

Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

DOPORUČENÉ POSTUPY PRO PRAKTICKÉ LÉKAŘE

Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3

Reg. č. o/017/232

Poškození jater alkoholem

Autor: Doc. MUDr. Petr Hůlek, CSc.
Spoluautor: MUDr. Iva Hrubá

Gesce: odborná společnost hepatologická

Oponenti: MUDr. Otakar Maňas
MUDr. Jiří Drábek

Doporučené postupy. Projekt MZ ČR zpracovaný ČLS JEP za podpory grantu IGA MZ ČR 5390-3. Copyright © 2002, ČLS JEP.

Jiné užití než pro vlastní potřebu návštěvníků [www stránek ČLS JEP](http://www.stranek.cls.cz) (<http://www.cls.cz/dp>) není dovoleno.

Poškození jater alkoholem

Úvod: Poškození jater alkoholem je nejčastější příčinou jaterního poškození u nás, přestože se mu lze nejnáze vyhnout. Obecně existuje přímá souvislost mezi množstvím zkonsumovaného alkoholu a rozvojem jaterního onemocnění. Tolerance alkoholu je u žen nižší než u mužů. Již 20g čistého alkoholu za den u žen (200ml vína nebo 60ml destilátu) a 60g u mužů (1200ml 12° piva) může při pravidelné denní konzumaci vést během několika let k jaternímu poškození. Pravidelné denní pití alkoholu je více nebezpečné než pití občasné. Mechanismus vzniku poškození jater není přesně znám. Alkohol výrazně zhoršuje prognózu nemocných s dosud nepoznaným latentně probíhajícím onemocněním jater.

Metabolismus alkoholu:

Více jak 90% alkoholu je oxidačními pochody metabolizováno v játrech, malé množství nezměněného alkoholu se vylučuje ledvinami, plícemi a kůží.

Existují tři základní enzymatické systémy metabolismu alkoholu. Hlavní část je oxidována *alkoholdehydrogenázou* v cytosolu hepatocytů, na acetaldehyd. Ten je konvertován aldehyddehydrogenázou na konečný acetát, který je dále metabolizován na acetyl-CoA. Acetyl-CoA je klíčovým enzymem, který může být zapojen do řady dalších metabolických pochodů (mastných kyselin, cholesterolu, do Krebsova cyklu, který je ale po požití alkoholu zpomalen...). Aktivita alkoholdehydrogenázy je dána geneticky (2), čímž se vysvětluje různá individuální vnímavost k alkoholu. Druhým metabolickým systémem je *MEOS (microsomal ethanol oxidizing system)*, který je lokalizován v mikrosomální frakci. Tento systém se uplatňuje pouze při vyšších koncentracích alkoholu. Při chronickém abusu alkoholu dochází ke zvýšení aktivity tohoto systému (enzymatická indukce cytochromu P-450), čímž je vysvětlena rostoucí tolerance k alkoholu u chronických alkoholiků. Zvyšuje se také tolerance některých léků, do jejichž metabolismu je cytochrom P-450 zapojen (sedativa, antibiotika, trankvilizéry...). Třetím systémem, který se účastní metabolismu alkoholu pouze malou měrou, je jaterní *kataláza*, taktéž obsažená v mikrosomální frakci hepatocytů.

Typy jaterního poškození způsobeného alkoholem:

Spektrum jaterního poškození způsobeného dlouhodobou konzumací alkoholu je velmi široké. Obecně přijímané schéma rozvoje jaterního poškození: *jaterní steatóza – alkoholická hepatitida – cirhóza*, je poněkud zjednodušené. Nálezy se obvykle překrývají a mnoho pacientů má rysy celého spektra. Podstatný je histologický obraz jaterní tkáně získané biopsií.

1) Jaterní steatóza

První změnou při chronické konzumaci alkoholu je zvýšené ukládání tuků v hepatocytech s rozvojem jaterní steatózy.

Jaterní steatóza se může rozvinout již po 3 až 7 dnech intenzivní konzumace alkoholu. Změny jsou reverzibilní, při abstinenci vymizí do 2-6 týdnů.

Klinický obraz: onemocnění může probíhat zcela latentně, jindy může být provázeno necharakteristickými dyspeptickými obtížemi, tlakem pod pravým žeberním obloukem, únavou, celkovou slabostí. Játra bývají zvětšená, tužší se zaobleným okrajem, citlivá na pohmat.

Laboratorně zjišťujeme zvýšené hodnoty GMT, někdy i ALP, sérových transamináz, lehkou hyperbilirubinémii a zvýšený objem erytrocytů.

Může být přítomná hyperurikémie a hyperlipoproteinémie.

Sonograficky se zobrazuje vyšší denzita jaterního parenchymu.

Histologický obraz: Tuk se hromadí zejména v hepatocytech kolem centrální žíly v zóně 3 a v intermediální zóně 2 ve formě tukových kapének, které mají tendenci splývat a často vyplňují celou cytoplazmu hepatocytů (*velkokapénková steatóza*). Mezi další histologické rysy patří hydropická přeměna hepatocytů a přítomnost obrovských sférických mitochondrií. Tyto balónovité hepatocyty vznikají následkem zhoršeného uvolňování lipoproteinů z buněk, následně degenerují a rozpadají se.

Léčba: základním léčebným krokem je abstinence od alkoholu, která samotná vede k reparaci. V dietě je důležité zabezpečení dostatečného přísunu bílkovin s omezením tuků. Hepatoprotektiva mají pouze pomocný psychologický význam.

2) *Alkoholická hepatitida*

Rozvoj alkoholické hepatitidy může komplikovat kterékoliv stádium jaterního poškození alkoholem, včetně jaterní cirhózy. Je důležitým momentem pro rozvoj chronických závažných poškození jater.

Nejčastěji jsou postiženi muži ve středním věku po mnohaletém chronickém abusu alkoholu (6-12 let), hlavně koncentrátů.

Bezprostředním impulzem bývá větší alkoholický exces, ale i interkurentní infekce.

V *klinickém obraze* dominují při lehčí formě nespecifické celkové příznaky (únava, psychická labilita, hubnutí) a gastrointestinální symptomatika (neuzea, zvracení, nechutenství, subikterus, bolesti v pravém podžebří). U těžkých forem se stupňují předchozí příznaky, zejména bolesti břicha, objevuje se teplota, ikterus, rozvíjí se hemorhagická diatéza, ascites, otoky dolních končetin, encefalopatie různého stupně. Celý průběh může vyvrcholit rozvojem jaterního selhání nebo hepatorenálním syndromem.

Diagnóza je postavená na následujících bodech (1,3):

1. anamnéza (včetně objektivní anamnézy od příbuzných)

2. laboratorní nález: - zvýšení hodnot GMT, AST, ALP, bilirubinu

- snížení hodnot urey, kalia, albuminu
- zvýšení hladiny lipidů, kyseliny močové
- makrocytární anemie, leukocytóza, trombocytopenie
- prodloužení INR (s malou reakcí na vitamin K)
- zvýšení hodnot alfa-fetoproteinu (do trojnásobku normy)

3. ultrasonografie: obraz jaterní steatózy

4. histologie:

- základní alkoholická léze
- změny hepatocytů (balónová degenerace, nekrózy, Malloryho hyalin, obrovské mitochondrie)
- zánětlivý infiltrát – hlavně z neutrofilů
- sklerozující hyalinní nekróza
- časná a konstantní fibrotizace

Nekróza buněk a centrizónální hypoxie v zóně 3 může být stimulem pro produkci kolagenu s rozvojem *fibrózy*, která může progredovat do stádia jaterní *cirhózy*. Jaterní cirhóza může taktéž vzniknout i bez mezistádia alkoholické hepatitidy.

Prognóza je závažná především u těžkých forem, zejména z hlediska krátkodobého přežití (mortalita 20-50%) (3). V delším časovém odstupu je rozhodující abstinence, která je předpokladem přežití a dalších recidiv. 5-leté přežití je udáváno 70% u lehkých forem, 42-50% u těžkých forem.

Léčba: krom abstinence je v léčbě důležité zabezpečení správné dostatečné realimentace pacientů. Doporučuje se vysokobílkovinná dieta (1,5g/kg váhy), zejména s vysokým obsahem větvených aminokyselin, včetně substituce vitaminů (B, C, K). Nutná je úprava vodního a minerálového hospodářství. V těžších stavech se podávají kortikoidy, jejich účinek je ovšem nejistý. Podávání kortikoidů u pacientů s projevy portosystémové encefalopatie bez gastrointestinálního krvácení je spojeno s poklesem krátkodobé mortality. Efekt léčby u pacientů bez encefalopatie nebo s krvácením do zažívacího traktu je sporný (4).

3) Alkoholická jaterní cirhóza

Jaterní cirhóza představuje konečné ireverzibilní stádium jaterního onemocnění. Jak již bylo řečeno, nerozvine se u všech alkoholiků. Riziko vzniku jaterní cirhózy stoupá s délkou a s množstvím zkonsumovaného alkoholu. Cirhotická přestavba se průměrně rozvíjí asi po 10 až 15 letech pravidelného užívání alkoholu. Při intenzivním pití se cirhóza rozvine již během 1 až 2 let.

Klinicky může onemocnění probíhat řadu let asymptomaticky, v 10-20% bývá zjištěna až při sekci. Často se setkáváme s nespecifickými celkovými a gastrointestinálními obtížemi. Mnohdy se první projevy objeví v souvislosti s dekompenzací cirhózy ikterem, ascitem, krvácivými projevy, včetně krvácení do zažívacího traktu nebo portosystémovou encefalopatií.

V objektivním nálezu pozorujeme špatnou výživu pacienta, kožní změny, někdy s projevy hypovitaminózy (beri-beri, pelagra, skorbut), zjišťujeme hepatomegalii s menší splenomegalií, včetně projevů portální hypertenze.

Diagnóza alkoholické jaterní cirhózy je založená na přesné anamnéze, laboratorním, zobrazovacím a bioptickým vyšetření.

Laboratorní hodnoty mohou kolísat dle aktivity onemocnění:

- Alkohol v krvi (ranní hodnoty zvýšené v 10-33%)
- Zvýšení GMT, ALT, AST
- Poměr AST:ALT větší než 2
- Zvýšený bilirubin v séru (lehce)
- Zvýšení IgA, hypalbuminémie
- Často zvýšeny: kyselina močová, cholesterol, triacylglyceroly
- Makrocytóza v krevním obraze
- Prodloužení protrombinového času

Alkoholickou etiologii může podporovat nález zvýšené hodnoty GMT (zejména s poklesem při abstinenci), makrocytózy a nižší hodnoty magnézia, nelze se ovšem na ně spolehnout. Důležitým pomocným vyšetřením jsou zobrazovací metody (ultrasonografie, CT) a endoskopické vyšetření s možností průkazu portální hypertenze.

Diagnóza jaterní cirhózy je založena na histologickém hodnocení bioptického vzorku. Histologický obraz není opět specifický, etylickou etiologii podporuje nález mikronodulární cirhózy, který může v konečném stadiu přejít do nespecifické makronodulární formy se svrůstáním jater. V jaterní tkáni bývá u alkoholiků zvýšený obsah železitého pigmentu.

Prognóza alkoholické cirhózy je obecně lepší než u posthepatitických cirhóz. Základním předpokladem je přísné dodržení abstinence. 5-leté přežití se při dodržování abstinence zvyšuje z 40% (při jejím porušování) na 50-75%. Příčinou úmrtí bývá nejčastěji jaterní selhání, krvácení do zažívacího traktu, rozvoj hepatocelulárního karcinomu, infekční komplikace.

Další důležitou součástí *léčby* je krom abstinence úprava malnutrice, karence bílkovin, vitamínů (B1, B12, k. listová) a minerálů a péče o psychický stav pacienta. Podáváme hepatoprotektiva. Jaterní transplantace je indikována u pacientů s prokázanou více jak půlroční abstinencí ve věku pod 60 let. Nezbytné je sledování nemocného v poradně pro alkoholismus a jiné toxikománie

Všichni nemocní s jaterním poškozením by měli být vyšetřeni a pravidelně sledováni hepatologem v úzké spolupráci s praktickým lékařem, zvláště pro nutnost ověřovat skutečný přístup nemocného k abstinenci od alkoholu. Pracovní schopnost je určena fyzickým zatížením při práci a pokročilostí jaterní cirhózy. V praxi se často kombinuje nezpůsobilost k práci z důvodu opilosti spolu s organickým postižením jater.

Nemocní s akutním poškozením jater alkoholem včetně dekompenzovaných stádií jaterní cirhózy mají být hospitalizováni na interních odděleních nemocnic.

Literatura:

- 1 – BRODANOVÁ M., et al, Hepatologie v praxi, 1.vydání, Praha: Galén, 1997, 213-228
- 2 – GITNICK G., Current Hepatology, Chicago: Mosby, 1993, 159-177
- 3 – SHERLOCK S., DOOLEY J., Diseases of the liver and biliary system, 10. vydání, London, 385-403
- 4 – IMPERIALE T.F., MCCULLOUGH A.J., Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis?, Ann Intern Med 113:299-307, 1990