

ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΑΠΟ ΤΟΞΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ ΤΟΥ ΕΡΓΑΣΙΑΚΟΥ ΚΑΙ ΦΥΣΙΚΟΥ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

E. Ακριβιάδης

Το ήπαρ είναι βασικό όργανο για την παραγωγή πρωτεϊνών, το σχηματισμό της χολής και την απέκκριση τοξικών προϊόντων, ενδογενούς ή εξωγενούς προελεύσεως. Είναι το όργανο, που μετά το γαστρεντερικό σωλήνα, εκτίθεται σε τοξικούς παράγοντες που προσλαμβάνονται με την τροφή. Είναι το κεντρικό όργανο για τη βιομετατροπή και την εξουδετέρωση τοξικών επιδράσεων των φαρμάκων, των χημικών ουσιών και άλλων μεταβολιτών, που εισέρχονται στη συστηματική κυκλοφορία¹. Με τον ηπατικό μεταβολισμό συνήθως εξουδετερώνονται οι τοξικοί παράγοντες. Είναι ωστόσο δυνατό ο ηπατικός μεταβολισμός να οδηγήσει σε σχηματισμό μεταβολιτών που είναι πολύ περισσότερο τοξικοί από τις “μητρικές” ουσίες. Ο κεντρικός ρόλος του ήπατος ως οργάνου προσλήψεως και εξουδετερώσεως τοξικών παραγόντων το καθιστά ευαίσθητο σε ποικιλία τοξικών επιδράσεων, που προέρχονται από το επαγγελματικό ή και το φυσικό περιβάλλον.

Οι ηπατοτοξικές βλάβες που συζητούνται στο κεφάλαιο αυτό αφορούν:

- 1) Παθήσεις που προκαλούνται από μέταλλα και συνθετικές χημικές ουσίες
- 2) Διαταραχές που σχετίζονται με έκθεση σε φυσικούς τοξικούς παράγοντες²
- 3) Κακοήγη νεοπλασμάτα του ήπατος, για τα οποία έχουν ενοχοποιηθεί παράγοντες του ερ-

γασιακού και του φυσικού περιβάλλοντος.

Οι χημικές ουσίες που προκαλούν ηπατική βλάβη εκτιμάται ότι υπερβαίνουν τις 100³. Η συνειδητοποίηση ότι συνήθεις και πολύ συχνά χρησιμοποιούμενες χημικές ουσίες έχουν ηπατοτοξική και δυνητικώς καρκινογόνο δράση εγείρει πολλές ανησυχίες τόσο για την προστασία των εργαζομένων στη βιομηχανία όσο και για το γενικό πληθυσμό, που εκτίθεται σε ηπατοτοξικές ουσίες, οι οποίες βρίσκονται σε αφθονία στο φυσικό περιβάλλον, στις τροφές ή ακόμη και μέσα στο ίδιο το σπίτι. Οι ηπατοτοξικές ουσίες, οι βλάβες του ήπατος που προκαλούνται από αυτές, καθώς και οι βιομηχανικές τους εφαρμογές και άλλες χρήσεις περιλαμβάνονται στον **Πίνακα 23.1**. Είναι φανερό από τον ευρύ αυτόν κατάλογο ότι πλειάδα επαγγελμάτων εκτίθεται σε μεγάλο αριθμό ηπατοτοξικών ουσιών.

Πολλές από τις παθήσεις που προκαλούνται από ηπατοτοξίνες είναι δύσκολο να διαγνωστούν και να αντιμετωπιστούν με ορθολογική προσέγγιση, επειδή υπάρχει αλληλοεπικάλυψη στα συμπτώματα που αναφέρονται από τους ασθενείς, συμπτώματα που πολύ συχνά είναι μη ειδικά και δύσκολο να καθοριστούν με σαφήνεια, ακόμη και όταν το ιστορικό λαμβάνεται από έμπειρους κλινικούς. Επιπλέον πολλοί ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες παραμένουν ασυμπτωματικοί μέχρι τα

Πίνακας 23.1 Χημικές ουσίες που προκαλούν ηπατική βλάβη και οι βιομηχανικές τους χρήσεις

Χημική ουσία	Ηπατική βλάβη	Χρήσεις και εφαρμογές
Αρσενικό και ανόργανα άλατα	Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, ηπατοπυλαία σκλήρυνση, κίρρωση, αγγειοσάρκωμα	Σε παρασιτοκτόνα, χημικά κράματα, προϊόντα βαφής και μελάνης, κεραμικής, φάρμακα και πυροτεχνήματα. Στην επεξεργασία πετρελαιο-λαιοειδών. Σε ημιαγωγούς
Βηρύλλιο	Κοκκιώματα	Σε χημικά κράματα, σωλήνες καθοδικών ακτί-νων, υλικά υψηλής αντοχής, προϊόντα κεραμικής και ηλεκτρικού εξοπλισμού, σε βλήματα και πυρηνικούς αντιδραστήρες
Βινιλοχλωρίδιο	Ηπατική ίνωση, μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση, κίρρωση, αγγειοσάρκωμα, καρκίνος	Ως χημική ενδιάμεση ουσία και χημικός διαλύ-της. Στην παραγωγή πολυβινιλοχλωριδίου και ρητινών
Διαμινοδιφαινυλο-μεθάνιο (MDA)	Χολόσταση	Ως ισχυροποιητής ρητινών
Διοξάνη	Υποξεία ηπατική ανεπάρκεια	Σε διαλύτες λιπών και άλλων ενώσεων. Σε κόλ-λες. Στην παραγωγή τσιμέντου, αποσμητικών, απορρυπαντικών, γαλακτωμάτων, λιπαντικών και πετρελαιοειδών, βερνικιών, λούστρων και βαφών παπουτσιών. Σε εργαστήρια παθολογικής ανατομικής
2-Νιτροπροπάνιο	Οξεία ηπατοκυτταρική νέκρωση	Ως διαλύτης χημικών ουσιών, ως ρητίνη επικα-λύψεως επιφανειών. Σε συγκολλητικά υλικά και τυπογραφικές μελάνες
Πικρικό οξύ	Οξεία ηπατοκυτταρική νέκρωση	Σε χημικά αντιδραστήρια εργαστηρίων βιολογί-ας και ιατροδικαστικής, σε αντισηπτικά και φάρμακα. Σε κράματα χαλκού, μπαταρίες, χρω-ματισμένο γυαλί, βαφές, εκρηκτικά, σπρίτσα, χημικά υλικά φωτογραφικών και βυρσοδεψεία
Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs)	Χολόσταση, υποξεία ηπατική ανεπάρκεια, κίρρωση (πιθανώς), καρκίνος (πιθανώς)	Σε μονώσεις καλωδίων, ηλεκτρικών γεννητριών και μετασχηματιστών, καθώς και σε πυρηνικούς αντιδραστήρες. Σε παρασιτοκτόνα, βερνίκια, ρητίνες και προϊόντα αντιπυρικής προστασίας. Στη βιομηχανία χρωμάτων, επεξεργασίας χάρ-του και ηλεκτρικού εξοπλισμού. Σε υλικά πλα-στικοποίησης και συντηρήσεως ξύλου (βλ. κείμενο)
Τετραχλωράνθρακας	Κερανοβόλος ηπατική ανεπάρκεια, κίρρωση (πιθανώς), καρκίνος (πιθανώς)	Σε διαλύτες λιπών, πυροσβεστήρες και καπνογό-να. Σε προϊόντα μελάνης, εντομοκτόνα, βερνίκια και λούστρα, ψυκτικά μηχανήματα και ελαστικά
1,1,2,Τετραχλωρο-αιθάνιο και 1,1,1-τριχλωροαιθάνιο*	Οξεία ηπατοκυτταρική νέκρωση, υποξεία ηπατική ανεπάρκεια, περι-φλεβική σκλήρυνση των κεντρικών φλεβιδίων, ηπατική ίνωση	Σε υλικά για «στεγνό» καθάρισμα, απολυμαντι-κά, διαλύτες λιπών. Στην παραγωγή βερνικιών, φλαντζών, χρωμάτων, φωσφόρου, ρητινών και λούστρων
2,3,7,8-τετραχλωρο-διβενζοδιοξίνη (TCDD)	Ώψιμη δερματική πορφυρία	Το TCDD δεν διατίθενται στο εμπόριο, αλλά υπάρχει ως πρόσμιξη στη 2,4,5-τριχλωροφαινόλη (TCP). Ασήμαντα ίχνη μπορεί να υπάρχουν στα παρασιτοκτόνα και τα βακτηριοκτόνα, όπως το

		εξαχλωροφένιο, που παράγεται από την τριχλωροφαινόλη
2,4,6-Τρινιτροτολουόλιο (TNT)	Οξεία και υποξεία ηπατική ανεπάρκεια	Ως εκρηκτικό
Τριχλωροαιθυλένιο και τετραχλωροαιθυλένιο	Οξεία ηπατοκυτταρική νέκρωση (σπάνια, μόνο σε άτομα που κάνουν χρήση σε εισπνοές για «τέρψη»)	Σε διαλύτες λιπών και άλλων ενώσεων και σε απολυμαντικά. Στην παραγωγή εστέρων κυτταρίνης, κόλλας, ελαστικών, σωληνώσεων, βερνικιών, σαπώνων και μαλλιού
Φωσφόρος (κίτρινος)	Κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια, στεάτωση	Σε πυρομαχικά, πυροτεχνήματα, εκρηκτικά, βόμβες καπνού, λιπάσματα μυοκτόνα, κράματα μπρούντζου, ημιαγωγούς, προϊόντα για φωσφορίζουσα επικάλυψη

Τροποποιημένος από τον Gitlin N⁴

- Δε χρησιμοποιούνται πλέον στη βιομηχανία λόγω της σημαντικής ηπατοτοξικότητάς τους

τελικά στάδια της νόσου. Σε ορισμένες περιπτώσεις η προσβολή του ήπατος ανιχνεύεται με βιοχημικό έλεγχο ρουτίνας ή στα πλαίσια προληπτικών εξετάσεων, που γίνονται σε πληθυσμούς εργαζομένων μετά από τη διαπίστωση ενός ή περισσότερων κρουσμάτων ηπατικής, πιθανώς τοξικής, βλάβης στο περιβάλλον εργασίας⁵. Επιπρόσθετες δυσκολίες για την επίτευξη ορθής διαγνώσεως προκύπτουν από την παράλληλη έκθεση ορισμένων εργαζομένων σε άλλους ηπατοτοξικούς παράγοντες, όπως είναι οι ηπατοτρόποι ιοί, η κατάχρηση αλκοόλης ή η χρήση ναρκωτικών ουσιών⁶. Η εφαρμογή στην κλινική πράξη βιοχημικών δεικτών ειδικών για τη διάγνωση ηπατικής βλάβης ελπίζεται ότι στο μέλλον ίσως βοηθήσει στη διάγνωση των ηπατικών παθήσεων, που προκαλούνται από επαγγελματική έκθεση σε τοξικές ουσίες ή παράγοντες του φυσικού περιβάλλοντος².

ΒΙΟΧΗΜΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ

Η ανίχνευση στο περιφερικό αίμα υψηλών επιπέδων των ηπατικών ενζύμων, γεγονός που υποδηλώνει την απελευθέρωση των ενδοκυτταρίων αυτών πρωτεϊνών στη συστηματική κυκλοφορία, αποτελεί πολύ χρήσιμο μέσο για τη διάγνωση των ηπατικών παθήσεων, που προκαλούνται από ηπατοτοξικούς παράγοντες². Η απελευθέρωση των ενζύμων αυτών συνήθως οφείλεται σε αυξημένη διαπερατότητα της ηπατοκυτταρικής μεμβράνης ως αποτέλεσμα της ηπατικής βλάβης. Με κριτήρια την ειδικότητα και την ευαισθησία τους, τέσσερις

ομάδες ενζύμων χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση των διαφόρων τύπων ηπατικής βλάβης⁷.

Η πρώτη κατηγορία ενζύμων περιλαμβάνει την αλκαλική φωσφατάση (ΑΦ), την 5'-νουκλεοτιδάση (5'-NT) και τη γ-γλουταμυλτρανσπεπτιδάση (γ-GT). Η αύξηση στον ορό των επιπέδων των ενζύμων αυτών υποδηλώνει χολοστατικού τύπου βλάβη.

Η δεύτερη κατηγορία περιλαμβάνει τα ένζυμα που είναι πιο ευαίσθητα σε ηπατοκυτταρικού τύπου βλάβη. Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται: 1) Ένζυμα όχι απολύτως ειδικά, τα επίπεδα των οποίων αυξάνονται επίσης και σε βλάβη εξωηπατικών ιστών, είναι η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST ή SGOT) και η γαλακτική αφυδρογονάση (LDH). 2) Ένζυμα που ανιχνεύονται κυρίως (αλλά όχι αποκλειστικώς) στον ηπατικό ιστό, όπως είναι η αλανινική αμινοτρανσφεράση (ALT ή SGPT). 3) Ένζυμα που σχεδόν αποκλειστικώς εντοπίζονται στον ηπατικό ιστό, όπως είναι η καρβαμυλτρανσφεράση της ορνιθίνης (OCT) και η αφυδρογονάση της σορβιτόλης (SDH). Τα ένζυμα που περιλαμβάνονται στην τελευταία αυτή κατηγορία είναι πολύ χρήσιμοι δείκτες, όταν μελετώνται χημικές ουσίες των οποίων η δυνατότητα για ηπατοτοξική δράση δεν έχει καθοριστεί με βεβαιότητα. Σε μερικές περιπτώσεις η αύξηση των αμινοτρανσφερασών είναι δυνατό να οφείλεται σε βλάβη εξωηπατικών οργάνων, όπως είναι η καρδιά, οι σκελετικοί μύες ή οι νεφροί. Ωστόσο όταν είναι ταυτοχρόνως αυξημένες οι ALT, OCT και SDH, είναι βέβαιο ότι πρό-

κειται για ηπατοκυτταρική βλάβη.

Η τρίτη κατηγορία περιλαμβάνει τη χολινεστεράση, τα επίπεδα της οποίας δεν ανέρχονται, αλλά αντιθέτως κατέρχονται σε παθήσεις του ήπατος.

Η τέταρτη κατηγορία περιλαμβάνει ένζυμα που δεν περιέχονται στον ηπατικό ιστό, όπως η κρεατινική φωσφοκινάση (CPK) και η **αλδολάση**. Τα επίπεδα των ενζύμων αυτών ανέρχονται μόνο σε βλάβη εξωηπατικών οργάνων και ιστών. Η CPK και η αλδολάση χρησιμοποιούνται για τον αποκλεισμό ηπατοπαθειών σε περιπτώσεις που υπάρχει αύξηση των αμινοτρανσφερασών (κυρίως της SGOT) λόγω εξωηπατικών παθήσεων.

Η AST και η ALT είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι δείκτες ηπατικής βλάβης. Στις περισσότερες περιπτώσεις χρόνιας, αλλά και οξείας ηπατοκυτταρικής βλάβης, υπερέχει η αύξηση της ALT. Εξαιρέση αποτελούν α) Η βλάβη από την αλκοόλη, που χαρακτηρίζεται συχνά από υπεροχή της AST, επειδή η αλκοόλη εκλεκτικά αναστέλλει τη δραστηριότητα της ALT και β) Περιπτώσεις στις οποίες η χρόνια ηπατοπάθεια έχει ήδη οδηγήσει σε εγκατάσταση κίρωσης, οπότε υπερέχει συνήθως η αύξηση της AST. Σε αρκετές περιπτώσεις υποκλινικών διαταραχών, η AST και η ALT παραμένουν σε φυσιολογικά επίπεδα.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΝΩΝ

Με κριτήριο το μηχανισμό δράσεώς τους οι ηπατοτοξίνες ταξινομούνται ως α) “Ενδογενείς” και β) Τύπου ιδιοσυγκρασίας⁵. Οι συχνότερα απαντώμενες είναι οι “ενδογενείς” τοξίνες, επειδή η ηπατοτοξική τους δράση είναι προβλέψιμο χαρακτηριστικό της ουσίας αυτής καθεαυτής και τα περισσότερα άτομα που εκτίθενται θα προσβληθούν, εφόσον η δόση είναι μεγάλη. Αυτό που ισχύει για τις περισσότερες “ενδογενείς” ηπατοτοξίνες (άμεσες ηπατοτοξίνες) είναι ότι η ίδια η ουσία ή οι μεταβολίτες της προκαλούν άμεση βλάβη στο ήπαρ και όχι ότι δρουν εμμέσως μέσω μεταβολικών διεργασιών. Αντιθέτως, λίγες ηπατοτοξίνες, όπως π.χ. το βηρύλλιο, προκαλούν βλάβη τύπου ιδιοσυγκρασίας, με εκδήλωση σποραδικών περιπτώσεων και βαρύτητα ηπατικής βλάβης ανεξάρτητη της δόσης. Η βλάβη στις περιπτώσεις αυτές αποδίδεται σε αντίδραση υπερευαισθησίας ή ανοσιακού τύπου.

Μια άλλη ταξινόμηση διακρίνει τις ηπατοτοξι-

νες σε φυσικές και συνθετικές. Στις φυσικές ηπατοτοξίνες περιλαμβάνονται οι τοξίνες βακτηριδίων, μυκήτων, μανιταριών και φυκιών. Μεταξύ των τοξινών που παράγονται από μύκητες (**αφλατοξίνες**), η φαλλοϊδίνη και η μικροκυστίνη είναι ισχυρές ηπατοτοξίνες, που προσβάλλουν τόσο τους ανθρώπους όσο και τα ζώα⁸. Η αλκοόλη, η οποία σε μεγάλες δόσεις είναι ηπατοτοξική, ανήκει στις φυσικές ηπατοτοξίνες. Στις συνθετικές ηπατοτοξικές ουσίες περιλαμβάνονται φάρμακα, εντομοκτόνα, μέταλλα και χημικές ουσίες, που χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία. Οι συχνότεροι ηπατοτοξικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία περιλαμβάνονται και σχολιάζονται στον **πίνακα 23.1**.

ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΜΕΤΑΛΛΑ ΚΑΙ ΣΥΝΘΕΤΙΚΕΣ ΧΗΜΙΚΕΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΝΕΣ

Χημικές ουσίες με ηπατοτοξική δράση παράγονται ή χρησιμοποιούνται σε πλειάδα επαγγελματικών χώρων ή ενασχολήσεων, όπως φαίνεται στον **πίνακα 23.1**. Έκθεση σε ηπατοτοξικούς παράγοντες είναι επίσης δυνατό να επισυμβεί στο περιβάλλον της κατοικίας από τη μη ορθή χρήση χημικών ουσιών που περιέχονται σε απορρυπαντικά και σε υλικά βαφής.

Η βλάβη που προκαλείται από χημικές ηπατοτοξίνες μπορεί να είναι οξεία, υποξεία ή χρόνια. Ορισμένες ηπατοτοξίνες είναι δυνατό να προκαλέσουν τόσο οξεία όσο και χρόνια ηπατοπάθεια. Οι ιστολογικές βλάβες που προκαλούνται από τις χημικές ηπατοτοξίνες είναι ποικίλες⁹. Η οξεία ηπατική βλάβη χαρακτηρίζεται τόσο από εναπόθεση λίπους (στεάτωση-λιπώδης εκφύλιση) όσο και από νέκρωση ηπατικών κυττάρων. Οι νεκρωτικές αλλοιώσεις είναι δυνατό να αφορούν μικρές ομάδες κυττάρων του ηπατικού λοβίου (εστιακή νέκρωση), ομάδες κυττάρων σε ζώνες του λοβίου [κεντρολοβιακή (γύρω από το κεντρικό φλεβίδιο), περιπυλαία νέκρωση (γύρω από το πυλαίο διάστημα) ή νέκρωση της ενδιάμεσης ζώνης του ηπατικού λοβίου] ή πρακτικώς όλα τα κύτταρα του λοβίου (μαζική ηπατοκυτταρική νέκρωση). Παρά το γεγονός ότι η οξεία βλάβη από χημικές ηπατοτοξίνες είναι δυνατό να προκαλέσει τόσο νεκρωτικές αλλοιώσεις όσο και αλλοιώσεις στεατώσεως, δεν είναι απαραίτητο και οι δύο ιστολο-

γικοί τύποι να εκδηλώνονται σε όλες τις περιπτώσεις. Η χρόνια βλάβη από ηπατοτοξίνες συνήθως εκδηλώνεται με νέκρωση στη μετάπτωση πυλαίου διαστήματος – περιπυλαίας ζώνης και ανάπτυξη γεφυροποιού νεκρώσεως, η οποία χαρακτηρίζεται από σημαντική συσσώρευση κυττάρων χρόνιας φλεγμονής σε συνδυασμό με εκφυλιστικές αλλοιώσεις των ηπατοκυττάρων και σχηματισμό ινωδών διαφραγμάτων, που συνδέουν μεταξύ τους πυλαία διαστήματα ή πυλαία διαστήματα με τις κεντρικές φλέβες του ηπατικού λοβίου¹⁰.

Χολοστατικού τύπου βλάβη

Είναι σημαντική κλινικοεργαστηριακή εκδήλωση χημικής ηπατοτοξικότητας, που έχει ως αποτέλεσμα την έκπτωση ή την πλήρη αναστολή της εκκρίσεως χολής προς το χοληφόρο σύστημα. Επακόλουθο είναι η ενδοηπατική κατακράτηση χολικών αλάτων και της χολερυθρίνης. Κλινικώς το σύνδρομο εκδηλώνεται με ίκτερο. Η οξεία χολοστατική βλάβη από ηπατοτοξίνες είναι σπάνια. Έχει περιγραφεί μετά από έκθεση στη χημική ουσία **διαμινωδιφαινυλομεθάνιο (4,4-methylene dianiline - MDA)**, μια αρωματική αμίνη που χρησιμοποιείται στη βιομηχανία ως ισχυροποιητής ρητινών. Επιδημία χολοστατικού ικτέρου, χωρίς θανάτους, περιγράφηκε στην περιοχή Erping της Αγγλίας (έχει περάσει στη βιβλιογραφία ως “ίκτηρος του Erping”) το 1965 μετά από μόλυνση αλεύρου από **MDA**². Ανάλογες περιπτώσεις περιγράφηκαν σε εργάτες που εκτέθηκαν στο περιβάλλον εργασίας τους στο **MDA**. Στην κλινική συνδρομή αναφέρονται κοιλιακά άλγη, κνησμός, πυρετός και ίκτερος. Οι βιοχημικές διαταραχές αφορούσαν αύξηση της χολερυθρίνης, της αλκαλικής φωσφατάσης και των τρανσαμινασών.

Ένα χρόνια χολοστατικό σύνδρομο περιγράφηκε πιο πρόσφατα, στη δεκαετία του 1980. Είναι γνωστό ως σύνδρομο του ισπανικού τοξικού ελαίου. Προκλήθηκε από την κατανάλωση ελαίου οικιακής χρήσεως, που είχε νοθευτεί με μεγάλες ποσότητες ελαίου από γογγύλια. Προκλήθηκε επιδημία με 350 συνολικά θανάτους. Μόνο ένας θάνατος αποδόθηκε σε ηπατική βλάβη. Η νόσος που προκάλεσε το τοξικό αυτό έλαιο είχε «ιδιάζουσα» πορεία: Αρχικά παρατηρήθηκε πολυσυστηματική προσβολή, με πυρετό, αρθραλγίες, μυαλγίες, εξάνθημα, επιπεφυκίτιδα, κοιλιακά και/ή

θωρακικά άλγη. Στην αρχική αυτή φάση παρατηρήθηκε αύξηση των τρανσαμινασών, της αλκαλικής φωσφατάσης, της γ-GT και της ανοσοσφαιρίνης G. Η πλειονότητα των ασθενών επιβίωσε της αρχικής αυτής προσβολής. Αργότερα (3-18 μήνες μετά την αρχική προσβολή) το ένα τρίτο των ασθενών εμφάνισε σκληρόδεσμα, σύνδρομο Sjogren, αλωπεκία, πνευμονική υπέρταση και αναπνευστική ανεπάρκεια^{4,11}. Στην αψώτερη φάση του συνδρόμου ηπατική προσβολή παρατηρήθηκε στο ένα τέταρτο περίπου των εκτεθέντων ατόμων, κυρίως σε γυναίκες στην τέταρτη δεκαετία της ζωής. Οι βιοχημικές διαταραχές ήταν οι τυπικές του χρόνιου χολοστατικού συνδρόμου, με αύξηση των τρανσαμινασών, της αλκαλικής φωσφατάσης και της χολερυθρίνης, διαταραχές που επέμεναν μέχρι και επί 30 μήνες μετά την έκθεση στην τοξική ουσία. Οι ιστολογικές βλάβες αφορούσαν αλλοιώσεις χρόνιας ηπατίτιδας, με βλάβες των ενδοηπατικών χολαγγείων, στεάτωση και ανάπτυξη ινωδών διαφραγμάτων².

Χολοστατικό σύνδρομο με βαριά πρόγνωση έχει επίσης περιγραφεί μετά από έκθεση σε **πολυχλωρωμένα διφαινύλια (polychlorinated biphenyls, PCBs)**, ενώσεις που χρησιμοποιούνται πλέον αποκλειστικά ως μέσα υγρής μονώσεως σε ηλεκτρικές γεννήτριες και μετασχηματιστές, καθώς και σε πυρηνικούς αντιδραστήρες. Οι υπόλοιπες ευρύτες εφαρμογές αυτών των ενώσεων (Πιν. 23.1) έχουν απαγορευτεί από τη δεκαετία του 1970⁴.

Λιπώδες ήπαρ (στεάτωση του ήπατος)

Χαρακτηρίζεται μορφολογικά από την παρουσία λίπους σε ποσοστό >5% των ηπατοκυττάρων. Η αρχική περιγραφή της ηπατικής στεατώσεως έγινε σε ασθενείς με αλκοολική ηπατοπάθεια. Το σύνδρομο ωστόσο παρατηρείται και σε άλλες περιπτώσεις, όπως συχνά σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη, δυσλιπιδαιμίες ή παχυσαρκία.

Στεάτωση του ήπατος παρατηρείται μετά από έκθεση σε κίτρινο φωσφόρο⁹. Η κίτρινη μορφή του φωσφόρου είναι εξαιρετικά τοξική και μικρές δόσεις (ακόμη και 60 mg) μπορεί να είναι θανατηφόρες. Αντιθέτως η ερυθρά μορφή του φωσφόρου δεν είναι τοξική³. Δηλητηρίαση από φωσφόρο παρατηρείται πολύ σπάνια σήμερα.

Στεάτωση έχει ακόμη προκληθεί μετά από έκθεση σε **τετραχλωροαιθάνιο**, έναν ισχυρό διαλύτη

των λιπών που δεν χρησιμοποιείται πλέον στη βιομηχανία λόγω της σημαντικής ηπατοτοξικότητάς του⁴. Επίσης περιπτώσεις οξείας μαζικής ηπατικής νεκρώσεως και στεατώσεως έχουν περιγραφεί σε οινοπαραγωγούς μετά από έκθεση σε παρασιτοκτόνα που περιείχαν αρσενικό καθώς και σε εργαζομένους στην πολεμική βιομηχανία μετά από έκθεση σε **τρηνιτροτολουόλιο (2,4,6-trinitrotoluene-TNT)**. Ηπατοτοξικότητα από **TNT** παρατηρείται σπανίως σήμερα λόγω των βελτιωμένων συνθηκών επεξεργασίας του προϊόντος και των μέτρων προστασίας που λαμβάνονται γενικώς στην πολεμική βιομηχανία. Στα άτομα που εκτίθενται σε μεγάλες ποσότητες **TNT** η ηπατική βλάβη μπορεί να εκδηλωθεί είτε ως κεραινοβόλος ή ως υποξεία ηπατική ανεπάρκεια με εκδήλωση ασκίτη και πυλαίας υπερτάσεως. Σε μερικούς ασθενείς που επιβιώνουν εγκαθίσταται τελικώς κίρρωση. Αντιθέτως το **τολουόλιο (toluene)**, που χρησιμοποιείται για την παρασκευή κόλλας και χρωμάτων, δε θεωρείται ηπατοτοξικό⁴.

Πιο ήπια στεάτωση, μικροφουσαλιδώδους τύπου, προκαλείται μετά από βραχείας διάρκειας έκθεση σε **διμεθυλοφορμαμίδιο (dimethyl formamide-DMF)**¹².

Η χρόνια έκθεση σε τετραχλωράνθρακα (**carbon tetrachloride**), το **1,1,1-τριχλωροαιθάνιο (1,1,1-trichloroethane)** και το **1,1,2-ισομερές του τριχλωροαιθανίου (TCE)**, προκαλεί ποικίλου βαθμού στεάτωση και ηπατοκυτταρική βλάβη¹³. Το **TCE** είναι ισχυρά ηπατοτοξική ουσία και δε χρησιμοποιείται πλέον στη βιομηχανία⁴. Ο τετραχλωράνθρακας είναι διαλύτης των λιπών και χρησιμοποιείται στον ξηρό καθαρισμό των ρούχων³. Χρησιμοποιείται ακόμη σε πυροσβεστήρες, για το χημικό καθαρισμό και απολύμανση σιτηρών και ως αντιπαρασιτικό^{2,4}. Δηλητηρίαση παρατηρείται συνήθως μετά από εισπνοή ατμών τετραχλωράνθρακα σε κλειστούς χώρους με ανεπαρκή αερισμό, καθώς και μετά από κατανάλωση μολυσμένων τροφίμων (κυρίως σιτηρών) και νερού (από μολυσμένες πηγές).

Στεάτωση του ήπατος προκαλείται επίσης από έκθεση σε μεγάλες δόσεις σεληνίου που περιέχεται σε βιομηχανικά προϊόντα⁴. Το σελήνιο χρησιμοποιείται για την παραγωγή ημιαγωγών, ηλεκτρολογικού εξοπλισμού, γυαλιού, ελαστικών, χάλυβα και λιπαντικών (Πίν. 23.1).

Ηπατοπυλαία σκλήρυνση

Είναι σπάνια μορφή περιπυλαίας ινώσεως που είναι δυνατό να προκαλέσει πυλαία υπέρταση μη κίρρωτικής αιτιολογίας. Το σύνδρομο αυτό έχει συσχετιστεί με έκθεση στο εργασιακό περιβάλλον σε ανόργανες ενώσεις του αρσενικού και σε ενώσεις θορίου⁵, κυρίως όμως σε βινιλοχλωρίδιο (σε εργοστάσια παραγωγής πολυβινιλοχλωριδίου). Το βινιλοχλωρίδιο χρησιμοποιείται για την παρασκευή σπρέι για τα μαλλιά, αντισηπτικών διαλυμάτων, αποσηπτικών, υλικών καθαρισμού και λούστρων. Η παραγωγή πολυβινιλοχλωριδίου από το βινυλοχλωρίδιο προκαλεί διαφυγή περίπου 6% της μονομερούς ενώσεως στο περιβάλλον. Το **πολυβινιλοχλωρίδιο (PVC)** χρησιμοποιείται σε πλειάδα προϊόντων, όπως υλικά συσκευασίας, ρουχισμό, παιχνίδια, έπιπλα και οικοδομικά υλικά. Ο κίνδυνος από την έκθεση στο βινιλοχλωρίδιο είχε αρχικώς θεωρηθεί ότι αφορά μόνο άτομα που εκτίθενται σε εργασιακό περιβάλλον. Αργότερα ωστόσο περιγράφηκαν περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας και σε μη εργαζομένους κατοίκους περιοχών που βρίσκονταν κοντά σε εργοστάσια παραγωγής βινιλοχλωριδίου⁴. Στις ιστολογικές αλλοιώσεις αναφέρεται ότι το βινιλοχλωρίδιο και οι μεταβολίτες του προκαλούν υπερπλασία δύο τύπων κυττάρων: α) Των ηπατοκυττάρων και β) Των μεσεγγυματικών κυττάρων του ενδοθηλίου, των κολποειδών του ήπατος και του σπλήνα. Παρατηρείται διάταση των κολποειδών και προοδευτική ανάπτυξη ινώσεως στα πυλαία διαστήματα, στους περικολποειδικούς χώρους και, σε σπάνιες περιπτώσεις, και σε θέσεις εντός του ηπατικού λοβίου. Αποτέλεσμα είναι αφενός η διόγκωση του σπλήνα και αφετέρου η ανάπτυξη ηπατικής ινώσεως, διαταραχές που και οι δύο συμβάλλουν στην ανάπτυξη πυλαίας υπερτάσεως. Οι κλινικές εκδηλώσεις σχετίζονται κυρίως με την πρόκληση πυλαίας υπερτάσεως (σπληνομεγαλία, ρήξη γαστροοισοφαγικών κίρσων) και όχι με σημεία ηπατικής ανεπάρκειας, επειδή οι ασθενείς συνήθως δεν παρουσιάζουν κίρρωση.

Οξεία ηπατική ανεπάρκεια

Ως οξεία ηπατική ανεπάρκεια ορίζεται η σημαντική έκπτωση της ηπατικής λειτουργίας, που έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε ασθενή που δεν έπασχε από προϋπάρ-

χουσα ηπατική νόσο. Όταν η ηπατική εγκεφαλοπάθεια εκδηλώνεται σε διάστημα 2 έως 3 εβδομάδων από την αρχική εμφάνιση των συμπτωμάτων και των κλινικών ευρημάτων της οξείας ηπατικής βλάβης, χαρακτηρίζεται ως *κεραυνοβόλος*, ενώ όταν εκδηλώνεται από την 5^η μέχρι την 8^η εβδομάδα ορίζεται ως *υποξεία ηπατική ανεπάρκεια*. Στις περισσότερες περιπτώσεις το σύνδρομο της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας προκαλείται από οξείες ιογενείς ηπατίτιδες.

Όσον αφορά την τοξική βλάβη χημικών ηπατοτοξινών, κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια παρατηρήθηκε μετά από έκθεση σε TNT κατά τη διάρκεια του 1^{ου} και 2^{ου} Παγκοσμίου Πολέμου σε εργάτες της πολεμικής βιομηχανίας. Ανάλογο σύνδρομο βαριάς ηπατικής νεκρώσεως είναι δυνατό να προκληθεί από εισπνοή αναθυμιάσεων τετραχλωράνθρακα ή χλωροφορμίου σε κλειστό χώρο. Στα άτομα που επιβιώνουν του αρχικού επεισοδίου, η επαναλαμβανόμενη υποκλινική έκθεση είναι δυνατό να προκαλέσει κίρρωση².

Ύψτερος με σημεία ηπατικής ανεπάρκειας εκδηλωνόταν σε ποσοστό περίπου 10% των εργαζομένων που είχαν εκτεθεί σε TCE επί 30 τουλάχιστον χρόνια. Λόγω της σημαντικής αυτής ηπατοτοξικής δράσεως, το TCE, όπως ήδη αναφέρθηκε, έχει αποσυρθεί από τη βιομηχανική χρήση⁴. Η έκθεση στο **1,1,1 τριχλωροαιθάνιο** πολύ σπάνια οδηγεί σε υποξεία ηπατική νέκρωση⁴. Οξεία ηπατοκυτταρική νέκρωση έχει επίσης περιγραφεί μετά από επαγγελματική έκθεση, σε συνθήκες με ανεπαρκή εξαερισμό, σε ρητίνη επικάλυψης επιφανειών η οποία περιείχε **2-νιτροπροπάνιο**⁴. Αρκετοί από τους εκτεθέντες απεβίωσαν, ενώ και ορισμένοι εργάτες που επιβίωσαν εμφάνιζαν επιμένουσα αύξηση των τρανσαμινασών¹⁴. Βαριά οξεία ηπατοκυτταρική νέκρωση έχει περιγραφεί μετά από έκθεση σε **PCBs**. Αρκετοί από τους ασθενείς που επιβίωσαν ανέπτυξαν στη συνέχεια κίρρωση⁴.

Στο παρελθόν οξεία ηπατική ανεπάρκεια είχε παρατηρηθεί μετά από χρήση ταννικού οξέος. Το ταννικό οξύ χρησιμοποιούνταν στην περιποίηση εγκαυμάτων ή ως υλικό προοσμείξεως για τη βελτίωση των απεικονιστικών ιδιοτήτων του βαρίου. Περιπτώσεις ηπατικής νεκρώσεως είχαν παρατηρηθεί κυρίως σε ασθενείς με φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου⁴ που προφανώς, λόγω του πά-

σχοντος βλεννογόνου, είχαν απορροφήσει σημαντικές ποσότητες της τοξικής ουσίας.

Κίρρωση

Είναι χρόνια (επί του παρόντος θεωρούμενη) μη αναστρέψιμη κατάσταση που χαρακτηρίζεται από κατάργηση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ηπατικού λοβίου, το οποίο αντικαθίσταται από ταινίες ινώδους συνδετικού ιστού, που περιβάλλουν αναγεννητικά οζίδια ηπατοκυττάρων. Παρά το γεγονός ότι κίρρωση παρατηρείται συνήθως σε ασθενείς που πάσχουν από χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες ή καταναλώνουν υπερβολικές ποσότητες αλκοόλης, αύξηση της συχνότητας της κίρρωσεως έχει αναφερθεί επίσης σε ομάδες εργαζομένων σε ναυπηγεία ή σε τυπογράφους που είχαν καθημερινή έκθεση σε ποικιλία οργανικών διαλυτών^{15,16}. Αυξημένη πιθανότητα αναπτύξεως κίρρωσεως έχει επίσης παρατηρηθεί σε εργάτες με ιστορικό εκθέσεως σε εργασιακό περιβάλλον σε **διμεθυλνιτροζαμίνη (DMN)**, **TNT**, **TCE**, πολλά παρασιτοκτόνα και **υδραζίνες**¹⁷.

Κοκκιωματώδης νόσος του ήπατος

Έχει περιγραφεί σε άτομα με εργασιακή έκθεση σε βηρύλλιο και σε χαλκό. Η ηπατοξικότητα από βηρύλλιο έχει ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά, που καθιστούν τη διάκριση από τη σαρκοειδωση αδύνατη. Στα πλαίσια της βηρυλλιώσεως είναι δυνατό να παρατηρηθούν ακόμη κοκκιώματα στο σπλήνα, το μυελό των οστών και τον πνεύμονα. Σε 30 εργάτες οινοποιείων που ανέπτυξαν “πνεύμονα από αναθυμιάσεις οινοποιείου” διαπιστώθηκε επίσης ηπατοπάθεια με σωματία χαλκού στον ηπατικό ιστό. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις περιλάμβαναν αύξηση του αριθμού και διόγκωση των κυττάρων του Kupffer, κοκκιώματα τύπου σαρκοειδώσεως, ίνωση, μικροοζώδη κίρρωση και ηπατικά αγγειοσαρκώματα¹⁸. Στην ίδια ομάδα ασθενών περιγράφηκε επίσης ιδιοπαθής πυλαία υπέρταση¹⁸.

Όψιμη δερματική πορφύρα

Χρόνια διαταραχή του ηπατικού μεταβολισμού της πορφυρίνης είναι δυνατό να παρατηρηθεί σε άτομα που παρουσιάζουν ηπατική βλάβη από βινυλοχλωρίδιο λόγω μακράς εκθέσεως σε εργασιακό περιβάλλον στον τοξικό αυτόν παράγοντα. Η διαταραχή προκαλείται πιθανώς από την αναστολή της δράσης ορισμένων ηπατικών ενζύμων

της βιοσυνθετικής οδού της πορφυρίνης. Ανάλογη διαταραχή έχει επίσης παρατηρηθεί μετά από δηλητηρίαση με **χλωρομεθάνιο (methyl chloride)** σε άτομα που εκτίθενται σε διοξίνες, καθώς και σε εργαζομένους που αναπτύσσουν ηπατική βλάβη από **εξαχλωροβενζόλιο (hexachlorobenzene)** και άλλα είδη **πολυαλογονωμένων αρωματικών υδρογονανθράκων**². Όψιμη δερματική πορφυρία, με χαρακτηριστική κλινική εκδήλωση την εμφάνιση φλυκταινών στα σημεία του δέρματος που εκτίθεται στο φως (λόγω φωτοευαισθησίας των πορφυρινών) παρατηρείται επίσης σχετικώς συχνά μετά από έκθεση σε **τετραχλωροδιβενζοδιοξίνη (TCDD)** σε εργασιακό περιβάλλον σε άτομα με γενετική προδιάθεση (κληρονομούμενη διαταραχή του μεταβολισμού της πορφυρίνης). Τα άτομα αυτά εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα ουροπορφυρινών στα ούρα¹⁹.

Άλλες μορφές ηπατικής βλάβης που οφείλονται σε έκθεση σε χημικές ηπατοτοξίνες

Περιπτώσεις με ανάπτυξη ικτέρου και ήπια αύξηση των τρανσαμινασών έχουν περιγραφεί σε άτομα που εκτέθηκαν σε υψηλές πυκνότητες χρωμίου κατά τη διάρκεια εργασιών επιχρωμώσεως².

Παροδικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων έχουν επίσης αναφερθεί μετά από έκθεση σε **TCDD**. Μέτρια αύξηση της γ-GT παρατηρήθηκε σε ποσοστό 10% του γενικού πληθυσμού μετά από έκρηξη σε εργοστάσιο στο Σεβέζο της Ιταλίας. Επιπλέον εργάτες που είχαν εκτεθεί σε **τετραχλωροφαινόλη (TCP)** ή σε **TCDD** εμφάνιζαν παράταση του χρόνου προθρομβίνης και αύξηση των τρανσαμινασών. Ήδη αναφέρθηκε ότι μερικοί από τους εργαζομένους αυτούς εμφάνισαν όψιμη δερματική πορφυρία. Στην Ιαπωνία και την Ταϊβάν πάνω από 2000 άτομα που κατανάλωσαν ρύζι μολυσμένο με **PCBs** εμφάνισαν διαταραχές της ηπατικής βιοχημείας και σε ορισμένες βαριές περιπτώσεις παρουσίασαν ηπατομεγαλία². Ποικίλες άλλες διαταραχές έχουν επίσης αναφερθεί μετά από επαγγελματική έκθεση σε **PCBs**, με προέχουσα την αύξηση των τρανσαμινασών και της γ-GT και κλινικό εύρημα την ηπατομεγαλία²⁰.

ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΕΣ ΑΠΟ ΦΥΣΙΚΟΥΣ ΤΟΞΙΚΟΥΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η υπερθερμία λόγω αυξημένης θερμοκρασίας του περιβάλλοντος είναι δυνατό να προκαλέσει

οξεία ηπατική βλάβη που χαρακτηρίζεται από: α) Νέκρωση των ηπατοκυττάρων περίξ της κεντρικής φλέβας του ηπατικού λοβίου (κεντρολοβιακή νέκρωση) και β) Χολόσταση²¹. Η έκθεση σε συνολική δόση ιοντίζουσας ακτινοβολίας που ξεπερνά τα 3.000-6.000 rad οδηγεί, μέσα σε 2-6 εβδομάδες, σε εκδήλωση ηπατίτιδας από ακτινοβολία. Τα άτομα που επιβιώνουν παρουσιάζουν αργότερα κίρρωση με προοδευτική ανάπτυξη ινώσεως και εξαφάνιση των κεντρικών φλεβών του ηπατικού λοβίου καθώς και περικεντρική φλεβική συμφύρωση.

Σοβαρού βαθμού βλάβη του ήπατος είναι δυνατό να προκληθεί και από έκθεση σε τοξικές ουσίες του φυσικού περιβάλλοντος που μολύνουν τα συστήματα υδροδοτήσεως. Αύξηση των ηπατικών ενζύμων (κυρίως της γ-GT και της SGPT) παρατηρήθηκε σε πληθυσμούς που κατανάλωσαν νερό που είχε μολυνθεί από το τοξικό φύκος *Microcystis aeruginosa*²². Επίσης επιδημία τοξικής ηπατίτιδας παρατηρήθηκε στην Ινδία το 1974, με αυξημένη θνητότητα σε ανθρώπους και σε ζώα. Η επιδημία αυτή αποδόθηκε σε μόλυνση της τροφής από αφλατοξίνη και άλλες τοξίνες μυκήτων²³.

Ηπατοτοξικότητα είναι επίσης δυνατό να προκληθεί από χημικές ενώσεις που περιέχονται σε προϊόντα φυτικής προελεύσεως, κυρίως τρόφιμα ή φυτά που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή αφεψημάτων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον συγκεντρώνουν η δηλητηρίαση από μανιτάρια και η φλεβοαποφρακτική νόσος του ήπατος που προκαλείται από **αλκαλοειδή της πυρολιζιδίνης**.

Δηλητηρίαση από μανιτάρια

Παρατηρείται μετά από βρώση δηλητηριωδών μανιταριών, κυρίως του είδους *Amanita phalloides*. Δηλητηριάσεις συμβαίνουν σε όλο τον πλανήτη, κυρίως κατά την περίοδο του φθινοπώρου. Η βρώση ενός μανιταριού προκαλεί σοβαρή δηλητηρίαση, ενώ η βρώση τριών μανιταριών (50 g) είναι συνήθως θανατηφόρος, καθώς η δόση της τοξίνης (αματοξίνης) που περιέχεται στην ποσότητα αυτή είναι πολύ υψηλή. Η τοξίνη καταστρέφει τα κύτταρα τριών κυρίως οργάνων που εκτίθενται κατά σειρά σε αυτήν: Του γαστρεντερικού σωλήνα, του ήπατος και των νεφρών (εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο).

Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν τρεις

φάσεις. Στην αρχική φάση, που αρχίζει συνήθως μέσα σε 6 ώρες (πολύ σπάνια μέχρι και 24 ώρες) από τη βρώση τωνμανιταριών, προέχουν συμπτώματα από το γαστρεντερικό σωλήνα (έντονα κολικοειδή κοιλιακά άλγη, έμετοι και διάρροια) που είναι δυνατό να οδηγήσουν σε αφυδάτωση και υποογκαιμία. Ακολουθεί η δεύτερη φάση, διάρκειας 24-36 ωρών, με φαινομενική βελτίωση, καθώς τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό σωλήνα υποχωρούν. Ήδη ωστόσο από τη φάση αυτή είναι δυνατό να ανιχνευθούν βιοχημικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας (αύξηση των τρανσαμινασών). Ακολουθεί η τρίτη φάση, στην οποία προεξάρχουν οι εκδηλώσεις της ηπατικής δυσλειτουργίας (ίκτηρος, αιμορραγική διάθεση, υπογλυκαιμία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, σπασμοί και κώμα). Στη φάση αυτή εκδηλώνεται και νεφρική δυσλειτουργία. Εφόσον εμφανιστεί ηπατική εγκεφαλοπάθεια, η θνητότητα είναι πολύ υψηλή.

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για τις τοξίνες των δηλητηριωδώνμανιταριών. Κύριοι στόχοι της θεραπείας είναι⁴: 1) Η όσο το δυνατόν ταχύτερη απομάκρυνση τωνμανιταριών και των τοξινών τους από το γαστρεντερικό σωλήνα (με πλύσεις στομάχου και καθαρτικά και επίσης χορήγηση από το ρινογαστρικό σωλήνα ενεργοποιημένου άνθρακα, για να παρεμποδισθεί ο εντεροηπατικός κύκλος της τοξίνης). 2) Η διόρθωση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών, της αφυδάτωσης και της αιμορραγικής διαθέσεως. 3) Η όσο το δυνατόν ταχύτερη απομάκρυνση των τοξινών που απορροφήθηκαν με αιμοκάθαρση (τύπου αιμοδιηθήσεως).

Μεταξύ των φαρμακευτικών χειρισμών, που έχουν επιχειρηθεί⁴, ενδιαφέρον παρουσιάζουν: 1) Η ενδοφλέβια χορήγηση μεγάλων δόσεων πενικιλίνης G (≥ 250 mg/Kg/24ωρο) (θεωρείται ότι η πενικιλίνη εκτοπίζει τις αματοξίνες από τις πρωτεΐνες του πλάσματος, με τις οποίες έχουν συνδεθεί, και με τον τρόπο αυτό διευκολύνει τη νεφρική απέκκρισή τους ή ότι παρεμβάλλεται στον εντεροηπατικό κύκλο των αματοξινών). 2) Η χορήγηση μεγάλων δόσεων στεροειδών (δεξαμεθαζόνης 20-40 mg ημερησίως). 3) Η χορήγηση θειοκτικού (αλιποϊκού) οξέος.

Σε ασθενείς στους οποίους τα παραπάνω θεραπευτικά μέτρα αποτυγχάνουν συνιστάται επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος.

Η γενική θνητότητα τα τελευταία χρόνια έχει ελαττωθεί με τους σύγχρονους τρόπους αντιμετώπισης και δεν ξεπερνά το 10-22%⁴. Σε αρκετούς από τους επιζώντες παρατηρείται η ανάπτυξη χρόνιας ηπατίτιδας.

Φλεβοαποφρακτική νόσος του ήπατος

Παρατηρείται μετά από κατανάλωση τροφών που περιέχουν **αλκαλοειδή της πυρολιζιδίνης (Senecio)**. Οι ενώσεις αυτές περιέχονται σε αφεψήματα τσαγιού ή ιδιοσκευάσματα “εναλλακτικής ιατρικής”, φυτικής προελεύσεως, που χρησιμοποιούνται κυρίως σε περιοχές της Τζαμάικα, του Εκουαντόρ, της Ινδίας και του Αφγανιστάν. Σποραδικές περιπτώσεις περιγράφονται και μετά από μόλυνση σιτηρών με **αλκαλοειδή της πυρολιζιδίνης**. Οι τοξικοί μεταβολίτες της **πυρολιζιδίνης** προκαλούν ενδοθηλίτιδα και εκτεταμένες θρομβώσεις των μικρών ενδοηπατικών κλάδων των ηπατικών φλεβών. Η κλινική εικόνα είναι ανάλογη του συνδρόμου Budd-Chiari, με οξεία εγκατάσταση μετακολποειδικής πυλαίας υπερτάσεως που κλινικώς εκδηλώνεται ως ασκίτης, ίκτηρος και σε ορισμένες περιπτώσεις εξελίσσεται σε πλήρη εικόνα ηπατικής ανεπάρκειας. Συχνά η νόσος, που για άγνωστους λόγους προσβάλλει συχνότερα παιδιά, είναι θανατηφόρος στην οξεία φάση. Σε άλλες περιπτώσεις οδηγεί στην εγκατάσταση κίρρωσεως. Τα τελευταία χρόνια φλεβοαποφρακτική νόσος του ήπατος παρατηρείται συχνά μετά από χημειοθεραπεία σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού.

ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Έχουν περιγραφεί δύο τύποι κακοήθων όγκων του ήπατος, που σχετίζονται με έκθεση, στο επαγγελματικό ή στο γενικότερο φυσικό περιβάλλον, σε ηπατοτοξικούς παράγοντες: ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) και το ηπατικό αγγειοσάρκωμα (ΗΑΣ).

Το ΗΑΣ, που αναφέρεται επίσης στη βιβλιογραφία με τον όρο ενδοθηλιακό σάρκωμα του ήπατος, παρατηρείται σπανίως σε ανθρώπους και η ανάπτυξή του σχετίζεται με χρόνια έκθεση σε βινιλοχλωρίδιο, αρσενικό, αναβολικά, στεροειδή καθώς και στο Thorotrast, έναν απαρχαιωμένο ραδιενεργό απεικονιστικό παράγοντα που περιείχε κολλοειδές διοξείδιο του θορίου, μιας ουσίας με δυνατότητα εκπομπής α-ακτινοβολίας. Αρκε-

τές από τις περιγραφείσες περιπτώσεις ΗΑΣ αφορούσαν εργάτες που εκτέθηκαν σε βινυλοχλωρίδιο επί πολλά χρόνια σε εργοστασιακό περιβάλλον. Το ΗΑΣ διαγνώστηκε επίσης σε εργάτες οινοποιίας, που εκτέθηκαν σε ενώσεις αρσενικού, περιλαμβανομένου και του διαλύματος Fowler (1% τριοξείδιο του αρσενικού, που είχε χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της ψωρίασεως) ή χαλκού που χρησιμοποιήθηκε ως παρασιτοκτόνο. Επιπλέον υπήρξαν αρκετές περιπτώσεις στις οποίες για την εμφάνιση του ΗΑΣ ενοχοποιήθηκε η μακροχρόνια κατανάλωση νερού από πηγάδια με υψηλή περιεκτικότητα αρσενικού²⁴.

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος είναι μια από τις συχνότερες αιτίες θανάτου από καρκίνο στην Ασία και την Αφρική. Στην Κίνα ο ΗΚΚ είναι η τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο. Ευθύνεται για τουλάχιστον 150.000 θανάτους ετησίως, με επίπτωση σε ορισμένες περιοχές της χώρας αυτής έως και 100 περιπτώσεις ανά 100.000 κατοίκους ανά έτος. Αντιθέτως η συχνότητα του όγκου είναι πολύ μικρότερη στις χώρες της Δύσεως, μολονότι η επίπτωσή του είναι σαφές ότι και εκεί αυξάνεται. Σε πρόσφατες μελέτες αναφέρεται ότι η ετήσια επίπτωση στις ΗΠΑ σχεδόν διπλασιάστηκε τις τελευταίες τρεις δεκαετίες (από 1,4 ανά 100.000 πληθυσμού τη δεκαετία του 1970 σε 2,4 τη δεκαετία του 1990), με παράλληλη αύξηση της θνητότητας²⁵.

Στις περισσότερες δυτικές χώρες η υπερβολική κατανάλωση αλκοόλης, η χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (Hepatitis B virus - HBV) ή/και τον ιό της ηπατίτιδας C (Hepatitis C Virus - HCV) και πιθανώς η έκθεση σε χλωριωμένους υδρογονάνθρακες εκτιμάται ότι ευθύνονται μέχρι και για το 75% των περιπτώσεων ΗΚΚ. Επιπλέον αύξηση του κινδύνου πιστεύεται ότι προκαλείται από το κάπνισμα και τη χρήση αναβολικών στεροειδών⁹. Η μακροχρόνια χρήση αντισυλληπτικών δισκίων αυξάνει (στο τριπλάσιο περίπου) τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ, τουλάχιστον σε χώρες χαμηλής ενδημικότητας χρόνιων ιογενών ηπατίτιδων και θεωρείται ότι ευθύνεται για ανάπτυξη ΗΚΚ μόνο σε περιπτώσεις που ο όγκος αναπτύσσεται επί υγιούς (και όχι κίρρωτικού) ήπατος²⁶.

Σε ορισμένες περιοχές των ΗΠΑ αύξηση της θνητότητας από ΗΚΚ παρατηρήθηκε σε ομάδες εργαζομένων σε διυλιστήρια πετρελαίου, σε απο-

χετευτικά δίκτυα, σε εργοστάσια υφαντουργίας αλλά και στη βιομηχανία επεξεργασίας κρέατος². Αυξημένος κίνδυνος αναφέρθηκε επίσης σε εργαζομένους στη χημική και πετροχημική βιομηχανία²⁷, σε εργαζομένους που εκτέθηκαν στο περιβάλλον εργασίας τους σε PCBs⁴, σε εργάτες οδοποιίας, βιομηχανίας αυτοκινήτων και πλαστικών, καθώς και σε εργαζομένους σε σταθμούς πώλησης καυσίμων ή σε εργαζομένους στην παραγωγή αναισθητικών ουσιών². Αξίζει ωστόσο να επισημανθεί ότι σε πολλές από τις μελέτες στις οποίες συσχετίστηκαν όλοι αυτοί οι παράγοντες με την ανάπτυξη ΗΚΚ δεν εκτιμήθηκε η πιθανή συνέργεια από άλλους καλά τεκμηριωμένους παράγοντες κινδύνου, όπως είναι η κατανάλωση αλκοόλης και η χρόνια HBV ή/και HCV λοίμωξη.

Σε αντίθεση με τις χώρες της Δύσεως, οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΗΚΚ στην Αφρική και την Ασία είναι η χρόνια λοίμωξη από ιογενείς ηπατίτιδες και η έκθεση σε αφλατοξίνες²⁸. Οι αφλατοξίνες είναι τοξίνες που παράγονται από τους μύκητες *Aspergillus flavus* και *Aspergillus parasiticus*. Ανήκουν στη χημική ομάδα των κουμαρινών και η αρχική αναγνώριση των τοξικών ιδιοτήτων τους έγινε μετά από επιδημία αιμορραγικής ηπατικής νεκρώσεως σε πουλερικά που είχαν σιτιστεί με πολύ φιστικιού μολυσμένου με *Aspergillus flavus*. Με κριτήριο τη χημική τους δομή, διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, την αφλατοξίνη Β (AFB) και την αφλατοξίνη G (AFG).

Η AFB₁, η οποία διαθέτει την ισχυρότερη ηπατοτοξική και ηπατοκαρκινογόνο δράση από όλες τις αφλατοξίνες, είναι η συχνότερα ενοχοποιούμενη αφλατοξίνη για επιμολύνσεις τροφίμων⁴. Θεωρείται 1000 φορές ισχυρότερη από όλους τους υπόλοιπους παράγοντες με καρκινογόνο δράση που έχουν απομονωθεί μέχρι σήμερα. Η καρκινογόνος δράση της εκδηλώνεται κυρίως στο ήπαρ, έχει ωστόσο ενοχοποιηθεί και για νεοπλασμάτα άλλων οργάνων (νεφρών). Από τη Διεθνή Επιτροπή Έρευνας για τον Καρκίνο η AFB₁ ταξινομείται στην κατηγορία Ι των καρκινογόνων ουσιών για τον άνθρωπο. Σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχει παρατηρηθεί σαφής συσχέτιση της περιεκτικότητας των τροφών σε αφλατοξίνες με την ανάπτυξη ΗΚΚ²⁹. Συνθήκες που ευνοούν την ανάπτυξη του μύκητα και την πα-

ραγωγή αφλατοξίνης είναι το θερμό και υγρό περιβάλλον⁴ και για το λόγο αυτό οι επιμολύνσεις τροφίμων είναι συχνότερες σε τροπικά και υποτροπικά κλίματα. Σε χώρες της Δύσεως αυξημένος κίνδυνος αναπτύξεως αφλατοξινών υπάρχει για τους ξηρούς καρπούς που διατηρούνται για μεγάλο χρονικό διάστημα σε υγρό και θερμό περιβάλλον. Η αύξηση της επιπτώσεως ΗΚΚ αποδίδεται στην πρόκληση μεταλλάξεων στο γονίδιο p53. Το γονίδιο αυτό ασκεί κατασταλτική δράση στην εμφάνιση καρκίνου στον άνθρωπο και η αδρανοποίησή του θεωρείται ότι διευκολύνει την επιβίωση νεοπλασματικών κυττάρων. Ο κίνδυνος αναπτύξεως ΗΚΚ από αφλατοξίνες είναι μεγαλύτερος στο άνδρες⁴. Αυξάνεται επίσης σε άτομα με χρόνια HIV λοίμωξη, καθώς παρατηρείται συνεργική δράση των δύο αυτών παραγόντων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Rappaport AM, Wanless IR. Physioanatomic considerations. In: Schiff L, Schiff ER, eds. Diseases of the liver vol 1, 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993, 1-41.
- Wang J-S, Groopman JD. Toxic liver disorders. In: Rom WN, ed. Environmental and Occupational Medicine, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven 1998, 831-41.
- Νικόπουλος Α. Ηπατοτοξικότητα από βιομηχανικά παράγωγα και δηλητήρια. Εις: Σιγλετίδης Λ, εκδ. Ιατρική της Εργασίας. Θεσσαλονίκη: University Studio Press 1999, 149-52.
- Gitlin N. Clinical aspects of liver disease caused by industrial and environmental toxins. In: Zakim D, Boyer TD, eds. Hepatology. A textbook of liver disease, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders 1996, 1018-50.
- Redlich C, Brodtkin CA. Gastrointestinal disorders: liver diseases, In: Rosenstock L, Cullen MR, eds. Textbook of clinical occupational and environmental medicine. Philadelphia: WB Saunders, 1994, 423-36.
- Zimmerman HJ, Maddrey WC. Toxic and drug-induced hepatitis. In: Schiff L, Schiff ER, eds. Diseases of the liver, vol. 1, 7th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1993, 707-83.
- Plaa GL, Charbonneau M. Detection and evaluation of chemically induced liver injury. In: Hayes AW, ed. Principles and methods of toxicology, 3rd ed. New York: Raven Press, 1944, 839-70.
- Reddy CS, Hayes AW. Food-borne toxicants. In: Hayes AW, ed. Principles and methods of toxicology, 3rd ed. New York: Raven Press, 1994, 317-60.
- Plaa GL. Toxic responses of the liver. In: Amdur MO, Klaassen CD, Doull J, eds. Toxicology: the basic science of poisons. New York: Pergamon Press, 1991, 334-53.
- Crawford JM. The liver and the biliary tract. In: Cotran RS, Kumar V, Robbins SL, eds. Robbins pathologic basis of disease, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994, 831-96.
- Velicia R, Sanz C, Martinez-Barredo F, Sanchez-Tapias JM, Bruguera M, Rodes J. Hepatic disease in the Spanish toxic oil syndrome. J Hepatol 1986, 3: 59-65.
- Fleming LE, Shalat SL, Redlich CA. Liver injury in workers exposed to ethylformamide. Scand J Work Environ Health 1990, 16: 289-92.
- Snyder R, Andrews LS. Toxic effects of solvents and vapors. In: Klaassen CD, ed. Casarett and Doull's Toxicology: the basic science of poisons, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 1996, 737-71.
- Harrison R, Letz G, Pasternak G, Blanc P. Fulminant hepatic failure after occupational exposure to 2-nitropropane. Ann Intern Med 1987, 107: 466-8.
- Chiaz L, Ference LD, Wolf PH. Mortality among automobile assembly workers. J Occup Med 1980, 22: 520-6.
- Paganini-Hill A, Glazer E, Henderson BE, Ross RK. Cause-specific mortality among newspaper web pressmen. J Occup Med 1980, 22: 542-4.
- Dossing M, Skinhoj P. Occupational liver injury. Int Arch Environ Health 1985, 56:1-21.
- Pimentel JC, Menezes AP. Liver diseases in vineyard sprayers. Gastroenterology 1977, 72: 275-83.
- Webb KB, Ayres SM, Miles J, Evans RG. The diagnosis of dioxin-associated illness. Am J Prev Med 1986, 2: 103-8.
- Maroni M, Colombi A, Arbusti G, Cantoni S, Foa V. Occupational exposure to PCBs in electrical workers. II. Health effects. Br J Ind Med 1981, 38: 55-60.
- Bianchi L, Ohnacker H, Beck K, Zimmerli-Ning M. Liver damage in heatstroke and its regression. Hum Pathol 1972, 3: 237-48.
- Falconer IR, Beresford AM, Runnegar MTC. Evidence of liver damage by toxin from a bloom of the blue-green alga, *Microcystis aeruginosa*. Med J Aust 1983, 1: 511-4.

23. Krishnamachari KAVR, Bhat RV, Nagarajan V, Tilak TBG. Hepatitis due to aflatoxicosis. *Lancet* 1975, 1: 1061-3.
24. Zaldivar R, Prunes L, Ghai GL. Arsenic dose in patients with cutaneous carcinoma and hepatic haemangioendothelioma after environmental and occupational exposure. *Arch Toxicol* 1981, 47:154.
25. El-Serag HB, Mason AC. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1999, 340: 745-50.
26. Ακριβιάδης Ε. Μεταβολές στην επιδημιολογία των παθήσεων του ήπατος. Εις: Τόμο Ομιλιών – Στρογγυλών Τραπεζών, 20ο Πανελλήνιο Γαστρεντερολογικό Συνέδριο. Ελληνική Γαστρεντερολογική Εταιρεία 2000, 131-46.
27. Hoover R, Fraumeni JF. Cancer mortality in the US counties with chemical industries. *Environ Res* 1975, 9: 196-207.
28. Harris CC, Sun T-T. Multifactorial etiology of human liver cancer. *Carcinogenesis* 1984, 5: 697-701.
29. Groopman JD, Wang J-S, Scholl P. Molecular biomarkers for aflatoxins: from adducts to gene mutations to human liver cancer. *Can J Physiol Pharmacol* 1996, 74: 203-9.

