

Ιωάννης Κοσκίνας
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Ηπατολογίας
Ιατρικής Σχολής Αθηνών
Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο, Αθήνα

Η αιτιοπαθογένεια της ηπατικής νόσου στη θαλασσαιμία ορίζεται από δύο τουλάχιστον παραμέτρους, πρωτίστως τη δευτεροπαθή αιμοσιδήρωση και κατόπιν τις ιογενείς ηπατίτιδες.

1. Δευτεροπαθής Αιμοσιδήρωση Ήπατος

Η αιμοσιδήρωση του ήπατος αποτελεί την πλέον συχνή ηπατοπάθεια και ο βαθμός εναπόθεσης σιδήρου εξαρτάται από τη συχνότητα των μεταγγίσεων και την αποτελεσματικότητα της αποσιδήρωσης. Η παθοφυσιολογία της ηπατικής νόσου λόγω παρουσίας του σιδήρου οφείλεται στην παραγωγή οξειδωτικών ριζών, που με τη σειρά τους προκαλούν υπεροξειδωση των λιπιδίων και πρωτεϊνών και παραγωγή διαφόρων κυτταροκινών τοπικά που επάγουν την φλεγμονή και την ίνωση. Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ίνωσης στο ήπαρ είναι 1.9 όταν τα επίπεδα Fe είναι <13mg/g ηπατικού ιστού και 8.7 για τιμές Fe >13mg/g. Επιπρόσθετα, η παρουσία βαριάς αιμοσιδήρωσης αποτελεί δυσμενή προγνωστικό παράγοντα στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας της HCV λοίμωξης. Αντιλαμβάνεται λοιπόν κανείς πόσο σημαντική είναι η αποτελεσματική αποσιδήρωση. Ο στόχος της θεραπείας αποσιδήρωσης είναι τα 3,2-7 mg/g ηπατικού ιστού.

2. Ιογενείς Ηπατίτιδες

Τα παιδιά που πάσχουν από μεσογειακή αναιμία και υφίστανται συχνά μεταγγίσεις είναι πιο επιρρεπή στην απόκτηση ιογενών νοσημάτων όπως η ηπατίτιδα Β και C.

Η επίπτωση των HBV, HCV λοιμώξεων στην ομάδα των ασθενών με β-ομόζυγο μεσογειακή αναιμία (βΜΑ) σχετίζεται με τον επιπολασμό των νοσημάτων στη δεξαμενή των αιμοδοτών και εμφανίζει αύξηση με την πάροδο

της ηλικίας. Στην ηλικία των 7 ετών, HBsAg(+) ανιχνεύεται σε ποσοστό 7-14% και αντι-HCV σε ποσοστό 12% ενώ σε ενήλικους ασθενείς αντι-HCV(+) σε ποσοστό 35-80% και HCV-RNA(+) σε ποσοστό 72%. Η αυτόματη ίαση της οξείας HCV λοίμωξης σε ασθενείς με βΜΑ και μικρή ηλικία (4 ετών) είναι 33-40% (σε σύγκριση με 20% στους ενήλικες). Η HBV/HCV συλλοίμωξη είναι σπανία και παρατηρείται σε λιγότερο αναπτυγμένες χώρες (14%). Ο εμβολιασμός για τον HBV και ο μοριακός έλεγχος των αιμοδοτών για HCV λοίμωξη αποτελούν τα μέτρα ελέγχου και περιορισμού μετάδοσης των ιών.

Στην Ελλάδα, το 50-70% των ατόμων με μεσογειακή αναιμία πάσχουν από χρόνια HCV λοίμωξη. Ο γονότυπος της HCV ποικίλλει αναλογικά επίσης με τη διακύμανση της αναλογίας γονοτύπων στη δεξαμενή των αιμοδοτών ανά περιοχή, με επικράτηση συνήθως των «κακών» γονοτύπων 1 και 4 (>60%). Φυσιολογικές τρανσαμινάσες εμφανίζει το 30% περίπου των θαλασσαιμικών ασθενών με ηπατίτιδα C. Το 30% περίπου των ασθενών με μεσογειακή αναιμία και HCV λοίμωξη στην Ελλάδα έχουν αναπτύξει κίρρωση σε ηλικία 33 ετών.

Στο χειρισμό της χρόνιας HCV λοίμωξης σημαντικό ρόλο παίζει η πολυσυστηματική επιβάρυνση των ασθενών αυτών, με καρδιολογικές (αρρυθμία, καρδιακή ανεπάρκεια) και ενδοκρινολογικές επιπλοκές. Η μονοθεραπεία με κλασσική ή πεγκυλιωμένη IFNa για 24-48wks έχει ποσοστά ιολογικής κάθαρσης 25-45% ενώ ο συνδυασμός με ριμπαβιρίνη 35-70%. Οι διαφορές στις μελέτες αυτές οφείλονται στην σημαντική ετερογένεια και τον μικρό αριθμό των ασθενών. Εξαιρετικά σημαντικοί παράγοντες για την ανταπόκριση στη θεραπεία αποτελούν ο γονότυπος, η παρουσία κίρρωσης, ο βαθμός αιμοσιδήρωσης και η ηλικία. Επιπλέον διακοπή της αντι-ιικής θεραπείας αναφέρεται σε ποσοστό 20-25%, αύξηση των μεταγγίσεων σε 30-48% και λευκοπενία μέχρι 50% (21%). Τα νέα ανάλογα της ριμπαβιρίνης, όπως η βιραμιδίνη φαίνεται να συσχετίζεται με σημαντικά μικρότερο ποσοστό αιμόλυσης χωρίς να υπολείπεται της αποτελεσματικότητας σε σύγκριση με τη ριμπαβιρίνη.

Ενα γεγονός που αρχίζει να αποκτά τεράστια σημασία είναι η ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) σε ασθενείς με βΜΑ. Είναι γνωστό ότι η ετήσια επίπτωση ΗΚΚ σε ασθενείς με HCV κίρρωση ή αιμοχρωμάτωση είναι 5%. Κατά το διάστημα των τελευταίων δύο χρόνων, υπάρχουν αναφορές για την εμφάνιση σημαντικού αριθμού περιστατικών ηπατοκυτταρικού καρκίνου,

με συχνότητα που εκφεύγει των μέχρι σήμερα επιδημιολογικών δεδομένων σχετικά με τη φυσική πορεία της νόσου. Ιδιαίτερο δε ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως η εμφάνισή του ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε ορισμένες περιπτώσεις δε συνοδεύεται από την παρουσία κίρρωσης ή χρόνιας ΗCV λοίμωξης. Το τελευταίο, ενισχύει ακόμη περισσότερο την επιβαρυντική δράση του σιδήρου στη διαδικασία της καρκινογένεσης.

Με βάση όλα τα παραπάνω, όλοι οι ασθενείς με μεσογειακή αναιμία, θα πρέπει να βρίσκονται υπό αυστηρή επιτήρηση, ανεξαρτήτως της παρουσίας ή μη ιολογικής επιβάρυνσης.

Η παρακολούθηση θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

1. Πλήρη βιοχημικό έλεγχο ήπατος (τρανσαμινάσες, χολερυθρίνη, χολοστατικά ένζυμα, χρόνος προθρομβίνης, λευκώματα, λευκωματίνη) και φερριτίνη, τουλάχιστον κάθε έξι μήνες και κατά την εκτίμηση του ιατρού που παρακολουθεί τον ασθενή.
2. Ορολογικός έλεγχος (αντι- ΗCV) σε αρνητικούς προηγουμένως ασθενείς κάθε έξι μήνες.
3. Προσδιορισμός φορτίου σιδήρου ήπατος και καρδιάς με Μαγνητικό Συντονισμό (MRI) σε τακτά χρονικά διαστήματα (προτεινόμενο διάστημα ανά έτος)
4. Υπερηχογραφικός έλεγχος του ήπατος και των χοληφόρων και Doppler σπληνοπυλαίου άξονα κάθε έξι μήνες, εκτός αν μεσολαβεί τουλάχιστον ισοδύναμη εξέταση (Ελικοειδής αξονική τομογραφία με σκιαγραφικό, Μαγνητική Τομογραφία με σκιαγραφικό).
5. Επί εστιακών αλλοιώσεων ή ακόμη και ελάχιστων διαφοροποιήσεων σε κάποια από τις απεικονιστικές εξετάσεις σε σχέση με οποιοδήποτε προηγούμενο έλεγχο, συνιστάται δεύτερη συμπληρωματική απεικόνιση και εκτίμηση από τον ηπατολόγο.
6. Μέτρηση AFP (α-εμβρυική σφαιρίνη) κάθε έξι μήνες.
7. Συστηματικός εμβολιασμός έναντι HBV, ύστερα από έλεγχο αντισωμάτων. Οι ασθενείς που έχουν φυσική ανοσία (έχουν

νοσήσει στο παρελθόν) δεν χρειάζονται εμβόλιο, ανεξάρτητα από τον τίτλο αντισωμάτων.

8. Εμβολιασμός έναντι ΗΑV. Σημαντικό ιδιαίτερα για όσους πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα C.
9. Εμβολιασμός έναντι πνευμονιοκόκκου και γρίππης.