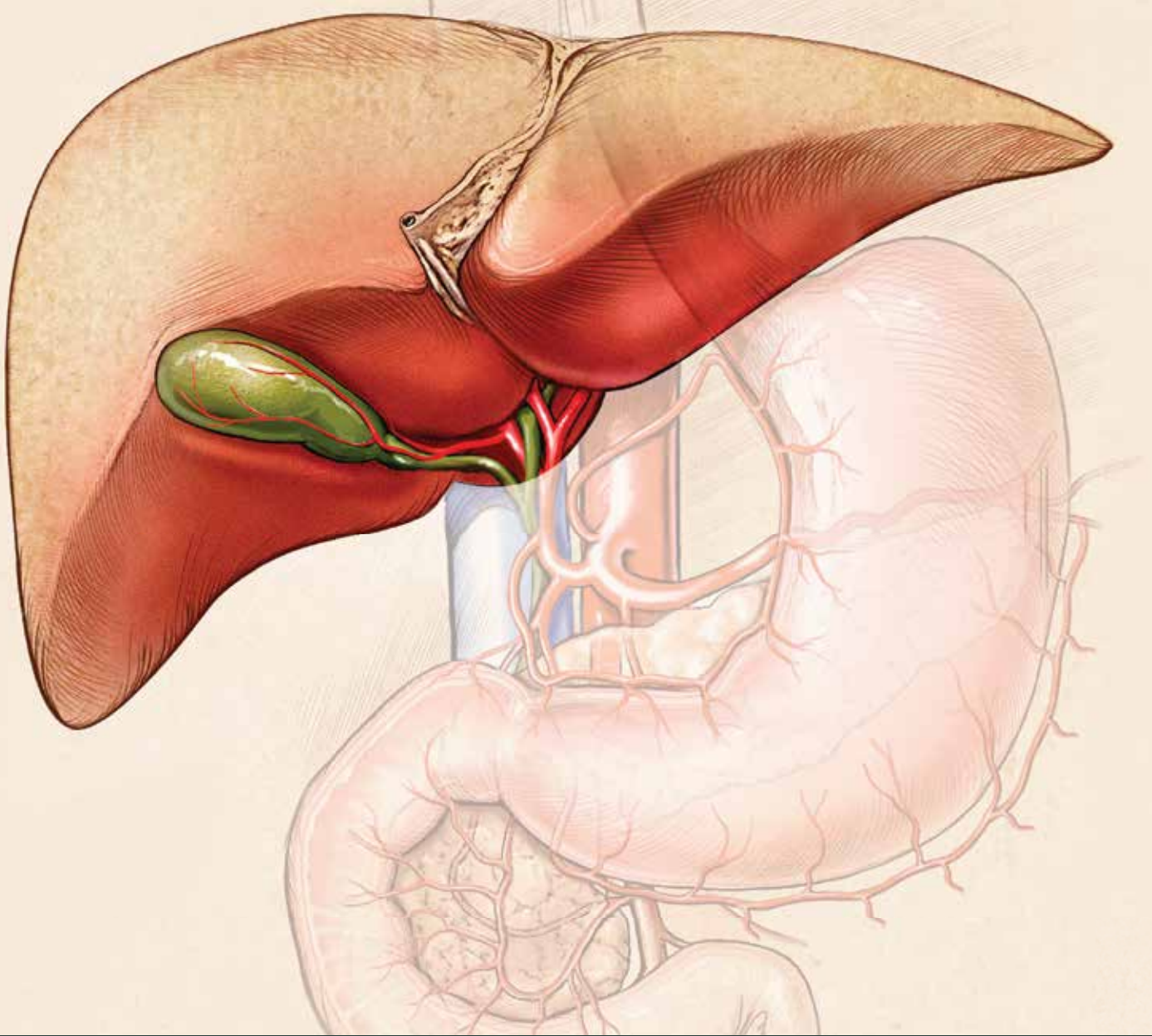


ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Δ' Τεύχος 3 Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2016



Έκτο αφιέρωμα στην Ηπατολογία

ΟΜΙΛΟΣ ΥΓΕΙΑ



υγεία



ΜΗΤΕΡΑ

Ηδυσκοιότητα
Ηδυσκοιότητα

ΥΓΕΙΑ ΚΑΤΕΣΤΗΜΑ

ISSN 1790-4045

Τριμηνιαία Έκδοση των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ

Διανέμεται δωρεάν

ιατρικά ανάλεκτα

ΟΜΙΛΟΣ ΥΓΕΙΑ



Τριμηνιαία έκδοση των ΥΓΕΙΑ, ΜΗΤΕΡΑ, ΛΗΤΩ
και HYGEIA HOSPITAL TIRANA του Ομίλου ΥΓΕΙΑ
ISSN 1790-4045

Επιτροπή Σύνταξης

Κωστής Γεωργιλής

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος,

Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ

Ελπίδοφόρος Δουράτσος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,

Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΛΗΤΩ

Γεώργιος Καλλιπολίτης

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,

Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΜΗΤΕΡΑ

Βασίλειος Πρασόπουλος

Πυρηνικός Ιατρός, Πρόεδρος

Επιστημονική Ένωσης Ιατρών ΥΓΕΙΑ

Ελευθερία Κρικέλη

Παθολόγος, Διευθύντρια

Α' Παθολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

Μένη Σακλαμάκη - Κοντού

Νεογνολόγος Παιδίατρος, Διευθύντρια Μονάδας

Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών ΜΗΤΕΡΑ

Διευθυντής Σύνταξης

Ιωάννης Αποστολάκης

Παθολόγος,

Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ

(i.apostolakis@hygeia.gr)

Βοηθοί Διευθυντή Σύνταξης

Ιωάννης Πατούλης

Χειρουργός του ΥΓΕΙΑ

(ipatoulis@hygeia.gr)

Εμμανουήλ Δ. Παπαδάκης

Ειδικός Παθολόγος του ΥΓΕΙΑ

(e.papadakis@hygeia.gr)

Δημοσιογραφική Επιμέλεια

Μαριλένα Καραμήτρου

Δημοσιογράφος,

Υπεύθυνη Γραφείου Τύπου Ομίλου ΥΓΕΙΑ

(m.karamitrou@hygeia.gr, τηλ.: 210 6867044)

www.hygeia.gr, www.mitera.gr, www.letto.gr

Εκδότης

Media2day Εκδοτική Α.Ε.

Υπεύθυνος

Χρήστος Ζαρίφης (zarifis@media2day.gr)

Δημιουργικό

Τάσος Λοβέρδος, Άντζελα Σοφιανοπούλου

Επιμέλεια Ύλης

Χρήστος Γαδ

Παραγωγή

MEDIA2DAY ΕΚΔΟΤΙΚΗ Α.Ε.

Παπανικολή 50, Χαλάνδρι 15232

Τηλ.: 210 6856120 | fax: 210 6843704

Άρθρα

124

Αιματολογικά νοσήματα και ήπαρ
Σπύρος Π. Ντουράκης

129

Αμυλοείδωση: εκδηλώσεις από το ήπαρ
Έλενα Βεζαλή

132

Θεραπευτική στρατηγική
στη χρόνια ηπατίτιδα C
Ιωάννης Βλαχογιαννάκος

136

IgG4 - Χολαγγειίτιδα - Παγκρεατίτιδα
Δημήτριος Τσαντούλας

140

Θεραπεία όγκων ήπατος με τη χρήση Y-90
μικροσφαιρών
Θ. Πιπίκος, Β. Πρασόπουλος

143

Θεραπεία της μη αλκοολικής αιτιολογίας
λίπωσης του ήπατος (NAFLD)
Ιωάννης Κοσκίνας

146

Ομίλος ΥΓΕΙΑ - Συνέδρια
Η επιστημονική δραστηριότητα στο διάστημα
Μάιος - Σεπτέμβριος 2016

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Τα ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΝΑΛΕΚΤΑ είναι τριμηνιαίο περιοδικό γενικής ύλης και απευθύνεται στους γιατρούς κάθε ειδικότητας. Δεκτά για δημοσίευση είναι άρθρα γραμμένα από γιατρούς των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ και από επιστήμονες συναφών επαγγελματιών. Τα άρθρα πρέπει να έχουν επίκαιρο επιστημονικό ενδιαφέρον, να είναι βιβλιογραφικά πλήρως τεκμηριωμένα, σύντομα, μέχρι 1.200 λέξεις, γραμμένα με σαφήνεια, κατανοητά από γιατρούς όλων των ειδικοτήτων, όχι μόνο από τους ειδικούς επί του θέματος που πραγματεύονται. Κύριο κομμάτι του περιοδικού αποτελούν οι ανακοινώσεις περιπτώσεων, οι σύντομες ανασκοπήσεις, τα επίκαιρα θέματα. Δεκτές, επίσης, διδακτικές απεικονίσεις, κοιζ, δοκιμασίες αυτοελέγχου. Για τη μορφή του άρθρου και την αναγραφή της βιβλιογραφίας παρακαλούνται οι συγγραφείς να συμβουλευθούν προηγούμενα τεύχη του περιοδικού. Όλα τα άρθρα ελέγχονται από συντακτική επιτροπή, η οποία κρίνει αν το άρθρο είναι κατάλληλο προς δημοσίευση ως έχει ή ύστερα από υποδεικνυόμενες τροποποιήσεις. Μετά την έγκριση της συντακτικής επιτροπής, το άρθρο υπόκειται σε συντακτικές και γραμματικές διορθώσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν και περικοπές φράσεων ή ολόκληρων παραγράφων, ώστε να γίνει περισσότερο περιεκτικό και εύληπτο.

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή, μερική ή ολική, περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή του περιεχομένου του περιοδικού, με οποιοδήποτε μέσο και τρόπο, χωρίς έγγραφη άδεια του εκδότη και του ιδιοκτήτη. Η άποψη των συντακτών των άρθρων δεν εκφράζει απαραίτητα και την επίσημη άποψη του εκδότη και του ιδιοκτήτη.

Γράμμα από τη σύνταξη

Και η φετινή ημερίδα για τις εξελίξεις στα νοσήματα του ήπατος οργανώθηκε από τον κ. Δ. Τσαντούλα με την υποστήριξη του ΥΓΕΙΑ, του Επιστημονικού Συμβουλίου και της Επιστημονικής Ένωσης των Ιατρών του.

Τα «Ιατρικά Ανάλεκτα» προσφέρουν τις σελίδες τους και αφιερώνουν αυτό το τεύχος στις δημοσιεύσεις των ομιλιών της ημερίδας, ώστε να γίνουν γνωστές και στο αναγνωστικό κοινό του περιοδικού.

Από το τεύχος αυτό, στις τελευταίες σελίδες, θα γίνεται βραχεία αναφορά στις επιστημονικές εκδηλώσεις, κυρίως συνέδρια και ημερίδες, που οργανώθηκαν και πραγματοποιήθηκαν από ιατρούς του Ομίλου ΥΓΕΙΑ το προηγούμενο διάστημα.

Ιωάννης Αποστολάκης

Αιματολογικά νοσήματα και ήπαρ

Σπύρος Π. Ντουράκης

Β' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ινποκράτειο ΓΝΑ

spdur@med.uoa.gr

Η στενή σχέση του ήπατος με το αιμοποιητικό σύστημα ξεκινά από την εμβρυϊκή ζωή, όπου από τις πρώτες κιόλας 6 εβδομάδες είναι ανιχνεύσιμη η ερυθροποίηση στο ήπαρ, το οποίο αποτελεί το βασικό αιμοποιητικό όργανο μέχρι και την 24η εβδομάδα της κύησης, παραχωρώντας σταδιακά τη διαδικασία της αιμοποίησης στο μυελό των οστών. Στον ενήλικα, ο μυελός των οστών είναι ο κύριος υπεύθυνος για την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων και πολυμορφοκυττάρων, ενώ η σύνθεση της χοληρυθρίνης που παράγεται από την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, επισυμβαίνει στο ήπαρ. Σε συνθήκες αυξημένων αναγκών παραγωγής ερυθροκυττάρων (π.χ. αιμολυτική νόσος νεογνού, κληρονομικές διαταραχές), η ηπατική ερυθροποίηση διατηρείται και μετά τη γέννηση, ενώ το ήπαρ αποτελεί ένα από τα βασικότερα όργανα εξωμυελικής αιμοποίησης, που παρατηρείται σε μια πλειάδα νόσων του μυελού των οστών. Επίσης, συμπτώματα, σημεία και εργαστηριακά ευρήματα, που υποδηλώνουν ηπατική νόσο, ανευρίσκονται σε πολλές πρωτοπαθείς νόσους του αιμοποιητικού συστήματος (πίνακας 1), ενώ και η πλειονότητα των νοσημάτων του ήπατος οδηγεί σε ποικίλες αιματολογικές διαταραχές, δημιουργώντας αρκετά συχνά διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα και θε-

ραπειτικά διλήματα.

Εκδηλώσεις από το ήπαρ σε αιματολογικά νοσήματα

Η συμμετοχή του ήπατος στην πορεία των νοσημάτων του αίματος εμφανίζεται με ποικίλες εργαστηριακές και κλινικές εκδηλώσεις. Κατ' εξοχήν όργανο εξωμυελικής αιμοποίησης, αναλαμβάνει αυτό σε περιπτώσεις μη αποδοτικής αιμοποίησης, όπως χαρακτηριστικά συμβαίνει σε μεσογειακά σύνδρομα, αλλά και στην μυελοίνωση, όπου νησίδες αιμοποιητικού ιστού ανευρίσκονται στο ήπαρ.

Ηπατικές εκδηλώσεις διαπιστώνονται στις κληρονομικές αιμοσφαιρινοπάθειες (θαλασαιμίες, δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα), που χαρακτηρίζονται από αιμόλυση, μη αποτελεσματική ερυθροποίηση, υπερφόρτωση με σίδηρο με συνοδό αιμοσιδήρωση και αιμοχρωμάτωση. Παλαιότερα, η μεταμεταγγισιακή ηπατίτιδα C αποτελούσε σοβαρό πρόβλημα. Επιπλέον, οι χοληρυθρινικοί χολόλιθοι και οι επιπλοκές από το σύστημα των χοληφόρων (χολοκυτίτιδα, χοληδοχολιθίαση) είναι πολύ συχνές.

Το φάσμα της ηπατοπάθειας επί δρεπανοκυτταρικής νόσου είναι ευρύ. Οι διαταραχές διακρίνονται αδρά σε αυτές που οφείλονται στη δρεπάνωση και στις απότοκες

Πίνακας 1	Ηπατική συμμετοχή σε αιματολογικά νοσήματα
	Εξωμυελική αιμοποίηση (Μεσογειακά σύνδρομα, Μυελοίνωση)
	Σύνδρομα σχετιζόμενα με δρεπάνωση
	Χολολιθίαση (χρωματισμένη) σε χρόνια αιμολυτικά σύνδρομα-Επιπλοκές
	Αιμοσιδήρωση/αιμοχρωμάτωση (Χρόνια αιμόλυση / μεταγγίσεις / αυξημένη απορρόφηση)
	Ιογενείς ηπατίτιδες (Μεταγγίσεις)
	Διήθηση (Λεμφώματα, Λευχαιμίες)
	Θρόμβωση πυλαίας / ηπατικών φλεβών (ΜΥΝ, ΠΝΑ, Φλεβοσποφρακτική νόσος - ΧΜΘ - ΜΜΟ)
	Ηπατοτοξικότητα αντινεοπλασματικών φαρμάκων
	(ΜΥΝ=μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα, ΠΝΑ=παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινοουρία, ΧΜΘ=χημειοθεραπεία, ΜΜΟ: μεταμόσχευση μυελού οστών)

Πίνακας 2	Κλινικά σύνδρομα σχετιζόμενα με δρεπάνωση
	Οξεία επώδυνη ηπατική κρίση
	Ηπατικές κρίσεις «εγκλωβισμού»
	Ενδοηπατική χολόσταση:
	Οξεία
	Χρόνια
	Καλοήθης υπερχοληρυθραιμία
	Ηπατικό έμφρακτο
	Ηπατικό απόστημα
	Ηπατικό χόλωμα (χολικές κοιλότητες)
	Σύνδρομο Budd-Chiari
	Υπεραμμωναιμία λόγω ένδοιας ψευδαργύρου

της χρόνιας αιμόλυσης και των πολλαπλών μεταγγίσεων (πίνακας 2).

Οι αγγειοσποφρακτικές ηπατικές κρίσεις χαρακτηρίζονται από επώδυνη ηπατομεγαλία και ίκτερο, μπορεί να οδηγήσουν σε ηπατική ανεπάρκεια και αποδίδονται σε ανοξία συνεπεία κολποειδικής απόφραξης από δρεπανοκύτταρα. Αφορούν πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική ή μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία και σπανιότατα φορείς. Οι ηπατικές κρίσεις εγκλωβισμού χαρακτηρίζονται από οξεία επώδυνη ηπατομεγαλία με συνοδό δραματική πτώση της τιμής του αιματοκρίτη. Επιπλέον, διάχυτη μικροαγγειοσποφρακτική κολποειδική βλάβη στο πλαίσιο αγγειοσποφρακτικής ηπατικής κρίσης μπορεί να οδηγήσει σε επιμένουσα ενδοηπατική χολόσταση, η οποία ακολουθείται συχνά από νεφρική ανεπάρκεια, αιμορραγική διάθεση και ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση προτιμώνται οι αφαιμαξομεταγγίσεις. Η χρόνια ηπατική ισχαιμία, η αιμοσιδήρωση εξαιτίας πολλαπλών μεταγγίσεων, αυξημένης εντερικής απορρόφησης και πλημμελούς αποσιδήρωσης, η δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια συνεπεία πνευμονικής υπέρτασης ή και συνοδού μυοκαρδιοπάθειας και οι συχνά συνυπάρχουσες χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες από ιούς ηπατίτιδας Β, και κυρίως C, αποτελούν τις αιτίες αυξημένης επίπτωσης ηπατικής κίρρωσης στους ασθενείς αυτούς.

Η οξεία ιογενής ηπατίτιδα παρουσιάζει βαρύτερη κλινική εικόνα, επιτείνοντας την αιμολυτική διαταραχή, στους ασθενείς με θαλασσαιμικά και δρεπανοκυτταρικά σύν-

δρομα και με ενζυμικές ανεπάρκειες. Πυογενή ηπατικά αποστήματα και κοιλότητες περιέχουσες χολή αποτελούν επιπλοκές αγγειοσποφρακτικών ηπατικών κρίσεων, ενώ αναφέρονται περιπτώσεις συνδρόμου Budd-Chiari με συνοδό απόφραξη της κάτω κοίλης φλέβας, καθώς και εκσεσημασμένη φλεβοσποφρακτική νόσος.

Η ηπατική διήθηση από νεοπλασματικά κύτταρα στο πλαίσιο λεμφοϋπερπλαστικών και μυελοϋπερπλαστικών νόσων είναι συχνή. Είναι εστιακή ή διάχυτη και σπανίως οδηγεί σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Παρατηρείται συχνότερα σε μη-Hodgkin λεμφώματα χαμηλής διαφοροποίησης, σε σύγκριση με τη νόσο του Hodgkin και τα περιφερικά λεμφώματα Τ-κυτταρικής αρχής, ενώ αναφέρονται και περιπτώσεις πρωτοπαθών ηπατικών μη-Hodgkin λεμφωμάτων (0,4% των εξωλεμφαδενικών λεμφωμάτων).

Σε περιπτώσεις ικτερικής συνδρομής, η ενδοηπατική ανάπτυξη της νόσου είναι η συνθέστερη αιτία (40%-50%) και ακολουθεί η εξωηπατική απόφραξη χοληφόρων (3%-10%). Χολόσταση μπορεί να υπάρχει και χωρίς απόφραξη του χοληφόρου δένδρου ή διήθηση του ήπατος από τη νόσο. Και αποδίδεται σε παρανεοπλασματική συνδρομή ή διαταραχή της λειτουργίας των μικροσωματίων του ήπατος που προκαλεί ενδοηπατική χολόσταση. Επιτυχής θεραπεία του λεμφώματος συνοδεύεται από αναστροφή της βλάβης. Η έκκριση κυτταροκινών από τα λεμφωματικά κύτταρα μπορεί να προκαλέσει το σύνδρομο εξαφάνισης των μικρών χοληφόρων (vanishing bile duct syndrome).

Εκσεσημασμένη λεμφοκυτταρική διήθηση των πυλαίων διαστημάτων παρατηρείται σε χρόνια λεμφογενή λευχαιμία και μπορεί να συνοδευθεί από περιπυλαία ίνωση και ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης. Στην οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία στη βλαστική φάση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, στην ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών και στη χρόνια μυελομονοκυτταρική λευχαιμία παρατηρείται κολποειδική διήθηση από ανώριμα μυελοειδή κύτταρα. Απαιτείται διαφορική διάγνωση από ιογενή ηπατίτιδα (π.χ. επανενεργοποίηση του HBV σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη και λεμφοϋπερπλαστική νόσο, που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή με ή χωρίς κορτικοειδή), ηπατοτοξικότητα από φάρμακα (ανοσοκατασταλτικά, αντιμυκητιασικά, αντιφυματικά κ.ά.) και βακτηριακές ή μυκητιασικές λοιμώξεις.

Η χρόνια αιμόλυση των κληρονομικών αιμοσφαιρινοπαθειών, των διαταραχών της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης και των ενζυμικών παθήσεων του ερυθροκυττάρου, οδηγεί στη δημιουργία χοληρυθρινικών λίθων και επιπλοκών από

τα χοληφόρα.

Η αιμοσιδήρωση και η μετάδοση παλαιότερα των ιών ηπατίτιδας είναι το κόστος των πολλαπλών μεταγίσεων που απαιτούνται σε υψηλό ποσοστό των αιματολογικών ασθενών.

Η θρόμβωση των ηπατικών αγγείων (Budd-Chiari, θρόμβωση πυλαίας φλέβας) αποτελεί ιδιαίτερη έκφραση των μυελοϊπερπλαστικών συνδρόμων και της παροξυσμικής νυκτερινής αιμοσφαιρινουρίας, ενώ η φλεβοαποφρακτική νόσος (σχετιζόμενη με υψηλή δόση χημειοθεραπείας) αποτελεί σοβαρή επιπλοκή μετά μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Τέλος, η ηπατοτοξική δράση πολλών αντινεοπλασματικών φαρμάκων που χορηγούνται σε αιματολογικούς α-

σθενείς αποτελούν συχνό πρόβλημα στη κλινική πράξη.

Αιματολογικές εκδηλώσεις σε ηπατικά νοσήματα

1. Οξεία ηπατίτιδα

Σε οξεία ιογενή ηπατίτιδα μπορεί να παρατηρηθούν αρχικώς λευκοπενία και λεμφοπενία, ενώ ακολουθεί λεμφοκυττάρωση με υπερβασεόφιλα λεμφοκύτταρα («ενεργοποιημένα» ή «κύτταρα ιώσεως»), παρόμοια με τα ανευρισκόμενα σε σύνδρομο λοιμώδους μονοκυττάρωσης. Επίσης μπορούν να παρουσιαστούν παγκυτταροπενία, απλαστική αναιμία ή ενδοαγγειακή αιμόλυση από έλλειψη του ενζύμου G-6-PD ή σε έδαφος δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Ενδοαγγειακή αιμόλυση μπορεί να εκδηλωθεί σε ασθενείς με οξεία εκδήλωση νόσου του Wilson. Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ) και τα αιμοπετάλια είναι φυσιολογικά (πίνακας 3).

2. Κίρρωση ήπατος

Αναιμία πολλαπλής αιτιολογίας παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Είναι μεθαιμορραγική (ορθόχρωμη και ορθοκυτταρική) σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού (κισσώ οισοφάγου, συμφροητική γαστροπάθεια, έκτοποι κισσώ, πεπτικό έλκος), σιδηροπενική (υπόχρωμη και μικροκυτταρική), σε ασθενείς με χρόνια μικροσκοπική απώλεια αίματος από το πεπτικό, μεγαλοβλαστική (υπέρχρωμη και μακροκυτταρική, MCV >100-110 fl) σε ασθενείς με έλλειψη φυλλικού οξέος (κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης) ή με σημαντική ηπατική ανεπάρκεια. Επιπλέον, μπορεί να παρατηρηθούν αιμολυτική ακανθοκυτταρική αναιμία (spurrg-cell), αυξημένο MCV (>100 fl) και διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη (χαμηλό ινωδογόνο, θρομβοπενία, αυξημένα προϊόντα αποδομώσεως ινώδους) συνήθως υποκλινική. Η ακανθοκυτταρική αναιμία οφείλεται σε διαταραχές των λιπιδίων του ορού (υπάρχει χαρακτηριστικά χαμηλή χοληστερίνη, όπως και στην α-βηταλιποπρωτεϊναιμία), οι οποίες μεταβάλλουν τη δομή της μεμβράνης των ερυθρών. Η ΤΚΕ είναι συχνά αυξημένη και αυτό οφείλεται στην πολυκλωνική υπεργασμασφαιριναιμία της χρόνιας ηπατικής νόσου. Σε μεγαλοβλαστική αναιμία συνυπάρχουν υπερκατάτμηση των πολυμορφοκυττάρων, έμμεση υπερχοληρυθριναιμία, αύξηση της LDH και μεγαλοβλαστική αντίδραση του μυελού των οστών (πίνακας 3).

Επίσης, μπορεί να σημειωθεί μείωση των ερυθρών ή και των λευκών αιμοσφαιρίων ή και των αιμοπεταλίων λόγω

Πίνακας 3	Αιματολογικές διαταραχές σε ηπατική νόσο
Αναιμία	
Απλαστική (οξ. ηπατίτιδες, φάρμακα, αλκοόλ)	
Αιμολυτική (φάρμακα, υπερσπληνισμός, διαταραχές ερυθροκυτταρικής μεμβράνης, μικροαγγειοπαθητική, αυτοάνοση, χαλκός, αλκοόλ)	
Χρονίας νόσου	
Σιδηροπενική	
Μακροκυτταρική από έλλειψη B12 / φυλλικού οξέος	
Λευκοπενία	
Οξεία ηπατίτιδα	
Υπερσπληνισμός	
Θρομβοπενία	
Ελαττωμένη παραγωγή (φάρμακα, αλκοόλ, ιοί, κίρρωση)	
Αυξημένη καταστροφή (ανοσολογικά και μη αίτια, υπερσπληνισμός.)	
Διαταραχές της αιμόστασης	
Μείωση παραγόντων πήξης (οξεία / χρόνια ηπατική νόσος, νόσοι χοληφόρων)	
Δυσινωδογοναιμία (κίρρωση)	
Μείωση αναστατών πήξης (Αντιθρομβίνη - III, Πρωτεΐνες C και S) και ινωδόλυσης α2-αντιπλάσμινη, PAI-1 (κίρρωση)	
Μειωμένη ηπατική κάθαρση ενεργοποιητών ινωδόλυσης (Ιστικός ενεργοποιητής πλασμινογόνου (tPA), Ενδοτοξίνες εντεροβακτηριειδών)	

πυλαίας υπέρτασης και πρόκλησης σπληνομεγαλίας και υπερσπληνισμού. Ο μηχανισμός πρόκλησης της πανκυταροπενίας δεν είναι πλήρως διευκρινισμένος, αλλά οφείλεται στην αυξημένη καταστροφή των κυττάρων του αίματος στον σπλήνα, στην αύξηση του όγκου του αίματος και στη συνυπάρχουσα αιμόλυση. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων σπανίως είναι $<50 \times 10^3$, αλλά δεν προκαλεί αυτόματες αιμορραγίες. Η σπληνεκτομή και ο εμβολισμός της σπληνικής αρτηρίας βελτιώνει την αιματολογική εικόνα, αλλά δε συνιστώνται, γιατί οι κίνδυνοι είναι σημαντικόι.

Η θεραπεία με αζαθειοπρίνη μπορεί να προκαλέσει μακροκυττάρωση και παγκυταροπενία.

Σε ασθενείς που κάνουν κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, με ή χωρίς ηπατοπάθεια, μπορεί να παρατηρηθεί αναιμία: α) μεγαλοβλαστική από έλλειψη φυλλικού οξέος, β) σιδηροβλαστική, γ) αιμολυτική (σύνδρομο Zieve). Η σπανία εκδήλωση του συνδρόμου Zieve (αλκοολική ηπατοπάθεια, υπερλιπιδαιμία, ίκτερος, αιμολυτική αναιμία) είναι χαρακτηριστική της αλκοολικής ηπατοπάθειας. Στους ασθενείς με κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, τα αιμοπετάλια μπορεί να είναι μειωμένα λόγω τοξικής βλάβης στο μυελό των οστών επί των μεγακαρυοκυττάρων.

Η ηπατική σύνθεση των περισσότερων από τους παράγοντες και τους αναστολείς της πήξης και σημαντικών πρωτεϊνών του ινωδολυτικού μηχανισμού, καθώς και η ηπατική κάθαρση των ενεργοποιημένων ενζυμικών συστημάτων και των δύο μηχανισμών, καθιστούν το όργανο ως το κεντρικότερο στη διαδικασία της αιμόστασης και την δυσλειτουργία του ως ένα από τα βασικότερα αίτια διαταραχών της (πίνακας 3).

Το ηπατοκύτταρο παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην σύνθεση των παραγόντων της πήξης. Στο ήπαρ συντίθενται οι παράγοντες πήξης που εξαρτώνται από την πρωτεΐνη K, δηλαδή οι II, VII, IX και X, ο παράγων V, οι παράγοντες επαφής XI, XII, το ινωδογόνο και ο σταθεροποιητικός παράγων της ινικής. Οι περισσότεροι από τους παράγοντες αυτούς έχουν πολύ βραχύ χρόνο ημιζωής και γι' αυτό διαταράσσονται ιδιαίτερα στην οξεία ηπατοκυτταρική νέκρωση. Η βιταμίνη K είναι λιποδιαλυτή βιταμίνη που υπάρχει σε αφθονία στα λαχανικά (βιταμίνη K1), ενώ παράγεται επίσης στο έντερο από βακτηρίδια της φυσιολογικής χλωρίδας (βιταμίνη K2). Τέσσερις από τους παράγοντες πήξης (προθρομβίνη-παράγων II και οι παράγοντες VII, IX και X) συντίθενται στο ήπαρ σε πρόδρομες μορφές και στερούνται ηπατικής δραστηριότητας επί ελλείψεως Vit K. Το

γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα την παράταση του χρόνου προθρομβίνης σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Η απορρόφησή της Vit K από το έντερο εξαρτάται από την παρουσία χολικών αλάτων. Στη χολόσταση, τη χορήγηση χηλικών παραγόντων των χολικών αλάτων (χολεστουραμίνη) και κάποιων αντιβιοτικών επηρεάζεται η απορρόφηση της βιταμίνης K. Εάν ο χρόνος προθρομβίνης διορθώνεται μετά από παρεντερική χορήγηση Vit-K, τούτο υποδηλώνει ότι υπόκειται χολόσταση, δυσαπορρόφηση, χρήση αντιβιοτικών ή κουμαρινικών παραγώγων. Κλασικά, 10 mg βιταμίνης K1 (φυτοναδιόνη - Konakion) χορηγούνται παρεντερικά και ο χρόνος προθρομβίνης μετράται μετά 12-24 ώρες. Εάν ο χρόνος προθρομβίνης παραμένει αυξημένος, υποδηλώνεται υποκείμενη ηπατική ανεπάρκεια.

Παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης και φυσιολογικές λευκωματίνες χαρακτηρίζουν την οξεία ηπατική ανεπάρκεια που είναι δυνατόν να μεταπέσει σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα. Οι λευκωματίνες για να μειωθούν απαιτούνται περισσότερες από 3 εβδομάδες λόγω του μακρού χρόνου ημίσειας ζωής. Είναι επίσης πολύτιμος δείκτης της οξείας ηπατοκυτταρικής νέκρωσης και της πρόγνωσης της. Ο ποσοτικός προσδιορισμός του παράγοντα V (προαξελερίνη) αποτελεί καλό προγνωστικό κριτήριο, που επιτρέπει την εκτίμηση της βαρύτητας της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας. Ο χρόνος προθρομβίνης είναι χρήσιμος στην αξιολόγηση της βαρύτητας της χρόνιας ηπατικής νόσου. Σε ασθενείς με κίρρωση ο παρατεταμένος χρόνος προθρομβίνης συνοδεύεται από υπολευκωματιναιμία και υποηπατοειδή μειωμένη συνθετική ικανότητα των ηπατοκυττάρων (ηπατική ανεπάρκεια).

Αναστολείς της πήξης παράγονται επίσης στο ήπαρ, όπως οι πρωτεΐνες S, C και η αντιθρομβίνη III. Σε ηπατική ανεπάρκεια μειώνονται τα επίπεδα των αναστολέων με αποτέλεσμα τάση για θρόμβωση. Σε ασθενείς με ηπατοπάθεια παρατηρείται αυξημένη ινωδολυτική δραστηριότητα. Στο ήπαρ παράγονται το πλασμινογόνο, οι αναστολείς της πλασμίνης και οι αναστολείς του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (PAI).

Έτσι, συνοπτικά στην ηπατική νόσο διαπιστώνονται διαταραχές και προς τις δύο κατευθύνσεις, δηλαδή αυτές που τείνουν προς αιμορραγία και αυτές που τείνουν προς θρόμβωση. Δηλαδή μειωμένη σύνθεση των παραγόντων πήξης, μειωμένη σύνθεση των αναστολέων της πήξης και αυξημένη ινωδολυτική δράση λόγω μειωμένης κάθαρσης των ενεργοποιητών της ινωδολύσης και μειωμένης παρα-

γωγής των αναστολέων. Επίσης παρατηρείται μειωμένη ηπατική κάθαρση ενεργοποιημένων παραγόντων πήξης. Η μείωση του ινωδογόνου με αύξηση των χρόνων προ-

θρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης με αύξηση των προιόντων παραγωγής του ινώδους (διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη) είναι συχνές στην ηπατική νόσο.

Abstract

Dourakis SP. Hematological diseases and the liver. Iatrika Analekta, 2016; 4: 124-128

The liver is the primary site of hematopoiesis early in fetal development and a large number of hematopoietic processes may persist in the liver, after birth, in case of increased demand for red blood cell production, due to shortened RBC survival or decreased bone marrow production. Moreover, the liver plays a central role in the processes of hemostasis and fibrinolysis, with its participation in the production of clotting factors and inhibitors of coagulation and in the clearance of activated complexes from the systemic circulation. Signs, symptoms and laboratory findings of liver disease are detected in many primary hematological diseases and the majority of primary liver diseases lead in hematologic disturbances, advocating in overlapping between the two systems. On the other hand, liver diseases can be associated with hematological and haemostatic disturbances.

Βιβλιογραφία

1. Berry PA, Cross TJ, Thein SL, et al. *Hepatic dysfunction in sickle cell disease: a new system of classification based on global assessment*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007; 5: 1.469-1.476.
2. Dourakis SP, Tzemanakis E, Deutsch M. *Fulminant hepatic failure as a presenting paraneoplastic manifestation of Hodgkin's disease*. Eur J Gastro Hepatol, 1999; 11: 1.055.
3. Gardner K, Suddle A, Kane P, et al. *How we treat sickle hepatopathy and liver transplantation in adults*. Blood 2014; 123: 2.302-2.307.
4. Ηλιόπουλος Δ, Ντουράκης ΣΠ. *Ηπατικές διαταραχές στην δρεπανοκυτταρική νόσο*. Ιατρική, 2009; 96: 118-129.
5. Koulapis N, Kouroupi E, Dourakis SP. *Sickle-cell Hepatopathy*. Haema, 2005; 8: 393-404.
6. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH. *The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease*. Hepat Med, 2016; 15: 39-50.
7. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. *Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*. Bone Marrow. Transplant, 2015; 50: 781-789.
8. Ντουράκης Σ. *Κλινική Ηπατολογία*. 2005: 358-359.
9. Soultati A, Dourakis SP. *Coagulation disorders in liver diseases*. Haema 2006; 9: 31-44.
10. Soultati A, Dourakis SP. *Liver diseases in coagulation disorders*. Haema, 2006; 9: 351-360.
11. Soultati A, Dourakis SP. *The liver in myeloproliferative diseases*. Haema, 2006; 9: 496-504.
12. Stanca CM, Fiel MI, Schiano TD. *Exacerbation of sickle cell disease itself as a cause of abnormal liver chemistry tests*. Dig Dis Sci, 2007; 52: 176-178.
13. Tavabie O, Suddle AR. *Lymphoma and BMT and Sickle Cell Hepatopathy and Other Hematological Diseases*. Clin Liv Dis 2016; 8: 1-9.

Αμυλοείδωση: εκδηλώσεις από το ήπαρ

Έλενα Βεζαλή

Παθολόγος-Ηπατολόγος, Συνεργάτις Ηπατολογικού Τμήματος ΥΓΕΙΑ

evezali@hygeia.gr

Η αμυλοείδωση δεν αποτελεί μία νόσο, αλλά τον όρο που χαρακτηρίζει ευρύ φάσμα διαταραχών με κοινό χαρακτηριστικό την εναπόθεση παθολογικών αδιάλυτων πρωτεϊνικών ινιδίων στον εξωκυττάριο χώρο οργάνων και ιστών. Οι κλινικές εκδηλώσεις της αμυλοείδωσης ποικίλλουν ανάλογα με τον τύπο, την εντόπιση και την ποσότητα των εναποθέσεων. Οι πρωτεΐνες που σχηματίζουν τις αποθέσεις αμυλοειδούς, προέρχονται από διαλυτές πρόδρομες ουσίες που έχουν υποστεί δομικές αλλαγές της αναδίπλωσης και μετατρέπονται σε αδιάλυτα ινίδια.

Διακρίνεται σε συστηματική και εντοπισμένη αμυλοείδωση και ταξινομείται ανάλογα με την ταυτότητα της

πρωτεΐνης που σχηματίζει ινίδια. Μέχρι τώρα έχουν περιγραφεί >30 πρόδρομες πρωτεΐνες με αμυλοειδογόνο ιδιότητα. Όλες οι εναποθέσεις, εκτός από αδιάλυτα πρωτεϊνικά μόρια, περιέχουν επίσης γλυκοζαμινογλυκάνες και το αμυλοειδές P (SAP, serum amyloid P), μία γλυκοπρωτεΐνη που συνδέει το αμυλοειδές ανεξαρτήτως της πρωτεΐνης προέλευσης. Οι συστηματικές αμυλοειδώσεις είναι νεοπλασματικής, φλεγμονώδους, γενετικής ή ιατρογενούς προέλευσης, ενώ οι τοπικές αμυλοειδώσεις έχουν σχέση με τη γήρανση και το διαβήτη και εμφανίζονται σε μεμονωμένα όργανα χωρίς ένδειξη συστηματικής προσβολής.

Η συχνότερη μορφή της συστηματικής αμυλοείδωσης

Πίνακας 1		Κλινικές εκδηλώσεις συστηματικής αμυλοείδωσης	
Νόσος		Συμπτώματα	
AL (Πρωτοπαθής)		<p>Μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη στον ορό ή και στα ούρα σε συνδυασμό με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ανεξήγητο νεφρωσικό σύνδρομο ▶ Ηπατομεγαλία ▶ Σύνδρομο καρπιαίου σωλήνα ▶ Μακρογλωσσία ▶ Δυσασπορρόφηση ▶ Περιφερική νευροπάθεια ▶ Μυοκαρδιοπάθεια 	
AA (Δευτεροπαθής)		<p>Χρόνια λοίμωξη ή χρόνια φλεγμονή σε συνδυασμό με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Λευκωματουρία ▶ Ηπατομεγαλία ▶ Συμπτώματα από το πεπτικό 	
Κληρονομική αμυλοείδωση		<p>Οικογενειακό ιστορικό νευροπάθειας σε συνδυασμό με οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Πρώιμος αισθητικοκινητικός διαχωρισμός ▶ Θόλωση υαλοειδούς ▶ Νεφρική νόσος ▶ Συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα ▶ Καρδιαγγειακή νόσος ▶ Συμπτώματα από το πεπτικό <p>Απουσία οικογενειακού ιστορικού νευροπάθειας, αλλά:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ιδιοπαθής μυοκαρδιοπάθεια ▶ Ιδιοπαθής νεφρική νόσος 	



Εικ. 1. Αξονική τομογραφία άνω κοιλίας σε ασθενή με AL αμυλοείδωση.

είναι η πρωτοπαθής (AL) αμυλοείδωση ή αμυλοείδωση ελαφρών αλύσεων, προκαλούμενη από το σχηματισμό ινιδίων από θραύσματα ελαφρών αλύσεων (κ και λ) μονοκλωνικών αντισωμάτων. Σχετίζεται με πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες (σε 20%-50% των ασθενών συνυπάρχει πολλαπλούν μύελωμα). Η δευτεροπαθής (AA) αμυλοείδωση εμφανίζεται συχνότερα ως επιπλοκή χρονίου φλεγμονώδους νοσήματος, όπως ρευματοειδής αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα, ιδιοπαθή φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου, λοιμώξεις όπως φυματίωση και οστεομυελίτιδα, αλλά και νεοπλάσματα. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε μακροχρόνια αιμοδιάλυση εναποθέτουν τη β2-μικροσφαιρίνη, παρουσιάζοντας αμυλοείδωση β2MG.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου είναι ποικίλες και εξαρτώνται αποκλειστικά από τη βιοχημική φύση των ινιδίων της πρωτεΐνης (πίνακας 1). Γενικά συμπτώματα περιλαμβάνουν την κόπωση, την ανορεξία και την απώλεια βάρους.

Εκδηλώσεις από το ήπαρ

Το ήπαρ συχνά προσβάλλεται από την αμυλοείδωση: 49%-95%, 70%-97% και 56%-60% συνολικά, σε ασθενείς με AL και AA αμυλοείδωση, αντίστοιχα. Την εξαίρεση αποτελεί η κληρονομική (οικογενής) αμυλοείδωση TTR, στην οποία το ήπαρ δε νοσεί. Παρά ταύτα, οι κλινικές εκδηλώσεις είναι συνήθως ήπιες έως μέτριας βαρύτητας και εμφανίζονται αργά στην πορεία της νόσου. Η συχνότερη εκδήλωση είναι η ηπατομεγαλία (57%-83%), η οποία δε συσχετίζεται με το βαθμό διήθησης του οργάνου. Οι εναποθέσεις αμυλοειδούς στα πυλαία διαστήματα με συμπίεση των κολποειδών είναι δυνατόν να οδηγήσουν σε πυλαία υπέρταση μη κίρρωτικής αιτιολογίας, με δημιουργία κίρσων και ασκίτη. Σημειωτέον, ο ασκίτης συχνότερα οφείλεται σε καρδιακή ανεπάρκεια, υπολευκωματιναιμία και νεφρωσικό σύνδρομο παρά σε πυλαία υπέρταση. Για παράδειγμα, σε μια σειρά 47 ασθενών με αμυλοείδωση

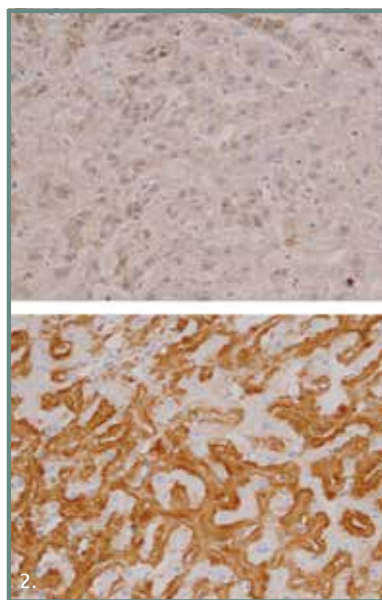
ήπατος μόνο ένας εμφάνισε ασκίτη χωρίς την παρουσία της πρωτεϊνουρίας.

Η συχνότερη εργαστηριακή ανωμαλία είναι η αύξηση της ALP (86%), περίπου 1/3 των ασθενών παρουσιάζουν τρανσαμινασαιμία. Η χολόσταση, η δυσλιπιδαιμία, οι διαταραχές πήξεως και η υπολευκωματιναιμία είναι οι πιο σπάνιες εκδηλώσεις. Τυπικό εύρημα (90% των ασθενών) είναι η ανεύρεση μονοκλωνικού κλάσματος ανοσοσφαιρινών στον ορό και ελεύθερων κ ή λ αλύσεων στον ορό ή και τα ούρα.

Οι απεικονιστικές εξετάσεις αναδεικνύουν την ηπατομεγαλία με αυξημένη ετερογένεια του παρεγχύματος (εικόνα 1), τα οποία σε συνδυασμό με αύξηση της ALP >1,5 φορές της τιμής αναφοράς αποτελούν έμμεσα στοιχεία προσβολής του οργάνου. Ο βαθμός σκληρότητας του ήπατος στην ελαστογραφία είναι αυξημένος λόγω διήθησης του οργάνου και όχι λόγω παρουσίας ίνωσης/κίρρωσης.

Η οριστική διάγνωση στηρίζεται στην ιστολογική εξέταση με ανεύρεση εναποθέσεων αμυλοειδούς, οι οποίες εμφανίζονται ροζ ή κόκκινες στο κοινό μικροσκόπιο και πράσινες στο πολωμένο φως ύστερα από ειδική χρώση με το ερυθρό του Congo (εικόνα 2). Οι δύο συχνότερες μορφές, AL και AA αμυλοείδωση, έχουν παρόμοια ιστολογικά ευρήματα και ο διαχωρισμός τους γίνεται με ανοσοϊστοχημική εξέταση.

Όσον αφορά τη βιοψία ήπατος σε αμυλοείδωση, πιστεύεται ότι ο κίνδυνος της αιμορραγίας ή και της ρήξης του ήπατος είναι ελαφρώς μεγαλύτερος συγκριτικά με ασθε-



Εικ. 2. Αμυλοείδωση ήπατος. Παθολογοανατομική εικόνα.

νείς με άλλα νοσήματα ήπατος. Συγκεκριμένα, στη βιβλιογραφία αναφέρονται μεμονωμένα περιστατικά αυτόματης ρήξης και της ενδοκοιλιακής αιμορραγίας σε ασθενείς με σημαντικό βαθμό διήθηση από αμυλοειδές, οι οποίες πιστεύεται ότι οφείλονται σε μηχανικά αίτια (αυξημένη εσωτερική πίεση του διηθημένου οργάνου σε ανελαστική κάψα του ήπατος).

Επίσης, οι ασθενείς συχνά παρουσιάζουν διαταραχές πήξεως, όπως η ανεπάρκεια του παράγοντα Χ, η ελάττωση των επιπέδων των παραγόντων πήξεων, εξαρτώμενων από τη βιταμίνη Κ, η αυξημένη δραστηριότητα της αντιθρομβίνης και της ινοδόλυσης, καθώς και την ενδοαγγειακή πήξη. Η διήθηση των τοιχωμάτων με ευθραυστότητα των αγγείων επίσης συμβάλλει σε αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας. Επιπλέον, περιγράφονται περιστατικά αυτόματης ρήξης σπληνός, οφειλόμενα σε λειτουργικό υποσπληνισμό και διήθηση του οργάνου.

Η θεραπεία της αμυλοείδωσης αποσκοπεί στην καταστολή της παραγωγής των αδιάλυτων ινιδίων και διαφέρει αναλόγως του τύπου της αμυλοείδωσης. Στην πρωτοπαθή AL αμυλοείδωση η θεραπεία στοχεύει στην υποκείμενη

πλάσματοκυτταρική δυσκρασία, στη δευτεροπαθή αμυλοείδωση στην υποκείμενη φλεγμονή ή νεόπλασμα και στην τροποποίηση της μορφής της χρόνιας αιμοκάθαρσης ή μεταμόσχευση νεφρού στην αμυλοείδωση σχετιζόμενης με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια.

Σε φάση κλινικών μελετών βρίσκονται φάρμακα τα οποία καταστρέφουν τις εναποθέσεις αμυλοειδούς σε όργανα και ιστούς. Παράδειγμα αποτελεί η ουσία (R)-1-[6-[(R)-2-carboxy-pyrrolidin-1-yl]-6-oxo-hexanoyl]pyrrolidine-2-carboxylic acid (CPHPC που ελαττώνει τα επίπεδα SAP στον ορό και ακολουθείται από χορήγηση μονοκλωνικού αντισώματος IgG1 anti-SAP που διεγείρει την καταστροφή του SAP στις ιστικές εναποθέσεις.

Η μεταμόσχευση ήπατος έχει θέση σε κληρονομικές μορφές αμυλοείδωσης (π.χ. ATTR_{wt}, AAR_{wt}, AFib) λόγω παραγωγής της πρόδρομων πρωτεϊνών από το ήπαρ.

Η πρόγνωση των ασθενών με αμυλοείδωση ήπατος είναι δυσμενής, ειδικά όταν υπάρχει χολόσταση. Η μέση επιβίωση χωρίς θεραπεία είναι 8-9 μήνες και με θεραπεία 10-14 μήνες. Η καρδιακή ανεπάρκεια και οι διαταραχές ρυθμού αποτελούν τις συχνότερες αιτίες θανάτου.

Abstract

Vezali E. Liver amyloidosis. Iatrika Analekta, 2016; 3: 129-131

Amyloidosis is a disorder of protein folding in which various proteins are able to autoaggregate in a highly abnormal fibrillar conformation. Amyloid fibrils accumulate in the extracellular space, and the deposits progressively disrupt the structure and function of tissues and organs throughout the body. Amyloid proteins (irrespective of the type) can deposit in various parts of the gastrointestinal tract and liver resulting in symptoms of abdominal pain, dysmotility, diarrhoea, gastrointestinal bleeding, hepatomegaly and even portal hypertension with its associated complications. Definitive diagnosis can only be made by histological examination of the affected organ. Disease modifying treatment with high-dose chemotherapy followed by autologous stem-cell transplantation has shown promise. Liver transplantation is an option for a select group of patients.

Βιβλιογραφία

1. Pinney JH, Hawkins PN. *Amyloidosis*. Ann Clin Biochem, 2012; 49: 229-241.
2. Nienhuis HL, Bijzet J, Hazenberg BP. *The Prevalence and Management of Systemic Amyloidosis in Western Countries*. Kidney Dis, 2016; 2: 10-19.
3. Ebert EC, Nagar M. *Gastrointestinal manifestations of amyloidosis*. Am J Gastroenterol., 2008; 103: 776-787.
4. Mousa AY, Abu-Halimah S, Alhalbouni S, et al. *Amyloidosis and spontaneous hepatic bleeding, transcatheter therapy for hepatic parenchymal bleeding with massive intraperitoneal hemorrhage: a case report and review of the literature*. Vascular, 2014; 22: 356-360.
5. Petre S, Shah IA, Gilani N. *Review article: gastrointestinal amyloidosis - clinical features, diagnosis and therapy*. Aliment Pharmacol Ther, 2008; 27: 1.006-1.016.

Θεραπευτική στρατηγική στη χρόνια ηπατίτιδα C

Ιωάννης Βλαχογιαννάκος

Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Παν/κή Γαστρ/κή Κλινική, ΓΝΑ Λαϊκό

ivlachog@med.uoa.gr

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) είναι ένας RNA ιός, ο οποίος προσβάλλει το ήπαρ και προκαλεί οξεία και χρόνια φλεγμονή. Η οξεία προσβολή είναι συνήθως ασυμπτωματική, αλλά στο 80%-85% των περιπτώσεων ο ιός παραμένει στον οργανισμό και προκαλεί χρόνια ηπατίτιδα. Η νόσος εξελίσσεται σταδιακά προκαλώντας χρόνια φλεγμονή και ίνωση του ηπατικού παρεγχύματος με τελικό αποτέλεσμα την κίρρωση του ήπατος, την ηπατική ανεπάρκεια ή και την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Ως εκ τούτου, η εκκρίωση του ιού αποτελεί επιτακτική ανάγκη για την αναστολή της ηπατικής βλάβης και τη θεραπεία του ασθενούς.

Διάγνωση

Η παρουσία του ιού αναδεικνύεται με την ανίχνευση HCV αντισωμάτων. Η μέτρηση του HCV RNA με ευαίσθητες μεθόδους PCR τεκμηριώνει τον ενεργό πολλαπλασιασμό του ιού. Απαιτείται επιπλέον ο καθορισμός του γονότυπου του ιού (1-6), διότι επηρεάζει καθοριστικά το θεραπευτικό σχήμα και ενδεχομένως τη διάρκεια της θεραπείας. Η αξιολόγηση της βαρύτητας της ηπατικής βλάβης απαιτούσε στο παρελθόν τη διενέργεια βιοψίας ήπατος. Η μέθοδος αυτή, όμως, είναι επεμβατική και ενέχει μικρό κίνδυνο επιπλοκών. Σήμερα, έχει σχεδόν υποκατασταθεί από την ελαστογραφία ήπατος, η οποία είναι μη επεμβατική εξέταση και θεωρείται αρκετά αξιόπιστη στην εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης και της ανάπτυξης ή όχι κίρρωσης του ήπατος.

Θεραπευτικές επιλογές

Όλοι οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C έχουν ένδειξη θεραπευτικής αγωγής. Μέχρι πρόσφατα, η μόνη θεραπευτική επιλογή ήταν η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη άλφα (PEG-IFNα) σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη. Η PEG-IFNα χορηγείτο υποδόρια άπαξ εβδομαδιαίως και η ριμπαβιρίνη σε δόση 800-1.200 mg (4-6 χάπια ημερησίως) για 24 (γονότυπος 2 και 3) ή 48 (γονότυπος 1 και 4) εβδομάδες. Η θεραπεία συνοδευόταν από συχνές και δυνητικά σοβαρές παρενέργειες, σχετιζόμενες τόσο με την ιντερφερόνη

(πυρετός, λευκοπενία, θρομβοπενία, αλλεργικές αντιδράσεις, επαγωγή αυτοανοσίας, κατάθλιψη κ.λπ.) όσο και με την ριμπαβιρίνη (αναιμία, γαστρεντερικές διαταραχές, κνησμός κ.λπ.). Σημαντικό ποσοστό των ασθενών αναγκάζοταν να διακόψει τη θεραπεία, ενώ η εκκρίωση του ιού δεν επιτυχανόταν σε όλους τους ασθενείς. Έτσι, η πιθανότητα μόνιμης ιολογικής ανταπόκρισης (sustained virologic response, SVR) αφορούσε το 45%-55% των ασθενών με γονότυπο 1, το 70%-80% των ασθενών με γονότυπο 2 ή 3 και το 60%-65% των ασθενών με γονότυπο 4.

Η θεραπεία της χρόνιας HCV λοίμωξης άλλαξε άρδην τα τελευταία χρόνια. Αυτό οφείλεται στη δημιουργία φαρμάκων που δρουν στοχευμένα, αναστέλλοντας τη δραστηριότητα πρωτεϊνών του ιού που είναι σημαντικές για την επιβίωσή του. Υπάρχουν διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων ανάλογα με την πρωτεΐνη που στοχεύουν. Έτσι, διαθέτουμε σήμερα αναστολείς της NS3/4A πρωτεάσης (simeprevir, paritaprevir, grazoprevir), αναστολείς της NS5A πρωτεΐνης (daclatasvir, ombitasvir, ledipasvir, valpatasvir, elbasvir), καθώς και νουκλεοτιδικούς (sofosbuvir) ή μη νουκλεοτιδικούς (dasabuvir) αναστολείς της NS5B RNA-πολυμεράσης. Όλα αυτά τα σκευάσματα χορηγούνται από το στόμα και η αποτελεσματικότητά τους είναι εξαιρετική, χωρίς την ανάγκη χορήγησης ιντερφερόνης. Η διάρκεια της θεραπείας στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι μόνο 12 εβδομάδες και η εκκρίωση του ιού επιτυγχάνεται σε ποσοστά που ξεπερνούν το 90% και φθάνουν συχνά το 100%. Η επίτευξη εκκρίωσης του HCV μετά τη θεραπεία με τα αντιικά φάρμακα καθορίζεται με τον όρο μόνιμη ιολογική ανταπόκριση (SVR) που σημαίνει ότι το HCV RNA είναι μη ανιχνεύσιμο στον ορό του ασθενούς 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας.

Τα φάρμακα αυτά είναι πολύ καλά ανεκτά και έχουν πολύ λίγες παρενέργειες. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς αιτιώνται μόνο αίσθημα κόπωσης, κεφαλαλγία και ενίοτε διαταραχές ύπνου. Έτσι, η πιθανότητα διακοπής της θεραπείας λόγω παρενεργειών είναι πολύ σπάνιο γεγονός. Αυτό που έχει ιδιαίτερη σημασία και πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη είναι οι δυνητικές αλληλεπιδράσεις με

άλλα σκευάσματα που πιθανώς λαμβάνει ο ασθενής. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι όλα αυτά τα φάρμακα, πλην του sofosbuvir, μεταβολίζονται στο ήπαρ από το σύστημα του κυτοχρώματος P450. Το σύστημα αυτό μεταβολίζει την πλειονότητα των φαρμάκων με άλλοτε άλλη προτεραιότητα. Ως εκ τούτου, η συγχορήγηση των αντιικών σκευασμάτων έναντι του HCV με άλλα φάρμακα που μπορεί να λαμβάνει ο ασθενής και τα οποία μεταβολίζονται από το CYP450, ενδέχεται να προκαλέσει τροποποίηση στη βιοδιαθεσιμότητά τους, με τελικό αποτέλεσμα εμφάνιση τοξικότητας ή μειωμένη δραστηριότητα. Για το λόγο αυτό, ο θεράπων ιατρός πρέπει πάντα να γνωρίζει τα φάρμακα που παίρνει ο ασθενής του, να πληροφορείται οποιαδήποτε αλλαγή κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να ελέγχει την πιθανότητα αλληλεπιδράσεων ανατρέχοντας στους ειδικούς πίνακες που έχουν δημιουργηθεί στο διαδίκτυο και οι οποίοι ενημερώνονται συνεχώς. Το sofosbuvir μετατρέπεται στο ήπαρ σε ενεργό μεταβολίτη, ο οποίος αποβάλλεται από τα ούρα. Έτσι, έχει λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα αλλά δεν μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με GFR κάτω από 30 ml/min λόγω του κινδύνου αύξησης των επιπέδων του και δυνητικής τοξικότητας.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των νέων φαρμάκων έχει δώσει τη δυνατότητα θεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενών που στο παρελθόν δεν μπορούσαν να λάβουν θεραπεία λόγω των παρενεργειών ή και της χαμηλής αποτελεσματικότητας. Έτσι, οι θεραπείες αυτές μπορούν να δοθούν σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος (με ή χωρίς ρήξη της αντρίρροπης), καθώς και σε ασθενείς που έχουν μεταμοσχευθεί και παρουσιάζουν υποτροπή της HCV λοίμωξης στο μόσχευμα. Η θεραπεία είναι επίσης αποτελεσματική σε ασθενείς με χρόνια αιμολυτικά σύνδρομα και με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ή και αιμοκάθαρση. Τέλος, αντιμετωπίζονται επιτυχώς ασθενείς με HIV συλλοίμωξη, με εξαιρετικά αποτελέσματα που δεν διαφοροποιούνται από εκείνα των υπολοίπων ασθενών.

Στρατηγικές θεραπείας

Η θεραπευτική στρατηγική σήμερα βασίζεται στη χορήγηση συνδυασμού αντιικών φαρμάκων που δρουν σε διαφορετικές πρωτεΐνες του ιού ώστε να μεγιστοποιηθεί η πιθανότητα επίτευξης SVR και να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα αποτυχίας. Η πρώτη στρατηγική έχει ως βάση το sofosbuvir (Sovaldi, 1 χάπι, άπαξ ημερησίως) που αποτελεί νουκλεοτιδικό αναστολέα της NS5B RNA-πολυμεράσης. Είναι ισχυρό αντιικό φάρμακο, δραστικό

έναντι όλων των γονοτύπων. Αρχικά το sofosbuvir χορηγήθηκε σε συνδυασμό με το simeprevir (Olysio, 1 χάπι, άπαξ ημερησίως), το οποίο αποτελούσε τον πρώτο διαθέσιμο αναστολέα πρωτεάσης 2ης γενιάς. Τα αποτελέσματα ήταν πολύ καλά (SVR >90%).

Ακολούθως, εμφανίστηκαν οι αναστολείς NS5A πρωτεΐνης, που σήμερα αποτελούν αναπόσπαστη συνιστώσα των θεραπευτικών σχημάτων. Έτσι, το sofosbuvir έχει χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με daclatasvir (Daklinza, 1 χάπι, άπαξ ημερησίως), ενώ κυκλοφορεί σε ένα μόνο χάπι μαζί με τον NS5A αναστολέα ledipasvir (Harvoni). Εντελώς πρόσφατα εγκρίθηκε ένας ακόμα συνδυασμός του sofosbuvir με τον NS5A αναστολέα velpatasvir (Epclusa, 1 χάπι, άπαξ ημερησίως). Η δεύτερη στρατηγική περιλαμβάνει τη συγχορήγηση τριών αντιικών (σχήμα 3D): ενός αναστολέα πρωτεάσης μαζί με έναν αναστολέα NS5A (Viekirax, paritaprevir/ritonavir boosted, ombitasvir, 2 χάπια, άπαξ ημερησίως) και ενός μη νουκλεοτιδικού αναστολέα της NS5B RNA-πολυμεράσης (Exviera, dasabuvir, 1 χάπι πρωί και βράδυ). Η τρίτη στρατηγική περιλαμβάνει τη συγχορήγηση ενός ισχυρού αναστολέα πρωτεάσης με έναν NS5A αναστολέα (Zepatier, grazoprevir/elbasvir, 1 χάπι, άπαξ ημερησίως). Η πρώτη στρατηγική αφορά όλους τους γονοτύπους, ενώ οι υπόλοιπες δύο αφορούν μόνο τους γονοτύπους 1 και 4.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των νέων φαρμάκων έχει οδηγήσει στην ουσιαστική κατάργηση της χορήγησης ιντερφερόνης στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C. Αντιθέτως, η ριμπαβιρίνη εξακολουθεί να περιλαμβάνεται στη θεραπευτική φαρέτρα, αφού φαίνεται ότι η προσθήκη της βελτιώνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα σε ορισμένες δύσκολες ομάδες ασθενών, με το τίμημα των αυξημένων παρενεργειών και της αύξησης του αριθμού των χαπιών που πρέπει να λαμβάνει καθημερινά ο ασθενής.

Θεραπευτικά σχήματα ανά γονότυπο

Γονότυπος 1

Όλοι οι συνδυασμοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν στο γονότυπο 1 και είναι πολύ αποτελεσματικοί (SVR >95%). Οι ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη και οι κίρρωτικοί ασθενείς αποτελούν τις δύσκολες ομάδες. Ειδικότερα, στα σχήματα με sofosbuvir είναι χρήσιμη η προσθήκη ριμπαβιρίνης στους κίρρωτικούς ασθενείς, ώστε η διάρκεια της θεραπείας να διατηρηθεί στις 12 εβδομάδες και η ανταπόκριση σε εξέταση υψηλά επίπεδα (SVR >95%). Φαίνεται, όμως, ότι

ο νέος συνδυασμός sofosbuvir/velpatasvir είναι πάρα πολύ αποτελεσματικός (SVR: 98%-99%) σε όλους τους ασθενείς, χωρίς ριμπαβιρίνη. Ο συνδυασμός 3D χρειάζεται ριμπαβιρίνη σε όλες τις περιπτώσεις ασθενών με γονότυπο 1α (με ή χωρίς κίρρωση), ενώ όλοι οι ασθενείς με γονότυπο 1β ανταποκρίνονται στο σχήμα αυτό χωρίς προσθήκη ριμπαβιρίνης (SVR:100%). Ο νεότερος συνδυασμός grazoprevir/elbasvir δε χρειάζεται ριμπαβιρίνη εκτός από τις περιπτώσεις ασθενών με γονότυπο 1α και ιικό φορτίο >800.000 IU/ml (προσθήκη ριμπαβιρίνης και διάρκεια θεραπείας 16 εβδομάδων).

Γονότυπος 2

Πρόκειται για τον θεωρητικά πιο εύκολο γονότυπο. Χρησιμοποιούνται μόνο σχήματα με βάση το sofosbuvir. Είναι ο μόνος γονότυπος που ανταποκρίνεται στη θεραπεία με sofosbuvir και ριμπαβιρίνη, εφόσον δεν έχει αναπτυχθεί κίρρωση. Πολύ αποτελεσματικός είναι ο συνδυασμός sofosbuvir/daclatasvir (2 χάπια, άπαΞ ημερησίως), ενώ σύντομα θα είναι διαθέσιμος και ο συνδυασμός sofosbuvir/velpatasvir (1 χάπι, άπαΞ ημερησίως).

Γονότυπος 3

Έχει αποδειχθεί ο πιο ανθεκτικός γονότυπος στα νέα θεραπευτικά σχήματα. Χρησιμοποιείται ο συνδυασμός sofosbuvir/daclatasvir για 12 εβδομάδες, ενώ οι ασθενείς με κίρρωση χρειάζονται απαραίτητα προσθήκη ριμπαβιρίνης (SVR: 83%-88%) ή διάρκεια θεραπείας 24 εβδομάδων. Είναι η μόνη κατηγορία ασθενών όπου έχει θέση και σήμερα η συγχορήγηση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης, ριμπαβιρίνης και sofosbuvir (SVR: 90%-93%) εφόσον δεν υπάρχει αντένδειξη στη χορήγησή της. Ο συνδυασμός sofosbuvir/velpatasvir επιτυγχάνει υψηλά ποσοστά SVR και αναμένεται σύντομα να προστεθεί στο θεραπευτικό οπλοστάσιο (SVR: 89%-98%).

Γονότυπος 4

Ισχύουν τα ίδια με το γονότυπο 1 με μικρές διαφορές. Τα σχήματα με sofosbuvir έχουν υψηλή αποτελεσματικότητα (SVR >95%). Στο σχήμα 3D δεν απαιτείται η χορήγηση του dasabuvir (γίνεται έτσι 2D), αλλά προστίθεται ριμπαβιρίνη, με επίτευξη SVR στο σύνολο σχεδόν των ασθενών (με ή χωρίς κίρρωση). Ο συνδυασμός grazoprevir/elbasvir χρησιμοποιείται ακριβώς όπως και στο γονότυπο 1 με υψηλή ανταπόκριση.

Ειδικές ομάδες

► Μη αντιρροπούμενη κίρρωση: Στους ασθενείς αυτούς

αντενδείκνυται η χορήγηση αναστολέων πρωτεάσης. Ως εκ τούτου, χρησιμοποιούνται μόνο σχήματα με βάση το sofosbuvir. Οι συνδυασμοί sofosbuvir/daclatasvir και sofosbuvir/ledipasvir επιτυγχάνουν υψηλά ποσοστά εκκρίωσης του ιού. Χρειάζονται όμως και προσθήκη ριμπαβιρίνης, έστω σε χαμηλότερες δόσεις (600 mg), με το τίμημα των αυξημένων παρενεργειών. Οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση πρέπει να παρακολουθούνται στενά διότι εμφανίζουν συχνότερα παρενέργειες, ιδίως όταν εκδηλώνουν σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C). Ο συνδυασμός sofosbuvir/velpatasvir είναι πολύ αποτελεσματικός στους ασθενείς αυτούς χωρίς ανάγκη χορήγησης ριμπαβιρίνης.

► Μεταμοσχευμένοι ασθενείς: Οι ασθενείς που παρουσιάζουν υποτροπή της HCV λοίμωξης στο ηπατικό μόσχευμα αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά με τα νέα φάρμακα. Επειδή όμως λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις. Το sofosbuvir και οι NS5A αναστολείς δεν επηρεάζουν το μεταβολισμό των ανοσοκατασταλτικών. Αντιθέτως, η χορήγηση σχήματος 3D πρέπει να συνδυάζεται με μείωση της δόσης της κυκλοσπορίνης και του tacrolimus για την αποφυγή τοξικότητας.

► Ασθενείς με χρόνια αιμολυτικά σύνδρομα: Ανταποκρίνονται πολύ καλά στα νέα φάρμακα. Προτιμώνται σχήματα χωρίς ριμπαβιρίνη επειδή προκαλεί αιμόλυση και αυξάνει την ανάγκη των ασθενών αυτών σε μεταγγίσεις. Εφόσον κριθεί απαραίτητη η χορήγησή της, χορηγούνται πολύ χαμηλές δόσεις (100-400 mg) υπό στενή παρακολούθηση.

► Ασθενείς με νεφρική νόσο: Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και/ή αιμοκάθαρση μπορούν πλέον να θεραπευθούν με τη χρήση των νέων φαρμάκων. Η χορήγηση του sofosbuvir αντενδείκνυται όταν ο GFR είναι κάτω του 30 ml/min. Χρησιμοποιείται το σχήμα 3D με εξαιρετικά αποτελέσματα. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός grazoprevir/elbasvir είναι εξίσου αποτελεσματικός.

Προβληματισμοί - συμπεράσματα

Μπορούμε να πούμε με σιγουριά ότι διαθέτουμε πλέον τα φάρμακα με τα οποία μπορούμε να θεραπεύσουμε τη χρόνια ηπατίτιδα C γιατί είναι αποτελεσματικά, ασφαλή, χορηγούνται από το στόμα και η διάρκεια της θεραπείας είναι μικρή. Το πρόβλημα είναι ότι τα φάρμακα αυτά έ-

χουν πολύ υψηλό κόστος, με αποτέλεσμα να μην μπορούν να χορηγηθούν άμεσα σε όλους τους ασθενείς. Έτσι, στις περισσότερες χώρες του κόσμου, έχουν διαμορφωθεί κριτήρια με βάση τα οποία καθορίζονται οι ομάδες ασθενών που έχουν προτεραιότητα πρόσβασης στα νέα φάρμακα.

Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα κριτήρια του ΚΕΕΛΠΝΟ, οι νέες θεραπείες μπορούν να χορηγηθούν άμεσα σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και σε ασθενείς με σοβαρή ίνωση (F3) που έχουν αποτύχει σε σχήματα με ιντερφερόνη. Επίσης, χορηγούνται σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με υποτροπή της λοίμωξης, καθώς και σε ασθενείς με σοβαρές εξωηπατικές εκδηλώσεις απότοκες του ιού

της ηπατίτιδας C (σπειραματονεφρίτιδα, κρουσφαιριναιμία κ.λπ.). Σχετική προτεραιότητα έχουν και ασθενείς με χρόνια αιμολυτικά σύνδρομα και HIV συλλοίμωξη. Με τη διεύρυνση των κριτηρίων, τη σταδιακή μείωση του κόστους και τη βούληση της πολιτείας να διαπραγματευθεί, να διεκδικήσει και να δώσει προτεραιότητα στο μείζον πρόβλημα της χρόνιας ηπατίτιδας C, ευελπιστούμε ότι σύντομα θα μπορούμε να χορηγήσουμε τα νέα φάρμακα σε όλους τους ασθενείς μας. Η έρευνα στη θεραπεία της ηπατίτιδας C δεν έχει ολοκληρωθεί και αναμένονται νέοι συνδυασμοί φαρμάκων που θα επιτυγχάνουν ίαση σε όλους τους ασθενείς με διάρκεια θεραπείας μόλις 6 έως 8 εβδομάδες.

Abstract

Vlahogiannakos I. Therapeutic strategies in chronic hepatitis C. Iatrika Analekta, 2016; 4: 132-135

Hepatitis C virus (HCV) is a leading cause of chronic liver disease worldwide. The goal of treatment is to reduce liver-related health adverse consequences by the achievement of virologic cure as evidenced by a sustained virologic response. An anti-HCV testing is recommended and, if the result is positive, it should be confirmed by a sensitive HCV RNA test. The degree of hepatic fibrosis should be defined using noninvasive testing or liver biopsy. Test for HCV genotype is recommended to guide selection of the most appropriate antiviral regimen. Interferon (IFN)-α was proposed as an HCV treatment in early 1990s. Subsequent improvements in IFN-α based therapy (pegylation, addition of ribavirin) increased the rate of SVR but remained far from ideal. An IFN-free era has finally started, yielding rates of SVR over 90% in patients treated with all-oral regimens. Importantly, those drugs are equally effective in specific, difficult to treat, group of patients such as cirrhotic (with or without decompensation), transplanted, HIV co-infected and patients with severe renal impairment (GFR<30ml/min) or end-stage renal disease on hemodialysis.

Therefore, we strongly believe that the implementation of these new treatment strategies in all patients with HCV infection will finally achieve the elimination of the disease.

Βιβλιογραφία

1. Castera L, Sebastiani G, Le Bail B, et al. *Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C*. J Hepatol, 2010; 52: 191-198.
2. European Association for Study of the Liver. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015*. J Hepatol, 2015; 63: 199-236.
3. Feld JJ, Jacobson IM, Hezode C, et al. *Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection*. N Engl J Med 2015; 373: 2.599-2.607.
4. Feld JJ, Moreno C, Trinh R, et al. *Sustained virologic response of 100% in HCV genotype 1b patients with cirrhosis receiving ombitasvir/paritaprevir/r and dasabuvir for 12weeks*. J Hepatol 2016; 64: 301-307.
5. Foster GR, Irving WL, Cheung MC, et al. *Impact of direct acting antiviral therapy in patients with chronic hepatitis C and decompensated cirrhosis*. J Hepatol 2016; 64: 1.224-1.231.
6. Leroy V, Angus P, Bronowicki JP, et al. *Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin for hepatitis C virus genotype 3 and advanced liver disease: A randomized phase III study (ALLY-3+)*. Hepatology 2016; 63: 1.430-1.441.
7. Liang TJ, Ghany MG. *Current and future therapies for hepatitis C virus infection*. N Engl J Med 2013; 368: 1.907-1.917.
8. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, et al. *Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes*. Hepatology 2015; 61: 77-87.
9. Pockros PJ, Reddy KR, Mantry PS, et al. *Efficacy of direct-acting antiviral combination for patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and severe renal impairment or end-stage renal disease*. Gastroenterology 2016; 150: 1.590-1.598.
10. Zeuzem S, Ghalib R, Reddy KR, et al. *Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment-naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1, 4, or 6 infection: a randomized trial*. Ann Intern Med 2015; 163: 1-13.

IgG4 - Χολαγγειίτιδα - Παγκρεατίτιδα

Δημήτριος Τσαντούλας

Επίκουρος Καθηγητής, Επ. Διευθυντής Ηπατολογικού Τμήματος, ΥΓΕΙΑ

dtsantoulas@hygeia.gr

Η IgG4-συνδεδεμένη χολαγγειίτιδα είναι μια ανταποκρινόμενη στα κορτικοειδή ινωδοφλεγμονώδης χολαγγειοπάθεια, που συχνά συνοδεύεται από αυτοάνοση παγκρεατίτιδα. Σήμερα αναγνωρίζεται ότι και τα δύο αυτά νοσήματα αποτελούν μέρος μιας συστηματικής παθολογικής κατάστασης που προσβάλλει πολλά όργανα, της IgG4 - συνδεδεμένης νόσου.

Η αρχική περιγραφή αφορούσε το πάγκρεας, με αναγνώριση της αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας, μιας νόσου με ιδιαίτερα κλινικά, απεικονιστικά, μορφολογικά, ιστολογικά και ανοσολογικά χαρακτηριστικά και σ' αυτήν πρώτα θα αναφερθούμε, όχι μόνο για ιστορικούς λόγους.

Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα

Οι πρώτες περιπτώσεις αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας περιγράφηκαν στην Ιαπωνία, αλλά στη συνέχεια συχνές αναφορές από όλο τον κόσμο επιβεβαίωσαν ότι γενικά η IgG4 - συνδεδεμένη νόσος έχει παγκόσμια κατανομή, δεν είναι ασυνήθης και αφορά σε ποσοστό 80% άνδρες, με μέση ηλικία 60 έτη. Στην Ιαπωνία η αυτοάνοση παγκρεατίτιδα αναφέρεται σε ποσοστό 0,8 ανά 100.000 πληθυσμού, ενώ φαίνεται ότι αποτελεί ποσοστό 2% της χρόνιας παγκρεατίτιδας.

Μια ποικιλία κλινικών συμπτωμάτων που συνδέονται με το πάγκρεας και το χοληφόρο δένδρο έχουν περιγραφεί σε ασθενείς με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα, που είναι δυνατό εκτός από χρόνια να εκδηλωθεί επίσης σαν οξεία ή υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα.

Η περισσότερο συχνή κλινική εκδήλωση είναι ο απο-

φρακτικός ίκτερος, με την ισχυρή πιθανότητα βέβαια να οφείλεται και σε συνύπαρξη προσβολής από τη νόσο και του χοληφόρου δένδρου. Συχνή είναι η παρουσία ήπιου κοιλιακού πόνου, ενώ απεικονιστικές εξετάσεις αποκαλύπτουν την ύπαρξη παγκρεατικής μάζας ή διάχυτης διόγκωσης του οργάνου (σε 85% των ασθενών) ή στενώσεων του παγκρεατικού πόρου. Άλλες, εξωπαγκρεατικές, κλινικές εκδηλώσεις εκφράζουν προσβολή και άλλων οργάνων, που θα αναφερθούν στη συνέχεια.

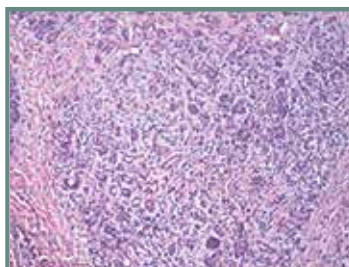
Διάγνωση

Η αρχική υποψία για τη νόσο προκύπτει από απεικονιστικές μεθόδους (CT, MRI) που δείχνουν ένα διογκωμένο πάγκρεας (σαν λουκάνικο). ERCP ή MRCP είναι δυνατό να αποκαλύψουν στένωση του παγκρεατικού πόρου απλή, κομβολογιοειδή ή διάχυτη. Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα προσφέρει κάποια διαγνωστική βοήθεια, με μεγαλύτερη όμως συμβολή στη λήψη παγκρεατικής βιοψίας, που συνήθως απαιτείται για επιβεβαίωση της διάγνωσης, αποκαλύπτοντας τα χαρακτηριστικά ιστολογικά ευρήματα της νόσου, που περιλαμβάνουν πυκνή λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση με IgG4 θετικά κύτταρα, συνοδευόμενη από ίνωση με στροβιλοειδή ανάπτυξη και αποφρακτική φλεβίτιδα.

Η ανοσοσφαιρίνη G4 (IgG4) αποτελεί φυσιολογικά το 5%-6% της ολικής IgG στον ορό και είναι λιγότερη από 140 mg/%.

Στην αυτοάνοση παγκρεατίτιδα ανευρίσκονται συχνά τιμές IgG4 ίσες ή μεγαλύτερες του διπλάσιου της φυσιολογικής τιμής. Σ' αυτά τα επίπεδα, η ευαισθησία της είναι σχετικά χαμηλή (53%), ενώ η ειδικότητά της υψηλή (95%). Σε χαμηλά επίπεδα στον ορό, πρέπει να αναζητείται η

Πίνακας 1	Διαγνωστικά κριτήρια αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας
H	Ιστολογία συμβατή
I	Συμβατή παγκρεατική απεικόνιση
S	Αυξημένη IgG4 στον ορό
O	Συμμετοχή άλλων οργάνων
Rt	Ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοειδή



Εικ. 1. Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα. Ιστολογική εικόνα.



Εικ. 2. Εικόνα ERCP στην αυτοάνοση χολαγγειίτιδα-παγκρεατίτιδα. A: Στένωση στην πύλη του ήπατος (ένωση ηπατικών χολαγγείων), B: Στενώσεις κοινού χοληδόχου πόρου, C: Διάχυτες στενώσεις παγκρεατικού πόρου.

IgG4 σε ιστό.

Συνοπτικά, στην αυτοάνοση παγκρεατίτιδα έχουν προταθεί διαγνωστικά κριτήρια, με περισσότερο αποδεκτά αυτά της Mayo Clinic (HISORT κριτήρια) που φαίνονται στον πίνακα 1.

Συχνά η αυτοάνοση παγκρεατίτιδα συνοδεύεται από προσβολή και άλλων οργάνων, με πιο συχνή, σε ποσοστό 80%, την χολαγγειίτιδα.

IgG4 - χολαγγειίτιδα

Η IgG4 - συνδεόμενη χολαγγειίτιδα θεωρείται η χολική εκδήλωση της IgG4 συστηματικής νόσου. Χαρακτηρίζεται, πέρα από την αύξηση της IgG4 στον ορό, από τη γνωστή παθολογοανατομική εικόνα που έχει ήδη αναφερθεί, έντονη δηλαδή διήθηση του τοιχώματος του χοληδόχου πόρου από IgG θετικά πλασματοκύτταρα, ίνωση με στροβιλοειδή τύπο ανάπτυξης και αποφρακτική φλεβίτιδα. Κλινικά εμφανίζεται σαν χολοστατική ηπατοπάθεια ή σαν αποφρακτικός ίκτερος με ιδιαίτερα σημαντική τη διαφορι-

κή διάγνωση από πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα, χολαγγειοκαρκίνωμα ή καρκίνο παγκρέατος.

Η Ευρωπαϊκή Ένωση για τη Μελέτη του Ηπατος έχει υιοθετήσει τον όρο «IgG - associated cholangitis», ενώ στο 1ο Διεθνές Συμπόσιο για την IgG - συνδεόμενη νόσο, το 2009, προτάθηκε ο όρος «IgG4-related sclerosing cholangitis».

Τα περισσότερα συχνά κλινικά συμπτώματα, κατά την εμφάνιση της νόσου, περιλαμβάνουν ίκτερο, κυρίως, απώλεια βάρους, ήπιο συνήθως κοιλιακό πόνο, όπως και σε μικρό βαθμό στεατόρροια και πρόσφατη εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη, συμπτώματα που εν μέρει αντιπροσωπεύουν την παρουσία αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας, που συχνά συνυπάρχει. Βέβαια η IgG4 - χολαγγειίτιδα είναι δυνατό να εμφανιστεί μετά την αυτοάνοση παγκρεατίτιδα ή και σε απουσία της.

Απεικονιστική διερεύνηση (CT, MRI, MRCP) αναδεικνύει ενδοηπατικές ή εξωηπατικές στενώσεις του χοληφόρου δένδρου, πέραν των πιθανών παγκρεατικών ευρημάτων, που ήδη αναφέρθηκαν. Ο χοληδόχος πόρος ίσως βρεθεί πεπαχυμένος, ενώ περισσότερο χαρακτηριστική είναι η στένωση στο κατώτερο τμήμα του.

Η ERCP, πέραν του ότι επιβεβαιώνει τα κλασικά ευρήματα, δίνει την δυνατότητα λήψης ιστού, που αποκλείει κακοήθεια και επιβεβαιώνει τη διάγνωση της IgG4 - χολαγγειίτιδας. Σημαντικά αυξημένες τιμές IgG4 (>220 mg/dl) συνηγορούν ισχυρά στη διάγνωση IgG4 - χολαγγειίτιδας.

Πρόσφατες εξελίξεις στην άμεση χολαγγειοσκόπηση

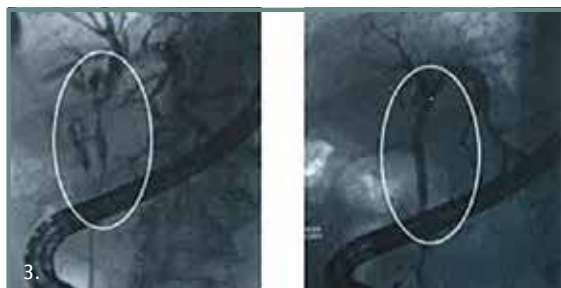
Πίνακας 2	Διαφορές μεταξύ πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας (ΠΣΧ) και IgG4 - συνδεόμενης χολαγγειίτιδας (IgG4X)	
	ΠΣΧ	IgG4X
A : Γ	2 : 1	8 : 1
Ηλικία	25-45.	65
ΦΝΕ	+++	+
Παγκρεατική νόσος	+/-	+++
Χολαγγειοκαρκίνωμα	+++	-
Συμμετοχή άλλων οργάνων	-	+++
Χολαγγειογραφικά ευρήματα	Στενώσεις-διατάσεις	Κατά τόπους στενώσεις
Αυξημένη IgG4 στον ορό	7%-9%	70%
IgG4 + πλασματοκύτταρα	+/-	++
Ανταπόκριση στα κορτικοειδή	-	++

Πίνακας 3	IgG4 - Συνδεόμενη νόσος
	Αυτοάνοση παγκρεατίτιδα
	IgG4 - χολαγγειίτιδα
	IgG4 - σιαλαδενίτιδα και δακρυσαδενίτιδα
	Οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση
	Σωληναριακή διάμεση νεφρίτιδα
	Μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα
	Διάμεση πνευμονίτιδα, διηθήματα
	Λεμφαδενοπάθεια
	IgG4 ηπατοπάθεια
	Οφθαλμικός φλεγμονώδης ψευδοόγκος
	Αορτίτιδα, περιορτίτιδα
	Θυρεοειδίτιδα
	Υποφυσίτιδα
	Παχυμυγγίτιδα
	Προστατίτιδα

επιτρέπουν άμεση λήψη βιοψίας που δείχνει τη χαρακτηριστική εικόνα της IgG4 - συνδεόμενης νόσου (λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση με >10 IgG4 θετικά κύτταρα κατά οπτικό πεδίο, ίνωση με στροβιλοειδή τύπο ανάπτυξης, αποφρακτική φλεβίτιδα). Βιοψία του φύματος του Vater έχει αναφερθεί ότι μπορεί να δείξει IgG4 θετική διήθηση στο 80% των ασθενών, ακόμα κι αν η περιοχική εμφανίζεται ενδοσκοπικά φυσιολογική.

Η διαφορική διάγνωση της IgG4 - συνδεόμενης χολαγγειίτιδας αφορά κυρίως την πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα και το χολαγγειοκαρκίνωμα (πίνακας 2).

Σε αποφρακτικό ίκτερο είναι συχνά αυξημένο το CA 19-9. Επιμονή του μετά την αποσυμφόρηση του χοληφόρου δένδρου συνηγορεί υπέρ του χολαγγειοκαρκινώματος, μέχρι τον αποκλεισμό του οποίου δεν θα πρέπει να κορη-



Εικ. 3. Χολαγγειογραφική εικόνα ανταπόκρισης σε κορτικοειδή.

γείται θεραπεία για IgG4 - χολαγγειίτιδα.

IgG4 - συνδεόμενη νόσος

Όπως ήδη αναφέρθηκε, σήμερα αναγνωρίζεται η ύπαρξη της IgG4 - συνδεόμενης συστηματικής πολυοργανικής νόσου, στην οποία πέραν της αυτοάνοσης παγκρεατίτιδας και της περιγραφείσας χολαγγειίτιδας περιλαμβάνονται κυρίως τα νοσήματα που αναφέρονται στον πίνακα 3.

Τα κοινά χαρακτηριστικά στοιχεία των παθολογικών αυτών καταστάσεων είναι η λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση από IgG4 θετικά κύτταρα, συνοδευόμενη από ίνωση, τα αυξημένα επίπεδα IgG4 στον ορό και η καλή ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή.

Ασθενείς με υψηλή πιθανότητα να έχουν IgG4 - συνδεόμενη νόσο είναι αυτοί με παγκρεατίτιδα, αγνώστου αιτιολογίας, σκληρυντική χολαγγειίτιδα, αμφοτερόπλευρη διόγκωση σιαλογόνων ή δακρυϊκών αδένων, οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, οφθαλμικό ψευδοόγκο ή πρόπτωση, ανεξήγητη λευκωματουρία. Η φυσική ιστορία της νόσου δεν είναι σαφής. Συνήθως παρατηρείται προοδευτική προσβολή των διαφόρων οργάνων και οι περισσότεροι ασθενείς έχουν χρόνια διαδρομή. Μερικοί βελτιώνονται χωρίς θεραπεία, αλλά συνήθως υποτροπιάζουν. Η ανάπτυξη νεοπλασίας ή λεμφώματος είναι αμφίβολη.

Αν και ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της IgG4 - συνδεόμενης νόσου παραμένει ασαφής, πιστεύεται ότι γενετικοί παράγοντες, μη φυσιολογική λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος με μειωμένη λειτουργία κατασταλικών T λεμφοκυττάρων και ειδική ανοσολογική απόπτωση B-κυττάρων εμπλέκονται στην παθογένεια αυτής της ελκυστικής για τον ερευνητή νόσου. Οποσδήποτε απαιτείται περισσότερη έρευνα για τη μελέτη του γενετικού υποστρώματος, ειδικών για τη νόσο αντιγόνων και του ρόλου της IgG4.

Θεραπεία

Παρά την έλλειψη θεραπευτικών μελετών με χρήση μαρτύρων, τα κορτικοειδή θεωρούνται η θεραπεία εκλογής τόσο για την αυτοάνοση παγκρεατίτιδα και την IgG4 - χολαγγειίτιδα όσο και γενικότερα για την IgG4 - συνδεόμενη νόσο. Η χορήγηση 30-40 mg πρεδνιζολόνης με μείωση ανά 5 mg κάθε 2 εβδομάδες έχει σαν αποτέλεσμα κλινική, βιοχημική και απεικονιστική βελτίωση εντός 4 εβδομάδων, στην πλειονότητα των ασθενών.

Υποτροπή είναι συχνή μετά τη διακοπή σε ποσοστό

24%-68%, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, ιδιαίτερα σε ασθενείς με χολαγγειίτιδα. Δημιουργείται έτσι το ερώτημα της ανάγκης συνέχισης της θεραπείας με δόση συντήρησης ή και με προσθήκη αζαθειοπρίνης επί αρκετά χρόνια. Έχει αναφερθεί ότι και άλλοι ανοσοκατασταλτικοί

παράγοντες έχουν ίσως ευνοϊκή επίδραση (mycophenolate mofetil, Rituximab). Η θεραπεία πρέπει να αρχίζει νωρίς πριν την ανάπτυξη σοβαρής ίνωσης. Αρχικά σε περίπτωση αποφρακτικού ικτέρου είναι αναγκαία και η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης στα χοληφόρα.

Abstract

Tsantoulas D. IgG4-associated cholangitis - pancreatitis. Iatrika Analekta, 2016; D: 136-139

IgG4-associated cholangitis is a steroid-responsive fibroinflammatory disease which is frequently associated with autoimmune pancreatitis. Both conditions are now considered as part of a systemic disease affecting many organs (kidney, lung, salivary glands, lymph nodes, eyes etc). Useful diagnostic criteria include radiological, serological, pathological and clinical features. Between them, lymphoplasmacytic infiltrate of the organs affected with IgG4 in the sem more than twice the normal value, a of specific significance.

Βιβλιογραφία

1. Ghazale A, Chan ST, et al. *Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy*. Gastroenterology, 2008; 134: 706-15.
2. Greenberger NJ. *Autoimmune pancreatitis*. UpToDate JAN 2016; 1.
3. Hamano H, Kawa S, et al. *High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis*. N.Engl J Med, 2001; 344: 732-8.
4. Kamisawa T, Funata N, et al. *A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease*. J Gastroenterol 2003; 38: 982-4.
5. Kim KP, Kim MH, et al. *Autoimmune pancreatitis: it may be a worldwide entity*. Gastroenterology 2004; 126: 1.214.
6. Okazaki K, Ushida K, et al. *IgG4 cholangiopathy -current concept, diagnosis and pathogenesis*. Journal of Hepatology 2014; 61: 690-5.
7. Moutsopoulos HM. *Overview of IgG4-related disease*. UpToDate Jan 2016; 1.
8. Yoshida K, Toki F, et al. *Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis*. Dig Dis Sci 1995; 40: 1.561-8.
9. Waldram R, Kopelman H, Tsantoulas D, Williams R. *Chronic pancreatitis, sclerosing cholangitis and sicca complex in two siblings*. Lancet 1975; 1: 550-2.
10. Webster G. *IgG4-mediated bile duct disease in western countries EASL Postgraduate course*. Berlin March, 2011, Syllabus.

Θεραπεία όγκων ήπατος με τη χρήση Y-90 μικροσφαιρών

Β. Πρασόπουλος

Πυρηνικός Ιατρός, Διευθυντής Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής-PET-CT, ΥΓΕΙΑ

vprasopoulos@hygeia.gr

Θ. Πιπίκος

Συνεργάτης Τμήματος Πυρηνικής Ιατρικής-PET-CT, ΥΓΕΙΑ

tripikis@hygeia.gr

Το ήπαρ αποτελεί συχνή θέση πρωτοπαθών και δευτεροπαθών νεοπλασιών, που αντιπροσωπεύουν μια κύρια αιτία θνητότητας. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί με σημαντική αποτελεσματικότητα τοπικές θεραπείες για ηπατικές εντοπίσεις, όπως το radiofrequency ablation ή ο χημειοεμβολισμός.

Η εξωτερική ακτινοβολή των ηπατικών όγκων έχει επιπτώσεις όχι μόνο στον καρκίνο, αλλά και συνολικά το ηπατικό παρέγχυμα. Σε αυτή την κατεύθυνση για τη μέγιστη επίτευξη ακτινοβολήσης μόνο του παθολογικού ιστού και κατά το δυνατόν μικρότερη ακτινοβολήση του φυσιολογικού ηπατικού παρεγχύματος αναπτύχθηκαν μέθοδοι εσωτερικής ακτινοβολήσης, όπως είναι η θεραπεία με Y-90 μικρόσφαιρες, μια ταχέως αναπτυσσόμενη και όλο πιο διαδιδόμενη μέθοδος.

Η μέθοδος στηρίζεται στο γεγονός ότι οι ηπατικοί όγκοι εμφανίζουν αιμάτωση από την ηπατική αρτηρία, ενώ η κύρια αιμάτωση του φυσιολογικού ηπατικού παρεγχύματος είναι από την πυλαία φλέβα. Σε συνδυασμό με το γεγονός ότι οι καρκινικές ηπατικές εντοπίσεις εμφανίζουν συνήθως πλουσιότερο τριχοειδικό δίκτυο, η χορήγηση ραδιενεργών σωματιδίων μέσω καθετηριασμού της ηπατικής αρτηρίας, επιτρέπει τη μέγιστη ακτινοβολήση των καρκινικών κυττάρων με όσο το δυνατόν μικρότερη επιβάρυνση του φυσιολογικού παρεγχύματος.

Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούμε μικροσφαιρίδια (από γυαλί ή συνθετικό υλικό) σε συνδυασμό με το β εκπομπό Yttrium-90. Η β ακτινοβολία του υτρίου, επιτρέπει απόδοση υψηλής ενέργειας σε μικρές αποστάσεις, επιτρέποντας τη χορήγηση της θεραπευτικής ακτινοβολήσης τοπικά και σε διάρκεια. Το εύρος της ακτινοβολήσης είναι 2,5-11 χιλί-

στά και ο χρόνος ημιζωής του ισότοπου είναι 2,7 ημέρες. Το 94% της θεραπευτικής ακτινοβολίας αποδίδεται στις πρώτες 11 ημέρες.

Τα δύο σκευάσματα που κυκλοφορούν εμπορικά παγκοσμίως είναι το Thera-spheres (γυάλινα σφαιρίδια) και το SIR-spheres (σφαιρίδια από συνθετικό υλικό). Στην Ελλάδα στην παρούσα φάση είναι εμπορικά διαθέσιμο μόνο το SIR-spheres.

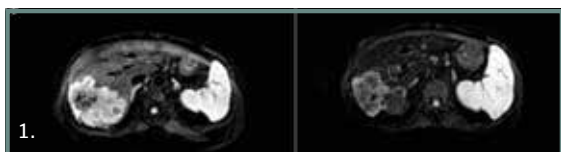
Ενδείξεις

Οι ενδείξεις του ραδιοεμβολισμού επεκτείνονται συνεχώς. Σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα υποψήφιος για τέτοια θεραπεία είναι οποιοσδήποτε ασθενής με νόσο στο ήπαρ ή κυρίως στο ήπαρ, που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί χειρουργικά, έχει ικανοποιητική ηπατική λειτουργία και προσδόκιμο επιβίωσης μεγαλύτερο των 3 μηνών.

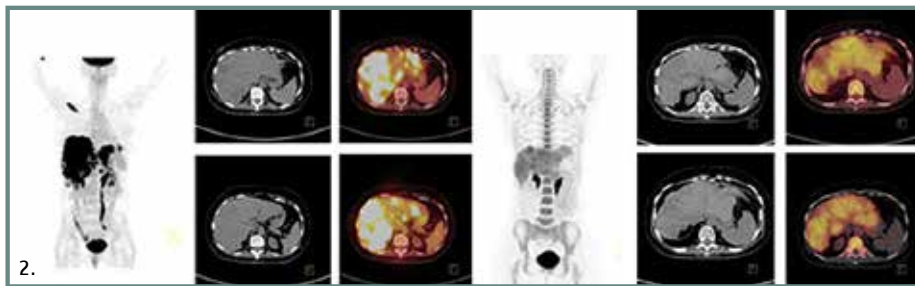
Οι απόλυτες αντενδείξεις της θεραπείας είναι η μεγάλου βαθμού διαφυγή από το συκώτι στον πνεύμονα και στο γαστρεντερικό που μπορεί να οδηγήσει στη διαφυγή μικρόσφαιρων σε αυτά τα συστήματα, ανεπιθύμητη ακτινοβολήση και επιπλοκές. Αντένδειξη επίσης αποτελούν φυσικά η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός. Η επηρεασμένη ηπατική λειτουργία και αυξημένες τιμές χολερυθρίνης δεν κάνουν επίσης δόκιμη τη θεραπεία λόγω πιθανής σοβαρής ηπατικής βλάβης.

Σχεδιασμός θεραπείας

Πριν από την εφαρμογή της θεραπείας είναι απαραίτητος βιοχημικός έλεγχος που αφορά κυρίως την ηπατική και νεφρική λειτουργία (λόγω και της διαδικασίας της αγγειογραφίας). Πληροφορίες από το ιστορικό του ασθενούς είναι πολύ χρήσιμες, όπως προηγούμενες θεραπείες ή χειρουργικές επεμβάσεις. Πολλά από αυτά τα στοιχεία (όπως ο όγκος του ήπατος, προηγούμενες χημειοθεραπείες ή χρήση αντιαγγειογενετικών παραγόντων), θα επηρεάσουν τόσο το σχεδιασμό όσο και τη δόση. Η μελέτη των απεικονιστικών του ασθενούς είναι σημαντική, για εκτίμηση του όγκου και της εντόπισης της νόσου, καθώς και στον καθορισμό



Εικ. 1. Μαγνητική τομογραφία ασθενούς μας πριν από τη θεραπεία και μόλις 1,5 μήνα μετά: μεγάλου βαθμού βελτίωση της απεικόνισης όγκου του δεξιού ηπατικού λοβού.



Εικ. 2. Γυναίκα 42 ετών με πολλαπλές ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο μαστού. FDG-PET/CT SCAN πριν και μετά τον ραδιοεμβολισμό με Yttrium-90 μικροσφαίρες. Απεικονίζεται σαφής βελτίωση μετά το ραδιοεμβολισμό.

της στρατηγικής.

Η αγγειογραφία είναι κεντρικό σημείο του σχεδιασμού της θεραπείας. Γίνεται χαρτογράφηση της ανατομίας του αγγειακού δικτύου του ήπατος, αναγνωρίζονται ανατομικές παραλλαγές, ενώ πραγματοποιείται και εμβολισμός κλάδων που μπορεί να οδηγήσουν σε διαφυγή. Αφού πραγματοποιηθεί αυτή η διαδικασία εγχύεται μέσω της καθετηριασμένης ηπατικής αρτηρίας και των κλάδων της ραδιοφάρμακο (Tc-99m MAA), σε μια προσομοίωση της θεραπείας.

Η θεραπεία συνήθως πραγματοποιείται σε μια συνεδρία εντός 4 εβδομάδων από το σχεδιασμό με διαδοχική χορήγηση από τη δεξιά και την αριστερή ηπατική αρτηρία. Σε ειδικές περιπτώσεις, όπως σε επιβαρμένους ασθενείς, καθώς και σε άλλες περιπτώσεις με τη χρήση ειδικών κριτηρίων, η διαδικασία της θεραπείας μπορεί να πραγματοποιηθεί σε δύο στάδια με μεσοδιάστημα 4-6 εβδομάδων και με επανεκτίμηση των δεδομένων του ασθενούς. Είναι κρίσιμης σημασίας ο σχεδιασμός με τη χρήση Tc99m-MAA να γίνει με τον ίδιο τρόπο που θα πραγματοποιηθεί η θεραπεία, με την τοποθέτηση του μικροκαθετήρα στην ίδια θέση που θα χορηγηθούν οι μικρόσφαίρες.

Στη συνέχεια ο ασθενής μεταφέρεται στο τμήμα της πυρηνικής ιατρικής που θα υποβληθεί σε απεικόνιση της κατανομής του Tc-99m MAA με SPECT/CT κατά προτίμηση μέθοδο για διερεύνηση πιθανής εξωηπατικής διαφυγής του ραδιοφάρμακου στους πνεύμονες ή στο γαστρεντερικό. Σε περίπτωση πνευμονικής διαφυγής υπολογίζεται το ποσοστό της. Σε υψηλές τιμές μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης ή να μη γίνει θεραπεία.

Επίσης, με τον σχεδιασμό και τη SPECT/CT απεικόνιση θα πάρουμε πολύτιμες πληροφορίες για την κατανομή του ραδιοφάρμακου στις καρκινικές εντοπίσεις, καθώς και για το βαθμό καθήλωσης στο φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα.

Η δόση που θα χορηγηθεί υπολογίζεται είτε με τη μέθοδο του BSA είτε σε ειδικές περιπτώσεις (όπως σε μικρού μεγέθους εστίες) με ειδική δοσιμετρική μέθοδο.

Διαδικασία χορήγησης

Την ημέρα της θεραπείας ο ασθενής θα οδηγηθεί στον αγγειογράφο και ο επεμβατικός ακτινολόγος θα προχωρήσει σε καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας και αγγειογραφία. Μετά την τοποθέτηση του μικροκαθετήρα στη θέση που

έχει αποφασιστεί, θα πραγματοποιηθεί η χορήγηση των μικροσφαιρών. Η χορήγηση γίνεται με ειδική διάταξη με τη συνεργασία του πυρηνικού ιατρού και επεμβατικού ακτινολόγου. Η διαδικασία της εμφύτευσης πρέπει να γίνει αργά σε διάστημα τουλάχιστον 25 λεπτών, για ομοιόμορφη κατανομή και αποφυγή παλινδρόμησης μέσω της ηπατικής αρτηρίας.

Μετά το τέλος της χορηγήσεως ο ασθενής οδηγείται εκ νέου στο τμήμα πυρηνικής ιατρικής που θα ακολουθήσει SPECT/CT απεικόνιση για την εκτίμηση της θεραπείας.

Για τα καλύτερα αποτελέσματα, αλλά και την όσο δυνατόν καλύτερη ανοχή της θεραπείας από τον ασθενή, θα χρειαστεί μια ήπια προετοιμασία με τη χορήγηση κάποιων φαρμάκων (όπως ουροσδεοξυκολικό ή αναστολείς αντλίας πρωτονίων), που μπορεί να συνεχιστούν για κάποιο καιρό μετά τη θεραπεία.

Οι παρενέργειες της θεραπείας είναι πολύ σπάνιες και συνήθως ήπιες, με το αίσθημα της αδιαθεσίας για κάποιες μέρες μετά τη θεραπεία να είναι το συχνότερο, που είναι αυτοπεριοριζόμενο και ήπιο με την κατάλληλη υποστήριξη. Ο ασθενής την επομένη της θεραπείας μπορεί να επιστρέψει σπίτι του ακολουθώντας κάποιες περιορισμένες οδηγίες ακτινοπροστασίας για λίγες μέρες, κυρίως με νεαρά άτομα και ειδικές ομάδες, όπως οι κυοφορούσες, λόγω χαμηλής ακτινοβολίας x που εκπέμπει. Οι παρενέργειες της θεραπείας είναι εξαιρετικά σπάνιες όταν έχει προηγηθεί ο σωστός σχεδιασμός. Η σημαντικότερη ανεπιθύμητη, η μετακτινική ηπατική νόσος (REILD) είναι σπάνια.

Χρήση, αποτελέσματα, ασφάλεια

Αρχικά η εφαρμογή της μεθόδου ήταν στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Σύντομα τα όρια της μεθόδου επεκτάθηκαν με την εφαρμογή της σε πλήθος καρκίνων με ηπατικές εντοπίσεις, προεξάρχοντος του μη χειρουργικά αντιμετωπίσιμου μεταστατικού στο ήπαρ καρκίνου του παχέος εντέρου.

Τα αποτελέσματα της θεραπείας είναι πολύ καλά, με παράταση του χρόνου ζωής των ασθενών και υψηλά επίπεδα ανταπόκρισης. Σε κάποιες περιπτώσεις οδηγεί σε μείωση του σταδίου του ασθενούς, προσφέροντας πλέον τη δυνατότητα για άλλου τύπου θεραπείες (π.χ. μεταμόσχευση ήπατος). Η θεραπεία αυξάνει την αποτελεσματικότητά της όταν χορηγείται σε όσο πιο πρώιμο στάδιο. Στην πα-

ρούσα φάση πραγματοποιούνται σημαντικές μελέτες για το συνδυασμό του ραδιοεμβολισμού με άλλες θεραπείες, κυρίως με χημειοθεραπευτικά σχήματα. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι λόγω της χαμηλής τοξικότητας μπορεί να συνδυαστεί με αυτές. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η SIRFLOX μελέτη για τον μεταστατικό στο ήπαρ καρκίνο του παχέως εντέρου, που έδειξε ότι ο συνδυασμός ήταν ασφαλής για τους ασθενείς χωρίς σημαντική αύξηση της τοξικότητας. Επίσης, τα αποτελέσματα δείχνουν σαφή αύξηση του PFS στο ήπαρ, με 31% μείωση του κινδύνου επιδείνωσης και τριπλάσιες περιπτώσεις πλήρους ανταπόκρισης. Επιπλέον αποτελέσματα αναμένονται.

Επίσης σημαντικός παράγοντας είναι η μικρή τοξικότητα, που δεν επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών, διατη-

ρώντας τη σε υψηλά επίπεδα ελλείπει σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η δική μας πείρα με τη χρήση της θεραπείας στο Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ, που αποτελεί το μόνο κέντρο στην Ελλάδα με πείρα στη σύγχρονη αυτή μέθοδο είναι αντίστοιχη με τη διεθνώς βιβλιογραφική, με καλά αποτελέσματα στους ασθενείς και μικρή τοξικότητα.

Συμπέρασμα

Ο ραδιοεμβολισμός ηπατικών όγκων πρωτοπαθών ή δευτεροπαθών με τη χρήση Y-90 μικροσφαιρών είναι μια ταχέως εξελισσόμενη και με επεκτεινόμενη χρήση μέθοδος αντιμετώπισής τους. Είναι μια διαδικασία με εξαιρετικά αποτελέσματα, με χαμηλή επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών, που δεν επιβαρύνει επιπλέον τον ασθενή.

Abstract

Pipikos Th, Prassopoulos V. Radioembolization with Y-90 microspheres of liver tumors. *Iatrika Analekta*, 2016; 4: 140-142

Radioembolization with Y-90 microspheres is a constantly spreading and emerging therapeutic procedure for liver tumors. The method has applications in both primary and secondary liver malignancies. With the appropriate planning the procedure is simple and with minimal complications and side effects for the patients. It offers excellent results combined with preserved life quality of the patient. Because of minimal side effects the method's combination with other therapies like chemotherapy, is feasible and is expected to be a standard procedure in the near future.

Βιβλιογραφία

- Kennedy A, Salem R, Murthy R, et al. *Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 (Y-90) microsphere brachytherapy: a Consensus Panel Report from the Radioembolization Brachytherapy Oncology Consortium*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68: 13-23.
- Leung TW, Lau WY, Ho SK, et al. *Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 33: 919-924.
- Nutting CKA, Coldwell D, Jones B, Quarnberg D. *Coil embolization prevents GI ulcers during yttrium-90 hepatic radioembolization*. *J Vasc Interv Radiol*, 2004; 15(suppl): 2.
- Kennedy AS, Coldwell D, Nutting C, et al. *Resin 90Y microsphere brachytherapy for unresectable colorectal liver metastases: modern USA experience*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 412-425.
- Geschwind JF, Salem R, Carr BI, et al. *Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma*. *Gastroenterology* 2004; 127(suppl 1): S194-S205.
- Goin JE, Salem R, Carr BI, et al. *Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: factors associated with liver toxicities*. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 205-213.
- Sangro B, Salem R, Kennedy A, et al. *Radioembolization for hepatocellular carcinoma: a review of the evidence and treatment recommendations*. *Am J Clin Oncol* 2011; 34: 422-431.
- SIRTEX: Approved Indication. *About SIR-Spheres microspheres 2014* [cited 2014 14/03/2014]; Available from: <http://www.sirtex.com/us/clinicians/about-sir-spheres-microspheres/approved-indication/>
- Bester L, Meteling B, Pocock N, et al. *Radioembolisation with Yttrium-90 microspheres: an effective treatment modality for unresectable liver metastases*. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2013; 57: 72-80.
- Gulec SA, Pennington K, Wheeler J, et al. *Yttrium-90 microsphere-selective internal radiation therapy with chemotherapy (chemo-SIRT) for colorectal cancer liver metastases: an in vivo double-arm-controlled phase II trial*. *Am J Clin Oncol* 2013; 36: 455-460.
- Coldwell D, Sangro B, Salem R, et al. *Radioembolization in the treatment of unresectable liver tumors: experience across a range of primary cancers*. *Am J Clin Oncol* 2012; 35: 167-177.
- Sharma RA, Van Hazel GA, Morgan B, et al. *Radioembolization of liver metastases from colorectal cancer using yttrium-90 microspheres with concomitant systemic oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin chemotherapy*. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1.099-1.106.

Θεραπεία της μη αλκοολικής αιτιολογίας λίπωσης του ήπατος (NAFLD)

Ιωάννης Κοσκίνης
Καθηγητής Παθολογίας - Ηπατολογίας
koskinasj@yahoo.gr

Το 25% των ενηλίκων >20 ετών είναι παχύσαρκοι και η πιθανότητα λίπωσης/στεατώσης του ήπατος είναι >65% σε άτομα με BMI >30 και >90% σε άτομα με BMI >40. Στεατοπατίτιδα (NASH) ανευρίσκεται στο 19% των παχύσαρκων και στο 50% των νοσηρώς παχύσαρκων. Επιπλέον, το 10% των ενηλίκων πάσχει από σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και σε παχύσαρκους διαβητικούς το 100% έχει στεατώση, το 30%-50% στεατοπατίτιδα και το 20% κίρρωση. Παράγοντες κινδύνου για NAFLD αποτελούν:

1. Η παχυσαρκία (30%-100% των ασθενών), με την περιφέρεια μέσης να αποτελεί το σημαντικότερο δείκτη (άνδρες >94 cm, γυναίκες >80 cm).
2. Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II (10%-75% των ασθενών) ανεξαρτήτως βάρους.
3. Η υπερ-τριγλυκεριδαιμία (20%-92% των ασθενών) - 50% των ασθενών έχουν απεικονιστικά ευρήματα λίπωσης του ήπατος στο U/S.

Ο επιπολασμός της NAFLD είναι 25%-40% στο γενικό πληθυσμό στις δυτικές χώρες και τα ιστολογικά ευρήματα σε υγιείς δότες ήπατος αναδεικνύουν NAFLD στο 12%-38% και NASH στο 3%-16%. Η NAFLD είναι η συχνότερη αιτία χρόνιας ηπατικής νόσου (39%) και η NASH η συχνότερη αιτία ίνωσης/κίρρωσης σε ασθενείς με ανεξήγητα

παθολογικές τιμές τρανσαμινασών και επίσης ευθύνεται για το 30%-75% των ασθενών με κρυψιγενή κίρρωση.

Η αιτιοπαθογένεια/παθοφυσιολογία είναι πολυπαράγοντική και ευθύνονται παράγοντες γενετικοί (PNPLA3, TM6SF2 γονίδια), διατροφικοί (υψηλότερη πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων και χοληστερόλης, χαμηλότερες προσλήψεις βιταμινών Α και Ε, κατανάλωση ζαχαρούχων αναψυκτικών), επίκτητοι (παχυσαρκία, διαβήτης, μεταβολικό σύνδρομο), καθώς και ο τρόπος ζωής (καθιστική ζωή).

Το φάσμα της NAFLD περιλαμβάνει την απλή στεατώση, την στεατοπατίτιδα με ή χωρίς ίνωση, την κίρρωση και την ανάπτυξη ΗΚΚ είτε στο πλαίσιο της κίρρωσης ή και στο πλαίσιο της στεατοπατίτιδας/ίνωσης. Η διάγνωση της στεατοπατίτιδας γίνεται μόνο ιστολογικά, αν και υπάρχουν διάφορα μαθηματικά μοντέλα λαμβάνοντας υπόψη διάφορους παράγοντες για την αξιολόγηση παρουσίας ίνωσης, που είναι και ο δυσμενέστερος από πλευράς εξέλιξης παράγοντας (NAFLD fibrosis score, ELF test, BARD score κ.ά.). Σημαντικό ρόλο στην αξιολόγηση του βαθμού ίνωσης παίζει επίσης και η ελαστογραφία.

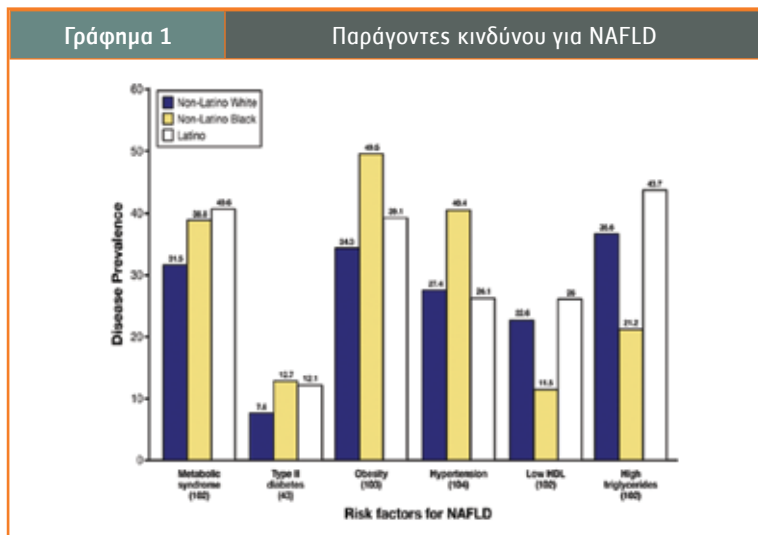
Θεραπευτικές παρεμβάσεις

1. Δίαιτα

Αποφυγή κατανάλωσης σακχαρούχων αναψυκτικών, προσοχή της διατροφής στα εστιατόρια (υπάρχουν οδηγίες) και γενικώς υιοθέτηση της μεσογειακής διατροφής. Συνιστάται η ελάττωση των θερμίδων κατά 500-1.000 ημερησίως, ώστε η απώλεια σωματικού βάρους να είναι 0,5-1 Kg εβδομαδιαίως. Συνιστάται επίσης ισορροπημένη διατροφή με κατανάλωση <10% των kcal από κορεσμένα λίπη, <300 mg ημερησίως χοληστερόλης και >20 g ημερησίως φυτικών ινών.

2. Άσκηση

Η άσκηση πρέπει να είναι συστηματική προσαρμοσμένη στις δυνατότητες του καθενός και είναι αποτελεσματική ανεξαρτήτως της απώλειας σωματικού βάρους. Μειώνει τα τριγλυκερίδια στο ήπαρ και την πρόσληψη ελεύθερων λιπαρών οξέων (FFA) από τα ηπατοκύτταρα. Η άσκηση



πρέπει να αποφέρει απώλεια 400 kcal ημερησίως.

3. Απώλεια Βάρους

Στόχος απώλεια 5%-10% του σωματικού βάρους σε 6 μήνες. Μείωση 5% του BMI συνεπάγεται 25% μείωση του ηπατικού λίπους όπως αυτό εκτιμάται με την MRI.

4. Αντιμετώπιση της υπερ-λιπιδαιμίας

Θεραπεία με φιβράτες και στόχο τα τριγλυκερίδια <150 mg/dl και χορήγηση αναστολέων HMG-CoA ρεδοουκτάσης (στατίνες) με στόχο τη μείωση της χοληστερίνης και της LDL σε επίπεδα <100 mg/dl - <70 mg/dl. Η χρήση των στατινών είναι ενδεδειγμένη και απόλυτα ασφαλής. Δε συσχετίζεται με αύξηση του κινδύνου ηπατοτοξικότητας και βελτιώνει τις ALT/AST. Σε περίπτωση μικρής αύξησης των AST/ALT από τα βασικά επίπεδα (αλλά <X5 ΦΤ) δεν πρέπει να διακόπτεται η αγωγή και συνήθως τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών βελτιώνονται σταδιακά.

5. Βελτίωση αντίστασης στην ινσουλίνη

A. Μετφορμίνη. Σε άτομα με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II η χορήγηση μετφορμίνης προκαλεί βελτίωση των βιοχημικών δεικτών, 20% μείωση του ηπατικού όγκου, βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη, πιθανή βελτίωση της στεατοπατίτιδας και μείωση του κινδύνου για ΗΚΚ. Προσοχή απαιτείται σε άτομα με ΧΝΒ για τον κίνδυνο γαλακτικής οξέωσης.

B. Θειαζολινεδιόνες. Στη μελέτη PIVENS αξιολογήθηκε η χορήγηση πιογλιταζόνης 30 mg/d vs βιταμίνης E 800 iu/d vs placebo για 96 εβδομάδες σε μη διαβητικούς, μη κίρρωτικούς ασθενείς με NAFLD. Η πιογλιταζόνη βελτίωσε τη στεατώση, τη φλεγμονή και το ballooning των ηπατοκυττάρων (χαρακτηριστικό ιστολογικό εύρημα της στεατοπατίτιδας), αλλά δεν υπήρξε βελτίωση της ίνωσης. Επιπλέον, βελτίωσε τις τιμές των AST/ALT, την αντίσταση στην ινσουλίνη, αλλά προκάλεσε αύξηση του σωματικού βάρους (αύξηση απορρόφησης TG και Na). Επίσης, τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής έχουν ως παρενέργειες την αύξηση του σωματικού βάρους, τα οστικά κατάγματα στις γυναίκες και σπανίως τη συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Η χορήγηση πιογλιταζόνης δύναται μόνο να χρησιμοποιηθεί σε άτομα με στεατοπατίτιδα και σακχαρώδη διαβήτη τύπου II, όπου έχει και ένδειξη χορήγησης.

6. Αντι-οξειδωτικά

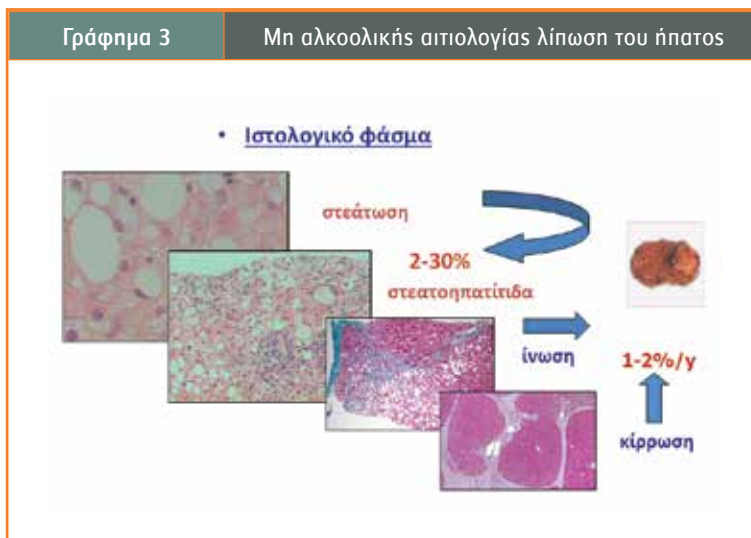
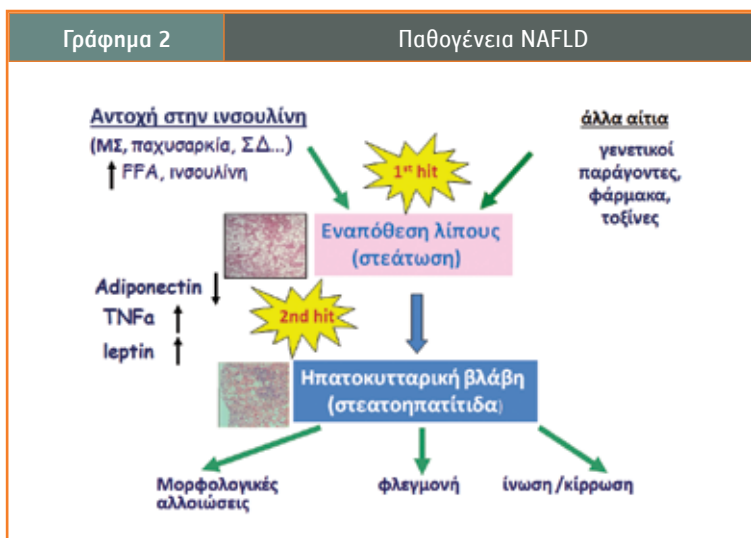
A. Το αρκτοδοεξυ-χολικό οξύ (Ursosfalk) είναι μη αποτελεσματικό όσον αφορά την ιστολογική βελτίωση, όπως προκύπτει από πολλές μελέτες με διάφορες δόσεις για χρονικό διάστημα μέχρι 2 ετών. Προκαλεί μόνο βελτίωση

των βιοχημικών δεικτών και δεν προτείνεται η χορήγησή του.

B. Βιταμίνη E. Στην μελέτη PIVENS η χορήγησή της σε δόση 800 iu/ημέρα σε μη κίρρωτικούς, μη διαβητικούς ασθενείς με NAFLD επέφερε μείωση της λίπωσης, της φλεγμονής και του ballooning των ηπατοκυττάρων, χωρίς όμως βελτίωση της ίνωσης. Σημειώτεον ότι μακροχρόνια χορήγηση βιταμίνης E έχει συσχετιστεί με Ca προστάτου, 20% αύξηση του κινδύνου για αιμορραγικό ΑΕΕ και αυξημένη θνητότητα.

7. Αγωνιστές του πυρηνικού υποδοχέα farnesoid-X

Το obeticholic acid (OCA) σε πειραματικές μελέτες έχει αντιφλεγμονώδη και αντινωτική δράση και επιπλέον επιδρά στο μεταβολισμό των λιπιδίων (μείωση της ηπατικής σύνθεσης τριγλυκεριδίων και VLDL) και των υδατανθρά-



κών (βελτίωση της αντίστασης στην ινσουλίνη και αύξηση της ηπατικής γλυκονογένεσης).

Η μελέτη FLINT περιλάμβανε 280 ασθενείς που έλαβαν 25 mg OCA ή placebo για 72 wks. Η χορήγηση OCA συσχετίστηκε με βελτίωση όλων των δεικτών στεατοπατίτιδας στο 45% των ασθενών που έλαβαν OCA vs 21% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ένα από τα προβλήματα της χορήγησης OCT είναι ο κνησμός που παρατηρήθηκε στο 23% των ασθενών.

8. Χειρουργική επέμβαση (βαριατρική)

Συνιστάται σε ασθενείς με BMI >40 ή BMI >35 + ΣΔ και άπνοια ύπνου. Συσχετίζεται με 65%-80% αποδρομή της

NASH στο 65%-80% των ασθενών και βελτίωση της ίνωσης στο 35%.

9. Νεώτερα φάρμακα

Αντιφλεγμονώδη/αντιπρωκτικά φάρμακα, αγωνιστές των PPARα/δ, ανταγωνιστές του υποδοχέα CCR2/CCR5, μονοκλωνικά αντισώματα με anti-LOXL2 δραστηριότητα (αντιπρωκτικά) είναι προς αξιολόγηση.

Συμπέρασμα. Ειδική θεραπεία για τη NAFLD δεν υφίσταται προς το παρόν. Συνιστάται όμως παρέμβαση/τροποποίηση στους παράγοντες κινδύνου και επιτήρηση για τον ΗΚΚ.

Abstract

Koskinas I. Therapy of nonalcoholic fatty liver disease. Iatrika Analekta, 2016; 4: 143-145

Nonalcoholic liver disease is the most common cause of chronic liver disease in the western countries. Obesity, diabetes and hyperlipidaemia are the main etiological factors. The spectrum of NAFLD varies from simple steatosis to steatohepatitis with or without fibrosis, cirrhosis and HCC. There is no specific treatment for NAFLD and therefore the mainstay of therapy remains the management and treatment of the etiological factors along with life style modifications and diet. Novel agents are currently under investigation.

Βιβλιογραφία

1. Nouredin M, Anstee QM, Loomba R. *Review article: emerging anti-fibrotic therapies in the treatment of non-alcoholic steatohepatitis*. *Alim Pharmacol* The 2016; 43: 1.109-1.123.
2. National Guideline Centre (UK). *Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Assessment and Management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2016 Jul.
3. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. *J Hepatol*. 2016; 64: 1.388-1.402.
4. Garvey WT, Mechanick JL, Brett EM, et al; Reviewers of the AACE/ACE Obesity Clinical Practice Guidelines. *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity*. *Endocr Pract*. 2016; 22: 1-203.
5. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease*. *Obes Facts*. 2016; 9: 65-90.
6. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). *EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease*. *Diabetologia* 2016; 59: 1.121-1.140.
7. Hannah WN, Harrison SA. *Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *Dig Dis Sci*. 2016; 61: 1.365-1.374.
8. Oliveira CP, de Lima Sanches P, de Abreu-Silva EO, Marcadenti A. *Nutrition and Physical Activity in Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *J Diabetes Res.*, 2016; 4597246.
9. Rinella ME, Lominadze Z, Loomba R, et al. *Practice patterns in NAFLD and NASH: real life differs from published guidelines*. *Therap Adv Gastroenterol*. 2016; 9: 4-12.
10. Bazick J, Donithan M, Neuschwander-Tetri BA, et al. *Clinical Model for NASH and Advanced Fibrosis in Adult Patients With Diabetes and NAFLD: Guidelines for Referral in NAFLD*. *Diabetes Care*. 2015; 38: 1.347-1.355.

ΥΓΕΙΑ

5ο Συνέδριο Διαδερμικής Θεραπείας Καρδιακών Βαλβιδοπαθειών

13-14 Μαΐου 2016

Στο επίκεντρο του 5ου ετήσιου Συνεδρίου Διαδερμικής Θεραπείας Καρδιακών Βαλβιδοπαθειών, που πραγματοποιήθηκε στις 13-14 Μαΐου 2016, στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος» του ΜΗΤΕΡΑ, βρέθηκαν οι τελευταίες εξελίξεις σε αυτόν τον πρωτοπόρο και ταχύτατα εξελισσόμενο τομέα της Επεμβατικής Καρδιολογίας/Καρδιοχειρουργικής. Επιστημονικοί υπεύθυνοι του συνεδρίου ήταν ο κ. Στρατής Παττακός, Διευθυντής Β΄ Καρδιοχειρουργικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ, και ο κ. Κωνσταντίνος Σπάργιος, Διευθυντής Τμήματος Διαδερμικών Βαλβίδων του ΥΓΕΙΑ.

Το Τμήμα Διαδερμικών Βαλβίδων του ΥΓΕΙΑ έχει αναπτύξει ένα πρόγραμμα μεγάλου αριθμού περιπτώσεων με άριστα αποτελέσματα, που καλύπτει όλο το φάσμα των διαδερμικών θεραπειών των καρδιακών βαλβίδων. Είναι το μοναδικό πρόγραμμα στην Ελλάδα που χρησιμοποιεί όλες τις διαθέσιμες διακαθετηριακές αορτικές βαλβίδες και από όλες τις οδούς εμφύτευσης, καθώς και το σύστημα Mitraclip, για την επιδιόρθωση της μιτροειδούς βαλβίδας. Ένας από τους κύριους στόχους του συνεδρίου ήταν η αλληλεπίδραση των Ομάδων Καρδιάς της χώρας με όλους τους ιατρούς που συμμετέχουν στην αντιμετώπιση των βαλβιδοπαθειών, ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη ιατρική φροντίδα στους Έλληνες ασθενείς. Μετά το πέρας του συνεδρίου, οι συμμετέχοντες ήταν σε θέση να αξιολογήσουν ασθενείς με βαλβιδοπάθειες που είναι κατάλληλοι για διαδερμική αντιμετώπιση, να εκτιμήσουν τις απαραίτητες απεικονιστικές τεχνικές και τελικά να προετοιμαστούν για την εκκίνηση νέων προγραμμάτων διακαθετηριακής αντιμετώπισης των βαλβιδοπαθειών.



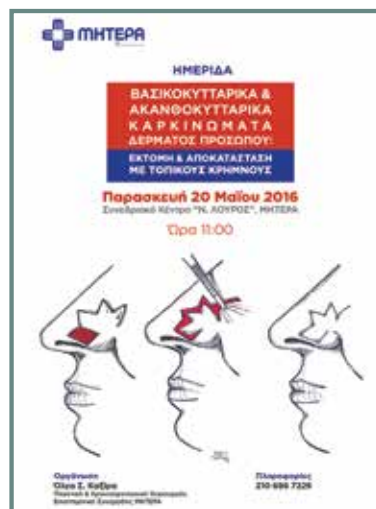
ΜΗΤΕΡΑ

Βασικοκυτταρικά & Ακανθοκυτταρικά Καρκινώματα Δέρματος Προσώπου: Εκτομή & Αποκατάσταση με Τοπικούς Κρημνούς

20 Μαΐου 2016

Στις 20 Μαΐου 2016, η Πλαστική και Κρανιοπροσωπική Χειρουργός, κ. Όλγα Σ. Καξίρα, διοργάνωσε ημερίδα με θέμα «Βασικοκυτταρικά & Ακανθοκυτταρικά Καρκινώματα Δέρματος Προσώπου: Εκτομή & Αποκατάσταση με Τοπικούς Κρημνούς». Στόχος της ημερίδας, η οποία πραγματοποιήθηκε στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος» του ΜΗΤΕΡΑ, ήταν να αναδειχθούν οι δυνατότητες της πλαστικής χειρουργικής, σε ό,τι αφορά στην αισθητική και λειτουργική αποκατάσταση ελλειμμάτων με χρήση τοπικών κρημνών, μετά την αφαίρεση βασικοκυτταρικών και ακανθοκυτταρικών καρκίνων του δέρματος του προσώπου.

Ως πρώτος ομιλητής, ο κ. Χρήστος Μαυρομμάτης, Γενικός Χειρουργός και Επιστ. Συνεργάτης του ΜΗΤΕΡΑ, ανέπτυξε τους προβληματισμούς του γύρω από τους περιορισμούς που προκύπτουν σχετικά με τις δυνατότητες για απευθείας, τελικοτελική συρραφή ελλειμμάτων κατόπιν ογκολογικής εκτομής, ως συνέπεια των διαστάσεων των όγκων ή της θέσης τους. Ακολούθησε η κ. Παναγιώτα Μαυριγιαννάκη, Παθολογοανατόμος στο Παθολογοανατομικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου ΥΓΕΙΑ, η οποία αναφέρθηκε κυρίως: α) στην έκταση των υγιών ιστών που πρέπει να περιλαμβάνει μία ογκολογική εκτομή, β) στα ποσοστά επανεμφάνισης όγκων μετά από ατελή εξαίρεση,



γ) στις αιτίες για τις οποίες σε ορισμένες περιοχές του προσώπου σημειώνονται συχνότερα υποτροπές απ' ό,τι σε άλλες. Εν συνεχεία, ο κ. Ηλίας Αθανασιάδης, Παθολόγος-Ογκολόγος και Διευθυντής της Ογκολογικής Κλινικής του ΜΗΤΕΡΑ, εστίασε στους κινδύνους που συνεπάγεται η ανεπαρκής αντιμετώπιση των καρκίνων στο πρόσωπο, δεδομένου ότι κάποιοι από αυτούς καταλήγουν ανεγχείρητοι και δυστυχώς μοιραίοι για τη ζωή. Τέλος, ο Πλαστικός Χειρουργός και Συνεργάτης του ΜΗΤΕΡΑ, κ. Κωνσταντίνος Τσετσώνης, παρέθεσε συνοπτικά τις βασικές αρχές εφαρμογής των κρημνών, ενώ η εκδήλωση ολοκληρώθηκε με παρουσίαση, από την κ. Καξίρα, σειράς περιστατικών, η αποκατάσταση των ογκολογικών ελλειμμάτων των οποίων είχε λάβει χώρα με τοπικούς κρημνούς. Πρόεδρος της ημερίδας ήταν η κ. Ελευθερία Κρικέλη, Παθολόγος και Διευθύντρια της Α΄ Παθολογικής Κλινικής του ΜΗΤΕΡΑ.

ΜΗΤΕΡΑ

Εξελίξεις στη Νεογνική Χειρουργική

21 Μαΐου 2016

Στις 21/5/16 πραγματοποιήθηκε με επιτυχία στο αμφιθέατρο του Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ ημερίδα που διοργανώθηκε από την Παιδοχειρουργική Κλινική του Παίδων ΜΗΤΕΡΑ με θέμα «Εξελίξεις στη Νεογνική Χειρουργική». Στην ημερίδα, που ήταν ιδιαίτερα υψηλού επιστημονικού επιπέδου, συμμετείχαν καταξιωμένοι ιατροί από όλες τις εμπλεκόμενες ειδικότητες στην αντιμετώπιση των αγέννητων ασθενών και των νεογνών. Ειδικότερα, εξειδικευμένοι στη Νεογνική Χειρουργική Παιδοχειρουργοί, Νεογνολόγοι, Ακτινολόγοι, Γαστρεντερολόγοι, Μαιευτήρες και ιατροί της Εμβρυϊκής Ιατρικής, ανέλυσαν βασικά θέματα όπως:

- ▶ Η προγεννητική διάγνωση και οι σύγχρονες δυνατότητες της Εμβρυϊκής Ιατρικής, η διαχείριση της εγκυμοσύνης, η ακτινοδιαγνωστικές δυνατότητες, η συμβολή της Μονάδας Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών και η στρατηγική αντιμετώπισης των αγέννητων ασθενών με συγγενή ανωμαλία που διορθώνεται χειρουργικά.
- ▶ Οι σύγχρονες απόψεις για την αντιμετώπιση ιδιαίτερης σημασίας συγγενών ανωμαλιών, όπως η ατρησία του οισοφάγου, η οπισθοπλάγια διαφραγματοκήλη, οι συγγενείς κύστες κοιλίας και το αγαγγλιονικό κόλον.
- ▶ Οι διεθνώς επικρατούσες επιστημονικές θέσεις για την αιτιολογία, τη διάγνωση, τη θεραπεία και τις απώτερες επιπλοκές της νεκρωτικής εντεροκολίτιδας, της πιο συχνής αιτίας θανάτου των νεογνών.

Στα συμπεράσματά τους, οι συμμετέχοντες έδωσαν έμφαση στο ότι η αντιμετώπιση των νεογνών με συγγενή ανωμαλία μπορεί και πρέπει να γίνεται σε κέντρο που να έχει την υποδομή, την τεχνογνωσία, αλλά και την ιατρική και διοικητική υποστήριξη, όπως είναι το ΜΗΤΕΡΑ, ώστε κάθε αγέννητο ασθενές έμβρυο και νεογνό να τυγχάνει υψηλού επιπέδου ιατρικής φροντίδας, εκπληρώνοντας το σκοπό του να δίδονται υγιή παιδιά στην κοινωνία.



ΜΗΤΕΡΑ

Το Κάπνισμα μια Παγκόσμια Πολυοργανική Νόσος με Πρόληψη

31 Μαΐου - 1 Ιουνίου 2016

Το κάπνισμα είναι μια παγκόσμια πολυοργανική νόσος που καλπάζει με ρυθμούς πανδημίας. Βλάπτει σχεδόν όλα τα όργανα του σώματος, προκαλώντας πλήθος σοβαρών νοσημάτων, όπως χρόνιες πνευμονοπάθειες, εγκεφαλικά επεισόδια, καρδιοπάθειες - στεφανιαία νόσο, τύφλωση, περιφερική αρτηριοπάθεια, μείωση γονιμότητας και καρκίνο. Υπολογίζεται ότι το 1/3 του παγκόσμιου ενήλικου πληθυσμού, δηλαδή 1,2 δισ. είναι καπνιστές. Οι μισοί από αυτούς θα πεθάνουν από αίτιο που σχετίζεται με το κάπνισμα. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) θεωρεί το κάπνισμα ως την πρώτη αιτία

θανάτου, η οποία ωστόσο είναι αναστρέψιμη και μπορεί να προληφθεί παρά τον εθισμό που προκαλεί.

Τα παραπάνω βρέθηκαν στο επίκεντρο της επιστημονικής διημερίδας που διοργάνωσε η Α' Παθολογική Κλινική του ΜΗΤΕΡΑ στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος» του Νοσοκομείου, με αφορμή την Παγκόσμια Ημέρα κατά του Καπνίσματος (31η Μαΐου), παρουσία πλήθους επιστημόνων υγείας, τόσο από τον ιδιωτικό όσο και από το δημόσιο τομέα. Όπως τόνισε στη διάρκεια της διημερίδας η Πρόεδρος του Συνεδρίου και Διευθύντρια της Α' Παθολογικής Κλινικής του ΜΗΤΕΡΑ, κ. Ελευθερία Κρικέλη, «Χρειάζονται δραστικά και συντονισμένα μέτρα αναχαίσισης της λαίλαπας που λέγεται κάπνισμα. Αρκεί να πούμε ότι οι οφειλόμενοι στο κάπνισμα θάνατοι αθροιστικά είναι περισσότεροι από αυτούς που καταγράφονται από πυροβόλα όπλα, ναρκωτικά, αυτοκτονίες, AIDS και αυτοκινητιστικά ατυχήματα. Και κάτι πολύ σημαντικό: κάθε χρόνο απορρίπτονται 840.000 τόνοι αποσίγαρα, τα οποία ως μη βιοδιασπώμενες χημικές ουσίες καταλήγουν στον υδροφόρο ορίζοντα, επιφέροντας σοβαρή και ανυπολόγιστη περιβαλλοντική ρύπανση. Συνεπώς, ο τελικός απολογισμός διαγράφεται δυσσιώπτος για το ανθρώπινο είδος εάν δεν εκμεταλλευθούμε το πανίσχυρο όπλο της πρόληψης. Κύριος ρόλος της πρόληψης είναι η αποφυγή πρώιμου θανάτου, η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης με καλύτερη ποιότητα ζωής. Για να πετύχουμε τους στόχους μας χρειάζεται συντονισμός, αδιάκοπη προσπάθεια όλης της ιατρικής κοινότητας και των κοινωνικών λειτουργιών και φορέων με αгаστή συνεργασία, πάθος και υψηλό βαθμό ευαισθητοποίησης. Πρόληψη και αγωγή υγείας, σημαίνει συνεχής ενημέρωση, εκπαίδευση και σεβασμός, ώστε συνειδητά να αποθαρρύνονται οι επίδοξοι νέοι καπνιστές, αλλά παράλληλα οι ίδιοι να γίνονται φορείς του μηνύματος σε φίλους και γνωστούς». Η Ελλάδα είναι ως γνωστόν «χώρα γερόντων», αφού ετησίως καταγράφονται περισσότεροι θάνατοι από γεννήσεις. Αν συνεχίσουμε έτσι, η χώρα μας συνεχώς θα συρρικνώνεται και, σύμφωνα με επίσημα στοιχεία, το 2050 θα είμαστε 8.500.000.



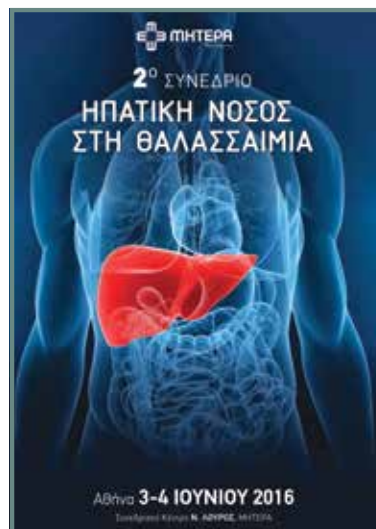
ΜΗΤΕΡΑ

Ηπατική Νόσος στη Θαλασσαιμία

3-4 Ιουνίου 2016

Στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος» του ΜΗΤΕΡΑ, πραγματοποιήθηκε στις 3 και 4 Ιουνίου 2016, το 2ο Συνέδριο για την Ηπατική Νόσο στη Θαλασσαιμία, που διοργανώθηκε από τη Β' Παθολογική και την Ηπατολογική Κλινική του Νοσοκομείου. Κατά τη διάρκεια του συνεδρίου τονίστηκαν τα ειδικά χαρακτηριστικά της ηπατικής νόσου στη θαλασσαιμία, όπως η αιμοσιδήρωση, οι ιογενείς λοιμώξεις (χρόνια HCV και ιστορικό παλαιάς HBV), τα μικροέμφρακτα και η ισχαιμία στα δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα, η συμφορητική και η ισχαιμική νόσος στους ασθενείς με καρδιακή και αναπνευστική δυσλειτουργία, ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας ενδοκρινικής υποκατάστασης και η τοξικότητα από φάρμακα. Συζητήθηκαν οι όψιμες επιπλοκές, όπως η κίρρωση και ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος.

Ειδικά όσον αφορά τα δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα, τονίστηκε η ανάγκη να διαφοροδιαγνωστεί η αύξηση των τρανσαμινασών μεταξύ της μικροεμφρακτικής ισχαιμικής νόσου έναντι άλλων αιτιών. Ως κριτήρια καλής θεραπείας ορίστηκαν τιμές τρανσαμινασών εντός φυσιολογικών ορίων. Αναφορικά προς τη θεραπεία αποσιδήρωσης, επισημάνθηκε ότι είναι προτιμότερο να επιδιώκεται ως θεραπευτικός στόχος η φυσιολογική τιμή φερριτίνης ή η τιμή φερριτίνης που συνδυάζεται



με φυσιολογική τιμή σιδήρου στο ήπαρ με βιοψία ή με MRI (T2* ή LIC).

Για τη θεραπεία της HCV στη θαλασσαιμία, παρουσιάστηκαν τα ελληνικά δεδομένα για τα DAAs, για τα οποία τονίστηκε ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν εντός του γενικού πλαισίου θεραπευτικών ενδείξεων, με δοσολογία, ανοχή, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα παρόμοια με του γενικού πληθυσμού, ενώ η αιμοχρωμάτωση και οι θεραπείες της δε φαίνεται να επηρεάζουν τη θεραπεία της HCV. Σημαντική πληροφορία απετέλεσε η πολύ καλή ανοχή των ασθενών στη ριμπαβιρίνη, χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες του συνδυασμού με την ιντερφερόνη.

Για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο αναφέρθηκε το κλινικό χαρακτηριστικό της πολυεστιακότητας. Η μέχρι σήμερα ακολουθούμενη θεραπευτική πρακτική περιλαμβάνει την αναβολή των χειρουργικών χειρισμών για διάστημα αναμονής έξι μήνες έως ένα έτος και προτίμηση των περιοχικών θεραπειών, RF και TACE, που μέχρι στιγμής έχουν δείξει σημαντικό όφελος ως προς τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών, με καλή ποιότητα ζωής. Η μεταμόσχευση ήπατος προτείνεται σύμφωνα με τα γενικά κριτήρια, αλλά σε πολύ προσεκτικά επιλεγμένα περιστατικά.

Όσον αφορά τη χρόνια παρακολούθηση των ασθενών, συζητήθηκε η στόχευση για διατήρηση των φυσιολογικών μειωμένων τιμών των τρανσαμινασών, με φυσιολογική φερριτίνη ή LIC και τον απαραίτητο υπερηχογραφικό έλεγχο κάθε έξι μήνες.

ΥΓΕΙΑ

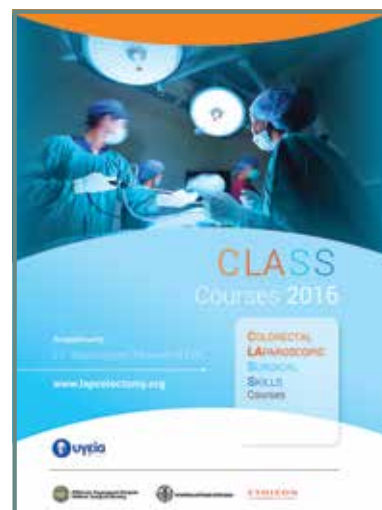
2ος και 3ος κύκλος CLASS COURSES 2016

10 Ιουνίου 2016, 23 Σεπτεμβρίου 2016

Η ΣΤ' Χειρουργική Κλινική του ΥΓΕΙΑ οργανώνει κάθε χρόνο, Σεμινάρια Λαπαροσκοπικών Κολεκτομών / CLASS (Colorectal Laparoscopic Surgical Skills) με στόχο, μετά την ολοκλήρωση της κλινικής εκπαίδευσης στις Λαπαροσκοπικές Κολεκτομές οι συμμετέχοντες χειρουργοί θα είναι σε θέση:

- ▶ Να γνωρίζουν τις παραμέτρους που μεγιστοποιούν τα αποτελέσματα των επεμβάσεων στο παχύ έντερο και το ορθό.
- ▶ Να αξιολογούν τις νέες μεθόδους της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής του παχέος εντέρου.
- ▶ Να γνωρίζουν τις νέες εξελίξεις στον ορθοκολικό καρκίνο, τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και την οξεία εκκολπωματίτιδα.
- ▶ Επιπρόσθετα, θα έχουν αποκτήσει επαρκή εμπειρία ώστε να μπορούν να διεκπεραιώσουν λαπαροσκοπικές κολεκτομές και να αξιολογήσουν τις αποκτηθείσες ικανότητές τους μέσω των προσομοιωτών.

Διενεργούνται 4 κύκλοι των δύο ημερών έκαστος. Την πρώτη ημέρα γίνονται ομιλίες στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος» του Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ, ενώ ταυτόχρονα προβάλλονται live εγχειρήσεις από τα χειρουργεία του Νοσοκομείου ΥΓΕΙΑ. Η πρακτική εκπαίδευση σε ζωικά πρότυπα στο πειραματικό χειρουργείο πραγματοποιείται στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ). Παρακολουθώντας τις διαλέξεις των Κύκλων, οι συμμετέχοντες έχουν τη δυνατότητα να αποκτήσουν τη «βασισμένη σε αποδείξεις» γνώση για τη διάγνωση και θεραπεία των παθήσεων, που διαρκώς αντιμετωπίζονται στην άσκηση της ορθοκολικής χειρουργικής. Ο 2ος και 3ος κύκλος των σεμιναρίων διενεργήθηκε με επιτυχία στις 10/6 και 23/9 αντίστοιχα και τα θέματα που συζητήθηκαν ήταν ο καρκίνος ορθού και οι επιπλοκές χαμηλής πρόσθιας εκτομής (διαπρωκτική εκτομή «TEM»).



ΥΓΕΙΑ

Νεότερα στην Πρόληψη των Καρδιαγγειακών Νοσημάτων

28 Ιουνίου 2016

Όσοι παρακολούθησαν την ημερίδα της 28ης Ιουνίου 2016 με θέμα «Νεότερα στην πρόληψη των καρδιαγγειακών

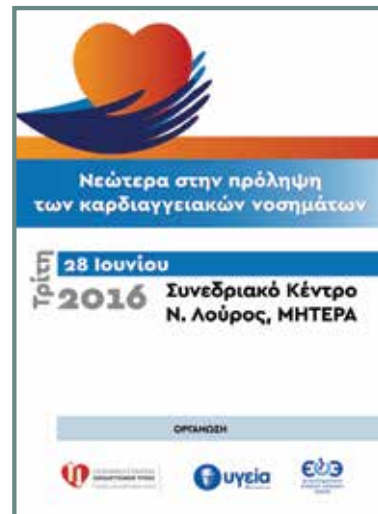
νοσημάτων», που διοργανώθηκε από την Ελληνική Εταιρεία Καρδιαγγειακής Υγείας σε συνεργασία με την Επιστημονική Ένωση Ιατρών Υγείας (ΕΕΙΥ) στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος» του ΜΗΤΕΡΑ, βρήκαν τις παρουσιάσεις και τις ζωηρές συζητήσεις που ακολούθησαν ενδιαφέρουσες, σημαντικές και χρήσιμες.

Η κυρίαρχη επιδημία των καρδιαγγειακών νοσημάτων του 20ού αιώνα, ενώ δείχνει να περιορίζεται στις χώρες υψηλού εισοδήματος, επεκτείνεται με αυξανόμενη ένταση σε χώρες χαμηλού εισοδήματος. Στη χώρα μας δε δείχνει σημεία υποχώρησης και υπάρχει ανησυχία για επιδείνωση.

Παρά τις μεγάλες θεραπευτικές προόδους, η πρόληψη έχει κυρίαρχο ρόλο στην αντιμετώπιση της επιδημίας. Γνωρίζουμε τεκμηριωμένα ότι μέτρα που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής είναι ικανά να ελέγξουν το 90% του κινδύνου εξάπλωσης της επιδημίας.

Ωστόσο, πρωταρχικής ευθύνης παράγοντες, όπως το κάπνισμα, η υπέρταση (μόνο το 20% του πληθυσμού έχει επιτυχή ρύθμιση της υπέρτασης), η κακή διατροφή υπεύθυνη για την παχυσαρκία, ο σακχαρώδης διαβήτης και η υπερλιπιδαιμία δεν παρουσιάζουν στη χώρα μας βελτίωση.

Διαπιστώθηκε από τα στοιχεία που παρουσιάστηκαν στην ημερίδα ότι υπάρχει τεράστιο πεδίο και ευθύνη μεταφοράς των σύγχρονων γνώσεων στην πράξη και στην καθημερινή ζωή.





υγεία



ΜΗΤΕΡΑ

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΤΜΗΜΑΤΑ

ΥΓΕΙΑ & ΜΗΤΕΡΑ

Σύγχρονες
εγκαταστάσεις

Πρωτοποριακός
εξοπλισμός

Εξειδικευμένο
ιατρικό και
τεχνολογικό προσωπικό

Σε ετοιμότητα
24 ώρες / 365 ημέρες

Τα απεικονιστικά Τμήματα των Νοσοκομείων ΥΓΕΙΑ και ΜΗΤΕΡΑ, απαρτίζουν ένα σύγχρονο Κέντρο, από τα μεγαλύτερα σε έκταση και δυναμικότητα στο χώρο της απεικόνισης στην Ελλάδα.

- \ Αξονική - Μαγνητική Τομογραφία
- \ Ακτινοδιαγνωστικό - Παιδοακτινολογικό
- \ Γενικοί Υπέρηχοι - Υπέρηχοι Καρδιάς
- \ Επεμβατική Ακτινολογία
- Συστήματα Αγγειογραφίας
- \ Ψηφιακοί Μαστογράφοι
- \ PET-CT
- \ Πυρηνική Ιατρική (γ-Camera)

ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

- \ 4 πολυτομικοί αξονικοί τομογράφοι (4-16-64 και 128 τομών/sec)
- \ 4 μαγνητικοί τομογράφοι: ένας των 3 Tesla, δύο των 1,5 Tesla και ένας ανοικτός 1 Tesla (ΜΗΤΕΡΑ)
- \ Σύγχρονο συγκρότημα ποζιτρονιακής τομογραφίας (PET/CT)
- \ 4 πλήρη συστήματα αγγειογραφίας που καλύπτουν όλες τις ειδικότητες (νευροακτινολογία, επεμβατική ακτινολογία καρδιολογία, αγγειοχειρουργική)
- \ Υβριδικό χειρουργείο, το μοναδικό στη χώρα μας και ένα από τα ελάχιστα που υπάρχουν στην Ευρώπη
- \ 3 ψηφιακοί μαστογράφοι
- \ 38 μηχανήματα υπερήχων όλων των τύπων
- \ 7 μηχανήματα κλασσικής ακτινολογίας και ακτινοσκόπησης για όλες τις ανάγκες
- \ 2 γ-camera: με δύο κεφαλές εκ των οποίων η μία με flat panel CT
- \ 14 C-arm ακτινοσκοπικά και φορητά ακτινολογικά για τις ανάγκες των ορόφων, των χειρουργείων και όλων των ειδικών μονάδων (νεογνών, ΜΕΘ, κτλ.)



Facebook/Hygeia Hospital
LinkedIn/Hygeia Hospital/Ygeia
Youtube/ygeiahospital
www.hygeia.gr

Facebook/mitera.hospital
LinkedIn/company/mitera-hospital-
Youtube/Ekdiloseismitera
www.mitera.gr



Το μοναδικό νοσοκομείο στην Ελλάδα που έχει λάβει τη διαπίστευση **Joint Commission International (JCI)**

Η διαπίστευση JCI είναι η επιτομή της ασφάλειας ασθενών και της αποτελεσματικής οργάνωσης ενός νοσοκομείου.



Το ΥΓΕΙΑ ανανέωσε τον Ιούνιο του 2016 για μια ακόμα τριετία τη διαπίστευση Joint Commission International (JCI) και παραμένει το μοναδικό νοσοκομείο στην Ελλάδα που έχει λάβει αυτή τη διάκριση από το πλέον έγκριτο και διεθνώς αναγνωρισμένο Πρότυπο Διαπίστευσης Οργανισμών Υγείας, με το οποίο έχουν διαπιστευθεί μόνο 500 Νοσοκομεία παγκοσμίως.

Η ανανέωση της διαπίστευσης δηλώνει τη συνεχή συμμόρφωση του ΥΓΕΙΑ προς αυτό το διεθνώς αναγνωρισμένο πρότυπο και αποτελεί σύμβολο ποιότητας που αντανακλά τη δέσμευση του οργανισμού στην παροχή υψηλής ποιότητας φροντίδα προς τους ασθενείς, στη συνεχή βελτίωση των υπηρεσιών, στη διασφάλιση ενός ασφαλούς περιβάλλοντος και στην ελαχιστοποίηση των κινδύνων για τους ασθενείς, τους επισκέπτες και το προσωπικό.

Κατά τη διάρκεια της επιθεώρησης επαναδιαπίστευσης, η οποία διεξήχθη τον Ιούνιο, ομάδα εξειδικευμένων επιθεωρητών διεθνούς εμπειρίας αξιολόγησε εκ νέου τη συμμόρφωση του ΥΓΕΙΑ στα πρότυπα του JCI που καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα περιοχών, όπως τους Διεθνείς Στόχους Ασφάλειας Ασθενών, την εκτίμηση και τη φροντίδα

ασθενούς, την αναισθησιολογική και χειρουργική φροντίδα, την διαχείριση φαρμάκων, την εκπαίδευση ασθενούς και της οικογένειας, την βελτίωση ποιότητας, την πρόληψη και τον έλεγχο λοιμώξεων, τη διοίκηση και την ηγεσία, τη διαχείριση εγκαταστάσεων, τα προσόντα και την εκπαίδευση προσωπικού και τη διαχείριση πληροφοριών.

Τα πρότυπα του οργανισμού Joint Commission International αναπτύσσονται σε διαβούλευση με διεθνείς εμπειρογνώμονες και παρόχους υπηρεσιών υγείας, καθώς και με ασθενείς. Τα πρότυπα ενσωματώνουν την τρέχουσα επιστημονική βιβλιογραφία, την ομόφωνη άποψη των εμπειρογνομένων και έχουν αναπτυχθεί ώστε να βοηθούν τους οργανισμούς να μετρούν, να αξιολογούν και να βελτιώνουν την επίδοσή τους.

Ο οργανισμός Joint Commission International (JCI) ιδρύθηκε το 1997 ως τμήμα του Joint Commission Resources, Inc. (JCR), μιας μη κερδοσκοπικής εταιρείας 100% θυγατρικής του The Joint Commission. Ο JCI, μέσω των διεθνών προγραμμάτων διαπιστεύσεων, συμβουλευτικών υπηρεσιών, εκδόσεων και εκπαίδευσης επεκτείνει την αποστολή του The Joint Commission και βοηθά στη βελτίωση της ποιότητας των υπηρεσιών υγείας σε διεθνές επίπεδο. Ο JCI υποστηρίζει οργανισμούς παροχής υπηρεσιών υγείας, φορείς δημόσιας υγείας, υπουργεία υγείας και άλλους οργανισμούς σε περισσότερες από 100 χώρες.