



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΗΠΑΤΟΣ

Αλκοολική

Ηπατοπάθεια

Αθήνα, Μάρτιος 2012

Επιμέλεια κειμένου: Σ. Καραταπάνης, Β. Παλαστεργίου

Γραμματεία: Λ. Δημοκρατίας 67 Τ.Κ. 15451
Ν. Ψυχικό – Αθήνα
Τηλ./Fax 210 6748561
e-mail: eemh@otenet.gr
www.eemh.gr



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΗΠΑΤΟΣ Ε.Ε.Μ.Η.

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

Πρόεδρος **Σ. Ντουράκης**
Αντιπρόεδρος **Σ. Καραταπάνης**
Γραμματέας **Ι. Ελευσινιώτης**
Ταμίας **Σ. Κουτσουνάς**
Μέλος **Ι. Γουλής**

Αλκοολική Ηπατοπάθεια

Εισαγωγή-Επιδημιολογία

Ο αλκοολισμός αποτελεί αναμφίβολα ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα που μαστίζουν τις σύγχρονες κοινωνίες. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα 5-10% του πληθυσμού στις ευρωπαϊκές χώρες κάνει κατάχρηση αλκοόλ. Στις ΗΠΑ, όπου ο αριθμός των αλκοολικών υπερβαίνει τα 15 εκατομμύρια, το αλκοόλ αποτελεί την 3η μεγαλύτερη αιτία “προβλέψιμης” θνητότητας (μετά το κάπνισμα και την παχυσαρκία), ευθυνόμενο για περίπου 100.000 θανάτους και ένα οικονομικό χάσμα 100 εκατομμυρίων δολαρίων ετησίως. Η κατάχρηση αλκοόλ αποτελεί την συχνότερη αιτία κίρρωσης του ήπατος (4η αιτία θανάτου στο ηλικιακό φάσμα 25-65 ετών και 7η συνολικά). Σε μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη στις ΗΠΑ κατά την οχταετία 1990-1998, διαπιστώθηκε πως τουλάχιστον 40% των θανάτων από τελικού σταδίου ηπατική νόσο σχετιζονταν με την λήψη αιθανόλης. Ως αλκοολική ηπατοπάθεια (ALD = Alcohol - induced Liver Disease), ορίζουμε το σύνολο των κλινικοεργαστηριακών και μορφολογικών διαταραχών του ήπατος που προκύπτουν από την υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος.

Το φάσμα της ALD κυμαίνεται από την απλή λιπώδη διήθηση του ήπατος (λιπώδες ήπαρ-στεάτωση), στην ανάπτυξη φλεγμονής και νέκρωσης (αλκοολική στεατοηπατίτιδα) έως και την προοδευτική ίνωση με απώλεια της ηπατοκυτταρικής λειτουργίας και τελικού σταδίου ηπατική νόσο (αλκοολική κίρρωση). Επιπρόσθετα, η αλόγιστη χρήση οινοπνεύματος ευνοεί και επιταχύνει την εξέλιξη μια ηπατικής νόσου άλλης αιτιολογίας (π.χ. μιας χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας) ενώ αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Αν και η ύπαρξη μιας δοσοεξαρτώμενης σχέσης μεταξύ πρόσληψης αλκοόλ και προκαλούμενης ηπατικής βλάβης είναι γενικώς αποδεκτή, ο καθορισμός ορίων “ασφαλούς” κατανάλωσης αλκοόλης παραμένει δυσχερές. Θεωρείται ωστόσο πως η μέτρια χρήση (“moderate drinking”) έως 20gr αιθανόλης/ημέρα (2 ποτά) για τους άνδρες και 10gr/ημέρα (1 ποτό) για τις γυναίκες δεν εγκυμονεί κινδύνους ηπατοπάθειας. [1 ποτό (“standard drink”),

αντιστοιχεί περίπου σε 250ml μύ-
ρα ή 100 ml κρασί ή 30ml βότκα,
ουίσκι κτλ.] Υπό άλλους όρους
θεωρείται ασφαλής η κατανάλω-
ση 3-4 μονάδων αλκοόλης/ημέρα
(21 μονάδες/εβδομάδα) από τους
άντρες και 2-3 μονάδων αλκοόλης/
ημέρα (14 μονάδες/εβδομάδα) από
τις γυναίκες. ("μονάδα αλκοόλης"
= ποσότητα αλκοόλης που μπορεί να
μεταβολίσει ένας υγιής ενήλικας
σε μια ώρα: αντιστοιχεί σε 10 ml =
8gr καθαρής αιθυλικής αλκοόλης).



Ο κίνδυνος ανάπτυξης ALD είναι συνάρτηση της ποσότητας, της διάρκειας και της συνέχειας της αιθυλικής κατανάλωσης, (απαιτούνται τουλάχιστον 10 χρόνια κατάχρησης για την εγκατάσταση της νόσου), ενώ δε φαίνεται να υπάρχει ουσιαστική διαφορά όσον αφορά στον τύπο του αλκοολούχου που καταναλώνεται.

Το γυναικείο φύλο αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ALD: η σχέση M/F είναι 10:1 όσον αφορά την εξάρτηση από το αλκοόλ αλλά μόλις 3:1 όσον αφορά την παρουσία ALD. Η τοξική επίδραση της αιθανόλης γίνεται εμφανής ταχύτερα και για μικρότερες ποσότητες κατανάλωσης οινοπνεύματος στις γυναίκες, οι οποίες νοσούν από ALD κατά περίπου μια δεκαετία νωρίτερα από τους άντρες.

Σημειώνεται πως η εξάρτηση από το αλκοόλ δεν αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την εγκατάσταση ALD. Πολλοί ασθενείς αναπτύσσουν αλκοολική ηπατοπάθεια, έως και κίρρωση, χωρίς ιστορικό εξάρτησης επιβεβαιώνοντας πως η λεγόμενη "κοινωνική" κατανάλωση αιθανόλης (social consumption), δεν υπολείπεται βλαπτικών επιδράσεων. Έως σήμερα αποτελεί άλυτο μυστήριο γιατί από τα άτομα που υπερκαταναλώνουν αλκοόλ, μόνο 10-35% θα αναπτύξει ηπατική φλεγμονή και νέκρωση (στεατοηπατίτιδα) και μόνο 8-20% θα φτάσει στην αλκοολική κίρρωση. Γίνεται έτσι εμφανές πως περαιτέρω αιτιολογικοί παράγοντες (γενετικοί, περιβαλλοντικοί, κτλ.) ενέχονται στην ανάπτυξη και πρόοδο της νόσου.

Μεταβολισμός της αιθυλικής αλκοόλης

Το αλκοόλ σπάνια καταναλώνεται στην καθαρή του μορφή. Συνήθως βρίσκεται σε συγκεντρώσεις 10-12% στα κρασιά, 3-5% στις μπύρες, 40-50% «σκληρά» ποτά. Το αλκοόλ εμφανίζει ιδιαίτερα χαμηλή λιποδιαλυτότητα δεδομένου ότι ο συντελεστής διαλυτότητας του στο ύδωρ και το λίπος είναι 30/1. Η διάχυση του στο σώμα είναι παρόμοια με του ύδατος. Μεταφέρεται στους ιστούς και τα κύτταρα με παθητική διάχυση η οποία εξαρτάται από τη διαφορά στη συγκέντρωση μεταξύ των δύο επιφανειών της κυτταρικής μεμβράνης. Η είσοδος συνεπώς στους ιστούς εξαρτάται από την παροχή αίματος σε αυτούς. Οι άντρες έχουν μεγαλύτερες διαστάσεις από τις γυναίκες και η αναλογία μυών/λίπους είναι μεγαλύτερη, συνεπώς και η αιμάτωση είναι μεγαλύτερη, αφού το λίπος έχει πτωχή αγγείωση. Έτσι το αλκοόλ θα αραιωθεί περισσότερο στην κυκλοφορία ενός άνδρα παρά μιας γυναίκας. Το 90-98% του αλκοόλ που εισέρχεται στο σώμα μεταβολίζεται στο ήπαρ. Μόνο ένα 2-10%, αποβάλλεται στα ούρα και με την αναπνοή.

Ο ηπατικός μεταβολισμός της αλκοόλης γίνεται σε δύο οξειδωτικά στάδια. Στο πρώτο στάδιο η αιθυλική αλκοόλη οξειδώνεται σε ακεταλδεύδη. Η οξειδωτική αυτή διεργασία γίνεται από 3 διαφορετικά ενζυμικά συστήματα που βρίσκονται σε διαφορετικά διαμερίσματα του κυττάρου. Τον κυριότερο ρόλο παίζει η αλκοολική αφυδρογονάση (ADH). Η αλκοολική αφυδρογονάση είναι ένζυμο το οποίο περιέχει ψευδάργυρο και βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα των ηπατικών κυττάρων, χρησιμοποιεί δε ως δέκτη H^+ το συνένζυμο νικοτινάμιδο - αδένινο - δινουκλεοτίδιο (NAD). Μικρές ποσότητες ADH υπάρχουν στο βλεννογόνο του στομάχου και του λεπτού εντέρου και συνεπώς ένα μικρό κομμάτι του μεταβολισμού συμβαίνει εκεί. Μικρότερο ρόλο στην οξείδωση της αλκοόλης σε ακεταλδεύδη έχουν οι οξειδάσες μεικτής λειτουργίας, (Microsomal Ethanol Oxidizing System - MEOS), στα μικροσώματα του ενδοπλασματικού δικτύου. Πρόκειται κυρίως για το κυτόχρωμα P450 2E1 (CYP2E1), και η καταλάση στα υπεροξειδισώματα. Στο δεύτερο οξειδωτικό στάδιο, η ακεταλδεύδη (ουσία δραστική και τοξική), μετατρέπεται σε **οξεικό** οξύ μέσω του ενζύμου αλδευδική

αφυδρογονάση (ALDH). Το οξεικό οξύ στη συνέχεια ελευθερώνεται στην ηπατική φλέβα όπου συνδυαζόμενο με το συνένζυμο Α σχηματίζει το ακετυλοσυνένζυμο Α, το οποίο εισέρχεται στον κύκλο του Krebs και χρησιμοποιείται σε ποικίλες αναβολικές αντιδράσεις.

Παθογενετικοί μηχανισμοί

1. Διαταραχές του ενεργειακού μεταβολισμού

Ο ρυθμός παραγωγής ATP στα εκτεθειμένα στην αιθανόλη ηπατικά κύτταρα είναι τυπικά χαμηλός. Η κατανάλωση αλκοόλ καταστέλλει την δραστηριότητα των μιτοχονδριακών συστημάτων των ηπατοκυττάρων, ενώ σοβαρές διαταραχές της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας έχουν περιγραφεί σε πειραματικά μοντέλα τοξικότητας από αιθανόλη.

Στην έκπτωση της ηπατοκυτταρικής παραγωγής ATP συμβάλλει και η προκαλούμενη ιστική υποξία (ιδιαίτερα στην κεντρολόβιο περιοχή), συνέπεια της διαταραγμένης ηπατικής αιμάτωσης αφενώς (αναστροφή της ισορροπίας μεταξύ ενδοθηλίνης 1 και μονοξειδίου του αζώτου) και των αυξημένων μεταβολικών αναγκών του εκτεθειμένου στην αιθανόλη ήπατος αφετέρου.

2. Οξειδωτικό στρές

Η συνεχείς οξειδωτικές διεργασίες απαραίτητες για τον μεταβολισμό της αιθυλικής αλκοόλης έχουν ως συνέπεια την αναστροφή της σχέσης NAD/NADH, και την συσσώρευση στο κυτταρόπλασμα και τα μιτοχόνδρια των ηπατοκυττάρων αυξημένων επιπέδων NADH, με αποτέλεσμα: α) την αναστολή της β-οξειδωσης των ελεύθερων λιπαρών οξέων (free fatty acids: FFAs) β) την αύξηση της de novo σύνθεσης FFAs και γ) την μείωση της απελευθέρωσης τριγλυκεριδίων με τη μορφή των VLDL, με επακόλουθο προοδευτική λιπώδη εναπόθεση στο ήπαρ.

Θεωρείται ότι το λιπώδες ήπαρ βλάπτεται από τις δραστικές ρίζες οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS) που προκύπτουν από

διαταραχές της μικροσωμιακής υπεροξειδιοσωμιακής λειτουργίας ή και άλλων οξειδωτικών οδών καταβολισμού των λιπών (lipotoxicity). Η σύνθεση ελευθέρων ριζών οξυγόνου από τα μιτοχόνδρια, η επαγωγή των μικροσωμιακών ενζύμων CYP2E1 και CYP2A6 και η απελευθέρωση H₂O₂ από τη β-οξειδωση των λιπαρών οξέων στα υπεροξειδιοσώματα οδηγεί σε υπεροξειδωση των λιπιδίων των μεμβρανών, με αποτέλεσμα την επαγωγή κυτταροκινών (TNF-α, TGF-β, IL-8), την ινογένεση αφενός και τον ηπατοκυτταρικό θάνατο αφετέρου.

3. Ανοσολογικοί μηχανισμοί

Η πρόσληψη αλκοόλ αυξάνει την εντερική διαπερατότητα για μια πλειάδα ουσιών ανάμεσα στις οποίες βακτηριακές ενδοτοξίνες (LPS). Αυτές με τη σειρά τους διεγείρουν τα κύτταρα Kupffer (μέσω σύνδεσης τους στον υποδοχέα CD14) με αποτέλεσμα την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως TNF-α, IL-6 και TGF-β. Συνέπεια της δράσης των TNF-α και IL-6 είναι η ανάπτυξη νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας ή και απόπτωσης των ηπατοκυττάρων ενώ ο TGF-β παίζει κεντρικό ρόλο στην διέγερση των αστεροειδών κυττάρων (stellate cells) με επακόλουθο ανάπτυξη ίνωσης.

4. Γενετικοί παράγοντες

Αν και τα αποτελέσματα των μελετών δεν είναι ακόμη καταληκτικά, φαίνεται πώς ο πολυμορφισμός των γονιδίων που κωδικοποιούν για τα ένζυμα ADH, ALDH και για το κυτόχρωμα CYP2E1, επηρεάζει : α) την προδιάθεση για ανάπτυξη εξάρτησης από το αλκοόλ β) την ευαισθησία στην βλαπτική δράση της αλκοόλης και γ) την ανάπτυξη κίρρωσης επί εδάφους ALD. Σημαντικός αριθμός μελετών υπογραμμίζει επίσης την σημασία του γονιδίου που κωδικοποιεί για τον υποδοχέα CD14 των κυττάρων Kupffer, η υπερέκφραση του οποίου σε συνθήκες αλκοολισμού ευνοεί την ευαισθητοποίηση των κυττάρων αυτών στα αυξημένα επίπεδα ενδοτοξίνης.

5. Υποθρεψία

Η υπερκατανάλωση αλκοόλ συνοδεύεται συχνά από διαταραχές της θρέψης που με τη σειρά τους ευνοούν την ανάπτυξη ALD. Ο υποσιτισμός είναι συχνός στους αλκοολικούς οι οποίοι τείνουν να αντικαθιστούν της ημερήσιες θερμιδικές τους ανάγκες με “άδειες” θερμίδες προερχόμενες από το αλκοόλ, ενώ συχνά συνυπάρχει μειωμένη εντερική απορρόφηση. Η υποθρεψία αυξάνει per se το οξειδωτικό stress μέσω της ένδειας σε ενδογενή αντιοξειδωτικά (γλουταθειόνη, βιταμίνες A, C και E), ενώ η έλλειψη σε φυλλικό οξύ, θειαμίνη και πυριδοξίνη ευνοούν την ανάπτυξη αναιμίας, νευρολογικών διαταραχών κτλ. Το πρωτεϊνικό καταβολικό status αποτελεί εξίσου αρνητικό προγνωστικό παράγοντα που συνδέεται με ελαττωμένη βιωσιμότητα των ασθενών με ALD.

6. Υπερφόρτωση σιδήρου

Η υπερφόρτωση σιδήρου είναι χαρακτηριστική του προσβεβλημένου από την τοξικότητα της αιθανόλης ήπατος. Ο δυσμεταβολισμός του σιδήρου και η εναπόθεση του στο ήπαρ κατέχει σημαντικό ρόλο στην οξειδωτική διεργασία που προάγει την εξέλιξη της φλεγμονής και της ίνωσης.

Αλκοόλ και HCV

Έως και 70% των ασθενών με HCV λοίμωξη αναφέρει κάποιο ιστορικό αλκοολικής κατάχρησης. Η ηπατίτιδα C παρουσιάζει αυξημένο επιπολασμό ανάμεσα στα άτομα με ALD : 30% των ασθενών με αλκοολική ηπατοπάθεια παρουσιάζουν χρόνια λοίμωξη από τον ιό HCV. Μεγάλος αριθμός μελετών αναδεικνύει πως η πρόσληψη οιοπνεύματος επιταχύνει την ηπατική βλάβη στους ασθενείς με HCV, οδηγώντας ταχύτερα στην ανάπτυξη κίρρωσης και ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Οι ασθενείς με ηπατίτιδα C και βαρεία κατανάλωση αλκοόλ παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα HCV-RNA. Συγχρόνως, η πρόσληψη αιθανόλης, ελαττώνει την απάντηση των ασθενών αυτών στην ιντερφερόνη, και τα ποσο-

στά παρατεταμένης ιολογικής ανταπόκρισης μετά από θεραπεία. Οι μηχανισμοί της συνδυασμένης – HCV και αλκοόλ-ηπατικής βλάβης δεν είναι έως σήμερα κατανοητοί. Η ανοσοκατασταλτική δράση της αιθανόλης θα μπορούσε να συνδράμει στην αδυναμία κάθαρσης του ιού, ενώ νεότερα ερευνητικά δεδομένα φέρνουν στο φως μια συνεργική δράση μεταξύ HCV και αλκοόλης στην προαγωγή του οξειδωτικού stress και των αυξημένων επιπέδων προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Στα πλαίσια αυτά, συστήνεται η πλήρη αποχή των ασθενών αυτών από την κατανάλωση οινοπνεύματος, όπως και όλων των πάσχοντων από χρόνια ηπατοπάθεια άλλης αιτιολογίας.

Κλινικές εκδηλώσεις

Οι αλκοολικοί τείνουν να υποβαθμίζουν το πρόβλημα τους με αποτέλεσμα η διάγνωση να είναι δυσχερής και να καθυστερεί. Για το σκοπό αυτό έχουν δημιουργηθεί ερωτηματολόγια που αποσκοπούν στην αντικειμενικότερη διαπίστωση της εξάρτησης από το αλκοόλ. Το πιο δημοφιλές είναι το CAGE που περιλαμβάνει τέσσερα ερωτήματα. Δύο ή περισσότερες θετικές απαντήσεις συνηγορούν ισχυρά υπέρ αλκοολισμού.

Ερωτηματολόγιο CAGE

1. Έχεις σκεφθεί ποτέ ότι πρέπει να διακόψεις (Cut down) το αλκοόλ;
2. Έχεις αισθανθεί άσχημα (Annoyed) επειδή έχεις υποστεί κριτική για το αλκοόλ που καταναλώνεις;
3. Αισθάνεσαι ενοχές (Guilty) επειδή πίνεις;
4. Έχεις χρειασθεί ποτέ ένα ποτό το πρωί (Eye-opener) για να μπορέσεις να ξεκινήσεις τη μέρα σου;

Η φυσική πορεία της ALD συνδέεται με ένα ευρύ φάσμα κλινικών και ιστοπαθολογικών διαταραχών ανάμεσα στις οποίες μπορούμε-για λόγους διδακτικούς - να ξεχωρίσουμε τρεις κύριες κλινικές οντότητες : την **αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδη νόσο του ήπατος (ASH)**, την **αλκοολική ηπατίτιδα** και την **αλκοολική κίρρωση**. Η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με αλκοολικό λιπώδες ήπαρ είναι ασυμπτωματική. Σε ορισμένες μόνο περιπτώσεις αναφέρονται ήπια μη ειδικά συμπτώματα όπως ανορεξία, πρωινή ναυτία και ήπια ευαισθησία στην δεξιά κοιλία. Κατά την κλινική εξέταση μπορεί να διαπιστωθεί ηπατομεγαλία, ενώ παρόντα μπορεί να είναι τα “στίγματα” του αλκοολισμού όπως ερύθημα παλαμών, αραχνοειδείς σπίλοι, σύσπαση Dupuytren, ατροφία όρχεων και γυναικομαστία. Τυπική είναι η αύξηση των τρανσαμινασών (συνήθως όχι περισσότερο από 300 IU/L), με υπερέχουσα την αύξηση της AST έναντι της ALT (σχέση AST/ALT τουλάχιστον 2 σε 80% των περιπτώσεων). Η μικρότερη αύξηση της ALT οφείλεται στη ένδεια του αλκοολικού σε βιταμίνη Β6, απαραίτητου συμπαραγόντα για την ενζυμική της δραστηριότητα. Η αλκαλική φωσφατάση (ALP) δεν υπερβαίνει συνήθως τα 300 IU/dL, ενώ δυσανάλογα μεγαλύτερη είναι η αύξηση της γ-GT, αποτέλεσμα της έντονης ενζυμικής επαγωγής της από την αιθανόλη. (Η σχέση γ-GT/ALP μπορεί συχνά να υπερβαίνει το 5). Η αύξηση αυτή είναι περισσότερο ειδική παρά ευαίσθητη, δεδομένου ότι ο ασθενής δεν λαμβάνει φάρμακα που επάγουν την γ-GT (όπως πχ. αντιεπιληπτικά). Συχνή είναι τέλος η ύπαρξη υπερτριγλυκεριδαιμίας και υπερουριχαιμίας καθώς και η αύξηση του μέσου όγκου των ερυθροκυττάρων (MCV) με την συνύπαρξη ή όχι μεγαλοβλαστικής αναιμίας.

Όσον αφορά τα απεικονιστικά ευρήματα, ο υπερηχογραφικός έλεγχος του ήπατος, κατά τον οποίο παρατηρείται χαρακτηριστική αύξηση της ηχογένειας (“bright liver”) συμβάλλει στη διάγνωση της ALD. Παρουσιάζει ωστόσο μικρή ευαισθησία και ειδικότητα, ιδίως όταν το ποσοστό της λιπώδους διηθήσεως είναι μικρότερο από 33%. Τόσο το υπερηχογράφημα όσο και οι άλλες απεικονιστικές τεχνικές (αξονική και μαγνητική τομογραφία), συμβάλλουν, αλλά δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον ακριβή προσδιορισμό του ιστολογικού τύπου, την σταδιοποίηση της ALD και την εξέλιξη της ηπατικής βλάβης.

Μοναδική και αναντικατάστατη μέθοδος εκλογής για το σκοπό αυτό παραμένει έως σήμερα η βιοψία ήπατος. Η θέση της ωστόσο

στον διαγνωστικό αλγόριθμο του ασθενή με πιθανή ALD, είναι διφορούμενη και περιορισμένη κυρίως στην αποσαφήνιση άτυπων περιπτώσεων όπου η προκαλούμενη από το αλκοόλ ηπατική βλάβη συνυπάρχει με άλλης αιτιολογίας ηπατοβλαπτικούς παράγοντες (πχ. χρόνια ηπατίτιδα C, ηπατοτοξικά φάρμακα, κτλ.).

Η **αλκοολική ηπατίτιδα** αποτελεί την πιο οξεία των εκδηλώσεων της αλκοολικής ηπατοπάθειας, συνδεόμενη με μεγάλη βραχυπρόθεσμη θνητότητα. Σε 20% περίπου των ατόμων με χρόνια κατάχρηση αλκοόλ, η σχετικά σταθερή πορεία του ασθενούς διακόπτεται αιφνιδίως από την εισβολή μιας οξείας κλινικής εικόνας χαρακτηριζόμενης από ίκτερο (χολερυθρίνη ακόμα και $>20\text{mg/dL}$), πυρετό, λευκοκυττάρωση και άλγος δεξιού υποχονδρίου. Συχνά προκαλείται διαφοροδιαγνωστική σύγχυση με άλλες οξείες παθήσεις του ήπατος και των χοληφόρων (πχ χολαγγειίτιδα). Η συχνή παρουσία επιπλοκών, όπως λοιμώξεων ή αύξησης της πυλαίας πίεσης και κίρσορραγίας, αυξάνει περαιτέρω την θνητότητα των ασθενών αυτών που φτάνει έως και 60% στις διάφορες μελέτες. Ιστολογικά διαπιστώνεται διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος από πολυμορφοπύρρηνα, παρουσία σωματίων Mallory (συσσωρεύσεις υαλίνης), με εκφύλιση και απώλεια ηπατοκυττάρων καθώς και αραχνοειδής ίνωση (spider fibrosis) του ήπατος. Η αύξηση των τρανσαμινασών δεν ξεπερνά συνήθως τα 300IU/L, με την AST να υπερέχει πάντα της ALT ($AST/ALT > 2$).

Για την προγνωστική προσέγγιση της αλκοολικής ηπατίτιδας, χρησιμοποιείται ευρέως ο διακριτικός παράγοντας (Discriminating Factor) του **Maddrey** :

$$DF (Maddrey) = (4.6 \times \delta PT) + \text{χολερυθρίνη (mg/dL)}.$$

Εάν $DF > 32$, η πιθανότητα επιβίωσης στο μήνα είναι μικρότερη από 50%.

Τα προχωρημένα στάδια της ALD χαρακτηρίζονται από έντονη διαταραχή της ηπατικής αρχιτεκτονικής (ίνωση, μικροζώδης-συνήθως- αναγέννηση, διαταραχές της αγγείωσης) με απώλεια της ηπατοκυτταρικής λειτουργίας και ανάγκη για μεταμόσχευση ήπατος. Τα επίπεδα της λευκωματίνης ορού είναι χαμηλά, ενώ παρατηρείται πολυκλωνική αύξηση των γ-σφαιρινών, παράταση των χρόνων πήξεως, υπερσπληνισμός και θρομβοπενία. Ασκιτική συλλογή, ανάπτυξη κίρσων οισοφάγου και διαταραχές των επιπέδων συνείδησης (ηπατική εγκεφαλοπάθεια) μπορούν να κάνουν

την εμφάνιση τους. Σημειώνεται πως 10-20% των ασθενών με αλκοολικής αιτιολογίας κίρρωση παρουσιάζονται ασυμπτωματικοί και με ελάχιστες ή καθόλου εργαστηριακές αλλοιώσεις.

Πρόοδος και εξέλιξη της ALD

Περίπου 15-20% των ασθενών που υπερκαταναλώνουν χρονίως αλκοόλ θα φτάσει σε κίρρωση σε διάστημα 10 ετών, ενώ 20% των κίρρωτικών επί εδάφους ALD ασθενών θα αναπτύξει ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Παράγοντες που επηρεάζουν την πρόοδο της νόσου είναι, εκτός από την πρόσληψη οινοπνεύματος νεαρή ηλικία, το γυναικείο φύλο και ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος. Η πρόγνωση είναι φτωχή για τους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσο που συνεχίζουν να καταναλώνουν αλκοόλ, με επτάμηνη θνησιμότητα που στις διάφορες μελέτες αγγίζει το 80%. Η ολική πενταετής επιβίωση των ασθενών με αλκοολική κίρρωση αναφέρεται στο 25%, ενώ μόλις στο 7% η δεκαετής.

Αντιμετώπιση της ALD

Διακοπή του αλκοόλ

Η έγκαιρη και οριστική διακοπή της κατανάλωσης αλκοόλ είναι η αποτελεσματικότερη θεραπεία της αλκοολικής ηπατοπάθειας. Ανεξαρτήτως από το στάδιο της νόσου, η αποχή από την κατανάλωση οινοπνεύματος αποτελεί το μόνο θεραπευτικό μέσο ικανό να προλάβει την περαιτέρω εξέλιξη της ηπατικής βλάβης και την πρόοδο προς τα τελικά στάδια της ALD. Η λιπώδης νόσος του ήπατος είναι αναστρέψιμη, ενώ ακόμα και οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος φαίνεται να επωφελούνται-σε όρους επιβίωσης από την διακοπή. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του αλκοολισμού περιλαμβάνει μια σειρά φαρμακευτικών, ψυχολογικών καθώς και κοινωνικού τύπου παρεμβάσεων, οι οποίες έχουν ως στόχο να τροποποιήσουν τη σχέση του εξαρτημένου ατόμου με το οινόπνευμα επιτυγχάνοντας τελικώς την αποχή από αυτό.

Αρκετοί φαρμακευτικοί παράγοντες, παλαιότεροι αλλά και νεότεροι, όπως οι βενζοδιαζεπίνες, η δισουλφιράμη, η ναλτρεξόνη, η ακαμπροσάτη, χρησιμοποιούνται σήμερα με ικανοποιητικά αποτελέσματα τόσο κατά τη φάση της σωματικής αποτοξίνωσης όσο και κατά τη φάση της αποκατάστασης. Παράλληλα ένας μεγάλος αριθμός διαφορετικών ατομικών και ομαδικών ψυχοθεραπευτικών προσεγγίσεων έχουν αναπτυχθεί, προκειμένου να καλύψουν τις ποικιλόμορφες ανάγκες των αλκοολικών.

Ανάμεσα σε αυτές η γνωσιακή - συμπεριφεριολογική θεραπεία, η θεραπεία ενίσχυσης κινήτρων και το μοντέλο πρόληψης της υποτροπής φαίνεται να αποκτούν ολοένα και πιο σημαντικό ρόλο. Η διακοπή του καπνίσματος και η αντιμετώπιση της παχυσαρκίας αποτελούν επιπρόσθετα υγιεινοδιαιτητικά μέτρα στην θεραπευτική αντιμετώπιση της ALD.

Διατροφική υποστήριξη και αποκατάσταση

Η υποθρεψία αποτελεί βασικό γνώριμο χαρακτηριστικό των σοβαρότερων μορφών της αλκοολικής ηπατοπάθειας (αλκοολική ηπατίτιδα και κίρρωση), που συνδέεται τόσο με την βαρύτητα της ηπατικής βλάβης όσο και με την αρνητική προγνωστική εξέλιξη των ασθενών αυτών (εμφάνιση δυσμενών επιπλοκών όπως ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ηπατονεφρικό σύνδρομο κλπ.) Η αποκατάσταση των επιμέρους διαιτητικών ελλειμμάτων (βιταμίνες συμπλέγματος Β, βιταμίνη Α, C και Ε, φυλλικό οξύ κλπ), και του συνόλου των θερμιδικών και - κυρίως πρωτεϊνικών - αναγκών επιτυγχάνουν αφενός

την βελτίωση των ιστολογικών και βιοχημικών παραμέτρων της νόσου και αφετέρου την ελάττωση της θνησιμότητας συνολικά. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη, η εντερική σίτιση με 2000 Kcal/ημέρα για 28 ημέρες αποδείχθηκε ισοδύναμη της χορήγησης κορτικοστεροειδών (πρεδνιζολόνη 40 mg/ημέρα) στην αντιμετώπιση της σοβαρής αλκοολικής ηπατίτιδας, χωρίς να συνοδεύεται από τον αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων των τελευταίων. Συστήνεται η καθημερινή πρόσληψη 35-40 Kcal/Kg ΣΒ, εκ των



οποίων πρόσληψη πρωτεϊνών 1,2-1,5 gr/Kg ΣΒ, και η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής ή σίτιση με σωλήνα (ακόμα και επί ύπαρξης κίρσων οισοφάγου) σε περίπτωση ανεπαρκούς πρόσληψης per os.

Φαρμακευτική Θεραπεία

Κορτικοστεροειδή. Αποτελούν την πιο εκτενώς μελετημένη φαρμακευτική κατηγορία στην αντιμετώπιση της ALD και ειδικότερα της αλκοολικής ηπατίτιδας.

Τα αποτελέσματα των μελετών είναι ωστόσο διφορούμενα. Σε δύο μεταanalύσεις διαπιστώνεται αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης από την χρήση τους, ενώ τα αποτελέσματα μιας τρίτης μεταanalύσης είναι αντιφατικά. Συμπερασματικά συστήνεται η χρήσης κορτικοστεροειδών (πρεδνιζολόνη 40mg/ημέρα) σε ασθενείς με σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα (DF>32) και συνοδό ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού, ενεργό λοίμωξη, νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία παγκρεατίτιδα θα πρέπει να αποφεύγονται. **Πεντοξυφυλλίνη.** Σε μια προοπτική, τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή κλινική μελέτη σε 101 ασθενείς με σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα (DF>32), η χορήγηση 400 mg πεντοξυφυλλίνης, 3 φορές την ημέρα για 4 εβδομάδες πέτυχε 40% μείωση της θνησιμότητας σε σχέση με το placebo (βιταμίνη Β12). Η επίπτωση ηπατονεφρικού συνδρόμου στους ασθενείς που λάμβαναν πεντοξυφυλλίνη ήταν μειωμένη. Άλλοι αντι-TNF παράγοντες (infliximab, etanercept) έχουν δοκιμασθεί στην θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας χωρίς αξιόλογα εντούτοις αποτελέσματα. **Αναβολικά στεροειδή.** Σε παλαιότερη μελέτη 203 ασθενών η χορήγηση οξανδρολόνης σε συνδυασμό με διατροφική υποστήριξη έδειξε επιμήκυνση της μακροπρόθεσμης επιβίωσης ασθενών με μέτριας βαρύτητας αλκοολική ηπατίτιδα. Νεότερη μεταanalύση δεν επιβεβαίωσε ουσιαστικό όφελος από την χορήγηση αναβολικών στεροειδών. Η **προπυλθειουρακίλη**, η **κολχικίνη** (με αντιφλεγμονώδης και αντινωτικές ιδιότητες), καθώς και ισχυροί αντιοξειδωτικοί παράγοντες όπως η **βιταμίνη E** και η **σιλυμαρίνη** (εκχύλισμα σπόρων σίλυβου) έχουν δοκιμασθεί χωρίς αξιόλογα αποτελέσματα στην θεραπευτική προσέγγιση της αλκοολικής ηπατίτιδας και της αλκοολικής κίρρωσης.





ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΕΛΕΤΗΣ ΗΠΑΤΟΣ

Πληροφορίες:

Τηλ.: 210 67 48 561

www.eemh.gr