

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Σύγχρονες απόψεις στη διάγνωση και τη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας

Η αλκοολική ηπατίτιδα είναι κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ίκτερο και ηπατική ανεπάρκεια, η οποία συνήθως συμβαίνει μετά από δεκαετίες κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης. Η τυπική ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι τα 40–60 έτη. Οι γυναίκες παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση της νόσου. Η αλκοολική ηπατίτιδα αποτελεί εκδήλωση της αλκοολικής ηπατικής νόσου που μπορεί να αντιμετωπιστεί θεραπευτικά. Επειδή το 40% των ασθενών πεθαίνει στους πρώτους 6 μήνες, τόσο η διάγνωση όσο και η θεραπεία είναι πολύ σημαντικές για τη νόσο. Η ιστολογική εξέταση του ηπατικού παρεγχύματος είναι πολύ ουσιαστική όταν μπορεί να διενεργηθεί βιοψία του ήπατος. Έχουν περιγραφεί διάφορα συστήματα προγνωστικών παραγόντων (δείκτης Maddrey, βαθμολογία Γλασκόβης, model for end stage liver disease [MELD], βαθμολογία της Lille) για την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και την ανάγκη θεραπευτικών παρεμβάσεων. Η θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας περιλαμβάνει γενικά υποστηρικτικά μέτρα στους ασθενείς με εκδηλώσεις ρήξης της ηπατικής αντιρόπησης και ειδική αντιμετώπιση της ηπατικής βλάβης. Άμεση και εφ' όρου ζωής διακοπή κάθε χρήσης αιθυλικής αλκοόλης είναι πολύ σημαντική για την ανάρρωση και την πρόληψη της προόδου της νόσου σε ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο. Σε καχεκτικούς ασθενείς πρέπει να χορηγούνται πρωτεΐνες και θερμιδική κάλυψη. Η χρήση των γλυκοκορτικοειδών είναι αμφισβητήσιμη. Η αγωγή με πεντοξυφυλλίνη ενδέχεται να προλάβει την εκδήλωση ηπατονεφρικού συνδρόμου. Η παρούσα ανασκόπηση αναφέρεται στις πρόσφατες εξελίξεις στη διάγνωση και τη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας.

1. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ–ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Η οξεία κλινική εκδήλωση της αλκοολικής ηπατοπάθειας φέρεται με τον όρο αλκοολική ηπατίτιδα.¹

Η αλκοόλη οξειδώνεται σχεδόν αποκλειστικά (κατά >90%) στο ήπαρ προς ακεταλδεΐδη, οξικό (acetate), καθώς και σε CO₂ + H₂O. Παρουσιάζει πολύ χαμηλή απέκκριση με την αναπνοή (1–5%) και τα ούρα (<1%). Η οξείδωση γίνεται στην οδό της αλκοολικής δεϋδρογενάσης (ADH, η κύρια οδός σε υγιή άτομα), στα μικροσωμάτια (P450) και στην οδό της καταλάσης (<2% του μεταβολισμού της αλκοόλης). Η οδός οξείδωσης της αλκοόλης στο μικροσωματικό σύστημα του P450 (MEOS-CYP2E1) ενεργοποιείται σε υψηλά επίπεδα αλκοόλης και σε χρόνιους χρήστες. Η παθογένεια της αλκοολικής ηπατίτιδας δεν είναι πλήρως γνωστή. Αποδίδεται σε άμεση επίδραση της αλκοόλης (στεάτωση), σε οξειδωτικό stress (προκαλεί καταστροφή μεμβρανών), σε δυσαρμονία της αντιοξειδωτικής άμυνας (έλλειψη γλουταθειόνης), σε παραγωγή ελευθέρων ριζών

οξυγόνου, σε μαζική έκκριση κυτταροκινών (κυρίως του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α, tumor necrosis factor [TNF-α]) με έντονη φλεγμονώδη αντίδραση –αποτέλεσμα δράσης εντεροτοξίνης που μεταφέρεται από τον εντερικό αυλό προς την πυλαία φλέβα– και σε ανοσολογικούς μηχανισμούς έναντι νεο-αντιγόνων που παράγονται από τους δύο προηγούμενους μηχανισμούς.^{2,3} Η παθογένεια αυτή εξηγεί την αρχικά παρατηρούμενη επιδείνωση του ασθενούς παρά τη διακοπή της λήψης της αιθυλικής αλκοόλης.

Η μέση ηλικία εμφάνισης της αλκοολικής ηπατίτιδας είναι τα 40–60 έτη. Η εκδήλωση της νόσου είναι απρόβλεπτη και εξαρτάται από το γενετικό υλικό, το φύλο, την ποσότητα αιθυλικής αλκοόλης και την κακή διατροφή. Συμβαίνει συνήθως μετά από μερικές δεκαετίες μεγάλης κατάχρησης αιθυλικής αλκοόλης (στο 20% των ατόμων με μέση ημερήσια κατανάλωση 100 g αιθυλικής αλκοόλης)^{4,5} (πίν. 1). Οι γυναίκες είναι περισσότερο ευαίσθητες στην εκδήλωση της νόσου απ' ό,τι οι άνδρες. Οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα γιατί πίνουν περισσότερο από τις

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2010, 27(5):767–775
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2010, 27(5):767–775

Σ.Π. Ντουράκης

Β' Παθολογική Κλινική, Γενικό
Περιφερειακό Νοσοκομείο Αθηνών
«Ιπποκράτειο», Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα

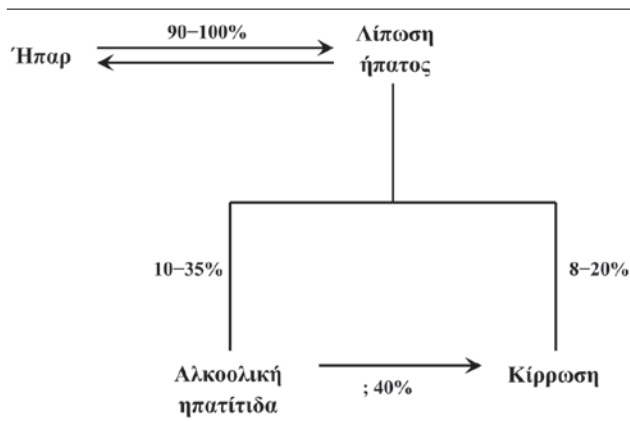
Current trends in the diagnosis
and treatment of alcoholic
hepatitis

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Αλκοολική ηπατίτιδα
Βαθμολογία Γλασκόβης
Βαθμολογία της Lille
Γλυκοκορτικοειδή
Δείκτης Maddrey
Πεντοξυφυλλίνη

Υποβλήθηκε 10.2.2010
Εγκρίθηκε 23.2.2010

Πίνακας 1. Φυσική ιστορία της αλκοολικής νόσου του ήπατος.

γυναίκες. Η διαφορά αποδιδόταν παλαιότερα στο μεταβολισμό της αιθυλικής αλκοόλης στο ήπαρ και στο ανώτερο πεπτικό και σε μειονεκτικότητα της ADH του στομάχου.^{6,7} Σήμερα, η σημασία της ADH του γαστρικού βλεννογόνου έχει υποβαθμιστεί (ίσως ισχύει μόνο σε άνδρες ηλικίας <40 ετών). Η απορρόφηση της αλκοόλης καθορίζεται από την αιματική ροή και την περιεκτικότητά της σε ύδωρ (είναι υδατοδιαλυτό μόριο). Επιπλέον, στο λίπος κατανέμεται μόνο το 4% της αναλογούσας ποσότητας αλκοόλης στον αντίστοιχο όγκο ύδατος. Έτσι, τα επίπεδα αλκοόλης του αίματος είναι υψηλότερα στους παχύσαρκους και στις γυναίκες. Η αιθυλική αλκοόλη απορροφάται κατά 50–80% στο δωδεκαδάκτυλο και στο άνω τμήμα της νήστιδας. Είναι προφανής η σημασία της επιτάχυνσης ή της καθυστέρησης της γαστρικής κένωσης. Η απορρόφηση ελαττώνεται με τα γεύματα, ενώ είναι αυξημένη στα ποτά με υψηλή συγκέντρωση (απορρόφηση με απλή διάχυση).

2. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η αλκοολική ηπατίτιδα εκδηλώνεται κλινικά με ανορεξία, πυρετό και ίκτερο. Στην αντικειμενική εξέταση, διαπιστώνεται ευαίσθητη ηπατομεγαλία (οφείλεται σε εναπόθεση λίπους και πρωτεϊνών στα ηπατοκύτταρα),⁸ με σχετικά μικρή διόγκωση του σπλήνα (το αντίθετο συμβαίνει στις μεθηπατιτιδικές κίρρώσεις), ασκίτη και απώλεια μυϊκής μάζας, κυρίως κεντρομελικά. Μπορεί να συνυπάρχει ηπατική εγκεφαλοπάθεια και νεφρική ανεπάρκεια λειτουργικού τύπου («ηπατονεφρικό σύνδρομο»). Στο δεξιό υποχόνδριο ακούγεται συχνά (50%) φύσημα (υποδηλώνει την αυξημένη ηπατική αρτηριακή αιμάτωση). Ο πυρετός (38–38,5 °C) αποδίδεται στο νόσημα, αφού όμως αποκλειστεί η παρουσία λοίμωξης, που συνυπάρχει συχνά. Ο ασθενής μπορεί να έχει διακόψει τη χρήση του οινοπνεύματος μερικές ημέρες ή και εβδομάδες πριν από την εκδήλωση των συμπτωμάτων.

3. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Εργαστηριακά, η αλκοολική ηπατίτιδα χαρακτηρίζεται από αύξηση των αμινοτρανσφερασών (τρανσαμινασών) μεγαλύτερη από το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (>2 φορές της ΑΦΤ). Όμως παραμένουν πάντοτε <300 U/L, με το λόγο της AST (ασπαρτική αμινοτρανσφεράση ή οξαλοξική τρανσαμινάση, SGOT) προς την ALT (αλανινική αμινοτρανσφεράση ή πυροσταφυλική τρανσαμινάση SGPT) >2.^{9–11} Οι χαρακτηριστικές αυτές τιμές αποδίδονται σε ανεπάρκεια της πυριδοξίνης (βιταμίνης 6, B₆) που αποτελεί συνένζυμο για την ενζυμική δραστηριότητα της ALT, και σε αύξηση της μιτοχονδριακής AST.^{12,13}

Τιμές ALT >500 U/L αποκλείουν τη διάγνωση της αλκοολικής ηπατίτιδας.¹⁴ Υψηλότερες τιμές πρέπει να εγείρουν την υποψία ταυτόχρονης με την κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης ιογενούς, ισχαιμικής ή φαρμακευτικής (π.χ από λήψη μεγάλης σχετικά ποσότητας παρακεταμόλης) ηπατίτιδας. Προσοχή απαιτείται σε αυξήσεις των τρανσαμινασών εξωηπατικής προέλευσης (ραβδομυόλυση, έμφραγμα του μυοκαρδίου κ.ά.).

Συνυπάρχει αύξηση της IgA, λευκοκυττάρωση με πολυμορφοκυττάρωση (μερικές φορές και σε επίπεδα λευχαιμοειδούς αντίδρασης, >40.000/mm³), αύξηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (C-reactive protein, CRP) και υπερχολερυθριναιμία (>5 mg/dL) καθ' υπεροχή άμεσου τύπου, που αυξάνει περισσότερο σε συνύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας ή αιμολυτικής αναιμίας (π.χ. από ερυθροκύτταρα «σαν σπιρούνια», spur-cell). Η γ-GT συχνά (70%) ανευρίσκεται ιδιαίτερα αυξημένη, λόγω ενεργοποίησής της. Επίσης, παρατηρείται μακροκυττάρωση (MCV >100 fL), η οποία οφείλεται σε έλλειψη βιταμίνης B₁₂ και φυλλικού οξέος, τοξικότητα του οινοπνεύματος στα ωριμάζοντα ερυθρά αιμοσφαίρια ή και διαταραχή των λιπιδίων στις μεμβράνες των ερυθρών αιμοσφαιρίων (spur-cell). Συχνά παρατηρείται θρομβοπενία, η οποία οφείλεται σε καταστολή του μυελού λόγω τοξικότητας της αιθυλικής αλκοόλης ή σε παγίδευση των αιμοπεταλίων στη σπληνική δεξαμενή λόγω πυλαίας υπέρτασης και σπληνομεγαλίας (υπερσπληνισμός). Ένζυμα, όπως η διασυλική τρανσφερίνη και η μιτοχονδριακή AST, έχουν προταθεί ως ειδικοί βιοχημικοί δείκτες της αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, αλλά δεν έχουν τύχει ευρείας αποδοχής. Μπορεί να συνυπάρχει παράταση του χρόνου προθρομβίνης λόγω ηπατικής ανεπάρκειας, που δεν διορθώνεται με την παρεντερική χορήγηση βιταμίνης K. Επίσης, συχνά συνυπάρχουν υπερουριχαιμία –σε βαριά ηπατική ανεπάρκεια διαπιστώνεται υποουριχαιμία– και υποκαλιαιμία πολυπαραγοντικής αιτιολογίας (έμετοι, αλλά κυρίως τοξική δράση της αιθυλικής αλκοόλης στα ουροφόρα σωληνάρια). Σε ασθενείς με αλκοολική στεατοηπατίτιδα η φεριτίνη του ορού μπορεί να είναι αυξημένη, γεγονός που οφείλεται σε απελευθέρωσή της από τα ηπατοκύτταρα λόγω της φλεγμονής,¹⁵ και η αύξησή της συσχετίζεται με

την ίνωση.¹⁶ Έτσι, σε ασθενείς κυρίως κέλτικης καταγωγής με αυξημένες τιμές φερρίτινης ορού και σιδηροδεμευτικής ικανότητας απαιτείται διαφορική διάγνωση από την πρωτοπαθή αιμοχρωμάτωση με την αναζήτηση της μεταλλαγής C282T του γονιδίου *HFE*. Η ταχύτητα καθίζησης μπορεί να είναι αυξημένη λόγω της πολυκλωνικής υπεργαμμασφαιριναιμίας της χρόνιας ηπατικής νόσου. Το ουρικό οξύ του ορού συχνά είναι αυξημένο, αλλά δεν απαιτείται θεραπευτική αντιμετώπιση σε ασυμπτωματικά άτομα (χωρίς ουρική αρθρίτιδα ή νεφρολιθίαση). Οι ορολογικοί δείκτες των ιογενών λοιμώξεων του ήπατος και τα αυτοαντισώματα αποκλείουν συνυπάρχουσες ιογενείς ή αυτοάνοσες ηπατοπάθειες.

Η αύξηση της κρεατινίνης >1,5 mg/dL ή και η μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης <40 mL/min αποτελούν ενδείξεις νεφρικής ανεπάρκειας.¹⁷ Η αύξηση της κρεατινίνης υποδηλώνει συχνά εκδήλωση ηπατονεφρικού συνδρόμου (λειτουργικής νεφρικής ανεπάρκειας) και αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη της εξέλιξης της νόσου. Όμως, σε κιρρωτικούς ασθενείς η κρεατινίνη και η ουρία του ορού υποεκτιμούν τη βαρύτητα της νεφρικής ανεπάρκειας λόγω της υπερχοληρυθριναιμίας (τεχνικά προβλήματα στη βιοχημική μέτρηση), της αύξησης του όγκου αίματος συνεπεία αραίωσης, της μειωμένης σύνθεσης ουρίας από το ηπατικό παρέγχυμα και της υποπρωτεϊνικής σίτισης και της κακής θρέψης με συνοδό μείωση της μυϊκής μάζας και συνεπώς της ενδογενούς παραγωγής της κρεατινίνης. Λόγω των ανωτέρω, απαιτείται πολύ μεγαλύτερη μείωση της σπειραματικής διήθησης για την αντίστοιχη αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης. Η αύξηση της ουρίας του αίματος ίσως αποτελεί πιο ευαίσθητο και ειδικό δείκτη από την κρεατινίνη του ορού για την εκτίμηση της νεφρικής ανεπάρκειας σε κιρρωτικούς ασθενείς, αν και η αύξησή της μπορεί να αποδοθεί σε αιμορραγία πεπτικού, σε έντονο καταβολισμό ή σε λήψη κορτικοειδών. Η ευαισθησία της κάθαρσης κρεατινίνης για την εκτίμηση της σπειραματικής διήθησης είναι μεγαλύτερη από τον προσδιορισμό της κρεατινίνης του ορού ή της ουρίας, αν και την υπερεκτιμά σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ενώ απαιτεί για τον προσδιορισμό της ακριβή συλλογή των ούρων 24ώρου, γεγονός που διεθνώς θεωρείται δυσχερές.

4. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Ο απεικονιστικός έλεγχος παρέχει σημαντικές πληροφορίες. Το υπερηχογράφημα του ήπατος δείχνει διάχυτη υπερηχογένεια του ηπατικού παρεγχύματος. Η διήθηση του ηπατικού παρεγχύματος από λίπος μειώνει την πυκνότητά του στη μελέτη με αξονική τομογραφία. Στη μελέτη χωρίς την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού, το ήπαρ είναι

διογκωμένο και υπόπυκνο σε σχέση με την εικόνα που δίνει ο σπλήνας και οι νεφροί. Εξάλλου, οι ενδοηπατικοί κλάδοι της πυλαίας και των ηπατικών φλεβών παρουσιάζονται εμφανέστεροι απ' ό,τι στο φυσιολογικό ήπαρ. Εστιακή συγκέντρωση λίπους στο ήπαρ παρουσιάζεται απεικονιστικά στην αξονική τομογραφία ως υπόπυκνη περιοχή («ψευδοόγκος») και μπορεί να προκαλέσει σύγχυση με νεόπλασμα του ήπατος (για τη διαφορική διάγνωση χρειάζεται μαγνητική τομογραφία). Μπορεί να συνυπάρχουν απεικονιστικά ευρήματα κίρρωσης του ήπατος (δαντελωτό περίγραμμα, διόγκωση του κερκοφόρου λοβού, πάχυνση του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης, ασκίτης, σπληνομεγαλία, πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις). Στο υπερηχογράφημα με μελέτη Doppler διαπιστώνεται αύξηση της ταχύτητας στην ηπατική αρτηρία ή στη διάμετρό της.¹⁸ Απεικονιστικά, τα ευρήματα είναι όμοια με τα παρατηρούμενα στη μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος/μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ).

5. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η αλκοολική ηπατοπάθεια συσχετίζεται με τρεις ιστολογικές βλάβες στο ήπαρ, που συχνά συνυπάρχουν (στεάτωση, στεατοηπατίτιδα, κίρρωση). Το 80% των ασθενών που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης παρουσιάζουν ιστολογικά λίπωση, το 10–35% στεατοηπατίτιδα και το 10% κίρρωση. Στη χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, πολλά ηπατοκύτταρα είναι διογκωμένα, με σταγονίδια λίπους στο πρωτόπλασμα και κενοτοπιώδη πυρήνα που παρεκτοπίζεται προς τη μεμβράνη των κυττάρων.¹⁹ Οι αλλοιώσεις είναι περισσότερο έκδηλες γύρω από τα πυλαία διαστήματα (ζώνη 1 του ηπατικού λοβίου). Τα σταγονίδια του λίπους χρωματίζονται με κόκκινο έλαιο Ο σε τομές κρουστάτη. Κατά τη μονιμοποίηση των παρασκευασμάτων σε διάλυμα φορμόλης, τα σταγονίδια λίπους διαλύονται και έτσι παρουσιάζονται ως άδειες περιοχές εντός των ηπατοκυττάρων. Εκτός από τη λίπωση, υπάρχει διόγκωση των ηπατοκυττάρων (ballooning), τα οποία περιέχουν κοντά στον πυρήνα άμορφο ηωσινοφιλικό περιεχόμενο (σωμάτια Mallory), παρουσία γιγάντιων μιτοχονδρίων και διήθηση από ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα (η παρουσία τους βοηθά στη διαφορική διάγνωση της αλκοολικής ηπατίτιδας από άλλες μορφές χρόνιας ηπατοπάθειας).²⁰ Ο βαθμός της πολυμορφοπυρηνικής διήθησης έχει προγνωστική αξία, με τον υψηλότερο βαθμό να συνδέεται με πτωχότερη έκβαση. Στη λευκοκυτταρική διήθηση μπορεί να συνυπάρχουν και μονοπύρρηνα κύτταρα. Τα ηπατοκύτταρα μπορεί να είναι αφρωδώς (από μικροφουσαλιδώδη εναπόθεση) εκφυλισμένα και να συνυπάρχουν περιοχές νέκρωσης και κάποιος βαθμός περιπυλαίας φλεγμονής και χολόστασης. Χαρακτηριστική

είναι η περικεντρική –γύρω από την κεντρική φλέβα, στη ζώνη 3 του ηπατικού λοβίου– και περικολποειδική ίνωση (στο χώρο του Disse).^{21,22} Η ίνωση μπορεί να εκτείνεται στα πυλαία διαστήματα ή σε άλλα κεντρικά αγγεία, σχηματίζοντας κεντρικές-κεντρικές ή κεντρικές-πυλαίες γέφυρες. Η ίνωση οφείλεται σε παραγωγή συνδετικού ιστού από τα κύτταρα του Ito (αστεροειδή κύτταρα) και μπορεί να ακολουθείται από συσσώρευση υλικού παρόμοιου με τη σύσταση της βασικής μεμβράνης των τριχοειδών, με τελική κατάληξη την τριχοειδοποίηση των κολποειδών στη μικροζώδη κίρρωση του ήπατος.²³ Τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της ΜΑΣΗ μπορεί να είναι πανομοιότυπα με αυτά της αλκοολικής ηπατίτιδας.²⁴ Η διαφορική διάγνωση γίνεται με βάση την κλινική εικόνα. Εξάλλου, το κλινικό σύνδρομο της αλκοολικής ηπατίτιδας είναι υποσύνολο της ιστολογικά διαπιστωμένης αλκοολικής στεατοηπατίτιδας.

6. ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ

Η διάγνωση της αλκοολικής ηπατίτιδας βασίζεται στην κλινική εικόνα (ίκτερος, ασκίτης, ευαίσθητη ηπατομεγαλία, αύξηση τρανσαμινασών <300 U/L, με το λόγο AST/ALT >2, λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρήνωση) σε άτομο που κάνει κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης. Σε μερικές περιπτώσεις, μπορεί να απαιτείται επικοινωνία με την οικογένεια ή το εργασιακό περιβάλλον για την επιβεβαίωση της κατάχρησης.^{25,26} Η ιστολογική εξέταση είναι χρήσιμη διαγνωστικά και προγνωστικά, αλλά δεν είναι αναγκαία.

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τη ΜΑΛΝΗ/ΜΑΣΗ, την οξεία ή χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, την οξεία φαρμακευτική ηπατίτιδα, την κεραυνοβόλο νόσο του Wilson, την αυτοάνοση ηπατίτιδα, την οξεία χολοκυστίτιδα, το ηπατικό απόστημα και τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Το υπερηχογράφημα μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην ορθή διάγνωση. Προσοχή χρειάζεται και στη διαφορική διάγνωση των εκδηλώσεων από το ήπαρ της αλκοολικής μυοκαρδιοπάθειας, που μπορεί να υπάρχει ή να συνυπάρχει με την αλκοολική ηπατίτιδα/κίρρωση. Η διαφορική διάγνωση του συνδρόμου στέρησης αιθυλικής αλκοόλης από την ηπατική εγκεφαλοπάθεια που επιπλέκει την αλκοολική ηπατίτιδα είναι πολύ μεγάλης σημασίας για τη θεραπευτική αντιμετώπιση και βασίζεται κυρίως στη σημειολογία διέγερσης του συμπαθητικού συστήματος. Η κλινική εικόνα του συνδρόμου στέρησης αιθυλικής αλκοόλης φαίνεται στον πίνακα 2. Η αλκοολική ηπατίτιδα είναι εμπύρετο νόσημα με συνοδό λευκοκυττάρωση-πολυμορφοπυρήνωση και αύξηση της CRP, γεγονός που απαιτεί προσεκτική διαφορική διάγνωση από συνοδές μικροβιακές λοιμώξεις που μπορεί να επιδεινωθούν με τη θεραπευτική αγωγή (κορτικοειδή). Έχει προταθεί ότι η προκαλιτονίνη του ορού, η οποία

αυξάνεται στις λοιμώξεις και όχι στην αλκοολική ηπατίτιδα, μπορεί να βοηθήσει διαφοροδιαγνωστικά.²⁷

7. ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ – ΠΡΟΓΝΩΣΗ

Η πρόγνωση εξαρτάται κυρίως από τη διακοπή της χρήσης αιθυλικής αλκοόλης. Στους περισσότερους ασθενείς με λιγότερο βαριές μορφές αλκοολικής ηπατίτιδας, που απέχουν από το οινόπνευμα, παρατηρείται κλινική και εργαστηριακή βελτίωση μέσα σε λίγους μήνες. Όμως, συχνά εκδηλώνεται παροδική επιδείνωση της κλινικής κατάστασης, παρά τη διακοπή της χρήσης. Οι ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα παρουσιάζουν θνητότητα 40%.²⁸ Ακόμη και με την καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση δεν είναι πάντα εφικτή η βελτίωση.²⁹ Κακούς προγνωστικούς δείκτες αποτελούν η λευκοκυττάρωση, η ίνωση, ο ασκίτης, η εγκεφαλοπάθεια (θνητότητα >50% στους 3 μήνες), η λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια («ηπατονεφρικό σύνδρομο») και η διαταραχή της ηλεκτρικότητας.

Η γνωστή προγνωστική ταξινόμηση των κίρρωτικών κατά Child-Turcotte-Pugh χρησιμοποιείται για τη σταδιοποίηση της βαρύτητας της κίρρωσης, αλλά δεν είναι ειδική για την αλκοολική ηπατίτιδα. Έχουν προταθεί διάφορα συστήματα εκτίμησης της βαρύτητας της αλκοολικής ηπατίτιδας (δείκτης Maddrey,³⁰ βαθμολογία Γλασκόβης,³¹ βαθμολογία του συστήματος MELD³²), με σκοπό την καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση της με χορήγηση κορτικοειδών. Επιπλέον, η βαθμολογία της Λίλλης (Lille) βοηθά τον κλινικό ιατρό να πιθανολογήσει εάν απαιτείται συνέχιση της αγωγής με τα κορτικοειδή, με την εκτίμηση της χολερυθρίνης στην πρώτη εβδομάδα της θεραπείας.³³ Τα παραπάνω συστήματα περιλαμβάνουν κοινές εργαστηριακές παραμέτρους (χολερυθρίνη, χρόνος προθρομβίνης, κρεατινίνη, ουρία). Ο δείκτης Maddrey (discriminant function: $4,6 \times$ παράταση του χρόνου προθρομβίνης σε sec + χολερυθρίνη σε mg/dL) είναι ο παλαιότερος και ευρύτερα χρησιμοποιούμενος, αν και περιλαμβάνει τη μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης

Πίνακας 2. Κλινική εικόνα συνδρόμου στέρησης.

24–48 ώρες	>48 ώρες
Θερμοκρασία ↑	Διαταραχή προσανατολισμού
Τρόμος	Σύγχυση
Ταχυκαρδία	Υπέρταση
Αϋπνία	Ταχυκαρδία
Ανησυχία	Ναυτία
Νευρική κούραση	Έμετοι
Επιληψία	
Ψευδαισθήσεις	

σε sec σε σχέση με το μάρτυρα και όχι με το INR (international normalized ratio), που διεθνώς είναι ο σύγχρονος τρόπος. Η επιβίωση σε όσους έχουν δείκτη Maddrey <32 ανέρχεται σε 90%. Η βαθμολογία της Γλασκόβης (Glasgow alcoholic hepatitis score, να μη συγχέεται με τη βαθμολογία του κώματος κατά Γλασκόβη) γίνεται με βάση πέντε παραμέτρους: την ηλικία, τα λευκά αιμοσφαίρια, την ουρία, τη χολερυθρίνη και το χρόνο προθρομβίνης (πίν. 3). Επιπλέον, για τον καθορισμό της πρόγνωσης παρακολουθείται η τιμή του MELD κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και μετά από μία εβδομάδα. Η βαθμολογία κατά MELD ($3,8_{[10]} \log \text{ serum bilirubin (mg/dL)} + 11,2_{[10]} \log \text{ INR} + 9,6_{[10]} \log \text{ serum creatinine (mg/dL)} + 6,4$, www.mayoclinic.org/meld/mayomodel7.html, www.unos.org/resources/MeldPeldCalculator.asp?index=98) είναι στατιστικό μοντέλο που χρησιμοποιείται για την πρόβλεψη της επιβίωσης σε ασθενείς με κίρρωση κατά την αναμονή για ανεύρεση μοσχεύματος στις ΗΠΑ. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η βαθμολογία MELD είναι εξίσου καλή ή καλύτερη από το δείκτη Maddrey για την εκτίμηση της βαρύτητας της αλκοολικής ηπατίτιδας. Τιμές MELD >11 συσχετίζονται με αυξημένη θνητότητα από την αλκοολική ηπατίτιδα³² και τιμές >21 με τρίμηνη θνητότητα 20%³⁴ (πίν. 4). Η βαθμολογία της Lille (www.lillemodel.com) λαμβάνει υπ' όψη έξι μεταβλητές: τη χολερυθρίνη, την κρεατινίνη, το χρόνο προθρομβίνης σε INR, την ηλικία, τη

λευκωματίνη και την ανταπόκριση της χολερυθρίνης στη θεραπεία με κορτικοειδή για μία εβδομάδα. Οι βαθμολογίες της Γλασκόβης και της Lille δεν έχουν επιβεβαιωθεί, εκτός από τις χώρες που περιγράφηκαν (Ηνωμένο Βασίλειο και Γαλλία, αντίστοιχα).

Σε μελέτη στην Κλινική μας, σε 34 ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα, η συνολική θνητότητα στις 30 και 90 ημέρες ήταν 6% και 15%, αντίστοιχα.³⁵ Η διαφορά στη θνητότητα σε σχέση με τα ποσοστά διεθνώς αποδίδεται κυρίως στη βαρύτητα των περιστατικών. Στην παρούσα μελέτη επιβεβαιώθηκε η ακρίβεια της πρόγνωσης της επιβίωσης με τα βαθμολογικά συστήματα Maddrey και MELD. Επίσης, οι τιμές της AST, των προϊόντων αποδόμησης ινώδους (fibrin split products, FSP) και της CRP εμφάνισαν σημαντική συσχέτιση με την επιβίωση. Η αλκοολική ηπατίτιδα είναι κακός προγνωστικός παράγοντας σε ασθενείς με κίρρωση, αφού όταν με την κίρρωση συνυπάρχει αλκοολική ηπατίτιδα η συνολική θνητότητα ανέρχεται σε 26% ανά έτος, ενώ χωρίς αυτή περιορίζεται στο 7%.

8. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Θεραπευτικά, συνιστάται άμεση διακοπή της χρήσης αιθυλικής αλκοόλης με τη βοήθεια της οικογένειας, της κοινωνικής υπηρεσίας και ειδικού ψυχιάτρου. Η πλήρης διακοπή του οινοπνεύματος οδηγεί σε υποχώρηση της λιπώδους διήθησης (σε 4–6 εβδομάδες), της φλεγμονής και πιθανόν και του συνδετικού ιστού, γεγονός που έχει μεγάλη σημασία για τη μείωση της πίεσης στο πυλαίο σύστημα.

Η θέση των κορτικοειδών στη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας ήταν για πολλά χρόνια αμφιλεγόμενη.^{36–38} Από τις ελεγχόμενες μελέτες που εξέτασαν την αποτελεσματικότητα των κορτικοειδών στην αλκοολική ηπατίτιδα, άλλες έδειξαν μειωμένη θνητότητα με την αγωγή και άλλες όχι.³⁹ Από τις τρεις σημαντικές μετα-αναλύσεις, δύο έδειξαν όφελος με τη θεραπεία,^{36,40} ενώ η τρίτη συμπέρανε ότι η θεραπεία με κορτικοειδή μπορεί να είναι ωφέλιμη ή βλαπτική σε διαφορετικές υποομάδες ασθενών με αλκοολική ηπατίτιδα.⁴¹ Το ωφέλιμο αποτέλεσμα εκδηλώνεται στις ομάδες με σοβαρή νόσο, δηλαδή σε ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια ή με πτωχή πρόγνωση σύμφωνα με τα διάφορα συστήματα βαθμολόγησης της βαρύτητας, ενώ το βλαπτικό αποτέλεσμα προέχει σε ασθενείς με ηπιότερη νόσο, καθώς οι ασθενείς αυτοί υφίστανται αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων σε σχέση με τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν κορτικοειδή. Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση κατέληξε σε αρνητικό γενικό αποτέλεσμα, ενώ ήταν θετική για τη χρήση κορτικοειδών σε όσους είχαν δείκτη Maddrey >32, ηπατική εγκεφαλοπάθεια

Πίνακας 3. Η βαθμολογία της Γλασκόβης.

	Βαθμολογία		
	1	2	3
Ηλικία	<50	≥50	–
WCC (10 ⁹ /L)	<15	≥15	–
Ουρία (mmol/L)	<5	>5	–
INR	<1,5	1,5–2	>2,0
Χολερυθρίνη (μmol/L)	<125	125–250	>250

WCC: Αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, INR: International normalized ratio

Πίνακας 4. Βαθμολογικά συστήματα πρόγνωσης της επιβίωσης στην αλκοολική ηπατίτιδα. Carithers et al (*Ann Intern Med* 1989), Sheth et al (*BMC Gastroenterol* 2002), Tilgh et al (*Gut* 2005).⁴⁵

	Βαθμολογία	Επιβίωση 28 ημερών
Βαθμολογία Maddrey	<32	93%
	>32	68%
Βαθμολογία Γλασκόβης για αλκοολική ηπατίτιδα	<9	87%
	>9	46%
Βαθμολογία MELD	<11	96%
	>11	45%

MELD: Model for end stage liver disease

ή δείκτη MELD >21.⁴² Κορτικοειδή δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με δείκτη Maddrey <32 ή MELD <21, επειδή οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση κορτικοειδών υπερβαίνουν την αναμενόμενη ωφέλεια από τη θεραπεία. Η βαθμολογία της Γλασκόβης βοηθά στην πρόγνωση και στη διάκριση των ασθενών με δείκτη Maddrey >32 που θα ωφεληθούν περισσότερο από τη χρήση κορτικοειδών.⁴³ Τιμές >9 συσχετίζονται με πτωχή πρόγνωση στον 1ο και τον 3ο μήνα.^{44,45} Όσοι ασθενείς είχαν δείκτη Maddrey >32 και βαθμολογία κατά Γλασκόβη >9 και έλαβαν κορτικοειδή παρουσίασαν επιβίωση 60% στους 3 μήνες, έναντι 40% όσων δεν είχαν λάβει αγωγή. Έτσι, όταν υπάρχει ένδειξη χορήγησης, χορηγούνται κορτικοειδή (πρεδνιζολόνη 40 mg/ημέρα για 4 εβδομάδες με ή χωρίς προοδευτική μείωση της δόσης σε δύο ακόμη εβδομάδες), εφόσον ο ασθενής δεν παρουσιάζει αιμορραγία πεπτικού ή λοίμωξη. Η πρεδνιζολόνη προτιμάται γιατί δεν χρειάζεται να μεταβολιστεί στο ήπαρ, όπως η πρεδνιζόνη. Πέντε ασθενείς θεραπεύονται για να σωθεί ένας.⁴⁶ Οι ασθενείς που παρουσιάζουν μείωση της χολερυθρίνης μετά από 6–9 ημέρες θεραπείας εμφανίζουν σημαντική και παραμένουσα ανταπόκριση, ενώ έχουν καλή πρόγνωση.⁴⁷ Η θνητότητα στους ασθενείς που δεν παρουσίασαν πτώση της χολερυθρίνης ήταν 36,8% και 57,9% στις 28 και 56 ημέρες, αντίστοιχα, ενώ στους ασθενείς που παρουσίασαν μείωση της χολερυθρίνης κατά 25%, η αντίστοιχη θνητότητα ήταν 0 και 11,1%.⁴⁸ Βαθμολογία κατά Lille >0,45 υποδηλώνει μη ανταπόκριση στα κορτικοειδή και εξαμηνια επιβίωση <25%. Εφόσον δεν υπάρχει ανταπόκριση στη θεραπεία, τα κορτικοειδή διακόπτονται αφού υπερτερούν πλέον οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειές τους. Το 40% των περιπτώσεων αλκοολικής ηπατίτιδας δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με κορτικοειδή. Σε αυτούς τους ασθενείς χρησιμοποιούνται άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις, οι οποίες όμως δεν έχουν επιτύχει σημαντικά αποτελέσματα.⁴⁹ Σε ασθενείς με παγκρεατίτιδα, αιμορραγία πεπτικού ή νεφρική ανεπάρκεια δεν έχουν μελετηθεί τα κορτικοειδή. Ο κίνδυνος για εκδήλωση λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι σημαντικός και απαιτείται στενή κλινική παρακολούθηση.

Το γεγονός της αυξημένης τιμής του TNF-α σε ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα οδήγησε στη χρήση της πεντοξυφυλλίνης. Η πεντοξυφυλλίνη είναι αντι-TNF-α παράγοντας, αλλά μπορεί να δρα και με άλλο μηχανισμό γιατί δεν μεταβάλλει τα επίπεδα της συγκεκριμένης κυτταροκίνης στον ορό. Χορηγείται με την εμπορική ονομασία Tarontal® δισκία, σε δόση των 400 mg, 3 φορές την ημέρα, για 28 ημέρες. Το όφελος της θεραπείας αυτής αποδίδεται στην πρόληψη του ηπατονεφρικού συνδρόμου.⁵⁰ Σε ασθενείς όπου δεν είναι δυνατή η λήψη κορτικοειδών και σε αυτούς με εκδήλωση λειτουργικής νεφρικής ανεπάρκειας («ηπατονεφρικό σύνδρομο») συνιστάται η χορήγηση πεντοξυφυλλίνης, αν και το φάρμακο θα πρέπει να δοκιμαστεί περισσότερο. Στους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στα κορτικοειδή η πε-

ντοξυφυλλίνη δεν βοηθά.⁴⁹ Η συγχορήγηση κορτικοειδών και πεντοξυφυλλίνης μελετάται.

Όσον αφορά στην κολχικίνη, υπάρχει ενδιαφέρον σχετικά με την αντιινωτική της δράση, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί η αποτελεσματικότητά της στην αλκοολική ηπατίτιδα και στην αλκοολική ηπατοπάθεια. Το infliximab (TNF-α παράγοντας) σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη σε ασθενείς με σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα αποδείχθηκε βλαπτικό, λόγω της εκδήλωσης σοβαρών λοιμώξεων, παρά τα αρχικά ελπιδοφόρα αποτελέσματα σε μικρότερες μελέτες.^{51,52} Η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα,⁵³ παρά τις αρχικές αισιόδοξες παρατηρήσεις.⁵⁴ Τέλος, για την προπυλθειουρακίλη δεν υπάρχει επαρκής τεκμηρίωση, ενώ και τα δεδομένα είναι αμφιλεγόμενα. Για τους λόγους αυτούς δεν συνιστάται η χρήση της για τη θεραπεία της αλκοολικής ηπατίτιδας.

Αρχικά, η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης θεωρήθηκε αντένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος.^{55,56} Σε ασθενείς που εκδηλώνουν τελικό στάδιο ηπατικής ανεπάρκειας μπορεί να επιχειρηθεί μεταμόσχευση ήπατος μετά από αποχή χρήσης αιθυλικής αλκοόλης διάρκειας τουλάχιστον 6 μηνών.⁵⁷ Σε αυτό το διάστημα μερικοί ασθενείς θα έχουν πεθάνει, ενώ άλλοι θα έχουν εξαιρεθεί από τη λίστα αναμονής. Έτσι, όσοι δεν έχουν βελτιωθεί στους 3 μήνες της διακοπής της χρήσης αιθυλικής αλκοόλης δεν αναμένεται να βελτιωθούν και αργότερα, οπότε μπορεί να εκτιμηθεί η δυνατότητα διενέργειας μεταμόσχευσης.⁵⁸ Η υποτροπή του αλκοολισμού μετά από τη μεταμόσχευση είναι συχνή (8–10%).^{59–63}

Σημαντική ασφαλώς είναι και η θεραπευτική αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου, όπως του συνδρόμου στέρωσης αιθυλικής αλκοόλης, της αιμορραγίας πεπτικού, της λοίμωξης, του ασκίτη ή της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Σε ασθενείς με ασκίτη χορηγείται άναλος δίαιτα και διουρητικά, σε ηπατική εγκεφαλοπάθεια χορηγούνται λακτουλόζη και αντιβιοτικά έναντι της ενδογενούς χλωρίδας του εντέρου, ενώ σε ηπατονεφρικό σύνδρομο χορηγούνται λευκωματίνη και αγγειοσυσπαστικά (τερλιπρεσίνη, μιντοντερίνη και οκτρεοτίδη ή νορεπινεφρίνη).⁶⁴ Επίσης, για την πρόληψη αιμορραγίας του ανώτερου πεπτικού χορηγούνται ανταγωνιστές των H₂ υποδοχέων ή της αντλίας πρωτονίων.

Οι ασθενείς βρίσκονται σε κατάσταση υπερκαταβολισμού και είναι καχεκτικοί, γεγονός που επιδεινώνει την πρόγνωση.^{65–68} Η καλή σίτιση είναι επιβεβλημένη. Σε ανορεκτικούς ασθενείς μπορεί να χορηγηθεί εντερική σίτιση με 2.000 kcal/ημέρα, με περιεκτικότητα σε λεύκωμα 1,5 g/kg, ακόμη και σε όσους έχουν εκδηλώσεις ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.⁶⁹ Η επιβίωση μπορεί να είναι εφάμιλλη της παρατηρούμενης σε θεραπεία με κορτικοειδή.⁷⁰ Επίσης,

χορηγούνται βιταμίνες του συμπλέγματος Β (πριν από τη χορήγηση υδατανθράκων, για την πρόληψη του συνδρόμου Korsakoff) και φυλλικό οξύ (για την αντιμετώπιση πιθανής έλλειψής του).

Οι ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα παρουσιάζουν επιρρέπεια σε λοιμώξεις, αφού τα πολυμορφοπύρηνά τους είναι μεν πολλά αλλά υστερούν λειτουργικά, επειδή μειονεκτεί αφ' ενός η μετανάστευσή τους στο χώρο της φλεγμονής και αφ' ετέρου η προσκόλλησή τους στο ενδοθήλιο των αγγείων. Οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται συχνά για την παρουσία βακτηριακής λοίμωξης (πνευμονία,

αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, ουρολοίμωξη) με τις κατάλληλες παρακλινικές εξετάσεις (καλλιέργειες αίματος, ούρων, ασκίτικού υγρού, ακτινογραφία θώρακα).

Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατοπάθεια και σύνδρομο στένωσης (πίν. 4) χορηγούνται χλωρομεθειαζόλη (Hemineurin® ή Distaneurin®), μιδαζολάμη (Dormicum®) ή λοραζεπάμη (Tavor®) λόγω βραχείας ημιπερίοδου ζωής.⁷¹ Όταν επικρατούν ψυχωσικές εκδηλώσεις, χορηγούνται νευροληπτικά φάρμακα (αλοπεριδίνη ή «άτυπα», όπως είναι η ολανζαπίνη κ.λπ.). Η χορήγηση μπακλοφένης μακροχρόνια μπορεί να βοηθήσει, χωρίς να παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες.⁷²

ABSTRACT

Current trends in the diagnosis and treatment of alcoholic hepatitis

S.P. DOURAKIS

Second Department of Medicine, "Hippokrateion" General Hospital of Athens, Medical School, University of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2010, 27(5):767–775

Alcoholic hepatitis is a clinical syndrome of jaundice and liver failure that generally occurs after decades of heavy alcohol use. The typical age of presentation is between 40 and 60 years, and female sex is an independent risk factor. Alcoholic hepatitis is a treatable form of alcoholic liver disease. Since up to 40% of patients with severe alcoholic hepatitis die within 6 months after the onset of the clinical syndrome, appropriate diagnosis and treatment are essential. Liver biopsy is a valuable diagnostic aid when it is possible for it to be performed. A variety of scoring systems: Maddrey index, Glasgow score, model for end stage liver disease (MELD), Lille score, have been used to assess the severity of alcoholic hepatitis and to guide treatment. Treatment of alcoholic hepatitis includes the general measures for patients with decompensated liver disease and specific measures directed at the underlying liver injury. Immediate and lifetime abstinence from alcohol use is the cornerstone of recovery, and in addition it is essential to prevent the progression to liver failure and death. Malnourished subjects should be given adequate caloric and protein support. The use of corticosteroids is controversial. Pentoxifylline may be of benefit, by preventing development of the hepatorenal syndrome. This review focuses on the most recent developments in diagnosis and treatment of alcoholic hepatitis.

Key words: Alcoholic hepatitis, Corticosteroids, Glasgow score, Lille score, Maddrey index, Model for end stage liver disease (MELD), Pentoxifylline

Βιβλιογραφία

1. McCULLOUGH AJ, O'CONNOR JF. Alcoholic liver disease: Proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998, 93:2022–2036
2. BIRD GL, SHERON N, GOKA AK, ALEXANDER GJ, WILLIAMS RS. Increased plasma tumor necrosis factor in severe alcoholic hepatitis. *Ann Intern Med* 1990, 112:917–920
3. LUCEY MR, MATHURIN P, MORGAN TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009, 360:2758–2769
4. NAVEAU S, GIRAUD V, BOROTTO E, AUBERT A, CAPRON F, CHAPUT JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997, 25:108–111
5. ADACHI M, BRENNER DA. Clinical syndromes of alcoholic liver disease. *Dig Dis* 2005, 23:255–263
6. ΝΤΟΥΡΑΚΗΣ Σ. Αλκοολική και μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος. Στο: *Κλινική Ηπατολογία*. Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα, 2005:183–206
7. STEWART SF, DAY CP. Alcoholic liver disease. In: Boyer TD, Wright TL, Manns MP (eds) *Zakim and Boyer's hepatology. A textbook of liver disease*. 5th ed. Elsevier Saunders WB Co, Philadelphia, 2006:579–626
8. BARAONA E, LEO MA, BOROWSKY SA, LIEBER CS. Alcoholic hepatomegaly: Accumulation of protein in the liver. *Science*

- 1975, 190:794–795
9. COHEN JA, KAPLAN MM. The SGOT/SGPT ratio – an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979, 24:835–838
 10. SORBI D, BOYNTON J, LINDOR KD. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: Potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:1018–1022
 11. WILLIAMS AL, HOOFNAGLE JH. Ratio of serum aspartate to alanine aminotransferase in chronic hepatitis. Relationship to cirrhosis. *Gastroenterology* 1988, 95:734–739
 12. VECH RL, LUMENG L, LITK. Vitamin B6 metabolism in chronic alcohol abuse: The effect of ethanol oxidation on hepatic pyridoxal 5'-phosphate metabolism. *J Clin Invest* 1975, 55:1026–1032
 13. LUDWIG S, KAPLOWITZ N. Effect of pyridoxine deficiency on serum and liver transaminases in experimental liver injury in the rat. *Gastroenterology* 1980, 79:545–549
 14. MATLOFF DS, SELINGER MJ, KAPLAN MM. Hepatic transaminase activity in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1980, 78:1389–1392
 15. TROMBINI P, PIPERNO A. Ferritin, metabolic syndrome and NAFLD: Elective attractions and dangerous liaisons. *J Hepatol* 2007, 46:549–552
 16. BUGIANESI E, MANZINI P, D'ANTICO S, VANNI E, LONGO F, LEONE N ET AL. Relative contribution of iron burden, HFE mutations and insulin resistance to fibrosis in non-alcoholic fatty liver. *Hepatology* 2004, 39:179–187
 17. MUTIMER DJ, BURRA P, NEUBERGER JM, HUBSCHER S, BUCKELS JA, MAYER AD ET AL. Managing severe alcoholic hepatitis complicated by renal failure. *Q J Med* 1993, 86:649–656
 18. HAN SH, RICE S, COHEN SM, REYNOLDS TB, FONG TL. Duplex Doppler ultrasound of the hepatic artery in patients with acute alcoholic hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002, 34:573–577
 19. FRENCH SW, NASH J, SHITABATA P, KACHI K, HARA C, CHEDID A ET AL. Pathology of alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group 119. *Semin Liver Dis* 1993, 13:154–169
 20. McSWEEN RN, BURT AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986, 6:221–232
 21. LEVITSKY J, MAILLIARD ME. Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004, 24:233–247
 22. MAHER JJ. Alcoholic liver disease. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH (eds) *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management*. 7th ed. Elsevier WB Saunders Co, Philadelphia, 2002:1375–1392
 23. VAN NESS MM, DIEHL AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes? *Ann Intern Med* 1989, 111:473–478
 24. VUPPALANCHI R, CHALASANI N. Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: Selected practical issues in their evaluation and management. *Hepatology* 2009, 49:306–317
 25. ORREGO H, BLAKE JE, BLENDIS LM, KAPUR BM, ISRAEL Y. Reliability of assessment of alcohol intake based on personal interviews in a liver clinic. *Lancet* 1979, ii:1354–1356
 26. LUCEY MR, CONNOR JT, BOYER TD, HENDERSON JM, RIKKERS LF, DIVERT STUDY GROUP. Alcohol consumption by cirrhotic subjects: Patterns of use and effects on liver function. *Am J Gastroenterol* 2008, 103:1698–1706
 27. ELEFSINIOTIS IS, SKOUNAKIS M, VEZALI E, PANTAZIS KD, PETRO-CHEILOU A, PIROUNAKI M ET AL. Clinical significance of serum procalcitonin levels in patients with acute or chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006, 18:525–530
 28. ALEXANDER JF, LISCHNER MW, GALAMBOS JT. Natural history of alcoholic hepatitis. II. The long-term prognosis. *Am J Gastroenterol* 1971, 56:515–525
 29. MATHURIN P, MENDENHALL CL, CARITHERS RL Jr, RAMOND MJ, MADDREY WC, GARSTIDE P ET AL. 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, 36:480–487
 30. MADDREY WC, BOITNOTT JK, BEDINE MS, WEBER FL Jr, MEZEY E, WHITE RI Jr. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978, 75:193–199
 31. FORREST EH, EVANS CD, STEWART S, PHILLIPS M, OO YH, McAVOY NC ET AL. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005, 54:1174–1179
 32. DUNN W, JAMIL LH, BROWN LS, WIESNER RH, KIM WR, MENON KV ET AL. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005, 41:353–358
 33. LOUVET A, NAVEAU S, ABDELNOUR M, RAMOND MJ, DIAZ E, FARTOUX L ET AL. The Lille model: A new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007, 45:1348–1354
 34. SRIKUREJA W, KYULO NL, RUNYON BA, HU KQ. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005, 42:700–706
 35. SOULTATI AS, DOURAKIS SP, ALEXOPOULOU A, DEUTSCH M, VASILIEVA L, ARCHIMANDRITIS AJ. Predicting utility of a model for end stage liver disease in alcoholic liver disease. *World J Gastroenterol* 2006, 12:4020–4025
 36. 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
 37. CHRISTENSEN E, GLUUD C. Glucocorticosteroids are not effective in alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:3065–3066
 38. IMPERIALE TF, O'CONNOR JB, McCULLOUGH AJ. Corticosteroids are effective in patients with severe alcoholic hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999, 94:3066–3068
 39. RAMOND MJ, POYNARD T, RUEFF B, MATHURIN P, THÉODORE C, CHAPUT JC ET AL. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992, 326:507–512
 40. REYNOLDS TB. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis: How many studies will it take? *Hepatology* 1990, 12:619–621
 41. CHRISTENSEN E, GLUUD C. Glucocorticosteroids are ineffective in alcoholic hepatitis: A meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995, 37:113–118
 42. RAMBALDI A, SACONATO HH, CHRISTENSEN E, THORLUND K, WETTERSLEV J, GLUUD C. Systematic review: Glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis – a Cochrane Hepato-Biliary Group sys-

- tematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, 27:1167–1178
43. FORREST EH, MORRIS AJ, STEWART S, PHILLIPS M, OO YH, FISHER NC ET AL. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007, 56:1743–1746
 44. FORREST E, SINGHAL S, HAYDON G, DAY C, FISHER N, BRIND A ET AL. Grading alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005, 42:495
 45. TILG H, KASER A. Predicting mortality by the Glasgow alcoholic hepatitis score: The long awaited progress? *Gut* 2005, 54:1057–1059
 46. O'SHEA R, McCULLOUGH AJ. Steroids or cocktails for alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2006, 44:633–636
 47. MATHURIN P, ABDELNOUR M, RAMOND MJ, CARBONNELL N, FARTOUX L, SERFATY L ET AL. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003, 38:1363–1369
 48. MORRIS JM, FORREST EH. Bilirubin response to corticosteroids in severe alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005, 17:759–762
 49. LOUVET A, DIAZ E, DHARANCY S, COEVOET H, TEXIER F, THÉVENOT T ET AL. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 2008, 48:465–470
 50. AKRIVIADIS E, BOTLA R, BRIGGS W, HAN S, REYNOLDS T, SHAKIL O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: A double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000, 119:1637–1648
 51. TILG H, JALAN R, KASER A, DAVIES NA, OFFNER FA, HODGES SJ ET AL. Anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody therapy in severe alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003, 38:419–425
 52. SPAHR L, RUBBIA-BRANDT L, FROSSARD JL, GIOSTRA E, ROUGEMONT AL, PUGIN J ET AL. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: A randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002, 37:448–455
 53. BOETTICHER NC, PEINE CJ, KWO P, ABRAMS GA, PATEL T, AQEL B ET AL. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008, 135:1953–1960
 54. NAVEAU S, CHOLLET-MARTIN S, DHARANCY S, MATHURIN P, JOUET P, PIQUET MA ET AL. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004, 39:1390–1397
 55. LUCEY MR, BROWN KA, EVERSON GT, FUNG JJ, GISH R, KEEFFE EB ET AL. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: A report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 1997, 3:628–637
 56. LUCEY MR. Liver transplantation for alcoholic liver disease: Past, present, and future. *Liver Transpl* 2007, 13:190–192
 57. EVERHART JE, BERESFORD TP. Liver transplantation for alcoholic liver disease: A survey of transplantation programs in the United States. *Liver Transpl Surg* 1997, 3:220–226
 58. VELDT BJ, LAINÉ F, GUILLYGOMARC'H A, LAUVIN L, BOUDJEMA K, MESSNER M ET AL. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: Quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002, 36:93–98
 59. BERLAKOVICH GA, STEININGER R, HERBST F, BARLAN M, MITTLBÖCK M, MÜHLBACHER F. Efficacy of liver transplantation for alcoholic cirrhosis with respect to recidivism and compliance. *Transplantation* 1994, 58:560–565
 60. DE GOTTARDI A, SPAHR L, GELEZ P, MORARD I, MENTHA G, GUILAUD O ET AL. A simple score for predicting alcohol relapse after liver transplantation: Results from 387 patients over 15 years. *Arch Intern Med* 2007, 167:1183–1188
 61. KELLY M, CHICK J, GRIBBLE R, GLEESON M, HOLTON M, WINSTANLEY J ET AL. Predictors of relapse to harmful alcohol after orthotopic liver transplantation. *Alcohol Alcohol* 2006, 41:278–283
 62. OSORIO RW, ASCHER NL, AVERY M, BACCHETTI P, ROBERTS JP, LAKE JR. Predicting recidivism after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994, 20:105–110
 63. DEW MA, DIMARTINI AF, STEEL J, DEVITO DABBS A, MYASKOVSKY L, UNRUH M ET AL. Meta-analysis of risk for relapse to substance use after transplantation of the liver or other solid organs. *Liver Transpl* 2008, 14:159–172
 64. LIM JK, GROSZMANN RJ. Vasoconstrictor therapy for the hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008, 134:1608–1611
 65. MENDENHALL CL, ANDERSON S, WEESNER RE, GOLDBERG SJ, CROLIC KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med* 1984, 76:211–222
 66. MENDENHALL CL, TOSCH T, WEESNER RE, GARCIA-PONT P, GOLDBERG SJ, KJERNAN T ET AL. VA cooperative study on alcoholic hepatitis. II: Prognostic significance of protein-calorie malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1986, 43:213–218
 67. STICKEL F, HOEHN B, SCHUPPAN D, SEITZ HK. Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 18:357–373
 68. BARR SI. Applications of Dietary Reference Intakes in dietary assessment and planning. *Appl Physiol Nutr Metab* 2006, 31:66–73
 69. NOMPLEGGI DJ, BONKOVSKY HL. Nutritional supplementation in chronic liver disease: An analytical review. *Hepatology* 1994, 19:518–533
 70. CABRÉ E, RODRÍGUEZ-IGLESIAS P, CABALLERÍA J, QUER JC, SÁNCHEZ-LOMBRAÑA JL, PARÉS A ET AL. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: A multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000, 32:36–42
 71. KOSTEN TR, O'CONNOR PG. Management of drug and alcohol withdrawal. *N Engl J Med* 2003, 348:1786–1795
 72. ADDOLORATO G, LEGGIO L, FERRULLI A, CARDONE S, VONGHIA L, MIRIJELO A ET AL. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: Randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007, 370:1915–1922
- Corresponding author:*
S.P. Dourakis, 28 Achaia street, GR-115 23 Athens, Greece
e-mail: spdour@med.uoa.gr