

ΤΟ ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΟΙ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ

Σπύρος Π. Ντουράκης

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Ηπατολογίας

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική

Ιπποκράτειο ΠΓΝΑ, Αθήνα

Τηλ. Εργασίας 2132088517 - FAX Εργασίας 210-7706871

Διεύθυνση: Αχαΐας 28, 115 23 Αθήνα.

Τηλ. 210-6918464 – 6932272477 - FAX 210-6993693,

e-mail : spdour@med.uoa.gr

Το ήπαρ είναι ο μεγαλύτερος αδένας του ανθρωπίνου σώματος με εξωκρινή και ενδοκρινή μοίρα. Πρόκειται για το χημικό εργοστάσιο του σώματος. Ευρίσκεται κάτω από το δεξιό θόλο του διαφράγματος. Έχει βάρος 1200-1600 γραμμάρια (το 2,5% του συνολικού βάρους του ανθρωπίνου σώματος). Αποτελείται από 4 λοβούς (δεξιός, αριστερός, τετράπλευρος, κερκοφόρος). Η λειτουργική ανατομία του βασίζεται στην διάκριση σε λειτουργικά αυτόνομες δομές, τα 8 ηπατικά τμήματα, τα οποία εμφανίζουν αυτοτελή αρτηριακή και πυλαία αγγειακή παροχή και χοληφόρο παροχέτευση. Το ήπαρ είναι αγγειοβριθές όργανο (δέχεται 1500 ml αίματος/ min). Η ανατομική του θέση παρεμβάλλει το ήπαρ ανάμεσα σε 2 αγγειακά δίκτυα, της σπλαχνικής και της συστηματικής κυκλοφορίας που καταλήγουν σε κοινή αγγειακή κοίτη, τα ηπατικά κολποειδή. Η αιμάτωση είναι διμερής και διακρίνεται στην θρεπτική (ηπατική αρτηρία-κύρια πηγή οξυγόνωσης) και στην λειτουργική (πυλαία φλέβα). Η πυλαία φλέβα παρέχει το 80% της αιμάτωσης του ήπατος και το 40% της οξυγόνωσής του. Η απαγωγός κυκλοφορία του αίματος γίνεται με τις 3 ηπατικές φλέβες (δεξιά, μέση και αριστερή) που εκβάλλουν στην κάτω κοίλη φλέβα. Ο κερκοφόρος λοβός του ήπατος αποτελεί εξαίρεση καθώς η παροχέτευση του γίνεται μέσω των αυτόνομων φλεβών του που εκβάλλουν απευθείας στην κάτω κοίλη φλέβα. Η εκφορητική οδός του ήπατος διακρίνεται σε ενδοηπατική και εξωηπατική μοίρα. Η ενδοηπατική μοίρα αποτελείται από τα χοληφόρα τριχοειδή και από τους περιλόβιους και μεσολόβιους χοληφόρους πόρους. Η εξωηπατική μοίρα αποτελείται από τον κοινό ηπατικό πόρο, τον κυστικό πόρο, από την χοληδόχο κύστη και τον χοληδόχο πόρο. Το ηπατικό λόβιο αποτελεί την ανατομική και λειτουργική μονάδα του ήπατος. Πρόκειται για πολυγωνική, συνήθως εξάγωνη, μάζα ηπατικού ιστού, διαμέτρου 1 mm.

Οι λειτουργίες του ήπατος αφορούν την παραγωγή και εναπόθεση ενέργειας (μεταβολισμός γλυκόζης-γλυκογόνου, αμινοξέων, λιπών), την αδρανοποίηση και απομάκρυνση ουσιών (αμμωνίας, χολερυθρίνης, χοληστερίνης), την πέψη των τροφών (χολικά οξέα-άλατα), τον μεταβολισμό και απέκκριση τοξικών ουσιών, αιθυλικής αλκοόλης, ορμονών και φαρμάκων, την παραγωγή ουσιών (λευκωματίνες, παράγοντες πήξεως), την

αποθήκευση ουσιών (σίδηρος, χαλκός, βιταμίνες), την ανοσιακή απάντηση (χυμική, κυτταρική), την αιμοποίηση, την αιμόσταση και την οξεοβασική ισορροπία. Η παραγωγή και έκκριση χολής βοηθά στην πέψη των τροφών και στην απομάκρυνση τοξικών ουσιών.

Το ήπαρ καταβολίζει τα περισσότερα φάρμακα. Για να απεκκριθούν τα φάρμακα στην χολή ή στο νεφρό πρέπει να είναι υδροδιαλυτά. Τα περισσότερα φάρμακα είναι λιποδιαλυτά και ο ηπατικός μεταβολισμός τους τα καθιστά υδροδιαλυτά. Κάθε φάρμακο μπορεί να παρουσιάσει δυνητικά ηπατοτοξικότητα, που κλινικώς συχνά δε μπορεί να διαφοροδιαγνωσθεί εύκολα από ηπατοπάθειες άλλης αιτιολογίας. Η συχνότερη μορφή φαρμακευτικής ηπατοτοξικότητας οφείλεται σε ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση. Εκδηλώνεται σε λίγα σχετικώς άτομα που παρουσιάζουν γενετικώς καθορισμένη, ευαισθησία σε κάποιον από τους μεταβολίτες του φαρμάκου. Η ηπατοτοξικότητα αυτή είναι απρόβλεπτη, δεν εξαρτάται από τη δόση του φαρμάκου, ενώ είναι αδύνατος ο έλεγχος ή η αναπαραγωγή της σε ζώα-μοντέλα. Η συνέχιση της χορήγησης του φαρμάκου σε περιπτώσεις οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης εκθέτει τον ασθενή στον κίνδυνο ανάπτυξης κεραυνοβόλου ηπατίτιδας ή χρόνιας ηπατίτιδας.

Οι ηπατικές παθήσεις (κλινικο-παθολογοανατομική έκφραση) είναι:

- Οξεία και χρόνια ηπατίτιδα
- Οξεία και χρόνια χολόσταση
- Λίπωση (μικρο- και μεγαλο-φουσαλιδώδης)
- Ίνωση-κίρρωση
- Απόφραξη ηπατικών φλεβών ή πυλαίας
- Καλοήγη και κακοήγη νεοπλασμάτα

Ο συνήθης εργαστηριακός έλεγχος του ήπατος και των χοληφόρων περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της χολερυθρίνης, των αμινοτρανσφερασών, της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-γλουταμινικής τρανσπεπτιδάσης (γ-GT). Ο έλεγχος αυτός δεν εκφράζει την ηπατοκυτταρική λειτουργία αλλά την βλάβη των ηπατοκυττάρων ή/και του επιθηλίου των χοληφόρων. Ο εκτενέστερος εργαστηριακός έλεγχος του ήπατος περιλαμβάνει την εξέταση της συνθετικής ικανότητας (μέτρηση της λευκωματίνης του ορού και του χρόνου προθρομβίνης) και την αναζήτηση αντιγόνων ή/και αντισωμάτων των ιογενών ηπατιτίδων, αυτοαντισωμάτων, διαταραχών των ανοσοσφαιρινών κλπ. Κάθε διαταραχή των εξετάσεων του ήπατος πρέπει να διερευνάται, γιατί μπορεί να υποδηλώνει σοβαρή ηπατική νόσο.

Το σύνδρομο Gilbert (οικογενής έμμεση υπερχολερυθριναιμία) αποτελεί τη συχνότερη αιτία έμμεσης υπερχολερυθριναιμίας (περίπου 6% του γενικού πληθυσμού). Οι αμινοτρανσφεράσες του ορού αποτελούν δείκτες ηπατοκυτταρικής νέκρωσης (κυτταρόλυσης). Η συχνότερη αιτία αύξησης των αμινοτρανσφερασών είναι η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος. Η κατ'εξοχήν κλινική αξία της γ-GT συνίσταται στον καθορισμό της ηπατικής προέλευσης της αυξημένης αλκαλικής φωσφατάσης (Χολοστατικά σύνδρομα).

Ηπατίτιδα λέγεται η νέκρωση και φλεγμονή του ηπατικού παρεγχύματος. Διακρίνεται σε οξεία (διάρκεια < 6 μήνες) και χρόνια (> 6 μήνες). Τα αίτια της οξείας ηπατίτιδας είναι :

- Οξεία ιογενής ηπατίτιδα (HAV, HBV, HCV, HDV, HEV)
- Ηπατίτιδα από ηπατιτιδομιμητικούς ιούς (CMV, ιός Epstein-Barr, ιός της ιλαράς και ερυθράς, ραβνο, herpes 6 κλπ)
- Φάρμακα, τοξικές ουσίες, βότανα
- Ισχαιμική ηπατίτιδα
- Αυτοάνοσες
- Παροξύνσεις χρονίων ηπατίτιδων (HBV, αυτοάνοσες)

Οι ιοί της ηπατίτιδας B, C και D μεταδίδονται παρεντερικά και προκαλούν οξεία και χρόνια λοίμωξη, ενώ οι ιοί A και E μεταδίδονται με την κοπροανοστοματική οδό και δεν προκαλούν χρονιότητα. Η διάγνωση της οξείας ή χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας στηρίζεται στην ανεύρεση των κατάλληλων ορολογικών δεικτών σε συνδυασμό με την αναζήτηση ορισμένες φορές των πυρηνικών οξέων του ιού με ευαίσθητες τεχνικές μοριακής βιολογίας. Η αντιμετώπιση της οξείας ηπατίτιδας είναι συμπτωματική. Στη θεραπευτική προσέγγιση της χρόνιας ηπατίτιδας B, βασικός στόχος είναι η επίτευξη μακροχρόνιας ιολογικής ύφεσης, ενώ στη χρόνια ηπατίτιδα C στόχος της θεραπείας είναι η εκκρίζωση του ιού. Η πρόληψη της λοίμωξης από τους ηπατοτρόπους ιούς στηρίζεται στην ενημέρωση των ομάδων αυξημένου κινδύνου σχετικά με τους τρόπους μετάδοσης και κυρίως στην εφαρμογή προγραμμάτων εμβολιασμού έναντι των ιών ηπατίτιδας A και B.

Τα αίτια της χρόνιας ηπατίτιδας είναι :

- Χρόνια ιογενής ηπατίτιδα (HBV, HCV, HDV)
- Λήψη φαρμάκων, βοτάνων ή έκθεση σε τοξικές ουσίες
- Κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης
- Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα
- Αυτοάνοσες ηπατίτιδες (I, II, χωρίς αυτοαντισώματα)
- Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
- Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Νόσος Wilson
- Αιμοχρωμάτωση, πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής
- Έλλειψη α1 αντιθρυψίνης
- Υπερθυρεοειδισμός
- Εντεροπάθεια από δυσανεξία στη γλουτένη
- Νόσος του Addison
- Κρυσιγενής

Τα αίτια της χρόνιας ηπατίτιδας μπορεί να οδηγήσουν σε κίρρωση ήπατος. Η κίρρωση του ήπατος αναφέρεται σε διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ήπατος που χαρακτηρίζεται από

διάχυτη ίνωση και παρουσία αναγεννητικών όζων. Η κίρρωση του ήπατος επιπλέκεται από εκδηλώσεις πυλαίας υπέρτασης και ηπατικής ανεπάρκειας. Όλοι οι κίρρωτικοί ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε ενδοσκόπηση για την διάγνωση των κισμών οισοφάγου. Ο κίρρωτικός ασθενής με ασκίτη πρέπει να παρακεντάται επί πυρετού και σε κάθε αιφνίδια επιδείνωση της γενικής του κατάστασης. Για την θεραπεία του ασκίτη συνιστάται μείωση της πρόσληψης άλατος και χορήγηση σπιρονολακτόνης, με ή χωρίς φουροσεμίδη. Ολική εκκενωτική παρακέντηση πρέπει να επιχειρείται σε μεγάλο ή ανθεκτικό στα διουρητικά ασκίτη. Πρέπει να συνοδεύεται πάντοτε από ενδοφλέβια έγχυση λευκωματίνης (8 gr/lit ασκίτη). Οι λοιμώξεις (πχ αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, συχνά χωρίς πυρετό), τα φάρμακα (πχ βενζοδιαζεπίνες, διουρητικά) και η αιμορραγία του πεπτικού αποτελούν τις συχνότερες αιτίες αιφνίδιας επιβάρυνσης του κίρρωτικού ασθενούς.

Περισσότερες από το 90% των περιπτώσεων ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) αναπτύσσεται σε κίρρωτικό ήπαρ, αποτελώντας την κυριότερη αιτία θανάτου σε κίρρωτικούς ασθενείς. Η εμφάνιση ΗΚΚ κάθε χρόνο είναι: 2% σε HBV, 3-8% σε HCV και 1-3% σε αλκοολική κίρρωση. Η εξέλιξη των απεικονιστικών μεθόδων έχει βοηθήσει στη διερεύνηση των νοσημάτων του ήπατος, κυρίως των εστιακών (καλοήθων και νεοπλασματικών). Συχνά, είναι απαραίτητη η χρήση συνδυασμών απεικονιστικών εξετάσεων, ενώ η συνεκτίμηση των κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων είναι απαραίτητη.

Η χολόσταση αναφέρεται στο σύνολο των κλινικών, βιοχημικών και ιστολογικών εκδηλώσεων που οφείλονται σε ελάτωση ή αναστολή της χολικής ροής. Η χολή συσσωρεύεται στα ηπατοκύτταρα και στις χοληφόρους οδούς, ενώ στο αίμα κατακρατούνται τα συστατικά που φυσιολογικώς απεκκρίνονται στη χολή. Η χολόσταση μπορεί να οφείλεται σε βλάβη εντοπιζόμενη σε οποιοδήποτε σημείο της χολικής απέκκρισης, από τη μεμβράνη του ηπατοκυττάρου μέχρι το φύμα του Vater. Η χολόσταση από μηχανική άποψη διακρίνεται σε ενδοηπατική και εξωηπατική. Η ενδοηπατική χολόσταση αναφέρεται στα νοσήματα, που παραβιάζουν την χολική παραγωγή ή απέκκριση (λόγω δυσλειτουργίας των ηπατοκυττάρων) ή την ενδοηπατική ροή της λόγω βλάβης των μικρών χοληφόρων. Η εξωηπατική χολόσταση (αποφρακτικός ίκτερος), οφείλεται σε απόφραξη των μεγάλων χοληφόρων πόρων. Η διάκριση είναι σημαντική για τη διαφορική διάγνωση και την αντιμετώπιση του αιτίου της χολόστασης. Η εξωηπατική χολόσταση αντιμετωπίζεται με ενδοσκοπική ή χειρουργική παρέμβαση, ενώ η ενδοηπατική με φαρμακευτική αγωγή. Η κλινική και η εργαστηριακή εικόνα είναι χρήσιμες στην διαγνωστική προσέγγιση ασθενή με νοσήματα των χοληφόρων. Η Ενδοσκοπική Παλίνδρομη Χολαγγειογραφία έχει επιπλοκές (περίπου 5%) και δεν πρέπει σήμερα να χρησιμοποιείται για αμιγώς διαγνωστικούς σκοπούς. Όμως, οι δυνατότητες λήψης υλικού για ιστολογική και κυτταρολογική εξέταση καθώς και άμεσης, σε ένα χρόνο, εφαρμογής θεραπείας την καθιστούν συχνά πρώτη επιλογή.