Προσέγγιση του ασθενούς με διαταραγμένη ηπατική βιοχημεία

Ι. ΘΕΟΔΩΡΟΠΟΥΛΟΣ[1], Σ. ΜΑΝΩΛΑΚΟΠΟΥΛΟΣ[2]
[1]Επικουρικός Γαστρεντερολόγος, Α΄ Γαστρεντερολογική Κλινική ΓΝΑ «Ευαγγελισμός», [2]Γαστρεντερολόγος, Λέκτορας Ιατρικής Σχολής Αθηνών

Η ευρεία διαθεσιμότητα και συχνή χρήση των βιοχημικών εξετάσεων έχουν οδηγήσει σήμερα σε αύξηση της συχνότητας ανεύρεσης παθολογικών τιμών της ηπατικής βιοχημείας, τις οποίες οι κλινικοί γιατροί καλούνται να ερμηνεύσουν. Τα τελευταία χρόνια, ολοένα και περισσότερο, ο έλεγχος της ηπατικής βιοχημείας διενεργείται όχι μόνο σε ασθενείς με υπόνοια ηπατικής νόσου, αλλά και στα πλαίσια προληπτικού ελέγχου ασυμπτωματικών ατόμων. Υπολογίζεται ότι παθολογική ηπατική βιοχημεία παρατηρείται στο 1-4% του ασυμπτωματικού πληθυσμού. Συνεπώς, προκειμένου να παραχθεί υψηλής ποιότητας υγειονομική φροντίδα λαμβάνοντας παράλληλα υπόψη τη σχέση κόστους-οφέλους, είναι απαραίτητη η γνώση μιας λογικής προσέγγισης και σωστής ερμηνείας των παθολογικών αυτών εξετάσεων από τους θεράποντες γιατρούς. Η γνώση αυτή θα οδηγήσει στην ορθολογική χρήση και επιλογή των κατάλληλων διαγνωστικών εξετάσεων που χρειάζονται για το συγκεκριμένο ασθενή, αποφεύγοντας περιττές, δαπανηρές και ενίοτε επώδυνες για τον ασθενή εξετάσεις.

Η αρχική προσέγγιση του ασθενούς με παθολογική ηπατική βιοχημεία θα πρέπει να περιλαμβάνει ένα λεπτομερές ιστορικό και μια ενδελεχή κλινική εξέταση. Η ύπαρξη συμπτωμάτων (ή η έλλειψη συμπτωμάτων), οι παράγοντες κινδύνου μόλυνσης από ιούς της ηπατίτιδας, το οικογενειακό ιστορικό, η κατάχρηση αιθανόλης ή η λήψη φαρμάκων αποτελούν τα βασικά ερωτήματα, ενώ πάντα λαμβάνονται υπόψη το φύλο, η ηλικία και οι πιθανές συνυπάρχουσες παθήσεις. Από την κλινική εξέταση θα πρέπει να αναζητούνται σημεία ηπατικής νόσου (π.χ. ίκτερος, αστεροειδή αιμαγγειώματα, ασκίτης, σπληνομεγαλία).

Οι ηπατικές βιοχημικές εξετάσεις περιλαμβάνουν τις τρανσαμινάσες (AST και ALT), τα χολοστατικά ένζυμα (αλκαλική φωσφατάση και γ-GT), τη χολερυθρίνη καθώς και τις εξετάσεις ελέγχου της συνθετικής ικανότητας του ήπατος (χρόνος προθρομβίνης και αλβουμίνη).

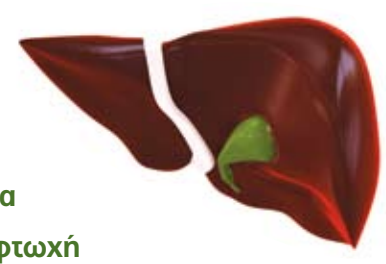
Οι τρανσαμινάσες (ALT και AST) είναι ένζυμα που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία μετά από βλάβη ή νέκρωση των ηπατικών κυττάρων. Κατά την αρχική εκτίμηση του ασθενούς με παθολογικές τρανσαμινάσες, μπορεί να ζητηθεί επανάληψη των εξετάσεων αυτών ειδικά αν η αύξηση είναι ήπια. Υπάρχει μια πληθώρα αιτίων που μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση των ενζύμων αυτών τόσο σε ασυμπτωματικούς όσο και σε συμπτωματικούς ασθενείς. Εκτός από τις παθήσεις του ήπατος, αύξηση των τρανσαμινασών (και ειδικά της AST) είναι δυνατό να παρατηρηθεί και σε άλλες εξωηπατικές παθήσεις. Εντούτοις, όταν αυξάνουν και οι δύο τρανσαμινάσες, σπανίως το αίτιο είναι εκτός του ήπατος η των χοληφόρων.

Το μέγεθος της αύξησης των τρανσαμινασών μπορεί να φανεί χρήσιμο στη διαφορική διάγνωση των αιτιών της ηπατικής βλάβης. Ένας πρακτικός διαχωρισμός ταξινομεί τα αίτια με βάση την αύξηση των τρανσαμινασών λιγότερο από 5 ή περισσότερο από 15 φορές των ανώτερων φυσιολογικών τιμών.

Ήπια αύξηση των τρανσαμινασών, μέχρι 5 φορές πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια, μπορεί να παρατηρηθεί σε ποικίλες χρόνιες ή και οξείες ηπατοπάθειες. Το συχνότερο αίτιο ήπιας αύξησης των τρανσαμινασών στις μέρες μας, με την υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής (δίαιτα πλούσια σε λιπαρά και σε κόκκινο κρέας και φτωχή σε φυτικές ίνες, σε συνδυασμό με μειωμένη σωματική άσκηση) είναι η εναπόθεση λίπους στο ήπαρ. Αυτό ονομάζεται λιπώδης διήθηση του ήπατος και μπορεί να συνοδεύεται με ικανή φλεγμονή/νέκρωση ηπατοκυττάρων δηλαδή στεατοηπατίτιδα. Η συχνότητα της λιπώδους διήθησης στο γενικό πληθυσμό δεν μπορεί επακριβώς να εκτιμηθεί, δεδομένου ότι το 50-100% των περιπτώσεων είναι τελείως ασυμπτωματικές. Η συχνότητά της από μελέτες αυτοψίας φαίνεται να κυμαίνεται μεταξύ 6 και 26%.

Προδιαθεσικοί παράγοντες αποτελούν η παχυσαρκία, η αύξηση των λιπιδίων του ορού, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι συνιστώσες δηλαδή που συνθέτουν το λεγόμενο μεταβολικό σύνδρομο. Στις δυτικές κοινωνίες, το μεταβολικό σύνδρομο αποτελεί μια σύγχρονη μάστιγα. Επειδή καμία εξέταση αίματος δεν θέτει τη διάγνωση, όταν υπάρχει υπόνοια λιπώδους διήθησης, θα πρέπει να γίνει αρχικά αποκλεισμός των άλλων αιτίων ηπατοπάθειας (π.χ. ιογενών, αυτοάνοσων, μεταβολικών, φαρμακευτικών) με ειδικές ορολογικές εξετάσεις. Το υπερηχογράφημα ήπατος μπορεί να απεικονίσει την εναπόθεση του λίπους στο ηπατικό παρέγχυμα, όπως και η αξονική ή η μαγνητική τομογραφία.

Το συχνότερο αίτιο ήπιας αύξησης των τρανσαμινασών στις μέρες μας, με την υιοθέτηση του δυτικού τρόπου ζωής (δίαιτα πλούσια σε λιπαρά και σε κόκκινο κρέας και φτωχή σε φυτικές ίνες, σε συνδυασμό με μειωμένη σωματική άσκηση) είναι η εναπόθεση λίπους στο ήπαρ.



Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με πιθανή διάγνωση λιπώδους διήθησης, η αντιμετώπιση περιλαμβάνει αλλαγή του τρόπου ζωής (σωματική άσκηση και βελτίωση της δίαιτας), απώλεια σωματικού βάρους, διακοπή πιθανών ηπατοτοξικών φαρμάκων, καθώς και ρύθμιση του διαβήτη και της υπερλιπιδαιμίας. Η βιοψία ήπατος μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση και να εκτιμήσει το βαθμό της βλάβης που έχει επέλθει, εντούτοις δε διενεργείται ως εξέταση ρουτίνας, ειδικά σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με υπόνοια λιπώδους διήθησης και ήπια μόνο αύξηση των τρανσαμινασών. Μπορούμε να σκεφτούμε τη βιοψία σε ασθενείς με εμμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών για περισσότερο από 6-12 μήνες και εφόσον έχουν αποτύχει τα συντηρητικά μέτρα, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση και να εκτιμηθεί το ενδεχόμενο ανάπτυξης στεατοηπατίτιδας ή σημαντικής ίνωσης/κίρρωσης.

Η χρόνια ιογενής ηπατίτιδα (Β και C) είναι από τα συχνότερα αίτια ήπια αυξημένων τρανσαμινασών. Η συχνότητα της λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C φθάνει το 2% και της ηπατίτιδας Β το 0,1-2% του γενικού πληθυσμού στην Αμερική και Δυτική Ευρώπη. Όλοι οι ασθενείς με παθολογικές τρανσαμινάσες θα πρέπει να ρωτώνται για πιθανούς παράγοντες κινδύνου μόλυνσης από ιούς της ηπατίτιδας και τέτοιοι είναι το ιστορικό χρήσης ενδοφλέβιων ή από τη μύτη εισπνεόμενων ναρκωτικών ουσιών, το ιστορικό μετάγγισης (δεδομένου ότι μέχρι το 1991 δεν ήταν γνωστός ο ιός της ηπατίτιδας C), το ιστορικό χρήσης μη αποστειρωμένων συριγγών (τατουάζ, piercing), καθώς και η σεξουαλική επαφή με μολυσμένο άτομο. Η πιθανότητα σεξουαλικής μετάδοσης και κάθετης μετάδοσης από τη μητέρα στο παιδί είναι μεγαλύτερη για τον ιό της ηπατίτιδας Β. Είναι σημαντικό μέσα από ένα καλό ιστορικό να καθοριστεί η χρονική στιγμή της μόλυνσης, διότι η χρονική διάρκεια της νόσου θα καθορίσει και τη βαρύτητα των ιστολογικών αλλοιώσεων στο ήπαρ.

Η διάγνωση πιστοποιείται με ειδικές ορολογικές εξετάσεις (anti-HCV για την ηπατίτιδα C, αυστραλιανό αντιγόνο και λοιποί δείκτες για την ηπατίτιδα Β), ενώ υπάρχουν επιπλέον εξετάσεις που ανιχνεύουν τα επίπεδα πολλαπλασιασμού του ιού στο αίμα (HCV RNA PCR και HBV DNA PCR). Η ανίχνευση των δεικτών ηπατίτιδας στον ορό για περισσότερο από 6 μήνες σημαίνει ότι η ηπατίτιδα μεταπίπτει σε χρονιότητα.

Στους ασθενείς αυτούς, θα πρέπει να διενεργείται υπερηχογράφημα ήπατος, το οποίο συνήθως δεν παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με το ηπατικό παρέγχυμα, εκτός και αν έχει αναπτυχθεί κίρρωση ή καρκίνος. Γενικά, το 20-30% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β ή C θα αναπτύξει κίρρωση του ήπατος μετά από 15 περίπου έτη. Η διενέργεια βιοψίας ήπατος θα πρέπει να συζητείται και να εξατομικεύεται, ειδικά εφόσον σκεφτόμαστε να αρχίσουμε θεραπεία.

Άλλες ιογενείς λοιμώξεις που είναι δυνατό να οδηγήσουν σε ήπια τρανσαμινασαιμία

είναι η οξεία ηπατίτιδα Α καθώς και οι λοιμώξεις από ιούς που εκτός από άλλα όργανα προσβάλλουν και το ήπαρ (ηπατοτρόποι ιοί, π.χ. Epstein Barr, CMV).

Τα περισσότερα φάρμακα μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση των τρανσαμινασών, αν και ορισμένα από αυτά σχετίζονται συχνότερα με διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας (παρακεταμόλη, αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό, αντιεπιληπτικά, αναβολικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη κ.ά.). Επίσης, τοξίνες στο εργασιακό περιβάλλον (π.χ. τετραχλωράνθρακας) μπορεί να ευθύνονται για τη διαταραγμένη ηπατική βιοχημεία. Φάρμακα που λαμβάνονται χωρίς συνταγογράφηση καθώς και φυτικά σκευάσματα (herbals) είναι συχνά αίτια που μπορεί να οδηγήσουν σε αύξηση των τρανσαμινασών ή ακόμα και σε ηπατική ανεπάρκεια.

Συνεπώς, όταν αντιμετωπίζουμε ένα ασθενή με διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας, θα πρέπει να λαμβάνεται σχολαστικό ιστορικό, δεδομένου ότι από πολύ κόσμο τα φυτικά και τα εναλλακτικά σκευάσματα είναι άμοιρα κινδύνων. Σε περίπτωση λήψης κάποιου ενοχοποιητικού φαρμάκου αυτό θα πρέπει να διακόπτεται, να παρακολουθείται η πορεία των ηπατικών ενζύμων και πιθανόν στη συνέχεια να αντικαθίσταται από κάποιο παρόμοιο φάρμακο, εφόσον κρίνεται αναγκαία η χορήγησή του.

Άλλα αίτια που μπορούν να προκαλέσουν αύξηση των τρανσαμινασών και θα πρέπει να αποκλειστούν με ειδικές εξετάσεις, αναλόγως του οικογενειακού και του ατομικού αναμνηστικού και της κλινικής εξέτασης, είναι η αυτοάνοση ηπατίτιδα και μεταβολικά αίτια, όπως η κληρονομική αιμοχρωμάτωση ή σπανιότερες παθήσεις όπως η έλλειψη της α1-αντιθρυψίνης και η νόσος του Wilson.

Τα αίτια που οδηγούν σε μεγάλη (> από 15 φορές των ανώτερων φυσιολογικών τιμών) αύξηση των τρανσαμινασών περιλαμβάνουν τις οξείες ιογενείς ηπατίτιδες, τη λήψη ηπατοτοξικών φαρμάκων (με την υπερδοσολογία της παρακεταμόλης να αποτελεί το συχνότερο φαρμακευτικό αίτιο οξείας ηπατικής ανεπάρκειας), την ισχαιμική ηπατίτιδα (σε ασθενείς με αιμοδυναμική αστάθεια), την αυτοάνοση ηπατίτιδα, τη νόσο του Wilson, την οξεία απόφραξη του χοληδόχου πόρου και την απόφραξη των ηπατικών φλεβών (σύνδρομο Budd-Chiari).

Πολλές φορές καλούμαστε να αντιμετωπίσουμε ασθενείς με αυξημένη χολερυθρίνη ή με αύξηση των «χολοστατικών ενζύμων», δηλαδή της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-GT. Αρκετά συχνό στο γενικό πληθυσμό (5%) είναι το σύνδρομο Gilbert, μια καλοήθης κατάσταση που χαρακτηρίζεται από αμιγή αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης, χωρίς να συνοδεύεται από άλλες παθολογικές ηπατικές βιοχημικές εξετάσεις. Το σύνδρομο οφείλεται σε διαταραχή της πρόσληψης της χολερυθρίνης από το ηπατοκύτταρο, η οποία επιδεινώνεται με τη νηστεία, τη λοίμωξη, τα φάρμακα ή την αιμόλυση.

Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης παρατηρείται όχι μόνο σε παθήσεις του ήπατος, αλλά και σε άλλες καταστάσεις (παθήσεις των οστών, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, εγκυμοσύνη κ.ά.). Η ταυτόχρονη αύξηση περισσότερο ειδικών ενζύμων, όπως της γ-GT ή της 5-νουκλεοτιδάσης, μπορεί να επιβεβαιώσει την ηπατική προέλευση της αλκαλικής φωσφατάσης ειδικά σε ασυμπτωματικούς, χωρίς γνωστή ηπατική νόσο ασθενείς.

Αύξηση κυρίως της άμεσης χολερυθρίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης μπορεί να παρατηρηθεί σε μια πληθώρα παθήσεων του ήπατος και των χοληφόρων, είτε λόγω ανατομικού κωλύματος στη ροή της χολής (εξωηπατική χολόσταση) είτε εξ' αιτίας δυσχέρειας στην έκκριση της χολής από το ηπατοκύτταρο προς τα χοληφόρα (ενδοηπατική χολόσταση). Τέτοιες καταστάσεις είναι η απόφραξη του χοληδόχου πόρου, η ηπατίτιδα, η κίρρωση, χρόνιες χολοστατικές παθήσεις όπως είναι η πρωτοπαθής χολική κίρρωση και η σκληρυντική χολαγγεϊτιδα, οι διηθητικές βλάβες του ήπατος, τα φάρμακα κ.ά. Όπως και στην περίπτωση των αυξημένων τρανσαμινασών, έτσι και όταν αντιμετωπίζουμε έναν ασθενή με αύξηση των χολοστατικών ενζύμων ή/και της χολερυθρίνης, η περαιτέρω διερεύνηση με ειδικές ορολογικές (π.χ. αντισώματα ειδικά για πρωτοπαθή χολική κίρρωση) και απεικονιστικές (π.χ. αξονική τομογραφία, ERCP, MRCP) εξετάσεις ή και με βιοψία ήπατος θα καθοριστεί από τη συνεκτίμηση των εργαστηριακών εξετάσεων με το ιστορικό και την κλινική εξέταση.

Τέλος, η αλβουμίνη του ορού και ο χρόνος προθρομβίνης είναι εξετάσεις που γίνονται συχνά στα πλαίσια εκτίμησης της συνθετικής ικανότητας του ήπατος, αν και καμιά από τις δύο δεν είναι ειδική για το σκοπό αυτό (για παράδειγμα η αλβουμίνη ελαττώνεται σε ασιτία, στο νεφρωσικό σύνδρομο, στο σύνδρομο δυσσαπορρόφησης κ.ά.).

Εφόσον όμως υπάρχει το κατάλληλο κλινικό υπόβαθρο και έχοντας αποκλείσει τα άλλα αίτια, οι δύο αυτές εξετάσεις παρέχουν σημαντικές πληροφορίες αναφορικά με τη λειτουργική κατάσταση του ήπατος και έχουν προγνωστική αξία, ειδικά σε ασθενείς με κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια ή με κίρρωση του ήπατος. IG