

Χρόνια Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C

Ιωάννης Γ. Ρούσιος

Λέκτορας Ανοσολογίας/Μικροβιολογίας
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Εισαγωγή

Ο ιός της ηπατίτιδας C είναι μια από τις πιο σημαντικές αιτίες χρόνιας νόσου του ήπατος. Ευθύνεται για το 15% της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας. Το 60-70% της χρόνιας ηπατίτιδας και έως και το 50% της κίρρωσης, ηπατικής νόσου τελικού σταδίου και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Το ποσοστό του πληθυσμού που εμφανίζει αντισώματα έναντι του HCV ανέρχεται στο 1.6% που δηλώνει προηγούμενη επαφή με τον ιό. Στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής (ΗΠΑ), όπου υπάρχουν αναλυτικά στοιχεία, ο ιός της ηπατίτιδας C προκαλεί 10.000 έως 12.000 θανάτους ετησίως. Ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα του ιού της ηπατίτιδας C είναι η τάση του να προκαλεί χρόνια ηπατική νόσο όπου η ηπατική βλάβη διατηρείται εφόρου ζωής. Περίπου το 75% των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα C μεταπίπτει σε χρόνια λοίμωξη.

Η πορεία και η τελική έκβαση της χρόνιας ηπατίτιδας C ποικίλει. Στο ένα άκρο του φάσματος των κλινικών εκδηλώσεων βρίσκονται ασθενείς χωρίς σημεία ή συμπτώματα ηπατικής νόσου, με φυσιολογικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων. Η βιοψία ήπατος συνήθως δείχνει κάποιο βαθμό βλάβης στο ήπαρ αλλά συνήθως αυτός είναι μικρός. Η πρόγνωση για τους ασθενείς αυτούς είναι καλή. Στο άλλο άκρο του φάσματος των κλινικών εκδηλώσεων βρίσκονται ασθενείς με σοβαρή ηπατίτιδα C που είναι συμπτωματικοί, έχουν υψηλό τίτλο του ιού στο αίμα τους (HCV RNA), υψηλά ηπατικά ένζυμα και αναπτύσσουν κίρρωση και ηπατική νόσο τελικού σταδίου. Στο μέσο του φάσματος βρίσκονται πολλοί ασθενείς με λίγα συμπτώματα, ήπια αύξηση των ηπατικών ενζύμων και αμφίβολη πρόγνωση για την εξέλιξη της νόσου.

Η χρόνια ηπατίτιδα C μπορεί να προκαλέσει κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Οι ερευνητές εκτιμούν ότι τουλάχιστον το 20% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C αναπτύσσει κίρρωση του ήπατος σε χρονικό διάστημα 10-20 έτη. Η ηπατική ανεπάρκεια από χρόνια ηπατίτιδα C είναι από τις πιο κοινές αιτίες για μεταμόσχευση ήπατος στις ΗΠΑ. Έπειτα από χρονικό διάστημα 20-40 έτη ένα μικρό ποσοστό ασθενών αναπτύσσει ηπατικό καρκίνο. Ωστόσο η ηπατίτιδα C ευθύνεται για τις μισές περιπτώσεις καρκίνου του ήπατος στις αναπτυγμένες χώρες. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ηπατικού καρκίνου αυξάνει σε περίπτωση που τα άτομα κάνουν χρήση

αλκοόλ, έχουν ήδη κίρρωση, είναι άνω των 40 ετών και έχουν τον ιό για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 20 ετών.

Μετάδοση του ιού

Η μετάδοση του ιού γίνεται κύρια μέσω επαφής με μολυσμένο αίμα ή μολυσμένα παράγωγα του. Οι κύριοι τρόποι μετάδοσης του ιού περιλαμβάνουν την μετάγγιση αίματος ή παραγόντων πήξης (πριν το 1992 που άρχισε ο συστηματικός έλεγχος του για HCV στις αιμοδοσίες), την χρήση μολυσμένων συριγγών, την κάθετη μετάδοση από μητέρα σε παιδί (στο 5% των μητέρων με ηπατίτιδα C) και την χρήση κοινών ειδών προσωπικής υγιεινής σε οικογένειες όπως ξυραφάκια ξυρίσματος, οδοντόβουρτσες κλπ. Η σεξουαλική επαφή με άτομο που έχει ηπατίτιδα C ή η συχνή εναλλαγή ερωτικών συντρόφων προσδίδει ένα ελαφρά αυξημένο κίνδυνο για την μετάδοση του ιού. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι ο ιός μεταδίδεται με την ερωτική επαφή σε μονογαμικές σχέσεις με συχνότητα < 1% των συντρόφων ανά έτος.

Ιολογία

Ο ιός HCV είναι μικρός (40-60 nm σε διάμετρο), ιός με γενετικό υλικό μονής έλικας RNA και φάκελο. Ανήκει στην οικογένεια Flaviviridae και στο γένος hepacivirus. Υπάρχουν 6 κύριοι γονότυποι και πάνω από 50 υπότυποι του ιού. Διαφορετικοί γονότυποι σχετίζονται με τη γεωγραφική κατανομή του ιού και την απόκριση του σε θεραπεία με ιντερφερόνη.

Κλινική συμπτωματολογία

Πολλοί άνθρωποι με χρόνια ηπατίτιδα C δεν έχουν κανένα σύμπτωμα ηπατικής νόσου. Τα συνήθη συμπτώματα (όταν υπάρχουν) είναι ήπια και περιλαμβάνουν εύκολη κόπωση, ήπια ευαισθησία στο δεξιό υποχόνδριο, ναυτία, ανορεξία, μυαλγίες και αρθραλγίες. Η φυσική εξέταση συνήθως δείχνει και μία ήπια διόγκωση του ήπατος. Σε περίπτωση που επιπρόσθετα υπάρχει κίρρωση του ήπατος τότε η συμπτωματολογία είναι έντονη με ίκτερο, υπερχρώση των ούρων, κατακράτηση υγρών, ασκίτη, διόγκωση του σπλήνα. Σε μικρό ποσοστό των ασθενών με ηπατίτιδα C (1-2%) συνυπάρχει κρουοσφαιριναιμία που εμφανίζεται με εξανθήματα, πόνο στις αρθρώσεις, νεφρική νόσο, νευροπάθεια και χαμηλό συμπλήρωμα στο αίμα.

Εργαστηριακή διάγνωση

Ανοσοενζυμική τεχνική ELISA: Όταν υποψιαζόμαστε ότι κάποιο άτομο έχει ηπατίτιδα C τότε σαν πρώτο τεστ έλεγχου πραγματοποιούμε ELISA. Τα τεστ ELISA 3ης γενεάς είναι πιο ευαίσθητα και ειδικά για τον ιό από ότι τα παλαιά. Ωστόσο μερικές φορές προκύπτουν κάποια ψευδώς θετικά αποτελέσματα με την μεθοδολογία αυτή. Έτσι επιπρόσθετα επιβεβαιωτικά τεστ, όπως η ανοσοαποτύπωση ή η PCR για HCV RNA, είναι υποβοηθητικά. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα αντισώματα έναντι του HCV εμφανίζονται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς (με εξαίρεση τους ανοσοκατασταλαμένους) 1 μήνα μετά από την οξεία λοίμωξη. Στο διαγνωστικό αυτό «παράθυρο» η PCR για HCV RNA είναι συνήθως θετική.

Ανοσοαποτύπωση με ανασυνδυσασμένες πρωτεΐνες του ιού: Η ανοσοαποτύπωση (αναφέρεται και ως Western blot) επιτρέπει την ανίχνευση αντι-HCV αντισωμάτων με υψηλή ειδικότητα και γίνεται σε ταινίες νιτροκυτταρίνης όπου έχουν ηλεκτρομεταφερθεί 4 ιικές ανασυνδυσασμένες πρωτεΐνες του ιού. Η εμφάνιση «μπάντας» στην περιοχή της κάθε πρωτεΐνης (έπειτα από επώαση με τον ορό του ασθενούς) υποδεικνύει την παρουσία αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης αυτής. Για να θεωρηθεί το Western blot θετικό θα πρέπει να εμφανιστούν τουλάχιστον 2 «μπάντες». Western blot με 1 μόνο «μπάντα» θετική συνήθως χρειάζεται επανάληψη, με νέο ορό ασθενούς, μετά από κάποιο χρονικό διάστημα. Η τεχνική αυτή είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την διάκριση της περίπτωσης όπου η ELISA είναι θετική αλλά η PCR για HCV RNA είναι αρνητική. Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται είτε σε ψευδώς θετική ELISA είτε σε ανάρρωση από HCV είτε σε συνεχιζόμενη λοίμωξη με HCV αλλά με πολύ χαμηλό ιικό φορτίο. Θετικότητα στο Western blot αποκλείει την περίπτωση της ψευδώς θετικής ELISA.

Άμεση ανίχνευση του ιικού RNA: Οι μοριακές τεχνικές PCR και TMA μπορούν να ανιχνεύσουν μικρές ποσότητες ιικού RNA στον ορό. Οι τεχνικές αυτές είναι αξιόπιστες και ιδιαίτερα χρήσιμες σε περιπτώσεις με φυσιολογικά (ή ελάχιστα αυξημένα) επίπεδα ηπατικών αμινοτρανσφερασών, όταν δεν υπάρχουν αντι-HCV αντισώματα ή όταν απαιτείται διάκριση ανάμεσα πολλαπλές πιθανές αιτίες ηπατικής νόσου. Οι τεχνικές αυτές είναι επίσης υποβοηθητικές για την διάγνωση της ηπατίτιδας C σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, σε πρόσφατα μεταμοσχευμένους και σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η ευαισθησία της PCR είναι 50-100 αντίγραφα του ιικού RNA/ml ορού (ισοδύναμο με 25-50 IU). Η TMA είναι ελαφρώς πιο ευαίσθητη.

Ποσοτική μέτρηση του HCV RNA στον ορό: Η μέτρηση του ιικού φορτίου στον ορό γίνεται κυρίως με τις τεχνικές PCR και bDNA (branched DNA test). Δυστυχώς οι τεχνικές αυτές δεν είναι πάρα πολύ καλά τυποποιημένες και έτσι συχνά διαφορετικά εργαστήρια έχουν σημαντικές αποκλίσεις όταν μετρούν το ίδιο δείγμα. Οι περισσότεροι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C έχουν ιικό φορτίο μεταξύ 100.000 (10⁵) και 10.000.000 (10⁷) αντίγραφα του ιού/mL (50.000 – 5.000.000 IU). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το ιικό φορτίο δεν σχετίζεται με την σοβαρότητα της νόσου ή με την έκβαση της (όπως στην περίπτωση του HIV). Ωστόσο το χαμηλό ιικό φορτίο συσχετίζεται με την καλή απόκριση στη θεραπεία με peginterferon και ribavirin.

Βιοχημικοί δείκτες της λοίμωξης με HCV: Οι αμινοτρανσφεράσες της αλανίνης (ALT) και του ασπαρτικού (AST) αυξάνουν από 0-20x (συνήθως κάτω από 5x) σε σχέση με τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα τους στον ορό. Τα επίπεδα της ALT είναι συνήθως υψηλότερα από τα επίπεδα της AST, αλλά το εύρημα αυτό αντιστρέφεται σε περίπτωση κίρρωσης. Οι αλκαλική φωσφατάση και γ-γλουταμύλ-τρανσπεπτιδάση είναι συνήθως φυσιολογικές (εάν είναι αυξημένες ίσως υποδεικνύεται κίρρωση). Τα αιμοπετάλια και τα ερυθρά είναι συνήθως χαμηλά ενώ η γ-σφαιρίνες στον ορό είναι αυξημένες σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Τα επίπεδα αλβουμίνης, χολερυθρίνης και προθρομβίνης είναι φυσιολογικά έως τη στιγμή που η νόσος θα φτάσει σε τελικό στάδιο. Ο σίδηρος και η φερριτίνη είναι ελαφρώς αυξημένα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι έως και το 40% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C μπορεί να έχει φυσιολογικά επίπεδα ALT και στην περίπτωση αυτή η ανεύρεση του ιικού RNA δίνει την διάγνωση της νόσου.

Βιοψία ήπατος: Η βιοψία του ήπατος δεν είναι απαραίτητη για την διάγνωση της νόσου, αλλά βοηθά στη σταδιοποίηση του βαθμού της ίνωσης και της βλάβης που υπάρχει στο ήπαρ. Επίσης είναι χρήσιμη για τον αποκλεισμό άλλων αιτιών βλάβης του ήπατος όπως αλκοολισμός, υπερφόρτωση με σίδηρο κλπ. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η βιοψία του ήπατος είναι μια επεμβατική τεχνική με κίνδυνους αιμορραγίας και διάτρησης άλλου οργάνου που μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο (σε σπανιότερες περιπτώσεις 1:5000-10000).

Απεικονιστικές τεχνικές: Είναι μη επεμβατικές τεχνικές (πχ x-ray, elastography κ.λπ.) που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της ίνωσης στο ήπαρ. Η αξία των τεχνικών αυτών δεν έχει ακόμα αποδειχθεί.

Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της χρόνιας ηπατίτιδας C περιλαμβάνει:

- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- Χρόνια ηπατίτιδα από HBV και HDV
- Αλκοολική ηπατίτιδα
- Μη αλκοολική λιπώδη εκφύλιση του ήπατος
- Σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Νόσο του Wilson
- Ηπατική νόσος από έλλειψη α1-αντιθρυψίνης
- Επαγόμενη από φάρμακα ηπατική βλάβη

Θεραπεία

Για την θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C χορηγείται:

Α-ιντερφερόνη: Η α-ιντερφερόνη είναι φυσική πρωτεΐνη του οργανισμού με αντική δράση. Χημικά τροποποιημένα παράγωγα της όπως η Peg-ιντερφερόνη (πολυαιθυλεν-γλυκόλη+ιντερφερόνη) είναι περισσότερο αποτελεσματικά στην θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C.

Ριμπαβιρίνη: Είναι αντική ουσία η οποία από μόνη της έχει μικρό αποτέλεσμα έναντι του HCV, αλλά σε συνδυασμό με την ιντερφερόνη αυξάνει την αποτελεσματικότητα της τελευταίας.

Νέες Θεραπείες: Περιλαμβάνουν αναστολείς διαφόρων ενζύμων του HCV όπως πρωτεάσης, ελικάσης και πολυμεράσης, αναστολείς της IRES-εξαρτώμενης πρωτεϊνοσύνθεσης του ιού, αναστολείς της γλυκοζυλίωσης των πρωτεϊνών του ιού και αναστολείς των υποδοχέων εισόδου του ιού στα κύτταρα. Επιπρόσθετα διάφορες κυτταρο-προστατευτικές ουσίες μπορούν να μειώσουν την βλάβη που προκαλείται από τον ιό στα ηπατοκύτταρα.