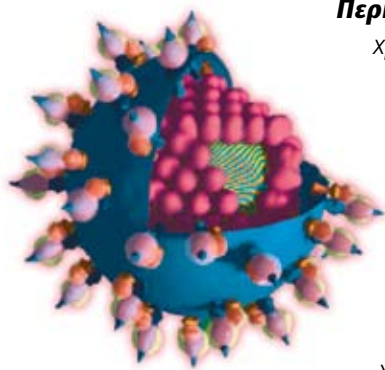


Φυσική ιστορία ηπατίτιδας C

■ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Β. ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΙΔΗΣ

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Αθηνών,
Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών



Περίληψη: Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) αποτελεί ένα από τα συχνότερα αίτια χρόνιας ηπατικής νόσου παγκοσμίως. Στην Ελλάδα ο επιπολασμός της χρόνιας HCV λοίμωξης υπολογίζεται ότι είναι 1,5-2%. Αν και η επίπτωση της HCV λοίμωξης έχει ελαττωθεί μετά τα τέλη της δεκαετίας του 1980, πολλές παλαιές περιπτώσεις παραμένουν αδιάγνωστες και οι αριθμοί των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη αναμένεται να αυξηθούν σημαντικά εντός της επόμενης δεκαετίας. Ο HCV μεταδίδεται κυρίως παρεντερικά και η χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών αποτελεί σήμερα το συχνότερο τρόπο διασποράς του. Η οξεία HCV λοίμωξη είναι ασυμπτωματική στην πλειονότητα των περιπτώσεων, αλλά μεταπίπτει σε χρονιότητα σε 60-80% των ασθενών. Η πλειονότητα (>90%) των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη αναπτύσσουν χρόνια ηπατίτιδα, που σημαίνει

παρουσία νεκροφλεγμονωδών βλαβών και ίνωσης του ήπατος. Οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν κίρρωση του ήπατος (20% εντός 20ετίας) και στη συνέχεια ηπατική ανεπάρκεια και/ή ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Η αντιική θεραπεία, που σήμερα βασίζεται στο συνδυασμό πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης-άλφα και ριμπαβιρίνης, είναι η μόνη παρέμβαση που σαφώς έχει δείξει να βελτιώνει τις υπάρχουσες ηπατικές βλάβες και να αναστέλλει την εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας C και την ανάπτυξη κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

Λέξεις ευρετηρίου: ιός ηπατίτιδας C, οξεία ηπατίτιδα C, χρόνια ηπατίτιδα C, κίρρωση, ηπατοκυτταρικός καρκίνος.

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) είναι ένας μικρός RNA ιός, που ταυτοποιήθηκε το 1989 και βρέθηκε ότι ευθύνεται για τη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων της παλαιότερα αποκαλούμενης μη-A, μη-B ηπατίτιδας.

Σήμερα ο HCV θεωρείται ένας όχι άμεσα κυτταροπαθογόνος ιός, που πολλαπλασιάζεται κυρίως στα ηπατοκύτταρα και είναι σαφές ότι αποτελεί ένα από τα συχνότερα αίτια ηπατικής νόσου παγκοσμίως. Η λοίμωξη με τον HCV προκαλεί οξεία και χρόνια ηπατίτιδα, που αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης κίρρωσης και καρκίνου του ήπατος. Επιπρόσθετα, η HCV λοίμωξη έχει συσχετισθεί και με την πρόκληση μη ηπατικών νοσημάτων, με κυριότερα την ιδιοπαθή μικτή κρυσταλλοειδή και τη μεμβρανοϋπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, αλλά ίσως και με παθήσεις του δέρματος, των οφθαλμών, των σιελογόνων αδένων και του αίματος. Η κατανόηση των τρόπων μετάδοσης και της φυσικής ιστορίας της HCV λοίμωξης εί-

ναι απαραίτητη όχι μόνο για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των ασθενών με ηπατίτιδα C αλλά και για τον περιορισμό της διασποράς του ιού.

Το μέγεθος του προβλήματος

Το μέγεθος του προβλήματος της ηπατίτιδας C δεν είναι ακριβώς γνωστό. Υπολογίζεται ότι ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης παγκοσμίως είναι περίπου 3%, με ευρείες όμως διακυμάνσεις από χώρα σε χώρα αλλά και από περιοχή σε περιοχή της ίδιας χώρας. Ειδικότερα, υπάρχουν χώρες με επιπολασμό μικρότερο από 0,5% και χώρες με επιπολασμό μεγαλύτερο από 15-20%. Στην Ελλάδα ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης υπολογίζεται στο 1,5-2% του γενικού πληθυσμού, δηλαδή 150.000-200.000 άνθρωποι έχουν HCV λοίμωξη. Το μέγεθος του προβλήματος είναι σημαντικά μεγαλύτερο στις ομάδες υψηλού κινδύνου, που αναφέρονται στη συνέχεια, αλλά και σε μετανάστες από χώρες υψηλού επιπολασμού, όπως η Αίγυ-

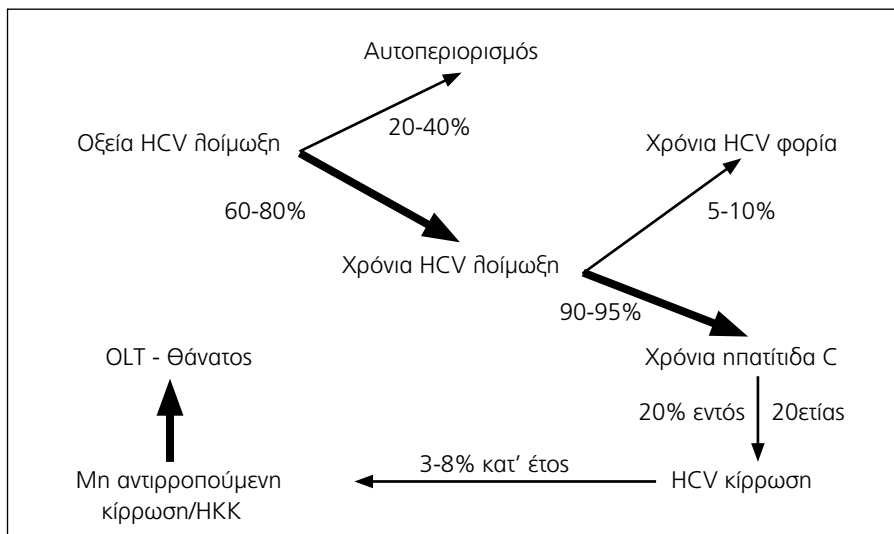
πτος και οι χώρες της Ανατολικής Ευρώπης. Είναι γεγονός ότι η επίπτωση, δηλαδή η συχνότητα νέων περιπτώσεων HCV λοίμωξης, έχει ελαττωθεί αρκετά μετά τα τέλη της δεκαετίας του 1980, κυρίως λόγω του υποχρεωτικού ελέγχου του αίματος και παραγώγων του αλλά και γενικότερα της βελτίωσης των συνθηκών υγιεινής και των κανόνων αποστείρωσης. Έτσι, υψηλότερος επιπολασμός HCV λοίμωξης συναντάται σε άτομα ηλικίας 40-60 ετών. Πολλές όμως παλαιές περιπτώσεις ηπατίτιδας C παραμένουν ακόμη αδιάγνωστες. Οι αριθμοί των διαγνωσμένων ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη αναμένεται να αυξηθούν σημαντικά εντός της επόμενης δεκαετίας, λόγω της επιμήκυνσης της διάρκειας των παλαιών λοιμώξεων και της συχνότερης εκδήλωσης κλινικών επιπλοκών, που θα οδηγούν στη διάγνωση του προβλήματος. Με βάση διεθνή αλλά και ελληνικά μοντέλα, οι εκτιμήσεις για τις κλινικές επιπτώσεις της ηπατίτιδας C εντός της επόμενης 10ετίας ή 20ετίας είναι ιδιαίτερα ανη-

⇒ συχτικές. Ειδικότερα, υπολογίζεται ότι στα επόμενα 10-20 έτη η χρόνια ηπατίτιδα C θα επιφέρει >50% αύξηση της ανάπτυξης κίρρωσης, >100-200% αύξηση της εκδήλωσης μη αντιρροπούμενης κίρρωσης, >50% αύξηση της ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου και >500% αύξηση των αναγκών για μεταμόσχευση ήπατος. Επομένως, είναι προφανές ότι η HCV λοίμωξη αποτελεί σημαντική επιβάρυνση της δημόσιας υγείας και των δαπανών της, που αναμένεται να αυξηθεί κατά πολύ στο άμεσο μέλλον.

Τρόποι μετάδοσης - Ομάδες υψηλού κινδύνου

Ο HCV μεταδίδεται κυρίως παρεντερικά, δηλαδή με επαφή του ατόμου με μολυσμένο αίμα ή παράγωγα αίματος. Συνήθεις τρόποι διασποράς του HCV είναι:

- Χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών. Είναι σήμερα η κύρια οδός μετάδοσης του HCV. Υπολογίζεται ότι περισσότεροι από 80% των ενεργών ή πρώην χρηστών ενδοφλέβιων ναρκωτικών έχουν ηπατίτιδα C⁸.
- Μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του στο παρελθόν (πριν από το 1992). Οι μεταγγίσεις αίματος και παραγώγων του θεωρούνται σήμερα ασφαλείς, αλλά όλα τα άτομα που είχαν λάβει μεταγγίσεις πριν από το 1992 θα πρέπει οπωσδήποτε να ελέγχονται, γιατί υπάρχει υψηλή πιθανότητα να έχουν μολυνθεί με τον HCV.
- Αιμοκάθαρση (τεχνητός νεφρός). Η πιθανότητα μετάδοσης HCV στις μονάδες τεχνητού νεφρού έχει ελαττωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Εντούτοις, ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης μεταξύ των αιμοκαθαιρομένων στις μονάδες τεχνητού νεφρού στην Ελλάδα και διεθνώς είναι γενικά υψηλός και κυμαίνεται συνήθως μεταξύ 15% και 60%.
- Τρύπημα με μολυσμένη βελόνα ή μολυσμένο εργαλείο. Η πιθανότητα μετάδοσης HCV μετά από τρύπημα με μολυσμένη βελόνα είναι μικρή, περίπου 2-10%.
- Μεταμόσχευση μολυσμένου οργάνου στο παρελθόν (πριν από το 1992). Οι μεταμοσχεύσεις οργάνων θεωρούνται σήμερα απόλυτα ασφαλείς.
- Ιατρικές ή παραϊατρικές πράξεις. Η πιθανότητα μετάδοσης HCV με ιατρικές ή παραϊατρικές πράξεις (ενέσεις, τατουάζ, τρύπημα σημείων του σώματος) είναι αμελητέα, εάν τηρούνται οι κανόνες αποστείρωσης και ορθής νοσηλείας.
- Γενετήσια (σεξουαλική) μετάδοση. Μόλις



Σχήμα 1. Φυσική εξέλιξη λοίμωξης με τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV). ΗΚΚ: ηπατοκυτταρικός καρκίνος, OLT: ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος.

το 2-4% των σταθερών ερωτικών συντρόφων ασθενών με HCV λοίμωξη αποδεικνύεται ότι έχουν μολυνθεί από τον ιό. Η πιθανότητα μετάδοσης HCV σε σταθερά μονογαμικά ετεροφυλοφιλικά ζευγάρια είναι μικρότερη από 1% το χρόνο, αλλά αυξάνει αρκετά σε άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους ή με ομοφυλοφιλικές επαφές⁹.

- Κάθετη μετάδοση (από μητέρα σε παιδί). Μετάδοση HCV από θετική μητέρα σε νεογέννητο θεωρείται ότι συμβαίνει περίπου σε 2-7%. Η πιθανότητα μετάδοσης στο νεογνό αυξάνεται σε 20% όταν πρόκειται για μητέρες που έχουν και λοίμωξη με τον ιό του AIDS.
- Άγνωστος τρόπος μετάδοσης. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε σημαντικό ποσοστό (30-40%) των ασθενών με HCV λοίμωξη δεν αποκαλύπτεται ποτέ έκθεση σε παράγοντα κινδύνου. Όπως είναι προφανές από τους τρόπους μετάδοσης, ομάδες υψηλού κινδύνου για HCV λοίμωξη είναι³:
 - Όλοι οι πρώην και ενεργοί χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών
 - Όλοι όσοι έχουν υποβληθεί σε μεταγγίσεις αίματος ή παραγώγων του πριν από το 1992
 - Όλοι όσοι έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνου πριν από το 1992
 - Όλοι όσοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.
 Επιπρόσθετα, ομάδες αυξημένου κινδύνου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (αλ-

λά όχι ιδιαίτερα υψηλού απόλυτου κινδύνου) είναι³:

- Όλοι όσοι εκτίθενται παρεντερικά σε δυνητικά μολυσμένα ιατρικά εργαλεία
- Οι ερωτικοί σύντροφοι ατόμων με HCV λοίμωξη
- Άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους
- Τα παιδιά μητέρων με HCV λοίμωξη.

Φυσική ιστορία - Εξέλιξη Οξεία λοίμωξη

Η λοίμωξη με HCV προκαλεί αρχικά οξεία ηπατίτιδα. Ο χρόνος επώασης της οξείας ηπατίτιδας C (δηλαδή ο χρόνος από τη στιγμή της μόλυνσης με HCV μέχρι τη στιγμή της εκδήλωσης συμπτωμάτων) είναι 30-90 ημέρες¹⁰. Η πλειοψηφία (75-80%) όμως των ασθενών με οξεία HCV λοίμωξη δεν έχουν κανένα σύμπτωμα και συνεπώς η οξεία ηπατίτιδα C δεν διαγιγνώσκεται στην πλειονότητα των περιπτώσεων. Στην Ελλάδα λιγότερο από 10% των οξείων ηπατίτιδων που προσέρχονται στα νοσοκομεία οφείλονται σε οξεία ηπατίτιδα C. Κατά την οξεία ηπατίτιδα C, HCV RNA ανιχνεύεται στο αίμα εντός 1-3 εβδομάδων μετά την έκθεση στον ιό. Αντισώματα έναντι του HCV (αντι-HCV) ανιχνεύονται σε 50-70% των περιπτώσεων κατά την έναρξη των συμπτωμάτων και σε 90% των περιπτώσεων μετά από 3 μήνες¹⁰.

Δυστυχώς οι περισσότεροι ασθενείς (60-80%) με οξεία HCV λοίμωξη δεν κατορθώνουν να αποβάλλουν τον ιό και αναπτύσσουν στη συνέχεια χρόνια HCV λοίμωξη^{4,5,10}. Η

απουσία ισχυρής ανοσολογικής απάντησης (κυρίως μέσω των T-ημφροκυττάρων) και η μεγάλη συχνότητα ανάδυσης μεταλλαγών του HCV ευνοούν την υψηλή συχνότητα μετάπτωσης της οξείας σε χρόνια λοίμωξη. Παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη συχνότητα μετάπτωσης σε χρόνια HCV λοίμωξη είναι η μεγάλη ηλικία, το ανδρικό φύλο και συγκεκριμένα τύποι των μείζονων αντιγόνων ιστοσυμβατότητας. Η πρώιμη θεραπευτική παρέμβαση έχει δείξει ότι αναστέλλει τη μετάπτωση σε χρονιότητα εκριζώνοντας τον ιό από τον ασθενή. Ειδικότερα, με βάση τα αποτελέσματα αρκετών μελετών, η χορήγηση θεραπείας με ιντερφερόνη-άλφα στη φάση της συμπτωματικής ή ασυμπτωματικής οξείας ηπατίτιδας C έχει ως αποτέλεσμα πρακτικά την ίαση (αναστολή της μετάπτωσης σε χρονιότητα και εξαφάνιση του ιού με ευαίσθητες μεθόδους) σε 95-100% των περιπτώσεων^{11,12}.

Χρόνια λοίμωξη

Η διάγνωση της χρόνιας HCV λοίμωξης βασίζεται στην ανίχνευση αντι-HCV αντισωμάτων με ανοσοενζυμικές μεθόδους (Elisa)^{13,14}. Η μη ανίχνευση αντι-HCV αντισωμάτων αποκλείει πρακτικά τη χρόνια HCV λοίμωξη, εκτός από ανοσοκατασταλμένους ή αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, όπου χρειάζεται έλεγχος για HCV RNA ορού. Η επιβεβαίωση της παρουσίας χρόνιας HCV λοίμωξης γίνεται με ανίχνευση HCV RNA στον ορό με ευαίσθητη μέθοδο αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR, ευαισθησία 50 IU/mL), η οποία ίσως δεν είναι απαραίτητη σε ασθενείς με ενδείξεις ηπατικής νόσου και έκθεση σε γνωστούς παράγοντες κινδύνου για HCV λοίμωξη^{13,14}. Μέθοδοι ανοσοκαθίλησης (RIBA) χρησιμοποιούνται πλέον μόνο για επιβεβαίωση της παρουσίας αντι-HCV αντισωμάτων σε ασυμπτωματικά άτομα και σε άτομα με μη ανιχνεύσιμο HCV RNA ορού. Μία μόνον αρνητική εξέταση για HCV RNA ορού ίσως δεν αποκλείει την παρουσία χρόνιας HCV λοίμωξης και χρειάζεται επανεξέταση προς αποκλεισμό παροδικά πολύ χαμηλών επιπέδων HCV ιαμίας. Ο προσδιορισμός του γονότυπου του HCV και ο ποσοτικός προσδιορισμός των επιπέδων HCV RNA ορού δεν χρησιμεύουν στη διάγνωση ή στην πρόγνωση, αλλά παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες για το πιθανό θεραπευτικό σχήμα που θα λάβει ο ασθενής με χρόνια HCV λοίμωξη, καθώς και την πιθανότητα ανταπόκρισής του στην αντιική θεραπεία^{13,14}. Ειδικότερα, φαίνεται ότι ασθενείς με

γονότυπο 2 ή 3 ανταποκρίνονται πολύ καλύτερα από τους ασθενείς με γονότυπο 1 ή 4, αφού εκρίζωση του HCV επιτυγχάνεται σε ποσοστό περίπου 80% των ασθενών με γονότυπο 2 ή 3 με μόνο 24 εβδομάδες θεραπεία έναντι ποσοστού περίπου 50% των ασθενών με γονότυπο 1 ή 4 με 48 εβδομάδες θεραπεία¹⁵.

Η πλειονότητα (>80%) των ασθενών με χρόνια λοίμωξη με τον HCV θα αναπτύξουν χρόνια ηπατίτιδα, που σημαίνει παρουσία νεκροφλεγμονωδών βλαβών και ίνωσης του ήπατος. Σε αντίθεση με την ηπατίτιδα B, πολύ μικρό ποσοστό (<20%) των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη θα παραμείνουν ανενεργοί φορείς του ιού, που σημαίνει παρουσία ιαμίας χωρίς σημαντικές ιστολογικές αλλοιώσεις στο ήπαρ, και μάλιστα δεν είναι σαφές αν παραμένουν ανενεργοί φορείς για πάντα ή αν κάποια στιγμή αναπτύσσουν χρόνια ηπατίτιδα^{4,5}. Η διάκριση των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C από τους φορείς του ιού δεν είναι εύκολη. Οι φορείς δεν έχουν συμπτώματα, αλλά το ίδιο παρατηρείται και στους περισσότερους (>80%) ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C. Η χρόνια ηπατίτιδα C είναι συνήθως μία ασυμπτωματική, ύπουλη νόσος, κατά την οποία όμως οι βλάβες στο ήπαρ σταδιακά επιδεινώνονται, καταλήγοντας συχνά σε κίρρωση^{4,5}. Μικρό ποσοστό (<20%) των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C έχουν κάποια μη ειδικά συμπτώματα, όπως ήπια κόπωση, κακουχία, άτυπα ήπια άλγη στο δεξιό υποχόνδριο, μυαλγίες. Οι τρανσαμινάσες, που αποτελούν τον πιο γνωστό δείκτη ηπατοκυτταρικής βλάβης, είναι επίμονα φυσιολογικές σε φορείς του HCV, αλλά μπορεί να είναι φυσιολογικές (τουλάχιστον διαλειπόντως) και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C. Επομένως, ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη και αυξημένα επίπεδα τρανσαμινάσων έχουν χρόνια ηπατίτιδα C, ενώ ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη και φυσιολογικές τρανσαμινάσες μπορεί να έχουν χρόνια ηπατίτιδα C ή να είναι ανενεργοί φορείς του HCV^{13,14}.

Η μόνη μέθοδος που μπορεί αξιόπιστα να ξεχωρίσει τους φορείς του HCV από τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C είναι η βιοψία του ήπατος, που ταυτόχρονα προσφέρει σημαντικές πληροφορίες και για το στάδιο και την πρόγνωση της πιθανής χρόνιας ηπατίτιδας C. Κανένας απλός ορολογικός δείκτης εκτίμησης του βαθμού της ίνωσης ή συνδυασμός αυτών δεν μπορεί μέχρι σήμερα να αντικαταστήσει αξιόπιστα τη βιοψία ήπατος^{13,14}. Εντούτοις, η διενέργεια βιοψίας ήπατος δεν κρίνε-

ται ως υποχρεωτική σε αρκετές υποομάδες ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη (κυρίως με γονότυπο 2 ή 3), αφού οι εξελίξεις στη θεραπεία της λοίμωξης έχουν θέσει ως κύριο θεραπευτικό στόχο την εκρίζωση του ιού και όχι απλώς την αντιμετώπιση των ιστολογικών αλλοιώσεων του ήπατος¹⁶. Έτσι, θεραπευτική παρέμβαση σε χρόνια HCV λοίμωξη συνιστάται σήμερα τόσο σε ασθενείς με αυξημένες όσο και σε εκείνους με φυσιολογικές τρανσαμινάσες. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η επιτυχής θεραπευτική παρέμβαση σημαίνει εκρίζωση του ιού, με συνέπεια την αναστολή της εξέλιξης και συχνά την υποστρέψη της ίνωσης, την αναστολή της ανάπτυξης των απώτερων επιπλοκών της χρόνιας ηπατίτιδας C, αλλά και τον περιορισμό της διασποράς του ιού¹⁷⁻²¹. Η χρόνια ηπατίτιδα C έχει σχετικά βραδεία εξέλιξη. Υπολογίζεται όμως ότι συνολικά 15-20% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C αναπτύσσουν κίρρωση εντός 20ετίας^{4,5,22,23}. Αξίζει να σημειωθεί ότι κατά την αρχική διάγνωση ενός ασθενούς με χρόνια ηπατίτιδα C δεν είναι εύκολο να καθορισθεί τόσο το στάδιο της ηπατικής νόσου (δηλαδή ο βαθμός της ίνωσης στο ήπαρ) όσο και η σοβαρότητα της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας, που επηρεάζει σημαντικά την ταχύτητα εξέλιξης των ηπατικών βλαβών. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι ούτε τα επίπεδα των τρανσαμινάσων ούτε τα επίπεδα του HCV RNA στον ορό σχετίζονται στενά με τη σοβαρότητα των ιστολογικών αλλοιώσεων του ήπατος^{22,23}.

Ο κίνδυνος ανάπτυξης κίρρωσης είναι πολύ μικρότερος σε παιδιά και νέες γυναίκες και πολύ υψηλότερος σε μεσήλικες (>40 ετών), κυρίως σε εκείνους με ηπατίτιδα μετά από μετάγγιση^{4,5,22,23}. Η ταυτόχρονη παρουσία χρόνιας ηπατίτιδας B και/ή λοίμωξης με τον ιό του AIDS, η κατάχρηση αλκοόλ και ίσως η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη ή μεταβολικού συνδρόμου και λιπώδους διήθησης του ήπατος επιταχύνουν την εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας C σε κίρρωση^{4,5,22,23}. Εντούτοις, παρά τις συσχετίσεις που αποκαλύπτονται σε διάφορες επιδημιολογικές μελέτες, η ταχύτητα εξέλιξης της ηπατικής νόσου είναι δύσκολο να προβλεφθεί ατομικά σε κάθε ασθενή.

Κίρρωση - Ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Οι ασθενείς με αντιρροπούμενη ή υποκλινική κίρρωση, που διαγιγνώσκονται κυρίως με βιοψία ήπατος, έχουν αυξημένο κίνδυνο ανά-

⇒ πτωξης μη αντιρροπούμενης κίρρωσης^{24,25}, που χαρακτηρίζεται από εμφάνιση μίας ή περισσότερων μείζονων κλινικών επιπλοκών (ασκίτη, κίρσορραγία, εγκεφαλοπάθεια, ικτέρου). Υπολογίζεται ότι περίπου 20% των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση θα αναπτύξουν μη αντιρροπούμενη κίρρωση εντός 5 ετών^{24,25}. Όλοι οι ασθενείς με κίρρωση (αντιρροπούμενη ή μη) έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν ηπατοκυτταρικό καρκίνο^{4,5,24,25}. Γι' αυτό οι ασθενείς με HCV κίρρωση συνιστάται να υποβληθούν σε επιτήρηση για ηπατοκυτταρικό καρκίνο με δμηνιαίο προσδιορισμό α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης και υπερηχογράφημα ήπατος. Η μη αντιρροπούμενη κίρρωση και ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος αποτελούν τις δύο πιο συχνές αιτίες θανάτου των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C^{4,5}. Όπως ήδη αναφέρθηκε, η επίπτωση HCV κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα χρόνια εξαιτίας του αυξανόμενου αριθμού ασθενών που έχουν μολυνθεί από δεκαετίες, την παρουσία άλλων επιβαρυντικών παραγόντων και τη μεγαλύτερη επιβίωση ασθενών με κίρρωση λόγω της οδοντία απελευθερωτικής αντιμετώπισης των επιπλοκών της^{6,7}.

Παρέμβαση στη φυσική ιστορία

Η μόνη επιβεβαιωμένα επιτυχής παρέμβαση στη φυσική εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας C είναι η αντιική θεραπεία, που σήμερα βασίζεται στο συνδυασμό πεγκυλιωμένων ιντερφερόνης-άλφα και ριμπαβιρίνης^{13,14,16}. Η θεραπεία αυτή έχει δείξει να αναστέλλει την εξέλιξη προς κίρρωση (ή την εξέλιξη των ασθενών με αντιρροπούμενη προς μη αντιρροπούμενη κίρρωση) και να ελαττώνει την επίπτωση ηπατοκυτταρικού καρκίνου^{17-21,26}. Η ευεργετική επίδραση της θεραπευτικής παρέμβασης είναι μέγιστη στους ασθενείς στους οποίους επιτυγχάνεται εκρίζωση του ιού, όπως συμβαίνει στην πλειονότητα των περιπτώσεων, αλλά φαίνεται ότι όφελος υπάρχει και για τους ασθενείς στους οποίους τελικά δεν επιτυγχάνεται η εκρίζωση του HCV, δηλαδή τους ασθενείς που χαρακτηρίζονται ως μη ανταποκρίθεις στη θεραπεία^{17-21,26}. Θα πρέπει όμως να τονισθεί ότι η έγκαιρη διάγνωση αποτελεί σημαντική προϋπόθεση για την επιτυχία της θεραπείας, αφού η πλήρης ανταπόκριση είναι σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που δεν έχουν κίρρωση¹⁶. Επιπρόσθετα, από τους κίρρωτικούς ασθενείς, αντιική θεραπεία μπορούν να λάβουν μόνο εκείνοι με αντιρροπούμενη και όχι όσοι έχουν μη αντιρροπούμενη κίρρωση, στους οποίους οι

δυνατότητες θεραπευτικής παρέμβασης περιορίζονται στα υποστηρικτικά μέτρα αντιμετώπισης των επιπλοκών και τελικά σε πιθανή μεταμόσχευση ήπατος.

Summary

Hepatitis C virus (HCV) represents one of the most common causes of chronic liver disease worldwide. In Greece, the prevalence of chronic HCV infection is estimated to be 1.5%-2%. Although the incidence of HCV infection has decreased after late eighties, many old infections remain undiagnosed and the numbers of patients with chronic HCV infection are expected to substantially increase within the next decade. HCV is mainly transmitted parenterally, with intravenous drug use currently being the most common mode of its dissemination. Acute HCV infection is asymptomatic in the majority of cases, but it progresses to chronicity in 60-80% of patients. The vast majority (>90%) of patients with chronic HCV infection develop chronic hepatitis, that means active necroinflammation and liver fibrosis. Patients with chronic hepatitis C are at increased risk for the development of cirrhosis (20% within 20 years) and subsequently liver decompensation and/or hepatocellular carcinoma. Antiviral therapy, which is currently based on the combination of pegylated interferon-alfa and ribavirin, is the only intervention that has been clearly shown to improve pre-existing liver lesions and to suspend the progression of chronic hepatitis C and the development of cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Key words: hepatitis C virus, acute hepatitis C, chronic hepatitis C, cirrhosis, hepatocellular carcinoma.

Βιβλιογραφία

- Alter MJ, Hadler SC, Hudson FN, et al. Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis in the United States and association with hepatitis C infection. *JAMA* 1990; 264:2231-2235.
- WHO. Hepatitis C: a global prevalence. *Wkly Epidemiol Rec* 1999; 49:425-427.
- Παπαθεοδωρίδης ΓΒ, Τασσούπουλος ΝΚ. Επιδημιολογία του ιού της ηπατίτιδας C. *Ιατρική* 1993, 64:504-512.
- Seeff LB. Natural history of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26:S21-S28.
- Alberti A, Chemello L, Benvegno L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 31 (Suppl 1):17-24.
- Sypsa V, Touloumi G, Papatheodoridis GV et al. Future trends of HCV-related cirrhosis and hepatocellular carcinoma under the currently available treatments. *J Viral Hepat* 2005; 12:543-550.
- Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, et al. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000; 31:777-782.

- Papatheodoridis GV, Delladetsima I, Verghese-Nikolakaki S, et al. Clinicopathological assessment of hepatitis C virus infection in parenteral drug abusers. *Am J Gastroenterol* 1995; 90:1843-1846.
- Παπαθεοδωρίδης ΓΒ, Σκληρός ΕΑ. Γενεσιολογία μεταδόσης ιού ηπατίτιδας C. *Ιατρική* 1994, 65:187-188.
- Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. *N Engl J Med* 1992; 327:1899-1905.
- Delwaide J, Bourgeois N, Gerard C, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b: early initiation of treatment is the most effective predictive factor of sustained viral response. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:15-22.
- Wiegand J, Jackel E, Cornberg M, et al. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology* 2004; 40:98-107.
- EASL International Consensus Conference on Hepatitis C. *J Hepatol* 1999; 30:956-961.
- National Institute of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002 - June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002; 36(Suppl 1):S3-S20.
- Hadziyannis SJ, Sette H, Morgan TR, et al. Peginterferon-2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004; 140:346-355.
- Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Recent peginterferon and ribavirin combination trials. *Curr Hepat Rep* 2004; 3:30-37.
- Camma C, Di Marco V, Iacono OL, et al. Long-term course of interferon-treated chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 28:531-537.
- Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29:1124-1130.
- Poynard T, McHutchison J, Manns M, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 122:1303-1313.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Effectiveness of interferon alfa on incidence of hepatocellular carcinoma and decompensation in cirrhosis type C. *J Hepatol* 1997; 27:201-205.
- Papatheodoridis GV, Papadimitropoulos VC, Hadziyannis SJ. Effect of interferon therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis V virus related cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15:689-698.
- Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349:825-832.
- Ghany MG, Kleiner DE, Alter H, et al. Progression of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2003; 124:97-104.
- Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O, et al. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27:1435-1440.
- Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997; 112:463-472.
- Hadziyannis SJ, Papatheodoridis GV. Long-term outcome of chronic hepatitis C treated with interferon. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31:459-461.