

Εργαστηριακός έλεγχος ηπατικών νοσημάτων.

Σπύρος Π. Ντουράκης,
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας
Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική,
Ιπποκράτειο ΓΠΝΑ, Αθήνα

1. Ο συνήθης εργαστηριακός έλεγχος

Ο συνήθης εργαστηριακός έλεγχος του ήπατος και των χοληφόρων περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της χολερυθρίνης, των αμινοτρανσφερασών, της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και υπό την ευρεία έννοια της γ-γλουταμινικής τρανσπεπτιδάσης (γ-GT) ή της 5'-νουκλεοτιδάσης (5'-N) (1). Ο έλεγχος αυτός, αν και στερείται ευαισθησίας και ειδικότητας και δεν εκφράζει την ηπατοκυτταρική λειτουργία αλλά τη βλάβη των ηπατοκυττάρων ή/και του επιθηλίου των χοληφόρων (liver function tests ή καλύτερα liver injury tests), χρησιμοποιείται ευρέως για τη διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με ή χωρίς θεραπεία (2). Ο εκτενέστερος εργαστηριακός έλεγχος του ήπατος περιλαμβάνει την εξέταση της συνθετικής ικανότητας (μέτρηση της λευκωματίνης του ορού και του χρόνου προθρομβίνης), την αναζήτηση αντιγόνων ή/και αντισωμάτων των ιογενών ηπατιτίδων, αυτοαντισωμάτων, διαταραχών των ανοσοσφαιρινών κλπ.

1.1. Χολερυθρίνη

Η χολερυθρίνη σχηματίζεται στο δικτυο-ενδοθηλιακό σύστημα κατά την διάσπαση των μορίων της αιμοσφαιρίνης, που απελευθερώνονται από τα γηράσκοντα ερυθρά αιμοσφαίρια (3). Η χολερυθρίνη μεταφέρεται συνδεδεμένη με λευκωματίνη (έμμεσο κλάσμα) στο ήπαρ και εντός των ηπατοκυττάρων συνδέεται με γλυκουρονικά μόρια με τη δράση της γλυκουρονικής τρανσφεράσης, σχηματίζοντας μονο- και δι-γλυκουρονίδια (άμεσο κλάσμα) που απεκκρίνονται στο χοληφόρο σύστημα και μεταβολίζονται σε ουροχολινογόνο από τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου. Ποσοστό του ουραχολινογόνου απορροφάται και μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας προσλαμβάνεται από το ήπαρ και απεκκρίνεται στα χοληφόρα. Από τον προσδιορισμό της χολερυθρίνης στον ορό, με την αντίδραση van den Bergh, προκύπτουν δυο κλάσματά της, η έμμεση (μη συνδεδεμένη) και η άμεση (συνδεδεμένη με γλυκουρονικά) χολερυθρίνη. Η έμμεση χολερυθρίνη είναι αδιάλυτη στο ύδωρ, κυκλοφορεί στο πλάσμα συνδεδεμένη με λευκωματίνη και για τον λόγο αυτό δεν απεκκρίνεται από τους νεφρούς και δεν ανιχνεύεται στα ούρα. Αντιθέτως, η άμεση χολερυθρίνη είναι διαλυτή στο ύδωρ, απεκκρίνεται από τους νεφρούς και ανιχνεύεται στα ούρα, όταν οι τιμές της στο πλάσμα αυξάνονται. Ένα μέρος της άμεσης χολερυθρίνης συνδέεται και με λευκωματίνη (κλάσμα δ) και δεν διηθείται από τους νεφρούς. Έτσι εξηγούνται, αφενός μεν οι περιπτώσεις ασθενών με ηπατική νόσο και άμεση υπερχολερυθριναιμία χωρίς την παρουσία χολερυθρίνης στα ούρα και αφετέρου το φαινόμενο, κατά την αποδρομή ηπατικής νόσου, να υποχωρεί η χολερυθρινουρία πριν από την υπερχολερυθριναιμία (4,5). Δεδομένου ότι η χολερυθρινουρία προηγείται της εμφάνισης του ικτέρου, η κλινική της σημασία περιορίζεται σε περιπτώσεις

ασθενών με φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη χολερυθρίνη ορού και για τον αποκλεισμό της έμμεσης υπερχολερυθριναιμίας (4). Το ουροχολινογόνο των ούρων εξαφανίζεται στον αποφρακτικό ίκτερο, ενώ είναι αυξημένο στον αιμολυτικό ίκτερο.

Οι φυσιολογικές τιμές της ολικής (άμεσης+έμμεσης) χολερυθρίνης στον ορό είναι 0.2-0.9 mg/100 ml και της άμεσης 0.1-0.4 mg/100 ml. Η υπερχολερυθριναιμία (> 2,5 mg/dl), εκδηλώνεται κλινικά με κίτρινη χροιά του δέρματος και των επιπεφυκώτων (ίκτερος), εφόσον ο φωτισμός είναι επαρκής και δεν συνυπάρχει αναιμία. Είναι δύσκολη η κλινική εκτίμηση του ικτέρου στους οιδηματικούς, στους μελαμψούς και στους έγχρωμους ασθενείς. Η υπερχολερυθριναιμία μπορεί να είναι καθ' υπεροχήν έμμεση ή καθ' υπεροχήν άμεση.

Η έμμεση υπερχολερυθριναιμία είναι δυνατόν να οφείλεται είτε σε αυξημένη παραγωγή χολερυθρίνης, είτε σε ανεπαρκή πρόσληψή της από τα ηπατοκύτταρα, είτε τέλος σε ανεπαρκή σύζευξή της εντός των ηπατοκυττάρων με γλυκουρονίδια. Αυξημένη παραγωγή χολερυθρίνης παρατηρείται σε περιπτώσεις ενδοαγγειακής ή εξωαγγειακής αιμόλυσης, μη δραστικής ερυθροποίησης (ενδομυελική καταστροφή των ερυθροβλαστών σε χρόνια αιμολυτικά σύνδρομα ή μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη βιταμίνης B12 και φιλικού οξέος) και απορρόφησης αιματωμάτων ή αιμορραγικών εμφράκτων. Ανεπαρκής πρόσληψη της χολερυθρίνης από τα ηπατοκύτταρα παρατηρείται στο σύνδρομο Gilbert (οικογενής έμμεση υπερχολερυθριναιμία) και ως συνέπεια λήψης φαρμάκων όπως π.χ. ριφαμπικίνης. Ανεπαρκής σύζευξη της χολερυθρίνης λόγω ανεπάρκειας της γλυκουρονικής μεταφοράς, άλλοτε άλλης βαρύτητας, συμβαίνει επί του συνδρόμου Gilbert (μερική, επί του σπάνιου συνδρόμου Crigler - Najjar (τύποι I και II) καθώς και επί του ικτέρου των νεογνών (εκδηλώνεται από τη 2η-6η ημέρα και μπορεί να επιδεινωθεί με τη χορήγηση φαρμάκων όπως βιταμίνη K1). Εξάλλου, αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης μπορεί να διαπιστωθεί σε θηλασμό, σε παρατεταμένη νηστεία (μικρότερη από το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής - <2ΧΑΦΤ) και σε σπαιμία.

Σε περιπτώσεις συγγενούς έμμεσης υπερχολερυθριναιμίας (συνδρόμου Gilbert), ο αιματοκρίτης, τα δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ) και η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH) είναι φυσιολογικά, δεν υπάρχει σπληνομεγαλία, ενώ η χολερυθρίνη αυξάνει (διπλασιάζεται αλλά παραμένει < 6 mg/dl) με τη δοκιμασία της νηστείας που όμως δεν απαιτείται στις συνήθεις περιπτώσεις. Το σύνδρομο Gilbert αποτελεί τη συχνότερη αιτία έμμεσης υπερχολερυθριναιμίας (περίπου 6% του γενικού πληθυσμού). Το σύνδρομο είναι καλοήθους πρόγνωσης και τα άτομα δεν απαιτούν παρακολούθηση. Σε σύνδρομο Griggler - Najjar τύπου I (ολική έλλειψη της γλυκουρονικής μεταφοράς) η αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης είναι 20-45 mg/dl, ενώ στον τύπου II (μερική έλλειψη) 6-20 mg/dl.

Σε αιμολυτικά σύνδρομα, τα ΔΕΚ και η LDH είναι

αυξημένα, οι απτοσφαιρίνες μειωμένες μέχρι εξαφανίσεως και ο αιματοκρίτης μειωμένος στις μη αντιρροπούμενες από την μυελική παραγωγή περιπτώσεις. Σε περιπτώσεις ενδοαγγειακής αιμόλυσεως συνυπάρχει αιμοσφαιριναιμία και αιμοσφαιρινουρία.

Χαρακτηριστική είναι και η μορφολογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων του αίματος. Σε χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες, η ολική χολερυθρίνη δεν υπερβαίνει τα 5 mg/dl, εφόσον δεν συνυπάρχει ηπατοπάθεια. Σε ασθενείς με χρόνια αιμολυτική αναιμία (π.χ. αιμοσφαιρινοπάθεια, οικογενής σφαιροκυτταρικός ίκτερος κλπ) διαπιστώνεται σπληνομεγαλία. Η μη δραστική ερυθροποίηση προκαλεί ενδομυελική καταστροφή των ερυθροβλαστών και χαρακτηρίζεται από χαμηλά ΔΕΚ και αυξημένη LDH. Η μορφολογία των εμμόρφων συστατικών του αίματος και του μυελού των οστών είναι χαρακτηριστική. Η ολική χολερυθρίνη δεν υπερβαίνει τα 4 mg/dl, εφόσον δεν συνυπάρχει ηπατοπάθεια.

Άμεση υπερχολερυθριναιμία παρατηρείται σε ποικίλα νοσήματα του ήπατος (ηπατοκυτταρικός ίκτερος σε οξείες και χρόνιες ηπατίτιδες, ενδοηπατική χολόσταση) και του χοληφόρου συστήματος (εξωηπατική χολόσταση). Στην ενδοηπατική και εξωηπατική χολόσταση η τιμή της άμεσης χολερυθρίνης είναι μεγαλύτερη του 80% της συνολικής, ενώ στον ηπατοκυτταρικό ίκτερο είναι απλώς μεγαλύτερη της τιμής της έμμεσης χολερυθρίνης. Η τιμή της χολερυθρίνης δεν είναι χρήσιμη για την διαφορική διάγνωση μεταξύ ενδοηπατικής και εξωηπατικής χολόστασης, ούτε αποτελεί ικανοποιητικό προγνωστικό δείκτη σε οξείες ηπατοπάθειες. Αντιθέτως, είναι χρήσιμη προγνωστικώς σε χρόνιες ηπατοπάθειες, όπως στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση (3,6,7). Μεμονωμένη αύξηση της άμεσης χολερυθρίνης (3-15 mg/dl), με φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες και ALP, παρατηρείται στα οικογενή σύνδρομα Dubin-Johnson και Rotor (2).

Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η χολερυθρίνη (με υπεροχή της άμεσης ή έμμεσης) μπορεί να αυξηθεί λόγω ηπατικής συμφορήσεως ή/και πνευμονικών εμφράκτων. Η ALP είναι φυσιολογική ή λίγο αυξημένη (<2ΧΑΦΤ) και οι αμινοτρανσφεράσες αυξημένες σε άλλοτε άλλο βαθμό (συνήθως <200 IU/l).

Σε εγκυμονούσα γυναίκα η εκδήλωση ικτέρου μπορεί να εντάσσεται στα πλαίσια υπερεμεσίας της κύησης (συνοδεύεται από μικρές αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών), τοξιναιμίας της κύησης, οξέως λιπώδους ήπατος (συνυπάρχει μεγάλη αύξηση των αμινοτρανσφερασών) ή καλοήθους χολόστασης της κύησης (συνυπάρχει αύξηση της ALP). Η χολόσταση της κύησης έχει καλοήγη πρόγνωση και υποτροπιάζει στις επόμενες εγκυμονούσες. Το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης απαιτεί έγκαιρη διακοπή της κύησης, αλλά δεν υποτροπιάζει στις επόμενες εγκυμονούσες. Η τοξιναιμία της κύησης μπορεί να επιπλακεί από το σύνδρομο HELP (αύξηση αμινοτρανσφερασών,

μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και θρομβοπενία).

1.2. Αμινοτρανσφεράσες

Οι αμινοτρανσφεράσες είναι ένζυμα που καταλύουν την αντίδραση της τρανσαμίωσης αμινοξέων και κατά την οποία συμβαίνει μεταφορά μίας αμινομάδας από ένα αμινοξύ σε ένα κετοξύ. Οι αμινοτρανσφεράσες (παλαιότερα τρανσαμινάσες) του ορού είναι η ασπαρτική (AST ή οξαλοξική τρανσαμινάση - SGOT) και η αλανινική (ALT ή πυροσταφυλική τρανσαμινάση - SGPT) και συνιστούν δείκτες ηπατοκυτταρικής νέκρωσης (κυτταρόλυσης) σε οξείες και χρόνιες ηπατοπάθειες (ΦΤ 5-40 U/L) (8).

Η AST είναι ένζυμο το οποίο ευρίσκεται σε διάφορους ιστούς όπως καρδιά, σκελετικοί μύες, νεφροί, εγκέφαλος και ήπαρ και τα επίπεδά της στον ορό αυξάνονται χαρακτηριστικώς σε νοσήματα της καρδιάς και των μυών. Εντός των ηπατοκυττάρων, η AST εντοπίζεται τόσο στα μιτοχόνδρια όσο και στο κυτταρόπλασμα (4,9). Η ALT είναι ένζυμο το οποίο ευρίσκεται κυρίως στο ήπαρ. Σε πολύ μικρότερο ποσοστό ανευρίσκεται στην καρδιά, μύες, νεφρούς και ερυθρά αιμοσφαίρια. Εντός των ηπατοκυττάρων, η ALT ανευρίσκεται μόνο στο κυτταρόπλασμα και αποτελεί δείκτη ηπατοκυτταρικής βλάβης ειδικότερο από την AST.

Οι αμινοτρανσφεράσες αυξάνουν και σε μη ηπατικές παθήσεις όπως μετά από μυική άσκηση, σε μυοσίτιδες, σε ραβδομύωση, σε θερμοπληξία, σε μολυβδίαση, σε προεκλαμψία, σε λευχαιμίες, σε παγκρεατίτιδα, σε έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε έμφρακτο (των πνευμόνων, του εγκεφάλου, του νεφρού ή του εντέρου), σε αιμόλυση, σε διαβητική οξέωση κλπ. (10). Στις περιπτώσεις αυτές, προεξάρχει η αύξηση της AST, σε αντίθεση με την προεξάρχουσα αύξηση της ALT στις ηπατοκυτταρικές βλάβες. Εξάλλου, μετά από μυική άσκηση, με μυοσίτιδες και σε ραβδομύωση συχνά παρατηρείται αύξηση και των μελών μυικών ενζύμων (κρεατινο-φωσφοκινάση-CPK, LDH, αλδολάση). Σε σπάνιες περιπτώσεις, η αύξηση των αμινοτρανσφερασών δεν εκφράζει αυξημένη κυτταρόλυση κάποιου οργάνου, αλλά οφείλεται σε σχηματισμό συμπλόκων που διαφεύγουν την αποδόμηση.

Τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών στον ορό δεν αποτελούν σημαντικό δείκτη της βαρύτητας της υποκείμενης ιστολογικής βλάβης ούτε της πρόγνωσης της ηπατικής νόσου. Ωστόσο, διαδοχικές μετρήσεις είναι χρήσιμες για την παρακολούθηση της εξέλιξης της ηπατικής νόσου.

1.3 Αλκαλική Φωσφάταση

Η ALP συνιστά ομάδα ισοενζύμων τα οποία καταλύουν την υδρόλυση φωσφορικών εστέρων σε αλκαλικό pH και ευρίσκονται σε ποικίλους ιστούς (ήπαρ, οστά, νεφροί, πλακούντας, λευκοκύτταρα και διάφορα νεοπλασμάτα). Ο προσδιορισμός της ALP στον ορό πραγματοποιείται με ποικίλες μεθόδους. Η αξιολόγηση των μεταβολών των επιπέδων της στον ορό πρέπει να γίνεται με προσοχή, αφού η μέθοδος προσδιορισμού, συχνά, δεν είναι η ίδια κάθε φορά.

Σε υγιή άτομα, το μεγαλύτερο ποσοστό της κυκλοφορούσας στον ορό ALP προέρχεται από το ήπαρ και τα οστά. Μικρές αυξήσεις της ALP μπορεί να μην έχουν κλινική σημασία. Σε άτομα με ομάδα αίματος B ή O παρατηρείται αύξηση του εντερικού ισοενζύμου μετά από γεύμα πλούσιο σε λιπαρά (γι' αυτό η μέτρηση της ALP πρέπει να γίνεται μετά από 12ωρη νηστεία). Εξάλλου, η φυσιολογική τιμή της ALP στον ορό ποικίλλει με την ηλικία αφού είναι υψηλότερη στην παιδική και εφηβική ηλικία (οστική ανάπτυξη), χαμηλότερη στη μέση και υψηλότερη στην προχωρημένη. Ποικίλλει επίσης αναλόγως του φύλου αφού είναι υψηλότερη στους μεσήλικες άνδρες, συγκριτικώς με τις γυναίκες, αλλά αντίστοιχα χαμηλότερη στους υπερήλικες άνδρες. Επίσης, άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την τιμή της ALP είναι το σωματικό βάρος, το ύψος, το κάπνισμα και σπανίως η γενετική προδιάθεση. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρατηρείται αύξηση της ALP (το πλακουντιακό ισοένζυμο) έως και 2ΧΑΦΤ (4).

Στο ήπαρ, η ALP ανευρίσκεται στο κυτταρόπλασμα και κυρίως στην κυτταρική μεμβράνη των ηπατικών κολποειδών και χοληφόρων τριχοειδών. Στις ηπατοπάθειες, η αύξηση της ALP στον ορό είναι απότοκος αυξημένης παραγωγής και απελευθέρωσης της, παρά δυσχέρειας στην απέκκρισή της στο χοληφόρο σύστημα (11).

Η ALP (ΦΤ 50-133 U/L), είναι αυξημένη σε παθήσεις του ήπατος και των χοληφόρων, σε αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα (νόσος Paget, σωματική ανάπτυξη, οστεομαλακία, οστεοβλαστικές οστικές μεταστάσεις), στην κύηση και σε μη μεταστατικά νεοπλασμάτα (νόσος του Hodgkin, λέμφωμα μη-Hodgkin, υπερνέφρωμα) ως παρανεοπλασματική εκδήλωση (ισοένζυμο Regan παρόμοιο με το πλακουντιακό κλάσμα). Οι μεγαλύτερες αυξήσεις της ALP (>3ΧΑΦΤ) παρατηρούνται σε ασθενείς με χολική απόφραξη (ενδοηπατική ή εξωηπατική) και σε ασθενείς με ηπατικές διηθήσεις (κυρίως πρωτοπαθή ή μεταστατικά νεοπλασμάτα, αποστήματα, αμυλοείδωση, κοκκιωματώδεις νόσους). Οι χωροκατακτητικές εξεργασίες του ήπατος θεωρείται πως προκαλούν εντοπισμένες εστίες χολικής απόφραξης, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ALP. Η τιμή της ALP δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διαφορική διάγνωση μεταξύ χολικής απόφραξης και νεοπλασμάτων ή μεταξύ ενδοηπατικής και εξωηπατικής χολικής απόφραξης. Η ALP είναι φυσιολογική στις απλές κύστες του ήπατος και στα αιμαγγείωματα.

Με την βοήθεια μονοκλωνικών αντισωμάτων είναι δυνατή η διάκριση των διαφόρων ισοενζύμων της ALP (12). Η διαφορική διάγνωση μεταξύ των αιτιών αυξήσεως της ALP γίνεται με την ηλεκτροφόρηση των ισοενζύμων της. Όμως, στην κλινική πράξη, σε ασθενή με αυξημένη ALP προσδιορίζουμε τη γ-GT ή την 5'-N (χολοστατικά ένζυμα). Εφόσον είναι αυξημένα, πρόκειται για νόσο του ήπατος ή των χοληφόρων.

Σε περιπτώσεις χολικής απόφραξης η άνοδος των επιπέδων της ALP στον ορό μπορεί να καθυστερήσει

κατά 24-48 ώρες, δεδομένου ότι απαιτείται de novo παραγωγή ενζύμου. Ομοίως, η πτώση της τιμής της ALP, μετά τη λύση της χολικής απόφραξης, μπορεί να καθυστερήσει αρκετά, λόγω του μακρού (περίπου 1 εβδομάδα) χρόνου ημίσειας ζωής του ενζύμου (1,2).

Χαμηλές τιμές της ALP μπορεί να παρατηρηθούν επί υποθυρεοειδισμού, κακοήθους αναιμίας (Biermer), ανεπάρκειας ψευδαργύρου, συγγενούς υποφωσφατασίας και σε νόσο του Wilson (1,2).

2.3. γ-Γλουταμυλ-Τρανσεπιδάση

Η γ-γλουταμυλ-τρανσεπιδάση (γ-GT) είναι ένζυμο που καταλύει την αντίδραση μεταφοράς γλουταμυλ-ομάδων των πεπτιδίων σε άλλα αμινοξέα και ανευρίσκεται σε ποικίλους ιστούς (νεφροί, πάγκρεας, ήπαρ, σπλήνας, καρδία, πνεύμονες και εγκέφαλος). Εντός του ήπατος η γ-GT ανευρίσκεται τόσο στα ηπατοκύτταρα όσο και στα επιθηλιακά κύτταρα του χοληφόρου δένδρου (4).

Τα επίπεδα της γ-GT στον ορό ποικίλλουν αναλόγως με την ηλικία (αυξάνουν με την πάροδο) και το φύλο (είναι μεγαλύτερα στους άνδρες). Η γ-GT είναι ο πλέον ευαίσθητος διαγνωστικός δείκτης των παθήσεων του ήπατος και ιδιαίτερα των χοληφόρων, η δε δραστηριότητά της στον ορό σχετίζεται στενώς με την δραστηριότητα της ALP. Όμως, η ειδικότητά της είναι μικρή αφού, εκτός από τις παθήσεις του ήπατος και των χοληφόρων, ανευρίσκεται αυξημένη σε παγκρεατικές νόσους, σε έμφραγμα μυοκαρδίου, σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, σε νεφρική ανεπάρκεια, σε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, σε σακχαρώδη διαβήτη κ.ά. (13). Εξάλλου, η δραστηριότητα της γ-GT αυξάνεται με την λήψη αιθυλικής αλκοόλης (έχει προταθεί ως ευαίσθητος δείκτης αυξημένης κατανάλωσης), φαινοϋίνης, καρβαμαζεπίνης, ουαρφαρίνης κλπ. Όμως, το 1/3 περίπου των ατόμων που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης έχουν φυσιολογικές τιμές γ-GT (14).

Η κατ' εξοχήν κλινική αξία της γGT συνίσταται στον αποκλεισμό οστικής νόσου σε ασθενείς με αυξημένη ALP, δεδομένου ότι δεν ανευρίσκεται στα οστά (3). Ωστόσο, η χαμηλή ειδικότητά της την καθιστά λιγότερο χρήσιμη και προς την κατεύθυνση αυτή, σε σχέση με την 5'-N. Σε ασθενείς με καλοήγη υποτροπιάζοντα ίκτερο (νόσος του Summerskill) η γ-GT είναι χαρακτηριστικά χαμηλή, παρά την αυξημένη τιμή της ALP.

Σε περιπτώσεις ηπατικής διηθήσεως από λεμφώματα, λευχαιμίες, σαρκοειδωση, κοκκιωματώσεις, αμυλοειδωση και πρωτοπαθή ή μεταστατικά νεοπλασμάτα η αύξηση των ALP και γ-GT είναι >3 X APT, ενώ μπορεί να συνυπάρχει σημαντική αύξηση της LDH και της χολερυθρίνης.

2.4.5'-Νουκλεοσιδάση

Η τιμή της 5'-N ανευρίσκεται αυξημένη σχεδόν αποκλειστικώς στις ηπατοπάθειες αν και έχει διαπιστωθεί σε ποικίλους άλλους ιστούς (καρδία, εγκέφαλο, αγγεία, έντερο και πάγκρεας). Στο ήπαρ, εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα και στα λυσοσώματα και κυρίως στις κυτταρικές μεμβράνες των ηπατικών κολποειδών και των χοληφόρων τριχοειδών. Το ένζυμο

ανευρίσκεται αυξημένο στον ορό σε ενδοηπατική ή εξωηπατική χολόσταση και σε ηπατικές διηθήσεις, παράλληλως με την ALP. Σε περιπτώσεις οξείας χολικής απόφραξης, είναι περισσότερο ειδικός και λιγότερο ευαίσθητος δείκτης από την γ-GT (15). Στην κλινική πράξη χρησιμοποιείται, εκτός από τον καθορισμό της ηπατικής προέλευσης της αυξημένης ALP, στη διάγνωση πιθανής ηπατικής νόσου σε παιδιά και εγκυμονούσες γυναίκες, όπου η ALP είναι αυξημένη (4).

2. Οξεία Ηπατίτιδα

Σε οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη οποιασδήποτε αιτιολογίας, η αύξηση των αμινοτρανσφερασών είναι χαρακτηριστικώς > 10ΧΑΦΤ (>500IU), χωρίς να διαφέρει σημαντικά μεταξύ της AST και ALT. (Πίνακας 1). Η οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη μπορεί να είναι και ικτερική, όταν συνοδεύεται από αύξηση της χολερυθρίνης του ορού (με υπεροχή της άμεσης - συνδεδεμένης χολερυθρίνης) και χολερυθρινουρία. Στις περιπτώσεις αυτές οι αμινοτρανσφεράσες αυξάνονται πριν από την εκδήλωση του ίκτερου. Οι τιμές της ολικής χολερυθρίνης συνήθως είναι <20 mg/dl (ίση περίπου αύξηση της άμεσης - συνδεδεμένης και της έμμεσης - μη - συνδεδεμένης) και σπανίως φθάνουν μέχρι τα 50 mg/dl. Οι τιμές είναι ιδιαίτερα αυξημένες όταν συνυπάρχει νεφρική ανεπάρκεια ή αιμόλυση από έλλειψη του ενζύμου G-6-PD ή σε έδαφος δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.

Η αύξηση των αμινοτρανσφερασών (500 IU/L έως και μεγαλύτερες από 4000 IU/L) δεν εκφράζει την ιστολογική βαρύτητα της ηπατίτιδας, αν και τιμές μικρότερες από 500 IU/L συνήθως εκφράζουν ελαφρά νόσηση. Η μείωση των αμινοτρανσφερασών επιτελείται σε διάστημα μερικών εβδομάδων. Οι αμινοτρανσφεράσες μπορεί να υποχωρήσουν παρά τη συνεχιζόμενη αύξηση της χολερυθρίνης, χωρίς αυτό να σημαίνει κακή έκβαση. Η ταχεία πτώση τους, εφόσον συνοδεύεται από αύξηση της χολερυθρίνης και παράταση του χρόνου προθρομβίνης, εκφράζει μείωση της συνθετικής ικανότητας του ήπατος και ελάττωση των ηπατικών εφεδρειών (συνεπεία εκτεταμένης ηπατικής νέκρωσης) και αποτελεί κακό προγνωστικό στοιχείο.

Σε ασθενείς με οξεία ιογενή ηπατίτιδα, συνήθως, η ALP είναι φυσιολογική ή πολύ λίγο αυξημένη (<3ΧΑΦΤ), ενώ η LDH είναι λίγο αυξημένη (<3ΧΑΦΤ). Η CPK είναι φυσιολογική. Σε οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη που συνοδεύει λοιμώδη μονοπυρήνωση από τον ιό Epstein Barr, η ALP μπορεί να είναι σημαντικά αυξημένη. Σε οξεία ηπατίτιδα παρατηρείται αύξηση των τριγλυκεριδίων και της VLDL.

Ο αιτιολογικός έλεγχος της οξείας ιογενούς ηπατοκυτταρικής βλάβης γίνεται με ορολογικές εξετάσεις. Ο αρχικός ορολογικός έλεγχος περιλαμβάνει: HBsAg, αντι-HBc IgM, αντι-HAV IgM και αντι-HCV. Εάν διαπιστωθεί θετικό HBsAg, συνιστάται έλεγχος για αντι-HDV IgM (HBV-HDV συλλοίμωση). Εάν οι παραπάνω ορολογικές εξετάσεις είναι αρνητικές, συνιστάται έλεγχος για οξεία λοίμωξη από ηπατιτιδομιμητικούς ιούς (Epstein Barr,

μεγαλοκυτταροϊός - CMV κλπ.) και επανέλεγχος για αντι-HCV λόγω της καθυστερημένης ορομετατροπής σε μερικές περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας C (όταν δεν είναι δυνατός ο έλεγχος για HCV RNA που είναι διαγνωστικός πρώιμως). Επί αδυναμίας διάγνωσης, συνιστάται έλεγχος για αυτοαντισώματα (αντιπυρηνικά αντισώματα - ANA, αντισώματα έναντι των λειών μυϊκών ινών-SMA, αντιμιτοχονδριακά αντισώματα-AMA, αντιμικροσωματικά ήπατος και νεφρού τύπου 1-LKM-1, έναντι του ευδιάλυτου αντιγόνου-SLA), για χρήση φαρμάκων ή τοξικών ουσιών κλπ. Δέκα τοις εκατό των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας παραμένουν αδιευκρίνιστης αιτιολογίας μετά τον αποκλεισμό όλων των αιτίων οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης (κρυψιγενής ή ηπατίτιδα Μη A-B). Οι παροξύνσεις χρόνιων ιογενών ηπατιτίδων (HBV, HCV, HDV) μπορεί να παρουσιάσουν διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα από οξεία ηπατίτιδα.

Σε οξεία ιογενή ηπατίτιδα, μπορεί να διαπιστωθεί μικρή αύξηση των γ-σφαιρινών (1,4 gr% ή 20% του συνόλου) που αφορά κυρίως αυξήσεις της IgG και IgM. Οι αυξημένες γ-σφαιρίνες συνηγορούν υπέρ της παρόξυνσης χρόνιας ηπατίτιδας. Σε οξεία ηπατίτιδα A μπορεί να διαπιστωθεί σημαντική αύξηση της IgM. Επίσης, σε οξεία ιογενή ηπατίτιδα μπορεί να διαπιστωθούν ρευματοειδής παράγων ή/και αυτοαντισώματα (ANA ή SMA) που αφορούν χαμηλούς τίτλους, είναι μη ειδικά και υποχωρούν με την ίαση και δεν πρέπει να συγχέονται με τους υψηλούς τίτλους που χαρακτηρίζουν τις αυτοάνοσες ηπατίτιδες.

Η ισχαιμική ηπατίτιδα οφείλεται σε σχετικά χαμηλή αρτηριακή πίεση ή/και υψηλή φλεβική πίεση λόγω οξείας μείωσης της καρδιακής παροχής που μπορεί να συνοδεύσει το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή κάποια αρρυθμία με αιμοδυναμική αστάθεια. Μιμείται την οξεία ιογενή ή τη φαρμακευτική ηπατίτιδα. Χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη και ταχεία αύξηση των αμινοτρανσφερασών (>1000 IU/l) που συνοδεύεται από μεγάλη αύξηση της LDH (>3ΧΑΦΤ), ενώ μπορεί να συνυπάρχει και παράταση του χρόνου προθρομβίνης (χρόνος Quick). Η χολερυθρίνη και η ALP είναι φυσιολογικές ή λίγο αυξημένες. Η επάνοδος των αμινοτρανσφερασών στο φυσιολογικό, εφόσον αναταχθεί η αιμοδυναμική αστάθεια, είναι ταχεία (<1 εβδομάδα).

1. Οξεία ιογενής ηπατίτιδα (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV).
2. Ηπατίτιδα από ηπατιτιδομημητικούς ιούς (CMV, Epstein-Barr, ιός της ιλαράς και ερυθράς κ.ά.).
3. Φάρμακα (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αλοθάνη, αντικαταθλιπτικά κλπ.) και τοξικές ουσίες (παρακεταμόλη, τετραχλωράνθρακας και τα παράγωγά του, μανιτάρια, βότανα κλπ).
4. Ισχαιμική ηπατίτιδα.
5. Οξεία απόφραξη χοληδόχου πόρου (1-2 ημέρες).
6. Αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου I, II, III.
7. Παρόξυνση χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας

(HBV, HCV, HDV).

8. Νόσος του Wilson (παρόξυνση).
9. Οξύ λιπώδες ήπαρ της κήψης.
10. Σύνδρομο Rye.
11. Οξύ σύνδρομο Budd-Chiari.
12. Πρωτοπαθή και μεταστατικά νεοπλάσματα.
13. Κρυψιγενής (5-10% των περιπτώσεων).

Πίνακας 1. Αίτια οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης.

3. ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Σε χρόνιες ηπατίτιδες, εργαστηριακά, διαπιστώνεται αύξηση των αμινοτρανσφερασών (>2ΧΑΦΤ, συνήθως <250 IU/L και σπανιότερα >500 IU/L), που μπορεί να συνοδεύεται από αύξηση της χολερυθρίνης (με υπεροχή της άμεσης - συνδεδεμένης χολερυθρίνης) ή/και των γ-σφαιρινών του ορού (>3 g/dl). Η ALP είναι φυσιολογική ή πολύ λίγο αυξημένη (<2ΧΑΦΤ). Η γ-GT μπορεί να αυξάνει δυσανάλογα με την ALP. Δεν υπάρχει γενικώς συσχέτιση της ιστολογικής εικόνας με τα συμπτώματα του ασθενούς ή με τα αποτελέσματα του εργαστηριακού ελέγχου. Οι φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες δεν αποκλείουν την παρουσία σημαντικής χρόνιας ηπατοκυτταρικής βλάβης. Εξάλλου, στην ουραιμία, οι αμινοτρανσφεράσες μπορεί να είναι φυσιολογικές παρά την ιστολογική εικόνα ενεργού φλεγμονής.

Ο λόγος των τιμών των AST και ALT στον ορό (AST/ALT) είναι χρήσιμος στην διαφορική διαγνωστική. Στις χρόνιες ηπατίτιδες ο λόγος είναι ίσος ή μικρότερος του 1, ενώ στην αλκοολική ηπατίτιδα είναι χαρακτηριστικώς μεγαλύτερος του 2. Οι χαμηλές τιμές ALT σε ασθενείς με αλκοολική ηπατοπάθεια πιστεύεται πως οφείλεται σε ανεπάρκεια της πυριδοξίνης, η οποία συχνά επιπλέκει τον χρόνιο αλκοολισμό. Άλλη, ολιγότερο συχνή περίπτωση δυσανάλογης αύξησης της AST (AST/ALT >4) αποτελεί η οξεία μορφή της νόσου Wilson (16). Ο λόγος AST/ALT είναι >1 αλλά <2 σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Εξάλλου στην αλκοολική ηπατίτιδα η αύξηση των αμινοτρανσφερασών είναι <300 U/L.

Τα αίτια της χρόνιας ηπατοκυτταρικής βλάβης φαίνονται στον πίνακα 2. Σε ασθενή με χρόνια (>6 μήνες) αύξηση των αμινοτρανσφερασών συνιστάται έλεγχος για την παρουσία HBsAg και αντι-HCV. Εάν διαπιστωθεί θετικό HBsAg αναζητούνται αντισώματα έναντι του ιού ηπατίτιδας D (HDV) και προσδιορίζονται το HBV DNA, το αντι-HBc IgM (ποσοτικά) και το HbeAg και αντι-Hbe. Σε αδιάγνωστες περιπτώσεις, αναζητούνται τα αυτοαντισώματα (ANA, SMA, AMA, LKM, SLA), ο χαλκός και η κυανοπλάσμινη του ορού, ο χαλκός των ούρων 24ώρου, ο σίδηρος, η σιδηροφυλλίνη (σιδηροδεσμευτική ικανότητα), η φερριτίνη, η α1-αντιθρυψίνη κλπ. Δέκα έως 20% των περιπτώσεων χρόνιας ηπατίτιδας A, B, C, D και E (κρυψιγενής ή ηπατίτιδα Μη A-B).

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 1 (λυκοειδής, ή κλασική) χαρακτηρίζεται από θετικά ANA ή/και SMA με

διάχυτο ή σπυρτικό έμμεσο ανοσοφθορισμό σε υψηλό τίτλο, μεγάλη πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία, συνοδές εξωηπατικές αυτοάνοσες εκδηλώσεις, απλότυπο HLA A1, B8, DR2 ή DR4 και καλή ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοειδή. Συνυπάρχουν στο 90% των περιπτώσεων αντισώματα έναντι του υποδοχέως της ασιαλικής γλυκοπρωτεΐνης (αντι-ASGP-R) που εκφράζεται στη μεμβράνη των ηπατοκυττάρων. Τα αντι-DNA έναντι απλής ή διπλής αλυσίδας είναι συνήθως αρνητικά. Η αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 1 είχε χαρακτηριστεί κατά το παρελθόν ως "Λυκοειδής", λόγω της θετικότητας των ANA σε υψηλό τίτλο και της διαπίστωσης κυττάρων λύκου, *in vitro*, στο 20% των ασθενών. Ο όρος αυτός θα πρέπει να αποφεύγεται, καθότι η νόσος δεν αποτελεί εκδήλωση του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου. Στην αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 1, οι αμινοτρανσφεράσες είναι αυξημένες (τιμές 100-1000 IU/L), ενώ σε σοβαρές μορφές είναι αυξημένη και η χολερυθρίνη (3-10 mg/dl, κυρίως του αμέσου τύπου). Αντιθέτως, η ALP είναι φυσιολογική ή λίγο αυξημένη. Όταν είναι αυξημένη θα πρέπει να υποπτευθούμε το σύνδρομο επικάλυψης ή την αυτοάνοση χολαγγειίτιδα. Ο ρευματοειδής παράγοντας συχνά είναι θετικός, ενώ διαπιστώνονται και ανοσοσυμπλέγματα. Η ορολογική ανοσοενζυμική μέθοδος (ELISA) διάγνωσης κάποιων ιογενούς ηπατίτιδας (πχ. αντι-HCV, HBsAg, αντι HAV IgM) μπορεί να δώσει ψευδοθετικό αποτέλεσμα λόγω της υπεργαμμασφαιριναιμίας της αυτοάνοσης ηπατίτιδας. Στις περιπτώσεις αυτές, ο προσδιορισμός των πυρηνικών οξέων των ιών στον ορό, με τεχνικές μοριακής βιολογίας, βοηθά σημαντικά.

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 2 χαρακτηρίζεται ορολογικά από την παρουσία των αντι-LKM-1 που αναπτύσσονται έναντι επιτόπων του ενζυμικού συστήματος P450 IID6 (17). Χρειάζεται όμως προσοχή, αφού στο 3-5% των περιπτώσεων χρόνιας HCV λοίμωξης, μπορεί να ανευρεθούν αντι-LKM-1. Στην τελευταία όμως περίπτωση, η κλινική εικόνα της χρόνιας HCV λοίμωξης είναι διαφορετική από αυτήν των αυτοανόσων ηπατίτιδων. Στους ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 2, τα ANA και SMA αντισώματα είναι αρνητικά, διαπιστώνονται συχνά αντιθεροειδικά (έναντι της θυρεοσφαιρίνης και των μικροσωματίων) και αντιποικωματικά του στομάχου αντισώματα, ενώ η υπεργαμμασφαιριναιμία δεν είναι τόσο εξεσημασμένη όπως στην αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 1. Το 42% των ασθενών αυτών παρουσιάζουν θετικό το αντίσωμα έναντι της ηπατικής κυτοσόλης 1 (αντι-LC1). Στο 30% των ασθενών, η νόσος αρχίζει ως οξεία ηπατίτιδα και εξελίσσεται, χωρίς θεραπεία, ταχέως σε κίρρωση του ήπατος.

Η νόσος του Wilson αποτελεί συγγενή διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού. Η διάγνωση της νόσου του Wilson βασίζεται σε χαμηλή τιμή της κυανοπλασμίνης του ορού (<20 mg/dl) και στην παρουσία δακτυλίων του Kayser-Fleischer. Συνήθως ο χαλκός των ούρων είναι >100 μg/24h και του ορού <0,8 μg/24h. Σε περιπτώσεις δύσκολης

διάγνωσης απαιτείται προσδιορισμός της συγκέντρωσης του χαλκού στο ηπατικό παρέγχυμα (>250 μg/γραμμάριο ξηρού βάρους). Ο έλεγχος της ενσωμάτωσης του ραδιοσημασμένου χαλκού στην κυανοπλασμίνη είναι διαγνωστικός μόνον όταν γίνεται σε κατάλληλα εργαστήρια, αφού παρατηρείται αλληλοεπικάλυψη τιμών μεταξύ ετεροζυγωτών και ομοζυγωτών. Η ανάλυση του DNA των χρωμοσωμάτων με τον καθορισμό της γονιδιακής αλλαγής θα αποτελέσει το κύριο διαγνωστικό μέσον στο μέλλον. Το 20% των ετεροζυγωτών της νόσου του Wilson παρουσιάζουν τιμή κυανοπλασμίνης <20mg/dl. Εξάλλου, μειωμένες τιμές κυανοπλασμίνης παρατηρούνται και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα άλλης αιτιολογίας και σε περιπτώσεις κεραυνοβόλου ηπατίτιδας οποιασδήποτε αιτιολογίας και αποδίδονται σε μειωμένη σύνθεσή της από τα ηπατοκύτταρα. Επιπλέον, μειωμένη τιμή κυανοπλασμίνης παρατηρείται σε φυσιολογικά νεογνά, σε σύνδρομο δυσασπορρόφησης, σε νεφρωσικό σύνδρομο, σε καχεξία και σε συγγενή διαταραχή. Αντιθέτως, οι φυσιολογικές και σπανιότερα αυξημένες τιμές της κυανοπλασμίνης δεν αποκλείουν τη νόσο του Wilson αφού, ως παράγοντας οξείας φάσεως, μπορεί να αυξηθούν, κυρίως σε ασθενείς με οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη. Αυξημένες τιμές διαπιστώνονται με τη λήψη οιστρογόνων, σε απόφραξη των χοληφόρων και στην εγκυμονούσα. Σε ασθενείς με νόσο του Wilson μπορεί να διαπιστωθούν αμινοξουρία, γλυκοζουρία, φωσφατουρία, νεφρική σωληναριακή οξέωση και ουρικοζουρία με υποουριχαιμία, λόγω εναπόθεσης χαλκού στα νεφρικά σωληνάκια.

Σε ασθενείς με πρωτοπαθή αιμοχρωμάτωση, εργαστηριακά, ο σίδηρος του ορού είναι αυξημένος, ο κορεσμός της σιδηροφυλλίνης >60% και η φερριτίνη του ορού πολύ αυξημένη (>1000 ng/dl). Απαιτείται προσοχή γιατί οι ηπατοκυτταρικές βλάβες του ήπατος συνοδεύονται από αύξηση της φερριτίνης του ορού. Στις περιπτώσεις αυτές ο συνδυασμός του ελέγχου του κορεσμού της σιδηροφυλλίνης (<50%) και της φερριτίνης του ορού (<200 ng/L) είναι προτιμότερος. Σε άτομα που ο ένας από τους δείκτες αυτούς είναι αυξημένος, για την τεκμηρίωση της διάγνωσης συνιστάται προσδιορισμός της συγκέντρωσης του σιδήρου στον ηπατικό ιστό και υπολογισμός του δείκτη ηπατικού σιδήρου (hepatic iron index - μg/γραμμάριο ξηρού βάρους· ηλικία). Τιμές >2 είναι διαγνωστικές της νόσου, ενώ στους ετεροζυγώτες είναι <2. Ο δείκτης ηπατικού σιδήρου δεν εφαρμόζεται σε ασθενείς με δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση.

Η κλινική υποψία της χρόνιας ηπατοπάθειας από έλλειψη α1-αντιθρυσίνης τίθεται με τη μείωση της α1 σφαιρίνης στην ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων (η α1 AT αποτελεί το 80-90% του κλάσματος α1) και επιβεβαιώνεται με τη μέτρηση των επιπέδων της α1 AT στον ορό. Η μείωση των επιπέδων της α1 AT στον ορό δεν αρκεί για τη διάγνωση της νόσου. Ηπατοπάθεια προκαλείται όταν η μεταλλαγή του γονιδίου οδηγεί σε

εναπόθεσή της στα ηπατοκύτταρα, όπως διαπιστώνεται ιστολογικώς και ανοσοϊστοχημικώς.

Σε άτομα με εντεροπάθεια από δυσανεξία στη γλουτένη παρατηρείται συχνά αύξηση των αμινοτρανσφερασών (36,6-42%) και των χολοστατικών ενζύμων (10,65) που υποχωρούν στα φυσιολογικά επίπεδα με τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης (αποφυγή των δημητριακών, ενώ μπορεί να περιλαμβάνει ρύζι και αραβόσιτο) (18). Σε αρκετές περιπτώσεις, η κλινική εικόνα από το έντερο είναι ασαφής και η ορθή διάγνωση καθυστερεί για μεγάλο χρονικό διάστημα. Η αύξηση των ηπατικών ενζύμων αποδίδεται σε μεγαλοφουσαλιδώδη λίπωση του ήπατος. Όταν η αύξηση των ηπατικών ενζύμων επιμένει παρά την ορθή δίαιτα, θα πρέπει να αναζητάται ηπατοπάθεια άλλης αιτιολογίας.

Σε άτομα με υπερθυρεοειδισμό μπορεί να παρατηρηθεί αύξηση των αμινοτρανσφερασών που οφείλεται σε μεγαλοφουσαλιδώδη λίπωση ή σε μη-ειδική ηπατίτιδα ή σε αυτοάνοσο νόσημα (πχ. αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου I ή πρωτοπαθής χολική κίρρωση) που συνυπάρχει (19). Παράλληλα μπορεί να εκδηλωθεί ίκτερος σε πλαίσια φλεβικής συμφόρησης ή να επιδεινωθεί προϋπάρχον οφειλόμενος σε σύνδρομο Gilbert.

1. Χρονία ιογενής ηπατίτιδα (HBV, HCV, HDV).
2. Λήψη φαρμάκων ή έκθεση σε τοξικές ουσίες.
3. Κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης.
4. Αυτοάνοσες ηπατίτιδες (I, II, III)
5. Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης, παρατεταμένη παρεντερική σίτιση, υποθρεψία, νηστιδο-ειλεϊκή παράκαμψη κλπ.)
6. Νόσος του Wilson
7. Αιμοχρωμάτωση, πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής
8. Έλλειψη α1 αντιθρυπίνης
9. Υπερθυρεοειδισμός
10. Εντεροπάθεια από δυσανεξία στη γλουτένη (Κοιλιοκάκη)
11. Νόσος του Addison
12. Κρυπιγενής (10% των περιπτώσεων)

Πίνακας 2. Αίτια χρόνιας ηπατοκυτταρικής βλάβης

4. Κίρρωση του Ήπατος

Κανένα εύρημα της αντικειμενικής εξέτασης και καμιά εργαστηριακή ή απεικονιστική εξέταση δεν θέτουν ή δεν αποκλείουν με απόλυτη βεβαιότητα τη διάγνωση της κίρρωσης του ήπατος. Σε περιπτώσεις κίρρωσης που συνοδεύονται από ενεργό ηπατοκυτταρική βλάβη, διαπιστώνεται αύξηση των αμινοτρανσφερασών (>2ΧΑΦΤ και συνήθως <250 IU/L - ενεργός κίρρωση). Υπερχοληρυθριναιμία, με αύξηση καθ' υπεροχήν της αμέσου χολερυθρίνης, παρατηρείται κυρίως σε μη-αντιρροπούμενες κίρρωσεις αλλά και πρωιμότερα στις κίρρωσεις χολικού τύπου (π.χ. από πρωτοπαθής χολική κίρρωση, σκληρυντική χολαγγειίτιδα κλπ.). Η ALP είναι φυσιολογική ή πολύ λίγο αυξημένη (<2ΧΑΦΤ). Αύξηση

των χολοστατικών ενζύμων παρατηρείται σε περιπτώσεις χολικής κίρρωσης ή αναπτύξεως ΗΚΚ. Η γ-GT είναι πολύ αυξημένη (>180 U/L) σε εξωηπατική ατρησία των χοληφόρων ενώ παρουσιάζει πολύ χαμηλότερες τιμές σε ενδοηπατική χολοστατική κίρρωση.

Για την επιβεβαίωση της διαγνώσεως και τον καθορισμό της βαρύτητας και της προγνώσεως είναι αναγκαία η ιστολογική εξέταση του ήπατος. Οι ορολογικοί δείκτες της ινώσεως που κυκλοφορούν στο εμπόριο, όπως τα παράγωγα του κολλαγόνου (το αμινικό άκρο του προκαλογόνου III-PNIIIIP) και οι πρωτεΐνες της βασικής μεμβράνης (λαμινίνη-P1, υαλουρονικό οξύ και άλλες) είναι ευαίσθητοι, αναίμακτοι και ποσοτικοί δείκτες μεταβολισμού του κολλαγόνου. Συσχετίζονται με τη δραστηριότητα της ηπατικής φλεγμονής, αφού παρουσιάζουν μεγάλη αύξηση σε χρόνια ενεργό ηπατίτιδα και σε ενεργό κίρρωση και μικρότερη σε χρόνια επιμένουσα ηπατίτιδα, ενώ είναι φυσιολογικές σε ανενεργό κίρρωση. Επίσης, παρουσιάζουν μη ειδική αύξηση στα παιδιά, στις εγκύους και στους ασθενείς με χρόνια ενεργό ηπατίτιδα. Ασφαλώς, δεν αποτελούν την ιδανική εξέταση για τη διαπίστωση της ηπατικής κίρρωσης, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθούν στην παρακολούθηση της θεραπείας των ασθενών, αφού βεβαίως η βιοψία του ήπατος δεν μπορεί να επαναλαμβάνεται πολύ συχνά.

Η βαρύτητα της ηπατοκυτταρικής βλάβης που συνοδεύει την κίρρωση του ήπατος ελέγχεται με τον έλεγχο της συνθετικής ικανότητας του ήπατος όπως αυτή εκφράζεται από τη λευκωματίνη του ορού και το χρόνο προθρομβίνης. Το ήπαρ παράγει ημερησίως 40 γρ. λευκωματίνης, ενώ σε προχωρημένα στάδια κίρρωσεως λιγότερα από 10 γρ. Χαμηλές λευκωματίνες και παράταση του χρόνου προθρομβίνης, που δεν διορθώνεται με την παρεντερική χορήγηση βιταμίνης Κ, υποδηλώνουν εργαστηριακώς την παρουσία χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας. Προσοχή χρειάζεται για να μην αποδοθεί υπολευκωματιναιμία άλλης αιτιολογίας (νόσος του Menetrier, εντεροπάθεια με πρωτεϊνο-απέκκριση, νεφρωσικό σύνδρομο, καχεξία) σε ηπατική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με υπολευκωματιναιμία και απουσία κλινικών εκδηλώσεων κίρρωσης του ήπατος, θα πρέπει να αναζητείται κάποια από τις παραπάνω αιτίες. Τα επίπεδα της χοληστερόλης είναι μειωμένα σε ασθενείς με χρόνια ηπατική ανεπάρκεια.

Η βαρύτητα της ηπατικής ανεπάρκειας του κίρρωτικού ασθενούς και η πρόγνωση μπορεί να εκτιμηθούν από την κατάταξη κατά Child-Pugh (πίνακας 3). Τα στάδια Β και C αφορούν τους ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη κίρρωση. Θα πρέπει όμως να λαμβάνεται υπ' όψιν ότι, επί υπάρξεως κάποιας επιπλοκής (πχ. λοίμωξη, κίρσορραγία κλπ.), ο ασθενής μπορεί να καταγεί παροδικώς σε χειρότερη ομάδα απ' αυτήν που υπάγεται κανονικά.

Πίνακας 3. Προγνωστικά κριτήρια Child-Pugh

ΚΡΙΤΗΡΙΑ	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ		
	1	2	3
Βαθμοί			
Ασκήτης	-	+/-	+
Εγκεφαλοπαθεια (Σταδιο)	-	I-II	III-IV
Χολερυθρίνη mg/dl	1-2	2-3	>3
Λευκωματίνη g/l	>35	28-35	<28
Παράταση X. Quick	1-4	1-6	>6
ΣΤΑΔΙΟ (Βαθμοί)	A: 1-6	B: 7-9	C: >10
PBC: χολερυθρ mg/dl	1-4	4-10	>10

Σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, διαπιστώνεται πολύ συχνά αύξηση των β (πρωτοπαθής χολική κίρρωση) και γ-σφαιρινών (μεθηπατιδική, αλκοολική) πολυκλώνικου τύπου. Η υπεργαμμασφαιριναιμία οφείλεται σε αυξημένη παραγωγή αντισωμάτων έναντι ενδογενών ή εξωγενών αντιγόνων και ενδοτοξιναιμίες που παρακάμπτουν το ήπαρ λόγω του παθολογικού φίλτρου και των συνοδών πυλαιοσυστηματικών αναστομάσεων και διεγείρουν τα κύτταρα του ΔΕΣ. Η υπεργαμμασφαιριναιμία αποτελεί δείκτη της δραστηριότητας της νόσου και είναι συνήθως πολυκλωνική (σπανίως συνυπάρχει και μονοκλωνικό κλάσμα). Αφορά κυρίως αυξήσεις της IgG (μεθηπατιδική, αυτοάνοση, κρυψιγενής κίρρωση). Σε αλκοολική κίρρωση αυξάνεται η IgA και σε πρωτοπαθή χολική κίρρωση η IgM. Στις HBV και HCV λοιμώξεις, μπορεί να διαπιστωθούν κρουσφαιρίνες και θετικός ρευματοειδής παράγοντας (20).

Στο 1/3 των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος εκδηλώνουν κλινικώς δύσπνοια που συνοδεύεται από σημαντική υποξυγοναιμία που οφείλεται στην ενδοπνευμονική παράκαμψη από δεξιά στα αριστερά, λόγω διάτασης των ενδοπνευμονικών αγγείων ("ήπατοπνευμονικό σύνδρομο"). Η διαταραχή αυτή υποστρέφει μετά τη μεταμόσχευση ήπατος.

Αύξηση της α1 εμβρικής πρωτεΐνης > από 500 IU/L είναι διαγνωστική της παρουσίας ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ, στο 70% των περιπτώσεων) εάν δεν υπάρχει εμβρικό νεόπλασμα του όρχεος ή σταξία - τηλεαγγειεκτασία. Μικρότερες αυξήσεις παρατηρούνται σε φάσεις αναγεννήσεως του ηπατικού παρεγχύματος. Το 30% των ΗΚΚ έχουν φυσιολογική α1 εμβρική πρωτεΐνη. Μπορεί να συνυπάρχουν αυξήσεις της αλκαλικής φωσφατάσης και των αμινοτρανσφερασών και λευκοκυττάρωση. Επίσης, σε ΗΚΚ μπορεί να παρατηρηθεί υπογλυκαιμία λόγω αυξημένης κατανάλωσης (στο 87% των περιπτώσεων), ή επίκτητης διαταραχής της γλυκογονόλυσεως (παρανεοπλασματική εκδήλωση).

Σε κίρρωση του ήπατος, μπορεί να διαπιστωθεί δυσανεξία στη χορήγηση γλυκόζης από το στόμα ή ενδοβλεβίως που μπορεί να φθάσει μέχρι της εμφάνισης έκδηλου σακχαρώδη διαβήτη (21). Οι ασθενείς αυτοί, έχουν φυσιολογικό σάκχαρο αίματος

νηστείας, αλλά 2 ώρες μετά από το γεύμα παρουσιάζουν υπεργλυκαιμία.

Τα επίπεδα της ινσουλίνης στο αίμα είναι αυξημένα. Μόνο το 10-15% των κίρρωτικών, που βρίσκονται σε προχωρημένο στάδιο της ηπατικής νόσου, παρουσιάζει κλινικά έκδηλο σακχαρώδη διαβήτη με γλυκοζουρία και υπεργλυκαιμία νηστείας. Η συχνότητα του σακχαρώδη διαβήτη είναι 2 έως 4 φορές μεγαλύτερη στους κίρρωτικούς από τον υπόλοιπο πληθυσμό.

Καθώς το ήπαρ είναι η κυρία πηγή γλυκόζης σε καταστάσεις νηστείας, θα αναμενόταν, ασθενείς με κίρρωση του ήπατος να παρουσιάζουν υπογλυκαιμία τη νύκτα ή σε περιόδους παρατεταμένης νηστείας. Όμως, υπάρχουν μεγάλες εφεδρείες. Σοβαρή υπογλυκαιμία νηστείας παρουσιάζεται σε περιπτώσεις βαριάς μαζικής ηπατοκυτταρικής νεκρώσεως των ηπατοκυττάρων (κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια), της οποίας αποτελεί συχνή και σημαντική επιπλοκή, και πολύ σπανιότερα σε τελικό στάδιο κίρρωσεως. Συμπτωματική αντιδραστική υπογλυκαιμία, 3 έως 4 ώρες μετά από τη λήψη πλούσιου σε γλυκόζη γεύματος, μπορεί να παρατηρηθεί σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος.

Το Ηπατονεφρικό σύνδρομο (ΗΝΣ) ορίζεται ως η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας σε κίρρωτικό ασθενή με ηπατική ανεπάρκεια και πυλαία υπέρταση με συνοδό απουσία κλινικών, εργαστηριακών ή ιστολογικών αλλοιώσεων νεφροπαρεχχυτικής νόσου ("λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια"). Σπανιότερα, το ΗΝΣ μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με βαρεία αλκοολική ηπατίτιδα ή με κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια. Η "λειτουργικότητα" της νεφρικής ανεπάρκειας υποδηλώνεται από την επανάκτηση της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας μετά από επιτυχή μεταμόσχευση ήπατος. Επίσης, οι νεφροί από ασθενή με ΗΝΣ, όταν μεταμοσχευθούν σε ασθενή σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, λειτουργούν ικανοποιητικά.

Η διαπίστωση αζωθαιμίας σε ασθενή με κίρρωση ήπατος απαιτεί διαφορική διάγνωση από προνεφρικά (μείωση του ενδαγγειακού όγκου, καρδιακή ανεπάρκεια) νεφρικά (σπειραματονεφρίτιδα, οξεία σωληνιακή νέκρωση, διάμεση νεφρίτιδα) και

	ΗΝΣ	ΠΡΟΝΕΦΡΙΚΗ	ΟΣΝ
Εκλυτικοί παράγοντες	Μπορεί	Απώλεια υγρών (έμετοι, διάρροια), δουρητικά	Σήψη, φάρμακα, σκιαγραφικά, καταπληξία
Νάτριο ούρων (meq/L)	<10	<10	>30
FeNa %	<1	<1	>1,5
RFI	<1	<1	>1
U Cr/S Cr	>30	>30	<30
U/P Ωσμωτικότητα (mosmol/kg H ₂ O)	>1,5	>1,5	1
Ίζημα ούρων	ΚΦ	ΚΦ	Κύλινδροι
Χορήγηση όγκου	-	Καλή	-

μετανεφρικά (απόφραξη των ουροφόρων οδών) αίτια. Στη διαφορική διάγνωση της οξείας αζωθαιμίας στην καθημερινή κλινική πράξη βοηθούν σημαντικά οι συνήθειες δείκτες των ούρων, αν και μπορεί να υπάρχει μερική αλληλοεπικάλυψη. (Πίνακας 4).

Πίνακας 4. Διαφορική διάγνωση οξείας αζωθαιμίας σε ασθενή με κίρρωση ήπατος.

ΗΝΣ: ηπατονεφρικό σύνδρομο,

ΟΣΝ: οξεία σωληναριακή νέκρωση,

FeNa: fractional sodium excretion - κλασματική απέκκριση του νατρίου (%) - (Νάτριο ούρων X κρεατινίνης ορού / νάτριο ορού X κρεατινίνη ούρων) X 100,

RFI: renal failure index - δείκτης νεφρικής ανεπάρκειας: Νάτριο ούρων / νάτριο ορού X κρεατινίνη ούρων, (U: ούρα, S: ορός, Cr: κρεατινίνη).

Αύξηση της αμμωνίας του αίματος παρατηρείται σε ασθενείς με πυλαίοσυστηματική εγκεφαλοπάθεια. Η αμμωνία είναι καλύτερα να προσδιορίζεται στο αρτηριακό αίμα. Αύξηση τιμών παρατηρείται σε υποκαλιαιμία και μεταβολική αλκάλωση.

5. Αιματολογικές διαταραχές σε Ηπατοπάθειες

Σε οξεία ιογενή ηπατίτιδα μπορεί να παρατηρηθούν αρχικώς λευκοπενία και λεμφοπενία, ενώ ακολουθεί λεμφοκυττάρωση με υπερβασεόφιλα λεμφοκύτταρα ("ενεργοποιημένα" ή "κύτταρα ώσεως"), παρόμοια με τα ανευρισκόμενα σε σύνδρομο λοιμώδους μονοπυρήνωσης. Επίσης μπορούν να παρουσιασθούν πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία ή ενδοαγγειακή αιμόλυση από έλλειψη του ενζύμου G-6-PD ή σε έδαφος δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Ενδοαγγειακή αιμόλυση μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με νόσο του Wilson. Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) και τα αιμοπετάλια είναι φυσιολογικά.

Αναιμία, πολλαπλής αιτιολογίας παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Είναι μεθαιμορραγική (ορθόχρωμη και ορθοκυτταρική) σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού (κίρσοι οισοφάγου, συμφορητική γαστροπάθεια, έκτοποι κίρσοι, πεπτικό έλκος), σιδηροπενική (υπόχρωμη και μικροκυτταρική) σε ασθενείς με χρόνια μικροσκοπική απώλεια αίματος από το πεπτικό, μεγαλοβλαστική (υπέρχρωμη και μεγαλοκυτταρική - μακροκυτταρική) σε ασθενείς με έλλειψη φυλλικού οξέος (κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης) ή με σημαντική ηπατική ανεπάρκεια. Επίσης, μπορεί να σημειωθεί μείωση των ερυθρών ή/και των λευκών αιμοσφαιρίων ή/και των αιμοπεταλίων λόγω πυλαίας υπέρτασης και πρόκλησης σπληνομεγαλίας και υπερσπληνισμού. Επιπλέον, μπορεί να παρατηρηθούν αιμολυτική ακανθοκυτταρική αναιμία (spheru-cell), αυξημένο MCV (>100 fl) και: διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (χαμηλό ινωδογόνο, θρομβοπενία, αυξημένα προϊόντα αποδομίσεως ινώδους) συνήθως υποκλινική. Η ΤΚΕ είναι συχνά αυξημένη και αυτό οφείλεται στην πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία της χρόνιας ηπατικής νόσου.

Σε ασθενείς που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, με ή χωρίς ηπατοπάθεια, μπορεί να παρατηρηθεί αναιμία α) μεγαλοβλαστική από έλλειψη φυλλικού οξέος β) σιδηροβλαστική, γ) αιμολυτική (σύνδρομο Zieve), δ) σιδηροπενική (κίρσοι οισοφάγου, συμφορητική γαστροπάθεια, πεπτικό έλκος). Στους ασθενείς με κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, τα αιμοπετάλια μπορεί να είναι μειωμένα λόγω τοξικής βλάβης στο μυελό των οστών επί των μεγακαρυοκυττάρων.

Η σπανία εκδήλωση του συνδρόμου Zieve (αλκοολική ηπατοπάθεια, υπερλιπιδαιμία, ίκτερος, αιμολυτική αναιμία) είναι χαρακτηριστική της αλκοολικής ηπατοπάθειας. Σε ασθενείς με χρόνια αλκοολική παγκρεατίτιδα λόγω στένωσης του τελικού τμήματος του χοληδόχου πόρου από ανάπτυξη συνδετικού ιστού μπορεί να παρουσιασθεί χολοστατικό σύνδρομο με ή χωρίς ίκτερο.

Παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης και φυσιολογικές λευκωματίνες χαρακτηρίζουν την οξεία ηπατική ανεπάρκεια που είναι δυνατόν να μεταπέσει σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα. Οι λευκωματίνες για να μειωθούν απαιτούνται περισσότερες από 3 εβδομάδες λόγω του μακρού χρόνου ημίσειας ζωής. Ο ποσοτικός προσδιορισμός του παράγοντα V (προαξελερίνη) αποτελεί καλό προγνωστικό κριτήριο που επιτρέπει την εκτίμηση της βαρύτητας της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας σύμφωνα με την ομάδα της Beaujon στο Παρίσι. Μείωση του παράγοντα περισσότερο από 80% της φυσιολογικής τιμής αποτελεί ένδειξη μεταμοσχεύσεως του ήπατος (22). Παράταση του χρόνου προθρομβίνης μπορεί να παρατηρηθεί σε χρήση αντιβιοτικών ή κουμαρινικών παραγώγων και σε στεατόρροια. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να διορθωθεί με την παρεντερική χορήγηση βιταμίνης K1 (φυτοναδιόνη).

6. Αλκοολική και μη αλκοολική Στεατοηπατίτιδα

Η αλκοολική ηπατοπάθεια συσχετίζεται με 3 ιστολογικές βλάβες στο ήπαρ που μπορεί να συνυπάρχουν (στεάτωση, στεατοηπατίτιδα, κίρρωση) και δεν παρουσιάζουν διαγνωστικές διαφοροποιήσεις στην κλινική εικόνα ή στο συνήθη εργαστηριακό έλεγχο. Λόγω των ποικίλων κλινικών εκδηλώσεων, η αλκοολική ηπατοπάθεια παρουσιάζει πολλαπλά διαγνωστικά προβλήματα. Η διαγνωστική δυσκολία αφορά αφενός μεν τη διάγνωση της κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης και αφετέρου τη διαφορική διάγνωση της αλκοολικής ηπατοπάθειας από άλλες μορφές ηπατοπάθειας.

Η διάγνωση της κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης (περισσότερο από 80 γρ. ημερησίως) συχνά είναι δύσκολη. Δείκτες κατάχρησης αποτελούν α) μέσος όγκος ερυθρών (MCV) > 95fl (μακροκυττάρωση λόγω τοξικής βλάβης του μυελού ή λόγω έλλειψης φυλλικού οξέος), β) γ-GT > 35 U/L (λόγω επαγωγής του ενζύμου) και γ) αυξημένα επίπεδα αιθυλικής αλκοόλης σε επανειλημμένες μετρήσεις σε τυχαία δείγματα ορού ή ούρων. Στο 1/3 των περιπτώσεων κατάχρησης, οι παραπάνω δείκτες είναι φυσιολογικοί. Στους

ασθενείς με κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης μπορεί να διαπιστωθούν υπερούριχαιμία, υπερτριγλυκεριδαίμια, κετοξέωση, υποκαλαιμία ή/και υπομαγνησισαιμία. Εξάλλου, ασθενείς που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης μπορεί να παρουσιάσουν υπογλυκαιμία, χωρίς να συνυπάρχει σοβαρή ηπατοκυτταρική βλάβη (αλκοολική υπογλυκαιμία).

Η συχνότερη αιτία αύξησης των αμινοτρανσφερασών σε αιμοδότες είναι η μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Δεν υπάρχει, διαγνωστικός εργαστηριακός δείκτης της παρουσίας μη-αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και η διαφορική διάγνωση από την αλκοολική ηπατοπάθεια παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες. Το 80% των ασθενών με μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα παρουσιάζουν μικρή αύξηση των τρανσαμινασών και σπανιότερα αύξηση της ALP και της γ-GT. Η χολερυθρίνη, οι λευκωματίνες και ο χρόνος προθρομβίνης είναι φυσιολογικά. Συνήθως, το πηλίκο AST/ALT είναι μικρότερο του 1, ενώ το ουρικό οξύ και το μέγεθος των ερυθρών αιμοσφαιρίων, όπως αυτό εκφράζεται από το MCV, είναι φυσιολογικά. Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να είναι αυξημένη εάν συνυπάρχει υπεργαμμασφαιριναιμία της χρόνιας ηπατικής νόσου. Η γ-GT μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση των διαφόρων αιτιών της ηπατικής λίπωσης αφού ανευρίσκεται πολύ λίγο αυξημένη σε ασθενείς με διαβητική ηπατοπάθεια και είναι ιδιαίτερα αυξημένη, λόγω ενεργοποίησής της, σε άτομα που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Ένζυμα όπως η διασυλική τρανσφερίνη και η μιτοχονδριακή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση έχουν προταθεί ως ειδικοί βιοχημικοί δείκτες για τη διάκριση της μη-αλκοολικής από την αλκοολική στεατοηπατίτιδα, αλλά δεν έχουν τύχει της ευρείας αποδοχής. Η αποχή από τη χρήση αιθυλικής αλκοόλης πρέπει να επιβεβαιώνεται με συχνούς προσδιορισμούς των επιπέδων της αιθυλικής αλκοόλης σε τυχαία δείγματα αίματος. Μέτρια χρήση αιθυλικής αλκοόλης (40 έως 60 γραμμάρια) είναι συχνά δύσκολο να καθορισθεί και μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση του ήπατος, ιδίως σε γυναίκες.

7. Χολόσταση

Τα χολοστατικά σύνδρομα χαρακτηρίζονται από αύξηση των χολοστατικών ενζύμων (ALP, γ-GT, 5'N) (Πίνακας 6). Μπορεί να συνοδεύονται από ίκτερο και υπερχοληστεριναιμία. Σε περιπτώσεις πλήρους αποφράξεως του χοληδόχου πόρου, συνυπάρχει ίκτερος (άμεση χολερυθρίνη > από το 80% του συνόλου, αύξηση ολικής μέχρι 30-40 mg/dl), ενώ σε μερική απόφραξη του ή σε απόφραξη του ενός από τους δυο ηπατικούς πόρους η χολερυθρίνη είναι φυσιολογική και τα χολοστατικά ένζυμα αυξημένα. Οι τιμές της χολερυθρίνης και των χολοστατικών ενζύμων δεν διαφοροποιούν την ενδοηπατική από την εξωηπατική χολόσταση. Σε απόφραξη του κυστικού πόρου (κωλικός χοληδόχου κύστεως, οξεία χολοκυστίτιδα) τα χολοστατικά ένζυμα είναι φυσιολογικά. Σε περατεταμένη χολόσταση, ο χρόνος

προθρομβίνης μπορεί να παραταθεί λόγω δυσασπορροφήσεως της βιταμίνης Κ. Διορθώνεται όμως ταχέως με την παρεντερική χορήγησή της. Στα χολοστατικά σύνδρομα, οι αμινοτρανσφεράσες είναι < 300 IU/L, ενώ σε οξεία απόφραξη του χοληδόχου πόρου μπορεί να ξεπεράσουν τις 1000 IU/L, για 1-2 ημέρες.

ΕΝΔΟΗΠΑΤΙΚΗ

1. Λήψη φαρμάκων ή έκθεση σε τοξικές ουσίες.
2. Διήθηση του ήπατος (λέμφωμα, αμυλοειδές, κοκκιωματώδεις ηπατίτιδες κ.ά.)
3. Νεοπλάσματα (πρωτοπαθή ή μεταστατικά)
4. Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
5. Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
6. Σύνδρομο επικαλύψεως
7. Οξεία ιογενής ηπατίτιδα (HAV, HEV)
8. Οξεία αλκοολική ηπατίτιδα
9. Παρανεοπλασματική (λέμφωμα, νόσος Hodgkin' s, υπερέμφωμα 23)
10. Ενδοηπατική ατρησία των χοληφόρων
11. Λεπτοσπείρωση, πυρετός Q, σύφιλις
12. Σηψαιμία
13. Καλοήθης υποτροπιάζων ίκτερος
14. Χολοστατικός ίκτερος της κυήσεως
15. Αγγειοαποφρακτική κρίση δρεπανοκυτταρικής αναιμίας
16. Σύνδρομο μοσχεύματος έναντι ξενιστή
17. Παρεντερική θρέψη
18. Σύνδρομο χολαγγειοπενίας

ΕΞΩΗΠΑΤΙΚΗ

1. Ατρησία των χοληφόρων
2. Ατελής ή πλήρης απόφραξη του χοληφόρου συστήματος (χοληδοχολιθίαση, νεοπλάσματα, οξεία και χρόνια παγκρεατίτιδα, συμφύσεις, πρωτοπαθής και δευτεροπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα κλπ.)

Πίνακας 6. Αίτια χολόστασης

Για τη διερεύνηση των αιτιών αύξησης των χολοστατικών ενζύμων σημαντική είναι η απεικόνιση με το υπερηχογράφημα. Εφόσον υπάρχει διάταση του χοληφόρου δένδρου ακολουθεί ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειογραφία ή μαγνητική χολαγγειογραφία (εξω-ηπατική χολόσταση). Εφόσον το υπερηχογράφημα είναι φυσιολογικό γίνεται βιοψία ήπατος (ενδο-ηπατική χολόσταση). Εφόσον το υπερηχογράφημα δείξει κάποια χωροκατακτητική εξεργασία, ακολουθεί η συνήθης διερεύνηση (α1 εμβρυική πρωτεΐνη, αγγειογραφία, κατευθυνόμενη βιοψία κλπ.).

Τα νεοπλάσματα συχνά προκαλούν χολόσταση λόγω απόφραξης του χοληδόχου πόρου ή λόγω εκτεταμένων ηπατικών μεταστάσεων. Πολύ σπανιότερα, παρουσιάζεται χολόσταση, με ή χωρίς ίκτερο, ως παρανεοπλασματική εκδήλωση λεμφουπερπλαστικής νόσου (νόσος του Hodgkin, λέμφωμα μη-Hodgkin κλπ.).

Ως νεφρογενής ηπατοσπληνομεγαλία ή σύνδρομο νεφρογενούς ηπατικής διαταραχής (σύνδρομο Stauffer) περιγράφηκε, το 1961, η αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, της ΤΚΕ, της γ-GT και των α2 σφαιρινών, με συνοδό παράταση του χρόνου προθρομβίνης, θρομβοκυττάρωση, υπολευκωματιναιμία και παρουσία προϊόντων αποδομήσεως του ινώδους, σε ασθενείς που έπασχαν από υπερνέφρωμα και που παρουσίαζαν άτυπα συμπτώματα (ναυτία, καταβολή) και ηπατοσπληνομεγαλία. Οι εκδηλώσεις αυτές υποχωρούσαν μετά από την χειρουργική εξαίρεση του όγκου (παρaneoπλασματική εκδήλωση), ενώ παρουσιάζονταν εκ νέου σε υποτροπή του καρκίνου.

6.1. Χολική Κίρρωση

Η χολική κίρρωση προκαλείται από τραυματισμό ή παρατεταμένη απόφραξη των ενδο- ή/και εξωηπατικών χοληφόρων που συσχετίζεται με μειωμένη παροχέτευση της χολής, προοδευτική καταστροφή των ηπατοκυττάρων και ίνωση. Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση προκαλείται από χρόνια φλεγμονή και καταστροφή των ενδοηπατικών χοληφόρων. Τον ισχυρότερο ορολογικό διαγνωστικό δείκτη της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης αποτελούν τα Αντιμιτοχονδριακά Αντισώματα (AMA), κυρίως IgG και σπανιότερα IgM, σε τίτλο > 1/40, αποτελούν σε τίτλο > 1/160 παρουσιάζουν υψηλή ειδικότητα (μέχρι 100%). Τα AMA εκφράζουν αντισώματα έναντι 3-5 πρωτεϊνών - υποομάδων του ενζυμικού συμπλέγματος της πυρουβικής δεϋδρογενάσης, του συμπλέγματος της ακετουγλατιρικής δεϋδρογενάσης (της εσωτερικής μεμβράνης των μιτοχονδρίων). Το κυριότερο αυτοαντιγόνο (πρωτεΐνη 74 Kda, dihydrolipoamide acetyltransferase) ευρίσκεται στο E2 τμήμα της πυρουβικής δεϋδρογενάσης και αναστέλλει τη δράση της. Τα AMA διαφοροποιούνται με ορολογικές μεθόδους (ανοσοαποτύπωση και ανοσοενζυμική - ELISA) σε 9 υποομάδες. Τα αντι-M2 παρατηρούνται στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση (95%), ενώ τα αντι-M4, M8 και M9, έχουν προγνωστική σημασία. Τα αντι-M1 ανιχνεύονται σε σύφιλη, τα αντι-M3 σε φαρμακευτικό ερυθματώδη λύκο, τα αντι-M5 σε νοσήματα του κολλαγόνου, τα αντι-M6 σε ηπατίτιδα από ιπρονιαζίδη, τα αντι-M7 σε καρδιομυοπάθειες και μυοκαρδίτιδες. Στο 80-90% των περιπτώσεων διαπιστώνεται αυξημένη IgM και ανοσοσυμπλέγματα που ενεργοποιούν την εναλλακτική οδό του συμπληρώματος. Η βλάβη των μικρών χοληφόρων μπορεί να προκαλείται από διαταραχή των κατασταλτικών Β-λεμφοκυττάρων και έντονη λεμφοκυτταρική δράση επί των κυττάρων του επιθηλίου των μικρών χοληφόρων που εκφράζουν αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος

ιστοσυμβατότητας ομάδας II. Εργαστηριακά, η πρωτοπαθής χολική κίρρωση συνοδεύεται από αύξηση των χολοστατικών ενζύμων σε τιμές 2-5 φορές την ανώτερη φυσιολογική τιμή και υπερχοληστεριναιμία (κυρίως αύξηση της λιποπρωτεΐνης X). Οι τιμές των ... είναι φυσιολογικές ή λίγο

αυξημένες (< 150-200 IU/L). Οι εργαστηριακές αυτές διαταραχές δε συσχετίζονται με την παρουσία κλινικών εκδηλώσεων (κνησμός, αίσθημα κόπωσης), αφού παρατηρούνται συχνά και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς. Οι τιμές της χολερυθρίνης είναι φυσιολογικές στα αρχικά στάδια της νόσου ενώ αυξάνουν (με υπεροχή της άμεσης χολερυθρίνης) σε προχωρημένα στάδια. Όταν υπερβούν τα 10 mg/dl αποτελούν κακό προγνωστικό δείκτη επιβίωσης και συνεπώς ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος. Μπορεί να συνυπάρχει παράταση του χρόνου προθρομβίνης λόγω δυσαπορρόφησης της βιταμίνης K (στα πλαίσια συνδρόμου δυσαπορρόφησης των λιποδιαλυτών βιταμινών) η οποία διορθώνεται με παρεντερική χορήγηση βιταμίνης K (1-2).

Το σύνδρομο της ανοσοχολαγγειίτιδας ή αυτοάνοσης χολαγγειίτιδας είναι ηπατοπάθεια αυτοάνοσης αιτιολογίας με κύρια έκφραση τις βλάβες στα μικρά χοληφόρα αγγεία (24). Είναι πιο συχνή στις γυναίκες παρά στους άνδρες. Χαρακτηρίζεται από υψηλές αμινοτρανσφεράσες, αύξηση της ALP και της γ-GT, αύξηση της χοληστερίνης, αρνητικά AMA (αρνητικά M2), θετικά ANA και SMA σε υψηλούς τίτλους (>1/160) και ταυτόχρονη παρουσία ιστολογικών αλλοιώσεων ΠΧΚ και ΑΧΗ. Η χολερυθρίνη οι λευκωματίνες και ο χρόνος προθρομβίνης είναι φυσιολογικά στα αρχικά στάδια της νόσου. Σε προχωρημένα στάδια συνυπάρχει ίκτερος (αύξηση καθ' υπεροχή της άμεσης χολερυθρίνης) και μείωση της συνθετικής ικανότητας του ήπατος (υπολευκωματιναιμία και υποπροθρομβιναιμία). Η ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειογραφία είναι φυσιολογική.

Το σύνδρομο επικάλυψης μεταξύ πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης και αυτοάνοσης ηπατίτιδας τύπου I εκφράζει ταυτόχρονη ανοσιακή απάντηση έναντι των ηπατοκυττάρων και των μικρών χοληφόρων, παρουσιάζει ετερογένεια, δυσχέρεια στη διάγνωση λόγω ασάφειας στον ορισμό του, ακαθόριστη κλινική πορεία και προβλήματα στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Χαρακτηρίζεται από ίκτερο, μεγάλη αύξηση της ALP, της γ-GT με ή χωρίς άμεση υπερχολερυθριναιμία και της χοληστερίνης, σημαντικά μικρότερη αύξηση των αμινοτρανσφερασών, διάχυτη αύξηση των γ-σφαιρινών λόγω αυξήσεως και των τριών ανοσοσφαιρινών η IgM ανοσοσφαιρίνη αυξημένη, υψηλό τίτλο AMA και SMA, ενώ τα ANA αρνητικά (25).

Η διάγνωση της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας βασίζεται στις χαρακτηριστικές αλλοιώσεις των ενδο- και εξωηπατικών χοληφόρων στην ενδοσκοπική παλίνδρομη χολαγγειογραφία ή στην μαγνητική χολαγγειογραφία. Συνυπάρχει αύξηση των χολοστατικών ενζύμων. Η χολερυθρίνη είναι φυσιολογική στα αρχικά στάδια της νόσου και αυξάνει (με υπεροχή της άμεσης χολερυθρίνης) στα προχωρημένα. Τα AMA είναι αρνητικά. Συσχετίζεται με τους απλότυπους HLAB8, DR3, DR2, DR4, DRW52 DR6. Στο 30% των περιπτώσεων συνυπάρχει υπεργαμμασφαιριναιμία (κυρίως IgM στο 30% των

περιπτώσεων). Μπορεί να συνυπάρχουν αντιπολυμορφοποιητικά αντισώματα έναντι της μυελοϋπεροξειδάσης (p-ANCA) (1-2).

Η δευτεροπαθής χολική κίρρωση προκαλείται από χρόνια απόφραξη των εξηπατικών χοληφόρων. Στη δευτεροπαθή χολική κίρρωση διαπιστώνεται αύξηση (2-5X ΑΦΤ) των χολοστατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης, ενώ οι αμινοτρανσφεράσες είναι λίγο αυξημένες (<3ΧΑΦΤ). Τα ΑΜΑ είναι αρνητικά. Σε ασθενείς με οξεία χολαγγειίτιδα μπορεί να εκδηλωθεί σημαντική αύξηση των αμινοτρανσφερασών (>5ΧΑΦΤ) και λευκοκυττάρωση με συνοδό αύξηση της άμεσης χολερυθρίνης.

8. Καλοήθεις και κακοήθεις όγκοι του Ήπατος

Οι απλές κύστεις του ήπατος, τα αιμαγγειώματα το αδένωμα του ήπατος ή με εστιακή οζώδη υπερπλασία ο βιοχημικός έλεγχος του ήπατος είναι φυσιολογικός.

Σε ασθενείς με μεταστατικό νεόπλασμα του ήπατος διαπιστώνονται εργαστηριακά αυξήσεις της ΑΛΡ και της γαλακτικής αφυδρογονάσης και λευκοκυττάρωση. Η χολερυθρίνη του ορού συνήθως δεν αυξάνεται εκτός εάν συνυπάρχουν λεμφαδενικές μάζες στις πύλες του ήπατος που αποφράσσουν το χοληφόρο σύστημα. Σπανίως μεταστατικό νεόπλασμα του ήπατος μπορεί να εκδηλωθεί ως οξεία ηπατική ανεπάρκεια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ντουράκης Σπ. Κλινικό Φροντιστήριο. Εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος ήπατος και χοληφόρου συστήματος. Ιατρική Εταιρεία Αθηνών 1999; Τόμος 11, τεύχος 2 σελ. 1-127.
2. Ντουράκης Σπ. Αξιολόγηση εργαστηριακών εξετάσεων στην Ηπατολογία. Πρακτικά Ηπατολογικού Σεμιναρίου στα πλαίσια του 17ου Πανελληνίου Συνεδρίου Γαστρεντερολογίας 1997, σελ. 1-26.
3. Lidofsky S, Scharschmidt BF. Jaundice, & Davern II JT, Scharschmidt BF. Biochemical Liver Tests. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (Eds), Gastrointestinal and Liver Disease, 6th Edition, Saunders, Philadelphia 1998, pp 220-232 & 1112-1122.
4. Gregory P. Acute hepatitis. In: Scientific American Medicine Dale D, Federman D (eds). New York, 1999. Infectious diseases VII.
5. Friedman LS, Martin P, Munoz SJ. Liver function tests and the objective evaluation of the patient with liver disease. In: Zakim D, Boyer TD (Eds), Hepatology, 3rd edition, Saunders, Philadelphia 1996, pp 791-833.
6. Sherlock S & Dooley J. Diseases of the Liver and Biliary System. Tenth Edition, Blackwell Scientific Publications eds. Oxford 1997, pp 239-252 & 265-302.
7. Bernuau J, Benhamou J-P. Fulminant and sub-fulminant liver failure. In Oxford Textbook of Clinical Hepatology. Birtcher J, Benhamou J-P, McIntyre N, Rizzeto M, Rodes J (eds). Second edition, Oxford Medical Publications, Oxford University Press 1999, 827-922.
8. Moseley RH. Approach to the patient with abnormal liver chemistries. In: Yamada T (Ed), Textbook of Gastroenterology, 1st Edition, Lippincott, New York 1991, pp 829-845.
9. Mendenhall C. Alcoholic hepatitis. In Diseases of the Liver, 7th edition, Schiff L, Schiff ER (eds) JB Lippincott Company Philadelphia 1993; 856-865.
10. Weisiger RA. Laboratory tests in liver disease. In Cecil Textbook of Medicine. Bennet JC, Plum F (eds), 21st edition, WB Saunders Company, London 2000, 775-779.
11. Karran S, Dewbury KC, Wright R. Investigation of the jaundiced patient. In. Wright' s Liver and biliary diseases. Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJ. (Eds) WB Saunders Company London 1992; 648-657.
12. Schaffner F. Cholestasis. In Bockus Gastroenterology, Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE (eds), 5th edition, London 1995, 1931-1954 & 2035-2129.
13. Rosalki SB. g-glutamyl transpeptidase. Advances in Clinical Chemistry 1975; 17: 53-107.
14. Moseley RH. Evaluation of abnormal liver function tests. Med Clinics of North America 1996; 80: 887-906.
15. Wallach J. Hepatobiliary diseases. Interpretation of diagnostic tests. Sixth Edition. Boston 1996, 179-238.
16. Podolsky DK, Isselbacher KJ. Evaluation of liver function. In Harrison' s Principles of Internal Medicine. Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL (eds), 14th edition, McGraw-Hill New York 1998, 1677-1691.
17. Homborg JC, Abuaf N and Bernard O. Chronic active hepatitis associated with anti-liver/kidney microsome autoantibody type I: a second type of autoimmune hepatitis. Hepatology 1987; 1: 1333-1339.
18. Bardella MT, Fraquelli M, Quatrini M, Molteni N, Bianchi P, Conte D. Prevalence of hypertransaminasemia in adult celiac patients. An effect of gluten-free diet. Hepatology 1995; 22: 833-836.
19. Sola J, Pardo-Mindan FJ, Zozaya J, Quiroga J, Sangro B, Prieto J. Liver changes in patients with hyperthyroidism. Liver 1991; 11: 193-197.
20. Ντουράκης Σ.Π. Κίρρωση του ήπατος. Τόμος Πρακτικών 3ου Μεταπτυχιακού Σεμιναρίου Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών "Νοσήματα του ήπατος στα παιδιά". Α΄ Παιδιατρική Κλινική πανεπιστημίου Αθηνών. Επιμέλεια Χ. Καττάμης, Ν Μανωλάκη. Αθήνα 1996, σελ. 117-132.
21. Ντουράκης ΣΠ. Σακχαρώδης διαβήτης και παθήσεις του ήπατος και των χοληφόρων. Στο Σακχαρώδης Διαβήτης - Θεωρία Πράξη. ΧΔ. Τούντας. Εκδόσεις Επτάλοφος 1995. Σελ. 600-614.
22. Pauwels A, Mostefa - Cara N, Florent C, Levy VG. Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria. J Hepatol 1993; 17: 124-127.
23. Dourakis SP, Cinani C, Deutsch M, Dimitriadou E, Hadziyannis SJ. Cholestatic jaundice as a paraneoplastic manifestation of renal cell carcinoma. Eur J

Gastroenterol Hepatol 1997; 9: 311-314.

24. Ντουράκης ΣΠ, Αλεξοπούλου Α, Ρηνώτης Κ., Χατζηγιάννης Σ. Θεραπεία της αυτοάνοσης χολαγγειίτιδας με κυκλοσπορίνη. Ιατρική 1996; 69: 190-193.

25. Ντουράκης ΣΠ, Δημητριάδου Ε., Deutsch M, Σινάνη Χ., Καφίρη Γ., Χατζηγιάννης ΣΙ. Διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενούς με σύνδρομο επικάλυψης πρωτογενούς χολικής κίρρωσεως και αυτοάνοσης ηπατίτιδας. Ιατρική 1997; 72: 503-506.