Viti i XII^{te} i Botimit, Nr.1-2,
Dhjetor 2020

FAKTORËT ETIOLOGJIKË, DIAGNOZA DHE TERAPIA E CIRROZËS HEPATIKE TË AVANCUAR NË SHQIPËRI NË KRAHASIM ME TË DHËNA EUROPIANE

Xhimi Tata^{*}, Leonardo Baiocchi^{}, Loreta Kondili^{***}, Adriana Babameto^{****}**

^{*}Universiteti Zoja e Këshillit të Mirë, Fakulteti i Mjekësisë Tirana

^{}Tor Vergata Università di Roma Facoltà di Medicina Roma**

^{*}Istituto Superiore di Sanità, Centro per la Salute Globale. Roma**

^{**} Qendra Spitalore Universitare e Tiranës “Nënë Tereza”, Departamenti i Gastroenterologjisë dhe Hepatologjisë**

Adresë kontakti : xhimitata@hotmail.com

Përmbledhje

Qëllimi i studimit

Nuk ka të dhëna për epidemiologjinë e cirrozës hepatike në Shqipëri. Qëllimi i këtij studimi është të vlerësohet roli i faktorëve kryesorë shkaktarë të cirrozës, në pacientët e shtruar në spital për t’u fokusuar në fushën e parandalimit dhe mjekimit të saj.

Metodat

Të dhënat etiologjike, klinike si dhe të terapisë së pacientëve të shtruar në departamentin e gastro-hepatologjisë së Qendrës Spitalore Universitare në Tiranë u mbledhën në mënyrë konsektive gjatë vitit 2019-2020.

Rezultatet

Nga 120 pacientë të shtruar në spital: 19% për ascit, 4% për hemoragji digjестive, 22% për encefalopati hepatike, 3% për HCC, 24% për diagnozë të parë të insuficiencës hepatike, 28% më shumë se një komplikacion të cirrozës. 56% ishin me cirrozë alkoolike, 18% HBV, 7% HCV, 12% me etiologji virale dhe alkoolike, 7% me etiologji të tjera. Nga 11 pacientë me karcinomë hepatoqelizore (HCC), 73% kishin cirrozë HBV. Nga pacientët me cirrozë HBV, 19% mjekoheshin me tenofovir (mungonte testimi i HBV-DNA), 34% raportuan një trajtim të mëparshëm me lamivudine, pa mjekim aktual, 47% nuk raportonin mjekim antiviral. Nga 13 pacientë HCV+, 70% ishin HCV-RNA+, nga të cilët 23% nuk patën efekt nga trajtimet antivirale, 31% ishin HCV-RNA-.

Konkluzione

Abuzimi i alkoolit është shkaktari kryesor i cirrozës në Shqipëri që kërkon një rritje të sensibilitetit për parandalimin e saj. Infeksioni nga HBV luan një rol të rëndësishëm, fakt që kërkon rritjen e vaksinimit dhe përdorimin efektiv të antiviralëve anti HBV. Është e nevojshme një screening për infeksionin nga HCV në popullatën me faktorë risku dhe në momentin e diagnozës duhet të fillohet mjekimi antiviral pavarësisht nga grada e dëmtimit të heparit.

Fjalë çelës: *cirroze, alkool, HBV, HCV.*

ETIOLOGIC FACTORS, DIAGNOSE AND THERAPY OF ADVANCED LIVER CIRRHOSIS IN ALBANIA COMPARED WITH EUROPEAN DATA

Abstract

Background and aims

There are no epidemiological data on severe liver cirrhosis in Albania. The aim of this study was to evaluate the role of etiological factors in Albanian patients with liver cirrhosis, admitted into the hospital in order to support indications on prevention and treatment according to current European guidelines

Methods

Data of patients consecutively admitted to the Department of Gastroenterology-Hepatology of University Medical Center of Tirana during 2019-2020 were evaluated.

Results

Of 120 patients enrolled, the reason of the hospital admission where: ascites in 19%, digestive bleeding in 4%, encephalopathy in 22%, HCC in 3%, the first diagnosis of liver cirrhosis due to liver failure in 24%, more than one complication in 28%. The liver damage's etiology was: alcoholic in 56%, HBV in 18%, HCV in 7%, virus and alcohol in 12%, other in 7%. Of 11 patients with hepatocellular carcinoma 73% had HBV related cirrhosis. Of patients with HBV cirrhosis 19% were on tenofovir treatment (with no HBV DNA measurement) 34% reported previous lamivudine treatment without ongoing treatment, 47% reported no antiviral treatment. Of 13 patients HCV+, 70% were HCV-RNA+, of whom 23% relapse of antiviral treatment, 30% were HCV-RNA-.

Conclusions

Alcoholic abuse is the first cause of liver cirrhosis in Albania; this suggest the need to increase the population awareness for its prevention. HBV infection plays an important role in etiology of cirrhosis which urge an increasing HBV vaccination rate and an effective antiviral treatment. HCV infection should be screened in high-risk populations and once diagnosed, antiviral treatment should be offered independently of liver damage.

Keywords: *Cirrhosis, Alcohol, HBV, HCV*

Shkurtime:

HBV- Virusi i Hepatitit B

HCV- Virusi i Hepatitit C

HDV-Virusi i Hepatitit Delta

HCC- Karcinoma Hepatoqelizore

ALT- Alanine Transaminaza

AST- Aspartat Transaminaza

INR- Raporti Internacional i Normalizuar

Fib-4- Testi “Fibrosis 4”

APRI- Indeksi i Raportit të Aspartat Transaminazës me Trombocitet

eCRF- electronic Case Report Form

NASH- Non Alcoholic Steato Hepatitis

QSUT -Qendra Spitalore Universitare e Tiranës

DAA- Direct Acting Antivirals

RNA- Ribonucleic Acid

DNA- Deoxyribonucleic Acid

CI- Confidence Interval

Hyrje

Cirroza e mëlçisë është sëmundje kronike që karakterizohet nga një nekrozë e përhapur e qelizave hepatike, kolaps dhe fibrozë e stromës retikulare, rigjenerim nodular të qelizave të mbetura, perversion të arkitekturës lobulare, ecuri të ngadalshme drejt hipertensionit portal dhe insuficiencës hepatike. Cirroza është një sëmundje e përhapur dhe në rritje në të gjithë botën. Ajo prezantohet si rezultati final i shumë sëmundjeve të tjera heterogjene që kanë të përbashkët kapacitetin për të shkaktuar dëmtim hepatic kronik që sjell si pasojë zhvillimin e procesit të fibrozës (1). Shkaktarët kryesorë të cirrozës së heparit janë infeksionet virale nga viruset e hepatitit (HBV, HCV dhe HDV), abuzimi i konsumimit të alkoolit, sëmundjet metabolike, hepatiti autoimun dhe shkaqe të tjera. Zakonisht sëmundja zhvillohet në mënyrë të ngadalshme dhe për shumë vite mund të mbetet asimptomatike. Në shumë raste cirroza mund të zbulohet nga ndërlikimet e saj si hemorragjia gastrointestinale, variçet e ezofagut, insuficienca hepatike apo karcinoma hepatoqelizore (HCC). Është i rëndësishëm diagnostikimi dhe kurimi i hepatiteve kronike virale apo alkoolike pa kaluar në fazë cirrotike, pasi cirroza, duke qenë një fazë e avancuar e sëmundjes së mëlçisë, shpesh ndërlikohet me komplikacione që kanë si rrugë të vetme terapeutike transplantin e mëlçisë (2). Cirroza e heparit është një sëmundje shumë invalidizuese që prek mosha aktive të popullsisë. Ajo shkakton paaftësi në mosha relativisht të reja (50-60 vjeç), në format virale dhe në mosha më të reja dhe vdekshmëri të lartë nga komplikacionet e rënda që shkakton (3-5). Nuk ka të dhëna epidemiologjike dhe klinike për sëmundjen kronike të mëlçisë në Shqipëri në përgjithësi dhe as për cirrozën hepatike në veçanti. Qëllimi i këtij studimi është përshkrimi i profilit epidemiologjik, klinik dhe terapeutik i formave të avancuara të cirrozës hepatike në Shqipëri në krahasim me vende të tjera europiane. Qëllimi final është adresimi i formave etiologjike të cirrozës së avancuar për të kuptuar se ku duhet mbështetur parandalimi i dëmtimit të mëlçisë sipas faktorëve etiologjikë specifike dhe si duhet parandaluar avancimi i saj në forma me komplikacione të rënda.

Pacientët dhe metodat e studimit

Ky studim u krye në departamentin e Gastroenterologjisë dhe Hepatologjisë në Qendrën Spitalore Universitare (QSUT) “Nënë Tereza” në Tiranë.

Pacientët

Janë studiuar 120 pacientë të shtruar në mënyrë konsektive me diagnozën e cirrozës hepatike me etiologji të ndryshme gjatë periudhës shtator 2019/ shtator 2020 në këtë departament.

Kriteret e përfshirjes: hepatopatia virale, alkoolike, autoimmune, të diagnostikuara për herë të parë ose të diagnostikuara më parë me cirrozë hepatike.

Kriteret e përjashtimit: Janë përjashtuar nga studimi të gjithë pacientët e shtruar në këtë qendër për sëmundje gastro-intestinale dhe/ose për patologji biliare si dhe pacientët me diagnozën e hemokromatozës, morbus Wilson ose sëmundje të tjera të rralla të hepatit.

Diagnoza e cirrozës së hepatit është vendosur nga shenjat biokimike të insuficiencës së hepatit (rritja e bilirubinës, ulja e albuminës serike, rritja e INR) si dhe nga shenjat instrumentale të hipertensionit portal siç është splenomegalia, rritja e diametrit të venës porta dhe/ose prania e komplikacioneve si asciti (i diagnostikuar me ekzaminimin objektiv dhe ekografik), encefalopati, variçe ezofageale dhe hemorragji nga ato, si dhe prania ose jo e hepatokarcinomës (HCC). Në mungesë të këtyre elementëve, të dhënat e fibroskanit (stiffness $\geq$ 12.2 Kpa) dhe/ose të dhënat ekografike (heteroekogjeniciteti i parenkimës hepatike + buzët e parregullta + hipertrofia e lobit kaudal + prania e splenomegalisë ose prania e rritjes së diametrit të aksit spleno-portal specifikisht diametri i venës porta) dhe/ose trombocitopenia, kanë përcaktuar diagnozën e cirrozës hepatike.

Diagnoza etiologjike është bërë si më poshtë:

Infeksioni nga HBV: Prania e HBsAg në serum me ose pa praninë e HBV-DNA.

Infeksioni nga HDV: Prania e antitrapave anti-HDV në pacientët HBsAg pozitivë.

Infeksioni nga HCV: Prania e antitrapave anti-HCV. Infeksioni aktiv nga HCV është verifikuar vetëm në pacientët pozitivë ndaj HCV-RNA.

Etiologjia alkoolike: përdorimi i alkoolit > 3 gota (birrë, verë, superalkoolikë) në ditë është konsideruar si abuzim ndaj alkoolit, në mungesë të pozitivitetit ndaj HBsAg dhe anti-HCV.

Prania e etiologjisë së kombinuar virale dhe alkoolike: prania e HBsAg ose anti-HCV dhe abuzim alkooli (siç është përkufizuar më sipër)

Te tjera: etiologjia autoimmune/NASH jo të klasifikuara me saktësi.

Metodat

Të dhënat sociodemografike, etiologjike, biokimike, instrumentale, klinike (prania e komplikacioneve të cirrozës hepatike) dhe të dhënat e terapisë janë mbledhur për çdo pacient në platformën elektronike “PITER”(Piattaforma Italiana per le Terapie delle Epatiti Virali) në një *electronic Case Report Form* (eCRF) dedikuar pacientëve me hepatopati.(6) Kjo platformë koordinohet nga Qendra Kombëtare e Shëndetit Global, pjesë e “Istituto Superiore di Sanita” në Romë. APRI dhe Fib4 konsiderohen markerat jo invazivë për identifikimin e gradës së fibrozës. Për pacientët tanë është vlerësuar “cut-off” 1.5 për APRI dhe 3.25 për Fib4, sipas të cilave diagnoza e cirrozës është shumë probabël. Është analizuar sensibiliteti i këtyre markuesve joinvazivë në diagnostikimin e cirrozës sipas formave të ndryshme etiologjike.

Analiza statistikore

Variablat e vazhdueshëm janë prezantuar me Mesore dhe vlerat minimale dhe maksimale (Range) ose si mesatare $\pm$ deviacionin standard (DS). Diferencat midis proporcioneve janë vlerësuar nëpërmjet chi-square test dhe Pearson chi-square test ndërsa Testi i Studentit është përdorur për variablat e vazhdueshëm. Një vlerë $p < 0.05$ u konsiderua statistikisht sinjifikative.

Aspekti Etik

Studimi është kryer në dakortësi me linjat guida të Deklaratës së Helsinkit dhe principeve të “Good Clinical Practice”. Të dhënat e pacientëve janë analizuar në mënyrë anonime duke u kodifikuar në mënyrë automatike nga “eCRFs”. Të gjithë pacientët kanë dhënë me shkrim konsensusin e tyre për të marrë pjesë në studim.

Rezultatet

a) Të dhënat klinike dhe etiologjike

Të dhënat demografike të pacientëve të shtruar në mënyrë të njëpasnjëshme me diagnozën e cirrozës hepatike janë paraqitur në Tabelën 1

Tabela 1: Të dhënat demografike të të sëmurëve dhe arsytet e shtrimeve sipas etiologjisë së sëmundjes së heparit

Etiologjia	Te dhënat demografike			Arsyetet e shtrimit					
	N pa- cientëve (%)	Seksi Numri M/F (%)	Mo- sha me- sa- tare	Ascit N. pa- cientëve (%)	Ence- falopatia N pa- cientëve (%)	Hemor- ragji të variceve N pa- cientëve (%)	Mbi një komplika- cion N pa- cientëve (%)	HCC N. pa- cientëve (%)	Diagnoza per herë te parë * N pa- cientëve (%)
Alkool	67 (56)	67/0 (100/0)	56.7	10 (15)	17 (25)	2 (3)	23 (34)	2 (3)	15 (22)
HBV	20 (17)	14/6 (70/30)	58	6 (30)	2 (10)	2 (10)	6 (30)	5 (25)	4 (20)
HBV+Alkool	10 (8)	10/0 (100/0)	59	2 (20)	2 (20)		3 (30)	3 (30)	
HBV+HDV	2 (2)	2/0 (100/0)	48	2 (100)					
HCV	9 (7)	3/6 (33/67)	64	1 (11)	1 (11)		1 (11)		6 (66)
HCV+Alkool	4 (3)	4/0 (100/0)	57	1 (25)	3 (75)			1 (25)	
Të tjera	8 (7)	1/7 (13/87)	60	1 (13)	1 (13)	1 (13)	1 (13)		4 (50)
Total	120 (100)	100/20 (83/17)		23 (19)	26 (22)	5 (4)	34 (28)	11 (9)	29 (24)

7 nga 11 pacientë me HCC prezantonin dhe encefalopati dhe/ose ascit 4(3%) kanë komplikacion të vetëm HCC

* Shenjat e insuficiencës hepatike, trombozë portale

Gjashtëdhjetë e shtatë (56%) pacientë janë shtruar për cirrozë me etiologji alkoolike. Arsytet e shtrimit kanë qenë të ngjashme me ato të etiologjive virale. I ndryshëm ka qenë proporcioni i pacientëve të shtruar për herë të parë për praninë e shenjave të insuficiencës hepatike, specifikisht 22% në etiologjinë alkoolike vs 13% në HBV dhe 66% në HCV ($p<0.05$).

Nga të 120 pacientë të shtruar, 32 (26.6%) ishin HBsAg pozitiv, nga të cilët 13 pacientë ishin diagnostikuar HBsAg pozitiv për herë të parë. Nga 11 pacientë me hepatokarcinomë (HCC) të shtruar në repart, 8 (73%) prezantonin etiologji të lidhur me infeksionin e HBV. Nga 32 pacientë HBsAg pozitiv, 10 (31%) rezultonin përdorues alkooli > 3 gota në dite, 4 (40%) nga të cilët përdornin aktualisht dhe 6 (60%) rezultonin përdorues alkooli në të shkuarën përgjatë një kohe mesatarisht 30 vjet (range 10-40). Nuk rezultojnë diferenca në arsyet e shtrimit midis pacientëve të infektuar nga HBV dhe atyre HBV pozitiv dhe përdorim alkooli ($p=0.2$).

Dy (6%) pacientë rezultonin pozitiv ndaj anti-delta, 2 (6%) paciente rezultonin negativ, 28 (88%) nga pacientet e mbetur, nuk iu ishte bërë vlerësimi i pranisë së antitropave anti-delta.

Trembëdhjetë (11%) pacientë kishin etiologji Virale C (HCV). Ndër to 9 (7%) prezantonin etiologji vetëm HCV ndërsa 4 (3%) prezantonin etiologji HCV dhe përdorim alkooli. Moshë mesatare e 9 pacientëve vetëm me etiologji HCV rezultonte më e madhe krahasimisht me pacientët me etiologji HBV ($p<0.05$). Arsytet e shtrimit të pacientëve vetëm me HCV janë të ndryshme nga pacientët vetëm me HBV pasi pacientët me HCV janë shtruar përgjithësisht prej shenjave të insuficiencës hepatike (66% vs 20% për HCV e HBV respektivisht $p=0.01$). HCC tek pacientët me HCV është më e ulët se tek ata me HBV 7% vs 25% ($p<0.05$).

Të dhënat biokimike të pacientëve sipas etiologjisë janë paraqitur në tabelën 2.

Si markues me rëndësi të pakët, të hipertensionit portal tek **pacientët HBsAg pozitiv**, trombocitet ishin me vlera < 150.000 UI/ μ l në 78% të pacientëve. Tek **pacientët me infeksion nga HCV** trombocitet ishin me vlera < 150.000 UI/ μ l në 70% të pacientëve. Tek pacientët me **etiologji alkoolike**, albumina dhe bilirubina rezultojnë të alteruara respektivisht në 91% dhe 79%, INR e rritur në 39%, më të larta krahasimisht me etiologjitë e tjera virale. Trombocitet < 150.000 UI/ μ l në 57% të pacientëve ishin në mënyrë sinjifikative në një proporcion më të ulët ($p<0.01$) se në format virale.

Tabela 2: Të dhënat biokimike të pacientëve sipas etiologjisë.

Etiologjia	N pa- cientëve	ALT* N (%) Mediana Range	AST* N (%) Mediana Range	Bilirubina* N (%) Mediana Range	Albumina§ N (%) Mediana Range	INR * N (%) Mediana Range	Trombocyte° N (%) Mediana Range
Alkool	67	18 (27%) 59 (46-471)	48 (72%) 78 (36-554)	53 (79%) 3.8 (2.2-28.1)	61 (91%) 2.7 (1.5-3.0)	26 (39%) 2 (1.8-2.9)	38 (57%) 107 (78-149)
HBV	20	6 (30%) 84 (48-239)	15 (75%) 61 (46-256)	10 (50%) 3.4 (2.1-6.8)	13 (65%) (2.8-3.3)	3 (15%) 2.1 (1.9-2.5)	17 (85%) 90 (38-139)
HBV+	10	5 (50%) 82 (46-175)	10 (100%) 86 (46-236)	8 (80%) 5.4 (2.5-21.4)	10 (100%) 2.4 (1.8-3.3)	1 (10%) 2.1	6 (60%) 124 (66-150)
Alkool							
HBV+	2	2 (100) (83, 96)	2 (100) (105,120)	2 (100) (5,5, 12,7)	2 (100) (2,3, 3.0)	1 (50%) 2.4	2 (100) (57-87)
HDV							
HCV	9	2 (22%) (80; 90)	5 (55%) 68 (40-107)	2 (22%) (2.4;4.0)	7 (78%) 3.3 (3.2-3.2)	3 (30%) 1.8 (1.9-2)	8 (89%) 99 (78-136)
HCV+	4	1 (25%) (81)	4 (100) 101 (40- 124)	3 (75%) 3.3 (2.1-3.7)	3 (75%) 2.7 (2,2- 2,8)		1 (25%) 93
Alkool							
Të tjera	8	6 (75%) (55-66)	4 (50%) 50 (48-102)	6 (75%) 5.5 (2.6 -14.3)	8 (100%) 2.6 (1.8-3)	3 (38%) 2 (2.3-3)	5 (63%) 80 (90-131)
Total	120	41 (34%) 75(46-471)	85 (71%) 74 (38-554)	85 (71%) 4.1 (2.1 -28.1)	106 (88%) 2.8 (1.4-3.4)	24 (20%) 2.2 (2-3)	78(65%) 99 (38-150)

*Pacientë me vlera mbi nivelin e normës; § pacientë me vlera nën nivelin e normës, ° Trombocyte me vlera nën 150.000 UI/ml

Nga pacientët e shtruar, 64% të atyre me etiologji alkoolike, 75% me HBsAg pozitiv pa përdorim alkooli dhe pa koinfeksion HDV, 89% me HCV pozitiv dhe 63% të pacientëve me etiologji të tjera prezantojnë një Fib4 > 3.25; pjesa tjetër prezantojnë një Fib4 <3.25. (Tabela 3)

Tabela 3 Rezultatet e Fib-4 (cut-of $\geq$ 3.25) sipas etiologjisë së cirrozës

Etiologjia	Fib4 cut-off		Total
	≤ 3.25	> 3.25	
Alkool	24 (35.8%)	43 (64.2%)	67 (100%)
HBV	5 (25%)	15 (75%)	20 (100%)
HCV	1 (11.1%)	8 (88.9%)	9 (100%)
Te tjera	3 (37.5%)	5 (62.5%)	8 (100%)
Total	33 (31.7%)	71 (68.3%)	104 (100%)
Pearson chi2(3) = 2.8250 Pr = 0.419			

Për sa i përket vlerave të APRI, 42% të pacientëve me etiologji alkoolike, 45% me HBsAg pozitiv pa perdorim alkooli dhe pa koinfeksion HDV, 44% të pacientëve vetëm me infeksion nga HCV prezantojnë një APRI > 1.5 ; pjesa tjetër prezantojnë një APRI > 1.5 (Tabela 4)

Tabela 4 Rezultatet Apri score (cut-of ≥ 1.25) sipas etiologjisë së cirrozës

Etiologjia	Apri cut-off		Total
	≤ 1.5	> 1.25	
Alkool	39 (58.2%)	28 (41.8%)	67 (100%)
HBV	11 (55%)	9 (45%)	20 (100%)
HCV	5 (55.6%)	4 (44.4%)	9 (100%)
Te tjera	8 (100%)	0 (0.00%)	8 (100%)
Total	63 (60.58%)	41 (39.42%)	104 (100%)
Pearson chi2(3) = 5.7192 Pr = 0.126			

b) Mjekimi Simptomatik i komplikacioneve të cirrozës

Diuretikët, albumina dhe beta-blokueset janë përdorur tek pacientët me ascit. Paracenteza abdominale është kryer tek të gjithë pacientët që nuk kanë patur ulje të likidit ascitik nga trajtimi farmakologjik. Laktuloza dhe antibiotikët intestinalë janë përdorur tek pacientët me encefalopati hepatike. Për pacientët me HCC është kërkuar trajtim specifik kirurgjikal si dhe onkologjik. Nga pacientët cirrotike me etiologji etilike 34 (51%) janë mjekuar me steroide.

c) Mjekimi antiviral

Për sa i përket trajtimit antiviral, pacientët me infeksion nga HBV 19 % janë trajtuar me tenofovir, në këta pacientë HBV DNA nuk ka qenë e njohur në momentin e shtrimit. Njëmbëdhjetë (34%) pacientë HBsAg pozitive kanë raportuar terapi të mëparshme me lamivudinë, pa asnjë terapi antivirale në shtrim, 47% të pacientëve nuk raportojnë mjekim antiviral.

Për infeksionin nga HCV nga 13 pacientë, 9 prej tyre (70%) ishin HCV-RNA pozitiv nga të cilët 6/13 (46%) janë diagnostikuar për herë të parë, asnjëherë të trajtuar, 3/13 pacientë (38%) ishin pjesë e terapive të mëparëshme (Sofosbuvir dhe Ribavirine), kurse 4/13 (31%) pacientët e mbetur ishin HCV-RNA negativ të trajtuar në mënyrë efikase me Sofosbuvir, Ledipasvir dhe Ribavirine në fazën cirrotike të sëmundjes së mëlçisë.

Diskutim

Të dhënat e mbledhura në këtë studim mund të konsiderohen si përfaqësuese në rang kombëtar pasi klinika i gastroenterologjisë dhe hepatologjisë ku janë mbledhur këto të dhëna është e vetmja klinikë e nivelit të tretë në Shqipëri. Pacientët e shtruar në këtë klinikë vijnë nga e gjithë Shqipëria. Mbledhja e të dhënave në mënyrë konsektive për një vit ka vlerë përfaqësuese për të krahasuar format klinike, etiologjike dhe të trajtimit të cirrozës në Shqipëri në krahasim me vendet e tjera europiane. Duhet nënvizuar se këto prevalenca të paraqitura në këtë studim tregojnë vetëm peshën e faktorëve etiologjikë në sëmundjen e rëndë të heparit në Shqipëri dhe jo të gjithë profilin etiologjik të hepatopatisë, pasi të gjithë pacientët e shtruar ishin në stad të avancuar të sëmundjes.

Edhe pse Shqipëria vendosej në 2016 si vendi i dytë në Europë për përdorimin më të ulët të alkoolit, të dhënat e sotme mund të jenë të ndryshme krahasuar me të shkuarën pasi disponibiliteti i përdorimit të superalkoolikëve si dhe sfondi ekonomik kanë qënë shumë më të ulët krahasuar me sot. Gjithsesi konsumimi i alkoolit për grupmoshat nga 18-54 vjeç është raportuar me një trend rritës vitet e fundit.⁽⁷⁾ Etiologjia alkoolike predominon krahasuar me të gjithë etiologjitë e tjera tek pacientët e shtruar me cirrozë të avancuar të mëlçisë pasi peshën më të madhe etiologjike gjatë kësaj periudhe e mbante abuzimi i alkoolit (më shumë se 3 gota alkool: birrë, verë, apo pije superalkoolike në ditë) për një periudhë mesatare prej rreth 20 vitesh.

Në studimin tonë, infeksioni HBV mbetet në vlera shumë të larta si përgjegjës për dëmtimin e heparit, krahasimisht me vende si Italia apo vende të tjera të Europës perëndimore. ^(8,9) Prevalenca e infeksionit nga HBV në etiologjinë e cirrozës së avancuar në këtë studim është 30% nga të cilët 31% prezantonin si kofaktor etiologjik dhe abuzim alkooli.

Prevalenca e infeksionit nga HCV është më e vogël (10%) se ajo e infeksionit nga HBV, nga të cilët dhe në këtë rast 30% e pacientëve me infeksion nga HCV prezantonin si kofaktor, bashkë me HCV edhe abuzimin alkoolik.

Siç raportohet edhe në literaturë, diagnoza e cirrozës së heparit është e influencuar nga ndërthurja e agjentit etiologjik dhe faktorëve të pacientit si dhe nga ndërthurja e agjentëve etiologjikë të ndryshëm në të njejtin individ. Sipas një studimi raste kontroll (të kryer në Shqipëri) OR (odds ratio) për cirrozën hepatike është respektivisht 2.4 (CI 95% 1.3-4.4) për konsumimin ditor të alkoolit në sasi më të madhe se 67g dhe 2.3 (CI 95% 1-11.8) për një kohë të konsumimit ditor më të madhe se 20 vite; 52.7 (CI 95% 22.7-122) për pozitivitetin serologjik të HBsAg, 26.2 (CI 95% 3.1-221) për pozitivitetin serologjik të anti-HDV si dhe 26.9 (CI 95% 4.9- 147) për pozitivitetin serologjik të anti-HCV (10). Një “bias” në vlerësimin e prevalencave të faktorëve etiologjik është për sa i përket infeksionit delta (HDV) pasi rreth 87% e pacientëve HBsAg pozitiv nuk ishin testuar për infeksionin delta. Siç raportohet dhe në literaturë, në klinikat e hepatologjisë prevalenca e infeksionit delta është 16.4% (95% CI 14.6–18.6) tek pacientët HBsAg pozitiv, me një range nga 3% në pacientët Amerikanë deri në 19.5% në pacientët europianë HBsAg pozitiv (12). Sipas studimit tonë në qendrën e Tiranës prevalenca rezulton të jetë 6%, sigurisht e nënvlerësuar si pasojë e mungesës së testimit serologjik anti-HDV (11).

Duhet nënvizuar fakti se diagnoza për herë të parë e cirrozës së avancuar të heparit është bërë në 66% të pacientëve me HCV dhe në 22% të pacientëve me etiologji etilike. Kjo e dhënë demonstroi se infeksioni nga HCV është përgjithësisht i heshtur dhe shfaqet për herë të parë me simptoma të stadit të avancuar të dëmtimit hepatic, fakt i cili nënvizon rëndësinë e “screening” për HCV, përgjithësisht në popullatën që raporton faktorë risku për transmetimin e HCV ose thjesht në popullatën që paraqet transaminaza të alteruara (12,13). Identifikimi i infeksionit nga HCV në fazat asimptomatike, në stadet e fibrozës nga F0-F3, pa arritur akoma në cirrozë, pas një terapie antivirale me DAA pa efekte kolaterale të evidentuara çon në shërim të plotë (14,15). Për sa i përket faktorëve të riskut për infeksionin nga HCV në Shqipëri nuk ka të dhëna epidemiologjike në popullatë, por, transfuzionet e gjakut përpara vitit 1991, shtrime të shumta në spital, ndërhyrjet kirurgjikale si dhe toksikodipendenca e tatuzhet, duhen konsideruar faktorë risku për transmetimin dhe infektimin nga HCV (16-18).

Për sa i përket diagnostikimit, për herë të parë në fazë cirrotike të dëmtimit të heparit, në pacientë me infeksion nga HBV, vetëm 13% e pacientëve ishin diagnostikuar për herë të parë në stad cirrotik që tregon kujdes dhe njohuri më të mëdha për infeksionin nga HBV në Shqipëri krahasimisht me infeksionin nga HCV, si dhe një progresion më të shpejtë të infeksionit nga HBV krahasuar me infeksionin nga HCV pasi moshë mesatare e pacientëve me HBV ishte më e re krahasimisht me moshën mesatare të pacientëve me HCV (10,19).

Në Shqipëri, infeksioni nga HBV është shkaku kryesor i zhvillimit të HCC. Prevalenca e lartë e HCC tek pacientët me infeksion nga HBV në Shqipëri është një konfirmim indirekt që në një vend hiperendemic për infeksionin nga HBV si Shqipëria, formimi i HCC është përgjithësisht i lidhur me këtë etiologji (20-22). Në Itali dhe në shumë vende të tjera të zhvilluara industrialisht, hepatiti C është shkaku kryesor dhe më frekuent për zhvillimin e cirrozës hepatike dhe të HCC (19). Një reduktim të dukshëm prezanton prevalenca e cirrozës nga HBV në Itali krahasimisht me vitin 1980 edhe pse vitet e fundit ka patur një rritje si pasojë e emigracionit në Itali të personave që vinin nga vëndet me endemicitet të lartë për HBV (23,24). Pas përdorimit të medikamenteve të reja për hepatitin C vërehet se shkaku kryesor i cirrozës hepatike do të jetë në të ardhmen konsumi i pijeve alkoolike (25).

Treguesit joinvazive për vlerësimin e fibrozës hepatike (APRI dhe Fib4) për të gjitha etiologjitë kanë qenë të vlefshëm me diferenca në performancën e tyre në etiologji të ndryshme. Të gjithë pacientët kanë vlera të Fib4>3.5 dhe APRI>1.5 kanë një dëmtim të rëndë të heparit (26-28). Gjithsesi APRI dhe Fib4 nuk ishin tregues me performancë të kënaqshme në studimin tonë, sepse diagnostikuan vetëm 39% dhe 67% të cirrozës respektivisht në të sëmurë me diagnozë klinike të cirrozës. Gjithashtu APRI dhe Fib4 nuk ishin tregues me performancë të kënaqshme për të parashikuar komplikacionet e cirrozës hepatike, specifikisht të ascitit, encefalopatisë, hemorragjisë varikoze dhe formimit të HCC (29).

Për sa i përket terapisë të infeksionit nga HBV/HCV, pacientëve me cirrozë i jepet prioriteti maksimal për trajtimin antiviral pasi pastrimi nga virusi në infeksionin nga HCV dhe mungesa e ngarkesës virale në serum në infeksionin nga HBV, kanë një ndikim shumë të rëndësishëm për të ulur ose ndaluar progresionin e sëmundjes hepatike dhe për të nxitur potencialisht regresionin e fibrozës së heparit në një pjesë të pacientëve në stade fillestare të cirrozës së heparit (14,30)

Mjekimi i cirrozës hepatike HBV pozitive është absolutisht i indikuar pavarësisht nga niveli sasi i HBV DNA. Një pjesë e konsiderueshme e pacientëve me cirrozë HBV, në këtë studim, kishin replikim viral aktiv sepse ishin pa mjekim ose me mjekim të mëparshëm me lamivudinë ndërsa tek ata që përdornin tenofovir nuk ishte i qartë efekti i tij në negativizimin e HBV DNA apo në përgjigjen e pacientit ndaj mjekimit. Kjo është një pikë shumë e rëndësishme që duhet konsiderur me shumë seriozitet sepse mjekimi korrekt i cirrozës hepatike kërkon antiviralë që zerojnë ngarkesën virale për të ulur probabilitetin e komplikacioneve të rëndësishme si hepatokarcinoma apo ndërlikime të tjera deri në insuficiencë hepatike apo hemorragji digjестive shpesh vdekjeprurëse (30).

Terapia e suksesshme me DAA (SVR) tek pacientët me HCV me cirrozë të kompensuar apo të dekompensuar është bashkëngjitur shpesh herë me një përmirësim të funksionit hepatic pas trajtimit me DAA. Sidoqoftë ky përmirësim nuk vihet re në 100% të rasteve që eliminon HCV në stadi të avancuar të cirrozës hepaticke. Progresioni i dëmtimit hepatic në stadiet finale nuk mund të ndalohej në disa pacientë me sëmundje të avancuar të mëlçisë, pasi siç thuhet këta pacientë kanë arritur “pikën e moskthimit” pavarësisht nga eliminimi viral. Në këta të sëmurë të mjekuar “me vonesë” progresioni i dëmtimit hepatic vazhdon dhe pas eliminimit të virusit HCV dhe kjo çon në avancim të hipertensionit portal dhe përkeqësim të funksionalitetit hepatic, zhvillim të HCC pavarësisht nga pastrimi viral i HCV nga terapia antivirale (15).

Konkluzione

Cirroza hepaticke e fazës së avancuar në Shqipëri ka si faktorë etiologjikë kryesorë abuzimin e alkoolit, infeksionin nga HBV, HCV e HDV, të vetëm apo të kombinuar midis tyre. Abuzimi me alkool është shkaktari kryesor i cirrozës në Shqipëri, gjë që kërkon një rritje të sensibilizimit për parandalimin e saj. Prania e konsiderueshme e HBV në cirrozën e avancuar sugjeron urgjencën e parandalimit të trasmetimit të infeksionit nga hepatiti B, nëpërmjet vaksinimit sidomos të personave që bashkëjetojnë me persona të infektuar dhe të popullsisë në përgjithësi sepse hepatiti B mbetet akoma endemik në Shqipëri. Screening për hepatitin C në grupe popullore me faktorë rreziku merr rëndësi të veçantë sidomos me prezencën e terapisë antivirale aktuale që eliminon totalisht virusin dhe sëmundjen e mëlçisë që aktualisht është terapi e mundshme për tu përdorur edhe në Shqipëri. Për mjekimin e formave të avancuara, mjekimi antiviral i hepatitit B dhe C duhet të jetë prioritet që në fazat e hepatopatisë kronike jo të avancuar, ndërsa duhet të jetë i detyrueshëm në fazat të avancuara të saj.

Referenca

1. Sherlock's Diseases of the Liver and Biliary System. 12th Edition Wiley Blackwell 2011: 103-120.
2. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006; 44:217-231.
3. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D.C., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. J Hepatol. 2013; 58:593–60
4. Mokdad A.A., Lopez A.D., Shahrzaz S. Liver cirrhosis mortality in 187 countries between 1980 and 2010: a systematic analysis. BMC Med. 2014;18,12:145.

5. Dati ISTAT <https://www.istat.it/it/files/2017/05/Report-cause-di-morte-2003-14.pdf>
6. Kondili LA, Vella S and PITER Collaborating Group .PITER: An ongoing nationwide study on the real-life impact of direct acting antiviral based treatment for chronic hepatitis C in Italy. Dig Liver Dis 2015;47:741-3.
7. Dokument ne institutin e shendetit publik Shqipetar (ISHP) e disponueshme ne: <http://www.ishp.gov.al/wp-content/uploads/2015/04/Raporti-ESPAD.pdf>
8. De Bac C, Clementi C, Duca F et al. Liver cirrhosis: epidemiological aspects in Italy Research in Virology 1997, 148, 139-142.
9. AISF EPIDEMIOLOGIA DELLE EPATOPATIE ACUTE E CRONICHE IN ITALIA di sponibile in https://www.webaisf.org/wp-content/uploads/2019/01/epidemiologia_-1.pdf
10. Kondili L.A, Tosti M.E, Szklo M, et al. The relationships of chronic hepatitis and cirrhosis to alcohol intake, hepatitis B and C, and delta virus infection: a case-control study in Albania. Epidemiology and Infection 1998; 121: 391–395.
11. Alexander J. Stockdale, Benno Kreuels, et al The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. Journal of Hepatology 2020; 73: 523–532.
12. Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C. Journal of Hepatology 2014; 61: S58–S68
13. WHO. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis, 2016-2021. Towards Ending Viral Hepatitis. 2016, World Health Organization. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/>
14. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series Journal of Hepatology 2020;73:1170-1218.
15. Quaranta MG, Ferrigno L, Monti M. et al Advanced liver disease outcomes after hepatitis C eradication by human immunodeficiency virus infection in PITER cohort Hepatology International 2020; 14:362–372
16. Zeuzem S Teuber G, Lee JH, et al Risk factors for the transmission of hepatitis C. J Hepatol 1996;24: Suppl:3-10.
17. A Mele, L Sagliocca, G Manzillo et al Risk factors for acute non-A, non-B hepatitis and their relationship to antibodies for hepatitis C virus: a case-control study. Am J Public Health. 1994;84:1640-3.
18. Spada E Mele A, Mariano A et al Risk factors for and incidence of acute hepatitis C after the achievement of blood supply safety in Italy: results from the national surveillance system. J Med Virol 2013;85:433-40

19. LIBRO BIANCO DELLA GASTROENTEROLOGIA ITALIANA 2011 disponibile in <https://webaigo.it/download/20180806175738.pdf>
20. Addolorato G, Abenavoli L, Dallio M et al Alcohol associated liver disease 2020: A clinical practice guideline by the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Digestive and Liver Disease. 2020;52: 374–391
21. Liu CJ, Kao JH. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: Epidemiology and pathogenic role of viral factors. J Chin Med Assoc 2007;70: 141-5.
22. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: An up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. World J Gastroenterol 2016;22: 7824-40
23. Kondili LA, Brunetto M.R, Maina A.M. et al. Clinical and molecular characterization of chronic hepatitis B in Albania: A country that is still highly endemic for HBV infection. J Med. Virology 2005;75:20-26. 79
24. Eurostat e disponueshme ne: <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/EDN-20190726-1> Accessed March 2020
25. Stroffolini T The changing pattern of hepatitis B virus infection over the past three decades in Italy. Dig Liver Dis 200; 37:622-7 .
26. Sebastiani G, Halfon P, Castera L et al Comparison of three algorithms of non-invasive markers of fibrosis in chronic hepatitis C. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:92–104
27. Sebastiani G, Vario A, Guido M et al Sequential algorithms combining non-invasive markers and biopsy for the assessment of liver fibrosis in chronic hepatitis B. World J Gastroenterol. 2007 Jan 28; 13: 525–531.
28. Sebastiani G. Non-invasive assessment of liver fibrosis in chronic liver diseases: Implementation in clinical practice and decisional algorithms. World J Gastroenterol. 2009 May 14; 15: 2190–2203
29. Kraja B, Mone I, Akshija I Predictors of esophageal varices and first variceal bleeding in liver cirrhosis patients. World J Gastroenterol. 2017; 14, 23: 4806–4814.
30. Clinical practice Guideliness on the management of hepatitis B virus infection. Journal of Hepatology 2017; 67:370-398