

Ελευθεροεπαγγελματίας ιατρός



ΤΕΥΧΟΣ 27 - ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ - ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ - ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2009

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ-ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

www.eelia.org

ΕΝΩΣΗ ΕΛΕΥΘΕΡΟΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΩΝ ΙΑΤΡΩΝ ΑΤΤΙΚΗΣ Ε.Ε.Λ.Ι.Α.

Δελτία τύπου Ε.Ε.Λ.Ι.Α.

Κυστικοί όγκοι του παγκρέατος
Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση

Θρομβοπενία από ηπαρίνη:
αντιμετώπιση με fondaparinux

Οξεία απώλεια όρασης
Συνήθη αίτια και αντιμετώπιση

Συστάσεις και αποφυγή πλαθών
στην αντιμετώπιση λοιμώξεων
του Ουροποιητικού Συστήματος

Χρόνια Λοίμωξη
από τον ιό της ηπατίτιδας C

Ειδικό Άρθρο
Ιατρικό Χιούμορ



ISSN
1790-8124
ΚΩΔ. ΕΝΤΥΠΟΥ
6907

ΠΛΗΡΟΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
Της Γραφής
ΚΕΜΠΛΘ
Αριθμός Δελτίου
3688



Μεσογείων 215, 115 25 Αθήνα

Έκδοση: ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ

Χρόνια Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C

Ι. Γ. ΡΟΥΤΣΙΑΣ

Λέκτορας Ανοσολογίας / Μικροβιολογίας ΕΚΠΑ
και Ανοσολογικού Εργαστηρίου Παθολογικής
Φυσιολογίας

Ο ιός της ηπατίτιδας C έχει εξελιχθεί τα τελευταία χρόνια σαν την πιο κοινή αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου, μολύνοντας πάνω από 170 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως. Η νόσος που προκαλεί χαρακτηρίζεται από σιωπηλή έναρξη, υψηλό ποσοστό μετάπτωσης σε χρονιότητα και οδηγεί ένα ποσοστό των ασθενών σε κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Η πορεία προς τις τελευταίες καταστάσεις που αναφέρθηκαν είναι σιωπηλή και μακρά, και μπορεί να χρειάζεται παραπάνω από 20-40 χρόνια για να φτάσει στο τελικό στάδιο. Στο άρθρο αυτό περιγράφονται τα κύρια χαρακτηριστικά της λοίμωξης από HCV. Ειδικότερα, εξετάζεται η μετάδοση του ιού, η κλινική συμπτωματολογία και η εργαστηριακή διάγνωση της νόσου που προκαλεί καθώς και οι θεραπευτικές επιλογές. Επιπρόσθετα εξετάζεται ο μηχανισμός με τον οποίο ο ιός της ηπατίτιδας C χρησιμοποιεί μια εσωτερική θέση εισόδου στα ριβοσώματα έτσι ώστε να τα στρατολογήσει για τη μετάφραση του δικού του RNA. Δομικές και βιοχημικές μελέτες έχουν καταδείξει ότι το IRES στοιχείο του ιικού RNA υποκαθιστά παράγοντες του ξενιστή που είναι απαραίτητοι για την έναρξη της μετάφρασης. Η άμεση σύνδεση του IRES με τον παράγοντα έναρξης eIF3 είναι κρίσιμη για την αποτελεσματική έναρξη της ιικής πρωτεϊνοσύνθεσης. Τέλος, μελετούνται παράγοντες του ξενιστή, όπως το αυτοαντιγόνο La και το microRNA miR-122 που δρουν ως πιθανοί ρυθμιστές και ενισχυτές του πολλαπλασιασμού του ιού.

Λέξεις κλειδιά: Ιός HCV, Ηπατίτιδα C, IRES εξαρτώμενη μετάφραση, La, miR-122.

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, της ηπατικής νόσου τελικού σταδίου και του ηπατοκυτταρικού καρκίνου. 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 γνώ-

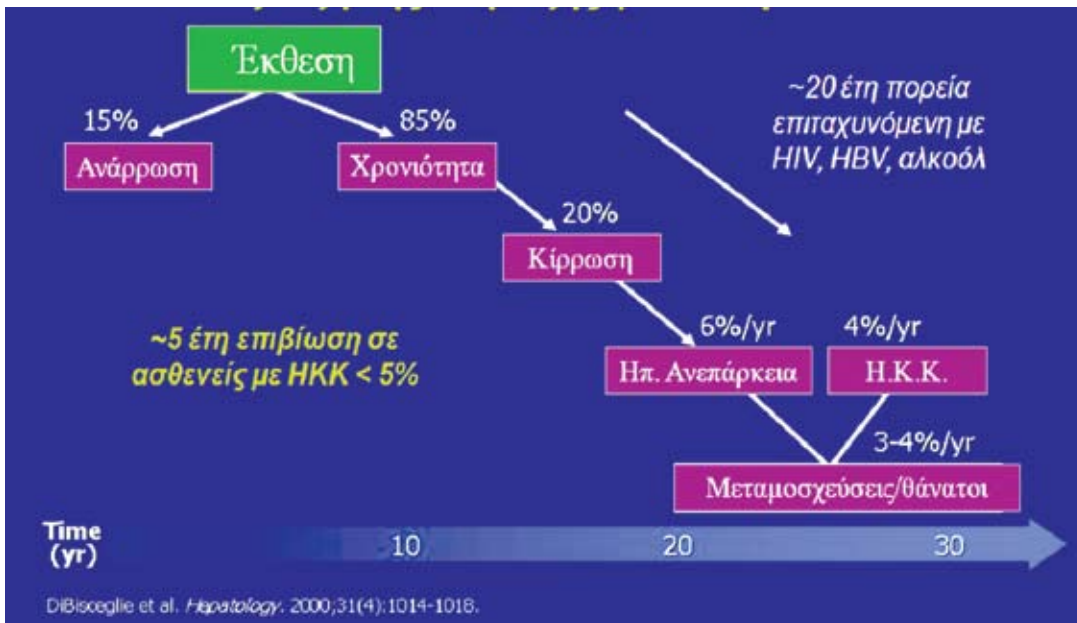


Βιογραφικό

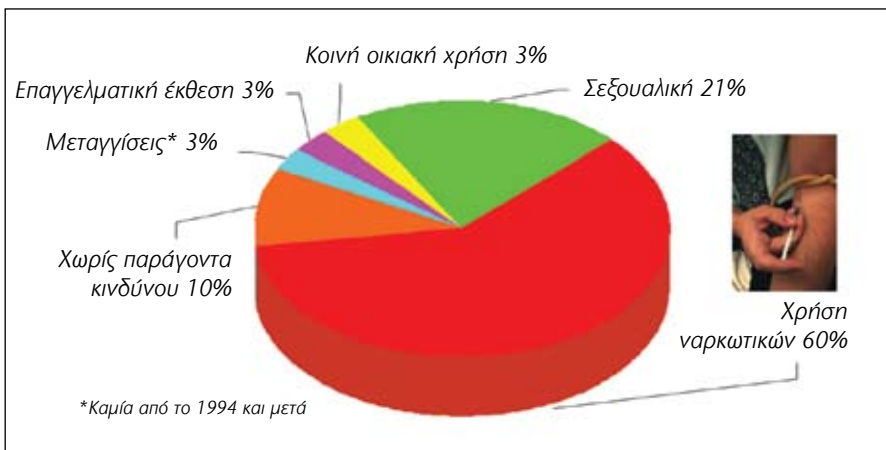
Ο Ιωάννης Ρούτσιας είναι Λέκτορας Ανοσολογίας / Μικροβιολογίας ΕΚΠΑ και Ανοσολογικού Εργαστηρίου Παθολογικής Φυσιολογίας.

Είναι χημικός και ιατρός βιοπαθολόγος - μικροβιολόγος. Το ερευνητικό του έργο στην Ανοσολογία είναι σημαντικό και διεθνώς αναγνωρισμένο, έτυχε δε 10 ελληνικών και διεθνών βραβείων και διακρίσεων. Αριστούχος υπότροφος χημικός εισήχθη εν συνεχεία στην

Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων (1992-97) από όπου εκπόνησε τη διδακτορική του διατριβή με υποτροφία καθώς και την Ειδικότητα Μικροβιολογίας - Βιοπαθολογίας. Υπήρξε Λέκτορας «Ιατρικής Ανοσοχημείας» στο ΧΠΑ το 2003-2004 και από το 2004 έως σήμερα είναι Λέκτορας Ανοσολογίας στην Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Είναι συντάκτης - κριτής σε 8 διεθνή περιοδικά (IF 5) έχει δημοσιεύσει 40 άρθρα σε ξένα περιοδικά με βιβλιογραφικές αναφορές (citations) πλέον των 580. Έχει επιβλέψει 12 διατριβές με 92 συμμετοχές σε συνέδρια (Ελληνικά: 29, Διεθνή συνέδρια: 63). Πρόσφατα έγινε μέλος του Ε.ΕΛ.Ι.Α.



Εικόνα 1. Εξέλιξη της λοίμωξης με ιό ΗCV.



Εικόνα 2. Παράγοντες κινδύνου για τη μετάδοση του ΗCV.

ρισμα 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, και φυσιολογικά επίπεδα ηπατικών ενζύμων. Η βιοψία ήπατος συνήθως δείχνει κάποιο βαθμό βλάβης στο ήπαρ αλλά συνήθως αυτή είναι

μικρή. Η πρόγνωση για τους ασθενείς αυτούς είναι καλή. Στο άλλο άκρο του κλινικού φάσματος βρίσκονται ασθενείς με σοβαρή ηπατίτιδα C που είναι συμπτωματικοί, έχουν υψηλό τίτλο του ιού στο αίμα (HCV RNA), υψηλά ηπατικά ένζυμα, αναπτύσσουν κίρρωση και ηπατική νόσο τελικού σταδίου. Στο μέσο του φάσματος βρίσκονται πολλοί ασθενείς με ήπια συμπτώματα, μικρή αύξηση των ηπατικών ενζύμων και αμφίβολη πρόγνωση για την εξέλιξη της νόσου.

Η χρόνια ηπατίτιδα C μπορεί να προκαλέσει κίρρωση, ηπατική ανε-

πάρκεια 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 αναπτυσσόμενες 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 κυρίως μέσω επαφής με μολυσμένο αίμα ή μολυσμένα παράγωγα του. Οι κύριοι τρόποι μετάδοσης του ιού περιλαμβάνουν τη μετάγγιση αίματος ή παραγόντων πήξης (πριν το 1992 που άρχισε ο συστηματικός έλεγχος του για ΗCV στις αιμοδοσίες), τη χρήση μολυσμένων συριγγών, την κάθετη μετάδοση από μητέρα σε παιδί (στο

Σημασία του 5' άκρου του RNA του ιού HCV στον πολλαπλασιασμό του

Πιθανός στόχος για νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις

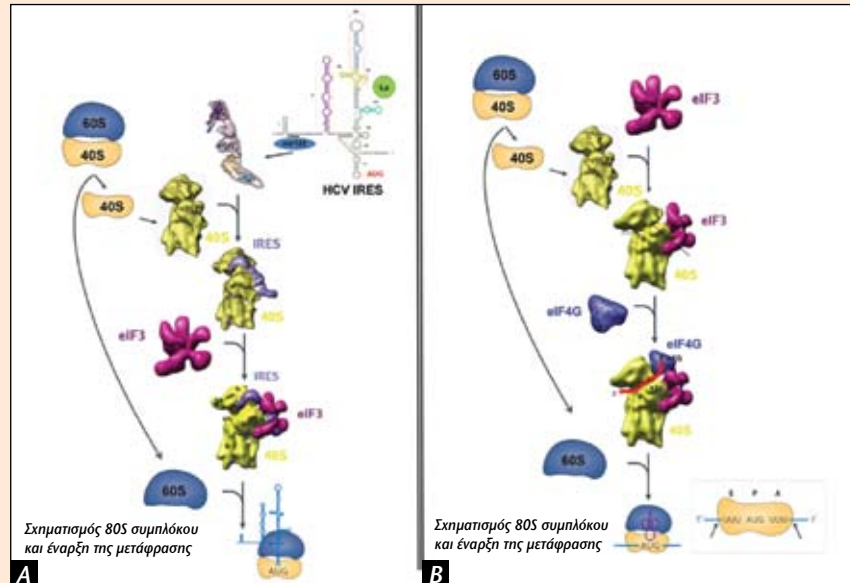
Ο ιός της ηπατίτιδας C έχει γένωμα που αποτελείται από θετικής πολικότητας RNA με ένα μόνο ανοιχτό πλαίσιο ανάγνωσης και μήκος 9600 βάσεις. Το 5' -μη μεταφραζόμενο άκρο του RNA (5' -UTR) δεν έχει καλύπτρα (κάλυμμα-*cap*) όπως τα ευκαρυωτικά mRNAs αλλά έχει μια ομάδα υψηλά οργανωμένων δομών RNA που ονομάζεται IRES (internal ribosome entry site).

Η μετάφραση του mRNA σε πρωτεΐνη στα ευκαρυωτικά κύτταρα απαιτεί την ύπαρξη μιας μεθυλιωμένης στη θέση 7 γουανίνης (7-μεθυλ-γουανίνη) στο 5' -άκρο του mRNA, την ονομαζόμενη καλύπτρα ή κάλυμμα (*cap*) του mRNA. Η έναρξη της μετάφρασης ξεκινά με την αλληλεπίδραση της 40S ριβοσωμικής υπομονάδας με το 750kD πολύ-πρωτεϊνικό σύμπλοκο eIF3 και το σχηματισμό του 43S προεναρκτητικού συμπλόκου.

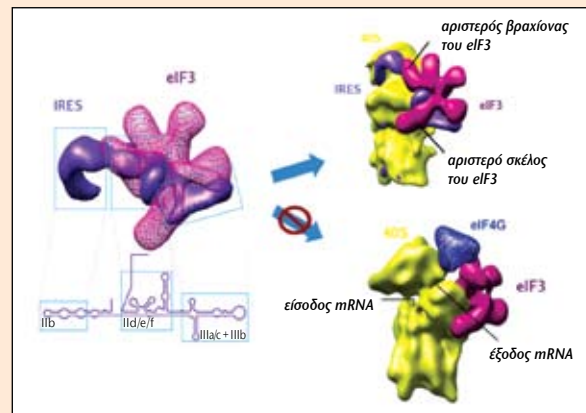
Το 43S σύμπλοκο συνδέεται στη συνέχεια με τη δεσμεύουσα την καλύπτρα πρωτεΐνη eIF4E/eIF4G και ξεκινά η σύρση του mRNA για να βρεθεί το πρώτο κωδικόνιο AUG (κωδικόνιο έναρξης). Όταν αυτό βρεθεί συνδέεται επιπρόσθετα και η 60S ριβοσωμική υπομονάδα στο σύμπλοκο και έτσι σχηματίζεται το 80S σύμπλοκο έναρξης της μετάφρασης. Η μετάφραση προχωρά με διαδοχικές μετακινήσεις του mRNA μεταξύ των θέσεων A, P και E της 40S υπομονάδας του 80S συμπλόκου και την έξοδο του mRNA από το σύμπλοκο.

Η μετάφραση του RNA του HCV ξεκινά με τη σύνδεση του IRES του ιικού 5' -UTR στη 40S ριβοσωμική υπομονάδα. Στη συνέχεια επιστρατεύεται διαδοχικά το σύμπλοκο eIF3 και η 60S ριβοσωμική υπομονάδα και σχηματίζεται το 80S σύμπλοκο έναρξης της μετάφρασης. Η μετάφραση προχωρά με μετακίνηση του ιικού RNA από το AUG προς το 3' άκρο.

Ουσιαστικά το HCV IRES λειτουργικά και δομικά αντικαθιστά τον παράγοντα eIF4G κατά τη διάρκεια της έναρξης της μετάφρασης του ιικού RNA, συνδεόμε-



Εικόνα 1. Α) Πορεία της *cap*-ανεξάρτητης μετάφρασης του RNA του ιού HCV, **Β)** Πορεία της *cap*-εξαρτώμενης μετάφρασης του mRNA του ξενιστή.

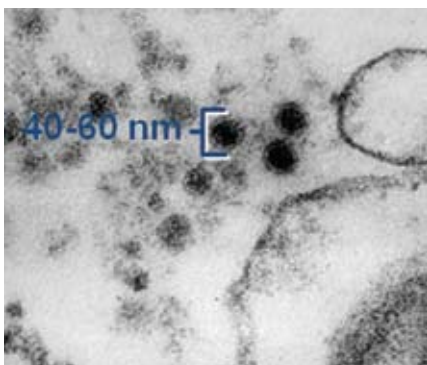


Εικόνα 2. Το 5' -μη μεταφραζόμενο άκρο (5' -UTR) του RNA του ιού HCV κατέχει ένα στοιχείο IRES το οποίο λειτουργικά και δομικά αντικαθιστά στον παράγοντα eIF4G στην έναρξη της μετάφρασης του ιικού RNA συνδεόμενο με τον αριστερό βραχίονα του παράγοντα eIF3.

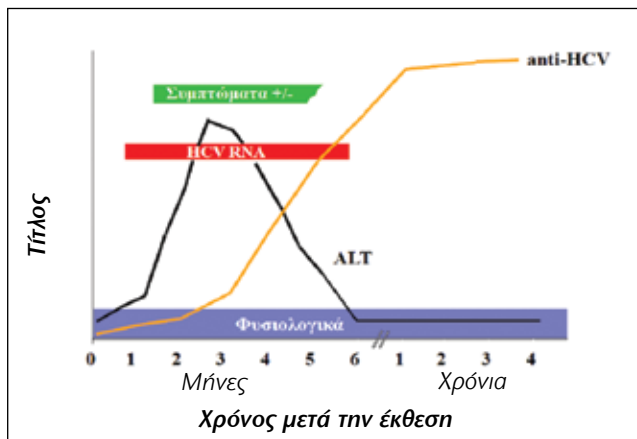
νο με την άκρη του αριστερού βραχίονα του eIF3. Έτσι ο ιός μπορεί να πολλαπλασιάζεται ακόμα και όταν ο eIF4G πρωτεολυτικά διασπαστεί (π.χ. από επαγωγή της απόπτωσης και ενεργοποίηση των κασπασών). Σε αυτές τις συνθήκες ελάχιστα mRNA του ξενιστή μπορούν να μεταφραστούν αποτελεσματικά, ενώ το RNA του HCV ιού μεταφράζεται ανεμπόδιστα.

Η ρύθμιση της μετάφρασης του ιού πραγματοποιείται μέσω ειδικών αλληλεπιδράσεων παραγόντων του ξενιστή με το 5' -UTR του ιικού RNA. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές περιλαμβάνουν ένα ηπα-

τοιδικό micro-RNA (το miR-122) και το αυτοαντιγόνο La που υποβοηθούν την είσοδο του ιικού RNA στην 40S ριβοσωμική υπομονάδα και αυξάνουν τη μετάφραση του ιού. Έκτοπη έκφραση του miR-122 αυξάνει τον πολλαπλασιασμό του ιού σε μη ηπατικά κύτταρα υποδεικνύοντας ένα λόγο για τον οποίο ο ιός εμφανίζει τροπισμό για τα ηπατοκύτταρα. Επίσης, ένα 18μερές-πεπτίδιο της αλληλουχίας 11-28 της πρωτεΐνης La ανταγωνίζεται και παρεμποδίζει την αλληλεπίδραση της La με πρωτεΐνες με το 5' -UTR του ιού, αναστέλλοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό του ιού.



Εικόνα 3. Μορφολογία του ιού HCV.



Εικόνα 4. Ορολογικό / βιοχημικό πρότυπο της λοίμωξης με HCV που συνοδεύεται από πλήρη ανάρρωση.

5% των μπτέρων με ηπατίτιδα C) και τη χρήση κοινών ειδών προσωπικής υγιεινής σε οικογένειες όπως ξυραφάκια, οδοντόβουρτσες κ.λπ. Η σεξουαλική επαφή με άτομο που έχει ηπατίτιδα C ή η συχνή εναλλαγή ερωτικών συντρόφων προσδίδει ένα ελαφρά αυξημένο κίνδυνο για τη 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 (40-60nm σε διάμετρο), με γενετικό υλικό μονήςέλικας 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 και 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 γενιάς είναι πιο ευαίσθητα και ειδικά για τον ιό από ότι τα παλιά. Ωστόσο μερικές φορές προκύπτουν κάποια ψευδώς θετικά αποτελέσματα με τη 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 ανοσοκατασταλμένους) 1 μήνα μετά από την οξεία λοίμωξη. Στο διαγνωστικό αυτό «παράθυρο» η PCR για HCV RNA είναι συνήθως θετική.

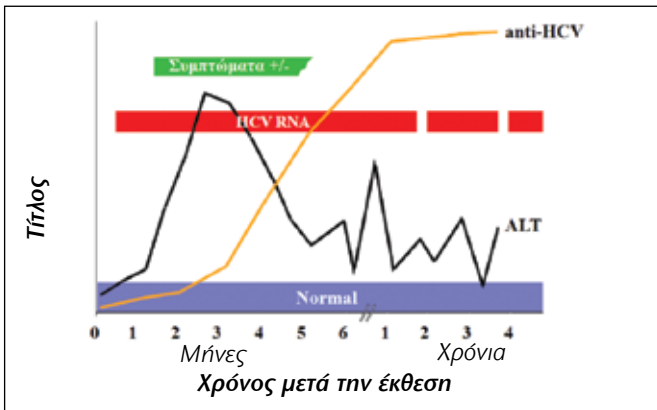
Ανοσοαποτύπωση με ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες του ιού

Η ανοσοαποτύπωση (αναφέρεται και ως Western blot) επιτρέπει την ανίχνευση

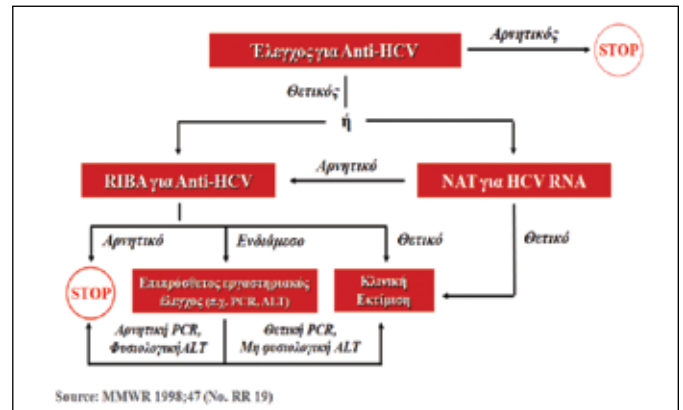
αντι-HCV αντισωμάτων με υψηλή ειδικότητα και γίνεται σε ταινίες νιτροκυτταρίνης όπου έχουν ηλεκτρομεταφερθεί 4 ιικές ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες του ιού. Η εμφάνιση «μπάντας» στην περιοχή της κάθε πρωτεΐνης (έπειτα από επώαση με τον ορό του ασθενούς) υποδεικνύει την παρουσία αντισωμάτων έναντι της πρωτεΐνης 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 τη 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 σε πολλαπλές πιθανές αιτίες ηπατικής νόσου.



Εικόνα 5. Ορολογικό / βιοχημικό πρότυπο της λοίμωξης με HCV που μεταπίπτει σε χρόνιατητα.



Εικόνα 6. Αλγόριθμος ελέγχου για λοίμωξη από HCV σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.

Οι τεχνικές αυτές είναι επίσης υποβοηθητικές για τη 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 (10^5) και 10.000.000 (10^7) αντίγραφα του ιού/mL (50.000 - 5.000.000 IU). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το ιικό φορτίο δεν σχετίζεται με τη 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

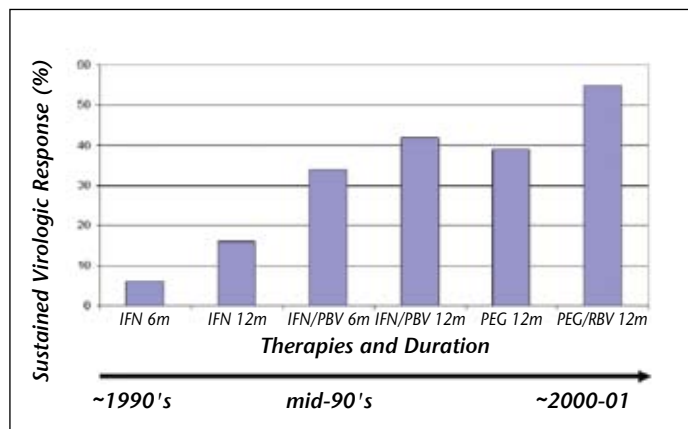
από 5x) σε σχέση με τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα τους στον ορό. Τα επίπεδα της ALT είναι συνήθως υψηλότερα από τα επίπεδα της AST, αλλά το ευρημά αυτό αντιστρέφεται σε περίπτωση κίρρωσης. Οι αλκαλική φωσφατάση και γ-γλουταμύλ-τρανσπεπτιδάση είναι συνήθως φυσιολογικές (εάν είναι αυξημένες ίσως υποδεικνύεται 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 τη διάγνωση της νόσου.

Βιοψία ήπατος

Η βιοψία του ήπατος δεν είναι απαραίτητη για τη 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 κ.λπ. 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



Εικόνα 7. Εξέλιξη της θεραπείας της χρόνιας ηπατίτιδας C

► και στο θάνατο (σε σπανιότητες περιπτώσεις 1:5000-10000).

Απεικονιστικές τεχνικές

Είναι μη επεμβατικές τεχνικές (π.χ. x-ray, elastography κ.λπ.) που έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της ίνωσης στο ήπαρ. Η αξία των τεχνικών αυτών δεν έχει ακόμα αποδειχθεί. Φαίνεται ότι εκτιμούνται θετικά, ιδίως για την ίνωση.

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 νόσο από έλλειψη α1-αντιθρυσίνης
- Επαγόμενη από φάρμακα ηπατική βλάβη

Θεραπεία

Για τη 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 στη 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.
- Συνδυαστική θεραπεία: Ο συνδυασμός ριμπαβιρίνης με peg-ιντερφερόνη οδηγεί σε ταχεία μείωση της ALT και στην εξαφάνιση ανιχνεύσιμου HCV RNA στο 70% των ασθενών. Ωστόσο, η μακροχρόνια απόκριση στη θεραπεία επιτυγχάνεται μόνο όταν το HCV RNA εξαφανίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας και παραμένει μη ανι-

χνεύσιμο μετά το πέρας της. Ένα ποσοστό των ασθενών θα υποτροπιάσει μετά τη θεραπεία. Έτσι το τελικό ποσοστό των ασθενών που αποκρίνονται στην συνδυαστική θεραπεία ανέρχεται στο 55% (για το σχήμα των 48 εβδομάδων).

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 τη βλάβη που προκαλείται από τον ιό στα ηπατοκύτταρα.

ABSTRACT

Hepatitis C has emerged in recent years as the most common basis for chronic liver disease, having infected an estimated 170 million worldwide. The disease it causes is characterized by silent onset in most infected individuals, a high rate of viral persistence, and the potential for development of ever-worsening chronic liver disease, ranging from chronic hepatitis to cirrhosis and occasionally to hepatocellular carcinoma. Such progression, when it occurs, is also most commonly a silent process that may take 20-40, and occasionally even more, years to reach its end point. In this article, we describe the characteristics of the HCV infection. More specifically we examine the virus transmission, the clinical picture of the patients, the laboratory diagnosis of the infection and the treatment options. In addition we address how hepatitis C virus uses an internal ribosome entry site (IRES) to control viral protein synthesis by directly recruiting ribosomes to the translation-start site in the viral mRNA. Structural insights coupled with biochemical studies have revealed that the IRES substitutes for the activities of trans-

lation-initiation factors by binding the 40S ribosomal subunit. Direct interactions of the IRES with initiation factor eIF3 are also crucial for efficient translation initiation, providing clues to the role of eIF3 in protein synthesis. Finally, we examine potent host regulators like La autoantigen and miR-122 microRNA that enhance hepatitis C virus replication in patients with chronic hepatitis C.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alter HJ, Seeff LB, Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000; 20:17-35.
2. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhner WL, Alter MJ, The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med* 2006; 144:705-14.
3. Boehringer D, Thermann R, Ostareck-Lederer A, Lewis JD, Stark H, Structure of the hepatitis C virus IRES bound to the human 80S ribosome: remodeling of the HCV IRES. *Structure* 2005; 13:1695-706.
4. Conjeevaram HS, Fried MW, Jeffers LJ, Terrault NA, Wiley-Lucas VE, Afdhal N, Brown RS, Belle SH, Hoofnagle JH, Kleiner DE, Howell CD, Peginterferon and ribavirin treatment in African American and Caucasian American patients with hepatitis C genotype 1. *Gastroenterology* 2006; 131:470-7.
5. Domitrovich AM, Diebel KW, Ali N, Sarker S, Siddiqui A, Role of La autoantigen and polypyrimidine tract-binding protein in HCV replication. *Virology* 2005; 335:72-86.
6. Fontanes V, Raychaudhuri S, Dasgupta A, A cell-permeable peptide inhibits hepatitis C virus replication by sequestering IRES transacting factors. *Virology* 2009; 394:82-90.
7. Fraser CS, Doudna JA, Structural and mechanistic insights into hepatitis C viral translation initiation. *Nat Rev Microbiol* 2007; 5:29-38.
8. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales FL, Jr., Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J, Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347:975-82.
9. Honda M, Shimazaki T, Kaneko S, La protein is a potent regulator of replication of hepatitis C virus in patients with chronic hepatitis C through internal ribosomal entry site-directed translation. *Gastroenterology* 2005; 128:449-62.
10. Jopling CL, Yi M, Lancaster AM, Lemon SM, Sarnow P, Modulation of hepatitis C virus RNA abundance by a liver-specific MicroRNA. *Science* 2005; 309:1577-81.
11. Niepmann M, Internal translation initiation of picornaviruses and hepatitis C virus. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1789:529-41.
12. Spahn CM, Kieft JS, Grassucci RA, Penczek PA, Zhou K, Doudna JA, Frank J, Hepatitis C virus IRES RNA-induced changes in the conformation of the 40s ribosomal subunit. *Science* 2001; 291:1959-62.
13. Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB, Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C. *Hepatology* 2004; 39:1147-71.
14. Tang H, Grise H, Cellular and molecular biology of HCV infection and hepatitis. *Clin Sci (Lond)* 2009; 117:49-65. ■