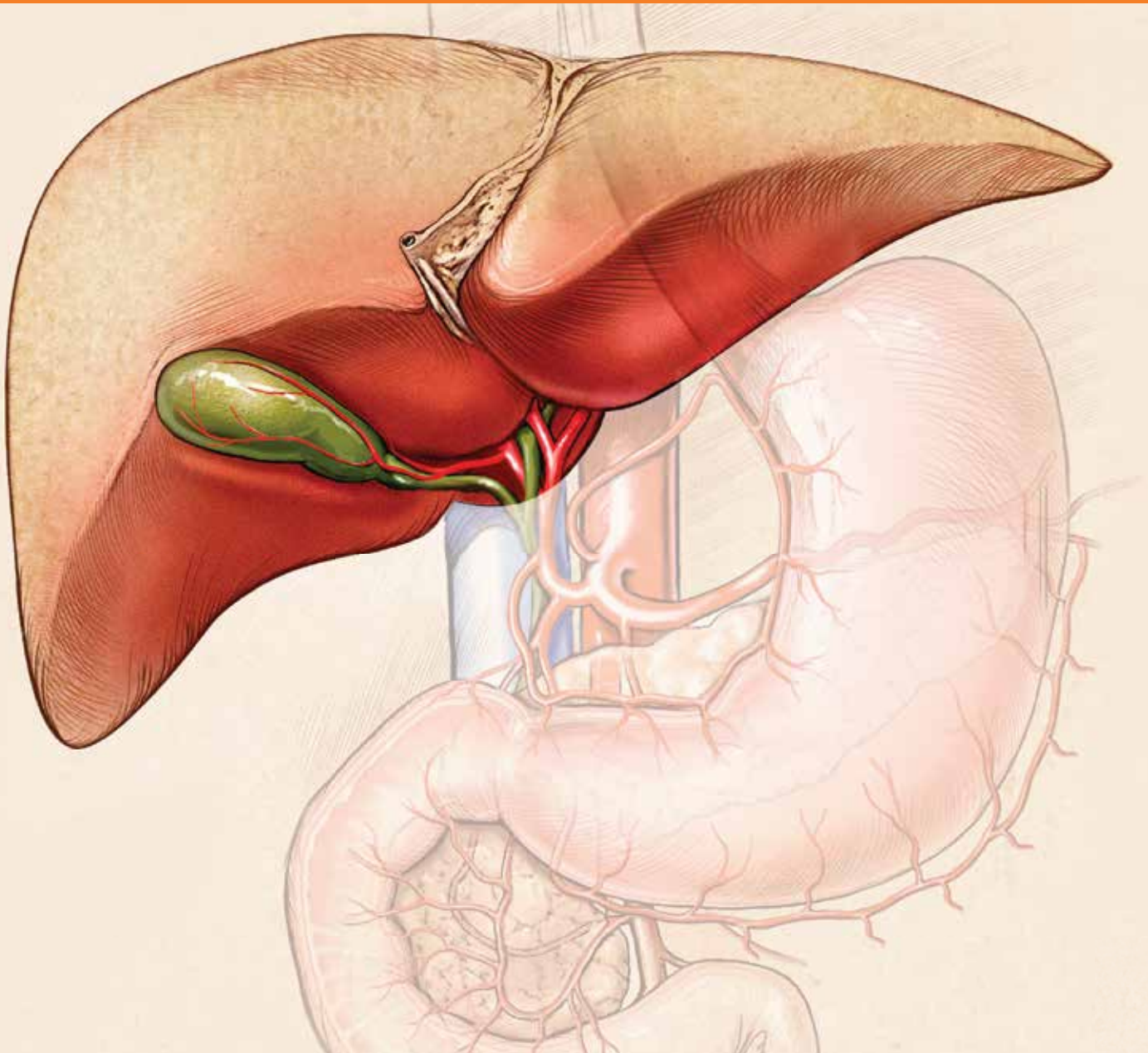


ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Γ' Τεύχος 24 Οκτώβριος - Δεκέμβριος 2014



Τέταρτο αφιέρωμα στην Ηπατολογία



ΟΜΙΛΟΣ ΥΓΕΙΑ



υγεία

ΜΗΤΕΡΑ

μαρτυρήσιο
πηλώ

ΥΓΕΙΑ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

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 - Λοιμωσιολόγος,
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 Μπαρτσάκας
Παιδίατρος,
Διευθυντής Ιατρικής Υπηρεσίας του Παιδών ΜΗΤΕΡΑ

Διευθυντής Σύνταξης

Ιωάννης Αποστολάκης
Παθολόγος,
Διευθυντής Ιατρικής Υπηρεσίας του ΥΓΕΙΑ
(i.apostolakis@hygeia.gr)

Αναπληρωτής Διευθυντής Σύνταξης

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

Βοηθός Διευθυντής Σύνταξης

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

Δημοσιογραφική Επιμέλεια

Μαριλένα Καραμίτρου
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, www.mitera.gr, www.letto.gr

Εκδότης

Media2day Εκδοτική Α.Ε.

Υπεύθυνος

Χρήστος Ζαρίφης (zarifis@media2day.gr)

Δημιουργικό

Τάσος Λοβέρδος, Άντζελα Σοφιανοπούλου

Επιμέλεια Ύλης

Χρήστος Γαδ

Παραγωγή

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

Άρθρα

1192

Οξεία αλκοολική ηπατίτιδα
Σπύρος Π. Ντουράκης

1198

Προσβολή του ήπατος
από άλλους ηπατοτρόπους ιούς
Έλενα Βεζαλή

1202

Εξωηπατικές εκδηλώσεις
χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας
Ειρήνη Ι. Ρηγοπούλου

1206

Σύγχρονες εξελίξεις στη θεραπεία της
χρόνιας ηπατίτιδας C
Ελένη Μπίνα
Σπήλιος Μανωλακόπουλος

1209

Τρέχουσες απόψεις στη θεραπεία
της χρόνιας ηπατίτιδας B
Στέφανος Χατζηγιάννης

1213

Μεταμόσχευση ήπατος
από ζώντα δότη
Δημήτρης Τσαντούλας

1217

Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο
Βλάσιος Πολυχρονόπουλος
Φωτεινή Καρακοντάκη

1220

Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα:
διάγνωση, θεραπεία, προφύλαξη
Ελένη Γιαμαρέλλου

1224

Ο μεταμοσχευμένος ασθενής
Ιωάννης Κοσκινάς

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 τα προηγούμενα 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 περικοπές 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 διασκευή 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

Η ημερίδα για τις εξελίξεις στα νοσήματα του ήπατος, που ανά έτος οργανώνει ο κ. Δ. Τσαντούλας, με την υποστήριξη του ΥΓΕΙΑ, του Επιστημονικού Συμβουλίου και της Επιστημονικής Ένωσης των Ιατρών του, και υπό την αιγίδα της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος, επαναλαμβάνεται φέτος για τέταρτη φορά.

Τα «Ιατρικά Ανάλεκτα» προσφέρουν τις σελίδες τους και έχουν αφιερώσει το ανά χείρας τεύχος σ' αυτές τις εξελίξεις, όπως αναπτύσσονται από τους συντάκτες των άρθρων, ώστε να γίνουν γνωστές σε περισσότερους απ' όσους θα παρακολουθήσουν την ημερίδα.

Ιωάννης Αποστολάκης

Οξεία αλκοολική ηπατίτιδα

Σπύρος Π. Ντουράκης

Παθολόγος - Ηπατολόγος, Καθηγητής ΕΚΠΑ Ιπποκράτειο ΓΠΝ Αθηνών

spdyor@med.uoa.gr

Η οξεία κλινική εκδήλωση της αλκοολικής ηπατοπάθειας αποδίδεται με τον όρο αλκοολική ηπατίτιδα. Η παθογένεια της αλκοολικής ηπατίτιδας δεν είναι πλήρως γνωστή. Η αιθυλική αλκοόλη μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω οξειδωσης στα ηπατοκύτταρα σε ακεταλδεϋδη και ακολούθως σε οξεικό οξύ. Παθογενετικώς, αποδίδεται στην κυτταροτοξικότητα της ακεταλδεϋδης, σε ανοσιακή απάντηση σε νεοαντιγόνα και σε μεγάλη παραγωγή κυτταροκινών (κυρίως παράγοντα νέκρωσης του όγκου-Tumor necrosis factor-TNF-α). Ο ασθενής μπορεί να έχει διακόψει τη χρήση του αλκοόλ μερικές ημέρες ή και εβδομάδες πριν από την εκδήλωση των συμπτωμάτων. Συμβαίνει συνήθως έπειτα από μερικές δεκαετίες μεγάλης κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης (στο 20% των ατόμων με μέση ημερήσια κατανάλωση 100 γρ. αιθυλικής αλκοόλης). Η μέση ηλικία εκδήλωσης της αλκοολικής ηπατίτιδας είναι τα 40-60 έτη. Η εκδήλωσή της είναι απρόβλεπτη και εξαρτάται από το γενετικό υλικό, το φύλο, την ποσότητα αιθυλικής αλκοόλης και την κακή διατροφή. Οι γυναίκες είναι πιο ευαίσθητες από τους άνδρες. Η διαφορά αποδίδεται σε μειονεκτικότητα της αλκοολικής δεϋδρογενάσης του στομάχου και στη μεγαλύτερη παρουσία λιπώδους ιστού στον οποίο είναι αδιάλυτη η αιθυλική αλκοόλη. Όμως, οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα από τη νόσο, γιατί πίνουν περισσότερο από τις γυναίκες.

Κλινική εικόνα

Η αλκοολική ηπατίτιδα εκδηλώνεται κλινικώς με ανορεξία, πυρετό και ίκτερο. Στην αντικειμενική εξέταση, διαπιστώνεται ευαίσθητη ηπατομεγαλία (οφείλεται σε εναπόθεση

λίπους και πρωτεϊνών στα ηπατοκύτταρα, με σχετικώς μικρή διόγκωση του σπληνός (το αντίθετο συμβαίνει στις μεθηπατιδικές κίρρωσεις), ασκίτης και απώλεια μυϊκής μάζας, κυρίως κεντρομελικώς.

Μπορεί να συνυπάρχουν ηπατική εγκεφαλοπάθεια και νεφρική ανεπάρκεια λειτουργικού τύπου (ηπατονεφρικό σύνδρομο). Στο δεξιό υποχόνδριο ακούγεται συχνά (50%) φύσημα (υποδηλώνει την αυξημένη ηπατική αρτηριακή αιμάτωση). Ο πυρετός (38-38,5°C) αποδίδεται στο νόσημα, αφού όμως αποκλειστεί η παρουσία λοίμωξης, που συχνά συνυπάρχει.

Εργαστηριακά ευρήματα

Εργαστηριακώς, η αλκοολική ηπατίτιδα χαρακτηρίζεται από αύξηση των αμινοτρανσφερασών (τρανσαμινασών) μεγαλύτερη από το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (>2ΧΑΦΤ). Όμως, παραμένουν πάντοτε <300 U/L, με το λόγο AST (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ή οξαλοξική τρανσαμινάση-SGOT) προς ALT (αλανινική αμινοτρανσφεράση ή πυροσταφυλική τρανσαμινάση SGPT) χαρακτηριστικώς >2. Οι χαρακτηριστικές τιμές αποδίδονται σε ανεπάρκεια της πυριδοξίνης (βιταμίνης 6) που αποτελεί συνένζυμο για την ενζυμική δραστηριότητα της ALT και σε αύξηση της μιτοχονδριακής AST.

Τιμές ALT>500U/L αποκλείουν τη διάγνωση της αλκοολικής ηπατίτιδας. Υψηλότερες τιμές πρέπει να εγείρουν την υποψία ταυτόχρονης με την κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης ιογενούς, ισχαιμικής ή φαρμακευτικής ηπατίτιδας (π.χ. από λήψη μεγάλης σχετικώς ποσότητας παρακεταμόλης). Προσοχή χρειάζεται σε αυξήσεις των τρανσαμινασών εξωηπατικής προέλευσης (ραβδομύωση, έμφραγμα του μυοκαρδίου κ.ά.).

Συνυπάρχουν αύξηση της IgA, λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση (μπορεί και σε επίπεδα λευκομοειδούς αντίδρασης: >40.000/mm³), αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-Reactive Protein -CRP) και υπερχοληρυθριναιμία (>5 mg/dl) καθ' υπερκοχίαν αμέσου τύπου, που αυξάνει περισσότερο σε συνύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας ή αιμολυτικής αναιμίας. Η γ-GT ανευρίσκε-

Πίνακας 1	Η βαθμολογία της Γλασκόβης		
	Βαθμός 1	Βαθμός 2	Βαθμός 3
Ηλικία	<50	≥50	-
Λευκά (10 ⁹ /L)	<15	≥15	-
Ουρία (mmol/L)	<5	>5	-
INR	<1,5	1,5-2	>2,0
Χοληρυθρίνη (μmol/L)	<125	125-250	>250

ται συχνά (70%) ιδιαίτερα αυξημένη λόγω ενεργοποίησής της. Επίσης, παρατηρείται μακροκυττάρωση (MCV>100fl) που οφείλεται σε έλλειψη B₁₂ και φυλλικού οξέος, τοξικότητα του αλκοόλ στα ωριμάζοντα ερυθρά αιμοσφαίρια ή και σε διαταραχή των λιπιδίων στις μεμβράνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ερυθρά «σαν σπιρούνια» - spur-cell).

Συχνά παρατηρείται θρομβοπενία, που οφείλεται σε καταστολή του μυελού λόγω τοξικότητας της αιθυλικής αλκοόλης ή σε παγίδευση των αιμοπεταλίων στη σπληνική δεξαμενή λόγω πυλαίας υπέρτασης και σπληνομεγαλίας (υπερσπληνισμός). Μπορεί να συνυπάρχει παράταση του χρόνου προθρομβίνης λόγω ηπατικής ανεπάρκειας, που δε διορθώνεται με την παρεντερική χορήγηση βιταμίνης K. Επίσης, συχνά συνυπάρχουν υπερουριχαιμία (σε βαριά ηπατική ανεπάρκεια διαπιστώνεται υποουριχαιμία) και υποκαλιαιμία πολυπαραγοντικής αιτιολογίας (εμετοί, αλλά κυρίως τοξική δράση της αιθυλικής αλκοόλης στα ουροφόρα σωληνάκια). Η φερριτίνη του ορού μπορεί να είναι αυξημένη, γεγονός που οφείλεται σε απελευθέρωσή της από τα ηπατοκύτταρα λόγω της φλεγμονής και συσχετίζεται με την ίνωση. Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών μπορεί να είναι αυξημένη λόγω της πολυκλωνικής υπεργμμασφαιριναιμίας της χρόνιας ηπατικής νόσου και της αύξησης της CRP.

Οι ορολογικοί δείκτες των ιογενών λοιμώξεων του ήπατος και τα αυτοαντισώματα αποκλείουν συνυπάρχουσες ιογενείς ή αυτοάνοσες ηπατοπάθειες. Αυτοαντισώματα (αντιπυρηνικά και έναντι λείων μυϊκών ιών) διαπιστώνονται συχνά σε χαμηλούς τίτλους (<1/160), χωρίς να συνοδεύονται από σημαντική αύξηση των γ-σφαιρινών. Εάν διαπιστωθούν μεγαλύτερο τίτλο ή υπεργμμασφαιριναιμία, η ιστολογική εξέταση είναι επιβεβλημένη για την τεκμηρίωση της διάγνωσης και τον αποκλεισμό συνυπάρχουσας αυτοάνοσης ηπατοπάθειας.

Η αύξηση της κρεατινίνης >1,5 mg/dl ή και η μείωση της κθάαρσης κρεατινίνης <40 ml/min αποτελείται

ενδείξεις εκδήλωσης ηπατονεφρικού συνδρόμου και αποτελούν κακό προγνωστικό δείκτη της εξέλιξης της νόσου. Όμως, σε κίρρωτικούς ασθενείς, η κρεατινίνη και η ουρία του ορού υποεκτιμούν τη βαρύτητα της νεφρικής ανεπάρκειας λόγω της υπερχολερυθριναιμίας (τεχνικά προβλήματα στη βιοχημική μέτρηση), της αύξησης του όγκου αίματος με συνοδό αραιώσή του, της υποπρωτεϊνικής σίτισης, της μειωμένης σύνθεσης ουρίας από το ηπατικό παρέγχυμα και της κακής θρέψης τους με συνοδό μείωση της μυϊκής μάζας και συνεπώς της ενδογενούς παραγωγής της κρεατινίνης. Λόγω των ανωτέρω, απαιτείται πολύ μεγαλύτερη μείωση της πειραματικής διήθησης για την αντίστοιχη αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης. Αντιθέτως, η αύξηση της ουρίας του αίματος μπορεί να αποδοθεί σε αιμορραγία πεπτικού και σε έντονο καταβολισμό ή λήψη κορτικοειδών.

Απεικονιστικές εξετάσεις

Ο απεικονιστικός έλεγχος δίδει σημαντικές πληροφορίες. Το υπερηχογράφημα του ήπατος δείχνει διάχυτη υπερηχογένεια του ηπατικού παρεγχύματος. Η διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος από λίπος μειώνει την πυκνότητά του στη μελέτη με αξονική τομογραφία. Στη μελέτη χωρίς την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού, το ήπαρ είναι διογκωμένο και υπόπυκνο σε σχέση με την εικόνα που δίνει ο σπλήνας και οι νεφροί, ενώ οι ενδοηπατικοί κλάδοι της πυλαίας και των ηπατικών φλεβών παρουσιάζονται εμφανέστεροι απ' ό,τι στο φυσιολογικό ήπαρ.

Απεικονιστικώς, τα ευρήματα είναι όμοια με τα παρατηρούμενα στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος/στεατοηπατίτιδα (ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ). Εστιακή συγκέντρωση λίπους στο ήπαρ παρουσιάζεται απεικονιστικά στην αξονική τομογραφία ως υπόπυκνη περιοχή («ψευδοόγκος») και μπορεί να προκαλέσει σύγχυση με νεόπλασμα του ήπατος (για τη διαφορική διάγνωση χρειάζεται μαγνητική τομογραφία). Μπορεί να συνυπάρχουν απεικονιστικά

Πίνακας 2	Βαθμολογικά συστήματα βραχυπρόθεσμης πρόγνωσης της επιβίωσης στην αλκοολική ηπατίτιδα	
	Βαθμοί	Επιβίωση 28 ημερών
Maddrey score	< 32	93%
	>32	68%
Glasgow alcoholic hepatitis score	<9	87%
	>9	46%
Model for end stage liver disease (MELD) score	<11	96%
	>11	45%

ευρήματα κίρρωσης του ήπατος (δαντελωτό περίγραμμα, διόγκωση του κερκοφόρου λοβού, πάχυνση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστεως, ασκίτης, σπληνομεγαλία, πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις). Στο ΗΧΟ με μελέτη Doppler, διαπιστώνεται αύξηση της ταχύτητας στην ηπατική αρτηρία ή στη διάμετρό της.

Ιστολογική εικόνα

Η αλκοολική ηπατοπάθεια συσχετίζεται με τρεις ιστολογικές βλάβες στο ήπαρ που συχνά συνυπάρχουν (στεάτωση, στεατοηπατίτιδα, κίρρωση). Το 80% των ασθενών που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης παρουσιάζουν ιστολογικώς λίπωση, το 10%-35% στεατοηπατίτιδα και το 10% κίρρωση. Στη χρώση αιματοξυλίνης-πρωσίνης, πολλά ηπατοκύτταρα είναι διογκωμένα, με σταγονίδια λίπους στο πρωτόπλασμα και κενотоπιώδη πυρήνα που παρεκτοπίζονται προς τη μεμβράνη των κυττάρων. Οι αλλοιώσεις είναι πιο έκδηλες γύρω από τα πυλαία διαστήματα (ζώνη 1 του ηπατικού λόβου). Εκτός από τη λίπωση, υπάρχει αεροσφαιροειδής διόγκωση των ηπατοκυττάρων (ballooning), που περιέχουν κοντά στον πυρήνα άμορφο πρωτεϊνικό περιεχόμενο - σωματία Mallory, με παρουσία γιγάντιων μιτοχονδρίων και με διήθηση από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρνα. Ο βαθμός της πολυμορφοπυρηνικής διήθησης έχει κακή προγνωστική αξία. Μπορεί να συνυπάρχουν και μονοπύρνα κύτταρα. Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της ΜΑΣΗ μπορεί να είναι πανομοιότυπα με αυτά της αλκοολικής ηπατίτιδας.

Διαφορική διάγνωση

Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική εικόνα (ίκτερος, ασκίτης, ευαίσθητη ηπατομεγαλία, αύξηση τρανσαμινασών <300, με το λόγο AST/ALT >2, λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση) σε άτομο που κάνει κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να χρειάζεται επικοινωνία με την οικογένεια ή το εργασια-

κό περιβάλλον για την επιβεβαίωση της κατάχρησης. Η ιστολογική εξέταση είναι χρήσιμη διαγνωστικώς και προγνωστικώς, αλλά δεν είναι απαραίτητη.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τη ΜΑΛΛΗ/ΜΑΣΗ, την οξεία ή χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, την οξεία φαρμακευτική ηπατίτιδα, την κεραυνοβόλο νόσο του Wilson, την αυτοάνοση ηπατίτιδα, την οξεία χολοκυστίτιδα, το ηπατικό απόστημα και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Προσοχή χρειάζεται και στη διαφορική διάγνωση των εκδηλώσεων από το ήπαρ της αλκοολικής μυοκαρδιοπάθειας, που μπορεί να υπάρχει ή να συνυπάρχει με την αλκοολική ηπατίτιδα/κίρρωση. Η διαφορική διάγνωση του συνδρόμου στέρσης αιθυλικής αλκοόλης από την ηπατική εγκεφαλοπάθεια, που επιπλέκει την αλκοολική ηπατίτιδα, είναι πολύ μεγάλης σημασίας για τη θεραπευτική αντιμετώπιση και βασίζεται κυρίως στη σημειολογία διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος. Η αλκοολική ηπατίτιδα είναι εμπύρετο νόσημα με συνοδό λευκοκυττάρωση - πολυμορφοπυρήνωση και αύξηση της CRP και χρειάζεται προσεκτική διαφορική διάγνωση από συνοδές μικροβιακές λοιμώξεις που μπορεί να επιδεινωθούν με τη θεραπευτική αγωγή (κορτικοειδή). Έχει προταθεί ότι η προκαλιτονίνη του ορού, αυξανόμενη στις λοιμώξεις και όχι στην αλκοολική ηπατίτιδα, μπορεί να βοηθήσει διαφοροδιαγνωστικώς.

Φυσική πορεία - πρόγνωση

Η πρόγνωση εξαρτάται κυρίως από τη διακοπή της χρήσης αιθυλικής αλκοόλης. Όμως, συχνά εκδηλώνεται παροδική επιδείνωση της κλινικής κατάστασης, παρά τη διακοπή της. Οι ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα παρουσιάζουν θνητότητα 40% ακόμη και με την καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση. Κακούς προγνωστικούς δείκτες αποτελούν η λευκοκυττάρωση, η ίνωση, ο ασκίτης, η εγκεφαλοπάθεια, η λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια («ηπατονεφρικό σύνδρομο») και η διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας. Στους περισσότερους ασθενείς με λιγότερο βαριές μορφές αλκοολικής ηπατίτιδας που απέχουν από το αλκοόλ, βλέπουμε βελτίωση κλινική και εργαστηριακή σε λίγους μήνες.

Έχουν προταθεί διάφορα συστήματα εκτίμησης της βαρύτητας της αλκοολικής ηπατίτιδας (δείκτης Maddrey, βαθμολογία Γλασκόβης - πίνακας 1, βαθμολογία του συστήματος MELD (Model for End stage Liver Disease, βαθμολογία της Λίλλης - Lille) με σκοπό την καλύτερη επιλογή ασθενών για θεραπευτική αντιμετώπισή τους με

Πίνακας 3		Μεσοπρόθεσμη πρόγνωση της αλκοολικής ηπατίτιδας
Δείκτης	Θνητότητα	
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	> 50% στους 3 μήνες	
Maddrey score	> 35% στους 2 μήνες όταν > 32	
MELD score	> 50% στους 3 μήνες όταν > 25	

χορήγηση κορτικοειδών (πίνακες 2 και 3). Τα παραπάνω συστήματα περιλαμβάνουν κοινές παραμέτρους (χολερυθρίνη, χρόνος προθρομβίνης). Η γνωστή προγνωστική ταξινόμηση των κίρρωτικών κατά Child - Turcotte - Pugh χρησιμοποιείται για τη σταδιοποίηση της βαρύτητας της κίρρωσης, αλλά δεν είναι ειδική για την αλκοολική ηπατίτιδα.

Ο δείκτης Maddrey (discriminant function-4,6 X παράταση του χρόνου προθρομβίνης σε δευτερόλεπτα + χολερυθρίνη σε mg/dl) είναι ο παλαιότερος και ευρύτερα χρησιμοποιούμενος, αν και περιλαμβάνει τη μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης σε δευτερόλεπτα σε σχέση με το μάρτυρα και όχι με το INR (International Normalized ratio), που είναι ο σύγχρονος τρόπος διεθνώς. Η επιβίωση σε όσους έχουν δείκτη Maddrey <32, είναι 90%, οπότε οι ανεπιθύμητες παρενέργειες από τη χρήση κορτικοειδών υπερβαίνουν την αναμενόμενη ωφέλεια από τη θεραπεία.

Η βαθμολογία της Γλασκόβης (Glasgow alcoholic hepatitis score, να μη συγχέεται με τη βαθμολογία του κώματος κατά Γλασκόβη) γίνεται με βάση 5 παραμέτρους: την ηλικία, τα λευκά αιμοσφαίρια, την ουρία, τη χολερυθρίνη και το χρόνο προθρομβίνης (πίνακας 1). Η βαθμολογία βοηθά γενικώς στην πρόγνωση και στη διάκριση των ασθενών με δείκτη Maddrey >32, που θα ωφεληθούν περισσότερο από τη χρήση κορτικοειδών. Τιμές βαθμολογίας της Γλασκόβης >9 συσχετίζονται με πτωχή πρόγνωση στον 1 και στους 3 μήνες. Όσοι είχαν δείκτη Maddrey >32 και βαθμολογία κατά Γλασκόβη >9 και έλαβαν κορτικοειδή, είχαν επιβίωση 3 μηνών 60% έναντι 40% της απλής συντηρητικής αγωγής.

Η βαθμολογία κατά MELD ($3,8[10\log \text{ serum bilirubin (mg/dL)}] + 11,2[10\log \text{ INR}] + 9,6[10\log \text{ serum creatinine (mg/dL)}] + 6,4$, www.mayoclinic.org/meld/mayomodel7.html, www.unos.org/resources/MeldPeldCalculator.asp?index=98) είναι στατιστικό μοντέλο που χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη της επιβίωσης σε ασθενείς με κίρρωση κατά την αναμονή για ανεύρεση μοσχεύματος στις ΗΠΑ. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι το σκορ MELD είναι το ίδιο καλό ή καλύτερο με το δείκτη Maddrey για την εκτίμηση της βαρύτητας της αλκοολικής ηπατίτιδας. Τιμές του σκορ >11 συσχετίζονται με αυξημένη θνητότητα από την αλκοολική ηπατίτιδα και τιμή >21 με τρίμηνη θνητότητα 20%, αποτελώντας ένδειξη χορήγησης θεραπείας με κορτικοειδή. Επιπλέον, παρακολουθείται η τιμή του κατά

την εισαγωγή στο νοσοκομείο και μετά από μία εβδομάδα, για τον καθορισμό της πρόγνωσης.

Η βαθμολογία της Λίλλης (www.lillemodel.com), λαμβάνει υπόψη 6 μεταβλητές: τη χολερυθρίνη, την κρεατινίνη, το χρόνο προθρομβίνης σε INR, την ηλικία, τη λευκωματίνη και την ανταπόκριση της χολερυθρίνης στη θεραπεία με κορτικοειδή για 1 εβδομάδα. Εφόσον δεν υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία, τα κορτικοειδή διακόπτονται αφού υπερτερούν πλέον οι πιθανές ανεπιθύμητες παρενέργειές τους (κυρίως λοιμώξεις).

Σε μελέτη στην Κλινική μας, σε 34 ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα, η συνολική θνητότητα στις 30 και 90 ημέρες ήταν 6% και 15% αντίστοιχα. Επιβεβαιώθηκε η ακρίβεια της πρόγνωσης επιβίωσης με τα βαθμολογικά συστήματα Maddrey και MELD. Επίσης, οι τιμές των AST, προϊόντων αποδόμησης ινώδους (fibrin split products-FSP) και της CRP εμφάνισαν σημαντική συσχέτιση με την επιβίωση.

Η αλκοολική ηπατίτιδα είναι κακός προγνωστικός παράγων σε ασθενείς με κίρρωση, αφού, όταν συνυπάρχει, η συνολική ετήσια θνητότητα είναι 26% έναντι 7% στην κίρρωση χωρίς στεατοηπατίτιδα.

Θεραπευτική αγωγή

Θεραπευτικώς, συνιστάται άμεση διακοπή της χρήσεως αιθυλικής αλκοόλης με τη βοήθεια της οικογένειας, της κοινωνικής υπηρεσίας και ειδικού ψυχιάτρου. Η πλήρης διακοπή του οινοπνεύματος οδηγεί σε υποχώρηση της λιπώδους διήθησης (σε 4-6 εβδομάδες), της φλεγμονής και πιθανόν και του συνδετικού ιστού, γεγονός που έχει μεγάλη σημασία για τη μείωση της πίεσης στο πυλαίο σύστημα.

Η θέση των κορτικοειδών στη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας ήταν για πολλά χρόνια αμφιλεγόμενη. Το ωφέλιμο αποτέλεσμα εκδηλώνεται στις ομάδες με σοβαρή νόσο, δηλαδή σε ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια ή με πτωχή πρόγνωση σύμφωνα με τα διάφορα συστήματα βαθμολογίας της βαρύτητας, ενώ το βλαπτικό αποτέλεσμα προέχει σε ασθενείς με ηπιότερη νόσο, καθώς υφίστανται αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων σε σχέση με τους ασθενείς που δε λαμβάνουν κορτικοειδή. Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση έδωσε αρνητικό γενικό αποτέλεσμα, ενώ ήταν θετική για τη χρήση κορτικοειδών σε όσους είχαν δείκτη Maddrey >32 ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Γενικώς, είναι πλέον αποδεκτό ότι σε ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα και ηπατική εγκεφαλοπάθεια, όταν ο δείκτης

Maddrey είναι >32 ή ο δείκτης MELD >21 , χορηγούνται κορτικοειδή (πρεδνιζολόνη 40 mg/ημέρα για 4 εβδομάδες), εφόσον ο ασθενής δεν παρουσιάζει αιμορραγία πεπτικού ή λοίμωξη. Κορτικοειδή δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με δείκτη Maddrey <32 ή MELD <21 . Οι ασθενείς που παρουσιάζουν πτώση της χολερυθρίνης μετά 6-9 ημέρες θεραπείας, εμφανίζουν σημαντική και παραμένουσα ανταπόκριση και έχουν καλή πρόγνωση. Η θνητότητα στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν πτώση της χολερυθρίνης ήταν 36,8% και 57,9% στις 28 και στις 56 ημέρες, ενώ στους ασθενείς που παρουσίασαν πτώση της χολερυθρίνης κατά 25% η αντίστοιχη θνητότητα ήταν 0% και 11,1%. Δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με κορτικοειδή το 40% των περιπτώσεων αλκοολικής ηπατίτιδας. Πέντε ασθενείς θεραπεύονται για να σωθεί ένας. Βαθμολογία κατά Λίλλη $>0,45$ υποδηλώνει μη ανταπόκριση στα κορτικοειδή και εξάμηνη επιβίωση $<25\%$. Η πρεδνιζολόνη προτιμάται γιατί δε χρειάζεται να μεταβολισθεί στο ήπαρ όπως η πρεδνιζόνη.

Σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα, αιμορραγία πεπτικού ή νεφρική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί τα κορτικοειδή. Ο κίνδυνος για εκδήλωση λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι σημαντικός και απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση.

Το γεγονός της αυξημένης τιμής του TNF- α σε ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα οδήγησε στη χρήση της πεντοξυφυλλίνης. Η πεντοξυφυλλίνη είναι αντι-TNF παράγοντας, αλλά μπορεί να δρα και με άλλο μηχανισμό, γιατί δεν αλλάζει τα επίπεδα της κυτταροκίνης. Χορηγείται ως Tarontal[®], σε χάπια, σε δόση 400 mg 3 φορές την ημέρα, για 28 ημέρες.

Σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν κορτικοειδή και σε ασθενείς με εκδήλωση λειτουργικής νεφρικής ανεπάρκειας («ηπατονεφρικού συνδρόμου») συνιστάται η χορήγησή της. Στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στα κορτικοειδή, η πεντοξυφυλλίνη δε βοηθά. Η συγχορήγηση κορτικοειδών και πεντοξυφυλλίνης δεν αυξάνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Αρχικώς, η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης θεωρήθηκε αντένδειξη για μεταμόσχευση του ήπατος. Όμως, σε ασθενείς που εκδηλώνουν τελικό στάδιο ηπατικής ανεπάρκειας, μπορεί να επιχειρηθεί μεταμόσχευση του ήπατος έπειτα από πλήρη αποχή χρήσης αιθυλικής αλκοόλης διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών. Σε αυτό το διάστημα, μερικοί ασθενείς θα έχουν πεθάνει, ενώ άλλοι θα έχουν

βγει από τη λίστα αναμονής. Έτσι, όσοι δεν έχουν βελτιωθεί στους 3 μήνες της διακοπής της χρήσης αιθυλικής αλκοόλης, δεν αναμένεται να βελτιωθούν και αργότερα, οπότε μπορεί να εκτιμηθεί δυνατότητα μεταμόσχευσης. Η υποτροπή της κατάχρησης μετά τη μεταμόσχευση είναι συχνή (8%-10%).

Σημαντική ασφαλώς είναι και η θεραπευτική αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου, όπως του συνδρόμου στένωσης αιθυλικής αλκοόλης, της αιμορραγίας πεπτικού, της λοίμωξης, του ασκίτη ή της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Σε ασθενείς με ασκίτη χορηγείται άναλος δίαιτα και διουρητικά, με ηπατική εγκεφαλοπάθεια λακτουλόζη και αντιβιοτικά έναντι της ενδογενούς χλωρίδας του εντέρου (ριφαξιμίνη) και με ηπατονεφρικό σύνδρομο λευκωματίνη και τερλιπρεσσίνη. Επίσης, χορηγούνται ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων ή της αντλίας πρωτονίων για την πρόληψη αιμορραγίας του ανώτερου πεπτικού.

Οι ασθενείς βρίσκονται σε κατάσταση υπερκαταβολισμού και είναι καχεκτικοί, γεγονός που επιδεινώνει την πρόγνωση. Η καλή σίτιση είναι επιβεβλημένη. Σε ανορεκτικούς ασθενείς, μπορεί να χορηγηθεί εντερική σίτιση με 2.000 Kcal/ημ., με περιεκτικότητα σε λεύκωμα σε ποσότητα 1,5 γ/kg ακόμη και σε όσους έχουν εκδηλώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Η επιβίωση μπορεί να είναι εφάμιλλη της παρατηρούμενης σε θεραπεία με κορτικοειδή. Επίσης, χορηγούνται βιταμίνες του συμπλέγματος B (προ της χορήγησης υδατανθράκων για την πρόληψη του συνδρόμου Korsakoff) και φυλλικό οξύ (για την αντιμετώπιση πιθανής έλλειψής του).

Οι ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα παρουσιάζουν επιρρέπεια σε λοιμώξεις, αφού τα πολυμορφοπύρνα τους είναι μεν πολλά, αλλά λειτουργικώς υστερούν. Οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται συχνά για την παρουσία βακτηριακής λοίμωξης (πνευμονία, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, ουρολοίμωξη) με τις κατάλληλες παρακλινικές εξετάσεις (καλλιέργειες αίματος, ούρων, ασκίτικού υγρού, ακτινογραφία θώρακος).

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατοπάθεια και σύνδρομο στένωσης, χορηγούνται χλωρομεθειασόλη (Hemineurin[®] ή Distaneurin[®]), μιδαζολάμη (Dormicum[®]) ή λοραζεπάμη (Tavor[®]) λόγω βραχείας ημιπερίοδου ζωής. Όταν επικρατούν ψυχωσικές εκδηλώσεις, χορηγούνται νευροληπτικά φάρμακα (αλοπεριδίνη ή «άτυπα» όπως ολανζαπίνη κ.λπ.). Η χορήγηση baclofen μακροχρονίως μπορεί να βοηθήσει χωρίς να παρουσιάζει ανεπιθύμητες παρενέργειες.

Abstract

Dourakis S. Acute alcoholic hepatitis. Iatrika Analekta, 2014; 4: 1192-1197

Liver disease is responsible for more than 55% of deaths resulting from alcohol abuse, while the prevalence of alcoholic liver disease (ALD) is closely correlated with per capita alcohol consumption. ALD represents a wide range of histological changes ranging from simple steatosis to heavier forms of liver injury including alcoholic hepatitis (AH), cirrhosis and/or the parallel development of hepatocellular carcinoma (HCC). These alterations of the hepatic parenchyma is not necessary reflect distinct stages of the liver disease progression, but rather a continuum relating histological changes that may be observed simultaneously in the same patient. The fact that only 35% of patients with heavy alcohol abuse develop advanced stages of liver disease, suggests that in the pathogenesis of ALD are involved a number of other factors that include gender, obesity, drinking patterns, dietary factors, non-sex-linked genetic factors and smoking. Also, long-term drinking can affect synergistically with hepatitis B or C and/or the human immunodeficiency virus, the non-alcoholic fatty liver disease and hepatic disorders such as hemochromatosis. The diagnosis of ALD is based on a combination of findings, including the history of significant alcohol consumption, the clinical evidence of the concomitant liver injury and the support of the clinical case from the resultant histological, imaging and laboratory findings. The beneficial effect of the AH treatment with corticosteroids, occurs in patients with encephalopathy or with poor prognosis is based on the various grading and prognostic systems of gravity, while the harmful effect is prominent in patients with milder disease, as they manifest an increased risk of infections compared with those not receiving corticosteroids. In patients with alcoholic hepatitis who cannot take corticosteroids for various reasons and in those with the onset of functional renal failure («hepatorenal syndrome») the use of pentoxifylline is recommended.

Βιβλιογραφία

1. Adachi M, Brenner DA. *Clinical syndromes of alcoholic liver disease*. Dig Dis. 2005; 23: 255-263.
2. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, et al. *Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial*. Gastroenterology 2000; 119: 1.637-1.648.
3. Choi G, Runyon BA. *Alcoholic hepatitis: a clinician's guide*. Clinics in liver disease, 2012; 16: 371-385.
4. *EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease*. J Hepatol 2012; 57: 399-420.
5. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, et al. *The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids*. Gut 2007; 56: 1.743-1.746.
6. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, et al. *Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids*. J Hepatol. 2008; 48: 465-470.
7. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, et al. *The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids*. Hepatology 2007; 45: 1.348-1.354.
8. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. *Alcoholic hepatitis*. N Engl J Med 2009; 360: 2.758-2.769.
9. Lucey MR. *Liver transplantation in patients with alcoholic liver disease*. Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society, 2011; 17: 751-759.
10. Ντουράκης ΣΠ. *Νεότερα δεδομένα στην αλκοολική ηπατίτιδα*. Ημέρες Παθολογίας '11, Βιβλίο Πρακτικών. Αθήνα: Γ' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών 2011: p. 178-86.
11. Ντουράκης Σ. *Αλκοολική και μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος*. Κλινική Ηπατολογία, Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα 2005, σελ. 183-206.
12. Ντουράκης Σ.Π. *Σύγχρονες απόψεις στη διάγνωση και στη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας*. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 2010; 1-10.
13. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. *Practice Guideline Committee of the American Association for the Study of Liver D, Practice Parameters Committee of the American College of G. Alcoholic liver disease*. Hepatology. 2010; 51: 307-328.
14. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, et al. *Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis--a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials*. Alimrent Pharmacol Ther 2008; 27: 1.167-1.178.
15. Sohail U, Satapathy SK. *Diagnosis and management of alcoholic hepatitis*. Clinics in liver disease, 2012; 16 (4): 717-736.
16. Soultati A, Dourakis SP, Alexopoulou A, et al. *Predicting utility of a Model for End Stage Liver Disease in Alcoholic Liver Disease*. W J Gastroenterol 2006; 12: 4.020-4.025.
17. Σουλτάτη Α, Ντουράκης Σ.Π. *Η αιτιοπαθογένεια της αλκοολικής ηπατικής νόσου*. Ιατρική 2010; 98: 15-23.
18. Vuppalanchi R, Chalasani N. *Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: selected practical issues in their evaluation and management*. Hepatology 2009; 49: 306-17.

Προσβολή του ήπατος από άλλους ηπατοτρόπους ιούς

Έλενα Βεζαλή

Παθολόγος - Ηπατολόγος, Ηπατολογικό Τμήμα ΥΓΕΙΑ

evezali@hygeia.gr

Εκτός από τους κλασικούς ηπατοτρόπους ιούς για τις μορφές ηπατίτιδας Α-Ε, το ήπαρ δύναται να προσβληθεί και από άλλους ιούς, είτε από συστηματική είτε από εντοπισμένη λοίμωξη. Η ηπατίτιδα είναι συνήθως ήπια και στην κλινική εικόνα επικρατούν οι συστηματικές εκδηλώσεις, παρά ταύτα μπορεί να εξελιχθεί σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα με ηπατική ανεπάρκεια. Σε αυτούς περιλαμβάνονται οι ερπητοϊοί (ιός απλού έρπητα, έρπητα ζωστήρα, ιός Epstein-Barr, μεγαλοκυτταροϊός, ανθρώπινοι ερπητοϊοί 6, 7 και 8), αδενοϊοί, παρβοϊός Β19 και εντεροϊοί. Χαρακτηριστικό γνώρισμα των λοιμώξεων από αυτούς τους ηπατοτρόπους ιούς είναι ότι σε ανοσοεπαρκή άτομα η λοίμωξη είναι συνήθως ήπια και αυτοπεριοριζόμενη. Αντιθέτως, σε ασθενείς με ελαττωμένη ανοσία, όπως λήπτες συμπαγών οργάνων και μυελού των οστών, που λαμβάνουν υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, anti-CD20, anti-TNF ή άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, προκαλούν σοβαρή συστηματική λοίμωξη, δυνητικά θανατηφόρα.

Ανθρώπινοι ερπητοϊοί

Η οικογένεια των ερπητοϊών περιλαμβάνει περίπου 150 μέλη. Στον άνθρωπο έχουν ανιχνευθεί 8 ερπητοϊοί, που κατατάσσονται σε 3 ομάδες (α, β και γ). Χαρακτηριστικό γνώρισμα όλων των ερπητοϊών είναι ότι μετά την αρχική λοίμωξη δεν εκκρίνονται, αλλά παραμένουν σε λανθάνουσα κατάσταση, που αργότερα μπορεί να ενεργοποιηθεί, ειδικά σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

Ερπητοϊοί ομάδας α

► Ιοί απλού έρπητα (HSV-1 και HSV-2). Μεταδίδονται με στενή επαφή διά των βλεννογόνων ή εκδορών του δέρματος. Η αρχική λοίμωξη μπορεί να μη γίνει αντιληπτή και η βαρύτητά της ποικίλλει. Το στόμα και τα χείλη αποτελούν συνήθεις περιοχές λοίμωξης του HSV-1, ενώ ο HSV-2 μεταδίδεται κυρίως με τη σεξουαλική επαφή και εντοπίζεται κυρίως στα γεννητικά όργανα. Την αιμία ακολουθεί σπλαγχνική λοίμωξη και εκδηλώνεται με δερματικές βλάβες, οισοφαγίτιδα, πνευμονία και ηπατίτιδα. Η προσβολή του ήπατος παρατηρείται συχνότερα σε τρεις

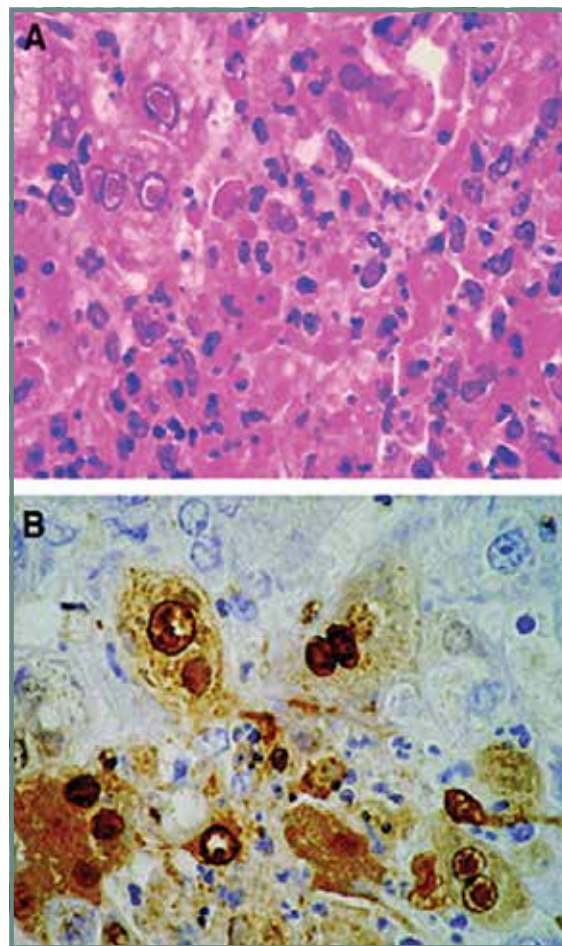
καταστάσεις: εγκυμοσύνη, λοίμωξη του νεογνού και σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα. Ηπατίτιδα από HSV σε ανοσοεπαρκείς ενήλικες είναι σπάνια, παρατηρείται κυρίως σε πρωτολοίμωξη, χωρίς να είναι διευκρινισμένοι οι λόγοι της εμφάνισής της. Στην κλινική εικόνα επικρατούν πυρετός, άλγος δεξιού υποχονδρίου, ίκτερος, τρανσαμινασαιμία και λευκοπενία. Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν τη διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, νεφρική ανεπάρκεια και εγκεφαλοπάθεια. Η διάγνωση είναι δύσκολη λόγω χαμηλής υποψίας, μη ειδικών συμπτωμάτων και απουσίας δερματικών βλαβών στο 40%-70% των περιπτώσεων. Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς η λοίμωξη εκδηλώνεται με εκτεταμένες βλάβες δέρματος και βλεννογόνων, καθώς και προσβολή εσωτερικών οργάνων. Η HSV ηπατίτιδα έχει σημαντική νοσηρότητα, ενώ έχουν αναφερθεί και θανατηφόρα περιστατικά. Η λοίμωξη από τον ιό απλού έρπητα πρέπει να περιλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση στις περιπτώσεις ηπατίτιδας παρουσία συμπτωμάτων ιογενούς λοίμωξης, δυσουρικών ενοχλημάτων και αλλοιώσεων δέρματος και βλεννογόνων, όταν έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια. Η διάγνωση βασίζεται σε χρώση των Ξεσμάτων από την περιοχή των αλλοιώσεων που ανιχνεύει τα γιγαντοκύτταρα ή πυρηνικά έγκλειστα, με απομόνωση του ιού σε ιστοκαλλιέργεια ή με ανίχνευση DNA με PCR. Ιστολογική εικόνα περιλαμβάνει την εκτεταμένη νέκρωση με παρουσία πωσινοφιλικών πυρηνικών εγκλειστών Cowdry τύπου Α (εικόνα 1). Για τη θεραπεία χρησιμοποιείται acyclovir 10 mg/kg ανά 8ωρο i.v. ή εναλλακτικά valacyclovir ή famciclovir.

► Ιός ανεμευλογίας - ζωστήρα (VZV). Ήπια παροδική τρανσαμινασαιμία παρατηρείται στο 28%-50% των παιδιών με ανεμευλογία. Πρωτογενή λοίμωξη σε ανοσοεπαρκή άτομα σπανιότατα οδηγεί σε ηπατίτιδα ή ηπατική ανεπάρκεια. Αντιθέτως, σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς η πρωτογενής λοίμωξη ή επανεργοποίηση του έρπητα ζωστήρα προκαλεί πνευμονία, εγκεφαλίτιδα, παγκρεατίτιδα, παραλυτικό ειλέο και ηπατίτιδα. Πυρετός και δερματικό εξάνθημα δύναται να εμφανιστούν έως και 5 ημέρες αργότερα. Η διάγνωση βασίζεται σε ανίχνευση

DNA του ιού με PCR στο αίμα ή στους ιστούς, καθώς και την ανοσοϊστοχημεία. Η βιοψία ήπατος αναδεικνύει την εκτετασμένη νέκρωση με μικροθρομβώσεις. Για πρόληψη και θεραπεία της λοίμωξης μετά από μεταμόσχευση χρησιμοποιούνται acyclovir ή ganciclovir.

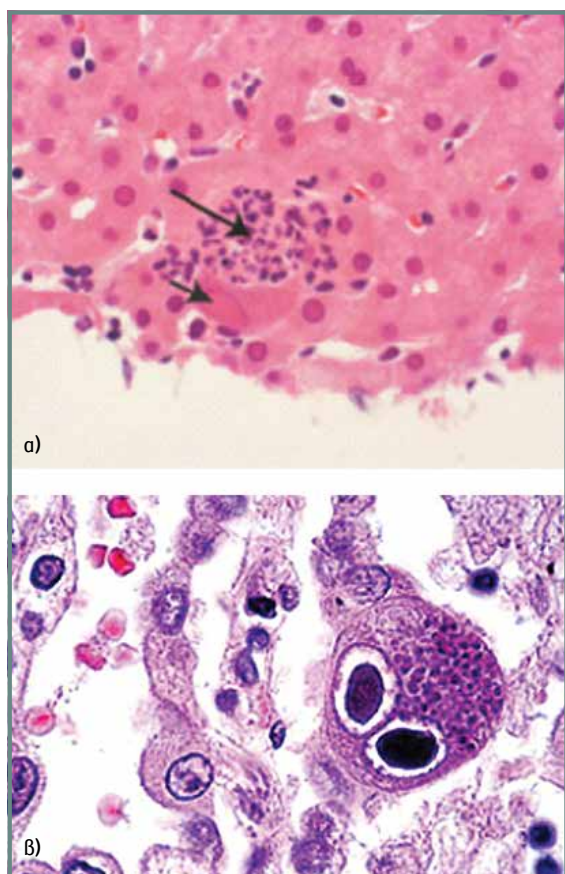
Ερπητοϊοί ομάδας β

► Μεγαλοκυτταροϊός (CMV). Ο CMV ή HHV-5 είναι ο μεγαλύτερος ιός που προσβάλλει τον άνθρωπο (εικόνα 2). Υπολογίζεται ότι το 50%-80% όλων των ενηλίκων έχει μολυνθεί. Μεταδίδεται μέσω στενής έκθεσης, σεξουαλικής επαφής, μεταγίσεων αίματος ή μεταμόσχευσης οργάνων. Μετά την πρωτογενή λοίμωξη παραμένει σε λανθάνουσα κατάσταση στον οργανισμό. Το φάσμα της νόσου κυμαίνεται από ασυμπτωματική λοίμωξη έως σοβαρή συγγενή λοίμωξη των νεογνών από την περιγεννητική μετάδοση ή σοβαρή ευκαιριακή λοίμωξη με πνευμονία, αμφιβληστροειδίτιδα, έλκη πεπτικού και ηπατίτιδα σε ξενιστή με ελαττωμένη ανοσία. Η συχνότερη κλινική εκδήλωση σε ανοσοεπαρκή άτομα είναι σύνδρομο λοιμώδους μονοκυρήνωσης χωρίς κυνάχη και αρνητικά ετερόφυλα αντισώματα. Ηπατοσπληνομεγαλία με ήπια έως μέτρια τρανσαμινασαιμία (88%) και αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης (64%). Σπάνια εκδηλώνεται με σημαντική ηπατομεγαλία, αιμολυτική αναιμία, κοκκιωματώδη ηπατίτιδα, ανικτερική ή ικτερική χολοστατική ηπατίτιδα και θρόμβωση πυλαίας. Η διάγνωση βασίζεται σε ανίχνευση CMV-IgM αντισωμάτων ή τετραπλασιασμό του τίτλου IgG αντισωμάτων, υψηλού τίτλου CMV DNA ή ανίχνευση αντιγόνου pp65 στα λεμφοκύτταρα. Η νόσος συνήθως είναι αυτοπεριοριζόμενη και δε χρειάζεται αντιική αγωγή. Σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς ο CMV προκαλεί σοβαρή διάσπαρτη λοίμωξη. Συγκεκριμένα, αποτελεί τη συχνότερη ευκαιριακή λοίμωξη σε ασθενείς με AIDS, η οποία εκδηλώνεται με αμφιβληστροειδίτιδα, εγκεφαλίτιδα, οισοφαγίτιδα, κολίτιδα, ηπατίτιδα, παγκρεατίτιδα, αλιθισιακή χολοκυστίτιδα και σκληρυντική χολαγγειίτιδα (AIDS χολαγγειοπάθεια). Ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο σπλαχνικής CMV λοίμωξης είναι επίσης οι μεταμοσχευμένοι (λήπτες συμπαγών οργάνων και μυελού των οστών). Η CMV ηπατίτιδα είναι η συχνότερη οργανοειδική επιπλοκή έπειτα από μεταμόσχευση ήπατος. Προσβάλλει κατά μέσο όρο το 11% των ληπτών (26% των οροαρνητικών έναντι 9% των οροθετικών για CMV) και στην πλειοψηφία (70%) οφείλεται σε επανενεργοποίηση της παρελθούσας λοί-



Εικόνα 1. Ενδοκυτταρικά έγκλειστα στην ηπατίτιδα από HSV.

μωξης παρά σε πρωτολοίμωξη. Δύναται να πυροδοτήσει την απόρριψη του μοσχεύματος, η διαφορική διάγνωση από την οποία είναι δύσκολη, αλλά σημαντική, καθώς η ενισχυμένη ανοσοκατασταλτική αγωγή επιδεινώνει τη CMV λοίμωξη. Άλλες επιπλοκές περιλαμβάνουν την υποτροπή της ηπατίτιδας C με ταχύτερη εξέλιξη προς κίρρωση, μυκητίαση και λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα. Η διάγνωση βασίζεται σε βιοψία. Χαρακτηριστικά ιστολογικά ευρήματα στο ήπαρ είναι η διόγκωση ηπατοκυττάρων με παρουσία πολλαπλών πυρηνικών εγκλειστών («μάτι της κουκουβάγιας»), ενεργοποίηση κυττάρων Kupffer, μικροαποστήματα, λεμφοκυτταρική διήθηση των πυλαίων διαστημάτων, πολυεστιακή νέκρωση και χολόσταση (εικόνα 2). Για τη θεραπεία χρησιμοποιούνται ganciclovir, valganciclovir, foscarnet και cidofovir. Φάρμακο εκλογής είναι η ganciclovir, ενώ η διάρκεια αγωγής ποικίλλει αναλόγως ανταπόκρισης. Σε περιπτώσεις ανθεκτικότητας σε ganciclovir χορηγούνται foscarnet ή cidofovir.



Εικόνα 2. (α) CMV ηπατίτιδα. Το μακρύ βέλος δείχνει τη φλεγμονώδη διήθηση και το βραχύ βέλος το πυρηνικό έγκλειστο. (β) «Μάτι της κουκουβάγιας».

► Ανθρώπινοι ερπητοϊοί 6 και 7 (HHV-6 και HHV-7). Οι HHV-6 και HHV-7 είναι λεμφοτρόποι ιοί. Πάνω από το 96% των παιδιών μολύνονται με τον ιό HHV-6 μέχρι την ηλικία των 2 ετών, προκαλώντας αιφνίδιο εξάνθημα, και μέχρι την ηλικία 5-6 ετών με τον ιό HHV-7. Το αίτιο της ηπατίτιδας HHV-6 έχει αποδειχθεί πρόσφατα με ανίχνευση DNA του ιού στο ηπατικό παρέγχυμα με PCR και *in situ* υβριδισμό. Η λοίμωξη μπορεί να επανενεργοποιηθεί μετά τη μεταμόσχευση, όμως η κλινική σημασία αυτής της επανενεργοποίησης είναι αμφίβολη. Μέχρι τώρα υπάρχουν μόνο μερικές αναφορές περιστατικών ηπατίτιδας από ιό HHV-7

Ερπητοϊοί ομάδας γ

► Ιός Epstein-Barr (EBV). Λοιμώξεις από EBV εμφανίζονται σε όλο τον κόσμο και μέχρι την ενηλικίωση περισσότεροι από το 90% των ανθρώπων έχουν προσβληθεί. Είναι η αιτία της λοιμώδους μονοκυρήνωσης, η οποία είναι νόσος των νεαρών ενηλίκων. Μεταδίδεται μέσω

στοματικών εκκρίσεων, σπάνια μέσω στενής επαφής, μετάγγισης αίματος ή μεταμόσχευσης οργάνων. Η περίοδος επώασης διαρκεί 4-6 εβδομάδες. Η νόσος εκδηλώνεται με πυρετό, κυνάγχη, καταβολή, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία και δυσπεπτικά ενοχλήματα. Η συμμετοχή του ήπατος είναι συχνή και κυμαίνεται από ήπια τρανσαμινασαιμία έως -σε μεμονωμένες περιπτώσεις- κεραυνοβόλο ηπατίτιδα. Αύξηση ALT/AST παρατηρείται στο 90% των περιπτώσεων, συνήθως <500 IU/L, πιο ήπια στα παιδιά και σε ενήλικες άνω των 30 ετών και μέτρια αύξηση ALP στο 60%. Η χολερυθρίνη αυξάνεται στο 45% των ασθενών, είτε σε αιμολυτική αναιμία είτε ως χολοστατική ηπατίτιδα (5%-7%), κυρίως σε ενήλικους ασθενείς. Σπάνιες περιπτώσεις ηπατικής προσβολής από EBV περιλαμβάνουν τις κοκκιωματώδη ηπατίτιδα, αυτοάνοση ηπατίτιδα, EBV ηπατίτιδα μετά τη μεταμόσχευση ήπατος και την κεραυνοβόλο ηπατίτιδα σε ανοσοεπαρκή και σε ανοσοκατασταλμένα άτομα (0,21% σε μία σειρά ασθενών με οξεία ηπατική ανεπάρκεια). Επίσης, EBV συσχετίζεται με εμφάνιση λεμφοϋπερπλαστικών νοσημάτων μετά τη μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων. Η διάγνωση της ηπατίτιδας από EBV βασίζεται σε κλινική εικόνα, ορολογία (ετερόφυλα αντισώματα, EBV-IgM και IgG αντισώματα, anti-VCA, πρώιμο αντιγόνο, αντιγόνο EBVNA), χαρακτηριστική ιστολογική εικόνα (ήπια διόγκωση των ηπατοκυττάρων, σφαιροειδή εκφύλιση, πλειόμορφη λεμφοκυτταρική διήθηση των πυλαίων διαστημάτων, σπάνια χολόσταση) και ανίχνευση DNA του ιού με PCR στο ήπαρ. Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για EBV. Acyclovir και ganciclovir καταστέλλουν τον ιό *in vitro*, αλλά όχι *in vivo*. Η μεταάνάλυση 5 τυχαίοποιημένων ελεγχόμενων μελετών σε ασθενείς με σοβαρή λοιμώδη μονοκυρήνωση δεν ανέδειξε κλινικό αποτέλεσμα. Μέχρι τώρα acyclovir και ganciclovir χρησιμοποιήθηκαν σε σοβαρή ηπατίτιδα από EBV μετά τη μεταμόσχευση ήπατος.

Άλλοι ιοί

Η ηπατική συμμετοχή στο πλαίσιο συστηματικής νόσου είναι δυνατόν να παρατηρηθεί σε λοιμώξεις από παρβοϊό B19 (κυρίως σε περιστατικά με απλαστική αναιμία), εντεροϊούς (Coxsackie και Echo), αδενοϊούς, ιλαρά και ερυθρά. Οι λοιμώξεις αυτές είναι ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες σε άτομα φυσιολογικής ανοσίας, ενώ σε ανοσοκατεσταλμένους έχουν αναφερθεί περιστατικά οξείας ηπατικής ανεπάρκειας.

Abstract

Vezi E. Systematic viral infections producing hepatitis. Iatrika Analekta, 2014; 4: 1198-1201

The classic hepatotropic viruses, hepatitis A through E, are not the only viral agents able to infect the liver. Other systemic viruses may cause hepatic injury that can range from mild and transient elevation of aminotransferases to acute hepatitis and occasionally acute liver failure and fulminant hepatitis. The clinical presentation may be indistinguishable from that associated with classic hepatotropic viruses. These agents include cytomegalovirus; Epstein-Barr virus; herpes simplex virus; varicella-zoster virus; human herpesvirus 6, 7, and 8; human parvovirus B19; adenoviruses among others. Wide spectrums of clinical syndromes are associated with cytomegalovirus disease. Unique clinical syndromes may present in neonates, young adults and immunocompromised hosts infected with cytomegalovirus. Cases of fulminant hepatitis have been reported in both immunocompromised and immunocompetent hosts infected with Epstein Barr virus. Occasionally, these patients with acute hepatic failure may need liver transplantation. Herpes simplex viruses may involve the liver in neonatal infections, pregnancy, immunocompromised hosts and occasionally, immunocompetent adults. Varicella-Zoster virus has also been associated with severe acute hepatitis and fulminant hepatitis in adults. The drug of choice for these conditions is intravenous acyclovir. These may also need liver transplantation in the more severe forms of clinical presentation. Typical liver biopsy findings can be useful in determining the diagnosis of these viral infections. Human herpesviruses 6, 7, and 8, human parvovirus B19, adenoviruses, measles, rubella and enetroviruses can also be present with features of acute liver injury and occasionally as fulminant hepatitis. It is important to consider these viruses as possible etiologic agents in patients who have acute liver injury and their serologic markers for the classic hepatotropic viruses are not indicative of an active infection.

Βιβλιογραφία

1. Biglino A, Rizzetto M. *Systematic virosis producing hepatitis*. Textbook of Hepatology. From Basic science to clinical practice. Chapter 9, pp. 957-973. Blackwell Publishing 2007.
2. Gallegos-Orozco JF, Rakela-Br dner J. *Hepatitis viruses: not always what it seems to be*. Rev Med Chile 2010; 138: 1.302-1.311.
3. Taylor G. Cytomegalovirus. Am Fam Physician 2003; 67: 519-524, 526.
4. Razonable RR. *Cytomegalovirus infection after liver transplantation: current concepts and challenge*. WJG 2008; 14 (31): 4.849-4.860.
5. Mellinger JL, Rossaro L, Naugler WE, et al. *Epstein-Barr virus (EBV) related acute liver failure: a case series from the US Acute Liver Failure Study Group*. Dig Dis Sci 2014; 59 (7): 1.630-1.637.

Εξωηπατικές εκδηλώσεις χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας

Ειρήνη Ι. Ρηγοπούλου

Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

eirigoroulou@med.uth.gr

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) και της ηπατίτιδας C (HCV) έχει συσχετιστεί με εξωηπατικές εκδηλώσεις από τη δεκαετία του 1990. Το φάσμα και η βαρύτητα των εξωηπατικών εκδηλώσεων ποικίλλουν, με κάποιες από αυτές να έχουν αυξημένη θνησιμότητα. Η αναγνώρισή τους συχνά μπορεί να μην είναι εύκολη, δεδομένου ότι μπορεί να μην υπάρχει συμπτωματολογία που να παραπέμπει στην ύπαρξη ηπατικού νοσήματος. Πρόσφατα υπήρξαν αναφορές που σχετίζουν τη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Ε με εξωηπατικές εκδηλώσεις.

Η παθογένεια των εξωηπατικών εκδηλώσεων στις χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες δεν είναι σαφής, αν και φαίνεται να ενοχοποιούνται ανοσολογικά επαγόμενοι μηχανισμοί, όπως η εναπόθεση κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων, ο σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων σε συγκεκριμένους ιστούς επαγόμενος από ιικά αντιγόνα, καθώς και η άμεση δράση από τον πολλαπλασιασμό των ιών σε εξωηπατικούς ιστούς.

Χρόνια ηπατίτιδα Β

Η χρόνια ηπατίτιδα Β έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση οζώδους πολυαρτηρίτιδας, σπειραματονεφρίτιδας, μικτής κρουσφαιριναιμίας και δερματικών βλαβών. Οι εξωηπατικές εκδηλώσεις στη χρόνια ηπατίτιδα Β είναι σπανιότερες

απ' ό,τι στην οξεία φάση της νόσου. Η επίπτωση των εξωηπατικών εκδηλώσεων στους ασθενείς με HBV λοίμωξη ανέρχεται περίπου στο 20%. Σε μελέτη 190 ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη, το 16% εμφάνισε τουλάχιστον μία εξωηπατική εκδήλωση σχετιζόμενη με τον ιό. Συχνότερες ήταν οι αισθητικοκινητικές διαταραχές (5%), οι μυαλγίες (3%), το σύνδρομο sicca (3%) και οι αρθραλγίες (3%).

Η οζώδης πολυαρτηρίτιδα είναι σπάνια, συστηματική αγγειίτιδα των μικρού και μεσαίου μεγέθους αρτηριών, η οποία μπορεί να προσβάλει τους νεφρούς, τις αρθρώσεις, τους μύς, τα περιφερικά νεύρα, το γαστρεντερικό σύστημα και το δέρμα, ενώ σπανιότερα προσβάλλονται η καρδιά και το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ). Η προσβολή των νεφρών, του γαστρεντερικού, της καρδιάς και του ΚΝΣ έχουν κακή πρόγνωση. Παρά τη θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή, ανοσοκατασταλτικά και από του στόματος αντιικά για τον HBV, η πενταετής επιβίωση αναφέρεται ότι είναι 45%.

Η σπειραματονεφρίτιδα (ΣΝ) σχετιζόμενη με την HBV λοίμωξη παρατηρείται κυρίως στα παιδιά και σε ενδημικές περιοχές για τον ιό. Η επίπτωση της ΣΝ, οι παράγοντες κινδύνου και η φυσική ιστορία της νόσου στους ασθενείς με HBV λοίμωξη δεν είναι σαφή. Στα παιδιά η φυσική ιστορία της νόσου είναι ήπια και συχνά αυτοπεριοριζό-

Πίνακας 1	HCV λοίμωξη και συσχέτισή της με εξωηπατικές εκδηλώσεις	
	Ισχυρή συσχέτιση	Πιθανή συσχέτιση
Μικτή κρουσφαιριναιμία και επιπλοκές	<ul style="list-style-type: none"> ▶ λευκοκυτταρική αγγειίτιδα ▶ μεμβρανοϋπερπλαστική ΣΝ ▶ περιφερική νευροπάθεια 	Έλκος κερατοειδούς (έλκος Mooren)
Σιαλαδετίτιδα		Ομαλός λειχήνας
Non-Hodgkin λέμφωμα από Β κύτταρα		Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II
Οξεία διαλείπουσα πορφύρα		Αγγειίτιδα (οζώδης πολυαρτηρίτιδα, μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα)
ΣΝ ανεξάρτητη από κρουσφαιριναιμία		Θυρεοειδοπάθεια
Παραγωγή αυτοαντισωμάτων (RF, ANA, SMA, ATG, ACL)		Πνευμονική ίνωση
		Αυτοάνοση θρομβοπενία

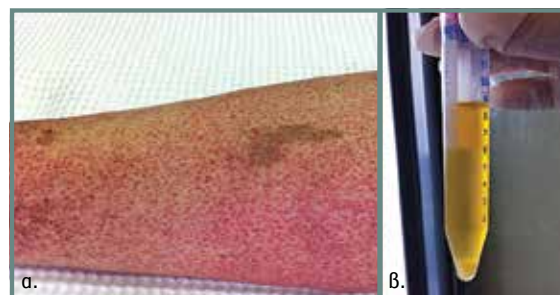
μενη, ενώ στους ενήλικες έχει συνήθως χρόνια πορεία και συχνά χωρίς θεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε τελικό σταδίου νεφρική νόσο. Ο συχνότερος τύπος, κυρίως στα παιδιά, είναι η μεμβρανώδης ΣΝ, ενώ σπανιότερη είναι η μεμβρανοϋπερπλαστική και η IgA νεφροπάθεια. Η βιβλιογραφία υποστηρίζει το ρόλο της αντιικής θεραπείας, είτε με ιντερφερόνη-α είτε με τη μακροχρόνια χορήγηση νεότερων από του στόματος αντιικών, στους ασθενείς με HBV-σχετιζόμενη ΣΝ, αν και λείπουν δεδομένα που να αφορούν αποκλειστικά στη θεραπεία ασθενών με ΣΝ. Μια μεταανάλυση, που συμπεριλάμβανε 84 ασθενείς από 6 κλινικές μελέτες, έδειξε ότι η αποτελεσματική αντιμετώπιση της ιαμίας από τον HBV σχετίστηκε με ύφεση του νεφρωσικού συνδρόμου, υποδεικνύοντας παράλληλα το ρόλο του ιού στην παθογένεια της ΣΝ.

Η μικτή κρουσφαιριναιμία (ΜΚ), που περιλαμβάνει την τύπου II (μονοκλωνική IgM και πολυκλωνική IgG) και την τύπου III (πολυκλωνική IgM και πολυκλωνική IgG) κρουσφαιριναιμία έχει συσχετιστεί με τη χρόνια HBV λοίμωξη, αν και σε πολύ μικρότερο βαθμό από τη χρόνια λοίμωξη από τον HCV (βλ. κατωτέρω). Οι κρουσφαιρίνες είναι ανοσοσφαιρίνες που καθιζάνουν σε θερμοκρασία 37°C και διαλύονται εκ νέου στους 37°C. Η μειοψηφία των ασθενών θα παρουσιάσει συμπτωματολογία συστηματικής αγγειίτιδας, με χαρακτηριστικά προσβολή κυρίως μικρού μεγέθους αγγείων, η βλάβη των οποίων προκαλείται από την εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων στο τοίχωμά τους και στη συνέχεια ενεργοποίηση της οδού του συμπληρώματος. Παθογενετικά οφείλεται σε κλωνική έκπτυξη Β-κυττάρων, που παράγουν ρευματοειδή παράγοντα. Τα συχνότερα συμπτώματα είναι αγγειιτιδικό εξάνθημα με αρθραλγίες και αδυναμία. Λιγότερο συχνά οι ασθενείς παρουσιάζουν συμπτώματα πολυνευροπάθειας (κινητικού ή και αισθητικού τύπου) και σπανιότερα προσβολή του ΚΝΣ, του γαστρεντερικού και των νεφρών. Θεραπεία του HBV με αντιικά σχετίζεται συνήθως με ύφεση των συμπτωμάτων που συνδέονται με την κρουσφαιριναιμία.

Χρόνια ηπατίτιδα C

Περίπου 40% των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη θα εμφανίσουν τουλάχιστον μία εξωηπατική εκδήλωση κατά τη διάρκεια της πορείας της νόσου. Οι νοσολογικές οντότητες για τις οποίες υπάρχει ισχυρή ή πιθανή συσχέτιση με τη λοίμωξη από τον HCV παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

Είναι γνωστό από τη δεκαετία του 1990 ότι έως και



Εικόνα 1. (α) Αγγειιτιδικό εξάνθημα στο πλαίσιο κρουσφαιριναιμίας σε ασθενή με χρόνια HCV λοίμωξη. (β) Ανίχνευση κρουσφαιρινών στον ίδιο ασθενή έπειτα από κατάλληλη επεξεργασία του δείγματος και φύλαξή του στους 4°C για 7 μέρες.

το 90% των ασθενών με μικτή κρουσφαιριναιμία έχουν ανιχνεύσιμο HCV-RNA. Παράλληλα, ο επιπολασμός της κρουσφαιριναιμίας στους ασθενείς με HCV λοίμωξη κυμαίνεται ανάλογα με την περιοχή στο 0%-59%. Η μέχρι τώρα έρευνα έχει δείξει ότι παράγοντες που σχετίζονται με την πιθανότητα ανάπτυξης κρουσφαιριναιμίας είναι ο γονότυπος 2 του ιού και ο HLA απλότυπος B8 DR3. Από τους ασθενείς με HCV λοίμωξη μόνο το 5%-10% θα εμφανίσει συμπτώματα από την προσβολή διαφόρων οργάνων, με ποικίλλουσα βαρύτητα. Παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων στους ασθενείς που έχουν κρουσφαιριναιμία, είναι κυρίως το γυναικείο φύλο, η μεγάλη ηλικία και η αυξημένη ίνωση του ήπατος, που συνεπάγεται μεγάλη διάρκεια λοίμωξης.

Η πιο συχνή εκδήλωση είναι η ψηλαφητή πορφύρα (έως 90% των περιπτώσεων) (εικόνα 1α) σε συνδυασμό με αδυναμία και αρθραλγίες. Σπανιότερες εκδηλώσεις από το δέρμα είναι το φαινόμενο Raynaud, η δικτυωτή πελίωση και έλκη στα κάτω άκρα. Προσβολή των νεφρών στην πορεία της νόσου περιγράφεται περίπου στο 30% των ασθενών, ενώ στο 20% αυτών είναι η πρώτη κλινική εκδήλωση. Ο πιο συχνός τύπος νεφρικής προσβολής είναι η μεμβρανοϋπερπλαστική ΣΝ, που στην πλειοψηφία των ασθενών έχει ήπια πορεία. Από τον εργαστηριακό έλεγχο παρατηρείται πρωτεϊνουρία (νεφρικού τύπου στο 14% και νεφρωσικού τύπου στο 21%) και μικροσκοπική αιματοουρία. Σε μια μελέτη, τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια παρουσίασε το 14% μετά από 6 έτη παρακολούθησης. Προσβολή του νεφρικού συστήματος έχει παρατηρηθεί στο 17%-60% των ασθενών με κρουσφαιριναιμία και συνήθως παρουσιάζεται ως αισθητικού τύπου νευροπάθεια των κάτω άκρων με παραισθησίες και αίσθημα καύσου, ενώ οι κινητικού τύπου διαταραχές ακολουθούν έπειτα από μήνες ή χρόνια.

Η προσβολή του ΚΝΣ είναι σπάνια.

Η χρόνια ΗCV λοίμωξη έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση non-Hodgkin λεμφώματος από Β κύτταρα. Παθογενετικά έχει ενοχοποιηθεί ο λεμφοτροπισμός του ιού. Ο συνεχής αντιγονικός ερεθισμός μπορεί να οδηγήσει σε κλωνική έκπτυξη των Β κυττάρων και σε ανάπτυξη λεμφώματος από Β κύτταρα. Αντι-ΗCV θετικοί ασθενείς έχουν διπλάσιο κίνδυνο εμφάνισης non-Hodgkin λεμφώματος σε σχέση με αντι-ΗCV αρνητικούς μάρτυρες, ενώ ο σχετικός κίνδυνος αυξάνεται κατά 35 φορές περίπου σε ασθενείς με χρόνια ΗCV λοίμωξη και κρουσφαιριναιμία.

Εργαστηριακά, οι ασθενείς με κρουσφαιριναιμία μπορεί να παρουσιάσουν διαταραχές της ηπατικής ή της νεφρικής λειτουργίας. Από το λοιπό έλεγχο συχνά ανιχνεύονται χαμηλά επίπεδα συμπληρώματος και αυξημένοι τίτλοι RF. Η ανίχνευση των κρουσφαιρινών (εικόνα 1β) είναι δύσκολη και η κακή διαχείριση του δείγματος μετά την αιμοληψία μπορεί να ευθύνεται για τυχόν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα. Δεν υπάρχουν διεθνώς αποδεκτά κριτήρια για την ανίχνευση των κρουσφαιρινών.

Η ανακάλυψη του υψηλού επιπολασμού του ΗCV σε ασθενείς με κρουσφαιριναιμία έχει οδηγήσει σε αλλαγή στη θεραπευτική αντιμετώπισή τους. Σε ασθενείς με ήπιας-μέτριας βαρύτητας κρουσφαιριναιμία συνιστάται η προσπάθεια καταστολής του ιικού πολλαπλασιασμού με αντιική θεραπεία. Έχει δοκιμαστεί με πολύ καλή αποτελεσματικότητα ο συνδυασμός πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης-α (Peg-IFN-α) με ριμπαβιρίνη, που έχει συσχετιστεί όχι μόνο με μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση σε μεγάλο ποσοστό των ασθενών, αλλά και με ομαλοποίηση των επιπέδων C3 και C4 και με εξαφάνιση των κρουσφαιρινών (80% και 56% αντίστοιχα σε μια μελέτη). Υπάρχουν ελάχιστα μέχρι τώρα δεδομένα από τη χρήση των τριπλών συνδυασμών με άμεσα δρώντα αντιικά. Η χρήση μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του CD20 (Rituximab) έχει δοκιμαστεί σε

ασθενείς με σοβαρή αγγειίτιδα, περιφερική νευροπάθεια ή ΣΝ ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοστεροειδών. Η πλάσμαφαίρεση παραμένει θεραπεία διάσωσης για ασθενείς με απειλητικό για τη ζωή σύνδρομο υπεργλυκιδότητας.

Ασθενείς με χρόνια ΗCV λοίμωξη μπορεί να εμφανίσουν εξωπατικές εκδηλώσεις ανεξάρτητες από την παρουσία κρουσφαιριναιμίας. Από το δέρμα η όψιμη δερματική πορφύρα αναφέρεται σε λιγότερο από το 5% των ασθενών με χρόνια ΗCV λοίμωξη. Αντίθετα, ο επιπολασμός της ΗCV λοίμωξης σε ασθενείς με όψιμη δερματική πορφύρα έχει βρεθεί υψηλός (έως 50%), κυρίως στη Νότια Ευρώπη. Κλινικά οι ασθενείς εμφανίζουν φωτοευαισθησία, ευθρυπτότητα του δέρματος, φυσαλίδες και πομφόλυγες και σε χρόνια μορφή αφήνουν ουλή. Φαίνεται να υπάρχει ισχυρή συσχέτιση με τον γονότυπο 1b και την παρουσία κίρρωσης. Σε επιμέρους αναφορές περιστατικών οι βλάβες εξαφανίζονται με τη χορήγηση IFN-α, αλλά η αποτελεσματικότητά της δεν έχει δοκιμαστεί σε κλινικές μελέτες. Η χρόνια ΗCV λοίμωξη έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ομαλού λειχήνα. Ιστολογικά χαρακτηρίζεται από διήθηση από ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα, που πιθανόν να δείχνει ότι ο ΗCV μπορεί να αποτελεί τον παράγοντα που επάγει την ανοσιακή απάντηση έναντι ενός επίτοπου κοινού για τα βασικά κύτταρα της επιδερμίδας. Η θεραπεία με IFN-α έχει αντικρουόμενα αποτελέσματα.

Έχει περιγραφεί ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της ΗCV λοίμωξης και της παρουσίας συνδρόμου Sjögren. Ιστολογικά έχει περιγραφεί λεμφοκυτταρική σιαλαδενίτιδα, αλλά ανιχνεύονται σπανιότερα anti-SSA/Ro και anti-SSB/La αντισώματα σε σχέση με το πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren, ενώ περιγράφεται λιγότερο συχνά ξηροστομία και άλλα συμπτώματα του συνδρόμου. Η παθογένεια του συνδρόμου δεν είναι σαφής. Επίσης δεν έχει μελετηθεί αν η θεραπεία με IFN-α μπορεί να επιδράσει στο σύνδρομο αυτό.

Abstract

Rigopoulou I. Extrahepatic manifestations of chronic viral hepatitis. Iatrika Analekta, 2014; 4: 1202-1205

Infections with hepatitis B (HBV) and hepatitis C virus (HCV) have long been associated with involvement of organs outside the liver. Approximately 20% of HBV and 40% of HCV patients will develop at least one extrahepatic manifestation during the course of chronic infection, though the exact prevalence of individual conditions remains to be defined. The clinical presentation of extrahepatic manifestations ranges from mild to severe with significant morbidity and even mortality. The recognition of these manifestations is of paramount importance, especially in cases where signs of overt liver disease are lacking, since early diagnosis could result in timely treatment and possible survival improvement in these patients. It is generally accepted that the cause of these manifestations is mainly immune mediated. Well recognized syndromes associated with chronic hepatitis B are polyarteritis nodosa (PAN), glomerulonephritis (GN), skin rash and mixed cryoglobulinemia (MC). PAN is a rare complication, affecting small- and medium-sized vessels of multiple organs with devastating consequences. GN is more common in children and has usually a benign course, while in adults the disease is more persistent, often progressing to renal failure. Membranous GN is the most common type. Chronic hepatitis C has been long associated with numerous non-hepatic manifestations. For some of them the association is well established, like MC, Sjögren syndrome, porphyria cutanea tarda, GN and lymphoproliferative disorders. For others, like lichen planus, corneal ulcers, type II diabetes, systemic vasculitis and autoimmune thrombocytopenia the association is probable. MC is commonly found in patients with chronic HCV infection, though only the minority of them will present with features of systemic vasculitis, including purpura, Raynaud's syndrome, GN and neuropathy. Non-Hodgkin's lymphoma can be a late complication of MC in these patients. In patients with mild-moderate vasculitis syndromes a combination of pegylated-IFN α with ribavirin is the current standard of care. Combination with new direct-acting antiviral agents seems to be a promising option for these patients. Rituximab, an anti-CD20 monoclonal Ab, alone or in combination with short course of corticosteroids has been used in patients with severe cryoglobulinaemic vasculitis, including peripheral neuropathy and GN.

Βιβλιογραφία

1. Han SH. *Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis B*. Clin Liver Dis. 2004; 8 (2): 403-418.
2. Fabrizi F, Dixit V, Martin P. *Meta-analysis: anti-viral therapy of hepatitis B virus-associated glomerulonephritis*. Aliment Pharmacol Ther. 2006 Sep 1; 24 (5): 781-788.
3. Zignego AL, Piluso A, Giannini C. *HBV and HCV chronic infection: autoimmune manifestations and lymphoproliferation*. Autoimmun Rev. 2008 Dec; 8 (2): 107-111.
4. Ferri C, Sebastiani M, Giuggioli D, et al. *Mixed cryoglobulinemia: demographic, clinical, and serologic features and survival in 231 patients*. Semin Arthritis Rheum. 2004 Jun; 33 (6): 355-374.
5. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. *Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients*. The GERMIVIC. Medicine (Baltimore). 2000; 79 (1): 47-56.
6. Ramos-Casals M, Stone JH, Cid MC, et al. *The cryoglobulinaemias*. Lancet 2012; 379: 348-60.
7. Pietrogrande M, De Vita S, Zignego AL, et al. *Recommendations for the management of mixed cryoglobulinemia syndrome in hepatitis C virus-infected patients*. Autoimmun Rev 2011; 10: 444-454.
8. Saadoun D, Resche Rigon M, Thibault V, et al. *Peg-IFN α /ribavirin/protease inhibitor combination in hepatitis C virus associated mixed cryoglobulinemia vasculitis: results at week 24*. Ann Rheum Dis 2014; 73 (5): 831-837.
9. Marcucci F, Mele A. *Hepatitis viruses and non-Hodgkin lymphoma: epidemiology, mechanisms of tumorigenesis, and therapeutic opportunities*. Blood, 2011; 117: 1.792-1.798.

Σύγχρονες εξελίξεις στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C

Ελένη Μπίνα

Παθολόγος, Ιπποκράτειο ΓΝΑ

elenibina@yahoo.gr

Σπήλιος Μανωλακόπουλος

Επίκουρος Καθηγητής ΕΚΠΑ

smanolak@med.uoa.gr

Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C αποτελεί σοβαρότατο πρόβλημα υγείας, αφού φαίνεται ότι έχει μολύνει περισσότερα από 170 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Οι κυριότεροι τρόποι μετάδοσης του ιού είναι η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών, η συχνή εναλλαγή ερωτικών συντρόφων, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό αφορά στους επαγγελματίες στο χώρο της υγείας και την κάθετη μετάδοση από μητέρα σε παιδί. Ο ιός ταυτοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1989 και ως εκ τούτου πολλές περιπτώσεις μετάδοσης αφορούν σε μεταγίσεις παραγώγων αίματος. Πρόκειται για ένα RNA-ιό που πολλαπλασιάζεται μέσα στα ηπατοκύτταρα και η ετερογένειά του έχει ως αποτέλεσμα την ύπαρξη έξι διαφορετικών γονοτύπων. Στους ασθενείς με ηπατίτιδα C υπολογίζεται ότι το 15%-25% αυτοϊάται αποβάλλοντας από τον οργανισμό του τον ιό εντός 2-6 μηνών, το 75%-85% αναπτύσσει μακροχρόνια λοίμωξη, το 70% αναπτύσσει χρόνια ηπατική νόσο, το 5%-15% εμφανίζει κίρρωση έπειτα από 20-30 χρόνια, ενώ ποσοστό άνω του 3% πεθαίνει από τις επιπτώσεις της χρόνιας ηπατικής νόσου - δηλαδή από κίρρωση ή ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Σημειώνεται ότι η ταυτόχρονη ύπαρξη ηπατίτιδας B και του ιού HIV στους ασθενείς (κάτι που δεν είναι σπάνιο) επιταχύνει την εξέλιξη της ηπατικής νόσου προς κίρρωση, όπως και η κατάχρηση αλκοόλ.

Από πρόσφατη τηλεφωνική έρευνα στο γενικό πληθυσμό εκτιμάται ότι η λοίμωξη αφορά στο 1,9% των κατοίκων της Ελλάδος και από αυτούς οι μισοί περίπου έχουν λάβει θεραπεία.

Το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση της νόσου το 1991 ήταν και συνεχίζει να είναι η ιντερφερόνη. Το ποσοστό της ιολογικής ανταπόκρισης στη θεραπεία μέχρι το 1998 παρέμενε αρκετά μικρό (<10%).

Την ίδια χρονιά η προσθήκη της ριμπαβιρίνης και λίγο αργότερα η είσοδος του πεγκυλιωμένου μορίου αύξησε τα ποσοστά της ανταπόκρισης στο 40%-50% περίπου. Η κίρρωση, οι γονότυποι 1 και 4, το μεταβολικό σύνδρομο και ο διαβήτης, η μαύρη φυλή αποτελούσαν αρνητικούς

παράγοντες για ευνοϊκή έκβαση της θεραπείας. Από την άλλη το σχήμα εμφανίζει και πληθώρα παρενεργειών, όπως γριπώδη συνδρομή, μυελοκαταστολή, κατάθλιψη, ευερεθιστότητα και διαταραχές του θυρεοειδούς αδένου που όχι σπάνια οδηγούν σε διακοπή ή μείωση της δοσολογίας των φαρμάκων.

Το 2011-2012, στην Ελλάδα, δύο νέοι παράγοντες με διαφορετικό τρόπο δράσης (αναστολείς της NS3 πρωτεάσης του ιού) το bocoprevir και το telaprevir προστέθηκαν στη φαρέτρα της αντιμετώπισης της νόσου, πάντα συνχορηγούμενα με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη. Το νέο σχήμα αφορά μόνο σε ασθενείς με γονότυπο 1 και ανεβάζει το ποσοστό ανταπόκρισης στο 70%-80%.

Τα φάρμακα χορηγούνται με διαφορετικό σχήμα. Η τελαπρεβίρη για τους πρώτους 3 μήνες μαζί με την Peg-IFN και ριμπαβιρίνη και ακολούθως συνεχίζεται το διπλό σχήμα για 6 ή 12 μήνες. Η μοσεπρεβίρη ξεκινά μετά από 1 μήνα χορήγησης διπλού σχήματος (lead-in φάση) μέχρι να συμπληρωθούν 6-12 μήνες. Τα σχήματα έχουν επίσης και κανόνες διακοπής, οι οποίοι βοηθούν στην έγκαιρη διακοπή της θεραπείας σε εκείνους που έχουν ελάχιστες ή μηδαμινές πιθανότητες ανταπόκρισης.

Επίσης με τα νέα σχήματα παρατηρήθηκε και αύξηση των ανεπιθύμητων παρενεργειών. Ναυτία, εξάνθημα, αναιμία, κνησμός και διάρροια είναι οι συχνότερες από τις παρενέργειες της τελαπρεβίρης και αναιμία και δυσγευσία της μοσεπρεβίρης. Το ποσοστό των ασθενών που θα αναγκαστεί να διακόψει τη θεραπεία λόγω παρενεργειών ανέρχεται στο 20%-35% περίπου. Σημειώτεον ότι μερικές από τις παρενέργειες ήταν τόσο σοβαρές που οι ασθενείς κατέληξαν. Σε γαλλική πολυκεντρική μελέτη υπήρξε το συμπέρασμα ότι οι κίρρωτικοί ασθενείς με προχωρημένη νόσο, όπως αυτό καταγράφεται από τις χαμηλές τιμές αιμοπεταλίων (<100.000 κκx) και της αλβουμίνης ορού (<3,5g/dl) δεν θα πρέπει να ξεκινούν θεραπεία γιατί ο κίνδυνος να αναπτύξουν σοβαρή παρενέργεια ή να πεθάνουν ξεπερνά το 50%.

Τα νέα σχήματα

Το 2014 φαίνεται να είναι η χρονιά των μεγάλων εξελίξεων στην αντιμετώπιση της HCV λοίμωξης θέτοντας έτσι νέους προβληματισμούς και ερωτήματα. Τα νέα σχήματα εκκρίνουν τον ιό σε όλους πρακτικά τους ασθενείς και το πρόβλημα πλέον μετατίθεται στη διαχείριση του κόστους από τις κυβερνήσεις.

Πιο συγκεκριμένα τρεις νέοι από του στόματος χορηγούμενοι παράγοντες, το Sofosbuvir, το Simeprevir και το Daclatasvir, έλαβαν άδεια έγκρισης και εισήλθαν στην αγορά δημιουργώντας νέα θεραπευτικά σχήματα, με ή χωρίς ιντερφερόνη. Έτσι, για πρώτη φορά στην ιστορία της HCV λοίμωξης έχουμε θεραπευτικές επιλογές χωρίς ενέσιμο χορήγηση ιντερφερόνης, με μικρότερη διάρκεια θεραπείας και υψηλά ποσοστά ίασης.

Το Sofosbuvir (Sovaldi) είναι αναστολέας πολυμεράσης και μαζί με το συνδυασμό Peg-IFN+Ριμπαβιρίνη για 12 εβδομάδες έχει εγκριθεί ως πρώτη επιλογή για ασθενείς με λοίμωξη από γονότυπο 1,4-6 με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης Neutrino. SVR (Sustained Virological Response) πέτυχε το 93% μη κίρρωτικών ασθενών και το 80% κίρρωτικών ασθενών.

Τρεις μελέτες αφορούσαν σε ασθενείς με γονότυπο 2 και 3 (Fusion, Fission, Positron). Στη μελέτη FISSION ο συνδυασμός Sofosbuvir+RBV σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 2 και 3 πέτυχε SVR 67%. Το ποσοστό SVR12 ήταν χαμηλότερο στους ασθενείς με γονότυπο 3 (56%) από ό,τι σε ασθενείς με γονότυπο 2 (97%). Η μελέτη FUSION αφορά σε ασθενείς με ιστορικό αποτυχίας σε σχήμα ιντερφερόνης που έλαβε συνδυασμό Sofosbuvir (400 mg/ημερ.)+RBV(1.000-1.200 mg/ημερ.) για 12 ή 16 εβδομάδες. Το 1/3 περίπου των ασθενών ήταν κίρρωτικοί. SVR πέτυχε το 50% των ασθενών με 12 εβδομάδες θεραπείας και το 73% με 16 εβδομάδες θεραπείας. Η

λοίμωξη με γονότυπο 3 και η παρουσία κίρρωσης ήταν παράμετροι πτωχότερης ανταπόκρισης. Η παράταση όμως της θεραπείας για 16 εβδομάδες φάνηκε ότι βελτιώνει την αποτελεσματικότητα χωρίς αύξηση των παρενεργειών. Τέλος, η μελέτη POSITRON έδειξε ότι ο συνδυασμός Sofosbuvir (400 mg/ημερ.)+RBV(1.000-1.200 mg/ημερ.) για 12 εβδομάδες επιφέρει SVR στο 78% των ασθενών. Και εδώ τα αποτελέσματα στους ασθενείς με γονότυπο 2 ήταν καλύτερα από αυτά του γονότυπου 3 (93% έναντι 61% αντίστοιχα).

Σε ασθενείς με κίρρωση και γονότυπο 3 ο συνδυασμός PegIFN + RBV + Sofosbuvir εξασφαλίζει καλύτερα αποτελέσματα (SVR=83%).

Το Simeprevir αποτελεί δεύτερης γενιάς αναστολέα πρωτεάσης που εγκρίθηκε για τη θεραπεία ασθενών με γονότυπο 1 και 4. Οι μελέτες έδειξαν ότι ο τριπλός συνδυασμός με Peg IFN+RBV επιτυγχάνει υψηλότερα ποσοστά SVR σε σύγκριση με τον κλασικό συνδυασμό. Σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς με γονότυπο 1 χωρίς κίρρωση και υποτροπιάσαντες σε προηγούμενο σχήμα επιτυγχάνει SVR >75%, ενώ σε ασθενείς με κίρρωση και μερική ή μηδενική ανταπόκριση στο παρελθόν το ποσοστό ανταπόκρισης κυμαίνεται στο 53%-65%. Σε ασθενείς με γονότυπο 1a απαιτείται έλεγχος πριν από την έναρξη θεραπείας για την Q80K μεταλλαγή, διότι η παρουσία της αποδείχθηκε ότι επηρεάζει αρνητικά την ανταπόκριση. Παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης καταγράφηκαν και σε ασθενείς με λοίμωξη γονοτύπου 4.

Τέλος, το Daclatasvir είναι ένας NS5A αναστολέας που σε συνδυασμό με PegIFN+RBV επιτυγχάνει SVR =83-88% για ασθενείς με γονότυπο 2 και 69%-78% για εκείνους με γονότυπο 3. Σε ασθενείς με γονότυπο 1b/1a η τριπλή με Daclatasvir θεραπεία επιφέρει SVR 87% και 58% αντίστοιχα. Ασθενείς με γονότυπο 4 εμφάνισαν SVR 100%.

Abstract

Mpina E, Manolakopoulos S. Recent developments in chronic hepatitis C treatment. Iatrika Analekta, 2014; 4; 1206-1208

Infection with hepatitis C virus (HCV) is a global epidemic that affects more than 170 million people worldwide. The proportion of patients with HCV who will develop cirrhosis, liver failure and hepatocellular carcinoma is projected to increase during the next years. The recent new treatment options with direct - acting antiviral drugs (DAAs) representing new classes of antiviral compounds have revolutionised treatment of chronic HCV infection. While the combination of Peg IFN with ribavirin can achieve an overall SVR rate of 40%, the introduction of the first DAAs - telaprevir and boceprevir - in 2011 increased the SVR rate to 70%-75%. Both agents are specific inhibitors of NS3/4A serine protease. However the use of these agents in combination with Peg IFN with ribavirin is associated with significantly more side effects some of them severe. Furthermore the complexity of the scheme, the high number of pills per day, several drug-drug interactions and the need for an intensive monitoring restrict the widespread use of telaprevir and boceprevir. The introduction of the 2nd generation DAAs during 2014 has overcome the use of 1st generation and their use is no longer recommended by AASLD / EASL. Sofosbuvir (SOF) is a NS5B polymerase inhibitor approved late 2013. PegIFN / ribavirin and SOF for 12 weeks has been approved for the treatment of G1 and G4-6. SVR rates for G1 were 93% and 80% in no-cirrhotics and cirrhotics respectively. For patients with G4-6 SVR rates were 96-100%. For G3 combined SOF with ribavirin for 24 weeks is the preferred strategy for naive patients and treatment experienced patients without cirrhosis while for experienced with cirrhosis the addition of PegIFN seems to be the favorable option. Simeprevir (SMV) is an approved 2nd generation protease inhibitor for treatment of HCV G1 and G4. SMV based triple therapy achieves SVR >75% in G1 naive or relapse patients, while in those with partial or null response or cirrhosis SVR has dropped to 53-65%. In patients with G1a and pretreatment Q80K mutation efficacy is reduced. Daclatasvir (DCV) is a NS5A protein inhibitor which was approved last August. DCV in combination with PegIFN plus ribavirin for 12-16 weeks achieves SVR 88% and 78% in G2 and G3 patients. In naive G1a, G1b and G4 the DCV based triple therapy achieves SVR of 58%, 87% and 100% respectively. Importantly the IFN free combination of the above agents have shown high rates of HCV eradication and thus stimulate further clinical research in order to determine which will be the «best» combinations leading to high SVR rates with short and safe durations of treatment.

Βιβλιογραφία

1. Manns M, Marcellin P, Poordard F, et al. *Simeprevir with pegylated interferon alfa 2a or 2b plus ribavirin in treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection (QUEST -1): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial.* Lancet; pii: 20140140-67-36.
2. Jacobson I, Gordon S, Kowdley K, et al. *Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options.* New Engl J Med 2013; 368: 1.867-1.877.
3. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, et al. *Sofosbuvir for previously chronic hepatitis C infection.* New Engl J Med 2013; 368: 1.878-1.887.
4. Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, et al. *Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3.* New Engl J Med 22; 370 (21): 1.993-2.001.
5. Hezode C, Hirschfield GM, et al. *Daclatasvir plus peginterferon alfa and ribavirin for treatment-naive chronic hepatitis C genotype 1 or 4 infection: a randomised study.* Gut 2014 Jul 30. pii: gutjnl-2014-307498.

Τρέχουσες απόψεις στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β

Στέφανος Χατζηγιάννης

Ομότιμος Καθηγητής Παθολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, Μονάδα Ήπατος και Εργαστήριο Μοριακής Βιολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών στο Ευγενίδειο Νοσοκομείο Αθηνών
hadziyannis@ath.forthnet.gr

Σε λίγους μήνες συμπληρώνεται μισός αιώνας από την ανακάλυψη ενός νέου αντιγόνου, που έγινε αρχικά γνωστό ως αντιγόνο Αυστραλίας (Australia Antigen) και στη συνέχεια αποδείχθηκε ότι αποτελεί την πρωτεΐνη της επιφάνειας του ιού της ηπατίτιδας Β (ΙΗΒ) και έκτοτε φέρεται διεθνώς με τα αρχικά ΗΒsAg (hepatitis B surface antigen).

Στο μισό αιώνα που ακολούθησε αποκτήθηκε μεγάλος πλούτος γνώσεων που αφορά σε όλες τις πτυχές της ιογενούς ηπατίτιδας Β, μιας νόσου που τελικά αποδείχθηκε μέγιστο πρόβλημα δημόσιας υγείας παγκοσμίως, αποτελώντας τη συχνότερη αιτία θανάτου από κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ) σε σύγκριση με οποιαδήποτε άλλη, ιογενή και μη, λοίμωξη του ήπατος.

Οι ανακαλύψεις και η πρόοδος στην ιογενή ηπατίτιδα Β αφορούν σε όλους τους τομείς της, από την επιδημιολογία, τη διάγνωση, την πρόληψη, τη μοριακή της βιολογία, τη φυσική της ιστορία, την παθογένεια της ηπατικής βλάβης, μέχρι τη θεραπευτική της αντιμετώπιση. Είναι το αντικείμενο πολλών ερευνητικών άρθρων, συστηματικών και μη ανασκοπήσεων και ποικίλων μεταanalύσεων. Από θεραπευτική πλευρά, μάλιστα, το σκηνικό αλλάζει κάθε λίγο, ενώ οι κατευθυντήριες οδηγίες θεραπείας υπόκεινται σε συνεχείς τροποποιήσεις.

Στην παρουσίαση αυτή θα αναφερθούμε στις εξελίξεις της τελευταίας κυρίως διετίας, που καλύπτουν την περίοδο από τα μέσα του 2012 μέχρι το Σεπτέμβριο του 2014, με έμφαση στο θεραπευτικό στόχο «κάθαρση-απώλεια του ΗΒsAg», ο οποίος αποτελεί την πλησιέστερη προς ίαση έκβαση της χρόνιας ΙΗΒ λοίμωξης.

Παράλληλα, θα θέλαμε να τονίσουμε ότι η επιτυχής εφαρμογή σύγχρονης θεραπευτικής αγωγής στη χρόνια ηπατίτιδα Β στηρίζεται σε πολλές συνιστώσες που αφορούν στη γνώση που αποκτήθηκε μέχρι σήμερα σε βασικούς τομείς, όπως σε επίπεδο μοριακής βιολογίας, στους μηχανισμούς ιικής αναπαραγωγής, παθογένειας της ηπατικής βλάβης και, κυρίως, αναπτύξεως λίαν ευαίσθητων ιολογικών, ορολογικών και άλλων εργαστηριακών μεθόδων προσδιορισμού των διαφόρων συστατικών του ΙΗΒ. Οι

εξελίξεις αυτές επέτρεψαν, με αφετηρία τη δεκαετία του 1980, την ανάπτυξη φαρμακευτικής φαρέτρας αποτελούμενης επί του παρόντος από 2 ιντερφερόνες άλφα και 5 νουκλεοσ(τ)ιδικά ανάλογα (ΝΑ) και που προβλέπεται να επεκταθεί σύντομα με προσθήκη νέων ουσιών που δρουν σε διάφορες φάσεις του αναπαραγωγικού κύκλου του ιού.

Επιπολασμός ΧΗΒ και συχνότητα θεραπευτικής αγωγής

Παρά τη σημαντική πρόοδο που σημειώθηκε τις τελευταίες τρεις δεκαετίες στην πρόληψη και θεραπεία της ιογενούς ηπατίτιδας Β, υπολογίζεται ότι παγκοσμίως τα άτομα με ΧΗΒ ανέρχονται σε 300-350 εκατομμύρια με επιπολασμό κυμαινόμενο γεωγραφικά από <2% μέχρι >8% και ότι από το σύνολο των χρόνιων ΙΗΒ λοιμώξεων, το 15%, δηλαδή περίπου 600.000 άτομα, χάνουν τη ζωή τους κάθε χρόνο από ιογενή Β κίρρωση και ΗΚΚ. Από τη συνολική δεξαμενή των ασθενών με ηπατίτιδα Β η διάγνωση είναι γνωστή μόνο στο 5% και από αυτούς τους λίγους μόνο το 1%-4% υποβάλλεται σε θεραπεία. Το ποσοστό διαγνώσεως στην Ευρώπη είναι περίπου 12% και στις ΗΠΑ 19%, με αντίστοιχα ποσοστά θεραπείας 12% και 4%, ενώ υπολογίζεται ότι ανάγκη θεραπείας έχει τουλάχιστον το ένα τρίτο των ασθενών δεδομένου ότι στην πορεία της ΧΗΒ περισσότερο από το 30% των ασθενών αναπτύσσουν προοδευτικά επιδεινούμενη ηπατοπάθεια με κατάληξη την κίρρωση και τον ΗΚΚ. Παρότι οι θεραπευτικές προσπάθειες στην ΧΗΒ δεν επιτυγχάνουν εκρίζωση της ΙΗΒ λοίμωξης, έχουν τη δυνατότητα να αναστείλουν την επιδεινωτική πορεία της ηπατικής βλάβης και να μετατρέψουν τη χρόνια λοίμωξη σε ένα στάδιο ανενεργού φορέας του ΗΒsAg, ακόμα και σε απώλεια του ΗΒsAg, που θεωρείται έκβαση πλησιάζουσα την ίαση και αναφέρεται πρόσφατα με τον οξύμωρο όρο «λειτουργική ίαση» (functional cure).

Οι τρέχουσες θεραπείες και η αποτελεσματικότητά τους

Η ΧΗΒ θεωρείται λοίμωξη που δεν είναι δυνατόν να εκρι-

ζωθεί, δεδομένου ότι υπολειμματικό cccDNA μπορεί πάντα να ανιχνευθεί στο ήπαρ ακόμα και μετά την κάθαρση του HBsAg και την ανάπτυξη αντι-HBs. Το ίδιο ισχύει και για αλληλουχίες του HBV DNA που έχουν ενσωματωθεί στο DNA ηπατοκυττάρων στη διάρκεια της ενεργού λοίμωξης. Ωστόσο, υπό τις παρούσες συνθήκες αδυναμίας εκρίζωσης της λοίμωξης, η κάθαρση του HBsAg αποτελεί μείζονα θεραπευτικό στόχο που επιδιώκεται κατά τη διάρκεια και μετά τη διακοπή της αντι-ΙΗΒ θεραπείας και σχετίζεται:

1. με την κατάλληλη επιλογή αντιικών φαρμάκων και σχημάτων,
2. με τα χαρακτηριστικά των ασθενών,
3. με τη διαχείριση και την παρακολούθηση των ασθενών με χρήση δεικτών και παραμέτρων καθοριστικών και προβλεπτικών θεραπευτικής αποκρίσεως διατηρούμενης μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Παρότι τα παλαιά καταληκτικά σημεία (end-points) θεραπείας δεν έπαυσαν να ισχύουν, η σημασία τους ως δείκτες μακροχρόνιας θεραπευτικής αποκρίσεως είναι μηδαμινή εκτός από την περίπτωση διατηρούμενης ιολογικής αποκρίσεως μετά τη διακοπή της θεραπείας και την περίπτωση απώλειας του HBsAg. Αυτά όμως τα σημεία επιτυγχάνονται σπανίως στις καθορισμένες διάρκειες θεραπείας με NA, τουλάχιστον όσον αφορά στην HBeAg-αρνητική ΧΗΒ.

Οι συστάσεις των AASLD, EASL και APASL για έναρξη θεραπείας στη ΧΗΒ είναι παραπλήσιες, όχι όμως ταυτόσημες. Στην επιλογή για την κατάλληλη θεραπεία πρέπει να λαμβάνονται υπόψη ποικίλοι παράγοντες όπως:

1. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών (ηλικία, αντενδείξεις, προηγούμενη θεραπεία, συλλοιμώξεις, συνοσηρότητες, γενετικοί παράγοντες, προσωπικές ανάγκες και εφαρμοσιμότητα της θεραπευτικής αγωγής).
2. Τα χαρακτηριστικά της ΙΗΒ λοίμωξης, όπως το HBeAg, τα επίπεδα HBV DNA και ο γονότυπος του ιού.
3. Οι παράμετροι ηπατικής βλάβης όπως τα επίπεδα ALT, ο βαθμός νεκρώσεως και φλεγμονής του ήπατος, το στάδιο ινώσεως.
4. Οι ιδιότητες και τα χαρακτηριστικά των υπό χορήγηση φαρμάκων όπως η ισχύς, η αποτελεσματικότητα και οι παρενέργειές τους, το προφίλ ικκής αντοχής και ακόμη η διαθεσιμότητα και το κόστος της αγωγής.

Οι τρέχουσες απόψεις θεραπείας της ΧΗΒ αφορούν: α) στην πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα-2α, β) στα NA και

γ) στο συνδυασμό NA με ιντερφερόνη.

Θεραπεία με ιντερφερόνη-α

Ξεκίνησε τη δεκαετία του 1980 με την ανασυνδυασόμενη μορφή IFN-α, η χρήση της οποίας περιορίστηκε σημαντικά με την ανάπτυξη και εφαρμογή των NA. Όμως, από το 2000 εδραιώθηκε η μέχρι τότε αμφισβητούμενη θεραπευτική της αξία στην HBeAg-αρνητική ΧΗΒ και στη συνέχεια με ευρείες πολυκεντρικές μελέτες της πεγκυλιωμένης IFN-α2α αποδείχθηκε η υπεροχή του θεραπευτικού σχήματος διάρκειας ενός έτους, τόσο στην HBeAg-αρνητική όσο και στην HBeAg-θετική ΧΗΒ, σε σύγκριση με θεραπεία της ίδιας διάρκειας με λαμβιβουτίνη, τουλάχιστον όσον αφορά στην παρατεινόμενη ύφεση μετά τη διακοπή της θεραπείας και την κάθαρση του HBsAg. Η τρέχουσα άποψη είναι ότι τα ποσοστά αποκρίσεως αυξάνονται σημαντικά με την επέκταση της διάρκειας της αγωγής και με την εφαρμογή κανόνα διακοπής (stopping rule) ανάλογα με τα επίπεδα του HBsAg και του HBV DNA στους πρώτους μήνες της θεραπείας.

Η χορήγηση ιντερφερόνης έχει διάφορες αντενδείξεις και παρενέργειες. Έτσι, ακόμα και σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς είναι σημαντική η πρόβλεψη αποκρίσεως στην θεραπεία, όπως με προσδιορισμό του πολυμορφισμού του γονιδίου IL28B και των γονιδίων αποκρίσεως HLA. Αλλά τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα είναι αβέβαια ή αντιφατικά.

Θεραπεία με NA

Τα πρώτης επιλογής NA Εντεκαβίρη και Τενοφοβίρη επιτυγχάνουν όχι μόνον επ' αόριστον συντηρούμενη ικκή καταστολή με μηδαμινή ως ανύπαρκτη συχνότητα αναπτύξεως ανθεκτικών στελεχών και βιοχημική ύφεση, αλλά και εντυπωσιακή βελτίωση της ηπατικής νεκρώσεως-φλεγμονής, ύφεση της ηπατικής ινώσεως και ακόμη υποτροφή της κίρρωσεως. Χορηγούνται στην πλειονότητα των ασθενών είτε για περιορισμένη διάρκεια μέχρι 2 χρόνων είτε επ' αόριστον. Σήμερα η περιορισμένης διάρκειας θεραπεία με NA εξακολουθεί να εφαρμόζεται μόνο στην HBeAg-θετική ΧΗΒ, αλλά με συνεχώς μειούμενη συχνότητα, δεδομένου ότι υπολείπεται σε αποτελεσματικότητα της ιντερφερόνης, οι υποτροπές μετά τη διακοπή της είναι συχνές και είναι απαραίτητη η σταθεροποίηση της αναστροφής του HBeAg με μακρά παράταση της αγωγής.

Στην HBeAg-αρνητική ΧΗΒ η ετήσια συχνότητα απώ-

λεις του HBsAg υπό μακροχρόνια θεραπεία περιορίζεται στο 1%-3%. Έτσι στις κατευθυντήριες οδηγίες των AASLD και EASL για την HBeAg-αρνητική ΧΗΒ συνιστάται μακροχρόνια ή επ' αόριστον θεραπεία με NA, ενώ η APASL συνιστά διακοπή της θεραπείας αν το HBV DNA παραμένει μη ανιχνεύσιμο σε τρεις συνεχόμενους προσδιορισμούς με μεταξύ τους χρονική απόσταση 6 μηνών.

Η αντίρρηση για διακοπή της μακροχρόνιας NA αγωγής στην HBeAg-αρνητική ΧΗΒ εντοπίζεται στη διαπίστωση ιολογικής υποτροπής συνοδευόμενης ή μη από κλινική υποτροπή μετά την άρση της αντιικής θεραπείας. Από την άλλη πλευρά, όμως, διάφορες προοπτικές και αναδρομικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν την τελευταία διετία, σαφώς υποστηρίζουν ότι στη μεταθεραπευτική περίοδο λειτουργεί μηχανισμός ανοσολογικού ελέγχου της χρόνιας λοίμωξης με τελική κατάληξη την απώλεια του HBsAg. Αυτός αναπτύσσεται στη διάρκεια της NA θεραπείας και σχετίζεται με τη μακροχρόνια ιική καταστολή και μείωση των επιπέδων HBsAg.

Πράγματι, οι μετά τη θεραπεία αυξήσεις της ALT έχουν χαρακτηριστικά ανοσολογικά επαγόμενης ηπατοκυτταρικής βλάβης με πρώτη την επανεμφάνιση του HBV DNA στον ορό αύξηση της IP-10 και της ALT και ακολούθως του τίτλου αντι-HBc IgM. Οι δε ιολογικές αποκρίσεις, που διατηρούνται μετά τη διακοπή μακροχρόνιας NA θεραπεί-

ας και ακολουθούνται από απώλεια του HBsAg, είναι συνηθέστερες όταν οι υπό θεραπεία τίτλοι HBsAg μειωθούν σε επίπεδα <500 και προτιμότερο <100 IU/mL. Ανάλογα είναι και τα ευρήματα από τη μέτρηση του cccDNA και την έκφραση του HBsAg και HBcAg στο ήπαρ στο τέλος της θεραπείας.

Ανεξάρτητα από το μηχανισμό επαγωγής της καθάρσεως HBsAg μετά τη διακοπή μακροχρόνιας NA αγωγής, το νέο αυτό παράδειγμα θεραπείας συνιστάται προς το παρόν μόνον από την APASL ακόμα και σε άρρωστους με κίρρωση. Έχουν μάλιστα δημοσιευθεί οδηγίες για ασφαλή διακοπή της θεραπείας, σε πρόσφατη δε ανασκόπηση καταγράφηκε ότι οι διατηρούμενες αποκρίσεις κυμαίνονται μεταξύ του 43% και του 70%.

Θεραπείες συνδυασμού NA με ιντερφερόν

Χορήγηση IFN-α σε συνδυασμό με NA (διθεραπεία) έχει χορηγηθεί είτε με συγχορήγηση ή με χορήγηση του ενός μετά τη διακοπή του άλλου φαρμάκου και πιο πρόσφατα ως προσθήκη IFN-α υπό συνεχιζόμενη αγωγή με NA (add-on), κυρίως σε ασθενείς με HBeAg-αρνητική ΧΗΒ, με ειδικότερο στόχο στους τελευταίους την ανοσιακή καθάρση του HBsAg είτε κατά τη διάρκεια ή μετά τη διακοπή μακροχρόνιας NA αγωγής. Τα μέχρι σήμερα αποτελέσματα είναι πολύ ενθαρρυντικά.

Abstract

Hadziyannis S. Current views about the treatment of chronic hepatitis B. *Iatrika Analekta*, 2014; 4: 1209-1212

Although the treatment of chronic hepatitis B does not succeed in eradication of the HBV, the drugs used recently can inhibit the progress of hepatic injury and transform the chronic active infection to a stage of inactive carriage of HBsAg, even result to the lost of of HBsAg, which is considered a step near the cure of the disease. From the drugs we use, the pegylated interferons, given for one year to patients with chronic hepatitis B, either HBeAg positive or negative, may produce a good result in a small proportion of patients. Concerning the nucleot(s)ide analogues, entecavir and tenofovir succeed in a long term viral suppression, biochemical normalization and improvement of histology, while the development of resistance is practically zero. However, we don't know yet when to stop treatment.

Βιβλιογραφία

1. Lok AS. Progress in hepatitis B: a 30-year journey through three continents. *Hepatology* 2014; 60: 4-11.
2. Liaw YF. *Impact of therapy on the long-term outcome of chronic hepatitis B*. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 413-423.
3. Hadziyannis E, Hadziyannis SJ. *Hepatitis B surface antigen quantification in chronic hepatitis B and its clinical utility*. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2014; 8: 185-195.
4. *EASL clinical practice guidelines. Management of chronic hepatitis B virus infection*. *J Hepatol* 2012; 57: 167-185.
5. Boni C, Laccabue D, Lampertico P, et al. *Restored function of HBV-specific T cells after long-term effective therapy with nucleos(t)ide analogues*. *Gastroenterology* 2012; 143: 963-973.
6. Liaw YF, Kao JH, Piratvisuth T, et al. *Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2012 update*. *Hepatol Int* 2012; 6: 531-561.
7. Hadziyannis SJ, Vassilopoulos D, Sevastianos V, Hadziyannis E. *Can Nucleos(t)ide Analogue (NA) Therapy Ever be Stopped in HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B?* *Curr Hepatol Rep* 2014; 13: 256-263.
8. Patwardhan VR, Sengupta N, Bonder A, et al. *Treatment cessation in noncirrhotic, e-antigen negative chronic hepatitis B is safe and effective following prolonged anti-viral suppression with nucleosides/nucleotides*. *Aliment Pharmacol Ther* 2014.
9. Wang XY, Chen HS. *Emerging antivirals for the treatment of hepatitis B*. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 7.707-7.717.
10. Tang CM, Yau TO, Yu J. *Management of chronic hepatitis B infection: current treatment guidelines, challenges, and new developments*. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 6.262-6.278.
11. Glebe D, Konig A. *Molecular virology of hepatitis B virus and targets for antiviral intervention*. *Intervirology* 2014; 57: 134-140.
12. Santantonio TA, Fasano M. *Chronic hepatitis B: Advances in treatment*. *World J Hepatol* 2014; 6: 284-292.
13. Yuen MF, Lai CL. *Treatment of chronic hepatitis B: Evolution over two decades*. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26 Suppl 1: 138-143.
14. Brunetto MR, Marcellin P, Cherubini B, et al. *Response to peginterferon alfa-2a (40KD) in HBeAg-negative CHB: on-treatment kinetics of HBsAg serum levels vary by HBV genotype*. *J Hepatol* 2013; 59: 1.153-1.159.
15. Lampertico P, Liaw YF. *New perspectives in the therapy of chronic hepatitis B*. *Gut* 2012; 61 Suppl 1: i18-i24.
16. Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. *Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study*. *Lancet* 2013; 381: 468-475.
17. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, et al. *Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B*. *Hepatology* 2010; 52: 886-893.
18. Menendez-Arias L, Alvarez M, Pacheco B. *Nucleoside/nucleotide analog inhibitors of hepatitis B virus polymerase: mechanism of action and resistance*. *Curr Opin Virol* 2014; 8C: 1-9.
19. Tujios SR, Lee WM. *Update in the management of chronic hepatitis B*. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29: 250-256.
20. Bertolletti A, Gehring AJ. *Immune therapeutic strategies in chronic hepatitis B virus infection: virus or inflammation control?* *PLoS Pathog* 2013; 9: e1003784.
21. Tanaka E, Matsumoto A. *Guidelines for avoiding risks resulting from discontinuation of nucleoside/nucleotide analogs in patients with chronic hepatitis B*. *Hepatol Res* 2014; 44:1-8.
22. Jeng WJ, Sheen IS, Chen YC, et al. *Off-therapy durability of response to entecavir therapy in hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients*. *Hepatology* 2013; 58: 1.888-1.896.
23. Ouzan D, Penaranda G, Joly H, et al. *Add-on peg-interferon leads to loss of HBsAg in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis and HBV DNA fully suppressed by long-term nucleotide analogs*. *J Clin Virol* 2013; 58: 713-717.
24. Li MY, Yuan XL, Zhang DZ. *Comparison of peg-interferon monotherapy to peg-interferon and nucleoside analogue combination therapy for hepatitis B: a meta-analysis of randomized controlled trials*. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 2012; 20: 442-447.
25. Barone M, Iannone A, Di LA. *HBsAg clearance by Peg-interferon addition to a long-term nucleos(t)ide analogue therapy*. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 8.722-8.725.
26. Kittner JM, Sprinzl MF, Grambihler A, et al. *Adding pegylated interferon to a current nucleos(t)ide therapy leads to HBsAg seroconversion in a subgroup of patients with chronic hepatitis B*. *J Clin Virol* 2012; 54: 93-95.

Μεταμόσχευση ήπατος από ζώντα δότη

Δημήτρης Τσαντούλας

Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Διευθυντής Ηπατολογικού Τμήματος ΥΓΕΙΑ

dtsantoulas@hygeia.gr

Η μεταμόσχευση ανθρώπινων ιστών και οργάνων είναι σήμερα αναγνωρισμένη ιατρική πράξη, που κυριολεκτικά χαρίζει ζωές. Η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση ήπατος, από νεκρό δότη, έγινε από τον Starzl το 1969, σηματοδοτώντας σταθμό στην αντιμετώπιση πολλών ηπατικών νοσημάτων σε τελικό στάδιο.

Η καλύτερη σύγχρονη γνώση, η βελτίωση της χειρουργικής τεχνικής και εμπειρίας και η πρόοδος στην αντιική και ανοσοκατασταλτική αγωγή τα τελευταία χρόνια, έχουν τοποθετήσει τη μεταμόσχευση ήπατος πολύ ψηλά στις θεραπευτικές μας επιλογές. Οι κυριότερες ενδείξεις φαίνονται στον πίνακα 1 και οι απόλυτες αντενδείξεις παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Επιλογή ασθενών

Κύρια ερωτήματα στην επιλογή ασθενή για μεταμόσχευση είναι αν αυτός μπορεί να επιβιώσει κατά την επέμβαση και την άμεση μετεχειρτητική περίοδο και αν πάσχει από άλλες νοσηρές καταστάσεις, αν πληροί δηλαδή ορισμένα κριτήρια που εκτιμώνται στον προμεταμοσχευτικό έλεγχο (πίνακας 3).

Η επιλογή του κατάλληλου χρόνου που αφορά σε κάποιον ασθενή για μεταμόσχευση διευκολύνεται από την εκτίμηση παραμέτρων που καθορίζουν τη βαρύτητα της ηπατικής βλάβης και το προσδόκιμο επιβίωσής του χωρίς

μεταμόσχευση.

Τα ελάχιστα κριτήρια για εισαγωγή σε λίστα αναμονής απαιτούν τουλάχιστον 7 βαθμούς κατά τη βαθμολογία Child - Turcotte Pugh, ενώ ορισμένες επιπλοκές (σοβαρού βαθμού ασκίτης, εγκεφαλοπάθεια, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκίνου) συνδέονται με βραχεία επιβίωση και αποτελούν ενδείξεις για ενδεχόμενη εισαγωγή σε λίστα.

Σήμερα, η μέγιστη έμφαση για προτεραιότητα δίνεται όχι στο χρονικό διάστημα που ένας ασθενής βρίσκεται στη λίστα, αλλά στο βαθμό ιατρικής ανάγκης για μεταμόσχευση. Σε αυτή τη βάση, έχει αναπτυχθεί τελευταία ένα νέο σύστημα βαθμολόγησης, το MELD (Model for End stage Liver Disease) ως κριτήριο προτεραιότητας ασθενών σε αναμονή μεταμόσχευσης και σπηρίζεται σε τρεις αντικειμενικές εργαστηριακές παραμέτρους, την κρεατινίνη, τη χοληρυθρίνη και το INR, ενώ πρόσφατα αξιολογείται η προσθήκη και του νατρίου.

Η θνησιμότητα 3 μηνών έχει βρεθεί 10%-60% σε MELD μεταξύ 20 και 35 και μεγαλύτερη από 80% σε MELD >35, MELD 15 φαίνεται ότι είναι το όριο στο οποίο η επιβίωση του ασθενούς με μεταμόσχευση είναι ίση με αυτή χωρίς μεταμόσχευση.

Σχετικά με το θέμα μας, ιδιαίτερα σημαντικό νόσημα

Πίνακας 1	Οι ενδείξεις για μεταμόσχευση ήπατος
	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Χρόνια χολοστατικά νοσήματα <ul style="list-style-type: none"> - Πρωτοπαθής χολική κίρρωση - Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα ▶ Κίρρωση ήπατος <ul style="list-style-type: none"> - Ιογενής (B, C) - Αυτοάνοση - Κρυπτογενής - Αλκοολική ▶ Ηπατοκυτταρικός καρκίνος ▶ Σύνδρομο Budd-Chiari ▶ Μεταβολικά νοσήματα ▶ Οξεία ηπατική ανεπάρκεια

Πίνακας 2	Οι αντενδείξεις για μεταμόσχευση ήπατος
	<p>Απόλυτες</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Σήψη ▶ Κακοήθης νεοπλασία εκτός του ήπατος ▶ Σοβαρή νόσος του καρδιαγγειακού ή αναπνευστικού συστήματος ▶ Νόσος AIDS <p>Σχετικές</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια ▶ Μεγάλη ηλικία ▶ Σοβαρή υποξαιμία ▶ Προηγηθείσα επέμβαση παράκαμψης της πυλαίας ή πολύπλοκη επέμβαση ήπατος χοληφόρων ▶ HIV(+), χωρίς κλινικές εκδηλώσεις AIDS

Πίνακας 3. Προγνωστικά μοντέλα CTP - MELD

Child - Turcotte - Pugh (CTP) Scoring System to Assess Severity of Liver Disease			
Points	1	2	3
Encephalopathy (grade)*	None	1 and 2	3 and 4
Ascites	Absent	Slight	Moderate
Bilirubin (mg/dL)	1-2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	3,5	2,8-3,5	<2,8
Prothrombin time (seconds prolonged)	1-4	4-6	>6
Or (INR)	<1,7	1,7-2,3	>2,3
For primary biliary cirrhosis: bilirubin (mg/dL)	1-4	4-10	>10

According to grading of Trey, Bums and Saunders

Παραπομπή σε μεταμοσχευτικό κέντρο όταν:

- ▶ CTP ≥ 7
- ▶ MELD ≥ 10

$$\text{MELD} = (0,957 \times \text{LN}(\text{creatinine})) + 0,378 \times \text{LN}(\text{bilirubin}) + 1,12 \times \text{LN}(\text{INR}) + 0,643 \times 10$$

Murray KF et al, Hepatology 2005

είναι ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος για τον οποίο η μέση πενταετής επιβίωση μετά από πτωματική μεταμόσχευση φθάνει το 80%, όταν το μέγεθος μιας μονήρους εστίας είναι μικρότερο από 5 εκ. ή όταν υπάρχουν μέχρι τρεις εστίες με καμιά τη διάμετρο να μην υπερβαίνει τα 3 εκ. (κριτήρια Μιλάνου).

Μερικά κέντρα μεταμοσχεύσεων αναλαμβάνουν ασθενείς με ΗΚΚ ακόμα και όταν ξεπερνούν τα κριτήρια του Μιλάνου. Τα κριτήρια π.χ. του πανεπιστημίου της Νότιας Καλιφόρνιας (κριτήρια San Francisco) αναφέρουν μονήρη όγκο <6,5 εκ., 2-3 εστίες, με τη μεγαλύτερη <4,5 εκ., και συνολική διάμετρο όγκου 8 εκ., με επιβίωση ενός έτους 50%.

Συχνά, σε ασθενείς με ΗΚΚ εκτός των αναφερθέντων κριτηρίων, με στόχο τη μείωση του φορτίου όγκου για να είναι δυνατόν να περιληφθούν σε λίστα, εφαρμόζονται θεραπείες downstaging, που περιλαμβάνουν TACE ή συνδυασμό TACE, RFA, TARE.

Πάντως, κακά προγνωστικά σημεία για το αποτέλεσμα της μεταμόσχευσης είναι τα πολύ υψηλά επίπεδα AFP (>1.000), οι φτωχά διαφοροποιημένοι όγκοι, η παρουσία μικροαγγειακής διήθησης, ενώ πρόσφατα στοιχεία δεν ενθαρρύνουν επιλογή ασθενών πέραν των κριτηρίων του Μιλάνου.

Θα πρέπει ακόμα να αναφερθεί ότι οι ασθενείς με οξεία ηπατική ανεπάρκεια έχουν υψηλή προτεραιότητα για επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος, αφού η θνησιμότητα σε αυτούς, όταν περιπέσουν σε κώμα, είναι μεγαλύτερη του 75% χωρίς μεταμόσχευση, ενώ η επιβίωση έπειτα από

μεταμόσχευση φτάνει στο 90%.

Μεταμόσχευση από ζώντα δότη

Η πολύ υψηλή θέση που έχει επιτύχει η μεταμόσχευση ήπατος στις σύγχρονες θεραπευτικές μας επιλογές έχει οδηγήσει στη μεγάλη ανεπάρκεια των απαιτούμενων μοσχευμάτων παγκόσμια. Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία του UNOS (United Network for Organ Sharing) υπάρχει τριπλάσιος αριθμός ασθενών σε λίστες αναμονής από όσους υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση. Αυτή η ανάγκη για περισσότερα μοσχεύματα δεν κατέστη δυνατό να ικανοποιηθεί παρά τις προσπάθειες για αύξηση δωρεάς οργάνων, διαίρεση μοσχεύματος, χρησιμοποίηση μη ιδανικών μοσχευμάτων (π.χ. με λιπώδη διήθηση).

Η μεγάλη δυσαναλογία προσφοράς μοσχευμάτων από νεκρούς δότες σε σχέση με τις ανάγκες έχει οδηγήσει σε αναζήτηση ζώντων δοτών. Μεταμόσχευση ήπατος από ζώντα δότη έγινε για πρώτη φορά το 1989, με χρήση του αριστερού λοβού, σε μια επιτυχή σειρά παιδιατρικών ασθενών, ενώ από ενήλικα σε ενήλικα με χρησιμοποίηση του δεξιού λοβού έγινε για πρώτη φορά το 1998 στην Ασία, όπου δύσκολα γίνεται μεταμόσχευση από νεκρό δότη.

Στις ΗΠΑ, αυτού του είδους η μεταμόσχευση ήπατος έφτασε σε υψηλούς ρυθμούς το 2001 (519 μεταμοσχεύσεις), για να σημειωθεί κάμψη από το 2003 και στη συνέχεια (300 το χρόνο) καθώς ο αρχικός ενθουσιασμός για τη διαδικασία μειώθηκε από την εμφάνιση θανάτων και άλλων επιπλοκών σε δότες.

Μείωση παρουσιάστηκε και στην Ευρώπη και, αντίθετα, υπήρξε αύξηση στις ασιατικές χώρες. Στην Ιαπωνία μέχρι το 2012 είχαν πραγματοποιηθεί περίπου 7.000 μεταμοσχεύσεις ήπατος από ζώντα δότη (64% σε ενήλικες -32% για ΗΚΚ) και μόνο 176 από πτωματικό δότη, παρότι από το 1977 ισχύει και εκεί ο νόμος για τον εγκεφαλικό θάνατο.

Τα κυριότερα ερωτήματα στη μεταμόσχευση ήπατος από ζώντα δότη σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα της σε σχέση με τη μεταμόσχευση από πτωματικό δότη και ιδιαίτερα με την ασφάλεια του δότη.

Τα πλεονεκτήματα της μεταμόσχευσης από ζώντα δότη, που είναι η πραγματοποίησή της έγκαιρα, στον καθορισμένο από την ιατρική ένδειξη χρόνο, η μικρότερη περίοδος ψυχρής ισχαιμίας και η ανοσολογική συχνά «συγγένεια» δότη - λήπτη, αντιπαρατίθενται με τη μεγαλύτερη χειρουργική «δυσκολία» της επέμβασης και το μικρό ενδεχόμενο μέγεθος του μοσχεύματος στη μεταμόσχευση από ενήλικα σε ενήλικα.

Με την αύξηση της πείρας, η μεταμόσχευση ήπατος από ζώντα δότη στα παιδιά έχει εξελιχθεί σε εξαιρετικής επιτυχίας μέθοδο επιλογής. Η μεταμόσχευση από ενήλικα σε ενήλικα, με τη χρησιμοποίηση συνήθως του δεξιού λοβού, εμφανίζει μεγαλύτερα προβλήματα λόγω χειρουργικών τεχνικών απαιτήσεων, κυρίως στην ανακατασκευή των χοληφόρων πόρων, με χολικές επιπλοκές κυμαινόμενες από 15% μέχρι 60%. Σήμερα η πενταετής επιβίωση υπολογίζεται στο 75%, ποσοστό παρόμοιο με αυτό της μεταμόσχευσης από πτωματικό δότη.

Λόγω τεχνικής πολυπλοκότητας στη μεταμόσχευση ενήλικων, οι επιπλοκές από τα χοληφόρα και οι αγγειακές επιπλοκές συμβαίνουν συχνότερα, αλλά μειώνονται σημαντικά με την αύξηση της χειρουργικής πείρας. Αυτό έδειξε πρόσφατη μετασύνθεση που περιλάμβανε 19 μελέτες και 5.500 ασθενείς.

Στις ΗΠΑ αποτελέσματα από 9 κέντρα αναφέρουν επιβίωση 1 και 5 ετών 94% και 78% αντίστοιχα, ενώ λήπτες μοσχεύματος από ζώντα δότη στην Ευρώπη έχουν πενταετή επιβίωση 69%, μεγαλύτερη για παιδιά (78%) σε σχέση με ενήλικες (63%).

Στην Ιαπωνία, όπου η πείρα είναι πολύ μεγάλη, η επιβίωση 1 και 5 ετών για ενήλικους λήπτες αναφέρεται σε ποσοστά 90% και 83% αντίστοιχα.

Άποψη των περισσότερων είναι ότι ο ΗΚΚ είναι η πιο ενδιαφέρουσα ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος από ζώντα δότη. Για μερικούς ερευνητές η υποτροπή του μετά

την μεταμόσχευση από ζώντα δότη είναι μεγαλύτερη από αυτή με πτωματικό δότη. Μεγάλη, όμως, πολυκεντρική μελέτη από Ιαπωνία και Κορέα υποστηρίζει παρόμοια μακροχρόνια εξέλιξη. Στην Ιαπωνία αναφέρεται επιβίωση για 1, 3, 5 και 10 χρόνια 85%, 74%, 69% και 60% αντίστοιχα, ποσοστά συγκρίσιμα με αυτά στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη για μεταμόσχευση από πτωματικό δότη.

Θέματα σχετικά με το δότη

Ιδιαίτερη ευαισθησία προκαλούν τα θέματα που σχετίζονται με το δότη, που έρχεται αντιμέτωπος με το ενδεχόμενο εμφάνισης επιπλοκών κατά τη διάρκεια της επέμβασης ή έπειτα από αυτή, με σοβαρότερη βέβαια το θάνατο, που έχει συμβεί κάποιες φορές και οδήγησε, όπως ήδη αναφέρθηκε, στην αισθητή μείωση αυτού του τρόπου μεταμόσχευσης στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη.

Η νοσηρότητα του δότη κυμαίνεται μεταξύ 30% και 40%, με μεγάλες διακυμάνσεις στις διάφορες αναφορές (10%-68%). Πρόσφατες δημοσιεύσεις αναφέρουν κυρίως ελάσσονες επιπλοκές στο 25% των δωτών, ενώ μείζονες επιπλοκές, που οδηγούν σε χρόνια ανικανότητα, απαιτούν μεταμόσχευση του δότη ή αφορούν θάνατο, συνιστούν ποσοστό 0,3%. Στην Ευρώπη, όπου υπάρχει αυστηρή και διαφανής καταγραφή των συμβαμάτων, σε περισσότερες από 3.000 μεταμοσχεύσεις από ζώντα δότη έχουν σημειωθεί 6 θάνατοι δωτών (ποσοστό 0,2%). Παγκόσμια, το ποσοστό θανάτου υπολογίζεται μεταξύ 0,1% και 0,3%, φθάνοντας το 0,5% στη χρήση του δεξιού λοβού για μεταμόσχευση σε ενήλικα.

Γενικά, όσο μικρότερη ηπατική μάζα αφαιρείται από έναν υγιή δότη, τόσο μικρότερος και ο κίνδυνος εμφάνισης μετεχειρητικών επιπλοκών, που περιλαμβάνουν κυρίως επιπλοκές από τα χοληφόρα (μέχρι 7%), λοιμώξεις, πνευμονικά προβλήματα, θρομβώσεις.

Η απαιτούμενη για τους παραπάνω λόγους προσεκτική αξιολόγηση του υποψήφιου δότη περιλαμβάνει αφενός την ανατομική και τη λειτουργική μελέτη του ήπατος, αφετέρου τη γενική κατάσταση της υγείας του, σωματικής και ψυχικής. Αυτό περιορίζει την τελική επιλογή των υποψηφίων δωτών στο 40%.

Η μεταμόσχευση ήπατος, όπως και άλλων συμπαγών οργάνων, δημιουργεί στους μεταμοσχευμένους την ανάγκη ενός ανοσοκατασταλτικού φορτίου εφ' όρου ζωής κι αυτό συνδέεται με αρκετές τοξικές επιπλοκές (νεφρική βλάβη, μεταβολικές διαταραχές, λοιμώξεις, νεοπλασία).

Θα μπορούσε η μεταμόσχευση ήπατος από συγγενή δότη να οδηγήσει στη διακοπή της ανοσοκατασταλτικής αγωγής; Σε μια πιλοτική μελέτη 60% παιδιατρικών δεκτών μόσχευματος, από γονείς, παρέμειναν εκτός ανοσοκατασταλτικής αγωγής επί τουλάχιστον ένα έτος με

φυσιολογική λειτουργία και ιστολογία του μόσχευματος. Κι αυτό δημιουργεί μια αισιόδοξη προοπτική που πρέπει να εκτιμηθεί με μεγάλες μελέτες, ενώ αφήνει περιθώριο για ελπίδες παρόμοιας συμπεριφοράς ενήλικων ασθενών που δέχονται μόσχευμα από ζώντα συγγενικά πρόσωπα.

Abstract

Tsantoulas D. Living donor liver transplantation. Iatrika Analekta, 2014; 4: 1213-1216

The scarcity of organs is the limiting factor in liver transplantation. Living donor liver transplantation (LDLT) provides one way to expand organ availability. Living donation of the left lobe of the liver has become highly successful in pediatric transplantation. Some transplant centers perform adult to adult right lobe and, less commonly, left lobe liver transplantation. Advantages of LDLT include thorough donor screening, optimization of timing for transplantation, minimal cold ischemia and better immune tolerance when the donor is a relative. Although the survival is similar to the one from the liver transplantation from a deceased donor, the surgical risk is greater in LDLT, specially for adults, mainly because of biliary complications. On the other hand, LDLT has a risk for the donor (morbidity 25%, serious complication or death 0,3%).

Βιβλιογραφία

1. Dove L.M, Brown R.S. *Patient selection for liver transplantation*. Up to date 2014.
2. Cotler S.J. *Living donor liver transplantation*. Up to date 2014.
3. Garcia Valdecasa J.C, Sanchez S. *Adult to adult living donor liver transplantation*. Therapy in liver diseases, 2011: 363-365.
4. Wan P, Yu X, Xia Q. *Operative outcomes of adult living donor liver transplantation and deceased donor liver transplantation: a systematic review and meta-analysis*. Liver Transpl. 2014 Apr; 20(4): 425-436.
5. Olthoff K.M, Abecassis M.M, et al. *Adult-to-Adult Living Donor Liver Transplantation*. Liver Transpl. 2011 Jul; 17(7): 789-797.
6. Trotter J.F, Wisniewski K.A, et al. *Outcomes of donor evaluation in adult-to-adult living donor liver transplantation*. Hepatology. 2007 Nov; 46(5): 1.476-1.484.
7. Song G.W, Lee S.G. *Living donor liver transplantation*. Curr Opin Organ Transplant. 2014 Jun; 19 (3): 217-222.
8. Feng S, Ekong U.D, et al. *Complete immunosuppression withdrawal and subsequent allograft function among pediatric recipients of parental living donor liver transplants*. JAMA. 2012 Jan 18; 307(3): 283-293.
9. Akamatsu N, Sugawara Y, Kokudo N. *Living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma*. Liver Cancer. 2014 May; 3(2): 108-118.

Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο

Βλάσιος Πολυχρονόπουλος
 Πνευμονολόγος, ΥΓΕΙΑ
 VPolychronopoulos@hygeia.gr
Φωτεινή Καρακοντάκη
 Πνευμονολόγος, ΥΓΕΙΑ
 fkdrakondaki@gmail.com

Το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο (ΗΠΣ) χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενδοπνευμονικών αγγειακών διατάσεων και υποξυγοναιμίας σε ασθενή με χρόνια ηπατική νόσο ή και πυλαία υπέρταση. Η πιο συχνή αιτία ηπατοπνευμονικού συνδρόμου είναι η κίρρωση του ήπατος οποιασδήποτε αιτιολογίας, ωστόσο μπορεί να συνοδεύει τη χρόνια ηπατοπάθεια χωρίς κίρρωση ή πυλαία υπέρταση, την εξωηπατική πυλαία υπέρταση, το σύνδρομο Budd-Chiari και σπάνια την οξεία ισχαιμική ηπατίτιδα με οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Ενδοπνευμονικές αγγειακές διατάσεις ευρίσκονται σε ποσοστό 40%-60% των ασθενών με νόσημα ήπατος, ωστόσο μόνο σε μικρότερο ποσοστό (15%-30%) πληρούνται τα διαγνωστικά κριτήρια του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου.

Παθογένεια

Η ακριβής παθογένεια του συνδρόμου δεν είναι ακόμη πλήρως γνωστή. Το κύριο ιστοπαθολογικό εύρημα της νόσου είναι η παρουσία ενδοπνευμονικών αγγειακών διατάσεων σε προτριχοειδικό και μετατριχοειδικό επίπεδο, καθώς και αναστομώσεων μεταξύ αρτηριών και φλεβών. Για την παρουσία των ενδοπνευμονικών αγγειακών διατάσεων έχει ενοχοποιηθεί κυρίως η αυξημένη παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως το μονοξείδιο του αζώτου (NO), το μονοξείδιο του άνθρακα (CO), η ενδοθηλίνη 1 και ο παράγων νέκρωσης του όγκου (TNF-α). Κίρρωτικοί ασθενείς με ΗΠΣ παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα εκπνεόμενου NO συγκριτικά με εκείνους χωρίς ΗΠΣ, καθώς και σημαντική μείωση του εκπνεόμενου NO έπειτα από μεταμόσχευση ήπατος. Η αυξημένη έκφραση της συνθετάσης NO στο ενδοθήλιο των πνευμονικών τριχοειδών (eNos) και των υποδοχέων τύπου B της ενδοθηλίνης φαίνεται να ευθύνεται για τα υψηλά επίπεδα εκπνεόμενου NO.

Ένας άλλος μηχανισμός υπεύθυνος για το ΗΠΣ είναι η αγγειογένεση και η αγγειακή αναδιαμόρφωση. Η ηπατική κίρρωση και η πυλαία υπέρταση προκαλούν αλλαγές στην αιμάτωση του εντέρου με συνέπεια την αλλομετάθε-

ση Gram-μικροβίων και την απελευθέρωση ενδοτοξινών στην κυκλοφορία. Με το μηχανισμό αυτό πυροδοτείται η αθρόα παραγωγή μεσολαβητών με αγγειοδιασταλτική δράση, όπως ο παράγων νέκρωσης του όγκου (TNF-α) και το μονοξείδιο του άνθρακα (CO), αλλά και η συσσώρευση μονοκυττάρων στα αγγεία της πνευμονικής κυκλοφορίας, η ενεργοποίηση του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα (VEGF) και η πρόκληση αγγειογένεσης. Φαίνεται μάλιστα σε πρόσφατες μελέτες πως ασθενείς με ηπατοπνευμονικό σύνδρομο παρουσιάζουν αυξημένη έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων που εμπλέκονται στον έλεγχο της αγγειογένεσης, γεγονός που υποστηρίζει τη θεωρία της γενετικής προδιάθεσης στην ανάπτυξη ηπατοπνευμονικού συνδρόμου.

Κλινική εικόνα

Σε σημαντικό ποσοστό οι ασθενείς με ηπατοπνευμονικό σύνδρομο μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί. Συχνά, όμως, παρουσιάζουν τα σημεία και συμπτώματα της ηπατικής βλάβης όπως ασκίτη, κίρρους οισοφάγου, αιματέμεση, ερύθημα παλαμών, αραχνοειδείς σπίλους και σπληνομεγαλία. Υψηλότερη κλινική υποψία για ΗΠΣ τίθεται στους ασθενείς εκείνους που παρουσιάζουν πηκτροδακτυλία, κυάνωση, υπόταση, δύσπνοια και υποξυγοναιμία. Η υποξυγοναιμία είναι βασικό χαρακτηριστικό των ασθενών με ΗΠΣ και οφείλεται σε τρεις βασικούς μηχανισμούς: διαταραχή αερισμού-αιματώσεως (αύξηση τριχοειδικής αιματικής ροής), μείωση διαχυτικής ικανότητας, αρτηριοφλεβώδεις αναστομώσεις και ενδοπνευμονικό shunt μέσω της αγγειοδιαστολής της πνευμονικής κυκλοφορίας.

Η επιδείνωση σε όρθια θέση τόσο της δύσπνοιας (πλάτυπνοια) όσο και της οξυγόνωσης (ορθοδοξία) παρουσιάζεται στο 25% των ασθενών με ΗΠΣ, χωρίς όμως να αποτελεί παθογνωμονικά χαρακτηριστικά. Οφείλεται στην επιδείνωση της σχέσης αερισμού - αιματώσεως και του λειτουργικού shunt λόγω αυξημένης αιμάτωσης των ενδοπνευμονικών αγγειακών διατάσεων των κάτω λοβών

στην όρθια θέση.

Διάγνωση

Η διάγνωση του ΗΠΣ στηρίζεται στην παρουσία υποξυγοναιμίας και ενδοπνευμονικών αγγειακών διατάσεων σε ασθενή με γνωστή χρόνια ηπατική δυσλειτουργία.

Η μέτρηση αερίων αρτηριακού αίματος σε καθιστή θέση αποδεικνύει την παρουσία υποξυγοναιμίας και την αυξημένη κυψελιδοαρτηριακή διαφορά οξυγόνου (PA-aO₂ ≥ 15 mmHg ή ≥ 20 mmHg για ηλικία > 64 ετών) λόγω μη φυσιολογικής ανταλλαγής αερίων. Τα επίπεδα μερικής πίεσης οξυγόνου έχουν χρησιμοποιηθεί και ως δείκτης σοβαρότητας της νόσου διαχωρίζοντας τους ασθενείς σε 4 στάδια:

- ▶ ήπια PaO₂ ≥ 80 mmHg,
- ▶ μέτρια 80 mmHg > PaO₂ ≥ 60 mmHg,
- ▶ σοβαρή 60 mmHg > PaO₂ ≥ 50 mmHg, και
- ▶ πολύ σοβαρή νόσος PaO₂ < 50 mmHg.

Η ακτινογραφία θώρακα και ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής έχουν περιορισμένη αξία στη διάγνωση του ΗΠΣ, γίνονται όμως στο πλαίσιο διερεύνησης της δύσπνοιας και υποξυγοναιμίας για αποκλεισμό άλλης αιτίας. Συνήθως η ακτινογραφία θώρακα είναι φυσιολογική, ωστόσο μπορεί να παρουσιάζει εικόνα παχύνσεως του διάμεσου ιστού στους κάτω λοβούς, εικόνα μη ειδική που αντιστοιχεί στα διατεταμένα πνευμονικά αγγεία. Ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής είναι φυσιολογικός με εξαίρεση τη μειωμένη διαχυτική ικανότητα, εύρημα ωστόσο μη ειδικό.

Οι ενδοπνευμονικές αγγειακές διατάσεις μπορούν να διαπιστωθούν μέσω δύο μεθόδων: της υπερηχοκαρδιογραφίας αντιθέσεως και του σπινθηρογραφήματος αιματώσεως με μακρομόρια αλβουμίνης σεσημασμένα με ραδιενεργό τεχνήτιο (99mTc).

Μέθοδος εκλογής θεωρείται το υπερηχοκαρδιογράφημα αντιθέσεως επειδή είναι περισσότερο ευαίσθητο από το σπινθηρογράφημα αιματώσεως και λιγότερο επεμβατικό για τον ασθενή. Στην περίπτωση αυτή γίνεται φλεβική έγχυση ηχογόνου ουσίας (φυσιολογικός ορός ή ζελατίνη) με σύγχρονη παρακολούθηση καρδιακών κοιλοτήτων με το διαθωρακικό υπέρηχο. Φυσιολογικά οι φυσαλίδες που δημιουργούνται παγιδεύονται στα κυψελιδικά τριχοειδή λόγω μεγέθους (> 25 μm). Η εύρεσή τους στον αριστερό κόλπο σε διάστημα 3-6 καρδιακών κύκλων σημαίνει τη διέλευσή τους διά μέσου διατεταμένων πνευμονικών τριχοειδών. Εάν παρουσιαστούν σε διάστημα μικρότερο των τρι-

ών κύκλων είναι ενδεικτικό ενδοκαρδιακού ελλείμματος.

Στο σπινθηρογράφημα αιμάτωσης χρησιμοποιούνται μακρομόρια λευκωματίνης σεσημασμένα με ραδιενεργό ιώδιο, τα οποία φυσιολογικά παγιδεύονται στην πνευμονική μικροκυκλοφορία. Επί υπάρξεως ενδοκαρδιακής επικοινωνίας ή ενδοπνευμονικών διατάσεων τα μακρομόρια λευκωματίνης προσλαμβάνονται από εξωπνευμονικά όργανα όπως ο εγκέφαλος, τα νεφρά ή ο σπλήνας. Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης έχει υψηλή ειδικότητα με δυνατότητα υπολογισμού του ποσοστού διαφυγής, όμως παρουσιάζει χαμηλότερη ευαισθησία στη διάγνωση του ΗΠΣ συγκριτικά με το υπερηχοκαρδιογράφημα αντιθέσεως και αδυναμία διαφοροδιάγνωσης των ενδοπνευμονικών διατάσεων από την ενδοκαρδιακή επικοινωνία.

Έλεγχος για ΗΠΣ σε υποψήφιους για μεταμόσχευση ήπατος

Η παρουσία ΗΠΣ επιβαρύνει την πρόγνωση ασθενών με ηπατικό νόσημα και η έγκαιρη αναγνώρισή του είναι σημαντική. Ενώ η πενταετής επιβίωση ασθενών με κίρρωση ανέρχεται στο 63%, η παρουσία ηπατοπνευμονικού συνδρόμου μειώνει το ποσοστό επιβίωσης στο 23%. Ειδικά για ασθενείς υποψήφιους για μεταμόσχευση ήπατος είναι απαραίτητος ο έλεγχος για ΗΠΣ ακόμη και αν δεν υπάρχει συμβατή συμπτωματολογία. Προτείνεται αρχικά έλεγχος με παλμική οξυμετρία. Σε SpO₂ < 96% γίνεται μέτρηση αερίων αίματος. Εάν PaO₂ < 80 mmHg ή PA-aO₂ ≥ 15 mmHg, ακολουθεί έλεγχος με υπερηχοκαρδιογράφημα αντιθέσεως. Επί αρνητικών ευρημάτων συνιστάται παρακολούθηση του ασθενούς ανά τρίμηνο. Επί παρουσίας ενδοπνευμονικών διατάσεων τίθεται η διάγνωση ΗΠΣ και σταδιοποιείται η νόσος με βάση την PaO₂. Σε ήπια-μέτρια νόσο συνιστάται παρακολούθηση ανά τρίμηνο, ενώ σε σοβαρή νόσο ο ασθενής τίθεται σε προτεραιότητα στη λίστα αναμονής μοσχεύματος. Σε πολύ σοβαρή νόσο (PaO₂ < 50 mmHg) τα δεδομένα δεν είναι σαφή, ο περιεχειρητικός κίνδυνος φαίνεται μεγαλύτερος και η διαχείριση του ασθενούς μπορεί να διαφέρει σε κάθε κέντρο μεταμόσχευσης.

Θεραπεία

Διάφορες φαρμακευτικές ουσίες, όπως αναστολέας NO, ανάλογα σωματοστατίνης, ινδομεθακίνη, ασπιρίνη, β-αναστολείς, νορφλοξασίνη, αμιτριπίνη, πεντοξυφυλλίνη, έχουν δοκιμαστεί στη θεραπεία του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου χωρίς σημαντικά αποτελέσματα. Η τοποθέτη-

ση διασφαγιτιδικής διηπατικής πυλαιοσυστηματικής ενδοπρόθεσης (TIPS), παρά την παρατηρούμενη βελτίωση στην οξυγόνωση, δεν συνιστάται ως θεραπευτική επιλογή.

Η μόνη αποτελεσματική θεραπεία είναι η μεταμόσχευση ήπατος. Στις περισσότερες μελέτες η βελτίωση είναι σημαντική στο 85% των περιπτώσεων σε 6-12 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Η παρουσία σοβαρής υποξυγοναιμίας ($PaO_2 < 50$ mmHg) ή και ενδοπνευμονικού shunt $> 20\%$ στο σπινθηρογράφημα αιματώσεως είναι κακοί προγνώ-

στικοί παράγοντες για τη μεταμόσχευση ήπατος, καθότι έχει περιγραφεί αυξημένη μετεγχειρητική θνησιμότητα έως και 67%. Ωστόσο, σε μια πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με πολύ σοβαρό ΗΠΣ ($PaO_2 < 50$ mmHg) η θνησιμότητα ήταν μόλις 9%. Παρά τον αυξημένο περιεγχειρητικό και μετεγχειρητικό κίνδυνο σε ασθενείς με σοβαρό ΗΠΣ, τα ποσοστά επιβίωσης έπειτα από μεταμόσχευση ήπατος είναι συγκρίσιμα με εκείνα των ασθενών χωρίς ΗΠΣ (πενταετής επιβίωση 76%).

Abstract

Polyhronopoulos V, Karakontaki F. Hepatopulmonary syndrome. *Iatrika Analekta*, 2014; 4; 1217-1219

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is characterized as the triad of liver disease, arterial deoxygenation ($PaO_2 < 80$ mmHg και $PA-aO_2 > 15$ mmHg) and evidence of intrapulmonary vascular dilatation. This syndrome is seen in 15%-30% of cirrhotic patients and its presence worsens the survival. The key event in its pathogenesis is the development of intrapulmonary vascular dilatation, which has been linked to increased pulmonary levels of vasodilators, as nitric oxide. Clinically is associated with hypoxemia that worsens in upright position (orthodeoxia). Contrast-enhanced transthoracic echocardiography and radionuclide lung perfusion scanning, using technetium-labeled macroaggregated albumin particles are the most effective diagnostic tests to demonstrate intrapulmonary vascular abnormalities. No effective medical therapies for HPS exist and liver transplantation is currently the only proven effective therapy, resulting in complete resolution or significant improvement in gas exchange in over 85% of patients.

Βιβλιογραφία

1. Grace JA, Angus PW. *Hepatopulmonary syndrome: Update on recent advances in pathophysiology, investigation, and treatment*. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2013; 28: 213-219.
2. Koch DG, Fallon MB. *Hepatopulmonary syndrome*. Curr Opin Gastroenterol 2014; 30: 260-264.
3. Machicao VI, Fallon MB. *Hepatopulmonary Syndrome*. Semin Respir Crit Care Med 2012; 33: 11-16.
4. Zhang J, Fallon MB. *Hepatopulmonary syndrome: update on pathogenesis and clinical features*. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012; 9: 539-549.
5. Aldenkortt F, Aldenkortt M, Caviezel L, et al. *Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome*. World J Gastroenterol. 2014; 20(25): 8.072-8.081.

Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα: διάγνωση, θεραπεία, προφύλαξη

Ελένη Γιαμαρέλλου

Καθηγήτρια ΕΚΠΑ, Διευθύντρια ΣΤ' Παθολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ
e.giamarellou@hygeia.gr

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι οι λοιμώξεις στους ασθενείς με κίρρωση ευθύνονται για τετραπλασιασμό στη θνητότητα, ενώ είναι ασυμπτωματικές σε ποσοστό >60%. Η κίρρωση αυξάνει την επίπτωση των λοιμώξεων διότι είναι ανοσοκατασταλτική νόσος, εφόσον προκαλεί:

1. Μείωση της κυτταρικής ανοσίας και της λειτουργίας των φαγοκυττάρων.
2. Ποσοτική και λειτουργική διαταραχή της χημικής ανοσίας περιλαμβάνοντας μειωμένη έκκριση της εντερικής IgG.
3. Μείωση της συνθέσεως των πρωτεϊνών όπως και των κλασμάτων του συμπληρώματος που παράγονται στο ήπαρ.
4. Διαταραχές στη δομή του εντερικού βλεννογόνου με αποτέλεσμα τη διεύρυνση των ενδοκυττάρων διαστημάτων που οδηγεί σε εντερική αλλόθεση των βακτηρίων της εντερικής χλωρίδας στους μεσεντερικούς λεμφαδένες και σε άλλα όργανα.

Οι παρατηρούμενες λοιμώξεις αφορούν κατά κανόνα τον πνεύμονα, τα μαλακά μόρια (στο 20% ως νεκρωτική απονευρωσίτιδα!), το ΚΝΣ ως μηνιγγίτιδα κυρίως από *Escherichia coli* και *Listeria monocytogenes*, το ουροποιητικό κυρίως στις γυναίκες ως ασυμπτωματική βακτηριουρία, ενώ φαίνεται ότι και η επίπτωση της σπλαχνικής λεισημανίας είναι υψηλότερη, όπως και της φυματίωσης.

Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι οι ασθενείς με κίρρωση εμφανίζουν υψηλή επίπτωση βακτηριαμίας από *E.coli* και *Klebsiella pneumoniae*, ως αποτέλεσμα εντερικής αλλόθεσης, με πολύ πτωχή πρόγνωση, διότι εάν δεν γίνει αμέσως η διάγνωση, τότε ο κίρρωτικός ασθενής μεταπίπτει ταχέως σε σπληνικό shock με θνητότητα σχεδόν 100%.

Όμως, η συνθέστερη λοίμωξη στην κίρρωση είναι η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (ΑΒΠ), που αφορά λοίμωξη του ασκτικού υγρού με θετική καλλιέργεια συνήθως από εντεροβακτηριακά (*E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*) και πολυμορφοπύρνηνα $\geq 250 \text{ mm}^3$ χωρίς ενδείξεις ενδοκοιλιακής λοίμωξης που απαιτεί χειρουργείο. Η θνητότητα καθορίζεται από τη συνυπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια (67% έναντι 11%), ενώ ακόμα και έπειτα από ένα έως και δύο έτη από την εμφάνιση ΑΒΠ, η θνητότητα ανέρχεται σε 70%-80%.

Οι παράγοντες κινδύνου που προδιαθέτουν για εμφάνιση ΑΒΠ αφορούν:

1. τη σοβαρότητα της κίρρωσης με Child-Pugh class C ασθενείς,
2. ολική πρωτεΐνη ασκτικού υγρού $< 1 \text{ g/dL}$ και/ή C3 $< 13 \text{ mg/dL}$,
3. αιμορραγία γαστρεντερικού,
4. παρουσία καθετήρα Foley και CVC,
5. προηγηθέντα επεισόδια ΑΒΠ,

Πίνακας 1	Η κατάταξη των λοιμώξεων του ασκτικού υγρού	
Είδος λοίμωξης	Αριθμός πολυμορφοπύρνων	Αποτέλεσμα καλλιέργειών
Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα	$\geq 250 \text{ mm}^3$	Θετική: 1 μικροοργανισμός
Ουδετεροφιλικός ασκίτης με αρνητική καλλιέργεια	$\geq 250 \text{ mm}^3$	Αρνητική
Μονομικροβιακός μη ουδετεροφιλικός βακτηριακός ασκίτης (bacteraemia)	$\leq 250 \text{ mm}^3$	Θετική: 1 μικροοργανισμός
Δευτεροπαθής βακτηριακή περιτονίτιδα	$\geq 250 \text{ mm}^3$	Θετική: Πολυμικροβιακή
Πολυμικροβιακός μη ουδετεροφιλικός ασκίτης	$< 250 \text{ mm}^3$	Θετική: Πολυμικροβιακή

Πηγή: Such A, Runyon BA. CID 1998; 27: 669-674

Πίνακας 2		Συμπτώματα και σημεία για τη διάγνωση της αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας
Συμπτωμα ή σημείο	Ποσοστό θετικό	
Πυρετός	69%	
Κοιλιακό άλγος	59%	
Αλλαγή επιπέδου συνειδήσεως	54%	
Κοιλιακή ευαισθησία	49%	
Διάρροια	32%	
Παραλυτικός ειλεός	30%	
Υπόταση	21%	
Υποθερμία	17%	
Σύσπαση κοιλιακού τοιχώματος	0%	

Πηγή: McHutchison JG, Runyon BA. Spontaneous bacterial peritonitis. In: Gastrointestinal and Hepatic Infections, Surawicz CM, Owen RL (Eds), WB Saunders Company, Philadelphia 1994. p.455

6. υπερανάπτυξη των μικροβίων της εντερικής χλωρίδας,
7. υποκείμενη ουρολοίμωξη.

Η κατάταξη των λοιμώξεων του ασκίτικού υγρού είναι στον πίνακα 1. Να διευκρινιστεί ότι ο ουδετεροφιλικός ασκίτης με αρνητική καλλιέργεια αποδίδεται σε προηγηθέντα αντιβιοτικά, ατελή τεχνική στη λήψη των καλλιιεργειών που απαιτούν εμβολιασμό 20 ml ασκίτικού υγρού, ενώ και η Tbc, η παγκρεατίτιδα, η αιμορραγία και τυχόν κακοήθεια συνδέονται με ουδετεροφιλικό ασκίτη. Τα συμπτώματα και τα σημεία που ανευρίσκονται στην ΑΒΠ περιγράφονται στον πίνακα 2. Πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπόψη ότι:

1. Η παρακέντηση του ασκίτικού υγρού πρέπει να γίνεται πριν από τη χορήγηση οποιουδήποτε αντιβιοτικού.
2. Μία μόνο δόση αντιβιοτικού ευρέος φάσματος πριν από την παρακέντηση ευθύνεται για αρνητική καλλιέργεια στο 86%.
3. Εν αναμονή των καλλιιεργειών και εφόσον τα PNN είναι ≥ 250 κύτταρα/ mm^3 , πρέπει να αρχίζει εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία, άλλως οποιαδήποτε καθυστέρηση ισοδυναμεί με αυξημένη πιθανότητα θανάτου.

Πρόσφατα, η ανίχνευση στον ορό του ασθενούς αυξημένων πρωτεϊνών οξείας φάσεως, όπως η CRP, καθώς και η ανίχνευση παθολογικών τιμών προκαλσιτονίνης, φαίνεται να αποτελούν όχι μόνο βιολογικούς δείκτες ενδεικτικούς της παρουσίας λοίμωξης, αλλά και προγνωστικούς δείκτες επικείμενης λοίμωξης.

Θεραπεία

Στη λογική της επιλογής αντιβιοτικού στις λοιμώξεις επί χρόνιας ηπατικής νόσου πρέπει να λαμβάνονται υπόψη:

η προέλευση της λοίμωξης (από την κοινότητα ή νοσοκομειακή), η διαμονή σε ίδρυμα αποκατάστασης ή σε οικογενείας διότι ισοδυναμεί με νοσοκομειακή λοίμωξη, προηγηθείσες νοσηλείες το τελευταίο εξάμηνο, η γνώση του επιπολασμού της αντοχής στην κοινότητα και το νοσοκομείο, το είδος των χορηγηθέντων αντιβιοτικών το τελευταίο εξάμηνο, το στάδιο της κίρρωσεως και ο βαθμός ανοσοκαταστολής και, τέλος, η ανάγκη πλεονεκτικής φαρμακοκινητικής στην εστία της λοίμωξης.

Κατά την εφαρμογή αντιμικροβιακής θεραπείας επί ΑΒΠ ισχύουν τα ακόλουθα:

1. Η έγκαιρη έναρξη θεραπείας αυξάνει την επιβίωση.
2. Τα αντιβιοτικά δεν πρέπει να χορηγούνται πριν ληφθεί δείγμα περιτοναϊκού υγρού για καλλιέργειες.
3. Τα παθογόνα αίτια στην πλειονότητα είναι Gram αρνητικά βακτήρια (*E.coli* και *K.pneumoniae*).
4. Ευρέος φάσματος αντιβιοτικά δραστικά in vitro στα εντεροβακτηριακά αποτελούν τη θεραπεία εκλογής. Η κεφοταξίμη (2g IV/8ωρο) λόγω αντιμικροβιακού φάσματος και πλεονεκτικής φαρμακοκινητικής στο ασκίτικό υγρό είναι κατά κανόνα το αντιβιοτικό επιλογής με ποσοστά σταθερής επιτυχίας >87%, ενώ δεν πρέπει να χορηγείται η κεφτριαξόνη διότι, λόγω της μικρής περιεκτικότητας του ασκίτικού υγρού σε λεύκωμα, δε διεισδύει ικανοποιητικά στο ασκίτικό υγρό. Απαιτείται προσθήκη μετρονιδαζόλης σε πολυμικροβιακό ασκίτη, ενώ σε ουδετεροφιλικό ασκίτη με στείρες καλλιέργειες πρέπει να χορηγείται η ίδια αντιμικροβιακή αγωγή ως επί ΑΒΠ.

Στην επιλογή αντιβιοτικού πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αντοχή στις κινολόνες, η οποία τόσο για τα στελέχη *E.coli* όσο και για την *K.pneumoniae* κυμαίνεται μεταξύ 30% και

70%, ενώ, εφόσον χορηγούνται ή χορηγήθηκαν κινολόνες για πρόφύλαξη τους τελευταίους 3-6 μήνες, δεν πρέπει να δίνονται για τη θεραπεία της ΑΒΠ. Επιπλέον η επικράτηση νοσοκομειακών στελεχών *E.coli* και *K.pneumoniae*, που παράγουν ευρέος φάσματος β-λακταμάσες (ESBL), οι οποίες αδρανοποιούν όλες τις πενικιλίνες και τις κεφαλοσπορίνες, τουλάχιστον στον βαρέως πάσχοντα ασθενή με ΑΒΠ και ενώ αναμένονται τα αποτελέσματα των καλλιιεργειών του ασκίτικου υγρού, επιβάλλει την εμπειρική χορήγηση μιας καρμπαπενέμης (ιμιπενέμη/σιλαστατίνη ή μεροπενέμη) και εν συνεχεία, εφόσον το αντιβιογράμμα είναι συμβατό με ευαίσθητες σε παλαιότερα αντιβιοτικά, την άμεση εφαρμογή αποκλιμάκωσης στο σχετικά παλαιότερο αντιβιοτικό.

Η αποκλιμάκωση αποσκοπεί στη διατήρηση της δραστηριότητας των καρμπαπενεμών με την αποφυγή ανάπτυξης αντοχής και στα «last resort» αντιμικροβιακά φάσματα που είναι οι καρμπαπενέμες. Σε πολυμικροβιακή λοίμωξη επί ασκίτου, είναι σκόπιμη η χειρουργική εκτίμηση για το φόβο υποκείμενης δευτεροπαθούς περιτονίτιδας. Γι' αυτό η προσθήκη αντιβιοτικών δραστικών έναντι των αναερόβιων μικροοργανισμών, π.χ. μετρονιδαζόλη, είναι ενδεδειγμένη.

Η πρόφύλαξη των λοιμώξεων του ασκίτικου υγρού βασίζεται στη εκλεκτική αποστείρωση του εντέρου και είναι ενδεδειγμένη σε: (1) αιμορραγία του γαστρεντερικού (νορφλοξασίνη 400 mg/12 ώρες per os ή από Levin x7 ημέρες σε συνδυασμό με κεφοταξίμη), (2) πρωτεΐνη του ασκίτικου υγρού $\leq 1\text{g/dL}$ (νορφλοξασίνη 400 mg/24ωρο καθ' όλη τη νοσηλεία), (3) μετά από ανάρρωση από

προηγηθείσα ΑΒΠ: νορφλοξασίνη 400 mg/24ωρο es aei. Προτιμάται η χορήγηση νορφλοξασίνης έναντι των άλλων κινολονών διότι δεν απορροφάται στη συστηματική κυκλοφορία, ενώ συγχρόνως αναστέλλει τα εντεροβακτηριακά της εντερικής χλωρίδας χωρίς να επηρεάζει τον αναερόβιο πληθυσμό, ώστε να μην παρατηρείται υπερανάπτυξη της φυσιολογικής χλωρίδας με προβληματικούς για να θεραπευτούν μικροοργανισμούς. Πρέπει όμως να τονιστεί ότι η μακροχρόνια χορήγηση νορφλοξασίνης έχει τον κίνδυνο ανάπτυξης αντοχής στις κινολόνες ($\geq 50\%$) με στροφή των παθογόνων προς τους σταφυλοκόκκους και εντεροκόκκους. Φαίνεται ότι η προτεινόμενη εναλλακτική πρόφύλαξη με τριμεθοπρίμη - σουλφαμεθοξασόλη δεν είναι ισάξια της νορφλοξασίνης.

Στη χρόνια ηπατική νόσο, παρά τη μειωμένη ανοσολογική απάντηση, είναι υποχρεωτικοί οι ακόλουθοι εμβολιασμοί:

1. Εμβόλιο γρίπης ετησίως (τέλη Οκτωβρίου).
2. Εμβόλια ηπατίτιδας Α & Β.
3. Εμβόλιο πνευμονιοκόκκου: σε άτομα που δεν έχουν εμβολιαστεί πρέπει να γίνεται το Prevenar-13 (συζευγμένο εμβόλιο) και τουλάχιστον μετά έναν 1 μήνα το 23δύναμο εφόσον δεν έχει ήδη γίνει. Σε περίπτωση που έχει ήδη γίνει το 23δύναμο, το Prevenar-13 θα ακολουθήσει τουλάχιστο μετά από πάροδο 1 έτους. Τα εμβόλια έναντι του *Haemophilus influenzae type b* και του μηνιγγιδοκόκκου (4δύναμο συνεζευγμένο έναντι στελεχών Α, C, Y, W135 και έναντι του μηνιγγιδοκόκκου ομάδος Β) πρέπει να χορηγούνται επί προηγηθείσας ή προγραμματιζόμενης σπληνεκτομής.

Abstract

Giamarellou E. Spontaneous bacterial peritonitis (SBP). *Iatrika Analekta*, 2014; 4: 1220-1223

Spontaneous bacterial peritonitis (SBP) is the most prevalent bacterial infection in patients with cirrhosis and is diagnosed in one-quarter of cirrhotic patients hospitalized with bacterial infections. Diagnosis is based on the presence of $\geq 250\text{mm}^3$ neutrophils in the ascitic fluid plus/minus positive cultures, *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* being the predominant pathogen. Predisposing factors include severity of liver disease (Child-Pugh class C), ascitic fluid total protein levels $< 1\text{g/dL}$, gastrointestinal bleeding, UTIs, presence of Foley catheter and CVC, as well as previous episodes of SBP. Existing guidelines recommend third-generation cephalosporins as the empirical therapy of choice in SBP. In an attempt to reduce the mortality associated, nowadays, with resistance to empirical therapy, high-risk subgroups should receive broader empirical antibiotic coverage with a carbapenem. Prophylaxis against SBP mainly with norfloxacin, a non absorbable oral quinolone, is indicated during hospitalization in case of gastrointestinal bleeding and whenever ascitic fluid protein is $\leq 1\text{g/dL}$, as well as following a previous episode of SBP for the remaining life of the patient.

Βιβλιογραφία

1. Chaulk J, Carbonneau M, Qamar H, et al. *Third-generation cephalosporin-resistant spontaneous bacterial peritonitis: a single-centre experience and summary of existing studies*. Can J Gastroenterol Hepatol 2014; 28: 83-88.
2. Fernandez J, Acevedo J, Castro M, et al. *Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study*. Hepatology 2012; 55: 1.551-1.561.
3. Fernandez J, Navasa M, Planas R, et al. *Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis*. Gastroenterology 2007; 133: 818-824.
4. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, et al. *Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013*. J Hepatol 2014; 60: 1.310-1.324.
5. Leise MD, Talwalkar JA. *Immunizations in chronic liver disease: what should be done and what is the evidence*. Curr Gastroenterol Rep 2013; 15: 300.
6. Liu BM, Chung KJ, Chen CH, et al. *Risk factors for the outcome of cirrhotic patients with soft tissue infections*. J Clin Gastroenterol 2008; 42: 312-316.
7. Lutz P, Parcina M, Bekeredjian-Ding I, et al. *Impact of rifaximin on the frequency and characteristics of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites*. PLoS One 2014; 9: e93909.
8. Soares-Weiser K, Brezis M, Tur-Kaspa R, et al. *Antibiotic prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic inpatients: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Scand J Gastroenterol 2003; 38: 193-200.
9. Such J, Runyon BA. *Spontaneous bacterial peritonitis*. Clin Infect Dis 1998; 27: 669-674; quiz 675-6.
10. Wiest R, Lawson M, Geuking M. *Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis*. J Hepatol 2014; 60: 197-209.
11. Wong F, Bernardi M, Balk R, et al. *Sepsis in cirrhosis: report on the 7th meeting of the International Ascites Club*. Gut 2005; 54: 718-725.

Ο μεταμοσχευμένος ασθενής

Ιωάννης Κοσκινάς

Καθηγητής Παθολογίας - Ηπατολογίας ΕΚΠΑ, Β΄ Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθήνα
Koskinasg@yahoo.com

Τα προβλήματα μετά τη μεταμόσχευση ήπατος είναι ποικίλα, βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα, και αφορούν σε:

- ▶ μετεγχειρητικές επιπλοκές (λειτουργία μοσχεύματος, θρόμβωση αγγείων, επιπλοκές από τα χοληφόρα κ.λπ.),
- ▶ λοιμώξεις συνήθως άμεσες,
- ▶ απόρριψη του μοσχεύματος (οξεία και χρόνια),
- ▶ υποτροπή της πρωτοπαθούς νόσου:
 - HCC <15%,
 - HCV 100%,
 - HBV: <5%,
 - αλκοόλ: 30%,
 - αυτοάνοσα νοσήματα (ΠΧΚ, ΠΣΧ, ΑΗ): 20%-30% στην 5ετία.
- ▶ όψιμες διαταραχές λόγω ανοσοκαταστολής:
 - χρόνια νεφρική βλάβη
 - μεταβολικό σύνδρομο, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, διαβήτης
 - νεοπλασμάτα.

Υποτροπή της πρωτοπαθούς νόσου

1. Η υποτροπή της HBV λοίμωξης μετά τη μεταμόσχευση είναι σήμερα <5% λόγω των νέων ισχυρών αντιικών φαρ-

μάκων με υψηλό γενετικό φραγμό (τενοφοβίρη, εντεκαβίρη). Αυτό οφείλεται, πρώτον, στο γεγονός ότι οι ασθενείς πλέον είναι HBV-DNA (-) πριν από τη μεταμόσχευση και, δεύτερον, γιατί ο συνδυασμός με τη συγχωρήγηση ανοσοσφαιρινών (HBIG) για ένα χρονικό διάστημα περίπου 6 μηνών μετά τη μεταμόσχευση είναι εξαιρετικά αποτελεσματικός. Ακόμα, όμως, και σε περίπτωση υποτροπής του ιού, τα αντιικά φάρμακα είναι αποτελεσματικά και επιφέρουν επί μακρόν ιολογική ύφεση. Τέλος αξίζει να αναφερθεί ότι η αιτία της πλειονότητας των ασθενών που μεταμοσχεύονται σήμερα για χρόνια HBV λοίμωξη είναι η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ).

2. Η υποτροπή της HCV λοίμωξης είναι καθολική και εκδηλώνεται μέσα σε λίγες ημέρες μετά τη μεταμόσχευση. Συσχετίζεται με επιταχυνόμενη ίνωση, επιταχυνόμενη ανάπτυξη κίρρωσης, μειωμένη επιβίωση του μοσχεύματος και του ασθενούς λόγω της ανοσοκαταστολής. Συγκεκριμένα η επιβίωση στην πενταετία των HCV(+) ασθενών είναι 61% έναντι του 76% των HCV(-) ασθενών.

Δεν υφίσταται διαφορά μεταξύ Tac και CyA όσον αφορά στο βαθμό, τη βαρύτητα, την ίνωση της ηπατικής νόσου και την επιβίωση του ασθενούς/μοσχεύματος λόγω υποτροπής της HCV λοίμωξης. Η μείωση /μη λήψη των

Πίνακας 1	Παρενέργειες CNIs	
	Κυκλοσπορίνη	Tacrolimus
Υπέρταση	Υπέρταση, υπερτροφία μυοκαρδίου	
Κεφαλαλγία, παραισθησίες, τρόμος, κράμπες	Κεφαλαλγία, παραισθησίες, τρόμος, κράμπες	
Υπερτρίχωση, ακμή	Ακμή	
Υπερτροφία ούλων, διάρροια, ναυτία	Υπερτροφία ούλων, διάρροια, ναυτία	
Υπερλιπιδαιμία	Υπερλιπιδαιμία	
Διαβήτης	Διαβήτης (10%-20%)	
Ινσουλινική αντίσταση	Ινσουλινική αντίσταση	
Νεφροτοξικότητα	Νεφροτοξικότητα	
Αιμολυτικό ουρικό σύνδρομο	Αιμολυτικό ουρικό σύνδρομο	
Οστικά άλγη	Οστικά άλγη	

Πίνακας 2	Συχνότητα επιπλοκών λόγω ανοσοκαταστολής μετά τον 1ο χρόνο μεταμόσχευσης
Μεταβολικό σύνδρομο	50%-60%
Υπέρταση	40%-85%
Διαβήτης	10%-64%
Παχυσαρκία	24%-64%
Δυσλιπιδαιμία	40%-64%
Κάπνισμα	10%-40%
Χρόνια νεφρική νόσος	30%-80%
Τελικού σταδίου ΧΝΒ	5%-8%

CNIs και των στεροειδών φαίνεται να επηρεάζει την εξέλιξη της ηπατικής νόσου.

Σήμερα, με τα νεότερα αντιικά φάρμακα (DAAs) χωρίς την ιντερφερόνη και τη ριμπαβιρίνη, η αντιμετώπιση της HCV λοίμωξης είναι γενικά εξαιρετικά αποτελεσματική (κάθαρση του ιού >90%) και χωρίς σοβαρές παρενέργειες. Τα πρώτα αποτελέσματα σε ασθενείς με υποτροπή μετά τη μεταμόσχευση είναι εξαιρετικά ενθαρρυντικά και χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα με τη συγχωρήγηση των ανοσοκατασταλτικών.

3. Η υποτροπή του ΗΚΚ μετά τη μεταμόσχευση εξαρτάται από το αν ο ασθενής πληροί ή όχι τα κριτήρια του Μιλάνου. Το ποσοστό υποτροπής εκτός κριτηρίων είναι 50-60% (4 χρόνια) σε αντίθεση με το ποσοστό υποτροπής εντός κριτηρίων που είναι 8%-15%. Σε μία μεταανάλυση 9 μελετών με 1.198 ασθενείς το OR (odds ratio) της υπο-

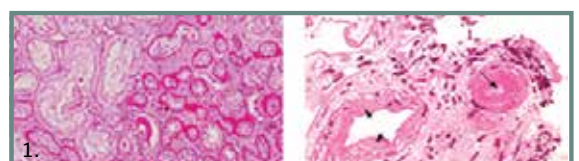
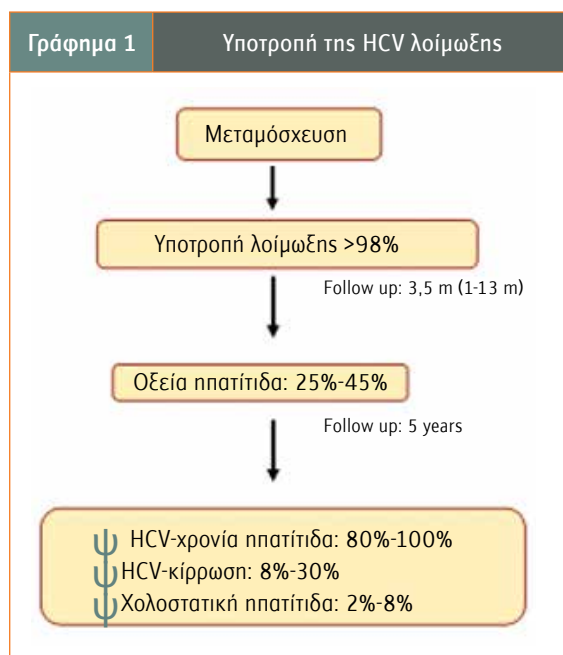
τροπής του ΗΚΚ ήταν 8,727 όταν υπήρχε αγγειακή διήθηση, 2,89 σε περίπτωση αδιαφοροποίητου ΗΚΚ, 13,32 για ΗΚΚ >5 cm διάμετρο και 4,205 αν δεν πληρούσε τα κριτήρια του Μιλάνου. Σε περίπτωση υποτροπής του ΗΚΚ μετά τη μεταμόσχευση το 38% των ασθενών παρουσιάζει πολλαπλές εκτός ήπατος μεταστάσεις και συγκεκριμένα πνευμονικές μεταστάσεις (αρχική εντόπιση) 19%, οστικές 14%, μόνο ήπαρ 19%. Τελικά το 72% των ασθενών καταλήγει με διάχυτη μεταστατική νόσο. Και οι δύο αναστολείς καλσινευρίνης (CNIs) συσχετίζονται με την υποτροπή του ΗΚΚ και τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου. Επιπλέον ο χρόνος διπλασιασμού του ΗΚΚ (doubling time) είναι βραχύτερος σε έδαφος ανοσοκαταστολής.

Παρενέργειες των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων

1. Έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (CNIs)

Η νεφρική βλάβη αποτελεί ένα από τα σοβαρά προβλήματα μετά τη μεταμόσχευση. Σε 36.849 μεταμοσχευμένους ηπατοπαθείς η επίπτωση της χρόνιας νεφρικής βλάβης (ΧΝΒ) (GFR<29 ml/min/1,73m² σωματικής επιφάνειας) ήταν 18,1% στην πενταετία. Η εμπειρία της ΒΠΠΚ/ΙΓΝΑ σε 71 ασθενείς με μέση εξαετή παρακολούθηση έδειξε επίπτωση της ΧΝΒ 21% στην πενταετία και συσχέτιση με τη χρήση κυκλοσπορίνης.

Οι προγνωστικοί παράγοντες που συνδέονται με την ανάπτυξη ΧΝΒ είναι:



Εικ. 1. Νεφροτοξικότητα από κυκλοσπορίνη. Αριστερά, διάμεση ίνωση και σωληναριακή ατροφία. Δεξιά, αρτηριοπάθεια.

Πίνακας 3		Ανοσοκαταστολή - Νεοπλάσματα
		Σχετικός κίνδυνος (RR) σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (φύλο/ηλικία)
Δερματικά νεοπλάσματα		20%-70%
Μελάνωμα		2%-5%
Λέμφωμα		10%-30%
Φάρυγγος, οισοφάγος		3%-14% μέχρι 25% στην αλκοολική κίρρωση
Καρκίνος πνεύμονα		1,7%-2,5%
Παχέος εντέρου		25%-30% αν συνυπάρχει ελκώδης κολίτις
Καρκίνος νεφρού		5%-30%

- ▶ η επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας τους πρώτους 3-12 μήνες,
- ▶ η προχωρημένη ηλικία του λήπτη,
- ▶ η προ-μεταμοσχευτική νεφρική ανεπάρκεια,
- ▶ το θήλυ φύλο,
- ▶ η χρήση κυκλοσπορίνης σε σύγκριση με tacrolimus,
- ▶ η λοίμωξη με χρόνια ηπατίτιδα C,
- ▶ ο προϋπάρχων σακχαρώδης διαβήτης,
- ▶ η παρουσία υπέρτασης.

Σε αντίθεση με την οξεία νεφρική βλάβη, που είναι δοσοεξαρτώμενη σωληνιακή νέκρωση λόγω της αγγειοσυσπαστικής δράσης της κυκλοσπορίνης στα προσαγγόα και απαγωγά σπειραματικά αρτηριόλια, η χρόνια νεφρική βλάβη εκδηλώνεται με νεφρική ανεπάρκεια λόγω σπειραματικής και αγγειακής νόσου, ανωμαλιών της σωληνιακής λειτουργίας και αύξηση της αρτηριακής πίεσης

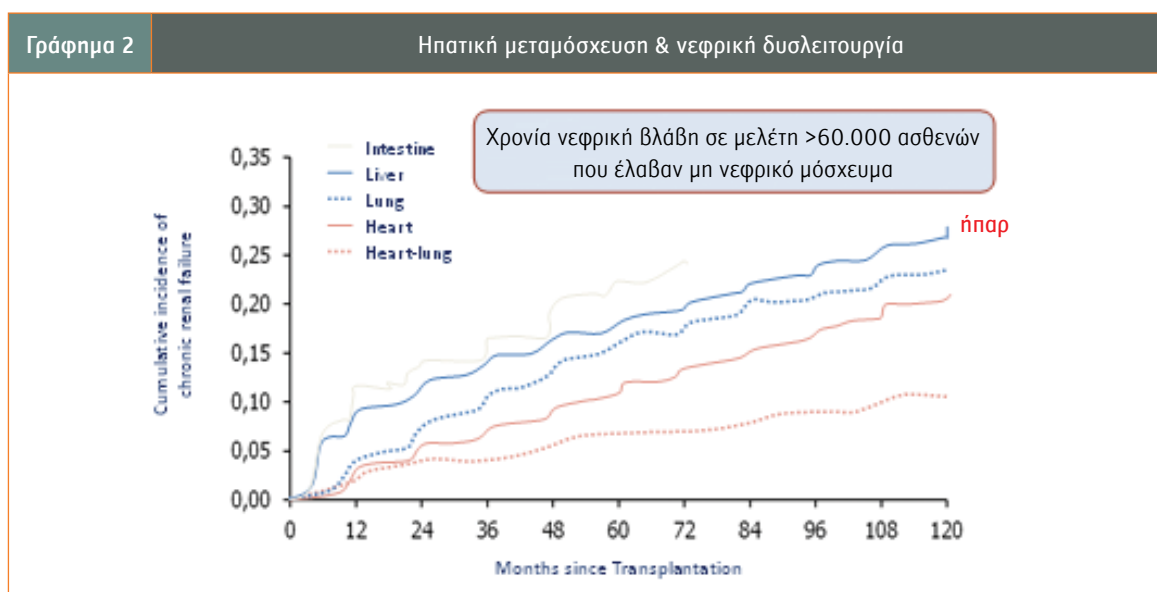
(ιστολογικά παρατηρείται αρτηριοπάθεια, διάμεση ίνωση και σωληνιακή ατροφία).

Η αντιμετώπιση έγκειται στη μείωση ή διακοπή των αναστολέων καλσινευρίνης και τη χορήγηση μη νεφροτοξικών ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (mycophenolate, everolimus).

2. Μεταβολικό σύνδρομο - υπέρταση - υπερλιπιδαιμία

Το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα κινδύνου για θνηπότητα μετά τη μεταμόσχευση και συσχετίζεται με καρδιοαγγειακή νόσο, χρόνια νεφρική βλάβη, στεατοηπατίτιδα-κίρρωση (Liver Transplantation, 2009; 15: S83).

Η μετά τη μεταμόσχευση υπέρταση συσχετίζεται με τη νεφρική αγγειοσύσπασση που προκαλούν οι αναστολείς καλσινευρίνης και πρέπει να αντιμετωπίζεται με αναστολείς των διαύλων σβεστίου κατ' αρχάς, β-αναστολείς και



αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγιοτενσίνης (προσοχή στην τελευταία κατηγορία που επιδεινώνει την υπερκαλιαιμία των αναστολέων της καλσινευρίνης).

Η μετά τη μεταμόσχευση υπερλιπιδαιμία συσχετίζεται με τα κορτικοστεροειδή και τους αναστολείς της καλσινευρίνης, ιδιαίτερα την κυκλοσπορίνη. Η τελευταία προκαλεί μείωση της παραγωγής χολικών οξέων από την χοληστερόλη και διαταραχή της απέκκρισης της χοληστερόλης στα χοληφόρα. Η άσκηση, η διατροφή, σε συνδυασμό με στατίνες που δε μεταβολίζονται εκτενώς στο κυττόχρωμα

P450 3A4 (pravastatin, simvastatin, atorvastatin) αποτελούν τη θεραπευτική αντιμετώπιση.

3. Ανάπτυξη νεοπλασμάτων

Η ανάπτυξη συσχετίζεται με την δόση και τη διάρκεια των αναστολέων της καλσινευρίνης.

Συμπερασματικά ο μεταμοσχευμένος ασθενής χρήζει συστηματικής παρακολούθησης και αξιολόγησης. Η ποικιλομορφία των προβλημάτων και εκδηλώσεων που αφορούν διάφορα όργανα ή συστήματα απαιτεί καλή γνώση και εμπειρία για την αντιμετώπισή τους.

Abstract

Koskinas I. The transplanted patient. Iatrika Analekta, 2014: 4: 1224-1226

Liver transplantation is the ultimate therapy for the end stage liver disease with a long term real benefit for the recipient. However a lot of complications may arise. Firstly are those that emerge immediately after the operation and are related to graft function, vein or artery thrombosis, infections and surgical complications. In the long term the medical morbidities are mostly related to the graft rejection, recurrence of the primary disease in the graft liver or the impact of the attendant immune-suppression on other organ systems. Among the drug induced complications renal injury, metabolic syndrome, hypertension, diabetes, cardiovascular disease and malignancy are the most important ones and deserve close monitoring and proper management.

Βιβλιογραφία

1. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, et al. *Contribution of Donor Age to the Recent Decrease in Patient Survival Among HCV- Infected Liver Transplant Recipients*. Hepatology 2002; 36: 202-210.
2. Sotiropoulos GC, Molmenti EP, Löscher C, et al. *Meta-analysis of tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma based on 1,198 cases*. Eur J Med Res 2007; 12 (10): 527-534.
3. Yokoyama I, Carr B, Saitsu H, et al. *Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation*. Cancer 1991; 68: 2.095-2.100.
4. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. *Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ*. N Engl J Med. 2003; 4; 349 (10): 931-940.
5. Tsochatzis E, Koskinas J, Manesis EK, et al. *Liver transplantation in Greek patients: epidemiological data, morbidity, and mortality of 71 patients from a single center with 6 years of mean follow-up*. Transplant Proc 2007; 39 (5): 1.505-1.507.
6. Lucey MR, Abdelmalek MF, Gagliardi, et al. *A comparison of tacrolimus and cyclosporine in liver transplantation: effects on renal function and cardiovascular risk status*. Am J Transplant. 2005; 5 (5): 1.111-1.119.
7. Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, et al. *Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation*. Liver Transpl 2009; 15 (11): S1-34.
8. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D, et al. *Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomized comparison of two cyclosporine regimens*. Lancet 1998; 351: 623-628.



MARFIN

INVESTMENT GROUP



Πιστεύουμε στην Ελλάδα.
Θέτουμε **υγιείς** βάσεις για το μέλλον.

2008-2013 | Πωλήσεις: 9,5 δισ. ευρώ | Πωλήσεις Εξωτερικού: 1,9 δισ. ευρώ | Επενδύσεις: 983 εκ. ευρώ

Κάθε χρόνο, στον κλάδο υγείας του Ομίλου MARFIN, φροντίζουμε με συνέπεια και υπευθυνότητα 180.000 συνανθρώπους μας στα νοσοκομεία "Υγεία", "Μπέρα" και "Λιτώ" και 450.000 στα εξωτερικά ιατρεία. Και κάθε χρόνο βοηθάμε να έρθουν στον κόσμο 10.000 παιδιά. Όλα αυτά μαζί με τους γιατρούς μας, το νοσηλευτικό και διοικητικό προσωπικό μέσα σε εργασιακές συνθήκες που αναγνωρίστηκαν διεθνώς με το βραβείο καλύτερου εργοδότη (Employer of the year) στην Ευρώπη το 2013. Είμαστε ένα ενεργό κομμάτι της ελληνικής ζωής αλλά και της οικονομίας που πιστεύει σε αυτή τη χώρα και με σχέδιο, πάθος, δυναμική και συνέπεια εργάζεται καθημερινά για το μέλλον.

Το μέλλον του Ομίλου, το μέλλον της Ελλάδας, το μέλλον όλων μας.