

ΣΥΝΕΔΡΙΑ ΤΗΣ 14ΗΣ ΑΠΡΙΛΙΟΥ 1994

ΠΡΟΕΔΡΙΑ ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΗΣ ΔΙΑΝΝΕΛΙΔΗ

ΙΑΤΡΙΚΗ.— **Λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C, στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού: Ίστοπαθολογία και μοριακή διάγνωση,** υπό Γρ Βοσνίδη, Ι. Μπολέτη, Ι. Δελλαδέτσιμα, Α. Κωστάκη, Α. Χατζάκη, Γρ. Δ. Σκαλκέα*, δια του 'Ακαδημαϊκού κ. Γρ. Δ. Σκαλκέα.

Χρόνιες ήπατοπάθειες ποικίλης αιτιολογίας παρατηρούνται συχνά στους ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση νεφρού και αποτελούν μείζον αίτιο νοσηρότητας και θνητότητας[1, 2]. "Αν και στους ασθενείς αυτούς η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδος C (HCV) αποτελεί συχνά αίτια χρόνιας ηπατικής νόσου, εν τούτοις η φυσική πορεία της παραμένει άδιευκρίνιστη[3]. Τοῦτο ὀφείλεται, ἐν μέρει τουλάχιστον, στο γεγονός ότι η πιστοποίηση της λοίμωξης από τον HCV με την αντίχνευση αντισωμάτων έναντι αὐτοῦ (ἀντι-HCV ἀντισώματα) κατέστη δυνατή προσφάτως[4]. Ἐπιπλέον, ἡ σημασία τῆς παρουσίας ἀντι-HCV ἀντισωμάτων στὸν ὄρο τῶν ἀσθενῶν δὲν ἔχει διευκρινισθεῖ, διότι μπορεῖ νὰ ὑποδηλώνει ἀποδραμούσα ἢ ἐνεργὸ λοίμωξη σὲ ὀξεία ἢ χρόνια φάση. Ἐπιπρόσθετο πρόβλημα προκαλοῦν τὰ ἀνοσοκατασταλτικὰ φάρμακα ποὺ λαμβάνουν οἱ μεταμοσχευμένοι ἀσθενεῖς, τὰ ὁποῖα ἐλαττώνουν τὴ φλεγμονώδη ἀντίδραση, μὲ ἀποτέλεσμα τὴ σημαντικὴ μείωση τῆς ἀξιοπιστίας τῶν κλασσικῶν ἡπατικῶν βιοχημικῶν δεικτῶν[5, 6].

Στὴ χώρα μας, τὸ πρόβλημα τῆς λοίμωξης μὲ HCV εἶναι ιδιαίτερα σοβαρὸ διότι, τόσο στους αἰμοκαθαιρόμενους ὅσο καὶ στους ἀσθενεῖς ποὺ ἔχουν ὑποβληθεῖ σὲ μεταμόσχευση νεφροῦ, ἡ συχνότητα παρουσίας θετικῶν ἀντι-HCV ἀντισωμάτων

* GR. VOSNIDES, J. BOLETIS, J. DELLADETSIMA, A. KOSTAKIS, A. HATZAKIS, GR. D. SKALKEAS, **Hepatitis C virus infection in renal transplant patients: Histopathology and molecular diagnosis.**

είναι ύψηλή (35% και 26% αντίστοιχως) σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (1%) [7].

Οι λόγοι αυτοί μᾶς ώθησαν στην εκπόνηση τῆς παρούσης μελέτης, ἡ ὁποία ἀφοροῦσε ἀσθενεῖς με μεταμόσχευση νεφροῦ, οἱ ὁποῖοι εἶχαν θετικό τὸ ἀντίσωμα ἔναντι τοῦ ἰοῦ τῆς ἥπατίτιδας C. Ἡ μελέτη ἔγινε με σκοπό: 1) τὴν ἀξιολόγηση τῆς σημασίας τῆς παρουσίας ἀντι-HCV ἀντισωμάτων, 2) τὴν ἐκτίμηση τῆς κλινικῆς ἀξίας τῶν ἱστολογικῶν εὐρημάτων τῆς βιοψίας ἥπατος, καὶ 3) τὴ διερεύνηση τῆς σχέσεως τῶν εὐρημάτων τῆς ἥπατικῆς βιοψίας με τοὺς ὁρολογικοὺς καὶ μοριακοὺς δείκτες τοῦ HCV, καθὼς καὶ με τοὺς κλασσικοὺς βιοχημικοὺς ἥπατικοὺς δείκτες.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ἡ μελέτη ἔγινε προοπτικὰ σὲ 40 δέκτες νεφρικοῦ μοσχεύματος, οἱ ὁποῖοι εἶχαν βρεθεῖ κατ' ἐπανάληψη ἀντι-HCV(+) με ἀνοσοενζυμικὴ μέθοδο 2ης γενιᾶς (Elisa-2, Ortho Diagnostics) καὶ με μέθοδο ἀνοσοαποτυπώματος (Western Blot) με χρῆση ἀνασυνδυασμένων ἀντιγόνων 2ης γενιᾶς (Riba-2, Chiron) [8]. Οἱ προαναφερθέντες προσδιορισμοὶ ἔγιναν εἰς διπλοῦν σύμφωνα με τὶς ὁδηγίες τῶν ἑταιρειῶν παρασκευῆς τῶν σχετικῶν ἀντιδραστηρίων.

Ὅλοι οἱ ἀσθενεῖς ὑποβλήθηκαν σὲ διαδερμικὴ βιοψία ἥπατος. Γιὰ τὴν ταξινόμηση τῶν ἱστολογικῶν ἀλλοιώσεων χρησιμοποιήθηκαν τὰ κριτήρια ποὺ ἔχουν προταθεῖ ἀπὸ διεθνή ἐπιτροπὴ εἰδικῶν παθολογοανατόμων [9].

Τρεῖς ἀπὸ τοὺς ἀσθενεῖς ἀποκλείσθηκαν ἀπὸ τὴ μελέτη διότι βρέθηκαν καὶ HBsAg(+). Γι' αὐτό, στὴ μελέτη ἀναλύονται τὰ δεδομένα τῶν ὑπολοίπων 37 ἀσθενῶν οἱ ὁποῖοι ἦταν μόνον ἀντι-HCV(+). Οἱ ἀσθενεῖς αὐτοί, 26 ἄνδρες καὶ 11 γυναῖκες, ὑποβάλλονταν σὲ αἰμοκάθαρση πρὶν τὴ μεταμόσχευση ἐπὶ 44 ± 31 (5-122)* μῆνες καὶ ἀκολούθως οἱ 28 ἐδέχθησαν μόσχευμα ἀπὸ πτωματικὸ καὶ οἱ 9 ἀπὸ ζῶντα δότη. Κατὰ τὸ χρονο τῆς βιοψίας οἱ ἀσθενεῖς εἶχαν ἡλικία 40 ± 11 (20-61)* ἔτη καὶ κρεατινίνη ὁροῦ 1.9 ± 0.9 (1-5)* mg/dl, ὁ δὲ χρόνος ποὺ εἶχε μεσολαβήσει ἀπὸ τὴ μεταμόσχευση ἦταν 27 ± 26 (1-113)* μῆνες. Ἡ ἀνοσοκατασταλτικὴ θεραπεία ἦταν σὲ 25 ἀσθενεῖς μεθυλπρεδνιζολόνη (MP), ἀζαθειοπρίνη (AZA) καὶ κυκλοσπορίνη (CsA), σὲ 7MP καὶ CsA, καὶ σὲ 5 MP καὶ AZA.

Ὅλοι οἱ ἀσθενεῖς ὑποβάλλονταν σὲ συχνές, ἀνὰ τακτὰ χρονικὰ διαστήματα μετρήσεις τῶν βιοχημικῶν ἥπατικῶν δεικτῶν (τρανσαμινάσες, ἀλκαλικὴ φωσφατάση, γGT καὶ χολερυθρίνη), οἱ ὁποῖες θεωρήθηκαν παθολογικὲς ὅταν κατὰ τὴ διάρκεια τοῦ ἑξαμήνου πρὶν ἀπὸ τὴ βιοψία ὁ μέσος ὄρος δύο διαδοχικῶν μετρήσεων ἐνὸς τουλάχιστον ἀπὸ τοὺς δείκτες ὑπερέβαινε τὴν ἀνώτερη φυσιολογικὴ τιμῆ.

* Μέση τιμὴ \pm σταθερὰ ἀπόκλιση (εὐρος).

Τὴν ἡμέρα τῆς βιοψίας ἐλαμβάνετο δείγμα ὁροῦ γιὰ προσδιορισμὸ τῶν ἀντισωμάτων core-IgM ἐναντι τοῦ HCV (ἀντι-HCV core IgM) (Abbott Labs).

Στὸ ἴδιο δείγμα ὁροῦ ἐγίνε ὁ προσδιορισμὸς τοῦ RNA τοῦ HCV (HCV-RNA) μὲ τὴ μέθοδο τῆς ἀντίστροφης μεταγραφῆς καὶ διπλῆς ἀλυσσιδωτῆς ἀντίδρασης πολυμεράσης (nested RT-PCR)[10]. Ἡ ἐκχύλιση τοῦ HCV-RNA γινόταν ἀπὸ 50 μl ὁροῦ μὲ τὴ μέθοδο Micro Probe Isoquick. Μετὰ ἀπὸ τὴν ἐκχύλιση τοῦ RNA, ἡ σύνθεση τοῦ cDNA γινόταν μὲ τὴ χρῆση τυχαίων ἐξαμερῶν ὡς ἐκκινήτων καὶ ἡ ἀντίδραση ἐπραγματοποιεῖτο σὲ τελικὸ ὄγκο 20 μl. Ὁ πολλαπλασιασμὸς τοῦ HCV cDNA γινόταν μὲ διπλὴ PCR σὲ δύο στάδια χρησιμοποιοῦντας δύο ζεύγη ἐκκινήτων (ἐξωτερικῶν καὶ ἐσωτερικῶν) ἀπὸ τὴν καλῶς διατηρούμενη 5' ἀμετάφραστη περιοχὴ τοῦ γονιδιώματος τοῦ HCV.

Οἱ ἐκκινήτρες ποὺ χρησιμοποιήθηκαν ἦταν:

- Ἐκκινήτης 1A (5' GATGCACGGTCTACGAGACCT-3') nt-1/-21
 » 2A (5' AACTACTGTCTTCACGCAGAA-3') nt-289/269
 Ἐκκινήτης 1B (5' GGGCACTCGGAAGCACCCCTAT-3') nt-25/-45
 » 2B (5' GTGCAGCCTCCAGGACCCCC-3') nt-235/-217

Τὰ προϊόντα τῆς PCR ἀναλύθηκαν μὲ ἠλεκτροφόρηση σὲ ἀγαρόζη καὶ χρώση μὲ βρωμιούχο αἰθίδιο. Ὁ προσδιορισμὸς σὲ κάθε δείγμα ἐγίνε δύο φορές. Τὰ ἀποτελέσματα ἐθεωροῦντο θετικὰ ἢ ἀρνητικὰ ὅταν καὶ οἱ δύο μετρήσεις ἦταν σύμφωνες. Οἱ μετρήσεις ἐπαναλαμβάνονταν ὅταν ἦταν ἀσύμφωνες. Ἄν διαπιστωνόταν καὶ πάλι ἀσυμφωνία, τὸ ἀποτέλεσμα ἐχαρακτηρίζετο ὡς ἀπροσδιόριστο. Ἡ εὐαισθησία τῆς μεθόδου βρέθηκε 2000 HCV-RNA ἀντίγραφα/ml.

Σὲ 18 ἀσθενεῖς ἐγίνε προσδιορισμὸς τοῦ γονοτύπου τοῦ HCV σύμφωνα μὲ τὴ μέθοδο τοῦ Okamoto[11].

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ἡ ἱστολογικὴ διάγνωση στοὺς 37 ἀντι-HCV(+) ἀσθενεῖς ἀναγράφεται στὸν πίνακα 1. Σὲ 10 (27%) διαπιστώθηκαν μὴ οὐσιώδεις ἀλλοιώσεις, σὲ 3 (8%) ἦταν ὀξεία ἥπατίτιδα καὶ στοὺς ὑπόλοιπους 24 ἀσθενεῖς (65%) χρονία ἥπατική νόσος. Ἡ ὁμάδα τῶν μεταμοσχευμένων μὲ χρονία ἥπατική νόσο περιελάμβανε ἀσθενεῖς μὲ ἐλάχιστες ἀλλοιώσεις (11 ἀσθ., 30%), μὲ χρονία ἐμμένουσα/λοβιακὴ ἥπατίτιδα (6 ἀσθ., 17%), μὲ κίρρωση (2 ἀσθ., 5%), μὲ ἰνοποιοὶ ἥπατίτιδα (3 ἀσθ., 8%) καὶ μὲ ἰνοποιοὶ χολοστατικὴ ἥπατίτιδα (2 ἀσθ., 5%). Ἐπιπρόσθετα, σὲ 7 (19%) καὶ 3 (8%) ἀσθενεῖς βρέθηκε λίπωση καὶ σιδήρωση ἀντίστοιχα.

Ἡ συσχέτιση τῶν βιοχημικῶν ἥπατικῶν δεικτῶν γενικότερα καὶ τῶν τρανσαμινασῶν εἰδικότερα μὲ τὴν ἱστοπαθολογία τοῦ ἥπατος δὲν ἦταν ἱκανοποιητικὴ (πίνακας 2). Αὐτὸ προκύπτει ἀπὸ τὸ γεγονός ὅτι σὲ 7 (26%) ἀσθενεῖς μὲ παθολογι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1

Ήπατική ιστολογία των αντι-HCV(+) ασθενών με μεταμόσχευση νεφρού

	Αριθμός ασθενών	%
Χωρίς ουσιώδεις αλλοιώσεις	10	27
Όξεία ήπατίτιδα	3	8
Χρόνια ήπατική νόσος		
Ελάχιστες αλλοιώσεις	11	30
Χρόνια έμμένουσα/λοβιακή ήπατίτιδα	6	17
Κίρρωση	2	5
Ίνώδης ήπατίτιδα	3	8
Ίνώδης χολοστατική ήπατίτιδα	2	5
Σύνολο	37	100

ΠΙΝΑΚΑΣ 2

Βιοχημικοί ήπατικοί δείκτες και τρανσαμινάσες σε σχέση με την ήπατική ιστολογία

	Βιοχημικοί ήπατικοί δείκτες		ALT/AST	
	Παθολογικές	Φυσιολογικές	Παθολογικές	Φυσιολογικές
Χωρίς ουσιώδεις αλλοιώσεις	7	3	4	6
Όξεία ήπατίτιδα	2	1	2	1
Χρόνια ήπατική νόσος	18	6	15	9
	27 (73%)	10 (27%)	21 (57%)	16 (43%)

κούς βιοχημικούς ήπατικούς δείκτες ή ήπατική ιστολογία ήταν χωρίς ουσιώδεις αλλοιώσεις, ενώ σε 6 (60%) άσθενείς με φυσιολογικούς δείκτες στη βιοψία ήπατος βρέθηκε χρόνια ήπατική νόσος. Επίσης 9 από τους 16 άσθενείς (56%) με φυσιολογικές τρανσαμινάσες είχαν χρόνια ήπατική νόσο, ενώ σε 4 από τους 21 άσθενείς (19%) με αυξημένες τρανσαμινάσες ή ιστολογική εικόνα ήταν χωρίς ουσιώδεις αλλοιώσεις.

Το αντι-HCV core IgM ήταν θετικό σε 8 (22%) άσθενείς. Συγκεκριμένα επρόκειτο για 1 από τους 10 άσθενείς με ουσιώδεις αλλοιώσεις, 1 από τους 3 με όξεία ηπατίτιδα και 6 από τους 24 με χρόνια ήπατική νόσο.

Το HCV-RNA βρέθηκε στον όρο 34 (92%) άσθενών, στους όποιους περιλαμβάνονται 9 από τους 10 άσθενείς χωρίς ουσιώδεις αλλοιώσεις, 3 από τους 3 με όξεία ηπατίτιδα και 22 από τους 24 με χρόνια ήπατική νόσο.

Οι βιοχημικοί ήπατικοί δείκτες σε συνδυασμό με το αντι-HCV core IgM (πίνακας 3) ή με το HCV-RNA (πίνακας 4) αντιστοίχως, δεν συνέβαλλαν στη διάγνωση του τύπου και της βαρύτητας της ήπατοπάθειας.

Η γονοτυπική ανάλυση του ιού επί 18 άσθενών έδειξε ότι εκπροσωπούνται όλες οι μορφές πλην του γονοτύπου V (πίνακας 5).

Κανένας από τους άσθενείς δεν παρουσίασε επιπλοκές όφειλόμενες στη βιοψία ήπατος.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Σκοπός της παρούσης μελέτης ήταν να εκτιμηθεί ή κλινική αξία της ιστοπαθολογίας του ήπατος στους αντι-HCV(+) δέκτες νεφρικού μοσχεύματος και ό συσχετισμός της με τους βιοχημικούς ήπατικούς δείκτες και την παρουσία αντι-HCV core IgM αντισωμάτων και HCV-RNA.

Τά εύρήματά μας δείχνουν ότι υπάρχει ένα εύρο φάσμα μορφολογικών αλλοιώσεων στο ήπαρ τών άσθενών αυτών, ό τύπος και ή βαρύτητα τών όποιων δεν είναι δυνατόν να εκτιμηθεί επί τη βάσει τών ήπατικών ενζύμων. Άσθενείς με παθολογικούς βιοχημικούς ήπατικούς δείκτες είχαν φυσιολογική μορφολογία ήπατος, ενώ άλλοι άσθενείς, με ιστολογικές βλάβες ακόμα και βαρειές, είχαν φυσιολογικούς δείκτες. Αυτό είναι πιθανόν να όφείλεται στο ότι οι άσθενείς αυτοί βρίσκονται σε χρόνια ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Παρόμοια εύρήματα, με άπουσία εκδηλών κλινικών και βιοχημικών διαταραχών, έχουν αναφερθεί σε άσθενείς με μεταμόσχευση νεφροϋ και ήπατική νόσο όφειλόμενη σε διάφορες άλλες αιτίες [5, 6]. Φαίνεται επομένως ότι, όταν εξετάζονται οι επιπτώσεις της λοιμώξεως με HCV στους άσθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση νεφροϋ, οι παθολογικές τιμές τών βιοχημι-

ΠΙΝΑΚΑΣ 3

Βιοχημικοί ήπατικοί δείκτες (BHΔ) και αντί - HCV core IgM (aHCV IgM) σε σχέση με την ήπατική ιστολογία

	BHΔ Παθολογικοί a-HCV IgM (+)	BHΔ Παθολογικοί a-HCV IgM (-)	BHΔ Φυσιολογικοί a-HCV IgM (+)	BHΔ Φυσιολογικοί a-HCV IgM (-)
Χωρίς οξείδεις αλλοιώσεις	0	7	1	2
Όξεία ήπατίτιδα	1	1	0	1
Χρόνια ήπατική νόσος	4	14	2	4
	5 (13%)	22 (60%)	3 (8%)	7 (19%)

ΠΙΝΑΚΑΣ 4

Βιοχημικοί ήπατικοί δείκτες (BHΔ) και HCV - RNA σε σχέση με την ήπατική λειτουργία

	BHΔ Παθολογικοί HCV RNA (+)	BHΔ Φυσιολογικοί HCV RNA (-)	BHΔ Παθολογικοί HCV RNA (+)	BHΔ Φυσιολογικοί HCV RNA (-)
Χωρίς οξείδεις αλλοιώσεις	6	1	3	0
Όξεία ήπατίτιδα	2	0	1	0
Χρόνια ήπατική νόσος	17	1	5	1
	25 (68%)	2 (5%)	9 (24%)	1 (3%)

ΠΙΝΑΚΑΣ 5

Κατανομή γονότυπων του HCV στους ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού

Γονότυποι	Άριθμός ασθενών	%
I	3	17
II	6	33
III	5	28
IV	2	11
I + IV	2	11
Σύνολο	18	100

κων ήπατικών δεικτών δεν έχουν καμμία διαγνωστική ή προγνωστική αξία όταν δεν συνοδεύονται από ιστολογικά δεδομένα. Δυστυχώς μέχρι σήμερα σχεδόν όλες οι σχετικές μελέτες βασίζονται σε κλινικοεργαστηριακά κριτήρια, ενώ λίγες μόνον αναφέρονται σε κλινικοπαθολογοανατομικά δεδομένα [12, 13, 14].

Στην παρούσα μελέτη η ιστολογική εξέταση του ήπατος αποκάλυψε την παρουσία ενός εύρους φάσματος ιστολογικών μορφών χρονίας ήπατικής νόσου στην πλειοψηφία (65%) των ασθενών. Ιστολογικές βλάβες του ήπατος οι οποίες χαρακτηρίστηκαν ως ελάχιστες αλλοιώσεις συμπεριελήφθησαν στην ομάδα της χρονίας ήπατικής νόσου, παρότι θα μπορούσε κανείς να ισχυρισθεί ότι οι βλάβες αυτές δεν είναι ειδικές και πιθανόν να οφείλονται στη συνύπαρξη και άλλων αιτιολογικών παραγόντων. Κανένας όμως από τους ασθενείς που μελετήσαμε δεν ήταν HBsAg(+) και σε κανέναν δεν υπήρχαν ενδείξεις ενεργού ή πρόσφατης λοιμώξεως από κυτταρομεγαλοϊό, ιδ του Epstein Bar ή του έρπητα. Αξιοσημείωτη είναι η ανεύρεση σε 2 ασθενείς της ιδιόμορφης και ασυνήθιστης ιστολογικής βλάβης ή οποία αναφέρεται ως ινοποιός χολοστατική ηπατίτιδα και ή οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά σε ασθενείς που υποβλήθησαν σε μεταμόσχευση ήπατος λόγω χρονίας λοιμώξεως από ιδ ηπατίτιδας B [15]. Στους περισσότερους ασθενείς της παρουσίας μελέτης ή ήπατική νόσος που διαπιστώθηκε ιστολογικά ήταν μάλλον ήπια, γεγονός τὸ ὁποῖο θὰ πρέπει ἴσως νὰ ὀφείλεται στὸν σχετικὰ μικρὸ χρόνο παρακολούθησέως τους (27 ± 26 , εὔρος 1-113 μῆνες) [3, 16]. Ἐχει πρόσφατα προταθεῖ ὅτι τὰ ἀντι-HCV core IgM ἀντισώματα πιθανόν νὰ ὑποδηλώνουν ὀξεία ἢ ἐνεργὸ λοίμωξη. Τὰ εὐρήματα ὅμως τῆς παρουσίας μελέτης δὲν ἐπιβεβαιώνουν αὐτὴν τὴν ἄποψη. Ἐξ ἄλλου, παρόμοια ἀδυνα-

μία διάκρισης μεταξύ οξείας και χρόνιας ήπατίτιδας C με προσδιορισμό των αντι-HCV core IgM αντισωμάτων έχει παρατηρηθεί και σε άλλες ομάδες ασθενών με HCV λοίμωξη. Είναι όμως πιθανόν η εξέταση αυτή να αποδειχθεί χρήσιμη στην επιλογή ασθενών, οι οποίοι θα εμφανίσουν σταθερή ανταπόκριση στη θεραπεία με ιντερφερόνη-A [17].

Το HCV-RNA ανιχνεύθηκε στον όρο τής πλειονότητας των μελετηθέντων ασθενών (92%). Παρόμοια εύρηματα έχουν αναφερθεί και από άλλους ερευνητές [18, 19]. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στην καθημερινή χορήγηση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, ή οποία επιτρέπει τον απόρροιο πολλαπλασιασμό του ιού στους ασθενείς αυτούς, γεγονός το οποίο μπορεί να προκαλεί διαρκή καταστροφή του ήπατικού παρεγχύματος και τελικά, την αντικατάστασή του από ούλωδη ιστό. Ίδιαίτερα έντυπωσιακό ήταν το εύρημα, ότι 9 από τους 10 ασθενείς (90%) με ούσιαστικά φυσιολογικό ήπατικό ιστό ανήκουν στην κατηγορία των «ύγιων φορέων» του HCV, όπως αυτοί ορίζονται ως άτομα αντι-HCV(+), HCV-RNA(+) και με φυσιολογική ήπατική ιστολογία.

Τέλος, το γεγονός ότι δεν βρέθηκε συσχετισμός μεταξύ μορφής γονοτύπων και ιστολογικής εικόνας του ήπατος, ίσως να οφείλεται στο μικρό αριθμό περιπτώσεων που εξετάστηκαν ως σήμερα.

Συνοψίζοντας φαίνεται ότι, σε ασθενείς με μεταμόσχευση νεφρού θετικούς σε αντι-HCV αντισώμα, οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για μέτριο χρόνο, περίπου διετία, μετά τη μεταμόσχευση:

1) Η συχνότητα χρόνιας ήπατικής νόσου είναι ύψηλή, αν και μάλλον ήπια στην πλειονότητα των περιπτώσεων. 2) Ίαιμία με τον HCV είναι εξαιρετικά συχνή. 3) Υπάρχει ένα ύψηλο ποσοστό «ύγιων φορέων», και 4) Με τους βιοχημικούς ήπατικούς δείκτες, το HCV-RNA και το αντι-HCV core IgM, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό, δεν μπορεί να προβλεφθεί ο τύπος και η βαρύτητα τής ήπατικής νόσου που οφείλεται στον HCV. Γι' αυτό, η βιοψία ήπατος θεωρείται απαραίτητη για διαγνωστικούς, προγνωστικούς και πιθανόν θεραπευτικούς σκοπούς.

Η εργασία μας είναι πρωτότυπη στη διεθνή βιβλιογραφία και η έρευνητική μας προσπάθεια συνεχίζεται. Ο ποσοτικός προσδιορισμός του RNA του ιού, θα συμβάλει ίσως, στην πληρέστερη εκτίμηση τής βαρύτητος τής υποκειμένης ήπατικής βλάβης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Braun W.E., *Kidney Int.* **37**, 1363, 1990.
2. Mahony J.F., *Transplant Proc* **21**, 1433, 1989.
3. Katkov W.N., Rubin R.H., *Transplant Rev* **5**, 200, 1991.
4. Choo Q.L., Kuo G., Weiner A.J. et al, *Science* **24**, 359, 1989.
5. Degos F., Degott C.: *J. Hepatol* **9**, 114, 1989.
6. Rao K.V., Anderson W.R., Kasiske B. et al, *Am. J. Med.* **94**, 248, 1993.
7. Boletis J., Stathakis Ch., Papastathi H. et al, *Transplant Int* **5**(1), 51, 1992.
8. Hatzakis A., Polychronaki H., Miriagou V. et al, *Vox Sanguinis* **63**, 204, 1992.
9. Bianchi L., De Groot J., Dwamw V.J. et al, *Lancet* **ii**, 914, 1977.
10. Βεργιζι-Νικολακάκη Σ., Κατσουλίδου Α., Μαλλιώραη Μ. και συν., *Ιατρική* **66**, 48, 1994.
11. Okamoto H., Sugiyama Y., Okada S. et al, *J. Gen. Virol.* **73**, 673, 1992.
12. Morales J., Campo C., Castellano G. et al, *Transplant Proc.* **25**, 1450, 1993.
13. Pol S., Legendre C., Saltiel C. et al, *J. Hepatol.* **15**, 15, 202, 1992.
14. Allison M., Mowat A., McCrudden et al, *Q. J. Med.* **301**, 355, 1992.
15. S.E. Davis, B.C. Portman, J.G. O Grady et al, *Hepatology* **13**, 450, 1990.
16. Debure A., Degos F., Pol S. et al, *Adv. Nephrol.* **17**, 375, 1988.
17. Tassopoulos N.C., Hatzakis A., Papatheodoridis G. et al, *J. Hepatol.* **20**, 302, 1994.
18. Roth D., Zucker K., Ciocco R. et al, *Kidney Int.* **45**, 238, 1994.
19. Coffin E., Pirson Y., Cornu C. et al, *Kidney int.* **45**, 551, 1994.

SUMMARY

**Hepatitis C virus infection in renal transplant patients:
Histopathology and molecular diagnosis.**

The purpose of the present study was to assess the clinical value of liver histopathology in anti-HCV+ve renal transplant (RTx)pts and its relationship to liver function tests (LFT's) as well as to the presence of core IgM antibodies against HCV (anti-HCV core IgM) and to HCV-RNA. Therefore 40 biopsies were performed in 40 RTxpts who were repeatedly found to be anti-HVC+ve with immunoenzyme and confirmatory assays (EIA-2, RIBA-2).

In all pts, sequential LFT's were available and determinations of anti-HCV core IgM (Abott) and HCV-RNA (PCR) were performed in serum samples obtained on the day of the biopsy. Three of the pts were excluded from the final analysis as they were HBsAg + ve as well. Therefore the data presented are derived from the remaining 37 pts who were anti-HCV+ve only. These pts (26M, 11F, aged 40 ± 11 yrs) had received renal graft from LR(9) or CAD(28) donors and were on Aza+Pr(5 pts), CsA+Pr(7 pts) and Aza+CsA+Pr (25 pts). Their s.creatinine was 1.9 ± 0.9 mg/dl, pre-Tx dialysis time 44 ± 31 months and post-Tx follow up time 27 ± 26 months. Liver biopsy revealed chronic liver disease in 23 pts (62%), no significant changes in 11 pts (30%) and acute hepatitis in 3 pts (8%).

Steatosis and siderosis was present in 7 (20%) and 3 (8%) pts respectively. The histological type of chronic liver disease was minimal changes in 11 (30%), chronic persistent/lobular hepatitis in 5 (13%), chirrhosis in 2 (5%), perisinusoidal fibrosis in 1 (3%), bile duct lesions in 1 (3%), cholestasis in 1 (3%) and changes compatible with fibrosing cholestatic hepatitis in 2 (5%) pts. Twenty seven (73%) of the pts had abnormal and 10 (27%) had normal LFT's. In 8 (30%) of the pts with abnormal LFT's, liver biopsy showed no significant changes while in 6 (60%) of the pts with normal LFT's, liver biopsy revealed chronic liver disease. Also 11/16 pts (69%) with normal transaminase levels had chronic liver disease whereas 4/21 (19%) with elevated transaminase levels had no significant changes. Anti-HCV core IgM was positive in 8 (22%) pts (2 with no significant changes, 4 with minimal changes, 1 with bile duct lesions and 1 with acute hepatitis). HCV-RNA was detected in the serum of 34 (92%) of the pts including 10/11 pts (91%) with normal liver histology. The results of the present study indicate that, in anti-HCV+ve RTx pts with medium term functioning grafts: 1) The incidence of chronic liver disease is high, although rather mild in the majority of cases. 2) There is a high percentage of «healthy carrier» state and 3) LFT's anti-HCV core IgM and HCV-RNA are not predictive of the type and severity of liver disease. Therefore in anti-HCV+ve RTx pts, liver biopsy is necessary for diagnostic and probably, therapeutic purposes.