



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

Κλινική Αλκοολογία

Ενότητα: Αλκοόλ και Συστήματα (πεπτικό, ανοσολογικό, καρδιαγγειακό σύστημα).
Καρκίνος και Αλκοόλ.

Καθηγητής: Μουζάς Ιωάννης

Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Κρήτης

Άδειες Χρήσης

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό υπόκειται στην άδεια χρήσης **Creative Commons** και ειδικότερα

Αναφορά – Μη εμπορική Χρήση – Όχι Παράγωγο Έργο v.3.0

(Attribution – Non Commercial – Non-derivatives v.3.0)



[ή επιλογή ενός άλλου από τους έξι συνδυασμούς]

[και αντικατάσταση λογότυπου άδειας όπου αυτό έχει μπει]

- Εξαιρείται από την ως άνω άδεια υλικό που περιλαμβάνεται στις διαφάνειες του μαθήματος, και υπόκειται σε άλλου τύπου άδεια χρήσης. Η άδεια χρήσης στην οποία υπόκειται το υλικό αυτό αναφέρεται ρητώς.

Χρηματοδότηση

- Το παρόν εκπαιδευτικό υλικό έχει αναπτυχθεί στα πλαίσια του εκπαιδευτικού έργου του διδάσκοντα.
- Το έργο «**Ανοικτά Ακαδημαϊκά Μαθήματα στο Πανεπιστήμιο Κρήτης**» έχει χρηματοδοτήσει μόνο τη αναδιαμόρφωση του εκπαιδευτικού υλικού.
- Το έργο υλοποιείται στο πλαίσιο του Επιχειρησιακού Προγράμματος «Εκπαίδευση και Δια Βίου Μάθηση» και συγχρηματοδοτείται από την Ευρωπαϊκή Ένωση (Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο) και από εθνικούς πόρους.



Ευρωπαϊκή Ένωση
Ευρωπαϊκό Κοινωνικό Ταμείο



Με τη συγχρηματοδότηση της Ελλάδας και της Ευρωπαϊκής Ένωσης



ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΕΣ ΜΕ ΤΟ ΑΛΚΟΟΛ

A. ΠΕΠΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

ΗΠΑΡ

Είναι από πολλά χρόνια γνωστό ότι το αλκοόλ προκαλεί βλάβες στο ήπαρ, όπως επίσης ότι η βαρύτητα της βλάβης μπορεί να ποικίλλει από άτομο σε άτομο. Σε άτομα που καταναλώνουν αλκοόλ (άνδρες άνω των 40-80 g αλκοόλ δηλ. 3-6 ποτήρια, και γυναίκες άνω των 20-40 g ημερησίως, επί 10 έτη ή περισσότερο, η εξάρτηση από το αλκοόλ δεν είναι καθόλου απαραίτητη προϋπόθεση) μπορεί να παρατηρηθεί μόνο λιπώδες ήπαρ (στεάτωση), μια βλάβη που είναι αναστρέψιμη και στην κλινική πράξη αντιμετωπίζεται σχετικά εύκολα. Όμως σε άλλα άτομα, με την ίδια κατανάλωση σε ποσότητα και διάρκεια, η ηπατική βλάβη μπορεί να είναι η κίρρωση, μια κατάσταση με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, που μπορεί να παρουσιάζει πολλές δυσκολίες στην κλινική της αντιμετώπιση. Αναφέρεται ότι σε αυτούς που καταναλώνουν τις παραπάνω ποσότητες επί 10 ή περισσότερα έτη το 90-100% παρουσιάζουν λιπώδες ήπαρ, το 10-35% στεατοηπατίτιδα και μόνο το 8-20% κίρρωση(1). Στην συζήτηση για τις ηπατικές βλάβες, η κίρρωση έχει κεντρική θέση επειδή σχεδόν το σύνολο της θνητότητας και νοσηρότητας από την αλκοολική ηπατοπάθεια σχετίζεται με τους κίρρωτικούς ασθενείς.

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ

Οι ιστολογικές βλάβες που προκαλεί το αλκοόλ στο ήπαρ μπορεί να είναι κατά σειρά βαρύτητας: λιπώδες ήπαρ (στεάτωση), αλκοολική ηπατίτις (αλκοολική στεατοηπατίτις) και κίρρωση. Υπάρχει μια αντιστοιχία στην κλινική εικόνα και την ιστολογική βαρύτητα, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι είναι σπάνιο ασθενείς με προχωρημένο στάδιο ηπατικής βλάβης να είναι ασυμπτωματικοί.

Σε ασθενείς με *λιπώδες ήπαρ (στεάτωση)* τα σταγονίδια λίπους συσσωρεύονται στα ηπατοκύτταρα. Δεν υπάρχει εμφανής διήθηση του ήπατος από φλεγμονώδη κύτταρα, αν και μπορεί να υπάρχει μεμονωμένη περιφλεβική ίνωση σε τελικά ηπατικά φλεβίδια.

Στην *στεατοηπατίτιδα*, η οποία είναι μια περισσότερο προχωρημένη βλάβη, παρατηρείται φλεγμονώδης διήθηση από πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα του εσωτερικού των ηπατικών λοβίων (ενδολοβιακά). Αυτό ξεχωρίζει την στεατοηπατίτιδα από τις άλλες μορφές ηπατίτιδος (ιογενείς, ιδιοπαθείς) όπου η φλεγμονώδης διήθηση συνίσταται σε μονοκύτταρα και εντοπίζεται περιλοβιακά και όχι ενδολοβιακά. Μερικά προσβεβλημένα ηπατοκύτταρα μπορεί να περιέχουν ηωσινόφιλο υλικό (υαλίνη ή σωματία Mallory). Η στεατοηπατίτιδα σε αντίθεση με την στεάτωση (λιπώδες ήπαρ) παρουσιάζει ηπατοκυτταρική βλάβη, οξεία και χρόνια φλεγμονή και διαφόρου βαθμού ίνωση. Η στεατοηπατίτιδα μπορεί να εξελιχθεί σε κίρρωση στο 50% των περιπτώσεων.

Στην *κίρρωση* αναπτύσσονται ταινίες συνδετικού ιστού μεταξύ πυλαίας και κεντρικής περιοχής γειτονικών ηπατικών λοβίων που περιβρογχίζουν το ηπατικό παρέγχυμα, τεμαχίζοντάς το σε οζίδια που περιέχουν προσβεβλημένα και αναγεννώμενα ηπατοκύτταρα. Επομένως, στην κίρρωση η κύρια βλάβη συνίσταται στην κατάργηση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής με συνέπεια κατάργηση αφενός της φυσιολογικής σχέσης στον χώρο μεταξύ ηπατικών κολποειδών και προσαγωγών και απαγωγών αγγείων, και αφετέρου της συνέχειας του ηπατικού παρεγχύματος και της τρισδιάστατης δομής του συστήματος των χοληφόρων. Οι αρχιτεκτονικές αυτές αλλαγές στο ήπαρ εκδηλώνονται κλινικά ως πυλαία υπέρταση και χολόσταση(2).

Από ιστολογική άποψη, η ανάπτυξη στεατοηπατίτιδος είναι κομβικό σημείο στην παθογένεση της κίρρωσης. Ως προς την εξέλιξη, περίπου οι μισοί από τους ασθενείς με αλκοολική στεατοηπατίτιδα αναπτύσσουν κίρρωση εντός πενταετίας. Αντίθετα, η ανάπτυξη κίρρωσης σε έδαφος ηπατικής στεάτωσης (λιπώδες ήπαρ) είναι σπάνια και εξελίσσεται αργά.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑΣ

Ο όρος αλκοολική ηπατοπάθεια περιλαμβάνει συνοπτικά τις παθήσεις του ήπατος που προκαλούνται από το αλκοόλ και που περιγράφηκαν προηγουμένως: αλκοολική στεάτωση (λιπώδες ήπαρ), στεατοηπατίτιδα και κίρρωση.

Το λιπώδες ήπαρ (αλκοολική στεάτωση) δεν παρουσιάζει συμπτώματα σε ασθενείς που προσέρχονται στο ιατρείο. Είναι συνήθως ένα τυχαίο εύρημα στα πλαίσια της εργαστηριακής μελέτης ενός ασθενούς που προσέρχεται με ενοχλήματα που δεν παραπέμπουν στο ήπαρ. Σε ασθενείς με λιπώδες ήπαρ οι οποίοι υποβάλλονται σε βιοψία ήπατος το 70% παρουσιάζει ηπατομεγαλία. Όπως ήδη αναφέραμε, το λιπώδες ήπαρ ως παθολογοανατομική βλάβη είναι πλήρως αναστρέψιμο. Έχουν ωστόσο αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις θανάτων(3).

Ο ασθενής με αλκοολική στεατοηπατίτιδα μπορεί να μην αναφέρει συμπτώματα αλλά να παρουσιάζει απλώς ηπατομεγαλία. Μπορεί επίσης να παρουσιάζει κλινική εικόνα ηπατίτιδος με καταβολή, ανορεξία, επώδυνη ηπατομεγαλία, ίκτερο, σπληνομεγαλία, ασκίτη, ηπατική εγκεφαλοπάθεια και ηπατονεφρικό σύνδρομο. Μπορεί να συνυπάρχει πυλαία υπέρταση με τις εκδηλώσεις της, επί απουσία κίρρωσεως. Μπορεί επίσης να συνυπάρχει κίρρωση.

Ο ασθενής με καλώς αντιρροπούμενη αλκοολική κίρρωση μπορεί να μην παρουσιάζει συμπτώματα. Μπορεί να συνυπάρχει λιπώδες ήπαρ ή στεατοηπατίτιδα καθώς και ηπατομεγαλία ή/και σπληνομεγαλία. Με την πάροδο του χρόνου το ήπαρ διογκώνεται, προέχει περισσότερο ο αριστερός λοβός και η σύστασή του γίνεται σκληρή και οζώδης. Οι περισσότεροι ασθενείς με κίρρωση θα εκδηλώσουν κάποια στιγμή τις συνέπειες της πυλαίας υπέρτασης (ασκίτης, αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού, ηπατική εγκεφαλοπάθεια) ή και ηπατικής ανεπάρκειας (ίκτερος, καταβολή). Στην αντικειμενική εξέταση θα παρατηρήσουμε αραχνοειδείς ευρυαγγείες, ερύθημα παλαμών, σημεία παράπλευρης κυκλοφορίας και παλαμιαία σύσπαση Dupuytren. Μπορεί να υπάρχει διόγκωση των παρωτίδων και δακρυϊκών αδένων. Πληκτροδακτυλία παρατηρείται όταν συνυπάρχει έντονη αρτηριοφλεβική παράπλευρη κυκλοφορία στους πνεύμονες. Τα αντικειμενικά

ευρήματα που περιγράφηκαν είναι ταυτόσημα με αυτά της κίρρωσεως μη αλκοολικής αιτιολογίας. Υπολογίζεται ότι μέσα σε 20 έτη από την εγκατάσταση της κίρρωσης περισσότεροι από τους μισούς κίρρωτικούς θα νοσηλευτούν για αιτίες που σχετίζονται με την ηπατοπάθειά τους, ενώ η θνητότητα υπολογίζεται σε 10% ανά δεκαετία. Πρέπει ωστόσο να υπογραμμιστεί ότι οι ασθενείς που δεν έχουν εκδηλώσει τα σημεία της πυλαίας υπέρτασης παρουσιάζουν ελάχιστη θνητότητα ενώ αυτοί που έχουν εκδηλώσει σημεία πυλαίας υπέρτασης και ηπατικής ανεπάρκειας παρουσιάζουν πολύ υψηλή θνητότητα που ξεπερνά το 50% στην διάρκεια του έτους(4).

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΚΑΙ ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Δεν υπάρχει μια εργαστηριακή ή απεικονιστική εξέταση που να θέτει με αδιαμφισβήτητο τρόπο την διάγνωση της αλκοολικής ηπατοπάθειας. Οι τρανσαμινάσες μπορεί να είναι αυξημένες. Η απόλυτη τιμή των ενζύμων αυτών δεν δίνει πληροφορίες σχετικά με την βαρύτητα της υποκειμένης ηπατοπαθείας, της ίνωσης και της ηπατικής φλεγμονής. Ωστόσο, σημαντική πληροφορία για το ότι πρόκειται μάλλον για αλκοολική ηπατοπάθεια δίνει η αναλογία των τρανσαμινασών: στην αλκοολικής αιτιολογίας ηπατική βλάβη, στο 80% των περιπτώσεων, τα επίπεδα SGPT (ή αλανινική αμινοτρανσφεράση, ALT) είναι 2-3 φορές υψηλότερα από αυτά της SGOT (ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση, AST)(5). Αν δηλαδή η αναλογία SGPT/SGOT είναι μεγαλύτερη του 2, τότε η αύξηση των τρανσαμινασών οφείλεται πιθανότατα στο αλκοόλ. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στο ότι η πρώτη είναι ένζυμο των μιτοχονδρίων τα οποία υφίστανται σημαντική βλάβη από το αλκοόλ. Η αύξηση της γ-GT (γ-γλουταμυλτρανσφεράση) είναι μια ευαίσθητη όχι όμως ειδική μέθοδος για την διάγνωση της κατανάλωσης αλκοόλ. Η σχετικά χαμηλή ειδικότητά της σχετίζεται με το ότι είναι ένα ένζυμο που απαντάται σε πολλούς ιστούς και με το ότι πολλά φάρμακα που επάγουν το μικροσωμιακό σύστημα του Cyt450 προκαλούν αύξηση της γ-GT (βλ. φαρμακολογία του αλκοόλ και διάγνωση προβλημάτων που σχετίζονται με το αλκοόλ). Συχνά προέχει η αύξηση των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης, ενός ηπατικού ενζύμου που είναι αυξημένο επί χολοστάσεως και αυτό είναι συχνά η αιτία για να ζητηθεί από τον γιατρό η διενέργεια απεικονιστικής εξέτασης ήπατος (πιο συχνά υπερηχογράφημα) προς αποκλεισμό αποφρακτικής χολοστατικής νόσου.

Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ συνδυάζεται επίσης με υπομαγνησιαμία, υποκαλιαιμία, υπερουριχαιμία, υπερτριγλυκεριδαιμία, αυξημένο μέσο όγκο ερυθροκυττάρων (MCV) και χαμηλά επίπεδα ψευδαργύρου(6). Σε νοσηλευόμενους ηπατοπαθείς, τα εργαστηριακά αυτά ευρήματα θέτουν την υποψία υποκείμενης αλκοολικής ηπατοπάθειας. Πριν τεθεί η διάγνωση της αλκοολικής ηπατοπάθειας πρέπει να αποκλειστεί η πιθανότητα ιογενούς και αυτοάνοσης ηπατίτιδος ηπατοτοξικής βλάβης από φάρμακα και ουσίες και. Πρέπει να έχουμε υπ όψη μας ότι η χρόνια ηπατίτις Β και C επιβαρύνονται σημαντικά από παράλληλη κατανάλωση αλκοόλ. Συχνά η παθογένεση της ηπατικής βλάβης –αλκοολικής ή ιογενούς αιτιολογίας- μπορεί να είναι ασαφής.

Η λευκοκυττάρωση και θρομβοπενία είναι συνηθισμένα στην αλκοολική ηπατίτιδα. Η λευκοκυττάρωση μπορεί να φτάσει και τα 100.000 WBC/mm³, χωρίς να υπάρχει φλεγμονή. Μπορεί να υπάρχουν αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης, παράταση του χρόνου προθρομβίνης και υπολευκωματιναιμία, όλα σημεία βαριάς ηπατοπάθειας.

Σε νοσηλευόμενους ασθενείς με αλκοολική ηπατοπάθεια έχουν βρεθεί αυξημένα αιματικά επίπεδα φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως TNF-α, ιντελευκίνη-6 και -8, οι οποίες έχουν συσχετιστεί θετικά με την βαριά πορεία της νόσου(7). Στην κλινική πράξη δεν μετρώνται οι παραπάνω κυτταροκίνες.

Οι απεικονιστικές μέθοδοι της υπερηχοτομογραφίας, υπολογιστικής τομογραφίας και μαγνητικής τομογραφίας διαγιγνώσκουν με ευκολία το λιπώδες ήπαρ, αλλά δεν δίνουν πληροφορίες για την αιτιολογία του ούτε μπορούν να προσδιορίζουν το αν συνυπάρχει στεατοηπατίτις. Ωστόσο, με τις μεθόδους αυτές λαμβάνουμε σημαντικές έμμεσες πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη ή όχι πυλαίας υπέρτασης όπως η παρουσία ασκίτη, σπληνομεγαλίας και παράπλευρης φλεβικής κυκλοφορίας. Επίσης, με τις απεικονιστικές μεθόδους ελέγχεται με ακρίβεια η διάταση των χοληφόρων και, επομένως, αποκλείεται η περίπτωση απόφραξης των χοληφόρων ως αιτίας των αυξημένων χολοστατικών ενζύμων.

Για την οριστική διάγνωση της αλκοολικής ηπατοπάθειας η μέθοδος αναφοράς είναι βέβαια η ηπατική βιοψία. Επί πλέον, είναι ο μοναδικός μέχρι σήμερα τρόπος για να

διαγνωστεί διαφορεικά η στεατοηπατίτιδα από την απλή στεάτωση του ήπατος αλλά και από την κίρρωση του ήπατος σε ασυμπτωματικά άτομα. Όταν η πυλαία υπέρταση είναι εμφανής, ο ρόλος της βιοψίας στην διάγνωση είναι λιγότερο σημαντικός. Σε άτομα με ηπατοπάθεια όπου συνυπάρχουν περισσότερες από μία πιθανές αιτίες – χρόνια ενεργός ηπατίτις C και κατάχρηση αλκοόλ, πράγμα καθόλου ασύνηθες -, η βιοψία θα διευκρινίσει την αιτία της ηπατικής βλάβης και θα συμβάλει στην επιλογή της θεραπείας.

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η αλκοολική στεάτωση (λιπώδες ήπαρ), όπως ήδη προαναφέραμε, παρουσιάζει πολύ καλή πρόγνωση. Μερικές εβδομάδες μετά την διακοπή του αλκοόλ τα απεικονιστικά ευρήματα υποστρέφουν. Η ταυτόχρονη ύπαρξη παχυσαρκίας, κατάσταση πολύ συνηθισμένη στους ασθενείς με αλκοολική στεάτωση, θεωρείται παράγων κινδύνου για την αλκοολική ηπατοπάθεια(8). Πρέπει να υπογραμμιστεί ότι δεν πρέπει να υποτιμάμε την βλάβη αυτή, δεδομένου ότι όταν συνυπάρχει αλκοολική στεάτωση επιδεινώνεται η προκαλούμενη ηπατική βλάβη από άλλες αιτίες όπως ιογενής λοίμωξη και τοξική δράση φαρμάκων(9,10).

Ασθενείς που νοσηλεύονται με αλκοολική στεατοηπατίτιδα παρουσιάζουν πρόγνωση που εξαρτάται από την βαρύτητα της ηπατικής βλάβης, από το εάν η ηπατίτιδα είναι χρόνια ή οξεία και από το αν συνυπάρχει ηπατονεφρικό σύνδρομο (υψηλή θνητότης) ή εξωηπατικά προβλήματα (τραυματισμός, κατάθλιψη). Η θνητότητα στην διάρκεια του μηνός κυμαίνεται από 10-40% (4). Η μακροχρόνια πρόγνωση ασθενών με αλκοολική στεατοηπατίτιδα εξαρτάται από το εάν υπάρχει εξέλιξη προς κίρρωση και από το εάν υπάρχει και άλλη ηπατική βλάβη πέραν της αλκοολικής (φαρμακευτική, ιογενής: περίπου το 1/3 των ατόμων που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ είναι θετικοί στο HCV)(11).

Υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι η εξέλιξη προς κίρρωση σχετίζεται με την συνέχιση της κατανάλωσης αλκοόλ και με την βαρύτητα της ηπατικής βλάβης. Σε ασθενείς με αλκοολική στεατοηπατίτιδα που υποβλήθηκαν σε δεύτερη βιοψία ήπατος 2-3 χρόνια μετά, διαπιστώθηκε ότι υπήρξε εξέλιξη προς κίρρωση στο 34%, ενώ βρέθηκε πλήρης

υποστροφή των βλαβών στο 46%. Παράγοντες που βρέθηκαν να ευνοούν την εξέλιξη προς κίρρωση ήταν η συνέχιση της κατανάλωσης αλκοόλ και το γυναικείο φύλο(12).

Οι ασθενείς με αλκοολικοί κίρρωση έχουν βαρύτερη πρόγνωση η οποία εξαρτάται από την βαρύτητα της πυλαίας υπέρτασης και της ηπατικής ανεπάρκειας. Τα κριτήρια Child-Pugh και η προκύπτουσα από αυτά ταξινομήση καθορίζουν την βαρύτητα και επομένως και την πρόγνωση της κίρρωσης (Πίνακας)

Πίνακας. Ταξινόμηση κατά Child-Pugh της βαρύτητος της κίρρωσης ήπατος

<u>Κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα</u>	<u>Βαθμοί αυξανόμενης βαρύτητος</u>		
	1	2	3
Εγκεφαλοπάθεια	όχι	1 και 2 βαθ.	3 και 4 βαθμού
Ασκίτης	όχι	λίγος	μέτριος
Χολερυθρίνη (μmol/l)	34	34-51	>51
Λευκωματίνη (g/l)	>35	28-35	<28
Παράταση χρόνου προθρομβίνης (sec)	1-4	4-6	>6

Η κατανάλωση αλκοόλ φαίνεται ότι επηρεάζει την πρόγνωση ακόμα και μετά την εγκατάσταση της κίρρωσης. Κιρρωτικοί με αντιρροπούμενη κίρρωση (χωρίς σημεία πυλαίας γαστροπάθειας και ηπατικής ανεπάρκειας) παρουσιάζουν 90% επιβίωση στην πενταετία εφόσον διακόψουν το αλκοόλ, ενώ αν συνεχίσουν το ποσοστό πέφτει κάτω από 70%. Σε κιρρωτικούς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 60% και 30% (13,4).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑΣ

Η θεραπεία είναι πολύπλευρη και περιλαμβάνει αλλαγή στον τρόπο ζωής με αποχή από το αλκοόλ, διατροφική θεραπεία, φάρμακα και μεταμόσχευση ήπατος.

Η αποχή από το αλκοόλ είναι βασικής σημασίας σε όλες τις μορφές της αλκοολικής ηπατοπάθειας. Ανάλογα με την μορφή, με την αποχή μπορεί να προληφθεί η περαιτέρω ηπατική βλάβη, η ίνωση και ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος. Με την αποχή επιτυγχάνεται πλήρης υποτροπή της στεάτωσης. Όλες οι μελέτες σχετικά με την σημασία της αποχής στην επιβίωση και την ποιότητα ζωής στους ασθενείς με αλκοολική ηπατοπάθεια υπογραμμίζουν την βελτίωση που επιτυγχάνεται στις παραμέτρους αυτές. Για τον λόγο αυτό ο γιατρός πρέπει όχι μόνο να συνιστά στον ασθενή την διακοπή του αλκοόλ αλλά και, όταν πρόκειται για άτομο εξαρτημένο, να τον ενημερώνει και να τον συμβουλεύει (brief intervention), να τον παραπέμπει σε ομάδες αυτοβοήθειας ή άλλες μορφές ψυχολογικής υποστήριξης, να φροντίσει για συμπληρωματική θεραπεία με κάποιο από τα νεότερα φάρμακα που βελτιώνουν την διατήρηση της αποχής (ναλτρεξόνη, ακαμπροσάτη) ή να τον παραπέμπει σε κέντρο Αλκοολογίας. Η διακοπή του καπνίσματος φαίνεται ότι έχει νόημα, δεδομένου ότι έχει βρεθεί ότι σε ασθενείς με αλκοολική ηπατοπάθεια και ηπατίτιδα C το κάπνισμα επιταχύνει την διαδικασία της ίνωσης στο ήπαρ, προφανώς με μηχανισμό οξειδωτικού στρες(14,15).

Η διατροφική κατάσταση είναι επηρεασμένη στην αλκοολική ηπατοπάθεια, ιδίως στις βαρύτερες μορφές της. Σε νοσηλευόμενους ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα και μέση κατανάλωση αλκοόλ 230 g/ημερησίως (αντίστοιχο με περίπου 20 μονάδες-ποτήρια), βρέθηκε στο ιστορικό διατροφής ότι το μισό της ημερήσιας θερμιδικής αξίας προερχόταν από το αλκοόλ, όλοι τους δε είχαν κακή διατροφή - υποσιτισμό. Όταν τους δόθηκε μια ισορροπημένη διαίτα 2500 θερμίδων ημερησίως και παρακολούθηθηκαν επί εξάμηνο, αυτοί που συνέχισαν μια διαίτα 3000 ή περισσότερων θερμίδων την μέρα δεν παρουσίασαν καθόλου θνητότητα, σε αντίθεση με αυτούς που εκουσίως σιτιζόταν ανεπαρκώς, λιγότερο από 1000 θερμίδες ημερησίως, οι οποίοι είχαν μια σημαντική θνητότητα, 80%. Επί πλέον υπήρχε συσχέτιση μεταξύ βαρύτητας της κακής διατροφής και βαριών επιπλοκών της ηπατοπάθειας όπως εγκεφαλοπάθεια, ασκίτης και ηπατονεφρικό σύνδρομο(16). Σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση, ένα πλούσιο και ισορροπημένο διαιτολόγιο ή η συμπληρωματική εντερική διατροφή αποτελούμενη κυρίως από πρωτεΐνες βελτιώνουν την διατροφική κατάσταση του ασθενούς και την ηπατική λειτουργία και, επομένως την πρόγνωση της ηπατοπάθειας. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν υπερουριχαιμία και υπερτριγλυκεριδαιμία παρατηρείται αποκατάσταση σε

φυσιολογικά επίπεδα με την απλή αποχή από το αλκοόλ. Η τυχόν υπάρχουσα υποκαλαιμία αποκαθίσταται με την συμπλήρωση των ελλειμμάτων ενδοφλεβίως ή per os.

Ως προς την φαρμακοθεραπεία, δεν υπάρχει κάποιο καθιερωμένο και αποδεκτό σχήμα τόσο για την αλκοολική ηπατίτιδα όσο και για την αλκοολική κίρρωση. Στην οξεία αλκοολική στεατοηπατίτιδα έχουν δοκιμαστεί τα κορτικοειδή και η πεντοξιφυλλίνη με θετικά αποτελέσματα. Τα κορτικοειδή δρουν μέσω μείωσης της ανοσολογικής απάντησης και της παραγωγής φλεγμονωδών κυτταροκινών. Υπάρχουν αρκετές μελέτες για την δράση των κορτικοειδών στην βαριά οξεία αλκοολική ηπατίτιδα. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα είναι θετικό μόνο στους ασθενείς με βαριά μορφή οξείας ηπατίτιδας και με παρουσία ηπατικής εγκεφαλοπάθειας(17,18). Έτσι, σε πολλούς ασθενείς με αλκοολική στεατοηπατίτιδα δεν ενδείκνυται η κορτικοθεραπεία, ενώ ο κίνδυνος λοίμωξης, που είναι ήδη σημαντικός στους ασθενείς αυτούς, αποτελεί μια σημαντική παρενέργεια της κορτικοθεραπείας, ώστε να απαιτείται στενή παρακολούθηση. Η πεντοξιφυλλίνη δρα μειώνοντας την παραγωγή κυτταροκινών, περιλαμβανομένων του TNF-α και της ιντερλευκίνης-12. Σε μια μελέτη σε ασθενείς με βαριά αλκοολική ηπατίτιδα η πεντοξιφυλλίνη βελτίωσε την επιβίωση και μείωσε τον κίνδυνο ηπατονεφρικού συνδρόμου συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο (placebo)(19). Συγκριτικά με τα κορτικοειδή η πεντοξιφυλλίνη φαίνεται να έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα και επί πλέον το πλεονέκτημα της ασφάλειας ως προς τις παρενέργειες.

Σε ερευνητικό στάδιο βρίσκονται οι φαρμακευτικές θεραπείες με προπυλθειουρακίλη και κολχικίνη. Η προπυλθειουρακίλη είναι ένα φάρμακο με ιδιότητες αντιοξειδωτικές, που βελτιώνει επίσης την πυλαία αιματική ροή. Η κολχικίνη είναι ένα φάρμακο με γνωστές αντινωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Στην κίρρωση του ήπατος, αναφέρεται μια οριακή βελτίωση της πενταετούς και δεκαετούς επιβίωσης με χρόνια θεραπεία με προπυλθειουρακίλη και κολχικίνη, σε ασθενείς που δεν διέκοψαν το αλκοόλ. Τα αποτελέσματα δεν είναι πειστικά, δεδομένου ότι υπήρχαν πολλές περιπτώσεις ασθενών που διέκοψαν ή που δεν έπαιρναν το φάρμακο σύμφωνα με τις οδηγίες (κακή compliance)(20,21). Άλλες εργασίες βρήκαν αρνητικά αποτελέσματα με τις θεραπείες αυτές, με συνέπεια το αρχικό ενδιαφέρον των ερευνητών να περιοριστεί. Νεώτερες βιολογικές θεραπείες μπορεί επίσης να

αποδειχτούν αποτελεσματικές στην οξεία αλκοολική ηπατίτιδα, πχ αντισώματα έναντι του TNF(infliximab).

Η μεταμόσχευση ήπατος βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση και την ποιότητα ζωής των ασθενών με αλκοολική κίρρωση. (22) Οι ασθενείς με αλκοολική κίρρωση αποτελούν το 15-20% του συνόλου των ασθενών που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος. Ένδειξη για μεταμόσχευση θεωρείται το τελικό στάδιο της κίρρωσεως, με πυλαία υπέρταση και ηπατική ανεπάρκεια, όπου δεν παρουσιάζεται βελτίωση παρά την εξάμηνη αποχή από το αλκοόλ. Σε ασθενείς σε κίρρωση, το timing, δηλαδή η επιλογή της κατάλληλης χρονικής στιγμής για την μεταμόσχευση είναι αποφασιστικής σημασίας. Οι πιθανότητες επιβίωσης σε ασθενείς με αλκοολική κίρρωση που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος είναι οι ίδιες με αυτές των ασθενών που υποβάλλονται στην ίδια επέμβαση για άλλες ηπατικές νόσους. (23) Στην αλκοολική ηπατίτιδα η μεταμόσχευση δεν ενδείκνυται προς το παρόν. Τα περισσότερα κέντρα μεταμόσχευσης ήπατος απαιτούν ως προϋπόθεση το εξάμηνο διάστημα αποχής, ένας κανόνας του οποίου η εφαρμογή είναι ελαστική. Στην πράξη οι περισσότεροι ασθενείς με αλκοολική ηπατοπάθεια δεν μπαίνουν στην λίστα μεταμόσχευσης είτε διότι παρατηρείται βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας με την αποχή, είτε διότι συνεχίζουν την κατανάλωση αλκοόλ, είτε τέλος επειδή δεν ενδιαφέρονται. Η υποτροπή στην κατανάλωση αλκοόλ στους αλκοολικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος ανέρχεται σε 15-30%. (23) Στην Ευρώπη και, ειδικότερα στην Ελλάδα, δεν υπάρχει επάρκεια ηπατικών μοσχευμάτων. Γι αυτό, πρέπει να καθοριστεί με περισσότερη ακρίβεια

- ο καλύτερος τρόπος επιλογής των ασθενών για μεταμόσχευση ήπατος,
- ποιοι παράγοντες ευνοούν την υποτροπή ως προς την κατανάλωση αλκοόλ που παρατηρείται συχνά και,
- ποιοι παράγοντες επηρεάζουν την συνεργασία με τον ασθενή ως προς την φαρμακευτική θεραπεία και την παρακολούθηση.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Η αλκοολική ηπατοπάθεια με τις διάφορες μορφές της (λιπώδες ήπαρ, αλκοολική ηπατίτις, αλκοολική κίρρωση) είναι μια συχνή νόσος στην Ευρώπη και στην Ελλάδα.
- Η βαρύτητα των βλαβών του ήπατος διαφέρει από άτομο σε άτομο και δεν εξαρτάται αποκλειστικά από την απόλυτη κατανάλωση αλκοόλ. Οι γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την βαρύτητα της βλάβης που προκαλείται από το αλκοόλ δεν έχουν ακόμα μελετηθεί στις λεπτομέρειές τους.
- Παρόλο που η κλινική εικόνα, τα εργαστηριακά ευρήματα και οι απεικονιστικές εξετάσεις βοηθούν στον καθορισμό του σταδίου της ηπατικής βλάβης, η βιοψία του ήπατος παραμένει το βασικό εργαλείο για τον σκοπό αυτό, ιδίως σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.
- Όλοι οι ασθενείς με αλκοολική ηπατοπάθεια πρέπει να τροποποιήσουν την συμπεριφορά τους ως προς το αλκοόλ, περνώντας στην αποχή, με ταυτόχρονη μακροχρόνια παρακολούθηση και υποστήριξη.
- Εκτός από την αποχή από το αλκοόλ, η σωστή διατροφή είναι εξαιρετικά σημαντική στην αντιμετώπιση της αλκοολικής ηπατοπάθειας.
- Η φαρμακευτική θεραπεία έχει δώσει μέχρι σήμερα πενιχρά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της αλκοολικής ηπατοπάθειας. Σε επιλεγμένους ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα ορισμένα φάρμακα (κορτικοειδή, πεντοξιφυλλίνη) μπορεί να είναι χρήσιμα.
- Η μεταμόσχευση ήπατος είναι αποτελεσματική ως θεραπεία στα τελικά στάδια της αλκοολικής κίρρωσης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. McCullough AJ. Alcoholic liver disease. In: Schiff ER, Sorell MF, Maddrey WC, editors. Schiff's Diseases of the Liver. 8 ed. Philadelphia: Lippincott, Raven, 1999:941-71.
2. Galambos JT. Natural history of alcoholic hepatitis. 3. Histological changes. *Gastroenterology* 1972;63:1026-35.
3. Levi AJ, Chalmers DM. Recognition of alcoholic liver disease in a district general hospital. *Gut* 1978;19:521-5.
4. Morgan MY. The prognosis and outcome of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol Suppl* 1994;2:335-43.
5. Allen JP, Litten RZ. The role of laboratory tests in alcoholism treatment. *J Subst Abuse Treat* 2001; 20: 81-85
6. Morse RM, Hurt RD. Screening for alcoholism. *Journal of the American Medical Association* 1979;242:2688-90.
7. McClain CJ, Hill DB, Song Z et al. S-Adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. *Alcohol* 2002;27:185-92.
8. Naveau S, Giraud V, Borotto E et al. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25:108-11.
9. Fry SW, Seeff LB. Hepatotoxicity of analgesics and anti-inflammatory agents. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:875-905.
10. Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ et al. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics. A therapeutic misadventure. *Ann Intern Med* 1986;104:399-404.
11. Rosman AS, Waraich A, Galvin K. Alcoholism is associated with hepatitis C but not hepatitis B in an urban population. *Am J Gastroenterol* 1996;91:498-505.
12. Pares A, Caballeria J, Bruguera M et al. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986;2:33-42.
13. Gines P, Quintero E, Arroyo V et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-8.
14. Corrao G, Lepore AR, Torchio P et al. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. *Eur J Epidemiol* 1994;10:657-64.

15. Klatsky AL, Armstrong MA. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis. *Am J Epidemiol* 1992;136:1248-57.
16. Mendenhall CL, Moritz TE, Roselle GA et al. Protein energy malnutrition in severe alcoholic hepatitis: diagnosis and response to treatment. The VA Cooperative Study Group #275. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1995;19:258-65.
17. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL, Jr. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002;36:480-7.
18. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 1990;113:299-307.
19. Akriviadis E, Botla R, Briggs W et al . Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-48.
20. Kershenovich D, Vargas F, Garcia-Tsao G et al. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 1988;318:1709-13.
21. Orrego H, Blake JE, Blendis LM et al. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. *N Engl J Med* 1987;317:1421-7.
22. De Bona M, Ponton P, Ermani M et al. The impact of liver disease and medical complications on quality of life and psychological distress before and after liver transplantation. *J.Hepatol.* 2000;33(4):609-15.
23. Burra P, Mioni D, Cillo U et al. Long-term medical and psycho-social evaluation of patients undergoing orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transpl.Int.* 2000;13 Suppl 1:S174-S178.