

## PROVOCĂRI ȘI SOLUȚII ÎN MEDICINA INTERNĂ DE ASTĂZI

Romeo-Gabriel Mihăilă

Decembrie 2014

În vastul domeniu al medicinei interne există numeroase dezbateri, care constituie în același timp provocări, referitoare la mecanismele fiziopatologice, diagnosticul și tratamentul diferitelor afecțiuni, care impun găsirea de soluții, care să se reflecte în final în îmbunătățirea rezultatelor terapeutice.

În domeniul fiziopatologiei am realizat studii privind rolul citokinelor și cel al eritropoietinei în hepatopatiile cronice. Se știe că în afară de efectul antiapoptotic și proangiogenic, eritropoietina poate inhiba nivelul seric al IL-6 și al TNF-alpha, la nivel sistemic și paracrin, dar efectele ei asupra ficatului au fost mai puțin studiate. Dozând citokinele proinflamatorii și eritropoietina la un grup de 96 de pacienți am constatat că cei infectați cronic cu virusul hepatitic C au nivele semnificativ mai mari de IL-6, IL-8 și mai mari, dar nesemnificativ, de TNF-alpha, comparativ cu cei neinfecțiați. Și nivelele serice ale eritropoietinei au fost semnificativ mai mari la cei infectați cu virusul hepatitic C față de subiecții sănătoși, creștere care ar putea fi reactivă față de procesul inflamator hepatic. Se poate specula că în absența creșterii nivelului eritropoietinei nivelele serice ale citokinelor proinflamatorii hepatice ar fi fost mai mari. Faptul că cele 3 citokine proinflamatorii hepatice au nivele serice semnificativ mai mari și eritropoietina nivele semnificativ mai mici la pacienții infectați cronic cu virusul hepatitic C și cu insuficiență renală cronică în program cronic de hemodializă față de pacienții infectați cronic cu virusul hepatitic C și fără insuficiență renală, poate pleda pentru un posibil efect antiinflamator al eritropoietinei, în afara scăderii ei datorate insuficienței renale cronice (deși pacienții făceau tratament substitutiv cu 5000 IU de eritropoietină alpha recombinantă pe săptămână). Într-un alt studiu care a inclus 78 de pacienți spitalizați, nivelul seric al eritropoietinei a fost semnificativ mai mare la pacienții cu steatoză și la cei cu steatohepatită nonalcoolică, față de martorii sănătoși, în timp ce nivelele serice de IL-6 și TNF-alpha ale celor cu steatoză hepatică, dar nu și ale celor cu steatohepatită nonalcoolică, au fost semnificativ mai mari față de martori. Constatările noastre pledează pentru un posibil efect antiinflamator al eritropoietinei în steatohepatita nonalcoolică.

Tratamentul hepatopatiilor cronice a fost un alt obiectiv al cercetărilor mele. Într-un studiu multicentric randomizat care a inclus 87 de pacienți cu steatohepatită nonalcoolică, am constatat că la grupul dislipidemic, tratat cu lovastatin, transaminazele și colesterolemia au scăzut semnificativ după o lună și după 2 luni, iar scorul APRI (care evaluează noninvaziv fibroza hepatică) – după 2 luni de tratament. La grupul fără dislipidemie, tratat cu pentoxifilin, transaminazele au scăzut semnificativ după o lună, iar indexul Forns – după 2 luni de tratament. Scăderea markerilor noninvazivi de explorare a fibrozei hepatice la pacienții cu steatohepatită nonalcoolică sub tratament cu lovastatin sau pentoxifilin este un argument nu numai pentru efectele pleiotrope benefice ale acestor medicamente asupra testelor biochimice hepatice, ci și asupra histologiei hepatice, constatare importantă având în vedere că majoritatea pacienților au refuzat propunerea efectuării primei biopsii hepatice, și cu atât mai mult pe a doua (pentru studiul dinamicii arhitecturii hepatice).

Statinele nu inhibă doar sinteza de colesterol, ci și procesele de geranyl-geranylare. Studii experimentale au sugerat că o proteină geranyl-geranilată este implicată în replicarea virusului hepatitic C. Într-un studiu multicentric randomizat care a inclus 101 pacienți, noi am constatat că 58,54% dintre cei cu hepatită cronică virală C, care au terminat terapia cu interferon pegylat și ribavirină, care aveau citoliză hepatică și ARN-ul virusului hepatitic C prezent în sânge la includerea în studiu, au prezentat scăderi semnificative ale viremiei după 3 luni de tratament cu

simvastatin 20 mg/zi. În plus, la ei au scăzut semnificativ și colesterolemia și fosfataza alcalină serică după o lună și 2 luni de tratament cu simvastatin. Statina a fost, în general, bine tolerată, fără efecte adverse majore. Într-un alt studiu multicentric randomizat care a inclus 99 de pacienți cu hepatită cronică virală C care aveau viremie detectabilă, aceasta a scăzut la 63.64% dintre ei după 4 săptămâni de tratament cu lovastatin (20 mg/zi) sau fluvastatin (40 mg/zi). La întregul lot de pacienți, scăderea viremiei a fost semnificativă statistic. În plus, lovastatinul a produs o scădere semnificativă a nivelelor serice de IL-6 și TNF-alpha, iar fluvastatinul a nivelelor de IL-6, IL-8 și TNF-alfa, scădere care a fost mai importantă față de cea produsă de lovastatin. În schimb, scăderea semnificativă a nivelelor serice de bilirubină directă și de fosfatază alcalină după 4 săptămâni de terapie cu lovastatin pledează pentru un efect anticolestatic al acestei statine.

Cercetările noastre privind efectele pleiotrope ale statinelor în hepatita cronică virală C au fost continuate de diferiți cercetători din lumea întreagă și au fost publicate de mine într-o sinteză din literatură, din care amintim rezultatele unui colectiv japonez, care a asociat la interefron pegylat și ribavirină pitavastatina și acidul eicosapentaenoic (care poate suprima expresia receptorului lipoproteinelor cu densitate mică, necesar pentru intrarea virusului hepatitic C în hepatocit), și care a dus la o rată mai mare de răspuns virusologic susținut față de terapia standard.

Un alt obiectiv al cercetărilor mele este studiul riscului trombotic în hepatopatiile cronice. Într-un studiu multicentric observațional care a inclus 215 pacienți cu hepatocarcinom, am constatat că peste o treime dintre pacienți aveau tromboze venoase în trecut sau în momentul studiului. Cea mai frecventă localizare a constituit-o cea portală. Riscul trombotic nu s-a corelat cu volumul trombocitar mediu sau cu alți indici trombocitari, dar s-a corelat direct cu numărul de trombocite. Evenimentele trombotice nu s-au corelat cu scorul de risc trombotic (propus de Khorana AA și col) sau cu indicii trombocitari. Numărul mic de megacariocite și nivelul scăzut de trombopoietină explică această lipsă de corelație. Disfuncțiile proceselor de coagulare, fibrinoliză și hemostază și efectele tumorale directe sunt implicate în evenimentele trombotice ale acestor pacienți și pot agrava evoluția bolii și, uneori, stabilesc prognosticul. De aceea, profilaxia lor trebuie luată în discuție în fiecare caz și oportunitatea ei trebuie analizată în funcție de particularitățile și riscurile individuale.

Noi am analizat riscul trombotic și la pacienții cu trombocitopenie imună primară. Într-un studiu pilot, am constatat că ei au un peak al generării trombinei semnificativ mai mare față de martorii sănătoși. Cu cât vârsta pacienților era mai mică, peak-ul generării trombinei era mai mare. Cu cât numărul lor de trombocite era mai mic, peak-ul generării trombinei era mai mare – unul dintre motivele care explică faptul că accidentele hemoragice sunt rare la ei.

Teza face referiri și la sintezele din literatură elaborate de mine, referitoare la utilitatea analogilor receptorilor de trombopoietină în hepatita cronică virală C, tulburările metabolismului colesterolului și trigliceridelor în hemopatiile maligne, rolul adjuvant al statinelor în tratamentul hemopatiilor maligne și o încercare de răspuns la întrebarea dacă resveratrolul ar putea constitui un medicament util pentru aceeași categorie de afecțiuni. Teza conține și câteva prezentări de cazuri rare, de afecțiuni asociate grave sau cu evoluție particulară, care constituie o altă constatăre a preocupărilor mele.