

REFERATE GENERALE

UNELE ASPECTE ETIOPATOGENETICE ÎN BOALA HEPATICĂ ALCOOLICĂ

SOME ETYOPATOGENETICAL ASPECTS IN ALCOHOLIC HEPATIC DISEASE

Rezumat

Valeriu ISTRATI¹

Summary

Ca factorii declanșatori ai alcoolismului sunt considerați predispunerea genetică, și, în măsură mai mică, condițiile sociale.

Particularitatea bolii hepatice alcoolice (BHA) o constituie corelația certă dintre cantitatea și durata consumului de alcool și impactul hepatic.

Un rol important în dezvoltarea BHA îl joacă cantitatea alcooldehidrogenazei (ADG), cunoscută ca factor genetic și reprezentată prin câteva fracții.

Până în prezent, au fost determinate trei gene ce codifică ADG, cu localizare în cromosoma a patra. Sunt cunoscute alele, care codează fermenți, ce metabolizează rapid alcoolul. La aceste persoane se formează mai mult acetaldehid, ceea ce prezintă un risc major de dezvoltare a cirozei hepatice alcoolice.

¹ Șef Catedră Medicină Internă - Semiologie, USMF „N. Testemițanu”, profesor universitar, d.h.ș.m.

The trigger factors for alcoholism development are considered genetic predisposition and, less, social conditions.

A specific feature of alcoholic hepatic disease (AHD) is the relationship between the quantity and duration of alcohol consumption and liver injury.

An important role in AHD development is played by the quantity of alcoholdehydrogenase (ADG), which is known as a genetic factor and is represented by several fractions.

Till ourdays were appreciated three genes encoding ADG, located in the fourth chromosome. Are known alleles, which are encoding quick alcohol methabolising enzymes. In these patients more acetaldehyde is produced, representing a major risk for alcoholic hepatic cirrhosis development.

Cu problema abuzului de alcool omenirea se confruntă de demult. În Evul Mediu, alcoolismul nu se considera o boală, măsurile antialcoolice constau în izolarea celor cu abuz marcat și în citirea rugăciunilor. În prezent alcoolismul cronic este recunoscut ca boală. Factori declanșatori sunt considerați predispunerea genetică, și, în măsură mai mică, condițiile sociale.

În ultima perioadă se observă creșterea unor asemenea indici importanți ca morbiditatea persoanelor afectate de alcoolism cronic cu psihoze alcoolice, majorarea numărului pacienților cu afectare alcoolică a ficatului, a pancreasului, a tractului biliar, a cordului, a rinichilor.

Problemele majore ale hepatologiei de azi sunt: tratamentul bolii hepatice alcoolice și eradicarea virusilor hepatici. Majorarea cantității de alcool consumat se atestă în toată lumea. Anual, din cauza maladiei alcoolice a ficatului, mor circa 20 de mii de oameni. Bărbații care fac abuz de alcool decedază în 60 % cazuri, la vârsta de până la 50 ani [1,2].

Marcherii virusilor hepatici B și C se atestă de 2-4 ori mai frecvent la consumatorii de alcool, decât la persoanele care nu consumă băuturi spirtoase; ulcerul gastric este depistat de 6 ori mai des; tuberculoza - de 16 ori; suicidul - de 10 ori; patologiile cardiovasculare - de 8 ori [3].

Boala hepatică alcoolică (ficatul alcoolic) presupune diverse modificări ale capacității structurale și funcționale ale ficatului, cauzate de consumul sistematic și de durată al băuturilor alcoolice [4].

Particularitatea bolii hepatice alcoolice (BHA) o constituie corelația certă dintre cantitatea și durata consumului de alcool și impactul hepatic [4,5].

Reversibilitatea leziunilor hepatice, provocate de alcool, se determină în stadiile inițiale, la unii pacienți și în etape avansate ale bolii, după abținerea totală de la băuturi alcoolice [6,7].

Intensitatea și frecvența leziunilor hepatice alcoolice depinde de cantitatea și de durata consumului de alcool [4].

Majoritatea specialiștilor în domeniu consideră că riscul

dezvoltării patologiei hepatice crește prin administrarea a mai mult de 40-80 gr. de alcool/zi, timp de 5 ani și mai mult. Alții consideră că dezvoltarea BHA necesită 10-12 ani de administrare zilnică. Administrarea zilnică de alcool este mai periculoasă decât cea periodică, deoarece ficatul are posibilitatea de a regenera (sunt necesare cel puțin 2 zile / săptămână de abținere).

Pe plan mondial, jumătate din mortalitatea prin ciroză (155 000 cazuri pe an) este atribuită consumului excesiv de alcool [8].

40-80 gr. alcool pur se conține în: 100-200 ml vodcă (40% tărie); 400-800 ml vin sec (10% tărie); 800-1600 ml bere (5% tărie).

Dezvoltarea BHA nu depinde de tipul băuturilor spirtoase, dar de cantitatea de alcool pur administrată.

Faptul că numai »50 % din populația cu abuz marcat de alcool suportă patologiei hepatice grave (hepatite, ciroze) presupune că în patogenia alcoolismului cronic, pe lângă efectul toxic al etanolului, există alți factori care contribuie sau împiedică dezvoltarea maladiei [3,4].

Un rol important în dezvoltarea BHA îl joacă cantitatea factorului genetic – alcooldehidrogenaza (ADG), reprezentată prin câteva fracții. Frația gastrică a ADG, care nu este în ficat, fracția hepatică și sistema oxidării microsomale transformă etanolul în acetaldehid (cel mai toxic produs pentru ficat).

Etanolul se metabolizează în ficat. Frația gastrică a ADG contribuie la oxidarea etanolului și la micșorarea pătrunderii lui în ficat prin sistemul portal.

La femei, cantitatea fracției gastrice a ADG este cu mult mai mică decât la bărbați, de aceea la ele se determină o concentrație mai înaltă de alcool în sânge după administrarea aceleiași doze. Frația hepatică (citoplasmatică) metabolizează etanolul cu concentrația în sânge mai puțin de 10 mmol/l și sistemul oxidării microsomale se include la concentrații mai mari de 10 mmol/l.

Până în prezent au fost determinate trei gene ADG, cu localizare în cromosoma a patra. Aceste chromosome, cu

ajutorul peptidelor din care sunt compuse, formează homoși hetero- dimeri. Probabil, prin aceasta se explică existența sensibilității diferite la alcool la diverse grupuri etnice.

De exemplu, persoanele de etnie asiatice frecvent „moștenesc” izofermentul „încet” ADG, din care cauză la ele se determină în sânge un nivel înalt de acetaldehid (metabolitul etanolului). La administrarea alcoolului apare disforie, grețuri, hiperemie și se determină rar dependența de alcool. La alt grup de oameni s-a stabilit polimorfism contrar al ADG. Sunt cunoscute alele care codează fermeți, ce metabolizează rapid alcoolul. La aceste persoane se formează mai mult acetaldehid, ceea ce prezintă un risc major de dezvoltare a cirozei hepatice alcoolice.

Mulți geniticieni înregistrează nivelul înalt al acestor alele la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie etilică, comparativ cu grupele de control. Așadar, BHA se dezvoltă la persoanele cu un grad scăzut de dependență alcoolică. La ei, de obicei, lipsesc manifestările sindromului de sevraj. Acești indivizi consumă cantități masive de alcool în decurs de mulți ani și fac parte din grupul de risc major în dezvoltarea patologiei hepatice.

S-a demonstrat că copiii alcoolice fac patologii hepatice la doze mici de alcool. La femei se determină activitate și nivel scăzut a ADG – gastrice. Și, de asemenea, se dezvoltă repede dependența față de alcool cu formarea BHA.

Dereglarea alimentației la persoanele cu abuz de alcool depinde de nivelul lor de viață, de condițiile materiale. Nivelul scăzut de proteine ingerate frecvent predispon către afectarea hepatică. În studiile efectuate pe maimuțe, s-a demonstrat că BHA poate fi preîntâmpinată prin administrarea dozelor mari de holine și de proteine – alimentar [5].

Starea supraponderală predispon la factorii de risc independenți ai BHA (depunerea de grăsime în hepatocite sporește stresul oxidativ).

Deficitul alimentar, în special proteic, duce la scăderea nivelului de aminoacizi și de fermeți în ficat, favorizând acțiunea toxică a alcoolului. Probabil, administrarea unui nivel scăzut de alcool, la pacienții cu alimentație satisfăcătoare nu provoacă dereglări hepatice.

Posibil există o concentrație alcoolică de hotar individuală, la depășirea căreia schimbarea alimentației nu poate avea acțiune de protejare [5]. Alcoolul poate spori necesitatea zilnică minimală a holinei, ac.folic ș.a. Unele preparate medicale (antagoniștii H₂-receptorilor, aspirina) scad acțiunea ADG gastrice.

Steatoza hepatică se dezvoltă de la 60% la 90% de persoane cu abuz etilic hepatotoxic nu mai puțin de 5 ani. La majoritatea pacienților patologia evoluează asimptomatic, fiind depistată ocazional (de obicei la USG – hepatomegalie, splinomegalie). Unii pacienți prezintă următoarele acuze: scăderea poftei de mâncare, disconfort sau durere surdă la hipocondriul drept, carențe nutriționale. La palpare ficatul este mărit, suprafața e netedă, cu marginea rotundă, de obicei, indoloră.

Hepatita alcoolică acută. Se disting următoarele forme: latentă, sindrom Zieve (anemia hemolitică, icter, heperlipidemie), colestatică și anicterică. Cel mai frecvent se atestă forma icterică (>70% de pacienți), care prezintă slăbiciune, anorexie, durere surdă la hipocondriul drept, grețuri, diaree, icter fără prurit cutanat. Circa 50% pacienți prezintă subfebrilitate. Ficatul mărit, dolor, neted. Frecvent se asociază infecții intercurrente: pneumonii, peritonită bacteriană spontană, infecții urinare.

Formele colestatice se caracterizează prin evoluție trenantă, prurit cutanat.

În aprecierea evoluției hepatitei acute alcoolice se folosește indicele Măddrei – funcția discriminantă (DF), care se determină după indicele protrombinic.

$DF = 4,6 \times (IP \text{ al pacientului} - IP \text{ control}) + \text{bilirubina serică (mg\%)}.$
Letalitatea la 50% se determină în caz de DF mai înalt de 32 [9].

Hepatita alcoolică cronică se stabilește la pacienții cu BHA în baza prezenței sindromului de citoliză, a sindromului de

inflamație, care se confirmă prin rezultatele biopsiei hepatice.

Ciroza hepatică alcoolică are evoluție trenantă, frecvent fiind diagnosticată tocmai în stadiul ascitic. În perioada precoce poate să se intensifice sindromul dispeptic. Obiectiv se determină hepatomegalie marcată, splinomegalie insignifiantă, ginecomastie, teleangiectazii, eritem palmar, asterixis, ascită (care se dezvoltă rapid), encefalopatie mixtă.

Condiția principală a tratamentului este abstenența. În multe cazuri abținerea de la consumul de alcool poate duce la regresia schimbărilor patologice. Cantitatea de proteine necesară constituie 1 g la 1 kg/corp, plus vitaminoterapie. În anorexie se administrează tratament enteral cu sonda și tratament parenteral. Tratamentul hormonal (40 mg prednisolon per os în 24 ore timp de » 4 săptămâni) predispon către ameliorare. Sunt necesare anticitochine (pentoxifilină), preparate metabolice (esențiale, silimarină, acid ursodezoxicolic) [4]. Aproximativ 24% dintre toate patologiiile hepatice difuze revin BHA, dar este necesar de a ține cont de patologiiile hepatice de etiologie mixtă alcool + virus hepatic (alcool + HBV, alcool + HCV) și alcool + factori nealcoolici (obezitate, DZ tip 2, hiperlipidemie). Virusul C constituie un factor de risc pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular la consumatorii abuzivi de alcool [4].

Pacienți cu hepatită cronică de etiologie mixtă (etilică +virală C) se atestă frecvent în practica gastroenterologică, însă aspectele patofiziologice și clinice ale acestei patologii nu sunt cunoscute suficient și sunt elucidate contradictoriu. Se apreciază în mod diferit acțiunea alcoolului asupra cantității nivelului ARN în HCV.

Unii autori consideră că administrarea alcoolului provoacă creșterea moderată a nivelului ARN în HCV, dar excluderea administrării alcoolului produce scăderea viremiei [2,3,5,10]. A fost determinată o legătură între cantitatea de alcool administrată și nivelul de viremie. S-a constatat că nivelul ARN HCV în ser sanguin scade în cazul excluderii alcoolului numai atunci când pacientul administrează doze mari de alcool (mai mult de 40 gr/zi) și nu se schimbă dacă doza este mică, mai puțin de 10 g/zi [10,11]. Aceasta permite a presupune că dozele mici de alcool nu acționează asupra replicării virale. Alții autori nu au determinat o diferență a nivelului ARN HCV în funcție de cantitatea de alcool consumată [1,3,9,13,14].

Bibliografie

1. КАЛИНИН А.В. Вопросы патогенеза, клиники и лечения алкогольной болезни печени. // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2001, № 4, с.8-14.
2. LIEBER CH. S., ROBIN 5.1, LI J. Et al. Phosphatidylethanol protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon // Gastroenterology. – 1994. – Vol.106 – P.152 – 159.
3. ХАЗАНОВ А.И. К вопросу об алкогольных поражениях печени // Рос. мед. вестн. – 1998. № 1, с. 40-44.
4. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național” – Vlada-Tatiana Dumbrava, Chișinău, 2005.
5. ШЕРЛОК Ш., ДУЛИ ДЖ. Заболевания печени и желчных путей: Практич.рук.: Пер.с англ./ Под ред.З.Г. Апросиной, Н.А.Мухина.- М.: Гэотар Медицина, 1999, с. 864.
6. ISHAK K.G., ZIMMERMANN H.J., ROI MB. Alcoholic liver disease: pathologic, pathogenetic and clinical aspect. Alcoholism Clin. Exp.Res. 1991; 15:45-66.
7. МАЕВСКАЯ М.В. Алкогольная болезнь печени // Консилиум медикум – 2001, том 3, № 6, с.256- 260.
8. CORRAO G., ARICO S., RUSSO R., et al. Alcohol consumption and non-cirrhotic chronic hepatitis: A case-control study. Int. J. Epidemiol.20:1037-1042, 1991.
9. Диагностика и лечение диффузных заболеваний печени // Методическое пособие. Москва. 2003.
10. Особенности течения острого алкогольного стеатогепатита с синдромом холестаза у женщин. Ярошенко Е.Е.//Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2005, Москва.
11. ABITTAN CH., LIEBER Ch.5. Alcohol liver disease // Clin. Perspect. Gastroenterol.-1999.-Sept.- Oct. – P. 257-263.
12. BIRD G. LA., PANOS M.Z., POISON R. Et al. Activity of polyunsaturated phosphatidylcholine in HbsAg negative chronic active hepatitis and active alcoholic hepatitis // Z. Gastroent. 1991.- Bd. 29 (Suppl. 2). S.21-24.
13. ЛОПАТКИНА Т.Н. Алкогольная болезнь печени // Новый мед.журнал. 1995. № 1.
14. STEEFELHAGEN P. Interdisziplinere gastroenterologie // Internist. – 1996. – Bd. 37 (Suppl. 7). – S. 754 – 758.