PROTIALKOHOLICKÝ OBZOR

24, 1989, 5, s. 293 – 298

PRÍSPEVKY Z PRAXE

ALKOHOL A PEČEŇ. III. ČASŤ

V. ŠOŠOVEC

Interné oddelenie NsP Rožňava,
primár: MUDr. V. Šošovec, CSc.

Abúzus alkoholu s hepatomegáliou pri normálnom histologickom obraze v biopsii

Z nášho sledovaného súboru hepatopatií sme vybrali 6 chorých s priznaným a dlhodobým abúzom alkoholu viac než 80 g denne, ktorých sme prijali na oddelenie pre alkoholickú chorobu pečene na podrobnejšie vyšetrenie, vrátane pečeňovej biopsie.

Išlo o mužov priemerného veku 48,1 roka v rozmedzí 25 až 62 rokov. Traja z nich sa opakovane liečili v psychiatrickej liečebni pre alkoholickú závislosť a prejavy etylickej encefalopatie.

U všetkých bola zrejmá hepatomegália, ale len u jedného z nich boli mierne zvýšené indikátorové enzýmy GPT a GOT a u jedného bola mierne zvýšená hladina bilirubínu v sére. Ostatní nemali biochemické znaky pečeňového poškodenia. Ako pridružené ochorenie mal jeden chorý periférnu polyneuritídu, výrazný hyperkineticko-hypokinetický syndróm, ktorému neurológ prisúdil etylickú etiológiu. Mal hypokaliémiu 3,8 a hypochlorémiu.

Subjektívne sa všetci sťažovali na nechutenstvo, jeden na zvracanie a jeden na tlakové bolesti pod pravým rebrovým oblúkom. HBsAg bolo u všetkých negatívne. Protrombínový čas podľa Quicka bol znížený u 3 chorých (58, 77, 62 %), priemerne 68 %.

U všetkých bol histologický obraz z punkčnej pečeňovej biopsie v medziach normy. Cholecystografia neukázala zmeny na žlčovom systéme, jeden chorý mal vykonanú resekciu žalúdka sec. Bi I pre vred žalúdka. Zmienená hepatomegália mala podľa Naegeliho hladký povrch a konzistenciu 2. stupňa tvrdosti.

Spomenuté stavy si nevieme vysvetliť. Môžeme sa len domievať, že punkčná biopsia nemusí byť dostatočne reprezentatívna, alebo zväčšenie pečene môže byť výrazom jej zvýšenej metabolickej aktivity s hypertrofiou, resp. proliferáciou endoplazmatického retikula (Schaffner, 1974). To by sa malo dať zistiť elektrónopticky.

Vlastné kontrolné vyšetrenie so zreteľom na prognózu alkoholického poškodenia pečene a cenu kontrolnej biopsie

Alkoholická steatóza pečene je stav reverzibilný a pri abstinencii sa môže úplne bez následkov zhojiť. Ak abúzus pokračuje, môže sa z nej vyvinúť alkoholická hepatitída, alebo dokonca priamo alkoholická cirhóza (Lieber, 1976).

Ako príklad prechodu alkoholickej steatózy uvádzame kazuistiky:

K. V., 47-ročný riadiaci pracovník, abúzus alkoholu viac než 10 rokov, s výraznými subjektívnymi ťažkosťami (tremor, vomitus matutinus, nechutenstvo, bolesti pod pravým rebrovým oblúkom). Objektívne sa našla hepatomegália a biochemické znaky poškodenia pečene. Biopsia ukázala výraznú steatózu pečene v r. 1979. Pri opätovnej hospitalizácii v r. 1981 pri celkove podobných subjektívnych ťažkostiach i objektívnom náleze ukázala biopsia alkoholickú hepatitídu a výraznú progresiu oproti obrazu spred dvoch rokov (dr. Fukal).

K. Š., 55-ročný kurič, preložený z infekčného oddelenia so znakmi pečeňového poškodenia s ikterom a hepatomegáliou. Dlhodobý abúzus alkoholu asi 15 rokov, píjava rum cca 200 ml denne. Histologické vyšetrenie ukázalo výraznú steatózu pečene. To bolo v r. 1975. Po klinickej úprave prepustený s odporúčaním abstinencie. V r. 1977 pre akútnu exacerbáciu chronickej bronchitídy opäť prijatý s výraznými prejavmi alkoholickej hepatopatie. Histológia biopsie pečene ukázala chronickú agresívnu hepatitídu s prechodom do fibrózy (dr. Fukal).

Pozorovali sme aj priamy prechod alkoholickej steatózy do alkoholickej cirhózy:

R. J., vedúci riadiaci pracovník, 44-ročný, abúzus alkoholu cca 6 rokov, pil prevažne pivo. Mal tupé bolesti pod pravým rebrovým oblúkom, ktoré neustúpili ani po odstránení žlčníka, vomitus, slabosť a malátnosť. Objektívne sa zistila zreteľne zväčšená hladká pečeň aj biochemické znaky pečeňového poškodenia. V histológii biopsie sa našla steatóza pečene so začínajúcou fibrózou v portálnych poliach (dr. Fukal). Po dvoch rokoch pre recidívu ťažkostí opäť hospitalizovaný a prekontrolovaný. Biopsia tentoraz ukázala tukovú cirhózu toxického typu (dr. Fukal).

V predchádzajúcom sme uviedli, že alkoholická hepaditída aj pri dôslednej abstinencii alkoholu môže zostať stacionárna. Napr.:

T. V., 62-ročný, pôvodne roľník, predtým píjaval častejšie víno, teraz abstinuje už 3 roky. Pre dyspeptické ťažkosti ústavne prešetrený v r. 1975. Zistili sme mierne zväčšenie pečene a mierne zvýšený GPT. Histológia ukázala chronickú agresívnu alkoholickú hepatitídu. Nasledujúce 2 roky liečený hepatoprotektívami a malými dávkami prednizónu (10 – 5 mg denne). Pri kontrolnom vyšetrení sa stav podstatne nezmenil a histológia potvrdila predchádzajúci nález (dr. Fukal).

Chronická alkoholická hepatitída pri ďalšom nepretržitom abúze alkoholu prechádza do alkoholickej cirhózy, ako to môžeme ukázať na ďalšom príklade:

G. J., 55 ročný murár, v r. 1975 pre alkoholickú chorobu pečene prijatý na interné oddelenie. Subjektívne si sťažoval na tupé bolesti pod pravým rebrovým oblúkom a flatulenciu. Pečeň bola výrazne zväčšená, biochemicky enzymatické aktivity GPT, GOT, AF boli zvýšené, podobne hladina bilirubínu v sére, BSP pozitívne. Histológia ukázala chronickú akútne exacerbujúcu agresívnu alkoholickú hepatitídu. Po komplexnej liečbe znaky aktivity choroby ustúpili. V r. 1977 opäť prijatý s obrazom ascitu a znakmi aktivity. Laparoskopia v súlade s biopsiou objavila mikronodulárnu alkoholickú cirhózu.

Podobný príklad prechodu alkoholickej hepatitídy do cirhózy:

J. L., 47-ročný murár, abúzus vyše 10 rokov viac ako 80 g denne, prijatý na vyšetrenie v r. 1975 s príznakmi alkoholického poškodenia pečene. Histológia ukázala chronickú alkoholickú hepatitídu. Po troch rokoch hospitalizovaný pre ťažký priebeh lakunárnej angíny, ale aj s prejavmi portálnej hypertenzie a ascitom. Kontrolné histologické vyšetrenie ukázalo prechod chronickej alkoholickej hepatitídy do mikronodulárnej cirhózy.

Ako príklad fatálneho rýchleho prechodu chronickej alkoholickej hepatitídy do cirhózy u diabetika môžeme uviesť príklad:

R. P., 56-ročný úradník, v r. 1974 prijatý pre znaky alkoholickej choroby pečene a nevyváženej cukrovky. Nastavený na dávku 60 j. Interdep. inzulínu denne. Histológia ukázala chronickú he-

patitídu so znakmi aktivity a siderózou a steatózou. V r. 1978 opäť hospitalizovaný pre ikterus a výrazné prejavy portálnej hypertenzie a hemoragickej diatézy. Exitoval vykrvácaním z ezofageálnych varixov pri alkoholickej cirhóze, ako sa dokázalo sekčne.

Alkoholická cirhóza je už procesom ireverzibilným. Ale aj jej histologický obraz sa môže pri prerušovanej abstinencii alkoholu meniť, napr.:

B. L., 40-ročný kováč, prijatý na interné oddelenie s obrazom cholestatického syndrómu s výraznou (až po pupok siahajúcou) hepatomegáliou. Laparoskopicky sme našli hladkú, mäkkú, žltavú pečeň s výraznejšími lobulárnymi septami, ktorú sme pokladali za pečeňovú steatózu. Cielená biopsia však priniesla presnejšiu diagnózu, vo forme incipientnej tukovej cirhózy. Po dôslednej abstinencii a komplexnej liečbe sa stav upravil. Pre recidívu príznakov alkoholickej choroby pečene po 2 rokoch opäť prijatý a prešetrený aj biopticky. V histológii sa konštatovalo, že ide o progresívnu fibrózu pečene s akútnym atakom alkoholickej hepatitídy (dr. Fukal).

Priebeh ochorenia posledného príkladu si vysvetľujeme tým, že pri prvom vyšetrení nešlo ešte o skutočnú prestavbu a abstinenciou sa obraz menil vo fibrózu. Opätovný abúzus alkoholu vyvolal nasadajúci atak akútnej alkoholickej hepatitídy.

Zieveho syndróm

V dôsledku chronického abúzu alkoholických nápojov môže vzniknúť u disponovaných jedincov zvláštny klinický obraz charakterizovaný súčasným výskytom rôzne ťažkej žltačky typu intrahepatickej cholestázy, hyperlipoproteinémie a hemolytickej anémie (Vavroš, 1973). Tento syndróm opísal prvýkrát Leslie Zieve v r. 1958. V našej literatúre podali správu o Zieveho syndróme ako prví Dvořák a Oškera (1970). Pri abstinencii uvedený príznakový trias obvykle spontánne ustupuje, môže sa však znovu zjaviť, ak sa vráti chorý k abúzu alkoholických nápojov (Dvořák, 1970; Vavroš, 1973; Zieve, 1958).

Klinický priebeh závisí však predovšetkým od závažnosti poškodenia pečeňového parenchýmu (Vavroš, 1973). Zieveho syndróm je príznačný pre alkoholickú hepatopatiu (Zieve, 1958). Zjavuje sa najčastejšie u chorých s alkoholickou hepatitídou (Thaler, 1973), ale môže sa vyskytovať aj pri alkoholickej steatóze a incipientnej alkoholickej cirhóze (Zieve, 1958).

Heck (cit. Vavroš, 1973) odhadol výskyt Zieveho syndrómu v pomere 1 prípad na 1600 chorých prijatých na bežné interné oddelenie. Stanovenie diagnózy môže byť obťažné, keď sa na tento syndróm nemyslí. Súčasný výskyt a pôvod sprievodnej anémie so skrátením času prežívania erytrocytov nie je celkom jasný. Je príznačné, že anémia sa môže niekedy manifestovať až v priebehu hospitalizácie, t.j. pri abstinencii a liečbe chorobného stavu. Podobne nejasný je aj vznik hyperlipoproteinémie. Avšak skutočnosť, že sa opísali obrazy tzv. neúplného Zieveho syndrómu – bez hyperlipoproteinémie alebo bez žltačky – svedčí najskôr pre syntropický výskyt týchto príznakov u disponovaných jedincov (Lelbach, 1972; Vavroš, 1973).

Z nášho materiálu vyberáme tri pozorovania Zieveho syndrómu:

Č. O., 63-ročný, prijatý 27. 10. 1975 na infekčné oddelenie s podozrením na infekčnú žltačku. Denne pije rum a pivo. Posledné 4 dni nápadná slabosť, nauzea, vracanie, hnačky nemal. Posledné 3 dni má tmavý moč. Na pečeň ani žlčník doteraz nebol chorý.

Objektívne: Zreteľný ikterus kože a sklér. Pečeň presahuje rebrový oblúk o 5 cm, je hladká, 2. stupňa tvrdosti, slezina nezväčšená. Laboratórne: SČK 9/21, hmotnosť 63 kg, krvný tlak 110/70 mmHg, krvný obraz: Er. 2,8 mil., Le 5880 v mm^3, Hb 100 g/l, hematokrit 0,35; SOČK 120 u^3. V moči ubg a bi stopy, ináč chem. negat. Celkový bilirubín v sére 141, konjugovaný

117 mmol/l, alkalické fosfatázy 702 I/l, SGOT v norme, SGPT mierne zvýšené (25 U/l), cholesterol 8,3 mmol/l, lipoproteíny 13,1 g/l. HBsaG, negatívne, elektroforéza sérových bielkovín: alb. 0,33 – alfa-1 glob. 0,075 – alfa-2 glob. 0,035 – beta glob. 0,275 – gama glob. 0,225 – celkové bielkoviny 64,5 g/l. Trombocyty 324 tis. v mm^3, Quickov čas 100 %, retikulocyty 17 ‰. Histológia biopsie pečene: Vzhľadom na výskyt železa obraz svedčí najviac pre chronickú aktívnu alkoholickú hepatitídu (prim. dr. Fukal).

Pri dôslednej abstinencii alkoholu, stredných dávkach prednizónu (30 mg denne s postupným znižovaním), užívaní vitamínov skupiny B aj B12 sa výrazne zlepšil krvný obraz, ustúpil cholestatický syndróm, cholesterol a lipoproteíny poklesli. 21. 11. 1975 bol chorý prepustený do domácej liečby.

M. J., 53-ročný potátor alkoholu, hospitalizovaný na internom oddelení od 2. 6. do 13. 6. 1974. Posledné týždne má úporné nechutenstvo, ranné vracanie, schudol 7 kg. Posledné 3 dni má moč tmavej farby. Stolica je nepravidelná, svetlej farby. Objektívne: ikterus kože a sklér, oslabený stav výživy, hmotnosť 60 kg, na bruchu pevná jazvy po strednej hornej laparatómii (vykonaná resekcia žalúdka sec. Bi II pred 10 rokmi), pečeň presahuje rebrový oblúk o 2 cm, je 2. st. tvrdosti, hladká. Laboratórne: Moč chem.: bilirubín + +, ubg +, B + – pri prepustení negat. Krvný obraz: Er. 3,4 mil., Le 7100, trombocyty 216 tis. v mm^3 krvi, Hb 75 g/l, hematokrit 0,36 – SOČK 106 u^3m retikulocyty 27 ‰, urea 4,5 mmol/l, bilirubín celkový v sére 61,6-konjugovaný 22,9 umol/l, SGOT a SGPT mierne zvýšené (30 U/l–), alkalické fosfatázy 280 U/l, cholesterol 14 umol/l, lipoproteíny 22 g/l. Biopsia pečene: chron. aktívna alkoholická hepatitída. Rtg hrudníka ukázal pľúcny emfyzém, EKG v norme, rtg žalúdka voľnú anastomózu, i.v. cholecystografia bez pozoruhodností.

Pri dôslednej abstinencii a vitamínoch skupín B a diéte č. 4 ikterus ustúpil, krvný obraz sa upravil, cholesterol a lipoproteíny poklesli na 10 g/l.

B. O., 42-ročný robotník v papierni, s abúzom 200 g alkoholu denne (6 pív s rumom), hospitalizovaný na internom oddelení od 18. 1. do 28. 1. 1978 pre enormnú slabosť pociťovanú 2 týždne, trasenie celého tela, tlakové bolesti pod pravým rebrovým oblúkom, ktoré sa zvýrazňujú po vypití alkoholu. Sám zbadal v posledných dňoch, že má žlté oči.

Objektívne: Chorý je mierne dezorientovaný, logoroický, s neistou ataktickou chôdzou, hrubým tremorom rúk pri predpažení. Ikterus kože aj sklér je zreteľný, hepar presahuje rebrový oblúk o 5 cm, je 2. – 3. stupňa tvrdosti, hladký, hmotnosť 75 kg. Moč chem.: Ubg +, Bi + +, opakovane negat. Krvný obraz: Er. 3,7 mil., Le 5800, Hb 110 g/l. hematokrit 0,38 – trombocyty 170 000 v m^3 krvi, SOČK 103 u^3, Quick 68 %, bilirubín celkový 67, konjugovaný 37,2 umol/l, SGPT 30,4 U/l (mierne zvýšené) cholesterol 9,5 mmol/l, lipoproteíny 11,6 g).

Biopsia pečene ukázala chronickú alkoholickú hepatitídu s recentnou aktivitou (prim. dr. Fukal).

Pre príznaky etylickej encefalopatie bol chorý preložený na ďalšiu liečbu do psychiatrickej liečebne.

Rozprava: Na vzniku anémie u alkoholikov so Zieveho syndrómom aj bez neho – sa môže zúčastňovať viacej činiteľov (Konrad, 1975). Sú to: deficit kyseliny listovej a pyridoxínu, zníženie resorpcie vitamínu B12, zníženie utilizácie železa v dreni (Eichner, 1973), nedostatok bielkovinných nosičov v plazme, hemolýza, zväčšenie objemu plazmy pri zníženom hematokrite a mikro i makrokrvácanie do zažívacieho traktu.

Chronický abúzus alkoholu potlačuje erytropoézu (Sidney, 1977; Wallerstedt, 1977), a to tak pri požívaní alkoholu s adekvátnou výživou, ako aj s deficitnou výživou, najmä s nedostatkom kyseliny listovej. Útlm erytropoézy môže sprevádzať makrocytóza v periférnej krvi (Sidney, 1977) i výskyt megaloblastov v dreni. Pri abstinencii a návrate k normálne racionálnej strave sa zjavuje retikulocytóza, čo môže viesť k domnienke, že ide o hemolýzu alebo krvácanie (Sidney, 1977). Buffer a spol. (1975) si cenia nález makrocytózy v periférnom krvnom obraze ako test pri vyhľadávaní alkoholikov aj ako kontrolu abstinencie. Eichner (1973) odhaduje výskyt anémie z nedostat-

ku kyseliny listovej u 40 % alkoholikov, narušenie sideroblastov v dreni u 30 % alkoholikov. Podľa neho má anémia alkoholikov vývojové štádiá:

1. Karencia vitamínov – v sére klesá hladina kyseliny listovej, erytropoéza je normálna;
2. skoro vzniká megaloblastová konverzia;
3. u niektorých alkoholikov vzniká sideroblastická konverzia čiastočne z nedostatku pyridoxínu alebo železa;
4. pri liečbe dochádza k skorej úprave s vymiznutím megaloblastov;
5. neskorá úprava s hyperpláziou červeného radu v dreni, retikulocytózou v obvodovej krvi s pseudohemolytickým stavom.

Makrocytózu v červenom krvnom obraze našiel Vavroš (1979) v 69,2 % prípadov, čo súhlasí s literárnymi údajmi (Buffet, 1975; Eichner, 1973; Konrad, 1975). U všetkých troch našich chorých bola zreteľná makrocytóza v periférnej krvi. Prehĺbenie anémie v priebehu hospitalizácie, keď (Sidney, 1977) pri dôslednej abstinencii mizne diuretický účinok alkoholu, sme nepozorovali.

Pôvod hyperlipoproteinémie u chorých so Zieveho syndrómom nie je celkom jasný (Baumgartner, 1977). Lieber pokladá hyperlipoproteinémiu za následok zvýšenej produkcie lipoproteínov hypertrofickým endoplazmatickým hladkým retikulom pri chronickom etylizme. Voeberg (cit. Vavroš, 1973) si predstavuje vznik indukovanej hyperlipoproteinémie ako následok zníženej oxidácie mastných kyselín pri chronickom abúze alkoholu a ich zabudovanie do rôznych frakcií krvného séra, najmä do frakcie pre-beta-lipoproteínovej. Vznik hyperlipoproteinémie zo zvýšenej resorpcie tukov z potravy u alkoholikov sa neuznáva vzhľadom na výsledky z experimentov na dobrovoľníkoch i pokusných zvieratách. Dokázala sa však zvýšená syntéza triglyceridov v čreve a zvýšená produkcia pre-beta-lipoproteínov po alkohole (Baumgartner, 1977).

Názory na zvýšenú mobilizáciu tukov z periférneho tukového tkaniva, podobne ako výsledky sledovania aktivity lipoproteínovej lipázy v plazme po alkohole, nie sú jednotné. Pozorovala sa korelácia medzi znížením aktivity lipoproteínovej lipázy vplyvom alkoholu a znížením oxidácie chylomikrónov. Mohli by tu spolupôsobiť hepatocytárne mechanizmy, ktoré zodpovedajú za vznik pretučnenia pečene, alebo akútnej alkoholickej cholestázy, ako ešte opíšeme. Baumgartner (1977) našiel výskyt hyperlipoproteinémie u 24 etylikov, z toho 80 % malo IV. typ, ostatných 20 % II. alebo V. typ podľa Fredricksona. Jeho poznatok, že u chorých s pečeňovou cirhózou sa vyskytuje Zieveho syndróm len zriedka, potvrdzuje i Vavroš (1979). Z jeho 16 chorých len u jedného išlo o začínajúcu pečeňovú cirhózu. S postupujúcou závažnosťou poškodenia pečeňového parenchýmu alkoholu klesá i hladina pre-beta-proteínov v sére.

U alkoholika sa vyvinie Zieveho syndróm s hyperlipoproteinémiou obvykle po akútnej intoxikácii alkoholom, pričom nezáleží na kvalite a druhu alkoholického nápoja (Baumgartner, 1977). U diabetikov a obéznych, u osôb predisponovaných pre vznik hyperlipoproteinémie typu IV, podľa Fredricksona stačí menšia priemerná denná dávka než 90 g, aby sa výrazne zvýšila hladina triglyceridov v sére. Diagnostika Zieveho syndrómu v rutinnej ambulantnej praxi nie je ľahká. Väčšinou sa totiž na tento syndróm nemyslí. Túto skutočnosť potvrdzujú i Vavrošove výsledky: zo 16 jeho chorých so Zieveho syndrómom 6 odoslali na infekčné oddelenie. I náš prvý chorý bol odoslaný na infekčné oddelenie.

V liečbe Zieveho syndrómu obvykle vystačíme s abstinenciou, substitúciou vitami-

nov a vyváženou stravou. Príznaky väčšinou rýchle ustupujú, ako sme sa o tom mohli presvedčiť aj my.

Podľa Thalera i Helmana (cit. Vavroš, 1973; Helman, 1971) je treba každého chorého s dlhodobým a nadmerným abúzom alkoholu zoznámiť so stavom jeho pečene a s možnými následkami ďalšieho pokračovania v nadmernom pití. Tam, kde to bolo potrebné, oznamoval Thaler chorému, že pokračovanie v pití sa rovná samovražde. Prognóza je rovnaká, ako sme uviedli v kapitolách o alkoholickej steatóze a alkoholickej hepatitíde.

Zieveho syndróm je typickým ochorením z poškodenia organizmu v dôsledku chronického abúzu alkoholických nápojov a zároveň i nadmernej jednorazovej alebo viacrázovej konzumácie alkoholu. Zistenie Zieveho syndrómu zároveň určuje aj príčinu ochorenia a spôsob liečby, preto je treba naň myslieť v diferenciálne diagnostických úvahách.

(Pokračovanie v 6. čísle Protialkoholického obzoru)

Do redakcie prišlo dňa: 14. 11. 1988

Adresa autora: MUDr. V. Šošovec, CSc., Záhranícka 5, 048 01 Rožňava