

## Κεφάλαιο

# 1

# Διαγνωστικός Έλεγχος Ηπατικών Νοσημάτων

## 1. Ο ΣΥΝΗΘΗΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Στη διαδικασία της διάγνωσης των ηπατικών νοσημάτων, μετά από τη λήψη του ιστορικού και την πλήρη κλινική εξέταση, ακολουθεί ο εργαστηριακός έλεγχος. Οι απεικονιστικές εξετάσεις (υπερχοράφημα, αξονική τομογραφία κλπ) ή/και η διά βελόνης βιοψία του ήπατος ακολουθούν, εφόσον αυτό απαιτηθεί κατά περίπτωση. Όμως, καμιά εργαστηριακή εξέταση δεν είναι πολύ ευαίσθητη ή ειδικά διαγνωστικώς και έτσι απαιτείται συνολική εκτίμηση ενός κύκλου εξετάσεων. Ο εργαστηριακός έλεγχος θα πρέπει να είναι προσαρμοσμένος στο κλινικό πρόβλημα, ενώ τα αποτελέσματά του πρέπει να συνεκτιμώνται με τις κλινικές εκδηλώσεις.

Η εργαστηριακή διερεύνηση των ηπατικών νοσημάτων γίνεται με α) δοκιμασίες που αντανακλούν τη βλάβη των ηπατοκυττάρων (αμινοτρανσφεράσες) ή/και του επιθηλίου των χοληφόρων (χολοστατικά ένζυμα), β) δοκιμασίες ελέγχου του μεταβολισμού (γλυκόζη, αμμωνία), γ) δοκιμασίες ελέγχου της ηπατικής ικανότητας στη μεταφορά

οργανικών ανιόντων (χολερυθρίνης ορού και ούρων, ουροχολινογόνο ούρων, χολικά οξέα ορού, πράσινο της ινδοκυανίνης), δ) δοκιμασίες που ελέγχουν την ικανότητα του ήπατος να μεταβολίζει φαρμακευτικές ουσίες (κάθαρση αντιπυρίνης, δοκιμασία αναπνοής αμινοπυρίνης και καθάρσεως καφεΐνης, ικανότητα αποβολής γαλακτόζης, μέγιστος ρυθμός συνθέσεως ουρίας, σχηματισμός μεταβολίτη της λιδοκαΐνης) και ε) δοκιμασίες ελέγχου της συνθετικής ικανότητας (λευκωματίνη, χρόνος προθρομβίνης, παράγοντες της πάξεως, λιπίδια και λιποπρωτεΐνες, κυανοπλασμίνη, φερροίνη, αι αντιθρυψίνη).<sup>1</sup>

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 τρανσεπτιδάσης (γ-GT) ή της 5'-νουκλεοτιδάσης (5'-N).<sup>2</sup> Ο έλεγχος αυτός, αν και στερείται ευαισθησίας και ειδικότητας και δεν εκφράζει την ηπατοκυτταρική λειτουργία αλλά την βλάβη των ηπατοκυττάρων ή/και του επιθηλίου

των χοληφόρων (liver function tests ή καλύτερα liver injury tests), χρονιμοποιείται ευρέως για την διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με οξεία ή χρονία ηπατοπάθεια, με ή χωρίς θεραπεία.<sup>3,4</sup> Με τον προσδιορισμό των αμινοτρανσφερασών και της ALP γίνεται αδρά διαφοροποίηση της ηπατοκυτταρικής από την χολοστατική βλάβη, χωρίς όμως να μπορεί να καθορισθεί η αιτιολογία τους ή να γίνει διάκριση μεταξύ της ενδο- και εξω-ηπατικής χολόστασης.<sup>5,8</sup>

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.

Η ηπατική λειτουργία δεν επηρεάζεται σημαντικά από το γήρας, σε σύγκριση με άλλα ζωτικά όργανα (π.χ. καρδιά, αγγεία). Ο συνήθης βιοχημικός έλεγχος του ήπατος είναι φυσιολογικός στους ηλικιωμένους ασθενείς. Τα επίπεδα της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) αυξάνονται με την ηλικία, γεγονός που οφείλεται στην ελαττωμένη έκφραση του υποδοχέα της στο γηρασμένο ήπαρ.<sup>9</sup>

## 1.1. Χολερυθρίνη

Η χολερυθρίνη σχηματίζεται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (ΔΕΣ) κατά την διάσπαση των μορίων της αιμοσφαιρίνης, που απελευθερώνονται από τα γηράσκοντα ερυθρά αιμοσφαιρία.<sup>10</sup> Η χολερυθρίνη μεταφέρεται συνδεδεμένη με λευκωματίνη στο ήπαρ και εντός των ηπατοκυττάρων συνδέεται με γλυκουρονικά μόρια με τη δράση της γλυκουρονικής τρανσφεράσης,

σχηματίζοντας μονο- και δι-γλυκουρονίδια που απεκρίνονται στο χοληφόρο σύστημα και μεταβολίζονται σε ουροχολινογόνο από τη μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου. Ποσοστό του ουροχολινογόνου απορροφάται και μέσω της εντεροπατικής κυκλοφορίας προσλαμβάνεται από το ήπαρ και απεκκρίνεται στα χοληφόρα. Από τον προσδιορισμό της χολερυθρίνης στον ορό, με την αντίδραση van den Bergh, προκύπτουν δύο 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 ανικνεύεται στα ούρα. Αντιθέτως, η άμεση χολερυθρίνη είναι διαλυτή στο ύδωρ, απεκκρίνεται από τους νεφρούς και ανικνεύεται στα ούρα, όταν οι τιμές της στο πλάσμα αυξάνονται. Ένα μέρος της άμεσης χολερυθρίνης συνδέεται και με λευκωματίνη (κλάσμα δ) και δεν διπλεύεται από τους νεφρούς. Έτσι εξηγούνται, αφ' ενός μεν οι περιπτώσεις ασθενών με ηπατική νόσο και άμεση υπερχολερυθριναίμια χωρίς την παρουσία χολερυθρίνης στα ούρα και αφ' ετέρου το φαινόμενο, κατά την αποδρομή ηπατικής νόσου, να υποχωρεί η χολερυθρινούρια πριν από την υπερχολερυθριναίμια.<sup>11,12</sup> Δεδομένου ότι η χολερυθρινούρια 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 υπερχολερυθριναίμιας.<sup>4</sup> Το ουροχολινογόνο είναι άχρουν, φυσιολογικό

συστατικό των ούρων, εξαφανίζεται στον αποφρακτικό ίκτερο, ενώ είναι αυξημένο στο αιμολυτικό ίκτερο.

Οι φυσιολογικές τιμές της ολικής (άμεσος + έμμεσος) χολερυθρίνης στον ορό είναι 0.2-0.9 mg/100 ml και της άμεσος 0.1-0.4 mg/100 ml. Η υπερχολερυθριναιμία ( $>2.5$  mg/dl), εκδηλώνεται κλινικώς με κίτρινη χροιά του δέρματος και των επιπεφυκότων (ίκτερος), εφ' όσον ο φωτισμός είναι επαρκής και δεν συνυπάρχει αναιμία. Είναι δύσκολη η κλινική εκτίμηση του ικτέρου στους οιδηματικούς, στους μελαμψούς και στους εγχρώμους 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 πρόσληψη της από τα ηπατοκύτταρα, είτε τέλος σε ανεπαρκή σύζευξη της εντός των ηπατοκυττάρων με γλυκούρονιδια.

Αυξημένη παραγωγή χολερυθρίνης παρατηρείται σε περιπτώσεις ενδοαγγειακής ή εξωαγγειακής αιμόλυσης, μη δραστικής ερυθροποίησης (ενδομεταβολή καταστροφή των ερυθροβλαστών σε χρόνια αιμολυτικά σύνδρομα ή μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη βιταμίνης  $B_{12}$  και φυλικού οξεός) 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 γλυκούρονικής τρανσφεράσης, 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 K<sub>1</sub>). Εξάλλου, αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης μπορεί να διαπιστωθεί σε θηλασμό, σε παρατεταμένη νηστεία (μικρότερη από το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής -  $<2$  X ΑΦΤ) και σε σημαιμία.

Το **σύνδρομο Gilbert** (συγγενής έμμεση υπερχολερυθριναιμία) αποτελεί τη συχνότερη αιτία έμμεσης υπερχολερυθριναιμίας (περίπου 6% του γενικού πληθυσμού). Στις περιπτώσεις αυτές, 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 είναι καλούμους πρόγνωσης και τα άτομα δεν απαιτούν παρακολούθηση. Σε σύνδρομο Griggler-Najjar τύπου I (ολική έλλειψη της γλυκούρονικής τρανσφεράσης) 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 αποσφαιρίνες μειωμένες μέχρι εξαφάνισης και ο αιματοκρίτης μειωμένος στις μη αντιρροπούμενες από την μυελική παραγωγή περιπτώσεις. Σε περιπτώσεις ενδοαγγειακής αιμόλυσης 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 η πατοπάθεια. Σε ασθενείς με χρονία αιμολυτική αναιμία (π.χ. αιμοσφαιρινοπάθεια, οικογενής σφαιροκυτταρικός ίκτερος κλπ) διαπιστώνεται σπληνομεγαλία. Η μηδραστική ερυθροποιία (συνοδεύει τη μεγαλοβλαστική αναιμία) προκαλεί ενδομυελική καταστροφή των ερυθροβλαστών και χαρακτηρίζεται από χαμηλά ΔΕΚ και αυξημένη LDH. Η μορφολογία των εμμόρφων συστατικών του αιματος και του μυελού των οστών είναι χαρακτηριστική. Η ολική χολερυθρίνη δεν υπερβαίνει τα 4 mg/dl, εφόσον δεν συνυπάρχει η πατοπάθεια.

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.<sup>3,13,14</sup> Μεμονωμένη αύξηση της άμεσης χολερυθρίνης (3-15 mg/dl), με φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες και ALP, παρατηρείται στα οικογενή σύνδρομα Dubin-Johnson και Rotor.<sup>2</sup>

Σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή

ανεπάρκεια, το ήπαρ πάσχει λόγω συμφόρησης και χαμηλής καρδιακής παροχής. Οι κλινικές εκδηλώσεις ελλείπουν ή παρουσιάζεται άλγος δεξιού υποχονδρίου. Σπανίως εμφανίζεται ηπατική εγκεφαλοπάθεια ή υπογλυκαιμία. Ηπατομεγαλία εμφανίζεται στο 95-99% των ασθενών, σπληνομεγαλία στο 20-80%, ασκίτης στο 25% με σχετικά υψηλή περιεκτικότητα σε λεύκωμα, ανάλογη με αυτή που παρατηρείται στο σύνδρομο Budd-Chiari (>3 gr/dl), και ίκτερος στο 20%.<sup>15</sup> Η χολερυθρίνη (με υπεροχή της άμεσης ή έμμεσης) μπορεί να αυξηθεί λόγω ηπατικής συμφόρησης ή/και πνευμονικών εμφράκτων. Συνίθως οι αυξήσεις είναι περιορισμένες (4-6 mg/dl, ενώ σπανιότερα μπορεί να να είναι μεγαλύτερες (20-30 mg/dl). Η διαφορική διάγνωση ικτέρου σε ασθενή με καρδιακή ανεπάρκεια περιλαμβάνει την συμφόρηση του ήπατος σε ασθενείς με μειωμένη καρδιακή παροχή, την πνευμονική εμβολή, την χοληδοχολιθίαση, τη σημαία, την αιμόλυση και τη φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα. Η ALP είναι φυσιολογική ή λίγο αυξημένη (<2 X ΑΦΤ) και οι αμινοτρανσφεράσες αυξημένες σε άλλοτε άλλο βαθμό (συνίθως <200 U/L).

Σε εγκυμονούσα γυναίκα η εκδήλωση ικτέρου μπορεί να εντάσσεται στα πλαίσια υπερεμεσίας της κύνησης (συνοδεύεται από μικρές αυξήσεις των αμινοτρανσφερασών), τοξιναιμίας της κύνησης, οξεώς λιπώδους ήπατος (συνυπάρχει μεγάλη αύξηση των αμινοτρανσφερασών) ή καλούθους χολόστασης της κύνησης. Η τοξιναιμία της κύνησης μπορεί να επιπλακεί από το σύνδρομο HELP (αύξηση αμινοτρανσφερασών, μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και θρομβοπενία) (Κεφάλαιο 13).

Η εκδήλωση ικτέρου μετά από τη **χειρουργική επέμβαση** δε σημαίνει πάντοτε ηπατική ανεπάρκεια. Ικτερος διαπιστώνεται μετά το 1% των επεμβάσεων επί μη κιρρωτικών ασθενών και υποχωρεί αυτομάτως στις περισσότερες περιπτώσεις. Η αιτιολογική του διάγνωση είναι σημαντική.

1. Έμμεση υπερχολερυθριναιμία χωρίς αύξηση των τρανσαμινασών ή της ALP μπορεί να οφείλεται σε μεταγγίσεις, απορρόφηση αιματωμάτων, έλλειψη ενζύμου G-6PD, δρεπανοκυτταρική αναιμία, λοίμωξη ή σύνδρομο Gilbert.
2. Άμεση (καθ' υπεροχήν) υπερχολερυθριναιμία και αύξηση των τρανσαμινασών  $>5 \times$  ΑΦΤ υποδηλώνουν ηπατοκυτταρική βλάβη που μπορεί να οφείλεται σε ηπατική ισχαιμία, υποξία, φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα, ιογενείς ηπατίτιδες (μεγαλοκυτταροϊός, HCV, HBV, που εκδηλώνονται μετά από μερικές εβδομάδες λόγω του χρόνου επώασης).
3. Άμεση ( $>80\%$ ) υπερχολερυθριναιμία με συνοδό αύξηση της ALP υποδηλώνει χολόσταση χωρίς όμως να μπορεί να καθορισθεί η αιτιολογία (σήψη, πολυοργανική ανεπάρκεια, ολική παρεντερική θρέψη, κοληδοχοιλίθιαση, τραύμα, σύνδρομο Mirrissi, παγκρεατίτιδα κλπ.) ή να γίνει διάκριση της ενδο- από την εξω-ηπατική χολόσταση. Απαιτείται η διενέργεια υπερηκογραφήματος. Κατά την πρώτη εβδομάδα (συνήθως την 2η μετεγχειροπτική ημέρα), μετά από βαρειές εργώδεις χειρουργικές επεμβάσεις, εμφανίζεται 'μετεγχειροπτικός ίκτερος' που κορυφώνεται την 4-10η ημέρα (χολερυθρίνη ορού 24-40 mg/dl) και εξαφανίζεται σε 14-18 ημέρες. Η

υπερχολερυθριναιμία είναι συνήθως αμέσου τύπου και αποδίδεται σε ενδοηπατική χολόσταση. Αναλογικά, ο ίκτερος ενός κιρρωτικού ασθενούς μπορεί να επιδεινωθεί μετά από τη **χειρουργική επέμβαση** για τους παραπάνω λόγους χωρίς αυτό να εκφράζει πάντοτε επιδείνωση της ηπατικής ανεπάρκειας.

Κατά την πρώτη εβδομάδα μετά από **καρδιοχειρουργική επέμβαση**, ίκτερος εμφανίζεται στο 20% των ασθενών, συνήθως την 2η μετεγχειροπτική ημέρα, κορυφώνεται την 4-10η ημέρα (χολερυθρίνη ορού 24-40 mg/dl) και εξαφανίζεται σε 14-18 ημέρες. Συχνά έχει κακή πρόγνωση.<sup>16</sup> Η υπερχολερυθριναιμία είναι συνήθως αμέσου τύπου, λόγω ενδοηπατικής χολόστασης. Οι τρανσαμινάσεις είναι συνήθως πολύ αυξημένες, ενώ η ALP είναι φυσιολογική.<sup>17</sup> Οι γέροντες βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ικτέρου, που αυξάνεται αναλόγως της διάρκειας της επέμβασης, των μονάδων αίματος και του αριθμού των βαλβίδων που αντικαθίστανται. Άλλοι παράγοντες που συμμετέχουν στην ηπατική βλάβη είναι η χρονία ηπατική συμφόρηση λόγω καρδιακής νόσου, η χαμηλή παροχή, η εγχειροπτική υποθερμία, η σήψη, το μηκάνημα εξωσωματικής κυκλοφορίας, η αιμόλυση, η νεφρική ανεπάρκεια και η απορρόφηση των αιματωμάτων. Πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση από οξεία ηπατίτιδα ιογενούς ή φαρμακευτικής αιτιολογίας (αναισθητικά κ.ά.).

Ο ίκτερος που εκδηλώνεται 2-3 εβδομάδες μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση συνοδεύεται από μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών, μεγαλύτερη από 10 X ΑΦΤ. Οφείλεται συνήθως σε οξεία ηπατίτιδα από τον μεγαλοκυτταροϊό και σπανίως, στις μέρες μας, από τον HCV

και τον HBV. Διαφορική διάγνωση γίνεται από την φαρμακευτική ηπατίτιδα και την ηπατική βλάβη στα πλαίσια καρδιακής ανεπάρκειας.

## 1.2. Αμινοτρανσφεράσες

Οι αμινοτρανσφεράσες είναι ένζυμα που καταλύουν την αντίδραση της τρανσαμίνωσης αμινοξέων και κατά την οποία μεταφέρεται μία αμινομάδα από ένα αμινοξύ σε ένα κετοξύ. Οι αμινοτρανσφεράσες (παλαιότερα τρανσαμινάσες) του ορού είναι η ασπαρτική (AST ή οξαλοξεική 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).<sup>18-21</sup>

Η AST είναι ένζυμο το οποίο ευρίσκεται στο ήπαρ, στην καρδιά, στους σκελετικούς μυς, στους νεφρούς, στον εγκέφαλο, στο πάγκρεας, στους πνεύμονες, στα λευκά και στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Εντός των ηπατοκυττάρων, η AST εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια και στο κυτταρόπλασμα. Το μιτοχονδριακό και κυτταροπλασματικό ισοένζυμο της AST είναι ανοσολογικώς διαφορετικά και είναι δυνατόν να προσδιορισθούν με ειδικές τεχνικές. Το μεγαλύτερο ποσοστό της κυκλοφορούσας AST στον ορό αποτελείται από το κυτταροπλασματικό ισοένζυμο, ενώ σε υλικό βιοψίας ήπατος υπερέχει το μιτοχονδριακό.<sup>4</sup> Σε περιπτώσεις μαζικής ιστικής νέκρωσης, οι τιμές του μιτοχονδριακού ισοενζύμου της AST στον ορό αυξάνουν ενωρίς, αποτελώντας δείκτη οξείας κυτταρικής βλάβης (π.χ. έμφραγμα μυοκαρδίου, ηπατική νέκρωση). Η μέτρηση των

ισοενζύμων της AST έχει επίσης θεωρηθεί ως ευαίσθητος και ειδικός δείκτης λανθάνουσας κατάχρονης αιθυλικής αλκοόλης. Όμως, η μέθοδος προσδιορισμού των ισοενζύμων αυτών δεν είναι ευρέως διαθέσιμη, ενώ η κλινική αξιολόγησή της δεν έχει ολοκληρωθεί.<sup>22</sup> Οι αμινοτρανσφεράσες απομακρύνονται από το πλάσμα με καταβολισμό στα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Σε περιπτώσεις παροδικής οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης, η τιμή της AST στον ορό αυξάνεται 8 περίπου ώρες μετά το επεισόδιο, φθάνει σε μέγιστο επίπεδο μετά από 24-36 ώρες και επιστρέφει στα φυσιολογικά της επίπεδα συνήθως μετά από 4-6 ημέρες.<sup>7-9</sup>

Η ALT είναι ένζυμο το οποίο ευρίσκεται κυρίως στο ήπαρ. Σε πολύ μικρότερη ποσότητα ανευρίσκεται στην καρδιά, στους μυς, στους νεφρούς και στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Εντός των ηπατοκυττάρων, η ALT ανευρίσκεται μόνο στο

**Πίνακας 1** Εξωηπατικά αίτια αύξησης των αμινοτρανσφερασών

- 1) Μετά από μυϊκή άσκηση
- 2) Τραυματισμός
- 3) Μυοσίτιδες
- 4) Ραβδομυόλυση
- 5) Θερμοπληξία
- 6) Μολυβδίαση
- 7) Προεκλαμψία
- 8) Λευχαιμίες
- 9) Πλαγκρεατίτιδα
- 10) Έμφραγμα μυοκαρδίου
- 11) Έμφρακτο πνευμόνων, εγκεφάλου, νεφρού ή εντέρου
- 12) Αιμόλυση
- 13) Διαβητική οξέωση
- 14) Σχηματισμός συμπλόκων με ανοσοσφαιρίνη

κυτταρόπλασμα. Στις ππατοπάθειες, αυξάνεται γενικώς κάτω από τις ίδιες συνθήκες με την AST. Αν και αποτελεί ειδικότερο δείκτη ππατοκυτταρικής βλάβης, συγκριτικώς με την AST, είναι ταυτοχρόνως ολιγότερον ευαίσθητος εκείνης, ίσως γιατί απαιτούνται βαρύτερες βλάβες για να αυξηθεί σε παθολογικά επίπεδα.

Όμως, οι αμινοτρανσφεράσες αυξάνουν και σε μη ππατικές παθήσεις (Πίνακας 1).<sup>23,24</sup> Στις περιπτώσεις αυτές, προεξάρχει η αύξηση της AST, ενώ στις ππατοκυτταρικές βλάβες η αύξηση της ALT. Μετά από μυϊκή άσκηση, σε μυοσίτιδες και σε ραβδομυόλυση, συχνά παρατηρείται αύξηση και των άλλων μυϊκών ενζύμων (κρεατινο-φωσφοκινάση-CPK, γαλακτική αφυδρογονάση-LDH, αλδολάση). Η άνοδος της ALT σε ασθενείς με έμφραγμα μυοκαρδίου αποδίδεται σε ππατική ισχαιμία, που είναι απότοκος εκτεταμένης μυοκαρδιακής βλάβης, καρδιακής ανεπάρκειας ή καρδιογενούς καταπληξίας (shock).<sup>25</sup> Το πλάσμα ή ο ορός που θα μελετηθούν για τα επίπεδα αμινοτρανσφερασών πρέπει να διαχωρίζεται εγκαίρως μετά την αιμοληψία, για να αποφευχθεί η απελευθέρωση των ενζύμων από τα ερυθρά αιμοσφαίρια που γίνεται και χωρίς εμφανή αιμόλυση. Σε σπάνιες περιπτώσεις, η αύξηση των αμινοτρανσφερασών δεν εκφράζει ενεργοποιημένη κυτταρόλυση κάποιου οργάνου, αλλά οφείλεται σε σχηματισμό συμπλόκων με ανοσοσφαιρίνη μεγάλου ειδικού βάρους, που διαφεύγουν την αποδόμηση<sup>26,27</sup> (ανάλογη κατάσταση με τη μακρο-αμυλασαιμία). Καλό είναι να προσδιορίζονται και οι 2 αμινοτρανσφεράσες λόγω του γεγονότος ότι μπορεί να είναι αυξημένη μόνο η μία

(π.χ. η ALT σε μερικούς ασθενείς με χρονία μη-αλκοολική στεατοπατίτιδα ή χρονία ππατίτιδα C και η AST σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος ή αλκοολική ππατοπάθεια).

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

### 1.3. Αλκαλική φωσφατάση

Η ALP συνιστά ομάδα ισοενζύμων τα οποία καταλύουν την υδρόλυση φωσφορικών εστέρων σε αλκαλικό pH και ευρίσκονται σε ποικίλους ιστούς (ήπαρ, οστά, νεφρούς, πλακούντα, λευκοκύτταρα και διάφορα νεοπλάσματα). 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 Β ή Ο 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 στην μέσην και υψηλότερη στην προχωρημένη. Ποικίλλει επίσης αναλόγως του φύλου

αφού είναι υψηλότερη στους μεσάλικες άνδρες, συγκριτικώς με τις γυναίκες, αλλά αντίστοιχα καμπλότερη 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 την διάρκεια της εγκυμοσύνης παρατηρείται αύξηση της ALP (το πλακουντιακό ισοένζυμο) έως και 2 ΧΑΦΤ<sup>4</sup>.

Στο ήπαρ, η ALP ανευρίσκεται στο κυτταρόπλασμα και κυρίως στην κυτταρική μεμβράνη των ηπατικών κολποειδών και κοληφόρων τριχοειδών. Στις ηπατοπάθειες, η αύξηση της ALP στον ορό είναι απότοκος αυξημένης παραγωγής και απελευθέρωσής της, παρά δυσχέρειας στην απέκκρισή της στο κοληφόρο σύστημα.<sup>28</sup>

Η ALP (ΦΤ 50-133 U/L), είναι αυξημένη σε παθήσεις του ήπατος και των κοληφόρων, σε αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα (νόσος Paget, σωματική ανάπτυξη, οστεομαλακία, οστεοβλαστικές οστικές μεταστάσεις), στην κύπη και σε μη μεταστατικά νεοπλάσματα (νόσος του Hodgkin, λέμφωμα μη-Hodgkin, υπερνέφρωμα) ως παρανεοπλασματική εκδήλωση (ισοένζυμο Regan που είναι παρόμοιο με το πλακουντιακό κλάσμα). Οι μεγαλύτερες αυξήσεις της ALP (>3 ΧΑΦΤ) παρατηρούνται σε ασθενείς με κολική απόφραξη (ενδοπατική ή εξωπατική) και σε ασθενείς με ηπατικές διηθήσεις. Σε περιπτώσεις ηπατικής διήθησης από λεμφώματα, λευκαιμίες, σαρκοείδωση, κοκκιωματώσεις, αμυλοείδωση και πρωτοπαθή μεταστατικά νεοπλάσματα η αύξηση των ALP και γ-GT είναι >3 ΑΦΤ, ενώ μπορεί να συνυπάρχει σημαντική αύξηση της LDH και της κολερυθρίνης.

Οι χωροκατακτητικές εξεργασίες του ήπατος θεωρείται πως προκαλούν

εντοπισμένες εστίες κολικής απόφραξης, με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή ALP. Η τιμή της ALP δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διαφορική διάγνωση μεταξύ κολικής απόφραξης και νεοπλασμάτων ή μεταξύ ενδοπατικής και εξωπατικής κολικής απόφραξης. Η ALP είναι φυσιολογική στις απλές κύστεις του ήπατος και στα αιμαγγειώματα και αυξημένη στα αποστήματα.

Με την βοήθεια μονοκλωνικών αντισωμάτων είναι δυνατή η διάκριση των διαφόρων ισοενζύμων της ALP.<sup>29</sup> Η διαφορική διάγνωση μεταξύ των αιτίων αύξησης της ALP γίνεται με την πλεκτροφόρηση των ισοενζύμων της. Όμως, στην κλινική πράξη, σε ασθενή με αυξημένη ALP προσδιορίζουμε τη γ-GT ή την 5'-N (κολοστατικά ένζυμα). Εφ' όσον είναι αυξημένα, πρόκειται για νόσο του ήπατος ή των κοληφόρων.

Σε περιπτώσεις κολικής 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 την λύση της κολικής απόφραξης, μπορεί να καθυστερήσει αρκετά, λόγω του μακρού (περίπου 1 εβδομάδα) χρόνου ημίσειας ζωής του ενζύμου.<sup>1,2</sup>

Χαμηλές τιμές της ALP μπορεί να παρατηρούνται επί υποθυρεοειδισμού, κακοήθους αναιμίας (Biermer), ανεπάρκειας ψευδαργύρου, συγγενούς υποφωσφατασίας και σε νόσο του Wilson (συχνά συνυπάρχει αιμολυπική αναιμία).<sup>1,2</sup>

#### 1.4. γ-Γλουταμούλ-τρανσπεπτιδάση

Η γ-γλουταμούλ-τρανσπεπτιδάση (γ-GT) είναι ένζυμο που καταλύει την αντίδραση μεταφοράς γλουταμούλ-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.<sup>4</sup>

Τα επίπεδα της γ-GT στον ορό ποικίλουν 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 ιδιαιτέρως 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 χρονία αποφρακτική πνευμονοπάθεια, σε σακχαρώδη διαβήτη κ.ά.<sup>30</sup> Η γ-GT είναι αυξημένη σε χολόσταση (μαζί με την ALP) και σε ηπατοκυτταρική βλάβη (μαζί με την ALT). Μεμονωμένη αύξησή της παρατηρείται σε λίψη φαρμάκων (διφαινυλ-υδαντοΐνη καρβαμαζεπίνης, ουαρφαρίνης κλπ. κλπ), λίπωση του ήπατος, κατάχρονη αιθυλικής αλκοόλης (τα 2/3 των ατόμων), νεοπλάσματα (μελάνωμα, μαστός, πνεύμων, υπερνέφρωμα) ή μπορεί να είναι κρυψηγένης. Όμως, το 1/3 περίπου των ατόμων που κάνουν κατάχρονη αιθυλικής αλκοόλης έχουν φυσιολογικές τιμές γ-GT.<sup>31</sup>

Η κατ' εξοχήν κλινική αξία της γGT συνίσταται στον αποκλεισμό οστικής νόσου σε ασθενείς με αυξημένη ALP, δεδομένου ότι δεν ανευρίσκεται στα οστά.<sup>3</sup> Ωστόσο, η καμπλή ειδικότητά της την καθιστά ολιγότερο χρήσιμη και προς την

κατεύθυνση αυτή, σε σχέση με την 5'-N. Σε ασθενείς με καλοόθη υποτροπιάζοντα ίκτερο (νόσος του Summerskill) η γ-GT είναι χαρακτηριστικά καμπλή, παρά την αυξημένη τιμή της ALP.

## 1.5. 5'-Νουκλεοτιδάση

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 ενδοπατική ή εξωπατική χολόσταση και σε ηπατικές διηθήσεις, παραλλήλως με την ALP. Σε περιπτώσεις οξείας χολικής απόφραξης, είναι περισσότερο ειδικός και λιγότερο ευαίσθητος δείκτης από την γ-GT.<sup>32</sup> 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 φυσιολογικά αυξημένη.<sup>4</sup>

## 1.6. Δοκιμασίες ελέγχου της συνθετικής ικανότητας

Η βαρύτητα της ηπατοκυτταρικής βλάβης ελέγχεται με τη συνθετική ικανότητα του ήπατος όπως αυτή εκφράζεται από τη λευκωματίνη και το χρόνο προθρομβίνης. Παρατείμενος χρόνος προθρομβίνης και φυσιολογικές λευκωματίνες χαρακτηρίζουν τη βαρειά οξεία ηπατίτιδα που είναι δυνατόν να μεταπέσει σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα.<sup>33</sup> Παράταση του χρόνου προθρομβίνης

**Πίνακας 2** Αίτια οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης

1. Οξεία ιογενής ηπατίτιδα (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV)
2. Ηπατίτιδα από ηπατιτιδομιμητικούς ιούς (CMV, Epstein-Barr, ίος της ιλαράς και ερυθράς κ.ά)
3. Φάρμακα (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, μηστερινοειδή 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. Παρόξυνη χρονίας ιογενούς ηπατίτιδας (HBV, HCV, HDV)
8. Νόσος του Wilson (παρόξυνη)
9. Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης
10. Σύνδρομο Rye
11. Οξύ σύνδρομο Budd-Chiari
12. Πρωτοπαθή και μεταστατικά νεοπλάσματα
13. Κρυψιγενής (5-10% των περιπτώσεων)

μπορεί να παρατηρηθεί σε χρήση αντιβιοτικών ή κουμαρινικών παραγώγων και σε στεατόρροια. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να διορθωθεί με την παρεντερική χορήγηση βιταμίνης K<sub>1</sub>. 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.<sup>34-36</sup>

Η λευκωματίνη συντίθεται αποκλειστικά στο ήπαρ. Η φυσιολογική της τιμή στον ορό κυμαίνεται από 35 ως 55 gr/l. Περί τα 12 gr συντίθενται καθημερινά και από το ολικό σωματικό απόθεμα των 300 gr, περίπου 60% βρίσκεται στο εξωαγγειακό χώρο και

40% ενδοαγγειακά. Έχει μακρό χρόνο ημίσειας ζωής (14 ως 20 μέρες). Η λευκωματίνη είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της κολλοειδοσμωτικής πίεσης του πλάσματος και επίσης συνδέεται με πολυάριθμες ορμόνες, ανιόντα, φάρμακα και λιπαρά οξέα. Χαμπλές λευκωματίνες και παράταση του χρόνου προθρομβίνης, που δεν διορθώνεται με την παρεντερική χορήγηση βιταμίνης K, υποδηλώνουν εργαστηριακώς την παρουσία χρονίας ηπατικής ανεπάρκειας. Οι λευκωματίνες για να μειωθούν απαιτούνται περισσότερες από 3 εβδομάδες λόγω του μακρού χρόνου ημίσειας ζωής. Προσοχή χρειάζεται για να μην αποδοθεί υπολευκωματιναμία άλλης αιτιολογίας (νόσος του Menetrier, εντεροπάθεια με πρωτεΐνο-απέκκριση, νεφρωσικό σύνδρομο, κακεξία) σε ηπατική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με υπολευκωματιναμία και απουσία κλινικών εκδηλώσεων κίρρωσης του ήπατος, θα πρέπει να αναζητείται κάποια από τις παραπάνω αιτίες.

## 2. ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Σε οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη οποιασδήποτε αιτιολογίας, η αύξηση των αμινοτρανσφερασών είναι χαρακτηριστικώς >10 X ΑΦΤ (>500 U/L), χωρίς να διαφέρει σημαντικά μεταξύ της AST και ALT. (Πίνακας 2). Η οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη μπορεί να είναι και ικτερική, όταν συνοδεύεται από αύξηση της χολερυθρίνης του ορού και χολερυθρινουρία. Στις περιπτώσεις αυτές οι αμινοτρανσφεράσες αυξάνονται πριν από την εκδήλωση του ικτέρου. 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 ("ηπατική κρίση"). Η αύξηση των τρανσαμινασών >10 X ΑΦΤ συνήθως χαρακτηρίζει τον ίκτερο ως ηπατοκυτταρικό και τον διαφοροποιεί από τον χολοστατικό-αποφρακτικό.

Η αύξηση των αμινοτρανσφερασών (500 U/L έως και μεγαλύτερες από 4000 U/L) δεν εκφράζει την ιστολογική βαρύτητα της ηπατίτιδας, αν και τιμές μικρότερες από 500 U/L συνήθως εκφράζουν ελαφρά νόσον. Η μείωση των αμινοτρανσφερασών επιτελείται σε διάστημα μερικών εβδομάδων. Οι αμινοτρανσφεράσες μπορεί να υποχωρήσουν παρά τη συνεχιζόμενη αύξηση της χολερούθρινης, χωρίς αυτό να σημαίνει κακή έκβαση. Η ταχεία πτώση τους, εφόσον συνοδεύεται από αύξηση της χολερούθρινης 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 (<3 X ΑΦΤ), ενώ η LDH είναι λίγο αυξημένη (<3 X ΑΦΤ). Η CPK είναι φυσιολογική. Σε οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη που συνοδεύει λοιμώδη μονοπυρίνωση 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 συλλοιμάχη). Εάν οι παραπάνω ορολογικές εξετάσεις είναι αρνητικές, συνιστάται έλεγχος για οξεία λοίμωξη από ηπατιτιδομυπτικούς 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 πρωίμως). Επί αδυναμίας διάγνωσης, συνιστάται έλεγχος για αυτοαντισώματα (αντιπυρονικά αντισώματα-ΑΝΑ, αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών-SMA, αντιμιοχονδριακά αντισώματα-ΑΜΑ, αντιμικροσωμιακά ήπατος και νεφρού τύπου 1-LKM-1, έναντι του ευδιάλυτου αντιγόνου-SLA), για χρόση 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 Mn A-E). Σε μερικές οξείες ηπατίδες (κυρίως από τον ιό της ηπατίτιδας C-HCV, μεγαλοκυτταροϊός-CMV, ιός Epstein-Barr) παρατηρείται μέτρια αύξηση των AST και ALT (>3ΑΦΤ και <5 X ΑΦΤ). Πέντε έως 10% των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας παραμένουν αδιευκρίνιστης αιτιολογίας.<sup>1-5,8,9,11,12</sup>

Οι παροξύνσεις χρονίων ιογενών ηπατίδων (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 χρονίας ηπατίτιδας. Σε οξεία ηπατίτιδα Α 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 καμπλούς 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** εμφανίζεται επί εδάφους καρδιακής νόσου, στεφανιαίας νόσου ή μυοκαρδιοπάθειας όταν, λόγω εμφράγματος ή αρρυθμίας, μειώνεται οξεώς η καρδιακή παροχή. Χαρακτηρίζεται από εκσεσμασμένη και ταχεία αύξηση των τρανσαμινασών ( $>1000 \text{ U/L}$ ), με συνοδό μεγάλη αύξηση της LDH (πλήριο ALT/LDH  $<1,5$ ), ενώ η κολερυθρίνη και η αλκαλική φωσφατάση είναι ελαφρώς αυξημένες. Η διαφοροδιάγνωση γίνεται από την οξεία ιογενή και φαρμακευτική ηπατίτιδα. Όμως, σε οξεία ιογενή ή φαρμακευτική ηπατίτιδα, οι αμινοτρανσφεράσες αυξάνονται σταδιακώς σε 1-2 εβδομάδες, ενώ σε ισχαιμική ηπατίτιδα, αυξάνονται και μειώνονται ταχέως (εντός ολίγων ημερών), εφόσον ο ασθενής αναταχθεί αιμοδυναμικώς. Ιστολογικά εμφανίζεται νέκρωση των ηπατοκυττάρων γύρω από την κεντρική φλέβα. Κλινικά προεξάρχουν οι εκδηλώσεις της καρδιακής ανεπάρκειας, ενώ η θνητότητα είναι υψηλή (60%).<sup>37</sup> Αν το ήπαρ είναι ήδη επηρεασμένο από την χρονία συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, τότε η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια μπορεί να οδηγήσει σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα με πολύ παρατεταμένο χρόνο προθρομβίνης.

Η **θυρεοτοξική κρίση** χαρακτηρίζεται

από την εμφάνιση συμπτωμάτων υπερθυρεοειδισμού που θέτουν σε κίνδυνο την ζωή του ασθενούς. Εργαστριακώς, μπορεί να διαπιστωθούν αύξηση των ηπατικών ενζύμων (των αμινοτρανσφερασών, της ALP και της γ-GT) και της κολερυθρίνης (κυρίως του αμέσου κλάσματος).<sup>38</sup> Η αύξηση των αμινοτρανσφερασών είναι  $>250 \text{ U/L}$  στο 3% των περιπτώσεων, ενώ η συνχόντητα εκδήλωσης οξείας ικτερικής ηπατίτιδας είναι  $<1\%$ .<sup>39</sup> Οι εκδηλώσεις από το ήπαρ σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό, οφείλονται στο ενδοκρινικό σύνδρομο (πρόκληση ηπατικής ιστικής ανοξίας από τις θυρεοειδικές ορμόνες λόγω αυξημένης κατανάλωσης οξυγόνου στα σπλάχνα και αυξημένης ανάγκης σε οξυγόνο των ηπατοκυττάρων), σε συνυπάρχουσα συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, σε ηπατοπάθεια που συσχετίζεται με τη νόσο Graves (αυτοάνοση ηπατίτιδα ή πρωτογενής κολική κίρρωση<sup>40,41</sup>) που μπορεί να επιδεινωθεί παροδικώς), σε σύνδρομο Gilbert ή σε ηπατοπάθεια που απλώς συνυπάρχει. Οι διαταραχές που οφείλονται στο ενδοκρινικό σύνδρομο βελτιώνονται ταχέως με τη χορήγηση αντιθυρεοειδικής αγωγής. Η αύξηση της ALP σε ασθενείς με υπερθυρεοειδισμό, μπορεί να οφείλεται και σε αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα, με συνοδό αύξησης του οστικού κλάσματος της ALP. Οι διαταραχές του βιοχημικού ελέγχου του ήπατος θέτουν προβλήματα διαφορικής διάγνωσης από ιογενείς ή φαρμακευτικές ηπατίτιδες και αυτοάνοσα νοσήματα.

### 3. XRONIA ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Χρονία ηπατίτιδα είναι το σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από συνεχή

**ΠίΝΑΚΑΣ 3** Αίτια χρονίας ηπατοκυτταρικής βλάβης

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, πρωτογενής ή δευτεροπαθής
8. Έλλειψη αι αντιθρυψίνης
9. Υπερθυρεοειδισμός
10. Εντεροπάθεια από δυσανεξία στη γλουτένη (Κοιλιοκάκη)
11. Νόσος του Addison

ηπατοκυτταρική νέκρωση και ενεργό φλεγμονή, κυρίως από λεμφοκύτταρα, που διαρκεί περισσότερο από 6 μήνες και που μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο. Πρόκειται για κλινικοπαθολογοανατομική οντότητα πολλαπλής αιτιολογίας με παρόμοιες κλινικές εκδηλώσεις, παρόμοια ιστολογική έκφραση αλλά και με ιδαιτερότητες (Πίνακας 2). Η χρονία ηπατίτιδα δυνατόν να οδηγήσει, σε άλλοτε άλλο ποσοστό που ποικίλλει ανάλογα με τον ιό, σε κίρρωση του ήπατος και ηπατοκυτταρικό καρκίνο σε 10-40 χρόνια.

Όλοι οι τύποι χρονίας ηπατίτιδας μπορεί να διατρέχουν ασυμπτωματικά ή να συνοδεύονται από ήπια (κακουχία, ανορεξία) ή σοβαρότερα συμπτώματα (καταβολή, αδυναμία, ίκτερος). Τις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί και η διάγνωση τίθεται σε προληπτικό έλεγχο ή σε

αιμοδοσία. Θα πρέπει να αναζητείται στο ιστορικό η χορήγηση μεταγίγισεων, η λήψη φαρμάκων, η παρεντερική χρήση τοξικών ουσιών, τα ταξίδια στο εξωτερικό, οι σεξουαλικές προτιμήσεις (ομοφυλοφιλία, πολλαπλοί ερωτικοί σύντροφοι) κλπ. Οι περισσότεροι ασθενείς δεν έχουν παθολογικά ευρήματα στην αντικειμενική εξέταση που όταν υπάρχουν συνοδεύουν συνήθως εγκατεστημένη κίρρωση του ήπατος.

Σε χρόνιες ηπατίτιδες, εργαστηριακώς, διαπιστώνεται αύξηση των αμινοτρανσφερασών ( $>2$  X ΑΦΤ, συνήθως  $<250$  U/L και σπανιότερα  $>500$  U/L), που μπορεί να συνοδεύεται από αύξηση της χολερυθρίνης (με υπεροχή της άμεσης συνδεδεμένης χολερυθρίνης) ή/και των γ-σφαγμινών του ορού ( $>3$  g/dl). Η ALP είναι φυσιολογική ή πολύ λίγο αυξημένη ( $<2$  X ΑΦΤ). Η γ-GT μπορεί να αυξάνει δυσσανάλογα 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 χρονίας 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.<sup>42</sup> 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 χρονίας ηπατοκυτταρικής βλάβης φαίνονται στον Πίνακα 3. Σε ασθενή με χρονία (>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 κυανοπλασμίνη του ορού, ο χαλκός των ούρων 24ώρου, ο σίδηρος, η σιδηροφυσιλίνη (σιδηροδεσμευτική ικανότητα), η φερρριτίνη, η αγ-αντιθυψίνη κλπ. Δέκα έως 20% των περιπτώσεων χρονίας ηπατίτιδας παραμένουν αδιευκρίνιστης αιτιολογίας μετά τον αποκλεισμό των ίων ηπατίτιδας A, B, C, D και E (κρυψιγενής ή ηπατίτιδα Mn A-E).

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 1 (λυκοειδής, ή κλασική) χαρακτηρίζεται από θετικά ANA ή/και SMA με διάχυτο ή στικτό έμμεσο ανοσοφθορισμό σε υψηλό τίτλο, μεγάλη πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναίμια, συνοδές εξωηπατικές αυτοάνοσες εκδηλώσεις, απλότυπο HLA A1, B8, DR3 ή DR4 και καλί 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. Στην αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου I, οι αμινοτρανσφεράσες είναι αυξημένες (τιμές 100-1000 U/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 υποπευθούμε το σύνδρομο επικάλυψης ή την αυτοάνοση χολαγγειίτιδα. Ο ρευματοειδής παράγοντας συχνά είναι θετικός, ενώ διαπιστώνονται και ανοσοσυμπλέγματα. Η ορολογική ανοσοενζυμική μέθοδος (ELISA) διάγνωσης κάποιας ιογενούς ηπατίτιδας (π.χ. αντι-HCV, HBsAg, αντι-HAV IgM) μπορεί να δώσει ψευδοθετικό αποτέλεσμα λόγω της υπεργαμμασφαιριναίμιας 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.<sup>43</sup> Χρειάζεται άμως προσοχή, αφού στο 3-5% των περιπτώσεων χρονίας HCV λοίμωξης, μπορεί να ανευρεθούν αντι-LKM-1. Στην τελευταία άμως περίπτωση, η κλινική εικόνα της χρονίας 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 αντιθυρεοειδικά (έναντι της θυρεοσφαιρίνης και των μικροσωματίων) και αντιτοιχωματικά του στομάχου αντισώματα, ενώ η υπεργαμμασφαιριναίμια δεν είναι τόσο εξεσημασμένη όπως στην αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου I. 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 κίρωση 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 ( $<20 \text{ mg/dl}$ ) και στην παρουσία δακτυλίων του Kayser-Fleischer. Συνήθως ο χαλκός των ούρων είναι  $>100 \text{ µg/24h}$  και του ορού  $<0,8 \text{ µg/24h}$ .

Σε ασθενείς με **πρωτοπαθή αιμοχρωμάτωση**, εργαστηριακώς, ο σίδηρος του ορού είναι αυξημένος, ο κορεσμός της σιδηροφυλλίνης  $>60\%$  και η φερριτίνη του ορού πολύ αυξημένη ( $>1000 \text{ ng/dl}$ ). 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 ( $<200 \text{ ng/L}$ ) 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-  $\text{µg/γραµµário} \times \text{ξηρού} \beta\text{-άρους:} \text{ηλικία}$ ). 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 χρονίας ηπατοπάθειας από **έλλειψη αι-αντιθρυψίνης (α<sub>1</sub> AT)** τίθεται με τη μείωση της α<sub>1</sub> σφαιρίνης στην ηλεκτροφόρο σημείωση λευκωμάτων (η α<sub>1</sub> AT αποτελεί το 80-90% του κλάσματος α<sub>1</sub>) και επιβεβαιώνεται με τη μέτρηση των επιπέδων της α<sub>1</sub> AT στον

ορό. Η μείωση των επιπέδων της α<sub>1</sub> AT στον ορό δεν αρκεί για τη διάγνωση της νόσου. Ηπατοπάθεια προκαλείται όταν η μετάλλαξη του γονιδίου οδηγεί σε εναπόθεσή της στα ηπατοκύτταρα, όπως διαιπιστώνεται ιστολογικώς και ανοσοϊστοχημικώς.

Σε άτομα με **εντεροπάθεια από δυσανεξία στη γλουτένη** παρατηρείται συχνά αύξηση των αμινοτρανσφερασών (36,6-42%) και των κολοστατικών ενζύμων (10,6%) που υποχωρούν στα φυσιολογικά επίπεδα με τη δίαιτα ελεύθερη γλουτένης (αποφυγή των δημητριακών, ενώ μπορεί να περιλαμβάνει ρύζι και αραβόσιτο).<sup>44</sup> 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 μεγαλοφυσαλιδώδη λίπωση του ήπατος. Όταν η αύξηση των ηπατικών ενζύμων επιμένει παρά την ορθή δίαιτα, θα πρέπει να αναζητάται ηπατοπάθεια άλλης αιτιολογίας.

Η **αλκοολική ηπατοπάθεια** συσχετίζεται με 3 ιστολογικές βλάβες στο ήπαρ που μπορεί να συνυπάρχουν (στεάτωση, στεατοπατίτιδα, κίρρωση) και δεν παρουσιάζουν διαγνωστικές διαφοροποιήσεις στην κλινική εικόνα ή στο συνίθινο εργαστηριακό έλεγχο. Λόγω των ποικίλλων κλινικών εκδηλώσεων, η αλκοολική ηπατοπάθεια παρουσιάζει πολλαπλά διαγνωστικά προβλήματα. Η διαγνωστική δυσκολία αφορά αφ' ενός μεν τη διάγνωση της κατάχροσης αιθυλικής αλκοόλης και αφ' ετέρου τη διαφορική διάγνωση της αλκοολικής ηπατοπάθειας από άλλες μορφές ηπατοπάθειες.

Η διάγνωση της κατάχροσης αιθυλικής αλκοόλης (περισσότερο από 80 γραμμέροισίων) συχνά είναι δύσκολη. Δείκτες κατάχροσης αποτελούν α) μέσος όγκος

ερυθρών (MCV)  $>95$  fl (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 κατάχρονης, οι παραπάνω δείκτες είναι φυσιολογικοί. Στους ασθενείς με κατάχρονη αιθυλικής αλκοόλης μπορεί να διαπιστωθούν υπερουρικαιμία, υπερτριγλυκεριδιναιμία, κετοξέωση, υποκαλιαιμία ή/και υπομαγνησιαιμία. Εξάλλου, ασθενείς που κάνουν κατάχρονη αιθυλικής αλκοόλης μπορεί να παρουσιάσουν υπογλυκαιμία, χωρίς να συνυπάρχει σοβαρή ηπατοκυτταρική βλάβη (αλκοολική υπογλυκαιμία).

Η συχνότερη αιτία αυξήσεως των αμινοτρανσφερασών σε αιμοδότες είναι η **μη-αλκοολική στεατοπατίτιδα**. Δεν υπάρχει, διαγνωστικός εργαστηριακός δείκτης της παρουσίας μη-αλκοολικής στεατοπατίτιδας και η διαφορική διάγνωση από την αλκοολική ηπατοπάθεια παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες. Το 80% των ασθενών με μη-αλκοολική στεατοπατίτιδα 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 πιλίκιο 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 χρονίας ηπατικής νόσου. 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 στεατοπατίτιδα, 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.

Συμμετοχή του ήπατος με τη μορφή της μη αλκοολικής στεατοπατίτιδας (non-alcohol steatohepatitis-NASH) μπορεί να παρουσιασθεί, κυρίως σε προχωρημένα στάδια του **συνδρόμου Cushing** και είναι γενικά μετρίου βαθμού. Το 80% των ασθενών παρουσιάζουν μικρή αύξηση των αμινοτρανσφερασών (AST και ALT) σε επίπεδα συνήθως  $>2-3$  X ΑΦΤ και σπανιότερα αύξηση της ALP και της γGT, ενώ η χολερυθρίνη και ο χρόνος προθρομβίνης παραμένουν φυσιολογικά.<sup>45,46</sup> Πιθανολογείται ότι ο υπερκορτιζολισμός, με τη γνωστή δράση στα λιπίδια, μπορεί να συντελεί σε πρόκληση φλεγμονής. Με την αποκατάσταση του υπερκορτιζολισμού παρατηρείται ταχεία αποκατάσταση του βιοχημικού ελέγχου του ήπατος.

### 3.1. Ιστολογική διάγνωση

Οι ορολογικές δοκιμασίες βοηθούν στη διάγνωση αλλά η ιστολογική εξέταση του ήπατος είναι αναγκαία για την επιβεβαίωση της διάγνωσης και τον καθορισμό της βαρύτητας και της πρόγνωσης. Τις περισσότερες φορές χρειάζεται να επαναληφθεί μετά από τη θεραπεία για να εκτιμηθούν τα αποτελέσματά της. Κάθε

**ΠίΝΑΚΑΣ 4** Βαθμολογία Metavir**Metavir Score**

Ινωση 0: όχι ίνωση

- 1: πυλαία ίνωση χωρίς διαφράγματα
- 2: πυλαία ίνωση με λίγα διαφράγματα
- 3: πυλαία ίνωση με πολλά διαφράγματα χωρίς κίρρωση
- 4: κίρρωση

Δραστηριότητα 0: χωρίς δραστηριότητα

- 1: ήπια δραστηριότητα
- 2: μέτρια δραστηριότητα
- 3: σοβαρή δραστηριότητα

ασθενής με αυξημένες αμινοτρανσφέρασες που παραμένουν επί μακρόν ( $>6$  μήνες) πρέπει να υποβληθεί σε βιοψία ήπατος. Εππλοκές της βιοψίας είναι ο η αιμορραγία, το χολοπεριόναιο, η αιμοχολία, ο τραυματισμός άλλου οργάνου. Η περιορισμένη νοσηρότητα και μηδαμινή θνητότητα που παρουσιάζει η βιοψία του ήπατος σε εξειδικευμένα κέντρα υπερκαλύπτεται από τα οφέλη που παρουσιάζει. Το μέγεθος της βιοψίας είναι πολύ σημαντικό για την εκτίμηση της ίνωσης. Τα δείγματα που έχουν μόνικος μικρότερο από 2 εκ. μπορεί να μην οδηγήσουν σε σαφές συμπέρασμα, αφού η πάθηση δεν επηρεάζει το ήπαρ πάντα με ομοιογενή τρόπο οπότε οι ιστολογικές αλλοιώσεις σε ένα τμήμα του ήπατος δεν αντικατοπτρίζουν τη συνολική δραστηριότητα.<sup>47,48</sup> Επιπλέον, η ανάλυση του δείγματος υπόκειται στην προσωπική εκτίμηση του παθολογοανατόμου.<sup>49</sup>

Παλαιότερα, η χρονία ηπατίτιδα ιστολογικά εντάσσονταν στους παρακάτω τύπους: α) χρονία επιμένουσα, β) χρονία λοβιδιακή γ) χρονία ενεργός. Οι κλινικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις δε

συμβαδίζουν με την ιστολογική εικόνα και με την πρόγνωση. Η χρονία επιμένουσα ηπατίτιδα (η πιο συχνή μορφή) χαρακτηρίζόταν από φλεγμονή στα πυλαία διαστήματα κυρίως από λεμφοκύτταρα και λιγότερο από μονοπύρωνα και πλασματοκύτταρα, χωρίς τη διάσπαση του ορίου από το ηπατικό λόβιο (πυλαία τριαδίτιδα). Η χρονία ενεργός ηπατίτιδα χαρακτηρίζόταν από έντονη πυλαία διάθηση από λεμφοκύτταρα, μεγάλα μονοκύτταρα και πλασματοκύτταρα, από αύξηση των διαστάσεων των πυλαίων διαστημάτων και από περιφερική νέκρωση των περιπλαίων ηπατοκυττάρων (διαβρωτική νέκρωση). Παράλληλα παρατηρούνται υπερπλασία των κυττάρων Kupffer και αυξημένη ινοπαραγωγική δραστηριότητα. Η βαρειά μορφή της χαρακτηρίζόταν από γεφυροποιό ηπατική νέκρωση μεταξύ των πυλαίων διαστημάτων ή μεταξύ πυλαίων διαστημάτων και κεντρικής φλέβας, με

**ΠίΝΑΚΑΣ 5** Βαθμολογία Ishak

0: Χωρίς ίνωση

1: Ίνωση μερικών πυλαίων διαστημάτων, με ή χωρίς κοντά ήνωδη διαφράγματα

2: Ίνωση των περισσοτέρων πυλαίων διαστημάτων, με ή χωρίς κοντά ήνωδη διαφράγματα

3: Ίνωση των περισσοτέρων πυλαίων διαστημάτων, με εστιακή γεφυροποιό ίνωση (πυλαία-πυλαία)

4: Ίνωση των πυλαίων διαστημάτων, με εκσεσημασμένη γεφυροποιό ίνωση (πυλαία-πυλαία ή πυλαία-κεντρική)

5: Εκσεσημασμένη γεφυροποιός ίνωση (πυλαία-πυλαία ή πυλαία-κεντρική), με περιστασιακά υπερπλαστικά ηπατοκυτταρικά zīδια

6: Κίρρωση, πιθανή ή αδιαμφισβήτητη

σκηματισμό ινωδών διαφραγμάτων και σκηματισμό νησίδων ηπατικών κυττάρων (ρόδακες). Η χρονία λοβιδιακή ηπατίτιδα χαρακτηρίζοταν από φλεγμονή στα πυλαία και ενδολοβιακή φλεγμονή χωρίς όμως σημαντική διαβρωτική νέκρωση. Οι ιστολογικές αυτές μορφές χρονίας ηπατίτιδας δε θα πρέπει να θεωρούνται αυτόνομες νοσολογικές οντότητες αφού μπορεί να μεταπέσουν η μια στην άλλη αυτόματα ή με θεραπευτική παρέμβαση. Πρέπει να θεωρηθούν στιγμότυπα στη φυσική ιστορία της νόσου που μπορεί να διαρκούν από μίνες μέχρι δεκαετίες. Η διαρκής καταστροφή και αναγέννηση οδηγεί σε ίνωσην και ανάπτυξη κίρρωσης του ήπατος.

Υπάρχουν πλέον διάφορα συστήματα ιστολογικής εκτίμησης και ταξινόμησης της ηπατικής φλεγμονής και ίνωσης (χρονία ηπατίτιδα κάποιας αιτιολογίας με δραστηριότητα ήπα, μέτρια ή σοβαρή) με (ήπα, μέτρια, σοβαρή, ή κίρρωση) ή χωρίς ίνωση.<sup>50</sup> Η ηπατική φλεγμονή περιγράφεται αναλόγως της έντασης και της θέσης της (Grading). Η ηπατική ίνωση χαρακτηρίζεται από τη θέση και τη βαρύτητά της (περικυτταρική, διάχυτη, εστιακή, ζωνιαία, περιπυλαία, πυλαία, περιχολαγγειακή, γεφυροποιός πυλαιο-κεντρική και πυλαιο-πυλαία) (Staging). Η σταδιοποίηση έχει δημιουργηθεί για να καθορίσουν την πρόγνωση, τη φυσική πορεία και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Οι παθήσεις του ήπατος που προκαλούν ίνωσην διακρίνονται σε εκείνες που η ίνωση κυριαρχεί στην πέριξ της κεντρικής φλέβας περιοχή (τμήμα 3) του ηπατικού λόβου (στις αλκοολική και μη-αλκοολική στεατοπατίτιδες, υπερβιταμίνωση A, σύνδρομο απόφραξης της φλεβικής απορροής) και σε εκείνες που κυριαρχεί στην περιπυλαία περιοχή (τμήμα 1, στις

ιογενείς, αυτοάνοσες και χολοστατικές χρόνιες ηπατίτιδες).

Η βαθμολογία (score) Knodell ή δείκτης ιστολογικής δραστηριότητας (Histologic Activity Index –HAI) κυμαίνεται από 0-22.<sup>51</sup> Χρησιμοποιείται συχνά σε κλινικές δοκιμές φαρμάκων και στην ιστολογική εξέταση των χρονίων ηπατίδων.<sup>52,53</sup>

Η βαθμολογία Metavir αφορά κυρίως ασθενείς με ηπατίτιδα C<sup>54,55</sup> (Πίνακας 4). Είναι απλό σύστημα με εστιασμό στις νεκρωτικές – φλεγμονώδεις αλλοιώσεις και με ένα επιπλέον στάδιο ίνωσης.

Η βαθμολογία Ishak χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της ίνωσης στις χρόνιες ηπατίτιδες (Πίνακας 5). σταδιοποιώντας την σε έξι στάδια.<sup>56</sup>

Ανάλογα με την αιτία της ηπατικής βλάβης χρησιμοποιούνται διάφορα άλλα συστήματα. Στη χρονία ηπατίτιδα Δ μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα ημιποστικό σύστημα.<sup>57</sup> Το σύστημα Roenigh χρησιμοποιείται στην ηπατοτοξικότητα λόγω μεθοτρεξάτης<sup>58</sup> και εκτιμά 4 παράγοντες (στεάτωση, υπερτροφία αστεροειδών κυττάρων, ανισοπυρήνωση, ηπατική ίνωση). Στη μη α λ κ ο ο λ ι κ ή στεατοπατίτιδα<sup>59</sup> χρησιμοποιείται σύστημα τεσσάρων σταδίων, ενώ στην αλκοολική ηπατίτιδα αξιολογούνται η εκφύλιση των ηπατικών κυττάρων (0: όχι, 1: ήπια, 2: μέτρια, 3: έντονη), η διάθηση των ουδετερόφιλων (0: όχι, 1: ήπια, 2: μέτρια, 3: έντονη) και τα σωμάτια Mallory (0: όχι, 1: μέτρια, 2: έντονη).<sup>60,61</sup>

Ο καθορισμός της ίνωσης και της φλεγμονής στη χρονία ιογενή ηπατίτιδα χρησιμοποιείται ευρέως στις κλινικές μελέτες, αν και συχνά είναι υποκειμενικός. Πράγματι, οι διαφορές στη μέτρηση μεταξύ διαφορετικών εξετάσεων και μεταξύ διαφορετικών