

Kako razlikovati alkoholnu od nealkoholne bolesti jetre?

How to Distinguish between Alcoholic and Non-Alcoholic Liver Disease?

PETRA PUŽ¹, TONI JURIC², MIA KLAPAN², ANĐELA LUKIĆ²

¹Odjel za internu medicinu, Odsjek gastroenterologije, Opća bolnica „Dr. Tomislav Bardek“ Koprivnica;

²Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

SAŽETAK ____ Jedan od najčešćih etioloških čimbenika jetrene lezije gotovo u svim dijelovima svijeta i dalje je alkohol. Konzumacija alkohola u brojnim je društvima opće prihvaćeni i često nezaobilazni dio različitih socijalnih zbivanja, dio je kulture i načina ophođenja, što alkohol u svijetu stavlja među vodeće uzročnike mortaliteta i morbiditeta. Bilo da govorimo o svakodnevnoj konzumaciji ili periodičnom ispijanju veće količine alkohola, njegov se hepatotoksični učinak očituje nizom kliničkih i patohistoloških slika od steatoze, alkoholnog hepatitisa, pa sve do razvoja fibroze i ciroze jetre. Postavljanje dijagnoze alkoholne bolesti jetre (engl. *alcoholic liver disease*, ALD) i dalje predstavlja izazov jer ne postoje dijagnostički parametri kojima bi se bolest potvrdila ili isključila, već se ista temelji na anamnestičkim podacima o kroničnoj konzumaciji alkohola i isključnim kriterijima drugih mogućih etioloških uzročnika jetrene lezije. Kombinacija specifičnih biomarkera može govoriti u prilog ALD-u, no kako bismo razlučili radi li se o alkoholnoj ili nealkoholnoj bolesti jetre, obrada mora biti usmjerena na isključivanje virusnih, imunoloških, metaboličkih bolesti i morfoloških promjena jetrenog parenhima. U posljednjih nekoliko godina raste incidencija nealkoholne masne bolesti jetre (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), entiteta koji patohistološkim spektrom i kliničkim tijekom nalikuje ALD-u, a koji se smatra jetrenom prezentacijom metaboličkog sindroma. Budući da količina ispijenog alkohola čini temeljnu razliku između ALD-a i NAFLD-a, do dijagnoze je danas ponekad teže doći zbog porasta broja oboljelih s prekomjernom tjelesnom težinom i drugim elementima metaboličkog sindroma, a koji konzumiraju veće količine alkohola.

KLJUČNE RIJEČI: jetrena lezija, etiologija jetrene lezije, alkoholna bolest jetre, nealkoholne bolesti jetre, biomarkeri alkoholne bolesti jetre

SUMMARY ____ Alcohol is still one of the most common etiologic factors of liver injury in nearly every part of the world. In many societies alcohol consumption is generally accepted and often an indispensable part of various social events, practically integrated into human culture, making alcohol one of the leading causes of mortality and morbidity in the world. Whether we are talking about daily consumption or periodic intake of a large amount of alcohol, its hepatotoxic effect is manifested by a series of clinical and histopathological features ranging from steatosis and alcoholic hepatitis to liver fibrosis and cirrhosis. Diagnosing alcoholic liver disease (ALD) remains a challenge, as there are no diagnostic parameters to confirm or exclude the disease, and the diagnosis is mainly based on anamnestic data on chronic alcohol consumption and the exclusion of other possible etiologic agents of liver injury. The combination of specific biomarkers may be an indication of ALD, but in order to distinguish whether it is a case of alcoholic or non-alcoholic liver disease, diagnostic workup must be aimed at excluding viral, autoimmune and metabolic diseases, as well as morphological changes in hepatic parenchyma. Over the last few years, we have been witnessing an increase in the incidence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), an entity considered hepatic manifestation of metabolic syndrome whose histopathological spectrum and clinical course resemble ALD. Since the fundamental difference between ALD and NAFLD is in the amount of alcohol consumed, correct diagnosis is sometimes more difficult to reach due to a growing number of overweight patients with other metabolic syndrome elements who consume large amounts of alcohol.

KEY WORDS: liver injury, liver injury etiology, alcoholic liver disease, non-alcoholic liver disease, biomarkers of alcoholic liver disease

→ Uvod

Alkoholna bolest jetre (engl. *alcoholic liver disease*, ALD) među najčešćim je kroničnim jetrenim bolestima, a uz hepatitis C i nealkoholni steatohepatitis vodeći je uzročnik ciroze jetre u razvijenim zemljama svijeta (1). Etiologiju kronične jetrene lezije nužno je razjasniti zbog specifičnosti liječenja različitih entiteta i preveniranja nastanka završne, ireverzibilne faze, odnosno ciroze jetre i hepatocelularnog karcinoma. Na ALD nas, uz anamnestičke podatke, mogu

usmjeriti i biomarkeri jer štetna i opasna konzumacija alkohola, a koja podrazumijeva više od dva alkoholna pića na dan za žene i tri za muškarce (2), uzrokuje odstupanja u nalazima laboratorijske obrade bilo zbog direktnoga toksičnog učinka alkohola na jetru, krvotvorne organe ili druge organske sustave, bilo zbog malnutricije koja je često prisutna kod populacije koja svakodnevno konzumira alkohol ili su posljedica uznapredovale jetrene bolesti. Iako biomarkeri mogu biti karakteristični za ALD, oni nisu dijagnostički zbog

čega kod hepatocelularnog oštećenja moramo razmišljati i o mogućem drugom uzročniku ili o koincidenciji dviju bolesti. Kako bismo mogli potvrditi ALD neophodno je isključiti virusnu etiologiju (hepatitis B, C, A), metaboličku stečenu (NAFLD) i nasljednu etiologiju (hemokromatoza, Wilsonova bolest, nedostatak alfa 1 antitripsina), autoimunu (autoimuni hepatitis) i vaskularnu etiologiju (Budd Chiarijev sindrom), moguću celijakiju i poremećaj funkcije štitnjače, mogući toksični učinak lijekova, ali moramo razmišljati i o mogućim bolestima bilijarnog stabla, infiltrativnim ili tumorskim bolestima jetre.

Zašto je ALD i dalje među najčešćim kroničnim jetrenim bolestima? – epidemiologija, rizični faktori, klinički tijek bolesti

Alkohol je i dalje najraširenije i najčešće zloupotrebavano opioidno sredstvo u svijetu unatoč tome što smo upoznati s njegovim štetnim učincima. Prekomjerna konzumacija alkohola ima za posljedicu ne samo jetreno oštećenje, već njegov toksični učinak ima reperkusije i na druge organske sustave. Globalno gledajući, alkohol je na godišnjoj razini neposredni uzročnik 3 milijuna smrtnih ishoda, odnosno smatra se uzročnikom 5,1 % svih invalidnosti, što ga stavlja među vodeće javnozdravstvene probleme. Godišnja svjetska potrošnja čistog alkohola iznosi 6,4 litre po glavi stanovnika, ali ona varira ovisno o geografskoj regiji stavljajući zemlje Europe na vodeće mjesto s prosječnih 9,8 litara. Hrvatska, uz istočnoeuropske zemlje, ima nešto višu potrošnju alkohola i ona iznosi 15,1 litra za muškarce i 3,3 litre za žene. Najčešće alkoholno piće koje se konzumira u Hrvatskoj je pivo (44 %), zatim vino (39 %), a slijede ga žestoka alkoholna pića (13 %) (3). Dnevna količina ispijenog pića dovodi se u nepo-

srednu vezu s razvojem ALD-a, posebno ciroze, koja je u 48 % slučajeva alkoholne etiologije. Konzumacija 20 – 40 g etanola na dan kod žena i 40 – 80 g na dan kod muškaraca dovest će kod većeg broja ljudi kroz 10 do 12 godina do razvoja uznapredovalog stadija jetrene bolesti (4). Navedena količina alkohola odgovara količini od 2 do 4 standardna alkoholna pića na dan za žene, te 4 do 8 za muškarce, s obzirom da prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO) jedno standardno piće sadrži 10 g alkohola (Slika 1.). No, ne razvijaju svi bolesnici koji konzumiraju alkohol cirozu jetre, već je razvoj ALD-a i njena progresija multifaktorijalan proces koji uključuje uz količinu ispijenog alkohola genetske, nutritivske i okolišne faktore. Naime, kod onih s ALD-om zamijećen je specifični genski polimorfizam, osobito mutacija TNF-a, mutacije enzimskih sustava koji metaboliziraju alkohol uključujući alkoholnu dehidrogenazu, aldehid dehidrogenazu i mikrosomalni sustav oksidacije etanola (5).

Životna dob također je bitan faktor jer je potvrđeno da su ljudi stariji od 65 godina podložniji alkoholom izazvanoj ozljedi nego oni mlađe dobi (6). Žene imaju značajno viši rizik za razvoj bolesti od muškaraca za bilo koju količinu konzumiranog alkohola, a mogući uzročnik povećane osjetljivosti žena je smanjen gastrični metabolizam alkohola zbog smanjene količine alkoholne dehidrogenaze (7). Različite vrste droga, ali i duhanski proizvodi povećavaju njegovu hepatotoksičnost, te na taj način utječu na razvoj bolesti. Rizični faktor čini i prehrana bogata masnoćama, posebice kod ljudi s prekomjernom tjelesnom težinom, što je dokazano populacijskim studijama (8). Konzumacija alkohola uz hranu smanjuje, dok proteinsko-energetska malnutricija, kao i kronična infekcija HBV-om ili HCV-om, dovodi do brže progresije bolesti do stadija ciroze i razvoja hepatocelularnog karcinoma (9).

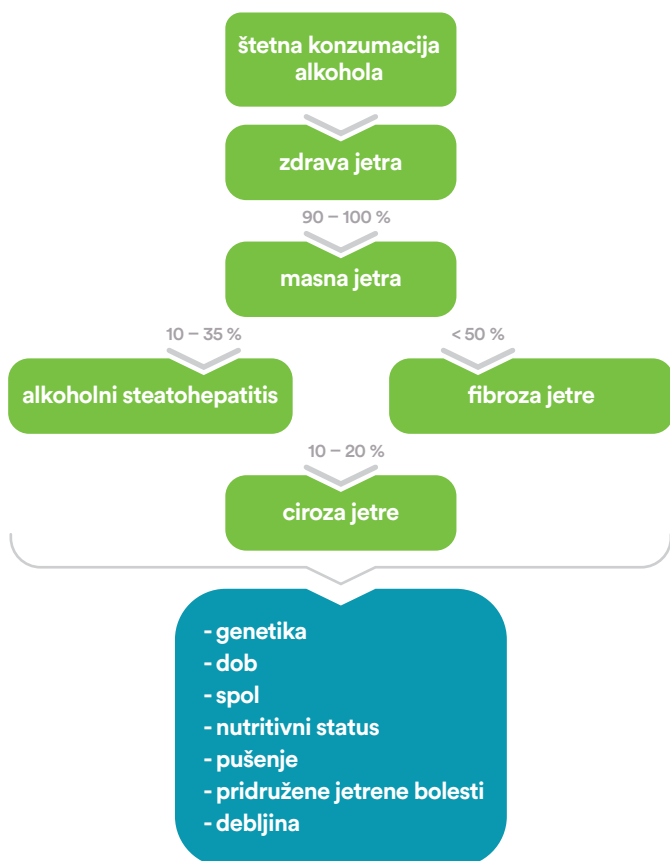
SLIKA 1. Usporedba volumena alkoholnih pića koji sadrže 10 g alkohola



Alkohol se metabolizira primarno u jetri posredstvom tri enzimska sustava koji oksidiraju alkohol: alkoholna dehidrogenaza, mikrosomalni sustav oksidacije etanola (najznačajniji CYP P450). Štetni učinak na jetru posljedica je učinka endotoksina nastalih tijekom razgradnje, oksidativnog stresa ili pak upalnog zbivanja uzrokovanog etanolom.

Klinički i patohistološki razlikujemo nekoliko oblika ALD-a – od relativno blage i reverzibilne steatoze, preko alkoholnog hepatitisa, alkoholne fibroze, pa sve do teških i ireverzibilnih stadija ALD-a, kao što su ciroza i zatajenje jetre, te razvoj hepatocelularnog karcinoma (Slika 2.). Velika većina, čak više od 90 %, onih koji konzumiraju 4 – 5 standardnih pića na dan duže od 10 godina, razvit će alkoholnu steatozu (10, 11). Bolest će u manje od pola onih koji nastave konzumirati alkohol progredirati u fibrozu, a samo 10 – 20 % tih pacijenata razvit će cirozu (12, 13). Alkoholni hepatitis ozbiljan je oblik ALD-a koji karakterizira nekroza hepatocita i infiltracija parenhima upalnim stanicama. Entitet je to na koji možemo klinički posumnjati kod pacijenata kod kojih je poznat podatak o konzumaciji alkohola, bilo da je riječ o konstantnom opijanju ili o periodičnom ispijanju veće količine alkohola, i to na temelju povišenih vrijednosti bilirubina, poremećaja jetrene funkcije neovisno o postojanju ciroze jetre uz portalnu encefalopatiju i poremećaj bubrežne funkcije u težim slučajevima, a koji se prije svega može potvrditi isključivo patohistološkom analizom bioptata jetre.

SLIKA 2. Patohistološki tijek alkoholne bolesti jetre



Biopsija, budući da je invazivan, za pacijente bolan i nelagodan postupak, danas se primjenjuje samo u određenim indikacijama, dok se u svrhu procjene stadija bolesti, što nam je od iznimne važnosti zbog procjene daljnega tijeka bolesti i liječenja, koristi više neinvazivnih metoda. Najjednostavniji i najbrži za primjenu su serumski biomarkeri, odnosno indeksi (APRI, FIB-4 *index*, FibroTest), ali u svijetu se najčešće koristi ultrazvučna elastografija (tranzijentna, 2D *shear wave*) jer s visokom senzitivnošću i specifičnošću u većini slučajeva može zamijeniti biopsiju jetre u procjeni stupnja steatoze, stupnja fibroze i ciroze jetre.

Specifičnosti laboratorijske obrade uzrokovane konzumacijom alkohola

Ne postoji dovoljno senzitivna, ni specifična laboratorijski marker kojim bismo potvrdili konzumaciju alkohola i time razlučili radi li se o alkoholnoj ili nealkoholnoj bolesti jetre, no kombinacijom određenih biomarkera povećava se njihova dijagnostička vrijednost. Tako na primjer ako uzmemo u obzir samo MCV, njegova senzitivnost je 48 – 49 %, a specifičnost 52 – 94 %, no kombinacijom biomarkera MCV, gama glutamiltransferaze i karbohidrat deficijentnog transferina senzitivnost se povećava na 88 % uz specifičnost od 95 % (14). Alterirani hepatogram podrazumijeva kod alkoholnog oštećenja jetre najčešće povišene vrijednosti: aspartat-aminotransferaza (AST), alanin-aminotransferaza (ALT), gama-glutamilttransferaza (GGT), a njihov profil se mijenja ovisno o stadiju bolesti. Iako samo povišenje istih može prikrivati i druge koegzistirajuće jetrene bolesti, kod alkoholne bolesti jetre postoje neke specifičnosti. AST je iznimno rijetko veći od 300 ij/L, pa vrijednosti više od toga sugeriraju drugu etiologiju jetrenog oštećenja. Omjer AST-a i ALT-a veći od dva gotovo uvijek govori u prilog alkoholnoj bolesti jetre (15). Niže vrijednosti ALT-a objašnjavaju se činjenicom da je za njihovu sintezu potreban piridoksal-5-fosfat (vitamin B6) koji često nedostaje kod bolesnika koji konzumiraju alkohol, ali se omjer veći od dva može objasniti i pojačanim oslobađanjem AST-a alkoholnim oštećenjem skeletne ili miokardijalne muskulature ili pojačanim oslobađanjem iz mitohondrija hepatocita. Iako je navedeni omjer jetrenih enzima specifičan za alkoholnu bolest jetre, on je uvijek veći od jedan i kod ciroze jetre, neovisno o etiologiji, te kod nealkoholnog steatohepatitisa. To se objašnjava činjenicom da se vrijednosti ALT-a u serumu smanjuju ovisno o BMI-u, trigliceridemiji, dijabetesu, ali i drugim faktorima što je dokazano analizom brojnih longitudinalnih studija (16). Vrlo često su kod ALD-a zamijećene 10 puta veće vrijednosti GGT-a što je djelomično vezano uz strukturalno oštećenje jetre, aktivaciju mikrosomalnih jetrenih enzima ili alkoholom uzrokovano oštećenje gušterače (17).

Povećanje prosječnog staničnog volumena crvenih krvnih stanica (MCV), sa ili bez anemije, najčešće je prvi znak

konzumacije većih količina alkohola neovisno o postojanju jetrene lezije. Njegovo povećanje može biti uzrokovano deficijencijom folne kiseline, vitamina B12 ili pak toksičnim djelovanjem alkohola na koštano srž.

Zamijećeno je da gotovo 30 % bolesnika s ALD-om ima povećane rezerve željeza u organizmu, a koje se očituju povećanim vrijednostima feritina, povećanom zasićenosti transferina, ali i povećanim odlaganjem željeza u jetri. Etiologija povećanog nakupljanja željeza nije razjašnjena, a mogući uzrok krije se u alkoholom uzrokovanom supresiji proizvodnje transferina ili poremećaju regulacije sinteze hepcidina u jetri zbog čega imamo povećanu apsorpciju željeza u duodenumu (18).

Hipergamaglobulinemija i drugi poremećaji autoimunog odgovora tipični su u kroničnoj jetrenoj bolesti (19). Smatra se da je hipergamaglobulinemija posljedica smanjenog uklanjanja imunoglobulina kod oštećene funkcije jetre (20). U ALD-u često je prisutna hipergamaglobulinemija karakterizirana s poliklonalnim povećanjem svih klasa imunoglobulina, no s izraženijim povećanjem IgA koje korelira s težinom jetrene bolesti (21, 22). IgA protutijela usmjerena su prema acetaldehidnim proteinskim dodacima nastalima tijekom metabolizma alkohola.

Konzumacija alkohola dovodi do hiperuricemije koja je posljedica metabolizma alkohola, primarno oksidativnog stresa nastalog tijekom metabolizma (23), a utječe i na profil lipida. Vrlo često bilježe se niže vrijednosti HDL-a i hipertrigliceridemija s obzirom da alkohol u jetri stimulira sintezu triglicerida i lipoproteina koji su bogati trigliceridima (24), ali potiče i lipolizu masnog tkiva što za posljedicu ima povećanu opskrbu jetre masnim kiselinama (25).

Povišene vrijednosti internacionalnog normirajućeg omjera (INR), snižene vrijednosti albumina u serumu i hiperbilirubinemija upućuju na funkcionalno oštećenje jetre karakteristično za cirozu jetre, no javljaju se i kod bolesnika s teškim alkoholnim hepatitisom.

Što je ako nije alkoholna bolest jetre? _____

Niz jetrenih, ali i sistemskih bolesti može uzrokovati jetrenu leziju koja prema profilu jetrenog oštećenja utvrđenom laboratorijskom obradom više ili manje nalikuje alkoholnoj bolesti jetre (Tablice 1. i 2.). Važnu ulogu u diferencijaciji alkoholne od nealkoholne bolesti jetre imaju anamnestički podaci. Podaci o nasljednim jetrenim bolestima prisutnim u obitelji, podaci o rizičnom ponašanju, uzimanju lijekova i možda najznačajniji u razlikovanju ove dvije grupe jetrenih bolesti – podaci o konzumaciji alkohola. Mnogi bolesnici u potpunosti negiraju konzumaciju alkohola ili umanjuju količinu ispijenog alkohola (26) bilo da su nesvjesni svojeg problema, zbog srama, ali i zbog stigme koju alkoholizam nosi, a koja je praćena osuđivanjem. Heteroanamnestički podaci

su zbog toga u velikom broju slučajeva ključni, iako ponekad ni najbliži ne vide problem zato što je alkohol dio prihvaćenih normi, kulture i obrazaca ponašanja našeg društva, a prigoda u kojoj bi uživanje alkohola bilo neprikladno gotovo i ne postoji. Od koristi nam mogu biti testovi probira za otkrivanje pacijenata koji su u riziku od zlouporabe alkohola. Postoji nekoliko validiranih probira od kojih je u svijetu najprihvaćeniji i najupotrebljavaniji AUDIT probir (engl. *Alcohol Use Disorders Identification Test*) kod kojeg je u kliničkim uvjetima dokazana dobra senzitivnost i specifičnost u različitim zemljama svijeta (27). Sastoji se od deset pitanja čiji odgovori nas upućuju na konzumaciju, ovisnost i postojanje problema vezanih uz alkohol.

TABLICA 1. Nealkoholne bolesti jetre koje uzrokuju hepatocelularno oštećenje

Uzroci	Testovi probira
hepatitis B, C, A	anti Hbs antigen, HCV protutijelo, HAV protutijelo
NAFLD	nema
hemokromatoza	zasićenost transferina
Wilsonova bolest	ceruloplazmin, Cu u 24h urinu
nedostatak alfa 1 antitripsina	alfa 1 antitripsin
autoimuni hepatitis	ANA, AGLM, LKM
celijakija	anti tTg
hipo- ili hipertireoza	TSH, fT3, fT4
Budd Chiarijev sindrom	UZV (<i>color doppler</i>), CT
DILI	nema

ANA – antinuklearna protutijela; AGLM – protutijela na glatku muskulaturu; LKM – protutijela na mikrosome jetre i bubrega; DILI – *drug induced liver injury*

TABLICA 2. Nealkoholne bolesti jetre koje se mogu prezentirati i hepatocelularnim oštećenjem

Uzroci	Testovi probira
PBC	AMA
PSC	pANCA
infiltrativne, maligne bolesti jetre	UZV, CT, MR

PBC – primarni bilijarni kolangitis; PSC – primarni sklerozirajući kolangitis; AMA – antimitohondrijska protutijela; pANCA – perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska protutijela

Povišene transaminaze zahtijevaju isključivanje virusnih hepatitisa B i C određivanjem hepatitisa B površinskog antigena, hepatitisa C antitijela, a ako je riječ o akutnoj leziji moramo isključiti i hepatitis A.

Najčešća stečena metabolička bolest jetre i danas među najčešćim uzročnikom ciroze jetre je nealkoholna masna bolest jetre – NAFLD (engl. *non-alcoholic fatty liver disease*) (28). ALD i NAFLD se prezentiraju sličnim patološkim spektrom od steatoze, preko steatohepatitisa do ciroze jetre i HCC-a, te imaju sličan klinički tijek. Klinička razlika između alkoholne i nealkoholne masne jetre temelji se na nalazima laboratorijske obrade, nalazima slikovnih metoda, no najvažniji su zapravo anamnestički podaci. Konzumacija alkohola veća od 20 g na dan za žene i 30 g na dan za muškarce čini razliku između alkoholne i nealkoholne masne bolesti jetre (29). Navedene dijagnostičke mjere nisu dovoljno pouzdane u diferencijaciji dva navedena entiteta (30) zbog čega su osmišljeni diskriminirajući indeksi koji se temelje na kliničkim parametrima (31 – 33). Jedan od njih je i ALD/NAFLD indeks (ANI) koji se izračunava iz podataka o pacijentovoj dobi, spolu, BMI, omjeru AST/ALT i MCV (32). Visoke je specifičnosti (96,7 %) i senzitivnosti (84,1 %), što je potvrđeno i studijom koja je provedena na 135 pacijenata (34). Međutim, ANI je manje pouzdan kod bolesnika u završnoj terminalnoj fazi jetrene bolesti zato što oni često imaju povećan MCV i omjer AST/ALT (32). S obzirom da se nerijetko susrećemo s pretilim bolesnicima koji imaju razvijen metabolički sindrom i koji konzumiraju alkohol, kako bismo razlikovali ova dva entiteta ponekad ipak činimo biopsiju. Morfološke lezije kod ovih se bolesti preklapaju u velikoj mjeri, zbog čega je postavljanje dijagnoze dodatno otežano, no neke razlike ipak postoje. Masna degeneracija jetrenih stanica češće se vidi kod NAFLD-a, dok se periportalna infiltracija parenhima upalnim stanicama, perivenularna fibroza, fleboskleroza i limfocitni flebitis češće susreće kod ALD-a (35).

Kod svih, posebice kod žena, moramo razmišljati o autoimunom hepatitisu (AIH) jer je AIH uzrokom 18 % svih kroničnih jetrenih lezija (36). Probir radimo određujući profil autoantitijela koji uključuje ANA, AGLM, LKM, ali i imuno-elektroforezu, a zbog određivanja dijagnostički relevantne koncentracije IgG koja dominira kod AIH, dok je za ALD karakteristično povećanje koncentracije IgA.

Hemokromatoza, Wilsonova bolest i nedostatak alfa 1 antitripsina najčešće su nasljedne metaboličke bolesti koje se prezentiraju jetrenom lezijom. Budući da je riječ o sistemskim bolestima, mogu se prezentirati i ekstrahepatalnim manifestacijama. Kod pacijenata s povišenim vrijednostima zaliha željeza i jetrenom lezijom, a što kod onih koji kronično konzumiraju alkohol nije rijetkost, nužno je učiniti gensko testiranje, tj. odrediti mutacije HFE gena kako bi se isključila hemokromatoza. Bolest poremećenog metabolizma

bakra, Wilsonova bolest, dovodi do poremećaja brojnih organskih sustava jer se bakar ne nakuplja samo u jetri. Najčešće se jetrenom lezijom prezentira u dobi od 3. do 53. godine zbog čega se u svrhu probira kod svakog hepatocelularnog oštećenja određuje koncentracija ceruloplazmina u serumu i bakra u dvadesetčetverosatnom urinu. Kod nedostatka alfa 1 antitripsina češća je plućna manifestacija bolesti. Ako se pojavi jetrena manifestacija bolesti, očituje se različitim kliničkim oblicima od fulminantnog hepatitisa do ciroze jetre (37, 38), pa je svim mlađim pacijentima, posebno onima s izraženim plućnim simptomima potrebno odrediti alfa 1 antitripsin.

Pacijenti s celijakijom vrlo često imaju povišene transaminaze, ali i povećan rizik od razvoja masne jetre, hepatitisa, fibroze i ciroze jetre (39). Patogeneza masne jetre kod celijakije nije razjašnjena (40). S obzirom da je celijakija sistem-ska, imunološka bolest preosjetljivosti na gluten koja se, ako je neprepoznata i neliječena prezentira mogućim brojnim komplikacijama, nužno je kod jetrene lezije učiniti obradu kojom ćemo istu i isključiti, odnosno potrebno je odrediti protutijelo na tkivnu transglutaminazu pri čemu je nalaz relevantan jedino uz uredne vrijednosti IgA.

Jetra ima važnu ulogu u metabolizmu hormona štitnjače jer proizvodi proteine koji vežu hormone štitnjače, ali sudjeluje i u perifernom metabolizmu, odnosno u oksidativnoj deaminaciji i ekstratiroidnoj dejodinaciji T4 u T3 i obrnuto. S druge strane koncentracija hormona štitnjače važna je za normalno funkcioniranje jetre i metabolizam bilirubina. S obzirom na međusobnu ovisnost u funkcioniraju ne čudi činjenica da se kod pacijenata s hipo ili hipertireoidizmom bilježe različiti poremećaji jetrenih enzima koji se uvijek normaliziraju kod ponovnog uspostavljanja eutiroze (41), zbog čega kod bolesnika s jetrenom lezijom, iako afirmiraju potus, moramo razmišljati o mogućoj bolesti štitnjače.

Iako se primarni bilijarni kolangitis (PBC) i primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) najčešće prezentiraju samo povišenim vrijednostima ALP-a i GGT-a, pacijenti mogu imati povišene vrijednosti AST-a i ALT-a kao znak kroničnoga hepatitisa zbog čega tada moramo razmišljati i o ovim entitetima kada razlučujemo radi li se o alkoholnoj ili nealkoholnoj bolesti jetre. PBC je autoimuna bolest koja zahvaća male žučne vodove jetre, a test probira kojim se služimo je određivanje antimitohondrijskog antitijela (AMA) budući da je pozitivan u 95 % pacijenata, dok je PSC bolest hepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova i u dvije trećine pacijenata je pozitivno pANCAprotutijelo, a bolest možemo potvrditi tipičnim prikazom žučnih vodova slikovnim metodama (36).

Toksično oštećenje jetre lijekovima (engl. *drug-induced liver injury*, DILI) najčešće je praćeno puno višim vrijednostima transaminaza od onih koje nalazimo kod pacijenata s alkoholnim oštećenjem jetre, a u prilog istom prije svega govore

anamnestički podaci, dok se definitivna dijagnoza i razlika mogu utvrditi patohistološkom analizom bioptata jetre. Kod akutnog DILI-a vrijednosti AST-a i ALT-a su nerijetko i do sto puta veće od referentnih vrijednosti (42) posebice kod intoksikacije paracetamolom kada su one u 90 % slučajeva oko 3000 U/L (43) uz dominantno povišenje AST-a, no dugoročno uzimanje lijekova iz skupine statina, sulfonamida ili pak antituberkulotika može izazivati kroničnu jetrenu leziju uz vrijednosti jetrenih enzima koje su niže od navedenih. Uz DILI ishemijsko oštećenje jetre uzrokuje leziju s izrazito visokim vrijednostima transaminaza.

Diferencijalno dijagnostički u obzir dolazi i tromboza hepatalnih vena (Budd Chiarijev sindrom) koju ćemo isključiti ultrazvukom u *color doppler* modu ili senzitivnijim i točnijim dijagnostičkim alatom, odnosno kontrastnom kompjuterskom tomografijom. Slikovne metode koje su nam dostupne u dijagnostičkoj obradi jetrene lezije su ultrazvuk, kompjuterska tomografija, magnetska rezonanca. Njihovom se primjenom ne mogu razlikovati alkoholna od nealkoholne bolesti jetre, no one nam služe u isključivanju nekih od mogućih uzroka alteriranog hepatograma kao što su infiltrativne bolesti, neoplastične bolesti, bolesti bilijarnog stabla ili vaskularnih entiteta.

Biopsija jetre

Iako je biopsija jetre zlatni standard u potvrđivanju alkoholne bolesti jetre, vrlo često nam ona nije potrebna, jer klinički pokazatelji kod pacijenata s alteriranim hepatogramom uz anamnestičke podatke o značajnoj konzumaciji alkohola imaju senzitivnost 91 % i specifičnost 97 % za postavljanje dijagnoze ALD-a (44).

Biopsiju jetre ipak činimo kod nekih pacijenata i to kako

bismo potvrdili ALD u slučaju nejasne kliničke prezentacije, kako bismo isključili postojanje koegzistentne kronične jetrene bolesti što se viđa u 20 % pacijenata ili kako bismo utvrdili stadij i procijenili prognozu jetrene bolesti (2). Kod kronične konzumacije alkohola u 90 % slučajeva patohistološki je prisutna makrovezikularna steatoza, najčešće s centrilobularnom infiltracijom hepatocita mastima. Ako steatoza progredira u hepatitis, karakterizirana je centrilobularnom infiltracijom mastima, baloniranjem hepatocita, prisustvom Mallory-Denkovich tjelešca koja su specifična za ALD, periportalnom infiltracijom parenhima upalnim stanicama (neutrofilima, plazma stanicama, mononuklearima), te perivenularnom fibrozom (45, 46). Stupanj fibroze može biti različit uz ponekad prisutnu perisinusoidalnu distribuciju koja s vremenom dovodi do parcijalne ili kompletne obliteracije terminalne hepatičke vene (sklerozirajuća hijalina nekroza), što je još jedna specifičnost patohistološkog nalaza alkoholne bolesti jetre (16, 47). Ciroza se očituje prisustvom mikro ili makronodula koji su u potpunosti okruženi fibroznim tkivom i u ovoj fazi ALD je patohistološki nerazlučiv od drugih mogućih etioloških uzročnika.

Zaključak

Iako pozitivni anamnestički podaci i laboratorijski nalazi mogu govoriti u prilog alkoholnoj bolesti jetre, postavljanje dijagnoze i razlikovanje alkoholne od nealkoholne bolesti jetre jedino je moguće ako učinimo opširnu dijagnostičku obradu i isključimo druge moguće etiološke uzročnike jetrene lezije što je od iznimne važnosti za pacijente s jetrenom lezijom zbog daljnje liječenja, praćenja tijekom bolesti i dugoročne prognoze.

LITERATURA

- Schuppan D, Afdhal NH. Liver Cirrhosis. *Lancet* 2008;371:838–51. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60383-9.
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018;69:154–81. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.03.018.
- World Health Organization. Global Status report on alcohol and health 2018. Dostupno na: https://www.who.int/topics/substance_abuse/en/ Datum pristupa: 5. 10. 2019.
- Becker U, Deis A, Sørensen TI i sur. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: A prospective population study. *Hepatology* 1996; 23:1025–9. DOI: 10.1002/hep.510230513
- Grove J, Daly AK, Bassendine MF, Day CP. Association of tumor necrosis factor promoter polymorphism with susceptibility to alcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1997; 26:143–6. DOI: 10.1002/hep.510260119.
- Meier P, Seitz HK. Age, alcohol metabolism and liver disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:21–6. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3282f30564.
- Lieber CS. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med* 1995;333:1058–65. DOI: 10.1056/NEJM199510193331607.
- Ruhl CE, Everhart J E. Joint effects of body weight and alcohol on elevated serum alanine aminotransferase in the United States population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1260–8.
- Szabo G, Aloman C, Polyak SJ i sur. Hepatitis C infection and alcohol use: A dangerous mix for the liver and antiviral immunity. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30:709–19. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2006.00083.x.
- Ishak KG, Zimmerman HJ, Ray MB. Alcoholic liver disease: Pathologic, pathogenetic, and clinical aspects. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15:45–66. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1991.tb00518.x.
- Lieber CS. Alcoholic fatty liver: Its pathogenesis and mechanism of progression to inflammation and fibrosis. *Alcohol* 2004;34:9–19. DOI: 10.1016/j.alcohol.2004.07.008.
- Altamirano J, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new targets for therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:491–501. DOI: 10.1038/nrgastro.2011.134.
- Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987–90. DOI: 10.1016/s0140-6736(95)91685-7.
- Torruellas C, French SW, Medici V. Diagnosis of alcohol liver disease. *World J Gastroent* 2014;20:11684–99. DOI: 10.3748/wjg.v20.i33.11684.
- Kalaitzakis E, Gunnarsdottir SA, Joseffson A, Björnsson E. Increased risk for malignant neoplasm among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:168–74. DOI: 10.1016/j.cgh.2010.10.014.
- Ma C, Brunet EM. Histopatologic evaluation of liver biopsy for cirrhosis. *Adv Anat Pathol* 2012;19:220–30. DOI: 10.1097/PAP.0b013e31825c6bab .
- Wu A, Slavin G, Levi AJ. Elevated serum gamma-glutamyl-transferase (transpeptidase) and histological liver damage in alcoholism. *Am J Gastroenterol* 1976;65:318–23.
- Chapman RW, Morgan MY, Laulich M, Hoffbrand AV, Sherlock S. Hepatic iron stores and markers of iron overload in alcoholics and patients with idiopathic hemochromatosis. *Dig Dis Sci* 1982;27:909–16. DOI: 10.1007/bf01316575.
- Harrison-Findik DD. Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. *World J Gastroenterol* 2007;13:4925–30. DOI: 10.3748/wjg.v13.i37.4925.
- Wegener M, Neuhausen P, Börsch G, Ricken D. Significance of serum immunoglobulins for the diagnosis of alcohol-induced liver diseases. *Dtsch Med Wochenschr* 1986;111:1716–20. DOI: 10.1055/s-2008-1068698.
- Tanaka S, Okamoto Y, Yamazaki M i sur. Significance of hyperglobulinemia in severe chronic liver diseases – with special reference to the correlation between serum globulin/IgG level and ICG clearance. *Hepatogastroenterology* 2007;54:2301–5.
- Hellman NE, Schaefer M, Gehrke S i sur. Hepatic iron overload in aceruloplasminaemia. *Gut* 2000;47:858–60. DOI: 10.1136/gut.47.6.858.
- Bosio S, De Gobbi M, Roetto A i sur. Anemia and iron overload due to compound heterozygosity for novel ceruloplasmin mutations. *Blood* 2002;100:2246–8. DOI: 10.1182/blood-2002-02-0584.
- Newcombe DS. Ethanol metabolism and uric acid. *Metabolism* 1972;21:1193–203. DOI: 10.1016/0026-0495(72)90115-1.
- Hannuksela ML, Rämetsä ME, Nissinen AET, Liisanantti MK, Savolainen MJ. Effects of ethanol on lipids and atherosclerosis. *Pathophysiology* 2004;10:93–103. DOI: 10.1016/j.pathophys.2003.10.009.
- Baraona E, Lieber CS. Alcohol and lipids. *Recent Dev Alcohol* 1998;14: 97–134. DOI: 10.1007/0-306-47148-5_5
- McKnight-Eily LR, Liu Y, Brewer RD i sur. Vital signs: Communication between health professionals and their patients about alcohol use—44 states and the District of Columbia, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2014;63:16–22.
- Bagnardi V, Rota M, Botteri E i sur. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer* 2015;112:580–93. DOI: 10.1038/bjc.2014.579.
- Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. *Ann Intern Med* 1997;126:137–45. DOI: 10.7326/0003-4819-126-2-199701150-00008.
- European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388–402. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
- McCullough AJ. The clinical features, diagnosis and natural histo-

- ry of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Liver Dis* 2004;8:521-33. DOI: 10.1016/j.cld.2004.04.004.
32. Hock B, Schwarz M, Domke I i sur. Validity of carbohydrate-deficient transferrin (%CDT), gamma-glutamyltransferase (gamma-GT) and mean corpuscular erythrocyte volume (MCV) as biomarkers for chronic alcohol abuse: a study in patients with alcohol dependence and liver disorders of non-alcoholic and alcoholic origin. *Addiction* 2005;100:1477-86. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2005.01216.x.
 33. Dunn W, Angulo P, Sanderson S i sur. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology* 2006;131:1057-63. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.020.
 34. Imbert-Bismut F, Naveau S, Morra R i sur. The diagnostic value of combining carbohydrate-deficient transferrin, fibrosis, and steatosis biomarkers for the prediction of excessive alcohol consumption. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:18-27. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32830a4f4c.
 35. Cerović I, Mladenović D, Ješić R i sur. Alcoholic liver disease/nonalcoholic fatty liver disease index: distinguishing alcoholic from nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25:899-904. DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835f0786.
 36. Tannapfel A, Denk H, Dienes HP i sur. Histopathological diagnosis of non-alcoholic and alcoholic fatty liver disease. *Virchows Arch* 2011;458:511-23. DOI: 10.1007/s00428-011-1066-1.
 37. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS i sur. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. II. Recommendations for use of laboratory tests in screening, diagnosis, and monitoring. *Clin Chem* 2000;46:2050-68.
 38. Rosen HR, Schwartz JM. Alpha-1 antitrypsin deficiency and other metabolic liver disease. U Friedman LS, Keeffe EB ur. *Handbook of liver disease*. Churchill Livingstone 2004;237-47.
 39. Perlmutter DH. Liver injury in alpha-1 antitrypsin deficiency: an aggregated protein induces mitochondrial injury. *J Clin Invest* 2002;110:1579-83. DOI:10.1172/JCI16787.
 40. Ludvigsson JF, Elfstrom P, Broome U, Ekblom A, Montgomery SM. Celiac disease and risk of liver disease: a general population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:63-9. DOI: 10.1016/j.cgh.2006.09.034.
 41. Abdo A, Meddings J, Swain M. Liver abnormalities in celiac disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:107-12.
 42. Huang M, Liaw YF. Clinical associations between thyroid and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:344-50. DOI: 10.1111/j.1440-1746.1995.tb01106.x.
 43. Ellis G, Goldberg DM, Spooner RJ, Ward AM. Serum enzyme tests in diseases of the liver and biliary tree. *Am J Clin Pathol* 1978;70:248-58. DOI: 10.1093/ajcp/70.2.248.
 44. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995;22:767-73.
 45. Van Ness MM, Diehl AM. Is liver biopsy useful in the evaluation of patients with chronically elevated liver enzymes?. *Ann Intern Med* 1989;111:473-8. DOI: 10.7326/0003-4819-111-6-473.
 46. Sohail U, Satapathy SK. Diagnosis and management of alcoholic hepatitis. *Clin Liver Dis* 2012;16:717-36. DOI: 10.1016/j.cld.2012.08.005.
 47. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011;141:1572-85. DOI:10.1053/j.gastro.2011.09.002.
 48. Brunt EM. Alcoholic and nonalcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2002;6:399-420.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Petra Puž, dr. med., specijalist gastroenterolog
 Odsjek za gastroenterologiju
 Interni odjel OB Koprivnica
 Željka Selinger bb, 48 000 Koprivnica
 e-mail: petra.puz.med@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

16. 8. 2019./August 16, 2019

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

6. 10. 2019./October 6, 2019

