφυρα για μεταμόσχευση.

#### Abstract

Paskalis H, Athanassa Z, Peppas P. The patient with hepatic disease in the ICU. *Iatrika Analekta* 2013; 4: 1022 - 1024

When a patient with hepatic disease, either acute or chronic, is admitted to an intensive care unit, special problems arise. Some of them are due to the disease itself, like fulminant hepatic failure, variceal bleeding, hepatic encephalopathy or respiratory failure and some of them stem from the fact that any other severe disease or process will have the risk of worsening pre-existing liver disease. Also, many medications or procedures may require modification because of the liver dysfunction.

#### Βιβλιογραφία

1. Figueiredo A, Romero-Bermejo F, Perdigoto R, et al. *The End-Organ Impairment in Liver Cirrhosis: Appointments for Critical Care*. Critical Care Research and Practice, vol. 2012, Article ID 539412, 13 pages, 2012. doi:10.1155/2012/539412.
2. Al-Khafaji A, Huang DT. *Critical care management of patients with end-stage liver disease*. Critic. Care Med. 2011; 39: 1.157-1.166.
3. Rinella ME, Sanyal A. *Intensive Management of Hepatic Failure*. Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 2006; 27: 241-261.
4. Trotter JF. *Practical management of acute liver failure in the intensive care unit*. Cur Opin Crit Care 2009; 15: 163-167.
5. Auzinger G, Wendon J. *Intensive care management of acute liver failure*. Curr Opin Crit Care 2008; 14: 179-188.
6. Biancofiore G, Auzinger G, Mandell S, et al. *Liver cirrhosis in the medical critical care patient*. Minerva Anesthesiol 2012; 78: 693-703.
7. King Han M, Hyzy R. *Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency*. Crit Care Med 2006; 34: S225-231.

## Σύνδρομο επικάλυψης στα αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος

### Δ. Τσαντούλας

Επ. Καθηγητής Παν/μίου Αθηνών, Διεθυντής Ηπατολογικού Τμήματος ΥΓΕΙΑ

dtsantoulas@hygeia.gr

### Ε. Βεζαλή

Παθολόγος - Ηπατολόγος, Συνεργάτις Ηπατολογικού Τμήματος ΥΓΕΙΑ

### Ε. Χρυσανθοπούλου

Γαστρεντερολόγος, Συνεργάτις ΥΓΕΙΑ

Μέσα στο φάσμα των αυτοάνοσων νοσημάτων του ήπατος, μερικοί ασθενείς εμφανίζονται με κλινικά, βιοχημικά, ανοσολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά και κολοστατικής ηπατοπάθειας (π.χ. πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης ή πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας) και αυτοάνοσης ηπατίτιδας. Οι καταστάσεις αυτές είναι δύσκολο συνήθως να καταταγούν κάπου και αναφέρονται συχνά ως σύνδρομο επικάλυψης (overlap syndromes).

Εφόσον δεν υπάρχουν διεθνώς συμφωνημένα κριτήρια κατάταξης, χρησιμοποιούνται διάφορα ονόματα, όπως αυτοάνοση χολαγγειοπάθεια, αυτοάνοση χολαγγειίτιδα, ηπατιδικού τύπου πρωτοπαθούς χολική κίρρωση, αυτοάνοση

σκληρυντική χολαγγειίτιδα κ.ά., για να ξεχωρίζουν αυτές τις οντότητες από τα κλασικά αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος: αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ), πρωτοπαθής χολική κίρρωση (ΠΧΚ), πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΚ), που αφορά είτε στους μεγάλους χοληφόρους πόρους είτε στα ενδοηπατικά χοληφόρα στο 10% είτε και στα δύο. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά και ο εντοπισμός των κλασικών αυτοάνοσων νοσημάτων του ήπατος φαίνονται στο γράφημα 1.

Τα κύρια δημογραφικά, βιοχημικά και ιστολογικά στοιχεία που διαφοροποιούν τα κλασικά αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1	Τα κύρια δημογραφικά, βιοχημικά και ιστολογικά στοιχεία που διαφοροποιούν τα κλασικά αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος		
	Αυτοάνοση ηπατίτιδα	Πρωτοπαθής χολική κίρρωση	Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
Φύλο	Γυναίκες 60%-75%	Γυναίκες >90%	Άνδρες 65%-70%
Ηλικία	Όλες	30-65	Όλες
Αμινοτρανσφεράσες	↑↑	↑	↑
γ-GT	κφ ή ↑	↑↑↑	↑↑↑
Χολερυθρίνη	Ποικίλλει	Ποικίλλει	Ποικίλλει
Ανοσοσφαιρίνες	Αυξημένη IgG	Αυξημένη IgM	Μικρή αύξηση IgG, IgM
ANA	↑↑↑		
SMA	↑↑		
Αντι-LKM	3%-4%		
p-ANKA	50%		26%-94%
AMA		↑↑↑ (95%)	
Βιοψία ήπατος			
Περιηπατική ηπατίτιδα	+++	+	
Πυλαία φλεγμονή	+++	++	
Βλάβες χοληφόρων		+++	+++
Κοκκιώματα		++	
Χολαγγειογραφία			++

Τα διαγνωστικά κριτήρια γι' αυτά τα νοσήματα είναι τα εξής:

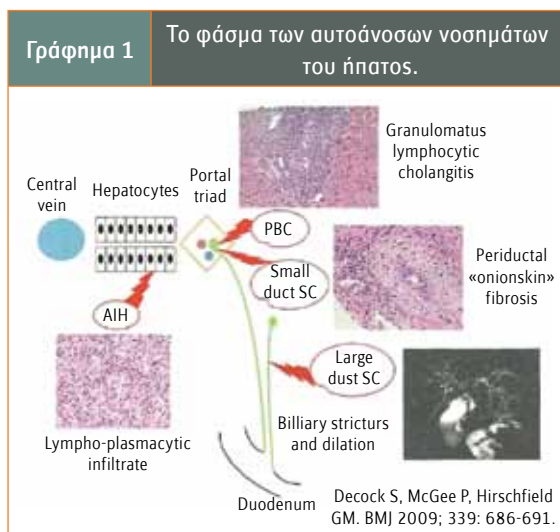
- ▶ **Αυτοάνοση ηπατίτιδα:** Θήλυ κατά προτίμηση φύλο, αρνητικοί δείκτες ιογενών ηπατιτίδων (A, B, C, D), υπεργαμμασφαιριναιμία, αύξηση IgG, αύξηση ALT, θετικά ANA  $\geq 1/160$ , συμβατή βιοψία ήπατος (βέβαιη διάγνωση) και, αν δεν υπάρχει βιοψία ήπατος, απόκριση σε χορήγηση πρεδνιζολόνης (πιθανή διάγνωση). Στην Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης Ήπατος (EASL) υπάρχει διεθνής επιτροπή για την αυτοάνοση ηπατίτιδα, που έχει δημιουργήσει βαθμολογικό σύστημα για τη διάγνωση της (πίνακας 2).
- ▶ **Πρωτοπαθής χολική κίρρωση:** Η βέβαιη διάγνωση περιλαμβάνει χολόσταση, θετικά AMA και βιοψία ήπατος, που δεν είναι πάντα απαραίτητη.
- ▶ **Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα:** Στενώσεις, διατάσεις των μεγάλων χοληφόρων, περιχολαγγειίτιδα των μικρών.

Για τη **διάγνωση συνδρόμου επικάλυψης**, από τα στοιχεία του πίνακα 1 αξιολογούνται οι αμινοτρανσφεράσες (αύξηση στο πενταπλάσιο), η  $\gamma$ -GT, η IgG, (αύξηση στο διπλάσιο), τα αντισώματα (ANA, AMA, SMA, LKM) και κυρίως η ιστολογική εικόνα (πυλαία, περιπυλαία φλεγμονή, βλάβες χοληφόρων).

Η διάγνωση των συνδρόμων επικάλυψης είναι γενικά ευκολότερη όταν τα επιπλέον στοιχεία προκύπτουν στην πάροδο του χρόνου μετά την αρχική διάγνωση του κλασικού αυτοάνοσου νοσήματος, πάντως γι' αυτήν τη διάγνωση δεν πρέπει να χρησιμοποιείται το βαθμολογικό σύστημα για την ΑΗ.

**Υποψία συνδρόμου επικάλυψης με ΠΧΚ σε ασθενείς με ΑΗ** δημιουργεί η παρουσία κνησμού, χολόστασης, θετικών AMA και ιστολογικών βλαβών στα χοληφόρα. **Επικάλυψη ΑΗ σε ασθενείς με ΠΧΚ ή ΠΣΧ** είναι πιθανή όταν υπάρχει αύξηση τρανσαμινασών πάνω από 5 φορές

Πίνακας 2			
Διαγνωστικά κριτήρια της αυτοάνοσης ηπατίτιδας			
Παράμετρος	Βαθμός	Παράμετρος	Βαθμός
Γυναίκειο φύλο	2	Κατανάλωση αλκοόλ	3
		<25 γρ./ημέρα	2
		>60 γρ./ημέρα	-2
ALP/AST (ή ALT) αναλογία		Παρουσία άλλου αυτοάνοσου νοσήματος	2
<1.5	2		
1.5-3.0	0		
>3.0	-2		
ANA, SMA ή anti-LKM-1		Ιστολογία ήπατος	
>1:80	3	Ενδιάμεση ηπατίτιδα	3
1:80	2	Λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση	1
>1:40	1	Ροζέτες	1
<1:40	0	Τίποτε από τα παραπάνω	-5
		Αλλοιώσεις χοληφόρων	-3
		Άλλες αλλοιώσεις	-3
Θετικά AMA	-4	HLA DR3 ή DR4	1
Δείκτες ιογενών ηπατιτίδων		Παρουσία άλλων αυτοαντισωμάτων	1
Θετικοί	-3		
Αρνητικοί	3		
Ιστορικό λήψης φαρμάκων		Απόκριση στη θεραπεία	
Ναι	-4	Πλήρως	2
Όχι	1	Υποτροπή	3
Προ Θεραπείας		Υπό Θεραπεία	
Βέβαιη διάγνωση	>15	Βέβαιη διάγνωση	>17
Πιθανή διάγνωση	10 - 15	Πιθανή διάγνωση	12 - 17



από την ανώτερη φυσιολογική τιμή, της IgG (>2 ΧΑΦΤ), θετικά ANA ή SMA και μέτρια σοβαρή πυλαία και περιπυλαία φλεγμονή. Υποψία συνδρόμου επικάλυψης με ΠΣΧ σε ασθενείς με ΑΗ δημιουργείται σε παρουσία κνησμού, ελκώδους κολίτιδας, ιστολογικών βλαβών χοληφόρων, χολόστασης, έλλειψη απάντησης στα κορτικοστεροειδή και παθολογικής χολαγγειογραφίας.

Η συχνότητα των συνδρόμων επικάλυψης φαίνεται στον πίνακα 3. Η χαμηλή συχνότητα σε συνδυασμό με την έλλειψη καθιερωμένων διαγνωστικών κριτηρίων, με αυτά που συνήθως χρησιμοποιούνται να είναι αυθαίρετα και να ευθύνονται για την ποικίλη συχνότητα μεταξύ των διαφόρων κέντρων, δυσχεραίνει τη διενέργεια μεγάλων μελετών για την εξαγωγή σαφέστερων συμπερασμάτων.

Είναι πολύ πιθανό **γενετικοί και περιβαλλοντικοί** παράγοντες να περιλαμβάνονται στην παθογένεια των αυτοάνοσων νοσημάτων του ήπατος, αυξάνοντας τον κίνδυνο για κάποια από αυτά τα νοσήματα.

Είναι γνωστή η σύνδεση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας με τα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας HLA DR3, DR4 της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης με HLA DRB1-B8 και της ΠΣΚ με HLA B, όπως και η σχέση της ΠΧΚ με ουρολοιμώξεις και το κάπνισμα.

Γενετικές μελέτες σε ασθενείς με σύνδρομο επικάλυψης είναι αδύνατον να γίνουν, κυρίως λόγω της σπανιότητας αυτών των καταστάσεων, αλλά γονίδια που συνδέονται με ένα ειδικό νόσημα είναι δυνατόν να τροποποιήσουν την κλινική έκφραση ενός άλλου νοσήματος όταν είναι παρόντα σε ασθενή με αυτό το νόσημα.

Τα ερωτήματα που τίθενται για τους ασθενείς με σύν-

Πίνακας 3	Σύνδρομο επικάλυψης
	<b>Συχνότητα</b>
ΑΗ-ΠΧΚ	10%
ΠΧΚ-ΑΗ	5%-19%
ΠΣΧ-ΑΗ	7%-14%
ΠΣΧ-ΑΗ σε παιδιά	50%
ΠΧΚ-ΠΣΧ	Σπάνια

δρομο επικάλυψης είναι τα ακόλουθα:

- ▶ Πρόκειται για μια νέα νόσο;
- ▶ Παραμένει η αρχική διάγνωση;
- ▶ Αλλάζει η πρόγνωση;
- ▶ Θα συνεχιστεί η αρχική θεραπεία ή θα τροποποιηθεί;

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τη Μελέτη του Ήπατος, ασθενείς με αυτοάνοση ηπατοπάθεια πρέπει να κατηγοριοποιούνται αυτοάνοση ηπατίτιδα, πρωτοπαθής χολική κίρρωση και πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα με τα κλασικά κριτήρια. Τα σύνδρομα επικάλυψης δεν θεωρούνται σήμερα ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες, αλλά ποικιλίες των παραπάνω νοσημάτων. Επειδή όμως η πρόγνωση είναι γενικά χειρότερη σε αυτά, όσον αφορά στην εξέλιξη της ίνωσης, στην πυλαία υπέρταση, στην ανάγκη για μεταμόσχευση και στο θάνατο (π.χ. στο σύνδρομο επικάλυψης ΑΗ - ΠΧΚ), αποτελούν ένδειξη για τροποποίηση της θεραπείας.

Το κύριο ενδιαφέρον συνδέεται με τις θεραπευτικές επιλογές, που ακόμα δεν είναι απόλυτα σαφείς. Ως γνωστόν, η θεραπεία της αυτοάνοσης ηπατίτιδας περιλαμβάνει τη χορήγηση πρεδνιζολόνης και αζαθειοπρίνης, αρχικά σε δόση 30 mg και 100 mg αντίστοιχα και στη συνέχεια σε δόση συντήρησης 5-10 mg και 50 mg αντίστοιχα. Στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση φάρμακο εκλογής είναι το

Πίνακας 4	Μηνύματα
	▶ Σκέψου την πιθανότητα παρουσίας <b>συνδρόμου επικάλυψης</b> σε διάγνωση αυτοάνοσου ηπατικού νοσήματος και αρχικά και στη συνέχεια.
	▶ Παραμονή στη <b>διάγνωση</b> των κλασικών αυτοάνοσων ηπατικών νοσημάτων και την ανάλογη <b>θεραπεία</b> τους.
	▶ Παρακολούθηση <b>βιοχημικών, ανοσολογικών, ιστολογικών</b> παραμέτρων.
	▶ <b>Τροποποίηση</b> θεραπείας.

UDCA που προτείνεται για θεραπεία συμπτωματικών ασθενών σε δόση 13-15 mg/kg/24ωρο. Στην αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας προτείνονται το UDCA και ενδοσκοπικές επεμβάσεις στα χοληφόρα (EASL) ή μόνο το τελευταίο (AASLD).

Οι οδηγίες του EASL για τη θεραπεία του συνδρόμου επικάλυψης ΠΧΚ-ΑΗ περιλαμβάνει συνδυασμένη χορήγηση UDCA - κορτικοστεροειδών και εναλλακτικά UDCA αρχικά και προσθήκη κορτικοστεροειδών αν δεν υπάρξει

βελτίωση εντός 3 μηνών.

Οι συστάσεις του EASL για τη θεραπεία συνδρόμου επικάλυψης ΠΣΧ - ΑΗ είναι χορήγηση συνδυασμού UDCA και κορτικοστεροειδών ή άλλου ανοσοκατασταλτικού και του AASLD κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών. Η πρόγνωση αυτών των ασθενών είναι καλύτερη από αυτών με κλασική ΠΣΧ, αλλά χειρότερη αυτών με ΑΗ μόνο. Στα παιδιά η θεραπευτική απόκριση είναι καλύτερη, παρόμοια με αυτή στην ΑΗ.

### Abstract

Tsantoulas D, Vezali E, Chrisanthopoulou E. **Overlap syndromes in autoimmune liver diseases.** *Iatrika Analekta* 2013; 4: 1025 - 1028

Within the spectrum of autoimmune liver diseases, some patients present with overlapping features between autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC) and usually are classified as having an overlap syndrome. These conditions are not considered today as separate diagnostic entities and their diagnostic criteria are arbitrary. The International Autoimmune Hepatitis Group suggests that such patients should be categorized according to the predominating features as AIH, PBC and PSC/small ducts PSC, respectively, but patients with PBC or PSC and features of AIH should receive immunosuppressive treatment.

### Βιβλιογραφία

1. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. *Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue.* *J Hepatol* 2011; 54: 374-385.
2. Wang Q, Selmi C, Zhou X, et al. *Epigenetic considerations and the clinical reevaluation of the overlap syndrome between primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis.* *J Autoimmun* 2013; 41: 140-145.
3. Decock S, McGee P, Hirschfield GM. *Autoimmune liver disease for the non-specialist.* *BMJ* 2009; 339: 686-691.



## Ηπατοκυτταρικός καρκίνος: σύγχρονες απόψεις

### Δημήτριος Τσαντούλας

Επ. Καθηγητής Παν/μίου Αθηνών, Διευθυντής  
Ηπατολογικού Τμήματος ΥΓΕΙΑ  
dtsantoulas@hygeia.gr

### Αρκάδιος Ρουσάκης

Ακτινολόγος, Διευθυντής Τμήματος Αξονικής  
& Μαγνητικής Τομογραφίας ΥΓΕΙΑ & ΜΗΤΕΡΑ  
Ελευθερία Κατσαμάγκου  
Παθολογοανατόμος, Συνεργάτης ΥΓΕΙΑ

### Γεώργιος Τζίμας

Χειρουργός, Υπεύθυνος Τμήματος  
Χειρουργικής Ήπατος - Χοληφόρων ΥΓΕΙΑ

### Μιχαήλ Γλυνός

Ακτινολόγος, Διευθυντής Τμήματος  
Επεμβατικής Ακτινολογίας ΥΓΕΙΑ

### Έλενα Βεζαλή

Παθολόγος - Ηπατολόγος, Συνεργάτης  
Ηπατολογικού Τμήματος ΥΓΕΙΑ

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) αποτελεί σήμερα τον έκτο πιο συχνό καρκίνο παγκοσμίως, με 750.000 νέες περιπτώσεις τον χρόνο (7% του συνόλου) και την τρίτη αιτία με καρκίνο σχετιζόμενου θανάτου (περίπου 700.000). Ο ΗΚΚ αντιπροσωπεύει το 90% των πρωτοπαθών καρκίνων του ήπατος και δεν θα πρέπει η ονομασία του να περιλαμβάνει τον όρο «πρωτοπαθή» αφού ένας ΗΚΚ είναι εξ ορισμού πρωτοπαθής.

Ο ΗΚΚ είναι επομένως ένα πολύ σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας και παγκοσμίως και για τη χώρα μας, αυξανόμενος σε συχνότητα με την πρόοδο της ηλικίας, με αιχμή γύρω στα 70, με ισχυρή υπεροχή των αρρένων (σχέση αρρένων - θηλέων περίπου 2,4) και με καθαρή γεωγραφική κατανομή (υπεροχή κυρίως Ανατολικής Ασίας, υποσαχάρι-ας Αφρικής, Νότιας Ευρώπης).

Περίπου το 90% του ηπατοκυτταρικού καρκίνου συνδέεται με ένα γνωστό υποκείμενο παράγοντα κινδύνου (χρόνια ιογενής ηπατίτιδα Β και C, κατάχρηση αλκοόλ, έκθεση σε αφλατοξίνη). Όλοι οι αιτιολογικοί τύπου κίρρωσης είναι δυνατόν να επιπλακούν με ανάπτυξη ΗΚΚ. Γενικά το 1/3 των ασθενών με κίρρωση θα αναπτύξει ΗΚΚ κατά τη διάρκεια της ζωής του (1%-8% το χρόνο, 2% αυτών με HBV λοίμωξη, 3%-8% αυτών με HCV λοίμωξη). Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η συχνότητα ανάπτυξης ΗΚΚ αυξάνεται παράλληλα με την αύξηση της πυλαίας υπέρτασης και της απώλειας ελαστικότητας του ήπατος.

Πρόσφατες μελέτες έχουν κατατάξει το κάπνισμα μεταξύ των ισχυρών παραγόντων κινδύνου, όπως και τις HIV λοιμώξεις. Κατά τα τελευταία χρόνια, έχει γίνει αρκετή πρόοδος σε κλινικές, διαγνωστικές και θεραπευτικές παραμέτρους του ΗΚΚ, που οδήγησαν την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος να εκδώσει, σε συνεργασία με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό για Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου, οδηγία για την κλινική πρακτική και την αντιμετώπιση του ΗΚΚ.

Με βάση αυτήν την οδηγία, θα αναφερθούν οι σύγχρονες απόψεις για τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση, τη θεραπεία και την πρόληψη του ΗΚΚ.

### Σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι και αλγόριθμοι για τη διάγνωση του ΗΚΚ

Η διάγνωση του ΗΚΚ εξακολουθεί να αποτελεί μεγάλη πρόκληση για τη σύγχρονη ιατρική απεικόνιση. Ο βασικός σκοπός της τακτικής απεικονιστικής παρακολούθησης των ασθενών με κίρρωση του ήπατος ή με χρόνια ηπατίτιδα χωρίς κίρρωση (στρατηγική που θεωρείται δικαιολογημένη και συμφέρουσα εφόσον ο υπολογιζόμενος κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ είναι  $\geq 1,5\%$ /έτος), είναι η πρώιμη διάγνωση του ΗΚΚ, όταν η μέγιστη διάμετρός του δεν υπερβαίνει τα 3 εκ. ή ιδανικά τα 2 εκ., οπότε η πρόγνωση είναι καλύτερη και οι θεραπευτικές επιλογές πιο αποτελεσματικές.

Το υπερηχογράφημα (ΥΓ) είναι μια εύχρηστη και εύρεως διαθέσιμη απεικονιστική μέθοδος για την τακτική παρακολούθηση των ασθενών με κίρρωση. Σε αυτό θα πρέπει να συμπεριλαμβάνεται η μελέτη με τεχνική έγχρωμου Doppler, ενώ τα τελευταία χρόνια το ΥΓ με ειδική σκιαγραφική ουσία έχει, σε αρκετές μελέτες, αποδειχθεί χρήσιμο στη διάγνωση του ΗΚΚ. Ωστόσο, σύμφωνα με τις πρόσφατες (2010) αναθεωρημένες οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας για τη Μελέτη των Παθήσεων του Ήπατος (AASLD), το ΥΓ με σκιαγραφική ουσία δεν συνιστάται πλέον για τη διάγνωση του ΗΚΚ, λόγω υψηλού ποσοστού ψευδώς θετικών ευρημάτων.

Ακριβής απεικονιστική διάγνωση του ΗΚΚ είναι εφικτή, χωρίς να είναι αναγκαία η επιβεβαίωση με βιοψία, όταν τα απεικονιστικά ευρήματα είναι τυπικά. Μέθοδοι εκλογής είναι η αξονική τομογραφία (ΑΤ) ή η μαγνητική τομογραφία (ΜΤ) με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού («δυναμική» ΑΤ ή ΜΤ) σε τέσσερις σαρώσεις-φάσεις: πριν από

την έγχυση του σκιαγραφικού, αρτηριακή φάση (20-25 sec μετά την έγχυση του σκιαγραφικού), πυλαία φάση (40-50 sec μετά την έγχυση), φλεβική φάση (60-70 sec μετά την έγχυση) και καθυστερημένη φάση (2-2,5 min μετά την έγχυση). Και με τις δύο μεθόδους (είτε AT είτε MT), κατά την αρτηριακή φάση ο ΗΚΚ προσλαμβάνει τη σκιαγραφική ουσία εντονότερα σε σύγκριση με το γύρω ηπατικό παρέγχυμα και αυτή η σκιαγραφική ενίσχυση μπορεί να είναι ομοιογενής (κυρίως σε μικρούς όγκους) ή ανομοιογενής και συνήθως περιφερική. Στη φλεβική φάση ο ΗΚΚ τυπικά συγκρατεί το σκιαγραφικό σε μικρότερο βαθμό από το ηπατικό παρέγχυμα. Αυτή η έκπλυση του σκιαγραφικού παραμένει και στην καθυστερημένη φάση της «δυναμικής μελέτης», ενώ μερικές φορές είναι εμφανής μόνο σε αυτήν.

Αυτή η αιμοδυναμική συμπεριφορά (πρώιμη σκιαγραφική ενίσχυση στην αρτηριακή φάση σε συνδυασμό πάντα με έκπλυση του σκιαγραφικού στη φλεβική ή καθυστερημένη φάση) έχει υψηλή ειδικότητα για τη διάγνωση του ΗΚΚ. Ωστόσο, παρόμοια «αιμοδυναμική συμπεριφορά» μπορεί να εμφανίζουν καλοήθεις ή δυσπλαστικοί όζοι, καθώς και άλλες καλοήθεις καταστάσεις (όπως αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, ψευδοανευρύσματα των ενδοηπατικών κλάδων της ηπατικής αρτηρίας, αιμαγγειώματα, καθώς και περιοχικές διαταραχές της αγγείωσης του ήπατος). Αντίθετα, περίπου 10% των ΗΚΚ εμφανίζει πρόσληψη του σκιαγραφικού σε μικρότερο βαθμό από το γύρω παρέγχυμα, τόσο κατά την αρτηριακή όσο και κατά τη φλεβική φάση. Στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις, πρόκειται για όγκους <2 εκ. (που δεν έχουν ακόμα αναπτύξει αμιγή ή έντονη αρτηριακή αιμάτωση) ή μεγάλου μεγέθους (που εμφανίζουν μεγάλες περιοχές νέκρωσης). Επίσης, διάχυτα αναπτυσσόμενος ΗΚΚ μπορεί να εμφανίσει απεικονιστικά χαρακτηριστικά οξείας ή χρόνιας ηπατίτιδας, χολαγγειοκαρκινώματος (το οποίο, άλλωστε, είναι συχνότερο σε ασθενείς με κίρρωση) ή πολλαπλών ηπατικών μεταστάσεων.

Λόγω της μεγάλης σημασίας της AT και της MT, οι εξετάσεις αυτές επιβάλλεται να εκτελούνται σε κέντρα που διαθέτουν πείρα και πληρούν όλες τις απαιτούμενες προϋποθέσεις: κατάλληλος εξοπλισμός (πολυτομικός αξονικός τομογράφος, μαγνητικός τομογράφος ισχύος 1,5 ή 3 Tesla), εφαρμογή καθιερωμένων πρωτοκόλλων απεικόνισης, χορήγηση της κατάλληλης σκιαγραφικής ουσίας στην απαιτούμενη δόση και με τον κατάλληλο τρόπο, σωστός χρόνος των διαδοχικών σαρώσεων της δυναμικής μελέτης.

Ακόμα κι αν εκπληρώνονται όλες αυτές οι προϋποθέσεις,

είναι αναπόφευκτο να υπάρχουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα στην αρχική απεικονιστική διερεύνηση, αν και στις περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις είναι εφικτή η διάγνωση του ΗΚΚ στους αμέσως επόμενους επανελέγχους, προτού ο όγκος αυξηθεί σημαντικά σε μέγεθος.

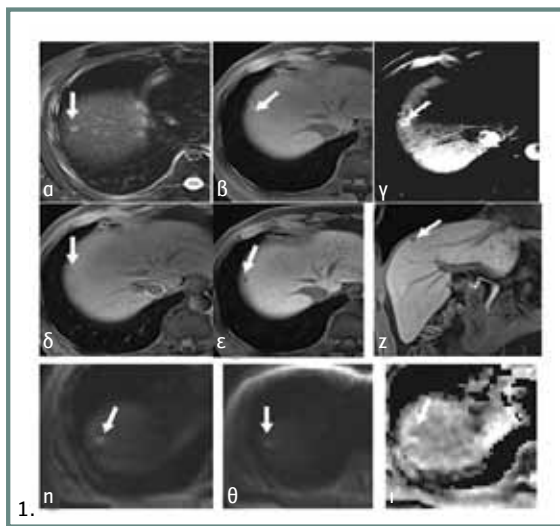
Γενικά, η MT θεωρείται ανώτερη της AT και του ΥΓ, ιδίως για τη διάγνωση ΗΚΚ με διάμετρο μικρότερη των 2 εκ. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν ΥΓ με σκιαγραφικό και MT για την αξιολόγηση βλαβών διαμέτρου <2 εκ. που ανιχνεύθηκαν κατά την τακτική παρακολούθηση ασθενών με κίρρωση, η θετική προβλεπτική αξία (PPV) του συνδυασμού αυτών των δύο εξετάσεων ήταν 100%, αλλά η αρνητική προβλεπτική αξία (NPV) ήταν μόνο 42%. Δηλαδή όταν και οι δύο μέθοδοι έδιναν θετικά ευρήματα, η βλάβη ήταν πάντα ΗΚΚ. Όμως, αν μία από τις δύο έδινε αμφίβολα ευρήματα, η πιθανότητα ψευδώς αρνητικής διάγνωσης για ΗΚΚ ήταν μεγαλύτερη από 50%. Οι αναλύσεις των αποτελεσμάτων αυτών των μελετών καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η χρήση μίας μόνο μεθόδου με ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού, έχει χαμηλότερη PPV (αν και >90%) σε σύγκριση με την εφαρμογή δύο διαφορετικών μεθόδων. Η ευαισθησία του συνδυασμού δύο μεθόδων ήταν μεταξύ 21,5% και 37% και η ειδικότητα 100%. Επίσης, δύο άλλες μελέτες έδειξαν ότι η τακτική διαδοχικών επανελέγχων με μια μέθοδο, μπορεί να περιορίσει την ανάγκη για βιοψία. Χρησιμοποιώντας διαδοχικούς επανελέγχους με μία μέθοδο αντί για δύο μεθόδους στην ίδια χρονική περίοδο, η ευαισθησία βελτιώθηκε στο 74%-80%, αλλά η ειδικότητα υποχώρησε στο 89%-97%. Ωστόσο, όταν οι απεικονιστικά άτυπες βλάβες υποβάλλονταν σε βιοψία, η ειδικότητα αποκαθίστατο στο 100%.

Σύμφωνα με έναν ευρέως αποδεκτό και πρόσφατα αναθεωρημένο αλγόριθμο απεικονιστικής παρακολούθησης ασθενών με κίρρωση ή χρόνια ηπατίτιδα Β, ως εξέταση πρώτης γραμμής θεωρείται το ΥΓ, το οποίο πρέπει να επαναλαμβάνεται κάθε 6 μήνες. Αν με το ΥΓ ανιχνευθεί στο ήπαρ βλάβη ύποπτη για ΗΚΚ με διάμετρο μικρότερη του 1 εκ., προτείνεται επανέλεγχος με την ίδια μέθοδο ανά χρονικά διαστήματα 3 μηνών. Εφόσον η βλάβη παραμένει σταθερή σε μέγεθος επί 18-24 μήνες, ο ασθενής επανεπανεξιτάσσεται στο βασικό πρωτόκολλο παρακολούθησης (ΥΓ ανά 6 μήνες). Αντίθετα, αν η βλάβη αυξηθεί σε μέγεθος ή έχει εξαρχής διάμετρο >1 εκ., τότε θα πρέπει να διερευνηθεί με δυναμική πολυτομική AT ή δυναμική MT, με την τεχνική που περιγράφεται παραπάνω. Στην περίπτωση που

τα απεικονιστικά ευρήματα είναι τυπικά για ΗΚΚ (όπως περιγράφεται παραπάνω) στην εξέταση που έγινε (ΑΤ ή ΜΤ), η διάγνωση του ΗΚΚ θα πρέπει να θεωρείται δεδομένη και δε χρειάζεται καμία επιπρόσθετη διερεύνηση.

Αν, όμως, τα απεικονιστικά ευρήματα δεν είναι τυπικά για ΗΚΚ και, επιπρόσθετα, έχει αποκλειστεί η περίπτωση του αιμαγγειώματος, τότε θα πρέπει να επιλεγεί μία από τις εξής δύο στρατηγικές:

1. Διενέργεια μιας δεύτερης δυναμικής μελέτης με διαφορετική απεικονιστική μέθοδο: στην περίπτωση που στη δεύτερη αυτή εξέταση τα ευρήματα είναι τυπικά για ΗΚΚ, η διάγνωση επιβεβαιώνεται. Αν όχι, συνιστάται βιοψία.
2. Διαδερμική βιοψία χωρίς τη διενέργεια δυναμικής μελέτης με άλλη μέθοδο. Η βιοψία μπορεί να θέσει τη διάγνωση του ΗΚΚ ή άλλου τύπου αλλοίωσης ή να κριθεί



**Εικ. 1.** Μαγνητική τομογραφία με συνδυασμό ενδοφλέβιας χορήγησης ειδικής ηπατοτρόπου παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας (Gd-EOB-DTPA, Primovist, σε δόση 10 ml) και τεχνικής διάχυσης. Τυπική απεικόνιση ενός πολύ μικρού ΗΚΚ σε ασθενή με χρόνια ηπατίτιδα Β χωρίς κίρρωση. Στην εγκάρσια εικόνα τεχνικής T2 (α), η βλάβη (βέλος) εμφανίζει σήμα μετρίως αυξημένης έντασης, ενώ στην αντίστοιχη εικόνα τεχνικής T1 με συμπίεση του σήματος του λίπους χωρίς σκιαγραφικό (β) έχει σήμα ελαφρά χαμηλής έντασης. Κατά τη δυναμική μελέτη (εικόνες τεχνικής T1 με συμπίεση του σήματος του λίπους) έπειτα από ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση του σκιαγραφικού, η βλάβη εμφανίζει πρώιμη πρόσληψη κατά την αρτηριακή φάση (γ) και έκπλυση κατά την καθυστερημένη φάση (δ). Κατά την ηπατοχολική φάση [τομές τεχνικής T1 με συμπίεση του σήματος του λίπους, σε εγκάρσιο (ε) και σε στεφανιαίο επίπεδο (ζ), 20 λεπτά μετά την έγχυση] διαπιστώνεται πλήρης έκπλυση του σκιαγραφικού από τη βλάβη. Η ακοήθης φύση της βλάβης επιβεβαιώνεται και από τον περιορισμό της μοριακής διάχυσης που εμφανίζει στην ειδική ακολουθία διάχυσης [σήμα υψηλής έντασης στις εικόνες b=0 (η) και b=500 (θ) και χαμηλής έντασης στην εικόνα «χάρτη ADC»].

«μη διαγνωστική». Στην τελευταία περίπτωση, οι επιλογές περιλαμβάνουν επανάληψη της βιοψίας ή τακτικό επανέλεγκο με δυναμικές απεικονιστικές μεθόδους.

Όσον αφορά στη διαδερμική βιοψία ηπατικής βλάβης ύποπτης για ΗΚΚ, αυτή γίνεται με ΥΓ ή ΑΤ καθοδήγηση, με σκοπό τη λήψη ενός τουλάχιστον ιστοτεμαχιδίου. Απαιτείται χρήση κόπτουσας βελόνας (τύπου «Tru-Cut») 14 ή 16G. Τονίζεται ότι υλικό αναρρόφησης (FNA) σπάνια επαρκεί για αξιόπιστη διάγνωση ή αποκλεισμό του ΗΚΚ. Ακόμη και με τη λήψη ιστοτεμαχιδίου, σε ποσοστό 10% οι βιοψίες καταλήγουν σε ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα, ιδίως αν η διάμετρος της βλάβης είναι <2 εκ. Αναφέρεται ότι η βιοψία ενέχει ένα μέσο κίνδυνο διασποράς της νόσου της τάξης του 1%-2%, που θα πρέπει να ληφθεί υπόψη όταν προγραμματίζεται μεταμόσχευση ήπατος.

Εκτός από τις συνήθεις ενώσεις του γαδολινίου, που κατανέονται μόνο στον εξωκυττάριο χώρο και χρησιμοποιούνται ως σκιαγραφικά μέσα στη δυναμική ΜΤ, τα τελευταία χρόνια αξιολογήθηκαν και άλλου τύπου σκιαγραφικές ουσίες για χρήση στη ΜΤ, με σκοπό τη βελτίωση της διαφορικής διάγνωσης των εστιακών ηπατικών αλλοιώσεων και ειδικότερα την ακριβέστερη διάγνωση των ΗΚΚ που εμφανίζουν άτυπη αιμοδυναμική συμπεριφορά. Από τις ενώσεις αυτές, ορισμένες συγκεντρώνονται εκλεκτικά στα ηπατοκύτταρα και στη συνέχεια απεκκρίνονται μέσω του χοληφόρου συστήματος, ενώ άλλες προσλαμβάνονται εκλεκτικά από τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (κύτταρα Kupffer). Από αυτές τις ειδικές παραμαγνητικές ουσίες, σήμερα παραμένουν εμπορικά διαθέσιμες μόνο δύο, η Gadobenate dimeglumine (Gd-BOPTA, MultiHance, Bracco) και η Gadoxetate disodium (Gd-EOB-DTPA, Primovist, Bayer). Αυτές, χάρη στα ιδιαίτερα φαρμακοκινητικά τους χαρακτηριστικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο πλαίσιο της ίδιας εξέτασης ΜΤ, χορηγούμενες ταχέως ενδοφλεβίως, τόσο για «δυναμική μελέτη» (αντί των συνήθων ενώσεων γαδολινίου) όσο και για επανέλεγκο του ήπατος σε καθυστερημένη (ηπατοχολική) φάση. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι αυτά τα ειδικού τύπου σκιαγραφικά βελτιώνουν σημαντικά τη διαγνωστική ακρίβεια της ΜΤ για τη διάγνωση του ΗΚΚ, ιδίως σε ασθενείς με κίρρωση. Ειδικότερα, σε μια πρόσφατη μελέτη η ΜΤ με ενδοφλέβια χορήγηση Primovist είχε ευαισθησία 85% και ειδικότητα 88% για τη διάγνωση ΗΚΚ σε ασθενείς με κίρρωση, ενώ οι αντίστοιχες επιδόσεις της πολυτομικής ΑΤ 64 τομών και τεσσάρων φάσεων ήταν 69% και 74%.



Εικ. 2. Ηπατοκυτταρικός καρκίνος.

Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι η ενσωμάτωση ακολουθιών τεχνικής διάχυσης στην εξέταση της ΜΤ βελτιώνει επίσης την ακρίβεια της ΜΤ, ιδιαίτερα όταν συνδυάζεται με τη χρήση αυτών των ειδικών σκιαγραφικών ουσιών (εικόνα 1). Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι, μέχρι σήμερα, η χρήση των ειδικών ηπατοτρόπων σκιαγραφικών ουσιών και της τεχνικής διάχυσης της ΜΤ δεν έχει ενσωματωθεί στις επίσημες κατευθυντήριες οδηγίες των αρμόδιων ευρωπαϊκών και αμερικανικών φορέων (EASL, AASLD).

Συμπερασματικά, η απεικονιστική διάγνωση του ΗΚΚ είναι δυσκολότερη σε ασθενείς με κίρρωση παρά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα, αλλά χωρίς κίρρωση. Δεδομένα από πρόσφατες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η ΜΤ με ενδοφλέβια χορήγηση ειδικής ηπατοτρόπου σκιαγραφικής ουσίας, σε συνδυασμό με ακολουθία διάχυσης, αλλά και τις συμβατικές ακολουθίες παλμών, αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη διάγνωση του ΗΚΚ, ιδίως σε κίρρωτικούς ασθενείς. Οι διαγνωστικές της επιδόσεις έχουν αποδειχθεί καλύτερες από εκείνες της πολυτομικής ΑΤ τσεσάρων φάσεων με έγχυση σκιαγραφικού.

### Παθολογοανατομική διάγνωση

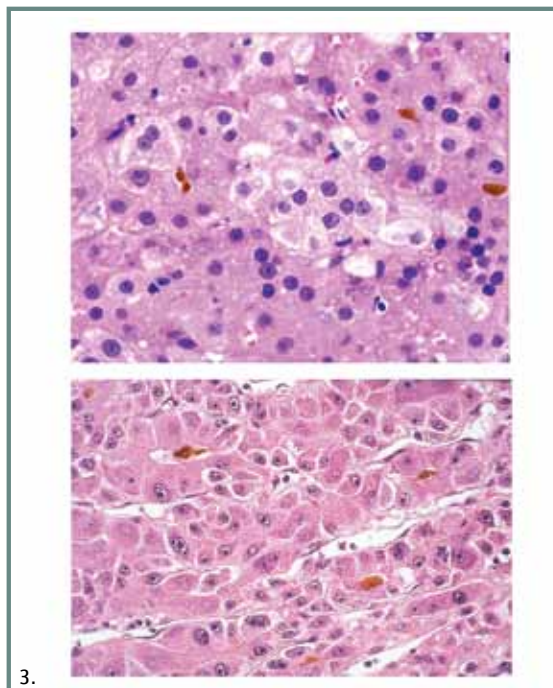
Μακροσκοπικά τα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα μπορεί να αφορούν είτε σε μονήρεις όγκους είτε σε πολλαπλούς όζους διάσπαρτους στο ηπατικό παρέγχυμα. Ορισμένοι όγκοι είναι περιήρατοι, κυρίως σε κίρρωτικό ήπαρ, ενώ άλλοι εμφανίζουν διηθητικό πρότυπο ανάπτυξης προς το γειτονικό παρέγχυμα. Όπως οι δυσπλαστικοί όζοι, έτσι και τα καρκινώματα είναι συνήθως μεγαλύτερης διαμέτρου από τους κίρρωτικούς όζους και μπορεί να διαφέρουν σε χροιά και σύσταση.

Μικροσκοπικά τα κύτταρα του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ομοιάζουν στα φυσιολογικά ηπατικά κύτταρα αναλογικά με το βαθμό διαφοροποίησης του καρκινώματος.

Δυσκολίες στη διάγνωση των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων προκύπτουν στα καλής διαφοροποίησης καρκινώματα, τα οποία συχνά είναι δύσκολο να διαφοροδιαγνωστούν από καλοήθεις ηπατικές εστιακές αλλοιώσεις όπως είναι το ηπατοκυτταρικό αδένωμα ή οι δυσπλαστικοί όζοι, καθώς και στα χαμηλής διαφοροποίησης ή αδιαφοροποίητα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα τα οποία μοιάζουν με χαμηλής διαφοροποίησης χολαγγειοκαρκινώματα ή μεταστατικά καρκινώματα στο ήπαρ.

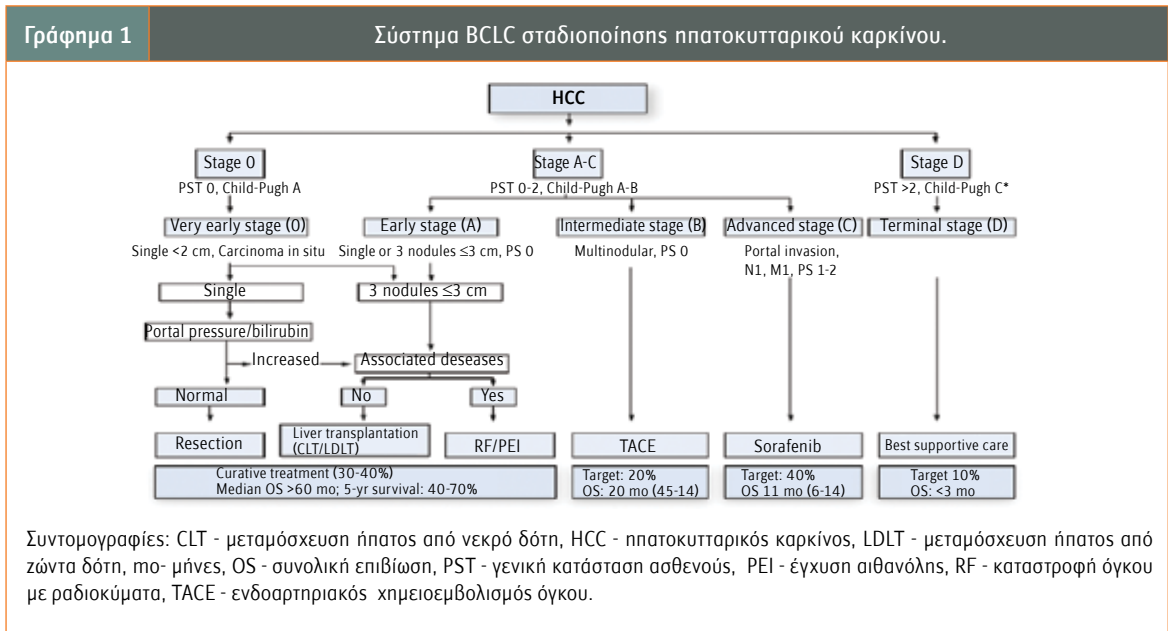
Οι δυσκολίες είναι εντονότερες όσο μικρότερο είναι το μέγεθος του βιοπτικού υλικού (βιοψίες διά βελόννης), ενώ καλύτερη εκτίμηση των αλλοιώσεων με διαφοροδιαγνωστικό προβληματισμό γίνεται σε εγχειρητικά παρασκευάσματα όπου υπάρχει η δυνατότητα λήψης πολλών αντιπροσωπευτικών τομών και η συσχέτιση με το γειτονικό ηπατικό παρέγχυμα.

Ιδιαίτερης σημασίας είναι η ιστολογική διάγνωση σε όζους κίρρωτικού ήπατος με μακροσκοπικούς χαρακτήρες, που διαφέρουν από τους κίρρωτικούς όζους. Συνήθως πρόκειται για δυσπλαστικούς όζους ή καλής διαφοροποίησης ηπατοκυτταρικά καρκινώματα. Οι δυσπλαστικοί όζοι διακρίνονται σε χαμηλού και υψηλού βαθμού κακοήθειας. Οι χαμηλού βαθμού κακοήθειας διακρίνονται δύσκολα από τους μεγάλους αναγεννητικούς όζους και αποτελούνται από κύτταρα με ήπια ατυπία. Οι υψηλού βαθμού δυσπλα-



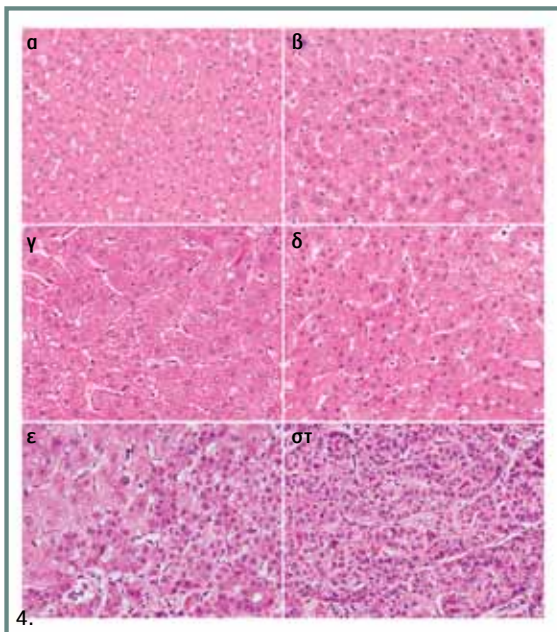
Εικ. 3. Ηπατοκυτταρικός καρκίνος.





στικοί όζοι χαρακτηρίζονται από μικροκυτταρικού τύπου ατυπία και συχνά είναι πολύ δύσκολο να διακριθούν από ένα καλής διαφοροποίησης αρχόμενο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Το πιο ασφαλές ιστολογικό εύρημα για τη διάκριση των δύο οντοτήτων θεωρείται η αναγνώριση στρωματικής διήθησης από νεοπλασματικά ηπατοκύτταρα στο συνδετικό ιστό των πυλαίων διαστημάτων. Οι ανοσοϊστοχημικές χρώσεις μπορούν επίσης να συνεκτιμηθούν βοηθητικά για την τελική διάγνωση. Για παράδειγμα θετική έκφραση δύο εκ των τριών δεικτών heat shock protein 70, glypican-3, glutamine synthetase θεωρείται ότι ευνοεί τη διάγνωση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος από ένα δυσπλαστικό όζο. Τα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα εμφανίζουν τεράστια

μοριακή ετερογένεια. Απώλεια της ετεροζυγωτίας και μικροδορυφορική αστάθεια παρατηρούνται σε προκαρκινικές αλλοιώσεις με εξέλιξη από την κίρρωση στο καρκίνωμα. Σημαντικό γεγονός στην ηπατοκαρκινογένεση θεωρείται η μετάλλαξη της b-catenin ενός βασικού στελέχους του Wnt signalling pathway. Η b-catenin είναι το ογκογονίδιο που βρίσκεται συχνότερα ενεργοποιημένο από μετάλλαξη στα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα. Τα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα με ενεργοποιημένη b-catenin εμφανίζουν ειδικούς χαρακτήρες όπως υψηλή διαφοροποίηση, χαμηλού βαθμού κυτταρική ατυπία, χολόσταση και μικροαδενικό πρότυπο ανάπτυξης.



Εικ. 4. (α) Φυσιολογικό ήπαρ, (β) Κίρρωση, (γ) Χαμηλού βαθμού δυσπλαστικός όζος, (δ) Υψηλού βαθμού δυσπλαστικός όζος, (ε) Υψηλού βαθμού δυσπλασία και καρκίνωμα, (στ) Καρκίνωμα.

### Σταδιοποίηση

Το σημαντικότερο κριτήριο για την επιλογή της θεραπείας του ΗΚΚ είναι η πρόγνωση του. Υπάρχουν μερικά συστήματα ταξινόμησης του ΗΚΚ. Από αυτά το πιο αξιόπιστο και τεκμηριωμένο βάσει προοπτικών μελετών, είναι το σύστημα ταξινόμησης της Βαρκελώνης (Barcelona Clinic Liver Cancer - BCLC), το οποίο αξιολογεί τη γενική κατάσταση του ασθενούς (performance status), το στάδιο της ηπατικής νόσου (Child-Pough), την κατάσταση του όγκου (μέγεθος, αριθμός εστιών, αγγειακή διήθηση, εξωηπατικές εντοπίσεις) και ταυτόχρονα συνδέει το στάδιο νεοπλασματος με την επιβίωση. Προτείνεται από την Αμερικανική (AASLD) και την Ευρωπαϊκή (EASL) Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος, καθώς παρουσιάζει το πλεονέκτημα της κατηγοριοποίησης των ασθενών σε ομάδες με διαφορετική πρόγνωση και θεραπευτική προσέγγιση.

Ουσιαστικά πρόκειται για έναν αλγόριθμο, στον οποίο οι ασθενείς διακρίνονται σε 5 ομάδες (0, A, B, C και D) βάσει προγνωστικών παραμέτρων, σε καθεμία από τις οποίες προτείνεται η καλύτερη θεραπευτική επιλογή (γράφημα

1). Στο στάδιο 0 (μονήρης όζος <2 εκ., απουσία πυλαίας υπέρτασης και φυσιολογική χολερυθρίνη) προτείνεται η εκτομή. Στο στάδιο A (μονήρης όζος <5 εκ. ή 3 όζοι <3 εκ.) προτείνονται ως θεραπευτικές επιλογές η μεταμόσχευση ήπατος, τοπική καταστροφή με ραδιοσυχνότητα ή έγχυση αιθανόλης. Οι ασθενείς με στάδια 0 και A έχουν την καλύτερη πρόγνωση (5ετής επιβίωση 40%-70%) και οι προαναφερθείσες θεραπείες θεωρούνται ριζικές. Στο ενδιάμεσο στάδιο C (πολυεστιακός όγκος) ο χημειοεμβολισμός έχει καλύτερα αποτελέσματα. Στο προχωρημένο στάδιο D (αγγειακή διήθηση, μεταστάσεις, συμπτώματα, σχετιζόμενα με νεόπλασμα) συνιστάται η φαρμακευτική αγωγή με sorafenib. Τέλος, στο τελικό στάδιο D προτείνεται μόνο συμπτωματική αγωγή.

### Χειρουργική αντιμετώπιση

Η χειρουργική αντιμετώπιση του ΗΚΚ παραμένει ακρογωνιαίος λίθος στη λύση αυτού του διαρκώς αυξανόμενου σε συχνότητα προβλήματος. Η χειρουργική αντιμετώπιση αναφέρεται στην ηπατεκτομή, αλλά και στη μεταμόσχευση

ση ήπατος (ΜΗ).

Παρ' όλα αυτά, λιγότερο από το 30% των ασθενών με ΗΚΚ θα είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση κυρίως λόγω του φορτίου της νόσου, καθώς και του ότι το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα εμφανίζεται πολύ συχνά σε έδαφος κίρρωσης του ήπατος. Την τελευταία δεκαετία υπήρξε σημαντική πρόοδος στην έγκαιρη διάγνωση και στη θεραπεία του ΗΚΚ.

Επιπλέον, με τη διαρκώς αυξανόμενη πείρα από τις μεταμοσχεύσεις και τη χειρουργική ήπατος η χειρουργική επέμβαση είναι πλέον ασφαλής, με συνολικό ποσοστό θνητότητας σε κίρρωτικούς ασθενείς μικρότερο του 5%, προσφέροντας μακροχρόνια επιβίωση που μπορεί να φτάσει ή και να ξεπεράσει το 50% σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ανατομικές εκτομές ή σε ΜΗ.

Και ενώ η ΜΗ φαίνεται ελκυστική επειδή αντιμετωπίζει και την υποκείμενη κίρρωση, παρ' όλα αυτά, λόγω του περιορισμένου αριθμού των διαθέσιμων ηπατικών μοσχευμάτων και προς αποφυγήν υποτροπής της νόσου, οι ενδείξεις για ΜΗ επί ηπατοκυτταρικού καρκινώματος είναι

Πίνακας 1 Ηπατοκυτταρικός καρκίνος: Ανατομικές ημπατεκτομές								
Συγγραφέας/Έτος δημοσίευσης	Περίοδος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Κίρρωση	Διάμετρος <5 εκ.	Ενδοηπατοκυτταρική θνητότητα	1 χρόνο	3 χρόνια	5 χρόνια
Results after curative surgical resection of HCC in Asian series								
Nagasue, 1993	1980-90	229	77%	75%	11%	80%	51%	26%
Kawasaki, 1995	1990-93	112	68%	83%	2%	92%	79%	
Takenada, 1996	1985-93	280	52%		2%	88%	70%	50%
Chen, 1997	1983-94	382	45%	40%	4%	71%	52%	46%
Makuuchi, 1998	1990-97	352			<1%	92%	73%	47%
Poon, 2001	1989-94	136	50%	29%	13%	68%	47%	36%
	1994-99	241	43%	45%	2,5%	82%	62%	49%
Shimozawa, 2004	1987-2001	135	71	100	2	95%	73%	55%
Results after curative surgical resection of HCC in Western series								
Franco, 1990	1983-88	72	100%	60%	7%	68%	51%	
Vauthey, 1995	1970-92	106	33%	17%	6%			41%
Nagomey, 1996		120	22%		8%	82%	44%	31%
Llovet, 1999	1989-97	77	100%	75%		85%	62%	51%
Fong, 1999	1991-98	154	65%	24%	4,5%	81%	54%	37%
Belghiti, 2002	1990-99	300	82%	47%	6%	81%	57%	37%
Ercolani, 2003	1983-99	224	100%	81%	3%	83%	63%	42%
Cha, 2003	1990-2001	164	40%		4%	79%	51%	40%



Πίνακας 2	Μεταμόσχευση ήπατος στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο		
	Συγγραφέας	Έτος	N
Iwatsuki	1991	105	40%
Bismuth	1993	60	49%
McPeake	1993	87	10%
Mazzaferro	1996	48	84%
Llovet	1998	58	74%
Figueras	2000	85	74%
Hemming	2001	112	63%
Adam	2001	195	66%
Roayale	2002	43	58%

ιδιαίτερα αυστηρές.

Έτσι, όταν εξετάζεται η χειρουργική αντιμετώπιση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου, τα ζητήματα που θα πρέπει να τίθενται είναι τα ακόλουθα:

1. Υπάρχει υποκείμενη ηπατική νόσος;
2. Υπάρχει χρόνια ιοφορία από ιό ηπατίτιδας Β ή C;
3. Υπάρχει κίρρωση;
4. Αν υπάρχει κίρρωση, αυτή είναι καλώς αντιρροπούμενη;
5. Ποια είναι η συνολική κατάσταση για τα προγράμματα μεταμοσχεύσεων και τα προγράμματα χειρουργικής ήπατος/παγκρέατος/χοληφόρων στη συγκεκριμένη περιοχή;

### Ηπατεκτομή

Στην πλειονότητα των ασθενών το ΗΚΚ εμφανίζεται στο πλαίσιο κίρρωσης, παρ' όλ' αυτά στο 10%-15% των ασθενών το ήπαρ είναι φυσιολογικό. Σε αυτούς τους ασθενείς η αντιμετώπιση επιλογής παραμένει η ηπατεκτομή, η οποία είναι συνήθως καλά ανεκτή και προσφέρει ποσοστά πενταετούς επιβίωσης της τάξης του 50%, υπό την προϋπόθεση ότι τηρούνται οι βασικές ογκολογικές αρχές.

Σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια οι βασικές προϋποθέσεις για την ηπατεκτομή είναι οι κάτωθι: η εγχείρηση να έχει στόχο την ίαση και να μη θέτει σε υψηλό κίνδυνο την ζωή του ασθενούς. Σε ασθενείς με καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση μπορούν να πραγματοποιηθούν ακόμα και ανατομικές ημιηπατεκτομές με αποδεκτό ποσοστό επιπλοκών και καλά ογκολογικά αποτελέσματα (πίνακας 1). Διάφορες εγχειρητικές τεχνικές έχουν αποδειχθεί να βελτιώνουν τα αποτελέσματα της χειρουργικής επέμβασης όπως ο προσωρινός αποκλεισμός του ηπατοδωδεκαδακτυ-

λικού συνδέσμου (Pringle maneuver), καθώς και η πρόσθια προσέλαση στα στοιχεία της πυλαίας τριάδας (liver hanging technique). Τέλος, σε περίπτωση υποτροπής του ΗΚΚ ο ασθενής μπορεί να παραπεμφθεί για ΜΗ (salvage liver transplantation).

### Μεταμόσχευση ήπατος

Η ΜΗ αποτελεί την πιο δελεαστική αντιμετώπιση του ΗΚΚ γιατί αφαιρείται το νεόπλασμα, καθώς και οι προκαρκινικές βλάβες που συχνά παρουσιάζονται στο κίρρωτικό ήπαρ. Πέραν τούτου θεραπεύεται και η υποκείμενη κίρρωση και προλαμβάνονται απώτερες επιπλοκές της κίρρωσης και της πυλαίας υπερτάσεως. Δεδομένου του περιορισμένου αριθμού ηπατικών μοσχευμάτων έχουν πλέον οριστεί συγκεκριμένα κριτήρια για ΜΗ σε ασθενείς με κίρρωση και ΗΚΚ (Milan Criteria, μία εστία <5 εκ. ή ως 3 εστίες με έκαστη <3 εκ. χωρίς μακροσκοπική αγγειακή διήθηση) που προσφέρουν εξαιρετικά ογκολογικά αποτελέσματα (πίνακας 2). Πέραν τούτου, βοηθητικές τεχνικές όπως ο αγγειοεμβολισμός (TACE, transarterial chemoembolization) ή η χρήση ραδιοσυχνοτήτων ή μικροκυμάτων (RFA, MWA) μπορούν να βοηθήσουν στην υποσταδιοποίηση της νόσου (downsizing-downstaging) όσο ο ασθενής είναι στη λίστα για μεταμόσχευση.

Οι σύγχρονες χειρουργικές τεχνικές όπως οι ηπατεκτομές και η μεταμόσχευση ήπατος μπορούν να προσφέρουν μακροχρόνια επιβίωση ή και ίαση σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΗΚΚ, ακόμα και σε έδαφος κίρρωσης. Δεδομένης της ένδειας ηπατικών μοσχευμάτων και του υψηλού κόστους αυτής της επέμβασης, η ηπατεκτομή γίνεται πιο δελεαστική τουλάχιστον ως πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση αυτών των πολύπλοκων ασθενών.

Η επεμβατική ακτινολογία έχει κάνει σημαντικές προόδους στην αντιμετώπιση του ΗΚΚ μέχρι σήμερα, ενώ διαρκώς εμφανίζονται νέες προσεγγίσεις και τεχνικές. Η συμβολή της επεμβατικής ακτινολογίας περιλαμβάνει ουσιαστικά δύο τομείς: την ενδαρτηριακή υπερεκλεκτική έγχυση κυτταροτοξικών και εμβολικών ουσιών (χημειοεμβολισμός, εμβολισμός, ραδιοεμβολισμός, έγχυση γονιδιακά τροποποιημένων ιών κ.ά.) και την άμεση θερμική νέκρωση του όγκου με διαδερμική ή διεγχειρητική παρακέντηση (θερμική νέκρωση, κρυοπηξία, ηλεκτροπόρωση κ.ά.). Η θερμική νέκρωση του ΗΚΚ έχει ήδη από το 2000 περιληφθεί στις θεραπευτικές μεθόδους στα κριτήρια της Βαρκελώνης, όσον αφορά σε όγκους μικρότερους των 3 εκ. Ο

προεχειρτηκός εμβολισμός κλάδου της πυλαίας φλέβας αποτελεί ευρέως διαδεδομένη μέθοδο στο πλαίσιο ηπατεκτομής ώστε να επιτύχει αντιτροποιστική ανάπτυξη υγιούς ηπατικού παρεγχύματος προς αποφυγή μετεχειρτηκής ηπατικής ανεπάρκειας.

**Χημειοεμβολισμός**

Πρόκειται για τεχνική που συνδυάζει την ενδοαρτηριακή χημειοθεραπεία με την πρόκληση ισχαιμίας στην περιοχί του όγκου και βασίζεται στην αναστροφή της αιμάτωσης του ΗΚΚ (90% αρτηριακή) σε σχέση με το φυσιολογικό ήπαρ (70% πυλαία). Οι ενδείξεις περιλαμβάνουν ανεγχείρητους αγγειοβριθείς όγκους μέχρι 7 εκ., ενώ μεγαλύτεροι όγκοι εμβολίζονται μόνον εφόσον είναι δυνατός ο υπερεκλεκτικός καθετηριασμός των τροφοφόρων κλάδων. Λαμβάνεται σημαντικά υπόψη η ηπατική λειτουργία (Okuda 1-2, performance score 0 ή, σε επιλεγμένους ασθενείς, Okuda 1-2, performance score 1, απουσία εξωηπατικής νόσου). Δεν υπάρχουν ειδικές απόλυτες αντενδείξεις, αν και το άθροισμα πολλών παραγόντων κινδύνου θεωρείται απόλυτη αντένδειξη. Τέτοιοι θεωρούνται το μέγεθος του όγκου (>50% του ήπατος), η ηπατική ανεπάρκεια, η διήθηση της πυλαίας φλέβας, χολερυθρίνη >3-5 mg/dL, αFP>1.000ng/mL, τρανσαμινάσες >100 IU/L. Ενώ η μέθοδος θεωρείται παρηγορητική, μελέτες έχουν δείξει ότι ελαττώνει σημαντικά τη συνολική θνησιμότητα στα 2 έτη. Εφαρμόζεται επίσης ως ενδιάμεση θεραπεία σε υποψήφιους για μεταμόσχευση. Ο συνδυασμός του χημειοεμβολισμού με θερμική νέκρωση έχει αποδώσει ενδιαφέροντα αποτελέσματα (παράταση επιβίωσης, ελάττωση των τοπι-

κών υποτροπών).

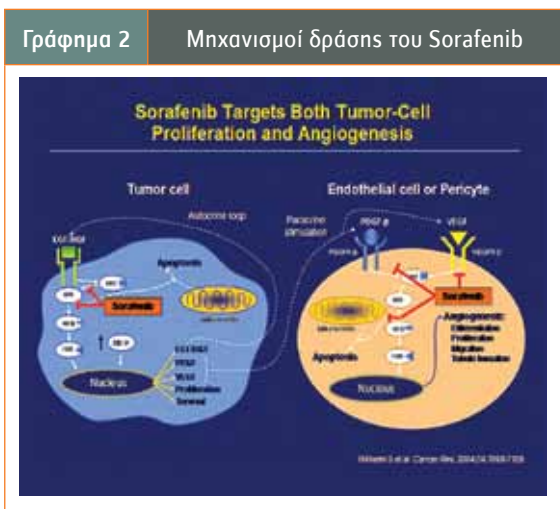
**Θερμική νέκρωση**

Η θερμική νέκρωση συνίσταται στη νέκρωση του όγκου με την εισαγωγή ειδικής βελόνας εντός αυτού και τη δι-οχέτευση είτε ραδιοκυμάτων (RF) είτε μικροκυμάτων. Τα κύματα αυτά προκαλούν παλμικές κινήσεις των μορίων του ύδατος και θερμότητα τριβής. Αν και η κυτταρική νέκρωση συντελείται στους 60AC, και οι δύο μέθοδοι επιτυγχάνουν θερμοκρασίες 90-95AC. Η μέθοδος θεωρείται μέθοδος εκλογής για ασθενείς με αρχικού σταδίου ΗΚΚ (2-3 εκ.) οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για ηπατεκτομή ή μεταμόσχευση. Σε σύγκριση με τη διαδερμική έγχυση αιθανόλης η θερμική νέκρωση προκαλεί μεγαλύτερο και πιο προβλέψιμο πεδίο νέκρωσης. Πολυκεντρική μελέτη στην Ιταλία σε ασθενείς με ΗΚΚ <2 εκ. στους οποίους εφαρμόστηκε θερμική νέκρωση έδειξε πενταετή επιβίωση 70%, συγκρίσιμη με την ηπατεκτομή. Άλλες μελέτες δεν κατάφεραν να επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματα αυτά, καθόσον περιέλαβαν ασθενείς με όγκους μεγαλύτερους των 3 εκ.

Η διεχειρτηκή εφαρμογή της θερμικής νέκρωσης σε συνδυασμό με την ηπατεκτομή φαίνεται να συμβάλλει στην αντιμετώπιση πολυεστιακής νόσου, κυρίως όμως βρίσκει εφαρμογή σε μεταστατική ηπατική νόσο (προσωπική εμπειρία).

**Ραδιοεμβολισμός**

Πρόκειται για την ενδοαρτηριακή χορήγηση μικροσφαιριδίων υάλου ή ρητίνης (20-60 μm) προφορτωμένων με ραδιενεργό ύτριο (Y-90), το οποίο εκπέμπει β-ακτινοβολία με ακτίνα δράσης περίπου 3 mm. Οι ενδείξεις περιλαμβάνουν ασθενείς με ανεγχείρητους όγκους στους οποίους δεν μπορεί να εφαρμοστεί θερμική νέκρωση, όπως επί πολυεστιακής ή διηθητικής νόσου και οι οποίοι διατηρούν ικανοποιητική ηπατική λειτουργία (Okuda 1, Child-Pugh A, ECOG performance status good, Karnofsky index >60%). Η θρόμβωση της πυλαίας δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη, ενώ παράγοντες κινδύνου είναι η κατάληψη πλέον του 50% από ΗΚΚ, η υποαλβουμιναιμία (<3 mg/dL), η υπερχολερυθριναιμία (>2 mg/dL) και η αύξηση των τρανσαμινασών σε επίπεδα πενταπλάσια του φυσιολογικού. Αντένδειξη αποτελεί η σημαντική ηπατοπνευμονική διαφυγή και, για το λόγο αυτό, του ραδιοεμβολισμού προηγείται υπερεκλεκτικός εμβολισμός με Tc-99 και σπινθηρογράφημα πνευμόνων. Κλάσμα μεγαλύτερο του 20% αποκλείει τη



δυνατότητα ραδιοεμβολισμού. Προς αποφυγή ανεπιθύμητου εμβολισμού παρακείμενων οργάνων προηγείται εμβολισμός των αναστομωτικών κλάδων της ηπατικής αρτηρίας (γαστροδωδεκαδακτυλική, δεξιά γαστρική, κυστική) με σπειράματα. Η συστηματική χημειοθεραπεία πρέπει να διακόπτεται 2-3 εβδομάδες προ του ραδιοεμβολισμού.

Τα δημοσιευμένα αποτελέσματα αφορούν σε μικρό αριθμό ασθενών με μάλλον ανομοιογενή χαρακτηριστικά. Σε μελέτη 30 ασθενών, ελάττωση του όγκου κατά λιγότερο από 30% παρατηρήθηκε στους 29. Εν τούτοις, δεκατρείς ασθενείς παρουσίασαν νέες αλλοιώσεις σε άλλα σημεία του ήπατος σε διάστημα 1-9 μηνών. Η επιλογή των ασθενών γίνεται βάσει αυστηρών κριτηρίων κυρίως περί της ηπατικής λειτουργικής επάρκειας. Προς το παρόν η μέθοδος φαίνεται να βρίσκει εφαρμογή σε ΗΚΚ >7 cm, τα οποία εκφεύγουν των κριτηρίων επιλογής για TACE, σε περιπτώσεις ΗΚΚ με θρόμβωση της πυλαίας φλέβας και σε περιορισμένη στο ήπαρ νόσο ασθενών υποψήφιων για μεταμόσχευση.

### Φαρμακευτική αντιμετώπιση με Sorafenib

Το Sorafenib δρα αναστέλλοντας τις κινάσες της σερίνης-θρεονίνης Raf-1 και B-Raf και αποτρέποντας την ενεργοποίηση των υποδοχέων τυροσινικής κινάσης VEG-FR-1, -2 και -3 και PDGFR-β, καθώς και τους ογκογόνους υποδοχείς RET, Flt-3 και c-Kit, εμποδίζοντας έτσι δύο από τις βασικές μοριακές οδούς πολλαπλασιασμού και επέκτασης του ΗΚΚ. Ενδείκνυται για θεραπεία καρκίνου ήπατος και νεφρού. Ήταν το πρώτο και παραμένει το μοναδικό φάρμακο χορηγούμενο από το στόμα που αποδείχθηκε αποτελεσματικό σε ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ. Η έγκριση του φαρμάκου βασίστηκε σε δύο παράλληλες μελέτες φάσης III. Στη διπλά τυφλή μελέτη SHARP τυχαιοποιήθηκαν 602 Ευρωπαίοι και Αμερικανοί ασθενείς να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο είτε Sorafenib 400 mg dis ημερησίως. Οι ασθενείς στην πλειονότητά τους είχαν αντιρροπούμενη κίρρωση σταδίου A κατά Child Pugh (95% και 98% σε κάθε ομάδα αντίστοιχα). Στην ομάδα του Sorafenib η μέση

διάρκεια της επιβίωσης ήταν 10,7 μήνες έναντι 7,9 μηνών στην ομάδα placebo (HR = 0.69; 95% CI, 0.55-0.87; p = 0.00058), που αντιστοιχεί σε 31% ελάττωση κινδύνου θανάτου. Επίσης, παρατηρήθηκε η υπεροχή του φαρμάκου στην παράταση του χρόνου μέχρι την ακτινολογική επιδείνωση της νόσου, που ήταν 5,5 και 2,8 μήνες για Sorafenib και placebo αντίστοιχα (HR 0.58, 95% CI 0.45-0.74, p<0.001).

Παράλληλα με τη μελέτη SHARP, διεξήχθη και αντίστοιχη μελέτη φάσης III στην Ασία. Στη μελέτη αυτή τυχαιοποιήθηκαν 226 ασθενείς και διαπιστώθηκε διάμεση επιβίωση 6,5 μήνες έναντι 4,2 μηνών για Sorafenib και placebo αντίστοιχα (HR = 0.68; 95% CI, 0.50-0.93; p = 0.014). Πρέπει να σημειωθεί ότι ο πληθυσμός της μελέτης αυτής είχε πιο προχωρημένη νόσο συγκριτικά με τη μελέτη SHARP. Το φάρμακο ήταν σχετικά καλά ανεκτό, με κύριες παρενέργειες διάρροιες, σύνδρομο παλαμών-πελμάτων, ανορεξία, απώλεια βάρους, αλωπεκία, μεταβολές της φωνής και αρτηριακή υπέρταση. Οι παρενέργειες οδήγησαν σε διακοπή του σε 15% στην ομάδα Sorafenib και σε 7% στην ομάδα placebo.

Καθώς η συντριπτική πλειονότητα των ασθενών που συμμετείχαν στις μελέτες φάσεων II και III είχε κίρρωση σταδίου A κατά Child-Pugh, δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί η ασφάλεια του Sorafenib σε ασθενείς σταδίου B. Έτσι, τόσο σε προοπτικές μελέτες όσο και σε μεταanalύσεις, αναφέρεται ότι οι ασθενείς με κίρρωση σταδίου B και ΗΚΚ παρουσιάζουν τη μικρότερη επιβίωση, αλλά δεν φαίνεται να διαφέρουν στατιστικώς σημαντικά ως προς την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, και κυρίως σοβαρών. Στο ερώτημα αυτό έρχεται να απαντήσει η κλινική μελέτη GIDEON, στην οποία έχουν ενταχθεί περισσότεροι από 3.000 ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ από 39 χώρες. Στη δεύτερη προσωρινή ανάλυση των δεδομένων μελετήθηκαν 1.586 ασθενείς ως προς την ασφάλεια (61% σταδίου A και 23% σταδίου B κατά Child-Pugh) και περισσότεροι από 1.600 ως προς την αποτελεσματικότητα. Η διάμεση επιβίωση ήταν 10,5 και 5 μήνες για τους ασθενείς με σταδίου A και B

Πίνακας 3	Επιτήρηση για ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου - Ομάδες υψηλού κινδύνου
1	Κιρρωτικοί ασθενείς, Child - Pugh A και B
2	Κιρρωτικοί ασθενείς, Child - Pugh C, σε λίστα για μεταμόσχευση ήπατος
3	Μη κιρρωτικοί φορείς HBV με χρόνια ηπατίτιδα ή οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ
4	Μη κιρρωτικοί ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και προχωρημένη ίνωση (F3)

κίρρωση αντίστοιχα. Οι παρενέργειες του φαρμάκου ήταν παρόμοιες και στις δύο ομάδες (66% και 62%), αλλά οι ασθενείς του σταδίου Β διέκοπταν συχνότερα τη θεραπεία εξαιτίας αυτών (23% έναντι 38%).

Η συνιστώμενη δοσολογία του Sorafenib είναι 400 mg δισ ημερησίως. Αντενδείκνυται σε ασταθή καρδιακή νόσο, κακή γενική κατάσταση, σε μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση ή στο σακχαρώδη διαβήτη. Η αγωγή συνεχίζεται μέχρι επιβεβαιωμένη επιδείνωση της νόσου.

Η χρήση του Sorafenib μελετάται ως συμπληρωματική θεραπεία μετά τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου, ύστερα από τοπική καταστροφή με ραδιοκύματα, καθώς και σε συνδυασμό με χημειοβολισμό ή ραδιοεμβολισμό με Yttrium-90 για ΗΚΚ ενδιάμεσου σταδίου, σε συνδυασμό με Erlotinib ή συστηματική χορήγηση Doxorubicin σε προχωρημένες περιπτώσεις ΗΚΚ ή σε ασθενείς με σταδίου Β κίρρωση. Πρώτα αποτελέσματα από τη μελέτη φάσης II αναδεικνύουν πιθανή συνεργική δράση, αλλά με σημαντική αύξηση της καρδιοτοξικότητας.

Εκτός από τη εγκεκριμένη ένδειξη, η χρήση του Sorafenib δοκιμάζεται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με υποτροπή ΗΚΚ. Η πρόσφατη μελέτη από το Μιλάνο έδειξε ότι χορήγηση Sorafenib σε ασθενείς με υποτροπή ΗΚΚ έπειτα από μεταμόσχευση ήπατος παρατείνει την επιβίωση συγκριτικά με την ιστορική ομάδα ελέγχου (21,3 έναντι 11,8 μηνών, HR=5.2, p=0.0009). Έτσι στην πολυπαραγοντική ανάλυση η θεραπεία με Sorafenib αποδείχθηκε ο μοναδικός προγνωστικός παράγοντας, σχετιζόμενος θετικά με τη συνολική επιβίωση (HR=4.0; p=0.0325). Τα αποτελέσματα αυτά, παρότι ενθαρρυντικά, μένει να επιβεβαιωθούν από προοπτικές μελέτες.

### Πρόληψη

Πρωτογενής πρόληψη του ΗΚΚ είναι δυνατόν να επιτευχθεί με καθολικό εμβολιασμό κατά της HBV λοίμωξης, που συνιστάται για όλα τα νεογέννητα, όσο νωρίτερα γίνεται, και τις ομάδες υψηλού κινδύνου, σύμφωνα με τις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ). Για την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού, καλύτερο παράδειγμα είναι αυτό της Ταϊβάν, όπου μειώθηκε η επίπτωση του ΗΚΚ στην παιδική ηλικία από 15% σε 1% στους εμβολιασθέντες.

Όσον αφορά τη δευτερογενή πρόληψη, που αφορά στην αντιική θεραπεία, στην ηπατίτιδα Β μακροχρόνια στοιχεία υπάρχουν μόνο για την ιντερφερόνη και τη λαμβουντίνη. Αυτά δείχνουν πιθανή επίδραση της θεραπείας με ιντερ-

φερόνη στην επίπτωση ΗΚΚ, ενώ σημαντική μείωση έχει βρεθεί σε μελέτη με μάρτυρες έπειτα από θεραπεία με λαμβουντίνη.

Στην ηπατίτιδα C μεταανάλυση αναδρομικών μελετών δείχνει μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς που επιτυγχάνουν μόνιμη ιολογική απόκριση στη θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη, πριν αναπτυχθεί κίρρωση.

### Πρώιμη διάγνωση

Η πρόγνωση σε ασθενείς με ΗΚΚ είναι κακή, με επιβίωση 5 ετών μικρότερη από 5% και μέση επιβίωση μερικών μηνών σε συμπτωματικούς ασθενείς. Για όγκους διαμέτρου >5 εκ., η επιβίωση ενός έτους είναι μικρότερη του 20%, ενώ για όγκους <5 εκ. η επιβίωση είναι μεγαλύτερη του 80%. Είναι φανερό λοιπόν ότι η προσπάθεια για αποτελεσματική παρέμβαση στη νόσο συνδέεται με την ανίχνευση μικρού όγκου (<5 εκ.).

Η επιτήρηση συνίσταται στην περιοδική εφαρμογή μιας διαγνωστικής μεθόδου σε άτομα που βρίσκονται σε κίνδυνο για ανάπτυξη μιας συγκεκριμένης νόσου. Η χρησιμότητα και η εφαρμοσιμότητά της επηρεάζονται από αρκετούς παράγοντες, όπως η συχνότητα της νόσου στον πληθυσμό-στόχο, η διαθεσιμότητα διαγνωστικών μεθόδων σε χαμηλό κόστος, η αποδοχή από τον ελεγχόμενο πληθυσμό και, κυρίως, η διαθεσιμότητα αποτελεσματικής θεραπείας.

Στον ΗΚΚ υπάρχει ο πληθυσμός σε κίνδυνο (πίνακας 3), ενώ η μεταμόσχευση ήπατος άλλαξε την τύχη των προγραμμάτων επιτήρησης. Σήμερα, η ποιότητα της επιτήρησης στον ΗΚΚ αξιολογείται με βάση την αποτελεσματικότητά της στο να παραπέμπει ασθενείς για μεταμόσχευση.

Οι εξετάσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην επιτήρηση για ΗΚΚ περιλαμβάνουν απεικονιστικές και ορολογικές μεθόδους. Από αυτές, το υπερηχογράφημα ήπατος έχει αποδεκτό διαγνωστική ακρίβεια ως εξέταση επιτήρησης (ευαισθησία 58%-89%, ειδικότητα μεγαλύτερη του 90%). Σε μια πρόσφατη ιαπωνική μελέτη προσεκτική υπερηχογραφική επιτήρηση από ιδιαίτερα εξειδικευμένο προσωπικό αποκάλυψε όγκους με μέσο μέγεθος 1,6 ± 0,6 εκ, με λιγότερο του 2% να φθάνει σε μέγεθος 3 εκ. Τα στοιχεία που υπάρχουν για την ανάπτυξη του ΗΚΚ δείχνουν ότι ο χρόνος που απαιτείται για να φθάσει μια μη ανιχνεύσιμη βλάβη σε μέγεθος 2 εκ. είναι περίπου 4-12 μήνες. Έτσι, ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη ΗΚΚ θα πρέπει να είναι σε επιτήρηση με U/S κάθε 6

μήνες. Η χρησιμότητα της AFP αμφισβητείται έντονα σε τέτοια προγράμματα, αλλά η προοδευτικά αυξανόμενη τιμή της έχει αξιόλογη σημασία. Με τον τρόπο αυτό, αποκλύπεται ολοένα αυξανόμενος αριθμός μικρών ασυμπτωματικών ΗΚΚ. Σε μελέτη στην Κίνα, σε 19.000 άτομα με

θετικού δείκτη (για παλαιά ή πρόσφατη) μόλυνση από HBV στο σκέλος της επιτήρησης υπήρξε 37% μείωση της θνητότητας, παρά την συμμόρφωση. Σε άλλες περιοχές, αρκετές μάλιστα χωρίς μάρτυρες μελέτες, έχουν δείξει βελτίωση της επιβίωσης.

### Abstract

**Tsantoulas D, Roussakis A, Katsamagou E, Tzimas G, Glynos M, Vezali E. Hepatocellular carcinoma: current views. *Iatrika Analekta* 2013; 4: 1029 - 1040**

Hepatocellular carcinoma is the most common primary hepatic malignancy of adults with strong association with underlying chronic liver disease. The diagnosis of hepatocellular cancer (HCC) remains challenging, especially in patients with liver cirrhosis. The Ultrasonographic (US) examination, including the color-Doppler technique, remains the imaging modality of choice for the regular surveillance of patients (with or without cirrhosis) at high risk for HCC. Once a suspicious lesion is detected, the next step is to perform a contrast-enhanced, four phases, dynamic study using either Computed Tomography (CT) or Magnetic Resonance Imaging (MRI), aiming to depict the typical hemodynamic behavior of HCC: early contrast-uptake during the arterial phase, followed by contrast washout during the venous or delayed phase. According to the recently updated (2010) American guidelines of AASLD, only one dynamic study (CT or MRI) with typical hemodynamic features is required to establish the diagnosis of HCC, while the European guidelines of EASL still demand to obtain typical findings from both CT and MRI. Percutaneous core biopsy is reserved for equivocal lesions that do not accomplish the previously mentioned guidelines. Results from recent studies have shown higher diagnostic accuracy from MRI, when diffusion weighted-imaging is added to the standard technique and, additionally, a hepatobiliary-specific contrast agent is used for both dynamic study and delayed imaging. The tumor may form a single large mass or there may be numerous cirrhosis like nodules. Microscopically, the cells of HCC resemble normal liver cells to a variable extent depending on the degree of differentiation. There are many difficulties in distinguishing well differentiated HCC from benign hepatocellular lesions and poorly differentiated HCC from metastatic carcinomas and poorly differentiated cholangiocarcinoma. Low grade dysplastic nodules may not be distinguishable from large regenerative nodules and the distinction of HGDN from early HCC may sometimes be impossible. There is a huge molecular heterogeneity across HCC tumours. An early event in hepatocarcinogenesis is mutation of b-catenin an essential component of the Wnt signaling pathway. Staging and treatment indication are relevant topics in the management of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) and for optimal results, they have to take into account liver function, tumor stage, and physical status. For any staging system to be meaningful it has to link staging with treatment indication; this should be based on robust scientific data. Currently, the sole proposal that serves both aims is the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) approach. It takes into account the relevant parameters of all important dimensions and divides patients into very early/early, intermediate, advanced, and end-stage. Early-stage HCC patients should be considered for potentially curative options such as resection, ablation, and transplantation. Patients at intermediate stage benefit from chemoembolization, whereas patients at an advanced stage, or who cannot benefit from options of higher priority, have sorafenib as the standard treatment. Finally, patients at end-stage should merely receive palliative care. Surgery for hepatocellular carcinoma (HCC) includes liver resection (LR) and liver transplantation (LT). Although LT represents the most efficient treatment for small HCC's addressing at the same time the usually underlying cirrhosis, only <30% of patients are eligible for LT because of restrictive criteria (one nodule <5cm or up to three nodules <3 cm each without macroscopic vascular invasion), scarcity of grafts and high cost of the procedure. For large HCC, LR remains the only potential curative treatment. Currently, LR is a safe procedure with acceptable morbidity and mortality even in cirrhotic patients. Interventional Radiology has so far shown sound progress in the treatment of HCC. New approaches, techniques and materials are continuously

emerging although the approaching principle remains twin. 1. Intraarterial lobar, segmental or superselective delivery of chemotherapeutic agents alone or bound to certain hosts or carriers as lipiodol, resin or glass microspheres, as well as b-emitters (Y-90 Radioembolization). 2. Percutaneous or direct tumor puncture and delivery of thermal energy or high-voltage electric current, leading to tumor ablation (thermal ablation, cryopexy, irreversible electroporation). Thermal tumor ablation in early HCC has been included in the curative methods according to BCLC criteria since 2000. Portal vein embolization is worldwide used to increase functional liver volume in the setting of one or two-stage hepatectomy. With growing knowledge of the molecular pathway of carcinogenesis, targeted therapies have become the standard of care of patient with cancer. Sorafenib is an oral multikinase inhibitor that targets Raf/mitogen-activated protein (MAP) kinase/extracellular signal-regulated kinase (ERK) (Raf/MEK/ERK) and several tyrosine kinases (VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β) that has shown efficacy in hepatocellular carcinoma. Based on favorable data from preclinical and clinical trials, sorafenib has been approved as a standard therapy in advanced hepatocellular carcinoma. Combinations of sorafenib and transarterial chemoembolization also hold the promise to improve treatment outcome.

#### Βιβλιογραφία

1. EASL-EORTC. *Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol 2012; 56: 908-943.
2. Llovet JM, Bruix C, Bruix J. *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*. Semin Liver Dis 1999; 19: 329-338.
3. AASLD Practice Guidelines. *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Pages>.
4. Sangiovanni A, Manini MA, Lavarone M, et al. *The diagnostic and economic impact of contrast imaging technique in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis*. Gut 2010; 59: 570-571.
5. Leoni S, Piscaglia F, Golfieri R, et al. *The Impact of Vascular and Nonvascular Findings on the Noninvasive Diagnosis of Small Hepatocellular Carcinoma Based on the EASL and AASLD Criteria*. Am J Gastroenterol 2010; 105: 599-609.
6. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. *Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma*. Hepatology 2008; 47: 97-104.
7. Yu JS, Kim KW, Kim EK, et al. *Contrast enhancement of small hepatocellular carcinoma: usefulness of three successive early image acquisitions during multiphase dynamic MR imaging*. Am J Roentgenol 1999; 173: 597-604.
8. Mueller GC, Hussain HK, Carlos RC, et al. *Effectiveness of MR imaging in characterizing small hepatic lesions: routine versus expert interpretation*. AJR Am J Roentgenol 2003; 180: 673-680.
9. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. *Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 37-47.
10. Camma C, Schepis F, Orlando A, et al. *Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials*. Radiology 2002; 224: 47-54.
11. Rammohan A, Sathyanesan J, et al. *Embolization of liver tumors: past, present and future*. World Journal of Radiology 2012; 4: 405-412.
12. Zhu AX, Abou-Alfa GK, et al. *Expanding the treatment options for hepatocellular carcinoma: combining transarterial embolization with radiofrequency ablation*. JAMA 2008; 299: 1.716-1.718.
13. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. *Sustained complete response and complication rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice?* Hepatology 2008; 47: 82-89.
14. Bruix J, Sherman M. *Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update*. Hepatology 2010: 1-35.
15. Murthy R, Nunez R, Szklaruk J, et al. *Yttrium-90 microsphere therapy for hepatic malignancy: devices, indications, technical considerations and potential complications*. Radiographics 25 suppl1 2005: S41-55.
16. Bilbao JI, Reiser MF. *Liver Radioembolization with Y-90 microspheres*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2008.
17. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. *Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. Lancet Oncol 2009; 10: 25-34.
18. Hollebecque A, Cattani S, Romano O, et al. *Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score*. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 1.193-1.201.
19. Park JW, Koh YH, Kim HB, et al. *Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma*. J Hepatol 2012; 56: 1.336-1.342.
20. Sposito C, Mariani L, Germini A, et al. *Comparative efficacy of sorafenib vs. best supportive care in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation: a case-control study*. J Hepatol 2013; 59: 59-66.



# Association of quantitative HBsAg and HBV DNA levels in chronic HBV patients from Tirana, Albania

Olsi Agolli

Hepatologist HYGEIA HOSPITAL TIRANA

o.agolli@hygeia.al

Chronic hepatitis B is a major global health problem, affecting more than 350 million people worldwide and leading to 600.000 deaths each year. 7% of the population in Albania are infected with HBV.

Active viral infection is detected by quantifying HBV DNA, using an expensive, based on molecular biology methods, assay. A cheaper laboratory test, used as a surrogate marker for the molecular detection of HBV DNA would reduce the financial cost for patient management.

HBsAg is the major protein of HB virus envelope, and serological assays detecting HBsAg are used for the diagnosis of hepatitis B infection. It has been suggested that it can be used for managing patients as well.

It has been shown that in non-cirrhotic patients, HBV DNA and HBsAg levels correlate negatively and that HBeAg-positive patients have lower HBsAg levels and higher HBV DNA levels than HBeAg-negative patients. In another study that used an automated chemiluminescent microparticle immunoassay for the detection and quantitation of HBsAg, serum HBsAg levels, were higher in HBeAg-positive chronic HBV carriers, and were positively correlated with both the level of serum HBV-DNA and HBV-DNA polymerase. Other studies have also suggested that quantitative hepatitis B surface antigen (HBsAg) can be used to monitor either asymptomatic HBV carriers or patients with CHB on treatment.

## Objectives

We examined whether quantitative HBsAg levels correlate with hepatitis B virus (HBV) DNA levels in CHB in patients from Tirana, Albania.

## Materials and Methods

74 CHB patients (HBsAg-positive for more than 6 months), referred to the Department of Gastroenterology and Hepatology, HYGEIA HOSPITAL TIRANA, Albania, were enrolled in the study. Informed consent was obtained for all patients. For each patient HBsAg, HCV Ab, HDV Ab,

HBeAg, AST, and ALT levels were measured.

HBV DNA was measured by real-time PCR. ALT levels were measured by ELISA. Serum HBsAg was quantified by electrochemiluminescence assay (Roche Diagnostic), and HBsAg was expressed in IU/ml.

SPSS was used to analyze the data. Spearman correlation coefficient was used to correlate serum levels of HBsAg and HBV DNA levels.

## Results

Ten patients (13%) with CHB were also HDV-positive and excluded from the study. From the remaining 64 patients 41 were male (64%) and 23 were female (36%). Mean age was  $30 \pm 10$  years. 87% of the patients were HBeAg-negative and 13% were HBeAg-positive.

Data were tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. Mean HBsAg level was  $4000 \pm 2250$  IU/ml; mean AST level was  $50 \pm 92$  U/L and mean ALT was  $62 \pm 79$  U/L. Mean HBV DNA level was  $4.69 \times 10^5 \pm 1.74 \times 10^7$  copies/ml.

HBsAg titer differed significantly between HBeAg-positive and -negative patients by Mann-Whitney test.

Patients were arbitrarily divided into three groups. In 8 HBeAg-positive patients, those with titers lower than the

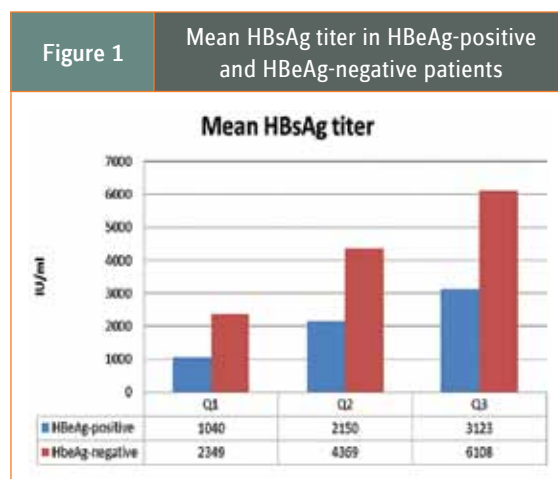


Table 1	Mean HBV DNA levels in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients		
	Q1	Q2	Q3
HBeAg-positive	$8.65 \times 10^3$	$9.02 \times 10^5$	$8.38 \times 10^7$
HbeAg-negative	$0.515 \times 10^3$	$0.335 \times 10^5$	$0.76 \times 10^7$

Q1: <25 percentile, Q2: 25-75 percentile, Q3: >75 percentile

25 percentile (Q1) had a mean HBsAg titer of 1040 IU/ml, patients within the 25 and 50 percentile (Q2), a mean HBsAg titer of 2150 IU/ml and patients above the 75 percentile (Q3), a HBsAg mean titer of 3123 IU/ml. In 56 HBeAg-negative patients respectively, the mean HBsAg titers were Q1= 2349 IU/ml, Q2 = 4369 IU/ml, and Q3 = 6108 IU/ml.

HBV DNA levels also differed significantly between HBeAg-positive and HbeAg-negative patients. HBV DNA level in HBeAg-positive subjects was Q1:  $8.65 \times 10^3$ , Q2:  $9.02 \times 10^5$  and Q3:  $8.38 \times 10^7$  and in HBeAg negatives were: Q1 : 515, Q2 : 3350 and Q3 :  $7.60 \times 10^4$ .

Using the Spearman's rank correlation coefficient, no statistically significant association between HBsAg and HBV DNA was found, regardless of the HbeAg status of the patients. There was no statistically significant association between HBsAg and ALT levels either. There was a statistically significant association between HBV DNA and ALT levels (data not shown).

## Discussion

HBsAg is the hallmark of hepatitis B virus infection, and assays detecting HBsAg in serum have guided its diagnosis. There are studies suggesting that HBsAg can also be used in the management and monitoring of patients as well.

Following HBV infection, HBV genome integrates into the genome of the host hepatocytes in the form of closed circular (ccc) DNA[8]. Hepatitis B virus ccc DNA is a template for viral replication, closely correlating with the levels of total intracellular HBV DNA, serum HBV DNA, and HBsAg. HBsAg quantification indirectly reflects the number of infected hepatocytes. After reactivation, DNA-containing nucleocapsids become enveloped and are secreted into the blood.

Chan, et al. observed that low pretreatment HBsAg is better than HBV DNA in predicting good responses

to treatment. In another study of HBeAg-negative CHB, however, HBsAg correlated poorly with serum HBV DNA and did not correlate with intrahepatic ccc DNA or total HBV DNA.

Quantitative Immunohistochemistry for hepatocyte HBsAg confirmed its relationship with viral replication only in HBeAg-positive patients. In HBeAg-negative patients, HBsAg levels were higher in patients with active disease than in those with inactive disease, and HBsAg remained stable in HBeAg-positive patients but tended to fall gradually in HBeAg-negative patients. It appears that a cutoff value of 1500 IU/ml for serum HBsAg during treatment can be a predictor of seroconversion.

87% of the patients in our study were HBeAg-negative. We found no statistically significant association between HBsAg and HBV DNA levels regardless of HbeAg status.

We have shown that HBsAg level is associated with HBeAg status. HBV DNA levels were higher in HBeAg-positive patients as could be expected, but HBsAg levels were higher in HBeAg-negative patients. Our data are in agreement with a previous study, where we found that HBsAg levels depend on HBeAg status.

We have also shown in this study that HBsAg and HBV DNA levels are statistically significant different between HBeAg-positive and HBeAg -negative patients. Due to our small sample size we could not detect any statistically significant association between HBsAg and HBV DNA levels. There was also no statistically significant association between active and inactive CHB (based on ALT >50 U/ml and HBV DNA >2000 copies/ml) probably due to the same study limitations.

In conclusion, our results indicate that we need further studies with larger population samples in order to detect a clinically significant association between HBsAg and HBV DNA levels as a tool for the management and monitoring of CHB patients.

**Abstract**

Agolli O. Association of quantitative HBsAg and HBV DNA levels in chronic HBV patients from Tirana, Albania. *Iatrika Analekta* 2013; 4: 1041 - 1043

Viral load has been used to monitor patients being treated for chronic hepatitis B (CHB) infection. Quantitation of hepatitis B surface antigen (HBsAg) by automated chemiluminescent micro-particle immunoassay has been proposed as a surrogate marker for that purpose. Monitoring HBV DNA levels is expensive, and using a cheaper laboratory test may simplify our management. We examined whether quantitative HBsAg levels correlate with HBV DNA levels in CHB patients in Hygeia Hospital Tirana during the year 2012. HBeAg-negative patients have had higher levels of HBsAg and lower levels of HBV DNA.

**Βιβλιογραφία**

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en>
2. Global Infection Rates. 2006
3. Wright TL. *Introduction to chronic hepatitis B infection*. Am J Gastroenterol. 2006; 101 (Suppl 1): S1-6.
4. Ozdil B, Cosar AM, Akkiz H, et al. *Negative correlation between viral load and HBsAg levels in chronic HBV-infected patients*. Arch Viro. 2009; 154: 1.451-1.455.
5. Deguchi M, Yamashita N, Kagita M, et al. *Quantitation of hepatitis B surface antigen by an automated chemiluminescent microparticle immunoassay*. J Virol Methods. 2004; 115: 217-222.
6. Chen CH, Lee CM, Wang JH, et al. *Correlation of quantitative assay of hepatitis B surface antigen and HBV DNA levels in asymptomatic hepatitis B virus carrier*. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004; 16: 1.213-1.218.
7. Ozaras R, Tabak F, Tahan V, et al. *Correlation of quantitative assay of HBsAg and HBV DNA levels during chronic HBV treatment*. Dig Dis Sci. 2008; 53: 2.995-2.998.
8. Bowden S. *Serological and molecular diagnosis*. Semin Liver Dis. 2006; 26: 97-103.
9. Hatzakis A, Magiorkinis E, Haida C. *HBV virological assessment*. J Hepatol. 2006; 44 (1 Suppl): S71-76.
10. Chan HL, Wong VW, Tse AM, et al. *Serum hepatitis B surface antigen quantitation can reflect hepatitis B virus in the liver and predict treatment response*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5: 1.462-1.468.
11. Ben Slama N, Ahmed SN, Zoulim F. *HBsAg quantification: virological significance*. Gastroenterol Clin Biol. 2010; 34 (Suppl 2): S112-118.
12. Thompson AJ, Nguyen T, Iser D, et al. *Serum hepatitis B surface antigen and hepatitis B e antigen titers: disease phase influences correlation with viral load and intrahepatic hepatitis B virus markers*. Hepatology. 2010; 51: 1.933-1.944.
13. Ganji A, Esmailzadeh A, Shovey MF, Ghaffarzadehgan K. M1904 *There is no correlation of Serum HBsAg Level With the Degree of Necroinflammation and Fibrosis of the Liver in Patients With Chronic Hepatitis B*. Gastroenterology. 2010; 138: S-833.

## Κορυφαίος εργοδότης στην Ευρώπη

Το Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ κατέκτησε  
το 1<sup>ο</sup> βραβείο στην κατηγορία  
“Employer of the Year” για τον  
καλύτερο εργοδότη της χρονιάς,  
στον πανευρωπαϊκό διαγωνισμό  
«European Business Awards 2012/13»



Η βράβευση μιας ελληνικής επιχείρησης ως ο καλύτερος εργοδότης της Ευρώπης είναι η καλύτερη απάντηση στην κρίση, και αναδεικνύει τις δυνατότητες των ελληνικών εταιρειών που διακρίνονται για την αποτελεσματικότητα και την κοινωνική ευαισθησία τους. Στο διαγωνισμό **συμμετείχαν 15.000 επιχειρήσεις από 27 χώρες της Ευρώπης** και το ΥΓΕΙΑ, που συμμετείχε στην κατηγορία των εργασιακών σχέσεων και του εργασιακού περιβάλλοντος, αναδείχθηκε αρχικά στους 10 κορυφαίους εργοδότες της Ευρώπης, κατακτώντας τον τίτλο «Ruban D' Honneur», ενώ στη συνέχεια, κατέκτησε στον τελικό διαγωνισμό την **1<sup>η</sup> θέση**.