

Gastro_JUL 2020

Risk Factors for Cirrhosis in Contemporary Hepatology Practices—Findings From the Texas Hepatocellular Carcinoma Consortium Cohort

Hashem B. El-Serag, Fasiha Kanwal, Ziding Feng, Jorge A. Marrero, Saira Khaderi, Amit G. Singal on behalf of the Texas Hepatocellular Carcinoma Consortium (THCCC)

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Η προσαρμοσμένη στην ηλικία θνητότητα λόγω κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) συνεχίζει να αυξάνεται στις Ηνωμένες Πολιτείες και επηρεάζει δυσανάλογα τα άτομα που ανήκουν σε φυλετικές/ εθνοτικές μειονότητες. Η κατανόηση των παραγόντων κινδύνου για κίρρωση είναι το κλειδί για την πρόληψη, αλλά δεν έχουν περιγραφεί καλά στις σύγχρονες πρακτικές ηπατολογίας. Αρκετές αλλαγές που συνέβησαν πρόσφατα ενδέχεται να έχουν αλλάξει την επιδημιολογία της κίρρωσης και του ΗΚΚ, συμπεριλαμβανομένης της βελτιωμένης πρόσβασης στις εξαιρετικά αποτελεσματικές θεραπείες έναντι του ιού της ηπατίτιδας C (HCV) και του ιού της ηπατίτιδας B (HBV), της αύξησης της συχνότητας της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου και της αύξησης της αλκοολικής ηπατοπάθειας.

Μέθοδοι

Εξετάσαμε την κατανομή των παραγόντων κινδύνου στην Ομάδα ΗΚΚ του Τέξας (THCCC), μια φυλετική / εθνοτικά και κοινωνικοοικονομικά διαφορετική προοπτική ομάδα ασθενών με κίρρωση που εντάχθηκαν από 5 ηπατολογικά κέντρα στο Τέξας (Houston Veterans Administration και Baylor Clinic στο Houston, University of Texas Southwestern και Parkland Hospital στο Dallas και University of Texas San Antonio). Το Τέξας έχει τα υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης ΗΚΚ στις Ηνωμένες Πολιτείες και γι' αυτό αποτελεί το ιδανικό μέρος

για την συνολική αναφορά της κατανομής των παραγόντων κινδύνου για κίρρωση και σε διαφορετικές φυλετικές / εθνοτικές υποομάδες. Η διάγνωση κίρρωσης βασίστηκε σε ευρήματα βιοψίας, ακτινολογικά χαρακτηριστικά, ελαστογραφία ήπατος ή βιοδείκτες ορού. Αποκλείσαμε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, ΗΚΚ ή ιστορικό ΗΚΚ. Τα δεδομένα εξήχθησαν από ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία και επιπλέον οι ασθενείς συμπλήρωσαν έντυπο συλλογής δεδομένων με λεπτομερές ιατρικό ιστορικό, κατανάλωση αλκοόλ και καπνού και φάρμακα.

Αναλύσαμε παράγοντες κινδύνου (π.χ. λοίμωξη HCV: ενεργός/ εκριζωθείσα/ απουσία, λοίμωξη HBV: ενεργός, φυσική ανοσία/ απουσία, HIV, αλκοολική νόσος του ήπατος-ALD, μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος-NAFLD, μεταβολικό σύνδρομο: ΣΔ/ παχυσαρκία BMI >30 kg/ δυσλιπιδαιμία/ ΑΥ) και άλλους παράγοντες κινδύνου (κατανάλωση αλκοόλ, χρήση καπνού).

Συγκρίναμε τους παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη κίρρωσης μεταξύ Ισπανών, μαύρων και μη Ισπανόφωνων ασθενών της λευκής φυλής. Υπολογίσαμε μη προσαρμοσμένους και πολυπαραγοντικούς λόγους σχετικών πιθανοτήτων και τα συνοδά 95% διαστήματα εμπιστοσύνης χρησιμοποιώντας μοντέλα λογιστικής παλινδρόμησης, στα οποία οι εξαρτώμενες μεταβλητές ήταν ομάδες με βάση τη φυλή/ εθνική καταγωγή. Επίσης, κατασκευάσαμε μοντέλα στα οποία οι εξαρτώμενες μεταβλητές ήταν ομάδες βάσει παρουσίας HCV, NAFLD ή αλκοολικής νόσου του ήπατος (ALD). Τα πολυπαραγοντικά μοντέλα περιελάμβαναν μόνο μεταβλητές με $P < .1$ σε μονοπαραγοντικές αναλύσεις.

Αποτελέσματα

Εντάχθηκαν 1717 ασθενείς (21/12/2016- 30/1/2019). Η μέση ηλικία ήταν $60,1 \pm 10,1$ έτη και το 33,9% ήταν γυναίκες. Συμπεριλήφθηκαν 50,0% μη Ισπανόφωνοι της λευκής φυλής, 25,9% Ισπανόφωνοι, 21,7% μαύροι και 1,4% Ασιάτες. Μεταξύ των 445 Ισπανόφωνων, οι 20 (4,5%) γεννήθηκαν στην Κεντρική Αμερική, οι 8 (1,8%) στη Νότια Αμερική, οι 5 (1,1%) στην Καραϊβική, οι 122 (27,4%) στο Μεξικό, οι 282 (63,4%) στην Ηνωμένες Πολιτείες και οι 8 (1,8%) σε άλλες χώρες. Οι παράγοντες κινδύνου, κατά σειρά συχνότητας, ήταν εκριζωθείσα HCV λοίμωξη (33,1%), ALD (30,6%), NAFLD (23,3%), ενεργός HCV λοίμωξη (16,1%) και ενεργός HBV λοίμωξη (2,5%). Σακχαρώδης διαβήτης υπήρχε στο 55,5% των ασθενών με

κίρρωση με NAFLD σε σύγκριση με 31,8%, 30,2% και 35,4% των ασθενών με ενεργό HCV λοίμωξη, ενεργό HBV λοίμωξη και ALD, αντίστοιχα.

Οι Ισπανόφωνοι ασθενείς ήταν η νεότερη ομάδα, με διάμεση ηλικία τη στιγμή της διάγνωσης τα 54 έτη (τυπική απόκλιση, 10) σε σύγκριση με τα 58 έτη (τυπική απόκλιση, 10) σε μη-Ισπανόφωνους ασθενείς. Η ALD ήταν ο περισσότερο συνηθισμένος παράγοντας κινδύνου στους Ισπανόφωνους ασθενείς (35,5%), ακολουθούμενος από την NAFLD (34,2%) και την εκριζωθείσα HCV λοίμωξη (23,8%). Αντίθετα, το 53,6% των ασθενών της μαύρης φυλής είχαν εκριζωθείσα HCV λοίμωξη, το 30,4% είχε ALD και μόνο το 4,8% είχε NAFLD. Αυτοί οι 3 παράγοντες κινδύνου είχαν παρόμοια κατανομή στους μη-Ισπανόφωνους ασθενείς της λευκής φυλής, οι οποίοι είχαν επίσης τα χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης ΣΔ ή αλκοολικής νόσου του ήπατος.

Μετά την προσαρμογή για τις διαφορές στα δημογραφικά δεδομένα και άλλους παράγοντες κινδύνου, οι Ισπανόφωνοι ασθενείς είχαν υψηλότερες πιθανότητες να εμφανίζουν παχυσαρκία, ΣΔ ή NAFLD, αλλά χαμηλότερες πιθανότητες HBV ή ενεργού καπνίσματος σε σχέση με τους μη Ισπανόφωνους. Οι ασθενείς που ανήκαν στη μαύρη φυλή είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν ενεργό ή εκριζωθείσα HCV λοίμωξη, καθώς και ALD και κάπνισμα σε σχέση με τους Ισπανόφωνους συμμετέχοντες, αλλά ήταν λιγότερο πιθανό να έχουν NAFLD. Οι προγνωστικές αναλύσεις για HCV, NAFLD και ALD έδειξαν ότι η μαύρη φυλή είχε αντίστροφη συσχέτιση με τη NAFLD και ότι η ισπανική εθνική καταγωγή συσχετίστηκε με ALD και NAFLD.

Σχόλιο άρθρου

Παραδοσιακά η κίρρωση και το ΗΚΚ αποτελούσαν όψιμες διαγνώσεις, συχνά σε προχωρημένο στάδιο με φτωχές θεραπευτικές επιλογές λόγω της απουσίας συμπτωμάτων και της ενδεχομένως μειωμένης επαγρύπνησης των ιατρών. Συν τω χρόνω, η ευρεία πρόσβαση στην αντική αγωγή (NUCs, DAAs) μείωσε τον κίνδυνο των ιογενών ηπατιτίδων να οδηγήσουν σε κίρρωση, ενώ από το 2006 και μετά υπάρχει παγκοσμίως μια τάση να

διαγιγνώσκεται το ΗΚΚ σε πρωιμότερα στάδια κι έτσι παρατηρούνται καλύτερα ποσοστά επιβίωσης.

Οι El-Serag ΗΒ και συνεργάτες στο Gastroenterology Ιουλίου 2020 δημοσιεύουν τα αποτελέσματά τους από μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης διάρκειας 2 περίπου ετών στην Πολιτεία του Τέξας, στην οποία εκπροσωπείται αξιόπιστα η σύσταση του πληθυσμού των ΗΠΑ. Οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι σήμερα οι πιο συχνοί προγνωστικοί παράγοντες στις ΗΠΑ για κίρρωση και ΗΚΚ είναι η εκριζωθείσα ή υπό αγωγή ιογενής ηπατίτιδα, η ALD και η NAFLD, σε αντίθεση με τα παλαιότερα χρόνια που κύριος αιτιοπαθογενετικός παράγοντας ήταν οι ιογενείς ηπατίτιδες (HBV, HCV) με ενεργό ιικό πολλαπλασιασμό. Οι ερευνητές διαπίστωσαν σημαντικές φυλετικές/ εθνοτικές διαφορές οι οποίες ενδεχομένως εκφράζουν διαφορετικές συνήθειες, έξεις βάσει της καταγωγής και διαφορετική γονιδιακή προδιάθεση. Προμηνύουν όμως ένα συνεχιζόμενο φορτίο χρόνιας ηπατοπάθειας που έχει την ιδιαιτερότητα να αφορά ασθενέστερους, αλλά περισσότερο γενικευμένους παράγοντες κινδύνου επειδή αφορούν ένα μεγαλύτερο τμήμα του γενικού πληθυσμού.

Κάτι αντίστοιχο είναι αναμενόμενο να ισχύει και σε άλλες χώρες όπως και στην Ελλάδα και δύσκολα θα οδηγήσει σε συστάσεις/ παρεμβάσεις παρακολούθησης. Η ηπατική συνιστώσα του μεταβολικού συνδρόμου αναγνωρίζεται συχνότερα, αλλά εξακολουθεί να μην αποτελεί προτεραιότητα στην κλινική πρακτική των ιατρών (πλην των ηπατολόγων) η διαστρωμάτωση του κινδύνου σε ασθενείς με μεταβολικό σύνδρομο και μέτρια κατανάλωση αλκοόλ αναφορικά με την ίνωση (χρήση μη επεμβατικών βιοδεικτών, ελαστογραφία).

Η παρατηρούμενη αλλαγή στους αιτιολογικούς παράγοντες της ηπατοπάθειας αφορά κατά κύριο λόγο την ευαισθητοποίηση της πρωτοβάθμιας παροχής υπηρεσιών υγείας, καθώς η εμφανής πλέον μείωση των «κλασικών» αιτίων (ΧΗΒ, ΧΗC) ενδέχεται χάρη στην προσπάθεια ορθολογισμού κόστους-οφέλους να οδηγήσει εκ νέου στην καθυστερημένη διάγνωση της προχωρημένης ηπατοπάθειας και του ΗΚΚ.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.049/>

Βιβλιογραφία

1. Wong RJ, Aguilar M et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. Gastroenterology 2015 Mar;148(3):547-55
2. Runyon BA, A primer on detecting cirrhosis and caring for these patients without causing harm. Int J Hepatol. 2011;2011:801983

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος- Ηπατολόγος

Επιστημονική Συνεργάτιδα

Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας