

COVID-19: Abnormal liver function tests

Qingxian Cai, PhD, Deliang Huang, MD, Hong Yu, MD, Zhibin Zhu, MD, Zhang Xia, MD, Yinan Su, MD, Zhiwei Li, MD, Guangde Zhou, MD, Jizhou Gou, MD, Jiuxin Qu, MD, Yan Sun, MD, Yingxia Liu, MD, Qing He, MD, Jun Chen, PhD, Lei Liu, MD, Lin Xu, PhD

Περίληψη

Εισαγωγή/ Σκοπός: Πρόσφατα δεδομένα από ασθενείς που προσβλήθηκαν από COVID-19 βοήθησαν στο να κατανοήσουμε την επίδραση του ιού στο ήπαρ. Αν και δεν υπάρχουν μελέτες που να περιγράφουν συστηματικά τις διαταραχές των ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς με COVID-19, η μελέτη αυτή προσπάθησε να εκτιμήσει τα κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με COVID-19 και ηπατική δυσλειτουργία.

Μέθοδοι: Συλλέχθηκαν κλινικά δεδομένα και εργαστηριακά αποτελέσματα 417 εργαστηριακά επιβεβαιωμένων περιστατικών με COVID-19 που εισήχθησαν στο μοναδικό κέντρο αναφοράς της πόλης Shenzhen στην Κίνα από 11 ως 21 Φεβρουαρίου 2020. Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν μέχρι και τις 7 Μαρτίου.

Αποτελέσματα: Από 417 ασθενείς με COVID-19, 318 (76.3%) παρουσίαζαν διαταραχή ηπατικών ενζύμων και 90 (21.5%) παρουσίασαν ηπατική βλάβη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας. Αυτή η διαταραχή ηπατικής λειτουργίας ήταν πιο έκδηλη εντός των δύο πρώτων εβδομάδων νοσηλείας, με 49 (23.4%), 31 (14.8%), 24 (11.5%) και 51 (24.4%) ασθενείς να παρουσιάζουν άνοδο ηπατικών ενζύμων σε επίπεδα 3 φορές μεγαλύτερα των ανώτερων φυσιολογικών τιμών στις τρανσαμινάσες, την ολική χολερυθρίνη και τη γGT αντίστοιχα. Ασθενείς με ηπατοκυτταρική βλάβη ή μικτή εικόνα ηπατικής βλάβης είχαν υψηλότερο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρότερη πνευμονική νόσο (odds ratios (OR)=2.73, 95% confidence interval (CI) 1.19-6.3, και 4.44, 95% CI 1.93-10.23, αντίστοιχα). Η χρήση lopinavir/ritonavir φάνηκε επίσης να συσχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο ηπατικής βλάβης (OR from 4.44 to 5.03, both P<0.01).

Αποτελέσματα: Ασθενείς με διαταραχή ηπατικών ενζύμων είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή νόσο. Η πορεία της ηπατικής βλάβης που φαίνεται να σχετίζεται με χρήση συγκεκριμένων φαρμάκων κατά τη νοσηλεία, θα πρέπει να παρακολουθείται και να εκτιμάται τακτικά.

Σύνοψη

Η μελέτη αυτή αποτελεί την πρώτη, και ίσως πιο αναλυτική, που περιγράφει την πορεία ηπατικών ενζύμων σε ασθενείς με COVID-19 στην Κίνα προτείνοντας ότι όσοι είχαν ηπατοκυτταρικού ή μικτού τύπου ηπατική βλάβη κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, ανήκαν σε ομάδες υψηλού κινδύνου για εξέλιξη σε σοβαρή πνευμονία. Εφόσον σε όλους έγινε έλεγχος ηπατικής λειτουργίας εξαρχής, η διαταραχή αυτή θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης για τη σοβαρότητα της νόσου. Μετά την εισαγωγή τους, η χρήση φαρμάκων (και ειδικά lopinavir και ritonavir) ήταν ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για ηπατική βλάβη, αυξάνοντας το κίνδυνο κατά 4 φορές.

Η επίπτωση ηπατικής διαταραχής στη μελέτη αυτή φάνηκε να είναι μεγαλύτερη απ' ό,τι είχε παρουσιαστεί σε προηγούμενες μελέτες και μόνο ένα μικρό ποσοστό ασθενών είχε υποκείμενη ηπατική νόσο. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η ηπατική βλάβη σε ασθενείς με Covid-19 πιθανόν να προκαλείται από την άμεση προσβολή των ηπατοκυττάρων από τον ιό.

Με υπόβαθρο πρόσφατες μελέτες για το ρόλο του μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ACE2), του οποίου ο υποδοχέας φάνηκε να συμμετέχει στην κυτταρική είσοδο του SARS-CoV-2, υπενθυμίζεται ότι ηπατική βλάβη φάνηκε να προκαλείται και από την προσβολή του SARS-CoV-2 σε ACE2 (+) χολαγγειοκύτταρα. Επίσης, η χρήση αναστολέων μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης (ACE-Is) και ανταγωνιστών υποδοχέων αγγειοτενσίνης 2 (ARBs) μπορεί και ανεξάρτητα της λοίμωξης από Covid-19 να επηρεάσει την ηπατική λειτουργία. Στην παρούσα μελέτη, ωστόσο, αν και οι ασθενείς με υπέρταση που ελάμβαναν ACE-Is/ARBs μέχρι την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο παρουσίαζαν σε μεγαλύτερο ποσοστό διαταραχή ηπατικής λειτουργίας (15.6~28.6% versus 11.1%), η διαφορά δε φάνηκε να είναι στατιστικά σημαντική. Επιπλέον, αφού εξαιρέθηκαν οι 58 ασθενείς με υπέρταση κατά την εισαγωγή, η εκτιμώμενη επίπτωση ηπατικής διαταραχής παρέμεινε παρόμοια (από 46% σε 44%), υποδεικνύοντας ότι η επίπτωση της χρήσης ACE-Is/ARBs στην ηπατική λειτουργία δεν είναι σημαντική.

Σχετικά με την ηπατική βλάβη κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, αναφέρεται ότι περίπου 90% των ασθενών εμφάνιζαν ήπια ηπατική δυσλειτουργία στην εισαγωγή (δηλαδή με τιμές μικρότερες του διπλάσιου των ανώτερων φυσιολογικών ορίων) και περισσότεροι από το 10% αυτών παρουσίασαν αυξημένα επίπεδα ALT και γGT (παραπάνω από 3 φορές των ανώτερων φυσιολογικών ορίων, 3 ULN) κατά τη νοσηλεία. Η αύξηση της AST και της ολικής χολερυθρίνης (κατά 3 ULN) ήταν μέτρια (6 και 3% αντίστοιχα) ενώ δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην ALP. Στους παραπάνω ασθενείς βέβαια, υπήρχαν και μερικοί άλλοι παράγοντες που επίσης θα μπορούσαν να επηρεάσουν το βαθμό ηπατικής

διαταραχής, όπως η υποκείμενη ηπατική νόσος και η χρήση φαρμάκων. Τέλος, δείγματα από ηπατικές βιοψίες ασθενών με COVID-19 που κατέληξαν, έδειξαν ότι τα αυξημένα ηπατικά ένζυμα κατά τη νοσηλεία θα μπορούσαν ως ένα βαθμό να οφείλονται στη χρήση θεραπευτικών σκευασμάτων καθώς και στο γενικευμένο σύνδρομο σήψης.

Να σημειωθεί ότι η μελέτη αυτή παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς. Καταρχάς, εφόσον οι ασθενείς της μελέτης προέρχονταν από μία μόνο μεγάλη πόλη στην Κίνα, δε θα ήταν ασφαλές να εξάγουμε συμπεράσματα για επαρχιακές κοινότητες ή περιοχές με ποικίλα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά. Δευτερευόντως, δε μπορεί να εκτιμηθεί η πιθανή συσχέτιση της ηπατικής διαταραχής στη θνητότητα καθώς μόνο τρεις ασθενείς κατέληξαν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Επίσης, δεδομένα για άλλα αίτια ηπατικής νόσου στους ασθενείς που εμφάνισαν επιδείνωση ηπατικής βλάβης, όπως χρήση άλλων φαρμάκων ή φυτικών σκευασμάτων πριν την εμφάνιση πνευμονίας από COVID-19, δεν ήταν διαθέσιμα για το μελετούμενο πληθυσμό. Παρά ταύτα, οι περισσότεροι ασθενείς (>70%) πήγαν στο νοσοκομείο εντός 5 ημερών από την έναρξη συμπτωμάτων και σπάνια χρησιμοποίησαν μη συνταγογραφούμενα φάρμακα για να περιορίσουν τη νόσο. Επομένως, αν και οι πληροφορίες για φάρμακα και άλλα σκευάσματα πριν την ανάπτυξη συμπτωμάτων πνευμονίας ήταν ελλιπείς, η επίδρασή τους στα αποτελέσματα πιθανολογείται πως δε θα ήταν σημαντική.

Συνοψίζοντας, μελετώντας τα κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών με πνευμονία από COVID-19 και διαταραχή ηπατικής λειτουργία, παρατηρήθηκε ότι αυτοί οι ασθενείς είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο εξέλιξης σε σοβαρή πνευμονία. Επίσης, συμπεραίνεται ότι η επιπλέον επίδραση συγκεκριμένων φαρμάκων στην εξέλιξη της ηπατικής βλάβης καλό θα ήταν να εκτιμάται συχνά κατά τη διάρκεια της νοσηλείας.

Link άρθρου: [https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(20\)30218-X/fulltext](https://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(20)30218-X/fulltext)

Ευαγγελία Κουτλή

Παθολόγος

Research fellow in Hepatology, Royal Free Hospital, London