# Ερυθροποιητίνη και ηπατική νόσος

Κ. Χ. ΚΑΤΣΑΝΟΣ[1], Ε. Β. ΤΣΙΑΝΟΣ[2]

[1] Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Β' Ε.Σ.Υ, [2]Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Ηπατο-Γαστρεντερολογική Μονάδα Α' Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

*Είναι γνωστή η σχετιζόμενη με την ηπατίτιδα ηπατική παραγωγή ερυθροποιητίνης (ΕΡΟ) καθώς και η μέτρια ερυθροκυττάρωση που συχνά παρατηρείται σε αρχικά στάδια ιογενούς ηπατίτιδας. Είναι επίσης δεδομένο ότι η χρόνια υπερφόρτωση με σίδηρο κατά τις συχνές μεταγγίσεις ασθενών μπορεί να αποτελέσει αίτιο ή παράγοντα επιδείνωσης ήδη υπάρχουσας ηπατικής νόσου. Η ορολογικά επιβεβαιωμένη ηπατίτιδα Β ή C δεν φαίνεται να επηρεάζει την απόκριση HD ασθενών στον σίδηρο και την rh (ανθρώπινη ανασυνδυασμένη) ΕΡΟ αν και γενικά υποστηρίζεται πως οι δόσεις rhΕΡΟ που απαιτούνται είναι μικρότερες.*

**Τα αίτια αναιμίας σε ασθενείς με ιογενή ηπατίτιδα μπορεί να οφείλονται είτε στην ίδια τη δράση του ιού, είτε σε επίδραση των θεραπευτικών σχημάτων που εφαρμόζονται είτε, τέλος, σε άλλα κοινά γενικά αίτια αναιμίας. Η μεθηπατιτιδική απλαστική αναιμία μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα ανθεκτική και δύσκολα θεραπεύσιμη. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις αποδοτικής θεραπείας με rhΕΡΟ μεθηπατιτιδικής απλαστικής αναιμίας, μόνης ή στα πλαίσια πανκυτταροπενίας.**

Σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με HCV λοίμωξη τα επίπεδα τρανσαμινασών είναι κατώτερα του φυσιολογικού σε σύγκριση με το φυσιολογικό πληθυσμό αλλά σαφώς ανώτερα από εκείνα των HCV αρνητικών HD ασθενών. Η πιθανή αλληλεπίδραση rhΕΡΟ σε HD ασθενείς είναι αντικείμενο ιδιαίτερης συζήτησης με επικρατούσα την άποψη πως η χορήγηση ιντερφερόνης-α (IFNa) οδηγεί σε αντίσταση της δράσης της rhΕΡΟ και επομένως ανάγκη αύξησης των δόσεών της. Η rhΕΡΟ δεν φαίνεται να επηρεάζει το αποτέλεσμα του εμβολιασμού ή του επανεμβολιασμού για την ηπατίτιδα Β. Η κυκλοφορούσα ΕΡΟ έχει υποστηριχθεί πως αυξάνει σε ασθενείς με ηπατική νόσο, κυρίως στις πιο προχωρημένες μορφές της. Ίσως η κατανόηση της εξωνεφρικής παραγωγής ΕΡΟ μέσα από τους ρυθμιστικούς της μηχανισμούς μπορέσει να οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών αναγέννησης και απόκρισης των κυττάρων του ήπατος σε καταστάσεις φλεγμονής, ίνωσης ή νεοπλασίας.

## Ερυθροποιητίνη (ΕΡΟ), ήπαρ και ερυθροποίηση

Κατά την εμβρυϊκή ζωή τα πρώτα ερυθροκύτταρα δημιουργούνται στα αιμοποιητικά νησίδια του λεκιθικού ασκού. Την αρχική αυτή μεσοβλαστική περίοδο της αιμοποίησης στο ανθρώπινο έμβρυο ακολουθεί η ηπατική στο τέλος του 2ου μήνα της κύησης. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου η παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων λαμβάνει χώρα κυρίως στο ήπαρ και το σπλήνα και για μικρό χρονικό διάστημα και στο θύμο αδένα. Από τον 4ο εμβρυϊκό μήνα περιορίζεται σημαντικά η ηπατική παραγωγή ΕΡΟ ενώ από τη στιγμή της γέννησης η εξωμυελική ερυθροποίηση σταματά εντελώς και η ερυθροποιητίνη παράγεται στα νεφρά και το ήπαρ (κύτταρα Ito). Η πιθανή θέση παραγωγής της από το νεφρό εντοπίζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των σωληναρίων και του διάμεσου χώρου και η έκκρισή της διεγείρεται από την υποξία μέσω μηχανισμού στον οποίο συμμετέχει ένας αισθητήρας οξυγόνου (oxygen sensor) που εντοπίζεται στην περιοχή των εγγύς σωληναρίων τα οποία είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα στην υποξία. Ο αισθητήρας οξυγόνου είναι μια αιμοπρωτεΐνη που πυροδοτεί την παραγωγή ΕΡΟ όταν βρίσκεται στον δεοξυσχηματισμό της. Οι πρώτες ενδείξεις συμμετοχής της αιμοπρωτεΐνης στην παραγωγή ΕΡΟ προήλθαν από μελέτες σε κύτταρα ανθρώπινου ηπατώματος τα οποία είναι ικανά να συνθέτουν ΕΡΟ μέσω του υπεύθυνου για την παραγωγή της γονιδίου που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 7.

Η ΕΡΟ έναι μια γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη με μοριακό βάρος περίπου 65000kD η οποία περιέχει σιαλικό οξύ. Η δραστικότητά της εκφράζεται σε διεθνείς μονάδες: 1.48mg διεθνούς πρότυπου παρασκευάσματος αντιστοιχούν σε 1 διεθνή μονάδα (UI). Η ΕΡΟ επάγει τη διαφοροποίηση των στελεχιαίων προγονικών κυττάρων σε προερυθροβλάστες. Στο μυελό η ΕΡΟ προσδένεται και ενεργοποιεί ειδικούς υποδοχείς στα πρόδρομα των ερυθροκυττάρων κύτταρα. Όσο δημιουργούνται σύμπλοκα ΕΡΟ-υποδοχέα τα πρόδρομα αυτά κύτταρα συνεχίζουν τη διαφοροποίησή τους σε ώριμα ερυθροκύτταρα. Όταν για οποιοδήποτε λόγο το σύμπλοκο αυτό απουσιάζει τα πρόδρομα κύτταρα απορυθμίζονται και πεθαίνουν. Ο νεφρικός ερυθροποιητικός παράγοντας (REF) δρα σε μια σφαιρίνη η οποία παράγεται στο ήπαρ και κυκλοφορεί στο αίμα. Η έλλειψη οξυγόνου αυξάνει την παραγωγή τόσο του REF όσο και της σφαιρίνης με αποτέλεσμα την αύξηση της ΕΡΟ[1]. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονιστεί πως η ριβοφλαβίνη είναι αναγκαία για τη σύνθεση και τη λειτουργία της ΕΡΟ ενώ η ηπατική νόσος έχει δειχθεί, κυρίως σε μελέτες αιμοκαθαιρόμενων ασθενών, πως επιδρά σαφώς στα επίπεδά της ΕΡΟ[2].

## ΕΡΟ και το παράδειγμα των ανεφρικών ασθενών

Σε δύο περιπτώσεις ανεφρικών ασθενών αναφέρθηκε βελτίωση της αναιμίας τους λόγω συνυπάρχουσας ηπατίτιδας χωρίς ταυτόχρονα να διαπιστωθεί στον ένα από αυτούς αύξηση της ΕΡΟ του ορού[3,4]. Αναφέρεται επίσης η περίπτωση άμφω νεφρεκτομηθείσας και κατόπιν σπληνεκτομηθείσας αιμοκαθαιρόμενης (HD) ασθενούς στην οποία η αύξηση του αιματοκρίτη (Ht) συμβάδιζε με την τρανσαμινασαιμία λόγω non-A non-B ηπατίτιδας ενώ η ΕΡΟ του ορού της ήταν 82mU/ml (φυσιολογικές τιμές αναφοράς (5-10mU/ml). Με την υποχώρηση της τρανσαμινασαιμίας υποχώρησαν και τα επίπεδα ΕΡΟ του ορού και διατυπώθηκε η υπόθεση ότι τα αναγεννώμενα ηπατοκύτταρα μετά τη διαδικασία της λύσης τους έχουν την ίδια, όπως και τα εμβρυϊκά, ικανότητα παραγωγής ΕΡΟ η οποία με τη σειρά της διεγείρει τον μυελό των οστών[5]. Περιγράφεται επίσης η περίπτωση αυτόματης αύξησης της ερυθροποίησης σε ασθενή με τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και επεισόδιο οξείας ιογενούς ηπατίτιδας παρά το γεγονός ότι στον ασθενή τα επίπεδα ΕΡΟ ορού ήταν χαμηλά προς χαμηλά–φυσιολογικά. Από τους συγγραφείς διατυπώθηκε η υπόθεση πως το ήπαρ έχει τη δυνατότητα να διεγείρει την ερυθροποίηση και με άλλο μηχανισμό πλην της αύξησης της ΕΡΟ[6].

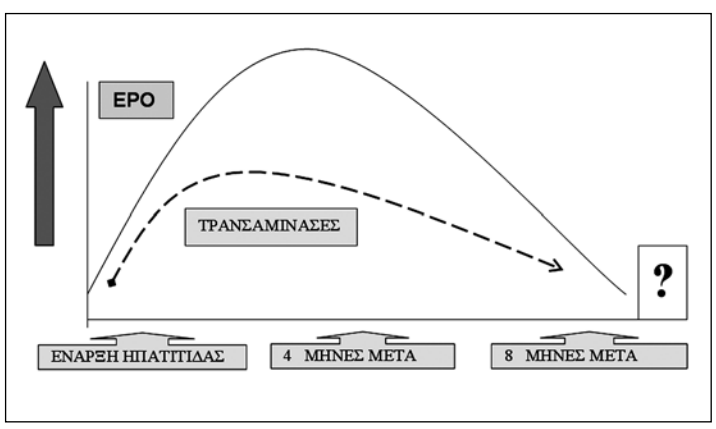
## Ηπατίτιδα, ΕΡΟ και αιμοποίηση

Είναι γνωστή η σχετιζόμενη με την ηπατίτιδα ηπατική παραγωγή ΕΡΟ καθώς και η μέτρια ερυθροκυττάρωση που συχνά παρατηρείται σε αρχικά στάδια ιογενούς ηπατίτιδας[7,8]. Είναι επίσης δεδομένο ότι η χρόνια υπερφόρτωση με σίδηρο κατά τις συχνές μεταγγίσεις ασθενών μπορεί να αποτελέσει αίτιο ή παράγοντα επιδείνωσης ήδη υπάρχουσας ηπατικής νόσου[9]. Η ορολογικά επιβεβαιωμένη ηπατίτιδα Β ή C δεν φαίνεται να επηρεάζει τα επίπεδα του διαλυτού υποδοχέα της IL-2[10] καθώς και την απόκριση HD ασθενών στον Fe και την rhΕΡΟ αν και γενικά υποστηρίζεται πως οι δόσεις rhΕΡΟ που απαιτούνται είναι μικρότερες[11].

Οι πρώτες ενδείξεις βελτίωσης του Ht (αιματοκρίτη) στην ιογενή ηπατίτιδα προήλθαν από μελέτες HD ασθενών. Σε μελέτη 30 HD ασθενών κατά τη διάρκεια επεισοδίου ιογενούς ή τοξικής ηπατικής κυτταρόλυσης σημειώθηκε σημαντική άνοδος (p 0.001) του Ht και της μάζας ερυθρών. Η διάρκεια βελτίωσης των αιματολογικών τιμών αυξανόταν όσο αυξανόταν και το χρονικό διάστημα ενδείξεων κυτταρόλυσης (30±16 εβδομάδες). Σε 8 από τους ασθενείς η διατήρηση αυτής της ανόδου του Ht ήταν συμβατή με ευρήματα χρόνιας ηπατίτιδας στη βιοψία ήπατος[12]. Επίσης, σε μια άλλη ενδιαφέρουσα μελέτη[13], σημειώνεται πως μετά την έναρξη της HBs αντιγονικότητας ο μέσος Ht αυξήθηκε σημαντικά ($p<0.005$) σε 15 από τους 30 HD ασθενείς-φορείς HBV και η αύξηση αυτή ήταν περισσότερο από το 10% της αρχικής τιμής. Η μέγιστη τιμή παρατηρήθηκε τον 4ο μήνα μετά τη λοίμωξη και το ευεργετικό αυτό αποτέλεσμα στην ερυθροποίηση παρατηρήθηκε κατά μέσο όρο για 7.8 μήνες (Σχήμα 1). Στην ομάδα αυτή, η αύξηση των τρανσαμινασών ήταν σημαντικά μεγαλύτερη από την ομάδα των ασθενών που δεν αύξησε αιματοκρίτη. Σε 29 αναιμικούς HD ασθενείς με HBV ή HCV λοίμωξη παρατηρήθηκε στους 19 (1η ομάδα) αύξηση της Hb (αιμοσφαιρίνης) ενώ στους 10 παρέμεινε η αναιμία στα προ της λοίμωξης επίπεδα. Στην 1η ομάδα ασθενών τα επίπεδα ΕΡΟ και IL-6 ήταν σημαντικά υψηλότερα από εκείνα της άλλης ομάδας ενώ η υψηλότερη τιμή Hb παρατηρήθηκε στη φάση ομαλοποίησης της ALT προς τις φυσιολογικές τιμές. Προτάθηκε πως η παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων αυξάνει ως αποτέλεσμα της αυξημένης παραγωγής ΕΡΟ κατά την ηπατική αναγέννηση μετά την HBV ή HCV λοίμωξη[14].

## Αναιμία και ιογενής ηπατίτιδα

Τα αίτια αναιμίας σε ασθενείς με ιογενή ηπατίτιδα μπορεί να οφείλονται είτε στην ίδια τη δράση του ιού, όπως για παράδειγμα η περιγραφή απλαστικής αναιμίας από τον ιό G σε νεαρό ασθενή[15], είτε σε επίδραση των θεραπευτικών σχημάτων που εφαρμόζονται είτε, τέλος, σε άλλα κοινά γενικά αίτια αναιμίας (Πίνακας 1). Έχει επίσης σαφώς περιγραφεί η εμφάνιση αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας κατά τη διάρκεια θεραπείας με IFNa ή συνδυασμό IFNa και RIB (ριμπαβιρίνης) σε




***Σχήμα 1.*** *Προτεινόμενα επίπεδα ενδογενούς ΕΡΟ στην οξεία ιογενή ηπατίτιδα.*

**Πίνακας 1. Συχνά αίτια αναιμίας σε ιογενή ηπατίτιδα**

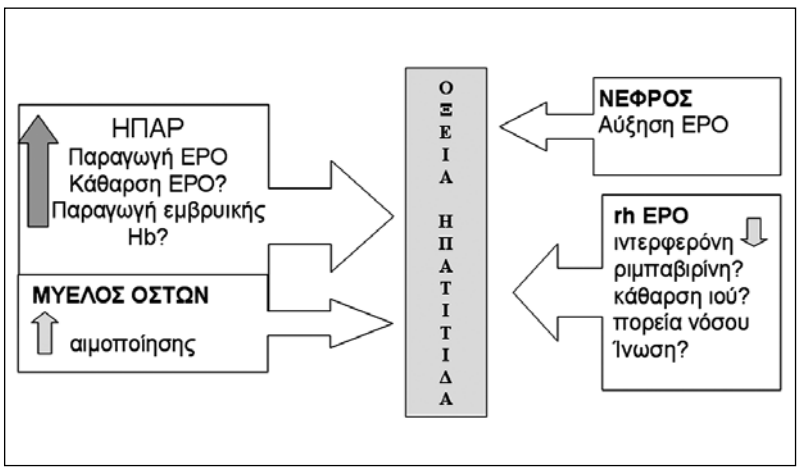
1. Σπληνομεγαλία-υπερσπληνισμός
2. Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία(IFN – ribavirin)
3. Απλαστική αναιμία με ή χωρίς πανκυταροπενία
4. Λόγω αιμορραγίας (κιρσοί οισοφάγου-πυλαία γαστροπάθεια)
5. Γενικά αίτια

ασθενείς με ηπατίτιδα C[16-19]. Η δράση της RIB στο μυελό των οστών, το σπλήνα και την ερυθροποίηση είναι αντιστρεπτή και δοσοεξαρτώμενη[20] αν και μπορεί να εμφανιστεί τοξική δράση στα πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα ποντικού σε μια μόνο δόση[21].

Κατά την πειραματική επίδραση της RIB στην ανθρώπινη ερυθρολευχαιμική σειρά K562 διαπιστώθηκε άθροιση εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης και α-αλύσεων σφαιρίνης[22], η δε καταστολτική δράση της RIB στην ερυθροποίηση δεν φαίνεται να γίνεται μέσω επίδρασης στο DNA των πρόδρομων ερυθροκυττάρων του μυελού των οστών[23].

## Θεραπεία μεθηπατιτιδικής απλαστικής αναιμίας

Η μεθηπατιτιδική απλαστική αναιμία μπορεί να αποδειχθεί ιδιαίτερα ανθεκτική και δύσκολα θεραπεύσιμη. Η απλαστική αναιμία που ακολουθεί οξεία ιογενή ηπατίτιδα χρειάζεται έντονη και μακρόχρονη ανοσοκατασταλτική θεραπεία με επιλεκτική χρήση αντιλεμφοκυτταρικής σφαιρίνης πρεδνιζόνης[24], μεθοτρεξάτης[25], κυκλοσπορίνης Α ενώ έχει πραγματοποιηθεί και σπληνεκτομή σε ορισμένες ανθεκτικές περιπτώσεις[26]. Έχουν επίσης περιγραφεί περιπτώσεις αποδοτικής θεραπείας με rhEPO μεθηπατιτιδικής απλαστικής αναιμίας, μόνης[27] ή στα πλαίσια πανκυταροπενίας[28].




***Σχήμα 2.*** *Προτεινόμενες ρυθμίσεις EPO κατά την πορεία ηπατίτιδας.*

## EPO, rhEPO και αιμοκαθαιρόμενοι HCV ασθενείς

Η θετικότητα για την HCV λοίμωξη σχετίζεται με τη διάρκεια αιμοκάθαρσης[29] ενώ έντονα συζητείται η επίδραση του HCV στην απόκριση παρεντερικά χορηγούμενης rhEPO σε HD ασθενείς[30]. Σε μια τέτοια μελέτη[31] δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε HD ασθενείς με ή χωρίς ηπατίτιδα C όσον αφορούσε την ανάγκη τροποποίησης (αύξησης ή μείωσης) της συνηθισμένης δόσης ερυθροποιητίνης. Θα πρέπει στο σημείο αυτό να σημειωθεί με κάθε επιφύλαξη η αναφορά ενός περιστατικού ηλικιωμένης HD ασθενούς η οποία κατέληξε κατά τη διάρκεια οξείας λοίμωξης από έρπητα ζωστήρα ενώ την περίοδο εκείνη ελάμβανε rhEPO και είχε ανιχνεύσιμο το γένωμα του HCV στον ορό της[32]. Στο περιστατικό αυτό τονίζεται η πιθανή ανοσοκατασταλτική δράση της EPO χωρίς έκτοτε να έχει επιβεβαιωθεί από άλλη μελέτη.

Σε HD ασθενείς με HCV λοίμωξη τα επίπεδα τρανσαμινασών είναι κατώτερα του φυσιολογικού σε σύγκριση με το φυσιολογικό πληθυσμό αλλά σαφώς ανώτερα από εκείνα των HCV αρνητικών HD ασθενών. Θετική συσχέτιση διαπιστώθηκε μεταξύ μέσων επιπέδων τρανσαμινασών και της φερριτίνης του πλάσματος HCV θετικών HD ασθενών χωρίς όμως αυτά να συσχετίζονται με την ιστολογική βαρύτητα της ηπατικής βιοψίας[33]. Επίσης σε HCV ασθενείς υπό HD η φερριτίνη μπορεί να πληροφορήσει λανθασμένα για την επάρκεια σιδήρου αν και είναι πάντοτε αναγκαία η επίτευξη επαρκών επιπέδων φερριτίνης ώστε η ανταπόκριση του μυελού των οστών στην εξωγενή χορήγηση rhEPO να είναι ικανοποιητική[34] (Σχήμα 2).

## EPO και θεραπεία HCV σε αιμοκαθαιρόμενους

Η πιθανή αλληλεπίδραση rhEPO σε HD ασθενείς είναι αντικείμενο ιδιαίτερης συζήτησης με επικρατούσα την άποψη πως η χορήγηση IFNa οδηγεί σε αντίσταση της δράσης της rhEPO και επομένως ανάγκη αύξησης των δόσεών της[35-36]. Η γενική αρχή πως οι ιντερφερόνες είναι ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες επικοινωνίας ενώ η rhEPO παράγων της ιστικής διόρθωσης δεν έχει ακόμη μεταφρασθεί σε κλινικο-εργαστηριακό επίπεδο στους ασθενείς[37].

Η μελέτη 11 HCV ασθενών υπό HD έδειξε πως η θεραπεία με IFNa οδήγησε σε ανταπόκριση το 27% των ασθενών και είχε ως ανεπιθύμητες δράσεις την επίταση της αναιμίας, την αντοχή στη χορήγηση rhEPO, τη μείωση του σωματικού βάρους και τη μείωση της αλβουμίνης του ορού[38].

## EPO σε ασθενείς με ηπατίτιδα και σημαντικά νοσήματα

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις χρήσης rhEPO σε ασθενή με HGV λοίμωξη και αναιμία[39], σε ασθενή με αναιμία, παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία και HCV λοίμωξη υπό αγωγή με IFNa[40] καθώς και συμμετοχή της rhEPO στην αντιμετώπιση πανκυτταροπενίας ώστε ασθενής με κεραυνοβόλο ιογενή ηπατική ανεπάρκεια να οδηγηθεί σε ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος[41]. Αναφέρεται επίσης η χορήγηση EPO(25UI/Kg) τρεις φορές την εβδομάδα σε συνδυασμό με φλεβοτομή μια φορά την εβδομάδα ως προληπτικό μέτρο πιθανής ηπατοτοξικότητας σε ασθενή με οξεία λευχαιμία και ηπατική νόσο λόγω υπερφόρτωσης με σίδηρο, ηπατοτοξικής χημειοθεραπείας και συνυπάρχουσας HCV λοίμωξης[42] (Πίνακας 2).

## rHEPO και εμβολιασμός για την ηπατίτιδα B

Σε HD ασθενείς η λοίμωξη με HCV ελαττώνει την ικανότητα αποτελεσματικής δημιουργίας αντισωμάτων μετά από εμβολιασμό για ηπατίτιδα B[43]. Αντίθετα η rhEPO δεν φαίνεται να επηρεάζει το αποτέλεσμα του εμβολιασμού[43-44] ή του επανεμβολιασμού[45] (σε μη αποκριθέντες) για την ηπατίτιδα B είτε με την κλασική είτε με την εναλλακτική μέθοδο[46] των ενδοδερμικά χορηγούμενων χαμηλών δόσεων εμβολίου.

## EPO και πρόληψη HCV λοίμωξης

Η μετάδοση του HCV στις μονάδες τεχνητού νεφρού μπορεί να προληφθεί με την εφαρμογή των Παγκόσμιων οδηγιών πρόληψης (Universal precautions) χωρίς να είναι απαραίτητη η απομόνωση των HCV ασθενών[47]. Επιβεβαιωτική στην παραπάνω διαπίστωση είναι μελέτη από το Μαρόκο όπου επισημαίνεται ότι λόγω απουσίας δυνατότητας χορήγησης rhEPO η HCV λοίμωξη επιπολάζει στο 40% των αιμοκαθαιρόμενων[48].

Εκτός των HD ασθενών η επίπτωση της μετά μετάγγισης HCV λοίμωξης έχει μειωθεί σε χειρουργούμενους ασθενείς λόγω χρήσης EPO και αυτομετάγγισης προκατατεθειμένου αίματος[49]. Αναφέρεται πως ο υπολειπόμενος κίνδυνος ηπατίτιδας C είναι περίπου 8.26 ανά εκατομμύριο μονάδες μεταγγιζόμενου αίματος.

Με τη χορήγηση rhEPO κατά την προεγχειρητική περίοδο προκατάθεσης αίματος αναφέρεται πως μπορούν να προληφθούν 0.3 νέες περιπτώσεις HCV λοίμωξης σε 100.000 ασθενείς και να αποφευχθεί κόστος 888.000.000 δολαρίων Η.Π.Α[50]. Διαφαίνεται επίσης πως ο συνδυασμός rHEPO και IL-3 στην περιεγχειρητική ερυθροποίηση και την αυτόλογη προκατάθεση αίματος είναι ιδιαίτερα σημαντικός[51].

## EPO και ηπατίτιδα: Παθοφυσιολογικές προεκτάσεις και εφαρμογές

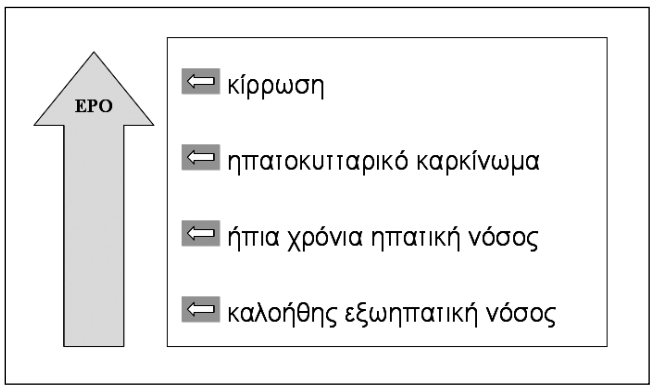
Έχει δειχθεί ότι η αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών μπορεί να μειώσει τον πολλαπλασιασμό των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η κατασταλτική αυτή δράση έχει διαπιστωθεί με την IL-1, τον TNFa, την IFNγ και την IL-6 ενώ η IL-3 και ο IGF (insulin-like growth factor) αυξάνουν την ερυθροποίηση[1,52]. Η ρύθμιση της εξωνεφρικής παραγωγής EPO δεν έχει γίνει ακόμη πλήρως κατανοητή[53] όπως επίσης ελάχιστα είναι γνωστά για τις δράσεις της EPO πλην εκείνης της ερυθροποίησης. Η EPO αυξάνει την παραγωγή και την προσκολλητικότητα[54] των αιμοπεταλίων σε σκυλιά ενώ είναι γνωστό πως στον άνθρωπο επιδεινώνει την θρομβοφιλική και την υπερτασική διάθεση[55]. Ο αυξητικός παράγων των αιμοπεταλίων ευοδώνει τον πολλαπλασιασμό πρόδρομων ερυθροποιητικών κυττάρων in vitro[56].

Σε μελέτες ασθενών με ηπατίτιδα B ή C η EPO ορού ήταν σημαντικά αυξημένη σε σχέση με τους μάρτυρες ($p< 0.01$)[57-58]. Η EPO σχετιζόταν με τον Ht, τη χολινεστεράση και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη ($p<0.0001$)[58]. Η κυκλοφορούσα EPO έχει υποστηριχθεί πως αυξάνει σε ασθενείς με ηπατική νόσο, κυρίως στις πιο προχωρημένες μορφές της[58] (Σχήμα 3). Αν και το ενζυματικό αντιοξειδωτικό σύστημα των ερυθροκυττάρων των κιρρωτικών ασθενών είναι σημαντικά μειωμένο αυτό δεν οδηγεί σε μοιραίες αντιοξειδωτικές δράσεις στα ερυθροκύτταρα ίσως λόγω άλλων προφυλακτικών ενδογενών μηχανισμών[59].

Εκτός της αναιμίας, η επηρεασμένη ηπατική λειτουργία (πιθανά μέσω ελαττωμένου ηπατικού μεταβολισμού της EPO) και η φλεγμονή διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην άνοδο της EPO του ορού. Ίσως η κατανόηση της εξωνεφρικής παραγωγής EPO μέσα από τους ρυθμιστικούς της μηχανισμούς μπορέσει να οδηγήσει σε καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών αναγέννησης και απόκρισης των κυττάρων του ήπατος σε καταστάσεις φλεγμονής, ίνωσης ή νεοπλασίας.

## Βιβλιογραφία


1. Π.Ν Ζηρογιάννης. Η αναιμία στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, Εκτύπωση ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ, Αθήνα 1998, σελ.54,
2. Zazgornik J, Grafinger P, Biesenbach G. Theophylline, erythropoietin, haematocrit and hepatitis B. Nephrol Dial Transplant 1994; 9:1206-7
3. Navarro JF, Teruel JL, Villafruela JJ, Ortuno J. Hepatitis-associated improvement of anemia in an anephric patient without elevation of serum erythropoietin level.Nephron 1993; 65:495-6
4. Pololi-Anagnostou L, Westenfelder C, Anagnostou A. Marked improvement of erythropoiesis in an anephric patient.Nephron 1981; 29:277-9
5. Simon P, Boffa G, Ang KS, Menault M. Polycythaemia in a hemodialysed anephric patient with hepatitis. Demonstration of erythropoietin secretion.Nouv Presse Med 1982; 11:1401-3
6. Chan N, Barton CH, Mirahmadi MS, Gordon S, Vaziri ND. Erythropoiesis associated with viral hepatitis in end stage renal disease. Am J Med Sci 1984; 287:56-8
7. Klassen DK, Spivak JL. Hepatitis-related hepatic erythropoietin production.Am J Med 1990; 89:684-6
8. Capron JP, Chivrac D, Lorriaux A. Moderate erythrocytosis at the initial stage of viral hepatitis. Nouv Presse Med 1975; 4:2951
9. Holtmann J, Anlauf M, Wagner K, Holtmann M, Kolbel CB, Philipp T, et al. Prevalence, causes and effects of increased iron storage in patients with kidney transplantation. Med Klin1990; 85:517-22
10. Shu KH, Lu YS, Cheng CH, Lian JD. Soluble interleukin 2 receptor in dialyzed patients. Artif Organs 1998; 22:142-4
11. Acchiardo SR, Moore LW, Sargent JA, Burk LB. Is hematologic response to iron and erythropoietin in hemodialysis patients affected by other factors? ASAIO Trans 1991; 37:M183-5
12. Simon P, Meyrier A, Tanquerel T, Ang KS. Improvement of anemia in hemodialysed patients after viral or toxic hepatic cytolysis. Br Med J 1980; 280:892-4
13. Minar E, Jager U, Schmidt P, Zazgornik J, Balcke P, Marosi L.Effect of acute viral hepatitis B on erythropoiesis in chronic hemodialysed patients. Schweiz Med Wochenschr 1983; 113:1082-5
14. Radovic M, Jelkeman W, Djukanovic L, Ostric V. Serum erythropoietin and interleukin-6 levels in hemodialysis patients with hepatitis virus infection. J Interferon Cytokine Res 1999; 19:369-73
15. Crespo J, de las Heras B, Rivero M, Lozano JL, FabregaE, Pons-Romero F.Hepatitis G virus infection as a pausible causative agent of community acquired hepatitis and associated aplastic anaemia. Postgrad Med J 1999; 75:159-60
16. Maddrey WC.Safety of combination interferon alfa –2b /ribavirin therapy in chronic hepatitis C-relapsed and treatment-naïve patients. Semin Liver Dis 1999; 19(Suppl 1):67-75
17. Saab S, Martin P. Hemolytic anemia and the treatment of chronic hepatitis C.J Clin Gastroenterol 1999; 28:358-9
18. De la Serna-Higuera C, Barcena-Marugan R, Sanz-de-Villalobos E. Hemolytic anaemia secondary to interferon treatment in a patient with chronic C hepatitis. J Clin Gastroenterol 1999; 28:358-9
19. Landau A, Castera L, Buffet C, Tertian G, Tchernia G. Acute autoimmune hemolytic anemia during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C.Dig Dis Sci 1999; 44:1366-7
20. Vranic V, Savovski K, Dedovic N, Dimitrijevic B. Hematological toxicity associated with tizofurin-influence on erythropoiesis. Toxicol Lett 2000; 114:81-90
21. Opitz U, Seidel HJ, Streissle G. Effects of ribavirin on the development of the Friend leukemia. J Cancer Res Clin Onclol 1980; 98:41-50
22. Yu J, Lemas V, Page T, Connor JD, Yu AL. Induction of erythroid differentiation in K562 cells by inhibitors of inosine monophosphate dehydrogenase. Cancer Res 1989; 49:5555-60
23. Phillips MD, Nascimbeni B, Tice RR, Shelby MD. Induction of micronuclei in mouse bone marrow cells: an evaluation of nucleoside analogues used in the treatment of AIDS. Environ Mol Mutagen 1991; 18:168-83
24. Zaentz DS, Krantz SB, Sears DA.Studies on pure red cell aplasia.VII. Presence of proerythroblasts and response to splenectomy: a case report. Blood 1975; 46:261-70
25. Janssen HL, van Laar JM, van Hoek B, den Ottolander GJ, van Krieken JH, Breedveld FC. Severe hepatitis and pure red cell aplasia in adult Still's disease: good response to immunosuppressive therapy. Dig Dis Sci 1999; 44:1639-42
26. Mikhailova EA, Iadrikhinskaia VN, Savchenko VG. Aplastic anemia and viral hepatitis.Ter Arkh 1999; 71:64-9
27. Musolino C, Orlando A, Alonci A, Santoro MC, BellomoG, Quartarone M, et al. Effective therapy of aplastic anaemia post-hepatitis with recombinant human erythropoietin.Am J Hematol 1994; 46:59-60
28. Lukina EA, Sysoeva EP, Frank GA. The Recormon (recombinant erythropoietin) treatment of a patient with pancytopenia of the blood and chronic viral hepatitis C.Ter Arkh 1996; 68:46-8
29. Fujiyiama S, Kawano S, Sato S, Shimada H, Matsushita K, Ikezaki N, et al. Changes in prevalence of anti-HCV antibodies associated with preventive measures among hemodialysis patients and dialysis staff. Hepatogastroenterology 1995; 42:162-5
30. Abdalla AH, Owda AK, Fedail H, Popovic WF, Mousa D, Al-Hawas F, et al. Influence of hepatitis C viruw infection upon parenteral iron and erythropoietin responsiveness in regular hemodialysis patients. Nephron 2000; 84:293-4
31. Fernandez-Gallego J, Ramos B, Ruiz A, Contreras J, Alvarez BustosG, Lopez De Novales E. Study of various factors that could have an impact on the treatment with erythropoietin of hemodialysis anemia. Nefrologia 2000; 20:164-70
32. Duclos J. Hepatitis C virus viremia and Herpes zoster virus infection in a patient in hemodialysis treated with erythropoietin. Rev Med Chil 1995; 123:225-8




***Σχήμα 3.*** *Προταθέντα πιθανά επίπεδα ενδογενούς ερυθροποιητίνης ανάλογα με το είδος και το στάδιο της ηπατικής νόσου.*

## Πίνακας 2. Αναφερθείσες χρήσεις ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ερυθροποιητίνης στην ιογενή ηπατίτιδα

1. Μεθηπατιτιδική απλαστική αναιμία/πανκυταροπενία
2. Φαρμακευτική (IFNa, ριμπαβιρίνη) αναιμία μετά άρση αιτίου
3. Πρόληψη (μαζί με φλεβοτομή) ηπατικής σιδήρωσης λόγω μεταγγίσεων σε αιματολογικό νόσημα (οξεία λευχαιμία)
5. Γενικά αίτια

33. Caramelo C, Albalate M, Bermejillo T, Navas S, Ortiz A, De Seguera P, et al. Relationships between plasma ferritin and aminotransferase profile in hemodialysis patients with hepatitis C virus. Nephrol Dial Transplant 1996; 11:1792-6
34. Hung KY, Wu DJ, Wu KD, Chen WY, Tsai TJ. Serum ferritin level required for adequate response to recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection. Nephrol Dial Transplant 1998; 13:2709-10
35. Sungur C, Akpolat T, Ozdemir O, Ozcebe O, Yasavul U, Turgan C, et al. Hematologic profile of dialysis patients receiving alpha interferon and erythropoietin concomitantly. Nephron 1994; 67:499
36. Nordio M, Guarda L, Lorenzi S, Lombini C, Marchini P, Mirandoli F. Interaction between alpha-interferon and erythropoietin in antiviral and antineoplastic therapy in uraemic patients on hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1993; 8:1308
37. Black WJ. Drug products of recombinant DNA technology.Am J Hosp Pharm 1989; 46:1834-44
38. Chan TM, Wu PC, Lau JY, Lok AS, Lai CL, Cheng IK. Interferon treatment for hepatitis C virus infection in patients on hemodialysis. Nephrol Dial Transplant 1997; 12:1414-9
30. Cengiz K, Gunaydin M, Akpolat T, Pekbay A.Hepatitis G and erythtropoietin therapy in patients undergoing hemodialysis. Nephron 1998; 79:507
40. Ikeda Y, Yoshinaga K, Iki S, Ohbayashi Y, Urabe A. Improvement of anemia by recombinant human erythropoietin in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Rinsho Ketsueki 1993; 34:1022-6
41. Sato S, Fouchinoue S, Abe M, Kitajima K, Tojimbara T, Nakajima I, et al. Successful cytokine treatment of aplastic anemia following living-related orthotopic liver transplantation for non-A, non-B, non-C hepatitis. Clin Transplant 1999; 13:68-71
42. De la Serna J, Bornstein R, Garcia-BuenoMJ, Lahuerta-Palacios JJ.Iron depletion by phlebotomy with recombinant erythropoietin prior to allogenic transplantation to prevent liver toxicity. Bone Marrow Transplant 1999; 23:95-7
43. Navarro JF, Teruel JL, Mateos M, Ortuno J. Hepatitis C virus infection decreases the effective antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. Clin Nephrol 1994; 41:113-6
44. Peces R, De la Torre M, Alcazar R, Urra JM. Prospective analysis of the factors influencing the antibody response to hepatitis B vaccine in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1997; 29:239-45
45. Mauri JM, Valles M. Effects of recombinant interleukin-2 and revaccination for hepatitis B in previously vaccinated, non-responder, chronic uraemic patients. Collaborative Group of Girona. Nephrol Dial Transplant 1997; 12:729-32
46. Poux JM, Ranger-Rogez S, Lagarde C, Benevent D, Denis F, Leroux-Robert C.Vaccination against hepatitis B virus. Value of intradermal administration in dialysed patients non-responsive to intramuscular approach. Presse Med 1995; 24:803-6
47. Jadoul M. Transmission routes of HCV infection in dialysis. Nephrol Dial Transplant 1996; 11(Suppl 4):36-8
48. Bourquia A. Current status of treatment of chronic renal insufficiency in Morocco.Nephrologie 1999; 20:75-80
49. Fujiyama S, Tanaka M. Hepatitis C: epidemiology and therapy-with special reference to long-term prognosis after interferon therapy. Rinsho Byori 2000; 48:5-13
50. Woronoff-Lemsi MC, Arveux P, Limat S, Morel P, Le Pen C, Cahn JY. Erythropoietin and preoperative autologous blood donation in the prevention of hepatitis C infection:necessity or luxury? Transfusion 1999; 39:933-7
51. Krieter H, Frey L, Segiet W, Bruckner UB, Krumwieh D, Seiler FR, Messmer K.Optimizing autologous blood donation by recombinant human erythropoietin (rhu-EPO) and interleukin-3(IL-3). Behring Inst Mitt 1991; 90:75-85
52. Talley CJ, Turner EA, Hatcher FM, Aguinaga PM, Chakrabarti P. Tiazofurin-induced autosecretion of IL-6 and hemoglobin production in K562 human leukemia cells.Am J Hematol 1997; 54:301-5
53. Fried W. Regulation of extrarenal erythropoietin production. Adv Exp Med Biol 1989; 271:39-51
54. Wolf RE, Peng J, Friese P, Gilmore LS, Burstein SA, Dale GL. Erythropoietin administration increase production and reactivity of platalets in dogs.Thromb Maemost 1997; 78:1505-9
55. Van Geet C, Van Damme-Lovribaerts R, Vannuselt M, De Mol A, Proesmans W, Vermylen J. .Recombinant human erythropoietin increases blood pressure, platelet aggregability and platalet free calcium mobilisation in uraemic children:a possible link? Thromb Haemost 1990 13; 64:7-10
56. Dainiak N, Davies G, Kalmanti M, Lawler J, Kulkami V. Platelet-derived growth factor promotes proliferation of erythropoietic progenitor cells in vitro.J Clin Invest 1983; 71:1206-14
57. Κατσάνος ΚΧ, Χριστοδούλου Δ, Κιτσανού Μ, Βλάχου Ι, Λ. Γκούμα-Μάγγου, Ε. Ξάνθη και συν. Ερυθροποιητίνη και ηπατίτιδα C. Ημερίδα για την ηπατίτιδα C, Αθήνα 27/1/2001 (Πρακτικά)
58. Pirisi M, Fabris C, Falleti E, Soardo G, Toniutto P, Gonano F, et al. Evidence for a multifactorial control of serum erythropoietin concentration in liver disease. Clin Chim Acta 1993; 219:47-55
59. Hadi Yasa M, Kacmaz M, Serda Ozturk H, Durak I. Antioxidant status of erythrocytes from patients with cirrhosis. Hepatogastroenterology 1999; 46:2460-3

### *Συντομογραφίες που χρησιμοποιούνται στο κείμενο*

*EPO = ερυθροποιητίνη*
*rhEPO= ανθρώπινη ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη*
*RIB= ριμπαβιρίνη*
*REF= νεφρικός αιμοποιητικός παράγοντας*
*HD= αιμοκάθαρση/αιμοκαθαιρόμενος-η*
*IGF= insulin-like growth factor*
*HCV= ιός ηπατίτιδας C*
*HBV= ιός ηπατίτιδας B*
*Ht= αιματοκρίτης*
*Hb= αιμοσφαιρίνη*
*Fe= σίδηρος*
*IL-1= interleukin-1*
*IL-3=interleukin-3*
*IL-6=interleukin-6*
*TNFa= umor necrosis factor a*
*IFNa= interferon a*
*IFNγ= interferon γ*
*HBsAb= Hepatitis B surface antibody*

IG