

## **A System to Determine Risk of Osteoporosis in Patients With Autoimmune Hepatitis**

Tobias Schmidt, Constantin Schmidt, Andre Strahl, Haider Mussawy, Tim Rolvien, Nico M. Jandl, Christian Casar, Ralf Oheim, Thorsten Schinke, Ansgar W. Lohse, Michael Amling, Christoph Schramm, Florian Barvencik

### **Περίληψη άρθρου**

#### **Εισαγωγή και σκοπός**

Η οστεοπόρωση είναι μια ανησυχητική επιπλοκή της αυτοάνοσης ηπατίτιδας (ΑΗ), αλλά η νόσος των οστών δεν έχει μελετηθεί καλά σε αυτούς τους ασθενείς. Στόχος μας ήταν να προσδιορίσουμε συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση σε ασθενείς με ΑΗ και να αναπτύξουμε ένα σύστημα βαθμολόγησης που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την αναγνώριση των ασθενών με αυξημένο κίνδυνο οστεοπόρωσης.

#### **Μέθοδοι**

Πραγματοποιήσαμε στη Γερμανία μια αναδρομική συγχρονική μελέτη 211 ασθενών (μέση ηλικία, 56,8 έτη, 79,1% γυναίκες) με διάγνωση ΑΗ από το 2012 έως το 2017 και ένδειξη αξιολόγησης της οστικής πυκνότητας. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε μετρήσεις πυκνότητας οστικής πυκνότητας με διπλή φωτονιακή απορρόφηση (DEXA). Μια υποομάδα 99 ασθενών υποβλήθηκε σε δεύτερη μέτρηση. Χρησιμοποιήσαμε λογιστική παλινδρόμηση για να αναγνωρίσουμε τους ασθενείς και τους κλινικούς παράγοντες που σχετίζονται με την παρουσία οστεοπόρωσης. Δημιουργήσαμε ένα σταθμισμένο άθροισμα βαθμολογίας για την εκτίμηση του κινδύνου οστεοπόρωσης και το αξιολογήσαμε σε ομάδες ανάπτυξης (n = 141) και επικύρωσης (n = 70).

#### **Αποτελέσματα**

Σύμφωνα με τις μετρήσεις DEXA, το 15,6% των ασθενών είχαν οστεοπόρωση και το 42,9% ήταν στο φάσμα της οστεοπενίας. Ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης σε ασθενείς άνω των 50 ετών ήταν 19,2%. Οι αναλύσεις με μονομεταβλητή και λογιστική παλινδρόμηση έδειξαν ότι ηλικία μεγαλύτερη των 54 ετών, λήψη γλυκοκορτικοειδών > 90 μήνες, δείκτης μάζας σώματος <23 kg / m<sup>2</sup> και τιμές παροδικής ελαστογραφίας > 8 kPA αύξαναν τον κίνδυνο οστεοπόρωσης κατά 13,8 φορές, 6,2 φορές, 5,9 φορές και 3,0 φορές, αντίστοιχα. Με βάση αυτούς τους παράγοντες, αναπτύξαμε ένα δείκτη που κατέταξε τους ασθενείς σε χαμηλό, μέτριο και υψηλό κίνδυνο οστεοπόρωσης με μια περιοχή κάτω από την καμπύλη 0,811. Από τους ασθενείς με δεύτερη μέτρηση DEXA, ο ρυθμός της εξέλιξης της οστικής απώλειας κυμάνθηκε από 2,7% μετά από 1 έτος σε 8,4% μετά από 7 έτη (μέση απώλεια οστικής μάζας, 1,2% ετησίως).

### **Συμπεράσματα**

Σχεδόν το 20% των ασθενών με ΑΗ άνω των 50 ετών έχουν οστεοπόρωση. Η μεγαλύτερη ηλικία, το χρονικό διάστημα λήψης κορτικοστεροειδών, ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος και η ίνωση του ήπατος αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για απώλεια οστικής μάζας.

### **Σχόλιο άρθρου**

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια έχουν υψηλή επίπτωση απώλειας οστικής μάζας και δευτεροπαθούς οστεοπόρωσης, αυτή όμως έχει συσχετιστεί περισσότερο με τα χολοστατικά νοσήματα, την κίρρωση και την αιμοχρωμάτωση, ενώ αποτελεί μέρος του προμεταμοσχευτικού ελέγχου. Η οστεοπόρωση διαγιγνώσκεται με μέτρηση DEXA όταν η οστική πυκνότητα είναι λιγότερο από -2.5 σταθερές αποκλίσεις σε σχέση με νεαρά άτομα αναφοράς για άνδρες μεγαλύτερους των 50 ετών και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (T-score) ή είναι λιγότερο από -2 σε άνδρες νεότερους των 50 ετών και προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Z-score). Ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης στη χρόνια ηπατοπάθεια και την κίρρωση είναι 30% και 12-55% αντίστοιχα. Προκαλείται από την διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ οστεοβλαστών και οστεοκλαστών και έχουν ενοχοποιηθεί ενεργοποιημένα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος, η χρόνια φλεγμονή στο ήπαρ, το μικροβίωμα του εντέρου και

η αγωγή με κορτικοειδή (καθώς ενεργοποιούν την οστική επαναρρόφηση και αναστέλλουν την παραγωγή οστού), αλλά οι ακριβείς μηχανισμοί παραμένουν άγνωστοι.

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα είναι ένα σπάνιο οργανοειδικό αυτοάνοσο νόσημα που εμφανίζεται συχνότερα σε γυναίκες, απαιτεί αγωγή με κορτικοειδή και ανοσοκατασταλτικά και εάν διαγνωσθεί εγκαίρως έχει καλή πρόγνωση και δεν επηρεάζει το προσδόκιμο της ζωής, συνεπώς αξίζει η επαγρύπνηση για τυχόν μακροπρόθεσμες επιπλοκές.

Η μακροχρόνια συγχρονική αναδρομική μελέτη των Schmidt και συνεργατών στο τεύχος Ιανουαρίου 2020 του *Clinical Gastroenterology & Hepatology* διερευνά την οστική μάζα σε 211 ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα που παρακολουθούνταν σε ένα ηπατολογικό κέντρο του Αμβούργου το χρονικό διάστημα 2012-2017 και έχουν υποβληθεί σε έλεγχο με DEXA ΟΜΣΣ και ισχίου. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 56,8 (18-93), περισσότερες γυναίκες (79,1%) με διάμεση διάρκεια της νόσου 7,6 έτη. 17 ασθενείς (8,1%) είχαν επιπρόσθετα στοιχεία PBC και 37 είχαν ιστορικό κατάγματος (17,5%).

Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι το 15,6% των ασθενών είχε οστεοπόρωση και το 42,9% ήταν στο φάσμα της οστεοπενίας. Ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης σε ασθενείς άνω των 50 ετών ήταν 19,2%. Η ηλικία μεγαλύτερη των 54 ετών, η λήψη γλυκοκορτικοειδών > 90 μήνες, δείκτης μάζας σώματος <23 kg/m<sup>2</sup> και τιμές παροδικής ελαστογραφίας > 8 kPa ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες και αύξαναν τον κίνδυνο οστεοπόρωσης κατά 13,8 φορές, 6,2 φορές, 5,9 φορές και 3,0 φορές, αντίστοιχα. Ειδικά όσον αφορά στη θεραπεία με κορτικοειδή στη συγκεκριμένη μελέτη οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι δεν υπήρχαν αλλαγές στην οστική μάζα των ασθενών με οστεοπενία που έλαβαν μακροχρόνια αγωγή μόνο με βουδεσονίδη, ενώ διαπιστώθηκε μείωση της οστικής μάζας σε ασθενείς που λάμβαναν συνεχώς πρεδνιζολόνη ή που λάμβαναν αρχικά πρεδνιζολόνη και μετά βουδεσονίδη ή το αντίστροφο. Η αυξημένη ακαμψία (stiffness > 8 kPa) ενδεχομένως σημαίνει ότι η σοβαρή ίνωση στο ήπαρ προάγει την οστική απώλεια. Τέλος, ενώ στις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες η οστική απώλεια είναι 0,7% κατ' έτος, στους ασθενείς της μελέτης που υποβλήθηκαν σε δεύτερη μέτρηση DEXA ο ρυθμός της εξέλιξης της οστικής απώλειας κυμάνθηκε από 2,7% μετά από 1 έτος σε 8,4% μετά από 7 έτη (μέση απώλεια οστικής μάζας, 1,2% ετησίως).

Με βάση αυτούς τους παράγοντες οι ερευνητές ανέπτυξαν ένα δείκτη που κατέταξε τους ασθενείς σε χαμηλό (0-9), μέτριο (10-20) και υψηλό (21-29) κίνδυνο

οστεοπόρωσης με μια περιοχή κάτω από την καμπύλη 0,811 (ηλικία >54 ετών: 14 βαθμοί, BMI <23: 6 βαθμοί, **διάρκεια λήψης πρεδνιζολόνης** >90 μήνες: 6 βαθμοί, ηπατική **ακαμψία** > 8kPa: 3 βαθμοί). Η μελέτη καταλήγει με την σύσταση για ετήσια DEXA σε όλους τους ασθενείς με μέτριο και υψηλό κίνδυνο (βάσει του δείκτη) και επακόλουθα χορήγηση επαρκούς αγωγής για την οστεοπόρωση.

Ως μειονεκτήματα της μελέτης μπορούν να αναφερθούν α) η αναδρομική της φύση, β) η επιλογή των ασθενών καθώς είχαν μέτρηση DEXA (στο κέντρο παρακολουθούνται επιπλέον 241 ασθενείς οι οποίοι ΔΕΝ είχαν μέτρηση DEXA (121 επειδή δεν είχαν κλινική ένδειξη βάσει των ισχύοντων οδηγιών στην Γερμανία, 120 άτομα είχαν σύσταση για DEXA, αλλά δεν έκαναν). Πρόκειται για ασθενείς με μικρότερη ηλικία, μικρότερη διάρκεια θεραπείας με κορτικοειδή και μικρότερη διάρκεια νόσου, γ) η δεύτερη DEXA έγινε βάσει του καταγματικού κινδύνου (όσοι είχαν T-score εντός του φυσιολογικού δεν επανεκτιμήθηκαν). Αυτό σημαίνει ότι η διαπιστωθείσα η απώλεια οστικής μάζας 1,2% κατ' έτος μπορεί να αφορά μόνο τους ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο οστεοπόρωσης, και δ) στο σκορ δεν περιλαμβάνονται η διάρκεια της νόσου, ο αριθμός των υποτροπών και το ιστορικό καταγμάτων.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα ενδέχεται να παρουσιάζουν συχνότερα από οστεοπόρωση σε σχέση με το γενικό πληθυσμό γι' αυτό και η ευαισθητοποίηση είναι σημαντική. EEMH και EASL προτείνουν να γίνεται DEXA κατά την έναρξη της αγωγής με κορτικοειδή και να χορηγείται επαρκής υποκατάσταση με ασβέστιο και βιταμίνη D σε αυτούς τους ασθενείς. Ίσως όμως, η DEXA θα είναι καλό να γίνεται σε δύο σημεία (ΟΜΣΣ και ισχίο) καθώς το 1/3 των σπονδυλικών καταγμάτων είναι ασυμπτωματικά και επιπλέον, τα κατάγματα του ισχίου στους ηπατοπαθείς συνήθως συμβαίνουν μια δεκαετία αργότερα από τα σπονδυλικά.

**Link άρθρου:** <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.05.043/>

## **Βιβλιογραφία**

1. L. Buckley and M.B. Humphrey, Glucocorticoid-Induced Osteoporosis, N Engl J Med 2018 Dec 27;379(26):2547-2556

2. Γ.Ν. Νταλέκος, Κ.Ζάχου, Ν.Κ.Γατσέλης, Γ.Κ.Κουκούλης, Ι.Κοσκίνας, Κατευθυντήριες Οδηγίες της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Ήπατος (ΕΕΜΗ) για τη Διάγνωση και Αντιμετώπιση της Αυτοανόσου Ηπατίτιδας, Απρίλιος 2015
3. Dalekos GN, Koskinas J, Papatheodoridis GV. Hellenic Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. Ann Gastroenterol 2019 Jan-Feb;32(1):1-23.
4. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease, 2018

**Μπέλλου Αριστέα**

**Παθολόγος-Ηπατολόγος**

**Επιστημονικός Συνεργάτης**

**Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου**

**Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας**