



**ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ
ΕΙΔΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (Κ.Ε.Ε.Λ.)**
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ &
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ



«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ»

Γ.Ν. Νταλέκος, Χ. Λιάσκος, Κ. Ζάχου, Ε. Μακρή, και Μ. Βενιζέλος*

Ηπατολογικό Ιατρείο και Ερευνητικό Εργαστήριο Παθολογίας,
Τομέας Παθολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
και * Κ.Υ. Γόννων ΠΓΝ Λάρισας

Επιμέλεια έκδοσης:

Γ. Ν. Νταλέκος, Επίκουρος
Καθηγητής Παθολογίας,
Υπεύθυνος του
Ηπατολογικού Ιατρείου του
Τομέα Παθολογίας του Π.Θ.

**«ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ»**

Γ.Ν. Νταλέκος, Χ. Λιάσκος, Κ. Ζάχου, Ε. Μακρή, και Μ.
Βενιζέλος*

Ηπατολογικό Ιατρείο και Ερευνητικό Εργαστήριο
Παθολογίας,
Τομέας Παθολογίας Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας
και * Κ.Υ. Γόννων ΠΓΝ Λάρισας

*Η αλήθεια βγαίνει σαν το νιόκοπο άγαλμα,
μόνο μέσα από τα καθάρια νερά της μοναξιάς
και η μοναξιά της πέννας είναι από τις μεγαλύτερες
Οδυσσέας Ελύτης 1987*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Όχι σπάνια οι γιατροί (συνήθως γενικοί γιατροί, παθολόγοι ή γαστρεντερολόγοι) καλούνται να λύσουν προβλήματα "ασθενών" που δεν παρουσιάζουν συμπτώματα αλλά έχουν παθολογικές τιμές ενός ή περισσότερων ηπατικών ενζύμων. Το γεγονός αυτό αποτελεί μια πραγματικότητα στις μέρες μας καθώς ο εργαστηριακός έλεγχος ρουτίνας έχει αυτοματοποιηθεί και αποτελεί συχνά τμήμα ενός ετήσιου γενικού ελέγχου.

Το συνοπτικό αυτό φυλλάδιο προσπαθεί να δώσει τις γενικές οδηγίες που πρέπει να ακολουθηθούν κατά την αντιμετώπιση τέτοιων "ασθενών" στο επίπεδο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας η οποία οφείλει να αποτελεί το θεμέλιο λίθο κάθε υγιούς Συστήματος Υγείας. Ελπίζω ότι θα φανεί χρήσιμος οδηγός για γενικούς γιατρούς και γενικούς παθολόγους καθώς και για γιατρούς άλλων ειδικοτήτων.

Θα ήθελα ν' αφιερώσω το παρόν σύγγραμμα στον Καθηγητή μου κ. Ν. Σταθάκη για την αμέριστη συμπαράστασή του σε κάθε προσπάθεια που κάνω κατά την εκτέλεση των κλινικών και ακαδημαϊκών μου καθηκόντων και σε όλους τους συνεργάτες μου στο Ηπατολογικό Ιατρείο και το Ερευνητικό Εργαστήριο Παθολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για το κουράγιο που μου δίνουν και για την αφοσίωσή τους σ' ένα και μοναδικό στόχο της κάθε προσπάθειάς μας, τους ασθενείς.

Τέλος, ευχαριστώ θερμώς το Κέντρο Ελέγχου Ειδικών Λοιμώξεων (ΚΕΕΛ) του Υπουργείου Υγείας και Πρόνοιας γιατί χωρίς τη βοήθειά του δεν θα ήταν εφικτή η εκτύπωση το φυλλαδίου αυτού.

Γ.Ν. Νταλέκος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας

Λάρισα, Σεπτέμβριος 2001

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Το πρόβλημα της διαταραχής των ηπατικών ενζύμων, ταλανίζει από μακρού μεγάλες ομάδες ιατρών και ακόμη μεγαλύτερες ομάδες ασθενών. Η σύγχυση που επικρατεί ως προς την σημασία και τον τρόπο ελέγχου των περιπτώσεων αυτών, οδηγεί είτε σε υποεκτίμηση είτε σε υπερεκτίμηση της σημασίας τους. Και οι δυο αυτές τάσεις έχουν προκαλέσει σημαντικό αριθμό θανάτων ασθενών στην πρώτη περίπτωση λόγω αγνοίας, στην δεύτερη λόγω επιπλοκών από αχρείαστες ιατρικές αιματηρές πράξεις.

Κατόπιν αυτών, πιστεύω ότι μια διεξοδική ανάλυση του προβλήματος και του τρόπου ελέγχου των περιστατικών αυτών, είναι κάτι που λείπει από τον Ελληνικό χώρο. Ελπίζω ότι η προσπάθεια που ανέλαβε ο Επίκουρος Καθηγητής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Νταλέκος στα πλαίσια του προγράμματος Ιογενών Ηπατιτίδων του Κ.Ε.Ε.Λ. θα τύχει της δεούσης προσοχής από το Ιατρικό κοινό, μεγάλο μέρος του οποίου έχει δυστυχώς εναποθέσει την ενημέρωσή του μόνο στα προσφερόμενα από τις φαρμακευτικές εταιρείες. Ελπίζω επίσης ότι αυτή η πρώτη προσπάθεια θα είναι η αφορμή για την δημιουργία και άλλων παρόμοιων προσπαθειών επ' ωφελεία τόσο των ιατρών όσο και κυρίως των αδικώς ταλαιπωρημένων πασχόντων.

Ο συντονιστής της Επιτροπής
Ιογενούς Ηπατίτιδος του Κ.Ε.Ε.Λ.

Καθηγητής Η. Κουρούμαλης

Στις μέρες μας, που ο εργαστηριακός έλεγχος ρουτίνας έχει αυτοματοποιηθεί και αποτελεί συχνά τμήμα ενός ετήσιου γενικού ελέγχου, αρκετές φορές οι γιατροί (συνήθως γενικοί γιατροί, παθολόγοι ή γαστρεντερολόγοι) καλούνται να λύσουν προβλήματα "ασθενών" που δεν παρουσιάζουν συμπτώματα αλλά έχουν παθολογικές τιμές ενός ή περισσότερων ηπατικών ενζύμων.

Σαν γενικό κανόνα στη Ιατρική επιστήμη απαραίτητη είναι η επιβεβαίωση των παθολογικών τιμών με ένα επανέλεγχο. Αν ο επανέλεγχος δείξει πάλι παθολογικές τιμές ο γιατρός πρέπει να εκτιμήσει το βαθμό της αύξησης. Μια μικρή αύξηση (κάτω από το διπλάσιο των ανώτερων φυσιολογικών τιμών) των ηπατικών ενζύμων μπορεί να είναι και "φυσιολογική" καθώς 2.5% του υγιούς πληθυσμού μπορεί να έχει παθολογικές τιμές. Αυτό βεβαίως προϋποθέτει ότι έχει γίνει ένας αδρός έλεγχος αποκλεισμού των παθολογικών καταστάσεων που περιγράφονται στον Πίνακα 1¹⁻⁴.

Η εκτίμηση και οι διαγνωστικοί χειρισμοί που απαιτούνται στον "ασυμπτωματικό ασθενή" διαφέρει όταν υπάρχει αύξηση μόνο των αμινοτρανσφερασών σε σχέση με εκείνους που απαιτούνται όταν υπάρχει αύξηση μόνο της αλκαλικής φωσφατάσης (ΑΛΦ), της γ-γλουταμικής τρανσπεπτιδάσης (γ-GT) ή και των δύο χολοστατικών ενζύμων. Η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού και η διενέργεια των απαραίτητων εργαστηριακών εξετάσεων ακολουθώντας συγκεκριμένο αλγόριθμο βοηθά σημαντικά στη λύση του προβλήματος πολλές φορές μάλιστα, πριν απαιτηθεί βιοψία ήπατος η οποία από μόνη της φαίνεται να συνεισφέρει ελάχιστα στην τελική διάγνωση τέτοιων περιπτώσεων¹⁻⁴.

1. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΩΝ "ΑΣΘΕΝΩΝ" ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΑΜΙΝΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΩΝ

Οι αμινοτρανσφεράσες αποτελούν ευαίσθητους δείκτες βλάβης της ηπατοκυτταρικής μεμβράνης και συνήθως υποδεικνύουν την παρουσία ηπατοκυτταρικής νέκρωσης. Οι φυσιολογικές τιμές τους στον ορό είναι συνήθως κάτω από 40U/L, αν και ορισμένοι προτείνουν "προσαρμογή" των φυσιολογικών τιμών ανάλογα με το φύλο και το δείκτη μάζας του σώματος (body-mass index)⁵. Η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ανευρίσκεται σε διάφορα όργανα όπως στο ήπαρ, την καρδιά, τους μύες, τους νεφρούς, στον εγκέφαλο, το πάγκρεας, τους πνεύμονες, και τέλος στα λευκά και ερυθρά αιμοσφαίρια. Αντίθετα, η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) βρίσκεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ και ως εκ τούτου θεωρείται πιο ευαίσθητος δείκτης ηπατοκυτταρικής βλάβης από ότι η AST. Πρέπει να τονι-

στεί εδώ ότι δυστυχώς για την καθημερινή κλινική πρακτική, δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση σε στατιστικά σημαντικό βαθμό μεταξύ των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών και της ηπατοκυτταρικής βλάβης. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει την ανάγκη διερεύνησης της πιθανής παρουσίας διαφόρων νοσημάτων στους "ασθενείς" αυτούς όταν βεβαίως επιβεβαιωθούν οι παθολογικές τιμές μετά από τον επανέλεγχο. Στον Πίνακα 2 αναφέρονται περιληπτικά οι εργαστηριακές δοκιμασίες που μπορεί να "ταυτοποιήσουν" το αίτιο των αυξημένων αμινοτρανσφερασών σε ένα ασυμπτωματικό "ασθενή". Στη συνέχεια αναλύεται η διαγνωστική προσπέλαση που πρέπει να γίνει στους "ασθενείς" αυτούς λαμβάνοντας υπόψη τη συχνότητα των παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με αύξηση των αμινοτρανσφερασών στη χώρα μας.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Συνήθη και σπάνια παθολογικά αίτια αυξημένων τιμών αμινοτρανσφερασών σε "ασυμπτωματικούς ασθενείς".

- Συχνά αίτια
 1. Χρήση-Κατάχρηση Οινόπνεύματος
 2. Χρονία Ηπατίτιδα Β ή C
 3. Μη Αλκοολικής Αιτιολογίας Λιπώδης Διήθηση και/ή Στεατοηπατίτιδα
 4. Χρήση φαρμάκων, τοξικών ουσιών και/ή "υγιεινών συμπληρωμάτων της διατροφής"

- Σχετικά σπάνια αίτια
 1. Αυτοάνοση Ηπατίτιδα
 2. Υπερθυρεοειδισμός
 3. Έντονη μυϊκή άσκηση
 4. Νόσος Wilson
 5. Ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης
 6. Αιμοχρωμάτωση (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής)

- Αρκετά έως εξαιρετικά σπάνια αίτια
 1. Εντεροπάθεια από δυσανεξία στη γλουτένη (κοιλιοκάκη)
 2. Νόσος Addison
 3. Κληρονομικές διαταραχές του μεταβολισμού των μυϊκών κυττάρων
 4. Επίκτητες παθήσεις των μυών (π.χ. πολυμυοσίτις)

1.A. ΣΥΧΝΑ ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΜΕΝΩΝ ΑΜΙΝΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΩΝ

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει τέσσερις μείζονες παθολογικές καταστάσεις. Τη χρήση-κατάχρηση οινόπνεύματος, τις χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες, τη λιπώδη διήθηση και/ή στεατοηπατίτιδα μη αλκοολικής αιτιολογίας και τέλος τη χρήση διαφόρων φαρμάκων και/ή "υγιεινών συμπληρωμάτων της διατροφής".

1.A.1. Χρήση - κατάχρηση οινόπνεύματος.

Η διαπίστωση της χρήσης-κατάχρησης οινόπνεύματος από το ιστορικό, είναι πολλές φορές δύσκολη λόγω της απόκρυψης πληροφοριών από τούς ασθενείς. Ενισχυτικό της διάγνωσης αποτελεί ο λόγος των τιμών AST/ALT που στο 90% των περιπτώσεων αυτών είναι τουλάχιστον 2:1. Αυτή η αύξηση υπέρ της AST οφείλεται κυρίως στη χαμηλή δραστικότητα της ALT, λόγω της ανεπάρκειας της 5-φωσφορικής πυριδοξάλης που σχετίζεται με τη χρήση του οινόπνεύματος.

Οι απόλυτες τιμές των αμινοτρανσφερασών μπορεί να βοηθήσουν επίσης προς την ορθή διάγνωση. Συνήθως η AST αυξάνει σημαντικά, αλλά σχεδόν ποτέ πάνω από το 8πλάσιο των φυσιολογικών τιμών, ενώ η ALT σπάνια αυξάνεται πάνω από το 5πλάσιο των ανώτερων φυσιολογικών τιμών. Δεν πρέπει επίσης να ξεχνάει η ανεύρεση φυσιολογικών τιμών ALT, ακόμα και σε ασθενείς με προχωρημένη αλκοολική ηπατοπάθεια.

Η μέτρηση της γ-GT μπορεί επίσης να βοηθήσει για τη διάγνωση. Για παράδειγμα, ένας λόγος AST/ALT \geq 2:1 σε συνδυασμό με άνοδο της γ-GT πάνω από το διπλάσιο της φυσιολογικής τιμής αποτελεί σχεδόν το τυπικό προφίλ αυτής της κατάστασης. Εντούτοις, η χαμηλή ειδικότητα που παρουσιάζει η γ-GT αποκλείει τη χρήση της ως μοναδικής εξέτασης για την ανίχνευση των "ασθενών" με χρήση-κατάχρηση οινόπνεύματος.

Ενισχυτικό τέλος της διάγνωσης είναι η πιθανή ανεύρεση μακροκυττάρωσης (αυξημένου MCV) στη γενική αίματος (μακροκυττάρωση του αλκοολισμού). Όπως όμως αναφέρθηκε για τη γ-GT, δεν πρέπει η μακροκυττάρωση να εκτιμάται μόνη της αλλά πάντα σε συνδυασμό με τους υπόλοιπους δείκτες.

Ο υπερηχοτομογραφικός έλεγχος ανιχνεύει εύκολα τη λιπώδη διήθηση που μπορεί να συνυπάρχει από τη χρήση-κατάχρηση του οινόπνεύματος και είναι καλό να γίνεται ως εξέταση ρουτίνας αν και δεν μπορεί να ταυτοποιήσει το αίτιο της λιπώδους διήθησης. Αξονική ή μαγνητική τομογραφία δεν συνιστώνται. Βιο-

ψία ήπατος δεν απαιτείται παρά μόνο εάν υπάρχουν αμφιβολίες για τη διάγνωση ή εάν οι αμινοτρανσφεράσες παραμένουν στα ίδια επίπεδα και/ή αυξάνονται ενώ ο "ασθενής" επιμένει ότι υπάρχει πλήρης διακοπή του οινοπνεύματος. Τέλος είναι καλό οι "ασθενείς" αυτοί να ελέγχονται για την παρουσία δεικτών λοίμωξης από τους ιούς ηπατιτίδων Β και C (βλέπε 1.A.2) καθώς πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου για μόλυνση από τους ιούς αυτούς (ιδιαίτερα τον ιό της ηπατιτίδας Β)⁶.

1.A.2. Χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες.

Η συχνότητα της λοίμωξης από τον ιό της ηπατιτίδας Β (HBV) φαίνεται να έχει μειωθεί αισθητά τα τελευταία χρόνια στη χώρα μας όπως προκύπτει από μελέτες σε αιμοδοτικό πληθυσμό (0.6-0.85%)^{7,8}. Εντούτοις, ακριβή επιδημιολογικά στοιχεία της νόσου στο γενικό πληθυσμό της χώρας μας δεν υπάρχουν. Οι μειονοτικοί πληθυσμοί (π.χ. οικονομικοί πρόσφυγες από την Αλβανία) έχουν πολύ αυξημένο επιπολασμό (έως και 25%)⁹. Αντίθετα, μικρές προκαταρκτικές μελέτες σε Ελληνικό γενικό πληθυσμό υποδεικνύουν έναν πιθανό επιπολασμό μεταξύ 2-3%, ενώ δεν αποκλείεται η ύπαρξη μεγαλύτερης συχνότητας σε ορισμένες περιοχές (θύλακες της HBV λοίμωξης)¹⁰. Το γεγονός αυτό πιθανά να εξηγεί γιατί το 60% των ασθενών του Ηπατολογικού Ιατρείου του Τομέα Παθολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας πάσχει από χρόνια λοίμωξη από τον HBV. Θα πρέπει να τονιστεί εδώ ότι τόσο η χρόνια λοίμωξη από τον HBV όσο και από τον ιό της ηπατιτίδας C (HCV) χαρακτηρίζονται από την απουσία συμπτωμάτων σε πολύ υψηλό ποσοστό ασθενών ακόμα και όταν πρόκειται για προχωρημένη νόσο.

Οι αρχικές ορολογικές δοκιμασίες που απαιτούνται για τον έλεγχο πιθανής λοίμωξης από τον HBV, είναι ο προσδιορισμός του αντιγόνου επιφανείας του ιού (HBsAg), και των αντισωμάτων κατά του HBsAg (αντι-HBs) και κατά του αντιγόνου του πυρήνα (αντι-HBc). Η παρουσία θετικών αντι-HBs και αντι-HBc αντισωμάτων υποδεικνύει ανοσία κατά του HBV γεγονός που σημαίνει ότι ο ασυμπτωματικός "ασθενής" με τις αυξημένες αμινοτρανσφεράσες θα πρέπει να ελεγχθεί προς άλλη κατεύθυνση. Θετικό HBsAg και θετικά αντι-HBc αντισώματα υποδεικνύουν χρόνια νόσο. Άλλες εξετάσεις που μπορούν να γίνουν για να διαπιστωθεί αν υπάρχει πολλαπλασιασμός του ιού είναι ο προσδιορισμός

του αντιγόνου e του πυρήνα (HBeAg) και τα αντισώματα κατά του HBeAg (anti-HBe). Αξίζει όμως να σημειωθεί ότι στη χώρα μας, σε αντίθεση με τη Βόρεια Ευρώπη και τις ΗΠΑ, επικρατεί το μεταλλαγμένο στέλεχος του HBV που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντι-HBe (HBeAg αρνητική χρονία ηπατίτιδα Β) με ή χωρίς ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού. Επίσης θα πρέπει να γίνεται έλεγχος για την πιθανή ύπαρξη συν-λοιμώξεων από τον ιό της ηπατίτιδας δέλτα (ανίχνευση αντι-HDV αντισωμάτων) ή τον HCV (ανίχνευση αντι-HCV αντισωμάτων).

"Ασθενείς" με θετικές τις παραπάνω δοκιμασίες (HBsAg, anti-HBc και HBeAg ή συχνότερα anti-HBe) και αυξημένες αμινοτρανσφεράσες για διάστημα 4-6 μηνών θα πρέπει να παραπέμπονται σε Ηπατολογικά Κέντρα, αφού πρώτα έχει γίνει υπερηχοτομογραφικός έλεγχος του ήπατος, για να ακολουθήσει προσδιορισμός του HBV-DNA με σύγχρονες μοριακές τεχνικές καθώς και βιοψία ήπατος για τον προσδιορισμό του βαθμού της δραστηριότητας και του βαθμού της ίνωσης της νόσου πριν από την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας. Οι "ασθενείς" αυτοί θα πρέπει να εμβολιάζονται κατά του ιού της ηπατίτιδας Α (HAV) αφού πρώτα ελεγχθούν για την παρουσία ή όχι IgG αντισωμάτων κατά του HAV (anti-HAV IgG) καθώς σε περίπτωση μόλυνσης από τον HAV εκδηλώνουν βαριά ηπατίτιδα Α που χαρακτηρίζεται από αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Τέλος, θα πρέπει περιοδικά να ελέγχονται για την παρουσία επι-λοιμώξεως από τον ιό της ηπατίτιδας δέλτα (έλεγχος για anti-HDV αντισώματα).

Μετά την ανακάλυψη του "ασθενούς" με τη λοίμωξη από τον HBV θα πρέπει να γίνει ENΤΟΝΗ προσπάθεια ελέγχου όλης της οικογένειας του πάσχοντος (γονείς, αδέρφια, σύζυγοι, παιδιά) καθώς τις προηγούμενες δεκαετίες, η κάθετη (από τη θετική μητέρα στο νεογνό) και η ενδο-οικογενειακή (οριζόντια) μετάδοση του HBV ήταν οι σημαντικότεροι τρόποι μετάδοσης του ιού στη χώρα μας. Ο συνιστώμενος έλεγχος στους συγγενείς του "ασθενούς" αφορά στον προσδιορισμό του HBsAg, του anti-HBs και του anti-HBc. Δεν απαιτείται απομόνωση του πάσχοντος, αλλά εμβολιασμός των ευαίσθητων ατόμων που κατοικούν μαζί του καθώς και τήρηση των στοιχειωδών κανόνων υγιεινής (π.χ. ξεχωριστή οδοντόβουρτσα, ατομικά ξυραφάκια, νυχοκόπτες, κλπ) ώστε να μην υπάρχει επαφή με αίμα του "ασθενούς".

Για τη διάγνωση της ηπατίτιδας C, σημαντική είναι η πληροφορία από το ιστορικό για παρεντερική έκθεση στον ιό (μεταγγίσεις

πριν το 1991, χρήστες ενδοφλέβιων ουσιών, αιμοκαθαρόμενοι, επαγγέλματα υγείας, κλπ). Εντούτοις, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με λοίμωξη από τον HCV που μπορεί να φθάνει έως και το 70%, δεν έχει εμφανή την οδό και την πηγή της μόλυνσης (σποραδική ή κρυψιγενής μορφή). Ο επιπολασμός της HCV λοίμωξης στη χώρα μας υπολογίζεται περίπου στο 2.5%. Η εργαστηριακή διερεύνηση πιθανής λοίμωξης από HCV γίνεται με ορολογικές δοκιμασίες (ανίχνευση των αντι-HCV αντισωμάτων). Η ευαισθησία της μεθόδου κυμαίνεται από 92% έως 97%¹¹. Θετική δοκιμασία για αντι-HCV (δύο φορές) στον ασυμπτωματικό "ασθενή" με αύξηση των αμινοτρανσφερασών θέτει με ασφάλεια τη διάγνωση της χρόνιας ηπατίτιδας C.

Όπως και στη χρόνια ηπατίτιδα B, οι "ασθενείς" με θετικά αντι-HCV αντισώματα και αυξημένες αμινοτρανσφεράσες για διάστημα 4-6 μηνών (ή και λιγότερο καθώς στη χρόνια ηπατίτιδα C μπορεί να έχουμε μεσοδιαστήματα με φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες, τα οποία είναι γνωστά ως φαινόμενο "γινό-γινό") θα πρέπει να παραπέμπονται αφού πρώτα έχει γίνει υπερηχοτομογραφικός έλεγχος του ήπατος, σε Ηπατολογικά Κέντρα για να ακολουθήσει προσδιορισμός του HCV-RNA και προσδιορισμός του γονότυπου του ιού με σύγχρονες μοριακές τεχνικές καθώς και βιοψία ήπατος πριν από την έναρξη οποιασδήποτε θεραπείας. Οι "ασθενείς" με HCV λοίμωξη θα πρέπει να εμβολιάζονται κατά του ιού της ηπατίτιδας A (HAV) και κατά του HBV αφού πρώτα ελεγχθούν για την παρουσία ή όχι αντι-HAV IgG και αντι-HBs και αντι-HBc αντισωμάτων, αντίστοιχα. Σε αντίθεση με ότι αναφέρθηκε παραπάνω για τον HBV, δεν απαιτείται ενδελεχής έλεγχος των συγγενών του "ασθενούς" για την παρουσία αντι-HCV καθώς η σεξουαλική, η κάθετη και η ενδο-οικογενειακή διασπορά της HCV λοίμωξης είναι εξαιρετικά σπάνια.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Αρχικές "ειδικές" εργαστηριακές δοκιμασίες που απαιτούνται για τη διερεύνηση των αιτίων των αυξημένων τιμών αμινοτρανσφερασών σε "ασυμπτωματικούς ασθενείς"*.

Εργαστηριακή Δοκιμασία	Διάγνωση
● Έλεγχος για ηπατίτιδα Β (HBsAg, αντι-HBc, αντι-HBs)	Χρόνια ηπατίτιδα Β (HBsAg +, αντι-HBc +, αντι-HBs-) Παραπομπή σε Ηπατολογικό Κέντρο αν οι AST, ALT παραμένουν παθολογικές για 3-6 μήνες
● Έλεγχος για ηπατίτιδα C (αντι-HCV)	Χρόνια ηπατίτιδα C (αντι-HCV+) Παραπομπή σε Ηπατολογικό Κέντρο αν οι AST, ALT παραμένουν παθολογικές για 3-6 μήνες
● Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων	Διάχυτη υπεργαμμασφαιραιναιμία χωρίς ιστορικό χρήσης οινοπνεύματος και αρνητικούς ιολογικούς δείκτες ηπατιτίδων μπορεί να υποδεικνύει αυτοάνοση ηπατίτιδα (παραπομπή σε Ηπατολογικό Κέντρο)
● ANA, SMA, ANCA, αντι-LKM	Θετικά αυτοαντισώματα σε συνδυασμό με διάχυτη υπεργαμμασφαιριναιμία αποτελούν ενισχυτικά στοιχεία για τη διάγνωση της αυτοάνοσου ηπατίτιδας (παραπομπή σε Ηπατολογικό Κέντρο)
● Μέτρηση σερουλοπλασμίνης	Μειωμένα επίπεδα (ιδιαίτερα σε ασθενείς ηλικίας < 40 ετών) συνηγορούν υπέρ πιθανής νόσου Wilson (παραπομπή σε Ηπατολογικό Κέντρο)
● Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων και μέτρηση της α1-αντιθρυψίνης στον ορό	Σημαντική μείωση του κλάσματος των α-σφαιρινών στην ηλεκτροφόρηση σε συνδυασμό με μειωμένες τιμές α1-αντιθρυψίνης στον ορό συνηγορούν για ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης (παραπομπή σε Ηπατολογικό Κέντρο)
● Μέτρηση Fe, σιδηροδεσμευτικής ικανότητας και φερριτίνης στον ορό	Υπερφόρτωση σιδήρου μπορεί να υποδηλώνει πρωτοπαθή αιμοχρωμάτωση (σπάνια στην Ελλάδα) ή δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση (π.χ. αιμοσφαιρινοπάθειες) (παραπομπή σε Ηπατολογικό Κέντρο)
● Μέτρηση των μυϊκών ενζύμων (AST, CPK, LDH, αλδολάση)	Αυξημένα επίπεδα υποδεικνύουν νόσημα των γραμμωτών μυών (παραπομπή σε Ρευματολογικό ή Νευρολογικό Κέντρο)

* Επί αρνητικών όλων των παραπάνω δοκιμασιών συνιστάται έλεγχος για μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (Πίνακας 3) ή παραπομπή σε Ηπατολογικό Κέντρο.

1.A.3. Μη Αλκοολικής Αιτιολογίας Λιπώδης Διήθηση και/ή Στεατοηπατίτιδα

Στις περιπτώσεις αυτές υπάρχει μέτρια άνοδος των αμινοτρανσφερασών, συνήθως κάτω από το τετραπλάσιο των ανώτερων φυσιολογικών τιμών. Σε αντίθεση με την αλκοολική ηπατοπάθεια, οι "ασθενείς" με μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδη διήθηση του ήπατος ή με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα έχουν λόγο της AST/ALT μικρότερο από 1:1¹². Το υπερηχοτομογράφημα ήπατος με την ανάδειξη υπερηχογενούς ή λευκού ήπατος, ενισχύει την κλινική διάγνωση.

Ο όρος μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα δημιουργήθηκε από τον Ludwig το 1980 μετά από την περιγραφή ασθενών με χαρακτηριστικές ιστολογικές αλλοιώσεις αλκοολικής ηπατίτιδας, οι οποίοι όμως δεν έκαναν χρήση οινοπνεύματος. Ο επιπολασμός της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας είναι υψηλός και φαίνεται ότι έχει υποεκτιμηθεί. Στον Πίνακα 3 αναφέρονται τα συνηθέστερα αίτια της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας γεγονός που υποδεικνύει την ανάγκη λήψης πολύ καλού ιστορικού και εργαστηριακή διερεύνηση προς τα πιθανά αίτια. Η ακριβής διάγνωση γίνεται με βιοψία ήπατος, όπου και ανευρίσκονται: λιπώδης διήθηση (στεάτωση), περικεντρική ίνωση, στοιχεία φλεγμονής, ηπατοκυτταρική νέκρωση και εναπόθεση υαλίνης στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων (σωμάτια MALLORY).

Η θεραπεία τόσο της μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης όσο και της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας είναι αιτιολογική και συνίσταται στην απομάκρυνση ή την τροποποίηση του τοξικού παράγοντα καθώς και στην αντιμετώπιση του υποκείμενου νοσήματος ή συνδρόμου. Η πρόγνωση της μη αλκοολικής λιπώδους διήθησης είναι σχετικά καλοήθης. Αντίθετα, η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση, η επιθετικότητα της όμως είναι χαμηλή σε σχέση με την αλκοολική ηπατίτιδα (πρόσδος σε κίρρωση στο 15-20% των ασθενών μετά από μια 10ετία εάν δεν υπάρξει αποτελεσματική θεραπευτική παρέμβαση).

Πίνακας 3. Αιτιολογία της μη Αλκοολικής Στεατοηπατίτιδας.

- Διαιτολογικά - Μεταβολικά Αίτια
 - Παχυσαρκία (η συχνότερη αιτία)
 - Σακχαρώδης διαβήτης και η διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη
 - Άλλες ενδοκρινοπάθειες (π.χ. σύνδρομο Cushing)
 - Υπερτριγλυκεριδαμία
 - Ολική παρεντερική σίτιση και η ταχεία απώλεια βάρους
- Χειρουργικές Επεμβάσεις Πεπτικού
 - Νησιδοειδική ή ειλεοκολονική παράκαμψη
 - Εκτεταμένη εκτομή λεπτού εντέρου
 - Γαστροπλαστική
- Φαρμακευτικά και Τοξικά Αίτια
 - Αμιοδαρόνη, νιφεδιπίνη
 - Ταμοξιφαίνη, μεθοτρεξάτη
 - Γλυκοκορτικοειδή, συνθετικά οιστρογόνα
 - Τετρακυκλίνη, βαλπροϊκό οξύ
 - Φλοξουριδίνη (σπάνια)
 - Δηλητήρια (τετραχλωράνθρακας, κίτρινος φώσφορος)

1.A.4. Φάρμακα, τοξικές ουσίες και/ή "υγιεινά συμπληρώματα διατροφής".

Σχεδόν κάθε φάρμακο ή τοξική ουσία μπορεί να προκαλέσει αύξηση των AST, ALT. Από τα πιο συχνά αίτια φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας αποτελούν η χρήση: α). μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, β). αντιβιοτικών, γ). αντιφυματικών, δ). αντιεπιληπτικών, ε). υπολιπιδαιμικών (κυρίως στατίνες), στ). αναβολικών ζ). "υγιεινών συμπληρωμάτων της διατροφής" και ομοιοπαθητικών φαρμάκων, και τέλος η). τοξικών ουσιών (π.χ. έκσταση, κοκαΐνη, χλωροφόρμιο) (Πίνακας 4). Πρέπει να σημειωθεί ότι στις ΗΠΑ η χρήση διαφόρων "υγιεινών συμπληρωμάτων της διατροφής" (π.χ. διάφορα βότανα) αποτελούν πολύ συχνό αίτιο αύξησης των αμινοτρανσφερασών.

Το σωστό και πλήρες ιστορικό, από το οποίο συνήθως φαίνεται η συσχέτιση της αύξησης των αμινοτρανσφερασών με την έναρξη της θεραπείας ή τη χρήση των διαφόρων "ύποπτων" ουσιών, σε συνδυασμό με τον αποκλεισμό άλλων συχνών αιτιών τρανσαμινασαιμίας (Πίνακας 1) οδηγούν στην ορθή διάγνωση. Ο ευκο-

λότερος βέβαια τρόπος για να διαπιστωθεί αν η φαρμακευτική αγωγή είναι υπεύθυνη για την αύξηση αυτή, είναι να διακόψουμε την θεραπεία, οπότε αναμένουμε την επαναφορά των αμινοτρανσφερασών στα φυσιολογικά επίπεδα. Στην περίπτωση αυτή, θα πρέπει πάντοτε να γίνεται μια στάθμιση του κινδύνου-οφέλους, έτσι ώστε να αποφασιστεί αν είναι απαραίτητη η συνέχιση της φαρμακευτικής αγωγής, παρά την άνοδο των αμινοτρανσφερασών. Τότε συχνά είναι αναγκαία και η συμβουλή από ένα ηπατολόγο. Η βιοψία ήπατος σπάνια απαιτείται καθώς βοηθά ελάχιστα στη διάγνωση. Είναι όμως απαραίτητη εάν το πρόβλημα παραμένει παρά τη διακοπή των "ύποπτων" φαρμάκων ή τοξικών ουσιών. Στην τελευταία περίπτωση ο ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί σε Ηπατολογικό Κέντρο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Φάρμακα, τοξικές ουσίες και "υγιεινά συμπληρώματα της διατροφής" που σχετίζονται με την παρουσία αυξημένων αμινοτρανσφερασών σε "ασυμπτωματικούς ασθενείς".

Φάρμακα

Αντιβιοτικά

- Συνθετικές πενικιλίνες
- Σiproφλοξασίνη, Πεφλοξασίνη
- Νιτροφουραντοΐνη
- Κετοκοναζόλη και Φλουκοναζόλη
- Ισονιαζίδη, Ριφαμπικίνη

Αντιεπιληπτικά

- Φαινυτοΐνη, Καρβαμαζεπίνη

Υπολιπιδαιμικά

- Σιμβαστατίνη, Πραβαστατίνη
- Λοβαστατίνη, Ατορβαστατίνη

Βότανα και ομοιοπαθητικά φάρμακα

Τοξικές ουσίες

- Αναβολικά στεροειδή
- Κοκαΐνη
- "Έκσταση"
- Φαινεκυκλιδίνη ("σκόνη του αγγέλου")
- Κόλλες-Διαλυτικά (π.χ. τολουένιο, τριχλωροαιθυλένιο, χλωροφόρμιο)

1.B. ΣΠΑΝΙΑ ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΜΕΝΩΝ ΑΜΙΝΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΩΝ

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει με σειρά συχνότητας την αυτοάνοση ηπατίτιδα, τη νόσο Wilson, την ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης και την αιμοχρωμάτωση (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής) (Πίνακας 1). Στην ίδια κατηγορία ανήκουν επίσης και τα εξωηπατικά αίτια που σχετίζονται με διαταραχές των επιπέδων των αμινοτρανσφερασών όπως, ενδοκρινικές διαταραχές, μυϊκές παθήσεις και πρόσφατα η εντεροπάθεια από δυσανεξία στη γλουτένη (Πίνακας 1).

1.B.1. Αυτοάνοση ηπατίτιδα

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα αποτελεί μια σχετικά σπάνια νόσο αγνώστου αιτιολογίας η οποία αν δεν διαγνωστεί έγκαιρα και παραμείνει χωρίς θεραπεία παρουσιάζει αυξημένη θνητότητα καθώς μεταπίπτει ταχέως σε κίρρωση και στα επακόλουθα αυτής. Προσβάλλονται και τα δύο φύλα (συχνότερα οι γυναίκες σε αναλογία 4-6:1 σε σχέση με τους άνδρες)^{4,13}. Αντίθετα με ότι πιστευόταν παλαιότερα η ηλικία προσβολής φαίνεται να είναι μεταξύ των 50-70 ετών^{4,13}. Σε αρκετές περιπτώσεις η διάγνωση γίνεται σε προχωρημένα στάδια της νόσου, ενώ απουσία συμπτωμάτων παρατηρείται στο 15-30% των ασθενών^{4,13}.

Ενισχυτικά της διάγνωσης της αυτοάνοσης ηπατίτιδας αποτελούν η απουσία άλλων αιτιών χρόνιας ηπατίτιδας και η ανίχνευση ενός ή περισσότερων αυτοαντισωμάτων όπως, των αντιπυρηνικών (ANA), των αντισωμάτων έναντι λείων μυϊκών ινών (SMA), των αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσματος ουδετεροφίλων (ANCA) και των αντισωμάτων κατά μικροσωματικών αντιγόνων ήπατος-νεφρών (LKM). Στο 80% των ασθενών, η ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών στον ορό δείχνει την ύπαρξη διάχυτης υπεργμμασφαιραιμίας. Επίσης ο ποσοτικός προσδιορισμός των ανοσοσφαιρινών στον ορό αναδεικνύει αύξηση της IgG ανοσοσφαιρίνης (συνήθως πάνω από το διπλάσιο των φυσιολογικών τιμών). Έτσι, σε κάθε ασυμπτωματικό "ασθενή" (ανεξαρτήτως ηλικίας και φύλου) με υπεργμμασφαιραιμία και απουσία των συχνών αιτιών αυξημένων αμινοτρανσφερασών που περιγράφηκαν παραπάνω θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο της αυτοάνοσης ηπατίτιδας.

Για την τελική διάγνωση θα πρέπει οι "ασθενείς" να παραπέμπονται σε Ηπατολογικό Κέντρο όπου εκτός από τη βιοψία θα πρέπει να υπάρχει η δυνατότητα εκτέλεσης των τεχνικών ανίχνευσης των διαφόρων αυτοαντισωμάτων με αξιόπιστες μεθόδους.

Σε αντίθεση με ότι πιστεύεται γενικώς, δεν υπάρχουν "ειδικά" διαγνωστικά ευρήματα της αυτοάνοσης ηπατίτιδας στην ιστολογική εικόνα, αλλά μόνο ευρήματα "συμβατά" με αυτοάνοση ηπατίτιδα. Έτσι, για την τελική διάγνωση συνδυάζονται δημογραφικά, ορολογικά, βιοχημικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά που ξεφεύγουν όμως από τους σκοπούς του παρόντος συγγράμματος^{4,13}.

1.B.2. Νόσος Wilson

Πρόκειται για γενετική νόσο που οδηγεί σε διαταραχή της χολικής απέκκρισης του χαλκού. Η νόσος μπορεί να προκαλέσει ανύψωση των αμινοτρανσφερασών στους ασθενείς, χωρίς να υπάρχει κανένα άλλο σύμπτωμα. Η συνήθης ηλικία έναρξης της νόσου είναι μεταξύ 5 και 25 ετών αλλά, η πιθανή ύπαρξή της θα πρέπει να εξετάζεται σε κάθε ασθενή με αδιευκρίνιστη αύξηση των αμινοτρανσφερασών (τουλάχιστον μέχρι την ηλικία των 40 ετών). Η προσέγγιση του προβλήματος στην περίπτωση αυτή γίνεται αρχικά με τη μέτρηση της σερουλοπλασμίνης του ορού (μείωση των τιμών στο 85% των ασθενών). Επιπλέον, επιβάλλεται εξέταση από οφθαλμίατρο για πιθανή παρουσία του δακτύλιου Kayser-Fleischer. Αν η σερουλοπλασμίνη είναι φυσιολογική και δεν υπάρχει δακτύλιος Kayser-Fleischer, συμπληρωματικά μπορεί να γίνει μια 24ωρη συλλογή ούρων για ποσοτικό προσδιορισμό του χαλκού ούρων 24ώρου. Στην περίπτωση νόσου Wilson ανευρίσκονται συνήθως πάνω από 100μg χαλκού. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με βιοψία, στην οποία προσδιορίζεται η συγκέντρωση του χαλκού στο ήπαρ (συνήθως πάνω από 250μg χαλκού/gr ξηρού ήπατος). Σε αντίθεση με την αιμοχρωμάτωση, λόγω μη ύπαρξης κάποιας σταθερής ειδικής μεταλλαγής του υπεύθυνου γονιδίου οι γενετικές δοκιμασίες δεν έχουν μεγάλη ειδικότητα στον αποκλεισμό της διάγνωσης νόσου Wilson (μπορούν να γίνουν αλλά το αρνητικό αποτέλεσμα δεν αποκλείει τη διάγνωση).

1.B.3. Ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης.

Είναι μια σπάνια αιτία αύξησης του επιπέδου των αμινοτρανσφερασών στους ενήλικες. Μειωμένα επίπεδα α1-αντιθρυψίνης βρίσκονται είτε με άμεσο προσδιορισμό της στον ορό είτε με την ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών του ορού οπότε και διαπιστώνεται μεγάλη μείωση της ζώνης που αντιπροσωπεύουν τις α σφαιρίνες. Για περαιτέρω εκτίμηση απαιτείται παραπομπή σε Ηπατολογικό και Πνευμονολογικό Κέντρο καθώς εκτός της ηπατικής προσβο-

λής συχνή είναι και η παρουσία πανλοβιακού εμφυσήματος.

1.B.4. Αιμοχρωμάτωση (πρωτοπαθής-δευτεροπαθής).

Η πρωτοπαθής ή κληρονομική αιμοχρωμάτωση είναι μια σχετικά συχνή γενετική διαταραχή σε άτομα Κελτικής προέλευσης¹⁴. Αντίθετα, στη χώρα μας η νόσος είναι εξαιρετικά σπάνια. Η μέτρηση του σιδήρου, της ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας και της φεριττίνης στον ορό βοηθούν προς τη διάγνωση (Πίνακας 2). Όταν ο λόγος του σιδήρου του ορού προς τη σιδηροδεσμευτική ικανότητα είναι πάνω από 45% τότε η διάγνωση της κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης είναι σχεδόν βέβαιη. Εκτός από την κληρονομική αιμοχρωμάτωση υπάρχουν διάφορες καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε δευτεροπαθή υπερφόρτωση σιδήρου (δευτεροπαθής αιμοχρωμάτωση) και οι οποίες είναι πολύ πιο συχνές στη χώρα μας σε σχέση με την κληρονομική μορφή της νόσου. Οι καταστάσεις αυτές περιλαμβάνουν την αλκοολική ηπατοπάθεια, τη μη αποδοτική ερυθροποίηση, την αυξημένη πρόσληψη και την αυξημένη χορήγηση σιδήρου και τέλος τις επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις αίματος (π.χ. ασθενείς με μεσογειακή αναιμία).

Αν οι παραπάνω εξετάσεις δείχνουν ότι υπάρχει υπερφόρτωση με σίδηρο, θα πρέπει ο "ασυμπτωματικός ασθενής" με τις αυξημένες αμινοτρανσφεράσες να παραπέμπεται σε Ηπατολογικό Κέντρο ώστε να γίνει βιοψία ήπατος και να εκτιμηθεί ο βαθμός της σιδήρωσης και η σοβαρότητα τη ηπατικής βλάβης. Για την επιβεβαίωση της κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης μπορεί να γίνει επίσης μοριακή διάγνωση σε ειδικά κέντρα καθώς το υπεύθυνο γονίδιο (HFE) έχει ταυτοποιηθεί πρόσφατα.

1.B.5. Εξωηπατικά αίτια αυξημένων αμινοτρανσφερασών.

Εφόσον οι πιθανές ηπατικές αιτίες που προκαλούν αύξηση των αμινοτρανσφερασών έχουν αποκλειστεί, θα πρέπει στη συνέχεια να διερευνήσουμε την πιθανότητα ύπαρξης κάποιων εξωηπατικών αιτιών όπως, ο υπερθυρεοειδισμός, η εντεροπάθεια από δυσανεξία στη γλουτένη (κοιλιοκάκη)¹⁵, η νόσος Addison, οι κληρονομικές διαταραχές του μεταβολισμού των μυϊκών κυττάρων, οι επίκτητες παθήσεις των μυών (π.χ. πολυμυοσίτις), η επίπονη σωματική άσκηση, κ.λ.π. Σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας αρκεί ένας γενικός έλεγχος που να περιλαμβάνει

τις θυρεοειδικές ορμόνες, τους ηλεκτρολύτες, και τα μυϊκά ένζυμα (AST, LDH, CPK και αλδολάση) και αν υπάρχει δυνατότητα προσδιορισμός των αντιγλιανδινικών αντισωμάτων και αντισωμάτων κατά ενδομυσίου (για την πιθανή ύπαρξη κοιλιοκάκης). Στη συνέχεια συνιστάται παραπομπή του "ασθενούς" σε ειδικούς γιατρούς ανάλογα με τα επί μέρους ευρήματα (π.χ. σε ρευματολόγο αν έχουμε ευρήματα συμβατά με πολυμυοσίτιδα, σε ενδοκρινολόγο αν υπάρχουν ευρήματα επηρεασμού των θυρεοειδικών ορμονών, κλπ).

Σε απουσία παθολογικών ευρημάτων και με τις παραπάνω εργαστηριακές δοκιμασίες συνιστάται παραπομπή του "ασθενούς" σε Ηπατολογικό Κέντρο ώστε να συζητηθεί το ενδεχόμενο βιοψίας ήπατος αν και πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η βιοψία από μόνη της δεν συνεισφέρει ικανοποιητικά στην τελική διάγνωση^{1,3}.

2. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΩΝ "ΑΣΘΕΝΩΝ" ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΑ ΕΠΙΠΕΔΑ ΧΟΛΟΣΤΑΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ

2.Α. ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΜΕΝΩΝ ΤΙΜΩΝ ΑΛΚΑΛΙΚΗΣ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗΣ (ΑΛΦ)

Η ΑΛΦ αποτελεί μία οικογένεια ισοενζύμων που κωδικοποιούνται από 4 γονίδια. Παράγεται στο ήπαρ, τα οστά, το έντερο, τον πλακούντα, τους νεφρούς και τα λευκά αιμοσφαίρια. Στα φυσιολογικά άτομα η ΑΛΦ του ορού προέρχεται κυρίως από το ήπαρ και τα οστά. Όμως σε άτομα ομάδας αίματος Α ή Ο, ιδιαίτερα μετά από λιπαρό γεύμα αυξάνει το εντερικό κλάσμα. Αύξηση του εντερικού κλάσματος έχει παρατηρηθεί επίσης σε κίρρωτικούς ασθενείς ομάδας αίματος Ο. Οι φυσιολογικές τιμές σχετίζονται με την ηλικία (υψηλότερες στα παιδιά, τους εφήβους και τους ηλικιωμένους και χαμηλότερες στους μεσήλικες), αλλά και το ύψος, το βάρος και το κάπνισμα (χαμηλότερες στους υψηλούς και υψηλότερες στους παχύσαρκους και τους καπνιστές). Οι μεγαλύτερες αυξήσεις παρατηρούνται σε ασθενείς με χολοστατικά σύνδρομα, χωρίς το επίπεδο της αύξησης να διευκολύνει στη διάκριση μεταξύ ένδο- και εξω-ηπατικής απόφραξης. Άλλα αίτια αύξησης του ενζύμου είναι νοσήματα των οστών με οστεοβλαστική δραστηριότητα, η εγκυμοσύνη (αύξηση του πλακουντιακού κλάσματος της ΑΛΦ ιδιαίτερα στον 3^ο μήνα) και πολύ σπάνια, νοσήματα του εντέρου και των νεφρών. Σε ασθενείς με κακοήθη νεοπλασμάτα η αύξηση του ενζύμου είναι συ-

νήθως αποτέλεσμα ηπατικών ή οστικών μεταστάσεων. Πολύ σπάνια η αύξηση της ΑΛΦ αφορά σε πολλά μέρη της ίδιας οικογένειας και έχει γενετική βάση.

Το πρώτο διαγνωστικό βήμα για την εκτίμηση των αυξημένων επιπέδων της ΑΛΦ είναι η προσπάθεια προσδιορισμού της πηγής της αύξησης. Αυτό γίνεται με τη χρήση ηλεκτροφόρησης ώστε να διαχωριστούν τα ισοένζυμα και να προσδιοριστεί πιο υπερέχει. Εντούτοις, στην καθημερινή κλινική πράξη η παραπάνω διαγνωστική προσέγγιση δεν είναι συνήθως διαθέσιμη. Ο προσδιορισμός της γ-GT στον ορό βοηθά καθώς είναι αυξημένη στις περιπτώσεις αυξημένων τιμών ΑΛΦ ηπατικής προέλευσης, ενώ είναι φυσιολογική σε αυξήσεις της ΑΛΦ από οστική νόσο.

Εάν η αύξηση της ΑΛΦ οφείλεται σε ηπατική διαταραχή, θα πρέπει να γίνει προσπάθεια εξακρίβωσης της αιτιολογίας της διαταραχής ελέγχοντας προς την κατεύθυνση χολοστατικού ή διηθητικού νοσήματος του ήπατος. Τα συνηθέστερα χολοστατικά νοσήματα ή σύνδρομα περιλαμβάνουν τη μερική απόφραξη του χοληδόχου πόρου, την πρωτοπαθή χολική κίρρωση, την πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα και τη χολόσταση που επάγεται από φάρμακα όπως τα αναβολικά στεροειδή. Τα συνηθέστερα διηθητικά νοσήματα που χαρακτηρίζονται από αύξηση της ΑΛΦ περιλαμβάνουν τη σαρκοειδωση και άλλα κοκκιωματώδη νοσήματα (π.χ. φυματίωση, λέπρα, κοκκιωμάτωση Wegener, κλπ), τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο (συνά τα πρώτο εργαστηριακό εύρημα μαζί με την αύξηση της γ-GT), τον μεταστατικό καρκίνο του ήπατος, την αμυλοειδωση και τα αποστήματα του ήπατος.

Οι κατάλληλες αρχικές εργαστηριακές δοκιμασίες σε ένα ασυμπτωματικό "ασθενή" με αύξηση της ΑΛΦ (ηπατικής προέλευσης) είναι το υπερηχοτομογράφημα δεξιού υποχονδρίου (έλεγχος του ηπατικού παρεγχύματος και των χοληφόρων) και ο προσδιορισμός των αντιμυτοχονδριακών αντισωμάτων (AMA) τα οποία είναι πολύ ειδικά για τη διάγνωση της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης αν γίνουν με αξιόπιστες μεθόδους. "Ασθενείς" που θα βρεθούν θετικοί για AMA πρέπει να παραπέμπονται σε Ηπατολογικό Κέντρο για επιβεβαίωση της διάγνωσης της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης με βιοψία ήπατος και την έναρξη ειδικής θεραπείας. Πρέπει να τονιστεί εδώ ότι η διάγνωση της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης μπορεί να γίνει σε ασυμπτωματικό στάδιο έως και στο 50% των περιπτώσεων.

Εάν κατά τον έλεγχο με υπερηχογράφημα διαπιστωθεί διάταση των χοληφόρων τότε οι "ασθενείς" θα πρέπει να παραπέμπονται για διενέργεια ενδοσκοπικής παλίνδρομης χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (ERCP). Στις περιπτώσεις αυτές (διάταση των χοληφόρων οδών) οι "ασθενείς"

έχουν συνήθως και αυξημένες τιμές χολερυθρίνης (κυρίως άμεση υπερχολερυθριναιμία). Η διενέργεια ERCP εκτός από διαγνωστική (ανεύρεση της απόφραξης) έχει και τη δυνατότητα θεραπευτικής παρέμβασης προς άρση του κωλύματος.

Εάν τα AMA είναι αρνητικά και δεν υπάρχουν ιδιαίτερες ανωμαλίες στο υπερηχοτομογράφημα και η ΑΛΦ εξακολουθεί να είναι κατά 50% υψηλότερη των ανώτερων φυσιολογικών τιμών οι "ασθενείς" θα πρέπει να παραπέμπονται σε Ηπατολογικό Κέντρο ώστε να γίνει επανεκτίμηση της περίπτωσης σε συνδυασμό με διενέργεια βιοψίας και ενδεχομένως μαγνητικής χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (MRCP) και/ή ERCP.

2.B. ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΜΕΝΩΝ ΤΙΜΩΝ γ-GT

Η γ-GT εκτός από το ήπαρ βρίσκεται στο πάγκρεας, το σπλήνα, την καρδιά, τη σπερματοδόχο κύστη, τους νεφρούς και τον εγκέφαλο. Στο ήπαρ εντοπίζεται σε ολόκληρο το χοληφόρο δένδρο. Οι φυσιολογικές τιμές της σχετίζονται με την ηλικία (5-8 φορές υψηλότερες στα νεογέννητα) και το φύλο (υψηλότερες στους άνδρες). Εκτός των νοσημάτων του ήπατος και των χοληφόρων, η γ-GT αυξάνει σε παθήσεις του παγκρέατος, σε χρόνια αλκοολισμό (ανεξάρτητα από την παρουσία ή όχι αλκοολικής ηπατοπάθειας), κατά τη χρόνια χρήση φαινυτοΐνης και βαρβιτουρικών και σπανιότερα σε έμφραγμα μυοκαρδίου, νεφρική ανεπάρκεια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και σακχαρώδη διαβήτη. Στα νοσήματα του ήπατος και των χοληφόρων, με επίπεδα στον ορό κινούμενα παράλληλα με αυτά της ΑΛΦ, είναι ένας πολύ ευαίσθητος δείκτης. Έχει όμως χαμηλή ειδικότητα επειδή είναι "πανταχού παρούσα" και συχνά η αξία της περιορίζεται στον αποκλεισμό νοσημάτων των οστών, σε ασθενείς με αυξημένη ΑΛΦ.

Οι κατάλληλες αρχικές εργαστηριακές δοκιμασίες σε ένα ασυμπτωματικό "ασθενή" με αύξηση της γ-GT (ιδιαίτερα μάλιστα όταν συνυπάρχει και αύξηση της ΑΛΦ) είναι ίδιες με αυτές που περιγράφηκαν παραπάνω στη διερεύνηση των αυξημένων τιμών της ΑΛΦ. Επιπλέον, θα πρέπει οι ασυμπτωματικοί "ασθενείς" με αυξημένες τιμές γ-GT να ελέγχονται για την παρουσία HCV λοίμωξης καθώς ο ιός αυτός μπορεί να αποτελέσει το αίτιο της αύξησης (ιδιαίτερα δε αν από το ιστορικό διαφαίνεται ότι ο ασθενής είναι υψηλού κινδύνου για λοίμωξη από τον HCV).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mathiesen UL, Franzen LE, Fryden A, Foberg U, Bodemar G. The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 85-91.
2. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 1266-71.
3. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, et al. An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3206-10.
4. Zachou K, Liaskos Ch, Makri E, and Dalekos GN. Role and significance of autoantibodies in the diagnosis and differential diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepato-Gastroenterology* 2001 (In press).
5. Piton A, Poynard T, Imbert-Bismuth F, et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998; 27: 1213-9.
6. Dalekos GN, Zervou E, Merkouropoulos MH, Tsianos EV. Prevalence of hepatitis B and C viruses infection in chronic alcoholics with or without liver disease in Ioannina, Greece: Low incidence of HCV infection. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 21-5.
7. Zervou EK, Dalekos GN, Boumba DS, Tsianos EV. Value of anti-HBc screening of blood donors for prevention of HBV infection: Results of a three year prospective study in Northwestern Greece. *Transfusion* 2001; 41: 652-8.
8. Koulentaki M, Spanoudakis S, Kantidaki E, et al. Prevalence of hepatitis B and C markers in volunteer blood donors in Crete: A 5-year study. *J Viral Hepat* 1999; 6:243-8.
9. Dalekos GN, Zervou E, Karabini F, Tsianos EV. Prevalence of viral markers among refugees from southern Albania: increased incidence of infection with hepatitis A, B and D viruses. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7:553-8.
10. Βενιζέλος Μ, Τσούτσου Π, Πλιάκα Α, Ζάχου Κ, Λιάσκος Χ, Μακρή Ε, Γουργουλιάνης Κ, Νταλέκος ΓΝ. Επιπολασμός ΗΒsAg σε γενικό και νοσοκομειακό πληθυσμό της Κεντρικής Ελλάδας: Πρόδρομα αποτελέσματα με τη χρήση της ταχείας μεθόδου ανοσοαποτυπώματος. 7ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, 29 Μαρτίου-1 Απριλίου 2001, Αθήνα.
11. Schiff ER, de Medina M, Kahn RS. New perspectives in the diagnosis of hepatitis C. *Semin Liver Dis* 1999; 19 (Suppl 1): 3-15.
12. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD, et al. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating

nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1018-22.

13. Λιάσκος Χ, Νταλέκος ΓΝ. Νεότερα επιδημιολογικά και κλινικο-εργαστηριακά δεδομένα για τη διάγνωση και διαφορική διάγνωση της αυτοανόσου ηπατίτιδας. *Ιατρική* 2000; 78: 233-43.

14. Bacon BR, Dadiq SA. Hereditary hemochromatosis: presentation and diagnosis in the 1990's. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 784-9.

15. Bardella MT, Vecchi M, Conte D, et al. Chronic unexplained hypertransaminasemia may be caused by occult celiac disease. *Hepatology* 1999; 29: 654-7.



**ΚΕΝΤΡΟ ΕΛΕΓΧΟΥ ΕΙΔΙΚΩΝ ΛΟΙΜΩΞΕΩΝ (Κ.Ε.Ε.Λ.), ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ & ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ,
ΓΡΑΦΕΙΟ ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ, ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ 6-8, 104 33 ΑΘΗΝΑ, ΤΗΛ.: 88 11 500, 88 18 868 FAX: 82 29 922**



**ΕΘΝΙΚΟ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΙΟΓΕΝΟΥΣ
ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ**