

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ (ΤΕΙ) ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ

κίρρωση ήπατος



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

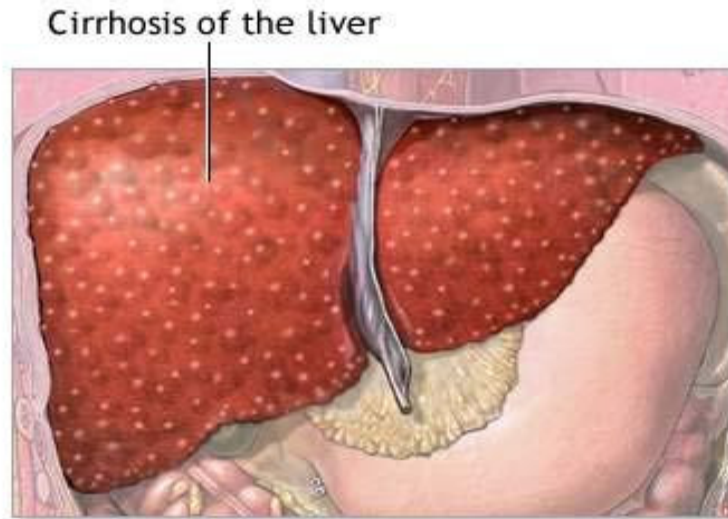
**«Το αιματολογικό πρότυπο ασθενών με κίρρωση του ήπατος:
ο ρόλος της αλκοόλης »**

Νικητοπούλου Ξένια (ΑΜ 03/190)

Επιβλέπων Εκπαιδευτικός: Δρ. Κριεμπάρδης Γ. Αναστάσιος,
Καθηγητής Εφαρμογών
Αιματολογίας - Αιμοδοσίας

Αθήνα, Νοέμβριος 2010

**TECHNOLOGICAL EDUCATION INSTITUTE OF ATHENS
SCHOOL OF HEALTH AND CARING PROFESSIONS
DEPARTMENT OF MEDICAL LABORATORIES**



THESIS

«The hematological profile of cirrhotic patients: the cause of alcohol»

Nikitopoulou Xenia (AM 03/190)

Supervisor: Dr. Kriebardis G.,
Lecturer of Haematology and Transfusion Medicine

Athens, November 2010

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το Τμήμα Ιατρικών Εργαστηρίων του Τεχνολογικού Εκπαιδευτικού Ιδρύματος Αθηνών, μας παρέχει τις απαραίτητες εξειδικευμένες και σύγχρονες επιστημονικές γνώσεις σε έναν πολύ χρήσιμο τομέα, αυτού της υγείας και συγκεκριμένα στον εργαστηριακό τομέα, ώστε να μπορούμε να εφαρμόσουμε όλες τις σύγχρονες μεθόδους που έχουν σχέση με την εκτέλεση των εργαστηριακών εξετάσεων και να αξιολογήσουμε το ποιοτικό αποτέλεσμα τους. Ο λόγος επιλογής και εκπόνησης της συγκεκριμένης πτυχιακής εργασίας πηγάζει από το γεγονός, ότι ο αλκοολισμός και η κίρρωση σαν συνέπεια αυτού, πλέον είναι από τις μεγαλύτερες μάστιγες της εποχής μας και από ερευνητικής πλευράς και μελέτης είναι πολύ ενδιαφέρον να γνωρίζουμε τις ανωμαλίες που προκαλεί στα κύτταρα του αίματος, πως αυτές φαίνονται και σε πιο βαθμό τα επηρεάζει.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον εισηγητή μου κ. Κριεμπάρδη Γ. Αναστάσιο για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση του, ώστε να υπάρξει το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα στην εκπόνηση της πτυχιακής μου εργασίας.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

| | |
|---|----|
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 8 |
| ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 9 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ | 9 |
| 1.1. ΓΕΝΙΚΑ..... | 9 |
| 1.2. ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ..... | 9 |
| 1.3. ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ..... | 11 |
| 1.3.1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ..... | 11 |
| 1.3.2. ΜΕΤΑΔΟΣΗ..... | 11 |
| 1.3.3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ..... | 12 |
| 1.3.4. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ..... | 12 |
| 1.3.5. ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΑΠΟ ΑΛΚΟΟΛ..... | 13 |
| 1.3.6. ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ..... | 13 |
| 1.3.7. ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΤΟΥ ΧΟΛΗΔΟΧΟΥ ΠΟΡΟΥ..... | 13 |
| 1.4. ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ..... | 14 |
| 1.4.1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ..... | 14 |
| 1.4.2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ..... | 15 |
| 1.4.3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ..... | 15 |
| 1.4.4. ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΟ ΗΠΑΡ..... | 16 |
| 1.4.5. ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ WILSON..... | 16 |
| 1.4.6. ΈΛΛΕΙΨΗ ΑΙ-ΑΝΤΙΘΡΥΨΙΝΗΣ..... | 17 |
| 1.4.7. ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ..... | 17 |
| 1.4.8. ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΤΙΔΑ..... | 17 |
| 1.4.9. ΣΤΕΑΤΟΗΠΑΤΙΤΙΔΑ..... | 18 |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ | 19 |
| 2.1. ΓΕΝΙΚΑ..... | 19 |
| 2.2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ... .. | 19 |
| 2.3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ..... | 21 |
| 2.4. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΕΝΖΥΜΩΝ ΟΡΟΥ..... | 22 |
| 2.4.1. ΑΜΙΝΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΕΣ..... | 22 |
| 2.4.2. ΑΛΚΑΛΙΚΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ..... | 24 |
| 2.4.3. ΆΛΛΑ ΗΠΑΤΙΚΑ ΈΝΖΥΜΑ..... | 26 |

| | |
|---|-----------|
| 2.5. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΒΑΣΙΣΜΕΝΕΣ ΣΤΗΝ ΚΑΘΑΡΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΩΝ..... | 27 |
| 2.5.1. ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ..... | 27 |
| 2.5.2. ΑΜΜΩΝΙΑ..... | 28 |
| 2.5.3. ΚΑΘΑΡΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ..... | 29 |
| 2.6. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ..... | 29 |
| 2.6.1. ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ..... | 29 |
| 2.6.2. ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ..... | 31 |
| 2.6.3. ΛΙΠΙΔΙΑ ΚΑΙ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΙΝΕΣ ΟΡΟΥ..... | 31 |
| 2.7. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ..... | 32 |
| 2.7.1. ΣΦΑΙΡΙΝΕΣ..... | 32 |
| 2.7.2. ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ..... | 33 |
| 2.7.3. ΑΝΤΙΠΥΡΗΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΛΕΙΩΝ ΜΥΙΚΩΝ ΙΝΩΝ..... | 34 |
| 2.8. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΟΥΡΩΝ ΚΑΙ ΚΟΠΡΑΝΩΝ..... | 34 |
| 2.9. ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ – ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ..... | 34 |
| 2.9.1. ΓΕΝΙΚΑ..... | 34 |
| 2.9.2. ΓΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ..... | 35 |
| 2.9.3. ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ (WBC)..... | 37 |
| 2.9.4. ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ (RBC)..... | 37 |
| 2.9.5. ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ..... | 37 |
| 2.9.6. ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ..... | 37 |
| 2.9.7. ΣΕ ΠΟΙΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΜΙΑ ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ..... | 39 |
| 2.9.8. ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ..... | 40 |
| 2.10. ΒΙΟΨΙΑ ΗΠΑΤΟΣ..... | 42 |
| | |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ..... | 44 |
| 3.1 ΓΕΝΙΚΑ..... | 44 |
| 3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ..... | 44 |
| 3.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΜΟΡΦΕΣ..... | 45 |
| 3.4 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ..... | 46 |
| 3.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ..... | 47 |
| 3.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ..... | 48 |
| 3.7 ΠΡΟΓΝΩΣΗ..... | 51 |
| 3.8 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ..... | 52 |

| | |
|--|-----------|
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ..... | 53 |
| 4.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ | 53 |
| 4.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ | 54 |
| 4.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ | 55 |
| 4.3.1 ΛΙΠΩΔΕΣ ΗΠΑΡ | 56 |
| 4.3.2 ΘΞΕΙΑ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ | 56 |
| 4.3.3 ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ..... | 57 |
| 4.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ..... | 59 |
| 4.5 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ | 60 |
| 4.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ..... | 61 |
| 4.7 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ | 62 |
| | |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΣ..... | 64 |
| 5.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΥ..... | 64 |
| 5.2 ΑΙΤΙΑ ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΥ..... | 65 |
| 5.3 ΜΟΡΦΕΣ ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΥ..... | 65 |
| 5.3.1 ΘΞΥΣ ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΣ..... | 65 |
| 5.3.2 ΧΡΟΝΙΟΣ ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΣ..... | 66 |
| 5.4 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΥ..... | 66 |
| | |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ..... | 68 |
| 6.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ..... | 68 |
| 6.2 ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 68 |
| 6.2.1 ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ... | 69 |
| 6.2.1.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ..... | 70 |
| 6.3 ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ | 72 |
| 6.4 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΟΥ..... | 73 |
| 6.5 ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ | 74 |
| 6.6 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗΣ | 75 |
| | |
| ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ | 78 |
| | |
| ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ..... | 78 |
| 1.1 ΓΕΝΙΚΑ..... | 78 |
| 1.2 ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ | 78 |
| 1.2.1 ΜΑΚΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΚΑΙ ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ..... | 81 |

| | | |
|----------------|--|------------|
| 1.2.2 | ΜΑΚΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΧΩΡΙΣ ΜΥΕΛΟΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ | 83 |
| 1.2.3 | ΑΛΛΕΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ | 84 |
| 1.2.4 | ΣΤΟΧΟΚΥΤΤΑΡΑ | 84 |
| 1.2.5 | ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΑ | 84 |
| 1.2.6 | ΑΙΜΟΛΥΣΗ ΣΤΗΝ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ | 86 |
| 1.2.7 | ΆΛΛΕΣ ΑΙΤΙΕΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ | 87 |
| 1.2.7.1 | ΈΛΛΕΙΨΗ ΣΙΔΗΡΟΥ | 87 |
| 1.2.7.2 | ΑΙΜΟΔΙΑΛΥΣΗ | 87 |
| 1.2.7.3 | ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΩΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΤΟΥ ΑΛΚΟΟΛ. | 88 |
| 1.2.7.4 | ΣΙΔΗΡΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ | 88 |
| 1.3 | ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ | 91 |
| 1.4 | ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ | 93 |
| 1.4.1 | ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ | 95 |
| | ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ | 97 |
| | ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 102 |

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ήπαρ, το μεγαλύτερο όργανο του σώματος, εκτελεί ένα μεγάλο φάσμα μεταβολικών λειτουργιών και παίζει κεντρικό ρόλο σε πολλές βασικές φυσιολογικές διαδικασίες όπως στην ομοιόσταση της γλυκόζης, στη σύνθεση των πρωτεϊνών του πλάσματος, λιποπρωτεϊνών και λιποειδών, στη σύνθεση και έκκριση χολικών οξέων, στην εναποθήκευση βιταμινών, καθώς και στο βιολογικό μετασχηματισμό, στην αποτοξίνωση και στην απέκκριση πολλών ενδογενών και εξωγενών ουσιών (Adreoli et al., 1991). Το ήπαρ επίσης κατέχει κεντρική θέση και στην αιμόσταση, αφού όλοι οι αιμοστατικοί παράγοντες και οι ανασταλτές τους παράγονται στο ήπαρ (Ντουράκης, 2005). Διαγνωστικά στοιχεία της ύπαρξης, της βαρύτητας και της αιτιολογίας των ηπατοπαθειών μπορούν να προσφέρουν τόσο η προσεκτική λήψη ιστορικού και η φυσική εξέταση, όσο και διάφορες συνηθισμένες εργαστηριακές εξετάσεις (Adreoli et al., 1991).

Μια πολύ διαδεδομένη νόσος στο χώρο της παθολογίας είναι η κίρρωση του ήπατος και πιο συγκεκριμένα η κίρρωση από αλκοόλ. Γενικά, είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονώδη ανάπτυξη του συνδετικού ιστού με προοδευτική καταστροφή των ηπατικών κυττάρων και οξιδική αναγέννηση τους.

Η αλκοολική κίρρωση ανήκει στις 10 συχνότερες αιτίες θανάτου στο δυτικό κόσμο. Αν και είναι κατά μεγάλο μέρος το αποτέλεσμα της κατάχρησης του αλκοόλ, εντούτοις και άλλοι παράγοντες συμβάλλουν στην εμφάνιση της. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η κατάρρευση ολόκληρης της αρχιτεκτονικής του ήπατος αλλά και η ανωμαλία των έμμορφων στοιχείων του αίματος όπως στα ερυθρά (αναιμία, ακανθοκυττάρωση), λευκά αιμοσφαίρια (λευκοπενία), διαταραχές στα αιμοπετάλια (θρομβοπενία) και διαταραχές στα ουδετερόφιλα (ουδετεροπενία) (Σεϊτανίδης και Χριστάκης, 1991).

Δεδομένου λοιπόν αυτών και ότι είναι μια σύγχρονη νόσος που ολοένα αυξάνεται, σκοπός μας ήταν η έρευνα του αιματολογικού προτύπου των ασθενών αυτών, πως αυτό επηρεάζεται από τον μεταβολισμό της αλκοόλης στον οργανισμό και τις ανωμαλίες τις οποίες προκαλεί στα έμμορφα στοιχεία του αίματος (ερυθρά, λευκά, αιμοπετάλια)

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ

1.1. ΓΕΝΙΚΑ

Υπό τον όρο αυτό περιλαμβάνονται παθήσεις με ετερογενή αιτιολογία, που ωστόσο με τον έναν ή τον άλλο τρόπο οδηγούν σε επιβάρυνση της ηπατικής λειτουργίας και πολλές από αυτές σε φλεγμονή του οργάνου (ηπατίτιδα). Συχνά, και αν οι νόσοι του ήπατος παραμείνουν χωρίς ιατρική φροντίδα καταλήγουν στη χειρότερη δυνατή οδό, την κίρρωση του ήπατος (Αλεξανδρή, 2007).

Οι ηπατικές παθήσεις είναι:

Οξείες ηπατοπάθειες

- Ιογενείς ηπατίτιδες
- Βλάβη του ήπατος από αλκοόλ
- Βλάβη του ήπατος από φάρμακα
- Οξεία απόφραξη του χοληδόχου πόρου

Χρόνιες ηπατοπάθειες

- Χρόνια ηπατίτιδα
- Εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ
- Νόσος του Wilson
- Έλλειψη α1-αντιθρυψίνης
- Αυτοάνοσες ηπατοπάθειες
- Σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Στεατοηπατίτιδα

1.2. ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Ο όρος «ηπατίτιδα» χρησιμοποιείται για μια μεγάλη κατηγορία κλινικοπαθολογοανατομικών καταστάσεων που οφείλονται στη βλάβη την οποία προκαλεί η δράση στο ήπαρ ιών, τοξινών, φαρμακολογικών και ανοσολογικών παραγόντων. Τα πιο συχνά παθολογοανατομικά γνωρίσματα της ηπατίτιδας είναι η εστιακή ή εκτεταμένη ηπατοκυτταρική νέκρωση και η διήθηση του ήπατος από φλεγμονώδη

κύτταρα, που μπορεί να επικρατεί στις πυλαίες περιοχές ή να επεκτείνεται και στο ηπατικό παρέγχυμα.

Κλινικά, παρατηρείται διόγκωση και ευαισθησία του ήπατος με ή χωρίς ίκτερο, που συνοδεύεται πάντα από τις εργαστηριακές ενδείξεις της ηπατοκυτταρικής βλάβης με τη μορφή αύξησης των τρανσαμινασών. Ανεξάρτητα από την αιτιολογία της, η κλινική πορεία της ηπατίτιδας μπορεί να κυμαίνεται από την ελαφρά ή αφανή, ως τη δραματική νόσηση, που συνοδεύεται από στοιχεία βαριάς ηπατοκυτταρικής δυσλειτουργίας, σημαντικού βαθμού ίκτερο, ελάττωση της πηκτικότητας του αίματος και νευρολογικές διαταραχές. Η ηπατίτιδα διακρίνεται σε οξεία και χρόνια με βάση διάφορα κλινικά και παθολογοανατομικά κριτήρια.

Η οξεία ηπατίτιδα διαρκεί λιγότερο από 6 μήνες και καταλήγει είτε σε πλήρη ίαση της ηπατικής βλάβης, με επάνοδο της λειτουργίας και της υφής του ήπατος στα φυσιολογικά επίπεδα, ή σε γρήγορη εξέλιξη της οξείας βλάβης προς την κατεύθυνση της εκτεταμένης νέκρωσης και της θανατηφόρου έκβασης.

Ως χρόνια ηπατίτιδα ορίζεται η ηπατική φλεγμονή που διαρκεί περισσότερο από 6 μήνες.

Η διάκριση μεταξύ οξείας και χρόνιας ηπατίτιδας με ιστολογικά, μόνο, κριτήρια ίσως είναι αδύνατη. Στις ηπατικές βιοψίες ασθενών με μορφές χρόνιας ηπατίτιδας παρατηρούνται επέκταση των φλεγμονωδών κυττάρων πέρα από τα όρια των πυλαίων διαστημάτων και γύρω από μεμονωμένες ομάδες ηπατοκυττάρων (τμηματική νέκρωση), και ένωση των πυλαίων και/ή κεντρικών περιοχών των ηπατικών λοβίων με δεσμίδες φλεγμονωδών στοιχείων, νέκρωση και διάσπαση της αρχιτεκτονικής δομής (γέφυρες νέκρωσης). Τα γνωρίσματα όμως αυτά παρατηρούνται και στην ανεπίλεκτη οξεία ηπατίτιδα που τελικά θα υποχωρήσει πλήρως. Για να τεθεί η διάγνωση χρόνιας ηπατίτιδας με κριτήρια αποκλειστικώς ιστολογικά, πρέπει συνήθως να διαπιστωθεί η παρουσία στοιχείων ενδεικτικών εξέλιξης προς κίρρωση, όπως είναι η σημαντικού βαθμού ανάπτυξη ουλώδους συνδετικού ιστού και διάσπαση της αρχιτεκτονικής του ηπατικού λοβίου.

1.3. ΟΞΕΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

1.3.1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Οι παράγοντες που προκαλούν οξεία βλάβη του ήπατος αναφέρονται στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Αίτια της οξείας ηπατίτιδας. Ανατύπωση από: Adreoli et al., 1991, p:518).

| |
|--|
| <p>Ιογενής ηπατίτιδα</p> <ul style="list-style-type: none">• Ιός ηπατίτιδας Α, Ιός ηπατίτιδας Β, Ιός ηπατίτιδας μη Α, μη-Β, Παράγοντας δ, Ιός Epstein-Barr, Κυτταρομεγαλοιός, Ιός του απλού έρπητα <p>Οινόπνευμα</p> <p>Τοξικοί παράγοντες</p> <ul style="list-style-type: none">• Τοξίνες μανιταριών (αμανιτίνη, φαλλοειδίνη), Τετραχλωράνθρακας <p>Φάρμακα</p> <ul style="list-style-type: none">• Ακετομινοφαίνη, Ισονιαζίδη, Αλοθάνιο, Χλωροπρομαζίνη, Ερυθρομυκίνη <p>Άλλα</p> <ol style="list-style-type: none">1. Νόσος του Wilson |
|--|

Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι παράγοντες αυτοί προκαλούν ηπατική βλάβη είναι: η άμεση τοξική νέκρωση (π.χ. από ακεταμινοφαίνη) και η άνοση βλάβη, που παίζει πιθανώς σπουδαίο, αλλά όχι καλά γνωστό ρόλο στην οξεία ιογενή ηπατίτιδα.

1.3.2. ΜΕΤΑΔΟΣΗ

Ο ιός της ηπατίτιδας Α μεταδίδεται από την κοπρανοστοματική οδό, γι' αυτό και ευθύνεται για τις περισσότερες υδατογενείς και τροφογενείς περιπτώσεις και επιδημίες ιογενούς ηπατίτιδας. Ο ιός της ηπατίτιδας Β βρίσκεται σε όλα τα υγρά του σώματος και μεταδίδεται συχνότερα με το αίμα και τα προϊόντα του, με μολυσμένες βελόνες και με τη στενή προσωπική επαφή. Ενώ η ηπατίτιδα μη-Α, μη-Β μεταδίδεται, όπως η Β, κυρίως από τις παρεντερικές οδούς. Επειδή δεν υπάρχει ειδικό στοιχείο αναγνώρισης των ιών που την προκαλούν, η

ηπατίτιδα μη-A, μη-B αποτελεί σήμερα το πιο συχνό αίτιο της ηπατίτιδας μετά από μετάγγιση.

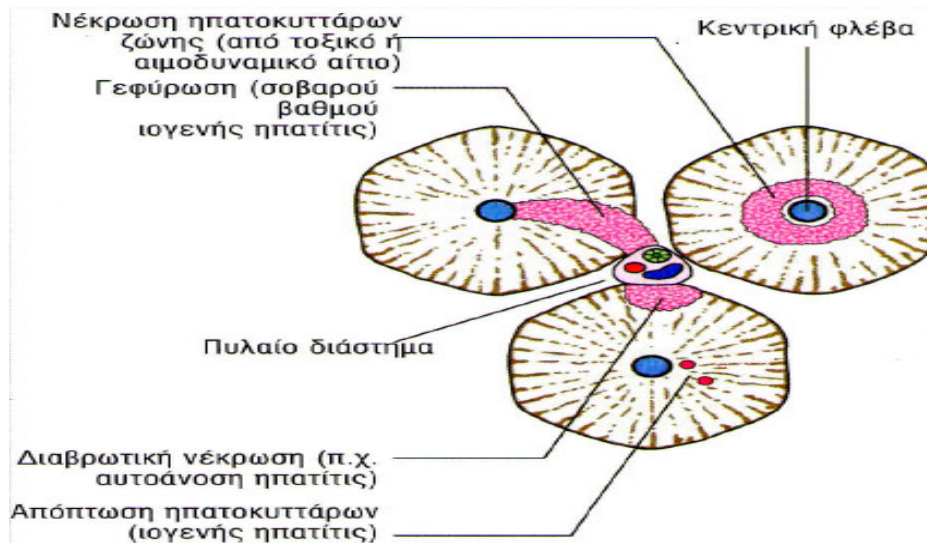
1.3.3. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η τυπική οξεία ιογενής ηπατίτιδα αρχίζει με μια πρόδρομη φάση, που διαρκεί μερικές ημέρες και χαρακτηρίζεται από γενικά και από γαστρεντερικά συμπτώματα: κακουχία, καταβολή, ανορεξία ναυτία, έμετο, και ίσως ελαφρό πυρετό. Άλλοτε είναι δυνατό να προεξάρχουν τα συμπτώματα της γρίπης ή να παρατηρηθεί αρθρίτιδα και κνίδωση που αποδίδεται σε εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων, ιδιαίτερα στην ηπατίτιδα Β.

1.3.4. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

Σε όλες σχεδόν τις περιπτώσεις οξείας βλάβης του ήπατος τα ιστολογικά ευρήματα είναι εκείνα της εκφύλισης ή του θανάτου των ηπατοκυττάρων, συνοδευόμενα από φλεγμονώδη αντίδραση. Σε πολλές περιπτώσεις ανευρίσκονται επιπλέον ειδικές αλλοιώσεις που οφείλονται στον εκάστοτε αιτιολογικό παράγοντα (Εικόνα. 1).

2. Ο θάνατος μεμονωμένων ηπατοκυττάρων (απόπτωση) είναι το συνηθισμένο πρότυπο στην ιογενή ηπατίτιδα και συνήθως υποδηλώνει σχεδόν βεβαία ανάκαμψη, χωρίς μακροπρόθεσμα επακόλουθα.
3. Ο θάνατος περιπυλαίων ηπατοκυττάρων (διαβρωτική νέκρωση, interface hepatitis ή piecemeal necrosis) ή θάνατος ολόκληρων κυψελών (γεφυροποιός νέκρωση, bridging necrosis), διαταράσσει την αρχιτεκτονική του ήπατος και συνεπάγεται κίνδυνο κίρρωσης.
4. Ο θάνατος ηπατοκυττάρων που εκτείνεται σε ολόκληρη τη κυψέλη (πανκυψελική νέκρωση, panacinar necrosis), προκαλεί ηπατική ανεπάρκεια και σημαντικό κίνδυνο άμεσου θανάτου του ασθενούς



Εικόνα 1. Πρότυπα θανάτου των ηπατοκυττάρων και κλινικοπαθολογοανατομική σημασία. Ο θάνατος των ηπατοκυττάρων στην περιοχή γύρω από τις κεντρικές φλέβες υποδηλώνει καρδιακή κάμψη, άλλης μορφής παρακώλυση της φλεβικής κυκλοφορίας ή έχει το τοξικό αίτιο. Η γεφυροποιός νέκρωση (στη ζώνη 3 της κυψέλης) είναι γνώρισμα της βαριάς μορφής ηπατίτιδας. Η διαβρωτική νέκρωση αφορά θάνατο ηπατοκυττάρων σε περιοχές που βρίσκονται στην παρυφή των πυλαίων διαστημάτων, πρόκειται δε για γνώρισμα της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας ποικίλης αιτιολογίας. Ο θάνατος διάσπαρτων κυττάρων με απόπτωση είναι τυπικός της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας, Ανατύπωση από: Underwood, 2007.

1.3.5. ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΑΠΟ ΑΛΚΟΟΛ

Το αλκοόλ αποτελεί το συνηθέστερο αίτιο οξείας και χρόνιας ηπατοπάθειας. Το ήπαρ μπορεί να εμφανίζει λιπώδη εκφύλιση, ίνωση ή κίρρωση ή συνδυασμό αυτών. Οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν εκτροπή των μεταβολικών εφεδρειών, άμεση ηπατοτοξικότητα και διέγερση της σύνθεσης κολλαγόνου.

1.3.6. ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ

Το ήπαρ συμμετέχει τουλάχιστον στο 10% των αντιδράσεων σε φάρμακα. Η βλάβη μπορεί να είναι χολοστατική ή να αφορά τα ηπατοκύτταρα. Η παθογένεια μπορεί να είναι δόσο-εξαρτώμενη (προβλέψιμη) ή ιδιοπαθής (απρόβλεπτη).

1.3.7. ΑΠΟΦΡΑΞΗ ΤΟΥ ΧΟΛΗΔΟΧΟΥ ΠΟΡΟΥ

Οφείλεται συνήθως σε χολόλιθο και χαρακτηρίζεται από κωλικοειδή άλγη και ίκτερο. Μπορεί να επιπλακεί με λοίμωξη

(χολαγγειίτιδα). Το ήπαρ εμφανίζει οίδημα και φλεγμονή των πυλαίων διαστημάτων, καθώς και χολόσταση (Underwood , 2007) .

1.4. ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Η φλεγμονώδης διεργασία του ήπατος που δεν υποχωρεί μετά από 6 μήνες ονομάζεται χρόνια ηπατίτιδα.

1.4.1. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Πολλά από τα αίτια της οξείας ηπατίτιδας μπορούν, τελικά, να οδηγήσουν και σε χρόνια ηπατίτιδα όπως φαίνεται και στον παρακάτω πίνακα (Πίνακα 2). Αξιοσημείωτη εξαίρεση αποτελεί η ηπατίτιδα Α. Αντίθετα, η ηπατίτιδα Β αποτελεί συχνό αίτιο χρόνιας ηπατίτιδας σ' όλο τον κόσμο, και πιστεύεται ότι η επιπρόσθετη σ' αυτήν λοίμωξη από παράγοντα δ μπορεί να επιβαρύνει σημαντικά την πρόγνωση. Χρόνια ηπατίτιδα είναι δυνατό να προκαλέσουν και διάφορα φάρμακα, με πιο γνωστή τη μεθυλντόπα. Σε αντίθεση με την οξεία ηπατίτιδα, πολλές φορές στη χρόνια ηπατίτιδα είναι δύσκολη η εξακρίβωση κάποιου αιτιολογικού παράγοντα. Πιθανώς η παθογένεση αυτών των ιδιοπαθών μορφών χρόνιας ηπατίτιδας είναι σε μερικές περιπτώσεις αυτοάνοση και σε άλλες ίσως ιογενής.

Πίνακας 2. Αίτια της χρόνιας ηπατίτιδας. Ανατύπωση από: Adreoli et al., 1991, p: 525

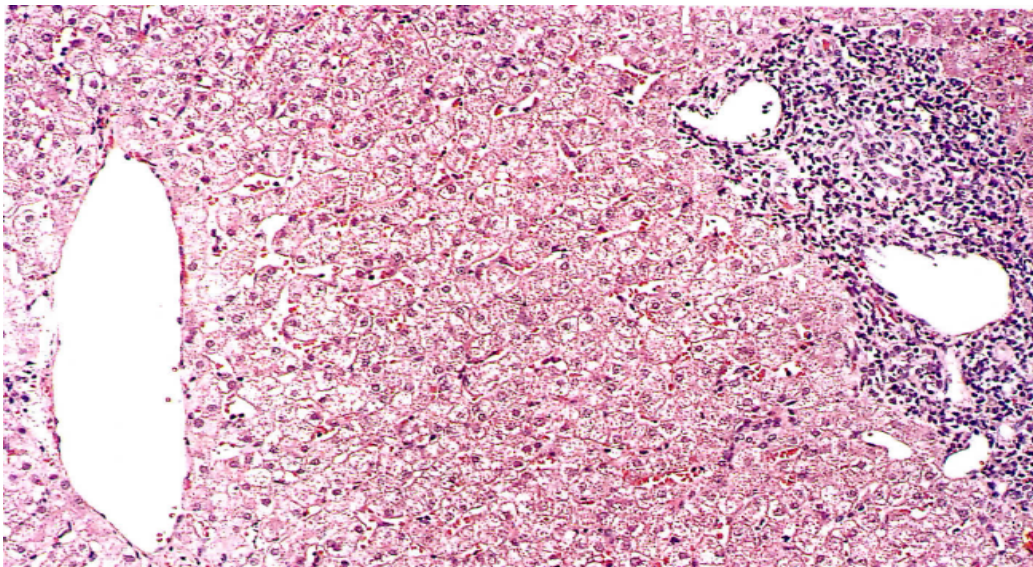
| |
|---|
| Ιογενείς λοιμώξεις <ul style="list-style-type: none">• Ηπατίτιδα Β, Ηπατίτιδα Β με πρόσθετη λοίμωξη από παράγοντα δ, Ηπατίτιδα μη-Α, μη-Β |
| Φάρμακα και τοξίνες <ul style="list-style-type: none">• Μεθυλντόπα, Οξυφαινισατίνη, Ισονιαζίνη |
| Ιδιοπαθή <ul style="list-style-type: none">• Ιδιοπαθής χρόνια ηπατίτιδα με γνωρίσματα αυτοανοσίας (λυκοειδής)• Ιδιοπαθής ηπατίτιδα με ελάχιστα ή χωρίς γνωρίσματα αυτοανοσίας |
| Μεταβολικές ηπατοπάθειες <ul style="list-style-type: none">• Νόσος του Wilson• Έλλειψη α1-αντιθρυψίνης |

Τα αίτια της χρόνιας ηπατίτιδας μπορεί να οδηγήσουν σε κίρρωση του ήπατος ενώ δεν έχει ιδιαίτερα συμπτώματα στους

περισσότερους αρρώστους. Είναι μια ύπουλη αρρώστια που εξελίσσεται προοδευτικά και μερικές φορές καταλήγει σε πολύ σοβαρή ηπατοπάθεια όπως κίρρωση, ηπατική ανεπάρκεια και καρκίνος του ήπατος. Ιστολογικά, οι πυλαίες περιοχές παρουσιάζουν λεμφοκυτταρικές και πλασματοκυτταρικές διηθήσεις και επέκταση στο γειτονικό ηπατικό λοβίο (περιπυλαία ηπατίτιδα, διαβρωτική νέκρωση).

1.4.2. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Η κλινική πορεία εκτείνεται από της ασυμπτωματικής πάθησης ως της βαριάς νόσησης με γενικά συμπτώματα, δερματικά σημεία χρόνιας ηπατοπάθειας, ίκτερο και ηπατοσπληνομεγαλία. Η βιοψία ήπατος (Εικόνα.2), είναι πολύ χρήσιμη στην περίπτωση της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας, τόσο για τη διάγνωση και τη διάκριση της από ελαφρότερες μορφές χρόνιας ηπατίτιδας, όσο και για τη διαπίστωση της εξέλιξης της προς κίρρωση. Η βιοψία, εξάλλου, θεωρείται απαραίτητη προτού επιχειρηθεί η θεραπεία της πάθησης με ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.



Εικόνα 2. Ήπια μορφή χρόνιας ηπατίτιδας. Η πυκνή λεμφοκυτταρική διήθηση περιορίζεται στα πυλαία διαστήματα και δεν υπάρχει διάβρωση της ηπατικής αρχιτεκτονικής. Φλεγμονή με παρόμοιου βαθμού δραστηριότητα σπανίως εξελίσσεται σε κίρρωση. Ανατύπωση από: Underwood, 2007.

1.4.3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε επιλεγμένες βέβαιες περιπτώσεις χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να οδηγήσει σε θεαματική

βελτίωση των κλινικών, εργαστηριακών και ιστολογικών ευρημάτων της πάθησης και σε μείωση της θνητότητας. Σε περιπτώσεις χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας με θετικό αυστραλιανό αντιγόνο (HBsAg) η ανοσοκαταστολή ενισχύει τον πολλαπλασιασμό του ιού, ενώ συγχρόνως δεν σταματάει την εξελικτική πορεία της νόσου. Επίσης η φαρμακογενής χρόνια ηπατίτιδα και η νόσος του Wilson δεν ανταποκρίνονται στα κορτικοστεροειδή. Η χρόνια μη-A, μη-B, είναι συχνά ελαφρά και μπορεί υποχωρήσει αυτόματα, γι' αυτό και οι ασθενείς συνήθως δεν θεωρούνται ως υποψήφιοι για ανοσοκατασταλτική αγωγή (Adreoli et al, 1991).

1.4.4. ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ ΣΤΟ ΗΠΑΡ

Η υπερβολική συσσώρευση σιδήρου στο ήπαρ, υπό μορφή αιμοσιδηρίνης, του προσδίδει έντονο καφέ χρωματισμό. Έτσι παρατηρούνται η αιμοσιδήρωση που είναι η περίσσεια σιδήρου με φυσιολογική αρχιτεκτονική δομή του ήπατος, και η αιμοχρωμάτωση που είναι η περίσσεια σιδήρου, η οποία συνεπάγεται κίρρωση. Η αιμοχρωμάτωση διακρίνεται στην πρωτοπαθή αιμοχρωμάτωση (συγγενής), όπου είναι η υπερβολική απορρόφηση σιδήρου, ο οποίος εναποτίθεται στο ήπαρ (κίρρωση) και στους ενδοκρινείς αδένες (π.χ. χαλκόχρους διαβήτη) και στην δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση (επίκτητη) που είναι η υπερβολική ποσότητα σιδήρου λόγω διατροφής ή παρεντερικής χορήγησης (π.χ. πολλαπλές μεταγγίσεις αίματος).

1.4.5. ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ WILSON

Είναι μια κληρονομική διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού, στην οποία ο χαλκός εναποτίθεται στο ήπαρ και στον εγκέφαλο (Underwood, 2007). Τα συμπτώματα της νόσου Wilson(ηπατοφακοειδής εκφύλιση) ποικίλουν πολύ. Εκτός από τις νευρο-ψυχιατρικές διαταραχές, η νόσος μπορεί να υπάρχει μόνο με ηπατικές εκδηλώσεις για μια μεγάλη περίοδο. Οξείες, κεραυνοβόλες, θανατηφόρες μορφές με βαρύ ίκτερο και ηπατική ανεπάρκεια είναι πιθανές. Επιπρόσθετα, όλοι οι τύποι της χρόνιας ηπατικής νόσου είναι πιθανές, με προεξάρχουσα την εικόνα μιας χρόνιας ηπατίτιδας ποικίλης βαρύτητας. Η διάγνωση βασίζεται σ' ένα συνδυασμό τυπικών

ευρημάτων τα οποία είναι διαγνωστικά μόνο όταν συνυπολογίζονται. Τόσο οι συμπτωματικοί ασθενείς όσο και ασυμπτωματικοί χρειάζονται θεραπεία δια βίου. Στόχος της θεραπείας είναι η μείωση του χαλκού από το σώμα με χυλικούς παράγοντες και η πρόσληψη της περαιτέρω πρόσληψης χαλκού από το έντερο.

1.4.6. ΈΛΛΕΙΨΗ A1-ΑΝΤΙΘΡΥΨΙΝΗΣ

Είναι μια συγγενής διαταραχή της σύνθεσης του ένζυμου, με υαλοειδή σφαιροειδή έγκλειστα στα ηπατοκύτταρα καθώς υπάρχει κίνδυνος εμφυσήματος και κίρρωσης. Η κλινική εικόνα της νόσου ποικίλει από πρόιμα χολοστατικά παιδικά σύνδρομα, μέχρι ηπατίτιδα και κίρρωση ανεξήγητης αιτιολογίας.

1.4.7. ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Τα συμπτώματα της αυτοανόσου ηπατίτιδας μοιάζουν με εκείνα της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας. Εν τούτοις, αναγνωρίζονται αρκετά διακριτά χαρακτηριστικά. Αυτό συμβαίνει πιο συχνά σε γυναίκες νεαρής ηλικίας, συχνά ταυτόχρονα με εξωηπατικά αυτοάνοσα σύνδρομα (π.χ. θυρεοειδίτιδα, αρθρίτιδα και αιμολυτική αναιμία). Η διάγνωση της αυτοανόσου ηπατίτιδας αποδεικνύεται, όταν η ιστολογική εξέταση αποκαλύψει τυπικά σημεία «χρόνιας ηπατίτιδας» και οι εργαστηριακές δοκιμασίες δείχνουν αύξηση των τρανσαμινασών και ύπαρξη θετικών αυτοαντισωμάτων που σχετίζονται με το ήπαρ. Εάν δεν παρατηρηθούν τα ανωτέρω, η διάγνωση της αυτοανόσου ηπατίτιδας είναι απίθανη (Holfman et al., 2002).

1.4.8. ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΪΤΙΔΑ

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα είναι χρόνια φλεγμονώδης διεργασία που προσβάλλει τους ενδοηπατικούς και ενίοτε τους εξωηπατικούς χοληφόρους πόρους. Αρχικά, οι πόροι περιβάλλονται από ένα μανδύα χρονίων φλεγμονωδών κυττάρων, ο οποίος τελικά αντικαθίσταται από ίνωση και καταλήγει στην εξαφάνιση των πόρων. Η πάθηση σχετίζεται με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ιδίως με την ελκώδη κολίτιδα.

1.4.9. ΣΤΕΑΤΟΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Ο όρος στεατοηπατίτιδα (steatohepatitis, ηπατική στεάτωση, λιπώδες ήπαρ) χρησιμοποιείται για τις βιοψιακές ιστολογικές εικόνες στις οποίες οι μοναδικές ανωμαλίες είναι η στεάτωση (λιποσταγονίδια μέσα σε ηπατοκύτταρα) και η φλεγμονή. Εφόσον είναι δυνατόν να αποκλειστεί, κλινικά και ιστολογικά, το οινόπνευμα ως αίτιο του συνδυασμού των δύο ως άνω ευρημάτων, η εν λόγω ιστολογική του εικόνα μπορεί να χαρακτηριστεί ως μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH). Η στεατοηπατίτιδα δεν αποτελεί νόσο αλλά εκδήλωση ή επιπλοκή πολλών καταστάσεων οι οποίες οδηγούν σε λιπώδες ήπαρ (π.χ. σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία) (Underwood, 2007).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2°

2. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΙΣ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ

2.1. ΓΕΝΙΚΑ

Το ήπαρ, το μεγαλύτερο όργανο του σώματος μας, εκτελεί ένα μεγάλο φάσμα μεταβολικών λειτουργιών και παίζει κεντρικό ρόλο σε πολλές βασικές φυσιολογικές διαδικασίες, όπως στην ομοιόσταση της γλυκόζης, στη σύνθεση πρωτεϊνών του πλάσματος, λιποπρωτεϊνών, στη σύνθεση και έκκριση των χολικών οξέων, στην εναποθήκευση βιταμινών (B12, A,D,E και K), καθώς και στο βιολογικό μετασχηματισμό, στην αποτοξίνωση και στην απέκκριση πολλών ενδογενών και εξωγενών ουσιών. Κατά τον ίδιο τρόπο και οι κλινικές εκδηλώσεις των παθήσεων του ήπατος παρουσιάζουν μεγάλη ποικιλία και μπορεί να μην είναι εμφανείς. Διαγνωστικά στοιχεία της ύπαρξης, της βαρύτητας και της αιτιολογίας των ηπατοπαθειών μπορούν να προσφέρουν τόσο η προσεκτική λήψη του ιστορικού και η φυσική εξέταση, όσο και διάφορες συνηθισμένες εργαστηριακές εξετάσεις. Στο παρόν κεφάλαιο θα αναφερθούν τα κλινικά γνωρίσματα των παθήσεων του ήπατος καθώς και η χρησιμοποίηση των εργαστηριακών εξετάσεων στα πλαίσια της διερεύνησης των ηπατοπαθειών.

2.2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Πολύ χρήσιμα κλινικά στοιχεία για να διαπιστωθεί η παρουσία ηπατοπάθειας, μπορούν να ληφθούν από το ιστορικό του ασθενούς και τη φυσική εξέταση ,όπως βλέπουμε στον παρακάτω πίνακα (Πίνακας 3). Άλλες σημαντικές πληροφορίες αφορούν το ιστορικό ίκτερου ή πάθησης του ήπατος μελών της οικογένειας του ασθενούς, πρόσφατα ταξίδια, επαφή με άτομα ή ζώα με πάθηση του ήπατος, σεξουαλικές επαφές, ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών και έκθεση στην επίδραση του οινοπνεύματος, διαφόρων τοξινών ή φαρμάκων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Κλινικές εκδηλώσεις των ηπατοπαθειών. (Ανατύπωση από Adreoli et al.,1991, p:513)

| ΣΗΜΕΙΑ - ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ | ΠΑΘΟΓΕΝΕΣΗ | ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ |
|--|---|--|
| Συστηματικά | | |
| Καταβολή, ανορεξία,κακουχία, απώλεια βάρους | Ηπατική ανεπάρκεια | Βαριά οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα, Κίρρωση |
| Πυρετός | Φλεγμονή ή λοίμωξη του ήπατος | Ηπατικό απόστημα, Αλκοολική ηπατίτιδα, Ιογενής ηπατίτιδα |
| Ηπατική απόπνοια | Διαταραχή του μεταβολισμού της μεθειονίνης | Οξεία ή χρόνια ηπατική ανεπάρκεια |
| Δερματικά | | |
| Αραχνοειδείς τελαγγειεκτασίες, ερύθημα των παλαμών | Διαταραχή του μεταβολισμού των οιστρογόνων και των ανδρογόνων | Κίρρωση |
| Ίκτερος | Ελάττωση της απέκκρισης χολερυθρίνης | Χολική απόφραξη |
| Κνησμός | | Βαριά ηπατική ανεπάρκεια |
| Ξανθώματα και ξανθελάσματα | Αύξηση των λιποειδών του ορού | Χολική απόφραξη/χολόσταση |
| Ενδοκρινικά | | |
| Γυναικομαστία, ατροφία των όρχεων, ελάττωση της libido | Διαταραχή του μεταβολισμού των οιστρογόνων και των ανδρογόνων | Κίρρωση |
| Υπογλυκαιμία | Ελάττωση των αποθεμάτων γλυκογόνου και της νεογλυκογένεσης | Ηπατική ανεπάρκεια |
| Γαστρεντερικά | | |
| Πόνος στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλίας | Ηπατική διόγκωση ή λοίμωξη Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα | Οξεία ηπατίτιδα |
| | | Ηπατική συμφόρηση (καρδιακή ανεπάρκεια) Οξεία χολοκυστίτιδα Ηπατικό απόστημα |
| Κοιλιακή διόγκωση | Ασκίτης | Κίρρωση, πυλαία υπέρταση |
| Γαστρεντερική αιμορραγία | Κιρσοί του οισοφάγου | Πυλαία υπέρταση |
| Αιματολογικά | | |
| Ελάττωση των | Υπερσπληνισμός | Κίρρωση, πυλαία |

| | | |
|---|--|---|
| ερυθροκυττάρων, των λευκοκυττάρων και /ή των αιμοπεταλίων | | υπέρταση |
| Εκχυμώσεις | Ελάττωση της σύνθεσης παραγόντων πήξης | Ηπατική ανεπάρκεια |
| Νευρολογικά | | |
| Διαταραχές του ύπνου, ανεπαίσθητες αλλοιώσεις της συμπεριφοράς, υπνηλία, σύγχυση, αταξία, τρόμος, θόλωση της διάνοιας | Ηπατική εγκεφαλοπάθεια | Ηπατική ανεπάρκεια, παλαιοσυστηματική εκτροπή αίματος |

2.3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Σε αντίθεση με τις δοκιμασίες εκτίμησης της λειτουργίας άλλων συστημάτων οργάνων (π.χ. τη μέτρηση των αερίων του αρτηριακού αίματος, την κάθαρση της κρεατινίνης), οι δοκιμασίες της λειτουργίας του ήπατος (λειτουργικές δοκιμασίες) πολλές φορές δεν μετρούν την ηπατική λειτουργία ούτε αντανακλούν με ακρίβεια την αιτιολογία ή τη βαρύτητα της νοσηρής διεργασίας. Παρόλα αυτά, κατανοώντας περιορισμοί τους, μπορούν να φανούν πολύ χρήσιμες. Οι δοκιμασίες που διατίθενται σήμερα μπορούν να διαιρεθούν σε δύο κατηγορίες: α) εξετάσεις που μετρούν την ηπατική βλάβη, όπως η απελευθέρωση ηπατικών ενζύμων και β) αδρές δοκιμασίες ανίχνευσης που υποδηλώνουν την παρουσία και/ή τον τύπο της ηπατοπάθειας (Adreoli et al., 1991).

Οι λειτουργίες του ήπατος περιλαμβάνουν την κάθαρση τοξικών ουσιών του αίματος, τη σύνθεση των πρωτεϊνών του πλάσματος και των λιποπρωτεϊνών και τον ενδιάμεσο μεταβολισμό. Ανάλογα με τη νόσο, κάποιες από αυτές τις λειτουργίες μπορεί να επηρεάζονται σοβαρά, ενώ άλλες παραμένουν φυσιολογικές. Οι περισσότερες εξετάσεις του ήπατος παρέχουν έμμεσες μόνο ενδείξεις για την ηπατική ακεραιότητα, ενώ κάποιες μπορεί να είναι παθολογικές για λόγους άλλους της ηπατικής νόσου. Οι ηπατικές εξετάσεις πρέπει να επιλέγονται προσεκτικά και να ερμηνεύονται στο πλαίσιο της γενικής κλινικής

εικόνας. Συχνά, απαιτούνται συνεχείς εκτιμήσεις για να αξιολογηθεί η πορεία της νόσου.

Μια πληθώρα διαταραχών (περιλαμβανομένων των ιογενών λοιμώξεων, της χολικής απόφραξης και της ηπατικής διήθησης) μπορούν να προκαλέσουν απελευθέρωση ενζύμων. Επειδή πολλά ηπατικά ένζυμα μπορούν να ανευρεθούν και σε άλλους ιστούς, πιθανώς να χρειαστεί να επιβεβαιωθεί η ηπατική προέλευση του ενζύμου, όταν η υποκείμενη νόσος είναι άγνωστη. Οι μορφές ηπατικής βλάβης μπορεί να είναι οι εξής: νέκρωση, χολόσταση και διήθηση (πίνακας). Η νέκρωση που συνοδεύεται με απελευθέρωση ενζύμων είναι τυπικά ιογενούς ή τοξικής προέλευσης και χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα αμινοτρανσφερασών στον ορό.

Η χολόσταση αντανακλά ελαττωμένη χολική έκκριση χολικών οξέων και της χολερυθρίνης, είτε λόγω ελαττωμένου σχηματισμού χολής από τα ηπατικά κύτταρα, είτε λόγω απόφραξης στη ροή της χολής σε οποιοδήποτε επίπεδο στο χοληφόρο δένδρο. Η χρόνια χολόσταση χαρακτηρίζεται από αυξημένους τίτλους αλκαλικής φωσφατάσης. Η διήθηση του ήπατος από όγκο ή κοκκιωμάτωση μπορεί επίσης να εμφανιστεί με προεξάρχουσα αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης. Η ελαττωμένη ηπατική σύνθεση (π.χ. των παραγόντων πήξεως του αίματος) τυπικά εμφανίζεται σε σοβαρή οξεία νέκρωση και σε χρόνια ηπατική νόσο η οποία προοδευτικά καταλήγει σε τελικού σταδίου κίρρωση. Καθώς οι παραπάνω τύποι μπορεί να ποικίλουν σε διαφορετικές περιπτώσεις, απαιτούνται πάντοτε επιβεβαιωτικές εξετάσεις (π.χ. ορολογικές, χολαγγειογραφία).

2.4. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ENZYMΩΝ ΟΡΟΥ

2.4.1. AMINOTΡΑΝΣΦΕΡΑΣΕΣ

Οι αμινοτρανσφεράσες (τρανσαμινάσες) καταλύουν τη μεταφορά της α-αμινοομάδας του ασπαρτικού (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ,AST), άλλοτε ως γλουταμική οξαλοξική τρανσαμινάση (SGOT), ή της αλανίνης (αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, ALT), άλλοτε ως γλουταμινική πυρουβική τρανσαμινάση (SGPT), στην α-κετοομάδα του κετογλουταρικού οξέος.

Τα επίπεδα τους στον ορό φυσιολογικά κυμαίνονται κάτω από 40 IU/L, αλλά μπορεί να υπερβούν τις 1000IU/L στην οξεία ιογενή ή τοξική βλάβη. Τα ισοένζυμα της AST βρίσκονται στα μιτοχόνδρια και το κυτταρόπλασμα των ηπατικών κυττάρων, Ενώ η ALT περιορίζεται στο κυτταρόπλασμα. Οι αμινοτρανσφεράσες μεταβολίζονται, αλλά δεν αποβάλλονται από τον οργανισμό με τα ούρα ή τη χολή. Τα επίπεδα AST και ALT στον ορό αυξάνουν στις περισσότερες ηπατικές νόσους. Σε γενικές γραμμές, το ύψος των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών αντανακλά τη δραστηριότητα της ηπατικής νόσου τη δεδομένη στιγμή. Ωστόσο υπάρχουν σημαντικές εξαιρέσεις. Ακόμη και οι πιο σοβαρές μορφές αλκοολικής ηπατίτιδας, σπάνια αυξάνουν τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών πάνω από 200-300 IU/L. Αντίθετα, μπορεί να παρατηρηθούν επίπεδα αμινοτρανσφερασών στον ορό ύψους 1000 IU/L ή παραπάνω σε ήπια οξεία ιογενή ηπατίτιδα ή αμέσως μετά από οξεία χολική απόφραξη, όπως και κατά τη διάρκεια καθόδου ενός χολολίθου. Αντίστοιχα, τα επίπεδα αμινοτρανσφερασών στον ορό ελαττώνονται στην πορεία μιας μαζικής νέκρωσης, καθώς η βλάβη του ήπατος είναι τόσο σοβαρή, ώστε μικρή μόνο δραστηριότητα παραμένει.

Τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών του ορού αποτελούν μία σχετικά ειδική εξέταση των παθήσεων του ήπατος και των χοληφόρων. Παρά το γεγονός ότι τα επίπεδα της AST μπορεί να κυμαίνονται και σε νοσήματα άλλων οργάνων (π.χ. μυοκάρδιο και σκελετικοί μύες), τίτλοι δεκαπλάσιοι του ανώτερου φυσιολογικού ορίου συνήθως αντανακλούν ηπατική ή χολική παθολογία. Στα πλαίσια της συνολικής εικόνας και των άλλων εργαστηριακών ευρημάτων, ο προσδιορισμός της πηγής των αυξημένων αμινοτρανσφερασών ορού είναι συνήθως εύκολος. Οι τίτλοι των αμινοτρανσφερασών είναι επίσης χρήσιμοι στην παρακολούθηση της δραστηριότητας μιας οξείας ή χρόνιας παρεγχυματικής ηπατικής νόσου, μετά τον καθορισμό της διάγνωσης. Ωστόσο, τα επίπεδα αμινοτρανσφερασών παρουσιάζουν πτωχή συσχέτιση με την πρόγνωση και τη βαρύτητα της νόσου, όπως διαπιστώνεται από τη βιοψία ήπατος, ενώ συχνά είναι απολύτως φυσιολογικά σε προχωρημένη κίρρωση. Τελικά, τα επίπεδα αμινοτρανσφερασών μπορούν να είναι χρήσιμα διαγνωστικά.

Είναι εξαιρετικά σπάνιο τα επίπεδα της AST να υπερβαίνουν 15 φορές τα ανώτερα φυσιολογικά όρια σε χρόνια χολική απόφραξη χωρίς χολαγγειίτιδα, ενώ επίπεδα AST πάνω από 6 φορές του φυσιολογικού είναι σπάνια σε αλκοολική ηπατική νόσο απουσία άλλης αιτίας. Στα περισσότερα ηπατικά νοσήματα, η σχέση AST προς ALT είναι 1 ή λιγότερο. Ωστόσο, σχέση 2 ή περισσότερο είναι συχνή στην αλκοολική ηπατίτιδα, αντανακλώντας τόσο την αυξημένη έκκριση μιτοχονδριακής AST στο πλάσμα, όσο και την περιφερική απώλεια δραστηριότητας της ALT λόγω έλλειψης πυριδοξίνης, μια συχνή επιπλοκή του αλκοολισμού. Αυξημένες αναλογίες έχουν επίσης αναφερθεί στην κεραυνοβόλο ηπατίτιδα εξαιτίας νόσου του Wilson.

2.4.2. ΑΛΚΑΛΙΚΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ

Η αλκαλική φωσφατάση, παρούσα σε πολλούς ιστούς (π.χ. ήπαρ, χοληφόρα, έντερο, οστά, νεφροί, πλακούντας και λευκοκύτταρα), καταλύει την απελευθέρωση ορθοφωσφορικού οξέος από τα υποστρώματα εστέρων σε αλκαλικό pH. Τα φυσιολογικά επίπεδα στον ορό του ενήλικα κυμαίνονται σε 25-85 IU/L, αν και υψηλότερα επίπεδα είναι φυσιολογικά στα παιδιά και κατά τη διάρκεια της κύησης. Η βιολογική λειτουργία της αλκαλικής φωσφατάσης είναι άγνωστη, εκτός από έναν εμφανή ρόλο στην εναπόθεση υδροξυαπατίτη στην οστεοειδή ουσία κατά το σχηματισμό του οστού. Φυσιολογικά, τα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό αντιπροσωπεύουν κυρίως τα ηπατικά και οστικά ισοένζυμα, αν και η εντερική πηγή μπορεί να είναι υπεύθυνη για το 20% έως 60% της συνολικής τιμής μετά από ένα λιπαρό γεύμα, ιδιαίτερα σε άτομα ομάδας αίματος O και B. Στα τελευταία στάδια της κύησης, η συνεισφορά του πλακούντα μπορεί να είναι σημαντική. Μία πιο σπάνια μορφή, ονομαζόμενη ισοένζυμο Regan, σχετίζεται με όγκους (ιδιαίτερα ηπάτωμα και καρκίνο του πνεύμονα) και φαίνεται ταυτόσημο με τη μορφή του ισοενζύμου του πλακούντα.

Η δραστηριότητα της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού μπορεί να αυξάνεται επίσης σε διαταραχές των οστών (π.χ. νόσος του Paget, οστεομαλακία, οστικές μεταστάσεις), στα προχωρημένα στάδια της κύησης, σε γρήγορη οστική ανάπτυξη, σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

και περιστασιακά σε κακοήθεια που δεν περιλαμβάνει τα οστά ή το ήπαρ. Σε ορισμένες περιπτώσεις η προέλευση είναι εμφανής λόγω της κλινικής εικόνας και των εργαστηριακών ευρημάτων. Όταν η προέλευση είναι λιγότερο εμφανής, μέθοδοι όπως σταθεροποίηση με θερμότητα και ο διαχωρισμός με ηλεκτροφόρηση, μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διαφορική διάγνωση της ηπατοχολικής αλκαλικής φωσφατάσης από άλλα ισoenζυμα. Ωστόσο, είναι συνήθως πιο πρακτικό να μετρηθούν τα επίπεδα ορού της γ-γλουταμυλικής τρανσπεπτιδάσης (γ-GT) ή της 5'-νουκλεοτιδάσης, τα οποία τείνουν στα ίδια επίπεδα με αυτά της αλκαλικής φωσφατάσης σε ηπατοχολική νόσο, αλλά συνήθως δεν αυξάνονται σε οστική νόσο.

Στην ηπατική νόσο, αυξημένη δραστηριότητα αλκαλικής φωσφατάσης του ορού, η οποία αντανακλά μάλλον αυξημένη σύνθεση του ενζύμου παρά ελαττωμένη χολική έκκριση ή διαφυγή από κατεστραμμένα κύτταρα, μπορεί να πυροδοτηθεί από αυξημένες ιστικές συγκεντρώσεις χολικών αλάτων στη χολόσταση. Καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής της αλκαλικής φωσφατάσης στον ορό είναι περίπου 1 εβδομάδα, τα επίπεδα του ορού μπορούν να παραμένουν αυξημένα για ημέρες ή εβδομάδες μετά την υποχώρηση της χολικής απόφραξης.

Ήπια ως μέτρια αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης του ορού (τιμές υπερτριπλάσιες του φυσιολογικού) παρουσιάζονται σε πολλές παρεγχυματικές ηπατικές νόσους, όπως η ηπατίτιδα και η κίρρωση. Σε απουσία οστικής νόσου, μεγαλύτερη αύξηση (3 έως 10 φορές του φυσιολογικού) υποδηλώνει συνήθως ενδοηπατική ή εξωηπατική απόφραξη στη ροή της χολής. Παρά το γεγονός ότι υψηλά επίπεδα παρατηρούνται τυπικά στην απόφραξη του κοινού ηπατικού πόρου, πολύ υψηλά επίπεδα επίσης μπορούν να παρατηρηθούν σε ενδοηπατική χολόσταση και σε διηθητικές βλάβες ή μάζες (πρωτοπαθής ή μεταστατικός καρκίνος, λέμφωμα, λευχαιμία, σαρκοείδωση ή λοίμωξη από *Mycobacterium avium-intra-cellulare*).

Η αλκαλική φωσφατάση είναι μια σχετικά ευαίσθητη εξέταση για τον έλεγχο πρωτοπαθών ή μεταστατικών όγκων του ήπατος. Ωστόσο, πάνω από το ένα τρίτο των ασθενών με μεμονωμένη αύξηση της

αλκαλικής φωσφατάσης του ορού δεν έχουν εμφανή ηπατική ή χολική νόσο.

2.4.3. ΆΛΛΑ ΗΠΑΤΙΚΑ ΈNZYMA

Η 5'-νουκλεοτιδάση (5'-NT), είναι ένα ένζυμο της πρωτοπλασματικής μεμβράνης που αποσπά ορθοφωσφορικό από την 5' θέση του μονοσακχαρίτη της αδενοσίνης ή τη φωσφορική ινοσίνη, ενώ η αμινοπεπτιδάση της λευκίνης (LAP) είναι μία κυτταρική πεπτιδάση που ανευρίσκεται παντού. Η δραστηριότητα και των δυο ενζύμων αυξάνεται συνήθως στη χολόσταση και η σημαντικότερη κλινική τους αξία συνίσταται στον καθορισμό εάν τα αυξημένα επίπεδα ορού της αλκαλικής φωσφατάσης είναι ηπατικής προέλευσης. Και τα δύο ένζυμα μπορεί να αυξάνουν φυσιολογικά στα τελευταία στάδια της κύησης.

Η γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση (γ-GT), παρούσα σε πολλούς ιστούς, αυξάνεται στον ορό, όχι μόνο στα νοσήματα του ήπατος και των χοληφόρων, αλλά και μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου, σε νευρομυικές παθήσεις, σε παγκρεατική νόσο (ακόμη και απουσία χολικής απόφραξης), σε πνευμονική νόσο, στο σακχαρώδη διαβήτη και κατά τη διάρκεια πέψης αιθανόλης ή άλλων επαγωγέων μικροσωμιακών ενζύμων. Καθώς τα επίπεδα της γ-GT παραμένουν συνήθως φυσιολογικά σε οστική νόσο, ο προσδιορισμός της μπορεί να αποβεί χρήσιμος στον καθορισμό της ηπατικής προέλευσης της αλκαλικής φωσφατάσης.

Η μέτρηση της γ-GT έχει προταθεί ως ειδική εξέταση ανίχνευσης νοσημάτων του ήπατος και των χοληφόρων και για την παρακολούθηση αποχής από την αιθανόλη, αλλά η χαμηλή της ειδικότητα έχει σαν αποτέλεσμα πολλοί θετικοί ασθενείς να μην παρουσιάζουν ταυτοποιήσιμη ηπατική νόσο στον περαιτέρω έλεγχο. Δεν παρουσιάζει κανένα εμφανές πλεονέκτημα έναντι της LAP ή της 5'-NT στον προσδιορισμό της προέλευσης των αυξημένων επιπέδων αλκαλικής φωσφατάσης ορού, εκτός από την κύηση. Τα επίπεδα ορού της γ-GT μπορεί να είναι φυσιολογικά παρά τα αυξημένα επίπεδα ηπατοχολικής αλκαλικής φωσφατάσης σε ορισμένες σπάνιες διαταραχές, όπως η καλοήθης υποτροπιάζουσα ενδοηπατική χολόσταση και η νόσος Byler.

Η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH), αυξάνεται συχνά στην ηπατοπάθεια, αλλά συνήθως δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διάγνωση, καθώς το ένζυμο βρίσκεται στους περισσότερους ιστούς (Goldman και Beunet, 2002).

Για κάποιο λόγο, στις οξείες ηπατικές βλάβες δεν παρατηρείται οπωσδήποτε απελευθέρωση LDH και γι' αυτό το ένζυμο δεν είναι πολύ ευαίσθητος δείκτης της οξείας καταστροφής ηπατικών κυττάρων και συνήθως δεν αυξάνει πάνω από το διπλάσιο των φυσιολογικών τιμών, ακόμα και στην ηπατίτιδα (Ravel, 1989).

2.5. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΒΑΣΙΣΜΕΝΕΣ ΣΤΗΝ ΚΑΘΑΡΣΗ ΤΩΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΤΩΝ

Μία βασική λειτουργία του ήπατος είναι η απομάκρυνση διαφόρων μεταβολιτών και τοξινών από το αίμα. Στην ηπατική νόσο, η κάθαρση αυτών των συστατικών μπορεί να είναι διαταραγμένη λόγω απώλειας παρεγχυματικών κυττάρων, απόφραξης στη ροή της χολής, διαταραχής της κυτταρικής πρόσληψης ή μεταβολισμού και ελαττωμένης ή ανώμαλης αιματικής ροής στο ήπαρ. Όταν ένας μεταβολίτης παράγεται με σχετικά σταθερό ρυθμό (όπως συμβαίνει με τη χολερυθρίνη), τα επίπεδα του στον ορό μπορούν να αποτελέσουν έναν ευαίσθητο δείκτη της ηπατικής λειτουργίας. Ο ρυθμός απομάκρυνσης ορισμένων εξωγενών φαρμάκων και χρωστικών από το πλάσμα μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί με τον ίδιο τρόπο.

2.5.1. ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ

Η χολερυθρίνη ορού συνήθως αυξάνεται σε σοβαρή ηπατική νόσο, αλλά μπορεί να βρεθεί αυξημένη και σε καλοήθεις διαταραχές, όπως το σύνδρομο Gilbert, μη ηπατικές νόσους, όπως η αιμόλυση και η ατελής ερυθροποίηση, και σε ορισμένες κληρονομικές διαταραχές μεταφοράς ή μεταβολισμού της χολερυθρίνης. Όσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα χολερυθρίνης ορού, τόσο φτωχότερη είναι η πρόγνωση για την αλκοολική ηπατίτιδα, την πρωτοπαθή χολική κίρρωση και την κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια. Τα φυσιολογικά επίπεδα χολερυθρίνης ορού αποτελούνται σχεδόν αποκλειστικά από μη

συνδεδεμένη χολερυθρίνη και αντανακλούν μια ισορροπία ανάμεσα στην παραγωγή χολερυθρίνης και την ηπατική εξουδετέρωση.

Η χρόνια αιμόλυση δεν μπορεί να προκαλέσει αυξήσεις των επιπέδων χολερυθρίνης ορού πάνω από 5mg/dL σε απουσία ηπατικής νόσου. Η συνδεδεμένη χολερυθρίνη στο πλάσμα είναι αυξημένη σε ηπατική νόσο λόγω ελευθέρωσης από τα ηπατικά κύτταρα, αλλά τα επίπεδα της δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη διάκριση παρεγχυματικών ή αποφρακτικών αιτίων. Καθώς η συνδεδεμένη χολερυθρίνη αποβάλλεται με τα ούρα, επίπεδα πλάσματος μεγαλύτερα από 30mg/dL είναι σπάνια σε απουσία νεφρικής ανεπάρκειας. Κατά τη διάρκεια ανάρρωσης από παρατεταμένη ηπατίτιδα ή χολόσταση, η επάνοδος στο φυσιολογικό των επιπέδων χολερυθρίνης ορού μπορεί να απαιτήσει μεγαλύτερο χρονικό διάστημα από τις άλλες ηπατικές εξετάσεις λόγω σχηματισμού συμπλεγμάτων χολερυθρίνης-αλβουμίνης που απομακρύνονται δυσχερώς (το δέλτα κλάσμα).

2.5.2. ΑΜΜΩΝΙΑ

Το ήπαρ απομακρύνει την αμμωνία από το αίμα μετατρέποντας την σε ουρία μέσω του κύκλου του Krebs-Henseleit για απέκκριση από τους νεφρούς. Στα πλαίσια σοβαρής ηπατικής δυσλειτουργίας (π.χ. κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια) ή παλαιοσυστηματικής επικοινωνίας, τα επίπεδα αμμωνίας του ορού αυξάνουν. Τα επίπεδα αμμωνίας ορού χρησιμοποιούνται εκτενώς στην επιβεβαίωση της διάγνωσης της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και στην παρακολούθηση της επιτυχίας της θεραπείας, ωστόσο η συσχέτιση των επιπέδων αμμωνίας μπορεί να παρατηρηθούν επίσης σε αυξημένη παραγωγή αμμωνίας από την εντερική χλωρίδα (π.χ. μετά από πλούσιο γεύμα σε πρωτεΐνες ή σε γαστρεντερική αιμορραγία), από τους νεφρούς (ως απάντηση σε μεταβολική αλκάλωση ή υποκαλιαιμία) ή σε ορισμένα σπάνια γενετικά νοσήματα που επηρεάζουν την οδό σύνθεσης ουρίας. Τα αρτηριακά επίπεδα αμμωνίας ή τα επίπεδα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό παρέχουν μικρό πλεονέκτημα έναντι φλεβικών επιπέδων.

2.5.3. ΚΑΘΑΡΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Το ήπαρ είναι το κυρίως υπεύθυνο όργανο για την κάθαρση πολλών φαρμάκων από το αίμα και η κάθαρση ορισμένων φαρμάκων μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης αυτής της λειτουργίας. Ωστόσο, οι μετρήσεις της κάθαρσης είναι περισσότερο δαπανηρές, επεμβατικές και κοπιώδεις από άλλες εξίσου ή περισσότερο χρήσιμες ηπατικές εξετάσεις, ενώ δεν έχουν αποδειχθεί ανώτερες στην πρόβλεψη της επιβίωσης.

2.6. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

2.6.1. ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ

Ο χρόνος προθρομβίνης εξαρτάται από τη συγκέντρωση στο πλάσμα, όχι μόνο της προθρομβίνης, αλλά και των άλλων παραγόντων πήξης που παράγονται στο ήπαρ, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων V, VII, IX και του ινωδογόνου. Η εξέταση είναι παθολογική στα πλαίσια ελαττωμένης σύνθεσης (π.χ. ηπατική ανεπάρκεια, έλλειψη βιταμίνης K), αυξημένης κατανάλωσης (π.χ. διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη) ή αμφοτέρων.

Όλοι οι παράγοντες πήξης συνθέτονται στο ήπαρ, εκτός από τον παράγοντα VIII, ο οποίος παράγεται στο αγγειακό ενδοθήλιο και τα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα. Ο χρόνος προθρομβίνης μετράει τη δραστηριότητα ορισμένων από τους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων I, II, V, VII και X. Η σύνθεση της προθρομβίνης και των παραγόντων VII, IX και X εξαρτάται από την επαρκή παροχή βιταμίνης K, η οποία ενεργοποιεί ορισμένα ηπατικά πολυπεπίδια, διεγείροντας τη σύνθεση του ασβέστιο-δεσμευτικού μορίου γ-καρβοξυγλουταμινικό οξύ. Ένας παθολογικός χρόνος προθρομβίνης συχνότερα οφείλεται σε ανεπάρκεια βιταμίνης K, ηπατική νόσο ή και τα δύο, ενώ σπάνια μπορεί να παρατηρηθεί σε κληρονομικές ανωμαλίες. Η βιταμίνη K, μία λιποδιαλυτή βιταμίνη που ανευρίσκεται σε πολλές τροφές, παράγεται επίσης από τα εντερικά βακτηρίδια. Η ανεπάρκεια παρατηρείται πολύ συχνά σε πτωχή διατροφή και σύνδρομα δυσαπορρόφησης, συμπεριλαμβανομένων της αδυναμίας απορρόφησης των λιπιδίων της διατροφής εξαιτίας χολικής απόφραξης ή των άλλων αιτιών χολόστασης. Μπορεί να παρατηρηθεί σε καταστολή της

εντερικής χλωρίδας από αντιβιοτικά, ιδιαίτερα όταν ο ασθενής λαμβάνει ανεπαρκή, από το στόμα ή παρεντερικά θεραπεία υποκατάστασης βιταμίνης Κ.

Οποιαδήποτε οξεία ή χρόνια ηπατική νόσος μπορεί να προκαλέσει διαταραχή του χρόνου προθρομβίνης, επηρεάζοντας τη σύνθεση των απαραίτητων παραγόντων πήξης. Καθώς, άλλωστε, ο χρόνος ημίσειας ζωής αυτών των παραγόντων είναι συνήθως μικρότερος από μία ημέρα, ο χρόνος προθρομβίνης επηρεάζεται άμεσα από διαταραχές της ηπατικής συνθετικής λειτουργίας. Αυτή η ιδιότητα κάνει το χρόνο προθρομβίνης ιδιαίτερα χρήσιμο στην παρακολούθηση της πορείας οξείας ηπατικής νόσου. Σημαντική αύξηση συχνά υποδεικνύει δυσμενή πρόγνωση.

Ένας παθολογικός χρόνος προθρομβίνης μπορεί να έχει διαγνωστική αξία στην αξιολόγηση του ικτερικού ασθενούς. Γενικά, όταν είναι παρατεταμένος σε έδαφος ανεπάρκειας βιταμίνης Κ (όπως σε δυσασπορρόφηση λιπών λόγω χολόστασης), συνήθως επιστρέφει στις φυσιολογικές τιμές μέσα σε 24 ώρες από τη παρεντερική χορήγηση βιταμίνης Κ. Αντίθετα, όταν η σύνθεση ηπατικών παραγόντων είναι ελαττωμένη εξαιτίας παρεγχυματικής νόσου, η απάντηση στη βιταμίνη Κ μπορεί να είναι ελάχιστη ή και απύσα. Ωστόσο, μπορεί να συνυπάρχουν και οι δύο αυτοί παράγοντες. Σε βαριά ηπατική ανεπάρκεια η αύξηση του χρόνου προθρομβίνης μπορεί να είναι το αποτέλεσμα διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης. Λόγω αυτών των πολύπλοκων παραγόντων, ο χρόνος προθρομβίνης θα πρέπει να αξιολογείται στο πλαίσιο όλων των διαθέσιμων πληροφοριών.

Ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, χρησιμοποιείται στην αξιολόγηση του ενδογενούς μηχανισμού πήξης και αντανακλά τη δραστηριότητα όλων των παραγόντων εκτός από τον αιμοπεταλιακό παράγοντα 3, τον παράγοντα VII και τον παράγοντα XII. Για το λόγο αυτό, η εξέταση είναι συμπληρωματική της εξέτασης του χρόνου προθρομβίνης και μπορεί να υποδεικνύει ανεπάρκειες άλλων παραγόντων πήξης ή την παρουσία κυκλοφορούντος αντιπηκτικού.

2.6.2. ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ

Η αλβουμίνη συντίθεται αποκλειστικά στο ήπαρ με ρυθμό 100-200mg/kg/ημέρα και έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα (περίπου 3 εβδομάδες στους υγιείς ενήλικες). Ο ρυθμός σύνδεσης επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, όπως η κατάσταση θρέψης, η παρουσία συστηματικής και/ή ηπατικής νόσου, οι θυρεοειδικές και γλυκορτικοειδικές ορμόνες, η κολλοειδωσμοτική πίεση του πλάσματος και τοξίνες, όπως το αλκοόλ και το τετραχλωρίδιο του άνθρακα. Ο φυσιολογικός μηχανισμός αναπαραγωγής της αλβουμίνης δεν είναι καλά κατανοητός, αν και αυξημένες απώλειες παρατηρούνται στο νεφρωσικό σύνδρομο, στην εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεϊνών, σε σοβαρά εγκαύματα, στην απολεπιστική δερματίτιδα και σε γαστρεντερική αιμορραγία.

Η συγκέντρωση αλβουμίνης στον ορό αντανακλά μια ισορροπία ανάμεσα στη σύνθεση και την απώλεια και κατ' επέκταση δεν είναι ειδική για τη λειτουργική κατάσταση του ήπατος. Καθώς ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι μεγάλος, οι διάφορες ανωμαλίες αναπτύσσονται αργά, ενώ μπορεί να επιμένουν για εβδομάδες μετά την αποχώρηση του υποκείμενου προβλήματος. Η υποαλβουμιναιμία μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως σημαντικός δείκτης χρόνιας ηπατικής νόσου, μόνο όταν αποκλειστούν άλλοι παράγοντες. Σε ασθενείς με κίρρωση και ασκίτη, η υποαλβουμιναιμία προκαλείται από διαφυγή στο ασκίτικό υγρό. Η αλβουμίνη του ορού μπορεί επίσης να είναι χαμηλή μετά από σημαντική γαστρεντερική απώλεια αίματος, όπως σε αιμορραγία κιστών.

2.6.3. ΛΙΠΙΔΙΑ ΚΑΙ ΛΙΠΟΠΡΩΤΕΙΝΕΣ ΟΡΟΥ

Η παρεγχυματική ηπατική νόσος και η χολική απόφραξη μπορούν να προκαλέσουν σημαντικές ανωμαλίες στα λιπίδια και τις λιποπρωτείνες ορού. Σε οξεία παρεγχυματική ηπατική νόσο η ηλεκτροφορική ζώνη των α-λιποπρωτεϊνών του ορού μπορεί να χαθεί (αλλοιωμένες λιποπρωτείνες υψηλής πυκνότητας), ενώ μπορεί να εμφανιστεί παροδική τριγλυκεριδαιμία (ανώμαλες λιποπρωτείνες χαμηλής πυκνότητας πλούσιες σε τριγλυκερίδια). Αυτές οι αλλαγές φαίνεται να οφείλονται εν μέρει στην ανεπάρκεια δραστηριότητας στο

πλάσμα της ακυλοτρασνφεράσης λεκιθίνης-χοληστερόλης (LCAT), ένα ένζυμο ηπατικής προέλευσης. Με την υποχώρηση της οξείας ηπατικής βλάβης, τα λιπίδια και οι λιποπρωτείνες πλάσματος επιστρέφουν στην προηγούμενη κατάσταση.

Το ήπαρ είναι το κύριο όργανο, υπεύθυνο για την απομάκρυνση της χοληστερόλης από το σώμα, άμεση έκκριση της στη χολή και μετατροπή της σε χολικά οξέα. Στη χολόσταση, η συγκέντρωση μη εστεροποιημένης χοληστερόλης και φωσφολιπιδίων στον ορό αυξάνεται και μπορεί να αναπτυχθούν ξανθώματα και ξανθελάσματα, εάν αυτές οι ανωμαλίες είναι βαριές και εμμένουσες. Το κύριο κλάσμα της αυξημένης μη εστεροποιημένης χοληστερόλης του πλάσματος αποτελείται από μία ανώμαλη λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας, η οποία συμβολίζεται LpX. Η LpX δεν έχει αξία στη διαφορική διάγνωση του ικτέρου, αλλά μπορεί να συμβάλει στην αυξημένη συγκέντρωση χοληστερόλης πλάσματος σε ασθενείς με ηπατική νόσο.

2.7. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

2.7.1. ΣΦΑΙΡΙΝΕΣ

Οι σφαιρίνες του ορού έχουν περιορισμένη διαγνωστική αξία στις παθήσεις του ήπατος και των χοληφόρων. Η συγκέντρωσή τους, όπως μετριέται με την ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ορού ή τον κλασματικό διαχωρισμό με άλατα, μπορεί να επηρεαστεί από πληθώρα ενδοηπατικών και εξωηπατικών παραγόντων και παθήσεων. Μια σημαντική εξαίρεση είναι η ανεύρεση με την ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών ελαττωμένης συγκέντρωσης του κλάσματος των α₁-σφαιρινών. Καθώς το 85% αυτού του κλάσματος αποτελείται από την α₁-αντιθρυψίνη, μία ελάττωση της συγκέντρωσης του υποδεικνύει ανεπάρκεια α₁-αντιθρυψίνης, μία κληρονομική διαταραχή που σχετίζεται με νεογνική ηπατίτιδα, κίρρωση και πνευμονικό εμφύσημα. Ο μηχανισμός της αύξησης της συγκέντρωσης σφαιρινών στον ορό στην ηπατική νόσο δεν είναι πλήρως κατανοητός. Αυξημένες συγκεντρώσεις IgM είναι συχνές στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση, ωστόσο, άλλες κλινικές εργαστηριακές και απεικονιστικές δοκιμασίες είναι μεγαλύτερης διαγνωστικής αξίας. Διάχυτες αυξήσεις των συγκεντρώσεων σφαιρινών είναι συχνές στην κίρρωση και μπορεί να

είναι ιδιαίτερα εκσεσημασμένες σε χρόνια αυτοάνοση ηπατίτιδα, απουσία ενεργού λοίμωξης ηπατίτιδας Β ή C.

2.7.2. ΜΙΤΟΧΟΝΔΡΙΑΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ

Περίπου το 90% των ασθενών με πρωτοπαθή χολική κίρρωση παρουσιάζουν στον ορό αντισώματα εναντίον του λιποπρωτεϊνικού στοιχείου της έσω μιτοχονδριακής μεμβράνης. Τα αντισώματα δεν είναι ειδικά ούτε του οργάνου, ούτε του είδους. Αυτά τα αντισώματα περιλαμβάνουν τα τρία κύρια κλάσματα ανοσοσφαιρινών, είναι σταθεροποιητικά του συμπληρώματος και συνδέονται με επτά τουλάχιστον διαφορετικά συστατικά της εσωτερικής και της εξωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης. Σε ασθενείς με πρωτοπαθή κίρρωση ο τίτλος δεν σχετίζεται με αύξηση των επιπέδων IgM ορού ή το στάδιο και τη βαρύτητα της νόσου. Από τους διάφορους τύπους των μιτοχονδριακών αντισωμάτων, αυτός που έχει μελετηθεί περισσότερο, ο M₂, είναι ο τύπος που συνήθως ανευρίσκεται στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση.

Τα μιτοχονδριακά αντισώματα ανευρίσκονται επίσης σε ποσοστό άνω του 25% σε ασθενείς με ιστολογικά ενεργή χρόνια ηπατίτιδα και μετανεκρωτική κίρρωση και σε ποσοστό 7-8% σε ασυμπτωματικούς συγγενείς ασθενών με πρωτοπαθή χολική κίρρωση, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στο γενικό πληθυσμό είναι μόνο 0,4-0,7%. Αντίθετα, σπάνια ανευρίσκονται σε εξωηπατική χολική απόφραξη. Θετικές εξετάσεις εμφανίζει μικρό ποσοστό ασθενών με μη ηπατική νόσο, όπως αγγειακά νοσήματα του κολλαγόνου, θυρεοειδίτιδα, βαριά μυασθένεια, νόσο του Addison, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και χρόνιες βιολογικές ψευδώς θετικές αντιδράσεις για σύφιλη.

Μια αρνητική εξέταση μιτοχονδριακών αντισωμάτων κάνει τη διάγνωση πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης απίθανη, αν και δεν την αποκλείει, ενώ ένα θετικό αποτέλεσμα βοηθάει στην επιβεβαίωση παρεγχυματικής νόσου. Καθώς η επίπτωση χολόλιθων σε ασθενείς με πρωτοπαθή χολική κίρρωση είναι περίπου 40%, μία θετική εξέταση μιτοχονδριακών αντισωμάτων δεν αποκλείει την συνύπαρξη κλινικά σημαντικής εξωηπατικής απόφραξης.

2.7.3. ΑΝΤΙΠΥΡΗΝΙΚΑ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΛΕΙΩΝ ΜΥΙΚΩΝ ΙΝΩΝ

Καθεμιά από αυτές τις εξετάσεις είναι θετική σε ένα ποσοστό ασθενών με χρόνια μη ιογενή ηπατίτιδα που ποικίλλει. Τα αντισώματα αυτά παρατηρούνται επίσης σε μια μειοψηφία ασθενών με πρωτοπαθή χολική κίρρωση. Όπως συμβαίνει και με τα μιτοχονδριακά αντισώματα, αυτοί οι παράγοντες δεν είναι ειδικοί οργάνου, ούτε ειδικοί είδους. Επίσης, δεν έχουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια. Η παρουσία αυτών των αντισωμάτων στον ορό δεν αποκλείει την απόφραξη του χοληδόχου πόρου.

2.8. ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΟΥΡΩΝ ΚΑΙ ΚΟΠΡΑΝΩΝ

Η παρουσία χολερυθρίνης στα ούρα υποδηλώνει ότι ένα σημαντικό κλάσμα της χολερυθρίνης πλάσματος είναι συνδεδεμένη. Πρόκειται για ισχυρή ένδειξη παθήσεως του ήπατος και των χοληφόρων. Ο ίκτερος σε απουσία χολερυθρινουρίας υποδεικνύει υπερχολερυθριναιμία με μη συνδεδεμένη χολερυθρίνη αποκλειστικά και συνήθως αντανακλά αιμόλυση, μη αποδοτική ερυθροποίηση ή μία κληρονομική διαταραχή της σύζευξης της χολερυθρίνης. Ο προσδιορισμός ουροχολινογόνου ούρων και κοπράνων σπάνια παρέχει χρήσιμες πληροφορίες. Η εξέταση κοπράνων για λανθάνουσα αιμορραγία μπορεί να προσφέρει την πρώτη ένδειξη βλάβης του γαστρεντερικού σωλήνα σχετιζόμενη με ηπατοχολική νόσο (π.χ. μεταστατικά νεοπλάσματα ήπατος, ελκώδης κολίτιδα με συνοδό σκληρυντική χολαγγειίτιδα) και μπορεί να ερμηνεύσει την έναρξη ή επιδείνωση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Σε ορισμένες κλινικές περιπτώσεις, σημαντικές κλινικές πληροφορίες μπορεί να δώσει η καλλιέργεια κοπράνων ή η εξέταση για ωά και παράσιτα.

2.9. ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΗΠΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ – ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

2.9.1. ΓΕΝΙΚΑ

Τα νοσήματα του ήπατος μπορεί να σχετίζονται με μία μεγάλη ποικιλία αιματολογικών ανωμαλιών. Σε οξεία ηπατική νόσο μη

σχετιζόμενη με ηπατική ανεπάρκεια, σημαντικές μεταβολές των διαμορφωμένων στοιχείων είναι σπάνιες και περιορίζονται συνήθως σε ήπια αναιμία, που αντανακλά είτε χαμηλού βαθμού αιμόλυση, είτε καταστολή του μυελού. Ήπια λευκοπενία δεν είναι σπάνια και συχνά σχετίζεται με άτυπα λεμφοκύτταρα. Σε άλλες μορφές οξείας ηπατικής νόσου, οι αιματολογικές ανωμαλίες, όπως η καταστολή του μυελού, μπορεί να προκαλείται από αιθανόλη ή φάρμακα. Ορισμένες φορές η οξεία ιογενής ηπατίτιδα μπορεί να επιπλακεί με σοβαρή απλαστική αναιμία, ιδιαίτερα μετά από μεταμόσχευση ήπατος λόγω κεραυνοβόλου ηπατίτιδας C. Σε έναν αλκοολικό μπορεί, σπανίως, να ανευρεθεί σύνδρομο Zieve (αιμολυτική αναιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία). Η ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να επιπλέκεται με διαταραχές παραγόντων πήξης και/ή διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης.

Στη χρόνια ηπατική νόσο, ιδιαίτερα με χολόσταση, δημιουργούνται ερυθροκυτταρικά στοχοκύτταρα από τη διάταση της κυτταρικής μεμβράνης, με σχετική διατήρηση της αναλογίας χοληστερόλης-φωσφολιπιδίων. Ανώμαλα κύτταρα (ακανθοκύτταρα) συχνά παρατηρούνται σε βαριά αλκοολική κίρρωση και αντανακλούν πιο έντονη αύξηση της χοληστερόλης της μεμβράνης αναλογικά και απόλυτα. Σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση μπορεί να παρατηρηθεί ελάττωση των ερυθροκυττάρων, των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων, κυρίως εξαιτίας υπερσπληνισμού. Η ανεπάρκεια σιδήρου, οι μεγαλοβλαστικές και αιμολυτικές αναιμίες μπορεί να προκληθούν από τις σχετιζόμενες διατροφικές, φυσιολογικές και φαρμακολογικές επιδράσεις.

Όλες τις παραπάνω αιματολογικές ανωμαλίες μπορούμε να τις παρατηρήσουμε από την γενική εξέταση αίματος.

2.9.2. ΓΕΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

Γενική εξέταση αίματος ή αλλιώς αιμοδιάγραμμα είναι η πρώτη και βασική εξέταση που γίνεται στο αιματολογικό εργαστήριο. Αποτελεί τη μελέτη των έμμορφων στοιχείων του αίματος (ποσοτική, μορφολογική). Η ποσοτική μελέτη αφορά τον απόλυτο αριθμό των αιμοσφαιρίων (ερυθρών, λευκών, αιμοπεταλίων) στη μονάδα όγκου αίματος, ενώ η μορφολογική μελέτη των αιμοσφαιρίων είναι η

αναζήτηση μορφολογικών μεταβολών των κυττάρων του αίματος στο κοινό μικροσκόπιο. Η εξέταση γίνεται για να προσδιορίσουμε τη γενική κατάσταση της υγείας κάποιου ατόμου και να παρακολουθήσουμε μια ποικιλία διαταραχών όπως η αναιμία και πρέπει να γίνεται στα πλαίσια μιας ιατρικής εξέτασης ρουτίνας ή κατόπιν ιατρικής υπόδειξης.

Μια τυπική γενική αίματος περιλαμβάνει τα παρακάτω:

- Αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων (WBC)
- Αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC)
- Αιμοσφαιρίνη (Ht)
- Αιματοκρίτη (Hct)
- Μέσο όγκο ερυθρών (MCV)
- Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCH)
- Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCHC)
- Αριθμό αιμοπεταλίων (PLT)
- Μέσο όγκο αιμοπεταλίων (MPV)

Τα αποτελέσματα της γενικής αίματος μας δίνουν πληροφορίες όχι μόνο για τον αριθμό των κυτταρικών τύπων αλλά και για το μέγεθος, το σχήμα και μερικά άλλα φυσικά χαρακτηριστικά των κυττάρων. Επιπλέον ο λευκοκυτταρικός τύπος μπορεί να περιληφθεί στη γενική αίματος και να γίνει είτε στο ίδιο μηχάνημα είτε με μη αυτοματοποιημένη μέθοδο (στο χέρι). Σημαντικές ανωμαλίες σε έναν ή περισσότερους από τους κυτταρικούς πληθυσμούς επιβεβαιώνονται οπτικά με παρατήρηση επιχρίσματος περιφερικού αίματος (πλακάκι) στο μικροσκόπιο. Ο κλινικός εργαστηριακός επιστήμονας στη συνέχεια εκτιμά τα φυσικά χαρακτηριστικά των ερυθρών και λευκών αιμοσφαιρίων στο μικροσκόπιο.

Το αίμα αποτελείται από έμμορφα συστατικά (κύτταρα) που αιωρούνται μέσα σε υγρό περιβάλλον που ονομάζεται πλάσμα. Τα κύτταρα αυτά είναι τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια. Παράγονται και ωριμάζουν αρχικά στο μυελό των οστών. Στη συνέχεια υπό φυσιολογικές συνθήκες απελευθερώνονται στο αίμα ανάλογα με τις ανάγκες.

2.9.3. ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ (WBC)

Η πρωταρχική λειτουργία των λευκών αιμοσφαιρίων είναι η καταπολέμηση των λοιμώξεων μέσω της επίθεσης και της καταστροφής επιβλαβών ξένων ουσιών. Διακρίνονται πέντε κατηγορίες λευκών αιμοσφαιρίων: τα ουδετερόφιλα, τα λεμφοκύτταρα, τα βασεόφιλα, τα ηωσινόφιλα και τα μονοκύτταρα. Στο αίμα οι πέντε τύποι των λευκών αιμοσφαιρίων είναι παρόντες σε σχετικά σταθερές αναλογίες που μεταβάλλονται περιστασιακά ανάλογα με το τι συμβαίνει στον οργανισμό.

2.9.4. ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ (RBC)

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι κύτταρα με ελαφρά κόκκινο χρώμα και έχουν τη μορφή δισκίων που έχουν πιεστεί στο κέντρο, είναι δηλαδή αμφίκοιλα. Είναι γεμάτα από την αιμοσφαιρίνη, την πρωτεΐνη που μεταφέρει το οξυγόνο σε όλο το σώμα. Η γενική αίματος μας δίνει πληροφορίες για το εάν ο οργανισμός έχει αρκετά ερυθρά αιμοσφαίρια και εάν ο πληθυσμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι ο φυσιολογικός. Σε φυσιολογικές καταστάσεις τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν όλα το ίδιο μέγεθος και σχήμα. Αλλαγές παρατηρούνται σε έλλειψη της βιταμίνης B₁₂ και φυλικού οξέως, έλλειψη σιδήρου και σε πλήθος άλλων καταστάσεων.

2.9.5. ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ

Τα αιμοπετάλια αποτελούν ειδικά κυτταρικά τμήματα που παίζουν καθοριστικό ρόλο στην πήξη του αίματος. Ασθενής που δεν έχει αρκετά αιμοπετάλια, έχει αυξημένο κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία και μελάνιασμα. Στη γενική αίματος μετράμε τον αριθμό και το μέγεθος των αιμοπεταλίων.

2.9.6. ΧΡΗΣΙΜΟΤΗΤΑ

Η γενική αίματος αποτελεί μια γενική διαγνωστική εξέταση που χρησιμεύει για τον έλεγχο διαταραχών όπως η αναιμία, η λοίμωξη και πολλές άλλες. Πρόκειται για ένα σύνολο εξετάσεων που επιτρέπουν την διερευνητική εξέταση διαφορετικών μερών συστατικών του αίματος. Περιλαμβάνει:

- Μέτρηση του πλήθους των λευκών αιμοσφαιρίων και απόδοση της ως αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων ανά μονάδα όγκου αίματος. Σημαντικές είναι και η αύξηση και η ελάττωση των λευκών αιμοσφαιρίων.
- *Λευκοκυτταρικός τύπος*: διαχωρίζει τις κατηγορίες των λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) που είναι παρόντα. Κάθε τύπος λευκών αιμοσφαιρίων παίζει το δικό του ιδιαίτερο ρόλο στην προστασία του οργανισμού απέναντι στις λοιμώξεις. Με τον λευκοκυτταρικό τύπο γίνεται η διαφορική κατάταξη των λευκών αιμοσφαιρίων σε κάθε κατηγορία. Διακρίνονται πέντε κατηγορίες λευκών αιμοσφαιρίων: τα ουδετερόφιλα ,(γνωστά και ως ραβδοπύρηνα, τα πολυμορφοπύρηνα και τα κοκκιοκύτταρα), τα λεμφοκύτταρα, τα μονοπύρηνα, τα ηωσινόφιλα και τα βασεόφιλα.
- Μέτρηση του πλήθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων και απόδοση της ως ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων ανά μονάδα όγκου αίματος. Τόσο η αύξηση όσο και η ελάττωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων υποδεικνύουν πιθανές ανωμαλίες ή διαταραχές.
- Μέτρηση της ποσότητας της αιμοσφαιρίνης που αποτελεί την κύρια πρωτεΐνη για τη μεταφορά του οξυγόνου.
- Αιματοκρίτης μετράει το ποσοστό των ερυθρών αιμοσφαιρίων ανά μονάδα όγκου αίματος.
- Μέτρηση του πλήθους των αιμοπεταλίων ανά μονάδα όγκου αίματος. Ο μέσος όγκος αιμοπεταλίων (MPV) είναι ο υπολογισμός του μέσου μεγέθους των αιμοπεταλίων, όπως υπολογίζεται από το μηχάνημα. Τα νέα αιμοπετάλια είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος με αποτέλεσμα να προκύπτει μεγάλο MPV στη περίπτωση παραγωγής αυξημένου αριθμού αιμοπεταλίων. Η τιμή του MPV δίνει πληροφορίες στον γιατρό σχετικά με την παραγωγή αιμοπεταλίων στο μυελό των οστών.
- Ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV) είναι η μέτρηση του μέσου μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Υψηλή τιμή MCV σημαίνει ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν μεγαλύτερο μέγεθος από το φυσιολογικό (μακροκυτταρικά) πιθανά λόγω έλλειψης της βιταμίνης B₁₂ . Χαμηλή τιμή MCV σημαίνει ότι τα RBC έχουν μικρότερο μέγεθος

(μικροκυτταρικά) από το φυσιολογικό, πιθανά λόγω σιδηροπενικής αναιμίας ή θαλασσαιμίας.

- Η μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCH) είναι ο υπολογισμός της μέσης ποσότητας της αιμοσφαιρίνης που περιέχει ένα ερυθροκύτταρο. Τα μακροκυτταρικά ερυθροκύτταρα είναι μεγάλα και ως εκ τούτου τείνουν να έχουν μεγαλύτερο MCH, ενώ τα μικροκυτταρικά ερυθροκύτταρα τείνουν να έχουν μικρότερη τιμή MCH.
- Ως μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCHC) χαρακτηρίζεται ο υπολογισμός της μέσης συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης που περιέχεται σε ένα ερυθροκύτταρο. Χαμηλές τιμές MCHC απαντώνται σε καταστάσεις όπου η αιμοσφαιρίνη αραιώνεται «ανώμαλα» μέσα στο ερυθρό αιμοσφαίριο, όπως στη σιδηροπενική αναιμία και στη θαλασσαιμία. Υψηλές τιμές MCHC σε ασθενείς με εγκαύματα και κληρονομική σφαιροκυττάρωση, μια σχετικά σπάνια συγγενή διαταραχή.
- Η κατανομή του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW) είναι ο υπολογισμός της ποικιλίας στο μέγεθος των RBC. Σε ορισμένες κακοήθεις αναιμίες η έκταση της ποικιλίας στο μέγεθος των RBC (ανισοκυττάρωση) σε συνδυασμό με την ποικιλία στο σχήμα-ποικιλοκυττάρωση συντελεί στην αύξηση του RDW.

2.9.7. ΣΕ ΠΟΙΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΧΡΕΙΑΖΕΤΑΙ ΜΙΑ ΓΕΝΙΚΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η γενική αίματος αποτελεί εξέταση ρουτίνας. Πολλοί ασθενείς χρησιμοποιούν τις οριακές μετρήσεις για να εκτιμήσουν τη γενική κατάσταση της υγείας τους. Εάν είναι υγιείς και έχουν μετρήσεις μέσα στα φυσιολογικά όρια, τότε χρειάζεται νέα γενική αίματος παρά μόνο εάν κάτι άλλαξε στην υγεία τους ή το ζητήσει ο γιατρός.

Εάν ένας ασθενής παρουσιάζει συμπτώματα κόπωσης, αδυναμίας ή έχει λοίμωξη, φλεγμονή, αιμορραγία ή μελανιάσματα, τότε η γενική αίματος μπορεί να βοηθήσει τον γιατρό στη διάγνωση. Σημαντικά αυξημένα WBC επιβεβαιώνουν την παρουσία λοίμωξης και καθοδηγούν την περαιτέρω διερεύνηση για την ταυτοποίηση της υποκείμενης αιτίας. Όταν τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι μειωμένα

(αναιμία) απαιτείται και η μελέτη του μεγέθους και του σχήματός τους για να μπορεί κανείς να προσδιορίσει την αιτία. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων που είναι χαμηλός ή υπερβολικά μεγάλος πιθανά εξηγεί μια μεγάλη αιμορραγία ή θρόμβωση ή να συνδέεται και με ασθένεια στο μυελό των οστών (λευχαιμία).

Πολλές καταστάσεις έχουν ως αποτέλεσμα την αύξηση ή την ελάττωση σε κάποιον από τους κυτταρικούς πληθυσμούς του αίματος. Ορισμένες απαιτούν θεραπεία, ενώ άλλες αποκαθίστανται από μόνες τους. Ορισμένες ασθένειες όπως ο καρκίνος (και η αντιμετώπιση του με χημειοθεραπεία), μεταβάλλουν την παραγωγή κυττάρων από το μυελό των οστών και είτε αυξάνουν την παραγωγή της μιας κατηγορίας σε βάρος των υπόλοιπων είτε ελαττώνουν τη συνολική παραγωγή. Κάποια φαρμακευτικά σκευάσματα μειώνουν τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, ενώ ακόμη και έλλειψη σε βιταμίνες ή ιχνοστοιχεία μπορεί να προκαλέσει αναιμία. Η εξέταση της γενικής αίματος απαιτείται να γίνεται σε τακτική βάση για να παρακολουθούνται αυτές οι καταστάσεις και οι θεραπείες.

2.9.8. ΕΡΜΗΝΕΙΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ

Πρέπει να σημειωθεί ότι δεν είναι διαθέσιμο ένα κοινά αποδεκτό εύρος τιμών αναφοράς (φυσιολογικές τιμές, φτ). Επειδή οι τιμές αναφοράς εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες που περιλαμβάνουν την ηλικία του ασθενούς, το φύλο, την πληθυσμιακή ομάδα και την μέθοδο προσδιορισμού, τα αριθμητικά αποτελέσματα έχουν διαφορετική σημασία σε κάθε εργαστήριο. Σε κάθε περίπτωση στην απάντηση δίπλα στο αποτέλεσμα πρέπει να αναγράφεται το εύρος των τιμών αναφοράς (φυσιολογικές τιμές, φτ) που έχει το εργαστήριο για την συγκεκριμένη εξέταση.

Στον επόμενο πίνακα (Πίνακα 4) παρουσιάζονται συνοπτικά οι επιμέρους εξετάσεις μιας γενικής αίματος και τι σημαίνουν οι υψηλές ή χαμηλές μετρήσεις (www.labtestonline.gr).

Πίνακας 4. Εξετάσεις γενικής αίματος. Ανατύπωση από www.labtestonline.gr.

| ΕΞΕΤΑΣΗ | ΟΝΟΜΑΣΙΑ | ΑΥΞΗΜΕΝΑ/ΕΛΑΤΤΩΜΕΝΑ |
|---------------------|-----------------------------------|--|
| WBC | Λευκά αιμοσφαίρια | Ο αριθμός τους αυξάνεται στις λοιμώξεις, τη φλεγμονή, τον καρκίνο, τη λευχαιμία. Ελαττώνεται με κάποια φαρμακευτικά σκευάσματα, σε αυτοάνοσες καταστάσεις, σε κάποιες σοβαρές λοιμώξεις, στην αδρανοποίηση του μυελού των οστών και σε συγγενή δυσπλασία του μυελού (ο μυελός δεν αναπτύσσεται φυσιολογικά) |
| % Neutrophil | Ουδετερόφιλα (%) | Αποτελούν ένα δυναμικό πληθυσμό που ποικίλει εν μέρει από μέρα σε μέρα ανάλογα με την κατάσταση που βρίσκεται ο οργανισμός. Η αύξηση του αριθμού των κυττάρων συγκεκριμένης κατηγορίας λευκών αιμοσφαιρίων συνδέεται με διαφορετικές περιστασιακές/ οξείες και/ ή χρόνιες καταστάσεις. Παράδειγμα αποτελεί ο μεγάλος αριθμός λεμφοκυττάρων που παρουσιάζει η λεμφοκυτταρική λευχαιμία. |
| % Lymphs | Λεμφοκύτταρα (%) | |
| % Mono | Μονοκύτταρα (%) | |
| % Eos | Ηωσινόφιλα (%) | |
| % Baso | Βασεόφιλα (%) | |
| Neutrophil | Ουδετερόφιλα (απόλυτος αριθμός) | Αποτελούν ένα δυναμικό πληθυσμό που ποικίλει εν μέρει από μέρα σε μέρα ανάλογα με την κατάσταση που βρίσκεται ο οργανισμός. Η αύξηση του αριθμού των κυττάρων συγκεκριμένης κατηγορίας λευκών αιμοσφαιρίων συνδέεται με διαφορετικές περιστασιακές/ οξείες και/ ή χρόνιες καταστάσεις. Παράδειγμα αποτελεί ο μεγάλος αριθμός λεμφοκυττάρων που παρουσιάζει η λεμφοκυτταρική λευχαιμία. |
| Lymphs | Λεμφοκύτταρα (απόλυτος αριθμός) | |
| Mono | Μονοκύτταρα (απόλυτος αριθμός) | |
| Eos | Ηωσινόφιλα (απόλυτος αριθμός) | |
| Baso | Βασεόφιλα (απόλυτος αριθμός) | |
| RBC | Ερυθρά αιμοσφαίρια | Ελαττώνονται στην αναιμία. Αυξάνονται όταν συμβαίνει υπερπαραγωγή τους και όταν υπάρχει απώλεια υγρών λόγω διάρροιας, αφυδάτωσης, εγκαυμάτων. |
| Hgb | Αιμοσφαιρίνη | Συμβαδίζει με τα αποτελέσματα των ερυθρών αιμοσφαιρίων. |
| Hct | Αιματοκρίτης | Συμβαδίζει με τα αποτελέσματα των RBC. |
| MCV | Μέσος όγκος ερυθρών | Αυξάνεται όταν υπάρχει έλλειψη B12 και φυλλικού οξέως. Ελαττώνεται στη σιδηροπενική αναιμία και στη θαλασσαιμία. |
| MCH | Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης | Συμβαδίζει με τα αποτελέσματα του MCV. |

| | | |
|-----------------|--|---|
| MCHC | Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης | Μπορεί να ελαττωθεί, όταν ελαττώνεται το MCV. Αυξάνεται οριακά ανάλογα με τη ποσότητα Hgb που θα γεμίσει ένα RBC. |
| RDW | Κατανομή μεγέθους ερυθρών αιμοσφαιρίων | Αυξημένο RDW υποδηλώνει ένα μικτό πληθυσμό. Άωρα RBC τείνουν να είναι μεγαλύτερα. |
| Platelet | Αιμοπετάλια | Ο αριθμός τους αυξάνεται ή ελαττώνεται σε καταστάσεις που επηρεάζουν την παραγωγή αιμοπεταλίων. Ελαττώνεται όταν χρησιμοποιείται μεγάλος αριθμός όπως στην αιμορραγία, σε κληρονομικές διαταραχές (όπως στο Wiskott-Aldrich, Bernard-Soulier), στο συστηματικό ερυθροματώδη λύκο, την κακοήθη αναιμία, τον υπερσπληνισμό (ο σπλήνας αποσύρει από τη κυκλοφορία μεγάλο αριθμό αιμοπεταλίων), τη λευχαιμία και τη χημειοθεραπεία. |
| MPV | Μέσος όγκος αιμοπεταλίων | Ποικίλει ανάλογα με την παραγωγή των αιμοπεταλίων. Ο νέος πληθυσμός αιμοπεταλίων έχει μεγαλύτερο μέγεθος από τα γηρασμένα. |

Η γενική αίματος (CBC), λοιπόν, είναι μια από τις πρωταρχικές εξετάσεις που ζητούν συχνά οι ιατροί μαζί με μια σειρά άλλων εξετάσεων, για να αποφανθούν αν έχει συμβεί ηπατική βλάβη και πόσο βαριά είναι. Όταν αυτές οι εξετάσεις ζητούνται όλες μαζί, ονομάζονται συνολικά ηπατικό προφίλ.

2.10. ΒΙΟΨΙΑ ΗΠΑΤΟΣ

Η βιοψία θέτει με αξιοπιστία τη διάγνωση διάχυτης ή εντοπισμένης παρεγχυματικής νόσου, συμπεριλαμβανομένων της κίρρωσης, της χρόνιας ηπατίτιδας και του καρκίνου (Goldman και Beunet, 2002). Συνήθως εκτελείται από τη μέση μασχαλιαία γραμμή διαδερμικά. Βιοψία ήπατος επιχειρείται όλο και πιο συχνά για τον έλεγχο εστιακών βλαβών (Ράπτης, 1996).

Η βιοψία του ήπατος είναι χρήσιμη στις εξής περιπτώσεις:

- Όταν πρέπει να γίνει διάκριση ανάμεσα σε κίρρωση, ηπατίτιδα και εξωηπατική απόφραξη, σε περιπτώσεις που η κλινική ή η εργαστηριακή εικόνα είναι ασαφής. Σε κλασικές περιπτώσεις συνήθως δεν απαιτείται βιοψία, αν και μερικοί πιστεύουν ότι η ιστολογική διάγνωση αξίζει τον κίνδυνο.
- Για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση πρωτοπαθούς ή μεταστατικού ηπατικού καρκινώματος σε αρρώστους που μπορούν να χειρουργηθούν ή που δεν έχουν γνωστή πρωτοπαθή βλάβη.
- Σε άγνωστης προέλευσης ηπατομεγαλία, που η αιτιολογία της δεν είναι δυνατό να διαπιστωθεί με άλλο τρόπο.
- Σε σχετικά λίγα περιστατικά συστηματικών νοσημάτων που επηρεάζουν το ήπαρ (π.χ. κεγχροειδούς φυματιώσεως, που η διάγνωσή τους δεν είναι δυνατό να γίνει με άλλο τρόπο, (Ravel, 1989).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο ΚΙΡΡΩΣΗ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

3.1 ΓΕΝΙΚΑ

Κίρρωση του ήπατος είναι η γενικευμένη ίνωση του οργάνου, η οποία συνδυάζεται με την παρουσία αναγεννητικών όζων. Η συνύπαρξη της αύξησης του συνδετικού ιστού και της παρουσίας των αναγεννητικών όζων σε ολόκληρο το ηπατικό παρέγχυμα είναι απαραίτητη προϋπόθεση για να τεθεί η διάγνωση της κίρρωσης. Συνεπώς πρέπει να διακρίνεται από την κίρρωση η εστιακή οζώδης υπερπλασία (ίνωση και αναγεννητικοί όζοι σε τμήμα του ήπατος), η οζώδης αναγεννητική υπερπλασία (αναγεννητικοί όζοι σε ολόκληρο το ήπαρ χωρίς ίνωση) και η συγγενής ηπατική ίνωση (ίνωση σε ολόκληρο το ήπαρ χωρίς όζους).

Όπως φαίνεται από τον ορισμό, η κίρρωση είναι παθολογοανατομική διάγνωση και δεν πρέπει να συγχέεται με την ηπατική ανεπάρκεια. Αποτελεί την κατάληξη πολλών ηπατοπαθειών διαφορετικής αιτιολογίας. Τα κλινικά σύνδρομα που συχνά παρατηρούνται σε ασθενείς με κίρρωση οφείλονται είτε σε ανεπαρκή λειτουργία του ηπατικού κυττάρου (ηπατική εγκεφαλοπάθεια), είτε σε αιμοδυναμικές διαταραχές (πυλαία υπέρταση), είτε σε συνδυασμό αυτών (ασκίτης). Η παρουσία κάποιου από τα σύνδρομα δεν προϋποθέτει πάντοτε εγκατάσταση κίρρωσης.

3.2 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Πάνω από 40% των ασθενών με κίρρωση είναι ασυμπτωματικοί. Στα άτομα αυτά, η κίρρωση μπορεί να αποκαλυφθεί κατά τη διάρκεια εξετάσεων ρουτίνας ή κατά τη νεκροτομή. Η συνολική επίπτωση της κίρρωσης στις ΗΠΑ υπολογίζεται σε 360 άτομα ανά 100.000 πληθυσμού ή περίπου 900.000 συνολικά ασθενείς. Από αυτούς, η μεγάλη πλειονότητα έχουν είτε αλκοολική ηπατική νόσο, είτε χρόνια ιογενή λοίμωξη.

Η κίρρωση είναι πιο συχνή, μη νεοπλασματική αιτία θανάτου από νοσήματα του πεπτικού στις ΗΠΑ, ευθυνόμενη περίπου για 30.000 θανάτους κάθε χρόνο. Άλλοι 10.000 θάνατοι οφείλονται σε καρκίνο του

ήπατος, με συνυπάρχουσα κίρρωση στην πλειοψηφία, ενώ οι θάνατοι λόγω καρκίνου του ήπατος έχουν αυξηθεί την τελευταία δεκαετία. Η θνησιμότητα των ασθενών με αλκοολική ηπατική νόσο είναι σημαντικά μεγαλύτερη συγκριτικά με τους ασθενείς με άλλες μορφές κίρρωσης. Το ποσοστό θανάτων είναι επίσης υψηλότερο στους άνδρες συγκριτικά με τις γυναίκες. Από το 1980, στις ΗΠΑ, η συνολική θνησιμότητα της κίρρωσης έχει ελαττωθεί κατά 25%, αντανakλώντας πιθανώς την ελάττωση στην κατανάλωση αλκοόλης και, σε μικρότερο βαθμό, την επίδραση του εμβολιασμού κατά της ηπατίτιδας Β, τη βελτίωση της υποστηρικτικής φροντίδας, και τη δυνατότητα μεταμόσχευσης του ήπατος (Underwood ,2007).

3.3 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΚΑΙ ΜΟΡΦΕΣ

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην κίρρωση έχουν ως αφετηρία τη νέκρωση των ηπατικών κυττάρων και σε δεύτερο χρόνο την ανάπτυξη συνδετικού ιστού. Η ηπατοκυτταρική νέκρωση ακολουθείται από σύμπτωση των λοβίων και ανάπτυξη συνδετικού ιστού, στη θέση των νεκρωθέντων κυττάρων, με συνέπεια τη δημιουργία ινώδων διαφραγμάτων. Συγχρόνως παρατηρείται έντονη αναγεννητική δραστηριότητα των περιοχών του παρεγχύματος που επιβιώνουν, η οποία όμως δεν αναπαράγει τη φυσιολογική λοβιώδη αρχιτεκτονική.

Τα ηπατοκύτταρα αναγεννώνται πλέον κατά μήκος των δοκίδων του λοβίου όχι σε μονούς αλλά σε διπλούς ή τριπλούς στοίχους, ενώ καταργείται η διαδοχή πυλαίου διαστήματος και κεντρικής φλέβας, με αποτέλεσμα τη δημιουργία όζων και την εγκατάσταση της τυπικής εικόνας της κίρρωσης. Στα αρχικά στάδια η ίνωση είναι αντιστρεπτή. Αργότερα αναπτύσσονται ινώδη διαφράγματα τόσο στην περιοχή των πυλαίων διαστημάτων όσο και ενδολοβιακά, τα οποία δεν είναι πλέον δυνατόν να υποστραφούν. Συχνά αναπτύσσονται και άφθονα μικρά νεόπλαστα χολαγγεία μέσα στα ινώδη διαφράγματα. Όταν οι βλάβες έχουν εγκατασταθεί πλήρως, η ιστολογική εικόνα του ήπατος είναι περίπου η ίδια, ανεξάρτητα από την αιτία της αρχικής βλάβης.

Η νέκρωση των ηπατικών κυττάρων, όταν περιορίζεται γύρω από τα πυλαία διαστήματα (piecemeal necrosis), προκαλεί την ανάπτυξη

διαφραγμάτων από ινώδη συνδετικό ιστό, που συνδέουν τα πυλαία διαστήματα μεταξύ τους. Η ηπατοκυτταρική νέκρωση στις κεντρικές περιοχές των λοβίων ,οδηγεί σε ανάπτυξη ινωδών διαφραγμάτων μεταξύ πυλαίου διαστήματος-κεντρικής φλέβας, τα οποία αποτελούν το ανατομικό υπόστρωμα για την ανάπτυξη της πυλαιοσυστηματικής επικοινωνίας μέσα στο ήπαρ. Το αίμα από την πυλαία κυκλοφορία παρακάμπτει τμήμα του φυσιολογικού παρεγχύματος με συνέπεια ανεπαρκή αιμάτωση των κεντρικών περιοχών των όζων και περαιτέρω ηπατοκυτταρική νέκρωση, ακόμη και όταν το αρχικό αίτιο της βλάβης έχει αντιμετωπισθεί.

Η διαδικασία που οδηγεί σε κίρρωση είναι βραδεία. Σπανίως παρατηρείται ταχεία εξέλιξη προς κίρρωση, όπως σε υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ ή μετά από κεραυνοβόλο ηπατίτιδα. Η συνήθως όμως έκβαση των ατόμων που επιζούν μετά από κεραυνοβόλο ηπατίτιδα είναι η ίαση. Το γεγονός αυτό, όπως και η συνήθως παρατηρούμενη ίαση μετά από φαρμακευτική ή οξεία ιογενή ηπατίτιδα, αποδεικνύουν ότι η ηπατοκυτταρική νέκρωση μόνη δεν αρκεί για να γίνει το ήπαρ κίρρωτικό.

3.4 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η κίρρωση ταξινομείται μορφολογικά στο μικροοζώδη, το μεγαλοοζώδη και το μεικτό τύπο (Πίνακας 5). Η μικροοζώδης κίρρωση χαρακτηρίζεται από μικρούς, παρόμοιου μεγέθους αναγεννητικούς όζους, από ινώδη διαφράγματα που διατάσσονται σε ολόκληρο το ηπατικό παρέγχυμα με αξιοσημείωτη ομοιογένεια και από το ότι συμμετέχουν όλα τα ηπατικά λοβία. Η μεγαλοοζώδης κίρρωση χαρακτηρίζεται από διαφορετικού μεγέθους ινώδη διαφράγματα και όζους και από την παρουσία φυσιολογικών λοβίων εντός των μεγάλων όζων. Συχνά παρατηρούνται πολλαπλά πυλαία διαστήματα μέσα στα ινώδη διαφράγματα σε παραπλήσιες θέσεις, αποτέλεσμα της σύμπτωσης του συνδετικού ιστού, μετά από καταστροφή και απώλεια ηπατοκυττάρων και της ανάπτυξης νέου κολλαγόνου συνδετικού ιστού.

Πίνακας 5. Ταξινόμηση της κίρρωσης. Ανατύπωση από: Ράπτης, 1996.

| | |
|--|--|
| Μικροοζώδης όζοι <3mm σε διάμετρο Αλκοολική | Μεγαλοοζώδης Όζοι >3mm σε διάμετρο Αλκοολική (κυρίως μετά τη διακοπή ποτού) |
| Δευτερογενής χολική Αιμοχρωμάτωση Σύνδρομο Budd-Chiari | Ιογενής Νόσος Wilson |

Η ταξινόμηση μπορεί να είναι είτε αιτιολογική είτε μορφολογική. Η πρώτη υπερέχει της δεύτερης και μπορεί να οφείλεται σε:

- **Χολόσταση.** Συχνές αιτίες χολόστασης είναι η πρωτοπαθής και η δευτεροπαθής χολική κίρρωση καθώς και η σκληρυντική χολαγγειίτιδα.
- **Αυτοάνοση ηπατίτιδα.**
- **Ιογενή ηπατίτιδα (B,C,D)**
- **Αλκοόλ**
- **Μεταβολικά νοσήματα** όπως η αιμοχρωμάτωση, η νόσος του Wilson, η ένδεια α1-αντιθρυψίνης, η γαλακτοζαιμία, η τυροσιναιμία, οι γλυκογονώσεις τύπου IV και η α-βητα-λιποπρωτεϊναιμία.
- **Νόσος του Rendu-Osler**
- **Φάρμακα** όπως η μεθοτρεξάτη, η ισονιαζίδη, η α-μεθυλντόπα και η αμιοδαρόνη
- **Εντερική παράκαμψη**
- **Σαρκοείδωση**
- **Απόφραξη ηπατικών φλεβών** όπως το σύνδρομο Budd-Chiari και η καρδιακή ανεπάρκεια.

Η παθολογοανατομική εικόνα δεν αποδεικνύει συνήθως το αίτιο, και σε μερικές περιπτώσεις παρά τον λεπτομερή έλεγχο μπορούμε να καταλήξουμε στη διάγνωση της κρυψιγενούς κίρρωσης.

3.5 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κίρρωση εγκαθίσταται αθόρυβα. Το 30-40% των αρρώστων είναι συνήθως ασυμπτωματικοί. Συχνά διαπιστώνεται τυχαία σε κλινική

εξέταση ή χειρουργική επέμβαση για άλλη αιτία. Με την προοδευτική εγκατάσταση των βλαβών εγκαθίσταται ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια και πυλαία υπέρταση, ο βαθμός των οποίων καθορίζει την πρόγνωση και τη θεραπεία. Η ανεπάρκεια του ηπατικού κυττάρου και η πυλαία υπέρταση ευθύνονται για τις επιπλοκές της κίρρωσης, όπως ο ίκτερος, ο ασκίτης, η εγκεφαλοπάθεια και η αιμορραγία από το γαστρεντερολογικό σωλήνα.

Η κίρρωση χαρακτηρίζεται σαν αντιροπούμενη, εάν δεν υπάρχουν επιπλοκές, ιστολογικά δεν παρατηρούνται έντονα φλεγμονώδη στοιχεία στους αναγεννητικούς όζους και ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός ή παρουσιάζει ήπια ενοχλήματα, όπως ανορεξία, καταβολή ή χαμηλό πυρετό. Συχνά συνυπάρχει αναιμία, θρομβοπενία ή λευκοπενία λόγω υπερσπληνισμού. Η αντιροπούμενη κίρρωση χαρακτηρίζεται από την παρουσία των επιπλοκών της κίρρωσης και από εκτεταμένες διηθήσεις με φλεγμονώδη κύτταρα στους αναγεννητικούς όζους. Η καταβολή είναι η πιο συχνή εκδήλωση στην κίρρωση. Συνοδεύεται από ανορεξία και από απώλεια βάρους, η οποία μπορεί να μη γίνεται αντιληπτή λόγω συλλογής πλευριτικού ή ασκίτικού υγρού.

Το πεπτικό έλκος παρατηρείται πιο συχνά στην κίρρωση (10-15%), ιδιαίτερα στους αλκοολικούς, από ότι στο γενικό πληθυσμό.

Στο τελικό στάδιο της κίρρωσης η σηψαιμία και η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα είναι συχνά φαινόμενα, πολλές φορές διαφεύγουν της προσοχής και πρέπει να τις υποπτευόμαστε στους ασθενείς με πυρετό ή ξαφνική επιδείνωση της γενικής τους κατάστασης.

3.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η κίρρωση αποτελεί παθολογοανατομική διάγνωση, όμως πολύ συχνά πιθανολογείται μόνο από την κλινική εξέταση του αρρώστου. Ο εργαστηριακός έλεγχος που πρέπει να ζητείται, φαίνεται συνοπτικά στον πίνακα 6. Η ενδοσκόπηση του ανώτερου πεπτικού αποκαλύπτει την παρουσία κίρσων οισοφάγου ή του θόλου του στομάχου και άλλων βλεννογονικών αλλοιώσεων από το στομάχι και το δωδεκαδάκτυλο που αποτελούν πιθανές εστίες απώλειας αίματος

Πίνακας 6. Εργαστηριακός έλεγχος ασθενών με κίρρωση του ήπατος. Ανατύπωση από: Ράπτης, 1996

| | |
|---|---|
| 1. Βιοχημικός έλεγχος | Χολερυθρίνη ορού |
| | Αλκαλική φωσφατάση |
| | Λευκωματίνη-σφαιρίνη |
| | Ανοσοσφαιρίνες |
| | Τρανσαμινάσες |
| Επί ασκίτη | Ηλεκτρολύτες ορού |
| | Ουρία |
| | Μέτρηση όγκου ούρων 24 ώρου |
| | Μέτρηση Na ούρων 24 ώρου |
| 2. Ανοσολογικός έλεγχος | Αντιμιτοχονδριακά αντισώματα (AMA) |
| | Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) |
| | Αντισώματα έναντι λείων μυικών ινών (SMA) |
| | Α εμβρυική σφαιρίνη (αFP) |
| | Δείκτης ηπατίτιδας B και C |
| 3. Αιματολογικός έλεγχος | Αιμοσφαιρίνη |
| | Αριθμός λευκών και αιμοπεταλίων |
| | Χρόνος προθρομβίνης |
| 4. Ενδοσκόπηση | |
| 5. Βιοψία ήπατος | |
| 6. Σπινθηρογράφημα ήπατος, υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία κοιλίας. | |

Ιδιαίτερα σημαντικές είναι οι αιματολογικές διαταραχές στην περίπτωση της κίρρωσης του ήπατος, κατά την οποία οι ασθενείς έχουν συχνά περισσότερο ανάγκη παρακολούθησης από αιματολόγο παρά από ηπατολόγο ή γαστρεντερολόγο. Οι αιματολογικές εκδηλώσεις της κίρρωσης του ήπατος φαίνονται παρακάτω (Ράπτης, 1996).

Αιματολογικές εκδηλώσεις στην κίρρωση του ήπατος.

1. Κυτταροπενίες λόγω του υπερσπληνισμού
2. Αναιμία
 - Σιδηροπενική (απώλειες αίματος από το ΓΕΣ)
 - Μεγαλοβλαστική (έλλειψη φυλλικού οξέος)
 - Τύπου χρόνιας νόσου
 - Αιμολυτική (διαταραχή λιπιδίων μεμβράνης ερυθρών)
3. Διαταραχές της αιμόστασης
 - Αιμοπεταλίων (ποσοτικές και ποιοτικές)
 - Παραγόντων πήξεως

Όσο αφορά τον *υπερσπληνισμό* αποτελεί στην ουσία την έκφραση της αυξημένης λειτουργίας του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος του σπλήνα.

Η *αναιμία*, εκτός από την ελάττωση του χρόνου επιβιώσεως των ερυθρών και την παγίδευση τους στο σπλήνα, επηρεάζεται και από την αύξηση του πλάσματος που συνοδεύει τις καταστάσεις αυτές. Ειδικά για τα αιμοπετάλια φαίνεται ότι ο κυριότερος παράγοντας για την ελάττωση τους στην κυκλοφορία είναι η παγίδευση τους στο σπλήνα και όχι η ελάττωση του χρόνου επιβιώσεως τους. Η αναιμία στην ηπατική ανεπάρκεια μπορεί να είναι πολυπαραγοντική.

Η *σιδηροπενική αναιμία* είναι σχετικά συχνή και οφείλεται σε οξεία ή χρόνια απώλεια αίματος από το ανώτερο γαστρεντερικό σύστημα, η οποία συμβαίνει με μεγάλη συχνότητα στους ασθενείς αυτούς.

Μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη φυλλικού οξέος αναπτύσσεται πολύ συχνότερα σε ηπατοπαθείς που κάνουν παράλληλα και κατάχρηση οινοπνεύματος. Η αναιμία από έλλειψη B12 δεν είναι χαρακτηριστική της κίρρωσης του ήπατος, παρόλο ότι έχει υπολογιστεί ότι η μισή ποσότητα των ολικών αποθεμάτων του οργανισμού βρίσκεται στο ήπαρ.

Αναιμία τύπου χρονίας νόσου μπορεί να εμφανιστεί στις περιπτώσεις εκείνες, στις οποίες υπάρχει έντονο φλεγμονώδες στοιχείο στην ηπατική βλάβη ή ακόμη όταν ο ασθενής εμφανίζει κάποια λοιμώδη επιπλοκή ή δευτεροπαθή κακοήθεια. Η ύπαρξη αναιμίας αυτού του τύπου εξηγεί συχνά την αδυναμία διόρθωσης της, έστω και αν αντιμετωπισθούν οι υπόλοιποι παράγοντες π.χ. η συνυπάρχουσα σιδηροπενία.

Αιμολυτική αναιμία από διαταραχή της μεμβράνης των ερυθρών είναι σπάνια στη χρόνια ηπατική ανεπάρκεια, ενώ αντίθετα αλλοιώσεις της μορφολογίας των ερυθρών είναι συχνές και χαρακτηριστικές. Η πιο συχνή μορφολογική διαταραχή είναι η στοχοκυττάρωση, η οποία οφείλεται στις επιπτώσεις που έχει στη σύνθεση της μεμβράνης των ερυθρών η διαταραχή των λιπιδίων του αίματος. Όταν η ηπατοκυτταρική βλάβη είναι πολύ σοβαρή μπορεί να παρουσιαστεί έντονη ακανθοκυττάρωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων για την οποία θα

αναφερθούμε εκτενέστερα στο οικείο κεφάλαιο (Σειτανίδης και Χριστάκης, 1991).

3.7 ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η κίρρωση δεν είναι αντιστρεπτή. Μπορεί να παρουσιάζει στάσιμη πορεία ή να επιδεινώνεται προοδευτικά. Η ακριβής πρόγνωση είναι πολύ σημαντική κυρίως για τους ασθενείς που θα υποβληθούν σε μεταμόσχευση ήπατος, προκειμένου να καθοριστεί ο καταλληλότερος χρόνος για την εγχείρηση. Καλό προγνωστικό δείκτη αποτελεί η ταξινόμηση κατά Child (βαθμός Α,Β,Γ), η οποία βασίζεται σε πέντε παράγοντες (ίκτηρος, εγκεφαλοπάθεια, ασκίτης, συγκέντρωση λευκωματίνης στον ορό και χρόνο προθρομβίνης). Στοιχεία που σχετίζονται με κακή πρόγνωση είναι η υποπροθρομβιναιμία που εμμένει μετά από χορήγηση βιταμίνης Κ και συνοδεύεται από εκχυμώσεις, εμφανής ασκίτης, υψηλές τιμές αλκαλικής φωσφατάσης και χολερυθρίνης, αλβουμίνη ορού < 2,5g, νάτριο ορού < 120mEq/l που δεν σχετίζεται με χορήγηση διουρητικών, αιμορραγία από το γαστρεντερικό σωλήνα, μεγάλη ηλικία, καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ, κακή θρέψη του ασθενούς. Ειδικότερα, όσον αφορά την αιμορραγία από το πεπτικό σύστημα, θεωρείται ότι η πρόγνωση συσχετίζεται άμεσα με τη λειτουργική κατάσταση του ηπατικού παρεγχύματος. Αιμορραγία λόγω πυλαίας υπέρτασης, χωρίς έκδηλη ηπατική ανεπάρκεια, είναι δυνατόν να γίνει εύκολα ανεκτή από τους ασθενείς. Οι ασθενείς με αλκοολική κίρρωση, που έχουν διακόψει τη χρήση αλκοόλ, ανταποκρίνονται καλύτερα από ασθενείς με κρυψιγενή κίρρωση. Γενικώς, άτομα που μετέπεσαν σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση λόγω κάποιου επιβαρυντικού παράγοντα που μπορεί να αντιμετωπισθεί (μόλυνση, αιμορραγία), έχουν καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία από τους ασθενείς που μετέπεσαν σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση αυτόματα. Θεωρείται ότι από την ομάδα των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση το 10% κάθε χρόνο μεταπίπτει σε μη αντιρροπούμενη, με πρώτο ενδεικτικό σημείο την εμφάνιση ασκίτη. Οι ασθενείς με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση παρουσιάζουν εξαετή επιβίωση σε ποσοστό 54% και 21% αντίστοιχα.

Κριτήρια που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση της βαρύτητας και του σταδίου της κίρρωσης, το οποίο συχνά καθορίζει τις θεραπευτικές επιλογές είναι συνήθως τα κριτήρια των Child , Pugh και Turcotte όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα 7

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Σύστημα ταξινόμησης Child-Turcotte-Pugh Ανατύπωση από: Alpers et al., 2003.

| ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ (δευτερόλεπτα περισσότερα του μάρτυρα) | ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ (mg/dl) | ΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΗ (gr/dl) | ΑΣΚΙΤΗΣ | ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ | ΒΑΘΜΟΙ |
|---|----------------------------|----------------------------|--------------------|-----------------------|---------------|
| 0-4 | 0-2,0 | >3,5 | Απόν | Απούσα | 1 |
| 4-6 | 2,0-2,8-3,5 | 2,8-3,5 | Παρών, όχι τάσης | Σταδίων I και II | 2 |
| >3,0 | 0-2,8 | Τάσης | Σταδίων III και IV | 3 | |
| ΤΑΞΗ Α:5-6 βαθμοί, ΤΑΞΗ Β:7-9 βαθμοί, ΤΑΞΗ C: 10-15 βαθμοί | | | | | |

3.8 ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η αντιμετώπιση ασθενών με κίρρωση δεν είναι ειδική. Η διαίτα πρέπει να είναι πλήρης, με περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες 1 g/kg βάρους σώματος. Είναι σημαντικό να αποφεύγεται η χρήση αλκοολούχων ποτών. Σκοπός της αιτιολογικής θεραπείας της κίρρωσης θα μπορούσε να είναι η μείωση της σύνθεσης κολλαγόνου. Η μεταμόσχευση ήπατος έχει αλλάξει την πορεία της βαριάς μη αναστρέψιμης οξείας ή χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας από οποιαδήποτε άλλη αιτία. Σήμερα, το 80-90% των ασθενών που μεταμοσχεύονται επιβιώνει τον πρώτο χρόνο, ενώ η 5ετής και η 10ετής επιβίωση ανέρχονται στο 70% και 65%, με εξαιρετική ποιότητα ζωής(Φούζας, 2007).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ

4.1 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Από το τέλος του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου μέχρι τη δεκαετία του '70 η κατανάλωση αλκοόλ στο Δυτικό κόσμο παρουσίασε σημαντική αύξηση. Αντιθέτως τα τελευταία 15 χρόνια παρατηρείται σταδιακή μείωση της κατανάλωσης, η οποία αποδίδεται στην κατάλληλη πληροφόρηση, όσον αφορά στις επιπτώσεις του αλκοολισμού στην υγεία και την κοινωνική συμπεριφορά του ατόμου.

Τα περισσότερα άτομα που καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα αλκοόλ έχουν διόγκωση και λιπώδη διήθηση του ήπατος. Κίρρωση ήπατος διαπιστώθηκε μόνο στο 15% σε σειρά αυτοψιών, που έγιναν σε αλκοολικούς. Ο συνολικός χρόνος και η ημερήσια κατανάλωση αλκοόλ σχετίζονται άμεσα με την ηπατοτοξικότητα της αιθανόλης, χωρίς όμως να έχει καθοριστεί με ασφάλεια η μεγαλύτερη δυνατή ποσότητα που άφοβα επιτρέπεται να καταναλώνουμε επί μακρόν.

Στους αλκοολικούς ιδιαίτερη σημασία φαίνεται ότι έχει το κοινωνικο-οικονομικό επίπεδο και συνεπώς η διατροφή. Η ικανοποιητική δίαιτα πιθανότατα προστατεύει μέχρι κάποιο επίπεδο κατανάλωσης αιθανόλης, πέραν του οποίου η ηπατοτοξική της δράση δεν φαίνεται να επηρεάζεται.

Σε μελέτη ατόμων με υπερβολική κατανάλωση οινόπνευματος για χρονικό διάστημα 21 ετών κατά μέσο όρο, διαπιστώθηκε ανάπτυξη κίρρωσης σε ποσοστό 50%. Αυξημένος κίνδυνος για ανάπτυξη κίρρωσης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό φαίνεται ότι υπάρχει ακόμα και σε ημερήσια κατανάλωση 45g οινόπνευματος, ενώ στις γυναίκες, οι οποίες εμφανίζονται περισσότερο ευαίσθητες στην ηπατοτοξικότητα του αλκοόλ, αυξημένος κίνδυνος για κίρρωση παρουσιάζεται και σε ημερήσια κατανάλωση 30g. Είναι πιθανό ότι γενετικά προκαθορισμένη υπερευαισθησία προς την αιθανόλη ή διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες συμβάλλουν στην «επιλογή» των ατόμων που τελικά θα αναπτύξουν κίρρωση μεταξύ αυτών που τελικά θα αναπτύξουν κίρρωση και αυτών που καταναλώνουν «δυσνητικά» ηπατοτοξική ποσότητα οινόπνευματος.

4.2 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Το αλκοόλ δεν αποθηκεύεται στον οργανισμό. Μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ και σε ποσοστό μικρότερο του 10% αποβάλλεται αναλλοίωτο από τους νεφρούς, τους πνεύμονες και τον ιδρώτα. Η οξείδωση της αιθανόλης στο ηπατοκύτταρο καταλύεται από το σύστημα της αλκοολικής αφυδρογονάσης (ADH), που βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα και τα μιτοχόνδρια και από το μικροσωματικό οξειδωτικό σύστημα (ΜΕΟΣ), που βρίσκεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Ενδιάμεσο προϊόν της οξείδωσης της αιθανόλης στο ηπατοκύτταρο είναι η ακεταλδεύδη, η οποία είναι ιδιαίτερα τοξική, προκαλεί αποπολυμερισμό των πρωτεϊνών και παραγωγή τροποποιημένων αντιγόνων στην επιφάνεια των ηπατοκυττάρων με συνέπεια να επηρεάζει τη μορφή και τη λειτουργία της κυτταροπλασματικής μεμβράνης.

Η παραγωγή της ακεταλδεύδης συνοδεύεται από παραγωγή υδρογόνου, το οποίο προσλαμβάνεται από το νικοτινο-δινουκλεοτίδιο (NAD), με συνέπεια αναγωγή του NAD, σταθερή αύξηση του λόγου NADH/NAD⁺ και κατ' επέκταση αλλαγή του οξειδοαναγωγικού δυναμικού του ήπατος. Το νεοπαραγόμενο υδρογόνο τείνει να αντικαταστήσει τα λιπαρά οξέα, ως καύσιμη ύλη, με αποτέλεσμα συσσώρευση τριγλυκεριδίων και τελικά ανάπτυξη λιπώδους ήπατος. Επίσης λόγω υπερπαραγωγής γαλακτικού οξέος δημιουργείται γαλακτική οξέωση, η οποία οδηγεί σε ελάττωση της απέκκρισης ουρικών αλάτων από το νεφρό και υπερουριχαιμία. Στο ήπαρ των ατόμων με χρόνια λήψη αλκοόλ υπάρχει επιτακτική ανάγκη για επανοξείδωση του NADH, η οποία οδηγεί σε αυξημένη απαίτηση για κατανάλωση οξυγόνου. Έτσι προκαλείται σημαντικά μεγαλύτερη διαφορά στη συγκέντρωση του οξυγόνου κατά μήκος των κολποειδών με μεγαλύτερη ένδεια οξυγόνου στη ζώνη 3, όπου και παρατηρείται νέκρωση. Η νέκρωση των ηπατοκυττάρων κατά κύριο λόγο, αλλά και η αύξηση της πίεσης εντός αυτών λόγω αυξημένης συγκέντρωσης λίπους και πρωτεϊνών, ενοχοποιούνται για την ανάπτυξη ίνωσης στην αλκοολική ηπατοπάθεια.

4.3 ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η κλινική εικόνα δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της βαρύτητας της αλκοολικής ηπατοπάθειας. Πιθανόν ο ασθενής να παρουσιάζεται με ασυμπτωματική ηπατομεγαλία ή ακόμα και με εκδηλώσεις ηπατικής ανεπάρκειας με ασκίτη, ίκτερο και πυλαία υπέρταση. Ο ασθενής πολύ συχνά ζητεί ιατρική βοήθεια για προβλήματα που προέρχονται από την κατάχρηση αλκοόλ, όπως επιθετική συμπεριφορά, κατάθλιψη, κακή απόδοση στη δουλειά, τρόμος κ.ά. (Ράπτης, 1996).

Ίκτερος σπάνια παρατηρείται, αλλά οι τρανσαμινάσες παρουσιάζουν πάντοτε μικρή αύξηση (μικρότερη από το 5πλάσιο των φυσιολογικών τιμών). Στη βιοψία ήπατος παρατηρείται διάχυτη ή κεντρολοβιακή εναπόθεση λίπους, το οποίο καταλαμβάνει το μεγαλύτερο μέρος του ηπατικού κυττάρου, σε αντίθεση με τη βαριά και κακής πρόγνωσης αλλοίωση της αλκοολικής ηπατίτιδας, που χαρακτηρίζεται από την ιστολογική τριάδα : 1) της αλκοολικής υαλίνης (παραπυρηνικής ή περιπυρηνικής συσσώρευσης ηωσινόφιλης ουσίας), 2) της πολυμορφοπυρηνικής διήθησης του ήπατος και 3) της ενδολοβιακής ανάπτυξης του συνδετικού ιστού, που περιβάλλει τα ηπατοκύτταρα και τις κεντρικές φλέβες.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν αυτή την ιστολογική εικόνα είναι δυνατό να μην έχουν συμπτώματα ή να εμφανίζουν βαριά κλινική εικόνα με ηπατική ανεπάρκεια. Η πάθηση εκδηλώνεται συχνά με ανορεξία, ναυτία, απώλεια βάρους και κοιλιακούς πόνους. Στο 80% των περιπτώσεων αλκοολικής ηπατίτιδας παρατηρείται ηπατομεγαλία και σπληνομεγαλία. Συχνά επίσης παρατηρείται πυρετός που, όταν υπάρχει, θα πρέπει πάντα να καθοδηγεί την σκέψη μας στην αναζήτηση της παρουσίας μικροβιακής λοίμωξης, διότι οι ασθενείς με αλκοολική ηπατοπάθεια είναι επιρρεπείς στις πνευμονίες και στις λοιμώξεις του ουροποιητικού και της περιτοναϊκής κοιλότητας. Πολλές φορές παρατηρείται ίκτερος, ο οποίος μπορεί να είναι έντονος και να έχει γνωρίσματα χολοστατικού ικτέρου. Είναι επίσης δυνατό να βρεθούν τα δερματικά σημεία της χρόνιας ηπατοπάθειας, όπως αραχνοειδείς σπίλοι, παλαμιαίο ερύθημα και γυναικομαστία, και εμφανής διόγκωση των παρωτίδων, ατροφία των όρχεων και απώλεια των τριχών του

σώματος. Ο ασκίτης και η εγκεφαλοπάθεια, που είναι δυνατό να παρατηρηθούν, αποτελούν ενδείξεις βαριάς ηπατοπάθειας.

Ο ασθενής μπορεί να παρουσιάζει εντυπωσιακή λευκοκυττάρωση, ενώ η πάντα μέτρια, μόνο, αύξηση των τρανσαμινασών αποτελεί σημαντικό στοιχείο διάκρισης της αλκοολικής ηπατίτιδας από τις άλλες μορφές οξείας ηπατίτιδας. Τέλος, είναι δυνατό να βρεθούν παράταση του χρόνου προθρομβίνης, υπολευκωματιναιμία και υπεργαμμασφαιριναιμία (Adreoli et al, 1991).

Τα κλινικά σύνδρομα της αλκοολικής ηπατοπάθειας είναι το λιπώδες ήπαρ, η οξεία αλκοολική ηπατίτιδα και η κίρρωση.

4.3.1 ΛΙΠΩΔΕΣ ΗΠΑΡ

Συνήθως δεν προκαλεί συμπτώματα. Ο βιοχημικός έλεγχος συχνά είναι φυσιολογικός, με ελαφρώς αυξημένες τις τρανσαμινάσες και την αλκαλική φωσφατάση. Ιστολογικά το λίπος φαίνεται ως καλά αφοριζόμενο κενोटόπιο.

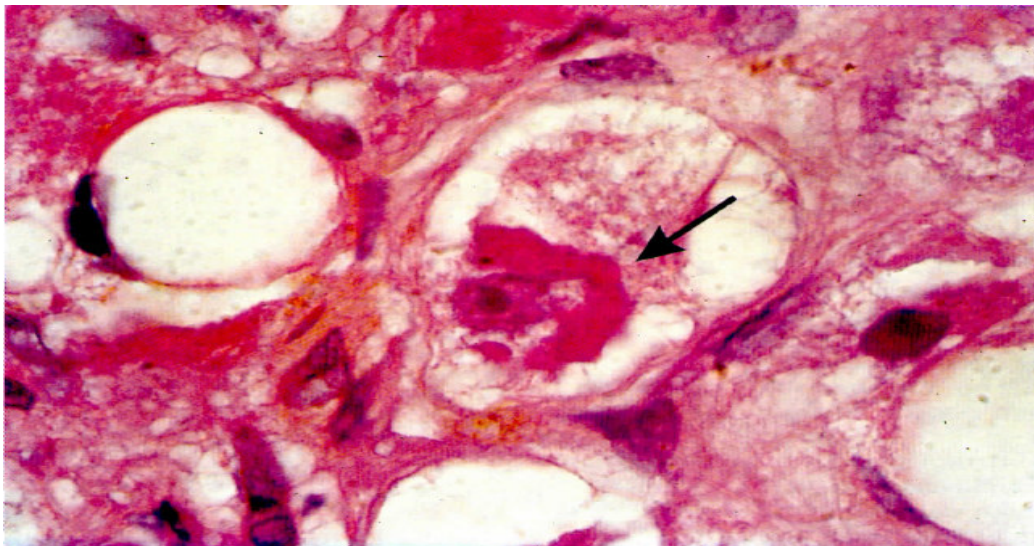
4.3.2 ΟΞΕΙΑ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Σε ασυμπτωματικούς αρρώστους που υποβλήθηκαν σε βιοψία ήπατος λόγω διαταραχής των ενζύμων διαπιστώθηκαν αρκετές περιπτώσεις οξείας αλκοολικής ηπατίτιδας. Συνήθως όμως, οι ασθενείς έχουν ανορεξία, αδυναμία, πυρετό, διόγκωση ήπατος και ευαισθησία κατά την ψηλάφηση. Στις σοβαρότερες μορφές οξείας αλκοολικής ηπατίτιδας πρόκειται συνήθως για βαρύ πότη, που δεν σιτίζεται επαρκώς, αναφέρει διάρροιες, εμέτους και έντονη ανορεξία και είναι επιρρεπής σε λοιμώξεις του ουροποιητικού και αναπνευστικού συστήματος.

Η βαρύτερη μορφή της νόσου εκδηλώνεται με ίκτερο και επανειλημμένους εμετούς, ενώ αντικειμενικά παρατηρούνται πολλαπλοί αγγειωματώδεις σπίλοι και πολύ μεγάλο και ευαίσθητο ήπαρ. Κατά την ακρόαση του ήπατος διαπιστούται αρτηριακό φύσημα σε ποσοστό 50%. Ενίοτε συνυπάρχει ασκίτης και εγκεφαλοπάθεια. Μείωση της έκκρισης χολικών αλάτων, παγκρεατική ανεπάρκεια και τοξική δράση της

αιθανόλης στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου συμβάλλουν στην ανάπτυξη στεατόρροιας.

Η ιστολογική εικόνα της οξείας αλκοολικής ηπατίτιδας (Εικόνα.3) χαρακτηρίζεται από εξοίδηση του πρωτοπλάσματος των ηπατοκυττάρων, λιπώδη διήθηση και νέκρωση, έντονη φλεγμονώδη διήθηση του παρεγχύματος από πολυμορφοπύρρηνα και αυξημένη εναπόθεση κολλαγόνου ενδολοβιακά. Σε μεγάλο αριθμό ηπατοκυττάρων παρατηρούνται πυκνές πρωτεϊνικές συσσωρεύσεις εντός του πρωτοπλάσματος, ηωσινόφιλες στη χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης (υαλίνη του Mallory), οι οποίες εμφανίζονται σε ολόκληρο το λοβίο και κυρίως γύρω από την τελική ηπατική φλέβα. Ύφεση των πολυμορφοπυρινικών διηθήσεων και της υαλίνης εκφύλισης των ηπατοκυττάρων επέρχεται μετά άλλοτε άλλο χρόνο και ακολουθείται από ίνωση γύρω από τα πυλαία διαστήματα και τις τελικές ηπατικές φλέβες. Επανειλημμένες προσβολές οξείας αλκοολικής ηπατίτιδας δυνατόν να καταλήξουν σε διαταραχή της λοβιακής αρχιτεκτονικής και πυλαία υπέρταση.



Εικόνα 3. Ιστολογική εικόνα ηπατοπάθειας από οινόπνευμα. Η λιπώδης εκφύλιση είναι καταφανής και παρατηρείται υαλίνη του Mallory (βέλος) στο κυτταρόπλασμα του προσβεβλημένου ηπατοκυττάρου. Ανατύπωση από Underwood ,2007.

4.3.3 ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ

Η διάγνωση της αλκοολικής ηπατοπάθειας πολύ συχνά τίθεται στο στάδιο της κίρρωσης. Δεν είναι απαραίτητο να προηγηθεί κλινικά ή

ιστολογικά το στάδιο της αλκοολικής ηπατίτιδας. Το αλκοόλ ως αιτία ανάπτυξης της κίρρωσης πιθανολογείται από το ιστορικό, την παρουσία ηπατομεγαλίας και από τα σημεία ενδεικτικά αλκοολισμού, όπως η σύσπαση της παλαμιαίας απονεύρωσης (Dupuytren), ή απώλεια μνήμης, δυσχέρεια συγκέντρωσης, αϋπνία, ψευδαισθήσεις, σπασμοί κ.λπ. Είναι σημαντικό να μη συγχέονται τα κλινικά σημεία του αλκοολισμού με το πρώιμο στάδιο της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Το ηπατονεφροσικό σύνδρομο είναι πολύ συχνό στην αλκοολική κίρρωση. Η αύξηση του μεγέθους του σπληνός δεν είναι πάντοτε εμφανής. Ρήξη κισσών οισοφάγου ή θόλου στομάχου, διαβρώσεις στη γαστροοισοφαγική συμβολή μετά από επανειλημμένους εμέτους (σύνδρομο Mallory-Weiss), ή έλκη στομάχου και δωδεκαδακτύλου, αποτελούν συνήθεις αιτίες αιμορραγίας.

Οι αλκοολικοί έχουν μεγαλύτερη συχνότητα δεικτών ηπατίτιδας Β και C από το γενικό πληθυσμό. Εντύπωση κάνει το γεγονός, ότι σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο, επί εδάφους αλκοολικής κίρρωσης, ανιχνεύτηκε το DNA του ιού Β ενσωματωμένο στο γονίδιο των νεόπλαστων ηπατοκυττάρων. Επίσης, πολύ συχνά, τα ιστολογικά ευρήματα δεν είναι τυπικά αλκοολικής νόσου του ήπατος, όταν συνυπάρχουν δείκτες των ιών της ηπατίτιδας Β και C. Ίσως η αρχική αιτία της ηπατοξικότητας είναι ο ιός, ενώ το αλκοόλ πιθανότατα επιτείνει τη βαρύτητα της ηπατικής βλάβης.

Η αλκοολική κίρρωση είναι τυπικά μικροοζώδης. Ο σχηματισμός όζων δεν γίνεται με ταχύ ρυθμό, διότι το αλκοόλ αναστέλλει την αναγεννητική ικανότητα των ηπατοκυττάρων. Η παρουσία λιπώδους διήθησης και αλκοολικής ηπατίτιδας σε εγκατεστημένη κίρρωση υποδηλώνει κατάχρηση αλκοόλ. Μετά μακρά αποχή από το αλκοόλ δεν αναγνωρίζονται πλέον από την ιστολογική εικόνα σημεία ενδεικτικά αλκοολικής ηπατοπάθειας (Ράπτης, 1996).

Η περιφλεβική ίνωση συχνά εξελίσσεται σε πανλοβιώδη κίρρωση, η οποία μπορεί να είναι είτε μικροοζώδης, είτε μακροοζώδης. Καθώς η ουλοποίηση συνεχίζεται, το όργανο συρρικνώνεται λόγω σύσπασης των ινωδών ταινιών από τα αστεροειδή κύτταρα. Σε μικροσκοπικό επίπεδο, η απώλεια των κολποειδών διαμερισμάτων μπορεί να συμβάλει στη διαταραχή της ανταλλαγής θρεπτικών ουσιών

κατά μήκος του υπενδοθηλιακού χώρου ανάμεσα στο αίμα των κολποειδών και τα ηπατοκύτταρα, επιδεινώνοντας με αυτόν τον τρόπο την έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας. Σε έναν κίρρωτικό ασθενή που συνεχίζει την κατανάλωση αλκοόλ, τα παθολογοανατομικά στοιχεία τόσο του λιπώδους ήπατος, όσο και της ηπατίτιδας μπορεί να εμμένουν. Δεν έχει διευκρινιστεί εάν η ηπατίτιδα είναι απαραίτητος επαγωγέας της κίρρωσης.

4.4 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι παράγοντες οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για την ανάπτυξη των παραπάνω συνεπειών είναι οι εξής:

1. **Διάρκεια και μέγεθος κατανάλωσης αλκοόλ.** Ο μέσος όρος λήψης αλκοόλ που απαιτείται για την ανάπτυξη κίρρωσης έχει εκτιμηθεί ως η τακτική κατανάλωση 80g αιθανόλης ημερήσια για 20 έτη. Ωστόσο, ο σχετικός κίνδυνος χρόνιας ηπατικής βλάβης αυξάνεται σημαντικά ακόμα και με μικρότερη ποσότητα, όπως 40 έως 60g ημερησίως. Μόνο η συνολική ποσότητα και όχι το είδος του ποτού ή ο τρόπος πρόσληψης επηρεάζουν την εξέλιξη.
2. **Φύλο.** Οι γυναίκες έχουν αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης κίρρωσης, συγκριτικά με τους άνδρες, με πρόσληψη της ίδιας αναλογικά ποσότητας αλκοόλ.
3. **Ηπατίτιδα Β ή C.** Συνυπάρχουσα ηπατική νόσος, οποιουδήποτε είδους, μπορεί να επιταχύνει την ηπατική βλάβη σε έναν βαρύ πότη. Ειδικότερα, σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση, έχει αναφερθεί ιδιαίτερα αυξημένη συχνότητα αντισωμάτων για τον ιό της ηπατίτιδας C (10-40%). Η ηπατίτιδα C σε αυτόν τον πληθυσμό δεν μπορεί να ερμηνεύσει αποκλειστικά με προηγηθείσες μεταγγίσεις ή ενδοφλέβια χρήση φαρμάκων, που είναι γνωστοί παράγοντες κινδύνου λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C.
4. **Γενετικοί παράγοντες.** Αν και έχει σαφώς αποδειχθεί μια κληρονομική προδιάθεση για τον αλκοολισμό, μια γενετικά καθορισμένη ευαισθησία σε ηπατική βλάβη στους υπερβολικούς πότες είναι λιγότερο βέβαιη. Η αυξημένη ευαισθησία σε βλάβη του οργάνου μπορεί να σχετίζεται με ορισμένα ισοένζυμα της

αλκοολικής δεϋδρογενάσης, το κύριο ένζυμο μεταβολισμού της αιθανόλης.

5. **Κατάσταση θρέψης.** Η φτωχή διατροφή, σε πρωτεΐνες και θερμίδες, είναι εξαιρετικά συχνή στους αλκοολικούς. Ο λόγος δεν είναι μόνο η φτωχή πρόσληψη τροφής αλλά και ανωμαλίες μεταβολισμού. Αν και η φτωχή διατροφή μπορεί να συμβάλει στην έναρξη αλκοολικής ηπατικής νόσου, η επαρκής σίτιση δεν αναστρέφει την εξέλιξη της. Αντιθέτως, διάφορες μελέτες υποδεικνύουν την παχυσαρκία ως παράγοντα κινδύνου

4.5 ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Ο μηχανισμός της αλκοολικής ηπατικής βλάβης δεν έχει διευκρινιστεί. Στην πραγματικότητα, η πιο ενδιαφέρουσα απόδειξη για έναν αιτιολογικό ρόλο της αιθανόλης στην αλκοολική ηπατίτιδα είναι επιδημιολογική και όχι βιοχημική. Οι θεωρίες για την αλκοολική ηπατική βλάβη εμπλέκουν διάφορους συμπληρωματικούς μηχανισμούς:

1. *Κεντρολοβιώδης υποταξία*, προτείνει ότι ο μεταβολισμός της ακεταλδεύδης της αιθανόλης αυξάνει την κατανάλωση οξυγόνου και οδηγεί σε σχετική υποξαιμία και κυτταρική βλάβη σε περιοχές μακριά από το οξυγονωμένο αίμα (π.χ. περικεντρικές ζώνες).
2. *Διήθηση/ενεργοποίηση ουδετερόφιλων*, η οποία μπορεί να παρατηρηθεί λόγω ελευθέρωσης ουσιών που προσελκύουν ουδετερόφιλα από τα ηπατοκύτταρα που μεταβολίζουν αιθανόλη. Η ιστική βλάβη μπορεί να προκύψει από τα ουδετερόφιλα και τα ηπατοκύτταρα που ελευθερώνουν ενεργές ενδιάμεσες ενώσεις οξυγόνου, πρωτεάσες και κυτοκίνες.
3. *Σχηματισμός επαγωγέων ακεταλδεύδης/πρωτεϊνών*, που λειτουργούν ως νεοαντιγόνα, προκαλώντας την παραγωγή ευαισθητοποιημένων λεμφοκυττάρων και ειδικών αντισωμάτων που φέρουν αυτά τα αντιγόνα.
4. *Παραγωγή ελεύθερων ριζών*, μέσω εναλλακτικών οδών μεταβολισμού της αιθανόλης, γνωστό και ως οξειδωτικό σύστημα μικροσωμιακών ενζύμων (Goldman και Beunet, 2002).

4.6 ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της αλκοολικής ηπατοπάθειας πολύ συχνά τίθεται τυχαία σε προγραμματισμένο εργαστηριακό έλεγχο, όπου διαπιστώνεται μακροκυττάρωση ή ήπια αύξηση της οξαλοξικής τρανσαμινάσης. Δυνατόν ο ασθενής να προσέλθει λόγω εκδηλώσεων από άλλα συστήματα του οργανισμού, όπως, π.χ., τρομώδες παραλήρημα, περιφερική νευρίτιδα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κ.λπ.

Στους αλκοολικούς η γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση (γGT) είναι πάντοτε αυξημένη. Οι τρανσαμινάσες είναι μετρίως αυξημένες με την οξαλοξική (SGOT) να υπερισχύει, τόσο όσο ο λόγος SGOT:SGPT να ξεπερνάει συνήθως το 2, ενώ η αλκαλική φωσφατάση εμφανίζεται με συνήθεις τιμές τετραπλάσιες και πλέον των φυσιολογικών, ιδίως αν συνυπάρχει χολόσταση.

Η μακροκυττάρωση είναι σταθερό εύρημα στην αλκοολική ηπατοπάθεια. Οφείλεται σε άμεση δράση της αιθανόλης στο μυελό των οστών. Επί υποθρεψίας του ασθενούς συμμετέχει στην ανάπτυξη της μακροκυττάρωσης η ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ και φυλλικού οξέος. Ουρικό οξύ, γαλακτικό οξύ και τριγλυκερίδια ανευρίσκονται σε υψηλότερες τιμές του φυσιολογικού στον ορό. Η συγκέντρωση τριιωδοθυρονίνης (T₃) στον ορό ελαττώνεται αντιστρόφως ανάλογα προς τη βαρύτητα της ηπατοπάθειας λόγω δυσχέρειας μετατροπής της T₃ σε θυροξίνη στο ήπαρ. Στους αλκοολικούς παρατηρείται σπανίως υποφωσφαταιμία, η οποία όμως δεν εξαρτάται από την ηπατική λειτουργία, αλλά οφείλεται σε βλάβη των νεφρικών σωληναρίων. Ο παράγοντας νέκρωσης όγκου (TNF) είναι πεπτίδιο που παράγεται από τα λεμφοκύτταρα και τα μακροφάγα. Αυξάνεται ιδιαίτερα σε σοβαρού βαθμού αλκοολική ηπατίτιδα, ενώ δεν παρατηρείται το ίδιο σε αλκοολικούς με ήπιες βλάβες ή φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα (Ράπτης, 1996).

Σε έναν ενδοноσοκομειακό ασθενή με οξεία αλκοολική ηπατίτιδα, η οξεία αύξηση της AST και της ALT υποχωρεί μέσα σε μερικές ημέρες, ωστόσο, μπορεί να ακολουθήσει μια πιο επίμονη, και κάποιες φορές εκσεσημασμένη, αύξηση της χολερυθρίνης, μέχρι και 20 φορές υψηλότερη του φυσιολογικού.

4.7 ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το λιπώδες ήπαρ υποχωρεί πλήρως 4-6 εβδομάδες μετά τη διακοπή του αλκοόλ. Αντίθετα, η πρόγνωση της αλκοολικής ηπατίτιδας εξαρτάται από τουλάχιστον, τέσσερις παράγοντες:

- 1 Συνεχιζόμενη κατανάλωση. Επίμονη, προϊούσα ηπατική νόσος και αυξανόμενη θνησιμότητα είναι δεδομένη σε έναν ασθενή με αλκοολική ηπατίτιδα που συνεχίζει να πίνει. Αντίθετα, στα δύο τρίτα και παραπάνω των ασθενών που σταματούν να πίνουν, η ηπατική λειτουργία επιστέφει στο φυσιολογικό, με την προϋπόθεση ότι υπάρχει μικρή υποκείμενη ίνωση.
- 2 Μέγεθος φλεγμονής. Η περιφερική λευκοκυττάρωση, σε απουσία συνυπάρχουσας λοίμωξης, συμβαδίζει με αυξημένη ιστική λευκοκυττάρωση και αυξημένη θνησιμότητα. 10-20% των περιπτώσεων με επίμονη λευκοκυττάρωση αίματος (π.χ. 15.000 έως 25.000/mm³) εξελίσσονται σε υποξεία ηπατική ανεπάρκεια παρά τη διακοπή του αλκοόλ.
- 3 Περιφλεβική ίνωση. Αυτή η βλάβη υποδηλώνει πιθανή εξέλιξη σε πανλοβιώδη ίνωση.
- 4 Δείκτες ηπατικής ανεπάρκειας. Ενδείξεις διαταραχών πήξης του αίματος, ασκίτη, ηπατονεφρικού συνδρόμου ή εγκεφαλοπάθειας αποτελούν σημεία φτωχής πρόγνωσης. Η αποχή αποτελεί το κρίσιμο σημείο στη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας. Η αναγνώριση του προβλήματος και η διατήρηση της αποχής απαιτούν υποστήριξη από την οικογένεια και την κοινωνία. Συνεχιζόμενες μελέτες επιχειρούν να βελτιώσουν τις στρατηγικές συμπεριφοράς φαρμακολογικής παρέμβασης. Στον ενδονοσοκομειακό ασθενή, μπορεί να χρειαστεί καταστολή με βενζοδιαζεπίνες εάν υπάρχουν σημεία συνδρόμου απόσυρσης, όπως ταχυκαρδία, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και ανησυχία. Συχνά απαιτούνται πολυβιταμινούχα σκευάσματα, υγρά και υποκατάσταση μετάλλων (φώσφορος, μαγνήσιο). Σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη κίρρωση, η αποχή αποτελεί ένα κρίσιμο στοιχείο για την παράταση της επιβίωσης.

Σε ασθενείς με αποχή, στους οποίους υπάρχει εξέλιξη σε μη αντιρροπούμενη ηπατική ανεπάρκεια, η ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί μια καλή επιλογή. Η επιβίωση ασθενών με αλκοολική

κίρρωση μετά τη μεταμόσχευση είναι η ίδια με άλλες μορφές κίρρωσης και τα ποσοστά υποτροπής είναι μικρότερα από 15% εάν ο ασθενής διατηρήσει αποχή τουλάχιστον για 6 μήνες πριν την επέμβαση (Goldman και Beunet, 2002).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΣ

5.1 ΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΥ

Ο Αλκοολισμός είναι μια πρωτογενής και χρόνια ασθένεια, της οποίας η εξέλιξη και οι εκδηλώσεις επηρεάζονται από γενετικούς, ψυχοκοινωνικούς και περιβαλλοντολογικούς παράγοντες. Ο εν λόγω εθισμός είναι πολλές φορές θανατηφόρος.

Χαρακτηρίζεται, σε συνεχή ή περιοδική βάση, από: μειωμένη ικανότητα ελέγχου χρήσης της ουσίας, έντονη και συνεχή πνευματική ενασχόληση με το «ναρκωτικό» αλκοόλ, τη χρήση αλκοόλ παρά όλες τις δυσμενείς συνέπειες, όπως επίσης διαστρεβλωμένο τρόπο σκέψης και ιδιαίτερα άρνηση (www.kerka.org).

Ο χαρακτηρισμός «πρωτογενής» αναφέρεται στη φύση του αλκοολισμού ως μια νοσολογική οντότητα, ώστε να διαχωριστεί περαιτέρω από άλλες παθοφυσιολογικές καταστάσεις που πιθανόν να συνδέονται με αυτήν (www.ygeia.pblogs.gr).

«Προϊούσα» και «θανατηφόρα» συχνά σημαίνει ότι η ασθένεια επιμένει στο χρόνο και ότι οι σωματικές, συναισθηματικές και κοινωνικές αλλαγές έχουν συχνά αθροιστικό χαρακτήρα και πιθανόν να αναπτυχθούν περαιτέρω όσο συνεχίζεται η κατανάλωση αλκοόλ. Ο αλκοολισμός οδηγεί σε πρόιμο θάνατο από λήψη υπερβολικής δόσης οινόπνευματος, από οργανικές επιπλοκές που σχετίζονται με τον εγκέφαλο, το ήπαρ, την καρδιά και πολλά άλλα όργανα, όπως επίσης μπορεί να οδηγήσει στην αυτοκτονία, την ανθρωποκτονία, αυτοκινητιστικά δυστυχήματα και άλλα τραυματικά συμβάντα (www.diet-net.gr).

«Μειωμένη ικανότητα ελέγχου» σημαίνει ανικανότητα να περιορίσει κάποιος τη χρήση αλκοόλ ή να περιορίσει, κάθε φορά που πίνει, τις ποσότητες οινόπνευματος που καταναλώνει και τις συνέπειες που προκύπτουν από τις διάφορες συμπεριφορές της πόσης.

«Έντονη και συνεχής πνευματική ενασχόληση με τη χρήση αλκοόλ» σημαίνει ότι το άτομο εστιάζει την προσοχή του στο «ναρκωτικό» αλκοόλ, στη ψυχοτρόπο δράση του και στη χρήση του. Ως εκ τούτου, η ανάλογη σπουδαιότητα που αποδίδει το άτομο στην ουσία

συχνά το κάνει να διοχετεύει όλη του τη ενέργεια στη χρήση και να παραβλέπει σημαντικές υποχρεώσεις στη ζωή του (www.diet-net.gr).

«Δυσμενείς συνέπειες» σημαίνει είτε προβλήματα που έχουν να κάνουν με την υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ είτε έκπτωση σε τομείς όπως: α) η σωματική υγεία (π.χ. σύνδρομο στέρησης από το αλκοόλ, ασθένειες του ήπατος, γαστρίτιδες, αναιμία, νευρολογικές διαταραχές) β) η ψυχική λειτουργία (π.χ. έκπτωση στο γνωστικό επίπεδο, μεταβολές στη διάθεση και τη συμπεριφορά) γ) οι διαπροσωπικές σχέσεις (π.χ. συζυγικά προβλήματα, κακοποίηση τέκνων, έκπτωση των κοινωνικών σχέσεων και συναναστροφών) δ) η ενασχόληση (π.χ. προβλήματα στις μαθητικές ή εργασιακές επιδόσεις), όπως επίσης και νομικής, οικονομικής και πνευματικής φύσεως προβλήματα (www.diet-net.gr).

5.2 ΑΙΤΙΑ ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΥ

Οι αιτίες του αλκοολισμού δεν έχουν πλήρως διερευνηθεί. Τα άτομα στις σύγχρονες κοινωνίες συχνά υφίστανται την επίδραση παραγόντων που ευνοούν την ανάπτυξη του αλκοολισμού. Μερικοί από αυτούς είναι: το οικογενειακό περιβάλλον (έλλειψη στοργής, αγάπης, τρυφερότητας, ενδιαφέροντος και συμπαράστασης, ύπαρξη διαταραγμένης συμβίωσης, κ.α.) ,το κοινωνικό περιβάλλον (ατομικισμός, αδιαφορία, έλλειψη φίλων, αντιξοότητες, καταπίεση, κ.α.) ,το οικονομικό περιβάλλον (σκληρός ανταγωνισμός, ανασφάλεια, οικονομική δυσχέρεια, ανεπάρκεια αγαθών, κ.α.), το ιδιοσυστατικό, ψυχοπνευματικό, ηθικό και μορφωτικό υπόστρωμα του ατόμου (χαμηλό διανοητικό και μορφωτικό επίπεδο, άνοια, μοναξιά, απογοήτευση, προσωπικό αδιέξοδο, αίσθημα ανικανοποίητου, τάση φυγής, έλλειψη υπευθυνότητας, μειωμένη αυτοεκτίμηση, κ.α.) (www.diet-net.gr).

5.3 ΜΟΡΦΕΣ ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΥ

5.3.1 ΟΞΥΣ ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΣ

Γνωστός και σαν αιθυλική κρίση (ή κοινώς «μεθύσι»). Τα πρώτα συμπτώματα της μέθης εμφανίζονται όταν συγκεντρωθεί στο αίμα περισσότερο από 0,2% οινόπνευμα. Σε αυτό το στάδιο παρατηρείται ελάττωση της οπτικής και ακουστικής οξύτητας, στο πρόσωπο εμφανίζεται ερυθρότητα συνοδευμένη από αίσθημα θερμότητας και

υπάρχει αυξημένη αποβολή ούρων. Όταν η πυκνότητα του οиноπνεύματος φθάσει μεταξύ 1-1,5 γραμμ. στο αίμα, τότε παρατηρείται ευφορία, διέγερση και υπερκινητικότητα, τόνωση της αυτοπεποίθησης, παραγνώριση ή υποτίμηση του κινδύνου. Τα συμπτώματα αυτά συχνά ακολουθούν η μελαγχολία και η κατάπτωση.

5.3.2 ΧΡΟΝΙΟΣ ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΣ

Εμφανίζεται κυρίως σε άτομα ηλικίας 40-50 ετών, βασικό στοιχείο των οποίων είναι η χρόνια χρήση αλκοόλ (για 10 ή περισσότερα χρόνια). Ο αλκοολικός σ' αυτή τη φάση, εμφανίζεται καχεκτικός, ανέκφραστος, ανήσυχος, με αλλοιώσεις στο δέρμα του προσώπου όπως διαστολή των πόρων και κοκκίνισμα ιδιαίτερα στη μύτη και στα μάτια. Έχει ένα ασπροκίτρινο χρώμα και το δέρμα φαίνεται αυλακωμένο από λεπτές διατεταμένες φλέβες (Αποστόλου, 2002).

5.4 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ΑΛΚΟΟΛΙΣΜΟΥ

Η θεραπεία απαιτεί την πλήρη και οριστική καταστολή της κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών, γι' αυτό και ο ασθενής πρέπει να συνειδητοποιήσει την κατάσταση του και να είναι σίγουρος για την επιθυμία του να θεραπευτεί. Η πρώτη φάση της θεραπείας συνίσταται στην αποτοξίνωση, κατά τη διάρκεια της οποίας συνιστάται η εισαγωγή του ασθενούς σε ειδικό κέντρο, για να ελεγχθεί η ανάπτυξη του συνδρόμου στέρησης και η πραγματοποίηση διαφόρων εξετάσεων με σκοπό την ανίχνευση και αντιμετώπιση των βλαβών που χαρακτηρίζουν τη χρόνια αλκοολική τοξίνωση.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του αλκοολισμού περιλαμβάνει μια σειρά φαρμακευτικών, ψυχολογικών παραγόντων. Αρκετοί φαρμακευτικοί παράγοντες, παλαιότεροι αλλά και νεότεροι, όπως οι βενζοδιαζεπίνες, η δισουλφιράμη η ναλτρεξόνη, η ακαμπροσάτη, χρησιμοποιούνται σήμερα με ικανοποιητικά αποτελέσματα τόσο κατά φάση της σωματικής αποτοξίνωσης όσο και κατά τη φάση της αποκατάστασης (Παπαγεωργίου, 2004).

Η ψυχοθεραπεία του αλκοολισμού περιλαμβάνει ολόκληρο το φάσμα των φυσικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία

των ψυχονευρώσεων και των διαταραχών, καθώς και ατομικές και ομαδικές τεχνικές. Ο σκοπός της θεραπείας πραγματοποιεί κάποια μικρή αλλαγή στη συναισθηματική κατάσταση του ασθενούς, έτσι ώστε να μπορεί να αντέξει στη στέρηση του ποτού έστω και προσωρινά (Αποστόλου, 2002).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ

6.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αίμα αποτελεί το εσωτερικό περιβάλλον του οργανισμού με συγκεκριμένη σύσταση (έμμορφα συστατικά και το πλάσμα) που επιτελεί πολυάριθμες λειτουργίες. Τα έμμορφα συστατικά του αίματος στα ενήλικα άτομα παράγονται από τον ερυθρό μυελό των οστών διαμέσου μιας πολύπλοκης διαδικασίας που ονομάζεται αιμοποίηση. Κατά την διάρκεια της αιμοποίησης δημιουργούνται διάφορες σειρές αιμοποιητικών κυττάρων η κάθε μια από τις οποίες έχει μοναδικές ιδιότητες και ορισμένο χρόνο ζωής (τα ερυθρά αιμοσφαίρια κυκλοφορούν περίπου 120 ημέρες, τα αιμοπετάλια γύρω στις 7 ημέρες, τα κοκκώδη λιγότερο από 10 ώρες). Έχουν υπολογίσει ότι ημερησίως χάνονται $1 \cdot 10^{11}$ κύτταρα του αίματος, τα οποία ανανεώνονται με αντίστοιχο αριθμό νέων κυττάρων. Φυσιολογικά οι διαδικασίες παραγωγής των κυττάρων του αίματος βρίσκονται σε αυστηρή ισορροπία που ρυθμίζεται από πολύπλοκους μηχανισμούς (χημικούς, ορμονικούς, νευρικούς) με τους οποίους εξασφαλίζεται η σταθερότητα της κυτταρικής σύστασης του αίματος. Η μελέτη της φυσιολογικής αιμοποίησης, που πραγματοποιείται στον ερυθρό μυελό των οστών, των παραγόντων που συμβάλλουν στην διαδικασία πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης και ωρίμανσης των κυττάρων του αίματος καθώς και η γνώση της δομής και της λειτουργίας αυτών των κυττάρων είναι απαραίτητα για την κατανόηση του μηχανισμού των διαταραχών που μπορούν να προκληθούν στην αιμοποίηση από την αλκοόλη (Γαρδίκας, 1986). Αρχικά θα αναπτυχθούν οι διαταραχές της αιμοποίησης που αφορούν τα κύτταρα της ερυθράς σειράς.

6.2 ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

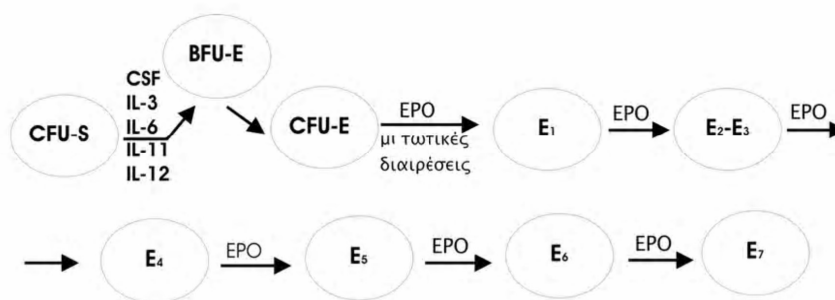
Στα ενήλικα άτομα, φυσιολογικά, η ερυθροποίηση πραγματοποιείται στον ερυθρό μυελό των οστών. Όλα τα κύτταρα του αίματος προέρχονται από το αρχέγονο πολυδύναμο στελεχιαίο κύτταρο το οποίο έχει την ιδιότητα να διαιρείται, να αυτοανανεώνεται και να διαφοροποιείται σε κύτταρο, που εξελίσσεται σε αναγνωρίσιμη

συγκεκριμένη σειρά κυττάρων του αίματος (λευκά, ερυθρά, αιμοπετάλια).

Τα ερυθροκύτταρα είναι κύτταρα με υψηλή εξειδίκευση και η κύρια αποστολή τους είναι η μεταφορά αναπνευστικών αερίων (O₂ προς τους ιστούς και CO₂ προς τους πνεύμονες). Ο φυσιολογικός αριθμός των ερυθροκυττάρων ($4,5 \cdot 10^6$ /mm³ στις γυναίκες και $5,5 \cdot 10^6$ /mm³ στους άνδρες), καθορίζεται, εκτός από τις πολυάριθμες ρυθμιστικές αιμοποιητικές ουσίες και από σημαντικούς φυσιολογικούς παράγοντες όπως: ηλικία, φύλο, ενυδάτωση του οργανισμού, η φυσική δραστηριότητα του ατόμου, ο τρόπος διαβίωσης του κτλ (Βόργια και Λαουτάρη,1991).

6.2.1 ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Η παραγωγή των ερυθροκυττάρων, στα πρώιμα στάδια, ρυθμίζεται από τους αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες (colony stimulating factors- CSFs) που παράγονται τοπικά από το μικροπεριβάλλον του ερυθρού μυελού των οστών (ινοβλάστες, ενδοθηλιακά κύτταρα). Αυτοί διεγείρουν τη δημιουργία των αποικιών από μυελικά προγονικά κύτταρα. Επίσης στη διαφοροποίηση των κυττάρων συμβάλλουν και οι ιντερλευκίνες (IL-3,IL-6,IL-11 και IL-12) που παράγονται από τα Τ-λεμφοκύτταρα, μακροφάγα κτλ., (Σχήμα 1).



Σχ.1:Ερυθροποίηση. CFU-S- Πολυδύναμο αρχέγονο στελεχειαίο κύτταρο, BFU-E- Μονοδύναμο αρχέγονο προγονικό κύτταρο, E₁ -Προερυθροβλάστη, E2-E3-Βασεόφιλη νορμοβλάστη, E4- Πολυχρωματόφιλη νορμοβλάστη, E5- Οξεόφιλη νορμοβλάστη, E6- Δικτυοερυθροκύτταρο, E7- Ωριμο ερυθροκύτταρο,EPO- ερυθροποιητίνη. Ανατύπωση από: Γκίμπα-Τζιαμπίρη, 2002.

Ο θεμέλιος παράγων για την απελευθέρωση των ρυθμιστικών ουσιών της ερυθροποίησης είναι η υποξία των ιστών. Η υποξία των ιστών μπορεί να οφείλεται: 1) σε εξωτερικά αίτια με απόλυτα υγρή

οργανισμό (χαμηλή πίεση του O₂ στον ατμοσφαιρικό αέρα), 2)σε χρόνιες παθολογικές καταστάσεις (πνευμονική, καρδιακή νόσο), 3)σε αιματολογικές διαταραχές (μειωμένη ικανότητα του αίματος για τη μεταφορά του O₂ προς τους ιστούς).

Οι ουσιαστικοί «υποδοχείς» της υποξίας βρίσκονται στους νεφρούς- στα διάμεσα περισωληνιαρικά κύτταρα τα οποία παράγουν τον σημαντικότερο παράγοντα της ερυθροποίησης την ορμόνη-ερυθροποιητίνη (EPO) . Τέτοια ειδικά κύτταρα έχουν βρεθεί και στο ήπαρ από όπου παράγεται το 10-15% της EPO. Ο μηχανισμός με τον οποίο η υποξία προκαλεί την σύνθεση της EPO δεν έχει ακόμη διαλευκανθεί. Πολλές μελέτες συνηγορούν υπέρ του ότι η αντιγραφή του γονιδίου της EPO στα νεφρικά περισωληνιαρικά ενδοθηλιακά κύτταρα και στα ηπατοκύτταρα ρυθμίζεται από τους οξυγονο-ευαίσθητους παράγοντες αντιγραφής οι οποίοι αυξάνουν την έκφραση του γονιδίου της EPO στις περιπτώσεις μειωμένης προσφοράς O₂ . Ενώ άλλες υποστηρίζουν ότι το γονίδιο της EPO είναι ευαίσθητο προς το O₂ το οποίο στις περιπτώσεις υποξίας αυξάνει την έκφραση του.

Η διαφοροποίηση και ωρίμανση των κυττάρων διαρκεί 12-15 ημέρες. Κατά την περίοδο αυτή από τις αλληπάλληλες μιτωτικές διαιρέσεις προκύπτουν 8-32 ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια από κάθε προερυθροβλάστη. Από τις υποτιθέμενες 18 διαιρέσεις του αρχέγονου στελεχιαίου κυττάρου, που γίνονται κατά τη διαφοροποίησή, οι τελευταίες 8-10 διαιρέσεις ρυθμίζονται από την EPO.

Η EPO προωθεί τη διαφοροποίηση αυτών των κυττάρων σε ερυθροβλάστες, αυξάνει τις μιτωτικές διαιρέσεις των κυττάρων της ερυθράς σειράς, επιταχύνει την ωρίμανση μη διαιρούμενων κυττάρων (νορμοβλάστες και δικτυοερυθροκύτταρα).

6.2.1.1 ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ

Τα αρχέγονα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς στο στάδιο μεταξύ του μονοδύναμου αρχέγονου κυττάρου και της προερυθροβλάστης εμφανίζουν τη μέγιστη ευαισθησία προς την EPO, διότι στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης παρουσιάζουν τη

μεγαλύτερη πυκνότητα υποδοχέων της EPO. Ο αριθμός αυτών ελαττώνεται καθώς προχωρά η ωρίμανση της προερυθροβλάστης και τελικά εξαφανίζονται στο στάδιο της οξεόφιλης νορμοβλάστης.

Μελέτες έδειξαν ότι μετά τη σύνδεση της EPO με τον υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης ενεργοποιούνται οι παρακάτω βιοχημικές διεργασίες:

- Αυξάνεται η πρόσληψη του Ca^{2+}
- Ακολουθεί η ταχύτατη είσοδος της ορμόνης στο κύτταρο
- Αυξάνεται η σύνθεση του RNA
- Αυξάνεται ο ρυθμός αντιγραφής των γονιδίων των α - και β -πολυπεπτιδικών αλυσίδων
- Προβάλλονται οι υποδοχείς της τρανσφερίνης
- Ενεργοποιείται η πρόσληψη γλυκόζης και σιδήρου
- Αυξάνεται η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης καθώς και των μεμβρανικών πρωτεϊνών 3 και 4,1.

Το αποτέλεσμα αυτών των μεταβολών είναι η αύξηση του ρυθμού της τελειοποίησης της ερυθροκυτταρικής διαφοροποίησης και ωρίμανσης που επιφέρει την αύξηση της παραγωγής των δικτυοερυθροκυττάρων με επακόλουθο την αύξηση της ερυθροκυτταρικής μάζας.

Μια από τις καταπληκτικές επιδράσεις της EPO στα αρχέγονα κύτταρα της ερυθράς σειράς, εξαιρώντας την επίδραση που ασκεί στην διαφοροποίηση και ωρίμανση τους, είναι η διατήρηση της βιωσιμότητας αυτών των κυττάρων. Κατά την έλλειψη της EPO τα πρόδρομα κύτταρα της ερυθράς σειράς γρήγορα πεθαίνουν λόγω της ταχύτερης διάσχισης του DNA (χαρακτηριστική για τα κύτταρα που υφίστανται απόπτωση- προγραμματισμένος θάνατος των κυττάρων). Με την παρουσία της EPO επιβραδύνεται η διάσχιση του DNA, ο κυτταρικός θάνατος αποφεύγεται και τα κύτταρα προχωρούν στη διαφοροποίηση. Αυτό το μοντέλο συνηγορεί υπέρ του ότι κάτω από φυσιολογικές συνθήκες (φυσιολογικά επίπεδα της συγκέντρωσης της EPO) μεγάλος αριθμός των παραγόμενων CFU-E κυττάρων δεν είναι βιώσιμος, ενώ στις συνθήκες υψηλών επιπέδων της EPO στον ερυθρό μυελό των οστών περισσότερα κύτταρα CFU-E βιώσιμα με αποτέλεσμα την αυξημένη παραγωγή των ερυθροκυττάρων.

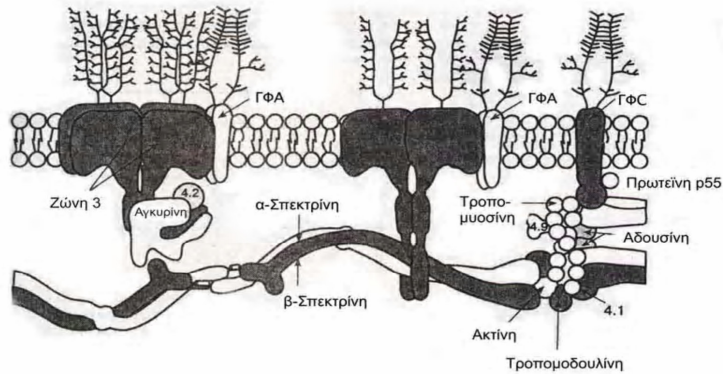
Η ερυθροποίηση εξαρτάται και από την ποιότητα της διατροφής δηλαδή την επαρκή πρόσληψη των πρωτεϊνών, του σιδήρου και των βιταμινών (βιταμίνη B12, φολικό οξύ, βιταμίνη C), από τα επίπεδα στον οργανισμό, διαφόρων ορμονών π.χ. ορμόνες που ρυθμίζουν τον μεταβολισμό των πρωτεϊνών (αυξητική ορμόνη, θυρεοειδικές ορμόνες), γεννητικές ορμόνες (τα ανδρογόνα που διεγείρουν την ερυθροποίηση ενώ τα οιστρογόνα την αναστέλλουν). (Sciffman ,2000)

6.3 ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΜΕΜΒΡΑΝΗΣ

Η δομή της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης επιτρέπει στα ερυθρά αιμοσφαίρια να έχουν τις εξής ειδικές ιδιότητες:

1. Μεγάλη αντοχή που τους επιτρέπει να επιζούν κάτω από τη μεγάλη πίεση (πάνω από 2000 dyn/cm^2) στην οποία εκτίθενται μέσα στην αορτή.
2. Χάρη στο σχήμα που έχουν, του αμφίκιου φακού, διαθέτουν μεγάλη επιφάνεια σε σχέση με τον όγκο τους η οποία είναι απαραίτητη για τη μέγιστη απόδοση των αναπνευστικών αερίων, επίσης εξασφαλίζεται και περίσσεια μεμβράνης, σε σχέση με το σχήμα σφαίρας, που επιτρέπει την προσωρινή διόγκωση αυτών των κυττάρων χωρίς να σπάζουν.
3. Με τις αλληλοεπιδράσεις μεταξύ των πρωτεϊνών της μεμβράνης (ζώνη 3 και γλυκοφορίνη) και του κυτταροπλάσματος (σπεκτρίνη, αγκυρίνη, πρωτεΐνες 4,1, 4,2, 4,9, ακτίνη, αδουσίνη) (Σχήμα 2), επιτυγχάνεται μεγάλη ευκαμπτότητα, που οδηγεί στην παραμορφωσιμότητα των κυττάρων για να μπορούν να διέρχονται από τα τριχοειδή που έχουν διάμετρο μόλις 2-3 μm , ενώ η φυσιολογική διάμετρος ενός ερυθροκυττάρου είναι 7,2 μm .

Οι διαταραχές στις παρακάτω πρωτεΐνες επιφέρουν μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές των ερυθρών που ελαττώνουν την παραμορφωσιμότητα που είναι στενά συνδεδεμένη με τη βιωσιμότητα τους.



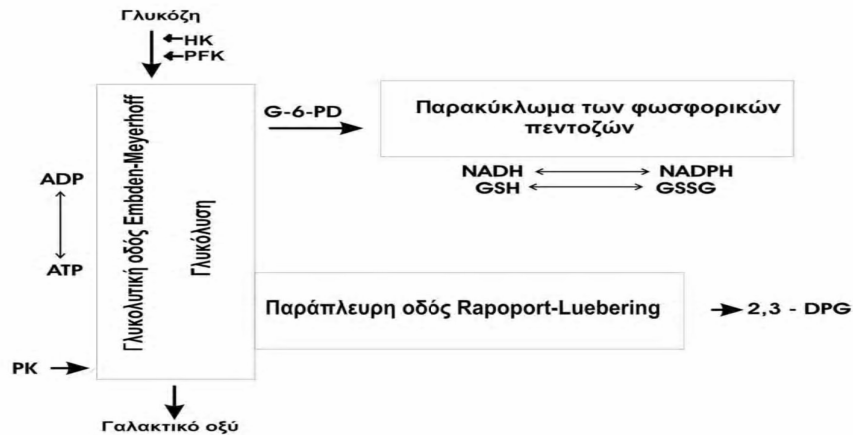
Σχ.2: Δομή της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης, ΓΦΑ-Γλυκοφορίνη Α., ΓΦC-Γλυκοφορίνη C. Ανατύπωση από: Γκίμπα-Τζιαμπίρη, 2002

6.4 ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΟΥ

Ένα ώριμο ερυθρό δεν έχει πυρήνα, ριβοσωμάτια και μιτοχόνδρια και επομένως δεν έχει την ικανότητα κυτταρικής διαίρεσης, πρωτεϊνοσύνθεσης και οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Την απαιτούμενη ενέργεια, για τη λειτουργία του την παίρνει από την αναερόβια γλυκόλυση που γίνεται με τις ακόλουθες οδούς (Σχήμα 3):

1. Η γλυκολυτική οδός Embden-Meyerhoff όπου καταβολίζεται το μεγαλύτερο ποσό της γλυκόζης (90%) προς το γαλακτικό οξύ. Η παραγόμενη ενέργεια (ATP) χρησιμοποιείται για τη λειτουργία της αντλίας νατρίου-καλίου, για τη μετατροπή του τρισθενούς σιδήρου σε δισθενή (η μη λειτουργική, μεθαμοσφαιρίνη ανάγεται σε λειτουργική αιμοσφαιρίνη) και για τις αντιδράσεις μεταξύ των πρωτεϊνών που επιτρέπουν την παραμορφωσιμότητα του κυττάρου.
2. Η παράπλευρη γλυκολυτική οδός Rapoport-Luebering (η μοναδική θέση αυτής της οδού είναι το ερυθροκύτταρο). Διαμέσου αυτής παράγεται το 2,3-διφωσφορογλυκοκερινικό οξύ (2,3-DPG). Το 2,3-DPG παρεμβάλλεται μεταξύ των δύο β-τετραμερών της Hb₁, ελαττώνοντας τη δεσμευτική ικανότητα της Hb προς το O₂, αυξάνοντας έτσι την προσφορά O₂ προς τους ιστούς (μετατόπιση της καμπύλης δέσμευσης O₂ προς τα δεξιά). Άυξηση του 2,3-DPG παρατηρείται σε καταστάσεις υποξίας.

3. Το παρακύκλωμα των φωσφορικών πεντοζών όπου παράγεται NADPH (φωσφορικό διυδρονικοτιναμίδιο-αδενο-νουκλεοτίδιο) και με την επίδραση της αναγωγάσης του γλουταθείου, η οξειδούμενη μορφή του γλουταθείου (GSSG) μετατρέπεται σε αναχθείσα μορφή του γλουταθείου (GSH) η οποία προστατεύει από οξειδωτική μετουσίωση την Hb, τις ενζυμικές και δομικές πρωτεΐνες του ερυθροκυττάρου.



Σχ.3: Αναερόβια γλυκόλυση. HK-Εξωκινάση, PFK-Φωσφοφρουκτοκινάση, G6PD-Γλυκοζο-6-φωσφορική αφυοδρονάση, PK- Πυροσταφιλική κινάση. Ανατύπωση από: Γκίμπα- Τζιαμπίρη, 2002.

6.5 ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

Το 98% της πρωτεϊνικής μάζας του κυτταροπλάσματος του ερυθρού καταλαμβάνει η αιμοσφαιρίνη (Hb). Το μόριο της Hb αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσίδες τύπου α και δύο άλλου τύπου (β, γ ή δ) αλυσίδες ενωμένες με τέσσερα μόρια αίμης.

Το μόριο της αίμης είναι η πρωτοπορφυρίνη IX ενωμένη με ένα άτομο σιδήρου, το οποίο εισάγεται στο μόριο της πρωτοπορφυρίνης IX κατά την τελευταία φάση της βιοσύνθεσης της αίμης, που πραγματοποιείται στα μιτοχόνδρια και στο πρωτόπλασμα των πρόδρομων μορφών των ερυθροκυττάρων. Οι πρόδρομες μορφές των ερυθρών, από την προνορμοβλάστη μέχρι το δικτυοερυθροκύτταρο στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης διαθέτουν ειδικό υποδοχέα για το σύμπλοκο σιδήρου-τρανσφερίνης επιτρέποντας την είσοδο του σιδήρου στο κύτταρο. Όταν υπάρχει έλλειψη σιδήρου αυξάνονται τα ποσά της πρωτοπορφυρίνης στα ερυθροκύτταρα.

Σε φυσιολογικό ενήλικο άτομο η HbA1 (α_2, β_2) αποτελεί το 97%, σε μικρά ποσοστά υπάρχουν η HbF (α_2, γ_2). Η βιοσύνθεση της Hb ελέγχεται γενετικά και πραγματοποιείται αποκλειστικά κατά τη διάρκεια της αιμοποίησης. Κατά τη σύνθεση της Hb τα γονίδια της αγλοβίνης, που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 16 και των β, γ και δ -γλοβινών στο χρωμόσωμα 11, εκφράζονται συγκεκριμένα. Αυτό είναι πολύ σημαντικό και κρίσιμο σημείο, διότι οι Hb στις οποίες τα τετραμερή αποτελούνται από τις ίδιες πολυπεπτιδικές αλυσίδες π.χ. α_4 ή β_4 , πρακτικά είναι αδιάλυτες. Για να είναι το τετραμερές της Hb διαλυτό είναι απαραίτητη η εξισορροπημένη βιοσύνθεση διαφόρων πολυπεπτιδικών αλυσίδων ($\alpha_2\beta_2, \alpha_2\delta_2, \alpha_2\gamma_2$). Οι διαταραχές στην βιοσύνθεση των αλυσίδων της Hb προκαλούν τις θαλασσαιμίες (Kaufman, 1996).

6.6 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗΣ

Οι διαταραχές της ερυθροποίησης ταξινομούνται σε δύο ομάδες: 1) πολυκυτταραιμία, και 2) αναιμία.

Πολυκυτταραιμία είναι η αύξηση του όγκου του αριθμού των ερυθροκυττάρων στο αίμα πάνω από $5 \cdot 10^6 / \text{mm}^3$ στις γυναίκες και $6,4 \cdot 10^6 / \text{mm}^3$ στους άνδρες όπου ο αιματοκρίτης (Ht) ανεβαίνει πάνω από το 54%. Η αύξηση του αιματοκρίτη επηρεάζει τη γλοιότητα του αίματος που δυσχεραίνει κατά πολύ την λειτουργία του καρδιακού συστήματος. Αντίθετα οι αναιμίες χαρακτηρίζονται από την ελάττωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων και ελάττωση της συγκέντρωσης της Hb ανά μονάδα όγκου αίματος.

Η πολυκυτταραιμία και αναιμία χωρίζονται σε σχετική και απόλυτη όπου ο ερυθροκυτταρικός όγκος μεταβάλλεται λόγω μεταβολής του όγκου του πλάσματος ή λόγω της πραγματικής μεταβολής του όγκου των ερυθρών.

Η απόλυτη πολυκυτταραιμία υποδιαιρείται σε πρωτογενή ή ιδιοπαθή, όπου προκαλείται ανεξέλεγκτη υπερπλασία των αρχέγονων κυττάρων με συνέπεια υπερπαραγωγής όλων των ειδών των αιμοποιητικών κυττάρων-αληθής πολυκυτταραιμία και δευτεροπαθής όπου υπερπαραγονται κύτταρα της ερυθράς σειράς- ερυθραιμία.

Οι απόλυτες αναιμίες προκαλούνται είτε με 1) ελάττωση της παραγωγής των ερυθρών είτε με 2) την ελάττωση του χρόνου ζωής των ερυθροκυττάρων.

Οι αιτίες αυτών των διαταραχών είναι ποικίλες: φυσικές (μηχανικές, θερμικές, ακτινοβολίες), χημικές (άλατα βαρέων μετάλλων, φάρμακα), βιολογικές (ιοί, μικρόβια), τροφικές (έλλειψη σιδήρου, βιταμίνης B12, φυλλικού οξέος, πρωτεϊνών), ενδογενείς (κληρονομικές προδιαθέσεις), λειτουργικές διαταραχές του ήπατος, των νεφρών, του πεπτικού και ενδοκρινικού συστήματος, μεταστάσεις στο μυελό των οστών, ανοσολογικές και αυτοάνοσες αντιδράσεις. Συχνά οι αναιμίες μπορεί να οφείλονται στην οξεία ή χρόνια απώλεια αίματος.

Τα συμπτώματα της αναιμίας εξαρτώνται από την συνάρτηση του βαθμού της αναιμίας και της ταχύτητας με την οποία εξελίσσεται η νόσος καθώς και από την ικανότητα των αντιρροπιστικών μηχανισμών να καλύψουν τις ανάγκες του οργανισμού. Σε ήπια μορφή αναιμίας (αργή εξέλιξη των διαταραχών) οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί του οργανισμού αντισταθμίζουν την υποξία, που δημιουργείται λόγω της ελαττωμένης ικανότητας του αίματος να προμηθεύει τους ιστούς με οξυγόνο.

Η αντιστάθμιση της υποξίας επέρχεται με την υπερλειτουργία: 1) του αναπνευστικού συστήματος, αυξάνοντας τον αερισμό των πνευμόνων, 2) του καρδιαγγειακού συστήματος όπου αυξάνεται η καρδιακή παροχή και η αιμάτωση των ιστών (ανακατανέμεται η ροή του αίματος στα ζωτικώς σημαντικά όργανα), 3) του ερυθρού μυελού των οστών όπου αυξάνεται η αιμοποιητική λειτουργία του. Αυξάνεται η προσφορά O₂ προς τους ιστούς, λόγω α) αύξησης της παραγωγής του 2,3 DPG (αυξάνεται η αποδέσμευση του O₂ από την Hb και β) με την αύξηση των τριχοειδών για τα αναπνευστικά αέρια. Μεταβολές παρατηρούνται και στον ιστικό μεταβολισμό δηλαδή αυξάνονται οι αναερόβιες αντιδράσεις με αποτέλεσμα την ελαττωμένη κατανάλωση του O₂.

Χάρη στην παραπάνω προσαρμογή, η πρόσληψη O₂ από τον οργανισμό για αρκετό χρονικό διάστημα διατηρείται σε φυσιολογικά επίπεδα, ή και αυξημένα, συνεπώς στις ήπιες μορφές αναιμίας τα άτομα είναι ασυμπτωματικά.

Στις βαριές περιπτώσεις αναιμίας, όπου οι διαταραχές εξελίσσονται πολύ γρήγορα, οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί δεν μπορούν να καλύψουν τις ανάγκες του οργανισμού με αποτέλεσμα τα συμπτώματα της αναιμίας να εμφανίζονται ακόμη και στην κατάσταση της ηρεμίας του ατόμου. Εδώ η κλινική εικόνα είναι πιο βαριά απ' ό τι στις περιπτώσεις αναιμίας ιδίου βαθμού με αργή εξέλιξη.

Οι ασθενείς με αναιμία παρουσιάζουν δύσπνοια, κόπωση, αίσθημα παλμών, ζάλη, πονοκέφαλο. Η βαριά αναιμία προκαλεί ανορεξία, δυσπεψία, ναυτία. Τα άτομα είναι ευερέθιστα, έχουν διαταραχές ύπνου, της συγκέντρωσης, της προσοχής. Στις γυναίκες παρουσιάζονται διαταραχές του ωθητικού κύκλου (αιμορραγία, αμηνόρροια), στους άνδρες στυτική δυσλειτουργία και απώλεια της γενετήσιας επιθυμίας (Lee et al 1993).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1°

1.ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΤΗΝ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ

1.1 ΓΕΝΙΚΑ

Η αιθανόλη έχει πολλαπλές επιδράσεις στην αιμοποίηση και μπορεί να επηρεάσει όλες τις αιμοποιητικές σειρές (Σεϊτανίδης και Χριστάκης,1991). Στους αλκοολικούς υπάρχουν κοινές αιματολογικές ανωμαλίες. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων και ερυθροκυττάρων στο περιφερικό αίμα είναι συχνά μειωμένος, και τα κυκλοφορούντα λευκοκύτταρα περιστασιακά μειώνονται. Λόγω της παρουσίας των άλλων επιπλοκών του χρόνιου αλκοολισμού, όπως η κίρρωση του ήπατος με σπληνομεγαλία, λοίμωξη ή διατροφική ανεπάρκεια, είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η άμεση συμμετοχή της αιθανόλης σχετικά με την παθογένεση στις παρατηρούμενες αλλαγές του αίματος στους αλκοολικούς ασθενείς. Ωστόσο, μια σειρά από κλινικές και πειραματικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι η παρατεταμένη και η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ καταστέλλει την θρομβοποίηση και την ερυθροποίηση στον άνθρωπο (Sullivan and Herbert,1964).

1.2 ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ

Σε έρευνες που έχουν γίνει έχει βρεθεί ότι πολλοί αλκοολικοί έχουν αυξημένο τον μέσο όγκο ερυθρών (MCV=Mean Corpuscular Volume). Αυτή η απλή μακροκυττάρωση μπορεί να συμβεί σε περίπτωση ανεπάρκειας βιταμίνης B₁₂ και εκτιμάται ότι είναι μια άμεση επίδραση της αιθανόλης και των προϊόντων του μεταβολισμού της, σχετικά με την ανάπτυξη των ερυθροκυττάρων. Σύμφωνα με αυτό ο μέσος όγκος ερυθρών επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα, αρκετές εβδομάδες μετά την αποχή. Στην ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, υπάρχει μακροκυτταρική, μεγαλοβλαστική αναιμία. Αυτό είναι σύνηθες φαινόμενο στους αλκοολικούς, οι οποίοι μπορεί επίσης να πάσχουν από ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂, η οποία προκαλεί παρόμοια εικόνα με αυτήν του φυλλικού (Stewart and Day, 2007).

Οι χρόνιοι αλκοολικοί, υποφέρουν επίσης από αναιμία η οποία συνδέεται με την βλάβη του ήπατος από αλκοόλ.

Αναιμία που μπορεί να προκληθεί από ένα συνδυασμό παραγόντων, που αφορούν τόσο την παραγωγή, όσο και την καταστροφή ερυθροκυττάρων. Η παραγωγή των ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να επηρεαστεί από τα εξής αίτια:

- Από έλλειψη σιδήρου, λόγω αιμορραγίας από το γαστρεντερικό σύστημα. Η σιδηροπενική αναιμία στα άτομα αυτά είναι συχνά δύσκολο να διαγνωστεί, επειδή η συνύπαρξη έλλειψης φυλλικού οξέος αλλοιώνει τη συνήθη εργαστηριακή της εικόνα και μερικές φορές απαιτείται η ειδική χρώση σιδήρου του μυελού, για να θέσει τη διάγνωση.
- Πολύ συχνά τα άτομα που κάνουν κατάχρηση οινοπνεύματος εμφανίζουν συνοδές λοιμώξεις (π.χ. πνευμονία, ηπατίτιδα, παγκρεατίτιδα) ή αναπτύσσουν κακοήθη νοσήματα (π.χ. ηπάτωμα), με αποτέλεσμα να συμμετέχει και μηχανισμός χρονίας νόσου.
- Η αιθανόλη επίσης εμφανίζει άμεση κατασταλτική δράση στο μυελό, τόσο *in vitro*, όσο και *in vivo*. Η δράση αυτή εκδηλώνεται με εμφάνιση κενοτοπίων στους προερυθροβλάστες και μακροκυττάρωση και έχει ως συνέπεια υποπλαστικού τύπου ερυθροποίηση.

Εκτός από τους παραπάνω τρεις μηχανισμούς, που οδηγούν σε υποπλαστικού τύπου ερυθροποίηση, η κατάχρηση της αλκοόλης οδηγεί σε μη αποδοτικού τύπου ερυθροποίηση, δηλαδή στην εμφάνιση στο μυελό υπερπλασίας της ερυθράς σειράς με παθολογική μορφολογία και ελαττωμένη απόδοση ερυθρών στο αίμα. Τα αίτια της διαταραχής αυτού του τύπου είναι:

- Η ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, η οποία είναι πολύ συχνή στα αλκοολικά άτομα και η οποία είναι πολυπαραγοντική (Πίνακας 8). Συντρέχουν λόγοι διαιτητικοί (έλλειψη από τη διατροφή τροφών πλούσιων σε φυλλικό ή καταστροφή του από τον τρόπο παρασκευής τους), αλλά και κακής εντερικής απορρόφησης και κατάργησης του εντεροηπατικού κύκλου του φυλλικού, που οφείλονται στην επίδραση του οινοπνεύματος.

- Το αλκοόλ μπορεί να προκαλέσει *σιδηροβλαστική αναιμία*, που μπορεί να οφείλεται σε άμεση τοξική δράση του αλκοόλ στο μεταβολισμό των μιτοχονδρίων, σε ελαττωματική σύνθεση της αίμης ή σε διαταραχή του μεταβολισμού της βιταμίνης B₆. Το κυριότερο διαγνωστικό στοιχείο είναι η παρουσία δακτυλιοειδών σιδηροβλαστών στο μυελό των οστών, που οφείλεται σε άθροιση σιδήρου στα μιτοχόνδρια.
- Η έλλειψη B₁₂, που είναι μεν σπάνια, μπορεί όμως να παρατηρηθεί σε περιπτώσεις παγκρεατικής ανεπάρκειας ή δευτεροπαθούς δυσαπορρόφησης της βιταμίνης B₁₂, που είναι συνέπεια της βλαπτικής επίδρασης στο έντερο από την έλλειψη του φυλλικού.

Πίνακας 8. Επίδραση της αιθανόλης στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος. Ανατύπωση από: Σεϊτανίδης και Χριστάκης, 1991 σελ:31

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Ελαττωμένη πρόσληψη με την τροφή 2. Ελαττωμένη πρόσληψη από το έντερο 3. Διαταραχή του ενδοκυττάριου μεταβολισμού Αναστολή των ενζύμων Ανώμαλη σύνθεση πολυγλουταμινικών 4. Διαταραχή της χρησιμοποίησης των αποθηκών Αναστολή του εντεροηπατικού κύκλου του φυλλικού 5. Αυξημένη απέκκριση από τα ούρα. |
|---|

Αναιμία, όμως, στα αλκοολικά άτομα μπορεί να προκληθεί και από αυξημένη καταστροφή ερυθρών αιμοσφαιρίων, είτε λόγω υπερσπληνισμού από συνυπάρχουσα ηπατική ανεπάρκεια, είτε από την εμφάνιση *συνδρόμου Zieve* (αιμόλυση, υπερλιπιδαιμία, ίκτερος, λιπώδης διήθηση του ήπατος από κατάχρηση οινοπνεύματος) (Σεϊτανίδης και Χριστάκης, 1991). Το σύνδρομο Zieve, περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1958, σε μεσήλικες άνδρες, χρόνιους αλκοολικούς, με λιπώδες ήπαρ και βαριά υπερλιπιδαιμία. Αν και είναι σπάνιο, βελτιώνεται με την αποχή από το αλκοόλ. Αυτό έρχεται σε αντίθεση με την αιμολυτική αναιμία, η οποία τείνει να συνδέεται με προχωρημένη αλκοολική κίρρωση, μπορεί όμως να εμφανιστεί και σε άλλα είδη κίρρωσης (Stewart and Day, 2007).

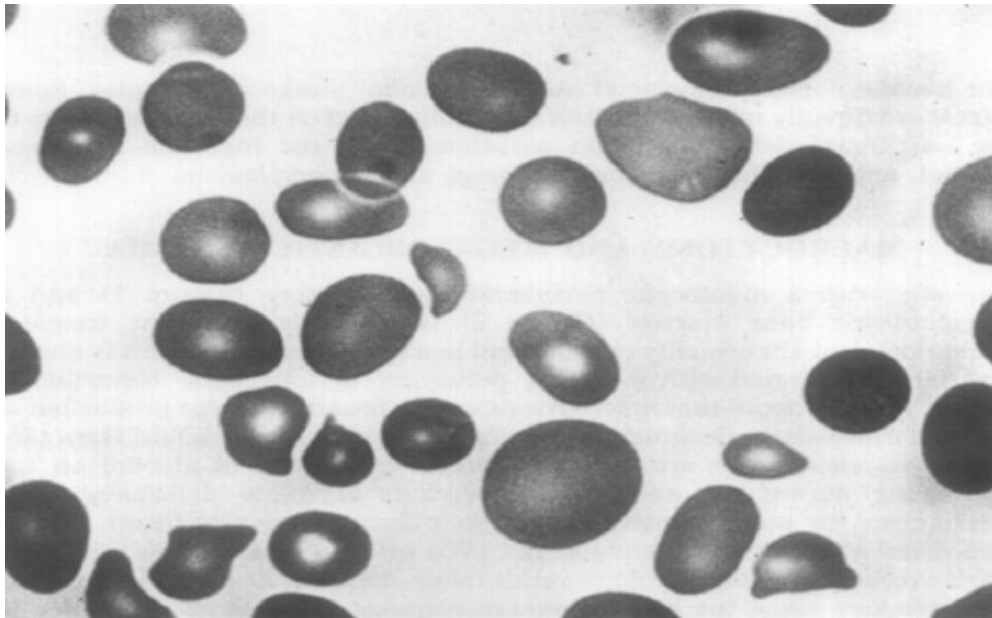
1.2.1 ΜΑΚΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΚΑΙ ΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Αναιμία με μακροκυτταρική εικόνα στο περιφερικό αίμα (Εικόνα 4) και μεγαλοβλαστικός μυελός (Εικόνα 5) είναι πιθανόν η πιο συχνή αιματολογική διαταραχή στους αλκοολικούς ασθενείς. Αυτό είναι σχεδόν πάντα συνδεδεμένο με την ανεπάρκεια φυλλικού οξέος. Παρά όλα αυτά υπάρχουν επαρκή στοιχεία πως η μακροκυττάρωση μπορεί να βρεθεί σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών, των οποίων η καθημερινή κατανάλωση αλκοόλ είναι 80gr ή περισσότερο. Φαίνεται ότι αυτές οι ερυθροκυτταρικές αλλαγές οφείλονται σε μια άμεση τοξική επίδραση του αλκοόλ και είναι ανεξάρτητες από την ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος. Ο εν λόγω μηχανισμός της μακροκυττάρωσης φαίνεται να διαδραματίζει έναν πιο σημαντικό ρόλο στην αλκοολικούς που λαμβάνουν επαρκή διατροφή (Wu et al, 1975).

Αν και διατροφικές ελλείψεις σε φυλλικό οξύ φαίνεται να είναι αναγκαίες για την ανάπτυξη μεγαλοβλαστικής αναιμίας, οι Sullivan και Herbert (1964), έδειξαν ότι όταν αλκοόλ χορηγήθηκε σε ασθενείς με ανεπάρκεια σε φυλλικό οξύ και μεγαλοβλαστική αναιμία απέτυχαν να ανταποκριθούν σε μικρές δόσεις φυλλικού οξέος και η αναμενόμενη δικτυοερυθροκυττάρωση και η επαναφορά του μυελού σε νορμοβλαστική κατάσταση δεν συνέβη. Εάν, ωστόσο, μεγαλύτερες δόσεις φυλλικού οξέος είχαν δοθεί, η κατασταλτική επίδραση της αλκοόλης θα μπορούσε να ξεπεραστεί. Επίσης, έδειξαν ότι ο μυελός που είχε γίνει νορμοβλαστικός, μετά τη χορήγηση φυλλικού οξέος, μπορούσε να επανέλθει στη μεγαλοβλαστική κατάσταση, από το αλκοόλ .

Το αλκοόλ σημειώθηκε επίσης να μειώνει παροδικά τον αριθμό των λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων. Η αιμοποιητική απάντηση του φυλλικού οξέος, είτε στοματικώς, είτε παρεντερικώς θα μπορούσε να εμποδιστεί από το αλκοόλ, υποδεικνύοντας ότι η δυσαπορρόφηση του φυλλικού οξέος δεν ήταν ο περιοριστικός παράγοντας για την πρόληψη της αιμοποιητικής απάντησης. Δυσαπορρόφηση του φυλλικού οξέος σε αλκοολικούς μπορεί επίσης να εμφανιστεί, αλλά είναι συζητήσιμο το κατά πόσο αυτό οφείλεται στην επίδραση του αλκοόλ ή στην ανεπάρκεια του φυλλικού οξέος. Μια χαμηλή πρόσληψη πρωτεϊνών και

φυλλικού οξέος σε αλκοολικούς έχει αποδειχθεί ότι παράγουν μορφολογικές και λειτουργικές ανωμαλίες του εντέρου (Hermos et al, 1972, Gyr, Wolf και Felsenfield, 1974).



Εικόνα 4. Περιφερικό αίμα με μακροκυττάρωση λόγω ανεπάρκειας φυλλικού οξέος στον αλκοολισμό. Ανατύπωση από: Cumming R.L.C and Goldberg .A,1978.

Τα επίπεδα ορού φυλλικού οξέος είναι σχεδόν πάντα χαμηλά, όταν ο μυελός είναι μεγαλοβλαστικός, παρόλο, που τέτοιες αλλαγές έχουν παρατηρηθεί σε αλκοολικούς με φυσιολογικό ορό (Sullivan και Herbert, 1964, Hines, 1969, Eichner et al, 1972, Wu et al, 1975). Τα επίπεδα του φυλλικού οξέος μπορούν επίσης να είναι χαμηλά για αρκετές εβδομάδες ή μήνες πριν οι μακροκυτταρικές αλλαγές γίνουν φανερές στο περιφερικό αίμα. Μια καλή συσχέτιση μεταξύ του ορού, ερυθρών και των επιπέδων φυλλικού οξέος στο ήπαρ σε αλκοολικούς έχει αποδειχθεί από τους Leevy et al (1965) και Wu et al (1975). Δεν υπάρχει συσχετισμός ανάμεσα στην έκταση της ηπατικής βλάβης και το περιεχόμενο φυλλικό οξύ.

Οι Eichner και Hillman (1973) και Paine, Eichner και Dickson (1973) έδειξαν επίσης ότι η έγχυση αιθανόλης σε ιδιώτες με ελλιπή διαίτα σε φυλλικό οξύ, προκάλεσε μια εντυπωσιακή και αναστρέψιμη μείωση του φυλλικού οξέος στον ορό που πιστεύεται ότι οφείλεται σε

ένα μπλοκ απελευθέρωσης φυλλικού οξέος του μεθυλίου από τις ηπατικές αποθήκες.

Σε πολλούς αλκοολικούς η παύση της κατάποσης αλκοόλ και η αποκατάσταση μιας κανονικής διατροφής φαίνεται να προκαλεί την δικτυοερυθροκυττάρωση και την επιστροφή του μυελού σε νορμοπλαστική κατάσταση (Wintrobe and Schumaker, 1933, Jandl, 1955)



Εικόνα 5. Μεγαλοβλαστικός μυελός. Ανατύπωση από: Cumming R.L.C and Goldberg. A,1978.

1.2.2 ΜΑΚΡΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ ΧΩΡΙΣ ΜΥΕΛΟΜΕΓΑΛΟΒΛΑΣΤΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ

Τα μακροκυτταρικά ερυθρά αιμοσφαίρια παρατηρούνται συχνά στο περιφερικό αίμα πολλών ασθενών με αλκοολική κίρρωση αλλά και άλλες μορφές ηπατικής νόσου. Αυτή ήταν η πρώτη περιγραφή από τον Bingham το 1959, ως «λεπτή» μακροκυττάρωση, δεδομένου ότι το κύτταρο έχει αυξηθεί σε διάμετρο, δηλαδή έχει υψηλό μέσο όγκο κυττάρων (MCV), αλλά όχι αυξημένη αιμοσφαιρίνη (MCH). Αυτά τα «λεπτά» μακροκύτταρα έχουν αυξημένο χώρο στη μεμβράνη επιφανείας και δείχνουν αυξημένη αντίσταση στην οσμωτική λύση. Περαιτέρω μελέτες σχετικά με αυτό το είδος κυττάρων έγιναν από τους Nerrhout

(1968) και Werre et al (1970) που έδειξαν ότι οι μεμβράνες περιείχαν αυξημένη ποσότητα φωσφολιπιδίων και χοληστερόλης. Οι συγγραφείς επίσης, έδειξαν ότι φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια που μεταγγίστηκαν σε ασθενή με ηπατική κίρρωση απέκτησαν αυτές τις ανωμαλίες.

1.2.3 ΑΛΛΕΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΕΣ ΑΝΩΜΑΛΙΕΣ

1.2.4 ΣΤΟΧΟΚΥΤΤΑΡΑ

Τα στοχοκύτταρα συχνά βρίσκονται στο περιφερικό αίμα των επιχρισμάτων ασθενών με ηπατική κίρρωση και πιο συχνά όταν ο ασθενής έχει ίκτερο. Τα κύτταρα αυτά συχνά εξαφανίζονται από την κυκλοφορία κατά την υποχώρηση του ικτέρου. Καταδεικνύουν, επίσης, αυξημένη ωσμωτική αντίσταση και το φαινόμενο αυτό αποκτάται από τα φυσιολογικά κύτταρα που μεταγγίστηκαν σε τέτοιους ασθενείς. Αύξηση σε χολικά άλατα στο αίμα διαταράσσει την ισορροπία ανάμεσα στην ερυθροκυτταρική μεμβράνη και το πλάσμα, με επακόλουθη αύξηση της περιεκτικότητας σε χοληστερόλη της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης (Cooper και Jandl, 1969). Η έκθεση των ερυθροκυττάρων μόνο στη συσσώρευση χοληστερόλης επηρεάζει τη μεμβρανική σταθερότητα αλλά και η προσθήκη άλλων μεταβολιτών όπως λιθοχολικό οξύ προκαλεί αιμόλυση (Cooper et al, 1969). Η μείωση στον ορό των επιπέδων του ενζύμου χοληστερόλη ακυλτρανσφεράση μπορεί να είναι ένας επιπλέον παράγοντας για την παραγωγή των στοχοκυττάρων (Cooper, 1970).

1.2.5 ΑΚΑΝΘΟΚΥΤΤΑΡΑ

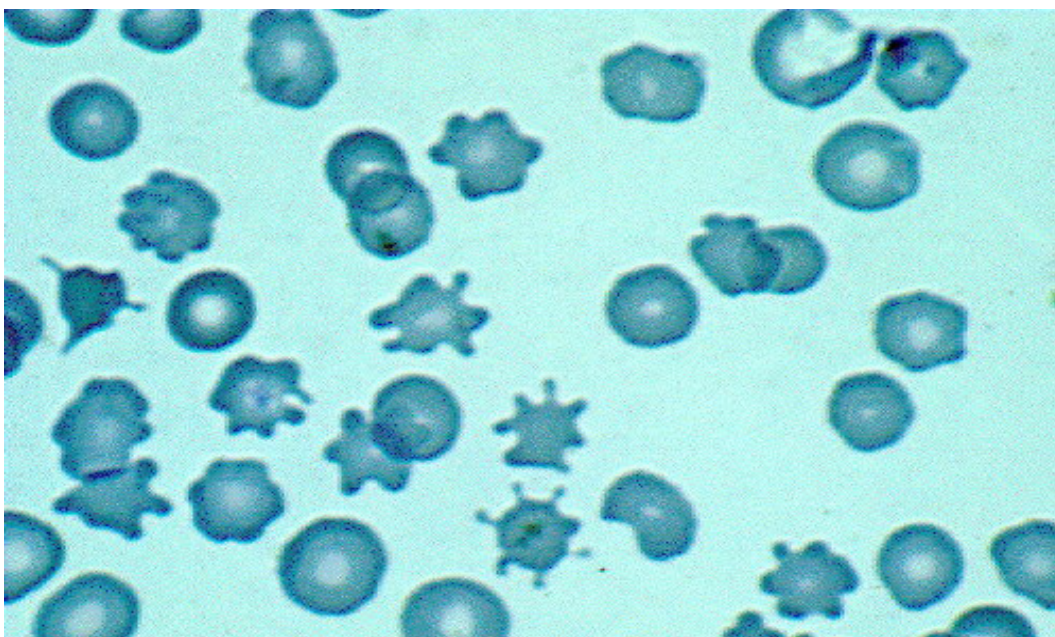
Μια άλλη διαταραχή που μπορεί να επιφέρει η αιθανόλη στα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι η ακανθοκυττάρωση που ως αποτέλεσμα έχει την αιμολυτική αναιμία (Σειτανίδης και Χριστάκης, 1991). Τα ακανθοκύτταρα περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1964, σε νεαρό άνδρα με σοβαρή αλκοολική κίρρωση που χαρακτηριζόταν από υπερσπληνισμό και αιμολυτική αναιμία. Το 80% των περιφερειακών ερυθροκυττάρων του ήταν ακανθοκύτταρα και τους δόθηκε η ονομασία «spur-cells». Σε αυτόν τον ασθενή τα αυτόλογα και ετερόλογα ερυθρά αιμοσφαίρια είχαν σύντομη επιβίωση. Ο ορός του μετέτρεπε τα φυσιολογικά κύτταρα σε ακανθοκύτταρα, αφήνοντας να εννοηθεί ότι άγνωστος παράγοντας του

πλάσματος προκαλούσε τον σχηματισμό των ακανθοκυττάρων. Το 1966 περιγράφηκε και δεύτερος ασθενής με αιμολυτική αναιμία (spur-cell anemia) και σοβαρή αλκοολική κίρρωση. Παρά το γεγονός ότι φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια κάποιου δότη δόθηκαν στον συγκεκριμένο ασθενή, δεν μετατράπηκαν σε ακανθοκύτταρα, επισημαίνεται όμως ότι τα ερυθρά αιμοσφαίρια του δότη επέζησαν μόνο τέσσερις μέρες. Επίσης σε έρευνα που έγινε, ακανθοκύτταρα παρατηρήθηκαν στο 10% του περιφερικού επιχρίσματος 103 ασθενών, που διαγνώστηκαν με αλκοολική ηπατοπάθεια (Eichner, 1973).

Γενικά, όταν η ηπατοκυτταρική βλάβη είναι πολύ σοβαρή πιθανά να παρουσιαστεί έντονη ακανθοκυττάρωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Στην περίπτωση αυτή υπάρχει μια εκσεσημασμένη αύξηση της μη εστεροποιημένης χοληστερόλης σε σχέση με τα φωσφολιπίδια της μεμβράνης. Αρχικά η διαταραχή της μεμβράνης και η εμφάνιση προσεκβολών των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι αναστρέψιμη. Επανεπιλημμένες, όμως δίοδοι αυτών των ερυθρών αιμοσφαιρίων, τα οποία έχουν παθολογικό σχήμα και υφή μεμβράνης, από το σπλήνα οδηγούν σε απόσπαση τμημάτων της μεμβράνης, που είναι πλούσια σε χοληστερόλη και σε σχηματισμό του κλασσικού ακανθοκυττάρου.

Το ακανθοκύτταρο (Εικόνα 6) είναι ένα κύτταρο δύσκαμπτο, με ασύμμετρες προσεκβολές, που δε μπορεί να επανέλθει στο φυσιολογικό του σχήμα. Όταν συμβεί αυτό ο χρόνος ζωής των ερυθροκυττάρων είναι σαφώς ελαττωμένος- συμβάλλει σε αυτό και ο σχεδόν κατά κανόνα συνυπάρχων υπερσπληνισμός- με αποτέλεσμα την εμφάνιση αιμολυτικής αναιμίας. Η ανάπτυξη αιμολυτικής αναιμίας ακανθοκυτταρικού τύπου σε ασθενή με κίρρωση του ήπατος θεωρείται ενδεικτική πολύ προχωρημένης ηπατικής βλάβης και συνήθως προδικάζει πολύ μικρό προσδόκιμο επιβίωσης.

Υπάρχει, τέλος, και μια άλλη μορφολογική διαταραχή των ερυθρών, τα ονομαζόμενα «λεπτά μακροκύτταρα», κύτταρα δηλαδή που εμφανίζουν αύξηση της διαμέτρου, ενώ ο μέσος όγκος τους (MCV) είναι φυσιολογικός. Η παρουσία τέτοιων κυττάρων δεν αποδίδεται σε συνυπάρχουσα έλλειψη φυλλικού οξέος και βιταμίνης B₁₂ και η παθογένεια του σχηματισμού τους δεν είναι γνωστή (Σειτανίδης και Χριστάκης, 1991).



Εικόνα 6. Επίχρισμα αίματος που δείχνει ακανθοκύτταρα. Ανατύπωση από: Cumming R.LC and Goldberg A. (1978), p:451

1.2.6 ΑΙΜΟΛΥΣΗ ΣΤΗΝ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ

Παρά το γεγονός ότι μπορεί εύκολα να γίνει κατανοητό ότι ο υπερσπληνισμός συνοδευόμενος από πυλαία υπέρταση μπορεί να προκαλέσει αιμόλυση, υπάρχουν, λίγοι κατανοητοί μηχανισμοί που προκαλούν μια συντομευμένη επιβίωση των ερυθρών κυττάρων στους αλκοολικούς ασθενείς. Υπάρχει σημαντική ποικιλομορφία ως προς το βαθμό αιμόλυσης σε ασθενείς με ηπατική κίρρωση (Subhiyah και AI-Hindawi, 1967).

Αναιμία, μπορεί ή δεν μπορεί να είναι παρούσα και αυτό εξαρτάται από την έκταση της αποκατάστασης του μυελού. Η δοκιμή Coombs είναι συνήθως αρνητική, εκτός από τη περίπτωση που προκλήθηκε αιμολυτική αναιμία η οποία έχει αναφερθεί και σε περιπτώσεις χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας (Dacie, 1967). Ο μηχανισμός των χαμηλού βαθμού αιμολυτικών καταστάσεων είναι ακόμα αβέβαιος.

Όπως προαναφέρθηκε, η παρουσία της ακανθοκυττάρωσης μπορεί να περιορίσει την επιβίωση των ερυθροκυττάρων, υποδεικνύοντας ότι ενδοκυτταρικά στοιχεία μπορεί να είναι παρόντα, αλλά από τα φυσιολογικά κύτταρα του δότη έχει μειωθεί η διάρκεια

ζωής. Στους κίρρωτικούς ασθενείς φαίνεται ότι ένας επιπλέον-κυτταρικός παράγοντας μπορεί επίσης να λειτουργεί (Jandl, 1955).

Ο Zieve (1958) περιέγραψε ένα σύνδρομο μετά από υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ σε ασθενείς με αλκοολικό λιπώδες ήπαρ ή κίρρωση που παρουσιάζεται με οξεία αιμόλυση, ίκτερο και την αύξηση των λιπιδίων του ορού και χοληστερόλης. Οι Westerman, Balcerzak και Heinle (1968), ανέλυσαν τα λιπίδια των ερυθροκυττάρων κατά τη διάρκεια της οξείας φάσης του συνδρόμου Zieve και έδειξαν ότι η συνολική χοληστερόλη και τα κλάσματά των φωσφολιπιδίων αυξήθηκαν. Συνδυαζόμενες αυτές οι αλλαγές φαίνεται να υπήρξε μια μείωση των ωσμωτικής ευθραυστότητας των ερυθροκυττάρων. Έδειξαν επίσης ότι ο βαθμός μείωσης της επιβίωσης των ερυθροκυττάρων θα μπορούσε να συσχετιστεί με το μέγεθος της αύξησης των λιπιδίων των ερυθροκυττάρων. Ο Eichner (1973) επανεξέτασε την έννοια του συνδρόμου Zieve και πρότεινε ότι τα αποδεικτικά στοιχεία για την οξεία αιμολυτική αναιμία σε πολλές από τις περιπτώσεις που αναφέρθηκαν ήταν διαφορετική.

1.2.7 Άλλες αιτίες αναιμίας

1.2.7.1 Έλλειψη σιδήρου

Η σιδηροπενική αναιμία μπορεί να συνοδεύει συχνά την αναιμία της ηπατικής νόσου (Kimber et al, 1965). Αυτή μπορεί να είναι πολυπαραγοντική και συνδεδεμένη με το αλκοόλ, μαζί με κακή διατροφική πρόσληψη, ή χρόνια γαστρεντερική απώλεια αίματος είτε από το πεπτικό έλκος ή από τον οισοφάγο ή της γαστρικούς κισσούς. (Eichner et al, 1972).

1.2.7.2 Αιμοδιαλυση

Όταν η ηπατική κίρρωση είναι παρούσα σε αλκοολικούς υπάρχει συχνά μια αύξηση του όγκου του πλάσματος που οδηγεί σε μια προφανή αναιμία. Αιματολογικές μελέτες έχουν καταδείξει μια φυσιολογική ερυθροκυτταρική μάζα σε ορισμένες περιπτώσεις (Hall, 1960) και μια μειωμένη ερυθροκυτταρική μάζα σε άλλες (Lieberman και Reynolds, 1967).

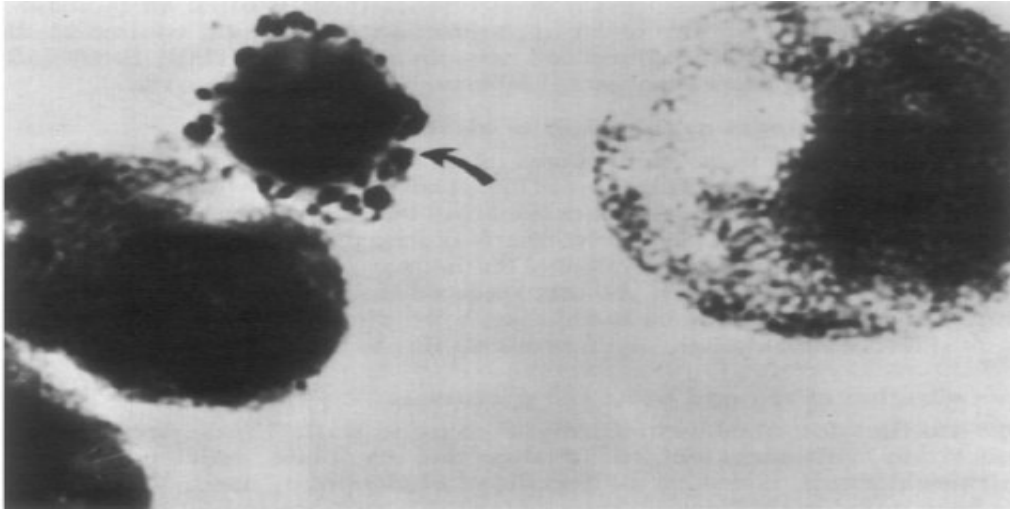
1.2.7.3 ΟΣΤΕΟΜΥΕΛΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΩΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΤΟΥ ΑΛΚΟΟΛ

Πιθανότατα υπάρχουν τρία κύρια στάδια στην ανάπτυξη της αλκοολικής αναιμίας (Eichner και Hillman, 1971). Η πρώτη, είναι η «διαιτητική» φάση κατά την οποία ο ορός και τα ερυθροκυτταρικά επίπεδα φυλλικού οξέος μειώνονται, αλλά χωρίς αναιμία ή μυελικές αλλαγές. Δεύτερον, υπάρχει η μεγαλοβλαστική μετατροπή η οποία μπορεί να αρχίσει ως άμεση επίδραση του αλκοόλ στο μυελό, αν και αργότερα αυτό μπορεί να οφείλεται σε ανεπάρκεια φυλλικού οξέος. Η τρίτη φάση είναι η ανάπτυξη μιας σιδηροβλαστικής αλλαγής, πάλι κατά πάσα πιθανότητα οφείλεται στην άμεση επίδραση του αλκοόλ.

1.2.7.4 ΣΙΔΗΡΟΒΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Οι χρόνιοι αλκοολικοί με διατροφική ανεπάρκεια συχνά διαπιστώνεται ότι έχουν δακτύλιους σιδηροβλαστών (Εικόνα 7) στο μυελό των οστών. Στις Η.Π.Α όπου το αλκοόλ είναι ίσως η συχνότερη αιτία σιδηροβλαστικής αναιμίας, δύο μελέτες που αναφέρθηκαν σιδηροβλάστες μυελού σε ποσοστό των 55 και 31 τοις εκατό στο μυελό των οστών ήταν σε αλκοολικούς που τρέφονταν ανεπαρκώς (Hines, 1969, Eichner και Hillman, 1971).

Τα σωματίδια του Pappenheimer (σιδηροκύτταρα) ,είναι ερυθρά αιμοσφαίρια που περιέχουν κοκκία σιδήρου από την αντίδραση του κυανού της Πρωσίας, βρέθηκαν σε επίχρισμα περιφερικού αίματος (Εικόνα 8) (Eichner et al, 1972). Οι περισσότεροι από τους ασθενείς με σιδηροβλάστική αναιμία δείχνουν επίσης μεγαλοβλαστική αλλαγή από φυλλικό οξύ, αλλά μερικές φορές ο μυελός είναι νορμοβλαστικός. Συνήθως αυτοί οι σιδηροβλάστες εξαφανίζονται από τον μυελό των οστών, κατά την πρώτη εβδομάδα μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, αλλά μπορεί να διαρκέσει και για χρονικό διάστημα 12 ημερών. Στο σιδηροβλαστικό δακτύλιο ,ο σίδηρος βρίσκεται σχεδόν εξ ολοκλήρου στα περιπυρηνικά μιτοχόνδρια (Grasso και Hines, 1969, Hines και Grasso, 1970).



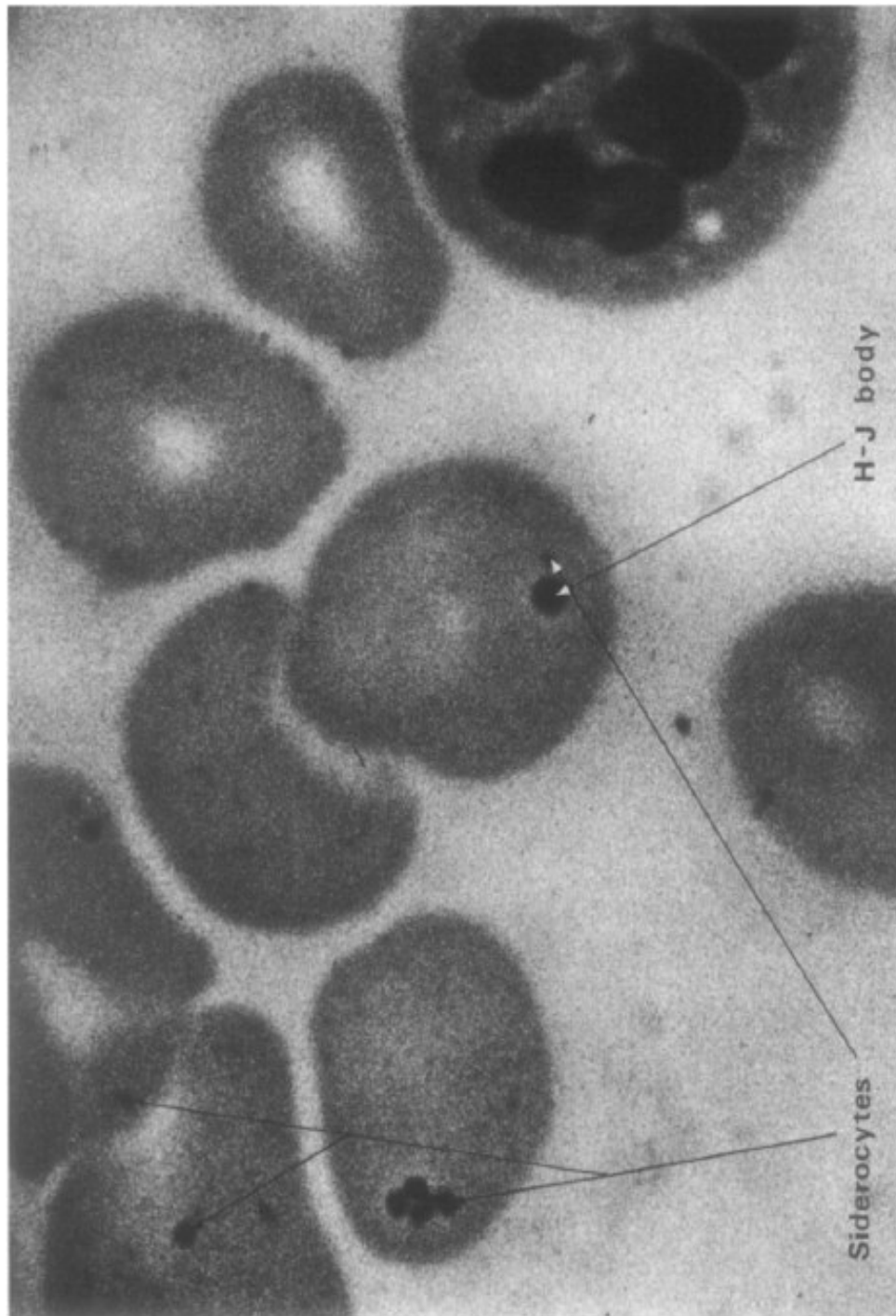
Εικόνα 7. Δακτυλιοειδείς σιδηροβλάστες, λόγω αλκοόλ. Ανατύπωση από: Cumming R.L.C and Goldberg A

Δεδομένου ότι σιδηροβλαστικές αλλαγές έχουν αναφερθεί μόνο σε εκείνους τους αλκοολικούς ασθενείς που υποσιτίζονται, υπάρχει υποψία ότι ένα διατροφικός παράγοντας είναι σημαντικός στην παθογένεση τους. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η βιταμίνη B₆ είναι το πιο πιθανό διατροφικό στοιχείο που λείπει από τη διατροφή των αλκοολικών. Στοιχεία για αυτό παίρνουμε από τους Hines (1969), Hines και Cowan (1970) και Eichner και Hillman (1971) που χορηγήσαν αλκοόλ μαζί με δίαιτα φτωχή σε βιταμίνη B₆ και φυλλικό οξύ. Ορισμένοι από αυτούς τους εθελοντές ανέπτυξαν σιδηροβλαστικές αλλαγές στο μυελό των οστών οι οποίες επανήλθαν στο φυσιολογικό μετά την χορήγηση μόνο βιταμίνης B₆ παρά τη συνεχιζόμενη χρήση αλκοόλ. Οι Eichner και Hillman (1971), κατέδειξαν επίσης στοιχεία έλλειψης συνενζύμων της βιταμίνης B₆ σε εθελοντές.

Το φυλλικό οξύ δεν φαίνεται να είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την παραγωγή σιδηροβλαστικής αναιμίας και, μάλιστα, σε εθελοντές στους οποίους οι σιδηροβλαστικές αλλαγές προκαλούνται πειραματικά, δεν ανταποκρίνονται στη χορήγηση φολικού οξέος (Hines και Cowan, 1970).

Ο μηχανισμός για την σιδηροβλαστική αναιμία από αλκοόλ, μπορεί να σχετίζεται με τη βιταμίνη B₆ – που εξαρτάται από τη σύνθεση της ALA συνθετάσης, ένα περιοριστικό ένζυμο της βιοσυνθετικής οδού της αίμης, το οποίο χρησιμεύει στην επιτάχυνση

της υδρόλυσης των φωσφορικών της πυριδοξάλης(βιταμίνης B6) από την ακεταλδεύδη, ένα προϊόν του καταβολισμού του αλκοόλ (Lumerg και Li, 1974).



Εικόνα 8. Περιφερικό αίμα, βαμμένο με τη μέθοδο της χρώσης Perl από αλκοολικό άτομο με μεγαλοβλαστικό και σιδηροβλαστικό μυελό των οστών. Φαίνονται σωμάτια Howell-Jolly και σιδηροκύτταρα. Ανατύπωση από: Cumming R.L.C and Goldberg A.

1.3 ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ

Όσον αφορά τα λευκά αιμοσφαίρια, έχει παρατηρηθεί μετά από έρευνες, λευκοπενία σε αλκοολικούς με κίρρωση του ήπατος και σπληνομεγαλία. Κατά πάσα πιθανότητα, ο μειωμένος αριθμός των λευκοκυττάρων στο αίμα είναι αποτέλεσμα του υπερσπληνισμού.

Λευκοπενία έχει επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με οξεία αλκοολική κίρρωση και βακτηριακή λοίμωξη ή μεγαλοβλαστική αναιμία η οποία οφείλεται σε έλλειψη φυλλικού οξέος και αναπτύσσεται σε ηπατοπαθείς που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ (Yong, 1973). Μελέτες που έγιναν από τους Beard και Knott(1966), έδειξαν ότι η καθημερινή χορήγηση αλκοόλ σε σκύλους, με δόση 2-4 g/kg, μειώνει τα λευκοκύτταρα στο αίμα και τον αριθμό των πρόδρομων μυελογενών ουσιών του μυελού μετά από μια περίοδο 2-5 εβδομάδες.

Οι Mc Farland και Libre (1963) αναφέρουν μειωμένο αποθεματικό κοκκιοκυττάρων του μυελού, παρά το φυσιολογικό αριθμό των λευκοκυττάρων του αίματος, σε μια ομάδα χρόνιων αλκοολικών χωρίς άλλες ασθένειες. Επίσης οι ίδιοι ερευνητές μελέτησαν τη μη φυσιολογική λευκοκυτταρική αντίδραση σε 10 σοβαρά αλκοολικούς ασθενείς, με 11 περιόδους βακτηριακής πνευμονίας και μία περίπτωση οστεομυελίτιδας με σηψαιμία. Η λειτουργία του ήπατος σε γενικές γραμμές ήταν μη φυσιολογική και οι βιοψίες ήπατος σε τρεις ασθενείς αποκαλύπτουν λιπώδη αλλαγή. Κανένας ασθενής δεν είχε σπληνομεγαλία. Στο ήμισυ των ασθενών ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων ήταν κανονικός ενώ λευκοπενία αναπτύχθηκε τις επόμενες μία με δύο μέρες. Οι υπόλοιποι είχαν σοβαρή λευκοπενία. Η διαφορά αυτή φαίνεται να συνδέεται με τη διάρκεια της λοίμωξης. Ο χαμηλότερος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων ήταν 200/μl , με την ελάχιστη μέση τιμή να είναι 1,700/μl. Η διάρκεια της λευκοπενίας ήταν 2-4 ημέρες, ενώ σε μερικούς ασθενείς υπήρχε λευκοκυττάρωση μεταξύ 5-10 ημερών μετά από χρησιμοποίηση αλκοόλ .Η κοκκιοκυτταρική σειρά αποτελούνταν σχεδόν εξ ολοκλήρου από προμυελοκύτταρα και μυελοκύτταρα, τα οποία ήταν γενικά μακροκυτταρικά. Ο μυελός απέκτησε 2 ημέρες αργότερα αξιοσημείωτη ανάκαμψη των κοκκιοκυτταρικών στοιχείων και ώριμα ουδετερόφιλα.

Σε άλλη μελέτη από τους ίδιους ερευνητές , λοβώδους πνευμονίας και αλκοολισμού, από τους 37 ασθενείς το 70% ήταν αλκοολικοί. Από τους ασθενείς στους οποίους ελήφθησαν μετρήσεις λευκοκυττάρων το 18% είχε λευκοπενία.

Οι Johnson et al.(1969) μελέτησαν την επίδραση της ενδοφλέβιας χορήγησης αιθανόλης σχετικά με την κανονική βακτηριοκτόνο δράση του ανθρώπινου ορού από gram αρνητικά βακτήρια. Σε καθέναν από τους 12 υγιείς εθελοντές δόθηκε 1 ώρα έγχυσης αιθανόλης. Παρατηρήθηκε μειωμένη βακτηριοκτόνο δράση εναντίον ενός στελέχους του *Escherichia coli* και ενός στελέχους της *H. Influenzae*.

Το 1970,οι Brayton et al. μελέτησαν την κινητοποίηση των λευκοκυττάρων, την φαγοκυττάρωση και την ενδοκυττάρια βακτηριακή θανάτωση σε υγιείς εθελοντές που λαμβάνουν αιθανόλη είτε ενδοφλεβίως ή από του στόματος. Οι ασθενείς που λαμβάνουν ενδοφλέβια ή από του στόματος αλκοόλ είχαν τη πιο μειωμένη κινητοποίηση λευκοκυττάρων, εκτός από τους ασθενείς σε φάση σοκ. Η πιο μειωμένη κινητοποίηση έγινε δύο ώρες μετά το αλκοόλ, όταν τα επίπεδα αλκοόλ στο αίμα ήταν τα υψηλότερα. Τα λευκοκύτταρα που λαμβάνονται μία ώρα μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης του οινοπνεύματος δεν έδειξαν ανωμαλίες στην φαγοκυττάρωση. Ομοίως, το αλκοόλ in vitro δεν παρεμπόδισε την φαγοκυττάρωση ή τον ενδοκυττάριο θάνατο.

Οι Lindlenbaum και Handove το (1968), παρατήρησαν επαναλαμβανόμενα επεισόδια λευκοπενίας. Από τα εννέα επεισόδια που μελέτησαν τα οχτώ σχετίζονται με θρομβοπενία. Ο αριθμός των ώριμων ουδετερόφιλων και κοκκιοκυττάρων ήταν μειωμένος. Ο μειωμένος αριθμός των λευκοκυττάρων, των κοκκιοκυττάρων και των αιμοπεταλίων επέστρεψαν στα φυσιολογικά επίπεδα χωρίς ειδική θεραπεία εκτός από την αποχή από το αλκοόλ και κανονική διατροφή.

Οι χρόνια αλκοολικοί είναι πιο επιρρεπής σε διάφορες μολύνσεις, κακοήθειες και βακτηριακές λοιμώξεις. Αυτή η ευαισθησία αποδίδεται στην μειωμένη φαγοκυτταρική λειτουργία των

ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων. Επομένως η χρόνια ή ακόμα και η οξεία κατανάλωση αλκοόλης μπορεί να μεταβάλλει την ικανότητα του οργανισμού να επάγει ανοσολογική απάντηση (Stewart και Day,2007).

1.4 ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ

Η αιθανόλη εμφανίζει βλαπτική επίδραση στη θρομβοποίηση, προκαλώντας ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές αιμοπεταλίων. Η θρομβοπενία οφείλεται κατά κύριο λόγο σε ελαττωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων από το μυελό ως συνέπεια δράσης της αιθανόλης, ενώ η συνύπαρξη σοβαρής ηπατικής νόσου με τον υπερσπληνισμό και την ανάπτυξη μερικές φορές διάχυτης ενδαγγειακής πήξης μπορεί να συμμετέχουν.

Υπάρχουν, όμως, συχνά και ποιοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων, που εκδηλώνονται μορφολογικά με την εμφάνιση αιμοπεταλίων μεγάλου μεγέθους, που στην εξέταση στο ηλεκτρονικό μικροσκόπιο εμφανίζουν διαταραχές των μικροσωληναρίων και των κοκκίων. Επίσης έχει αναφερθεί ελαττωματική απάντηση στη δράση των συγκολλητινογόνων παραγόντων και παράταση του χρόνου ροής. Τα άτομα αυτά είναι επίσης περισσότερο επιρρεπή στην αντιαιμοπεταλιακή δράση της ασπιρίνης και επομένως σε αιμορραγικές επιπλοκές.

Η θρομβοπενία είναι συνήθως απότοκος του υπερσπληνισμού, ο οποίος προκαλεί παγίδευση των αιμοπεταλίων στο σπλήνα, χωρίς να ελαττώνει το χρόνο επιβίωσης. Στις περιπτώσεις εκείνες, στις οποίες παρατηρείται ελάττωση της επιβίωσης των αιμοπεταλίων, αυτό μπορεί να οφείλεται σε ανάπτυξη μηχανισμού ΔΕΠ (Διάχυτης Ενδαγγειακής Πήξης)ή σε προσκόλλησή τους στη ανώμαλη ηπατική μικροκυκλοφορία. Τέλος, σε ορισμένα ηπατικά νοσήματα έχει διαπιστωθεί αύξηση των ανοσοσφαιρινών στα αιμοπετάλια, που μερικές φορές συνοδεύεται και από υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων. Στις περιπτώσεις αυτές η ελάττωση του χρόνου ζωής των αιμοπεταλίων έχει και ανοσολογικό στοιχείο και αυτό ίσως εξηγεί μερικώς την παρατηρούμενη έλλειψη συσχέτισης ανάμεσα στο

μέγεθος του σπλήνα και του βαθμού της θρομβοπενίας σε ασθενείς με ηπατική νόσο.

Η ανάπτυξη πάντως θρομβοπενίας σε ηπατική ανεπάρκεια εξαρτάται σημαντικά και από την ικανότητα του μυελού των οστών να αντιρροπήσει την αυξημένη καταστροφή τους. Σε μια μελέτη βρέθηκε, ότι παρά την αποδεδειγμένη παγίδευση των αιμοπεταλίων και την ανοσολογικού τύπου αυξημένη καταστροφή τους στο σπλήνα, οι ασθενείς διατηρούσαν φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων, λόγω αυξήσεως στο διπλάσιο της παραγωγής τους στο μυελό των οστών.

Ποιοτικές διαταραχές των αιμοπεταλίων απαντώνται επίσης σε ασθενείς με ηπατική νόσο και το συχνότερο αίτιο, όπως και στο γενικό πληθυσμό, είναι η χρήση φαρμάκων που αναστέλλουν ένα ένζυμο του οργανισμού, την κυκλοοξυγενάση, όπως η ασπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη. Άλλες αιτίες δυσλειτουργίας των αιμοπεταλίων στους ασθενείς αυτούς είναι η δυσινωδογοναιμία δηλαδή η ελάττωση της παραγωγής ινωδογόνου, ή η παραγωγή μη φυσιολογικών μορίων ινωδογόνου, με ελαττωμένη δραστηριότητα και τα κυκλοφορούντα FDPs, που είναι προϊόντα αποδομής του ινώδους / ινωδογόνου και αποτελούν δείκτη ινωδόλυσης και ινωδογονόλυσης, μπορεί να ελαττώσουν την αντίδραση των αιμοπεταλίων στα συγκοιλιτινογόνα ερεθίσματα. Σε όλες τις παραπάνω περιπτώσεις η κύρια εργαστηριακή διαταραχή είναι η παράταση του χρόνου ροής. Η κλινική σημασία τους είναι αβέβαιη, αν και φαίνεται ότι ασθενείς με ηπατική νόσο είναι περισσότερο επιρρεπείς σε αιμορραγικές επιπλοκές από τη χρήση φαρμάκων τύπου ασπιρίνης.

Η θεραπεία της αιμορραγικής διάθεσης στη χρόνια ηπατική ανεπάρκεια είναι εξαιρετικά δύσκολη και αυτό γίνεται αντιληπτό μετά την ανάπτυξη των εξαιρετικά πολύπλοκων μηχανισμών που συμβάλλουν στην παθογένεια της. Η θεραπευτική αντιμετώπιση εξαρτάται βέβαια από την σοβαρότητα και τη φύση των διαταραχών και σε γενικές γραμμές συνίσταται στη χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος (fresh frozen plasma, FFP), στη χορήγηση βιταμίνης K (όπου σπανίως υπάρχει τέτοια ένδειξη) και στις μεταγγίσεις αιμοπεταλίων, όταν υπάρχει σοβαρού βαθμού θρομβοπενία. Είναι γεγονός, ότι η πρόγνωση σε ηπατοπαθείς, που εμφανίζουν συχνές

αιμορραγικές εκδηλώσεις, είναι εξαιρετικά δυσμενής (Σεϊτανίδης και Χριστάκης, 1991).

1.4.1 ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ

Οξεία θρομβοπενία μπορεί να είναι επακόλουθο της υπερβολικής κατανάλωσης αλκοόλ (Lindenbaum και Hargrove, 1968, Cowan και Hines 1971). Η θρομβοκυτταροπενία φαίνεται να οφείλεται σε μια άμεση τοξική επίδραση της αιθανόλης στα μεγακαρυοκύτταρα δεδομένου ότι πολλοί από τους ασθενείς που μελετήθηκαν από πάρα πολλούς συγγραφείς δεν είχαν βρει άλλο παράγοντα ως πιθανή αιτία της θρομβοπενίας. Επιπλέον, όταν αλκοόλ χορηγήθηκε με ασθενείς που λαμβάνουν μια θρεπτική διατροφή, συμπληρώματα βιταμινών και μεγάλες δόσεις φυλλικού οξέος, ακόμα αναπτυσσόταν θρομβοπενία (Lindenbaum και Lieber, 1969).

Κατά παρόμοιο τρόπο όπως στην αναιμία και την ουδετεροπενία, η θρομβοπενία φαίνεται να υποχωρεί σε διάστημα περίπου μίας εβδομάδας με αποχή από το αλκοόλ (MacLeod και Michaels, 1969). Ανάκαμψη της θρομβοκυττάρωσης μετά την απόσυρση από το οινόπνευμα μπορεί να συμβεί σε ασθενείς που έχουν φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων, όταν εισάγονται για πρώτη φορά στο νοσοκομείο (Cowan και Hines, 1971, Lindenbaum και Hargrove, 1968).

Ο αριθμός των μεγακαρυοκυττάρων των χρόνιων αλκοολικών είναι φυσιολογικός ή αυξημένος κατά τη στιγμή της θρομβοπενίας. Η πιθανότητα των μεμονωμένων αλκοολικών να γίνουν θρομβοπενικοί είναι πιθανόν δόσοεξαρτώμενη (Lindenbaum και Lieber, 1969). Οι Ryback και Desforge (1970) έδειξαν μια οξεία παροδική ύφεση των αιμοπεταλίων σε τρία αλκοολικά άτομα, αλλά ο Cowan (1973) απέτυχε να αποδείξει την εν λόγω πτώση. Πολλές ανωμαλίες της λειτουργίας των αιμοπεταλίων έχει αποδειχθεί από τους Haut και Cowan (1974). Αυτές περιλάμβαναν τόσο την πρωτοβάθμια όσο και τη δευτεροβάθμια ομαδοποίηση από το ADP και την αδρεναλίνη, παράταση της περιόδου καθυστέρησης, μια μείωση στο ρυθμό και την έκταση του κολλαγόνου που προκαλείται συγκέντρωση, μειωμένο παράγοντα αιμοπεταλίων 3 διαθεσιμότητα και ανώμαλη απελευθέρωση της αδενίνης των νουκλεοτιδίων.

Κλινικά ο χρόνος αιμορραγίας ήταν επίσης παρατεταμένος. Ενώ αυτά τα ευρήματα ήταν πιο σοβαρά σε αλκοολούχα άτομα που εμφάνισαν θρομβοπενία, επίσης διαπιστώθηκε και σε παρουσία φυσιολογικού αριθμού αιμοπεταλίων. Τα αποδεικτικά στοιχεία ήταν ότι το οινόπνευμα που παράγει άμεσα αυτό το αποτέλεσμα ,πιθανότατα ενεργεί επί της κυτταρικής μεμβράνης, και παρεμβαίνει στη μεγακαρυοκυτταρική παραγωγή των αιμοπεταλίων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Αλεξανδρή Δ.(2007): « Διατροφή και κίρρωση του ήπατος, Διπλωματική εργασία», ΤΕΙ Κρήτης, Τμήμα Διατροφής και Διαιτολογίας.
2. Ράπτης Α.Σ.(1996): « Εσωτερική Παθολογία», Τόμος 3, Εκδόσεις Μ.Γ Παρισιάνου, Αθήνα.
3. Σεϊτανίδης Β.-Χριστάκης Ι.(1991):«Αιματολογικές διαταραχές σε συστηματικά νοσήματα», Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα.
4. Underwood J.C.E(2007):«Γενική και Συστηματική Παθολογική Ανατομική»,Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου Α.Ε, 4η Έκδοση, Αθήνα.
5. David H. Alpers, Chung Owyang, Don H. Powell, Fred E. Silverstein, William L. Hasler, Peter G.Traber, William M. Tierney. (2003): « Εγχειρίδιο Γαστρεντερολογίας Yamada Tadaka», Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης, Αθήνα.
6. Richard Ravel, M.D (1989):«Κλινική Εργαστηριακή» Τεχνική, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, 3η Έκδοση, Αθήνα.
7. Hofman G.G, Bickle J.F, Bouloux P.M.G, Hillen H.F.P, Raptis S.A, Tjen H.S.L.M. (2002): « Ευρωπαϊκό Εγχειρίδιο Εσωτερικής Παθολογίας», Επιστημονικές Εκδόσεις, Α΄ Έκδοση.
8. Adreoli E. Thomas, Carpenter C.J Charles, Plum Fred, Smith H. Lloyd. (1991): « Cecil Essentials of Medicine», Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα.
9. Βόργια Ν.Ι, Λαουτάρη Ν.Π (1991):«Αιματολογία», Αθήνα,1991.
10. Γαρδίκας Κ.Δ,(1986) : «Αιματολογία»
11. Ganong F. William,(1995): «Review of Medical Physiology», Seventeenth edition, Apleton nad Large.
12. Kaufman E. Chris,(1996):«Essentials of pathophysiology», First edition, Little, Brown and Company, Boston, New York, Toronto, London
13. Richard G. Lee, Thomas C. Bithell, Foerster John, Athens W. John, Lukens N. John(1993):«Wintrobe’s Clinical Hematology», Ninth edition, Lea and Febiger, Philadelphia, London
14. Sciffman J. Fred (2000): «Hematologic Pathophysiology», Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia-New York
15. Αποστόλου Μ. (2002): « Εγκυκλοπαίδεια Χρυσή Υγεία της 3^{ης} χιλιετίας», Εκδόσεις Δομική, Αθήνα

16. Παπαγεωργίου Ε. (2004): «Εξαρτήσεις στην ζωή μας», Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα
17. Ντουράκης Π. Σ (2005): «Κλινική Ηπατολογία», Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης, Αθήνα
18. Goldman L.-Beunet J.C (2002): «Νοσολογία 2», Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης, Αθήνα
19. Sullivan, L.W. , Herbert, V. (1964) : «Suppression of heamatopoiesis by ethanol.», Journal of Clinical Investigation, 43, 2048-2062.
20. Stewart F. S , Pay P. C (2007) : «Alcoholic Liver disease»,
21. Wu, A., Chanarin, I., Slavin, G., Levi, A. J (1975) : «Folate deficiency in the alcoholic-its relationship to clinical and haematological abnormalities, liver disease and folate stores.», British Journal of Haematology, 29, 469-478.
22. Hermos, J. A., Adams, W. H., Liu, Y. K., Sullivan, L. W, Trier, J.S. (1972): «Mucosa of the small intestine in folate –deficient alcoholics.», Annals of Internal Medicine, 76,957-965.
23. Hines, J.D.(1969): «Reversible megaloblastic and sideroblastic marrow abnormalities in alcoholic patients.», British Journal of Haematology, 16,87-101.
24. Eichner, E.R., Buchanan, B., Smith, J.W, Hillman, R.S. (1972): «Variations in the hematologic and medical status of alcoholics.», American Journal of Medical Sciences, 263,35-42.
25. Leevy, C. M., Cardi, , L., Frank, O., Gellene R. ,Baker H. (1965): «Incidence and significance of hypovitaminaemia in randomly selected municipal hospital population.», American journal of Clinical Nutrition, 17, 259-271.
26. Eichner, E.R, Hillman, R.S.(1973):«Effect of alcohol on serum folate level.», Journal of Clinical Investigation, 52,584-591.
27. Eichner, E.R, Hillman, R.S.(1971): « The evolution of anemia in alcoholics patients.»,
28. Paine,C.J, Eichner, E.R, Dickson, V. (1973): «Concordance of radioassay and microbiological assay in the study of the ethanol-induced fall in serum folate level.», American Journal of the Medical Sciences,266,134-138.
29. Wintrobe, M.M, Schumaker, H.S. (1933): «The occurrence of macrocytic anemia in association with disorder of the liver together with a consideration

- of the relation of this anemia to pernicious anemia.», *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*, 52, 387.
30. Jandl, J.H. (1955):«Anemia of liver disease: observations on its mechanism.», *Journal of Clinical Investigation*, 34, 390-404.
 31. Bingham,J. (1959):«The macrocytosis of hepatic disease.1. Thin macrocytosis.», *Blood*,14,694-707.
 32. Neerhout, R.C. (1968):«Abnormalities of erythrocyte stromal lipids in hepatic disease.», *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 71, 438-447.
 33. Were, J.M., Helleman, P.W., Verloop, M.C., De Gier, J. (1970):«Causes of macroplasia of erythrocytes in diseases of the liver and billiary tract with special reference to leptocytosis.», *British Journal of Haematology*, 19, 223-235.
 34. Cooper, R.A., Jandl, J.H. (1969): «The selective and conjoint loss of red cell lipids.», *Journal of Clinical Investigation*, 48, 906-916.
 35. Cooper, R.A., Admirand, W.H., Garcia, F., Trey, C., (1969): «The role of lithoholic acid in the pathogenesis of spur cells in hemolytic anemia.», *Journal of Clinical Investigation*, 48, 18a.
 36. Cooper, R.A., (1970): «Lipids of human red cell membranes and variability in disease. », *Seminars in Hematology*, 7, 296-322.
 37. Eichner, E.R (1973): «The hematologic disorders of alcoholism.», *American Journal of Medicine*, 54, 621-630.
 38. Subhiyah, B. W., Al-Hindawi, A.Y. (1967): «Red cell survival and splenic accumulation of radiochromium in liver cirrhosis with splenomegaly.», *British Journal of Hematology*, 13, 773-778.
 39. Dacie, J.V. (1967): «The Haemolytic Anaemias», 2nd edition, Part 3: Secondary or Symptomatic Haemolytic Anaemias.», London: J. &A.Chuchill.
 40. Zieve, L. (1958): «Jaundice, hyperlipaemia and hemolytic anemia: a heretofore unrecognized syndrome associated with alcoholic fatty liver and cirrhosis.», *Annals of Internal Medicine*, 48, 471-496.
 41. Westerman, M. P., Balcerzack, S.P, & Heinle, E.W.Jr, (1968): «Red cell lipids in Zieve's syndrome: their relation to hemolysis and to red cell fragility.», *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 72, 663-668.

42. Kimber, C., Deller, D. J., Ibbotson, R.N & Lander, H. (1965): « The mechanism of anemia in chronic liver disease.», *Quartely Journal of Medicine*, 34, 33-64.
43. Hall, C.A (1960): «Erythrocyte dynamics in liver disease.», *American Journal of Medicine*, 28,541-549.
44. Lieberman,F.L., Reynolds, T.B.(1967): «Ploasma volume in cirrhosis of the liver: its relation to portal hypertension,ascites and renal failure.», *Journal of Clinical Investigation*,46, 1297-1308.
45. Grasso, J.A. & Hines, J.D. (1969): «A comparative electron microscopic study of refractory and alcoholic sideroblastic anemia.», *British Journal of Hematology*, 17, 34-44.
46. Hines, J.D. & Grasso, J.A.(1970): « The sideroblastic anemias.», *Seminars in Hematology*, 7, 86-106.
47. Hines, J.D. & Cowan, D.H. (1970): «Studies of pathogenesis of alcohol induced sideroblastic bone marrow abnormalities.», *New England Journal of Medicine*, 283, 441-446.
48. Lumerg, L. & Li, T. (1974): «Vitamin B6 metabolism in chronic alcohol abuse.», *Journal of Clinical Investigation*, 53, 693-704.
49. Beard D.J., Knott D.H., (1966): «Hematopoietic response to experimental chronic alcoholism.», *American Journal of Medicine*.
50. Mc Farland W., Libre E.P., (1963): « Abnormal leukocyte response in alcoholism.», *Annals of Internal Medicine*, 59:865.
51. Johnson W.D., Stokes P., Kaye D., (1969): «The effect of intravenous ethanol on bactericidal activity of human serum.», *Yale Journal Biol Medicine*, 42:71.
52. Brayton , R. G., Stokes, P.E., Schwartz, M.S. & Louria, D.B.,(1970): «Effect of alcohol and various diseases on leukocyte mobilization, phagocytosis and intracellular bacterial killing.», *New England Journal of Medicine*, 282,123-128.
53. Lindenbaum, J. & Hargrove, R.L. (1968): «Thrombocytopenia in alcoholics.», *Annals of Internal Medicine*, 68, 526-532.
54. Lindenbaum, J. & Lieber, C.S., (1969): « Hematologic effect of alcohol in man in the absence of nutritional deficiency.»,*New England Journal of Medicine*, 281, 333-338.

55. MacLeod, E.C. & Michaels, L. (1969): «Alcohol and the blood.», *Lancet*, ii, 1198-1199.
56. Ryback, R. & Desforges, J.F., (1970): «Alcoholic thrombocytopenia in three inpatient drinking alcoholics.», *Archives of Internal Medicine*, 125, 475-477.
57. Cowan, D.H. (1973): «Thrombokinetic studies in alcohol-related thrombocytopenia», *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 81, 64-76.
58. Haut, M.J. & Cowan, D. H. (1974): «The effect of ethanol on hemostatic properties of human blood platelets.», *American Journal of Medicine*, 56, 22-33.
59. Cumming, R.L.C & A.Goldberg, (1978): «Alcohol and the Hemopoietic System.», *Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 7:2.
60. www.labtestonline.gr
61. www.kepka.org
62. www.ygeia.pblogs.gr
63. www.diet-net.gr
64. www.mednet.gr

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με τον όρο ηπατοπάθειες περιλαμβάνονται παθήσεις με ετερογενή αιτιολογία και οδηγούν σε επιβάρυνση της ηπατικής λειτουργίας και φλεγμονής. Χωρίζονται στις οξείες και χρόνιες ηπατοπάθειες. Η ηπατίτιδα χρησιμοποιείται για μια μεγάλη κατηγορία κλινικοπαθολογοανατομικών καταστάσεων με αποτέλεσμα την εστιακή ή εκτεταμένη ηπατοκυτταρική νέκρωση και διήθηση του ήπατος από φλεγμονώδη κύτταρα.

Η ηπατίτιδα διακρίνεται σε οξεία η οποία διαρκεί λιγότερο από 6 μήνες και χρόνια η οποία διαρκεί περισσότερο από 6 μήνες. Η οξεία ηπατίτιδα μπορεί να οφείλεται είτε σε ιούς, οινόπνευμα, τοξικούς παράγοντες, φάρμακα κ.α και μεταδίδεται από την κοπρανοστοματική οδό. Πολλά από τα αίτια της οξείας ηπατίτιδας μπορούν να οδηγήσουν και σε χρόνια ηπατίτιδα με την διαφορά ότι στην χρόνια είναι δύσκολη η εξακρίβωση κάποιου αιτιολογικού παράγοντα και μπορεί να οδηγήσουν σε κίρρωση του ήπατος. Άλλες χρόνιες ηπατοπάθειες είναι η εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ, η νόσος του Wilson, έλλειψη α1-αντιθρυψίνης, αυτοάνοση ηπατίτιδας, σκληρυντική χολαγγειίτιδα και στεατοηπατίτιδα.

Διαγνωστικά στοιχεία της ύπαρξης, της βαρύτητας και της αιτιολογίας των ηπατοπαθειών μπορούν να προσφέρουν τόσο η προσεκτική λήψη ιστορικού και η φυσική εξέταση όσο και διάφορες συνηθισμένες εργαστηριακές εξετάσεις. Οι δοκιμασίες που διατίθενται σήμερα μπορούν να διαιρεθούν σε 2 κατηγορίες: α) εξετάσεις που μετρούν την ηπατική βλάβη, β) αδρές δοκιμασίες ανίχνευσης που υποδηλώνουν την παρουσία και/ή τον τύπο της ηπατοπάθειας. Σε αυτές περιλαμβάνονται: οι αμινοτρανσφεράσες (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση AST, αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ALT). Η αλκαλική φωσφατάση η οποία είναι παρούσα σε πολλούς ιστούς. Άλλα ηπατικά ένζυμα όπως: η 5'-νουκλεοτιδάση (5'-NT), η γ-γλουταμύλ-τρανσπεπτιδάση (γ-GT), η εξέταση ανίχνευσης νοσημάτων του ήπατος και των χοληφόρων. Εξετάσεις βασισμένες στην κάθαρση των μεταβολιτών όπως: η χολερυθρίνη και η αμμωνία. Το ήπαρ είναι υπεύθυνο για την κάθαρση πολλών φαρμάκων και αυτό μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης. Εξετάσεις της συνθετικής λειτουργίας είναι: ο χρόνος προθρομβίνης, η εξέταση αλβουμίνης. Λιπίδια και λιποπρωτείνες. Στις ανοσολογικές εξετάσεις περιλαμβάνονται οι σφαιρίνες του ορού, τα μιτοχονδριακά αντισώματα, τα αντιπυρηνικά αντισώματα και τα αντισώματα λείων μυικών ινών. Επίσης περιλαμβάνονται εξετάσεις ούρων και κοπράνων. Τέλος η γενική

εξέταση αίματος ή αιμοδιάγραμμα, είναι μια βασική εξέταση που γίνεται και αποτελεί τη μελέτη των έμμορφων στοιχείων του αίματος καθώς και η *βιοψία ήπατος*.

Κίρρωση του ήπατος είναι η γενικευμένη ίνωση του οργάνου, η οποία συνδυάζεται με την παρουσία αναγεννητικών όζων και είναι πιο συχνή νεοπλασματική αιτία θανάτου από νοσήματα του πεπτικού. Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που οδηγούν στην κίρρωση έχουν ως αφετηρία τη νέκρωση των ηπατικών κυττάρων . Ταξινομείται μορφολογικά στο μικροοζώδη, το μεγαλοοζώδη και το μεικτό τύπο. Η κίρρωση εγκαθίσταται αθόρυβα και συχνά διαπιστώνεται σε τυχαία κλινική εξέταση ή χειρουργική επέμβαση για άλλη αιτία. Η κίρρωση δεν είναι αντιστρεπτή ενώ καλό προγνωστικό δείκτη αποτελεί η ταξινόμηση κατά Child. Η αντιμετώπιση των ασθενών δεν είναι ειδική.

Τα περισσότερα άτομα που καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα αλκοόλ παρουσιάζουν διόγκωση και λιπώδη διήθηση του ήπατος. Το αλκοόλ δεν αποθηκεύεται στον οργανισμό, μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ. Η κλινική εικόνα δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της βαρύτητας της αλκοολικής ηπατοπάθειας. Μερικά κλινικά σύνδρομα της αλκοολικής ηπατοπάθειας είναι το λιπώδες ήπαρ, η οξεία αλκοολική ηπατίτιδα και η αλκοολική κίρρωση. Η διάγνωση της αλκοολικής ηπατοπάθειας πολύ συχνά τίθεται στο στάδιο της κίρρωσης. Το αλκοόλ ως αιτία ανάπτυξης της κίρρωσης πιθανολογείται από το ιστορικό, την παρουσία ηπατομεγαλίας και από τα σημεία αλκοολισμού. Η αλκοολική κίρρωση είναι τυπικά μικροοζώδης. Ο μηχανισμός της αλκοολικής ηπατικής βλάβης δεν έχει διευκρινιστεί. Η διάγνωση τίθεται τυχαία σε προγραμματισμένο εργαστηριακό έλεγχο.

Ο αλκοολισμός είναι μια πρωτογενής και χρόνια ασθένεια, της οποίας η εξέλιξη και οι εκδηλώσεις επηρεάζονται από γενετικούς, ψυχοκοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες ενώ οι αιτίες του δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί. Μορφές του αλκοολισμού είναι: ο οξύς και ο χρόνιος αλκοολισμός και η θεραπεία απαιτεί την πλήρη και οριστική καταστολή κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών.

Η μελέτη της φυσιολογικής αιμοποίησης, που πραγματοποιείται στον ερυθρό μυελό των οστών, των παραγόντων που συμβάλλουν στην διαδικασία πολλαπλασιασμού, διαφοροποίησης και ωρίμανσης των κυττάρων του αίματος καθώς και η γνώση της δομής και της λειτουργίας αυτών των κυττάρων είναι απαραίτητα για την κατανόηση του μηχανισμού των διαταραχών που μπορούν να προκληθούν στην αιμοποίηση από την αλκοόλη.

Η αιθανόλη έχει πολλαπλές επιδράσεις στην αιμοποίηση και μπορεί να επηρεάσει όλες τις αιμοποιητικές σειρές ενώ στους αλκοολικούς υπάρχουν κοινές

αιματολογικές ανωμαλίες. Αυτές παρουσιάζονται: α) στα *ερυθρά αιμοσφαίρια* με κυριότερες από αυτές: μακροκυττάρωση και μεγαλοβλαστική αναιμία, μακροκυττάρωση χωρίς μυελοβλαστικές αλλαγές, ερυθροκυτταρικές ανωμαλίες όπως: στοχοκύτταρα, ακανθοκύτταρα, αιμόλυση και άλλες αιτίες αναιμίας λόγω έλλειψης σιδήρου, αιμοδιάλυσης, οστεομυελικές αλλαγές, και σιδηροβλαστική αναιμία. β) στα *λευκά αιμοσφαίρια*, λευκοπενία σε ασθενείς με βακτηριακή λοίμωξη και οξεία αλκοολική κίρρωση ή μεγαλοβλαστική αναιμία που οφείλεται σε έλλειψη φυλλικού οξέος. γ) στα *αιμοπετάλια*, με επίδραση στη θρομβοποίηση προκαλώντας ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές αιμοπεταλίων.

SUMMARY

The term liver diseases include diseases with heterogeneous etiology and lead to a change of operating and inflammation. Divided into acute and chronic liver diseases. Hepatitis used for a large group of clinic-physician -anatomical situations resulting in focal or diffuse hepatocellular necrosis and infiltration of the liver from inflammatory cells.

Hepatitis divided into acute, lasting less than six months and chronic lasting more than six months. The acute hepatitis can be caused either by viruses, alcohol, toxic agents, drugs etc., and transmitted from stool-oral route. Many of the causes of acute hepatitis and can lead to chronic hepatitis with the difference that in years is difficult to identify a causative factor and may lead to cirrhosis of the liver. Other chronic liver diseases are the deposition of iron in the liver, Wilson's disease, deficiency of α_1 - antitrypsin, autoimmune hepatitis, sclerosing cholangiitis and steatohepatitis.

Diagnostics of the existence of heaviness and the etiology of liver diseases can provide both a careful history taking and physical examination as well as several common laboratory tests. The tests currently available can be divided into two categories: a) tests that measure liver damage, b) coarse screening tests that indicate the presence and/or type of liver disease. These include aminotranferases (Aspartate aminotransferase AST, Alanine aminotransferase ALT). Alkaline phosphatase that is present in many tissues. Other liver enzymes such as: 5-nucleotidase, γ -GT, the testing for diseases of the liver and billiary tract. Examinations based on the clearance of metabolites such as bilirubin, ammonia. The liver is responsible for the clearance of many drugs and can be used as a marker. Tests of synthetic function are: the prothrombin time, albumin examination. Lipids and lipoproteins. The immunological tests included globulin serum, mitochondrial antibodies and antibodies to smooth muscle fibers. Also included by testing urine and faeces. Finally the complete blood count, a basic examination is done and the study of cellular components of blood and the liver biopsy.

Cirrhosis of the liver is the widespread organ fibrosis, which combined with the presence of the regenerative nodules and is most common neoplastic cause of death from diseases of the digestive tract. The pathophysiological mechanisms leading to cirrhosis, are starting necrosis of liver cells. Classified morphologically in micronodular , the macronodular and mixed type. Cirrhosis is installed silently and

often found in random clinical examination or surgery for another reason. Cirrhosis is not reversible and is a good predictor of the Child classification. The treatment of patients is not specific.

Most people who consume large amounts of alcohol are swelling and fatty infiltration of the liver. The clinical picture is not a reliable indicator of the severity of alcoholic liver disease. Some clinical syndromes of alcoholic liver disease are fatty liver, acute alcoholic hepatitis and alcoholic cirrhosis. The diagnosis of alcoholic liver disease often arises at the stage of cirrhosis. Alcohol as a cause of development of cirrhosis suspected from the history, the presence of hepatomegaly and signs of alcoholism. Alcoholic cirrhosis is typically micronodule. The mechanism of alcohol damage is unclear. The diagnosis is made accidentally programmed laboratory testing.

Alcoholism is a primary and chronic disease, whose development and events are influenced by genetic, psychosocial and environmental factors and causes have not been fully elucidated. Forms of alcoholism are: acute and chronic alcoholism and treatment requires the full and final suppression of consumption of alcoholic drinks.

The study of normal hematopoiesis that takes place in bone marrow, factors which contribute to the process of proliferation, differentiation and maturation of blood cells and the knowledge of the structure and function of these cells are essential for understanding the mechanism of the disorders can result in hematopoiesis by alcohol.

Ethanol has multiple effects on hematopoiesis and may affect all myeloid series and alcoholics have common hematologic abnormalities. These are: a) red blood cells in the main of them: macrocytosis and megaloblastic anemia, macrocytosis without myeloblastic changes, red cell abnormalities such as target cells, acanthocytes, hemolysis and other causes of anemia due to iron deficiency, blood dialysis, bone marrow changes and sideroblastic anemia, b) white blood cells, leucopenia in patients with acute bacterial infection and alcoholic cirrhosis or megaloblastic anemia due to folic acid, c) platelets, in effect causing the thrombopoiesis resulting in quantitative and qualitative platelet disorders.