

III. ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Οξεία στεατοηπατίτις, επί εδάφους ακραίας μεταβολικής απορρύθμισης, ως πρώτη εκδήλωση Μη-Αλκοολικής Λιπώδους Νόσου του Ήπατος.

Γ. Κρανιδιώτης, Α. Αγγελίδη, Ε. Σεβδαλής, Α. Τέλιος, Α. Γκουγκούτση,
Α. Μελιδώνης

Α' Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο «Τζάνειο», Πειραιάς

(Επιστημονικά Χρονικά 2013;18(1):41-45)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) είναι μια βραδέως εξελισσόμενη χρόνια νόσος, χαρακτηριζόμενη από ήπια ασυμπτωματική αύξηση των τρανσαμινασών. Θεωρείται η ηπατική έκφραση του μεταβολικού συνδρόμου και παρουσιάζει υψηλό επιπολασμό σε παχύσαρκα, δυσλιπιδαιμικά ή διαβητικά άτομα. Περιγράφουμε την περίπτωση ενός ασθενούς που εμφάνισε μία οξεία μορφή μη-αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, ως πρώτη εκδήλωση ΜΑΛΝΗ, σε έδαφος παρόξυνσης προϋπαρχουσών μεταβολικών διαταραχών από έναν εξαιρετικά ανθυγιεινό τρόπο ζωής. Άνδρας, 50ετών, παχύσαρκος, διαβητικός, προσήλθε λόγω ικτέρου και κακουχίας, από εβδομάδος. Ο εργαστηριακός έλεγχος απεκάλυψε αυξημένα επίπεδα τρανσαμινασών (AST=474U/L, ALT=647U/L), χολερυθρίνης (10mg/dL), γ-GT (>1543U/L), αλκαλικής φωσφατάσης (409U/L), ολικής χοληστερόλης (>705mg/dL), τριγλυκεριδίων (>1420mg/dL), και γλυκόζης (431mg/dL). Λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό, τη φυσική εξέταση, τα εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα, καταλήξαμε, εξ αποκλεισμού, στη διάγνωση της οξείας μη-αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Ο ασθενής ετέθη σε υποθερμιδική δίαιτα, ελεύθερη λιπών και υδατανθράκων, σε συνδυασμό με ινσουλινοθεραπεία. Εντός των επομένων 10 ημερών, σημειώθηκε ταχεία, εντυπωσιακή καλύτερευση της κλινικής και εργαστηριακής εικόνας του ασθενούς. Κατά τον επανέλεγχο, μετά έξη εβδομάδες, ο ασθενής είχε απολέσει 20 κιλά, ενώ διαπιστώθηκε πλήρης ύφεση των σημείων και συμπτωμάτων του, και περαιτέρω θεαματική βελτίωση των εργαστηριακών ευρημάτων: AST=22U/L, ALT=27U/L, χολερυθρίνη=0.6mg/dL, ολική χοληστερόλη=213mg/dL, τριγλυκερίδια=275mg/dL, γλυκόζη=143mg/dL..

Λέξεις ευρετηρίου: Μη-Αλκοολική Λιπώδης Νόσος του Ήπατος, Παχυσαρκία, Σακχαρώδης Διαβήτης.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μη-αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (ΜΑΛΝΗ) περιγράφηκε, για πρώτη φορά, από τον Ludwig, το 1980 [1]. Αποτελεί μια παθολογοανατομική οντότητα με ευρύ ιστολογικό φάσμα, εκτεινόμενο, από την απλή στεάτωση και τη στεατοηπατίτιδα, ως την προχωρημένη ίνωση και την κίρρωση [2]. Στην απλή στεάτωση, παρατηρείται συσσώρευση σταγονιδίων λίπους (τριγλυκεριδίων) σε $\geq 5\%$ των ηπατοκυττάρων, χωρίς, όμως, σημεία φλεγμονής ή ίνωσης, ενώ, στη στεατοηπατίτιδα, η στεάτωση συνοδεύεται από φλεγμονή και ηπατοκυτταρική βλάβη (ballooning), με ή χωρίς ίνωση [3]. Η νόσος εμφανίζει όμοια ιστολογική εικόνα με την αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Επομένως, εξ ορισμού, αφορά σε

άτομα δίχως ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ [άνδρες: ≤ 2 ποτά/d (140 gr αιθανόλης/w), γυναίκες: ≤ 1 ποτό/d (70 gr αιθανόλης/w)] [4].

Στην παθογένεση της ΜΑΛΝΗ, κομβικό ρόλο διαδραματίζουν η ινσουλινοαντίσταση και η υπερινσουλιναίμια [5]. Παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση ΜΑΛΝΗ συνιστούν η παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η δυσλιπιδαιμία, το μεταβολικό σύνδρομο, και η αποφρακτική άπνοια του ύπνου. Μάλιστα, η ΜΑΛΝΗ θεωρείται ως η ηπατική έκφραση του μεταβολικού συνδρόμου [6].

Ο επιπολασμός της νόσου στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται στο 20-40% [7], αλλά σε ειδικές ομάδες, όπως οι παχύσαρκοι, οι δυσλι-

πιθαιμικοί και οι διαβητικοί, φθάνει το 80-90% [8, 9]. Η φυσική της ιστορία είναι περίπου η εξής: σε παρακολούθηση 10 ετών, 10% των ατόμων με απλή στεάτωση μεταπίπτουν σε στεατοηπατίτιδα, 10% των ασθενών με στεατοηπατίτιδα αναπτύσσουν κίρρωση, και 10% των κίρρωτικών εμφανίζουν ηπατοκυτταρικό καρκίνο [10]. Όμως, η κυρία αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΜΑΛΝΗ δεν είναι η ηπατική, αλλά η καρδιαγγειακή νόσος. Πράγματι, η ΜΑΛΝΗ αποτελεί δείκτη (marker) και, πιθανόν, ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο [11]. Εν κατακλείδι, με τον έναν ή τον άλλον τρόπο, αυτή η μέχρι πρότινος θεωρούμενη ως καλοήγησ κατάσταση συνδέεται με 56% αύξησ η της ολικής θνησιμότητας: ειδικότερα δε η μη-αλκοολική στεατοηπατίτις με 86% [12].

Οι ασθενείς με ΜΑΛΝΗ είναι, ως επί το πλείστον, ασυμπτωματικοί. Ενίοτε, παραπονούνται για κακουχία και ασαφές άλγος ή αίσθημα βάρους στο δεξιό υποχόνδριο, ενώ δυνατόν να ψηλαφάται ηπατομεγαλία [13]. Το κύριο βιοχημικό εύρημα είναι η ήπια έως μέτρια ($\times 2-3$ φορές) αύξηση των τρανσαμινασών, με λόγο AST/ALT < 1. Παρά ταύτα, τα ηπατικά ένζυμα μπορεί να είναι φυσιολογικά, ακόμη και σε προχωρημένη νόσο [14]. Το υπερηχογράφημα αναδεικνύει διάχυτη υπερηχογένεια του ήπατος και η αξονική τομογραφία διογκωμένο και υπόπυκνο ήπαρ [15].

Η ΜΑΛΝΗ είναι, κατά κανόνα, μία χρόνια, βραδέως εξελισσόμενη νόσος. Περιγράφουμε μία σπάνια περίπτωση εκδήλωσης οξείας μορφής μη-αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, επί εδάφους ακραίας μεταβολικής απορύθμισης, λόγω ανθυγιεινής διατροφής.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗΣ

Ανδρας 50 ετών εισήλθε στην κλινική μας λόγω ικτέρου, καταβολής δυνάμεων και κακουχίας, από εβδομάδος. Ο ασθενής ήταν παχύσαρκος, βαθμού II κατά τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Δείκτης Μάζας Σώματος = 37 kg/m²), με έκδηλη σπλαγχνική παχυσαρκία (περίμετρος μέσης = 136 cm). Εκ της αντικειμενικής εξέτασεως, διεπιστώθη ηπατομεγαλία (ανώδυνο, μαλακό ήπαρ, με ομαλό χείλος, ψηλαφητό 5 cm κάτωθεν του κατωτέρου δεξιού πλευρικού τόξου). Η αρτηριακή πίεση ήταν 160/90 mmHg, η καρδιακή συχνότητα 107 σφύξεις / λεπτό, και η θερμοκρασία σώματος στη μασχάλη 36,7°C. Στο ατομικό αναμνηστικό, αναφέρονταν: σακχαρώδης διαβήτης, διαγνωσθείς προ 7 ετών, στεφανιαία νόσος δύο αγγείων (αγγειοπλαστική προ 7 μηνών), και ένα επεισόδιο οξείας παγκρεατίτιδας προ 4 ετών. Από το κληρονομικό ιστορικό, υπογραμμίζεται ο καρκίνος του στομάχου, ως αιτία θανάτου του πατέρα του. Όσον αφορά στο κοινωνικό ιστορικό, ο ασθενής κατοικούσε στο Αιγάλεω και ήταν περιπτερούχος. Ήταν άγαμος και συζούσε με τους γονείς και τον αδελφό του. Σχετικά με τις έξεις και τον τρόπο ζωής του, επισημαίνεται ένα εξαιρετικά διαταραγμένο πρότυπο διατροφής, χαρακτηριζόμενο από

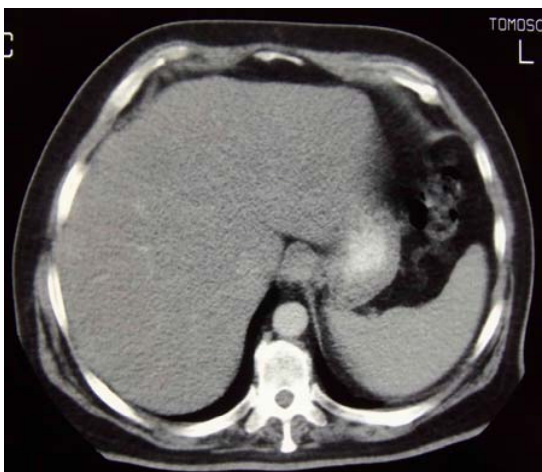
υψηλότετη θερμιδική πρόσληψη (εκτιμώμενη ποσότητα 8000 kcal ημερησίως), επαγομένη, κυρίως, από την υπερβολική κατανάλωση κεκορεσμένων ζωικών λιπών και απλών υδατανθράκων, συνδυαζόμενο με καθιστική ζωή και απουσία φυσικής άσκησης. Επιπροσθέτως, ο ασθενής ήταν βαρύς καπνιστής (115 πακέτα - έτη), αλλά ανέφερε μικρή μόνον κατανάλωση αιθυλικής αλκοόλης, στα πλαίσια κοινωνικών εκδηλώσεων (<100 gr/εβδομάδα). Δεν ανέφερε χρήση ενδοφλεβίως χορηγουμένων ψυχοτρόπων ουσιών, κατανάλωση μανιταριών ή φυτικών αλκαλοειδών ή έκθεση σε τοξίνες. Η φαρμακευτική του αγωγή περιελάμβανε: ασπιρίνη 100mg qd, νεμπιβολόλη 5mg qd, εναλαπρίλη 5mg bid, μετφορμίνη 850mg bid, βιλνταγλιπτίνη 50mg bid, και EPA (εικοσιπεντανοϊκό οξύ) / DHA (δεκαεξανοϊκό οξύ) 340/230mg tid.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο, ανευρέθησαν οι παρακάτω παθολογικές τιμές: Ht=39%, Hb=13g/dl, MCV=84fl, AST=474 U/L, ALT=647 U/L, γ-GT>1453 U/L, ALP=409 U/L, LDH=512 U/L, Νάτριο=112 meq/L, γλυκόζη=431 mg/dL, ολική χοληστερόλη >705 mg/dL, HDL=26 mg/dL, τριγλυκερίδια >1420 mg/dL, HbA1C=11,1%, ολική χολερυθρίνη =10 mg/dL, άμεση χολερυθρίνη =6,6 mg/dL, TKE=103 mm την 1η ώρα, C - αντιδρώσα πρωτεΐνη =43 mg/L, CA 19-9>1200 U/mL. Η γενική ούρων έδειξε έντονη γλυκοζουρία και χολερυθρινουρία. Οι χρόνοι πήξεως ήταν φυσιολογικοί (INR=0,9, aPTT=28sec).

Ο ορολογικός έλεγχος για τους ιούς των ηπατιτίδων A, B, C, καθώς και για άλλους ηπατοτρόπους ιούς (CMV, EBV), ήταν αρνητικός, ενώ δεν ανιχνεύθηκε η ύπαρξη αυτο-αντισωμάτων (ANA, ASMA, LKM-1, AMA, ANCA). Η ηπατοτοξικότητα από βότανα, συμπληρώματα διατροφής ή φαρμακευτικά σκευάσματα αποκλείσθηκε, βάσει του ληφθέντος ιστορικού και της κλίμακας Naranjo [16].

Το υπερηχογράφημα κοιλίας ανέδειξε: α) ήπαρ με οριακά αυξημένες διαστάσεις (επιμήκης διάμετρος δεξιού λοβού: 17,5 cm), αυξημένη ηχογένεια, ως επί λιπώδους διηθήσεως, και ήπια αδροποίηση της ηχοδομής, β) κυστικόμορφο σχηματισμό στο πάγκρεας, και γ) αυξημένη επιμήκη διάμετρο του σπληνός (περίπου 15,5 cm). Στην αξονική τομογραφία, απεικονίσθηκαν: α) λιπώδης εκφύλιση του ήπατος (Εικόνα 1), και β) διόγκωση του παγκρέατος, με παρουσία ψευδοκύστης διαμέτρου 5 cm (Εικόνα 2).

Λαμβάνοντας υπόψη το ιστορικό, την αντικειμενική εξέταση, και τα ανωτέρω εκτεθέντα εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα, καταλήξαμε στις εξής κλινικές διαγνώσεις: α) υπερλιπιδαιμία τύπου IV κατά Fredrickson [17] (οικογενής υπερτριγλυκεριδαιμία), παροξυνθείσα από την ανθυγιεινή διατροφή και τη συνακόλουθο μεταβολική απορύθμιση, β) οξεία μορφή μη - αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Επιπλέον, ο ασθενής πληρούσε τα κριτήρια του μεταβολικού συνδρόμου κατά NCEP - ATP III [18] και κατά IDF [19].



Εικόνα 1: Διογκωμένο και υπόπυκνο, σε σύγκριση με τον σπλήνα, ήπαρ.



Εικόνα 2: Ψευδοκύστη παγκρέατος.

Ο ασθενής ετέθη: α) σε ολιγοθερμιδική διαίτα, με πλήρη αποκλεισμό των υδατανθράκων και των λιπών, και αμιγή πρόσληψη πρωτεΐνης υψηλής ποιότητας (στήθος κοτόπουλου), β) σε ισοφανική ινσουλίνη (40 – 30 iu), και γ) σε ω-3 λιπαρά οξέα (EPA/DHA 920/760 mg bid). Δέκα ημέρες αργότερα, ο ασθενής παρουσίαζε εντυπωσιακή κλινική και εργαστηριακή βελτίωση (Πίνακας 1), και εξήλθε από το νοσοκομείο. Του εδόθησαν οι ακόλουθες οδηγίες: συνέχιση της φαρμακευτικής αγωγής που ελάμβανε κατά τη νοσηλεία του, μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων, κατανάλωση άφθονων λαχανικών και φρούτων, πλούσιων σε φυτικές ίνες και συμπλόκους υδατάνθρακες με χαμηλό γλυκαιμικό δείκτη, αποφυγή κεκορεσμένων λιπών και απλών υδατανθράκων, αύξηση της σωματικής δραστηριότητας, διακοπή του καπνίσματος, και ολοτελής αποχή από το οινόπνευμα. 1,5 μήνα αργότερα, ο ασθενής εκλήθη για επανεκτίμηση. Έχοντας εφαρμόσει αυστηρά τις υγιεινοδιαιτητικές οδηγίες, είχε απολέσει 20 κιλά σωματικού βάρους. Στον εργαστηριακό επανέλεγχο, σημειωνόταν περαιτέρω θεαματική πρόοδος (Πίνακας 1). Του συνεστήθησαν: συνέχιση της υγιεινοδιαιτητικής αγωγής, και μείωση της δόσεως της ισοφανικής ινσουλίνης κατά 20% (32 - 24 iu). Ακόμη, ετέθη σε θεραπεία με ασπιρίνη 100 mg qd, μετορμίνη 850 mg bid, πιογλιταζόνη 30 mg qd, ατορβαστατίνη 20 mg qd, και EPA/DHA 920/760mg bid.

Πίνακας 1: Μεταβολές των εργαστηριακών τιμών του ασθενούς			
Εξέταση	Είσοδος	Μετά 10 ημέρες	Μετά 1,5 μήνα*
Τριγλυκερίδια	>1420 mg/dl	478 mg/dl	275 mg/dl
Χοληστερόλη	>705 mg/dl	669 mg/dl	213 mg/dl
Χολερυθρίνη	10 mg/dl	2,5 mg/dl	0,6 mg/dl
AST	474 u/l	89 u/l	22 u/l
ALT	647 u/l	165 u/l	27 u/l
CRP	43 mg/l	8 mg/l	2,7 mg/l
CA 19-9	>1200 u/ml	390 u/ml	<37 u/ml
HbA1C	11,1%	-	6,7%

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η δυσανάλογα μεγάλη, σε σχέση με την αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, τρανσαμινασαιμία, σε συνδυασμό με τα ευρήματα των απεικονιστικών εξετάσεων, έστρεψαν εξ αρχής τη διαγνωστική σκέψη προς την κατεύθυνση της οξείας ηπατίτιδας, ως αιτίας του ικτέρου [20]. Επί τη βάση του ιστορικού, και του ορολογικού και ανοσολογικού ελέγχου, αποκλείστηκαν οι ηπατίτιδες ιογενούς, αυτοανόσου, φαρμακευτικής ή τοξικής αρχής. Τα ευρήματα του υπερηχογραφήματος και της αξονικής τομογραφίας κοιλίας ήταν συμβατά με ΜΑΛΝΗ. Εξ αποκλεισμού, λοιπόν, υποθέσαμε ότι βρισκόμασταν ενώπιον μιας οξείας μορφής μη-αλκοολικής στεατοηπατίτιδας, επί εδάφους ακραίας μεταβολικής απορύθμισης, λόγω της προηγηθείσας εξαιρετικά ανθυγιεινής διατροφής. Η θεαματική κλινικο-εργαστηριακή ανταπόκριση του ασθενούς στη δίαιτα και την ινσουλινοθεραπεία επιβεβαίωσε την υπόθεσή μας και κατέστησε περιττή, αναφορικά με τον περαιτέρω χειρισμό του ασθενούς, και, ενδεχομένως, ανήθικη, δεδομένων των κινδύνων που συνεπάγεται, τη διενέργεια βιοψίας ήπατος, προς επισφράγιση της διαγνώσεως. Άλλωστε, σύμφωνα με τις τελευταίες οδηγίες [21], η βιοψία ήπατος παραμένει μεν ο χρυσός κανόνας για την ιστολογική διάγνωση και σταδιοποίηση της ΜΑΛΝΗ, ωστόσο, λαμβανομένων υπόψη, αφενός, του οικονομικού της κόστους, αφετέρου, της νοσηρότητας και θνητότητας που εμπειρικλείει, πρέπει να διενεργείται μόνο σε ασθενείς που αναμένεται να ωφεληθούν περισσότερο, από διαγνωστικής, θεραπευτικής και προγνωστικής πλευράς.

Σποραδικές περιπτώσεις οξείας μη-αλκοολικής στεατοηπατίτιδας έχουν αναφερθεί, οι οποίες σχετίζονται με τη λήψη πρεδνιζολόνης [22-24]. Επίσης, έχουν περιγραφεί ολιγάριθμα περιστατικά οξείας παρόξυνσης διαλανθάνουσας χρόνιας μη-αλκοολικής στεατοηπατίτιδας. Επρόκειτο για παχύσαρκες γυναίκες, με ήδη εγκατεστημένη κίρρωση, όπως απεδείχθη ιστολογικώς, οι οποίες εξεδήλωσαν υποξεία (εντός 4-16 εβδομάδων) σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια [25].

Στη φάση της οξείας στεατοηπατίτιδας και της συνακόλουθης μεγάλης τρανσαμινασαιμίας (>3πλάσιο της ανωτάτης φυσιολογικής τιμής), η χορήγηση υπολιπιδαιμικών, εκτός των ω-3 λιπαρών οξέων (φιμπράτης ή στατίνης), καθώς και αντιδιαβητικών δισκίων αντενδεικνυόταν. Μετά την ομαλοποίηση των τρανσαμινασών, ο ασθενής μας ετέθη σε τριπλή αντιδιαβητική αγωγή με ινσουλίνη, μετφορμίνη και πιογλιταζόνη. Η μετφορμίνη και η πιογλιταζόνη μειώνουν την ινσουλινοαντίσταση, που συνιστά την παθογενετική βάση του μεταβολικού συνδρόμου. Η πιογλιταζόνη, επιπροσθέτως, έχει ευεργετική δράση στη ΜΑΛΝΗ, βελτιώνοντας όχι μόνον την απλή στεάτωση, αλλά και τη φλεγμονή και την ίνωση. Για τη μείωση της LDL, επιλέχθηκε η ατορβαστατίνη, και, για την αντιμετώπιση της ήπιας, πλέον, υπερτριγλυκεριδαιμίας, τα ω-3 λιπαρά οξέα. Τόσο η

ατορβαστατίνη, όσο και τα ω-3 λιπαρά οξέα, έχει βρεθεί ότι βελτιώνουν την απλή στεάτωση. Στους πίνακες 2 και 3, εκτίθενται, συνοπτικά, τα συμπεράσματα της πιο πρόσφατης μετα-ανάλυσης τυχαιοποιημένων μελετών [26], για τη θεραπεία της ΜΑΛΝΗ.

Πίνακας 2: Φάρμακα ή παρεμβάσεις που βελτιώνουν την ιστολογική εικόνα της φλεγμονής ή ίνωσης, στη ΜΑΛΝΗ.

Απώλεια ΣΒ ≥ 7%
TZDs
Εξετιμίμπη
Τελμισαρτάνη
Πεντοξυφυλλίνη
Βιταμίνη E*
L-καρνιτίνη

*αυξάνει την ινσουλινο-αντίσταση, τα τριγλυκερίδια, και τη θνητότητα από καρδιακή νόσο

TZDs: thiazolidinediones

Πίνακας 3: Φάρμακα ή παρεμβάσεις που βελτιώνουν την απλή στεάτωση ή την ALT, στη ΜΑΛΝΗ.

Απώλεια ΣΒ ≥ 5%
Σωματική άσκηση
Ατορβαστατίνη
Ω-3 λιπαρά οξέα
Λοσαρτάνη
Ουρσοδεοξυχολικό οξύ
Προβιοτικά
GLP-1 ανάλογα

GLP-1: Glucagon-like peptide-1

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η ανθυγιεινή διατροφή, παροξύνοντας προϋπάρχουσες μεταβολικές διαταραχές, μπορεί να οδηγήσει σε άμεσα απειλητικές για τη ζωή καταστάσεις. Επί εδάφους ακραίας μεταβολικής απορύθμισης, δυνατόν να εκδηλωθεί μία οξεία μορφή στεατοηπατίτιδας, πέραν της χρόνιας ΜΑΛΝΗ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic Proc.* 1980;55:434-438.
2. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, et al. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2005;41:1313-1321.
3. Hübscher SG. Histological assessment of non-alcoholic fatty liver disease. *Histopathology.* 2006;49:450-65.
4. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006;43:S99-S112.
5. Larter CZ, Chitturi S, Heydet D, Farrell GC. A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: the metabolic movers. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;25:672-690.
6. Souza MR, Diniz Mde F, Medeiros-Filho JE, Araújo MS. Metabolic syndrome and risk factors for non-alcoholic fatty liver disease. *Arq Gastroenterol.* 2012;49:89-96.
7. Krawczyk M, Bonfrate L, Portincasa P. Nonalcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:695-708.
8. Bellentani S, Scaglioni F, Marino M, Bedogni G. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2010;28:155-61.
9. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2002;346:1221-31.
10. Niederau C. NAFLD and NASH. In: Mauss, et al (eds), *Hepatology 2012, A Clinical Textbook, 3rd Edition*, Flying Publisher, Germany, 2012:429.
11. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med.* 2010;363:1341-50.
12. Söderberg C, Stål P, Asklung J, Glaumann H, Lindberg G, Marmur J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology.* 2010;51:595-602.
13. Ismail MH. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus: the hidden epidemic. *Am J Med Sci.* 2011;341:485-92.
14. Dowman JK, Tomlinson JW, Newsome PN. Systematic review: the diagnosis and staging of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33:525-40.
15. Karcaaltincaba M, Akhan O. Imaging of hepatic steatosis and fatty sparing. *Eur J Radiol.* 2007;61:33-43.
16. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30:239-245.
17. Fredrickson DS, Lees RS. A system for phenotyping hyperlipoproteinemia. *Circulation.* 1965;31:321-7.
18. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735.
19. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366:1059.
20. Pratt D, Kaplan M. Jaundice. In Longo, et al (eds), *Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th Edition*, McGraw-Hill, USA, 2012:325.
21. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology.* 2012;55:2005-23.
22. Dourakis SP, Sevastianos VA, Kaliopi P. Acute severe steatohepatitis related to prednisolone therapy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:1074-5.
23. Hofstee HM, Nanayakkara PW, Stehouwer CD. Acute hepatitis related to prednisolone. *Eur J Intern Med.* 2005;16:209-210.
24. Nanki T, Koike R, Miyasaka N. Subacute severe steatohepatitis during prednisolone therapy for systemic lupus erythematosus. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3379.
25. Caldwell SH, Hespeneheide EE. Subacute liver failure in obese women. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:2058-62.
26. Musso G, Cassader M, Rosina F, Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Diabetologia.* 2012;55:885-904.

CASE REPORT**Acute steatohepatitis, due to extreme metabolic dysregulation, as the first presentation of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease.**

G. Kranidiotis, A. Angelidi, E. Sevdalis, A. Telios, A. Gougoutsi, A. Melidonis

1st Department of Internal Medicine, Tzaneion General Hospital, Piraeus, Greece

(Scientific Chronicles 2013;18(1):41-45)

ABSTRACT

Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) is a slowly progressive chronic disease, commonly presented as an asymptomatic mild elevation of serum aminotransferases. NAFLD is considered the hepatic expression of metabolic syndrome and has a high prevalence among obese, dyslipidemic or diabetic people. We herein report the case of a patient who experienced an acute form of non-alcoholic steatohepatitis, as the first manifestation of NAFLD, due to exacerbation of pre-existing metabolic disorders by an extremely unhealthy lifestyle. A 50-year-old, obese, diabetic man presented with a one week history of jaundice and malaise. Analysis revealed elevated transaminases (AST=474U/L, ALT=647U/L), bilirubin (10.2mg/dL), γ -GT (>1543U/L), alkaline phosphatase (409U/L), total cholesterol (>705mg/dL), triglycerides (>1420 mg/dL), and glucose (431mg/dL). Based on patient's history, physical examination, laboratory results, and imaging findings, acute non-alcoholic steatohepatitis was established as a diagnosis of exclusion. The patient was started on a low-calorie diet free of carbohydrates and fats, in combination with insulin. During the next 10 days, a dramatic improvement of clinical and laboratory parameters was observed. Six weeks after discharge, patient's signs and symptoms were completely resolved and a loss of 20kg body weight was noted. Laboratory results were further improved: AST=22U/L, ALT=27U/L bilirubin=0.56mg/dL, total cholesterol=213mg/dL, triglycerides=275mg/dL glucose=143mg/dL.

Keywords: Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, Obesity, Diabetes Mellitus.