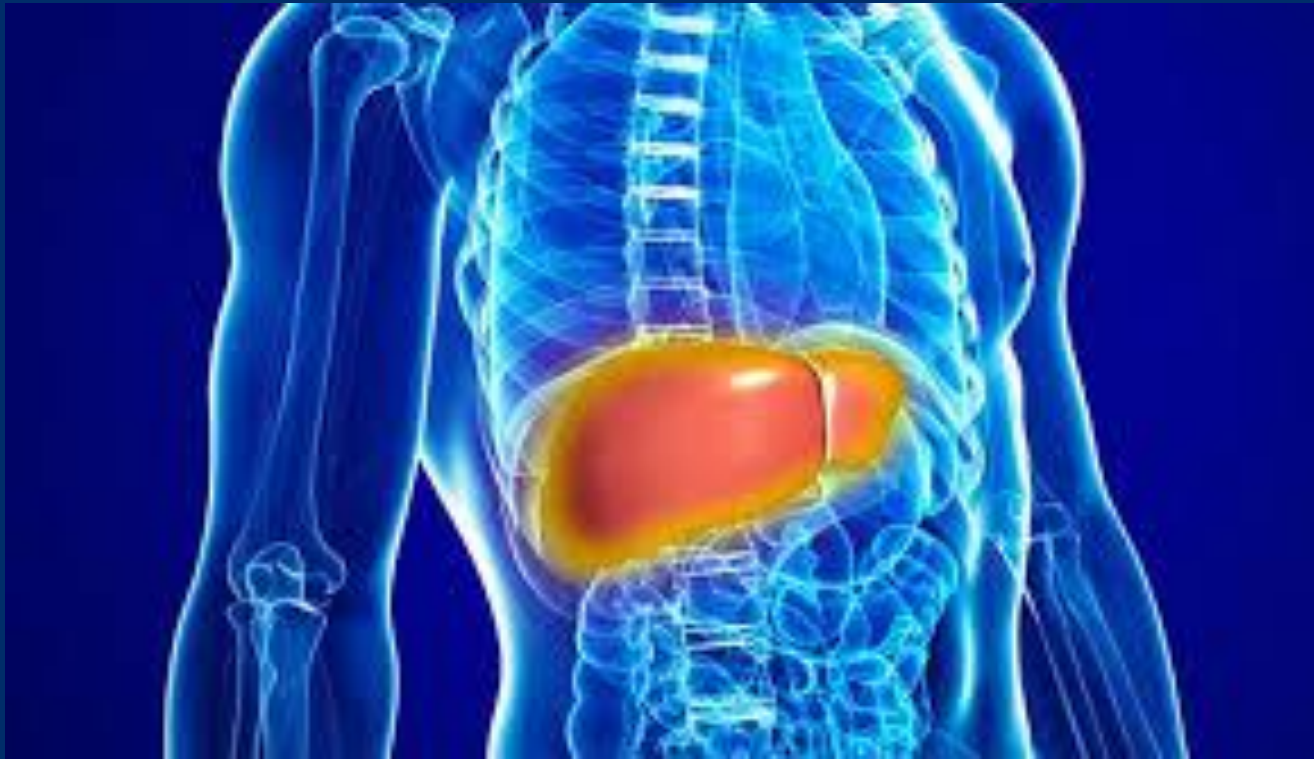


ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

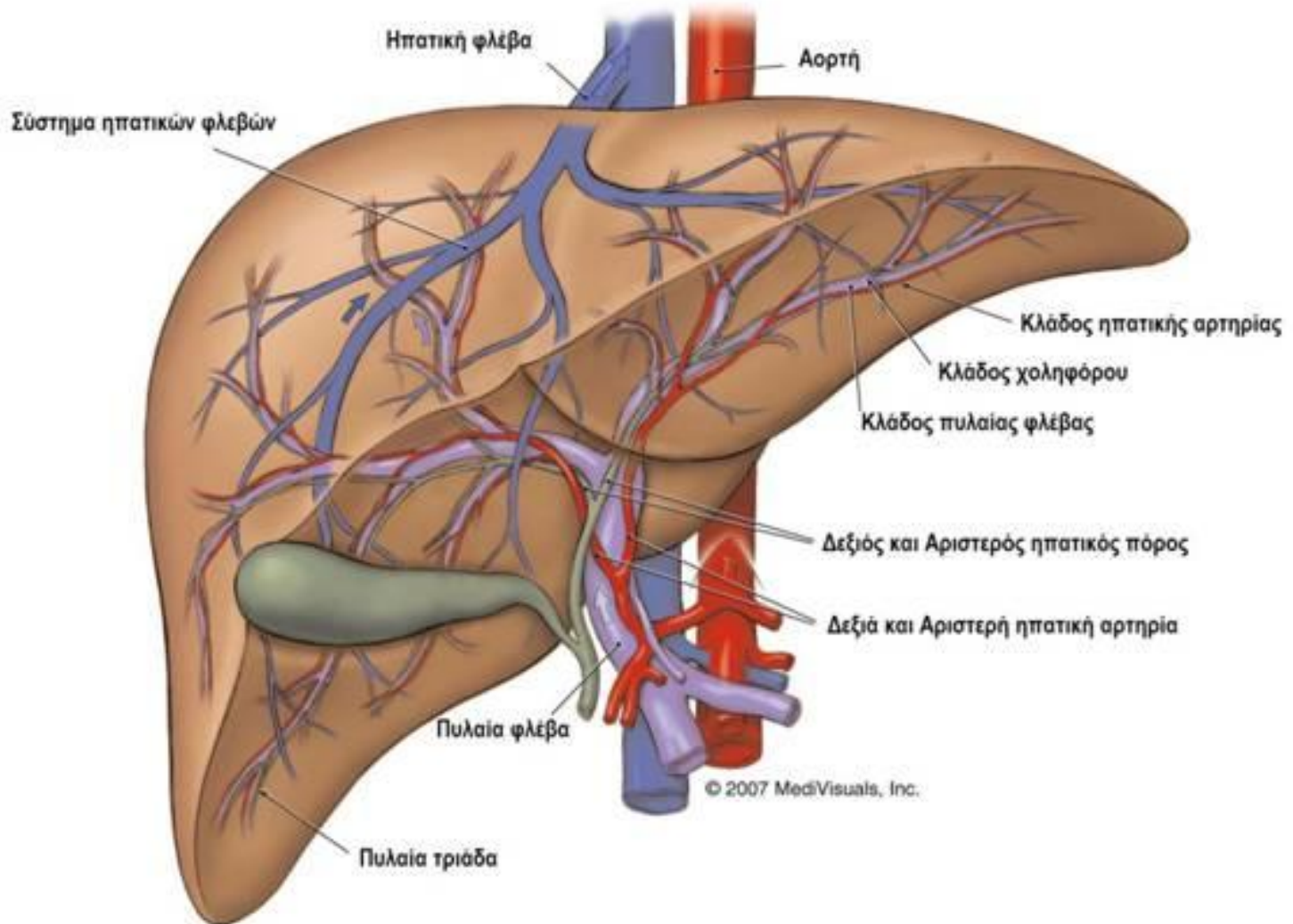


**ΕΥΔΟΚΙΑ ΣΤΑΥΡΙΑΝΟΥ ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΟΣ ΕΠΙΜ. Α΄
ΣΠΥΡΟΣ ΚΑΠΡΑΛΟΣ ΒΙΟΠΑΘΟΛΟΓΟΣ ΕΠΙΜ. Β΄**

Ετήσιο Σεμινάριο Εργαστηριακής Αιματολογίας – Αιμοδοσίας
ΠΑΤΡΑ, 2019 - 2020

Το ήπαρ είναι το πιο μεγάλο όργανο του ανθρώπινου οργανισμού, είναι συμπαγές και ανήκει στο πεπτικό σύστημα. Εγγυάται την εκτέλεση πάρα πολλών λειτουργιών, απαραίτητων στον οργανισμό. Βρίσκεται στο πάνω και δεξί μέρος της κοιλιάς και προστατεύεται, εν μέρει, από τις πλευρές. Στο πάνω μέρος έχει το διάφραγμα, πάνω από το οποίο βρίσκονται οι πνεύμονες, η καρδιά και στα αριστερά του έχει το στομάχι.

ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ



Το ήπαρ χωρίζεται σε 4, διαφορετικού μεγέθους λοβών. Ο δεξιός λοβός έχει το μεγαλύτερο μέγεθος, ο αριστερός είναι μικρότερος. Μεταξύ των δύο λοβών υπάρχει ο τετράπλευρος λοβός και ο κερκοφόρος. Η χοληδόχος κύστη βρίσκεται στο πρόσθιο και κατώτερο σημείο του ήπατος, στο όριο ανάμεσα στο δεξιό και στον τετράπλευρο λοβό

Το αίμα φθάνει στο ήπαρ μέσω 2 μεγάλων αγγείων:

- Την ηπατική αρτηρία
- Την πυλαία φλέβα

Όταν εισέρχονται στο ήπαρ αυτά τα αγγεία διακλαδίζονται όλο και περισσότερο, για να δημιουργήσουν ένα δίκτυο πολύ λεπτών αγγείων.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Το αίμα της πυλαίας φλέβας φθάνει στο ήπαρ γεμάτο από πολυάριθμες ουσίες, προϊόντα της πέψης ή της δραστηριότητας του πεπτικού συστήματος. Αυτές οι ουσίες απορροφώνται από τα κύτταρα του ήπατος, τα οποία έχουν εξειδικευμένα ένζυμα και μπορούν να προκαλέσουν τη χημική τους μετατροπή.

Έτσι σε γενικές γραμμές το ήπαρ εγγυάται:

- Την αποθήκευση και την κατανομή των θρεπτικών ουσιών
- Την εξουδετέρωση των τοξινών
- Τη σύνθεση των περισσότερων λευκωμάτων του αίματος
- Την παραγωγή χολής
- Το μεταβολισμό γλυκιδίων και λιπιδίων.

Κυρίως οι βιοχημικές, αλλά και άλλες εργαστηριακές διαταραχές που αφορούν ηπατικές παθήσεις, αποκαλούνται συνήθως στη διεθνή ορολογία (Liver function tests), δηλαδή δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, που είναι στην ουσία ένας εσφαλμένος όρος, επειδή ούτε οι τρανσαμινάσες ούτε η αλκαλική φωσφατάση ούτε η χολερυθρίνη εκφράζουν ποσοτικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.

Λειτουργικές διαταραχές του ήπατος αφορούν στη συνθετική του λειτουργία, που εκφράζονται κυρίως με την παραγωγή λευκωματίνης και προθρομβίνης, την απεκκριτική του λειτουργία, την ικανότητα εξουδετέρωσης τοξικών ουσιών και ανάλογες εξετάσεις βαθμολογούν τη λειτουργική επάρκεια του ήπατος.

Οι διαταραχές συνήθων βιοχημικών, αιματολογικών, ανοσολογικών ή απεικονιστικών παραμέτρων χαρακτηρίζουν την παρουσία οξείων ή χρονίων νόσων του ήπατος και οδηγούν μέσω διερεύνησης στην οριστική διάγνωση, την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή και τη θεραπευτική ανταπόκριση.

ΗΠΑΤΙΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ

LIVER FUNCTION TESTS (LFTs)

- Δείκτες Ηπατοκυτταρικής Βλάβης

ALT AST

Χολερυθρίνη

- Δείκτες Χολόστασης

ALP

γGT

- Δείκτες Συνθετικής Ικανότητας του Ηπατος

Albumin/Globulin

1-4% Ασυμπτωματικών Ασθενών έχουν Παθολογικές Τιμές

INR

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Ο Συνήθης Εργαστηριακός Έλεγχος του Ηπατος και των Χοληφόρων περιλαμβάνει:

1. Αμινοτρανφερασες (AST, ALT)
2. Χολερυθρίνη (άμεσος, έμμεσος)
3. Αλκαλική φωσφαταση (ALP)
4. Γ-γλουταμινική τρανσπεπτιδάση (γ-GT)
5. 5-νουκλεοτιδάση (5'-N)

**Έλεγχος που χρησιμοποιείται για την
Διάγνωση και Παρακολούθηση των
Ασθενειών με ή χωρίς Θεραπεία.**

ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΩΝ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ

Ο Περαιτέρω Εργαστηριακός Έλεγχος του
Ήπατος Περιλαμβάνει την εξέταση της
Συνθετικής Ικανότητας του Ήπατος :

α-Μέτρηση της Λευκωματίνης του ορού

β-Τον Χρόνο Προθρομβίνης (PT)

Αναζήτηση Αντιγόνων και Αντισωμάτων
των Ιογενών Ηηπατιτίδων

Ανοσολογικός Έλεγχος-Διαταραχή

:-Αυτοαντισώματα και Ανοσοσφαιρινών

Διερεύνηση Παθολογικών Ηπατικών Δοκιμασιών

Αρχική προσέγγιση σε Ασυμπτωματικό Ασθενή

- Αξιολόγηση Κατάχρησης Αλκοόλ και Διακοπή Χρήσης
- Διακοπή Φαρμάκων με πρόσφατη έναρξη
- (εντός 3 μηνών)
- Αποκλεισμό Ηπατοτοξικότητας από βότανα
- Επανάληψη Ηπατικών Δοκιμασιών
- σε 2-3 εβδομάδες

Η Παρουσία Ηπατομεγαλίας ή Σημείων Ηπατικής Νόσου αποτελούν ένδειξη για ταχύτερη έναρξη διερεύνησης

Αξιολόγηση Παθολογικών Ηπατικών Δοκιμασιών

- Μέγεθος Διαταραχής
- Διάρκεια Παθολογικών Δοκιμασιών
- Συνοδά Συμπτώματα
- Κλινικά Ευρήματα Κίρρωσης Ηπατος

Ρόλος Ιστορικού στην Εκτίμηση Ασθενούς με Παθολογικές Ηπατικές Δοκιμασίες

- Οικογενειακό ιστορικό
- Κατάχρηση αλκοόλ
- Λήψη Φαρμάκων ή Εναλλακτικών Σκευασμάτων
- Παράγοντες κινδύνου για ιογενή ηπατίτιδα
 - Σεξουαλικό Ιστορικό
 - Ενδοφλέβια Χρήση Ουσιών
 - Μετάγγιση Αίματος πριν το 1990
- Ιστορικό άλλων Αυτοάνοσων Νοσημάτων
- Αυξημένο BMI
- Σακχαρώδης Διαβήτης
- Επαγγελματική Εκθεση σε Τοξίνες
- Πρόσφατα Ταξίδια σε Αναπτυσσόμενες Χώρες

Ταξινόμηση

Ηπατοκυτταρική
Βλάβη

Χολόσταση



Ηπατοκυτταρική Ανεπάρκεια

ΑΜΙΝΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΕΣ

Οι Αμινοτρανσφεράσες είναι Ενζυμα που Καταλύουν την Αντίδραση της Τρανσαμίνωσης - Αμινοξέων κατά την οποία συμβαίνει μεταφορά μιας Αμινομάδας από ένα Αμινοξύ σε ένα Κετοξύ

α-Ασπαρτική (AST)

β-Αλανινική (ALT)

Συνιστούν δείκτες Ηπατοκυτταρικής Νέκρωσης (Κυτταρόλυσης) σε Οξείες και Χρόνιες Ηπατοπάθειες

ΑΣΠΑΡΤΙΚΗ ΑΜΙΝΟΤΡΑΣΦΑΙΡΑΣΗ AST

Η **AST** είναι Ενζυμο το οποίο ευρίσκεται σε Διάφορους Ιστούς όπως:

Καρδιά, Σκελετικοί Μύες,

Νεφροί, Εγκέφαλος, Η παρ

Εκτός των Ηπατοκυττάρων, η AST εντοπίζεται τόσο στα Μιτοχόνδρια όσο και στο Κυτταρόπλασμα.

Δείκτες Ηπατοκυτταρικής Βλάβης (Τρανσαμινάσες)

AST-

- Στο Ηπαρ
- 20% στο Κυτταρόπλασμα και
- 80% στα Μιτοχόνδρια
- Χρόνος ημισείας ζωής 17h

ΑΛΑΝΙΝΙΚΗ ΑΜΙΝΟΤΡΑΣΦΑΙΡΑΣΗ ALT

Η ALT είναι Ενζυμο το οποίο ευρίσκεται κυρίως στο Ηπαρ, σε πολύ μικρότερο ποσοστό

στη Καρδιά ,στους Νεφρούς και στα Ερυθρά Αιμοσφαίρια

Εκτός των Ηπατοκυττάρων η ALT ανευρίσκεται μόνο στο κυτταρόπλασμα και αποτελεί δείκτη Ηπατοκυτταρικής Βλάβης Ειδικότερο από την AST.

Δείκτες Ηπατοκυτταρικής Βλάβης (Τρανσαμινάσες)

ALT - πιο ειδική για το ήπαρ.

- 100% στο Κυτταρόπλασμα
- Χρόνος ημιζωής 47h

AST - ALT

Οι Αμινοτρανσφεράσες Αυξάνουν και σε μη Ηπατικές Παθήσεις όπως:

1.Μυική Άσκηση

2.Μυοσίτιδα

3.Ραβδομυόλυση

4.Θερμοπληξία

, 5.Μολυβδίαση

6.Προεκλαμψία

7.Λευχαιμία

8.Παγκρεατίτιδα

9.Σε έμφρακτα

(Εγκεφάλου Πνευμόνων-

, Νεφρού, Εντερου)

10.Διαβητική οξέωση

Στις περιπτώσεις αυτές

Προεξάρχει η Αύξηση της AST σε αντίθεση με την Αύξηση της ALT στις Ηπατοκυτταρικές Βλάβες

Τρανσαμινάσες

- AST: ALT ratio >1
 - Αυξημένος στην Αλκοολική Νόσο του Ηπατος
 - Αν δεν υπάρχει λήψη Αλκοόλ, συμβατό με Κίρρωση
 - ≤ 1 στην Οξεία Ηπατοκυτταρική Βλάβη

Συνήθεις Αιτίες Αυξημένων Αμινοτρανσφερασών

Μικρή(<100 IU/mL)	Χρ.Η πατίτιδα C Χρ.Η πατίτιδα B Αιμοχρωμάτωση Λιπώδες Ηπαρ
Μέτρια(100-300 IU/mL)	Όπως ανωτέρω και επιπλέον Αλκοολική Ηπατίτιδα Μη αλκοολική Στεατοηπατίτιδα Αυτοάνοση ηπατίτιδα N Wilson
Σοβαρή(> 1000 IU/mL)	Φαρμακευτική Ηπατοτοξικότητα Οξεία ιογενής Ηπατίτιδα Αυτοάνοση Ηπατίτιδα Ισχαιμικό Ηπαρ

Ήπια Αύξηση Τρανσαμινασών

- ALT/AST >5 φορές το Φυσιολογικό

-ALT-Υπερτερεί : Ηπατικά Αίτια

- Chronic Hep C
- Chronic Hep B
- Acute viral hep
- Steatosis
- Wilson's Disease
- Hemochromatosis
- Medications/Toxins
- Autoimmune Hep
- Def Alpha₁ Antitrypsin
- Celiac Disease

Ήπια αύξηση τρανσαμινασών

-AST Υπερτερεί : Ηπατικά Αίτια

- Αλκοόλ
- Στεατοηπατίτιδα
- Κίρρωση

-AST Υπερτερεί : Εξωηπατικά Αίτια

- Αιμόλυση
- Μυοπάθεια
- Θυροειδική νόσος
- Έντονη /εντατική άσκηση

Συνήθεις Αιτίες Αυξημένων Αμινοτρανσφερασών

Σοβαρή

(> 1000 IU/mL)

Φαρμακευτική

Ηπατοτοξικότητα

Οξεία ιογενής ηπατίτιδα

Οξεία Αυτοάνοση

Ηπατίτιδα

Ισχαιμικό Ηπαρ

Ηπατοτοξικότητα από Φάρμακα

- Παρακεταμόλη
- Α-μεθυλντόπα
- Αμιοδαρόνη
- Dantrolene
- Δικλοφενάκη
- Δισουλφιράμη
- Φλουκοναζόλη
- **Glyburide**

- Ηπαρίνη
- Ισονιαζίδη
- Κετοконаζόλη
- Λαμπεταλόλη
- Λοβαστατίνη
- Νιτροφουραντοίνη
- Προπυλθειουρακίλη
- Trazodone

Αυξημένες Τιμές Αμινοτρανσφερασών

ΠΡΟΣΟΧΗ !

Δεν Υπάρχει Συσχέτιση
Μεταξύ Τιμών Αμινοτρανσφερασών
και Τελικής Εκβασης της Ηπατικής
Νόσου

Εξωηπατικά Αίτια Αύξησης Αμινοτρανσφερασών

- Εντεροπάθεια από Γλουτένη
- Υπερθυρεοειδισμός(ALT,ALP,Bil,PT)
- Υποθυρεοειδισμός(AST)
- Νόσος Addison

Έλεγχος Ατόμων με Μακροχρόνια Αύξηση Αμινοτρανσφερασών

- Δείκτες Β και **C** , **anti-δ**
- ANA, AMA, SMA, LKM1
- Ποσοτικός Προσδιορισμός Ανοσοσφαιρινών
- Σερουλοπλασμίνη, α1, AT
- Φερριτίνη, TIBC
- Απεικονιστικός έλεγχος (US, CT, MRI-MRCP)
- Βιοψία ήπατος(;

Αίτια Αυξημένων Ηπατικών Ενζύμων σε Ελληνικό Πληθυσμό

- Προοπτική Ελληνική Μελέτη: 4 Κέντρα Αιμοδοσίας/
• 3.172 αιμοδότες
- Προσδιορισμός Ηπατικών Ενζύμων και
Επιδημιολογικών-Ανθρωπομετρικών Χαρακτηριστικών
- Εξαίρεση Ασθενών με Ιογενείς Ηπατίτιδες-Κατάχρηση
Αλκοόλ-Λήψη Φαρμάκων
- 17.6% παθολογικές τιμές ηπατικών ενζύμων
- Παράγοντες κινδύνου:
 - Ανδρικό φύλο
 - Παχυσαρκία
 - Κεντρική κατανομή λίπους
 - Κληρονομικό ιστορικό ΣΔ

Γαλακτική Δεϋδρογενάση (LDH)

- **LDH**: ένζυμο του γλυκολυτικού κύκλου
 - καταλύει την αναστρέψιμη μετατροπή του γαλακτικού σε πυρουβικό με τη χρήση NAD/NADH
- Βρίσκεται σε **Καρδιά, Σκελετικούς Μύς, Σπλήνα, Ηπαρ, Πνεύμονα και Ερυθροκύτταρα**
- Σε Ηπατική Νόσο αύξηση LDH
 - Οξεία Ηπατίτιδα**
 - Ηπατοκυτταρική Νέκρωση κάθε Αιτιολογίας**
 - **Φάρμακα**
 - **Ισχαιμική ηπατίτιδα**

Βλάβη Χολοστατικού Τύπου

- Αλκαλική φωσφατάση
- γ -GT
- Χολερυθρίνη

Αλκαλική Φωσφατάση

- Βρίσκεται σε Ηπαρ, Οστά, Εντερο, Νεφρούς, Πλακούντα και Λευκοκύτταρα
- Φυσιολογική Αύξηση σε Ιστούς μετά από Μεταβολική Διέγερση
 - Σημαντική Αύξηση στο 3ο τρίμηνο της κύησης (Πλακουντιακή ALP)
 - Διπλάσια Αύξηση σε εφήβους
- Συνήθως ελαφρά υψηλότερη σε άνδρες

Αίτια Αύξησης ALP

- **Αύξηση Ηπατικού Ισοενζύμου**

Λιπώδες Ηπαρ, Αλκοολική Νόσος Ηπατος

Κακοήθειες (HCC, Μ εταστάσεις)

Κοκκιώματα

PBC

PSC

Χοληδοχολιθίαση

Φάρμακα

- **Αύξηση Οστικού Ισοενζύμου**

Φυσιολογική (παιδιά, έφηβοι, εμμηνόπαυση)

Οστεοκλαστικές Νόσοι (πχ. N. Paget, οστεομαλακία)

Οστικές Μεταστάσεις

- **Αύξηση Εντερικού Ισοενζύμου**

ΣΔ, ΧΝΑ

Νόσοι Λεπτού Εντέρου (πχ. Λέμφωμα)

Αύξηση ALP σε Ηπατικά Νοσήματα

- Ηπατικό Ισοένζυμο συνήθως δεν προσδιορίζεται
- Έλεγχος για Συνοδό αύξηση γ-GT
- Σε Χολόσταση
 - Η Αύξηση Επιπέδων καθυστερεί κατά 1-2 ημέρες μετά την Απόφραξη Χοληφόρων
 - Η Πτώση των Επιπέδων της μετά την άρση της απόφραξης πιθανώς χρειάζεται αρκετές ημέρες
 - Η ALP δεν αυξάνεται με Στεροειδή
 - Υψηλή Ευαισθησία σε Διηθητική Ηπατική νόσο (Νεοπλάσματα, Αμυλοείδωση, Σαρκοείδωση, Ηπατικά Αποστήματα)
- Χαμηλή τιμή σε NWilson, Υποθυρεοειδισμό

γ-Γλουταμιλική Τρανσφεράση(γ-GT)

- Εκφράζεται σε Νεφρούς, Ηπαρ, Πάγκρεας, και σε χαμηλότερα επίπεδα σε Καρδιά, Εντερο Πνεύμονα και Σπλήνα
- Στο Ηπαρ βρίσκεται σε Ηπατοκύτταρα και Επιθηλιακά Κύτταρα Χοληφόρων
- Δοκιμασία με Υψηλή Ευαισθησία αλλά Χαμηλή Ειδικότητα
 - Μεγαλύτερη Ειδικότητα όταν συνοδεύεται και από άλλες παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες

Επίπεδα γ -GT σε Ηπατικά Νοσήματα

- Αύξηση Επιπέδων κυρίως σε Απόφραξη
 - Ενδο ή Εξωηπατικών Χοληφόρων
 - Όχι ευθεία συσχέτιση με τιμές Χολερυθρίνης
 - Σε Αποφρακτική Ηπατική Βλάβη η αναλογία
 - $ALT/\gamma\text{-GT} < 1.8$
 - Σε Οξεία Ηπατίτιδα Αύξηση Επιπέδων
 - (2^η-3^η εβδομάδα) αλλά Μεγάλυτερη απο την Υπεροχή των Αμινοτρανσφερασών
- Σε Ασθενείς με Νεοπλασματική Νόσο στο Ηπαρ

Αυξημένα Επίπεδα γ -GT

σε Άλλες Καταστάσεις

- Φάρμακα: Αντιεπιληπτικά, Βαρβιτουρικά,
- Αντισυλληπτικά
- Τοξικά χημικά
- Αλκοόλ
 - Παρακολούθηση Επιπέδων για έλεγχο Συμμόρφωσης Αλκοολικών Ασθενών
- Συχνά Αυξημένα Επίπεδα σε Μεταβολικό Σύνδρομο-NASH
- Άλλες Παθολογικές Καταστάσεις:
 - Εμφραγμα Μυοκαρδίου, Καρδιακή Ανεπάρκεια, Οξεία Παγκρεατίτιδα, ΧΑΠ,
 - ΧΝΑ

ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ

Η Χολερυθρίνη Σχηματίζεται στο ΔΕΣ Σύστημα κατά τη διάσπαση των μορίων της Αιμοσφαιρίνης που απελευθερώνονται από την Καταστροφή των Ερυθρών.

Η Χολερυθρίνη Μεταφέρεται Συνδεδεμένη με Λευκωματίνη (Εμμεσο κλάσμα) στο Ηπαρ και εντός των Ηπατοκυττάρων συνδέεται με γλυκουρινικά μόρια με την δράση της γλυκουρινικής τρανσφεράσης ,σχηματίζοντας μόνο- και διγλυκουρονίδια (Άμεσο κλάσμα) που απεκκρίνονται στο χοληφόρο σύστημα όπου μεταβολίζονται σε ουροχολινογόνο από την μικροβιακή χλώριδα του εντέρου.

ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ

Ποσοστό του Ουροχολινογόνου απορροφάται και μέσω της Εντεροηπατικής Κυκλοφορίας προσλαμβάνεται από το Ηπαρ και Απεκκρίνεται στα Χοληφόρα. Από τον προσδιορισμό της χολερυθρίνης στον ορό με την αντίδραση Van de Bergh προκύπτουν δύο κλάσματα : 1.έμμεση (μη συνδεδεμένη) , 2:άμεση(συνδεδεμένη).

Η έμμεση χολερυθρίνη είναι αδιάλυτη στο νερό ,κυκλοφορεί στο πλάσμα συνδεδεμένη με λευκωματίνη δεν απεκκρίνεται από τους νεφρούς και δεν ανιχνεύεται στα ούρα.

ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ

Αντιθέτως η άμεση χολερυθρίνη είναι διαλυτή στο νερό απεκρίνεται από τους νεφρούς και ανιχνεύεται στα ούρα όπου οι τιμές στο πλάσμα αυξάνονται.

Ένα μέρος της άμεσης χολερυθρίνης συνδέεται και με λευκωματίνη (κλάσμα δ) και δεν διηθείται από τους νεφρούς.

Υπάρχουν περιπτώσεις ασθενών με ηπατική νόσο και άμεση χολερυθριναιμία χωρίς την παρουσία χολερυθρίνης στα ούρα.

ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ

Η Χολερυθρινουρία προηγείται της εμφάνισης του Ικτερου ,η κλινική της σημασίας περιορίζεται σε περιπτώσεις ασθενών με ελαφρώς αυξημένη χολερυθρίνη ορού και για τον αποκλεισμό της έμμεσης υπερχολερυθριναιμίας.

Το Ουροχολινογόνο είναι φυσιολογικό συστατικό των ούρων, εξαφανίζεται στον Αποφρακτικό Ικτερο ενώ είναι αυξημένο στον Αιμολυτικό Ικτερο.

ΕΜΜΕΣΗ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ

Οφείλεται

1. Σε αυξημένη παραγωγή της χολερυθρίνης
2. Σε ανεπαρκή πρόσληψη της από τα ηπατοκύτταρα
3. Σε ανεπαρκή σύζευξη της εντός των ηπατοκυττάρων με γλυκουρονίδια

1. **Αυξημένη παραγωγή της χολερυθρίνης** παρατηρείται σε περιπτώσεις ενδοαγγειακής ή εξωαγγειακής αιμόλυσης, μη δραστηκής ερυθροποίησης (ενδομυελική καταστροφή των ερυθροβλαστών σε χρόνια αιμολυτικά σύνδρομα ή μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέως ή απορρόφησης αιματωμάτων ή αιμορραγικών εμφράκτων)

ΕΜΜΕΣΗ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ

Ανεπαρκή πρόσληψη της χολερυθρίνης από τα ηπατοκύτταρα παρατηρείται στο σύνδρομο Gilbert (οικογενής έμμεση υπερχολερυθριναιμία)
.Συνεπεία λήψης φαρμάκων (π.χ ριφαμπικίνης)

Ανεπαρκή σύζευξη της χολερυθρίνης λόγω ανεπάρκεια της γλυκορουνικής τρανσφεράσης

- α)Σύνδρομο Gilbert (μερική)
- β)Σπάνιο σύνδρομο Grigler Najjar (τυπος I,II)
- γ)Ίκτερο των νεογνών (2η και 6η ημέρα)

ΑΜΕΣΗ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ

Παρατηρείται :

1) α.Οξείες β. Χρόνιες Ηπατίτιδες

Ηπατοκυτταρικός Ικτερος)

2) Χολοστατικά Νοσήματα του Ηπατος

(Ενδοηπατική Χολόσταση)

3) Χοληφόρου Συστήματος(Εξωηπατική Χολόσταση)

Στην ενδοηπατική και εξωηπατική χολόσταση είναι >80% της σύνολικής

Στο Ηπατοκυτταρικό Ικτερο είναι απλώς μεγαλύτερη της τιμής της έμμεσης.

Στην Ενδοηπατική και Εξωηπατική Χολόσταση συνυπάρχει Αύξηση των Χολοστατικών Ενζύμων ενώ στο Ηπατοκυτταρικό Ικτερο Αύξηση των Αμινοτρανσφερασων

ΑΜΕΣΗ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ

Η τιμή της χολερυθρίνης δεν είναι χρήσιμη για την ΔΔ μεταξύ ενδοηπατικής και εξωηπατικής χολόστασης ούτε αποτελεί ικανοποιητικό προγνωστικό δείκτη σε Οξείες Ηπατοπάθειες.

Αντιθέτως είναι χρήσιμη προγνωστικά σε Χρόνιες Ηπατοπάθειες (π.χ Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση).

Μεμονωμένη Αύξηση της Αμεσης Χολερυθρίνης (3-15 mg/dl) με Φυσιολογικές AST,ALT και ALP παρατηρείται στα Οικογενή Σύνδρομα Dubin Johnson και Rotor.

5' ΝΟΥΚΛΕΟΤΙΔΑΣΗ

Η τιμή της 5'N ανευρίσκεται αυξημένη σχεδόν αποκλειστικώς στις ηπατοπάθειες, αν και έχει διαπιστωθεί σε ποικίλους ιστούς.

α. Καρδιά

γ. Αγγεία

ε. Πάγκρεας

β. Εγκέφαλο

δ. Εντερο

Στο Ηπαρ εντοπίζεται στο Κυτταρόπλασμα και στα Λυσοσώματα και κυρίως στις κυτταρικές μεμβράνες των ηπατικών κολποειδών και των χοληφόρων τριχοειδών.

Ανευρίσκεται Αυξημένο στον Ορό σε Ενδοηπατική ή Εξωηπατική Χολόσταση και σε Ηπατικές Διηθήσεις παραλλήλως με την ALP.

Χοληστερόλη-Τριγλυκερίδια

- Αύξηση Χοληστερόλης πλάσματος σε ενδο- και εξωηπατική χολόσταση
 - Δείκτης Διάγνωσης-παρακολούθησης ασθενών με PBC
- Σε Ασθενείς με Κατάχρηση Αλκοόλ συχνή η Υπερτριγλυκεριδαιμία και Υπερχοληστερολαιμία
- Σε Κίρρωση Ηπατος-Ηπατική Ανεπάρκεια πτώση των τιμών χοληστερόλης και **ApoB**

Δείκτες Συνθετικής Λειτουργίας Ηπατος

- Αλβουμίνη
- Χρόνος προθρομβίνης-INR
- Ινωδογόνο

Αλβουμίνη

- Παράγεται Αποκλειστικά από Ηπατοκύτταρα (14g/d)
- Συνιστά 58-64% των Ολικών Πρωτεϊνών Ορού
- Χρόνος Ημισείας Ζωής: 14-21 ημέρες
- Τα Επίπεδα Αλβουμίνης χαμηλά στα Νεογνά Αυξάνουν πολύ στην ηλικία των 6 ετών, Σταθεροποιούνται στην Ενήλικο ζωή και Ελαττώνονται στη Μεγάλη Ηλικία

Πτώση Επιπέδων Αλβουμίνης

- **Ηπατικά Νοσήματα**

- Κίρρωση ήπατος(Child-Pugh score)

- Ελαττωμένη Συνθετική Ικανότητα Ηπατος
 - Απώλεια εντός του Ασκιτικού Υγρού

- **Μειωμένη Σύνθεση**

- Κακή θρέψη

- Καταστάσεις stress(μείζονα χειρουργεία,λοιμώξεις)

- Απελευθέρωση Κυτταροκινών & Ορμονών

- **Απώλεια σε Ούρα-Εντερο**

- Νεφρωσικό Σύνδρομο

- Καταστάσεις Δυσασπορρόφησης

- N Crohn,Σ Menetrier, Κοιλιοκάκη κλπ

Χρόνος Προθρομβίνης-INR

- Χρόνος προθρομβίνης(PT) εκφράζει το χρόνο μετατροπής της προθρομβίνης σε θρομβίνη
 - Αναγκαίοι οι παράγοντες I,II,V,VII & X που συντίθενται στο ήπαρ
 - Οι παράγοντες II,VII & X χρειάζονται βιταμίνη K
- Χαμηλά επίπεδα των παραγόντων II,V & VII σε ηπατική νόσο PT δείκτης συνθετικής λειτουργίας ήπατος
- Φυσιολογικά PT = 12-15 sec

INR

INR (Internationalized Normalized Ratio)= $(P_{\text{test}} / P_{\text{normal}})_{|S|}$

- Χρήσιμο στη σύγκριση τιμών PT μεταξύ διαφορετικών εργαστηρίων
- Φυσιολογικές τιμές: 0,8-1,2

Παράταση χρόνου προθρομβίνης- INR

Αίτια

- Ελαττωμένη Σύνθεση Παραγόντων Πήξης
- Ελαττωμένη Πρόσληψη ή Δυσασπορρόφηση βιταμίνης K

• Ελαττωμένη απέκκριση χολικών αλάτων

Εξωγενής χορήγηση βιταμίνης K (για 3 ημέρες)

- Δυσλειτουργία κυττάρων Kupffer

Παράταση Χρόνου Προθρομβίνης- INR

- Εξαιρετικός προγνωστικός δείκτης σε Οξεία και Χρόνια Ηπατική Ανεπάρκεια
- Σε Οξεία Ιογενή ή Αλκοολική Ηπατίτιδα ο καλύτερος δείκτης θνητότητας
- Σε Κίρρωση Ηπατος- Χρόνια Ηπατική Ανεπάρκεια σημαντική παράμετρος σε Child-Pugh & MELD score
- Δεν έχει θέση ως screening test

Ινωδογόνο

- Πρωτεΐνη πλάσματος που Συντίθεται στο Ηπαρ
- Στην Τελική Φάση του Καταρράκτη Πήξης το Ινωδογόνο μετατρέπεται σε Ινώδες υπό την δράση της Θρομβίνης
- Φυσιολογικά επίπεδα πλάσματος: 200-400mg/dl
- Είναι Πρωτεΐνη Οξείας Φάσης - αυξάνεται σε λοιμώξεις, stress
- Χαμηλά Επίπεδα σε
 - Γενετική Υποϊνωδογοναιμία
 - Διάχυτη Ενδοαγγειακή Πήξη- Αυξημένα προϊόντα Διάσπασης Ινωδογόνου

Επίπεδα Ινωδογόνου σε Ηπατικά Νοσήματα

- Επίπεδα Ινωδογόνου συνήθως αυξάνονται σε Κεραυνοβόλο Ηπατίτιδα
- Πτώση Επιπέδων κακό προγνωστικό σημείο
- Διαπιστώνεται σε πολύ προχωρημένη Χρόνια Ηπατική Ανεπάρκεια
- Δεν αποτελούν προγνωστικό δείκτη σε Χρόνια Ηπατική Νόσο

Π.χ. Διερεύνηση Αυξημένων Τρανσαμινασών ALT/AST 2-5x normal (100-200)

- Ιστορικό και Φυσική Εξέταση
- Διακοπή Ηπατοτοξικών Φαρμάκων
- Τροποποίηση του τρόπου ζωής
(Απώλεια Βάρους, Μείωση Αλκοολ,
Ρύθμιση Σ.Δ.)
- Επανάληψη στον 1 και 6 μήνες
- ± Ορολογικός Έλεγχος για Ηπατίτιδες
- Υπερηχογράφημα Ηπατος

Π.χ. Διερεύνηση Αυξημένων Τρανσαμινασών ALT/AST 2-5x normal (100-200)

- Αν στους 6 μήνες παραμένουν Υψηλές , διερεύνηση για Χρόνιο Ηπατικό Νόσημα
(Αυτοαντισώματα, Ανοσοσφαιρίνες, Σερουλοπασμίνη, Έλεγχος Σιδήρου, Λιπίδια,)
- Σκέψη για Βιοψία Ηπατος ειδικά αν ALT > 100)

Το Υπερηχογράφημα στις Ηπατικές Νόσους

- Ανιχνεύει το Λιπώδες Ηπαρ
- Η Αυξημένη Ηχογένεια δεν είναι ειδική για την απεικόνιση του λίπους
- Δεν Ανιχνεύει τη Φλεγμονή του Ηπατοκυττάρου και την Κίρρωση (σε μη προχωρημένα στάδια)
 - Ως εκ τούτου αδυνατεί να διακρίνει μεταξύ NASH και απλής λιπώδους εναπόθεσης ή εκφύλισης(NAFLD)
- Η βιοψία ήπατος θέτει τη διάγνωση

Ευχαριστούμε