

# **ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ**

## **Διαγνωστική Προσπέλαση**

**Γεώργιος Β. Παπαθεοδωρίδης**  
Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας

**Διευθυντής Πανεπιστημιακής Γαστρεντερολογικής Κλινικής**  
**Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»**

# Εργαστηριακές εξετάσεις ήπατος

## Ηπατική βλάβη

- Αμινοτρανσφεράσες ή Τρανσαμινάσες (ALT/AST ή SGPT/SGOT)
- Αλκαλική φωσφατάση (ALP ή SAP)
- Γάμμα-γλουταμυλική τρανσπεπτιδάση (γGT)
- 5-Νουκλεοτιδάση

## Μεταβολισμός-μεταφορά οργανικών ανιόντων από ήπαρ

- Χολερυθρίνη (έμμεση, άμεση)
- Ουροχολίνη, ουροχολινογόνο
- Χολικά οξέα

## Συνθετική ικανότητα ήπατος

- Αλβουμίνη
- Χρόνος προθρομβίνης
- Χοληστερίνη

# Διαταραχές ηπατικών ενζύμων

- **Ηπατοκυτταρική βλάβη:** ↑ ALT/AST
- **Χολοστατική βλάβη:** ↑ ALP/γGT  
(υπερπαραγωγή)
- **Ίκτερος:** ↑ χολερυθρίνη

# ΗΠΑΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

Ηπατοκυτταρική

$ALT > 2 \times A.Φ.Τ.$   
ή  $ALT^*/ALP^* \geq 5$

Χολοστατική

$ALP > 2 \times A.Φ.Τ.$   
ή  $ALT^*/ALP^* \leq 2$

Μικτή

$ALT > 2 \times A.Φ.Τ.$   
&  $ALP > 2 \times A.Φ.Τ.$   
&  $2 < ALT^*/ALP^* < 5$

Με ή χωρίς ίκτερο

\* $ALT, ALP$ : σε φορές  $\chi A.Φ.Τ.$

# ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΕΣ ή ΑΜΙΝΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΕΣ

- **ALT ή SGPT:** αλανινική αμινοτρανσφεράση ή πυροσταφυλική τρανσαμινάση (μόνον σε κυτταρόπλασμα)
- **AST ή SGOT:** ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ή οξαλοξεική τρανσαμινάση (σε κυτταρόπλασμα & μιτοχόνδρια)

Ένζυμα που καταλύουν αντιδράσεις νεογλυκογένεσης

- **ALT:** αλανίνη + α-κετογλουταρικό οξύ = πυρουβικό οξύ
- **AST:** L-ασπαρτικό οξύ + α-κετογλουταρικό οξύ = οξαλοξεικό οξύ

# ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΕΣ ή ΑΜΙΝΟΤΡΑΝΣΦΕΡΑΣΕΣ

- **ALT:** σχεδόν αποκλειστικά στο ήπαρ  
(100% σε κυτταρόπλασμα ηπατοκυττάρων)  
– σπάνια αυξάνει σε ραβδομυόλυση
- **AST:** ήπαρ (80% μιτοχόνδρια, 20% κυτταρόπλασμα ηπατοκυττάρων), καρδιακός μυς, γραμμωτοί μύες, εγκέφαλος, νεφρά, πάγκρεας, πνεύμονες, λευκά-ερυθρά αιμοσφαίρια)

## ΥΠΕΡΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΑΙΜΙΑ ΜΗ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ

- **Αύξηση AST:** σε παθήσεις καρδιάς, γραμμωτών μυών
- **Αύξηση ALT:** σπάνια σε ραβδομυόλυση
- **Παθήσεις γραμμωτών μυών:** αύξηση κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK), αλδολάσης
- **Παθήσεις καρδιάς:** αύξηση CPK, καρδιακού κλάσματος CPK (CK-MB), γαλακτικής δεϋδρογονάσης (LDH)

# ΑΙΤΙΑ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

- **Λοιμώξεις**  
(ιοί ηπατίτιδας, άλλοι ιοί, μικρόβια, παράσιτα, ρικέτσιες, μύκητες)
- **Αλκοόλ**
- **Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος**
- **Φάρμακα**
- **Αυτοάνοσες νόσοι**
- **Μεταβολικές νόσοι**  
(αιμοχρωμάτωση, νόσος Wilson, ανεπάρκεια  $\alpha_1$ -αντιθρυψίνης)
- **Αγγειακά αίτια** (ισχαιμία, απόφραξη ηπατικών φλεβών)
- **Νεοπλασμάτα-Διηθητικές νόσοι**  
(αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, νόσος Hodgkin, μεταστατικό Ca)



# Ηπατοκυτταρική βλάβη

- **ALT/AST >25-50xΑ.Φ.Τ.:** ιοί ηπατίτιδας, φάρμακα, τοξίνες, ισχαιμία (σπανιότερα οξεία απόφραξη χοληφόρων, αυτοάνοση ηπατίτιδα)
- **ALT/AST >8-25xΑ.Φ.Τ.:** ιοί ηπατίτιδας, ηπατομιμητιδικοί ιοί, φάρμακα, οξεία απόφραξη χοληφόρων, αυτοάνοση ηπατίτιδα, νόσος Wilson, ανεπάρκεια α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης
- **ALT/AST <8xΑ.Φ.Τ.:** λίπωση, αλκοόλ, ιοί ηπατίτιδας, ηπατομιμητιδικοί ιοί, φάρμακα, απόφραξη χοληφόρων, μεταβολικά αίτια, διηθητικά νοσήματα, νεοπλασμάτα

# ΑΝΑΛΟΓΙΑ AST/ALT

- **AST/ALT >2**: αλκοολική ηπατοπάθεια  
(AST/ALT < 400-500 IU/L - έλλειψη B<sub>6</sub>)
- **AST/ALT >4**: κεραυνοβόλος νόσος Wilson
- Ιογενείς ηπατίτιδες, Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος: **AST/ALT <1**,  
εκτός από κίρρωση : **AST/ALT =1-2**

# ΑΡΧΙΚΗ ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΕ ΑΥΞΗΣΗ ALT/AST

- **Ιστορικό**  
(συμπτώματα, αλκοόλ, φάρμακα, συνοδές νόσοι κλπ.)
- **Αντικειμενική εξέταση**  
(BMI, ίκτερος, σημεία χρ. ηπατικής νόσου κλπ)
- **Εκτίμηση επιπέδων ALT/AST**
- **Εκτίμηση τυχόν συνοδών διαταραχών ALP, γGT, χολερυθρ.**

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΣΕ ALT>8-10xΑ.Φ.Τ. ± ίκτερος

- **Οξεία ηπατίτιδα Α, Β, C** (IgM anti-HAV, HBsAg, IgM anti-HBc, anti-HCV, HCV RNA)
- **Λοίμωξη με CMV, EBV, HSV** (IgM anti-CMV, IgM anti-VCA EBV, IgM anti-HSV)
- **Αυτοάνοσες ηπατίτιδες** (αυτοαντισώματα: ANA, SMA, anti-LKM)
- **Νόσος Wilson** (Cu ορού/ούρων 24ώρου, σερουλοπλασμίνη, οφθ. δακτύλιος)
- **Ανεπάρκεια α<sub>1</sub>-αντιθρυψίνης** (ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών, μέτρηση α<sub>1</sub>-AT)
- **Οξεία απόφραξη χοληφόρων** (ιστορικό, U/S)
- **Φάρμακα, αλκοόλ** (ιστορικό)
- **Αγγειακά αίτια - ισχαιμία** (ιστορικό-κλινική εξέταση, U/S-Doppler)
- **Άλλες λοιμώξεις** (ειδικά Abs κλπ)

## ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΣΕ ALT<8xΑ.Φ.Τ.

- Χρόνια ηπατίτιδα B, D, C (HBsAg, HBeAg/anti-HBe, anti-HDV, anti-HCV)
- Αυτοάνοσες ηπατίτιδες (αυτοαντισώματα: ANA, SMA, anti-LKM, AMA)
- Μεταβολικές νόσοι (Wilson, έλλειψη α<sub>1</sub>-AT,  
αιμοχρωμάτωση: Fe ορού, φερριτίνη, κορεσμός τρανσφερίνης)
- Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος (BMI, U/S, αποκλεισμός άλλων αιτίων)
- Αλκοόλ, Φάρμακα (ιστορικό)
- Νεοπλασμάτα (U/S, CT)
- Αγγειακά αίτια (U/S-Doppler)

# ΑΛΚΑΛΙΚΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ (ALP)

- Ηπατική (2 ισοένζυμα)
- Οστική
- Εντερική (2 ισοένζυμα)
- Πλακουντιακή (2 ισοένζυμα)

# Ίκτερος

Κίτρινη χροιά δέρματος- βλεννογόνων  
(χολερυθρίνη ορού:  $>3$  mg/dL)

**Εξάρτηση από:**  
χρώμα δέρματος, αγγείωση, οίδημα

**Υπίκτερος:** κίτρινη χροιά σκληρών  
(χολερυθρίνη: 2-3 mg/dL)

**ΔΕΣ**

Καταστροφή  
γηρασμένων  
ΕΚ

**Μυελός οστών**

Καταστροφή  
πρόδρομων κυττάρων  
ερυθράς σειρά

70-85%

**Αιμοσφαιρίνη**

**Σφαιρίνη**

Αποδόμηση  
αιμοπρωτεϊνών

**Ήπαρ**

**Αίμη**

*Οξυγενάση αίμης*

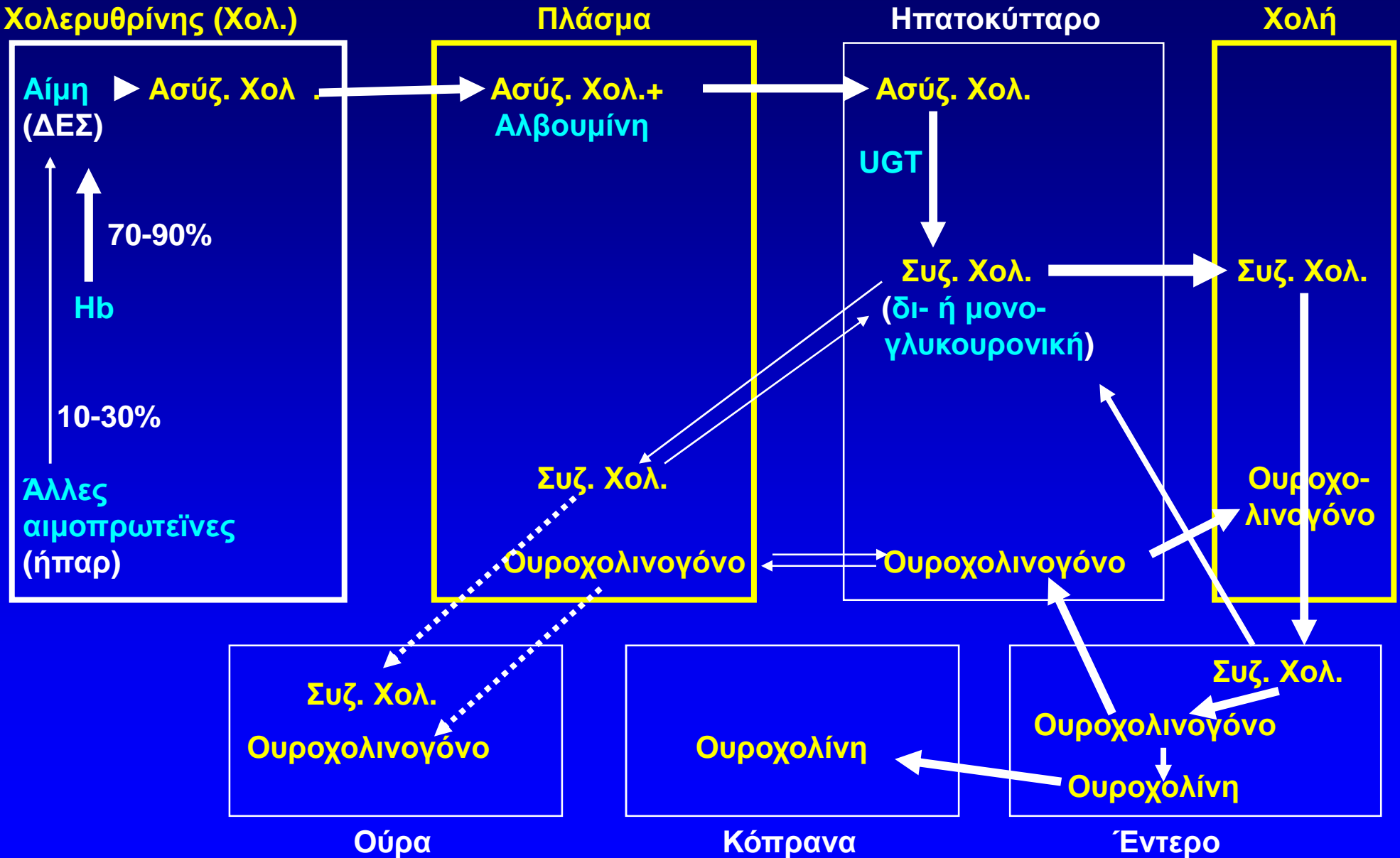
**Χολοβερδίνη**

*Αναγωγή χολοβερδίνης*

**Χολερυθρίνη**



**Παραγωγή (4mg/Kg/24h)  
Χολερυθρίνης (Χολ.)**




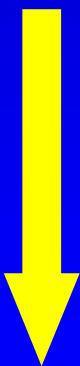
## Συζευγμένη χολερυθρίνη στο αίμα

- **Σύνδεση με αλβουμίνη:** αναστρέψιμη ή μη
- Επί μακρόχρονης αύξησης: **χολοπρωτεΐνη**  
(συζ. χολερ.+αλβουμίνη - μη αναστρέψιμη:  
*μη αποβολή από νεφρά*)  
 **$t^{1/2}$ : 15-20 ημέρες**
- Ίκτερος- ↑ άμεση χολερ. για εβδομ. παρά την άρση του αιτίου

## Χολερυθρίνη στα ούρα

- **Ουροχολινογόνο:** <4 mg/24h
- **Συζευγμένη-Άμεση χολερυθρίνη:**  
Ελάχιστες ποσότητες - μη ανιχνεύσιμες  
με συνήθεις μεθόδους
- **Ασύζευκτη-Έμμεση χολερυθρίνη:**  
δεν υπάρχει

# Ουροχολινογόνο ούρων

- 
- ↑ παραγωγή χολερυθρίνης (αιμόλυση)
  - Ηπατοκυτταρικές βλάβες - ουροχολινογόνο
    - διαταραχή πρόσληψης από ηπατοκύττ.
    - διαταραχής αποβολής στα χοληφόρα
- 
- Χολόσταση, εξωηπ. απόφραξη χοληφόρων
    - ↓ εντερική φάση μεταβολισμού χολερ.:
    - ↓ παραγωγή ουροχολινογόνου

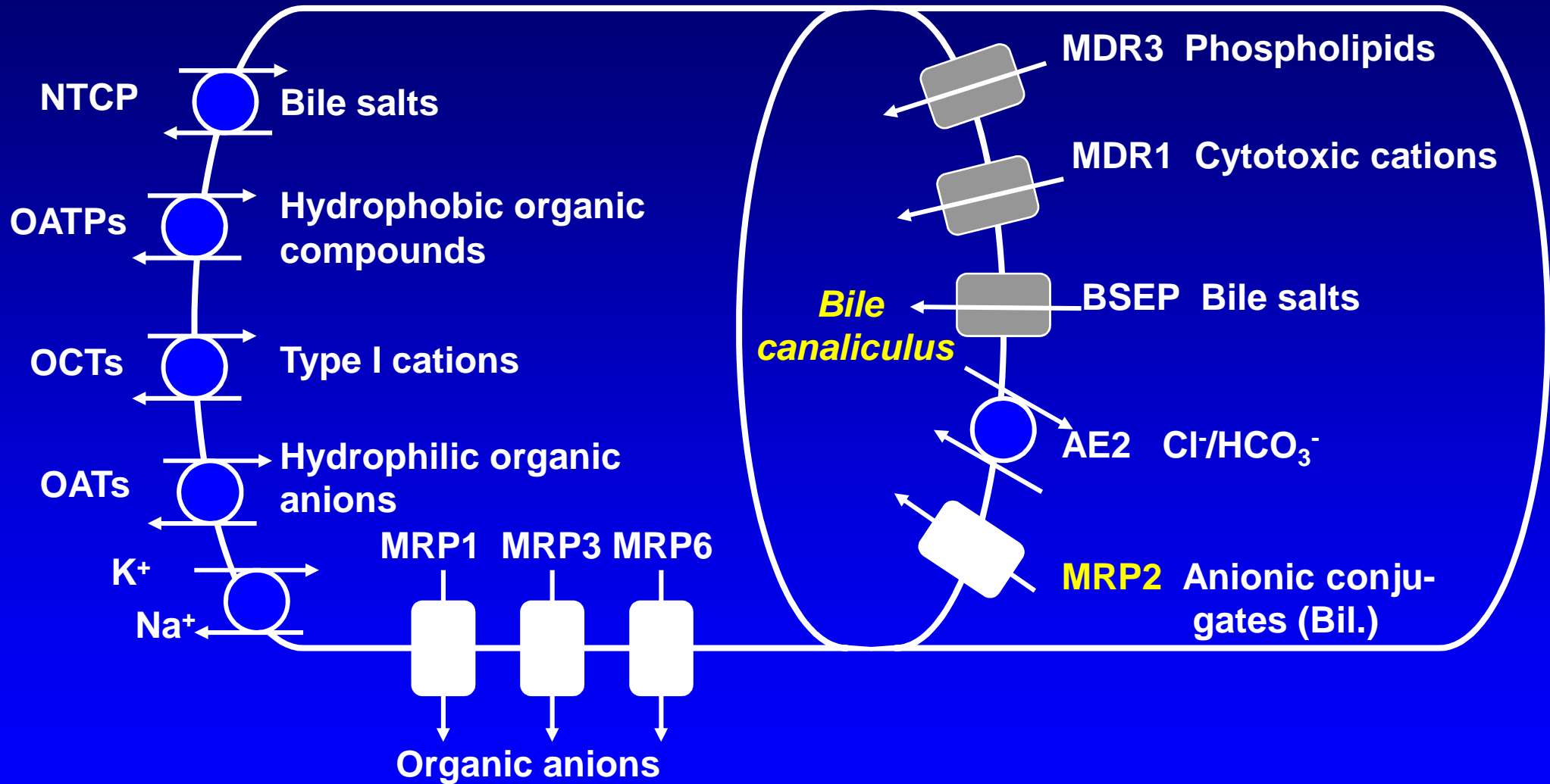
# ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ & ΙΚΤΕΡΟΣ

## ΟΧΙ ΠΑΝΤΑ ΜΑΖΙ

- **Χολόσταση:** στάση χολικών αλάτων  
(Αύξηση χολικών οξέων ορού???)  
αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης, γGT)

HEPATOCYTE

HEPATOCYTE



# Χολόσταση χωρίς ίκτερο

- **Χολοστατικά νοσήματα ήπατος (PBC, PSC)**
- **Μερική απόφραξη χοληφόρων**
- **Φάρμακα**
- **Κακοήθη νεοπλασμάτα**
- **Διηθητικά νοσήματα ήπατος**
  - Φυματίωση, Αμυλοείδωση, Σαρκοείδωση, Αιματολογικές κακοήθειες, Δρεπανοκυτταρική αναιμία, Ρευματοειδής αρθρίτιδα, νόσοι κολλαγόνου
- **Διάφορα σπάνια νοσήματα**
  - Καλοήθης υποτροπιάζουσα ενδοηπατική χολόσταση
  - Ολική παρεντερική διατροφή
  - Μετεγχειρητική χολόσταση
  - Ενδοηπατική χολόσταση (υποτροπιάζων ίκτερος) κύησης

# Χολόσταση + Ίκτερος

- Απόφραξη χοληφόρων
- Οξεία ηπατίτιδα Α (όχι πάντοτε)
- Οξεία αλκοολική ηπατίτιδα (όχι πάντοτε)
- Φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα
- Τελικά στάδια χολοστατικών/διηθητικών νόσων ήπατος, κακοήθων νεοπλασμάτων



# Ίκτερος χωρίς χολόσταση

## Έμμεση υπερχολερυθριναιμία

- ↑ παραγωγή χολερ. (αιμόλυση, μη αποδοτική ερυθροποίηση, απορρόφηση αιματώματος)
- ↓ πρόσληψη έμμεσης χολερ. (φάρμακα, ίσως σ. Gilbert?)
- Ανεπαρκής σύζευξη χολερ. με γλυκουρονικά οξέα (σ. Gilbert, σ. Crigler-Najar I/II, φυσιολ. ίκτερος νεογνού)
- Νόσος Wilson

## Άμεση υπερχολερυθριναιμία (καθ' υπεροχή)

- Σοβαρή ηπατοκυτταρική βλάβη
- Σύνδρομο Dubin-Johnson
- Σύνδρομο Rotor
- Διαταρ. απέκκρισης χολ. σε χοληφόρα (σήψη, Hodgkin)

## Έμμεση υπερχολερυθριναιμία σε αιμολυτικές αναιμίες

- Χολερυθρίνη <4-5 mg/dL - κυρίως έμμεση
- Μεγαλύτερη ↑ έμμεσης χολερ. επί σ. Gilbert
- Σημαντική ↑ και άμεσης χολερ. επί σήψης, υποξαιμίας, ισχαιμίας ήπατος, ηπατ. δυσλειτουργίας

### Συνήθη εργαστηριακά ευρήματα

- ↓ Ht/Hb, ↑ ΔΕΚ, ↑ LDH, ↓ απτοσφαιρίνης

# Ίκτερος-Χολόσταση από απόφραξη εξωηπατικών χοληφόρων

## Συμπτώματα

- Οξεία απόφραξη: κωλικό ΔΕ υποχονδρίου
- Χρόνια απόφραξη: ανώδυνη

## Διάταση χοληφόρων σε U/S

- Οξεία (μετά από ημέρες) & χρόνια απόφραξη
- Εξαίρεση: πρωτοπαθής σκληρυντική  
χολαγγειίτιδα

# Αύξηση ALP χωρίς γGT

- **ALP οστικής προέλευσης**  
(εφηβεία, νόσος Paget, οστικές μεταστάσεις)
- **Κύηση**
- **Καλοήθους υποτροπιάζουσα ενδοηπατική χολόσταση, νόσος Byler**

# Αύξηση γGT χωρίς ALP

- Κατάχρηση αλκοόλ
- Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος
- Φάρμακα
- Χολοστατικές ηπατοπάθειες σε αρχικό στάδιο ή υπό θεραπεία

# ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΙΚΤΕΡΟΥ

Ιστορικό, Φυσική εξέταση, Βασικές εργαστηριακές εξετάσεις

ALP, γGT, Bil, ALT/AST

Παθολογικές

Φυσιολογικές

Κλινική υποψία  
αποφράξεως  
εξωηπατικών  
χοληφόρων

Αιμόλυση (Hb, ΔΕΚ, LDH)  
Άλλα επίκτητα αίτια  
Κληρονομικές έμμεσες  
ή άμεσες υπερχολερυθρ.

Υψηλή

Χαμηλή

Καμμία

ERCPC/MRCP

U/S

Ειδικές  
εξετάσεις  
ηπατικών  
νόσων

Διάταση  
χοληφόρων

Φυσιολογικά  
χοληφόρα

Απόφραξη  
χοληφόρων

Μη απόφραξη  
χοληφόρων

Θεραπευτική  
παρέμβαση

Παρακολούθηση ή  
Βιοψία ήπατος