



Εργαστηριακή διερεύνηση Ηπατικής λειτουργίας

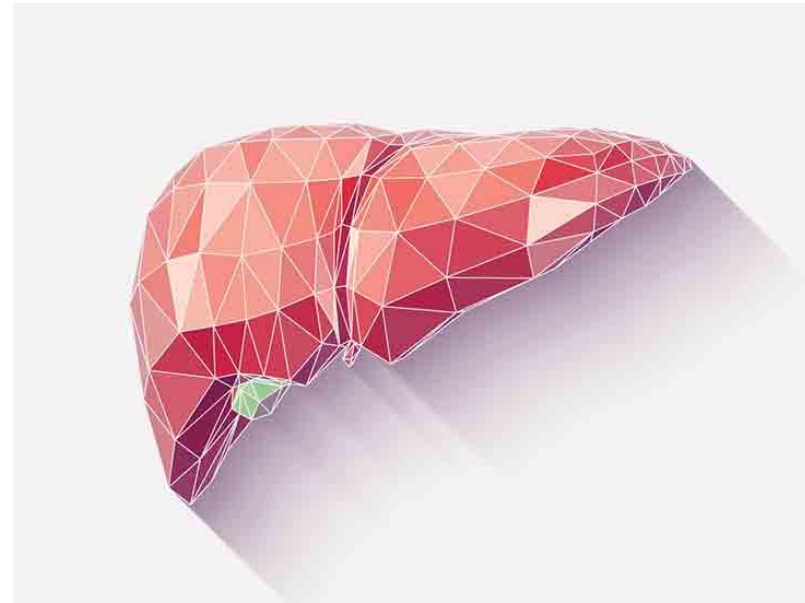
Εργασία Παιδιατρικής περιόδου Οκτωβρίου- Νοεμβρίου 2018

Φοιτήτριες : Ντίσιου Σοφία
Μπουλούμπαση Έλενα

Επιβλέπουσα : Κ. Βασιλάκη
Παιδίατρος Παιδογαστρεντερολόγος
Επιμελήτρια Α' Ε.Σ.Υ

Περιεχόμενα

- Βασικές λειτουργίες ήπατος
- Ενδείξεις διαταραγμένης ηπατικής λειτουργίας
- Συμπτωματολογία ηπατικής νόσου
- Εργαστηριακοί δείκτες ηπατικής λειτουργίας
 - Δείκτες ηπατοκυτταρικής βλάβης
 - Δείκτες χολοστατικής βλάβης
 - Δείκτες διηθητικής βλάβης
- Βιβλιογραφία



Βασικές Λειτουργίες Ήπατος

Μεταβολικές και Συνθετικές

- Μεταβολισμός υδατανθράκων, πρωτεϊνών, λιπών
- Σύνθεση παραγόντων πήξης αίματος
(Ινωδογόνο, προθρομβίνη, παράγοντας VII κ.α.)
- Απέκκριση χολερυθρίνης – Παραγωγή χολής
- Αδρανοποίηση και απέκκριση φαρμάκων και ορμονών
(πενικιλίνη, αμπικιλίνη, σουλφοναμίδες – θυροξίνη, οιστρογόνα, κορτιζόλη, αλδοστερόνη)

Αποθήκευση

- Βιταμίνες
(βιτ.Α ,βιτ. D, βιτ. B12)
- Σίδηρος με τη μορφή φερριτίνης

Ανοσιακές

- Φαγοκυττάρωση με τα κύτταρα Kupffer

Ενδείξεις διαταραγμένης Ηπατικής λειτουργίας

- Κλινικά συμπτώματα/ σημεία ηπατικής νόσου
- Παθολογικοί εργαστηριακοί δείκτες ηπατικής λειτουργίας
- Απεικονιστικά ευρήματα

Σημεία και συμπτώματα Ηπατικής Νόσου

Μη Ειδικά

- Εύκολη κόπωση
- Απώλεια όρεξης
- Απώλεια βάρους
- Ναυτία, Έμετοι
- Διάρροια
- Εκχυμώσεις

Περισσότερο Ειδικά

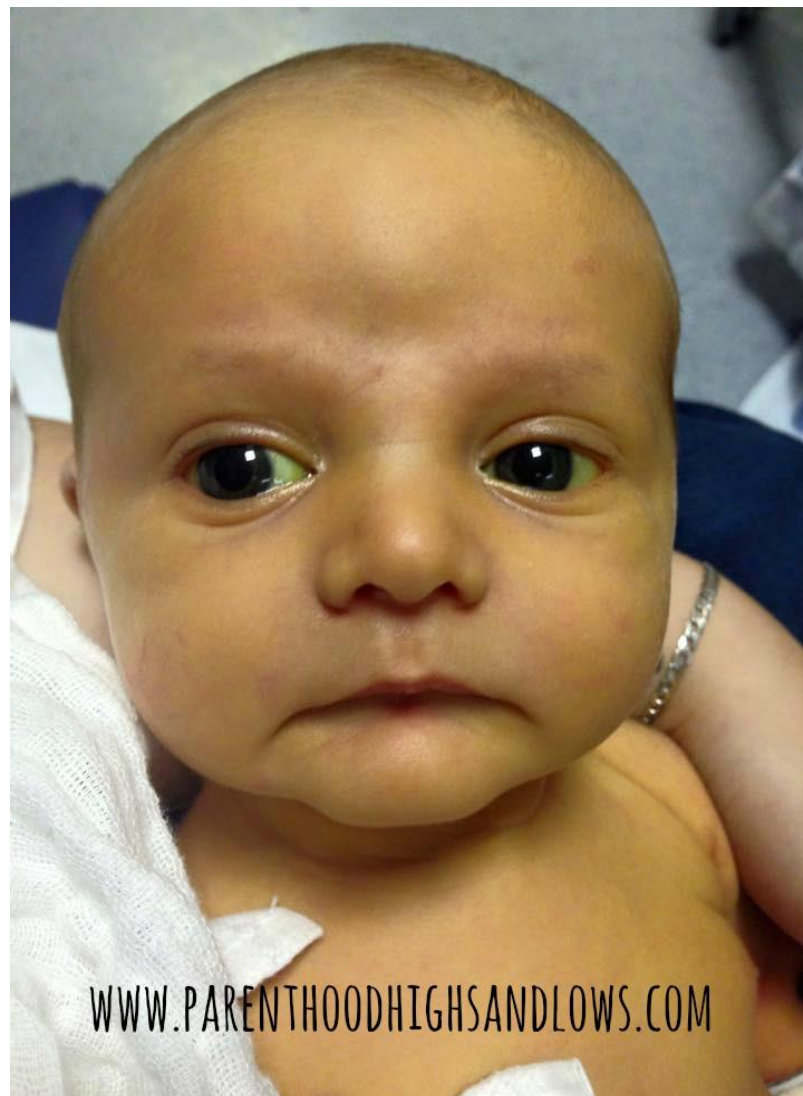
- Ικτερική χροιά δέρματος, βλεννογόνων, σκληρού χιτώνα
- Επίφλεβο δίκην κεφαλής μέδουσας
- Αίσθημα κνησμού
- Οιδήματα κάτω άκρων
- Ασκίτης
- Χρώση ούρων
- Αποχρωματισμός κοπράνων
- Εγκεφαλοπάθεια



Ικτερική χροιά δέρματος



Κεχωρωμένα ούρα



Ικτερική χροιά σκληρού οφθαλμών

Εργαστηριακοί δείκτες Ηπατικής λειτουργίας

- Αμινοτρανσφεράσες (ALT/SGPT και AST/SGOT)
- Γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH)
- Δείκτες ιογενούς ηπατίτιδας
- Αυτοαντισώματα (ANA, SMA, AMA, LKM)

Βλάβη
ηπατοκυττάρου

- Αλβουμίνη/Λευκωματίνη
- Χρόνος προθρομβίνης (PT, INR)
- A1-αντιθρυψίνη
- Σερουλοπλασμίνη

Βιοσυνθετική
ικανότητα

- Αλκαλική φωσφατάση (ALP)
- γ-γλουταμινική τρανφεράση (γ-GT)
- Χολερυθρίνη (άμεση)

Χολόσταση

Αμινοτρανσφεράσες

SGPT-αλανινική αμινοτρανσφεράση

SGPT

- 0-2μηνών 8-55 U/L
- >2 μηνών 8-36 U/L

- ένζυμο κυτταροπλάσματος
- αποκλειστικά στο **ηπατοκύτταρο**
- περισσότερο ειδική

SGOT- ασπαρτική αμινοτρανσφεράση

SGOT

- Βρέφη 18-52 U/L
- Παιδιά 15-46 U/L

- ένζυμο κυτταροπλάσματος και μιτοχονδρίων
- εντόπιση σε **ηπατοκύτταρο , καρδιά, σκελετικές μυϊκές ίνες, νεφρούς, εγκέφαλο, πάγκρεας, ερυθρά και λευκά αιμοσφαίρια**

Kirsty England, Claire Thorne. Age- and Sex-related Reference Ranges of Alanine. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2009

TABLE 2. *Reference values for alanine aminotransferase levels for males and females at selected ages*

Age	Sex	Centiles ALT levels (UI/L)				
		5	10	50	90	95
Birth	M	7.45	9.19	19.78	44.47	56.43
	F	6.78	8.75	20.36	44.09	54.26
1 mo	M	11.27	13.33	24.69	47.73	58.03
	F	10.56	12.79	24.73	46.71	55.71
3 mo	M	13.97	16.11	27.47	49.32	58.87
	F	12.96	15.16	26.36	45.73	53.44
6 mo	M	14.66	16.67	27.10	46.77	55.32
	F	13.52	15.52	25.28	41.24	47.40
12 mo	M	13.11	14.71	22.89	38.04	44.59
	F	12.10	13.83	22.07	34.87	39.63
18 mo	M	11.80	13.16	20.00	32.55	37.97
	F	10.77	12.39	19.87	30.89	34.83
2 y	M	11.29	12.53	18.73	30.00	34.84
	F	9.73	11.61	18.37	28.18	31.53
5 y	M	11.67	13.01	19.91	33.18	39.16
	F	8.02	10.13	17.88	26.00	28.35

Αμινοτρανσφεράσες

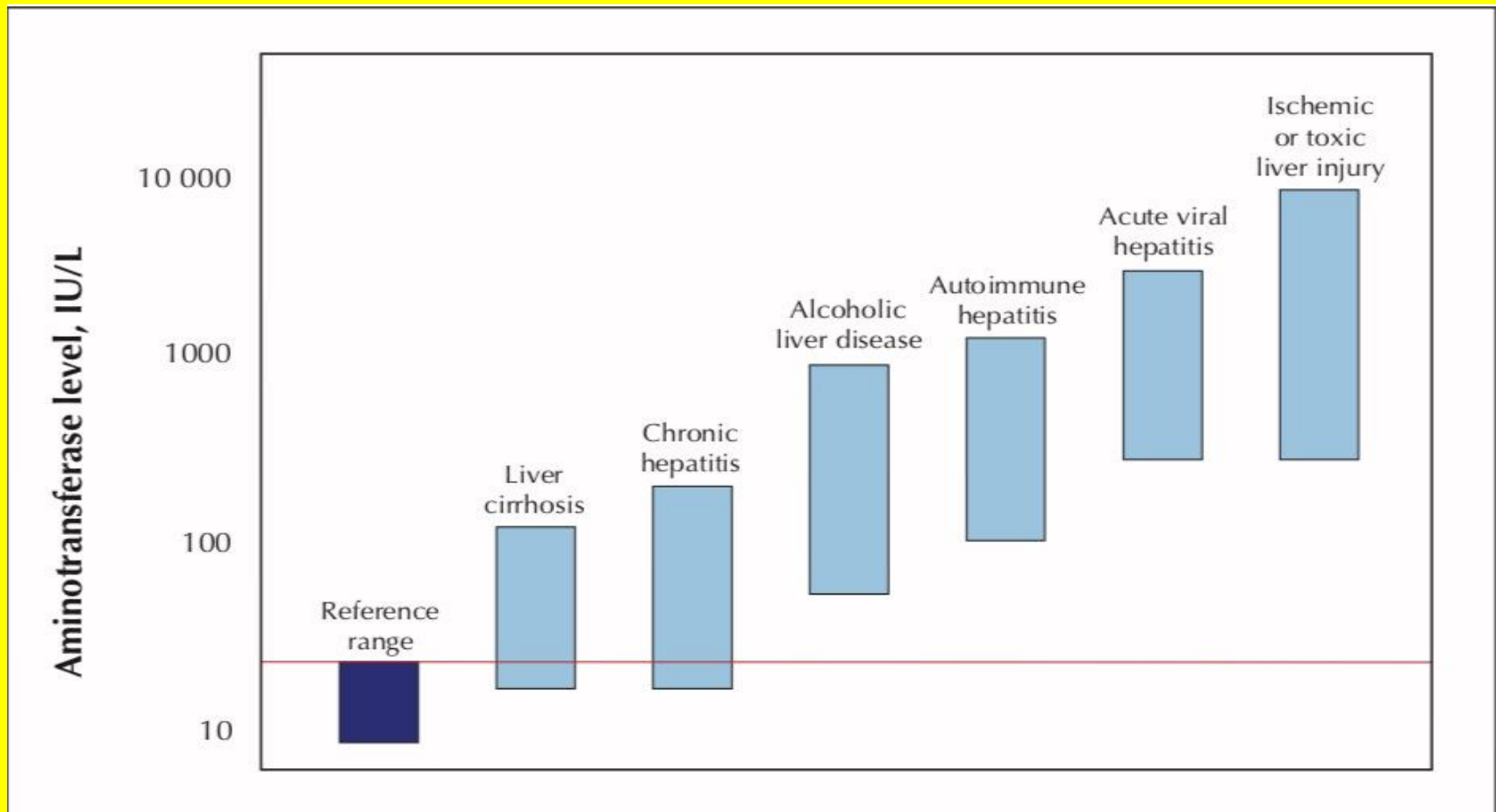
Οι SGOT και SGPT αυξάνονται σε όλες τις ηπατικές παθήσεις

- ➔ Τιμές έως 300 IU → Μη ειδικές → διαταραχές ηπατικής και μη, αιτιολογίας
- ➔ Τιμές > 300 IU → Μερική ηπατοκυτταρική βλάβη, όπως :
 - Αυτοάνοση ηπατίτιδα
 - Οξεία / Χρόνια Ηπατίτιδα
- ➔ Τιμές > 1000 IU → Εκτεταμένη ηπατοκυτταρική βλάβη ,όπως :
 - Ιογενής Ηπατίτιδα
 - Ισχαιμική βλάβη ήπατος
 - Τοξικές ουσίες και φάρμακα

Edoardo G. Giannini, Roberto Testa, Liver enzyme alteration: a guide for clinicians, CMAJ • FEB. 1, 2005;

* ΔΕΝ υπάρχει συσχέτιση επιπέδου Αμινοτρανσφερασών και της έκτασης της νόσου !

Επίπεδα αμινοτρανσφερασών σε διάφορες καταστάσεις



Αμινοτρανσφεράσες

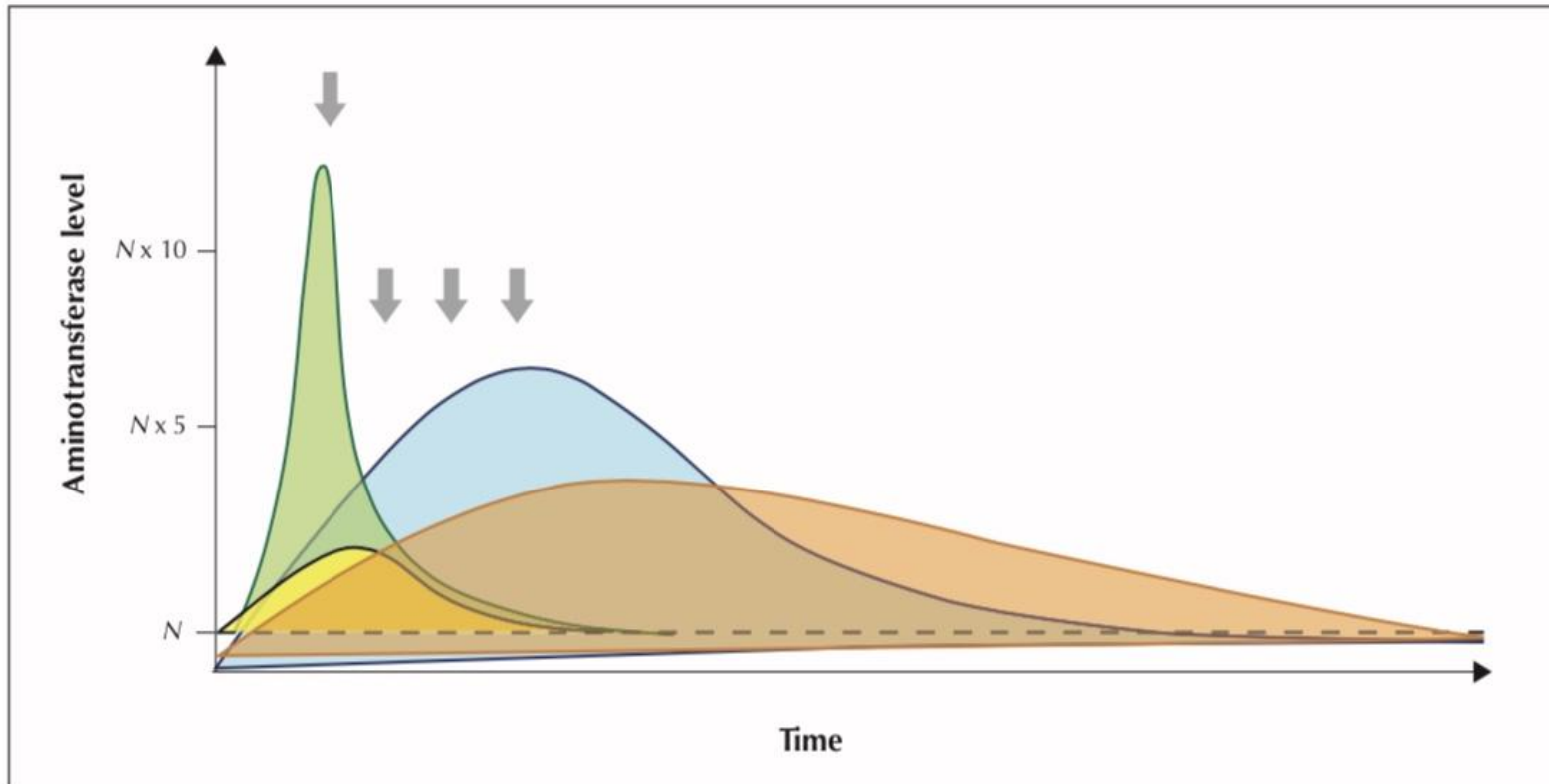


Fig. 3: Schematic representation of the rate of change of aminotransferase and bilirubin levels in a patient with acute ischemic hepatitis (green area, yellow area respectively) and acute viral hepatitis (blue area, orange area respectively). It is important to underscore that the pattern of enzyme alteration may vary and occasionally appear similar if a single observation point is taken into consideration (arrows).

Αμινοτρανσφεράσες

Σχέση SGOT/SGPT

Διαγνωστική αξιολόγηση
διαφόρων ηπατικών παθήσεων

Στις περισσότερες
ηπατοκυτταρικές διαταραχές ,
 $SGOT/SGPT \leq 1$

Δύο εξαιρέσεις:

1. **Κίρρωση οποιασδήποτε αιτιολογίας**
→ $SGOT/SGPT > 1$
2. **Κεραυνοβόλος ν.Wilson** →
 $SGOT/SGPT > 4$

ΠΡΟΣΟΧΗ!!

Σε περίπτωση δυσανάλογης
 $\nearrow \nearrow SGOT$, συνίσταται
έλεγχος για :

- Αιμόλυση
- Ιστικές βλάβες από
επεμβάσεις
- Μυοπάθειες
- Παθήσεις μυοκαρδίου

Αμινοτρανσφεράσες

Δείκτης APRI

(Aspartate Aminotransferase Platelet Ratio Index)

Διαγνωστικός δείκτης Ηπατικής Ίνωσης

Υπολογίζεται :

$$(SGOT/UNL) / PLT \times 100$$

όπου, **UNL**: ανώτερα φυσιολογικά όρια SGOT
PLT : αιμοπετάλια, χωρίς τα 3 τελευταία μηδενικά

- $APRI \leq 0.5$ → απουσία Ίνωσης
- $0.5 < APRI \leq 1.5$ → προοδευτική Ίνωση
- $APRI > 1.5$ → κίρρωση

Αμινοτρανσφεράσες

Σημεία Κλειδιά

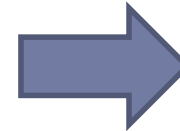
1.

Γρήγορη πτώση
SGPT SGOT



Διαταραχή πηκτικού
μηχανισμού

Αύξηση
Χολερυθρίνης



Οξεία
Ηπατική
Ανεπάρκεια

2.

Μεμονωμένη αύξηση
SGPT



Χωρίς σημεία και
συμπτώματα νόσου



12%
αυτών



Γενετικό Νόσημα

- ν.Wilson
- σ.Alagille
- Ανεπάρκεια
α1-αντιθρυψίνης

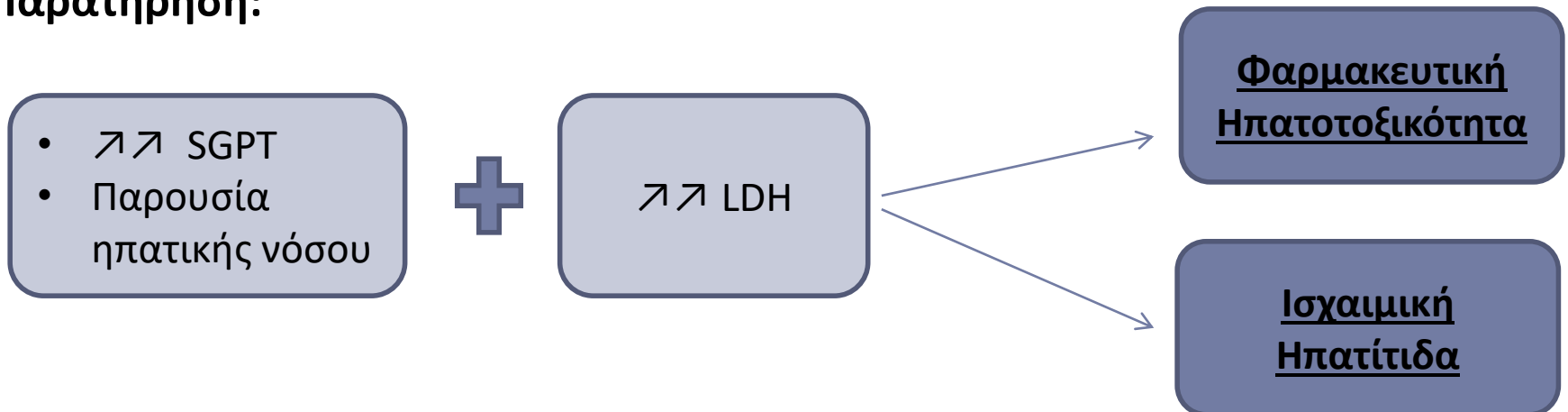
Γαλακτική δεϋδρογενάση (LDH)

LDH

• Νεογνά	135-750 U/L
• 1μηνα-1έτος	180-435 U/L
• 1-16ετών	150-300 U/L
• 16-18ετών	105-233 U/L

- Ένζυμο του κυτταροπλάσματος
- Στερείται ειδικότητας
- ↑LDH σε :
 - Βλάβες καρδιακού μυός
 - Βλάβες του σκελετού
 - Αιμόλυση
 - Θρόμβωση
 - Νεφρικό έμφρακτο

Παρατήρηση:



Δείκτες ιογενούς ηπατίτιδας

↗ ↗ SGOT, SGPT, γGT, ALP , άμεση χολερυθρίνη

- **Ηπατίτιδα Α**: Anti-HAV IgM

- **Ηπατίτιδα Β**:
 - HBsAg* : Λοίμωξη από ηπατίτιδα Β (οξεία ή χρόνια)
 - HBcAg* : Δεν ανιχνεύεται στον ορό
 - HBeAg* : Δείκτης μολυσματικότητας
 - Anti-HBs* : Ανοσία από λοίμωξη ή εμβολιασμό
 - Anti-HBc* : Ενεργός λοίμωξη
 - Anti-Hbc*
 - Ig M* : Οξεία φάση λοίμωξης
 - Anti-Hbe* : Ανάρρωση, χαμηλή μολυσματικότητα
 - HBV-DNA* : Δείκτης ενεργού πολλαπλασιασμού του ιού

Δείκτες ιογενούς ηπατίτιδας

- **Ηπατίτιδα C:**

- Anti HCV IgG – όχι ανοσία
- Αδύνατη η ανίχνευση IgM
- Νεογνική ηλικία: Ανίχνευση RNA του ιού με PCR

Αυτοαντισώματα

Anti- SMA : έναντι λείων μυικών ινών

- Αυτοάνοση Ηπατίτιδα, Πρωτοπαθής χολική κίρρωση, Ηπατίτιδα C

anti -LKM: ηπατονεφρικά μικροσωματικά

- Αυτοάνοση Ηπατίτιδα

AMA: αντιμιτοχονδριακά

- Αυτοάνοση Ηπατίτιδα, Πρωτοπαθής χολική κίρρωση, ΣΕΛ, ΡΑ γ

pANCA : αντιουδετεροφιλικά

- Πρωτοπαθής σκληρυντική χολλαγγειίτιδα, Πρωτοπαθής χολική κίρρωση, Χρόνια ενεργός ηπατίτιδα, Αγγειίτιδες

ANA : αντιπυρηνικά

- Αυτοάνοση ηπατίτιδα ,ΣΕΛ, ΝΙΑ, Σκληρόδερμα, Sjogren, Πολυμυοσίτιδα, Δερματομυοσίτιδα

Βιοσυνθετική ικανότητα

Ηπατοκυτταρική καταστροφή

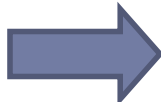


Διαταραχή συνθετικής λειτουργίας
ήπατος

Υπολευκωματιναιμία

Έλλειψη παραγόντων
πήξης και αύξηση PT

Αλβουμίνη/Λευκωματίνη

- Παραγωγή αποκλειστικά στο ήπαρ
- Φυσ. Τιμές : 3,5 – 4,5 g/dL
- Διατήρηση κολλοειδωσμωτικής πίεσης και σύνδεση και μεταφορά ουσιών όπως έμμεση χολερυθρίνη, ασβέστιο, φάρμακα
- Φυσιολογικό ήπαρ παράγει 10 gr τη μέρα
- Κιρρωτικό ήπαρ 4 gr τη μέρα
- Χρόνος ημίσειας ζωής 21 ημέρες  άρα **ΔΕΝ μειώνεται σε οξείες ηπατίτιδες**

Υπολευκωματιναιμία (<3,5g/dl)

➤ **Εξωηπατικά αίτια:**

- Χαμηλή διαιτητική πρόσληψη
- Χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- Εντεροπάθεια με δυσασπορρόφηση ή απώλεια πρωτεΐνης
- Φάρμακα

➤ **Υπόνοια χρόνιας ηπατικής νόσου**

- Σε αντιρροπούμενη κίρρωση η ελάττωση αλβουμίνης → λοίμωξη ή απώλεια αντιρρόπησης
- Σε ασκίτη : ψευδώς χαμηλή αλβουμίνη λόγω αυξημένου όγκου κατανομής

Παράγοντες πήξης

- Σύνθεση όλων των παραγόντων πήξης εκτός του παράγοντα von Willebrand στο ήπαρ
- **Χρόνος προθρομβίνης (PT) :**
 - Εκτιμά εξωγενή και κοινή οδό πήξης → Παράγοντες πήξης II, V, VII, X
 - Εξαρτώμενοι από τη βιταμίνη K
 - Ο PT του μάρτυρα είναι φυσιολογικά: 11.5-12,5 sec
 - Παράταση > 2 sec ➡ παθολογική
 - Παράταση > 3 sec ➡ κίνδυνος αιμορραγίας
- **INR (international normalized ratio) :** PT ασθενούς/ PT μάρτυρα
- Σε χολόσταση → δυσαπορρόφηση βιταμίνης K → ελάττωση παραγόντων πήξης → πάραταση του χρόνου προθρομβίνης → αιμορραγική διάθεση

Παράταση του PT:

- Κληρονομική έλλειψη παραγόντων (κυρίως VII)
- Κατανάλωση παραγόντων σε ΔΕΠ
- Έλλειψη βιταμίνης K
- Κουμαρινικά Αντιπηκτικά
- **Παράγοντες πήξης : Βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής (VII → 100-300 min)**

Παράταση του INR



Οξεία ηπατική διαταραχή

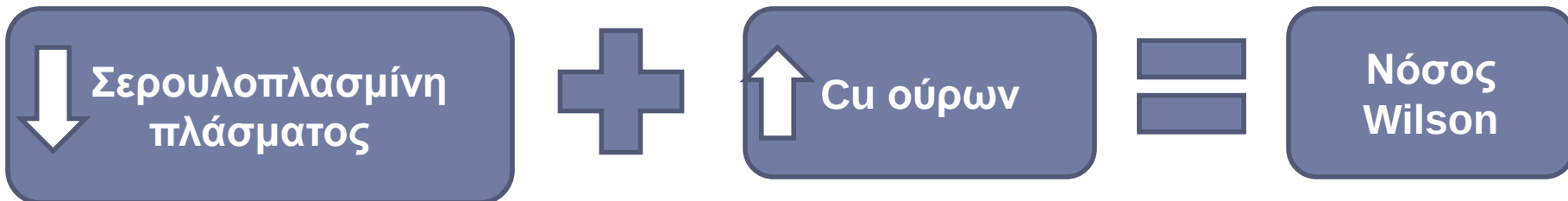
- INR > 1,5  Οξεία ηπατική ανεπάρκεια
- INR > 1,8  Μετάγγιση πλάσματος
- Σε κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια μέτρηση των επιμέρους παραγόντων
→ ενδεικτική επιβίωσης

Επίπεδα παράγοντα VII < 8 %: κακή πρόγνωση, συνήθως κατάληξη

Σερουλοπλασμίνη

• 0,2-0,4 g /dL

- Σύνθεση στο ήπαρ
- Πρωτεΐνη οξείας φάσης
-  σε λοιμώξεις, ρευματοειδή αρθρίτιδα, εγκυμοσύνη,
-  σε νεογνά, kwashiorkor, μαρασμό, ανεπάρκεια χαλκού, εντεροπάθεια με απώλεια πρωτεινών, **νόσος Wilson**



A1- αντιθρυψίνη

• 1 – 1,6 g/dL

- Γλυκοπρωτεΐνη
- Αναστολή σερινοπρωτεασών, ιδιαίτερα της ελαστάσης των ουδετεροφίλων
- Πρωτεΐνη οξείας φάσης
-  σε φλεγμονώδεις παθήσεις, εγκυμοσύνη, αντισυλληπτικά δισκία
-  κληρονομική ανεπάρκεια α1- αντιθρυψίνης
- Ποικιλία αλληλόμορφων: M,F,S,Z
- φαινότυπος Pi ZZ → ανεπάρκεια α1 αντιθρυψίνης
→ νεογνική ηπατίτιδα και πνευμονοπάθεια (εμφύσημα) στην ενήλικη ζωή

Χολόσταση

Εργαστηριακά οδηγεί σε:

-  Αλκαλικής φωσφατάσης (ALP)
-  γ- γλουταμυλικής τρανσφεράσης (γ-GT)
-  Άμεσης Χολερυθρίνης

Αλκαλική φωσφατάση (ALP)

- Οικογένεια ενζύμων, ισοένζυμα σε ήπαρ, οστά, πλακούντα και έντερο  Μη ειδικό εύρημα
- Φυσιολογική αύξηση στα παιδιά (έως 3x):
 1. οστεοβλαστικής ανάπτυξης
 2. παροδική καλοήθης υπερφωσφατασαιμία

Μη ηπατικά αίτια αύξησης ALP:

- Παθήσεις οστών(κακοήθειες, νόσος Paget, οστικές μεταστάσεις, ραχίτιδες κα.)
- Υπερπαραθυροειδισμός
- Παγκρεατίτιδα
- Ανεπάρκεια βιταμίνης D, Ca

Αλκαλική φωσφατάση (ALP)

Ηπατικά αίτια

Χολοστατικά : (> 4πλασια)

- Εξωηπατική ατρησία χοληφορων
- Χολολιθίαση
- Κύστη χοληδόχου πόρου κα.

Διηθητικά:

- Όγκοι
- Σαρκοείδωση
- Φυματίωση

-  ALP: 1-2 μέρες μετά από απόφραξη χολήφορων η οποία προηγείται της αύξησης της άμεσης χολερυθρίνης
- Για αποκλεισμό οστικής πάθησης → εκτίμηση γ-GT (δεν ανευρίσκεται στα οστά)

γ-Γουανυλική Τρανσφεράση (γ-GT)

• 0-30 IU/L

- Μεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη
- Ανευρίσκεται σε υψηλά επίπεδα σε ήπαρ, πάγκρεας, νεφρούς, έντερο και προστάτη, όχι στα οστά
- Υψηλές τιμές: - σε νεογνά και βρέφη μέχρι τον 1ο χρόνο
- > 60 έτη
- Μεμονωμένη αύξηση: Δεν αξιολογείται
-  γ-GT : Αποκλεισμός οστικής προέλευσης της ALP
- Σε οξεία ιογενή ηπατίτιδα η γ-GT φτάνει στη μέγιστη τιμή τη 3^η- 4^η εβδομάδα και παραμένει υψηλή για έως και 6 εβδομάδες
- Σημαντική αύξηση σε Εξωηπατική ατρησία χοληφόρων

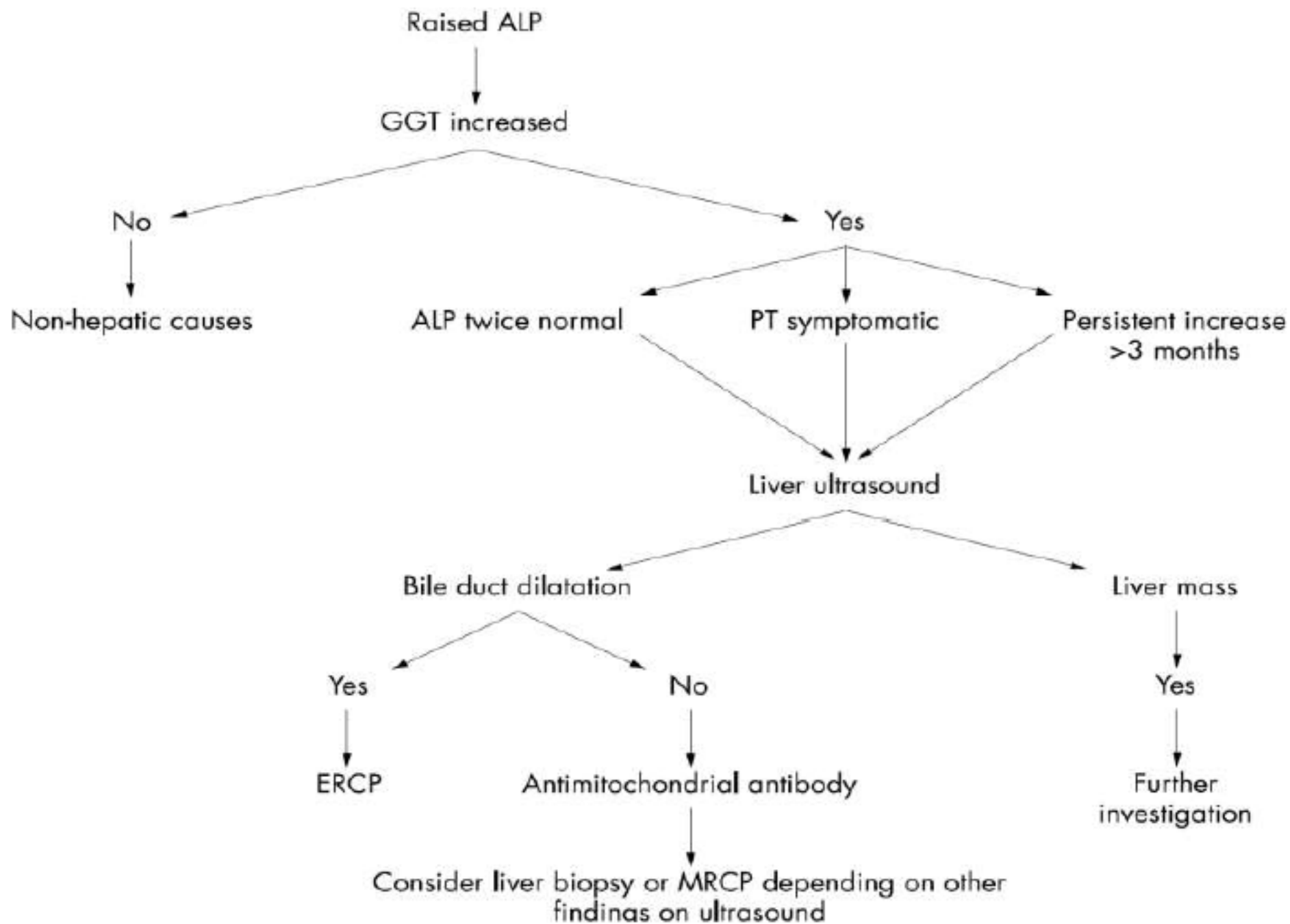
Εξωηπατικά αίτια:

- Οξεία παγκρεατίτιδα -Σύνδρομο Guillain Barre
- Εμφραγμα του μυοκαρδίου -Μυοτονική δυστροφία
- Παχυσαρκία -Σακχαρώδης διαβήτης
- Νευρική ανορεξία -Υπερθυρεοειδισμός

Δείκτες χολόστασης που δεν προσδιορίζονται όμως στην καθ' ημέρα ιατρική πράξη:

➤ **5 –νουκλεοτιδάση**

➤ **Λευκίνη αμινοπεπτιδάση**

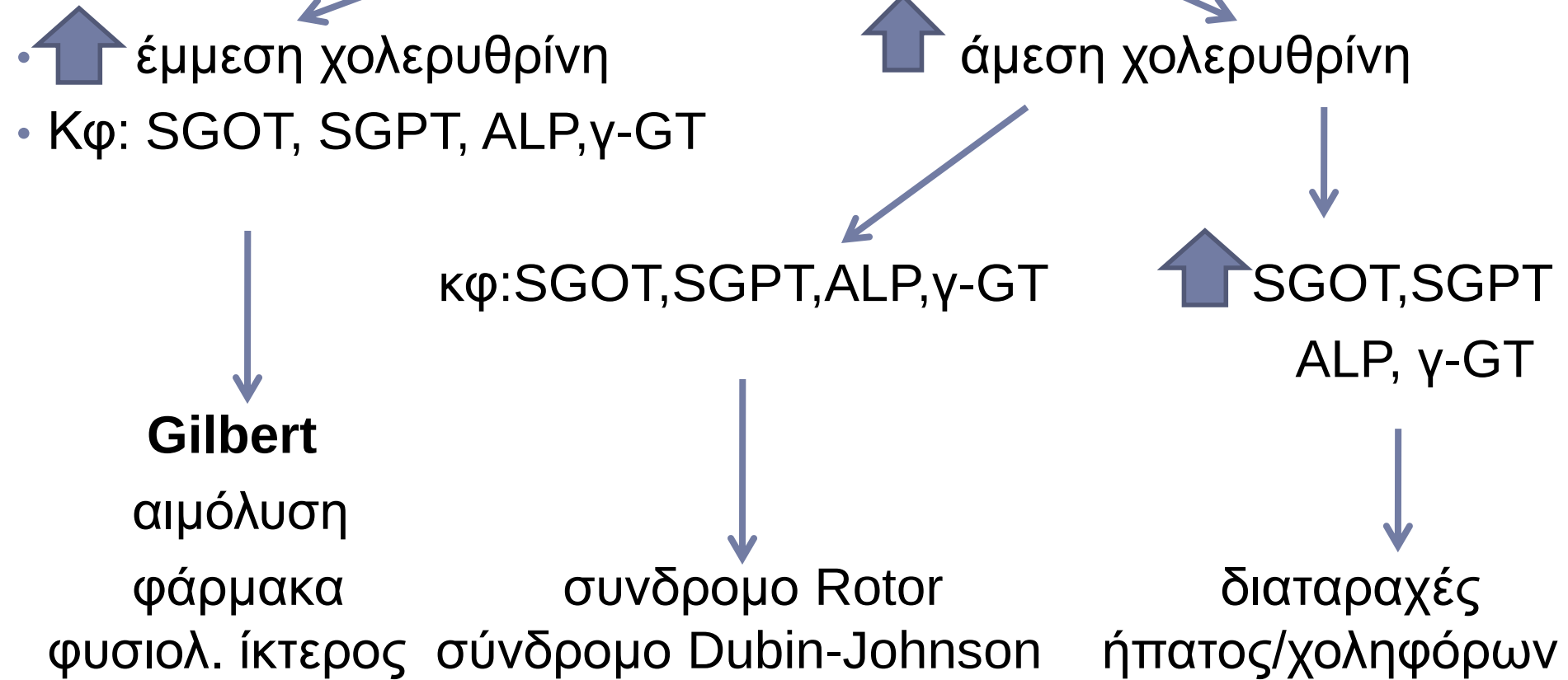


Χολερυθρίνη

Δύο μορφές:

- Έμμεση ή ασύζευκτη χολερυθρίνη – Λιποδιαλυτή
↑ σε αιμόλυση, συνδρομο Gilbert, φάρμακα κα.
- Άμεση ή συζευγμένη χολερυθρίνη – Υδατοδιαλυτή
↑ σε **χολοστατικές και ηπατοκυτταρικές διαταραχές**

υπερχολερυθριναιμία



Δείκτες Διηθητικής Βλάβης

- ΜΗ ΕΙΔΙΚΑ εργαστηριακά ευρήματα
- Ευαίσθητη σε διηθητικές εξεργασίες η  της ALP
-  α_1 –εμβρυικής σφαιρίνης (AFP) ορού → ισχυρή ένδειξη ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ή ηπατοβλαστώματος.
- Αυξηση της AFP επιπλέον: σε ηπατικές μεταστάσεις, αδενώματα από τυροσιναιμία, όγκους όρχεων ή ωοθηκών
- Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σε μη κίρρωτικό ήπαρ
→ καθόλου ή μικρή αύξηση της AFP

Σύνοψη

- ❑ Το ήπαρ είναι ένα όργανο με σημαντικές λειτουργίες
- ❑ Οι εργαστηριακοί δείκτες είναι μη ειδικοί πλην της άμεσης χολερυθρίνης
- ❑ Γίνεται προσπάθεια ανεύρεσης νέων δεικτών ίνωσης προκειμένου να αποφευχθούν επεμβατικές πράξεις όπως η βιοψία ήπατος
- ❑ Η διαγνωστική διερεύνηση της ηπατικής νόσου είναι πρόκληση για τον κλινικό γιατρό και απαιτεί συνεκτίμηση εργαστηριακών δεικτών, κλινικής εικόνας και απεικονιστικών ευρημάτων

Βιβλιογραφία

- Paul Y. Kwo , Stanley M. Cohen ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries, *Am J Gastroenterol* 2017; 112:18–35
- Edoardo G. Giannini, Roberto Testa, Liver enzyme alteration: a guide for clinicians, *CMAJ* • 2005;172 (3) 367-370
- Kirsty England, Claire Thorne. Age- and Sex-related Reference Ranges of Alanine. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*,2009
- B.R. Thapa and Anuj Walia: Liver Function Tests and their Interpretation, *Indian Journal of Pediatrics*, 2007 (74) ,36-38
- Φ. Κανακούδη-Τσακαλίδου, Γ. Κατζός, Φ. Παπαχρήστου, Β. Δρόσου-Αγακίδου: Βασική Παιδιατρική Τρίτη Έκδοση, 2014

Ευχαριστούμε για την προσοχή σας!

