

Systematic review with meta-analysis: liver manifestations and outcomes in COVID-19

Anand V. Kulkarni, Pramod Kumar, Harsh Vardhan Tevethia, Madhumita Premkumar, Juan Pablo Arab, Roberto Candia, Rupjyoti Talukdar, Mithun Sharma, Xiaolong Qi, Padaki Nagaraja Rao, Duvvuru Nageshwar Reddy

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Η συχνότητα εμφάνισης αυξημένης ηπατικής βιοχημείας και η παρουσία προϋπάρχουσας χρόνιας ηπατοπάθειας (CLD) έχουν αναφερθεί στην λοίμωξη από τον COVID-19. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση του επιπολασμού της CLD, η συχνότητα εμφάνισης αυξημένων ηπατικής βιοχημείας και η έκβαση των ασθενών με και χωρίς υποκείμενη CLD/ αυξημένη ηπατική βιοχημεία στην λοίμωξη από τον ιό COVID-19.

Μέθοδοι

Πραγματοποιήθηκε μια πλήρης και προσεκτική αναζήτηση σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων από την 1η Δεκεμβρίου 2019 έως τις 24 Απριλίου 2020. Συμπεριλάβαμε μελέτες που ανέφεραν υποκείμενη CLD ή αυξημένη ηπατική βιοχημεία και την έκβαση των ασθενών στη λοίμωξη από COVID-19.

Αποτελέσματα

107 άρθρα (n = 20.874 ασθενείς) συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση. Ο συγκεντρωτικός επιπολασμός της υποκείμενης CLD ήταν 3,6% (95% CI, 2,5-5,1) μεταξύ 15.407 COVID-19 ασθενών. Η συγκεντρωτική συχνότητα εμφάνισης αυξημένης ηπατικής βιοχημείας στην λοίμωξη από COVID-19 ήταν 23,1% (19,3-27,3) κατά την αρχική εκτίμηση. Επιπλέον, 24,4% (13,5-40) των ασθενών εμφάνισε αυξημένη ηπατική βιοχημεία κατά τη διάρκεια της λοίμωξης. Η συγκεντρωτική επίπτωση της φαρμακευτικά επαγόμενης βλάβης στο ήπαρ ήταν 25,4% (14,2-41,4). Ο συγκεντρωτικός επιπολασμός της CLD μεταξύ 1587 ασθενών με σοβαρή λοίμωξη ήταν 3,9% (3% -5,2%). Οι πιθανότητες ανάπτυξης σοβαρής λοίμωξης COVID-19 σε ασθενείς με CLD ήταν 0,81 (0,31-2,09, P = 0,67) σε σύγκριση με

ασθενείς χωρίς CLD. Οι ασθενείς με COVID-19 λοίμωξη και αυξημένη ηπατική βιοχημεία είχαν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας (OR-3,46 [2,42-4,95, P <0,001]) και σοβαρής λοίμωξης (OR-2,87 [95% CI, 2,29-3,6, P <0,001]) σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς αυξημένη ηπατική βιοχημεία.

Συμπέρασμα

Η αυξημένη ηπατική βιοχημεία είναι συχνή στην αρχική εικόνα της λοίμωξης COVID-19 και κατά τη διάρκειά της. Η βαρύτητα της αύξησης της ηπατικής βιοχημείας συσχετίζεται με την έκβαση της COVID-19 λοίμωξης. Η παρουσία CLD δεν μεταβάλλει το αποτέλεσμα της COVID-19 λοίμωξης. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την ανάλυση της έκβασης σε αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο.

Σχόλιο άρθρου

Η λοίμωξη από COVID-19 μπορεί να οδηγήσει με πολυοργανική ανεπάρκεια και συσχετίζεται με σοβαρή νόσο και υψηλή θνητότητα. Προγνωστικοί παράγοντες κακής έκβασης είναι η μεγαλύτερη ηλικία και η ύπαρξη συννοσηροτήτων. Η κίρρωση (και η ανοσοκαταστολή που επάγει) είναι μια εξ αυτών. Αν και έχει αναφερθεί ότι στην COVID-19 λοίμωξη παρατηρείται αύξηση των αμινοτρανσφερασών και της χολερυθρίνης, δεν υπάρχουν δεδομένα για τους ασθενείς με προϋπάρχουσα χρόνια ηπατοπάθεια.

Οι Kulkarni και συνεργάτες δημοσιεύουν στο *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* τη μεγαλύτερη, ως τώρα, συστηματική ανασκόπηση μελετών ασθενών με διαταραχή ηπατικής βιοχημείας ή με προϋπάρχουσα χρόνια ηπατοπάθεια (CLD) που περιλαμβάνει όλες τις ηλικιακές ομάδες, συμπεριλαμβανομένων εγκύων και παιδιών, καθώς και ανασκόπηση της επίδρασης ορισμένων φαρμάκων στην ηπατική βλάβη σε ασθενείς με COVID-19.

Το 3,6% των ασθενών είχε υποκείμενη χρόνια ηπατοπάθεια (409/15.407 ασθενείς), αλλά η αιτία της δεν ήταν καταγεγραμμένη με τον ίδιο τρόπο σε όλες τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν. Ο συγκεντρωτικός επιπολασμός της CLD μεταξύ 1587 ασθενών με

σοβαρή λοίμωξη ήταν 3,9% (3% -5,2%). Οι πιθανότητες ανάπτυξης σοβαρής λοίμωξης COVID-19 σε ασθενείς με CLD ήταν 0,81 (0,31-2,09, P = 0,67) σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς CLD. Λόγω μικρού αριθμού ασθενών με CLD (<10) στις περισσότερες μελέτες, δεν ήταν εφικτό να γίνει μετα-ανάλυση της θνητότητας μεταξύ των ασθενών με και χωρίς CLD. Η συχνότητα αυξημένων ηπατικών ενζύμων κυμαινόταν από 1,2% έως 68% (5 μελέτες ανέφεραν φυσιολογική ηπατική βιοχημεία). Η συγκεντρωτική συχνότητα εμφάνισης αυξημένης ηπατικής βιοχημείας στην λοίμωξη από COVID-19 ήταν 23,1% (ενήλικες 24,1%, παιδιά 17,8%, έγκυες 2,8%). Φαίνεται πως δεν υπήρξε δυσμενής έκβαση λόγω COVID-19 σε έγκυες και νεογνά. Όμως, η συχνότητα αυξημένης ηπατικής βιοχημείας ήταν σημαντικά υψηλότερη στους μη επιβιώσαντες (43,3%, έναντι 19,2%). Οι ασθενείς που κατέληξαν είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο να έχουν αυξημένη ηπατική βιοχημεία κατά την αρχική προσέλευση σε δομή υγείας.

24,4% εκ 5762 ασθενών κατά τη διάρκεια της COVID-19 λοίμωξης είχε διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας, αλλά δεν είχαν όλες οι μελέτες τον ίδιο ορισμό της ηπατικής βλάβης. Πάντως το 41,5% των βαρέως πασχόντων είχε ηπατική βλάβη σε αντίθεση με το 24,9% των μη-βαρέως πασχόντων. Επίσης, το 26,2% των ασθενών που κατέληξε είχε διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας σε αντίθεση με το 18,5% εκείνων που ανάρρωσαν.

Η συγκεντρωτική συχνότητα της αύξησης της AST ήταν 22,5%, της ALT 20,1%, της χολερυθρίνης 13,4% και του χρόνου προθρομβίνης 9,7%. Τα χολοστατικά ένζυμα και η αλβουμίνη αναφέρονταν σε 918 μόνο ασθενείς: η συχνότητα αυξημένης ALP ήταν 21,1%, γGT 21,1%. Η συχνότητα μειωμένης αλβουμίνης ήταν 55,5% μεταξύ 1990 ασθενών και κατεδείκνυε σοβαρή λοίμωξη.

Η συγκεντρωτική συχνότητα DILI ήταν 25,4%: remdesivir 15,2% και lopinavir/ritonavir 37,2%, με το δεύτερο να προκαλεί κυρίως αύξηση της χολερυθρίνης και λιγότερο της ηπατικής βιοχημείας. Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι αριθμός ασθενών διέκοψε το remdesivir λόγω της αύξησης των ηπατικών ενζύμων. Οι ερευνητές απέδωσαν οποιαδήποτε αύξηση της ηπατικής βιοχημείας ή της ολικής χολερυθρίνης σε DILI εν τη απουσία άλλης αναγνωρίσιμης αιτίας ηπατοπάθειας από τους αρχικούς συγγραφείς των μελετών.

Η βιοψία ήπατος σε ασθενείς με COVID-19 περιγράφει μέτρια μικροφουσσαλιδώδη στεάτωση με ήπια λοβιακή και πυλαία φλεγμονή. Οι υποδοχείς ACE2 με τους οποίους ο ιός εισέρχεται ενδοκυττάρια βρίσκεται εκτός άλλων και στα επιθηλιακά κύτταρα των

χοληφόρων και τα ηπατοκύτταρα. Αν και η υπερχολερυθριναιμία, η αύξηση των αμινοτρανσφερασών και των χολοστατικών ενζύμων καταδεικνύει άμεση ή έμμεση βλάβη στην COVID-19 λοίμωξη, σε βιοψίες ορισμένων ασθενών δεν ανιχνεύθηκε ο COVID-19 με PCR και ανοσοϊστοχημεία, οπότε πιθανολογείται ότι υπάρχουν άλλοι μηχανισμοί. Έχει συζητηθεί ότι η απότομη αύξηση φλεγμονωδών κυτταροκινών οδηγεί σε υποξία και shock που ενδέχεται να προκαλούν ισχαιμία στο ήπαρ και βλάβη εκ της επανοξυγόνωσης. Επίσης, έχει διαπιστωθεί ότι ο ιός προκαλεί άμεσα, ευρεία φλεγμονή του ενδοθηλίου. Νεκροτομικά ευρήματα λεμφοκυτταρικής φλεγμονής στο ενδοθήλιο πνευμόνων, καρδιάς, νεφρού και ήπατος ταυτόχρονα με ηπατοκυτταρική νέκρωση ή έγκλειστα σωματιδίων του ιού σε ενδοθηλιακά κύτταρα. Έχει διατυπωθεί ότι η εισροή κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος τα οποία κινητοποιούνται είτε άμεσα λόγω της λοίμωξης του ενδοθηλίου είτε ανοσο-μεσολαβούμενα, οδηγεί σε ευρεία ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και απόπτωση. Άλλοι ερευνητές έχουν διαπιστώσει σημαντική αγγειακή θρόμβωση, ταυτόχρονα με στεάτωση, λοβιακή φλεγμονή και πυλαία ίνωση (επίσης νεκροτομικά ευρήματα).

Μειονέκτημα της μελέτης, όπως και των περισσότερων μετα-αναλύσεων, είναι η μεγάλη ετερογένεια των επιμέρους μελετών που συμπεριλήφθηκαν. Σίγουρα χρειάζονται περισσότερες μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ηπατοπαθών, καθώς όσο περνά ο χρόνος και οδεύουμε στη συμπλήρωση ενός έτους από την αναγνώριση της COVID-19 λοίμωξης διαθέτουμε περισσότερα δεδομένα και εμπειρία, αλλά μπορούμε να σχολιάσουμε ότι ως τώρα η συχνότητα της χρόνιας ηπατοπάθειας μεταξύ των ασθενών με COVID-19 λοίμωξη είναι χαμηλή και ότι, ενδεχομένως, οι ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια έχουν μάλλον μικρότερη πιθανότητα να αναπτύξουν σοβαρή λοίμωξη.

TABLE 1 Type of liver disease reported in the included studies

Type of liver disease	N	Incidence % (95% CI, lower limit-upper limit)	References
Chronic liver disease/Cirrhosis	250	61.12% (56.21-65.87)	7,14,16,17,19,21,31-33,36,38,39,42,43,48,50,51,57,63,65,67,68,70,80,83,85,87,88,92,94-101,113
NAFLD	80	19.56% (15.82-23.74)	41,45,71,80
Chronic hepatitis B	73	17.85% (14.25-21.91)	23,27,40,44,52,71,75,91,98
HBV -HCC	2	0.49% (0.05-1.75)	77
Chronic Hepatitis C	3	0.73% (0.15-2.12)	75
Chronic Hepatitis (unspecified)	1	0.24% (0.006-1.35)	34

Abbreviations: CI, confidence interval; HBV, Hepatitis B virus; HCC, Hepatocellular carcinoma; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1111/apt.15916/>

Βιβλιογραφία

1. Yang J, Zheng YA et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020;94:91-95
2. Varga Z, Flammer AJ et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395:1417-1418

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονική Συνεργάτιδα

Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα Ήπατος

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας