

Longterm calcineurin inhibitor therapy and brain function in patients after liver transplantation

Henning Pflugrad, Anna-Kristina Schrader, Anita Blanka Tryc, Xiaoqi Ding, Heinrich Lanfermann, Elmar Jackel, Harald Schrem, Jan Beneke, Hannelore Barg-Hock, Jurgen Klempnauer, and Karin Weissenborn

Περίληψη άρθρου

Οι αναστολείς της καλσινευρίνης (calcineurin inhibitors-CNI) συχνά προκαλούν νευρολογικές επιπλοκές πρώιμα μετά την ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος (orthotopic liver transplantation- OLT). Υποθέσαμε ότι η μακροχρόνια αγωγή με CNI μετά τη μεταμόσχευση προκαλεί δοσοεξαρτώμενη γνωσιακή δυσλειτουργία και μεταβολή της δομής του εγκεφάλου. Σε αυτή τη μελέτη 85 OLT-ασθενείς (20 με ανοσοκατασταλατικό σχήμα ελεύθερο καλσινευρίνης, 35 με σχήμα χαμηλής δόσης καλσινευρίνης, και 30 με τη συνήθη δόση καλσινευρίνης) υπεβλήθησαν σε ψυχομετρικό έλεγχο και σε μαγνητική απεικόνιση εγκεφάλου, σχεδόν 10 χρόνια μετά την OLT προκειμένου να εκτιμηθεί η εγκεφαλική δυσλειτουργία και οι δομικές μεταβολές του εγκεφάλου. Συνολικά μια ομάδα 33 ασθενών αντιστοιχημένων ως προς την ηλικία, το φύλο, και την εκπαίδευση χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς που λάμβαναν CNI επέδειξαν μια σημαντική επιδείνωση της οπτικοχωρικής/κατασκευαστικής ικανότητας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($P \leq 0.04$). Επιπλέον, οι ασθενείς που λάμβαναν χαμηλή δόση CNI είχαν μια συνολική επιδείνωση της γνωσιακής λειτουργίας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου ($P = 0.01$). Η συνολική δόση tacrolimus και τα μέσα βασικά επίπεδα σχετίζονταν αρνητικά με τη γνωσιακή λειτουργία. Οι δόσεις της CNI είχαν προσαρμοστεί στο 91% των ασθενών σε σχήματα χαμηλής δοσολογίας και σε CNI-ελεύθερα σχήματα στο παρελθόν εξαιτίας CNI-νεφροτοξικότητας. Οι ασθενείς που έλαβαν CNI εμφάνισαν σημαντικά περισσότερες περιοχές αυξημένης έντασης σήματος στη λευκή ουσία (white matter hyperintensities -WMH) σε σχέση με τους ασθενείς με ελεύθερα καλσινευρίνης σχήματα και την ομάδα ελέγχου ($P < 0.05$). Τόσο τα μέσα βασικά επίπεδα της κυκλοσπορίνης όσο και του tacrolimus συσχετίστηκαν

σημαντικά με τις αλλοιώσεις αυτές. **Συμπερασματικά:** η μακροχρόνια θεραπεία με CNIs συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο γνωσιακής δυσλειτουργίας ιδίως σε ασθενείς που εμφάνισαν CNI νεφροτοξικότητα υποδεικνύοντας μια αυξημένη ευπάθεια των ασθενών αυτών έναντι των τοξικών επιδράσεων της καλσινευρίνης. Αυτή η υποομάδα των ασθενών θα μπορούσε να επωφεληθεί από μια αλλαγή σε ελεύθερο καλσινευρίνης ανοσοκατασταλτικό σχήμα.

Σχόλιο άρθρου:

Αρκετοί ασθενείς προ της μεταμόσχευσης εμφανίζουν γνωσιακές διαταραχές στα πλαίσια της ηπατικής εγκεφαλοπαθειας, οι οποίες ωστόσο βελτιώνονται μετά τη μεταμόσχευση στην πλειονότητα των ασθενών. Μια μειοψηφία ωστόσο ασθενών συνεχίζει να εμφανίζει γνωσιακές διαταραχές παρά την επιτυχή μεταμόσχευση ενώ ορισμένοι ασθενείς που δεν είχαν γνωσιακές διαταραχές προ της μεταμόσχευσης εμφάνισαν μετά την LOT. Στα πλαίσια διερεύνησης των διαταραχών αυτών, οι Pflugrad et al. διερευνούν τις μακροχρόνιες νευρολογικές επιδράσεις των ανοσοκατασταλτικών σχημάτων που περιλαμβάνουν αναστολείς της καλσινευρίνης. Η μελέτη ανέδειξε συσχέτιση της λήψης αναστολέων της καλσινευρίνης με την εμφάνιση γνωσιακής δυσλειτουργίας και αλλοιώσεων της λευκής ουσίας, περίπου 10 χρόνια από τη μεταμόσχευση. Το πλέον ενδιαφέρον ωστόσο στοιχείο της μελέτης είναι η ανάδειξη ως πλέον ευπαθούς ομάδος για την εμφάνιση των νευρολογικών αυτών επιπλοκών των CNI, εκείνους τους ασθενείς οι οποίοι προηγουμένως εμφάνισαν και CNI-σχετιζόμενη νεφροτοξικότητα, αναδεικνύοντας μια γενική ευπάθεια αυτών των ατόμων στις τοξικές δράσεις των αναστολέων της καλσινευρίνης. Στην κλινική πρακτική επομένως, επί εμφάνισης CNI-σχετιζόμενης νεφροτοξικότητας η συνέχιση ανοσοκατασταλτικών σχημάτων που περιλαμβάνουν αναστολείς καλσινευρίνης έστω και σε χαμηλότερη δοσολογία θα πρέπει να λαμβάνει υπόψιν και τον κίνδυνο μακροχρόνιων νευρολογικών επιπλοκών στην ευπαθή αυτή υποομάδα ασθενών. Η επιλογή CNI-ελεύθερου σχήματος θα αποτελούσε ενδεχομένως την πιο ασφαλή επιλογή για τους ευπαθείς αυτούς ασθενείς προκειμένου να προστατευθεί η μακροχρόνια γνωσιακή λειτουργία, η λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής τους.

Link άρθρου: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lt.24984/full>

Αστέριος Ι. Σαΐτης
Παθολόγος
Υποψήφιος Διδάκτωρ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας