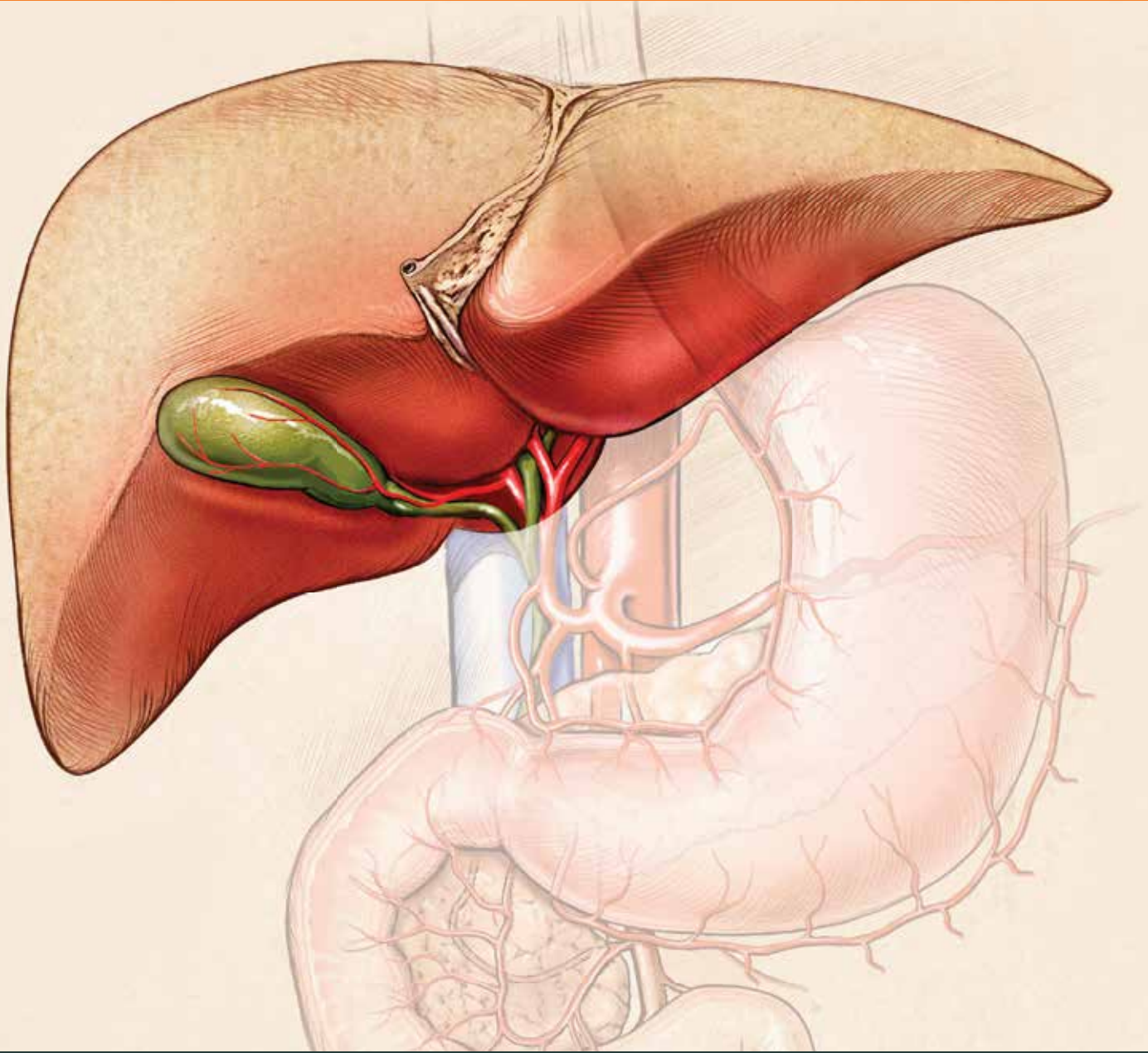


ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Δ' Τεύχος 8 Οκτώβριος - Δεκέμβριος 2017



Έβδομο αφιέρωμα στην Ηπατολογία

ΟΜΙΛΟΣ ΥΓΕΙΑ



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 - Λοιμωσιολόγος,

Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ

Ελπιδοφόρος 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 Σακλαμάκ - Κοιτού

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)

Δημιουργικός

Τάσος Λοβέρδος, Άντζελα Σοφianoπούλου

Παραγωγή

MEDIA2DAY ΕΚΔΟΤΙΚΗ Α.Ε.

Παπανικολή 50, Χαλάνδρι 15232

Τηλ.: 210 6856120 | fax: 210 6843704

Άρθρα

364

Αγγειακές παθήσεις του ήπατος

Ιλιάννα Μάνη

Λαρίσα Βασιλιεβα

Σπυρίδων Ντουράκης

372

Σύγχρονες απόψεις στη θεραπεία

της ηπατίτιδας Β και C

Ιωάννης Σ. Κοσκίνης

377

Ανοσοθεραπεία

στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο

Ευαγγελία Ραζή

380

Χολαγγειοκαρκίνωμα

Γεώργιος Ν. Τζίμας

384

Καλοήθεις εστιακές βλάβες ήπατος

Δημήτρης Τσαντούλας

Νίκος Κρητικός

Σάββας Παπαδόπουλος

Ηρώ Τσαντούλα

Γεώργιος Μπάμιος

Σπύρος Σιακαβέλλας

Νικόλαος Τζαμπούρας

Δημήτριος Πολίτης

Ειρήνη Ρηγοπούλου

398

Κυτταρολογική εκτίμηση

υλικού FNA ηπατικών όζων

Χαριτίνα Σάλλα

401

Αντιβιοτικά και ήπαρ

Ελένη Γιαμαρέλλου

404

Ομίλος ΥΓΕΙΑ - Συνέδρια

Η επιστημονική δραστηριότητα

και οι επόμενες εκδηλώσεις

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 επαγγελμάτων. 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 κορμό 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

Εφέτος πραγματοποιείται η έβδομη ετήσια ημερίδα που διοργανώνεται με πρωτοβουλία του ηπατολόγου Συνεργάτη του ΥΓΕΙΑ, Δημ. Τσαντούλα.

Τα «Ιατρικά Ανάλεκτα» φιλοξενούν σε αυτό το τεύχος τους τα κείμενα των εισηγητών, στα οποία αναπτύσσονται οι σύγχρονες απόψεις για νοσήματα του ήπατος.

Ιωάννης Αποστολάκης

Αγγειακές παθήσεις του ήπατος

Ιλιάννα Μάνη

Ειδικευόμενη, Β' Παθολογική Κλινική, Ιπποκράτειο
ilianamani@windowslive.com

Λαρίσα Βασιλιεβα

Γαστρεντερολόγος, Β' Παθολογική Κλινική, Ιπποκράτειο
larisatheo@med.uoa.gr

Σπυρίδων Ντουράκης

Παθολόγος - Ηπατολόγος, 2η Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιπποκράτειο
spdur@med.uoa.gr

Οι αγγειακές παθήσεις του ήπατος εντοπίζονται σε οποιοδήποτε σημείο του δικτύου αιμάτωσής του (πίνακας 1). Αν και διαφέρουν σημαντικά ως προς την αιτιοπαθογένεια, την πρόγνωση και την ενδεδειγμένη αντιμετώπιση, παρουσιάζουν σημαντική αλληλοεπικάλυψη στα κλινικά και εργαστηριακά τους χαρακτηριστικά. Η καθυστέρηση στη διάγνωση και, κατ' επέκταση, στη στοχευμένη θεραπεία, είναι η βασικότερη αιτία για τη σημαντική νοσηρότητα και θνητότητά τους.

Θρόμβωση πυλαίας φλέβας

Η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (Portal Vein Thrombosis - PVT) αναφέρεται στη μερική ή πλήρη απόφραξη του αυλού της πυλαίας φλέβας ή κλάδων της λόγω της παρουσίας θρόμβου.

Η PVT αποτελεί συχνή επιπλοκή της κίρρωσης, όμως μπορεί να εκδηλωθεί και ως πρωτοπαθής αγγειακή νόσος. Η συχνότητα της PVT εκτιμάται στο 1% στον γενικό

πληθυσμό, με μέση ηλικία εκδήλωσης τα 68 έτη για τους άνδρες και τα 71 για τις γυναίκες, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο φύλων. Τα αίτια της είναι ποικίλα και διαχωρίζονται σε 2 μεγάλες κατηγορίες:

1. τα τοπικά αίτια, που αναγνωρίζονται στο 30% περίπου των ασθενών (φλεγμονώδεις παθήσεις/λοιμώξεις -οξεία σκωληκοειδίτιδα, οξεία χολοκυστίτιδα, οξεία και χρόνια παγκρεατίτιδα, εκκολπωματίτιδα, ομφαλίτιδα, ηπατικά αποστήματα, διαπιτράινοτα πεπτικά έλκη, τυφλά κοιλιακά τραύματα κ.λπ.), και

2. τα συστηματικά, στο υπόλοιπο 70% (κληρονομική θρομβοφιλία, μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα, παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία, αυτοάνοσα νοσήματα, όπως το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, νεοπλασμάτα και ορμονικές μεταβολές στο πλαίσιο χρήσης από του στόματος αντισυλληπτικών ή εγκυμοσύνης).

Στο 60% των ασθενών αναγνωρίζονται ένας ή περισσότεροι θρομβοφιλικό παράγοντες. Στα κληρονομικά

Πίνακας 1	Αγγειακές παθήσεις του ήπατος
	Θρόμβωση πυλαίας φλέβας
	Θρόμβωση ηπατικών φλεβών
	Μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση
	Ιδιοπαθής μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση
	Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία
	Ισχαιμική χολαγγειοπάθεια
	Σύνδρομο απόφραξης ηπατικών κολποειδών
	Ηπατική πελίωση
	Κληρονομική αιμορραγική τηλεγγειεκτασία

Πίνακας 2	Αίτια μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης
Προηπατικά	
Εξωηπατική θρόμβωση της πυλαίας	
Κληρονομική στένωση της πυλαίας φλέβας	
Εξωγενής πίεση της πυλαίας φλέβας	
Θρόμβωση σπληνικής φλέβας	
Αρτηριοφλεβική επικοινωνία	
Ενδοηπατικά	
Ιδιοπαθής πυλαία υπέρταση / Εστιακή οζώδης υπερπλασία	
Κληρονομική ηπατική ίνωση	
Κοκκιωματώδεις νόσοι (σχιστοσωμίαση, φυματίωση, σαρκοείδωση, πρωτοπαθής χολική κίρρωση)	
Ηπατική πελίωση	
Πολυκυστική νόσος	
Υπερβιταμίνωση Α	
Δηλητηρίαση από αρσενικό, χαλκό, βινυλοχλωρίδιο	
Αμυλοείδωση	
Κληρονομική αιμορραγική τπλαγγειεκτασία (Σ. Rendu - Osler- Weber)	
Σοβαρή οξεία ηπατίτιδα, αλκοολική ή ιογενής	
Σύνδρομο απόφραξης των ηπατικών κολποειδών/φλεβοοφρακτική νόσος	
Μεθηπατικά	
Σύνδρομο Budd Chiari	
Κληρονομικές διαταραχές διάπλασης και θρόμβωση της κοίλης φλέβας	
Συμφυτική περικαρδίτιδα, παθήσεις της τριγλώχινας βαλβίδας	

αίτια θρομβοφιλίας υπάγονται η μετάλλαξη G20210A, οι μεταλλάξεις του γονιδίου του παράγοντα V Leiden, οι μεταλλάξεις του γονιδίου της μεθυλεν-τετραϋδροφυλλικής ρεδοκτάσης, οι μεταλλάξεις του γονιδίου του επαγόμενου από θρομβίνη αναστολέα της ινωδολύσης και τα υψηλά επίπεδα παράγοντα VIII. Στο 14% των ασθενών δεν ανευρίσκεται υποκείμενη αιτία. Η κίρρωση (28%) και η πρωτοπαθής (23%) ή δευτεροπαθής (44%) ηπατική νεοπλασία είναι οι συχνότερες αιτίες. Ακολουθούν οι εν-

δοκοιλιακές λοιμώξεις και φλεγμονές (10%), τα μυελού-περπλαστικά νοσήματα (3%), όπου δύναται να προηγηθεί της διάγνωσής τους.

Στην κίρρωση, η συχνότητα της PVT υπολογίζεται στο 11%-17% των ασθενών και αυξάνεται αναλογικά με τη βαρύτητά της. Το κυριότερο αίτιο είναι η μειωμένη ταχύτητα ροής, ενώ η ηπατική ανεπάρκεια οδηγεί σε μειωμένη σύνθεση των ανασταλτών της πήξης αντιθρομβίνης, πρωτεΐνης C και S. Επιπλέον, καταλυτικός παράγοντας

Πίνακας 3	Κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου απόφραξης ηπατικών κολποειδών
Τροποποιημένα κριτήρια Seattle	Κριτήρια Baltimore
Εντός 20 ημερών από την HSCT, ≥ 2 από τα εξής:	Εντός 21 ημερών από την HSCT, χολερυθρίνη >2 mg/dl και ≥ 2 από τα εξής:
Χολερυθρίνη >2 mg/dl	Επώδυνη ηπατομεγαλία
Ηπατομεγαλία ή άλγος δεξιού υποχονδρίου	Ασκίτης
Αύξηση σωματικού βάρους $>2\%$ αρχικού	Αύξηση σωματικού βάρους $>5\%$ του αρχικού
HSCT: Human Stem Cells Transplantation - μεταμόσχευση ανθρώπινων στελεχειαίων κυττάρων	

θρόμβωσης είναι το γενετικό υπόβαθρο. Οι συχνότερα αναγνωριζόμενες μεταλλάξεις είναι η G20210A και οι μεταλλάξεις του V Leiden.

Η PVT διακρίνεται σε οξεία και χρόνια. Πρόκειται για διαφορετικά στάδια της ίδιας νόσου, με κοινή αιτιολογία, αλλά με διαφορετική αντιμετώπιση. Συχνά η διάκρισή τους είναι δύσκολη στην κλινική πράξη. Η οξεία και η χρόνια PVT κυμαίνονται κλινικώς από ασυμπτωματικές έως απειλητικές για τη ζωή.

Στην οξεία PVT προεξάρχουν ο πυρετός και το αιφνίδιο, οξύ κοιλιακό άλγος. Ως και στο 80% των περιπτώσεων, το κοιλιακό άλγος συνοδεύεται από δυσπεπτικά ενοχλήματα (ναυτία, αίσθημα πρόωρης πλήρωσης, ανορεξία) και γενική κακουχία. Οι εκδηλώσεις της οξείας PVT είναι συνήθως παροδικές, καθώς η πίεση στο πυλαίο σύστημα μειώνεται, είτε μέσω επανασπραγγοποίησης της πυλαίας είτε με τον σχηματισμό παράπλευρου δικτύου με τη μορφή σπραγγώδους μετατροπής.

Στους ασθενείς με κίρρωση ήπατος, η PVT, προκαλώντας οξεία αύξηση της πίεσης στο πυλαίο σύστημα, μπορεί να προκαλέσει οξεία ρήξη της αντιρρόπησης που

εκδηλώνεται ως κίρροραγία (39%), επίταση γνωστής ασκίτικης συλλογής ή εμφάνιση νέας και επιβάρυνση της ηπατικής λειτουργίας. Στους μισούς ασθενείς, η νόσος διατρέχει ασυμπτωματικώς και αναδεικνύεται ως τυχαίο εύρημα στον τακτικό απεικονιστικό έλεγχο.

Η χρόνια PVT είναι ουσιαστικά η εξέλιξη της ασυμπτωματικής οξείας PVT. Παθοφυσιολογικά, σύντομα μετά την οξεία θρόμβωση, αναπτύσσονται νεοαγγεία που αναστομώνουν τα τμήματα της πυλαίας εγγύς και περιφερικά του θρόμβου. Τα νεοαγγεία, οφειοειδούς μορφολογίας, λαμβάνουν την τελική μορφή τους 3-5 εβδομάδες μετά την οξεία απόφραξη (σπραγγώδης μετατροπή - portal cavernoma). Οι πυλαιοπυλαίες αυτές αναστομώσεις συνήθως δεν επαρκούν για την ομαλοποίηση της πυλαίας αιματικής ροής προς το ήπαρ με αποτέλεσμα την εμφάνιση πυλαίας υπέρτασης. Η κίρροραγία είναι η συχνότερη εκδήλωση της χρόνιας PVT στους ενήλικες. Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της χρόνιας PVT αποτελεί η πυλαία χολαγγειοπάθεια. Ο όρος αναφέρεται σε μορφολογικές διαταραχές των εξωηπατικών και ενδοηπατικών χοληφόρων σε ασθενείς με cavernoma.

Πίνακας 4	Απαραίτητα κριτήρια διάγνωσης ιδιοπαθούς μη κίρρωτικής πυλαίας υπερέτασης (πρέπει να πληρούνται όλα)
1. Κλινικά σημεία πυλαίας υπερέτασης (οποιοδήποτε από τα κάτωθι)	
Σπληνομεγαλία / υπερσπληνισμός	
Οισοφαγικοί κίρσοι	
Ασκίτης	
Πυλαιοφλεβικές αναστομώσεις	
Ήπια αύξηση της κλίσης πίεσης στην ηπατική φλέβα	
2. Αποκλεισμός κίρρωσης με βιοψία ήπατος	
3. Αποκλεισμός χρόνιας ηπατικής νόσου που οδηγεί σε κίρρωση ή μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση	
Χρόνια ιογενής ηπατίτιδα Β ή C	
Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα/αλκοολική στεατοηπατίτιδα	
Αυτοάνοση ηπατίτιδα	
Κληρονομική αιμοχρωμάτωση	
Νόσος Wilson	
Πρωτοπαθής χολική κίρρωση	
4. Αποκλεισμός αιτιών μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης	
Κληρονομική ηπατική ίνωση	
Σχιστοσωμίαση	
Σαρκοείδωση	
5. Βατή πυλαία φλέβα και ηπατικές φλέβες (από υπερηχογράφημα Doppler ή αξονική τομογραφία)	

Πίνακας 5	Κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου απόφραξης ηπατικών κολποειδών	
Τροποποιημένα κριτήρια Seattle		Κριτήρια Baltimore
Εντός 20 ημερών από την HSCT, ≥ 2 από τα εξής:		Εντός 21 ημερών από την HSCT, χολερυθρίνη > 2 mg/dl και ≥ 2 από τα εξής:
Χολερυθρίνη > 2 mg/dl		Επώδυνη ηπατομεγαλία
Ηπατομεγαλία ή άλγος δεξιού υποχονδρίου		Ασκίτης
Αύξηση σωματικού βάρους $> 2\%$ αρχικού		Αύξηση σωματικού βάρους $> 5\%$ του αρχικού
HSCT: Human Stem Cells Transplantation - μεταμόσχευση ανθρώπινων στελεχειαίων κυττάρων		

Η διάγνωση της οξείας PVT γίνεται συνήθως σε τμήματα επειγόντων. Η διάγνωση της χρόνιας PVT τίθεται στο πλαίσιο τυχαίου απεικονιστικού ελέγχου ή κατά τη διερεύνηση επιπλοκών πυλαίας υπέρτασης.

Η ηπατική λειτουργία στην PVT παραμένει φυσιολογική, με εξαίρεση τους ασθενείς με υποκείμενη κίρρωση. Οι ασθενείς με πυλαία κολαγγειοπάθεια μπορεί να παρουσιάζουν αύξηση των τιμών της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ -γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης.

Το υπερηχογράφημα είναι η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της PVT. Καθώς οι πρόσφατα σχηματισμένοι θρόμβοι είναι συχνά ανηχογενείς, στην οξεία PVT η ανά-

δειξη του θρόμβου απαιτεί τη χρήση Doppler που παρουσιάζει ευαισθησία και ειδικότητα 89% και 92% αντιστοίχως, αρνητική προγνωστική αξία 0,98 και θετική προγνωστική 0,62. Στη χρόνια PVT, το συχνότερο εύρημα είναι η παρουσία ηχογενούς θρόμβου στον αυλό της πυλαίας στο 67% των περιπτώσεων, το παράπλευρο δίκτυο στην πυλαία στο 48%, η διάταση του θρομβωμένου τμήματος της πυλαίας στο 38% και το πυλαίο cavernoma στο 19% με χαρακτηριστική μορφολογία (οφιοειδής διαμόρφωση των αγγείων στην πύλη του ήπατος), που συνοδεύεται από σπληνομεγαλία, πυλαίουσηματικές και σπληνοπυλαίες αναστομώσεις. Για την εκτίμηση της επέκτασης της θρόμ-

Πίνακας 6	Απαραίτητα κριτήρια διάγνωσης ιδιοπαθούς μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης (πρέπει να πληρούνται όλα)
1. Κλινικά σημεία πυλαίας υπέρτασης (οποιοδήποτε από τα κάτωθι)	
Σπληνομεγαλία / υπερσπληνισμός	
Οισοφαγικοί κίρσοι	
Ασκίτης	
Πυλαιοφλεβικές αναστομώσεις	
Ήπια αύξηση της κλίσης πίεσης στην ηπατική φλέβα	
2. Αποκλεισμός κίρρωσης με βιοψία ήπατος	
3. Αποκλεισμός χρόνιας ηπατικής νόσου που οδηγεί σε κίρρωση ή μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση	
Χρόνια ιογενής ηπατίτιδα Β ή C	
Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα/αλκοολική στεατοηπατίτιδα	
Αυτοάνοση ηπατίτιδα	
Κληρονομική αιμοχρωμάτωση	
Νόσος Wilson	
Πρωτοπαθής χολική κίρρωση	
4. Αποκλεισμός αιτιών μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης	
Κληρονομική ηπατική ίνωση	
Σχιστοσωμίαση	
Σαρκοείδωση	
5. Βατή πυλαία φλέβα και ηπατικές φλέβες (από υπερηχογράφημα Doppler ή αξονική τομογραφία)	

βωσης εκτός της πυλαίας, συνιστάται η χρήση αξονικής ή μαγνητικής αγγειογραφίας.

Η αξονική τομογραφία προσφέρει πρόσθετες πληροφορίες, όπως η έκταση του θρόμβου και η παρουσία εντερικής ισχαιμίας. Η χρήση ενδοφλεβίου σκιαγραφικού διαχωρίζει τους νεοπλασματικούς θρόμβους καθώς παρουσιάζουν σκιαγραφική ενίσχυση.

Η MRI πυλαιογραφία υπερτερεί του Doppler υπερηχογραφήματος στην αναγνώριση της μερικής θρόμβωσης του κύριου κλάδου της πυλαίας, των θρομβώσεων των μικρότερων κλάδων της πυλαίας και των σπληνοπυλαίων αναστομώνσεων.

Η ηπατική βιοψία στοχεύει στον αποκλεισμό υποκείμενης χρόνιας ηπατικής νόσου σε ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας ή απεικονιστικά ευρήματα κίρρωσης. Τα τελευταία έτη έχει αντικατασταθεί σε σημαντικό βαθμό από την ελαστογραφία ήπατος, η οποία είναι μη επεμβατική τεχνική εκτίμησης της σκληρότητας του ηπατικού παρεγχύματος.

Θεραπευτικώς, καθώς η αυτόματη επαναστραγγιοποίηση δεν παρατηρείται συχνά, συνιστάται η πρώιμη έναρξη αντιπηκτικής αγωγής σε κίρρωτικούς και μη ασθενείς (Γράφημα 1). Η καθυστέρηση της έναρξης θεραπείας οδηγεί σε μείωση της πιθανότητας επαναστραγγιοποίησης (σε <14 ημέρες) από το 69%-82%, όταν η αγωγή ξεκινά την πρώτη εβδομάδα από τη διάγνωση και στο 25% όταν ξεκινά τη δεύτερη. Η αντιπηκτική αγωγή σχετίζεται με μείωση της πιθανότητας εμφάνισης νέκρωσης του εντέρου ή σχηματισμό κίρσων οισοφάγου. Η αγωγή ξεκινά με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη.

Μετά από 2-3 εβδομάδες και όταν δεν προβλέπεται επεμβατική πράξη, η ηπαρίνη αντικαθίσταται από ανταγωνιστές της βιταμίνης K, με στόχο τιμές INR 2-3. Μελλοντικά, θέση στη θεραπεία μπορεί να έχουν και τα νεότερα από του στόματος αντιπηκτικά. Συνήθως, η αγωγή διαρκεί 6 μήνες. Μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή συνιστάται σε ασθενείς με θρομβοφιλική διαταραχή, με ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό φλεβικών θρομβώσεων και σε όσους εκδηλώνουν εντερική ισχαιμία.

Στη χρόνια PVT/πυλαίο cavernoma χορηγείται αντιπηκτική αγωγή όταν υπόκειται θρομβοφιλική διάθεση.

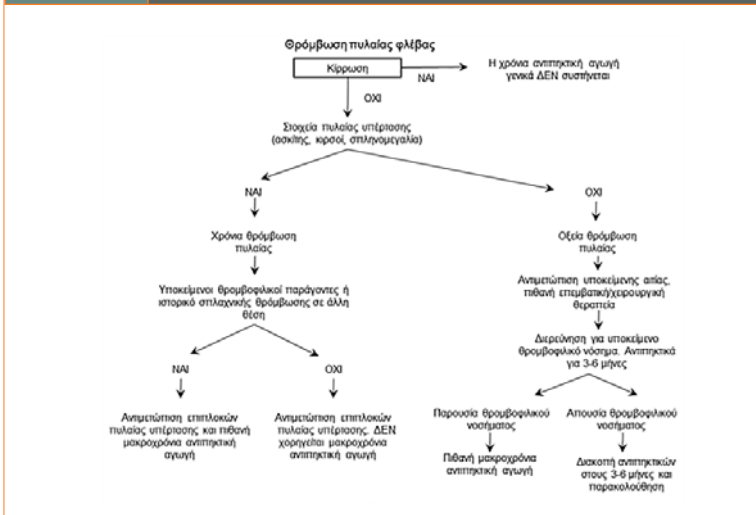
Έχει επιχειρηθεί η προφυλακτική χρήση ηπαρίνης σε προχωρημένα στάδια κίρρωσης, με σκοπό την πρόληψη της PVT.

Η διενέργεια διασφαγιτιδικής διηπατικής πυλαιοσυσ-

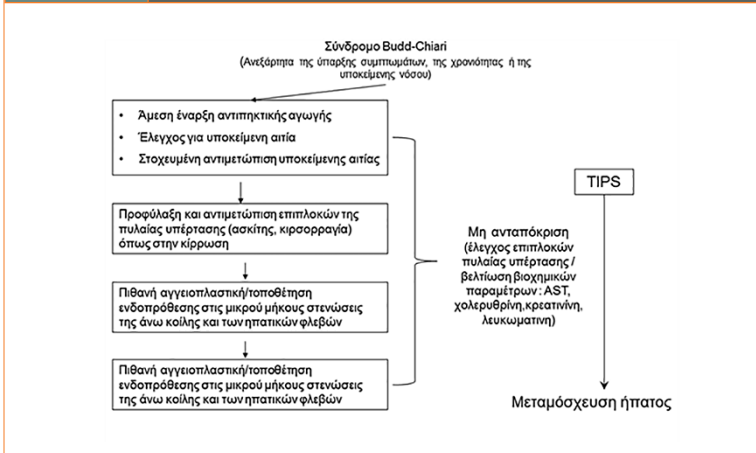
σηματικής αναστόμωσης (transjugular intrahepatic portosystemic shunt -TIPS) μειώνει την κλίση πίεσης στην πυλαία φλέβα, ενώ παράλληλα εμποδίζει την επέκταση της θρόμβωσης στην άνω μεσεντέρια και τη σπληνική φλέβα. Το ποσοστό επιτυχούς τοποθέτησης εκτιμάται στο 75% και εξαρτάται από την εντόπιση και την έκταση της θρόμβωσης. Ενδείξεις τοποθέτησης TIPS αποτελούν η αντιμετώπιση κίρσορραγίας στην οξεία φάση, η πρόληψη νέων επεισοδίων κίρσορραγίας όταν η ενδοσκοπική θεραπεία και η αγωγή με β-αποκλειστές δεν επαρκούν και ο ανθεκτικός ασκίτης.

Σε εμφάνιση επιπλοκών πυλαίας χολαγγειοπάθειας (ίκτερος, χολαγγειίτιδα), διενεργείται ενδοσκοπική

Γράφημα 1. Αλγόριθμος αντιμετώπισης θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας σε κίρρωτικούς και μη κίρρωτικούς ασθενείς



Γράφημα 2. Αλγόριθμος θεραπευτικής προσέγγισης στο σύνδρομο



παλίνδρομη χολαγγειο-παγκρεατογραφία (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatogram - ERCP) με σφικτηροτομή και επί ενδείξεων, τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent). Η πρόγνωση της PVT καθορίζεται πρωτίστως από την ύπαρξη υποκείμενης νόσου και τη φύση της.

Σύνδρομο απόφραξης των ηπατικών φλεβών (Budd - Chiari)

Ορίζεται ως η απόφραξη της ηπατικής φλεβικής ροής αίματος, λόγω κωλύματος σε οποιοδήποτε σημείο από τις ηπατικές φλέβες μέχρι την είσοδο της κάτω κοίλης στον δεξιό καρδιακό κόλπο. Διακρίνουμε την απόφραξη των ηπατικών φλεβών, που είναι συχνότερη στον δυτικό κόσμο και οφείλεται σε νοσήματα που προκαλούν υπερπηκτικότητα, και την απόφραξη του ενδοηπατικού τμήματος της κάτω κοίλης φλέβας, που αφορά κυρίως τον Τρίτο κόσμο (Απω Ανατολή, Ν. Αφρική) και οφείλεται σε στένωση ή σε ύπαρξη μεμβράνης στην κοίλη φλέβα. Στο 75%-87% των περιπτώσεων ανευρίσκεται ως αιτία τουλάχιστον ένας συγγενής ή επίκτητος θρομβογόνος παράγοντας, ενώ στο 25% >2. Σε ποσοστό 10%-30% δεν ανευρίσκεται σαφής αιτιολογικός παράγοντας. Μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Στον δυτικό κόσμο παρουσιάζεται συχνότερα σε γυναίκες μέσης ηλικίας 35 ετών.

Η κλινική εικόνα εξαρτάται από την ταχύτητα και την έκταση της απόφραξης των ηπατικών φλεβών. Η οξεία μορφή χαρακτηρίζεται από άλγος στο δεξιό υποχόνδριο, ηπατομεγαλία και ασκίτη. Ενίοτε λαμβάνει τη μορφή της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας με διαταραχές της ηπατικής και ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Η χρόνια ή υποξεία μορφή είναι η συνήθης κλινική μορφή και χαρακτηρίζονται από ηπατομεγαλία και ασκίτη. Το οίδημα των κάτω άκρων υποδηλώνει συμμετοχή της κάτω κοίλης.

Η εργαστηριακή εικόνα αντανακλά τη βαρύτητα και τον χρόνο εγκατάστασης της ηπατικής βλάβης. Παρατηρείται αύξηση της χολερυθρίνης και των αμινοτρανσφερασών, μείωση της λευκωματίνης και παράταση του χρόνου προθρομβίνης. Η διάγνωση βασίζεται στην απεικόνιση (CT, MRI) και, κυρίως, στο υπερηχογράφημα Doppler, που αναδεικνύει τη θρόμβωση των ηπατικών φλεβών και την αναστροφή της αιματικής ροής στην πυλαία φλέβα. Η ευαισθησία της μεθόδου είναι >85%.

Ο καθετηριασμός της κάτω κοίλης φλέβας και των ηπατικών φλεβών επιβεβαιώνει τη θρόμβωση των ηπατικών φλεβών, τη συμμετοχή ή όχι της κάτω κοίλης και δίνει τη

δυνατότητα, ανάλογα με την έκταση και την κατανομή της απόφραξης, θεραπευτικής παρέμβασης.

Η βιοψία ήπατος μπορεί να βοηθήσει όταν οι άλλες μέθοδοι έχουν αποτύχει. Η ιστολογική εξέταση χαρακτηρίζεται από κεντρολοβιώδη συμφόρηση, εξαγγείωση ερυθρών στο ηπατικό παρέγχυμα, νέκρωση και ίνωση, ανάλογα με την έκταση, την ταχύτητα και τον χρόνο απόφραξης των ηπατικών φλεβών.

Η πρόγνωση του συνδρόμου Budd-Chiari έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια λόγω της καλύτερης μελέτης του θρομβογόνου παράγοντα και της έγκαιρης έναρξης της θεραπευτικής αγωγής (γράφημα 2). Για τη θεραπεία του συνδρόμου Budd-Chiari, αναλόγως της αιτιολογίας του και της ηπατοκυτταρικής λειτουργίας, εφαρμόζονται αντιπηκτική αγωγή, τοποθέτηση TIPS, ή σπανίως μεταμόσχευση του ήπατος.

Όταν η απόφραξη εντοπίζεται στην κάτω κοίλη φλέβα, μπορεί να αντιμετωπιστεί με αγγειοπλαστική, με ή χωρίς την τοποθέτηση ενδοπρόθεσης.

Μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση

Η κίρρωση αποτελεί την προεξάρχουσα αιτία πυλαίας υπέρτασης, ευθυνόμενη για περισσότερες από το 90% των περιπτώσεων. Το υπόλοιπο ποσοστό αποδίδεται σε ετερογενή ομάδα ενδοηπατικών και εξωηπατικών νοσημάτων, που οδηγούν σε πυλαία υπέρταση χωρίς να υπόκειται κίρρωση (πίνακας 2).

Σύνδρομο απόφραξης των ηπατικών κολποειδών

Αφορά τη μη θρομβωτική απόφραξη των ηπατικών κολποειδών (υπερπλαστική ενδοφλεβίτιδα, Sinusoidal obstruction syndrome ή φλεβοσποφρακτική νόσος). Η αιτιολογία της θρόμβωσης περιλαμβάνει τη χρήση φυσικών τοξινών (κατανάλωση ειδών τσαγιού), λήψη χημειοθεραπείας (συχνότερα κυκλοφωσφαμίδη) σε μεγάλη δόση (συχνά σε συνδυασμό με ακτινοβολία) στο πλαίσιο μεταμόσχευσης μυελού των οστών ή λήψης χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Κλινικώς χαρακτηρίζεται από ίκτερο, επώδυνη ηπατομεγαλία και ασκίτη.

Η διάγνωση βασίζεται σε ιστολογικά ευρήματα (συμφόρηση και αιμορραγία κολποειδών, νέκρωση ηπατοκυττάρων, ίνωση και απόφραξη της κεντρικής φλέβας) (πίνακας 3). Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει κυρίως τη φαρμακευτική τοξικότητα, τη σήψη, το σύνδρομο μοσχεύματος έναντι Ξενιστή, την καρδιακή ανεπάρκεια

και την ηπατική διήθηση από νεόπλασμα. Η νόσος είναι αυτοπεριοριζόμενη. Η θνητότητα (από νεφρική ή καρδιοαναπνευστική ανεπάρκεια) είναι περίπου 20%.

Ιδιοπαθής μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση

Η ονοματολογία προκαλεί σύγχυση. Φέρεται και ως αποφρακτική πυλαία φλεβοπάθεια (obliterative portal venopathy) ή ηπατοπυλαία σκλήρωση ή ιδιοπαθής πυλαία υπέρταση ή μη κίρρωτική πυλαία ίνωση ή οζώδης αναγεννητική υπερπλασία ή μερική οζώδης μεταμόρφωση. Είναι η συχνότερη ιστοπαθολογική αλλοίωση της μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης. Χαρακτηρίζεται από εξάλειψη των μικρών πυλαίων φλεβών ή σημαντική μείωση της διαμέτρου τους, με ίνωση ή πάχυνση των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματός τους.

Παράλληλα, αναγνωρίζονται έκτοπα αγγεία, ιδίως περιπυλαία, στο ηπατικό λόβιο και πέριξ της πορείας των πυλαίων αγγείων. Η οζώδης αναγεννητική υπερπλασία (nodular regenerative hyperplasia, NRH) αναφέρεται στην ανάπτυξη αναγεννητικών όζων διάχυτα στο ηπατικό παρέγχυμα, χωρίς σημαντική ίνωση.

Αποδίδεται σε διαταραχή της μικροκυκλοφορίας του ήπατος με πρόκληση ισχαιμίας και ατροφίας ανά περιοχές,

που οδηγεί σε αντιρροπιστική υπερτροφία των γειτονικών κυττάρων.

Η αιτιοπαθογένεια δεν είναι καλώς κατανοητή. Θρομβοφιλικές διαταραχές παρατηρούνται στο 50% των ασθενών. Αυτοάνοσα (θυρεοειδίτιδα, συστηματικός ερυθρελάτης, σύνδρομο Sjogren, αυτοάνοση ηπατίτιδα), μυελοϋπερπλαστικά και λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα συνυπάρχουν στο 12%-17% των περιπτώσεων. Στα αίτια της περιλαμβάνονται πλήθος φαρμάκων (αζαθειοπρίνη, αντιρετροϊκή αγωγή, θειογουανίνη, βουσουλφάνη) και τοξινών (αρσενικό, χαλκός, βινυλοχλωρίδιο).

Εκδηλώνεται με σημεία και συμπτώματα πυλαίας υπέρτασης με διατηρημένη την ηπατική λειτουργία. Η συχνότερη εκδήλωση είναι η κίρσορραγία. Ασκιτική συλλογή παρατηρείται σπάνια, ιδίως μετά από κίρσορραγία.

Η διάγνωση είναι ιστολογική (πίνακας 4). Χαρακτηριστικά, η ηπατική ακαμψία στην ελαστογραφία είναι χαμηλή. Η απεικονιστικές εξετάσεις μπορεί να παραπλανήσουν τη διάγνωση δείχνοντας οζώδη μεταμόρφωση του ήπατος, οπότε η διαφορική διάγνωση από την κίρρωση είναι δύσκολη.

Θεραπευτικώς, επί υποκείμενης θρομβοφιλίας δίδονται αντιπηκτικά.

Abstract

Mani I, Vasilieva L, Dourakis SP. Vascular disease of the liver. *Iatrica Analekta*, 2017; 8: 364-371

Vascular diseases of the liver are a heterogeneous group of disorders with apparent variability of their pathophysiology, clinical presentation, prognosis and appropriate treatment. Portal vein thrombosis is the predominant vascular liver disease. It is usually a complication of local (cirrhosis, neoplasms, surgery) or systemic prothrombotic conditions, mainly myeloproliferative diseases. Early onset of anticoagulation improves outcome, achieving recanalization in approximately 40% of cases. Obstruction of venous drainage due to thrombosis of hepatic veins or inferior vena cava is known as Budd-Chiari syndrome. It is the result of the combined effect of prothrombotic agents, especially myeloproliferative diseases, factor V Leiden mutations and the use of oral contraceptives. Treatment is based on the progressive escalation to more aggressive manipulations, starting with anticoagulant treatment and ending up in liver transplantation. Idiopathic portal hypertension is a rare disease of unknown origin, leading to clinically significant portal hypertension. Its treatment is primarily symptomatic. Liver function is usually preserved and the natural course is benign. Sinusoidal obstruction syndrome is caused mainly by intensive chemotherapeutic regimens used as preparation for stem cell transplantation. The use of more conventional doses and the avoidance of hepatotoxic agents reduces its incidence.

Βιβλιογραφία

1. Ames JT, Federle MP, Chopra K. *Distinguishing clinical and imaging features of nodular regenerative hyperplasia and large regenerative nodules of the liver*. Clin Radiol 2009; 64: 1.190-1.195.
2. Arvanitaki M, Adler M. *Nodular regenerative hyperplasia of the liver. A review of 14 cases*. Hepatogastroenterology 2001; 48: 1.425-1.429.
3. Clouet M, Boulay I, Boudiaf M, et al. *Imaging features of nodular regenerative hyperplasia of the liver mimicking hepatic metastases*. Abdom Imaging 1999; 24: 258-261.
4. Dachman AH, Ros PR, Goodman ZD, et al. *Nodular regenerative hyperplasia of the liver: clinical and radiologic observations*. AJR Am J Roentgenol 1987; 148: 717-722.
5. Darwish MS, Plessier A, Hernandez-Guerra M, et al. *Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome*. Ann Intern Med 2009; 151: 167-175.
6. European Association for the Study of the Liver (EASL). *Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver*. J Hepatol 2016; 64: 179-202.
7. Ghabril M, Vuppalanchi R. *Drug-induced nodular regenerative hyperplasia*. Semin Liver Dis 2014; 34: 240-245.
8. Llop E, de Juan C, Seijo S, et al. *Portal cholangiopathy: radiological classification and natural history*. Gut 2011; 60: 853-860.
9. Plessier A, Rautou PE, Valla DC. *Management of hepatic vascular diseases*. J Hepatol 2012; 56: S25-S38.
10. Plessier A, Valla DC. *Budd-Chiari syndrome*. Semin Liver Dis 2008; 28: 259-269.
11. Schouten JN, Garcia-Pagan JC, Valla DC, et al. *Idiopathic noncirrhotic portal hypertension*. Hepatology 2011; 54: 1.071-1.081.

Σύγχρονες απόψεις στη θεραπεία της ηπατίτιδας Β και C

Ιωάννης Σ. Κοσκίνης

Καθηγητής Παθολογίας- Ηπατολογίας ΕΚΠΑ Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών

koskinasj@yahoo.gr

I. ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β

Επιδημιολογία

Με βάση στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) εμφανίζονται 5 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις οξείας ηπατίτιδας Β κάθε χρόνο παγκοσμίως και το 5% του πληθυσμού της γης είναι χρόνιοι φορείς. Στην Ελλάδα, η συχνότητα των ασθενών με χρόνια ΗΒV λοίμωξη είναι περίπου 1%-2%, αλλά αυξημένη στους οικονομικούς μετανάστες

Φυσική πορεία - εξέλιξη

Οι περισσότεροι ενήλικοι ασθενείς (>95%) με οξεία ηπατίτιδα Β αυτοϊώνονται και δεν χρήζουν θεραπεία με αντιϊικά φάρμακα, ενώ στη συνέχεια αποκτούν φυσική ανοσία εφ' όρου ζωής (θετικό anti-HBc και θετικό anti-HBs).

Η παρουσία χρόνιας ΗΒV λοίμωξης δεν συνεπάγεται αυτόματα και παρουσία χρόνιας ηπατίτιδας. Η ΗBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β, που είναι η κυρίαρχη μορφή χρόνιας ηπατίτιδας Β στη χώρα μας (90%), οφείλεται σε προπυρηνικά μεταλλαγμένα στελέχη (precore mutants)

του ΗΒV. Το 20% των ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο χωρίς θεραπεία θα αναπτύξει σε 20-30 χρόνια κίρρωση. Σε ασθενείς με ΗΒV κίρρωση, το 3%-4% ετησίως θα εμφανίσει ρήξη της αντιρρόπησης και το 2% ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ).

Θεραπεία

1. Ανενεργός φορέας του ΗΒV

Ανενεργός φορέας του ΗΒV χαρακτηρίζεται ο ασθενής που έχει τα παρακάτω: α) ΗBsAg(+), ΗBeAg(-) και anti-HBe(+) τουλάχιστον από εξαμήνου, β) σταθερά φυσιολογικές τρανσαμινάσες (τουλάχιστον 3 μετρήσεις ανά 3-4 μήνες σε διάστημα 12 μηνών), γ) χαμηλά επίπεδα ΗΒV-DNA ορού (<2.000 IU/mL), δ) επίπεδα ΗBsAg <1000 iu/ml και ε) απουσία κλινικών σημείων και εργαστηριακών ευρημάτων συμβατών με χρόνια ηπατική νόσο.

Οι ανενεργοί φορείς του ΗΒV δεν χρειάζονται θεραπεία παρά μόνον τακτική παρακολούθηση με ALT επίπεδα κάθε 12 μήνες και αξιολόγηση του ΗΒV-DNA και της ίνωσης κάθε 2-3 χρόνια.

Η μόνη ένδειξη χορήγησης θεραπείας σε χρόνιους ανε-

Πίνακας 1		Ενδείξεις θεραπευτικής παρέμβασης σε ασθενείς με ΗΒV λοίμωξη				
Τύπος ΗΒV λοίμωξης	ΗBeAg	anti-HBe	ALT/AST	ΗΒV DNA Iu/ml	Αντιμετώπιση	
Οξεία ηπατίτιδα Β	+/-	-/+	>8-10ΧΑΦΤ	+/-	Υποστηρικτική θεραπεία - Παρακολούθηση Σε σοβαρή μορφή - ειδική θεραπεία	
ΗBeAg - θετική χρόνια ηπατίτιδα Β	+	-	ΦΤ	>20.000	Έλεγχος ALT/AST, ΗΒV DNA, ίνωσης (1x)>	
			>2ΧΑΦΤ	>20.000	Έναρξη θεραπείας ανεξαρτήτως ίνωσης	
			>ΑΦΤ	>2.000	Έναρξη θεραπείας επί μετρίας ίνωσης	
Χρόνια ανενεργός φορέας ΗΒV	-	+	ΦΤ	<2.000	Έλεγχος ALT/AST (1x), ΗΒV DNA/ίνωσης (2-3x)	
			>2Χ ΑΦΤ	>20.000	Έναρξη θεραπείας ανεξαρτήτως ίνωσης	
			>ΑΦΤ	>2.000	Έναρξη θεραπείας επί μετρίας ίνωσης	
ΗBeAg - αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β	-	+	ΦΤ	>2.000, <20.000	Έλεγχος AST/ALT (3μ), ΗΒV-DNA/ίνωσης (1x)	
Αντιρροπούμενη ή μη - ΗΒV κίρρωση	+/-	-/+	< ή >ΑΦΤ	ανιχνεύσιμο	Έναρξη άμεσα θεραπείας	
Μεταμόσχευση - Ανοσοκαταστολή	+/-	-/+	< ή >ΑΦΤ	-/+	Έναρξη θεραπείας -προφύλαξη	

νεργούς φορείς του HBV είναι η έναρξη θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά ή χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, λόγω κινδύνου σοβαρής αναζωπύρωσης (30%-60%) που μπορεί να οδηγήσει σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο (5%). Ασθενείς που λαμβάνουν Rituximab έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Σε αυτήν την περίπτωση, θα πρέπει να χορηγείται κυρίως εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη, πριν από την έναρξη, καθ' όλη την περίοδο χορήγησης και για 6-12 μήνες μετά τη διακοπή χορήγησης των παραπάνω παραγόντων.

2. ΗBeAg-θετική χρόνια HBV λοίμωξη/ηπατίτιδα

1. Ασθενείς με ΗBeAg+ χρόνια HBV λοίμωξη, με φυσιολογικά επίπεδα ALT/AST, υψηλά επίπεδα HBV-DNA (>20.000 iu/ml) και ηλικίας <30 ετών δεν χρειάζονται θεραπεία (ΗBeAg-θετική χρόνια HBV λοίμωξη). Οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται ανά 3-6 μήνες με έλεγχο των AST/ALT. Θεραπεία σε αυτήν την ομάδα συνιστάται μόνο σε ασθενείς ηλικίας >30 ετών, με ή χωρίς οικογενειακό ιστορικό κίρρωσης ή ΗΚΚ και ανεξαρτήτως σταδίου ηπατικής νόσου.

2. Ασθενείς ΗBeAg-θετικοί, με AST/ALT >2ΑΦΤ και HBV-DNA >20.000 iu/ml χρήζουν θεραπείας ανεξαρτήτως σταδίου ίνωσης (ΗBeAg-θετική χρόνια HBV ηπατίτιδα).

3. Ασθενείς με AST/ALT >ΑΦΤ και HBV-DNA >2.000 iu/ml χρήζουν θεραπείας μόνο επί παρουσίας μετρίως φλεγμονής ή ίνωσης (ΗBeAg-θετική χρόνια HBV ηπατίτιδα).

3. ΗBeAg-αρνητική χρόνια HBV λοίμωξη/ηπατίτιδα

1. Ασθενείς με ΗBeAg - χρόνια HBV λοίμωξη, κατ' επανάληψη φυσιολογικά επίπεδα AST/ALT (κάθε 3-4 μήνες για

12 μήνες), HBV-DNA >2.000 iu/ml, αλλά <20.000 iu/ml δεν χρειάζονται θεραπεία. (ΗBeAg-αρνητική χρόνια HBV λοίμωξη). Απαραίτητη η συστηματική παρακολούθηση των ασθενών με AST/ALT, HBV-DNA και βαθμού ίνωσης (σημαντική ίνωση όταν fibroscan >9 kPa), λαμβάνοντας σοβαρά υπόψη επίσης το οικογενειακό ιστορικό κίρρωσης ή ΗΚΚ.

2. Ασθενείς με ΗBeAg - χρόνια HBV λοίμωξη, επίπεδα ALT/AST >2ΧΑΦΤ και HBV-DNA >20.000 iu/ml (ΗBeAg-αρνητική χρόνια HBV ηπατίτιδα) ανεξαρτήτως σταδίου ίνωσης έχουν ένδειξη θεραπείας.

3. Ασθενείς με ΗBeAg - χρόνια HBV λοίμωξη, επίπεδα AST/ALT >ΑΦΤ και HBV-DNA >2.000 iu/ml έχουν ένδειξη θεραπείας μόνο επί παρουσίας μετρίως φλεγμονής ή ίνωσης (ΗBeAg-θετική χρόνια HBV ηπατίτιδα).

4. Ασθενείς με κίρρωση

Ασθενείς με αντιρροπούμενη ή μη κίρρωση έχουν ένδειξη θεραπείας όταν έχουν ανιχνεύσιμο HBV-DNA ανεξάρτητα από τα επίπεδα AST/ALT. Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση πρέπει να λαμβάνουν επείγοντως αντιική αγωγή με ισχυρό αντιικό φάρμακο και να παραπέμπονται ταυτόχρονα για αξιολόγηση σε Κέντρο Μεταμόσχευσης Ήπατος.

Φάρμακα και στόχος της θεραπείας των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β

Τα χορηγούμενα φάρμακα είναι: α) η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη-άλφα-2α σε σχήματα θεραπείας 12 μηνών και β) τα ισχυρά αντιικά φάρμακα εντεκαβίρη και τενοφοβίρη που χορηγούνται για χρονικά διαστήματα (>5 χρόνια). Η

Πίνακας 2. Εγκεκριμένα προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα με βάση τον πρόσφατο κατάλογο συνταγογραφούμενων φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων (ΦΕΚ: 2296/06-07-2017) και τις κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΕΜΗ

ΕΓΚΡΙΜΕΝΑ-ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΠΡΟΣΦΑΤΟ ΚΑΤΑΛΟΓΟ ΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΟΥΜΕΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ (ΦΕΚ: 2296/06-07-2017) ΚΑΙ ΤΙΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ ΕΕΜΗ

Τα νέα αντικαταστάσιμα (direct acting antivirals - DAA) θα εγκριθούν για ΗCV ασθενείς: α) με ηπατική ακαμψία ≥7 kPa ή β) που ανήκουν στις παρακάτω ειδικές ομάδες (ανεξαρτήτως βαθμού ίνωσης): αιμοσφαιρινοπάθεια, συγγενή αιμορραγικά σύνδρομα, τελικού σταδίου νεφρική νόσος ή σε αιμοκάθαρση, ΗIV συλλοίμωξη, λίστα μεταμόσχευσης και μεταμοσχευμένοι (μυελού, συμπαγών οργάνων), εξημερωτικές εκδηλώσεις ΗCV (χρωσφαινοκυμική αγγειίτιδα, ΝΗ, ITP, ADA - όχι θυρεοειδίτιδα Hashimoto) και αυτοάνοσες/αυτοφλεγμονώδη νοσήματα.

	Πρωτοθεραπευόμενοι χωρίς κίρρωση	Πρωτοθεραπευόμενοι με κίρρωση ή Επαναθεραπευόμενοι χωρίς κίρρωση	Επανάθεραπευόμενοι με κίρρωση	Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση
GT1a	PRV//OBV+DSV+RBV x12 εβδ. SOF/LDV x8 εβδ. GZR/EBR ³ x12 εβδ.	PRV//OBV+DSV+RBV x12 εβδ. GZR/EBR ³ x12 εβδ.	PRV//OBV+DSV+RBV ⁴ x12 εβδ. GZR/EBR ³ x12 εβδ.	SOF/LDV+RBV x12 εβδ. SOF/VEL+RBV x12 εβδ.
GT1b	PRV//OBV+DSV x8 εβδ. GZR/EBR x12 εβδ. SOF+RBV x12 εβδ.	PRV//OBV+DSV x12 εβδ. GZR/EBR x12 εβδ.	PRV//OBV+DSV x12 εβδ. GZR/EBR x12 εβδ.	SOF/LDV+RBV x12 εβδ. SOF/VEL+RBV x12 εβδ.
GT2	SOF/VEL x12 εβδ.	SOF/VEL x12 εβδ.	SOF/VEL x12 εβδ.	SOF/VEL+RBV x12 εβδ.
GT3	SOF/VEL x12 εβδ.	SOF/VEL+RBV x12 εβδ.	SOF/VEL+RBV x12 εβδ.	SOF/VEL+RBV x12 εβδ.
GT4	PRV//OBV+RBV x12 εβδ. GZR/EBR x12 εβδ.	PRV//OBV+RBV x12 εβδ. GZR/EBR ³ x12 εβδ.	PRV//OBV+RBV x12 εβδ. GZR/EBR ³ x12 εβδ.	PRV//OBV+RBV x12 εβδ. SOF/VEL+RBV x12 εβδ.

Τα προτεινόμενα σχήματα ανά νοσήλιο (GT) εμφανίζονται σε σειρά ανάλογη της ημιαριθμητικής έγκρισης τους από τον EMA. SOF: sofosbuvir (Sovaldi), SOF/LDV: sofosbuvir/ledipasvir (Harvoni), PRV//OBV: paritaprevir/ritonavir/ombitasvir (Viekixis), DSV: dasabuvir (Exvier), SOF/VEL: sofosbuvir/velpatasvir (Epclusa), GZR/EBR: grazoprevir/elbasvir (Zepatier).

³Όχι σε ασθενείς με GT1a και κίρρωση και προηγούμενη μηδενική ανταπόκριση. ⁴Όχι σε ασθενείς με GT1a και HCV RNA ≥800.000 IU/ml. ⁵Όχι σε επαναθεραπευόμενους ασθενείς με GT4 (με ή χωρίς κίρρωση) και HCV RNA ≥800.000 IU/ml.

ΑΙΟΙΟΝΕΙ ΜΕ eGFR <30 ml/min και GT1 ή GT4: PRV//OBV+DSV x12 εβδ. ή GZR/EBR x12 εβδ. (βάσει του παραπάνω πίνακα)

ΑΙΟΙΟΝΕΙ ΠΟΥ ΑΠΕΙΤΥΧΑΝ ΣΕ ΣΧΗΜΑ ΜΕ DAA. εκλέχθηκε επιλογή σχήματος που μπορεί να περιλαμβάνει ακόμη και simeprevir (Olysio) ή daclatasvir (Daklinza)

λαμβουδίνη και η τελμιβουδίνη, λόγω της ανάπτυξης μεταλλαγών, δεν προτείνονται. Ο συνδυασμός ιντερφερόνης και αντιϊκών δεν προτείνεται.

Ο ιδανικός στόχος θεραπείας είναι η κάθαρση του HBV που πρακτικά ισοδυναμεί με αρνητικοποίηση του HBsAg και ίσως εξαφάνιση του cccDNA από το ήπαρ. Ο στόχος αυτός είναι σπάνια εφικτός. Γι' αυτό, κύριος στόχος της θεραπείας είναι η συνδυασμένη βιοχημική και ιολογική μακροχρόνια ανταπόκριση, που χαρακτηρίζεται από α) φυσιολογικές τιμές ALT/AST, β) μη ανιχνεύσιμο ή πολύ χαμηλών επιπέδων HBV-DNA στον ορό, και γ) ορομετατροπή HBeAg σε anti-HBe, για ασθενείς με HBeAg+ CHB.

Πλήρης ορομετατροπή θεωρείται η συνδυασμένη βιοχημική και ιολογική μακροχρόνια ανταπόκριση και η απώλεια του HBsAg με ανάπτυξη anti-HBs.

Σε ασθενείς με HBeAg+ ή HBeAg-/antiHBe+ χρόνια ηπατίτιδα με ή χωρίς κίρρωση, η μακροχρόνια θεραπεία με εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη σε μελέτες πρωτοκόλλου και καθημερινής κλινικής πράξης προκαλεί μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV-DNA στο 94%-97% των ασθενών.

Εξαιρετικά σημαντικό είναι το γεγονός ότι η μακροχρόνια θεραπεία με τα ισχυρά αυτά αντιϊκά φάρμακα οδηγεί σε υποτροπή της ίνωσης ακόμα και σε ασθενείς με κίρρωση.

Επιπλέον ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση επανέρχεται σε στάδιο αντιρροπούμενης φάσης και εξέρχεται της λίστας για μεταμόσχευση ή οδηγείται σε μεταμόσχευση με αρνητικό HBV-DNA.

Αντοχή

Η εντεκαβίρη είναι ένα ισχυρό φάρμακο με υψηλό γενετικό φραγμό και χορηγείται στη δόση των 0,5 mg/ημέρα σε πρωτοθεραπευόμενους ασθενείς και 1 δισκίο του 1,0 mg/ημέρα σε ασθενείς με αντοχή στη λαμβουδίνη. Αντοχή στην εντεκαβίρη έχει παρατηρηθεί σπάνια (<2%) μετά τα πρώτα 6 έτη θεραπείας πρωτοθεραπευόμενων ασθενών με ΧΗΒ. Η τενοφοβίρη χορηγείται σε δόση 245 mg την ημέρα. Σε ασθενείς που έχουν λάβει το φάρμακο για >8 έτη δεν έχει περιγραφεί ανάπτυξη ιικής αντοχής.

Διακοπή της αντιϊκής θεραπείας

Σε ασθενείς με κίρρωση η θεραπεία δεν διακόπτεται γιατί ο κίνδυνος αναζωπύρωσης και ρήξης της αντιρρόπησης είναι πιθανός. Σε ασθενείς χωρίς κίρρωση η διακοπή είναι εφικτή σε περίπτωση εξάλειψης του HBsAg και ανάπτυξης

anti-HBs >100 iu/l (<10% των ασθενών).

Οι ασθενείς με χρόνια HBeAg+ ηπατίτιδα που επιτυγχάνουν σταθερή ορομετατροπή (HBeAg-/anti-HBe+), έχουν HBV-DNA (-) και φυσιολογικές αμινοτρανφεράσες, δύναται να λάβουν για ένα επιπλέον διάστημα 12 μηνών αγωγή (consolidation therapy) και ακολούθως να διακόψουν τη θεραπεία.

Στους ασθενείς με χρόνια HBeAg- ηπατίτιδα (90% των ασθενών στην Ελλάδα) η διακοπή της θεραπείας οδηγεί κατά κανόνα σε ιολογική και βιοχημική υποτροπή. Προς το παρόν, όμως, δεν υπάρχουν ισχυρά προγνωστικά κριτήρια που να επιτρέπουν με ασφάλεια τη διακοπή της θεραπείας στους ασθενείς αυτούς. Σε περίπτωση διακοπής μετά από μακροχρόνια αντιϊκή θεραπεία (>3 χρόνια), είναι απαραίτητη η συχνή παρακολούθηση των βιοχημικών και ιολογικών δεικτών (ανά τρίμηνο) και να κρίνεται ανάλογα (όχι βεβαιωμένα) η επαναθεραπεία. Αρκετοί ασθενείς μετά από μία οξεία ηπατίτιδα εμφανίζουν κάθαρση του HBsAg.

Εγκυμοσύνη

Γυναίκες με χρόνια HBV λοίμωξη και υψηλά επίπεδα HBV-DNA (>106 iu/ml) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κυρίως HBeAg+ ασθενείς, έχουν αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του ιού ενδομητρίως (10%) και επομένως η χορήγηση HBIG και ο εμβολιασμός μετά τον τοκετό δεν επαρκούν για την πρόληψη της μετάδοσης. Στις περιπτώσεις αυτές συνιστάται η χορήγηση στο τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης λαμβουδίνης, τελμιβουδίνης ή τενοφοβίρης.

ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ C

Επιδημιολογία

Ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV) αποτελεί μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας διεθνώς και προκαλεί σε ποσοστό 80%-90% χρόνια λοίμωξη. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της νόσου είναι 3% και κυμαίνεται από 0,1% έως 5% στις διάφορες χώρες. Συγκεκριμένα, στις βιομηχανικές χώρες, ο ιός της ηπατίτιδας C ευθύνεται για το 20% των περιπτώσεων οξείας ηπατίτιδας, για το 70% των περιπτώσεων χρόνιας ηπατίτιδας, για το 40% των αρρώστων με τελικό στάδιο κίρρωση, για το 60% των περιπτώσεων ηπατοκυτταρικού καρκίνου και, τέλος, για το 30% των μεταμοσχεύσεων ήπατος. Στην Ελλάδα ο εκτιμώμενος επιπολασμός της χρόνιας HCV λοίμωξης σε Έλληνες ενήλικες είναι 1,5%-2%. Η

συχνότητα χρόνιας HCV λοίμωξης στους χρήστες τοξικών ουσιών ενδοφλεβίως είναι περίπου 50%.

Φυσική πορεία

Η νόσος διαδράμει κλινικά ασυμπτωματικά και ποσοστό 20%-30% των ασθενών αναπτύσσει κίρρωση σε περίπου 20 χρόνια. Επιβαρυντικοί παράγοντες για την εξέλιξη της νόσου είναι η HIV συλλοίμωξη, η κατάχρηση αλκοόλ, η HBV συλλοίμωξη και η αιμοσιδήρωση στις περιπτώσεις μεσογειακής αναιμίας. Τα ποσοστά 10ετούς επιβίωσης είναι 80% για τους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση και 35% για τους ασθενείς με ρήξη της αντιρρόπησης. Η συχνότητα ανάπτυξης ΗΚΚ σε κίρρωτικούς ασθενείς υπολογίζεται σε 1%-3% ετησίως και είναι εξαιρετικά σπανία σε μη κίρρωτικούς ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη.

Δεδομένου ότι πολλές περιπτώσεις χρόνιας ηπατίτιδας C παραμένουν αδιάγνωστες, υπολογίζεται με αδρές εκτιμήσεις ότι την επόμενη δεκαετία θα υπάρξει: α) 50% αύξηση της ανάπτυξης κίρρωσης, 2) 100%-200% αύξηση της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης, 3) 50% αύξηση των περιπτώσεων ΗΚΚ, 4) 500% μεγαλύτερη ανάγκη για μεταμοσχεύσεις ήπατος.

Επομένως, είναι προφανές ότι η χρόνια HCV λοίμωξη αποτελεί σημαντική επιβάρυνση των δαπανών υγείας, η οποία αναμένεται να αυξηθεί στα επόμενα έτη.

Θεραπεία

Η θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη έχει περιορισμένη αποτελεσματικότητα (50%-70%) και πολλές παρενέργειες. Επιπλέον υπάρχουν αντενδείξεις όπως τα ψυχιατρικά νοσήματα, τα αυτοάνοσα νοσήματα, οι σοβαρές συνοσηρότητες και η μη αντιρροπούμενη ηπατική νόσος. Το 17% των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη έχει αντένδειξη για χορήγηση ΙΦΝ.

Όλα τα νέα από του στόματος αντιικά φάρμακα (DAAs) παρέχουν υψηλή αποτελεσματικότητα, δηλαδή κάθαρση του ιού, σε ποσοστά >90%.

► Είναι αποτελεσματικά σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως από παράγοντες του ιού (π.χ. γονότυπος) ή του Ξενιστή (κίρρωση, παχυσαρκία, φυλή, IL-28...).

► Είναι ασφαλή και δεν συσχετίζονται με σοβαρές παρενέργειες.

► Δίδονται για μικρό χρονικό διάστημα (8-12/24 εβδομάδες).

Ο στόχος σήμερα είναι να θεραπεύονται με τα νέα αντι-

ικά φάρμακα όλοι οι ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη ανεξαρτήτως σταδίου ίνωσης. Σε ασθενείς με F0-F2 ο στόχος της θεραπείας είναι η αναστολή εξέλιξης σε σοβαρή ίνωση/κίρρωση, η πρόληψη του ΗΚΚ, η μείωση του κινδύνου ανάπτυξης άλλων νοσημάτων (Σ.Δ., λέμφωμα, καρδιαγγειακά συμβάματα), και η αποκατάσταση του αισθήματος ευεξίας. Σε ασθενείς με >F3 ίνωση ο στόχος είναι η αποφυγή των επιπλοκών της κίρρωσης και η μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ. Η κάθαρση του ιού μειώνει το κίνδυνο ΗΚΚ, αλλά δεν τον μηδενίζει. Για τον λόγο αυτό οι ασθενείς με κίρρωση πρέπει να είναι σε συνεχή επιτήρηση για ανάπτυξη ΗΚΚ.

Επιπρόσθετοι στόχοι της θεραπείας για τους χρήστες ενδοφλεβίως χορηγούμενων ναρκωτικών (XEN) και τους φυλακισμένους είναι η μείωση της μολυσματικότητας, η κινητοποίηση και κοινωνικοποίηση των ασθενών αυτών.

Πρόσφατα, ο ΕΟΠΥΥ έχει διευρύνει τα θεραπευτικά κριτήρια και καλύπτει θεραπευτικά σχήματα χωρίς ΙΦΝ στις παρακάτω κατηγορίες ασθενών:

1. Ασθενείς με στάδιο ίνωσης F2-F4 (fibrosan >7 kPa).
2. Ασθενείς με HCV και HIV συλλοίμωξη ανεξαρτήτως σταδίου ίνωσης.
3. Ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική νόσο (GFR< 30 ml/min ή σε αιμοκάθαρση) ανεξαρτήτως σταδίου ίνωσης.
4. Ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθεια (θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική νόσος) ανεξαρτήτως σταδίου ίνωσης.
5. Ασθενείς με συγγενή αιμορραγική διάθεση (αιμορροφιλία) ανεξαρτήτως σταδίου ίνωσης.
6. Ασθενείς με μεταμόσχευση (μυελού ή συμπαγών οργάνων) ανεξαρτήτως σταδίου ίνωσης.
7. Ασθενείς με σοβαρή εξωηπατική εκδήλωση της HCV λοίμωξης ανεξαρτήτως σταδίου ίνωσης (εξαιρουμένης της αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας): νεκρωτική αγγειίτιδα, σπειραματονεφρίτιδα, νεφρωσικό σύνδρομο, αισθητικοκινητική αξονική πολυνευροπάθεια, μη Hodgkin λέμφωμα, άνοση θρομβοκυτταροπενία (ITP), άνοση αιμολυτική αναιμία.
8. Ασθενείς με βαριά αυτοάνοσα ή αυτοφλεγμονώδη νοσήματα που έχουν αντένδειξη στη χορήγηση ιντερφερόνης, ανεξαρτήτως σταδίου ίνωσης.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Πρέπει να σημειωθεί ότι τα νέα αντιικά φάρμακα έχουν κάποιες αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Για τον λόγο αυτό συνιστάται:

► Έλεγχος των φαρμάκων που λαμβάνει ο ασθενής.

- ▶ Αναζήτηση αλληλεπιδράσεων.
- ▶ Σε περίπτωση αντένδειξης συγχορήγησης, διακοπή ή αλλαγή όπου είναι εφικτό.
- ▶ Σε περίπτωση ανάγκης για τροποποίηση της δόσης, παρακολούθηση και έλεγχος.

Σπάνια υπάρχει προβληματισμός με τα συνήθη φάρμακα και είναι επιτρεπτή η χορήγηση μίας δόσης PPIs μαζί το πρωί. Ο έλεγχος για αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμα-

κα γίνεται απλά με την αναζήτηση σε ειδική ιστοσελίδα (Liverpool, drug drug interaction).

Συμπερασματικά, τα νέα αντιϊικά φάρμακα είναι εξαιρετικά αποτελεσματικά και ασφαλή σε ασθενείς ανεξαρτήτως γονοτύπου, σταδίου ηπατικής νόσου και άλλων δυσμενών παραγόντων του Ξενιστή, με αποτέλεσμα η χρόνια HCV λοίμωξη να είναι η μοναδική χρόνια ιογενής νόσος που θεραπεύεται.

Abstract

Koskinas I. **Recent views for the treatment of hepatitis B and C.** *Iatrika Analekta*, 2017; 8: 372-376

Chronic infection with HCV or HBV is a major worldwide health problem. A significant number of patients develop progression of liver disease to advanced fibrosis, cirrhosis and HCC. The long term treatment of patients with HBV infection with the existing potent oral anti-viral drugs (tenofovir or entecavir) results in sustained biochemical and virological remission and reversion of liver disease. Cure of HBV infection (HBsAg loss) occurs only in a minority of patients and discontinuation of treatment can be achieved in selected groups of patients. Additionally the new interferon-free therapeutic regimens with the new Direct Acting Antivirals (DAAs) for HCV infection have a tremendous efficacy with >95% response rate (sustained clearance of virus) and are effective independently of virologic and patients' characteristics. They are given for a short period of time (8-12 wks) and have no major side effects.

Βιβλιογραφία

1. European Association for the Study of the Liver. *EASL Clinical practice guidelines management of chronic hepatitis B*. J Hepatol 2012; 57: 167-185
2. Papatheodoridis GV, Manesis EK, et al. *Is there a meaningful serum HBV DNA cut-off level for therapeutic decisions in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection?* Hepatology 2008; 48: 1.451-1.459.
3. Evens AM, Jovanovic BD, et al. *Rituximab - associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative disease: meta analysis and examination of FDA safety reports.* Ann Oncol 2011; 22: 1.170-1.180.
4. European Association for the Study of the Liver. *EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C*. J Hepatol. 2015; 63: 199-236.
5. Foster GR, Irvnig WL, 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. Zeuzem S, Ghalib R, et al. *Grazoprevir-elbasvir combination therapy for treatment - naive cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C virus genotype 1,4 of 6 infection: a randomized trial.* Ann intern Med, 2015; 163: 1-13.

Ανοσοθεραπεία στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο

Ευαγγελία Ραζή

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθύντρια Γ' Παθολογικής - Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

erazis@hygeia.gr

Η θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) την τελευταία δεκαετία συνίστατο κατ' αρχήν στην αντιμετώπιση με τοπικούς χειρισμούς, όπως ηπατεκτομή, μεταμόσχευση, και από πλευράς φαρμάκων υπήρχε ένας και μόνο στοχευμένος παράγοντας, που λέγεται sorafenib, ο οποίος δεν έχει μέχρι τώρα αντικατασταθεί από κάτι πιο αποτελεσματικό.

Συγκεκριμένα, το φάρμακο αυτό επέφερε επιμήκυνση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών με προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, της τάξεως των τριών μηνών, και πολλοί παράγοντες που είχαν συγκριθεί με αυτόν είχαν αποτύχει να βελτιώσουν αυτά τα αποτελέσματα περαιτέρω. Μια μελέτη που παρουσιάστηκε πρόσφατα στο ετήσιο αμερικανικό ογκολογικό συνέδριο έδειξε ότι ο παράγοντας lenvatinib είναι εξίσου αποτελεσματικός στην πρώτη γραμμή θεραπεία.

Στη δεύτερη γραμμή θεραπεία για πολλά χρόνια δεν υπήρχε καμία επιλογή για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, όμως πριν από 2-3 χρόνια ο παράγοντας regorafenib έδειξε αποτελεσματικότητα με επιμήκυνση της επιβίωσης κατά 2-3 μήνες σε σχέση με το εικονικό φάρμακο και πήρε έγκριση στην ένδειξη αυτή. Να σημειωθεί, όμως, ότι το φάρμακο αυτό είναι ιδιαίτερος τοξικό και οι περισσότεροι ασθενείς δεν μπορούν να το ανεχθούν.

Καθώς το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα έχει δυσμενή πρόγνωση, έχουμε στραφεί στην ανοσοθεραπεία για περαιτέρω λύσεις στα προχωρημένα στάδια. Το ανοσοποιητικό αντιδρά με δύο διαφορετικούς τρόπους σε εξωγενείς εχθρούς. Κατ' αρχάς με τα natural killer cells, που είναι η πρώτη γραμμή άμυνας προς οποιονδήποτε εισβολέα, και στη συνέχεια με πιο καθυστερημένη, αλλά μακροχρόνια και αποτελεσματική αντίδραση, που είναι αυτή που προέρχεται από τα Τ-λεμφοκύτταρα, ύστερα από την παρουσίαση αντιγόνων, και η οποία αφορά στην ενεργοποίηση των CD8 λεμφοκυττάρων.

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι ένας ιδιαίτερος «ανοσο-ευαίσθητος» όγκος, όπως φαίνεται από διάφορες μελέτες. Σε μια πολύ ενδιαφέρουσα μελέτη όγκων που είχαν εξαιρεθεί, βρέθηκε ότι όγκοι που είχαν πολλά CD8 λεμφο-

κύτταρα, είχαν πολύ καλύτερη πρόγνωση από αυτούς που ήταν φτωχοί στα κύτταρα αυτά και, αντιθέτως, όγκοι που είχαν πολλά regulatory T cells, είχαν χειρότερη πρόγνωση από αυτούς που δεν είχαν πολλά Tregs. Μάλιστα, οι όγκοι οι οποίοι έφεραν χαμηλά Tregs και υψηλά CD8 κύτταρα είχαν ιδιαίτερα ευμενή πρόγνωση. Επιπλέον, οι μελέτες δείχνουν ότι τα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα παράγουν πληθώρα ανοσοδιεγερτικών αντιγόνων και, σε μελέτες που έχουν ήδη γίνει, φάνηκε ότι υπάρχουν πολύ περισσότερα τέτοια αντιγόνα σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα απ' ό,τι σε ασθενείς που έχουν απλή ηπατίτιδα ή άλλες παθήσεις του ήπατος. Αυτά τα αντιγόνα αποδεικνύουν την ανοσογονικότητα του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Τα καρκινώματα έχουν τη δυνατότητα να διαφεύγουν του ανοσοποιητικού συστήματος με διάφορους ανοσοκατασταλτικούς μηχανισμούς. Πολλούς από αυτούς τους ανοσοκατασταλτικούς μηχανισμούς φέρει και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, με κύριους μηχανισμούς αυτούς που αφορούν στην υπερέκφραση κατασταλτικών μνηυμάτων, όπως είναι αυτά που σχετίζονται με τα CTLA4, PDL1, LAG3 ανοσοκατασταλτικά μόρια, αλλά και την καταστολή ανοσοδιεγερτικών μνηυμάτων. Μάλιστα, υπάρχουν και μικρές μελέτες που δείχνουν ότι η έκφραση του PDL1 σε ΗΚΚ σχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών.

Η πρώτη μελέτη με αναστολείς του λεγόμενου ρυθμιστικού σημείου του ανοσοποιητικού μηχανισμού CTLA4 έγινε σε μια υποομάδα ασθενών με προχωρημένο ΗΚΚ, που δεν επιδέχονταν τοπικές θεραπείες και είχαν εξαντλήσει άλλους τρόπους αντιμετώπισης της ασθένειάς τους. Οι ασθενείς είχαν Child Pugh A ή B κίρρωση και ήταν επί το πλείστον βαριά προθεραπευμένοι. Οι ασθενείς αυτοί έλαβαν tremelimumab μόνο του και το πρώτο που είδαμε ήταν ότι, παρ' όλη την ανησυχία για την πιθανότητα αυτοάνοσης ηπατίτιδας στο έδαφος ενός ήδη κίρρωτικού ήπατος, δεν υπήρχε θέμα τοξικότητας μη ανεκτής από την ομάδα των ασθενών αυτών.

Δεύτερον, στην προθεραπευμένη ομάδα φάνηκε να υπάρχει ένα ποσοστό ανταπόκρισης της τάξεως του 18%, που θεωρήθηκε πολύ ικανοποιητικό. Τέλος, φάνηκε επί-

ως μείωση του ιικού φορτίου της ηπατίτιδας C.

Η πρώτη μελέτη με αναστολέα του PD1 είναι η μελέτη Checkmate 040, η οποία δημοσιεύθηκε online στο Lancet τον Απρίλιο του 2017. Στη μελέτη αυτή, η οποία είναι μελέτη φάσης I/II με Nivolumab, υπήρχε μια πρώτη φάση αύξησης της δόσης χωρισμένη σε τρεις υποομάδες:

1. Ασθενείς που δεν είχαν ιογενή ηπατίτιδα.
2. Ασθενείς με ηπατίτιδα C.
3. Ασθενείς με ηπατίτιδα B.

Ύστερα ακολούθησε ένα σκέλος επέκτασης με 214 ασθενείς που θεραπεύτηκαν με τη μέγιστη ασφαλή δόση (3mg/kg). Οι ασθενείς είχαν μόνο Child Pugh A και ανήκαν σε μία από τέσσερις υποομάδες:

1. Sorafenib προθεραπευμένοι ασθενείς χωρίς ηπατίτιδα.
2. Ασθενείς χωρίς ηπατίτιδα που δεν μπορούσαν να λάβουν ή δεν είχαν λάβει sorafenib.
3. Ασθενείς που είχαν ηπατίτιδα C.
4. Ασθενείς που είχαν ηπατίτιδα B.

Ελάχιστοι ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες (26%) και τα ποσοστά υψηλής τοξικότητας grade 3 ή 4 ήταν 18%. Στη μελέτη αυτή τα ποσοστά ανταπόκρισης ανέρχονταν στο 20%, με ένα μικρό ποσοστό (1%) πλήρους ύφεσης και καλή διάρκεια ανταπόκρισης της τάξεως των 17 μηνών. Όταν περιλάβουμε και τους ασθενείς με σταθεροποίηση της νόσου, τότε βλέπουμε ότι τα ποσοστά ελέγχου της νόσου ανέρχονται στα 64%. Η επιβίωση στους εννιά μήνες έφτασε το 74%.

Η συνολική επιβίωση των ασθενών που είχαν ήδη λάβει sorafenib ήταν σχεδόν 16 μήνες, ενώ η συνολική επιβίωση ασθενών που δεν είχαν λάβει sorafenib έφτανε τους 28,6 μήνες.

Ακόμα μία μελέτη έχει γίνει σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα με έναν αντι-PDL1 παράγοντα που λέγεται durvalumab. Στη μελέτη αυτή περιλήφθηκαν ασθενείς με διάφορους όγκους και πρόκειται για μελέτη φάσης I/II. 40 ασθενείς ήταν στην υποομάδα με ηπατοκυτταρικό καρκίνο, 93% των οποίων είχαν ήδη λάβει sorafenib. Οι παρενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν οι αναμενόμενες. Στο 80% των ασθενών υπήρχε κάποιου είδους και βαθμού παρενέργεια, που συνήθως ήταν αυξημένες τρανσαμινάσες, κόπωση και κνησμός, και στο 20% των ασθενών υπήρξαν βαθμού τρία ή τέσσερα παρενέργειες, οι οποίες και πάλι συχνότερα αφορούσαν στην αύξηση των τρανσαμινασών. Από το σύνολο των 40, οι 39 ήταν αξιολογήσιμοι για ανταπόκριση και το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 10,3%, με

διάμεση συνολική επιβίωση 13,2 μήνες και εννεάμηνη επιβίωση 62,3%.

Τέλος, σε δύο διαφορετικές μελέτες έχει αξιολογηθεί ο συνδυασμός anti PD1/PD-L1 με anti CTLA4 αντισώματα. Στη πρώτη μελέτη ο συνδυασμός του durvalumab με tremelimumab σε 40 ασθενείς, 30% των οποίων δεν είχαν πάρει προηγούμενη συστηματική θεραπεία και 93% των οποίων με Child Pugh class A, απέδωσε 18% συνολική ανταπόκριση και έλεγχο της νόσου σε 57,5% των ασθενών για διάστημα μεγαλύτερο από 16 εβδομάδες. Παράλληλα, αναμένονται τα αποτελέσματα της φάσης I/II μελέτης του συνδυασμού nivolumab με ipilimumab, σκέλος της μελέτης Checkmate 040 που προαναφέρθηκε.

Προσπάθειες ανοσοθεραπείας στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο έχουν γίνει και με εμβόλια αυτόλογα ή αλλογενή, δενδριτικά ή βασισμένα σε πεπτίδια, καθώς και με τη χρήση αυτόλογων ενεργοποιημένων natural killers cells. Επίσης, έχουν γίνει προσπάθειες συνδυασμού της ανοσοθεραπείας με διάφορες άλλες είτε συστηματικές είτε περιοχικές θεραπείες, ή επιγενετικές θεραπείες είτε εμβολιασμούς.

Η λογική πίσω από αυτούς τους συνδυασμούς έγκειται στο γεγονός ότι οι στοχευμένες αντιαγγειογενετικές θεραπείες μπορεί να αυξήσουν τη δυνατότητα να φτάσουν τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα στον όγκο.

Επομένως, η επίδραση στο μικρό περιβάλλον του όγκου μπορεί να δράσει συνεργικά με την ανοσοθεραπεία. Συνεργικά θεωρείται ότι μπορεί να δράσει και οποιαδήποτε τοπική - περιοχική θεραπεία, όπως είναι οι ραδιοσυχνότητες, οι εμβολισμοί και το TACE. Πολύ ενδιαφέρουσα ήταν η μελέτη που συνδύασε τη χορήγηση tremelimumab σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ablation μίας από πολλαπλές βλάβες ΗΚΚ. Οι ερευνητές είδαν διαφορά στην ανταπόκριση σε όλες τις βλάβες, της τάξης του 26%, με ενδιάμεση επιβίωση 7,4 μήνες και διάμεση συνολική επιβίωση 12,3 μήνες. Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι μετά τη χορήγηση tremelimumab αυξήθηκαν τα ενεργοποιημένα T-λεμφοκύτταρα και στον όγκο, αλλά και στην περιφέρεια, δηλαδή στο αίμα των ασθενών. Επιτυχώς έχει συνδυαστεί και η ακτινοθεραπεία με τους αναστολείς του PD1 στο εργαστήριο, όπου φαίνεται η θετική αλληλεπίδραση των δύο αυτών μεθόδων στον ΗΚΚ.

Τέλος, οι έρευνες που συνεχίζονται αναμένεται να εντοπίσουν και βιοδείκτες για την εξατομικευμένη χρήση των νέων αυτών όπλων.

Abstract**Razi E. Immunotherapy in hepatocellular cancer. Iatrika Analekta, 2017; 8: 377-379**

Advanced HCC is treated with sorafenib for the past 10 years since all studies comparing new agents to it have been negative and the only new agent found to be equivalent to sorafenib, is lenvatinib in a non-inferiority study presented this year at ESMO. In second line for many years there were no options until recently when Regorafenib was found to add 2-3 months to the overall survival of patients, previously treated with the sorafenib and was approved for its use in this setting. Recent studies have shown the activity of several different immunotherapy agents in HCC. First there was a study of tremelimumab as a single agent in advanced HCC with some efficacy in all subgroups of patients, followed by a study with nivolumab which has also shown very promising results. Further studies of combinations of nivolumab with ipilimumab and durvalumab with tremelimumab are awaited. Also awaited are the results for biomarker studies as well as studies that combine Anti-VEGF agents with nivolumab.

Βιβλιογραφία

1. Sprintzl MF, Galle PR. *Current progress in immunotherapy for hepatocellular carcinoma*. Journal of hepatology, 2017; 66: 482-484.
2. Longo V, Gnoni A, Casadei Gardini A, et al. *Immunotherapeutic approaches for hepatocellular carcinoma*. Oncotarget, 2017; 120: 33.897-33.910.
3. Feun LG, Li YY, Wangpaichitr M, et al. *Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: the force awakens in HCC?* Hepatoma Research 2017; 3: 43-51.
4. Maa W, Wu L, Zhu F, et al. *Cell-associated Immunotherapy for hepatocellular carcinoma*. Cell Physiol Biochem, 2017; 41: 609-622.

Χολαγγειοκαρκίνωμα

Γεώργιος Ν. Τζίμας

Διευθυντής Τομέα Χειρουργικής Ήπατος Χοληφόρων ΥΓΕΙΑ
gtzimas@hygeia.gr

Το χολαγγειοκαρκίνωμα είναι μία ετερογενής ομάδα κακοηθειών που προέρχονται από το επιθήλιο του χοληφόρου δένδρου του ήπατος και είναι ένα δύσκολο διαγνωστικό και θεραπευτικό πρόβλημα. Αυτά τα νεοπλασμάτα είναι σπάνια στην Ευρώπη και τη Βόρειο Αμερική, αποτελώντας λιγότερο από το 3% των κακοηθειών συνολικά, σε αντίθεση με άλλες περιοχές του κόσμου, όπου η συχνότητά τους είναι σημαντικά μεγαλύτερη, αντανακλώντας περιοχικές διαφορές στους παράγοντες κινδύνου.

Τα χολαγγειοκαρκινώματα διαιρούνται σε δύο βασικούς κλινικούς φαινότυπους: το ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα (Intrahepatic Cholangiocarcinoma - IHC) και το χολαγγειοκαρκίνωμα των πόρων (Extrahepatic Cholangiocarcinoma - EHC). Το πρώτο προέρχεται από μικρά χοληφόρα εντός του ήπατος, ενώ το δεύτερο προέρχεται από μείζονα χοληφόρα ως και 2ης γενεάς (εικόνα 1).

Ενδιαφέρον είναι ότι στις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί ραγδαία αύξηση της συχνότητας των ενδοηπατικών χολαγγειοκαρκινωμάτων, γεγονός που αποδίδεται στη αντίστοιχη αύξηση του επιπολασμού της ηπατίτιδας C.

Τα αποτελέσματα των θεραπειών για το χολαγγειοκαρκίνωμα έχει βελτιωθεί λίγο τις τελευταίες δεκαετίες σε σχέση με άλλα νεοπλασμάτα του πεπτικού. Αυτοί οι ασθενείς εμφανίζονται συνήθως με προχωρημένο στάδιο της νόσου και με μη ειδικά συμπτώματα, όπως ανώδυνος ίκτερος, απώλεια βάρους ή χολαγγειίτιδα.

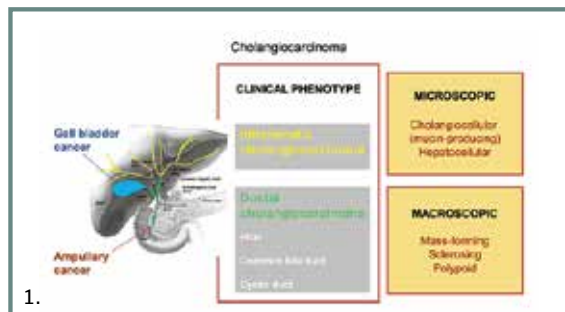
Λίγοι ασθενείς είναι υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή κατά τη διάγνωση. Αλλά ακόμα και αυτοί έχουν μια πρόγνωση πενταετούς επιβίωσης της τάξης του 30%-40% για τα ενδοηπατικά και 50% για τα χολαγγειοκαρκινώματα των πόρων. Επιπλέον, τα χολαγγειοκαρκινώματα έχουν φτωχή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία ή στην ακτινοθεραπεία. Παρ' όλα αυτά, σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς, επιθετική προσέγγιση με χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και μεταμόσχευση ήπατος οδήγησε σε πενταετή επιβίωση της τάξης του 70%. Κατά συνέπεια, η διαχείριση αυτών των ασθενών με όλες τις διαθέσιμες τεχνικές (multimodality approach) μπορεί να αυξήσει τα ποσοστά εγχειρησιμότητας αυτών των νεοπλασμάτων.

Ενδοηπατικά χολαγγειοκαρκινώματα

Επιδημιολογία - Ιστολογία - Διάγνωση

Είναι μικρό ποσοστό επί του συνόλου των χολαγγειοκαρκινωμάτων, αλλά η συχνότητά τους διαρκώς αυξάνεται. Παράγοντες κινδύνου είναι τα χρόνια νοσήματα των χοληφόρων (πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα), ηπατολιθίαση, χοληδοχοκύστεις, αλλά και παρασιτικές λοιμώξεις του ήπατος, καθώς και η ηπατίτιδα C.

Οι όγκοι αυτοί αναπτύσσονται ως ενδοηπατικές μάζες με προοδευτική αύξηση της διαμέτρου, αλλά μπορούν να



Εικ. 1. Κλινικοί φαινότυποι του χολαγγειοκαρκινώματος. Με κίτρινο απεικονίζεται το ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα, ενώ με πράσινο το χολαγγειοκαρκίνωμα των πόρων. Ξεχωριστές κατηγορίες είναι το αδενοκαρκίνωμα της χοληδόχου κύστεως και το αδενοκαρκίνωμα του σφιγκτήρα του Oddi.



επεκτείνονται και κατά μήκος των χοληφόρων.

Μακροσκοπικά διακρίνονται σε τρεις τύπους: mass-forming, sclerosing, polypoid. Μικροσκοπικά, μπορούν να έχουν βλεννοπαραγωγά στοιχεία, αλλά και στοιχεία ηπατοκυτταρικής διαφοροποίησης.

Η διάγνωση τίθεται συνήθως από μια μάζα σε μαγνητική ή αξονική τομογραφία. Η βιοψία θα δείξει αδενοκαρκίνωμα και είναι διαγνωστική με απουσία άλλου πρωτοπαθούς όγκου. Οι καρκινικοί δείκτες δεν έχουν διαγνωστική ευαισθησία, παρ' όλα αυτά σύγχρονη αύξηση CA 19-9 και α-φετοπρωτεΐνης υποδηλώνουν μικτό ηπατο-χολαγγειοκαρκίνωμα, διάγνωση που απαντά διαφορετικά στους θεραπευτικούς χειρισμούς.

Θεραπεία (γράφημα 1)

Η χειρουργική εκτομή του όγκου (ηπατεκτομή) μαζί με λεμφαδενικό καθαρισμό είναι η μόνη θεραπεία που δίνει πιθανότητες ίασης σε ασθενείς με νόσο περιορισμένη στο ήπαρ. Σύγχρονες χειρουργικές τεχνικές επιτρέπουν την εκτομή R0 (μικροσκοπικά αρνητικά όρια εκτομής). Η μεταμόσχευση ήπατος δεν έχει αποδώσει τα αναμενόμενα και επί του παρόντος αντενδείκνυται στο ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα.

Περιοχικές θεραπείες όπως χημειοεμβολισμός και ραδιοεμβολισμός χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που δεν είναι χειρουργικοί υποψήφιοι, αλλά δεν υπάρχουν ακόμα μεγάλες μελέτες επί του θέματος. Ραδιοσυχνότητες ή μικροκύματα μπορούν να εφαρμοστούν σε ασθενείς με περιορισμένες υποτροπές.

Η ακτινοθεραπεία δεν έχει ακόμα θέση στην αντιμετώπιση του χολαγγειοκαρκινώματος, αλλά πιθανόν στο

εγγύς μέλλον να ενταχθεί στο πλαίσιο του multimodality approach αυτής της νόσου.

Τέλος, ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο ή συστηματική νόσο μπορούν να ωφεληθούν από συστηματική χημειοθεραπεία, με βασικό άξονα το σχήμα με gemcitabine cis-platin, ή να ενταχθούν σε άλλα ερευνητικά πρωτόκολλα.

Συνολικά η επιβίωση ασθενών χωρίς θεραπεία δεν ξεπερνά τους 3-5 μήνες, με χημειοθεραπεία 8-12 μήνες, ενώ μετά από ηπατεκτομή η πενταετής επιβίωση φτάνει το 32%-35%.

Χολαγγειοκαρκινώματα πόρων

Επιδημιολογία - Ιστολογία - Διάγνωση - Σταδιοποίηση

Τα νεοπλασμάτα αυτά προέρχονται από το επιθήλιο μεγάλων χοληφόρων πόρων και περιλαμβάνουν αδενοκαρκινώματα του κοινού χοληδόχου πόρου, του κοινού ηπατικού πόρου, του δεξιού και του αριστερού ηπατικού πόρου, καθώς και της πρώτης διακλάδωσης αυτών (χοληφόρα 2ης γενεάς).

Σε αντίθεση με τα ενδοηπατικά χοληφόρα φαίνεται ότι η συχνότητά τους δεν αυξάνεται τις τελευταίες δεκαετίες.

Στην πλειονότητά τους τα νεοπλασμάτα αυτά παρουσιάζονται με συμπτώματα ίκτερου και χολαγγειίτιδας και η διάγνωση τίθεται συνήθως με μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP), που καταδεικνύει διάταση ενδοηπατικών χοληφόρων και πιθανά και εξωηπατικών ανάλογα με την τοποθεσία του όγκου.

Μακροσκοπικά οι όγκοι αυτοί διακρίνονται σε ινωτικούς και πολυποειδείς (sclerosing, polypoid). Η ιστολογική διάγνωση μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη, καθώς οι όγκοι αυτοί συνήθως δεν είναι κυτταροβριθείς, αλλά και η πρόσβαση σε αυτούς μπορεί να είναι δύσκολη. Χολαγγειογραφία με brush cytology μπορεί μερικές φορές να δώσει την απάντηση. Η χολαγγειοσκόπηση είναι μια νέα τεχνική που σε συνδυασμό με τη χρωμοενδοσκόπηση και το narrow band imaging εντός του χοληφόρου δέντρου μπορεί να δώσει διάγνωση. Εντούτοις αυτές οι τεχνικές δεν είναι διαδεδομένες.

Τα πολλαπλά συστήματα σταδιοποίησης (TNM, Bismuth Corlette, Japanese Society for Biliary Syrgery, MSKCC system) καταδεικνύουν τη δυσκολία στη σταδιοποίηση αυτού του νοσήματος, που απαιτεί όχι μόνο απεικονιστικό έλεγχο, αλλά μερικές φορές και διαγνωστική λαπαροσκόπηση ή και λαπαροτομία.

Συνολικά, πάντως, οι παράγοντες που επηρεάζουν την

Γράφημα 2

Θεραπευτικός αλγόριθμος που ακολουθείται στο Τμήμα Χειρουργικής Ήπατος Χοληφόρων του ΥΓΕΙΑ για τα χολαγγειοκαρκινώματα των πόρων



έκβαση είναι το μέγεθος του όγκου, η παρουσία εξωηπατικής νόσου, η επέκταση κατά μήκος των χοληφόρων και η διήθηση αγγειακών δομών, η ατροφία του ετερόπλευρου λοβού, η φυσική κατάσταση του ασθενούς και, τέλος, η διαθεσιμότητα των θεραπειών ανά κέντρο.

Θεραπεία (γράφημα 2)

Η χειρουργική εκτομή του όγκου προσφέρει τη μεγαλύτερη πιθανότητα ίασης. Για εγχειρήσιμους όγκους, ο τύπος του χειρουργείου είναι συνάρτηση της τοποθεσίας του όγκου. Για όγκους του δικασμού είναι απαραίτητη η εκτομή του εξωηπατικού χοληφόρου δέντρου, με περιοχική λεμφαδεκτομή και δεξιά ή αριστερή ημιπατεκτομή με αναστόμωση σε χοληφόρο 2ης γενεάς. Για πιο περιφερικούς όγκους πιθανά να χρειαστεί παγκρεατικοδωδεκαδακτυλεκτομή.

Προεγχειρητική αποσυμφόρηση του χοληφόρου δέντρου, ιδανικά με διαδερμική τοποθέτηση χολαγγειοκαθετήρα, είναι απαραίτητη για ασθενείς με βαθύ ίκτερο.

Η μεταμόσχευση ήπατος θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα.

Μετά από R0 εκτομή (αρνητικά μικροσκοπικά όρια εκτομής) και με αρνητικούς λεμφαδένες η παρακολούθηση είναι αρκετή, ενώ ο ασθενής μπορεί να ενταχθεί σε κάποιο ερευνητικό πρωτόκολλο για μετεγχειρητική χημειοθεραπεία.

Μετά από R1 εκτομή (θετικά μικροσκοπικά όρια εκτομής) ή R2 εκτομή (υπολειπόμενος όγκος), ο ασθενής χρήζει μετεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας.

Επί λεμφαδενοπάθειας επιβάλλεται συστηματική θεραπεία με gemcitabine και cis-platin ή σχήμα με βάση το 5-FU.

Σε πολύ επιλεγμένους ασθενείς και σε επιλεγμένα κέντρα, ένα πρωτόκολλο με προεγχειρητική χημειο- και ακτινοθεραπεία και μετά μεταμόσχευση ήπατος οδήγησε σε καλύτερη πενταετή επιβίωση σε σχέση με την ηπατεκτομή.

Οι τοπικές θεραπείες, όπως η φωτοδυναμική θεραπεία

και η βραχυθεραπεία, έχουν θέση στην ανακουφιστική αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

Τέλος, σε αντίθεση με τα ενδοηπατικά χολαγγειοκαρκινώματα, ο συνδυασμός gemcitabine και cis-platin δεν είναι καλύτερος σε σχέση με gemcitabine μόνο. Παρ' όλα αυτά οι ασθενείς θα πρέπει να εντάσσονται σε ερευνητικά πρωτόκολλα.

Συνολικά μετά από R0 εκτομή χωρίς λεμφαδενοπάθεια η πενταετής επιβίωση φτάνει το 50%, ενώ με διηθημένα όρια εκτομής η επιβίωση είναι πολύ χειρότερη και δεν ξεπερνά την επιβίωση των ασθενών με φωτοδυναμική θεραπεία. Σε επιλεγμένους ασθενείς με αρχικού σταδίου νόσο και πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα, η προσέγγιση με προεγχειρητική χημειο- και ακτινοθεραπεία και μετά μεταμόσχευση ήπατος μπορεί να οδηγήσει σε πενταετή επιβίωση της τάξης του 70%.

Συμπεράσματα

Τα χολαγγειοκαρκινώματα, ενδοηπατικά και των πόρων, είναι μία ετερογενής ομάδα κακοήθων νεοπλασμάτων με διαφορετική ιστολογία, διαφορετική βιολογική συμπεριφορά και ανταπόκριση στις θεραπείες.

Οι σύγχρονες διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν στόχο την έγκαιρη διάγνωση και την εξατομικευμένη αντιμετώπιση του όγκου, δηλαδή την αντιμετώπιση του όγκου με ηπατεκτομή ή μεταμόσχευση. Η ανακουφιστική προσέγγιση των ασθενών αυτών στοχεύει στην πρόληψη και θεραπεία της χολαγγειίτιδας και του ίκτερου και περιλαμβάνει τοποθέτηση ενδοπροθέσεων, ενδοσκοπικές θεραπείες (φωτοδυναμική θεραπεία), καθώς και περιοχικές θεραπείες όπως χημειο- και ραδιο-εμβολισμό.

Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών πρέπει πάντα να γίνεται στο πλαίσιο μίας εξειδικευμένης ομάδας που ασχολείται με το συγκεκριμένο αντικείμενο και είναι εξοικειωμένη με όλες τις διαθέσιμες τεχνικές (multidisciplinary - multimodality approach).

Abstract

Tzimas G. *Cholangiocarcinoma*. *Iatrika Analekta*, 2017; 8: 380-383

Cholangiocarcinoma comprises a significant spectrum of malignant neoplasms derived from the bile ducts at any level in the hilum or the liver (common bile duct, hepatic duct, 1st or 2nd generation bile ducts etc). Intrahepatic cholangiocarcinoma derives from intrahepatic bile ducts and its incidence is rapidly increasing. Cross sectional imaging in combination with tumor markers and biopsy usually can lead to definite diagnosis. Surgical resection (hepatectomy) with lymphadenectomy offers the only chance for cure with 5 year survival rates approaching 30-40%. Neoadjuvant or adjuvant chemotherapy should be considered on an individual basis. Extrahepatic cholangiocarcinoma (Klatskin's tumors and mid and distal third bile duct tumors) are more frequent but their incidence remains stable over the last few decades. Cross sectional imaging (MRI, MRCP) in combination ERCP or PTC - guided biopsy usually can sometimes lead to diagnosis. For unresectable tumors palliation with stent placement and treatment of cholangitis is warranted. For resectable tumors surgical resection (hepatectomy with biliary reconstruction) with lymphadenectomy remains the standard of care. Recent studies though have shown promising results in carefully selected patients with orthotopic liver transplantation. Nevertheless, for both types of tumors multidisciplinary and multimodality approach guarantees the best possible outcome.

Βιβλιογραφία

1. Patel T. *Cholangiocarcinoma*. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 3: 33-42.
2. DeOliveira ML, et al. *Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution*. *Ann. Surg.* 2007; 245: 755-762.
3. Hemming AW, Reed AI, Fujita S, et al. *Surgical management of hilar cholangiocarcinoma*. *Ann. Surg.* 2005; 241: 693-699.
4. Rea DJ, Rosen CB, Nagorney DM, et al. *Transplantation for cholangiocarcinoma: when and for whom?* *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2009; 18: 325-37.
5. Valle J, et al. *Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer*. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1.273-1.281.
6. Cho SY, et al. *Survival analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma after resection*. *Ann. Surg. Oncol.* 2010; 17: 1.823-1.830.
7. Patel T. *Worldwide trends in mortality from biliary tract malignancies*. *BMC Cancer.* 2002; 2: 10.
8. Rea DJ, et al. *Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma*. *Ann. Surg.* 2005; 242: 451-458.

Καλοήθειες εστιακές βλάβες του ήπατος

Δημήτρης Τσαντούλας

Ηπατολόγος, Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Επίτιμος Διευθυντής Ηπατολογικού Τμήματος ΥΓΕΙΑ
dtsantoulas@hygeia.gr

Νίκος Κρητικός

Ακτινολόγος, Διευθυντής Απεικονιστικών Τμημάτων Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ
Nkritikos@hygeia.gr

Σάββας Παπαδόπουλος

Παθολογοανατόμος, Διευθυντής Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου ΥΓΕΙΑ
savvas.papadopoulos@hygeia.gr

Ηρώ Τσαντούλα

Ακτινολόγος, Επιμελήτρια Γ.Ν. Πύργου
irotsantoula@gmail.com

Γεώργιος Μπάμιας

Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, 3η Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Σωτηρία
gbamias@gmail.com

Σπύρος Σιακαβέλλας

Γαστρεντερολόγος, Πανεπιστημιακή Γαστρεντερολογική Κλινική, Λαϊκό Νοσοκομείο
siaq82@gmail.com

Νικόλαος Τζαμπούρας

Γαστρεντερολόγος, Διευθυντής ΕΣΥ, Α' Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
tzampdoc@hotmail.com

Δημήτριος Πολίτης

Ειδικευόμενος, Γαστρεντερολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
politidimitrios@gmail.com

Ειρήνη Ρηγοπούλου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Λάρισα
eirigoroulou@med.uth.gr

Εισαγωγή

Οι καλοήθειες εστιακές βλάβες του ήπατος είναι μια ετερογενής ομάδα διαφορετικής κυτταρικής προέλευσης καλοήθων νόσων, που συνήθως αποκαλύπτονται τυχαία κατά την εκτέλεση των ευρύτατα σήμερα χρησιμοποιούμενων απεικονιστικών τεχνικών, για διάφορους λόγους (πίνακας 1). Έτσι έχουμε καλοήθη νεοπλασμάτα επιθηλιακής προέλευσης, με κυριότερο εκπρόσωπο το ηπατοκυτταρικό αδένωμα, μη επιθηλιακής προέλευσης, όπως το αιμαγγείωμα, και μη νεοπλασματικές ογκομορφές αλλοιώσεις, όπως η εστιακή οζώδης υπερπλασία, οι κυστικές βλάβες, τα αμαρτώματα ή οι φλεγμονώδεις ψευδοόγκοι.

Στη συνέχεια, θα αναλυθούν οι συχνότερες και περισσότερο σημαντικές βλάβες, που θέτουν καθημερινά, διαγνωστικά και θεραπευτικά ερωτήματα.

Η απάντηση σ' αυτά τα ερωτήματα διευκολύνεται σημα-

ντικά από τη βοήθεια που προσφέρουν οι σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές, που είναι ιδιαίτερα αξιόπιστες, καθώς και οι ιστολογικές και κυτταρολογικές πληροφορίες.

Πρόσφατα, από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία Μελέτης των Νόσων του Ήπατος, εκδόθηκαν οδηγίες κλινικής πρακτικής για την αντιμετώπιση των καλοήθων όγκων του ήπατος. Αυτές οι οδηγίες θα ληφθούν ιδιαίτερα υπόψη στη συνολική ανάλυση του θέματος.

Παθολογοανατομικά ευρήματα

Οι καλοήθειες εστιακές αλλοιώσεις του ήπατος διαχωρίζονται σε πέντε μεγάλες κατηγορίες αναλόγως του ιστού προέλευσης και της δομής τους όπως φαίνεται στον πίνακα 2.

Εστιακή οζώδης υπερπλασία

Η εστιακή οζώδης υπερπλασία είναι, όπως και ο τίτλος

αναφέρει, μία πολυκλωνική υπερπλαστική αντίδραση των ηπατοκυττάρων σε εντοπισμένα αυξημένη αιματική ροή λόγω αρτηριακών διαμαρτιών. Είναι ασυμπτωματική, σταθερού μεγέθους, μονήρης και δεν περιβάλλεται από κάψα. Στην ιστολογική εξέταση παρατηρούνται οζίδια ηπατοκυττάρων διαχωριζόμενα από δεσμίδες ινώδους συνδετικού ιστού, που σχηματίζει κεντρική ουλή με δυστροφικά αγγεία και αντιδραστικού τύπου υπερπλασία χοληφόρων. Η διαφορετική έκφραση των ANGPT1 και ANGPT2 στην εστιακή οζώδη υπερπλασία σε σχέση με το φυσιολογικό ήπαρ ή το κίρρωτικό ήπαρ επιβεβαιώνει τη σημασία της αγγειακής διαμαρτίας στην γένεση της αλλοίωσης.

Ηπατοκυτταρικό αδένωμα

Το ηπατοκυτταρικό αδένωμα, σε αντίθεση με την εστιακή οζώδη υπερπλασία, είναι καλοήθες νεόπλασμα, μία μονοκλωνική αντίδραση των ηπατοκυττάρων.

Το αδένωμα είναι συνήθως μονήρης όζος διαμέτρου ελάχιστων χιλιοστών έως 20 εκατοστών. Στις διατομές ο όζος είναι ομοιογενής, μαλθακός, με σαφή όρια, διαχωρίζεται σε μικρότερους όζους και δεν περιβάλλεται από κάψα ινώδους συνδετικού ιστού. Τα ηπατοκύτταρα δεν παρουσιάζουν ουσιώδη ατυπία και διατάσσονται σε στίχους ενός ή δύο ηπατοκυττάρων. Το αδένωμα χαρακτηρίζεται

επίσης από την απουσία πυλαίων διασπημάτων και χοληφόρων αγγείων. Τα ηπατοκύτταρα μπορεί να παρουσιάζουν κενοτοπιώδη εκφύλιση, στεάτωση ή να περικλείουν χρωστική στο κυτταρόπλασμά τους.

Παρά τη μονοκλωνικότητα της αλλοίωσης, αυτή χαρακτηρίζεται από ετερογένεια του ογκογενετικού του μηχανισμού. Η ετερογένεια αυτή οδήγησε στη μοριακή ταξινόμηση των αδενωμάτων στις τέσσερις υποκατηγορίες, τέσσερις μοριακού υποτύπου με ξεχωριστό για το καθένα ανοσοφαινότυπο.

1. Η-HCA Αδένωμα με αδρανοποιημένο HNF1A παράγοντα: Αφορά περίπου στο 30% των αδενωμάτων. Ο είναι μεταγραφικός παράγοντας που ελέγχει τον ηπατοκυτταρικό μεταβολισμό. Παρατηρείται μεγαλοφυσσαλιδώδης λιπώδης αντικατάσταση και συνδυάζεται με μεταβολικό σύνδρομο. Η LFABP πρωτεΐνης που εμπλέκεται στη διακίνηση λίπους και εκφράζεται στα φυσιολογικά ηπατοκύτταρα είναι υπορυθμιζόμενη ως αποτέλεσμα της μετάλλαξης του HNF1A στα αδενώματα.

2. I-HCA αδένωμα: Το φλεγμονώδες ηπατοκυτταρικό αδένωμα αφορά στο 40%-50% των αδενωμάτων και εμφανίζεται σε άτομα με κατανάλωση αλκοόλ ή παχύσαρκα. Έχουν μεγαλύτερη πολυμορφία από τον προηγούμενο

Πίνακας 1	Καλοήθειες εστιακές βλάβες ήπατος
Καλοήθη νεοπλάσματα επιθηλιακής προέλευσης	Ηπατοκυτταρικό αδένωμα
	Αδένωμα χοληφόρων πόρων
	Κυσταδένωμα χοληφόρων
	Θηλωμάτωση χοληφόρων
Καλοήθη νεοπλάσματα μη επιθηλιακής προέλευσης	Αιμαγγείωμα
	Νεογνικό αιμαγγειοενδοθηλίωμα
	Λεμφαγγείωμα
	Αγγειομυολίωμα
	Λίπωμα, αδενολίπωμα
	Ίνωμα
	Λειομύωμα
Μη νεοπλασματικές ογκόμορφες αλλοιώσεις	Κυστικές βλάβες
	Εστιακή οζώδης υπερπλασία
	Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία
	Μεσεγχυματικό αμάρτωμα
	Αμάρτωμα χοληφόρων
	(von Meyenburg complex)
	Φλεγμονώδης ψευδοόγκος

τύπο και την ύπαρξη ψευδοκυττάρων διαστημάτων, αιμορραγικές ή φλεγμονώδεις διηθήσεις. Σε αυτού του τύπου τα αδενώματα παρατηρείται ενεργοποίηση του JAC/STAT μονοπατιού και υπερέκφραση της SAA (Serum Amyloid Alpha).

3. β-Catenin HCA: Ο τρίτος τύπος αδενωμάτων αφορά στο 10%-15% των αδενωμάτων. Στην ιστολογική εξέταση παρατηρείται μεγαλύτερη ατυπία των ηπατοκυττάρων απ' ό,τι στις άλλες δύο υποκατηγορίες. Σε αυτήν την κατηγορία υπάρχει μετάλλαξη του γονιδίου CTNNB1 που κωδικοποιεί την β-Catenin. Παρατηρείται επίσης υπερέκφραση της GULU που κωδικοποιεί την GS. Στα εν λόγω αδενώματα παρατηρείται κατά την ανοσοϊστοχημική εξέταση έντονη ομοιογενής κυτταροπλασματική χρώση του GS, καθώς και πυρηνική και κυτταροπλασματική χρώση της β-Catenin.

4. Αταξινόμητο αδένωμα: Η τέταρτη και τελευταία κατηγορία αφορά το 10% περίπου όλων των αδενωμάτων και η ένταξή τους σε αυτά γίνεται εξ αποκλεισμού. Η ιστολογική ταξινόμηση των αδενωμάτων πρέπει να γίνεται σε συνδυασμό μορφολογικών και ανοσοφαινοτυπικών χαρακτηριστικών μετά από την ανοσοϊστοχημική εξέταση με αντισώματα έναντι LFABP, GS, SAA, β-Catenin.

Ανοσοϊστοχημική έκφραση	
H-HCA	LFABP -
I-HCA	SAA +
β-HCA β-IHCA	GS διάχυτα + β-Catenin+

Αμάρτωμα χοληφόρων αγγείων ή σύμπλεγμα Von Meyenburg

Είναι μονήρης βλάβη, κυρίως μικρότερη των 0,5 εκ. και στην ιστολογική εξέταση αποτελείται από πολυάριθμα μικρού έως μέσου μεγέθους διευρυσμένα ή κυστικά κατά τύπους χοληφόρα αγγεία, διαχωριζόμενα από κολλαγονοποιημένο ινώδη συνδετικό ιστό. Το επιθήλιο των χοληφόρων δεν παρουσιάζει ατυπία και στον αυλό τους ανευρίσκονται κατά τύπους λάσπη ή πήγματα χολής.

Αδένωμα χοληφόρων

Το αδένωμα χοληφόρων δεν είναι αληθές νεόπλασμα, αλλά αντιδραστικού τύπου αλλοίωση σε ερεθισμό των χοληφόρων. Είναι συνήθως μονήρης βλάβη, μικρότερη των 2 εκ., καλά περιγεγραμμένη και βρίσκεται συνήθως υποκαψικά. Τα χοληφόρα δεν είναι διευρυσμένα όπως στο αμάρτωμα και μεταξύ τους παρατηρείται λιγότερος συνδετικός ιστός. Τα χοληφόρα έχουν επιθήλιο με υποστρώγγυ-

λους πυρήνες χωρίς ουσιώδη ατυπία και χωρίς μιτώσεις, κατά τύπους μάλιστα παρουσιάζει βλεννώδη μετάπλαση. Η διαφορική διάγνωση του αδενώματος πρέπει να γίνει από μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα. Σε αυτό βοηθά η ανοσοϊστοχημική εξέταση με αντισώματα έναντι SMAD4, TAG72, Mesothelin και μονοκλωνικό CEA.

Απλή κύστη

Έχει ινώδες τοίχωμα, επενδύεται από χαμηλό κυβικό η κυλινδρικό επιθήλιο χωρίς ατυπία και περιέχει διαυγές υποκίτρινο υγρό. Η ανοσοϊστοχημική εξέταση δείχνει ότι η επιθηλιακή κάλυψη της απλής κύστης έχει ίδιο ανοσοφαινότυπο με το επιθήλιο των χοληφόρων.

Χόλωμα

Είναι η περιχαρακωμένη άθροιση χολής εκτός χοληφόρων η οποία προσομοιάζει με μονήρη βλάβη και συμβαίνει λόγω τραύματος ή φλεγμονής.

Αιμαγγείωμα

Είναι η συχνότερη εστιακή βλάβη στο ήπαρ. Ανιχνεύεται τυχαία και στην ιστολογική εξέταση έχει σπογγώδη υφή και αποτελείται από μη αναστομούμενους αγγειακούς χώρους χωρίς ατυπία του ενδοθηλίου τους.

Αγγειομυολίωμα

Εμφανίζεται κυρίως στις ηλικίες μεταξύ 30 και 40 χρόνων. Στην ιστολογική εξέταση παρατηρούνται νεκρώσεις, λιπώδης ιστός και επιθηλιοειδή κύτταρα που προσομοιάζουν με γιγάντιες μυϊκές ίνες και είναι θετικά στη δεσμίνη και στην HMB45 και αρνητικά στις κυτταροκερατίνες. Παρατηρούνται επίσης αγγεία με πεπαχυσμένα τοιχώματα και μετρίως πυκνές έως πυκνές αιμορραγικές και φλεγμονώ-

Πίνακας 2	Οι καλοήθειες εστιακές αλλοιώσεις του ήπατος
Ιστός προέλευσης	Εστιακή αλλοίωση
Ηπατοκύτταρα	Εστιακή οζώδης υπερπλασία Ηπατοκυτταρικό αδένωμα
Χοληφόρα	Von Meyenburg Complex Αδένωμα χοληφόρων
Κύστεις	Απλή κύστη Υδατίδα κύστη Χόλωμα
Μεσέγχυμα	Σπραγγώδες αιμαγγείωμα Αγγειομυολίωμα Ίνωμα Λίπωμα
Άλλα	Φλεγμονώδης ψευδοόγκος Εστιακή λιπώδης διήθηση

δεις διηθήσεις.

Φλεγμονώδης ψευδοόγκος

Είναι μια βλάβη στην οποία παρατηρείται πυκνός ινώδης συνδετικός ιστός με μυοϊνοβλάστες και πυκνές φλεγμονώδεις διηθήσεις από λεμφοκύτταρα κυρίως Τ κυτταρικής αρχής, πλασματοκύτταρα, πολυμορφοπύρνα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα και πωσινόφιλα λευκοκύτταρα. Λόγω του ότι εντοπίζεται κυρίως στην πύλη του ήπατος, τίθεται αρχικά θέμα διαφορικής διάγνωσης με χολαγγειοκαρκίνωμα. Ένας από τους υποτύπους του φλεγμονώδους ψευδοόγκου συνδυάζεται με την παρουσία του ιού Epstein Barr.

Μεσεγχυματογενές αμάρτωμα

Εμφανίζεται κυρίως σε παιδιά μικρότερα των δύο ετών. Στον ορό του αίματος ανιχνεύονται υψηλές τιμές α εμβρυϊκής σφαιρίνης. Η βλάβη είναι μονήρης, συμπαγής, με ανάμειξη ηπατοκυττάρων και χοληφόρων αγγείων μέσα σε ένα μυξοματώδες υπόστρωμα, ή κυστική, με περιεχόμενο διαυγές ή ζελατινώδες υλικό.

Άλλες μεσεγχυματικής προέλευσης μονήρεις αλλοιώσεις του ήπατος είναι το ίνωμα, το λίπωμα, το λειομύωμα, το χόνδρωμα, ο μονήρης ινώδης όγκος και άλλα.

Απεικόνιση καλοήθων όγκων ήπατος

Αιμαγγείωμα

Πρόκειται για τον πιο συχνό καλοήθη ηπατικό όγκο, ο οποίος συνηθέστερα ανακαλύπτεται τυχαία σε έλεγχο ρουτίνας. Τα αιμαγγείωματα απαντούν συχνότερα σε ενήλικες, ιδιαίτερα σε γυναίκες ηλικίας 30-50 ετών, και το μέγεθός τους συνήθως δεν ξεπερνά τα 3 εκ. (εξαιρέση αποτελούν τα γιγαντιαία αιμαγγείωματα, το μέγεθος των οποίων μπορεί να φτάνει και τα 10 εκ.).

Οι συνηθέστεροι τύποι αιμαγγείωματος είναι τρεις:

1. Το σπραγγώδες αιμαγγείωμα.
2. Το τριχοειδικό αιμαγγείωμα.
3. Το γιγαντιαίο αιμαγγείωμα.

Η τυπική υπερηχογραφική εικόνα του αιμαγγείωματος συνίσταται σε υπερηχογενές σαφώς περιγεγραμμένο μόρφωμα με ακουστική σκιά. Στην υπολογιστική τομογραφία τα αιμαγγείωματα είναι συνήθως υπόπυκνα και ομοιογενή με σαφή όρια. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μέσου αναδεικνύεται περιφερική σταγονοειδής πρόσληψη με προοδευτική πλήρωση σε καθυστερημένες λήψεις. Στη μαγνητική τομογραφία τα αιμαγγείωματα εμφανίζονται με χαμηλή ένταση μαγνητικού σήματος σε ακολουθίες T1 βαρύτητας και πολύ υψηλή ένταση μαγνητικού

σήματος σε ακολουθίες T2 βαρύτητας. Κατά την αιμοδυναμική μελέτη παρουσιάζουν τρόπο πρόσληψης παρόμοιο με αυτόν στην αξονική τομογραφία (περιφερική κατ' αρχήν ενίσχυση, προοδευτική πλήρωση με την πάροδο του χρόνου). Σε ακολουθίες με τεχνική διαχύσεως, το αιμαγγείωμα παρουσιάζει συνήθως απώλεια σήματος με αυξημένο σήμα στον παραμετρικό χάρτη (αυξημένη διάχυση).

Ενίοτε τα αιμαγγείωματα παρουσιάζουν άτυπη ακτινολογική εικόνα. Συνήθως τα μεγαλύτερα εξ αυτών εμφανίζονται ετερογενή με εναλλαγές υπέρηχων και υπόηχων εστιών. Τα τριχοειδικά αιμαγγείωματα παρουσιάζουν σχετικά ταχεία πρόσληψη του σκιαγραφικού μέσου, ενώ τα σπανιότερα υαλινοποιημένα αιμαγγείωματα πληρούνται με εξαιρετικά αργό ρυθμό λόγω της εκτεταμένης ανάπτυξης ινώσεως στο παρέγχυμά τους. Σπανιότεροι τύπου αιμαγγειωμάτων είναι τα κυστικά μονόχωρα ή πολύχωρα.

Η απεικονιστική μέθοδος με τη μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα για τη μελέτη του αιμαγγείωματος είναι η μαγνητική τομογραφία (>90%). Επισημαίνεται ότι η χρήση ηπατοτρόπου σκιαγραφικού μέσου για τη διάγνωση των αιμαγγειωμάτων μπορεί να οδηγήσει σε ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα.

Εστιακή οζώδης υπερπλασία

Η εστιακή οζώδης υπερπλασία συνιστά τον δεύτερο σε συχνότητα καλοήθη όγκο του ήπατος, αφορά συνήθως νέους ασθενείς με αναλογία ανδρών προς γυναίκες 1:8. Σε ποσοστό 20% υπάρχουν περισσότερες από μία βλάβες. Ενίοτε μπορούν να συνδυάζονται με αιμαγγείωματα (multiple FNH Syndrome). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η εστιακή οζώδης υπερπλασία φέρει κεντρική ουλή.

Αναφέρονται δύο είδη εστιακής οζώδους υπερπλασίας: η τυπική και η άτυπη. Η άτυπη εστιακή οζώδης υπερπλασία υποδιαιρείται σε τρεις υποτύπους: 1. Τηλεαγγειεκτατική. 2. Εστιακή οζώδης υπερπλασία με κυτταρική ατυπία. 3. Μικτή υπερπλαστική και αδενωματώδης εστιακή οζώδη υπερπλασία.

Κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο η εστιακή οζώδης υπερπλασία είναι δυνατόν να μην είναι ορατή εμφανιζόμενη ισόηχη με το περίεξ παρέγχυμα. Ενίοτε είναι ελαφρά υπόηχη ή υπερηχογενής με σαφή όρια. Κατά περίπτωση αναγνωρίζεται λόγω της χωροκατακτητικής δράσης που ασκεί στο παρακείμενο παρέγχυμα ή από την παρουσία της κεντρικής ουλής. Εάν υπάρχει δυνατότητα χρήσης σκιαγραφικού μέσου, μπορεί να είναι υποβοηθητική η ανά-

δειξη της χαρακτηριστικής αιμοδυναμικής συμπεριφοράς, η οποία θα αναλυθεί στη συνέχεια.

Στην αξονική τομογραφία η εστιακή οζώδης υπερπλασία απεικονίζεται ισόπυκνη ή ελαφρά υπόπυκνη σε σχέση με το περίεξ παρέγχυμα στις λήψεις χωρίς την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού μέσου. Κατά την αιμοδυναμική μελέτη η βλάβη παρουσιάζει ταχεία σημαντικού βαθμού πρόσληψη του σκιαγραφικού μέσου ώστε καθίσταται ομοιογενώς υπέρπυκνη, πλην της κεντρικής ουλής, η οποία παραμένει υπόπυκνη. Στην πυλαία και παρεγχυματική φάση μελέτης παρουσιάζει ίση πυκνότητα με το ηπατικό παρέγχυμα, ενώ η κεντρική ουλή καθίσταται υπέρπυκνη.

Στη μαγνητική τομογραφία, τυπικά η εστιακή οζώδης υπερπλασία απεικονίζεται με ίση ή ελαφρώς χαμηλότερη ένταση σήματος σε ακολουθίες T1 προσανατολισμού και με ίση ή ελαφρώς μεγαλύτερη ένταση σήματος σε ακολουθίες T2 προσανατολισμού, με κεντρική ουλή με υψηλή ένταση σήματος σε ακολουθίες T2 προσανατολισμού. Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικού σκιαγραφικού μέσου, παρατηρείται ταχεία ομοιογενής πρόσληψη στην αρτηριακή φάση, πλην της κεντρικής ουλής, η οποία, όπως και στην αξονική τομογραφία, ενισχύεται στις καθυστερημένες λήψεις. Η ψευδοκάψα που σχηματίζεται από την άσκηση πίεσης στο παρακείμενο παρέγχυμα, συνήθως έχει πάχος μερικά χιλιοστά και χαμηλό σήμα σε ακολουθίες T2 προσανατολισμού και είναι δυνατόν να παρουσιάζει πρόσληψη του σκιαγραφικού υλικού σε καθυστερημένες λήψεις. Σε ακολουθίες με τεχνική διαχύσεως και στον παραμετρικό χάρτη, η εστιακή οζώδης υπερπλασία προσομοιάζει με σήμα παρόμοιο με το ηπατικό παρέγχυμα.

Ενίοτε η εστιακή οζώδης υπερπλασία παρουσιάζει άτυπη ακτινομορφολογία (υψηλό σήμα σε ακολουθίες T2 προσανατολισμού, ασθενή πρώιμη πρόσληψη του σκιαγραφικού μέσου, ουλή με χαμηλό σήμα σε T2 ακολουθίες). Σε τέτοιες περιπτώσεις πολύτιμη βοήθεια παρέχει η χρήση ηπατοτρόπου σκιαγραφικού, όπου η εστιακή οζώδης υπερπλασία, λόγω της σύστασής της και σε αντίθεση με κακοήθη νοσήματα (όπως το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και η μετάσταση), παρουσιάζει πρόσληψη του σκιαγραφικού σε καθυστερημένη λήψη

Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί την εξέταση εκλογής για τη μελέτη της εστιακής οζώδους υπερπλασίας.

Ηπατικό αδένωμα

Το ηπατικό αδένωμα είναι σπάνιος καλοήθης όγκος, συ-



Εικ. 1. Ηπατικό αδένωμα.

νήτως μονήρης (80%), ενώ εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε γυναίκες (90%). Το μέγεθός του ποικίλλει από μερικά χιλιοστά μέχρι 30 cm. Συνήθως είναι σαφώς αφορισμένη βλάβη, ενίοτε με κάψα. Διακρίνονται 4 μοριακοί υποτύποι του αδενώματος:

1. Αδένωμα ανενεργό για τον παράγοντα HNF-1α.
2. Φλεγμονώδες αδένωμα.
3. Αδένωμα ενεργό στη β κατενίνη.
4. Αταξινόμητο αδένωμα.

Τα αδενώματα, σε αντίθεση με τους άλλους καλοήθεις όγκους, υπόκεινται σε αιμορραγική μετατροπή και κακοήθη εξαλλαγή.

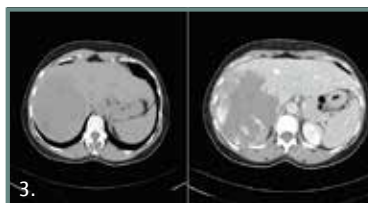
Τα ακτινομορφολογικά χαρακτηριστικά του αδενώματος δεν είναι ενιαία, αλλά αντανακλούν τη διαφορετική ιστολογική ταυτότητα του κάθε υποτύπου.

Στον υπερηχογραφικό έλεγχο τα αδενώματα δεν έχουν ειδική ακτινομορφολογική εικόνα, μπορεί να είναι υπόπυκνα, ισόπυκνα ή υπερηχογενή, ομοιογενή ή ετερογενή, με περιοχές αιμορραγίας, νέκρωσης ή λίπους.

Στην αξονική τομογραφία χωρίς ενδοφλέβιο σκιαγραφικό μέσο συνήθως είναι ισόπυκνα με το υγιές παρέγχυμα ή ελαφρά υπόπυκνα, ενώ μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού παρουσιάζουν πρώιμη πρόσληψη και γρήγορη απόπλυση του σκιαγραφικού, ώστε καθίστανται ισόπυκνα με το πα-



Εικ. 2. Εστιακή οζώδης υπερπλασία



Εικ. 3. Γιγαντιαίο σπραγγώδες αιμαγγείωμα.

ρέγχυμα σε πυλαία και καθυστερημένη φάση.

Τα αδενώματα ανενεργά στον παράγοντα HNF-1a λόγω παρουσίας λίπους παρουσιάζουν χαρακτηριστική απώλεια σήματος σε ειδικές ακολουθίες ανίχνευσης λίπους, σε αντίθεση με τα φλεγμονώδη αδενώματα, τα οποία στις αντίστοιχες ακολουθίες διατηρούν υψηλή ένταση σήματος. Επιπροσθέτως, σε αντίθεση με τα αδενώματα HNF-1a, τα φλεγμονώδη αδενώματα κατακρατούν το σκιαγραφικό μέσο σε καθυστερημένες λήψεις.

Οι δύο άλλοι υπότυποι των αδενωμάτων δεν παρουσιάζουν ειδικά ακτινομορφολογικά χαρακτηριστικά.

Η χρήση ηπατοτρόπων σκιαγραφικών μέσων δεν είναι το ίδιο υποβοηθητική στη διάγνωση του αδενώματος όπως στην εστιακή οζώδη υπερπλασία, δεδομένου ότι μερικά αδενώματα κατακρατούν το σκιαγραφικό σε καθυστερημένες λήψεις.

Συμπέρασμα

Οι καλοήθειες όγκοι του ήπατος είναι μια μεγάλη και ετερογενής ομάδα νοσημάτων. Οι συνθετέστεροι με σειρά συχνότητας είναι το αιμαγγείωμα, η εστιακή οζώδης υπερπλασία και το αδένωμα. Τα απεικονιστικά μέσα που διαθέτουμε, με προεξάρχουσα τη μαγνητική τομογραφία, επιτρέπουν σε μεγάλο βαθμό την ακριβή διάγνωση και τον χαρακτηρισμό τους. Με την εξέλιξη ιδιαίτερα των ηπατοτρόπων σκιαγραφικών στη μαγνητική τομογραφία προσδοκείται ακόμη μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια.

Κλινικά χαρακτηριστικά και αντιμετώπιση

Αιμαγγείωμα

Το ηπατικό αιμαγγείωμα είναι η συχνότερη καλοήθης εστιακή βλάβη του ήπατος. Ανευρίσκεται σε ποσοστό 0,4%-20% του γενικού πληθυσμού και τυπικά αποκαλύπτεται τυχαία σε απεικονιστικό έλεγχο που γίνεται για άτυπα κοιλιακά ενοχλήματα (συχνότητα περίπου 5%). Σε νεκροτομές αναφέρεται ποσοστό μέχρι 20%. Αιμαγγείωματα ανευρίσκονται σε κάθε ηλικία, συχνότερα όμως σε γυναίκες 30-50 ετών. Συνήθως είναι μικρά (<4 cm) και μονήρη, αν και είναι δυνατό η διάμετρός τους να φθάσει τα 20 cm.

Έτσι, διακρίνονται σε τριχοειδή (<1 cm) ή σπραγγώδη (<3 cm), που είναι ασυμπτωματικά. Αιμαγγείωματα 10 cm ή μεγαλύτερου μεγέθους χαρακτηρίζονται σαν γιγάντια και μπορεί να είναι συμπτωματικά (βάρος, πόνος).

Ιδιαίτερα πρέπει να αναφερθεί το σύνδρομο Kasabach-Meritt, που συνδέεται κυρίως με σχετικά μεγάλα αιμαγγείωματα (>5 cm), συνιστά μια φλεγμονώδη αντίδραση και

περιλαμβάνει θρομβοπενία, διαταραχές ηπκτικότητας και πορφύρα. Οφείλεται στον εγκλωβισμό αιμοπεταλίων και την ενεργοποίησή τους μέσα στην ανώμαλη αγγειακή κατασκευή και κυρίως την αντίδραση μεταξύ αιμοπεταλίων και ενδοθηλιακών κυττάρων.

Μακροσκοπικά ένα αιμαγγείωμα εμφανίζεται σαν μια καλά αφορισμένη επίπεδη βλάβη, ερυθροκυανού χρώματος, θεωρείται συγγενής διαταραχή, ενώ ίσως υπάρχει ορμονική εξάρτηση.

Στα αιμαγγείωματα του ήπατος, οι δοκιμασίες ελέγχουν της ηπατικής λειτουργίας είναι κατά κανόνα φυσιολογικές. Όταν συνυπάρχει χρόνια ηπατοπάθεια και η βλάβη είναι πολύ μεγάλη, ίσως βρεθεί αυξημένη η γ-GT.

Διαγνωστικά, το υπερηχογράφημα είναι επαρκές σε τυπική απεικόνιση βλάβης μικρότερης των 3 cm. Σε άλλες περιπτώσεις (ογκολογικοί ασθενείς ή με συνυπάρχουσα ηπατοπάθεια) απαιτείται συχνά η χρησιμοποίηση απεικονιστικής τεχνικής με χρήση σκιαγραφικού (CEUS, CT, MRI).

Σε άτυπο αιμαγγείωμα, όταν η διάγνωση δεν επιτυγχάνεται απεικονιστικά, ίσως η βιοψία ήπατος με βελόνα δεν αντενδείκνυται, κατά μερικούς ερευνητές, όταν μεσολαβεί ηπατικό παρέγχυμα μεταξύ της βλάβης και της ηπατικής κάψας.

Για τη μεγάλη πλειονότητα των περιπτώσεων συντηρητική προσέγγιση είναι επαρκής. Για μικρά, τυπικά αιμαγγείωματα δεν συνιστάται απεικονιστική παρακολούθηση, ενώ αντισυλληπτικά ή εγκυμοσύνη δεν αντενδείκνυται.

Η παρουσία συνδρομής Kasabach-Meritt, ταχέως αναπτυσσόμενες σε μέγεθος βλάβες ή συμπτωματικά αιμαγγείωματα από πίεση σε γειτονικά στοιχεία του ήπατος, δημιουργούν το ερώτημα της θεραπευτικής ηπατεκτομής.

Κυστικές βλάβες ήπατος

Ο όρος «κυστικές βλάβες του ήπατος» περιλαμβάνει μια ετερογενή ομάδα παθήσεων με σημαντικές διαφορές ως προς την αιτιολογία τους, τη συχνότητά τους, αλλά και την αντιμετώπισή τους. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχει πλήρης συμφωνία σχετικά με τον παραπάνω ορισμό και δεν έχει επικρατήσει κάποια οριστική ταξινόμηση των κλινικών οντοτήτων αυτών. Για τις ανάγκες της δικής μας ανασκόπησης θα επικεντρώσουμε την προσοχή μας στις καθαρά ηπατικές βλάβες, χωρίς να αναφερθούμε στις κυστικές βλάβες των χοληφόρων, ενώ δεν θα ασχοληθούμε και με τα ηπατικά αποστήματα, τα οποία σύμφωνα με την πλειονότητα αποτελούν επιπλοκή και όχι ξεχωριστή υπο-

κατηγορία των ηπατικών κυστικών νοσημάτων.

Οι κατηγορίες ηπατικών κυστικών βλαβών περιλαμβάνουν τις απλές κύστεις, το βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα τόσο στην καλοήγη (κυσταδένωμα) όσο και στην κακοήγη του μορφή (κυσταδενοκαρκίνωμα) και την εχινόκοκκο κύστη. Επιγραμματικά θα αναφερθούμε και σε κάποιες λιγότερο συχνές κατηγορίες.

Απλές κύστεις ήπατος

Οι απλές κύστεις του ήπατος είναι κυστικοί σχηματισμοί, οι οποίοι περιέχουν διαυγές, ορώδες υγρό και δεν επικοινωνούν με τα ενδοηπατικά χοληφόρα. Το μέγεθός τους μπορεί να κυμαίνεται από το σύνθετες <1 cm και να φτάνει μέχρι και 30 cm. Ο ακριβής επιπολασμός και η επίπτωσή τους δεν είναι γνωστές, καθώς δεν προκαλούν συνήθως συμπτώματα και ανευρίσκονται τυχαία σε απεικονιστικό έλεγχο. Αναφέρεται ότι βρίσκονται στο 1% των νεκροψιών και υπολογίζεται ότι μπορεί να υπάρχουν στο 5% περίπου του γενικού πληθυσμού, όμως εξ αυτών κλινικά συμπτώματα θα εμφανίσει ένα μικρό ποσοστό (10%-15%). Οι απλές κύστεις εμφανίζονται πιο συχνά στο δεξί λοβό του ήπατος και στις γυναίκες. Στις γυναίκες συναντώνται και οι μεγαλύτερες κύστεις και συνεπώς παρουσιάζουν συχνότερα κλινικά συμπτώματα (η αναλογία ανδρών-γυναικών για όλες τις απλές κύστεις είναι 1:1,5, ενώ για τις συμπτωματικές ή επιπλεγμένες κύστεις είναι 1:9). Παρά την υπεροχή του γυναικείου φύλου δεν έχει τεκμηριωθεί συσχέτιση με την εγκυμοσύνη ή τη χρήση αντισυλληπτικών.

Όπως αναφέρθηκε, η μεγάλη πλειονότητα των απλών ηπατικών κύστεων δεν δίνει συμπτώματα. Όταν έχουμε κλινικό σύνδρομο, αυτό συνήθως εκδηλώνεται με κοιλιακό άλγος, μετεωρισμό, ναυτία ή πρώιμο κορεσμό. Γενικά, οι κύστεις που προκαλούν συμπτώματα είναι αυτές που είναι πιο μεγάλες σε μέγεθος. Μεγάλες κύστεις μπορούν να προκαλέσουν ατροφία του παρακείμενου ηπατικού παρεγχύματος. Επιπλοκές όπως η αυτόματη αιμορραγία, η απόφραξη χοληφόρων, η βακτηριακή επιμόλυνση με σχηματισμό αποστήματος και η ρήξη μπορεί να επιδεινώσουν σημαντικά την κλινική εικόνα του ασθενούς και είναι πιο κοινές σε ευμεγέθεις κύστεις.

Το πιο σημαντικό διαγνωστικό εργαλείο είναι ο απεικονιστικός έλεγχος με υπέρηχο ή αξονική τομογραφία, ο οποίος θα βοηθήσει στον διαχωρισμό των απλών κύστεων από πιο σοβαρές ηπατικές βλάβες. Σπάνια θα χρειαστεί

ιστολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης, ενώ η παρακέντηση του περιεχομένου της κύστης δεν είναι μέρος της συνήθους κλινικής πρακτικής.

Το μεγαλύτερο μέρος των απλών ηπατικών κύστεων δεν χρειάζεται καμία θεραπεία. Εντούτοις, είναι φρόνιμο να παρακολουθούνται οι πιο μεγάλες σε μέγεθος κύστεις (> 4 cm σε διάμετρο) με υπερηχογραφικό έλεγχο αρχικά ανά 3-6 μήνες και στη συνέχεια ανά έτος. Οι περισσότεροι ειδικοί θεωρούν ότι η παρακολούθηση μπορεί να διακοπεί με ασφάλεια έπειτα από 2-3 έτη, με την προϋπόθεση φυσικά η κυστική βλάβη να παραμένει στο ίδιο μέγεθος. Η παρουσία συμπτωμάτων ή και το αυξανόμενο μέγεθος της κύστης πρέπει να εγείρουν την υποψία ότι η εν λόγω βλάβη μπορεί να υποκρύπτει βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα ή άλλου είδους ηπατικό νόσημα και να οδηγήσει σε πιο ενδελεχή απεικονιστικό έλεγχο. Για τις συμπτωματικές, μεγάλες σε μέγεθος κύστεις μπορεί να απαιτηθεί επιπλέον θεραπευτική παρέμβαση. Σε αυτήν την περίπτωση προτιμάται η λαπαροσκοπική ολική εκτομή ή οροφεκτομή (deroofing) σε σχέση με την παρακέντηση ή την έγχυση σκληρυντικών ουσιών, πάντα με γνώμονα βέβαια την εμπειρία κάθε κέντρου, καθώς φαίνεται ότι έχει καλύτερα αποτελέσματα και μικρότερα ποσοστά υποτροπής.

Βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα

Το ηπατικό βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα, γνωστότερο ως κυσταδένωμα, είναι ένας σπάνιος κυστικός όγκος που απαντάται στο ηπατικό παρέγχυμα ή λιγότερο συχνά στα εξωηπατικά χοληφόρα. Λόγω της σπανιότητας της κλινικής αυτής οντότητας, η πείρα μας περιορίζεται σε μικρές σειρές ασθενών ή μεμονωμένα περιστατικά. Φαίνεται ότι αποτελεί το 1%-5% όλων των κυστικών ηπατικών βλαβών, με το ποσοστό να ανεβαίνει στο 10% για κύστεις διαμέτρου >4 cm. Εμφανίζεται σε ενήλικες και πιο συχνά σε γυναίκες. Το μέγεθός του ποικίλλει, αλλά έχει την τάση να είναι πιο μεγάλο από τις απλές κύστεις. Στην κακοήγη του μορφή (κυσταδενοκαρκίνωμα), εμφανίζεται σε μεγαλύτερες ηλικίες, αλλά έχει περιγραφεί και σε άτομα ηλικίας 30-40 ετών. Αν και ο όγκος μπορεί να διηθήσει τους παρακείμενους ιστούς και να δώσει μεταστάσεις, έχει καλύτερη πρόγνωση από το χολαγγειοκαρκίνωμα.

Τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα είναι η αίσθηση κοιλιακής μάζας στην άνω κοιλία, κοιλιακό άλγος και πρώιμος κορεσμός με ανορεξία. Σε ορισμένους ασθενείς τα συμπτώματα αυτά ήταν παρόντα για αρκετά χρόνια πριν

από τη διάγνωση. Από την άλλη, σε πολλούς ασθενείς το βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα ανευρίσκεται ως τυχαίο εύρημα σε απεικονιστικό έλεγχο.

Για την οριστική διάγνωση, σε αντίθεση με την απλή κύστη, απαιτείται ιστολογική επιβεβαίωση, αν και η υποψία μπορεί να έχει ήδη τεθεί απεικονιστικά. Σε σχέση με την απλή κύστη, το βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα εμφανίζει πιο συχνά ενδοκυστικά διαφραγμάτια και θηλώδεις προσεκβολές του τοιχώματος, ενώ το ενδοκυστικό υγρό είναι βλεννώδες σε σύσταση με αιματηρή ή σοκολατί χροιά. Θα πρέπει, όμως, να σημειωθεί ότι δεν προτείνεται η αναρρόφηση υγρού από την κυστική βλάβη ακόμη και επί ισχυρής υποψίας για βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα, καθώς η εξέταση αυτή έχει χαμηλή ευαισθησία και ενέχει τον κίνδυνο ενδοκοιλιακής διασποράς κακοήθων κυττάρων. Η αντιμετώπιση πρέπει να είναι η ολική χειρουργική εκτομή από εξειδικευμένη ομάδα.

Εχινόκοκκος κύστη

Η εχινόκοκκος ή υδατίδα κύστη προκαλείται από την προνύμφη του παράσιτου *Echinococcus granulosus*, το οποίο συνήθως μεταδίδεται στον άνθρωπο από μολυσμένους σκύλους. Είναι μια κυστική βλάβη γεμάτη υγρό, που περιβάλλεται από μεμβράνη, η οποία προέρχεται από το παράσιτο. Οι κύστες είναι ανιχνεύσιμες στο ήπαρ 3-4 εβδομάδες μετά την αρχική μόλυνση, ενώ σε βάθος χρόνου εμφανίζουν αποστιτανώσεις στον απεικονιστικό έλεγχο. Η χώρα μας έχει σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό επιπολασμού της πάθησης από τον υπόλοιπο δυτικό κόσμο, αν και με πτωτικές τάσεις τα τελευταία χρόνια, οπότε είναι σημαντικό να περιλαμβάνεται η εν λόγω κλινική οντότητα στη διαγνωστική μας προσέγγιση.

Οι ασθενείς είναι συχνά ασυμπτωματικοί. Όταν εμφανίσουν συμπτώματα, αυτά μπορεί να είναι λόγω πίεσης από την αυξανόμενη σε μέγεθος κύστη, η οποία σε ακραίες περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσει πυλαία υπέρταση ή και σύνδρομο Budd-Chiari. Επίσης, ιδιαίτερα επικίνδυνες είναι οι πιθανές επιπλοκές. Μπορεί να έχουμε επιμόλυνση και δημιουργία αποστήματος ή, πιο σοβαρά, ρήξη της κύστης, που μπορεί να προκαλέσει ενδοπεριτοναϊκή διαρροή του περιεχομένου με συνακόλουθη περιτονίτιδα, κωλικό χοληφόρων, χολαγγειίτιδα ακόμη και παγκρεατίτιδα.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) έχει προτείνει ένα σύστημα ταξινόμησης των υδατίδων κύστεων ανάλογα με την ενεργότητά τους και τη φυσική τους ιστορία, το

οποίο είναι και το βασικό κριτήριο για την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής αντιμετώπισης. Αυτή συνίσταται σε συνδυασμό αντιελμινθικής αγωγής με αλβενδαζόλη και επεμβατικών παρεμβάσεων όπως η PAIR (puncture, aspiration, injection, and reaspiration) και η χειρουργική εκτομή, ανάλογα πάντα με την κατάσταση κατά ΠΟΥ της νόσου.

Άλλες κυστικές παθήσεις του ήπατος

Η πολυκυστική νόσος του ήπατος εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς με πολυκυστική νόσο των νεφρών. Η επίπτωση της εμφάνισης ηπατικών βλαβών στους ασθενείς αυτούς αυξάνεται όσο αυξάνει και η ηλικία (<10% για <30 ετών σε >50% για >60 ετών). Η αντιμετώπιση και επιτήρηση είναι αντίστοιχες αυτών για την πολυκυστική νόσο των νεφρών, ενώ σε προχωρημένες περιπτώσεις η μόνη λύση μπορεί να είναι η μεταμόσχευση ήπατος. Υπάρχει, όμως, και μια σπάνια γενετική αυτοσωματική επικρατής νόσος με μεμονωμένη κυστική προσβολή του ήπατος, η οποία οφείλεται σε μεταλλάξεις στα γονίδια PRKCSH και SEC63.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι πολύ σπάνια ηπατικές μεταστάσεις μπορεί να εμφανίζονται ως απλές κύστες στον απεικονιστικό έλεγχο λόγω κεντρικής νέκρωσης.

Εστιακή οζώδης υπερπλασία

Η εστιακή οζώδης υπερπλασία (FNH) είναι ο δεύτερος πιο συχνός καλοήθης όγκος του ήπατος. Αντιστοιχεί στο 8% των πρωτοπαθών όγκων του ήπατος και στο 25% των πρωτοπαθών καλοήθων όγκων. Ο επιπολασμός της στον γενικό πληθυσμό είναι 0,4%-3% σε νεκροτομικές σειρές και σε κλινικές μελέτες 0,03%. Εμφανίζεται σε γυναίκες στο 80%-90% των περιπτώσεων, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 35-50 έτη. Το μέγεθος ποικίλλει, αλλά συνήθως είναι <5 cm με αναφορές περιπτώσεων έως 20 cm. Στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες εμφανίζονται μεγαλύτερες και πρωιμότερες βλάβες. Η FNH εμφανίζεται και σε παιδιά και αποτελεί το 15% των αναφερόμενων περιπτώσεων. Στα παιδιά αποτελεί το 2%-7% των ηπατικών όγκων και γενικότερα το 0,02% των όγκων που εμφανίζονται σε παιδιά. Σε 70%-80% των περιπτώσεων είναι μονήρης, ενώ συσχετίζεται με συνύπαρξη με αιμαγγείωμα σε 20% των περιπτώσεων. Η συσχέτιση με ηπατικά αδενώματα και με την κληρονομική αιμορραγική τηλεγγειακτασία (νόσος Osler-Weber-Rendu) είναι λιγότερο συχνή. Η ύπαρξη περιπτώσεων πολλαπλής FNH συσχετίζεται σε ασθενείς

με υποκείμενες αγγειακές ηπατικές παθήσεις, όπως το σύνδρομο Budd-Chiari και η αγενεσία ηπατικής φλέβας. Επίσης μπορεί να εμφανιστεί μετά από αγγειακούς τραυματισμούς ή θρόμβωση ηπατικού αγγείου ή και έπειτα από χειρουργική αφαίρεση ηπατικών όγκων σε παιδιατρικούς ασθενείς.

Η πλήρης αιτιοπαθογένεια της FNH δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Θεωρείται ως επί το πλείστον υπερπλαστική αντίδραση σε εντοπισμένη αρτηριακή δυσπλασία, επίκτητη ή γενετική. Η εντοπισμένη διαταραχή της αιματικής ροής λειτουργεί σαν έναυσμα για υπέρμετρη αιματική διάχυση από παρακείμενες αρτηρίες και τον αντιδραστικό πολλαπλασιασμό των πυλαίων διαστημάτων. Το οξειδωτικό stress που προκύπτει από αυτήν τη διεργασία θεωρείται το έναυσμα για την παραγωγή κολλαγόνου από τα αστεροειδή κύτταρα που σχηματίζει την κεντρική ουλή. Η θεωρία αυτή υποστηρίζεται από το γεγονός ότι μελέτες ανέδειξαν πολυκλωνικούς πληθυσμούς ηπατοκυττάρων σε αντίθεση με μονοκλωνικούς πληθυσμούς, όπως στο ηπατικό αδένωμα. Η θεωρία ενισχύεται από τη συνύπαρξη της FNH σε αρκετές περιπτώσεις με αιμαγγείωμα ή κληρονομική αιμορραγική τηλεγγειοεκτασία (νόσος Osler-Weber-Rendu). Στην FNH απουσιάζουν σωματικές μεταλλάξεις που ενοχοποιούνται για ηπατική καρκινογένεση, ενώ συνυπάρχει δυσλειτουργία γονιδίων που ρυθμίζουν την αγγειογένεση όπως αγγειοποιητίνης 1 και 2.

Η τυπική εμφάνιση της FNH είναι μια καλά περιγεγραμμένη οζώδης εξεργασία που στερείται ινώδους κάψας. Διαιρείται σε μικρούς όζους με ινώδη διαφραγμάτια και τα διαφραγμάτια εξορμώνται από την ουλή. Η ουλή είναι συνήθως τοποθετημένη στο κέντρο και εμφανίζεται στο 50%-60% των περιπτώσεων. Στο 5%-20% των περιπτώσεων η FNH μπορεί να είναι και έμμοιχη. Η κεντρική ουλή περιέχει μια μεγάλη αρτηρία με πολλαπλούς κλάδους που ακτινοβολούν μέσω των ινώδων διαφραγμάτων στην περιφέρεια. Αυτοί οι κλάδοι διαιρούν τη μάζα σε πολλαπλά μικρά οζίδια κανονικών ηπατοκυττάρων. Οι όζοι με τη σειρά τους αποτελούνται από ηπατοκύτταρα και διευρυσμένα πυλαία διαστήματα, ενώ υπάρχουν και κύτταρα Kupffer. Αναγνωρίζεται υπερπλασία χοληφόρων. Η μοριακή ανάλυση δείχνει υπερέκφραση των γονιδίων που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή του εξωκυττάρου σκελετού, με ενεργοποίηση του transforming growth factor beta (TGF-β) και υπερέκφραση του Wnt/b-catenin, αυξάνοντας έτσι την παραγωγή της γλουταμινικής συνθε-

τάσης. Παρ' όλα αυτά δεν παρατηρούνται μεταλλαγές της b-catenin. Η ανοσοϊστοχημεία της γλουταμινικής συνθετάσης χρησιμοποιείται στη διάγνωση της FNH, καθώς ανιχνεύεται στην περιφέρεια των όζων κοντά στα αγγεία. Διακρίνεται στην κλασική μορφή (80%), ενώ στις άτυπες μορφές απουσιάζει η κεντρική ουλή και μπορεί να απουσιάζει η τυπική οζώδης διαμόρφωση όπως στον τηλεαγγειεκτατικό τύπο, που συχνά εμφανίζεται με πολλαπλές FNH με κίνδυνο αιμορραγίας όπως με το ηπατικό αδένωμα και μικτό υπερπλαστικό και αδενωματώδη τύπο.

Συνήθως η πλειονότητα των ασθενών με FNH είναι ασυμπτωματικοί και αποτελεί τυχαίο εύρημα σε απεικονιστικούς ελέγχους. Μπορεί να υπάρχουν στο 20%-36% των ασθενών μη ειδικά συμπτώματα, όπως ήπιο κοιλιακό άλγος ή αίσθημα πληρότητας σε μεγάλες βλάβες ή επιγαστραλγία. Επίσης, σε μεγάλες βλάβες μπορεί να ψηλαφάται μάζα. Ηπατομεγαλία ανευρίσκεται στο 0,8%-15% των περιπτώσεων. Ο εργαστηριακός έλεγχος μπορεί να αναδείξει αύξηση της γ-GT σε ποσοστό 12%-19% και σε μικρότερο ποσοστό αύξηση AST, ALT, ALP, ενώ η AFP είναι σε φυσιολογικές τιμές. Η διαφορική διάγνωση της FNH είναι ευρεία ανάμεσα σε καλοήθειες ηπατικές βλάβες όπως το αιμαγγείωμα, το ηπατικό αδένωμα, και σε κακοήθειες όπως το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και οι ηπατικές μεταστάσεις. Η διαφορική διάγνωση βασίζεται σε στοιχεία όπως το φύλο, η ηλικία, η χρήση αντισυλληπτικών, η ύπαρξη κίρρωσης ή άλλης ηπατοπάθειας, στην τιμή της AFP, στην παρουσία συμπτωμάτων και στις απεικονιστικές μεθόδους.

Η διάγνωση της FNH βασίζεται στην απεικόνιση των τυπικών χαρακτηριστικών της. Η MRI με χρήση σκιαγραφικού εμφανίζει τη μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια και η χρήση Contrast-enhanced U/S έχει μεγαλύτερη ακρίβεια για βλάβες <3 cm. Η χρήση αγγειογραφίας, παρότι αναδεικνύει τη χαρακτηριστική αιμάτωση της FNH, έχει πλέον περιοριστεί. Το Scanning ήπατος με (99 m Tc) χρησιμοποιείται στη Δ.Δ. με ηπατικό αδένωμα καθότι τα κύτταρα Kupffer προσλαμβάνουν ραδιοφάρμακο. Η βιοψία ήπατος έχει ρόλο σε αβέβαιη διάγνωση.

Παλαιότερα, τα αντισυλληπτικά (OCP) και η εγκυμοσύνη θεωρούνταν ότι αυξάνουν την επίπτωση της FNH και μεγαλώνουν τις βλάβες. Πλέον δεν θεωρείται ότι την επηρεάζουν. Στη Γαλλία μελετήθηκαν 216 γυναίκες με χρονικό διάστημα παρακολούθησης 9 ετών και 12 εξ αυτών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης ήταν έγκυες. Στη διάρκεια της παρακολούθησης σε 4 γυναίκες παρα-

τηρήθηκε αύξηση των βλαβών. Στα αποτελέσματα αυτής της μελέτης, η λήψη αντισυλληπτικών και η εγκυμοσύνη δεν είχαν επίδραση στην αύξηση του μεγέθους της FNH.

Η πρόγνωση είναι εξαιρετική καθώς η FNH εμφανίζει καλοήγη πορεία, ενώ δεν έχει αναφερθεί κακοήθης εξαλλαγή. Παραμένει σταθερή σε μέγεθος στην πορεία του χρόνου στο 70% των περιπτώσεων και στο 25% των περιπτώσεων μειώνεται σε μέγεθος, ενώ σπάνια υπάρχει αύξηση του μεγέθους. Οι επιπλοκές είναι σπάνιες και περιλαμβάνουν την ενδοπαρεγχυματική αιμορραγία στο 2%-3% των περιπτώσεων, την ενδοκοιλιακή ρήξη σε περιφερικές βλάβες, το ηπατικό έμφρακτο, την απόφραξη ηπατικών φλεβών, ενώ υπάρχει και μια αναφορά για πρόκληση συνδρόμου Kasabach-Merritt.

Σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με σίγουρη διάγνωση δεν χρειάζεται περαιτέρω παρακολούθηση ή αντιμετώπιση. Δεν συνιστάται διακοπή αντισυλληπτικών ή παρακολούθηση σε κύηση. Οι αμερικανικές οδηγίες προτείνουν σε γυναίκες που επιθυμούν τη συνέχιση αντισυλληπτικών ετήσια παρακολούθηση με U/S για 2-3 έτη. Σε συμπτωματικούς ασθενείς συνιστάται περαιτέρω αντιμετώπιση με χειρουργική αντιμετώπιση σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όπως σε ρήξη ή αιμορραγία. Ο συνιστώμενος τρόπος είναι η χειρουργική αφαίρεση. Ο εμβολισμός ή άλλοι τρόποι αντιμετώπισης προτιμώνται σε ασθενείς με αντένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση. Στους υπόλοιπους ασθενείς με άτυπα συμπτώματα μπορεί να διενεργηθεί χειρουργική παρέμβαση, αλλά στο 20% των περιστατικών τα συμπτώματα παραμένουν και μετά την εκτομή της FNH, ενώ έχει παρατηρηθεί και υποτροπή της FNH. Οι ασθενείς με αβέβαιη διάγνωση πρέπει να παραπέμπονται για εκτίμηση σε ομάδα ιατρών που να περιλαμβάνει ηπατολόγο, χειρουργό και ακτινολόγο.

Ηπατικό αδένωμα

Το ηπατικό αδένωμα (HA) είναι ένας σπάνιος καλοήθης όγκος του ήπατος. Η συχνότητά του αναφέρεται ότι είναι μικρότερη από 0,5% με εμφανή επικράτηση των γυναικών (λόγος γυναικών - ανδρών = 9:1).

Μορφολογικά τα HA χαρακτηρίζονται από καλοήγη κλωνικό πολλαπλασιασμό ηπατοκυττάρων. Άλλα χαρακτηριστικά είναι η απουσία πυλαίων διαστημάτων και ενδολοβιακών χοληφόρων.

Από τη δεκαετία του 1970, το HA έχει συσχετιστεί με τη χρήση των από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων

στον γυναικείο πληθυσμό. Αυτό φαίνεται ότι εξηγεί και τη σημαντική υπεροχή των γυναικών κυρίως στη Δύση, όπου η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων είναι συχνότερη συγκριτικά με τον αναπτυσσόμενο κόσμο. Η συσχέτιση μεταξύ της χρήσης αντισυλληπτικών και ανάπτυξης HA είναι ισχυρή και δοσοεξαρτώμενη. Σε μια μελέτη από τις ΗΠΑ ο σχετικός κίνδυνος εμφάνισης HA ήταν 1,3 έπειτα από 1-3 έτη χρήσης, 5 έπειτα από 5-7 έτη, 7,5 έπειτα από 8-11 έτη και 25 έπειτα από τουλάχιστον 11 έτη χρήσης. Ανάλογα, αυτόματη υποχώρηση των HA έχει αναφερθεί σε διακοπή των αντισυλληπτικών. Νεότερα αντισυλληπτικά δισκία με χαμηλότερη συγκέντρωση οιστρογόνων δεν συσχετίζονται με HA, γεγονός που υποδεικνύει την εμπλοκή και άλλων παραγόντων στην παθογένειά τους. Άλλοι παράγοντες που έχουν εμπλακεί στην παθογένεια των HA είναι τα ανδρογόνα και η παχυσαρκία. HA έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με αναιμία Fanconi, που έλαβαν θεραπεία με ανδρογόνα, σε αθλητές με κατάχρηση ανδρογόνων και σε αυτούς με αυξημένα επίπεδα ενδογενών ανδρογόνων. Η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο αποτελούν ανερχόμενους αιτιοπαθογενετικούς παράγοντες σχετιζόμενους με την ανάπτυξη HA στον δυτικό κόσμο. Επί του συνόλου των ασθενών με HA, το 38%-73% είναι παχύσαρκοι. Η ανάπτυξη HA έχει συσχετιστεί με την παρουσία διάφορων σπάνιων γενετικών συνδρόμων, όπως οι τύποι I και III γλυκογονιόσεως.

Η πλειονότητα των ασθενών με HA είναι ασυμπτωματικοί. Στις περισσότερες περιπτώσεις τα HA ανευρίσκονται τυχαία σε υπερηχογραφήματα ήπατος. Η παρουσία συμπτωμάτων σχετίζεται κυρίως με το μέγεθός τους, με συχνότερο το κοιλιακό άλγος. Περίπου το 1/3 των ασθενών παρουσιάζουν πυρετό στο πλαίσιο ενός «φλεγμονώδους» συνδρόμου. Μπορεί να υπάρχουν παθολογικά εργαστηριακά ευρήματα με προεξάρχουσα τη χολόσταση και ήπια αύξηση των αμινοτρανσφερασών.

Τα HA είναι συνήθως μονήρεις βλάβες με ποικίλο μέγεθος, που κυμαίνεται από λίγα χιλιοστά έως 30 εκατοστά. Το 75% περίπου αυτών εντοπίζονται υποκάψια στον δεξιό λοβό και στο 10% είναι ενδοπαρεγχυματικά ή έμμεσα. Αιμορραγία μπορεί να συμβεί σε περίπου 25% των HA και εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου (>5 cm), τον υπότυπο του HA (φλεγμονώδης), το αυξανόμενο μέγεθος, την κύηση και τη χρήση ορμονών τους τελευταίους 6 μήνες. Η αιμορραγία μπορεί να συμβεί εντός ή εκτός του όγκου, οπότε μπορεί να έχει τη μορφή υποκάψιας ή ενδοπεριτο-

ναϊκής αιμορραγίας. Σπάνια η αιμορραγία σχετίζεται με αιμοδυναμική αστάθεια και προτιμάται η συντηρητική αντιμετώπιση με εμβολισμό του όγκου και σε δεύτερο χρόνο χειρουργική επέμβαση, δεδομένου ότι η χειρουργική αντιμετώπιση στην οξεία φάση σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα. Επίσης κακοήθης εξαλλαγή μπορεί να αναπτυχθεί στο 5% των ασθενών και προδιαθεσικοί παράγοντες είναι το άρρεν φύλο (6-10 φορές υψηλότερη επίπτωση σε άντρες), το μέγεθος του όγκου και ο υπότυπος. Συγκεκριμένα, μετάλλαξη στο γονίδιο της β-κατενίνης έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής σε ασθενείς με HA.

Τα HA αποτελούν ετερογενή ομάδα, που περιλαμβάνει διαφόρους υποτύπους με διαφορές στην κλινική εμφάνιση και τις επιπλοκές. Συγκεκριμένα, έχουν ανιχνευθεί 4 υπότυποι βασισμένοι στην παρουσία μεταλλάξεων σε ογκογονίδια και σε ογκοκατασταλτικά γονίδια.

1. Τα HA χαρακτηρίζονται από την παρουσία μετάλλαξης στο HNF-1a (H-HCA) και αποτελούν το 30%-40% του συνόλου. Χαρακτηριστικά, η μετάλλαξη που ανιχνεύεται οδηγεί σε απενεργοποίηση του HNF-1a, που είναι μεταγραφικός παράγοντας εμπλεκόμενος στη διαφοροποίηση των ηπατοκυττάρων και στον έλεγχο του μεταβολισμού. Στην πλειονότητα των αδενωμάτων αυτών οι μεταλλάξεις είναι σωματικές, ενώ εξαίρεση αποτελούν κάποια HA που ανευρίσκονται σε ασθενείς με αδενωμάτωση και διαβήτη MODY3. Ιστολογικά τα H-HCA χαρακτηρίζονται από σημαντική στεάτωση.

2. Τα φλεγμονώδη αδενώματα -γνωστά και ως ηπατοεστιακά- αποτελούν το 40%-55% των HA. Αν και αποτελεί ετερογενή ομάδα HA, όλα τα φλεγμονώδη HA χαρακτηρίζονται από την παρουσία μεταλλάξεων που οδηγούν σε ενεργοποίηση της JAK/STAT οδού. Στην πλειονότητα των ασθενών αυτών υπάρχει παχυσαρκία με ή χωρίς στεάτωση ή αυξημένη κατανάλωση αλκοόλ. Ιστολογικά χαρακτηρίζονται από συρροή μικρών αρτηριών περιστοιχομένων από εξωκυττάρια ουσία, φλεγμονώδεις διηθήσεις και εστίες διατεταμενων κολποειδών. Ανοσοϊστοχημικά τα παθολογικά κύτταρα παρουσιάζουν κυτταροπλασματική χρώση με αμυλοειδές του ορού A (serum amyloid A, SAA) και CRP, με την τελευταία να είναι πιο ευαίσθητη, αλλά λιγότερο ειδική.

3. Τα HA που σχετίζονται με μεταλλάξεις στο γονίδιο της β-κατενίνης (b-HCA) και αποτελούν το 10%-20% αυτών. Οι μεταλλάξεις αυτές μπορεί να σχετίζονται με αυτές που

ενεργοποιούν τον δρόμο JAK/STAT, ενώ στο 50% είναι και φλεγμονώδη. Ιστολογικά χαρακτηρίζονται από σχηματισμό ψευδοαδενίων και κυτταρική ατυπία (μεγάλοι, ακανόνιστοι και υπερχρωματικοί πυρήνες). Στην ανοσοϊστοχημεία παρατηρείται σημαντική, διάχυτη GS (glutamine synthase) χρώση (έναντι b-catenin) και πυρηνική έκφραση της b-catenin. Αν και η χρώση με GS έχει υψηλή ειδικότητα, παρουσιάζει χαμηλή ευαισθησία. Τα b-HCA απαντώνται πιο συχνά σε άντρες και παρουσιάζουν υψηλότερη πιθανότητα εξαλλαγής σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

4. Τα αταξινόμητα HA αντιπροσωπεύουν περίπου το 10% των HA. Στα HA σε αυτή την κατηγορία δεν ανιχνεύεται καμία από την προαναφερθείσες μεταλλάξεις, ενώ δεν έχουν φλεγμονώδη φαινότυπο.

Δεδομένου ότι η μοριακή ταυτότητα των HA φαίνεται να σχετίζεται με κλινικά χαρακτηριστικά, θα μπορούσε ο μοριακός έλεγχος ή η ανοσοϊστοχημεία να χρησιμοποιηθεί στην κλινική πράξη κατά την διερεύνηση των HA. Προς το παρόν αυτό δεν έχει καθιερωθεί σαν standard of care, γιατί δεν υπάρχουν αρκετά ευαίσθητες μοριακές τεχνικές για να χρησιμοποιηθούν ευρέως. Επίσης, δεν έχει αποσαφηνιστεί ακόμα κατά πόσο η παρουσία μετάλλαξης στο γονίδιο της β-κατενίνης σχετίζεται με κλινικά χαρακτηριστικά ενδεικτικά αυξημένου κινδύνου για ρήξη και κακοήθη εξαλλαγή του HA, όπως το άρρεν φύλο, το μέγεθος και ο ρυθμός μεταβολής του όγκου. Ενδέχεται η διαγνωστική πρακτική να αλλάξει στο μέλλον, κυρίως με τη βελτιστοποίηση των παραπάνω τεχνικών.

Βασικό μέλημα είναι να γίνει διαφορική διάγνωση από την εστιακή οζώδη υπερπλασία, που μπορεί να εμφανιστεί σε παρόμοιο πληθυσμό, και από τον πρώιμο ηπατοκυτταρικό καρκίνο σε μη κίρρωτικό ήπαρ. Άλλες καταστάσεις από τις οποίες πρέπει να διακριθεί, είναι το πρωτοπαθές λέμφωμα και μεταστατικές βλάβες στο ήπαρ.

Η διάγνωση των HA βασίζεται κυρίως στα απεικονιστικά και ιστολογικά τους χαρακτηριστικά. Τα περισσότερα HA διαγιγνώσκονται με τις υπάρχουσες απεικονιστικές μεθόδους και συγκεκριμένα με αξονική τομογραφία (CT) με i.v. σκιαγραφικού σε 4 φάσεις (προ σκιαγραφικού, αρτηριακή, πυλαία και καθυστερημένη φάση) και με μαγνητική τομογραφία με i.v. σκιαγραφικού. Κατά τη διενέργεια CT, τα HA φαίνονται υπόπυκνα χωρίς σκιαγραφικό, με αυξημένη αιμάτωση και ετερογενή πρόσληψη του σκιαγραφικού στην αρτηριακή φάση και ισόπυκνα ή υπόπυκνα στην πυλαία φάση.

Η μαγνητική (MRI) θεωρείται η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση των HA και των υποτύπων τους, γιατί μπορεί να ανιχνεύσει την παρουσία λίπους, που είναι ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των H-HCA και με τη χρήση i.v. σκιαγραφικών μέσωσ μπορεί αξιόπιστα να απεικονιστούν οι διατεταμένες αγγειακές δομές, που είναι κύριο χαρακτηριστικό των ηπαγγειεκτασικών HA. Παράλληλα, η MRI συμβάλει στη διάγνωση των επιπλοκών και στην επιτήρηση των HA για κακοήθη εξαλλαγή.

Συνοπτικά, στην MRI τα H-HCA παρουσιάζουν ομοιογενή ενίσχυση του σήματος στις T2 ακολουθίες και φαίνονται ισο- ή υπόπυκνες στις ακολουθίες καταστολής του λίπους. Το πλέον χαρακτηριστικό εύρημα είναι η διάχυτη και ομοιογενής απώλεια του σήματος στις T1 ακολουθίες. Ευαισθησία της MRI στη διάγνωση αυτών των H-HA κυμαίνεται μεταξύ 87%-91% και η ειδικότητα μεταξύ 89%-100%.

Τα φλεγμονώδη HA παρουσιάζουν ενίσχυση του σήματος στις T2 ακολουθίες, που μπορεί να είναι είτε διάχυτο είτε να έχει δακτυλιοειδή μορφή και να προσομοιάζει με ατόλην («atoll sign»). Στις T1 ακολουθίες μπορεί να είναι είτε ισόπυκνο είτε υπέρπυκνο. Στην τελευταία περίπτωση διατηρείται υπέρπυκνο στις ακολουθίες καταστολής του λίπους. Ευαισθησία της MRI στη διάγνωση των φλεγμονωδών HA αναφέρεται να είναι 85%-88% και η ειδικότητα 89%-100%, όταν υπάρχει σημαντική ενίσχυση του σήματος στις T2 ακολουθίες, η οποία παραμένει και στην καθυστερημένη φάση όταν χρησιμοποιούνται εξωκυττάρια σκιαγραφικά.

Οι άλλοι 2 υπότυποι δεν παρουσιάζουν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά στην απεικόνιση και δεν μπορούν βάσει των απεικονιστικών ευρημάτων στην MRI να διακριθούν από ΗΚΚ.

Η διενέργεια διαδερμικής βιοψίας ήπατος από μια εστιακή βλάβη στο ήπαρ θεωρείται απαραίτητη όταν τα απεικονιστικά ευρήματα δεν είναι διαγνωστικά. Σε αυτές

τις περιπτώσεις η εκτίμηση του ιστού από ειδικό παθολογοανατόμο παράλληλα με τη διενέργεια ανοσοϊστοχημείας, όπως έχει προαναφερθεί με ειδικά αντισώματα (π.χ. GS, b-catenin, SAA/CRP) για τους επιμέρους υποτύπους των HA, μπορεί να βοηθήσει στη διάκριση μεταξύ ενός HA και της εστιακής οζώδους υπερπλασίας, ενός καλά διαφοροποιημένου ΗΚΚ και της εστιακής λιπώδους διήθησης.

Μετά τη διάγνωση των HA, απαραίτητες είναι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής, με κυριότερες τη διακοπή των αντισυλληπτικών και την απώλεια βάρους.

Στη συνέχεια, οι θεραπευτικές αποφάσεις σε ασθενείς με HA πρέπει να βασίζονται στην αξιολόγηση των παρακάτω παραμέτρων: το φύλο, το αρχικό μέγεθος και την εξέλιξή τους κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Βάσει των προαναφερθέντων, ένδειξη για χειρουργική επέμβαση έχουν όλα τα HA που έχουν διάμετρο $\geq 5\text{cm}$ και αυτά που είναι εξωφυτικά, δεδομένου ότι έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ρήξης και αιμορραγίας.

Τα HA πρέπει να χειρουργούνται όταν ανευρίσκονται σε άντρες, λόγω της μεγαλύτερης πιθανότητας κακοήθους εξαλλαγής. Επίσης, αντιμετώπιση συνιστάται σε αύξηση του μεγέθους κατά τη διάρκεια παρακολούθησης και συγκεκριμένα όταν σε 6 μήνες παρατηρείται αύξηση $\geq 20\%$. Επίσης, ένδειξη για χειρουργική επέμβαση έχουν τα HA που ανευρίσκονται να εκφράζουν β-κατενίνη, δεδομένης της αυξημένης πιθανότητας κακοήθους εξαλλαγής ανεξαρτήτως μεγέθους.

Επί ενδείξεων, πρώτης γραμμής θεραπεία θεωρείται η χειρουργική εκτομή, έτσι ώστε να αφαιρεθεί όλος ο όγκος επί υγιών ορίων. Θα πρέπει να επιλέγονται μη χειρουργικές μέθοδοι, όπως ο εμβολισμός και ο καυτηριασμός της βλάβης, μόνο σε περιπτώσεις που ο ασθενής κρίνεται ότι δεν είναι κατάλληλος για να υποβληθεί σε χειρουργική εκτομή. Σε κλινικά σημαντική αιμορραγία, πρέπει αφού σταθεροποιηθεί αρχικά αιμοδυναμικά ο ασθενής να υποβάλλεται σε εμβολισμό για να ελεγχθεί η αιμορραγία.

Abstract

Tsantoulas D, Kritikos N, Papadopoulou S, Tsantoula I, Mpamias G, Siakavellas S, Tzambouras N, Politis D, Rigopoulou I. Benign liver tumors. *Iatrika Analekta*, 2017; 8: 384-397

Benign liver tumors include a wide range of lesions with different cellular origin and clinical significance. The most common of them are: A). Haemangioma. B). Focal nodular hyperplasia. C). Hepatic adenoma.

The most typical forms of the aforementioned lesions have some discrete radiological features, which guide to the correct diagnosis, i.e. the centripetal progressive uptake of the contrast medium on CT and MRI for haemangiomas and the rapid contrast uptake during arterial phase for FNH.

However, the radiologic features are often atypical and a correlation of radiology findings and clinical data is essential to reach the correct diagnosis. Identifying adenomas is crucial since they are associated with rupture or malignant transformation. For the time being MRI represents the most useful and promising diagnostic tool with anticipation of improvement in sensitivity and specificity in the near future.

Hepatic hamangiomas are the most common primary liver tumours, present in 0,4-20% of the general population (5% in imaging series) and diagnosed in all age groups, more frequently in women. They are usually small (<4cm), solitary and asymptomatic.

In a lesion less than 3 cm, ultrasound is sufficient to establish the diagnosis. Otherwise CEUS, CT or MRI is required. For typical hamangiomas, imaging follow-up is not required. For typical cases conservative management is appropriate. In the presence of Kasabach-Merritt syndrome, growing or symptomatic by compression lesions, hepatectomy must be considered.

Hepatic cystic lesions may present clinicians with diagnostic and therapeutic dilemmas. Simple cysts are the most common lesions found in clinical practice. Clinical features combined in conjunction with selected imaging findings are usually sufficient to distinguish simple cysts from other cystic lesions. Needle aspiration is usually not recommended for diagnosis. On the other hand, certain clinical and radiologic characteristics should raise suspicion for an alternative diagnosis. Large asymptomatic, noncomplicated simple cysts should be monitored by periodic ultrasonography for 2-3 years after diagnosis. Significant growth, novel symptoms, or any suspicion of neoplastic features necessitates surgical excision as there is an increased risk for an underlying malignancy. In Greece, differential diagnosis for cystic lesions of the liver should also include hydatid cysts caused by *Echinococcus granulosus*.

Focal nodular hyperplasia (FNH) is the second most frequent benign tumor of the liver with an estimated prevalence of 0.4-3%. There is a marked female predominance (up to 90%), with the average age of presentation between 35 and 50 years. Although its pathogenesis is not fully clarified, it is considered to represent a proliferative cell response to a dystrophic artery. FNH is typically a solitary well circumscribed, unencapsulated mass, showing a central fibrous scar, which contains dystrophic arterial vessels. In most of the cases, FNH is found incidentally by various imaging methods and the majority of patients are asymptomatic. Diagnosis is made by imaging methods with MRI showing the best accuracy in comparison with the other methods. When the diagnosis is firm and the individual asymptomatic, follow-up imaging is not required. There is no indication for discontinuation of OCPs and follow-up during pregnancy.

Hepatic adenomas (HA) are rare, benign liver tumors occurring mainly in women. Their development was associated mostly with the use of oral contraceptives in the past, though their frequency has increased in patients with metabolic syndrome and obesity. Molecular analysis of oncogenes and tumor suppressor genes has classified HA into 4 distinct categories: HA associated with mutation in HNF1 α gene (HNF1A)), inflammatory HA (called also telangiectatic-IHCA), HA related to β -catenin mutation (b-HCA) and unclassified subtypes. Each subtype carries specific risk for complications, i.e. IHCA has increased risk for hemorrhage, while b-HCA increased risk for malignant transformation. Most patients with HA are asymptomatic and HAs are detected incidentally during ultrasonography. Major complications are hemorrhage mostly in tumors >5cm and malignant transformation occurring mainly in men with large HAs related to β -catenin mutations. Magnetic resonance imaging is the modality of choice for the diagnosis and characterization of some subtypes. Treatment consists of lifestyle changes and discontinuation of oral contraceptives, due to the possibility of tumor regression. Surgical resection should be considered in all HA having increased risk of complications.

Βιβλιογραφία

Προτείνονται για λεπτομερέστερη μελέτη

1. Welch et al. *Radiographic characteristics of benign liver tumors: Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma*. RadioGraphics, 1985; 5: 673-682K.
2. Horton et al. *CT and MR Imaging of Benign Hepatic and Biliary Tumors*. RadioGraphics, 1999; 19: 431-451.
3. Katabathina et al. *Genetics and Imaging of Hepatocellular Adenomas: 2011 Update*. RadioGraphics, 2011; 31: 1.529-1.543.
4. Burrowes et al. *Contrast-enhanced US Approach to the Diagnosis of Focal Liver Masses*. RadioGraphics, 2017; 37: 1.388-1.400.
5. Hasan HY, Hinshaw JL, et al. *Assessing normal growth of hepatic hemangiomas during long-term follow-up*. JAMA Surg 2014; 149: 1.266-1.271.
6. O'Rafferty C, O'Regan GM, et al. *Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach-Merritt phenomenon*. Br J Haematol 2015; 171: 38-51.
7. Toro A, Mahfouz AE, et al. *What is changing in indications and treatment of hepatic hemangiomas*. A review. Ann Hepatol 2014; 13: 327-339.
8. Bahirwani R, Reddy KR. *Review article: the evaluation of solitary liver masses*. Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 953-965.
9. Emre A, Serin KR, Ozden I, et al. *Intrahepatic biliary cystic neoplasms: surgical results of 9 patients and literature review*. World J Gastroenterol 2011; 17: 361-365.
10. Hansman MF, Ryan JA Jr, Holmes JH IV, et al. *Management and long-term follow-up of hepatic cysts*. Am J Surg 2001; 181: 404-410.
11. Larssen TB, Rorvik J, Hoff SR, et al. *The occurrence of asymptomatic and symptomatic simple hepatic cysts. A prospective, hospital-based study*. Clin Radiol 2005; 60: 1.026-1.029.
12. Lee JH, Lee KG, Park HK, et al. *Biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma of the liver: 10 cases of a single center experience*. Hepatogastroenterology 2009; 56: 844-849.
13. Mazza OM, Fernandez DL, Pekolj J, et al. *Management of nonparasitic hepatic cysts*. J Am Coll Surg 2009; 209: 733-739.
14. Reid-Lombardo KM, Khan S, Sclabas G. *Hepatic cysts and liver abscess*. Surg Clin North Am 2010; 90: 679-697.
15. Regev A, Reddy KR, Berho M, et al. *Large cystic lesions of the liver in adults: a 15-year experience in a tertiary center*. J Am Coll Surg 2001; 193: 36-45.
16. WHO Informal Working Group on Echinococcosis. *Guidelines for treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans*. Bull World Health Organ 1996; 74: 231-242.
17. Cherqui D, Rahmouni A, Charlotte F, et al. *Management of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma in young women: a series of 41 patients with clinical, radiological, and pathological correlations*. Hepatology. 1995; 22(6): 1.674-1.681.
18. Chiorean L, Cui XW, Tannapfel A, et al. *Benign liver tumors in pediatric patients - Review with emphasis on imaging features*. World journal of gastroenterology, 2015; 21 (28): 8.541-8.561.
19. Mahfouz AE, Rahmouni A, Terem C, et al. *MRI of intralesional hemolysis in focal nodular hyperplasia of the liver*. Journal of computer assisted tomography, 1999; 23(5): 684-686.
20. Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K, American College of G. *ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions*. The American journal of gastroenterology, 2014; 109(9): 1.328-1.347.
21. Mathieu D, Kobeiter H, Maison P, et al. *Oral contraceptive use and focal nodular hyperplasia of the liver*. Gastroenterology, 2000; 118(3): 560-564.
22. Nakanuma Y. *Non-neoplastic nodular lesions in the liver*. Pathology international, 1995; 45(10): 703-714.
23. Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, et al. *Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms*. The American journal of surgical pathology, 1999; 23(12): 1.441-1.454.
24. Venturi A, Piscaglia F, Vidili G, et al. *Diagnosis and management of hepatic focal nodular hyperplasia*. Journal of ultrasound, 2007; 10(3): 116-127.
25. Wanless IR, Gryfe A. *Nodular transformation of the liver in hereditary hemorrhagic telangiectasia*. Archives of pathology & laboratory medicine, 1986; 110(4): 331-335.
26. Bioulac-Sage P, Taouji S, Possenti L, et al. *Hepatocellular adenoma subtypes: the impact of overweight and obesity*. Liver Int. 2012; 32(8): 1.217-1.221.
27. Bioulac-Sage P, Cubel G, Taouji S, et al. *Immunohistochemical markers on needle biopsies are helpful for the diagnosis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma subtypes*. Am J Surg Pathol, 2012; 36(11):1.691-1.699.
28. European Association for the Study of the Liver (EASL). *EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours*. J Hepatol. 2016; 65(2): 386-398.
29. Edmondson HA, Henderson B, Benton B. *Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives*. N. Engl. J. Med, 1976; 294: 470-472.
30. Laumonier H, Bioulac-Sage P, Laurent C, et al. *Hepatocellular adenomas: magnetic resonance imaging features as a function of molecular pathological classification*. Hepatology 2008; 48: 808-818.
31. Lin H, van den Esschert J, Liu C, van Gulik TM. *Systematic review of hepatocellular adenoma in China and other regions*. J Gastroenterol Hepatol, 2011; 26: 28-35.
32. Ronot M, Bahrami S, Calderaro J, et al. *Hepatocellular adenomas: accuracy of magnetic resonance imaging and liver biopsy in subtype classification*. Hepatology 2011; 53: 1.182-1.191.
33. van Aalten SM, de Man RA, Ijzermans JN, Terkivatan T. *Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas*. Br J Surg. 2012; 99(7): 911-916.
34. Zucman-Rossi J, Jeannot E, Nhieu JT, et al. *Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC*. Hepatology. 2006; 43(3): 515-24.

Κυτταρολογική εκτίμηση υλικού FNA ηπατικών όζων

Χαριτίμη Σάλλα

Κυτταρολόγος, Διευθύντρια Κυτταρολογικού Εργαστηρίου ΥΓΕΙΑ - ΜΗΤΕΡΑ

csalla@hygeia.gr

Η παρακέντηση με λεπτή βελόνα (FNA) των εστιακών αλλοιώσεων του ήπατος γίνεται διαδερμικά (υπό την κατεύθυνση αξονικού τομογράφου ή υπερήχων) ή υπό ενδοσκοπικό υπέρηχο (EUS) διαμέσου γαστρικής προσπέλασης (σχεδόν αποκλειστικώς σε αλλοιώσεις του αριστερού λοβού του ήπατος). Αντενδείξεις της FNA είναι η αιμορραγική διάθεση, η μη ασφαλής προσπέλαση της εστιακής αλλοίωσης, ο μη συνεργαζόμενος ασθενής και η απόφραξη του γαστρεντερικού σωλήνα (ιδιαίτερα για EUS-FNA).

Οι οζώδεις αλλοιώσεις του ήπατος μπορεί να αφορούν τόσο μη νεοπλασματικές όσο και νεοπλασματικές (καλοήθειες και κακοήθειες) οντότητες.

Οι μη νεοπλασματικές αλλοιώσεις που ενδεχομένως απεικονιστικά δημιουργούν εντύπωση μάζας (εστιακής αλλοίωσης) συμπεριλαμβάνουν τα ακόλουθα:

- ▶ Στεάτωση.
- ▶ Αμυλοείδωση.
- ▶ Σπλήνωση.
- ▶ Εξωμυελική αιμοποίηση.
- ▶ Αμάρτωμα των χοληφόρων.
- ▶ Μεσεγχοματικό αμάρτωμα.
- ▶ Φλεγμονώδης ψευδοόγκος.
- ▶ Ηπατική κύστη μετά κροσσών εκ του αρχέγονου εντέρου.
- ▶ Λοίμωξη/δημιουργία αποστήματος (πυογόνου ή αμοιβαδικού). Το πυογόνο απόστημα είναι συννηθέστερο και η FNA διενεργείται προς επιβεβαίωση της διάγνωσης, καλλιέργεια και παροχέτευση. Συνήθως σε ηλικιωμένους ασθενείς παρατηρούνται πολλαπλά αποστήματα. Παρουσιάζει

θνητότητα 20%-60%, λόγω συσχέτισης με συστηματική λοίμωξη.

Το αμοιβαδικό απόστημα παρατηρείται σε ασθενείς νέους σε ηλικία, έχει χαρακτηριστική συμπτωματολογία, είναι συνήθως μονήρες, σπανίως απαιτεί παροχέτευση και απαντά σε θεραπεία με μετρονιδαζόλη.

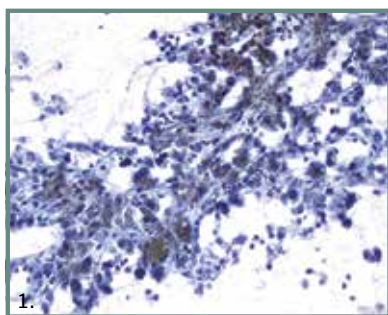
▶ Κοκκιωματώδεις αλλοιώσεις που σχετίζονται με τα ακόλουθα:

- Λοιμώξεις (σχετιζόμενες με μυκητιάσεις ή οξείαντους μικροοργανισμούς/TBC).
- Σαρκοείδωση.
- Συγγενείς ανωμαλίες ήπατος και χοληφόρων.
- Νεοπλάσματα (λεμφώματα και μεταστατικά καρκινώματα).

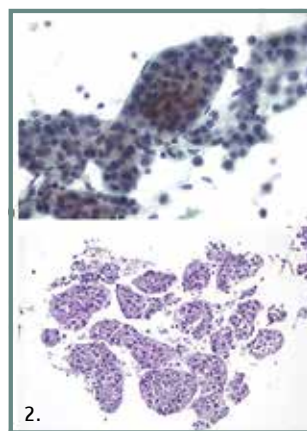
Στα καλοήθη νεοπλάσματα κατατάσσονται τα ακόλουθα:

- ▶ Αγγειομυολίπωμα.
- ▶ Αιμαγγείωμα.
- ▶ Κυσταδένωμα των χοληφόρων.
- ▶ Καλοήθεις ηπατικοί όζοι που συμπεριλαμβάνουν: δυσπλαστικό όζο με χαμηλόβαθμη δυσπλασία, εστιακή οζώδη υπερπλασία, ηπατοκυτταρικό αδένωμα.

Οι καλοήθεις ηπατικοί όζοι χαρακτηρίζονται από κυτταρικές αθροίσεις ανώμαλου σχήματος χωρίς περιφερικά ενδοθηλιακά κύτταρα ή διατρέχοντα την άθροιση τριχοειδή αγγεία. Παρατηρείται ανομοιομορφία μεγέθους ηπατοκυττάρων και των πυρήνων τους, πολλά διπύρνα κύτταρα, ενδεχόμενη παρουσία κυτταροπλασματικού γλυκογόνου,



Εικ. 1. Καλώς διαφοροποιημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, διατρέχοντα την άθροιση τριχοειδή αγγεία.



Εικ. 2. Καλώς διαφοροποιημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Ενδοθηλιακά κύτταρα περιφερικώς των ομαλών αθροίσεων.

λίπους, λιποφουσκίνης, σιδήρου. Οι πυρίνες είναι στρογγυλοί, κανονικοί, χωρίς μακροπυρήνιο, με ομαλή πυρηνική μεμβράνη και χαμηλή πυρηνο-κυτταροπλασματική αναλογία. Παρουσία διάσπαρτων μεγάλων δυσπλαστικών κυττάρων.

Επισημαίνεται ότι τα κύτταρα των χοληφόρων παρατηρούνται στην εστιακή οζώδη υπερπλασία και στον δυσπλαστικό όζο, αλλά όχι στο αδένωμα.

Τα κακοήθη νεοπλάσματα του ήπατος συμπεριλαμβάνουν:

- ▶ Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.
- ▶ Ηπατοβλάστωμα.
- ▶ Χολαγγειοκαρκίνωμα.
- ▶ Μεταστατικά κακοήθη νεοπλάσματα

Καλώς διαφοροποιημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (χαμηλόβαθμο)

Ο όγκος φαίνεται ηπατοκυτταρικής προέλευσης, αλλά δεν είναι εμφανώς κακοήθης. Τα κακοήθη κύτταρα είναι μονόμορφα, υπό την έννοια ότι όλα έχουν τον ίδιο βαθμό ατυπίας, με διακριτό πυρήνιο/μακροπυρήνιο και συχνά παρουσία ενδοκυτταροπλασματικών σφαιριδίων υαλίνης, ενώ παρατηρείται και ελαττωμένος αριθμός διπύρηνων κυττάρων.

Δεν υπάρχουν επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων. Τα κακοήθη κύτταρα διατάσσονται σε αθροίσεις με ομαλά άκρα και περιβάλλονται από ενδοθηλιακά κύτταρα (παθολογική αρχιτεκτονική), ενώ οι ηπατοδοκίδες είναι πεπαχυσμένες (διαταραχή του δικτύου της ρετικουλίνης). Εξάλλου, παρατηρείται εκτεταμένη παρουσία χαλαρών αθροίσεων ηπατοκυττάρων, που τις διατρέχουν τριχοειδή αγγεία (έντονα ύποπτη αρχιτεκτονική). Είναι επίσης δυνατόν να διατάσσονται σε διάσπαρτες μικρές αθροίσεις, μεμονωμένα κύτταρα ή αδενικούς σχηματισμούς.

Η διαφορική διάγνωση του καλώς διαφοροποιημένου ηπατοκυτταρικού καρκινώματος από τους καλοήθεις ηπατικούς όζους στηρίζεται στη συνεκτίμηση κλινικοεργαστηριακών δεδομένων (φύλο, ηλικία, έδαφος κίρρωσης, απεικονιστικά δεδομένα, ορολογικό έλεγχο κ.λπ.), καθώς και στα κυτταρολογικά ευρήματα (κυτταρομορφολογία και αρχιτεκτονική) που αφορούν τόσο στα ηπατοκύτταρα όσο και στην παρουσία ή μη κυττάρων των χοληφόρων). Οι βοηθητικές τεχνικές που ενισχύουν τη μορφολογική διάγνωση είναι τόσο ιστοχημικές (ρετικουλίνη, η οποία αναδεικνύει τις φυσιολογικές ηπατικές δοκίδες πάχους ενός

έως δυο κυττάρων στους καλοήθεις ηπατικούς όζους, ενώ είναι ελαττωμένη ή απύουσα στο καλώς διαφοροποιημένο ηπατικό καρκίνωμα και στις περιπτώσεις όπου υπάρχει αναδεικνύει ηπατικές δοκίδες πάχους περισσότερων των τριών κυττάρων) και ανοσοϊστοχημικές (AFP, Glypican 3, CD34, αργινάση).

Μέτριας ή χαμηλής διαφοροποίησης (υψηλόβαθμο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα)

Στο υψηλόβαθμο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα τα χαρακτηριστικά της κακοήθειας είναι εμφανή, καθόσον υπάρχει ελάχιστη έως καθόλου ομοιότητα με το φυσιολογικό ήπαρ. Χαρακτηρίζεται από έντονη κυτταροβρίθεια, με πυρηνική συσσώρευση και αλληλεπικάλυψη, περιφερική επένδυση από ενδοθηλιακά κύτταρα και διατρέχοντα τις αθροίσεις τριχοειδή αγγεία.

Κυτταρομορφολογικά χαρακτηρίζεται από ανωμαλίες της πυρηνικής μεμβράνης, υπερχρωμασία και μακροπυρήνιο, παρουσία χολής εντός του κυτταροπλάσματος (παθολογικό εύρημα) και μείωση του κυτταροπλάσματος ανάλογη με την αποδιαφοροποίηση του καρκινώματος.

Το υψηλόβαθμο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα απαιτεί διαφορική διάγνωση από το μεταστατικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, από το χολαγγειοκαρκίνωμα χαμηλής διαφοροποίησης και από μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα χαμηλής διαφοροποίησης.

Επισημαίνονται οι ποικιλίες του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος που είναι δυνατόν να διακριθούν κυτταρολογικά και αφορούν στο ινοπεταλιώδες, αδενοκυψελιδικό και εκ διαυγών κυττάρων.

Ηπατοβλάστωμα

Το ηπατοβλάστωμα είναι ο συνηθέστερος όγκος της παιδικής ηλικίας, συνήθως κάτω των 5 ετών. Ταξινομείται ως επιθηλιακού και μικτού τύπου (επιθηλιακού και μεσεγχυματικού).

Χολαγγειοκαρκίνωμα

Το χολαγγειοκαρκίνωμα χαρακτηρίζεται από εκσεσημασμένη συσσώρευση και αλληλεπικάλυψη των ευμεγέθων πυρήνων, που παρουσιάζουν τάση συναρμογής και ανώμαλη πυρηνική μεμβράνη, έντονο πυρήνιο, αδρή κοκκίωση χρωματίνης και διαταραχή της πυρηνο-κυτταροπλασματικής αναλογίας. Επισημαίνεται το νεκρωτικό υπόστρωμα.

Abstract

Salla H. Cytologic evaluation of liver nodule FNA. *Iatrika Analekta*, 2017; 8; 398-402

Mass forming lesions of the liver include: 1. Non-neoplastic lesions (Steatosis, Amyloidosis, Splenosis, Extramedullary haemopoiesis, Infection/abscess formation, Bile duct hamartoma, Mesenchymal hamartoma, Inflammatory pseudotumour, Ciliated hepatic foregut cyst, Granulomas). 2. Benign neoplasms (Angiomyolipoma, Haemangioma, Benign hepatocytic nodules or masses: Dysplastic nodule (low grade), Focal nodular hyperplasia, Hepatocellular adenoma). 3. Malignant neoplasms (Hepatocellular carcinoma: well, moderately, poorly differentiated, hepatoblastoma, cholangiocarcinoma and metastatic malignant neoplasms. Well differentiated hepatocellular carcinoma should be differentiated from benign hepatocytic nodules and high grade hepatocellular carcinoma should be differentiated from renal cell carcinoma, poorly differentiated cholangiocarcinoma and other metastatic adenocarcinomas.

Βιβλιογραφία

1. Thuluvath PJ. *EUS-guided FNA could be another important tool for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma*. *Gastroint Endosc* 2007; 66: 274-276.
2. Eloubeidi MA, Tamhane A, Jhala N, et al. *Agreement between rapid onsite and final cytologic interpretations of EUS-guided FNA specimens: implications for the endosonographer and patient management*. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2.841-2.847.
3. Franca AV, Valerio HM, Trvisan M, et al. *Fine needle aspiration biopsy for improving the diagnostic accuracy of cut needle biopsy of focal liver lesions*. *Acta Cytol* 2003; 47: 332-336.
4. Strassburg CP, Manns MP. *Approaches to liver biopsy techniques -revisited*. *Semin Liver Dis* 2006; 26: 318-327.
5. Dewit J, LeBlanc J, McHenry L, et al. *Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of solid liver lesions: a large single-center experience*. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1.976-1.981.
6. Pupulim LF, Felce-Dachez M, Paradis V, et al. *Algorithm for immediate cytologic diagnosis of hepatic tumors*. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 190: W208-212.
7. Michael CW, Hunter B. *Interpretation of fine needle aspirates processed by the Thin Prep technique:cytologic artifacts and diagnostic pitfalls*. *Diagn Cytopathol* 2000; 23: 6-13.
8. Goodman ZD, Terracciano LM. *Tumours and tumour-like lesions of the liver*. In: Burt A, Portmann BC, Ferrell LD, editors *MacSween's Pathology of the liver*. Philadelphia: Elsevier; 2007: 762-800.
9. Lin CC, CJ, Hsu CW, et al. *Fine-needle aspiration cytology to distinguish dysplasia from hepatocellular carcinoma with different grades*. *J Gastroenterol Hepatol* 2008; 23(7 Pt 2): e146-152.
10. Ligato S, Mandich D, Cartun RW. *Utility of glypican-3 in differentiating hepatocellular carcinoma from other primary and metastatic lesions in FNA of the liver: an immunocytochemical study*. *Mod Pathol* 2008; 21: 626-633.

Αντιβιοτικά και ήπαρ

Ελένη Γιαμαρέλλου

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος, Επίτιμη Καθηγήτρια Πανεπιστημίου Αθηνών,
Διευθύντρια Στ' Παθολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ, Μέλος Academia Europaea
e.giamarellou@hygeia.gr

Είναι γεγονός ότι οι λοιμώξεις τουλάχιστον στους ασθενείς με κίρρωση αυξάνουν τη θνητότητα στο τετραπλάσιο, ενώ η μέση θνητότητα θα φτάσει στο 12μνο το 63% (!), ως αποτέλεσμα κυρίως της ανοσοκαταστολής που προκαλεί η ίδια η νόσος, όπως και της εντερικής αλλόθεσης λόγω των διαταραχών στη δομή του εντερικού βλεννογόνου.

Συνηθέστερες λοιμώξεις είναι η πνευμονία, οι λοιμώξεις των μαλακών μοριών, οι ουρολοιμώξεις (ιδιαίτερα στις γυναίκες), ενώ η συχνότερη λοίμωξη είναι η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα. Εξάλλου, συχνά παρατηρείται βακτηριαμία, σήψη και σπητικό shock από *Escherichia coli* και *Klebsiella pneumoniae*, ακόμα και από *Pseudomonas aeruginosa*, που χαρακτηρίζεται από σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, χαμηλές θερμοκρασίες, υπερδυναμική κυκλοφορία και σχεδόν 100% θνητότητα εφόσον παραστεί ανάγκη νοσηλείας σε ΜΕΘ.

Είναι, λοιπόν, επιβεβλημένο, ο θεράπων ιατρός να ευρίσκεται σε εγρήγορη ώστε να τίθεται η σωστή διάγνωση και να γίνεται έναρξη της αντιμικροβιακής θεραπείας άμεσα αφού ληφθούν οι κατάλληλες καλλιέργειες και, κυρίως, αιμοκαλλιέργειες.

Η λογική της επιλογής αντιβιοτικού στις λοιμώξεις επί χρόνιας ηπατικής νόσου αφορά:

1. Την προέλευση της λοίμωξης: από την κοινότητα ή νοσοκομειακή;
2. Τη γνώση του επιπολασμού της αντοχής στην κοινό-

Πίνακας 1	Αντιβιοτικά που δεν πρέπει να χορηγούνται σε οποιοδήποτε στάδιο ηπατικής ανεπάρκειας
	Μακρολίδες (ερυθρομικίνη)
	Τετρακυκλίνες: Κίνδυνος για Acute fatty liver
	Φουσιδικό οξύ
	Χλωραμφενικόλη
	Μοξιφλοξασίνη (?)

Πίνακας 2	Αντιβιοτικά που πρέπει να αποφεύγονται επί ηπατικής ανεπάρκειας
Αμινογλυκοσίδες	→ Αυξημένη νεφροτοξικότητα στους ηπατοπαθείς
Τιγκεκυκλίνη	→ Σε ηπατική ανεπάρκεια Child C (ημίσεια δοσολογία)

τητα και το νοσοκομείο.

3. Την τυχόν διαμονή σε ίδρυμα αποκαταστάσεως ή σε οίκο ευγηρίας.
4. Προηγηθείσες νοσηλείες το τελευταίο εξάμνο, ιδιαίτερος σε ΜΕΘ.
5. Το είδος των χορηγηθέντων αντιβιοτικών το τελευταίο τρίμηνο (δεν χορηγούνται τα ίδια αντιβιοτικά ή της ίδιας ομάδας).
6. Το στάδιο της κίρρωσεως και τον βαθμό ανοσοκαταστολής.

Πίνακας 3	Αντιμικροβιακά που απαιτούν μείωση δοσολογίας αναλόγως του σταδίου ηπατικής ανεπάρκειας		
	Child A	Child B	Child C
Πενικιλίνη-αμπικιλίνη-αναστολείς β-λακταμασών	Συνήθης δοσολογία		
Κεφαλοσπορίνες	Συνήθης δοσολογία		
Καρβαπενέμες (ιμιπενέμη, μεροπενέμη, ερταπενέμη)	Συνήθης δοσολογία		
Αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες	Συνήθης δόση	Εξατομίκευση	Εξατομίκευση
Μετρονιδαζόλη	Συνήθης δόση	Μείωση (ανά 12ωρο)	Μείωση (ανά 24ωρο)
Κλινδαμυκίνη	Συνήθης δόση	Συνήθης δόση	Μείωση (ανά 12ωρο)
Κοτριμοξαζόλη	Δεν υπάρχουν δεδομένα: Να δίδεται σε απόλυτη ένδειξη		

Πίνακας 4	Αντιμικροβιακά που απαιτούν μείωση δοσολογίας αναλόγως του σταδίου ηπατικής ανεπάρκειας		
	Child A	Child B	Child C
Φλουκοναζόλη	Συνήθης Δοσολογία		
Βορικοναζόλη	Μείωση (1/2 δόσεως συντήρησης)	Μείωση (1/2 δόσεως συντήρησης)	???
Κασποφουγκίνη	Να μην χορηγείται		
Μικαμυσίνη	Συνήθης δοσολογία		
Ανιτουλαφουγκίνη	Συνήθης δοσολογία		
Αμφοτερικίνη Β	Καλύτερα να αποφεύγεται		

7. Την πλεονεκτική φαρμακοκινητική στην εστία της λοίμωξης.

Πρέπει λοιπόν να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη ότι στην ελληνική κοινότητα η *Escherichia coli* έχει αντοχή στην αμπικιλίνη 37%, στην κοτριμοξαζόλη 26% και στη σιπροφλοξασίνη 10,5-30,5%, ενώ τα νοσοκομειακά μικρόβια, όπως η *Klebsiella pneumoniae*, η *Pseudomonas aeruginosa* και το *Acinetobacter baumannii* έχουν αντοχή στις καρμπαπενεμάσες, που κυμαίνεται από 50% έως 100%, ώστε τελικά η χώρα μας να κατέχει τα θλιβερά πρωτεία της αντοχής. Γιατί; Φαίνεται ότι είναι το αυτόματο αποτέλεσμα της υπερκατανάλωσης των αντιβιοτικών τόσο στην κοινότητα όσο και στο νοσοκομείο και ιδιαίτερος των καρμπαπενεμών (ιμιπενέμ-μεροπενέμ), δίδοντας ένα ακόμα θλιβερό πρωτείο για τη χώρα μας μεταξύ των χωρών της Ευρώπης.

Ο χειρισμός των αντιβιοτικών

Πώς, λοιπόν, πρέπει να χειρίζεται τα αντιβιοτικά και να επιλέγει αντιβιοτικά ο θεράπων ιατρός στον ηπατοπαθή ασθενή του; Στους πίνακες 1, 2, 3, 4 δίδονται οι σημαντικότερες πληροφορίες αναφορικά με τα αντιμικροβιακά και

την παρουσία ηπατικής ανεπάρκειας, ώστε να γνωρίζει ο θεράπων ποια δεν πρέπει να χορηγούνται λόγω κινδύνου ηπατοτοξικότητας, αλλά και κινδύνου αθροίσεως, εφόσον η απέκκρισή τους είναι κυρίως ηπατική, όπως και την κατάλληλη δοσολογία αυτών που επιτρέπονται στα διάφορα στάδια ηπατικής ανεπάρκειας κατά Child-Pugh.

Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι και οι ηπατοπαθείς πρέπει να εμβολιάζονται εφόσον και αυτοί ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου. Το εμβόλιο της γρίπης πρέπει να γίνεται ετησίως με μία μόνο δόση κάθε Νοέμβριο, ενώ οι ακόλουθοι εμβολιασμοί και παρά τη μειωμένη ανοσολογική απάντηση, είναι υποχρεωτικοί:

1. Εμβόλιο ηπατίτιδας Α & Β.

2. Εμβόλιο πνευμονιόκοκκου: Σε όλους τους ηπατοπαθείς γίνεται το Prevenar-13 (συζευγμένο εμβόλιο) και τουλάχιστον μετά από εξάμηνο το 23δύναμο (πολυσακχαριδικό εμβόλιο) εφόσον δεν έχει ήδη γίνει. Σε περίπτωση που έχει γίνει το 23δύναμο, το Prevenar-13 θα ακολουθήσει έπειτα από έναν χρόνο. Ακόμη μία δόση του 23δύναμου εμβολίου θα δοθεί έπειτα από μία πενταετία από την προηγούμενη χορήγησή του.

Abstract

Giamarellou H. *Antibiotics and Liver. Iatrika Analekta, 2017; 8: 401-403*

It is well known that in patients with hepatic insufficiency and particularly with cirrhosis, infections, such as pneumonia, UTIs in women as well as spontaneous bacterial peritonitis, are connected with four-fold increase in mortality reaching median mortality of 43,7%, a fact attributed to the induced immunosuppression by the underlying hepatic disorders, as well to bacterial translocation through the damaged bowel epithelium. Therefore prompt diagnosis and the selection of appropriate antibiotics simultaneously lacking hepatotoxicity, is of great concern. Forbidden antibiotics in any stage of hepatic insufficiency are macrolides, tetracyclines, fusidic and, chloramphenicol, caspofungin and very probably moxifloxacin. On the other hand, it is preferable aminoglycosides, tigecycline and pyrazinamide to be avoided, whereas metronidazole, clindamycin and voriconazole require dose modification. Finally, adult patients with liver insufficiency should be vaccinated against influenza, *Streptococcus pneumoniae* as well as hepatitis A and B viruses.

Βιβλιογραφία

1. Leise MD, Talwalker JA. *Curr Gastroenterol Rep.* 2013; 15: 300.
2. Dhiman RK, Saraswat VA, Rajekar H, et al. *J Clin Exp Hepatol.* 2012; 2: 260-270.
3. Tandon P, Garcia-Tsao G. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011; 9: 260.
4. American Thoracic Society; CDC; Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm Rep.* 2003; 52: 1-77.
5. Adawi D, Ahrne S, Molin G. *Int J Food Microbiol.* 2001; 213-220.
6. Steele MA, Brk RF, DesPrez RM. *Chest* 1991; 99: 465-471.

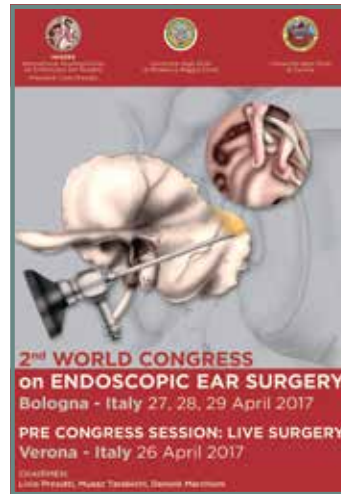
ΩΡΛ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΗΤΕΡΑ
1st International Meeting of Pediatric Airway Teams - Facing the challenge together
 6-8 Απριλίου 2017

2nd World Congress on Endoscopic Ear Surgery
 27-29 Απριλίου 2017

Τον Απρίλιο του 2017 η Ωτορινολαρυγγολογική Κλινική του ΜΗΤΕΡΑ συμμετείχε ενεργά σε δύο παγκόσμια συνέδρια.

Κατά τη διάρκεια της διεθνούς επιστημονικής συνάντησης 1st International Meeting of Pediatric Airway Teams - Facing the challenge together, που διεξήχθη στην Genoa and Cinque Terre στο διάστημα 6-8 Απριλίου 2017, παρουσιάστηκε η πείρα της δικής μας κλινικής ως μοναδικής εκπροσώπου από την Ελλάδα και επιβεβαιώθηκε η συμμετοχή της στο παγκόσμιο δίκτυο ομάδων αεραγωγού (INPAT - International Network of Pediatric Airway Teams), με επικεφαλής τον Διευθυντή ΩΡΛ Τμήματος Τραχήλου-Θυρεοειδούς, Μηνά Ν. Αρτόπουλο, που δημιουργήθηκε με σκοπό την ανταλλαγή πληροφοριών, εμπειριών και τη συνεργασία μεταξύ των χωρών και των εκπροσώπων τους. Το δίκτυο είναι ανοικτό όχι μόνο για τα μέλη, όπως η Κλινική μας, αλλά και για πολλές άλλες ιατρικές ειδικότητες. Παιδίατροι, παιδοχειρουργοί, νεογνολόγοι, εντατικοί, αναισθησιολόγοι, παιδοκαρδιοχειρουργοί και παιδοπνευμονολόγοι που χειρίζονται πολύπλοκα και σοβαρά περιστατικά αεραγωγού, μπορούν επίσης να συμμετέχουν στο παγκόσμιο δίκτυο, ώστε να βελτιώσουν τις γνώσεις και την πρακτική τους.

Στο 2nd World Congress on Endoscopic Ear Surgery (συνέδριο που πραγματοποιείται κάθε 2 χρόνια), που διεξήχθη στην Bologna, στο διάστημα 27-29 Απριλίου 2017, παρουσιάστηκαν οι τελευταίες εξελίξεις στην αμιγώς ενδοσκοπική ωτοχειρουργική, η οποία με τη βοήθεια της τεχνολογίας θα επικρατήσει στο μέλλον λόγω της ενασχόλησης των νεότερων ωτοχειρουργών. Παρουσιάστηκαν επίσης νέες τεχνολογίες, όπως 4K και 3D συστήματα κάμερας, μοσχεύματα κορυφαίας ποιότητας και ειδικά εργαλεία που απλουστεύουν και διευκολύνουν τον ωτοχειρουργό. Η ΩΡΛ Κλινική ΜΗΤΕΡΑ εκπροσωπήθηκε παρουσιάζοντας τη μικρή, προς το παρόν, πείρα της με την πρώτη αμιγώς ενδοσκοπική ωτοχειρουργική επέμβαση τον Νοέμβριο του 2016, αλλά και τις δυνατότητες του ΜΗΤΕΡΑ από πλευράς εξοπλισμού, και δόθηκε ραντεβού το καλοκαίρι του 2019 στη Βοστώνη.



ΜΗΤΕΡΑ
55ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο
 2-4 Ιουνίου 2017



Σημαντική υπήρξε η εκπροσώπηση του Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ στο 55ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, που πραγματοποιήθηκε στην Κω, στις 2-4 Ιουνίου 2017. Από το ΜΗΤΕΡΑ, συμμετείχαν προσκεκλημένοι ομιλητές, πρόεδροι σε στρογγυλά τραπέζια, ενώ παρουσιάστηκαν και ενδιαφέρουσες επιστημονικές εργασίες. Πιο αναλυτικά, προσκεκλημένοι ομιλητές ήταν: η κ. Μελομένη Σακλαμάκη - Κοντού, παιδίατρος - νεογνολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών & Διευθύντρια της ΜΕΝΝ ΜΗΤΕΡΑ, που ανέπτυξε το θέμα «Νευρολογικά προβλήματα πρόωρων και τελειόμνων νεογνών κατά την παραμονή τους στη ΜΕΝΝ», και ο κ. Χρήστος - Παναγιώτης Χιωτίνης, Διευθυντής Παιδοχειρουργικής Κλινικής Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ, με θέμα «Αντιπαραθέσεις στην παιδιατρική σκληροκοιτίδα», με συνομιλήτη τον κ. Γεώργιο Μουσατό, παιδοχειρουργό. Πρόεδροι σε στρογγυλά τραπέζια ήταν:

► Η κ. Ευαγγελία Λαγκώνα, Αν. Καθηγήτρια Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιστημονική Διευθύντρια Παίδων ΜΗΤΕΡΑ, με συμπροεδρείο τον παιδονεφρολόγο κ. Αναστάσιο Καπόγιαννη, με θέματα «Απεικονιστικές μέθοδοι στην αντιμετώπιση της προγεννητικής διάταξης της ουρητηρικής οδού» με ομιλήτρια την κ. Φρειδερίκη Παπαδοπούλου, «Η απεικονιστική βοήθεια

προγεννητικά» με ομιλήτρια την κ. Χρυσάνθη Χλαπούτακη - Βασιλοπούλου και «Πώς να επιλέξετε την καλύτερη απεικονιστική μέθοδο για ειδικές κλινικές καταστάσεις» με ομιλήτρια την κ. Μαρία Κατσικάρη.

► Η κ. Μελομένη Σακλαμάκη - Κοντού, η οποία προέδρευσε σε δύο ομιλίες του κ. Αναστάσιου Χατζή με θέματα «Διάφορα προβλήματα και ατυχήματα που συνδέονται με τη θάλασσα» και «Πνιγμός: μηχανισμός και παθοφυσιολογία της εγκεφαλικής ανοξίας, καθώς και η αντιμετώπισή της».

► Ο παιδοχειρουργός κ. Χρήστος Χιωτίνης με συμπροεδρείο τον Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής και διοργανωτή του Συνεδρίου, κ. Ανδρέα Κωνσταντόπουλο, στο στρογγυλό τραπέζι με επίκαιρα θέματα για τον παιδίατρο: «Σιδηροπενική αναιμία: κάτι περισσότερο από αναιμία» με ομιλήτη τον κ. Ελπιδοφόρο Μανταδάκη, «Έλλειψη βιταμίνης D: Νέα νόσος σε παλαιά κοινωνία ή παλαιά νόσος σε νέα κοινωνία;» με ομιλήτη τον κ. Δημήτρη Τσουκαλά και «Οξύ όσχεο σε νεογνά και βρέφη» με ομιλήτη τον κ. Γεώργιο Σπυρίδη.

Επίσης παρουσιάστηκαν και οι ακόλουθες επιστημονικές εργασίες:

► «Αποστήματα τραχήλου στα παιδιά - Νεότερα δεδομένα»: Μηνάς Αρτόπουλος, Γεώργιος Χατζηγεωργίου, Πέτρος Βλασταράκος, Ζωή Αντωνοπούλου, Χρυσούλα Λύρα, Βασίλειος Γρηγορίου (ΩΡΛ Κλινική - Μαιευτική, Γενική και Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ).

► «Κλινική και εργαστηριακή εικόνα λοίμωξης ΚΝΣ από Human Parechovirus στην πρώιμη βρεφική ηλικία»: Λεμονιά Τσαρτσάλη (Παιδιατρική Κλινική Παιδών ΜΗΤΕΡΑ), Ανθή Σιδέρη (Κεντρικά Εργαστήρια ΥΓΕΙΑ), Μένη Σακλαμάκη (Μονάδα Νεογνών Παιδών ΜΗΤΕΡΑ), Γεώργιος Χατζηγεωργίου (Παιδιατρική Κλινική Παιδών ΜΗΤΕΡΑ), Ελένη Παπαδογεωργάκη (Κεντρικά Εργαστήρια ΥΓΕΙΑ), Ευαγγελία Λαγκώνα (Παιδιατρική Κλινική Παιδών ΜΗΤΕΡΑ).

► «Παραμονή κρανιοφαρυγγικού πόρου σε παιδί με υποφυσιακή ανεπάρκεια - μια σπάνια διάγνωση»: Ελπίδα Βλαχοπαπαδοπούλου (Ενδοκρινολογικό Τμήμα Αύξησης και Ανάπτυξης, Γενικό Νοσοκομείο Παιδών Αθηνών «Π. και Α. Κυριακού»), Ειρήνη Δικαϊάκου (Ενδοκρινολογικό Τμήμα Αύξησης και Ανάπτυξης, Γενικό Νοσοκομείο Παιδών Αθηνών «Π. και Α. Κυριακού»), Ευγενία Μανιατάκου (Ενδοκρινολογικό Τμήμα Αύξησης και Ανάπτυξης, Γενικό Νοσοκομείο Παιδών Αθηνών «Π. και Α. Κυριακού»), Σπύρος Σγούρος (Νευροχειρουργικό Τμήμα ΜΗΤΕΡΑ), Γεωργία Παπαϊωάννου (Τμήμα Παιδιατρικής Ακτινολογίας ΜΗΤΕΡΑ), Στέφανος Μικαλάκος (Ενδοκρινολογικό Τμήμα Αύξησης και Ανάπτυξης, Γενικό Νοσοκομείο Παιδών Αθηνών «Π. και Α. Κυριακού»).

► «Κατάποση Ξένων σωμάτων στα παιδιά»: Αглаΐα Ζέλλου (Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ), Αλεξάνδρα Βελτισίτα (Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ), Δημήτριος Τσούμας (Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ), Κωνσταντίνα Δημάκου (Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ), Κυριακή Κορμά (Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ), Χριστίνα Μελέτη (Τμήμα Παιδιατρικής Ακτινολογίας ΜΗΤΕΡΑ), Ευαγγελία Λαγκώνα (Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ), Ελευθερία Ρώμα (Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ).

ΥΓΕΙΑ

2ος και 3ος κύκλος CLASS COURSES 2017

30 Ιουνίου 2017, 22 Σεπτεμβρίου 2017

Η Στ' Χειρουργική Κλινική του ΥΓΕΙΑ διοργανώνει κάθε χρόνο Σεμινάρια Λαπαροσκοπικών Κολεκτομών / CLASS (Colorectal Laparoscopic Surgical Skills) με στόχο, μετά την ολοκλήρωση της κλινικής εκπαίδευσης στις λαπαροσκοπικές κολεκτομές, οι συμμετέχοντες χειρουργοί να 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 πείρα ώστε να μπορούν να διεκπεραιώσουν λαπαροσκοπικές κολεκτομές και να αξιολογήσουν τις αποκτηθείσες ικανότητές τους μέσω των προσομοιωτών.

Διενεργούνται 4 κύκλοι των 2 ημερών έκαστος. Την πρώτη ημέρα γίνονται ομιλίες στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος» του ΜΗΤΕΡΑ, ενώ ταυτόχρονα προβάλλονται live εγχειρήσεις από τα χειρουργεία του 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 τη θεραπεία των παθήσεων, που διαρκώς αντιμετωπίζονται στην άσκηση της ορθοκολικής χειρουργικής. Ο δεύτερος και ο τρίτος κύκλος των σεμιναρίων διενεργήθηκε με επιτυχία στις 30 Ιουνίου και 22 Σεπτεμβρίου και τα



θέματα που συζητήθηκαν ήταν ο καρκίνος ορθού και οι επιπλοκές χαμηλής πρόσθιας εκτομής.

ΥΓΕΙΑ

2ο Πολυεπιστημονικό Συνέδριο για τον Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου

15-16 Σεπτεμβρίου 2017

Με μεγάλη επιτυχία πραγματοποιήθηκε το 2ο Πολυεπιστημονικό Συνέδριο για τον Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου, στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος» του ΜΗΤΕΡΑ στις 15-16 Σεπτεμβρίου 2017. Το συνέδριο διοργάνωσε η Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας Κεφαλής και Τραχήλου (ΕΕΟΚΤ), μια εταιρεία που απαρτίζεται από μέλη πολλών ειδικοτήτων της ιατρικής και οδοντιατρικής.

Η στενή πολυεπιστημονική συνεργασία είναι το κλειδί για την επιτυχή αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, που εμφανίζουν σοβαρά και σύνθετα προβλήματα. Στο συνέδριο αυτό συζητήθηκαν με αναλυτικό τρόπο και κριτικό πνεύμα οι τρέχουσες εξελίξεις στη μοριακή βιολογία, τη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, από εκπροσώπους όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων. Το επιστημονικό πρόγραμμα περιλάμβανε διαλέξεις, στρογγυλά τραπέζια, παρουσιάσεις εργασιών και πολυεπιστημονικά συμβούλια. Σημαντικός αριθμός διακεκριμένων Ξένων χειρουργών και ογκολόγων συμμετείχε στο συνέδριο.

Κύριος στόχος του ετήσιου συνεδρίου της ΕΕΟΚΤ είναι να προάγει παραγωγικές συζητήσεις μεταξύ των συμμετεχόντων από όλες τις ειδικότητες, ώστε να αναλυθούν σε βάθος οι πρόσφατες σημαντικές εξελίξεις για τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Ιδιαίτερη βαρύτητα είχαν οι συζητήσεις για την ανοσοθεραπεία, τη ρομποτική χειρουργική και τις ακτινοθεραπευτικές προσεγγίσεις. Το επόμενο συνέδριο της ΕΕΟΚΤ θα γίνει το φθινόπωρο του 2018.



Τα επόμενα συνέδρια και ημερίδες του Ομίλου ΥΓΕΙΑ για το 2017

Νοσοκομείο	Διοργανωτής	Τίτλος συνεδρίου/ημερίδας	Ημερομηνία διοργάνωσης
ΥΓΕΙΑ	Δημήτρης Τσαντούλας	Νεότερες εξελίξεις στα νοσήματα του ήπατος VII	3/11/2017
ΥΓΕΙΑ	Σάββας Σουρμελής	Διεθνές σεμινάριο για τις παθήσεις και τη χειρουργική του αγκώνα	10-12/11/2017
ΥΓΕΙΑ	Β' Καρδιολογική Κλινική	25 χρόνια εξελίξεων στην καρδιολογία	14/11/2017
ΜΗΤΕΡΑ	Ευαγγελία Λαγκώνα	Μετεκπαιδευτική ημερίδα παιδιατρικής	18/11/2017
ΥΓΕΙΑ	Κωνσταντίνος Μαυραντώνης	4ος Κύκλος Σεμιναρίων Λαπαροσκοπικών Κολεκτομών	24/11/2017
ΥΓΕΙΑ	Ιωάννης Ανδρέου	5ο πανελλήνιο συνέδριο ογκολογικής απεικόνισης	15-17/12/2017



Διεθνές Βραβείο Καλύτερου Νοσοκομείου

«Σφραγίδα εμπιστοσύνης»
για το ΥΓΕΙΑ από τον
Διεθνή Οργανισμό International
Healthcare Commission
(IHC) για το 2016.

Η επιλογή του ΥΓΕΙΑ ήταν αποτέλεσμα μίας λεπτομερούς διαδικασίας αξιολόγησης των ιδιωτικών μονάδων υγείας στην Ελλάδα μέσα από μία σειρά παραγόντων όπως: το εύρος των κλινικών ειδικοτήτων, την ασφάλεια των παρεχόμενων υπηρεσιών, την αποτελεσματική διαχείριση των διεθνών ασθενών, τον ιατροτεχνολογικό εξοπλισμό τελευταίας γενιάς και τις διεθνείς διαπιστεύσεις και πιστοποιήσεις.

Με τη διάκριση αυτή, τα βραβευμένα νοσοκομεία αναγνωρίζονται ως τα καλύτερα νοσοκομεία ως προς την ποιότητα των υπηρεσιών που παρέχουν και την ασφάλεια των ασθενών.



Οργανισμός Διαπιστευμένος
από το Joint Commission International

Η εξειδίκευση των χειρουργών συναντά
την τελειότητα της ρομποτικής στο ΥΓΕΙΑ

da Vinci Xi



Οργανισμός Διαπιστευμένος
από το Joint Commission International