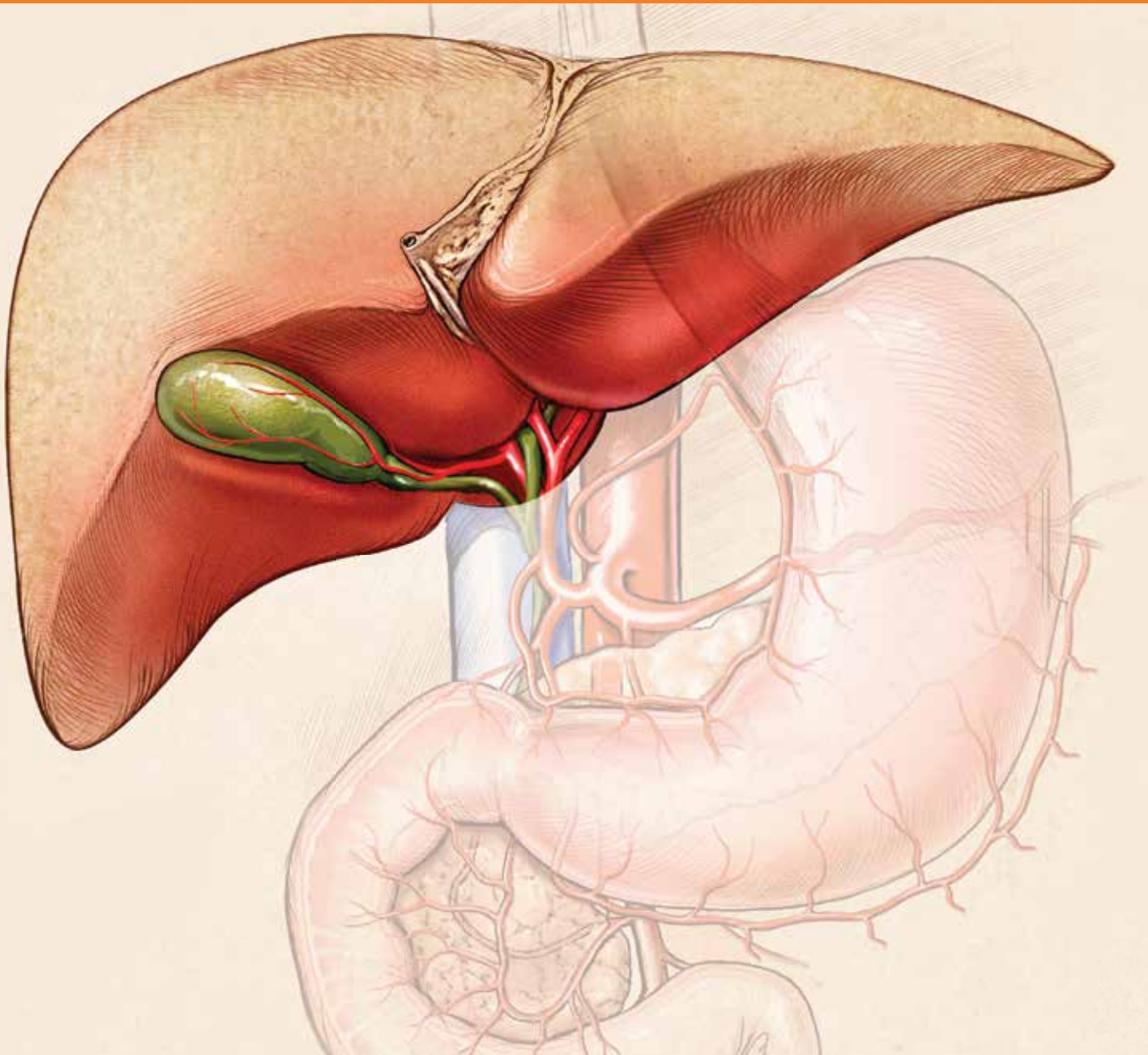


ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Γ' Τεύχος 27 Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2015



Πέμπτο 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 - Λοιμωξιολόγος,

Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ

Ελπίδοφόρος Δουράτσος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,

Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΛΗΤΩ

Γεώργιος Καλλιπολίτης

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,

Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΜΗΤΕΡΑ

Βασίλειος Πρασόπουλος

Πυρηνικός Ιατρός, Πρόεδρος

Επιστημονική Ένωσης Ιατρών ΥΓΕΙΑ

Ελευθερία Κρικέλη

Παθολόγος, Διευθύντρια

Α' Παθολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

Μένι Σακλαμάκη - Κοντού

Νεογνολόγος Παιδίατρος, Διευθύντρια Μονάδας

Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών ΜΗΤΕΡΑ

Διευθυντής Σύνταξης

Ιωάννης Αποστολάκης

Παθολόγος,

Διευθυντής Ιατρικής Υπηρεσίας 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

Μαρίλενα Καραμήτρου

Δημοσιογράφος,

Υπεύθυνη Γραφείου Τύπου Ομίλου ΥΓΕΙΑ

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

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

Εκδότης

Media2day Εκδοτική Α.Ε.

Υπεύθυνος

Χρήστος Ζαρίφης (zarifis@media2day.gr)

Δημιουργικό

Τάσος Λοβέρδος, Άντζελα Σοφιανοπούλου

Επιμέλεια Ύλης

Χρήστος Γαδ

Παραγωγή

MEDIA2DAY ΕΚΔΟΤΙΚΗ Α.Ε.

Παπανικολή 50, Χαλάνδρι 15232

Τηλ.: 210 6856120 | fax: 210 6843704

Άρθρα

1340

Ήπαρ και νεφρός

Σπύρος Π. Ντουράκης

1348

Μεταμόσχευση ήπατος στην Ελλάδα

Ευάγγελος Χολόγκιτας

1351

Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα:
διαγνωστικά και θεραπευτικά ερωτήματα

Δημήτριος Τσαντούλας

1354

Διαγνωστική διερεύνηση εργαστηριακών
ηπατολογικών διαταραχών - Εισαγωγή
Δημήτριος Τσαντούλας

1354

Αύξηση αμινοτρανσφερασών -

Διαγνωστική προσέγγιση

Ελένη Χρυσανθοπούλου

1356

Εργαστηριακή διερεύνηση χολόστασης

Ελένη Βεζαλή

1359

Διερεύνηση χρόνιας ηπατοπάθειας σε
ασθενείς με ανοσολογικές διαταραχές
Ειρήνη Ι. Ρηγοπούλου

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Τα ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΝΑΛΕΚΤΑ είναι τριμηνιαίο περιοδικό γενικής ύλης και απευθύνεται στους γιατρούς κάθε ειδικότητας. Δεκτά για δημοσίευση είναι άρθρα γραμμένα από γιατρούς των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ και από επιστήμονες συναφών επαγγελματιών. Τα άρθρα πρέπει να έχουν επίκαιρο επιστημονικό ενδιαφέρον, να είναι βιβλιογραφικά πλήρως τεκμηριωμένα, σύντομα, μέχρι 1.200 λέξεις, γραμμένα με σαφήνεια, κατανοητά από γιατρούς όλων των ειδικοτήτων, όχι μόνο από τους ειδικούς επί του θέματος που πραγματεύονται. Κύριο κομμάτι του περιοδικού αποτελούν οι ανακοινώσεις περιπτώσεων, οι σύντομες ανασκοπήσεις, τα επίκαιρα θέματα. Δεκτές, επίσης, διδακτικές απεικονίσεις, κουίζ, δοκιμασίες αυτοελέγχου. Για τη μορφή του άρθρου και την αναγραφή της βιβλιογραφίας παρακαλούνται οι συγγραφείς να συμβουλευούνται 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

Ο Όμιλος ΥΓΕΙΑ, συμμετέχοντας ενεργά στα επιστημονικά και εκπαιδευτικά δρώμενα της χώρας μας, διοργανώνει και υποστηρίζει πλήθος δραστηριοτήτων. Για πέμπτη φορά, και πάλι με πρωτοβουλία του κ. Δ. Τσαντούλα σε συνεργασία με την Ελληνική Εταιρεία Μελέτης του Ήπατος, πραγματοποιεί την ημερίδα με θέμα τις εξελίξεις στα νοσήματα του ήπατος.

Οι ομιλητές έχουν έγκαιρα παραδώσει γραπτώς τις εισηγήσεις τους. Έτσι, έγινε και τώρα δυνατό να παρουσιαστούν από τα «Ιατρικά Ανάλεκτα» ως πέμπτο αφιέρωμα στην ηπατολογία.

Ιωάννης Αποστολάκης
Δ/ντής Ιατρικής Υπηρεσίας

Ήπαρ και νεφρός

Σπύρος Π. Ντουράκης

Καθηγητής Παθολογίας, Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική, Ιπποκράτειο ΠΓΝ Αθηνών

spdur@med.uoa.gr

Τα τελευταία χρόνια, η συνύπαρξη νεφρικής και ηπατικής νόσου αναγνωρίζεται συνεχώς και περισσότερο (βλέπε πίνακα 1).

1. Λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια (ηπατονεφρικό σύνδρομο)

Το ηπατονεφρικό σύνδρομο (ΗΝΣ) ορίζεται ως η διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας σε κίρρωτικό ασθενή με ηπατική ανεπάρκεια και πυλαία υπέρταση με συνοδό απουσία κλινικών, εργαστηριακών ή ιστολογικών αλλοιώσεων νεφροπαρεγχυματικής νόσου («λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια»). Σπανιότερα, το ΗΝΣ μπορεί να εκδηλωθεί

σε ασθενείς με βαριά αλκοολική ηπατίτιδα ή με κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια. Η «λειτουργικότητα» της νεφρικής ανεπάρκειας υποδηλώνεται από την επανάκτηση της φυσιολογικής νεφρικής λειτουργίας μετά από επιτυχημένη μεταμόσχευση ήπατος ή μετά από τη βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας. Επίσης, οι νεφροί από ασθενή με ΗΝΣ, όταν μεταμοσχευθούν σε ασθενή σε τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας, λειτουργούν ικανοποιητικά.

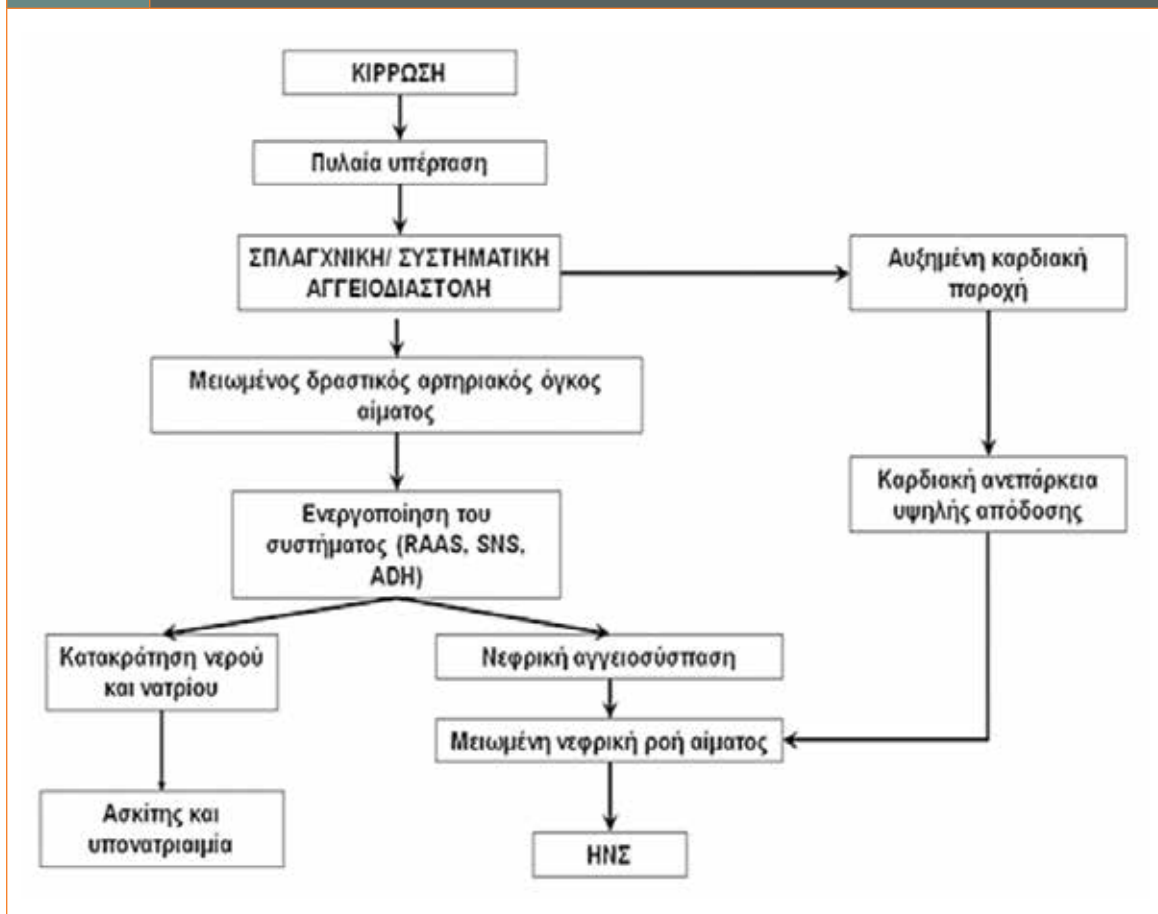
1.1 Παθογένεια

Η εκδήλωση του ΗΝΣ αποδίδεται σε εκτεταμένες διαταραχές των συστηματικών αιμοδυναμικών παραμέτρων και

Πίνακας 1	Νοσήματα με ηπατική και νεφρική συμμετοχή
1. Γενετικά	Μεταβολικά νοσήματα (πολυκυστική νόσος, πρωτοπαθής υπεροξαλουρία τύπου I, κυστίνωση, οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια) Δρεπανοκυτταρική νόσος
2. Τοξικοί παράγοντες	Τοξίνες (τετραχλωράνθρακας, σίδηρος, δηλητηρίαση από μανιτάρια κ.λπ.) Φάρμακα (τετρακυκλίνη, αλοθάνη, ακεταμινοφαίνη, αντινεοπλασματικά κ.λπ.)
3. Συστηματικά νοσήματα	Λοιμώσεις (κίτρινος πυρετός, λεπτοσπείρωση, ελονοσία, σήψη κ.λπ.) Νοσήματα κολλαγόνου (συστηματικός ερυθματώδης λύκος, οζώδης πολυαρτηρίτιδα, κρουοσφαιριναιμία, ρευματοειδής αρθρίτιδα) Αιμοδυναμικές διαταραχές (καρδιακή ανεπάρκεια, καταπληξία) Πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής αμυλοείδωση Σακχαρώδης διαβήτης Αγγειίτιδα Σαρκοείδωση Σύνδρομο Reye Μεταστατικός καρκίνος, λευχαιμίες
4. Προϋπάρχουσα και προεξάρχουσα νεφροπάθεια	Υπερνέφρωμα Ξανθοκοκκιωματώδης πυελονεφρίτιδα Αιμάτωμα σε νεφρική κύστη Σάρκωμα νεφρού
5. Προϋπάρχουσα και προεξάρχουσα ηπατοπάθεια	Μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος (λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια) Ιογενείς ηπατίτιδες (σπειραματονεφρίτιδες, ουραιμικό αιμολυτικό σύνδρομο, θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα) Αλκοολική κίρρωση (IgA νεφροπάθεια) Πρωτογενής χολική κίρρωση (IgM νεφροπάθεια) Έλλειψη α ₁ αντιθρυψίνης (μεσαγγειοτριχοειδική σπειραματοπάθεια) Αλκοολική ηπατοπάθεια, αυτοάνοση ηπατίτιδα, νόσος Wilson, πρωτογενής χολική κίρρωση (νεφρική σωληναριακή οξέωση)

Πίνακας 2

Παθογενετικός μηχανισμός ανάπτυξης ΗΝΣ



των αγγειοδραστικών συστημάτων (εκτεταμένη αγγειοδιαστολή) σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια και πυλαία υπέρταση που έχουν ως συνέπειες τη νεφρική κατακράτηση νερού και ύδατος, τον ασκίτη, την υπονατρίαemia και τη νεφρική ανεπάρκεια. Εναρκτήριο έναυσμα αποτελεί η αύξηση της πίεσης στα κολποειδή της πυλαίας κυκλοφορίας με μεσολαβητή πιθανότητα την υπερέκκριση ουσιών από το αγγειακό ενδοθήλιο, όπως το μονοξειδίο του αζώτου - NO και ενδογενή καναβινοειδή. Όταν η πυλαία υπέρταση είναι μέτρια αυξημένη, η καρδιακή παροχή αντισταθμίζει τη σχετική μείωση της αγγειακής αντίστασης, επιτρέποντας στην αρτηριακή πίεση και στο δραστήσιο όγκο αίματος να παραμένουν στα φυσιολογικά επίπεδα.

Σε προχωρημένα στάδια της κίρρωσης οι συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις είναι πολύ μειωμένες, με αποτέλεσμα η καρδιακή παροχή να μην επαρκεί, αφού επιπλέον υπάρχει και βαθμός μυοκαρδιοπάθειας («κίρρωτική»), οδηγώντας σε κατάσταση μειωμένου δραστήσιμου όγκου αίματος. Σε πιο προχωρημένη κίρρωση, η αρτηριακή πίεση

διατηρείται με κινητοποίηση των αγγειοσυσπαστικών συστημάτων (της ρενίνης-αγγειοτενσίνης, του συμπαθητικού συστήματος, της μη-ωσμοτικής διέγερσης και υπερέκκρισης της αντιδιουρητικής ορμόνης -βασοπρεσσίνη), λόγω διέγερσης των κεντρικών τασοϋποδοχέων. Η υπερέκκριση βασοπρεσσίνης έχει ως συνέπεια τη μείωση της ικανότητας για απομάκρυνση νερού και την πρόκληση υπονατρίαemias από αραίωση (Πίνακας 2).

Οι μηχανισμοί αυτοί διατηρούν τον ενδαγγειακό όγκο αίματος, αλλά προκαλούν αντιρροπιστικές αγγειοσύσπαση στη νεφρική κυκλοφορία, κατακρατώντας νάτριο και νερό που οδηγούν σε ασκίτη, οίδημα και τελικώς σε ΗΝΣ. Ως νεφρικοί αγγειοσυσπαστικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί η αγγειοτενσίνη II, η αργινίνη-βασοπρεσσίνη, η αδρεοσίνη, η ενδοθελίνη, οι λευκοτριένες, η ενδοτοξίνη, η adrenomedullin κ.ά. Συνυπάρχει ανεπάρκεια των αγγειοδιασταλτικών συστημάτων του νεφρού (προσταγλανδίνες, NO, οικογένεια των νατριουδιουρητικών πεπτιδίων κ.λπ.). Η βακτηριακή μετατόπιση (bacterial

translocation) -δηλαδή η μετακίνηση της ενδογενούς χλωρίδας του εντέρου από τον εντερικό αυλό στους μεσεντέριους λεμφαδένες- διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στις παραπάνω αιμοδυναμικές διαταραχές της κίρρωσης, προκαλώντας φλεγμονώδη αντίδραση, με παραγωγή και έκκριση στη σπλαγχνική κυκλοφορία προφλεγμονωδών κυτταροκινών (παράγοντα νέκρωσης του όγκου και ιντερλευκίνη 6) και αγειοδιασταλτικών παραγόντων (π.χ. NO).

1.2 Επιδημιολογία

Η εκδήλωση του ΗΝΣ είναι πολύ συχνή. Έχει εκτιμηθεί ότι ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια (μη-αντιρροπούμενη κίρρωση και κεραυνοβόλος ηπατίτιδα), ανεξαρτήτως της αιτιολογίας, παρουσιάζουν νεφρική ανεπάρκεια σε ποσοστό που φθάνει το 75%. Επίσης, το 40% των ασθενών με κίρρωση και ασκίτη θα αναπτύξουν ΗΝΣ στη φυσική πορεία της νόσου τους. Η συχνότητα εκδήλωσης του ΗΝΣ σε ασθενή με κίρρωση ήπατος και ασκίτη είναι 18% τον 1ο, 32% το 2ο και 40% τον 5ο χρόνο της παρακολούθησης. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, η εμφάνιση του ΗΝΣ βρέθηκε να εξαρτάται από την παρουσία υπονατρίαμίας (<133 meq/L), την έλλειψη ηπατομεγαλίας και τις υψηλές τιμές ρενίνης πλάσματος (>3,5 ng/ml/h).

1.3. Κλινική εικόνα - Διάγνωση

Οι ασθενείς με ΗΝΣ έχουν χαμηλή αρτηριακή πίεση, ταχυκαρδία κατά την ανάπαυση, ανθεκτικό ασκίτη με ή χωρίς περιφερικά οιδήματα και ολιγουρία (<500 ml/24ωρο). Προοδευτικώς, αυξάνονται η ουρία και η κρεατινίνη, ενώ συνυπάρχει υπονατρίαμια. Οι μη ολιγουρικές μορφές

ΗΝΣ είναι πολύ σπάνιες. Συνυπάρχουν εκδηλώσεις ηπατικής ανεπάρκειας (ίκτερος, εγκεφαλοπάθεια και διαταραχές πήξης), αν και η εκδήλωση ΗΝΣ δε συσχετίζεται με τη βαρύτητα του ικτέρου.

Στην καθημερινή κλινική ιατρική πράξη, η εκτίμηση και παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας γίνονται με την επανειλημμένη μέτρηση της ουρίας και της κρεατινίνης του ορού. Η αύξηση της κρεατινίνης >1,5 mg/dl (133 Bmol per liter) ή και η μείωση της κλάρους κρεατινίνης <40 ml/min αποτελούν ενδείξεις νεφρικής ανεπάρκειας. Όμως, σε κίρρωτικούς ασθενείς, η κρεατινίνη και η ουρία του ορού υποεκτιμούν τη βαρύτητα της νεφρικής ανεπάρκειας λόγω της υπερχολερυθριναιμίας, της αύξησης του όγκου αίματος με αραιώσή του, της υποπρωτεϊνικής σίτισης και μειωμένης σύνθεσης ουρίας από το ηπατικό παρέγχυμα και της κακής θρέψης τους με συνοδό μείωση της μυϊκής μάζας και συνεπώς της ενδογενούς παραγωγής της κρεατινίνης.

Λόγω των ανωτέρω, απαιτείται πολύ μεγαλύτερη μείωση της πειραματικής διήθησης για την αντίστοιχη αύξηση της ουρίας και της κρεατινίνης. Η αύξηση της ουρίας του αίματος ίσως είναι πιο ευαίσθητος και ειδικός δείκτης από την κρεατινίνη του ορού για την εκτίμηση της νεφρικής ανεπάρκειας σε κίρρωτικούς ασθενείς, αν και η αύξησή της μπορεί να αποδοθεί σε αιμορραγία πεπτικού και σε έντονο καταβολισμό ή λήψη κορτικοειδών. Η ευαισθησία της κλάρους κρεατινίνης για την εκτίμηση της πειραματικής διήθησης είναι μεγαλύτερη από τον προσδιορισμό της κρεατινίνης του ορού ή της ουρίας, αν και υπερεκτιμά την GFR σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ενώ απαιτεί για τον προσδιορισμό της την ακριβή συλλογή των ούρων 24ώρου, γεγονός που είναι διεθνώς δυσχερές, ιδιαίτερος εκτός νοσοκομείου. Οι μαθηματικές εξισώσεις όπως του Cockcroft-Gault και του Modification of Diet in Renal Disease, οι οποίες βασίζονται στην κρεατινίνη ορού και σε άλλες μετρήσεις, υπερεκτιμούν την GFR σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος και γενικώς είναι δύσχρηστες.

Στη μελέτη της νεφρικής λειτουργίας συνεισφέρουν η γενική εξέταση των ούρων και το υπερηχογράφημα των νεφρών που είναι σημαντικό για τον καθορισμό χρονίας νεφρικής ανατομικής βλάβης ή αποφρακτικού συνδρόμου των ουροφόρων οδών.

Το ΗΝΣ εκδηλώνεται είτε στο πλαίσιο της φυσικής ιστορίας της μη-αντιρροπούμενης κίρρωσης του ήπατος, είτε από τη δράση κάποιου εκλυτικού παράγοντα που μειώνει

Πίνακας 3	Διαγνωστικά Κριτήρια Ηπατονεφρικού Συνδρόμου
1) Κίρρωση και ασκίτης	
2) Κρεατινίνη > 1.5 mg/dL, που δεν διορθώνεται με τουλάχιστον 2 ημέρες διακοπή του ή των διουρητικών και αύξηση του όγκου αίματος με ενδοφλέβια χορήγηση λευκωμάτινης (1 g/kg/ημερησίως; μέχρι 100 g/ημερησίως) για 2 ημέρες	
3) Απουσία καταπληξίας (shock) ή χορήγησης νεφροτοξικών φαρμάκων	
4) Απουσία νεφροπαραεγχυματικής νόσου (το υπερηχογράφημα νεφρών πρέπει να είναι φυσιολογικό και να μην υπάρχει αίμα στα ούρα).	

το δραστικό όγκο αίματος. Έτσι, το ΗΝΣ διακρίνεται κλινικώς σε 2 τύπους. Ο Τύπος 1 (οξύ ΗΝΣ) χαρακτηρίζεται από ταχεία (εντός 2 εβδομάδων) προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας, όπως αυτή εκφράζεται από το διπλασιασμό της κρεατινίνης του ορού σε επίπεδα άνω των 2,5 mg/dl (μέση κρεατινίνη 4 mg/dl και ουρία 180 mg/dl) ή από την ελάττωση κατά 50% της κάθαρσης κρεατινίνης σε επίπεδα κάτω των 20 ml/min. Ο τύπος 1 εκδηλώνεται μετά από κάποιο οξύ επεισόδιο, όπως κιρσορραγία, αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, επεισόδιο αλκοολικής ηπατίτιδας κ.λπ. Ο Τύπος 2 (χρόνιο ΗΝΣ) χαρακτηρίζεται από νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη >2 mg/dl, ουρία >100 mg/dl) που επιδεινώνεται βραδύτερα (>1 μήνα) και αφορά ασθενείς που πάσχουν από ανθεκτικό ασκίτη.

Η διάγνωση του ΗΝΣ βασίζεται στη μείωση της σπειραματικής διήθησης και στην απουσία νεφροπαρεγχυματικής νόσου όπως εκφράζονται κλασικώς από τα διαγνωστικά κριτήρια του International Ascites Club όπως τροποποιήθηκαν το 2007 (Πίνακας 3).

1.4. Διαφορική διάγνωση

Η διαπίστωση αζωθαιμίας σε ασθενή με κίρρωση ήπατος απαιτεί διαφορική διάγνωση από προνεφρικά (μείωση του ενδαγγειακού όγκου, καρδιακή ανεπάρκεια), νεφρικά (σπειραματονεφρίτιδα, οξεία σωληναριακή νέκρωση, διάμεση νεφρίτιδα) και μετανεφρικά (απόφραξη των ουροφόρων οδών) αίτια.

Η προνεφρική αζωθαιμία σε κιρωτικούς ασθενείς οφείλεται κυρίως σε απώλειες υγρών από το πεπτικό σύστημα

(έμετοι, διάρροια, αιμορραγία) ή και στη χρήση διουρητικών. Η ανεξέλεγκτη χρήση διουρητικών σε ασθενείς με κιρρωτικό ασκίτη που δεν έχουν περιφερικά οιδήματα, μπορεί να οδηγήσει σε νεφρική ανεπάρκεια, λόγω μείωσης του ενδοαγγειακού όγκου, αφού ο ασκίτης δεν μπορεί να κινητοποιηθεί από την περιτοναϊκή κοιλότητα ταχύτερα από 700-900 ml/24ωρο. Σους ασθενείς αυτούς είναι πολύ σημαντική η κλινική εφαρμογή της εντολής να χάνει ο ασθενής μέχρι 0,5 Kgr σωματικού βάρους το 24ωρο.

Στη διαφορική διάγνωση της οξείας αζωθαιμίας, στην καθημερινή κλινική πράξη, βοηθούν σημαντικά οι συνθέσις δείκτες των ούρων, αν και μπορεί να υπάρχει μερική αλληλοεπικάλυψη (Πίνακας 4). Στο ΗΝΣ, η σωληναριακή νεφρική λειτουργία είναι επαρκής και αυτό υποδηλώνεται από το υψηλό ειδικό βάρος και την αυξημένη ωσμωτικότητα των ούρων και την ελάχιστη νατριοδιούρηση (<10 meq/24ωρο). Το ίζημα των ούρων είναι φυσιολογικό και δεν υπάρχει σημαντική λευκοματουρία (>500 mg/24ωρο). Οι δείκτες των ούρων δε βοηθούν όταν χορηγούνται διουρητικά. Τιμές της κλασματικής απέκκρισης του νατρίου (fractional sodium excretion- FeNa) <1% συνηγορούν υπέρ της διάγνωσης του ΗΝΣ.

Η κλινική διαφορική διάγνωση του ΗΝΣ από την προνεφρική αζωθαιμία δεν είναι πάντοτε εύκολη, αφού οι δείκτες των ούρων είναι οι ίδιοι (Πίνακας 4). Σε ασθενείς με προνεφρική αζωθαιμία μπορεί να συνυπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις μείωσης του ενδαγγειακού όγκου (ορθοστατική υπόταση) και αυξημένος αιματοκρίτης. Η διαφορική διάγνωση βασίζεται στην ταχεία βελτίωση της

Πίνακας 4	Διαφορική διάγνωση της οξείας αζωθαιμίας σε ασθενή με κίρρωση ήπατος		
	ΗΝΣ	ΠΡΟΝΕΦΡΙΚΗ	ΟΣΝ
Εκλυτικοί παράγοντες	Μπορεί	Απώλεια υγρών (έμετοι, διάρροια), διουρητικά	Σήψη, φάρμακα, σκιαγραφικά, καταπληξία
Νάτριο ούρων (meq/L)	<10	<10	>30
FeNa %	<1	<1	>1,5
RFI	<1	<1	>1
U Cr/S Cr	>30	>30	<30
U/P Ωσμωτικότητα (mosmol/kg H ₂ O)	>1,5	>1,5	1
Ίζημα ούρων	ΚΦ	ΚΦ	Κύλινδροι
Χορήγηση όγκου	«	Καλή	«
ΗΝΣ: ηπατονεφρικό σύνδρομο, ΟΣΝ: οξεία σωληναριακή νέκρωση, FeNa: fractional sodium excretion-κλασματική απέκκριση του νατρίου (%) - (Νάτριο ούρων x κρεατινίνη ορού / νάτριο ορού x κρεατινίνη ούρων) x 100, RFI: renal failure index-δείκτης νεφρικής ανεπάρκειας: Νάτριο ούρων / νάτριο ορού x κρεατινίνη ούρων, U: ούρα, S: ορός, Cr: κρεατινίνη.			

Πίνακας 5

Θεραπεία με βάση την παθογένεια του ηπατονεφρικού συνδρόμου



ΗΝΣ, ηπατονεφρικό σύνδρομο; ΤΙΡΟΣ, transjugular intrahepatic portosystematic shunt, διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση; Leveen, Leveen shunt, περιτοναίο-φλεβικός καθετήρας.

προνεφρικής αζωθαιμίας με την ενδοφλέβια χορήγηση υγρών (λευκωματίνες). Ο προσδιορισμός της Κεντρικής Φλεβικής Πίεσης (ΚΦΠ) ή της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών (λόγω των διαταραχών της πήξης δεν είναι εύκολη η τοποθέτηση του καθετήρα) βοηθούν σημαντικά στη διαφορική διάγνωση της προνεφρικής αζωθαιμίας από το ΗΝΣ. Εάν η ΚΦΠ υπερβεί τα 10 cm H₂O και δε βελτιωθεί η νεφρική λειτουργία, η προνεφρική αζωθαιμία αποκλείεται. Όμως, απαιτείται προσοχή για να αποφευχθεί η λανθασμένη εκτίμηση της ΚΦΠ λόγω της παρουσίας σημαντικής ποσότητας ασκτικού υγρού.

Ασθενείς με κίρρωση ήπατος και ασκίτη μπορεί να εκπληρώσουν νεφρική σωληνιακή νέκρωση λόγω έντονης

αγγειοσυστολής και ισχαιμίας κυρίως σε περιπτώσεις λοίμωξης, αιμορραγίας πεπτικού (π.χ. κίρσορραγία), διάρροιας (συχνή από λήψη λακτουλόζης) ή απωλειών υγρών από το γαστρεντερικό σύστημα ή το ουροποιητικό (χρήση διουρητικών), ή τοξικής δράσεως των ιωδιούχων σκιαγραφικών ή νεφροτοξικών φαρμάκων. Σε σπάνιες περιπτώσεις, σε προχωρημένα στάδια ΗΝΣ, μπορεί να υπάρχει σημαντική νατριοδιούρηση και στη διαφορική διάγνωση από οξεία σωληνιακή νέκρωση μπορεί να βοηθήσει μόνο η διασφαγιτιδική βιοψία του νεφρού.

Η αιματουρία με δύσμορφα ερυθρά αιμοσφαίρια, κυλινδρουρία και λευκωματουρία > 500 mg/ημ αποδίδεται σε σπειραματονεφρίτιδα που μπορεί να συνοδεύει την

αλκοολική ηπατοπάθεια και τις ηπατίτιδες από τους ιούς Β και C. Επίσης, η αιματοουρία μπορεί να οφείλεται σε κακή ηπατική λειτουργία ή σε τραυματισμό εάν έχει τοποθετηθεί ουροκαθετήρας Folley.

Μετανεφρική αζωθαιμία μπορεί να οφείλεται σε ανατομική (λιθίαση, πήγματα, υπερτροφία προστάτου, νέκρωση θηλών) ή λειτουργική απόφραξη των ουροφόρων οδών.

Φάρμακα που μπορεί να επιδεινώσουν τη νεφρική λειτουργία σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος είναι τα μη-στερινοειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), οι αμινογλυκοσίδες, τα διουρητικά και οι ανασταλτές του ενζύμου μετατροπής της αγγιοτενσίνης I.

1.5. Πρόγνωση

Η ανάπτυξη ΗΝΣ σε ασθενή με ηπατική ανεπάρκεια έχει τη χειρότερη πρόγνωση από κάθε άλλη επιπλοκή της κίρρωσης (συνήθης επιβίωση περίπου 50% στον 1 μήνα και 20% στους 6 μήνες, μέση επιβίωση 1,7 εβδομάδες). Οι ασθενείς καταλήγουν συνήθως από επιπλοκή της ηπατικής ανεπάρκειας και της πυλαίας υπέρτασης (αιμορραγία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια) και όχι από ουραιμικό κώμα ή άλλη επιπλοκή της νεφρικής ανεπάρκειας. Η πρόγνωση είναι καλύτερη στο χρόνιο ΗΝΣ (τύπου 2) (διάμεση επιβίωση 1 μήνας στο 1 και 6 μήνες στο II) οπότε και το σύνθετο κλινικό πρόβλημα είναι η θεραπευτική αντιμετώπιση του ανθεκτικού ασκίτη.

1.6. Θεραπεία

Η αυτόματη υποχώρηση του ΗΝΣ αποδίδεται σε βελτίωση (αυτόματη ή κατόπιν θεραπευτικής παρέμβασης με διακοπή της αιθυλικής αλκοόλης ή με αντιικά φάρμακα) της ηπατικής λειτουργίας. Για την αντιμετώπιση του ΗΝΣ-1 έχουν προταθεί διάφορες θεραπείες με βάση την παθογένεια του ΗΝΣ (Πίνακας 5). Στον ανθεκτικό ασκίτη και το ΗΝΣ-2, δεν υπάρχει φαρμακευτική θεραπεία. Η χρήση καλιοσυντηρητικών διουρητικών (σπειρονολακτόνη) αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου υπερκαλιαιμίας, ενώ τα διουρητικά της αγγύλης (φρουσεμίνη) δεν είναι δραστικά.

Η σύγχρονη θεραπεία του ΗΝΣ-1 γίνεται με χορήγηση αγγειοσυσπαστικού φαρμάκου (παράγωγο της πιπρεσίνης - τερλιπρεσσίνη ή α-αδρενεργικός αγωνιστής - μιτοντρίνη, με σκοπό την περιφερική αγγειοσυσπασση με ή χωρίς οκτρεοτίδιο) σε συνδυασμό με λευκωματίνη (με σκοπό την αύξηση του δραστικού όγκου αίματος), για τουλάχιστον 15 ημέρες. Το οκτρεοτίδιο (ανάλογο της

σωματοστατίνης) παρουσιάζει ανασταλτική δράση στην έκκριση και δράση του γλυκαγόνου και άλλων εντερικών αγγειοδιασταλτικών πεπτιδίων, προκαλώντας εκλεκτική σπλαχνική αγγειοσυστολή.

Η χορήγηση νογρεπινεφρίνης με λευκωματίνη απεδείχθη το ίδιο αποτελεσματική με την τερλιπρεσσίνη και λευκωματίνη. Η χρήση αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων δεν αυξάνει τη συνολική επιβίωση, αλλά όσοι ανταποκρίνονται σε αυτά ζουν περισσότερο από όσους δεν ανταποκρίνονται. Σε υποτροπή μετά τη διακοπή της αγγειοσυσπαστικής θεραπείας, τα φάρμακα επαναχορηγούνται. Συνηθέστερα χορηγείται τερλιπρεσσίνη (0,5-2 mg ενδοφλεβίως μέχρι 6 φορές ημερησίως με λευκωματίνη, 60 γρ. για 15 ημέρες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αφορούν το καρδιαγγειακό σύστημα (ισχαιμία μυοκαρδίου ή μέσηντερίων αγγείων, παροδική υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, συστηματική υπερφόρτωση, αρρυθμίες, αναπνευστική δυσχέρεια, αναπνευστική οξέωση, κολλική μαρμαρυγή, δικτυωτή πελίωση).

Η τοποθέτηση διασφαγιτιδικής ενδοηπατικής πυλαίο-συστηματικής αναστόμωσης (transjugular intrahepatic portosystemic shunt-TIPS) μειώνει την πυλαία υπέρταση, την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης-αλδοστερόνης και τα επίπεδα της ενδοθηλίνης, αυξάνοντας ταυτόχρονα το δραστικό όγκο αίματος και την κλασματική απέκκριση του νατρίου. Η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των TIPS, που περιορίζει τη χρήση τους, είναι η πρόκληση/επιδείνωση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Η αιμοκάθαρση είναι βραχυπρόθεσμα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση του ΗΝΣ, σε όσους δεν ανταποκρίνονται στα αγγειοσυσπαστικά ή παρουσιάζουν οξείες επιπλοκές (οξέωση, υπερκαλιαιμία, πνευμονική συμφόρηση). Παρουσιάζει πολλές επιπλοκές όπως υπόταση, αιμορραγία πεπτικού, διαταραχές της πήξης ή και λοιμώξεις. Προτιμάται η συνεχής αρτηριο-φλεβική ή φλεβο-φλεβική αιμοδιύληση που δεν προκαλούν σημαντικές αιμοδυναμικές μεταβολές.

Η μεταμόσχευση ήπατος είναι η ιδανική θεραπεία του ΗΝΣ, αφού η νεφρική λειτουργία αναμένεται να αποκατασταθεί εξ ολοκλήρου ή κατά το μεγαλύτερο ποσοστό της. Η διούρηση αυξάνει τις πρώτες ημέρες μετά τη μεταμόσχευση, ενώ η κρεατινίνη του ορού μειώνεται από την πρώτη εβδομάδα με αποκατάσταση των φυσιολογικών τιμών εντός 4 εβδομάδων. Οι ασθενείς με ΗΝΣ

εκδηλώνουν περισσότερες επιπλοκές, παραμένουν στη Μονάδα Εντατικής και στο νοσοκομείο για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και παρουσιάζουν μεγαλύτερη θνητότητα. Συνιστάται η μεταμόσχευση να γίνεται πριν από την εκδήλωση ΗΝΣ.

Το προγνωστικό σύστημα MELD (Model for End-Stage Liver Disease) -που βασίζεται στη χολερυθρίνη, στο χρόνο προθρομβίνης (international normalized ratio), και στην κρεατινίνη- ($9.6 \ln(\text{creatinine}) + 11.2 \ln(\text{INR}) + 3.8 \ln(\text{bili}) + 6.4$) χρησιμοποιείται για τη διάθεση μοσχεύματος στους ευρισκόμενους στη λίστα κίρρωτικούς ασθενείς, προβλέποντας με σχετική ακρίβεια την επιβίωση χωρίς τη μεταμόσχευση. Συνιστάται εκτίμηση για μεταμόσχευση σε ασθενείς με στάδιο Child-Pugh B (>7

βαθμοί) ή MELD >15.

1.7. Πρόληψη

Η πρόληψη των προδιαθεσικών παραγόντων του ΗΝΣ είναι πολύ σημαντική. Το ΗΝΣ προλαμβάνεται με την αντιμετώπιση της υποογκαιμίας (αιμορραγία πεπτικού, διουρητικά κ.λπ.) και τη χορήγηση αντιβιοτικών για πρόληψη ή αντιμετώπιση των λοιμώξεων. Η χορήγηση πεντοξυφυλλίνης (χάπια Tarantal 400 mg, 3 φορές ημερησίως) σε ασθενείς με βαρεία αλκοολική ηπατίτιδα προλαμβάνει την εκδήλωση ΗΝΣ. Σε ασθενείς με σήψη, οι χαμηλές δόσεις κορτικοειδών (50-100 mg υδροκορτιζόνης κάθε 6-8 ώρες) μπορεί να βοηθήσουν, αντιμετωπίζοντας τη συνυπάρχουσα υποκλινική φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια.

Abstract

Dourakis SP. Liver and kidney. Iatrika Analekta, 2015; 3: 1340-1347

In recent years, substantial progress has been made toward understanding the pathogenesis and natural history of renal failure in cirrhosis. Moreover, newly identified clinical interventions may assist in the prevention and management of this complication. In advanced stages of cirrhosis, systemic vascular resistance is markedly reduced, and additional increases in cardiac output cannot compensate, leading to under filling of the arterial circulation. Moreover, there is evidence that cardiac output decreases as cirrhosis progresses. Hepatorenal syndrome is a frequent cause of renal failure in cirrhosis and is characterized by functional renal vasoconstriction that leads to a severe reduction in glomerular filtration rate with minimal renal histological abnormalities. Since specific diagnostic tests are lacking, several diagnostic criteria are used. Bacterial infections (particularly spontaneous bacterial peritonitis caused by Gram-negative bacteria due to bacterial translocation) often precipitate renal failure. In some patients the hepatorenal syndrome may be reversible after the infection has resolved, but in others, it may persist or even progress rapidly despite resolution of the infection. The hepatorenal syndrome can be classified into two types, each having different clinical and prognostic characteristics. Type 1 is characterized by a doubling of the serum creatinine concentration (above 2.5 mg per deciliter) in less than 2 weeks; type 2 follows a stable, less progressive course than does type 1. The clinical course of patients with type 2 hepatorenal syndrome is mainly characterized by refractory ascites. Vasopressin analogues (e.g., terlipressin) in conjunction with albumin are effective in approximately 40 to 50% of patients with the Type 1 hepatorenal syndrome and should be considered as initial therapy. Other vasoconstrictors, including alpha-adrenergic agonists such as norepinephrine and midodrine (plus minus octreotide) in conjunction with albumin, appear to be effective.

Βιβλιογραφία

1. Angeli P, Ginns P, Wong F, et al. *Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: Revised consensus recommendations of the International Club of Ascites*. J Hepatol 2015; 62:968-974.
2. Belcher JM, Grac̃a-Tsao G, Sanyal AJ, et al. *Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis*. Hepatology 2013; 57:753-762.
3. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, et al. *Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury*. Hepatology 2014; 60:622-632.
4. Dourakis SP. *Review current views of the hepatorenal syndrome*. Archives of Hellenic Medicine 2011; 28:325-335.
5. Dundar H Z, Y Imazlar T. *Management of hepatorenal syndrome*. World J Nephrol 2015; 4: 277-286.
6. *European Association for the Study of the Liver. Clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. J Hepatol 2010; 53:397-417.
7. Fagundes C, Barreto R, Guevara M, et al. *Modified acute kidney injury classification for diagnosis and risk stratification of impairment of kidney function in cirrhosis*. J Hepatol 2013; 59:474-481.
8. Ginns P, Schrier RW. *Renal Failure in Cirrhosis*. N Engl J Med 2009; 361:1.279-1.290.
9. Israelsen ME, Gluud LL, Krag A. *Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis*. J Gastroenterol Hepatol 2015; 30:236-243.
10. Low G, Alexander GJM, Lomas DJ. *Hepatorenal Syndrome: Aetiology, Diagnosis, and Treatment*. Gastroenterol Res Pract. 2015; 207012. doi: 10.1155/2015/207012
11. Piano S, Rosi S, Maresio G, et al. *Evaluation of the acute kidney injury network criteria in hospitalized patients with cirrhosis and ascites*. J Hepatol 2013; 59:482-489.
12. Rognant N. *Acute kidney injury in patients with chronic liver disease*. World J Hepatol 2015; 7:993-1.000.
13. Runyon BA, AASLD. *Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis: update 2012*. Hepatology 2013; 57:1.651-1.653.
14. Tsien CD, Rabie R, Wong F. *Acute kidney injury in decompensated cirrhosis*. Gut 2013; 62:131-137.
15. Wong F, Murray P. *Kidney damage biomarkers: novel tools for the diagnostic assessment of acute kidney injury in cirrhosis*. Hepatology 2014; 60:455-457.

Μεταμόσχευση ήπατος στην Ελλάδα

Ευάγγελος Χολόγκιτας
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας ΑΠΘ
chologitas@yahoo.gr

Ενδείξεις διενέργειας μεταμόσχευσης ήπατος

Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη θεραπευτική προ-σέγγιση εκλογής σε ασθενείς με: α) κεραυνοβόλο ηπατί-τιδα, όταν η βλάβη του ήπατος θεωρείται μη αναστρέψιμη ανεξάρτητα από το υποκείμενο αίτιο, β) μη αντιρροπού-μενη κίρρωση με επιπλοκές όπως κίρρορα, ασκίτικη συλλογή και εγκεφαλοπάθεια, γ) ανάπτυξη ηπατοκυτταρι-κού καρκίνου (ΗΚΚ) σε έδαφος πυλαίας υπέρτασης και ε-φόσον πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια, ε) μεταβολικά νοσήματα η αιτιολογία των οποίων σχετίζεται με το ήπαρ και αναμένεται να διορθωθούν με τη μεταμόσχευση ήπα-τος, και στ) συμπτώματα που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής (π.χ. έντονος κνησμός σε ασθενείς με PBC).

Το πρώτο σημαντικό βήμα είναι η παραπομπή του ασθε-νούς σε κέντρο μεταμόσχευσης την κατάλληλη χρονική στιγμή, προκειμένου να εκτιμηθούν σειρά παραγόντων που χρήζουν ειδικής αξιολόγησης. Η εκτίμηση της βα-ρύτητας της ηπατικής νόσου γίνεται πια με βάση αντι-κειμενικά κριτήρια. Έτσι, πρώτα στις ΗΠΑ και αργότερα σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες έχει καθιερωθεί το MELD σκορ ως βάση αξιολόγησης και ιεράρχησης στη λίστα για μεταμόσχευση ήπατος. Το MELD σκορ υπολογίζεται με βάση τρεις εργαστηριακές παραμέτρους (χολερυθρίνη, κρεατινίνη INR) και, παρά τα επιμέρους μειονεκτήματα, η μέχρι τώρα αξιολόγησή του κρίνεται ως θετική.

Παρακολούθηση και επιλογή με βάση το υποκείμενο αίτιο κατά τη διάρκεια αναμονής για μεταμόσχευση ήπατος

Ασθενείς με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα

Η χρόνια HCV μη αντιρροπούμενη κίρρωση αποτελεί τη συχνότερη αιτία μεταμόσχευσης ήπατος στις ανεπτυγμέ-νες χώρες. Δυστυχώς, η HCV λοίμωξη υποτροπιάζει μετά τη μεταμόσχευση. Όμως με την έλευση των νέων αντιϊικών φαρμάκων, οι ασθενείς μπορούν να πετύχουν σε πολύ υψηλά ποσοστά εκρίζωση ή αρνητικοποίηση του HCV RNA χωρίς σημαντικές παρενέργειες, με αποτέλεσμα τη δραματική μείωση της πιθανότητας επαναμόλυνσης του ηπατικού μοσχεύματος.

Οι ασθενείς που βρίσκονται στη λίστα για μεταμόσχευ-ση λόγω HBV κίρρωσης πρέπει να θεραπεύονται με την χο-ρήγηση αντιϊικών φαρμάκων, με στόχο την αρνητικοποίηση του HBV DNA και τη μείωση της πιθανότητας υποτροπής της νόσου μετά τη μεταμόσχευση. Τα νουκλεοσι(τι)δικά α-νάλογα (εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη) αποτελούν τα φάρμακα εκλογής σε τέτοιους ασθενείς, με τα οποία η ηπατική λει-τουργία μπορεί να βελτιωθεί σε σημαντικό βαθμό που να μη χρειαστεί ποτέ η μεταμόσχευση ήπατος.

Ασθενείς με χρόνια αλκοολική ηπατοπάθεια

Η αλκοολική κίρρωση αποτελεί συχνό αίτιο μεταμόσχευ-σης ήπατος, ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες. Οι ασθε-νείς με αλκοολική κίρρωση θα πρέπει να έχουν σταματήσει την κατανάλωση αλκοόλ τουλάχιστον 6 μήνες πριν τεθούν στη λίστα για μεταμόσχευση. Όσον αφορά τους ασθενείς με αλκοολική ηπατίτιδα, δεν υπάρχουν μέχρι τώρα αρκετά βιβλιογραφικά δεδομένα. Η συντριπτική πλειοψηφία των μεταμοσχευτικών κέντρων θεωρεί την αλκοολική ηπατί-δα αντένδειξη διενέργειας μεταμόσχευσης. Η τελευταία θα μπορούσε ίσως να αποτελέσει την θεραπευτική προ-σέγγιση εκλογής σε ασθενείς με σοβαρή αλκοολική ηπα-τίτιδα που δεν ανταποκρίνεται στη φαρμακευτική αγωγή.

Ασθενείς με κρυψιγενή κίρρωση

Οι ασθενείς με κρυψιγενή κίρρωση αντιπροσωπεύουν μια ετερογενή ομάδα ασθενών, όπου η βλάβη του ήπατος έχει προκληθεί από κάποιο αίτιο που έδρασε τα προη-γούμενα χρόνια, όπως αυτοάνοση ηπατίτιδα, φάρμακα ή συνηθέστερα στις ανεπτυγμένες χώρες, μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Πράγματι, οι ασθενείς με κρυψιγενή κίρρωση έχουν υψηλή επίπτωση σακχαρώδους διαβήτη, παχυσαρκίας και υπερλιπιδαιμίας για τα οποία θα πρέπει να γίνεται ενδελεχής προεγχειρητικός έλεγχος.

Ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα και χολοστατικά σύνδρομα

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα συνήθως ανταποκρίνεται στην ανοσοκατασταλτική αγωγή, όμως ένα μικρό ποσοστό ο-

δηγείται σε πυλαία υπέρταση και τελικού σταδίου ηπατική νόσο παρά τη θεραπεία, με αποτέλεσμα η μεταμόσχευση να αποτελεί τη μοναδική θεραπευτική επιλογή.

Η PBC και η PSC αποτελούν τα συχνότερα χολοστατικά νοσήματα στους ενήλικες. Η χορήγηση αρκτοδεοξυχολικού οξέος πιθανόν να μπορεί να επιβραδύνει την εξέλιξη της PBC. Οι ασθενείς με PSC υποβάλλονται σε μεταμόσχευση ήπατος είτε λόγω επιπλοκών της κίρρωσης ή συνθηέστερα λόγω ανάπτυξης στενώσεων στο χοληφόρο δέντρο, έντονου κνησμού που δεν υποχωρεί με φαρμακευτική αγωγή ή υποτροπιάζόντων επεισοδίων χολλαγγειίτιδας. Όλοι οι ασθενείς με PSC πρέπει να υποβάλλονται σε κολονοσκόπηση ανεξαρτήτως συμπτωμάτων για την ύπαρξη ιδιοπαθούς φλεγμονώδους νόσου του εντέρου αλλά και να παρακολουθούνται στενά για την τυχόν ανάπτυξη χολαγγειοκαρκινώματος.

Ασθενείς με ΗΚΚ

Η μεταμόσχευση ήπατος λόγω ΗΚΚ ενδείκνυται σε ασθενείς με κίρρωση και περιορισμένη κακοήθεια, όπως αυτή ορίζεται με βάση τα κριτήρια του Μιλάνου (μονήρης όζος ως 5 cm ή μέχρι 3 ως 3 cm ο καθένας), χωρίς στοιχεία διήθησης μεγάλων αγγείων ή εξωηπατικές μεταστάσεις. Η εφαρμογή θεραπευτικής παρέμβασης κατά τη διάρκεια αναμονής για μεταμόσχευση (π.χ. χημειοεμβολισμός) κρίνεται απαραίτητος όταν ο χρόνος αναμονής για μεταμόσχευση είναι μεγαλύτερος των 6 μηνών).

Ασθενείς με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα

Υπολογίζεται ότι η κεραυνοβόλος ηπατίτιδα αποτελεί το 5% των μεταμοσχεύσεων ήπατος. Το συχνότερο αίτιο στις δυτικές χώρες είναι η λήψη παρακεταμόλης. Παρόμοιο κλινικό σύνδρομο μπορεί να εκδηλωθεί και με νοσήματα όπως η νόσος Wilson και η αυτοάνοση ηπατίτιδα, όπου προηγείται μια χρόνια «σιωπηρή» κλινικά περίοδος. Μεγάλη σημασία έχει η έγκαιρη αναγνώριση και παραπομπή σε κέντρο μεταμόσχευσης για περαιτέρω αξιολόγηση,

όπου μόλις αποφασιστεί η μεταμόσχευση, ο ασθενής τίθεται στην κορυφή της λίστας αναμονής. Τα κριτήρια του King's παραμένουν το βασικό εργαλείο καθορισμού για την ανάγκη μεταμόσχευσης, παρά τους περιορισμούς και τα μειονεκτήματα. Άλλα μοντέλα πρόγνωσης όπως το APACHE II/III και το SOFA χρήζουν περαιτέρω αξιολόγησης. Δυστυχώς, πολλοί ασθενείς καταλήγουν κατά την αναμονή ή τελικά μεταμοσχεύονται έχοντας αναπτύξει σειρά επιπλοκών που επιβαρύνουν την τελική έκβαση.

Μεταμόσχευση ήπατος στην ελληνική πραγματικότητα

Η διενέργεια μεταμοσχεύσεων ήπατος στην Ελλάδα διέπεται από τους ίδιους κανόνες που ήδη αναφέρθηκαν στις προηγούμενες παραγράφους. Με ανάλυση των δεδομένων του μεταμοσχευτικού κέντρου στο ΓΝΘ «Ιπποκράτειο» κατά την περίοδο 2011-2014, συνολικά 290 ασθενείς εντάχθηκαν στη λίστα μεταμόσχευσης με MELD σκορ κατά την ένταξη 17 (διακύμανση 7-39). Το MELD σκορ ήταν 18,5 στους ασθενείς χωρίς ΗΚΚ και 14 σε εκείνους με ΗΚΚ. Όπως αναμενόταν, το 74% των ασθενών εντάχθηκε λόγω μη αντιρροπούμενης κίρρωσης, 21% λόγω ΗΚΚ και 5% λόγω κεραυνοβόλου ηπατίτιδας. Αναλύοντας τα δεδομένα με βάση το υποκείμενο αίτιο της ηπατοπάθειας, το 42% των ασθενών είχε ιογενή ηπατίτιδα (24% HBV και 18% HCV), 25% αλκοολική ηπατοπάθεια, NASH 17% και λοιπά αίτια 16%. Κατά την ίδια χρονική περίοδο 52 (18%) ασθενείς κατέληξαν πριν προλάβουν να μεταμοσχευτούν, ενώ πραγματοποιήθηκαν 112 μεταμοσχεύσεις με MELD σκορ κατά τη μεταμόσχευση 18 (διακύμανση 9-40 - 71% μη αντιρροπούμενη κίρρωση, 27% ΗΚΚ, 2% κεραυνοβόλος ηπατίτιδα). Με βάση το υποκείμενο αίτιο: 30% λόγω HBV, 18% HCV, 18% ALD, 13% PBC/PSC. Σοβαρό μειονέκτημα παραμένει η σημαντική έλλειψη ηπατικών μοσχευμάτων, για την οποία χρειάζεται να γίνουν εντονότερες και πιο συντονισμένες προσπάθειες.

Abstract

Cholongitas E. Liver transplantation in Greece. Iatrika Analekta 2015; 3: 1348-1350

Policies for organ allocation can be based on medical urgency, utility or transplant benefit. In the urgency policy, patients with worse outcomes on the waiting list are given higher priority for transplantation [based on the Model for End-stage Liver Disease (MELD)]. The MELD score has statistical validation and uses objective and widely available laboratory tests. Evaluation for LT should be considered in a patient with a) cirrhosis and complications, such as ascites, hepatic encephalopathy, or variceal hemorrhage, b) development of hepatocellular carcinoma in the presence of portal hypertension, and c) acute liver failure. In Greece, although during the last years several improvements have been achieved in the management of patients before and after liver transplantation, more effort is needed to overcome the shortage of liver grafts, which remains one of the lowest amongst European countries.

Βιβλιογραφία

1. Martin P, Di Martini A, Feng S, et al. *AASLD Practice Guidelines: Evaluation for Liver Transplantation in Adults: 2013 Practice Guideline by the AASLD and the American Society of Transplantation*. Hepatology 2014; 59: 1.444-1.465.
2. Cholongitas E, Germani G, Burroughs AK. *Prioritization for liver transplantation*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010; 7: 659-668.
3. Abbasoglu O. *Liver transplantation: Yesterday, today and tomorrow*. World J Gastroenterol 2008; 14: 3.117-3.122.
4. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, et al. *A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation*. Liver Transpl. 2006; 12: 1.049-1.061.
5. Cholongitas E, Papatheodoridis GV. *Review of the pharmacological management of hepatitis B viral infection before and after liver transplantation*. World J Gastroenterol. 2013; 19: 9.189-9.197.
6. Mathurin P. *Alcoholic Hepatitis an Indication for Transplantation? Current Management and Outcomes*. Liver Transplantation 2005;11:S21-S24.
7. Lee J, Belanger A, Doucette, JT, et al. *Transplantation trends in primary biliary cirrhosis*. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5:1.313.
8. Mottershead M, Neuberger J. *Transplantation in autoimmune liver diseases*. World J Gastroenterol. 2008; 14: 3.388-3.395.
9. Mullhaupt B, Dimitroulis D, Gerlach JT, et al. *Hot topics in liver transplantation: Organ allocation - extended criteria donor - living donor liver transplantation*. Journal of Hepatology 2008; 48:S58-S67.
10. Herrero IJ, Sangro B, Pardo F. *Liver Transplantation in Patients with Hepatocellular Carcinoma Across Milan Criteria*. Liver Transpl 2008; 14:272-278.
11. Renner E. *How to decide when to list a patient with acute liver failure for liver transplantation? Clichy or King's College criteria or something else?* Journal of Hepatology 2007; 46: 553-582.
12. Liou I, Larson A. *Role of Liver Transplantation in Acute Liver Failure*. Semin Liver Disease 2008; 28:201-209.
13. Cholongitas E, Betrosian A, Leandro G, et al. *King's criteria, lactate, APACHE II and SOFA scores in the prognosis of acetaminophen-induced acute liver failure*. Hepatology 2006; 43: 881

Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα: διαγνωστικά και θεραπευτικά ερωτήματα

Δημήτριος Τσαντούλας

Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Επ. Διευθυντής Ηπατολογικού Τμήματος ΥΓΕΙΑ

dtsantoulas@hygeia.gr

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ) είναι μία χρόνια χολοστατική ηπατοπάθεια, που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και ίνωση των ενδοηπατικών και εξωηπατικών χοληφόρων πόρων. Είναι άγνωστης αιτιολογίας, αλλά κατατάσσεται στα αυτοάνοσα ηπατικά νοσήματα, μαζί με την αυτοάνοση ηπατίτιδα και την πρωτοπαθή χολική κίρρωση, αφού είναι φανερό ότι αυτοανοσολογικοί μηχανισμοί εμπλέκονται στην παθογένεια και την εξέλιξή της.

Διάγνωση

Ο κλασικός ασθενής με ΠΣΧ είναι συνήθως αρσενικού φύλου, μέσης ηλικίας 40 ετών, με κνησμό, κόπωση, ίσως ίκτερο, βιοχημικά ευρήματα χολόστασης (αυξημένη γ-GT, αλκαλική φωσφατάση), μικρή αύξηση τρανσαμινασών, συχνά με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, ενώ στο 50% των ασθενών δεν υπάρχουν αντικειμενικά ευρήματα (ηπατομεγαλία, σπληνομεγαλία). Τα διαγνωστικά κριτήρια της ΠΣΧ περιλαμβάνουν στενώσεις-διατάσεις των εξωηπατικών μεγάλων χοληφόρων πόρων ή και περιχολαγγειίτιδα μικρών ενδοηπατικών χοληφόρων.

Η MRCP αποτελεί εξέταση εκλογής για τη διαπίστωση της βλάβης των εξωηπατικών χοληφόρων (ευαισθησία 86%, ειδικότητα 94%), ενώ για νόσο αρχικού σταδίου η ERCP έχει σημαντική αξία, με επιπλέον πλεονέκτημα τη δυνατότητα λήψης κυτταρολογικής εξέτασης, αλλά και με μικρή πιθανότητα επιπλοκών (π.χ. οξεία παγκρεατίτιδα).

Σε σοβαρή υποψία της νόσου, αλλά με φυσιολογική απεικόνιση των χοληφόρων, η διάγνωση απαιτεί διενέργεια βιοψίας ήπατος με βελόνη, που αναδεικνύει την παρουσία περιχολαγγειίτιδας των μικρών χοληφόρων, που μόνη -χωρίς βλάβη των μεγάλων χοληφόρων- συνιστά ποσοστό 10% της νόσου.

Η αναζήτηση αυτοαντισωμάτων στην ΠΣΧ οδηγεί στην παρουσία pANKA σε ποσοστό 26%-94%, ANA 8%-77% και SMA 0%-83%, η αναζήτηση όμως αυτοαντισωμάτων δεν είναι απαραίτητη για επιβεβαίωση της διάγνωσης.

Ιδιαίτερη σημασία στη διάγνωση της ΠΣΧ έχει ο αποκλεισμός αιτίων δευτεροπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας,

που περιλαμβάνουν λιθίαση χοληδόχου πόρου, χολαγγειοκαρκίνωμα, χειρουργικό τραυματισμό χοληφόρων, υποτροπιάζουσα βακτηριακή χολαγγειίτιδα, υποτροπιάζουσα παγκρεατίτιδα, ισχαιμική χολαγγειίτιδα, ηωσινοφιλική χολαγγειίτιδα, διενέργεια ενδοαρτηριακής χημειοθεραπείας, IgG4-θετική χολαγγειίτιδα.

Ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της ΠΣΧ αποτελεί η πολύ συχνή συνύπαρξη με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, σε ποσοστό 60%-80%, κυρίως ελκώδους κολίτιδας, που χαρακτηρίζεται από υπεροχή του δεξιού κόλου, μη προσβολή του ορθού, ήπια συνήθως διαδρομή, αλλά με αυξημένο κίνδυνο νεοπλασίας.

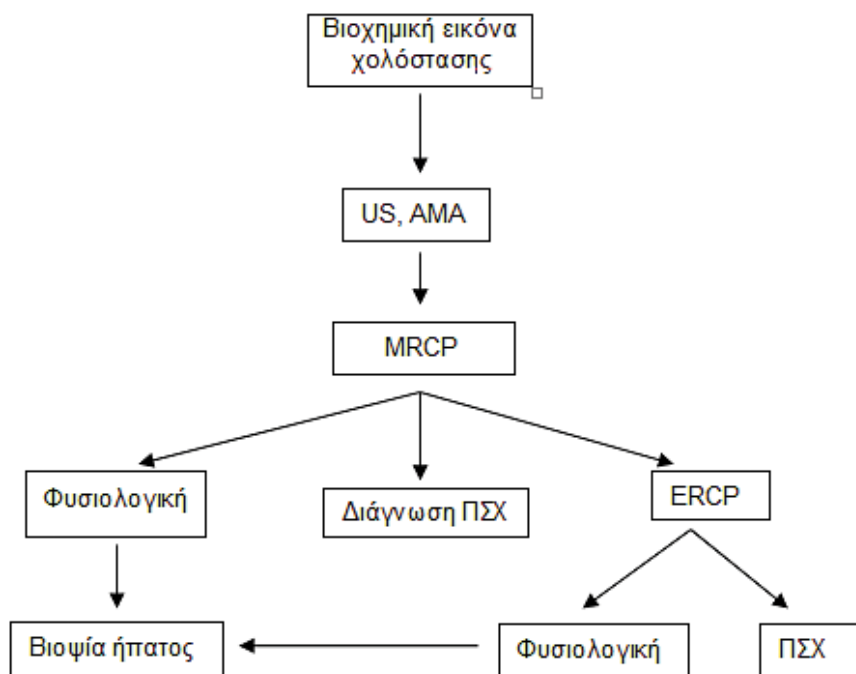
Για το λόγο αυτό, οι νέοι ασθενείς με ΠΣΧ πρέπει να υποβάλλονται σε ολική κολονοσκόπηση, ενώ οι πάσχοντες ήδη από φλεγμονώδη νόσο του εντέρου να κάνουν κολονοσκόπηση κάθε 1-2 χρόνια.

Εξέλιξη και επιπλοκές

Η υπολογιζόμενη 10ετής επιβίωση ασθενών με ΠΣΧ είναι περίπου 65%, σύμφωνα με πληθυσμιακές μελέτες, αλλά οπωσδήποτε υπάρχει μεγάλη ατομική ποικιλία, χωρίς να έχει αναπτυχθεί κάποιο αξιόπιστο προγνωστικό μοντέλο.

Η ανάπτυξη κίρρωσης είναι η συχνότερη εξέλιξη, ενώ οι ασθενείς με ΠΣΧ βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για ανάπτυξη χολαγγειοκαρκινώματος, με 10ετή συχνότητα 7%-9%, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες. Ιδιαίτερα δύσκολη και σημαντική είναι η διάκριση μιας καλοήθους κύριας στένωσης από χολαγγειοκαρκίνωμα σε ένα ασθενή με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα. Σε ύποπτες για παρουσία χολαγγειοκαρκινώματος περιπτώσεις, αρκετή διαγνωστική βοήθεια προσφέρει η μέτρηση του CA 19-9, που σε τιμές μεγαλύτερες του 130 U/ml έχει ευαισθησία 79% και ειδικότητα 98%. Η αποκάλυψη μάζας με χαρακτηριστικά απεικονιστικά στοιχεία κακοήθους εξεργασίας έχει πρακτικά ευαισθησία και ειδικότητα 100% για τη διάγνωση χολαγγειοκαρκινώματος, αλλά τέτοιες αλλοιώσεις είναι ασυνήθεις σε αρχικού σταδίου νόσο, ενώ αξιόλογη διαγνωστική βοήθεια προσφέρουν η ERCP και

Αλγόριθμος για τη διάγνωση ΠΣΧ



η κυτταρολογική εξέταση, που έχει περιορισμένη ευαισθησία (18%-40%), αλλά εξαιρετική ειδικότητα (πρακτικά 100%). Τελευταία, το test FISH (Fluorescent In Situ Hybridization) του κυτταρολογικού υλικού, αυξάνει την ευαισθησία στο 73%.

Η μεταβολική οστική νόσος (οστεοπενία, οστεοπόρωση) είναι συχνή στην πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα και απαιτείται μέτρηση της οστικής πυκνότητας κατά τη διάγνωση και στη συνέχεια κάθε 2-3 χρόνια. Υπάρχει ακόμη ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών (Α, D, Ε, Κ), ενώ σε ποσοστό 5% αναπτύσσεται καρκίνος χοληδόχου κύστεως ή ηπατοκυτταρικός καρκίνος όταν υπάρχει κίρρωση ήπατος.

Σύνδρομο επικάλυψης πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας-αυτοάνοσης ηπατίτιδας

Το σύνδρομο επικάλυψης πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας-αυτοάνοσης ηπατίτιδας έχει περιγραφεί κυρίως σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες και χαρακτηρίζεται από τα κλινικά, βιοχημικά και ιστολογικά στοιχεία αυτοάνοσης ηπατίτιδας (ΑΗ) σε συνδυασμό με χολαγγειογραφικά ευρήματα παρόμοια με αυτά της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας. Η συχνότητα του συνδρόμου ποικίλλει από 7% έως 14% των περιπτώσεων ΠΣΧ,

ενώ στα παιδιά αναφέρεται συχνότητα μέχρι 50%.

Σύνδρομο επικάλυψης ΠΣΧ-ΠΧΚ είναι σπάνιο. Η διάγνωση συνδρόμου επικάλυψης είναι γενικά ευκολότερη όταν τα επιπλέον στοιχεία προκύπτουν στην πορεία του χρόνου μετά την αρχική διάγνωση του κλασικού αυτοάνοσου ηπατικού νοσήματος. Έτσι, υποψία συνδρόμου επικάλυψης ΑΗ σε ασθενείς με ΠΣΧ δημιουργείται σε παρουσία αυξημένων τρανσαμινασών στο διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, IgG μεγαλύτερης του διπλάσιου της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, θετικών ANA ή ASMA και μέτριας ή σοβαρής πυλαίας ή περιπυλαίας φλεγμονής.

Από την άλλη πλευρά, υποψία συνδρόμου επικάλυψης με ΠΣΧ σε ασθενείς με ΑΗ πιθανολογείται όταν σ' αυτούς τους ασθενείς εμφανίζεται κνησμός, χολόσταση, παθολογική χολαγγειογραφία, ιστολογικές βλάβες χοληφόρων, όχι καλή απάντηση στα κορτικοστεροειδή ή ελκώδης κολίτιδα.

Ένα σύνδρομο επικάλυψης δε θεωρείται σήμερα ξεχωριστή νοσολογική οντότητα, παραμένουμε στην αρχική διάγνωση του αυτοάνοσου νοσήματος, χρειάζεται όμως τροποποίηση της θεραπείας.

Θεραπεία

Στην αντιμετώπιση της ΠΣΧ, από την Ευρωπαϊκή Εταιρεία

για τα Νοσήματα του Ήπατος (EASL) προτείνεται το ουρσοδεοξυχολικό οξύ (UDCA) σε δόση 13-15 mg/kg/24ωρο και ενδοσκοπικές επεμβάσεις στα χοληφόρα σε παρουσία σημαντικών στενώσεων, ενώ από την Αμερικανική Εταιρεία (AASLD) μόνο ενδοσκοπικές επεμβάσεις.

Οι συστάσεις των EASL και AASLD για τη θεραπεία του συνδρόμου επικάλυψης ΠΣΧ-ΑΗ είναι η προσθήκη κορτικοστεροειδών ή άλλων ανοσοκατασταλτικών. Η πρόγνωση αυτών των ασθενών είναι καλύτερη από αυτών με κλασική ΠΣΧ, αλλά χειρότερη από εκείνων με ΑΗ μόνο. Στα παιδιά, η θεραπευτική απόκριση είναι καλύτερη, παρόμοια με αυτήν στην ΑΗ.

Η μεταβολική οστική νόσος στην ΠΣΧ αντιμετωπίζεται

σε ασθενείς με οστεοπενία με χορήγηση ασβεστίου 1-1,5 gr και βιταμίνης D 1000 iu την ημέρα, ενώ σε παρουσία οστεοπόρωσης προστίθενται διφωσφονικά.

Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα βακτηριακή χολαγγειίτιδα συνιστάται προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών επί μακρόν.

Μεταμόσχευση ήπατος προτείνεται σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, ηπατοκυτταρικό καρκίνο ή δυσπλασία των χοληφόρων. Ειδικά κριτήρια αποτελούν η παρουσία συνεχούς κνησμού ή κόπωσης ή σοβαρής υποτροπιάζουσας βακτηριακής χολαγγειίτιδας. Η επιβίωση 1 έτους είναι μεγαλύτερη του 90% και 10 ετών άνω του 80%.

Abstract

Tsantoulas D. Primary sclerosing cholangitis. Iatrika Analekta, 2015; 3: 1351-1353

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic, cholestatic liver disease characterized by inflammation and fibrosis of both intrahepatic and extrahepatic bile ducts, leading to the formation of multifocal bile duct strictures. PSC is of unknown aetiology but is considered as an immune mediated, progressive disorder that develops into cirrhosis, portal hypertension and hepatic decompensation in the majority of patients. A diagnosis of PSC is made in mainly males of middle age, with a cholestatic biochemical profile, with a characteristic picture, on MRCP or ERCP, in the main bile ducts and secondary causes of sclerosing cholangitis are excluded. Liver biopsy shows pericholangitis (small bile ducts PSC). Autoantibodies have no role in the diagnosis of PSC. PSC is strongly associated with IBD (60-80%), mainly UC, associated with an increased risk of colorectal cancer. Patients with PSC are also at risk for developing cholangiocarcinoma. PSC-AIH overlap syndrome is characterized by the clinical biochemical, immunological and histological features of autoimmune hepatitis (AIH) in the presence of cholangiographic findings identical to PSC. UDCA is recommended in the treatment of PSC, while in the presence of overlap syndrome, corticosteroids or other immunosuppressive drugs are added.

Βιβλιογραφία

1. Chapman RW, Fevery J, Kalloo A, et al. *Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis*. Hepatology, 2010; 51: 660-675.
2. Decock S, McGee P, Hirschfield GM. *Autoimmune liver disease for the non-specialist*. BMJ 2009; 339: 686-691.
3. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, et al. *Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue*. J Hepatol, 2011; 54: 374-385.

Διαγνωστική διερεύνηση εργαστηριακών ηπατολογικών διαταραχών

Εισαγωγή

Δημήτριος Τσαντούλας

Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Αθηνών, Επ. Διευθυντής Ηπατολογικού Τμήματος ΥΓΕΙΑ

dtsantoulas@hygeia.gr

Κυρίως οι βιοχημικές, αλλά και άλλες εργαστηριακές διαταραχές που αφορούν ηπατικές παθήσεις, αποκαλούνται συνήθως στη διεθνή ορολογία «Liver function tests», δηλαδή δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας, που είναι στην ουσία ένας εσφαλμένος όρος, επειδή ούτε οι τρανσαμινάσες ούτε η αλκαλική φωσφατάση ούτε η χολερυθρίνη εκφράζουν ποσοτικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας.

Λειτουργικές διαταραχές του ήπατος αφορούν στη συνθετική του λειτουργία, που εκφράζονται κυρίως με την παραγωγή λευκωματίνης και προθρομβίνης, την απεκκριτική του λειτουργία, την ικανότητα εξουδετέρωσης τοξικών ουσιών και ανάλογες εξετάσεις βαθμολογούν τη λειτουργική επάρκεια του ήπατος.

Οι διαταραχές συνήθως βιοχημικών, αιματολογικών, ανοσολογικών ή απεικονιστικών παραμέτρων χαρακτηρί-

ζουν την παρουσία οξείων ή χρόνιων νόσων του ήπατος και οδηγούν μέσω διερεύνησης στην οριστική διάγνωση, την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή και τη θεραπευτική ανταπόκριση.

Γιατροί διαφόρων ειδικοτήτων αρκετά συχνά συναντούν τέτοιες διαταραχές σε εργαστηριακές εξετάσεις ασθενών τους. Ιδιαίτερα γι' αυτούς θεωρούμε πολύ σημαντική τη συζήτηση για την ερμηνεία τους και την περαιτέρω διαχείριση των ασθενών.

Σε αυτήν τη συζήτηση θα αναφερθούμε κατά σειρά στην αύξηση των τρανσαμινάσων, των χολοστατικών ενζύμων με ή χωρίς αύξηση χολερυθρίνης, στην παρουσία αυτοαντισωμάτων και άλλων ανοσολογικών δεικτών και στη σύγχρονη απεικονιστική στρατηγική σε παρουσία εστιακών βλαβών στο ήπαρ.

Αύξηση αμινοτρανσφερασών - Διαγνωστική προσέγγιση

Ελένη Χρυσανθοπούλου

Γαστρεντερολόγος, Επιμελήτρια Α' Γαστρεντερολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

elenchry@gmail.com

Οι τρανσαμινάσες ή αλλιώς αμινοτρανσφεράσες είναι ένζυμα που καταλύουν την αντίδραση της τρανσαμίνωσης των αμινοξέων και κατά την οποία μεταφέρουν αμινοομάδες από αμινοξέα σε μια ομάδα χημικών ενώσεων, που ονομάζονται οξεοκετογλουταρικά. Οι αμινοτρανσφεράσες είναι η ασπαρτική ή οξαλοξική τρανσαμινάση AST/SGOT και η αλανινική ή πυροσταφιλική τρανσαμινάση ALT/SGPT.

Η AST, εκτός από το ήπαρ, ανευρίσκεται στους μυς, στην καρδιά, στα νεφρά, στους πνεύμονες, στον εγκέφαλο, στα λευκά και στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Εντός των ηπατοκυττάρων η AST εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια και το κυτταρόπλασμα. Η ALT βρίσκεται κυρίως στο ήπαρ και γι' αυτό αποτελεί πιο ειδικό δείκτη ηπατοκυτταρικής βλάβης, αφού η AST βρίσκεται και σε άλλα όργανα.

Τα επίπεδα των αμινοτρανσφερασών στον ορό δεν αποτελούν δείκτη βαρύτητας της υποκείμενης ιστολογικής βλάβης, ούτε της πρόγνωσης της ηπατικής νόσου, καθώς και η ύπαρξη φυσιολογικών τιμών τρανσαμινάσων δεν αποκλείει ηπατική νόσο, αφού σε κάποια χρόνια ηπατικά νοσήματα παρατηρούνται διακυμάνσεις στις τιμές τους.

Οι φυσιολογικές τιμές στον ορό είναι συνήθως <40 unit/l, παρατηρούνται όμως μεγάλες διακυμάνσεις στα διάφορα εργαστήρια και προτείνεται προσαρμογή των τιμών με βάση το φύλο και το δείκτη μάζας σώματος.

Στην αρχική προσέγγιση του ασθενούς με αυξημένες τρανσαμινάσες θα πρέπει να διευκρινιστεί εάν πρόκειται για οξεία (μικρότερη από 6 μήνες) ή χρόνια κατάσταση και εάν η αύξηση των τρανσαμινάσων είναι μεμονωμένη,

οπότε μιλάμε κυρίως για ηπατοκυτταρική βλάβη, ή αν συνυπάρχει και αύξηση των χολοστατικών ενζύμων - χολόσταση. Συχνά παρατηρείται ταυτόχρονη αύξηση και των τρανσαμινασών και των χολοστατικών ενζύμων και είναι δύσκολο να γίνει ο διαχωρισμός μεταξύ ηπατοκυτταρικού και χολοστατικού τύπου βλάβης. Η αυξημένη χολερυθρίνη και οι παθολογικές δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας - χρόνος προθρομβίνης, αλβουμίνη- δεν είναι διαφοροδισγνωστικές γιατί μπορεί να συνυπάρχουν και με τις δύο καταστάσεις.

Γενικά θεωρούμε ότι οι δυσανάλογα αυξημένες τιμές τρανσαμινασών σε σχέση με τα χολοστατικά ένζυμα υποδηλώνουν κυρίως ηπατοκυτταρικού τύπου βλάβη και χολοστατικού τύπου όταν προεξάρχει η αύξηση των ALP και γGT.

Για τη διαγνωστική προσπέλαση ασθενούς με παθολογικές τιμές τρανσαμινασών απαραίτητο πρώτο βήμα είναι η λήψη πλήρους ιστορικού για να αναγνωριστούν οι πιθανοί αιτιολογικοί παράγοντες και η φυσική εξέταση για τυχόν ανεύρεση σημείων ηπατικής νόσου.

► Κατ' αρχάς στο ιστορικό θα πρέπει να εξεταστεί η κατανάλωση αλκοόλ, η χρήση φαρμάκων συνταγογραφούμενων και μη, όπως συμπληρώματα διατροφής, φυτικά σκευάσματα και σκευάσματα για απώλεια βάρους. Να διευκρινιστεί ο χρόνος έναρξης λήψης τους και η χρονική συσχέτιση με τις παθολογικές τιμές.

► Να αναζητηθούν πιθανοί παράγοντες για ιογενή ηπατίτιδα, όπως μεταγίσεις, παρεντερική χρήση ναρκωτικών ουσιών, σεξουαλικές προτιμήσεις, πρόσφατα ταξίδια σε ενδημικές περιοχές.

► Να ληφθεί ατομικό ιστορικό για την ύπαρξη νοσημάτων που μπορεί να επηρεάσουν την ηπατική βιοχημεία, όπως δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, παχυσαρκία, φλεγμονώδη νοσήματα εντέρου, κοιλιοκάκη, νοσήματα θυρεοειδούς, εμφύσημα, αυτοάνοσα νοσήματα.

► Να ερωτηθεί ο ασθενής για πιθανά συμπτώματα, όπως κνησμός, κόπωση, εξάνθημα, αρθραλγίες, μυαλγίες, ξηροφθαλμία.

Στην αντικειμενική εξέταση η πλειονότητα των ασθενών δεν έχει παθολογικά ευρήματα, όταν όμως υπάρχουν συνοδεύουν συνήθως εγκατεστημένη κίρρωση ήπατος.

Θα πρέπει να εστιάσουμε στο μέγεθος ήπατος σπληνός και να αναζητήσουμε πιθανή ύπαρξη ασκίτη, πλευριτικής συλλογής, ηπατικές παλάμες, μυϊκή ατροφία, γυναιομαστία, κεφαλή μέδουσας, αραχνοειδείς σπίλους, σύνδρομο Dupuytren, νευρολογικά συμπτώματα και σημεία.

Στη διαφορική διάγνωση των αυξημένων τρανσαμινα-

σών, τόσο σε συμπτωματικούς όσο και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, περιλαμβάνονται ποικίλα νοσήματα, κυρίως ηπατικά, αλλά και εξωηπατικά.

Το επίπεδο της αύξησής τους, καθώς και η αναλογία AST/ALT διευκολύνουν τη διαγνωστική προσέγγιση.

Αδρά μπορούμε να ταξινομήσουμε τα αίτια σε δυο μεγάλες κατηγορίες:

1. Σημαντική αύξηση >15 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής.
2. Ήπια - μέτρια αύξηση των τρανσαμινασών, 2-10 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής.

Αίτια μεγάλης αύξησης τρανσαμινασών είναι:

- Οξεία ιογενής ηπατίτιδα (ηπατίτιδα A, B, C, D, E, HSV, VZV, EBV, CMV), παρόξυνση χρόνιας ηπατίτιδας B.
- Λήψη φαρμάκων - ακεταμινοφαίνη - τοξικές ουσίες.
- Αλκοολική ηπατίτιδα.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα.
- Παρόξυνση Νόσου Wilson.
- Ισχαιμική ηπατίτιδα.
- Οξύ σύνδρομο Budd Chiari.
- Φλεβοσποφρακτική νόσος (VOD).
- Οξύ λιπώδες ήπαρ κύησης.
- Σήψη.

Αίτια μέτριας αύξησης τρανσαμινασών είναι:

- Λήψη φαρμάκων.
- Χρόνια ιογενής ηπατίτιδα.
- Αλκοολική νόσος ήπατος.
- Μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδης διήθηση.
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα.
- Αιμοχρωμάτωση.
- Νόσος Wilson.
- Ανεπάρκεια α1 αντιθρυψίνης.
- Συμφορητική ηπατοπάθεια.
- Εξαφάνιση χοληφόρων στους ενήλικες.
- Μεταστατική νόσος.

Εξωηπατικά αίτια αύξησης τρανσαμινασών είναι:

- Υπερθυρεοειδισμός.
- Κοιλιοκάκη.
- Νόσος Addison.
- Διαταραχές μεταβολισμού των μυϊκών κυττάρων.
- Νευρική ανορεξία.
- Μάκρο - AST (σύμπλοκο με ανοσοσφαιρίνη μεγάλου ειδικού βάρους)

Λαμβάνοντας λοιπόν υπόψη το επίπεδο της αύξησης των τρανσαμινασών και εφόσον από το ιστορικό και την κλινική εξέταση δεν μπορούμε να καταλήξουμε σε κάποια

Πίνακας 1	Οι εξετάσεις για την ανεύρεση του αιτίου της αύξησης των τρανσαμινασών
Χρόνια ηπατίτιδα Β και C	HBsAg, anti- HBs, anti-HBc, anti-HCV
Οξεία ηπατίτιδα	IgM - anti HAV, IgM anti-HBc, HCV RNA, Anti - HBE, αντισώματα άλλων ηπατοτρόπων ιών
Αιμοχρωμάτωση	Κορεσμός τρανσφερίνης (Fe/TIBC > 45)
Αυτοάνοση ηπατίτιδα	ANA, ASMA, anti-LKM1, ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών
Κοιλιοκάκη	Αντισώματα έναντι ιστικής τρανσγλουταμινάσης, IgA - tTG
Θυρεοειδική λειτουργία	TSH, T3, T4
Νόσος Wilson	Σερουλοπλασμίνη ορού, δακτύλιος Kayser Fleischer
Έλλειψη α1 αντιθρυψίνης	A1 αντιθρυψίνη ορού, φαινότυπος
Ανεπάρκεια επινεφριδίων	Κορτιζόλη ορού, ACTH
Διαταραχή μεταβολισμού μυϊκών κυττάρων	Αλδολάση, CPK

προφανή διάγνωση, το επόμενο βήμα είναι η διενέργεια περαιτέρω εργαστηριακού και απεικονιστικού ελέγχου.

Απεικονιστικά γίνεται αρχικά υπερηχογράφημα ήπατος για τυχόν ανεύρεση λιπώδους διήθησης, εστιακών βλαβών και υπερηχογράφημα Doppler. Για την ανεύρεση του

αιτίου της αύξησης των τρανσαμινασών διενεργούνται οι εξετάσεις που αναφέρονται στον Πίνακα 1.

Εάν παρά τον πλήρη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο δεν καταλήγουμε σε οριστική διάγνωση, τότε το επόμενο βήμα είναι η βιοψία ήπατος.

Εργαστηριακή διερεύνηση χολόστασης

Ελένη Βεζαλή

Ηπατολόγος, Συνεργάτης ΥΓΕΙΑ

evezali@hygeia.gr

Το ήπαρ εκτελεί χιλιάδες βιοχημικές λειτουργίες, η πλειονότητα των οποίων δεν μπορεί εύκολα να εκτιμηθεί με εξετάσεις αίματος. Καμία μεμονωμένη εξέταση δε δίνει τη δυνατότητα στον κλινικό να αξιολογήσει την ηπατική λειτουργία, ούτε να διαγνώσει την πάθηση. Για να αυξηθεί η ευαισθησία και η ειδικότητα των εργαστηριακών εξετάσεων, είναι προτιμότερο να χρησιμοποιούνται σε ομάδες και με διαδοχική σειρά, ακολουθώντας συγκεκριμένο αλγόριθμο.

Ως χολόσταση ορίζεται η μειωμένη ροή χολής από το ήπαρ προς το έντερο. Διακρίνεται σε ενδοηπατική, όποτε διαταράσσεται η απέκκριση της χολής από το ηπατοκύτταρο προς μικρά χοληφόρα, και σε εξωηπατική, όποτε υπάρχει απόφραξη σε χοληφόρα μεσαίου και μεγάλου μεγέθους. Ένζυμα που αντανακλούν χολόσταση είναι η αλκαλική φωσφατάση (ALP), η 5-νουκλεοτιδάση (5-NT) και η γ-γλουταμυλική τρανσπεπτιδάση (γ-GT). Ως χολοστατικού τύπου διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας ορίζεται είτε η μεμονωμένη αύξηση χολοστατικών ενζύμων είτε η

υπεροχή τους συγκριτικά με τις αμινοτρανσφεράσες.

Η ολική αλκαλική φωσφατάση αποτελείται από άθροισμα πολλαπλών ισοενζύμων της αλκαλικής φωσφατάσης που προέρχονται από διαφορετικούς ιστούς - ήπαρ, οστά, πλακούντα, λευκά αιμοσφαίρια - και σε λιγότερο βαθμό από το έντερο, τους όρχεις, το θύμο αδέν και τους πνεύμονες. Σε υγιή άτομα η ολική ALP προέρχεται κυρίως από το ήπαρ και τα οστά, περίπου 20% των υγιών ατόμων έχουν εντερικό ισοένζυμο. Η ολική ALP αυξάνεται φυσιολογικά:

1. σε περιόδους κυοφορίας (πλακουντιακό ισοένζυμο) και γαλουχίας,
2. σε παιδιά και εφήβους (οστικό ισοένζυμο),
3. έπειτα από πρόσληψη τροφής σε άτομα ομάδας αίματος O και B. Με την ηλεκτροφόρηση της ALP γίνεται ο διαχωρισμός και ο προσδιορισμός των ισοενζύμων της ALP για την επιβεβαίωση της πηγής προέλευσής της.

Η πιο κοινή αιτία παθολογικών επιπέδων της ολικής ALP είναι νοσήματα ήπατος και χοληφόρων, κυρίως σε ασθενείς με χολόσταση, είτε ενδοηπατική είτε εξωηπατική, και

σε διηθητικά νοσήματα ήπατος (νεοπλάσματα, σαρκοείδωση, αμυλοείδωση). Στην πλειονότητα των περιπτώσεων συνοδεύεται από αύξηση και της γ-GT. Η φυσιολογική τιμή της ALP σχεδόν αποκλείει τη χολόσταση, εκτός των περιπτώσεων που σχετίζονται με θεραπεία με οιστρογόνα και αναβολικά στεροειδή, οπότε η ALP μπορεί να είναι φυσιολογική ή ελάχιστα αυξημένη.

Μεμονωμένη αύξηση της ALP παραπέμπει σε νοσήματα οστών με ταχύ οστικό μεταβολισμό (π.χ. νόσος του Paget, οστεογενές σάρκωμα, κατάγματα σε φάση επουλώσης και άλλα), Νόσο Hodgkin, όγκο νεφρών, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπερθυρεοειδισμό και φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου. Κατά την κύηση το πλακουντιακό ισόένζυμο της ALP αυξάνεται από το δεύτερο τρίμηνο και επανέρχεται στα φυσιολογικά επίπεδα εντός 20 ημερών μετά τον τοκετό.

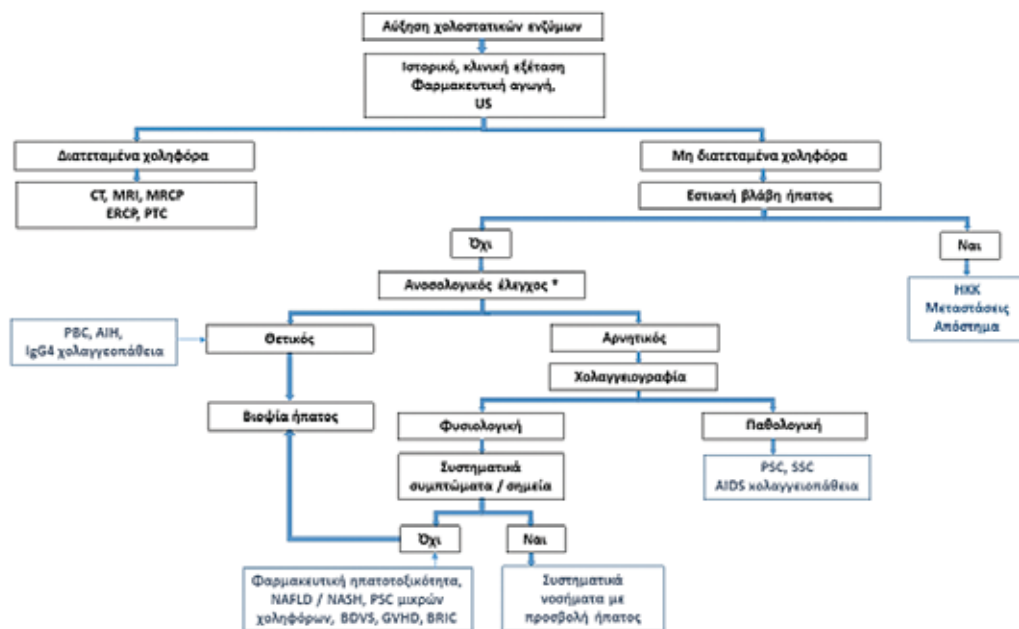
Η γ-GT είναι μικροσωματικό ένζυμο που απελευθερώνε-

ται από τα ηπατοκύτταρα και τα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων. Εντοπίζεται κυρίως στους νεφρούς, στο ήπαρ και στο σπλήν. Συμμετέχει στη μεταφορά αμινοξέων διά κυτταρικής μεμβράνης, μεταβολισμό γλουταθειόνης και λευκοτριενών.

Οι φυσιολογικές τιμές της γ-GT σχετίζονται με την ηλικία (5-8 φορές υψηλότερες στα νεογνά) και το φύλο (υψηλότερες στους άνδρες). Αποτελεί την πιο ευαίσθητη εξέταση για την ανίχνευση της ενδοηπατικής χολόστασης και του αποφρακτικού ικτέρου. Η βασική της κλινική χρήση είναι σε διαφορική διάγνωση παθήσεων ήπατος, όποτε η γ-GT αυξάνεται σε συνδυασμό με ALP, από τις παθήσεις οστών, όποτε παραμένει φυσιολογική. Παθολογικές τιμές γ-GT παρατηρούνται επίσης σε κατάχρηση αλκοόλ ως αποτέλεσμα τόσο της ενζυμικής επαγωγής από το αλκοόλ όσο και της μειωμένης κάθαρσης της γ-GT. Σε οξεία αλκοολική ηπατίτιδα τα επίπεδα της μπορεί να φτάσουν και >10

Γράφημα 1.

Προτεινόμενος αλγόριθμος διερεύνησης διαταραχών ηπατικής βιοχημείας χολοστατικού τύπου



► Ο ανοσολογικός έλεγχος περιλαμβάνει: αντιμιτοχονδριακά αντισώματα (AMA), αντιηπαρηνικά αντισώματα (ANA), αντισώματα έναντι λείων μυϊκών ινών (SMA), αντισώματα κατά μικροσωμίων ήπατος/νεφρών (anti-LKM), αντισωμάτων κατά κυτοσολίων ήπατος τύπου 1 (anti-LC1), ανοσοσφαιρίνες IgM, IgG και IgG4.

(Συντομογραφίες: AIH - αυτοάνοση ηπατίτιδα, BDVS - σύνδρομο εξαφάνισης των χοληφόρων, BRIC - καλοήθης υποτροπιάζουσα ενδοηπατική χολόσταση, CT - αξονική τομογραφία, ERCP - ενδοσκοπική παλινδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία, GVHD - νόσος μοσχεύματος κατά του ξενιστή, ΗΚΚ - ηπατοκυτταρικός καρκίνος, MRCP - μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία, MRI - μαγνητική τομογραφία, NAFLD - μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, NASH - μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, PBC - πρωτοπαθής χολική κίρρωση, PTC - διαδερμική διηπατική χολαγγειογραφία, PSC - πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, SSC - δευτεροπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, US - υπερηχογράφημα).

φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, ενώ η αλκαλική φωσφατάση μπορεί να είναι φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη. Αύξηση της γ-GT παρατηρείται σε λιπώδη διήθηση, στεατοηπατίτιδα και μεταβολικό σύνδρομο. Χρησιμοποιείται ακόμη ως καρκινικός δείκτης, επειδή τα επίπεδα της αντανakλούν την υποτροπή ή την ύφεση της νόσου. Επίσης, η ενζυμική δραστηριότητα της γ-GT είναι δυνατόν να επάγεται από ορισμένα φάρμακα, όπως τα αντιεπιληπτικά, τη βαρφαρίνη και τα αντισυλληπτικά. Έχει μεγάλο χρόνο ημίσειας ζωής (7-10 ημέρες), με αποτέλεσμα τη βραδεία εξομάλυνση των επιπέδων της. Σε παιδιά και σε έγκυες γυναίκες τα επίπεδα της γ-GT είναι φυσιολογικά.

Η 5-Νουκλεοτιδάση (NT) είναι ένζυμο που βρίσκεται συνδεδεμένο στις μεμβράνες των κυττάρων. Η εμφάνισή του στον ορό οφείλεται κυρίως σε χολόσταση και ως εκ τούτου η κλινική του σημασία είναι παρόμοια προς αυτή της ALP και της γ-GT. Η 5-NT όμως δεν υπόκειται σε επαγωγή από φάρμακα όπως η ALP και η γ-GT και είναι ειδική για νοσήματα ήπατος και χοληφόρων. Είναι καλύτερος δείκτης από την ALP σε δευτεροπαθείς όγκους και λεμφώματα του ήπατος.

Η 5-NT δεν αυξάνεται ή αυξάνεται ελάχιστα σε νόσους του σκελετικού συστήματος. Επομένως, οι αναλύσεις 5-NT βοηθούν στη διαφορική διάγνωση των αυξήσεων της ALP που προκαλούνται από νοσήματα ήπατος και χοληφόρων και αυτές που προκαλούνται από σκελετική νόσο. Φυσιολογικά επίπεδα 5-NT παρατηρούνται σε όλες τις μορφές της παγκρεατικής νόσου. Οι τιμές της είναι υψηλές στα νεογνά, χαμηλώνουν στους ενήλικες και αυξάνονται ξανά στους υπερήλικες.

Συμπερασματικά, σε ασθενείς με αυξημένη ALP η αυξημένη 5-NT υποδηλώνει την πάθηση ήπατος ή και χοληφόρων, ενώ η φυσιολογική γ-GT την απομακρύνει.

Άλλοι εργαστηριακοί δείκτες που αυξάνονται συχνά σε χολόσταση είναι η άμεση χολερυθρίνη, η χοληστερόλη και τα χολικά άλατα.

Διαγνωστική διερεύνηση της χολόστασης

Στο Γράφημα 1 παρουσιάζεται προτεινόμενος αλγόριθμος διερεύνησης ασθενούς με χολόσταση. Πρωτίστως πρέπει να λαμβάνεται λεπτομερές ιστορικό με ανασκόπηση της φαρμακευτικής αγωγής, τυχόν συμπληρωμάτων διατροφής και κατανάλωση αλκοόλ, καθώς και οικογενειακό ιστορικό.

Το επόμενο βήμα είναι διαχωρισμός της εξωηπατικής

(αποφρακτικής) και της ενδοηπατικής χολόστασης, για το οποίο χρησιμεύουν οι απεικονιστικές μέθοδοι (US, CT, MRI, MRCP). Εάν διαπιστωθεί διάταση των χοληφόρων, τότε οι ασθενείς θα πρέπει να παραπέμπονται για ενδοσκοπική παλινδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP). Συχνότερα αίτια απόφραξης χοληφόρων είναι η χοληδοχολιθίαση, οι όγκοι κεφαλής του παγκρέατος και του φύματος Vater και οι όγκοι χοληφόρων. Οι απεικονιστικές μέθοδοι είναι επίσης χρήσιμες στον αποκλεισμό εστιακών βλαβών ήπατος, όπως ηπατοκυτταρικός καρκίνος, μεταστάσεις και αποστήματα, τα οποία δυνατόν να ευθύνονται για χολόσταση.

Εάν δεν υπάρχει διάταση χοληφόρων, πρέπει να αποκλειστεί η κατάχρηση αλκοόλ. Εάν δεν υπάρχουν στοιχεία αλκοολικής ηπατοπάθειας, το επόμενο βήμα είναι ανοσολογικός έλεγχος με ανίχνευση αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων (AMA), αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA), αντισωμάτων κατά των λείων μυϊκών ινών (SMA), αντισωμάτων κατά μικροσωμίων ήπατος-νεφρών (anti-LKM) και αντισωμάτων κατά κυτοσολίων ήπατος τύπου 1 (anti-LC1), καθώς και μέτρηση ανοσοσφαιρινών IgM, IgG και IgG4. Θετικά AMA σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα IgM είναι ενδεικτικά της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης, ενώ θετικά ANA, anti-LKM, anti-LC1 σε συνδυασμό με αυξημένα επίπεδα IgG θέτουν ισχυρή υπόνοια της αυτοάνοσης ηπατίτιδας. Για τεκμηρίωση της διάγνωσης είναι απαραίτητη η βιοψία ήπατος. Αύξηση κλάσματος IgG4 υποδεικνύει την αυτοάνοση χολαγγειοπάθεια, η οποία διαγιγνώσκεται με MRCP, ERCP ή και βιοψία ήπατος.

Σε ασθενείς με αρνητικό ανοσολογικό έλεγχο συνιστάται περαιτέρω έλεγχος χοληφόρων με MRCP, ERCP ή διαδερμική διηπατική χολαγγειογραφία (PTC) για διάγνωση νοσημάτων όπως πρωτοπαθής και δευτεροπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα, χολαγγειοπάθεια του AIDS. Τυπικό εύρημα σε αυτές τις περιπτώσεις είναι εναλλασσόμενες στενώσεις και διατάσεις των έξω και ενδοηπατικών χοληφόρων «δίκην κομπολογιού».

Επί αρνητικού ανοσολογικού ελέγχου και φυσιολογικής απεικόνισης του χοληφόρου δέντρου η διαφορική διάγνωση βασίζεται σε παρουσία ή όχι σημείων ή και συμπτωμάτων από άλλα συστήματα. Συστηματικά νοσήματα όπως σαρκοείδωση, λεμφώματα, αμυλοείδωση, μυελοσκληρίωση, φυματίωση, μαστοκυττάρωση δύναται να προσβάλουν το ήπαρ και να εκδηλώνονται με χολόσταση. Χολόσταση είναι δυνατόν να παρουσιάζουν ασθενείς με

σήψη ή ευρισκόμενοι σε ολική παρεντερική σίτιση.

Η απουσία συστηματικών συμπτωμάτων υποδεικνύει νοσήματα όπως λιπώδης διήθηση ήπατος - στεατοηπατίτιδα, φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα, σκληρυντική χολαγγειίτιδα μικρών χοληφόρων, σύνδρομο εξαφάνισης των

χοληφόρων (BDVS), νόσος μοσχεύματος κατά του Ξενιστή σε λήπτες συμπαγών οργάνων ή αιμοποιητικών κυττάρων και καλοήθης υποτροπιάζουσα ενδοηπατική χολόσταση (BRIC). Η διάγνωση των ανωτέρων νοσημάτων εξατομικεύεται για κάθε ασθενή.

Διερεύνηση χρόνιας ηπατοπάθειας σε ασθενείς με ανοσολογικές διαταραχές

Ειρήνη Ι. Ρηγοπούλου

Επικ. Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Παθολογική Κλινική Π.Θ.

eirigopoulou@med.uth.gr

Στην καθ' ημέρα πράξη, ο κλινικός γιατρός καλείται αρκετά συχνά να διερευνήσει διαταραχές των ηπατικών ενζύμων. Συχνά αυτές αφορούν σε ασθενείς που είναι ασυμπτωματικοί και διαπιστώνονται στο πλαίσιο ετήσιου ελέγχου (check up).

Γενικά παρατηρούνται 2 πρότυπα διαταραχών: πρότυπο που αντανάκλα την παρουσία ηπατοκυτταρικής βλάβης και χαρακτηρίζεται κυρίως από την αύξηση των αμινοτρανσφερασών, και χολοστατικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από την αύξηση ενός ή περισσότερων χολοστατικών ενζύμων (γGT, αλκαλικής φωσφατάσης) με ή χωρίς αύξηση της χοληρυθίνης. Στη διερεύνηση των διαταραχών των ηπατικών ενζύμων πάντα πρέπει να σκεφτόμαστε τα αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος, είτε πρόκειται για τρανσαμινασαιμία (αυτοάνοση ηπατίτιδα) είτε για αύξηση των χολοστατικών ενζύμων (πρωτοπαθής χολική κίρρωση - ΠΧΚ, πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα - ΠΣΧ).

Σε όλες τις περιπτώσεις η ερμηνεία των εργαστηριακών ευρημάτων και η περαιτέρω διερεύνηση θα πρέπει να καθοδηγείται από τα ευρήματα που θα προκύψουν από την κλινική εξέταση και το λοιπό εργαστηριακό έλεγχο του κάθε ασθενούς. Επιμέρους θέματα προς αξιολόγηση, σημαντικά για τη διαφορική διάγνωση των ασθενών με διαταραχή των ηπατικών ενζύμων, είναι αν είναι πραγματική η διαταραχή, οπότε χρειάζεται επανάληψη προκειμένου να επιβεβαιωθεί ή όχι το εύρημα, το ύψος τη διαταραχής (π.χ. αν υπάρχει αύξηση ALT>x10ΑΦΤ), αν η αύξηση είναι σταθερή ή παρατηρούνται διακυμάνσεις καθώς και ο λόγος AST/ALT όταν πρόκειται για τρανσαμινασαιμία. Στη συνέχεια οποιαδήποτε διαταραχή των ηπατικών ενζύμων θα πρέπει να διερευνάται, γιατί μπορεί να υποδηλώνει σοβαρή ηπατική νόσο (Γράφημα 1).

Κατά τη διερεύνηση της τρανσαμινασαιμίας, αν ο ασθενής

είναι ασυμπτωματικός και παρατηρείται ήπια διαταραχή (>2xΑΦΤ, αλλά <5xΑΦΤ) είναι απαραίτητο να αποκλειστούν τα πιο κοινά αίτια αύξησης των αμινοτρανσφερασών βάσει του εκτενούς ιστορικού και της κλινικής εξέτασης, όπως χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες Β και C, η χρόνια κατανάλωση αλκοόλ, η λήψη φαρμάκων, φυτικών σκευασμάτων και συμπληρωμάτων διατροφής που έχουν δυνητικά ηπατοτοξική δράση, και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα. Στα σπανιότερα αίτια αύξησης των αμινοτρανσφερασών ανήκουν η αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ), η νόσος του Wilson, η αιμοχρωμάτωση (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής), η έλλειψη α1-αντιθρυψίνης και ο υπερθυρεοειδισμός.

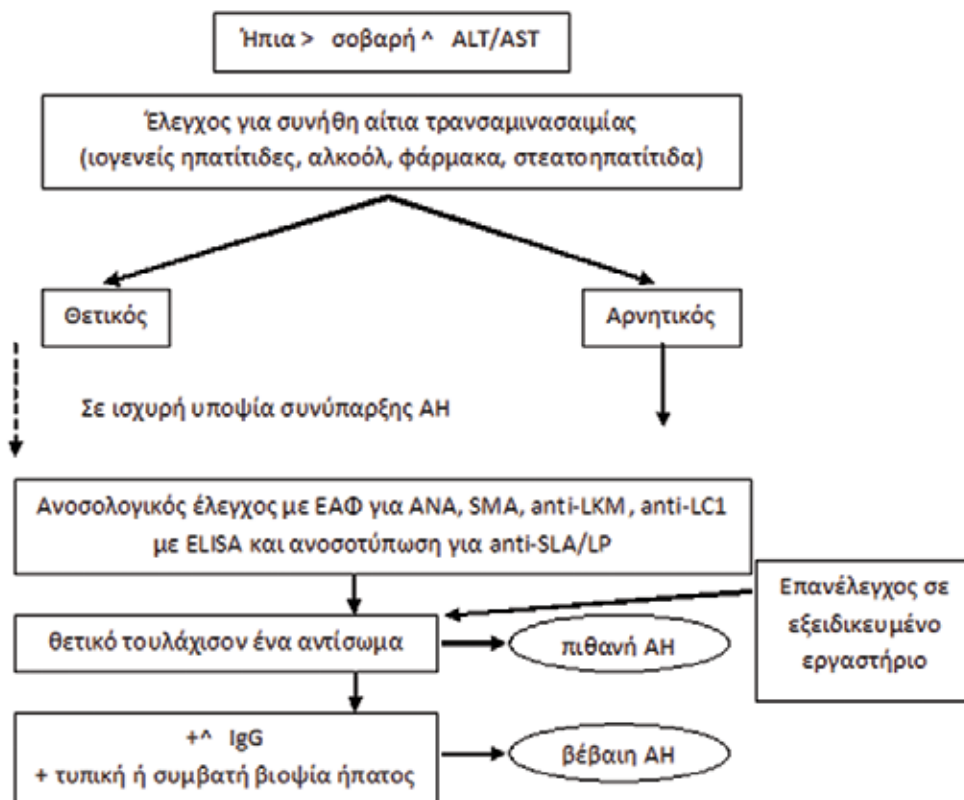
Η ΑΗ θεωρείται πλέον μια νόσος που παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια σε κλινικό, εργαστηριακό και ιστολογικό επίπεδο. Το κλασικό προφίλ του ασθενούς με ΑΗ στο παρελθόν αφορούσε γυναίκες είτε έφηβες είτε ηλικίας 40-60 ετών, που παρουσίαζαν τυπικά υπεργλαμψφαιριναιμία ή άλλα αυτοάνοσα νοσήματα. Οι μελέτες των τελευταίων ετών δείχνουν ότι πρέπει να σκεφτόμαστε την πιθανότητα της ΑΗ σε οποιονδήποτε ασθενή με οξεία ή χρόνια αύξηση των αμινοτρανσφερασών. Συγκεκριμένα, ΑΗ μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία, ακόμα και σε άτομα μεγαλύτερα των 65 ετών, ενώ το 1/3 των ασθενών είναι άντρες.

Η διάγνωση της ΑΗ βασίζεται κυρίως στην παρουσία τυπικών κλινικών και εργαστηριακών ευρημάτων, αφού όμως πρώτα ελεγχθούν άλλα συνήθη αίτια χρόνιας ηπατοπάθειας, που αναφέρονται πιο πάνω. Συχνά οι ασθενείς με ΑΗ είναι ασυμπτωματικοί ή μπορεί να παρουσιάζουν από ετών μη ειδικά συμπτώματα, όπως αδυναμία, καταβολή, ανορεξία, απώλεια βάρους και αρθραλγίες στις μικρές αρθρώσεις.

Η διεθνής ομάδα για τη μελέτη της ΑΗ (IAIHG) ανέπτυξε το 2008 ένα σύστημα διάγνωσης που είναι πολύ χρήσιμο

Γράφημα 1.

Προτεινόμενος διαγνωστικός αλγόριθμος σε διερεύνηση τρανσαμινασαιμίας



στην κλινική πράξη. Χρησιμοποιεί 4 βασικές παραμέτρους που θεωρούνται απαραίτητες για τη διάγνωση της ΑΗ: τα επίπεδα IgG, την παρουσία μη οργανοειδικών και οργανοειδικών αυτοαντισωμάτων και τίτλους αυτών, συμβατή ή τυπική για ΑΗ ιστολογική εικόνα και την απουσία ή όχι ιογενών ηπατιτίδων, βάσει των οποίων ο ασθενής βαθμολογείται και κατατάσσεται ως έχων πιθανή ή βέβαιη ΑΗ.

Οι ασθενείς με ΑΗ παρουσιάζουν συνήθως ήπια αύξηση των αμινοτρανσφερασών, αν και αυξήσεις έως και 50 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο μπορεί να παρατηρηθούν. Σπανιότερα υπάρχει μικρότερη αύξηση της γGT, η οποία έχει αναφερθεί ότι μπορεί να έχει προγνωστικό ρόλο για την έκβαση της θεραπείας. Αύξηση της IgG ανευρίσκεται στο 85% των ασθενών και είναι πολυκλωνική. Η IgG μπορεί να είναι εντός φυσιολογικών ορίων κυρίως σε περιπτώσεις οξείας εμφάνισης, σε ηλικιωμένους και σε παιδιά. Ο προσδιορισμός της IgG δεν πραγματοποιείται συχνά στην κλινική πράξη και αυτό μπορεί να συμβάλει στην υποεκτίμηση της νόσου.

Τα αυτοαντισώματα είναι πολύ σημαντικό εργαλείο για

τη διάγνωση της ΑΗ. Η ταξινόμηση της ΑΗ γίνεται σε ΑΗ τύπου 1 (ΑΗ-1) και τύπου 2 (ΑΗ-2) βάσει των αυτοαντισωμάτων που ανιχνεύονται. Συγκεκριμένα η ΑΗ-1 χαρακτηρίζεται από την παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) ή/και αντισωμάτων έναντι λείων μυϊκών ινών (SMA) και σπανιότερα των αντισωμάτων κατά διαλυτών αντιγόνων/ήπατος παγκρέατος (soluble liver antigen/liver pancreas antibody, anti-SLA/LP) και αφορά στο 90% των περιπτώσεων ΑΗ. Στην ΑΗ-2 ανευρίσκονται αντισώματα έναντι μικροσωμίων ήπατος/νεφρών τύπου 1 (anti-liver/kidney microsomal antibody type 1, anti-LKM1), αντισώματα έναντι κυτοσωλικών αντιγόνων ήπατος τύπου 1 (anti-LC1) και σπανιότερα anti-LKM3.

Για την αξιόπιστη εκτίμηση της παρουσίας αυτοαντισωμάτων στην ΑΗ η τεχνική που προτείνεται είναι ο έμμεσος ανοσοφθορισμός (ΕΑΦ) σε φρέσκες κατεψυγμένες τομές υποστρώματος ήπατος-νεφρών-στομάχου αρουραίου. Με τον ΕΑΦ μπορούν να ανιχνευτούν παράλληλα τα ANA, SMA, anti-LKM και anti-LC1. Τα anti-LKM και τα anti-LC1, καθώς και τα anti-SLA/LP ανιχνεύονται και με ELISA και

ανοσοτύπωση. Στους ενήλικες τίτλοι $\geq 1:40$ στον ΕΑΦ πρέπει να θεωρούνται θετικοί και στα παιδιά $\geq 1:20$ για τα ANA και τα SMA και $\geq 1:10$ για τα anti-LKM.

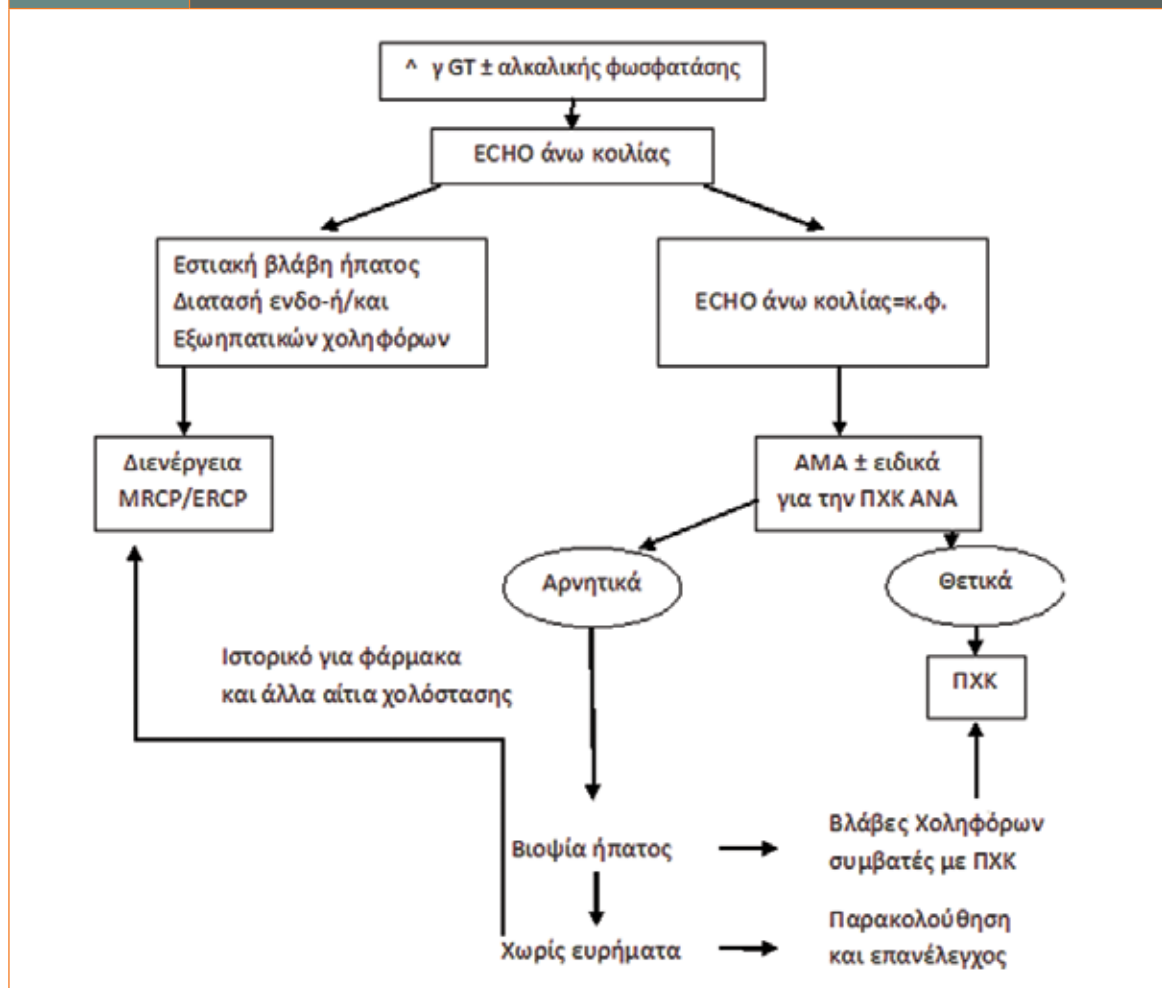
Το 75% των ασθενών έχουν θετικά ANA και SMA, τα οποία δεν είναι ειδικά για τη νόσο. Τα ANA προσδίδουν συνήθως ομοιογενή φθορισμό και τα SMA έχουν στην πλειοψηφία τους αντιδραστικότητα έναντι f-ακτίνης. Τα anti-LKM-1 και τα anti-LC1 είναι αυτοαντισώματα που χαρακτηρίζουν την ΑΗ-2 και στην πλειοψηφία των ασθενών συνυπάρχουν. Δεν θεωρούνται ειδικά για τη νόσο, γιατί ανιχνεύονται σε μικρό ποσοστό ασθενών με ηπατίτιδα C. Τα anti-SLA/LP είναι το μόνο ειδικό αντίσωμα για την ΑΗ και έχει μεγάλη διαγνωστική αξία. Ανιχνεύονται με ELISA ή ανοσοτύπωση και θα πρέπει να εξετάζονται κυρίως στις περιπτώσεις που υπάρχει υψηλή υποψία για ΑΗ και ο λοιπός ανοσολογικός έλεγχος είναι αρνητικός.

Η πιθανότητα ΑΗ πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη και σε ασθενείς με συμβατά κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα μετά από ιογενείς λοιμώξεις (ηπατίτιδα Α, EBV, HSV κ.ά.), μετά τη χορήγηση φαρμάκων (συχνότερα αναφέρονται μινοκυκλίνη και νιτροφουραντοϊνη), σπάνια κατά την εγκυμοσύνη και συχνότερα στη λοχεία και μετά τη μεταμόσχευση ήπατος (de novo ΑΗ), όταν η τρανσαμιναιμία επιμένει αδικαιολόγητα. Επίσης, η πιθανότητα ΑΗ πρέπει να διερευνάται σε ασθενείς με τρανσαμιναιμία και υπεργαμμασφαιριναιμία και συνυπάρχοντα αυτοάνοσα ή ανοσολογικά επαγόμενα νοσήματα, όπως η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η νόσος Grave's, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο διαβήτης τύπου-1, οι ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, η κοιλιοκάκη, η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα κ.ά.

Η συνύπαρξη περισσότερων του ενός νοσημάτων, όπως

Γράφημα 2.

Προτεινόμενος διαγνωστικός αλγόριθμος χολόστασης σε ενήλικες



αυτοάνοσα νοσήματα και χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις και κυρίως σε περιοχές που οι τελευταίες είναι ενδημικές, δεν αποκλείεται και όταν αυτό συμβαίνει η διερεύνηση του ασθενούς και η ερμηνεία των εργαστηριακών ευρημάτων είναι συχνά δύσκολη.

Η διαφορική διάγνωση της χολόστασης είναι πολύ ευρεία. Μεγάλη σημασία έχει και σε αυτές τις περιπτώσεις η λεπτομερής λήψη ιστορικού για φάρμακα, βότανα, βιταμίνες και συμπληρώματα διατροφής. Επίσης σημασία έχει από το ιστορικό αν αναφέρεται συμπτωματολογία με πυρετό, ρίγος και άλγος δεξιού υποχονδρίου, καθώς και το ιστορικό προηγούμενων χειρουργείων στην κοιλιά.

Αρχικό μέλημα στη διερεύνηση είναι να διακρίνουμε αν η χολόσταση είναι ενδοηπατική ή εξωηπατική. Για το λόγο αυτό το πρώτο βήμα πρέπει να είναι η διενέργεια υπερηχογραφήματος κοιλίας, με το οποίο μπορεί να εκτιμηθεί κατά πόσον υπάρχουν εστιακές βλάβες ήπατος ή διάταση των ενδο-ή εξωηπατικών χοληφόρων. Αν το υπερηχογράφημα δεν έχει ανάλογα ευρήματα, τότε μπορεί κανείς με αρκετά μεγάλη βεβαιότητα να θεωρήσει ότι υπάρχει ενδοηπατική χολόσταση (Γράφημα 2).

Στους ενήλικες όταν υπάρχει χρόνια ενδοηπατική χολόσταση (>6 μήνες), η ΠΧΚ είναι το συχνότερο αίτιο. Συνηγορητικά υπέρ της ΠΧΚ είναι συμπτώματα όπως κνησμός και χρόνια κόπωση, που αφορούν ποσοστό που φτάνει και το 79% στην πορεία της νόσου. Άλλα συχνά ευρήματα σε ασθενείς με ΠΧΚ είναι η υπερλιπιδαιμία, ο υποθυρεοειδισμός, η οστεοπενία και η συνύπαρξη άλλων αυτοάνοσων νοσημάτων με συχνότερα το σύνδρομο Sjogren και τη θυροειδίτιδα Hashimoto.

Η διάγνωση της ΠΧΚ μπορεί να γίνει με τον έλεγχο για αντιμιτοχονδριακά αντισώματα (AMA) αρχικά με τη μέθοδο του ΕΑΦ και θεωρούνται θετικά σε τίτλους $\geq 1/40$. Ανιχνεύονται στο 90%-95% των ασθενών και γι' αυτόν τον λόγο

θεωρούνται σήμα κατατεθέν για τη νόσο. Μετά την ταυτοποίηση των αντιγόνων στόχων των AMA έχουν αναπτυχθεί μοριακές μέθοδοι ταυτοποίησης των AMA, όπως η ELISA (ανασυνδυασμένων μιτοχονδριακών αντιγόνων - MIT3) και η ανοσοτύπωση, που έχουν συμβάλει περαιτέρω στη διάγνωση της ΠΧΚ. Η παρουσία χολόστασης και θετικών AMA κάνει τη διάγνωση της ΠΧΚ πιθανή. Η βιοψία ήπατος θεωρείται απαραίτητη όταν τα AMA είναι αρνητικά ή όταν μπορεί να υπάρχει άλλο νόσημα.

Ένα άλλο σημαντικό εργαλείο στη διάγνωση των ασθενών με ΠΧΚ είναι ο έλεγχος για τα ειδικά για τη νόσο ANA, τα οποία ανιχνεύονται σε ποσοστό 50%. Εκτός από το ότι μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση σε περιπτώσεις AMA-αρνητικής ΠΧΚ έχει φανεί ότι έχουν και προγνωστική αξία. Αυτά διακρίνονται σε 2 κατηγορίες βάσει του προτύπου ανοσοφθορισμού που προσδίδουν στον ΕΑΦ σε κύτταρα Hep2: αυτά που έχουν πρότυπο πολλαπλών πυρηνικών κηλίδων (multiple nuclear dots, MND) και αυτά που έχουν περιπυρηνικό πρότυπο μεμβράνης (rim-like membranous pattern, RLM).

Η ανίχνευση των αυτοαντισωμάτων είναι ακρογωνιαίος λίθος για τη διάγνωση των αυτοάνοσων νοσημάτων του ήπατος. Συχνά γίνεται υποεκτίμηση των νοσημάτων αυτών, αφενός λόγω της χρήσης μη έγκυρων ή μη στανταρισμένων μεθόδων για την ανίχνευσή τους και αφετέρου λόγω της μη σωστής αξιολόγησης των αποτελεσμάτων που προκύπτουν πάντα σε συνάρτηση με κλινικά δεδομένα.

Ως εκ τούτου είναι απαραίτητη η επιλογή εργαστηρίου από τον κλινικό γιατρό που είναι διαπιστευμένο για τη διενέργεια των εξετάσεων για την ανίχνευση των αυτοαντισωμάτων, όπως καθορίζεται από τις συστάσεις των επιστημονικών εταιρειών, ενώ είναι επίσης απαραίτητη η παρομπή του ασθενούς σε ειδικό κέντρο για την περαιτέρω διερεύνηση και θεραπευτικούς χειρισμούς του ασθενούς.

Νεότερες τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας στη διερεύνηση των εστιακών αλλοιώσεων του ήπατος

Αρκάδιος Ρουσάκης

Ακτινολόγος, Διευθυντής Τμήματος Αξονικής & Μαγνητικής Τομογραφίας ΥΓΕΙΑ & ΜΗΤΕΡΑ

a.rousakis@hygeia.gr

Α. Ειδικές ηπατοτρόπες (liver specific) σκιαγραφικές ουσίες

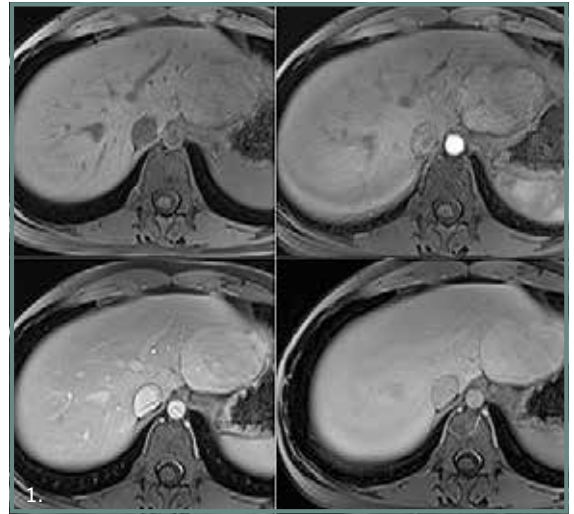
Πρόκειται για νεότερης γενιάς χημικά σύμπλοκα (ενώσεις)

του γαδολινίου, των οποίων οι φαρμακοκινητικές ικανότητες επιτρέπουν αφενός τη διενέργεια «δυναμικής μελέτης» αμέσως μετά την ταχεία ενδοφλέβια χορήγησή τους,

αφετέρου την είσοδο των ουσιών αυτών στο εσωτερικό λειτουργικών ηπατοκυττάρων και, στη συνέχεια, την απέκκρισή τους στο χοληφόρο σύστημα. Σήμερα είναι εμπορικά διαθέσιμες δύο τέτοιες σκιαγραφικές ουσίες για χρήση στη μαγνητική τομογραφία: η gadobenate dimeglumine (εμπορική ονομασία MultiHance, της εταιρείας Bracco) και η gadoxetate disodium (εμπορική ονομασία στην Ευρώπη Primovist, της εταιρείας Bayer).

Ειδικότερα, μετά την ενδοφλέβια χορήγησή τους, οι σκιαγραφικές αυτές ουσίες κατανέμονται στον ενδαγγειακό και εξωαγγειακό χώρο (κατά τη διάρκεια της αρτηριακής, πυλαίας, φλεβικής και καθυστερημένης φάσης της δυναμικής μελέτης), στη συνέχεια προοδευτικά συγκεντρώνονται στο εσωτερικό των λειτουργικών ηπατοκυττάρων, τελικά απεκκρίνονται μέσω των χοληφόρων αγγείων. Καθώς ο ενζυμικός μηχανισμός μέσω του οποίου οι ουσίες αυτές εισέρχονται στο ηπατοκύτταρο είναι κοινός και για άλλες φαρμακευτικές ουσίες, με τις οποίες δυναμικά ανταγωνίζονται, συνιστάται να αποφεύγεται κατά την προγραμματισμένη μέρα της εξέτασης η χορήγηση του Primovist τουλάχιστον για 2-3 ώρες μετά τη λήψη φαρμακευτικών ουσιών όπως αντιχοληστερινικά φάρμακα (atorvastatin), ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (όπως η κυκλοσπορίνη και το tacrolimus), αναστολείς της πρωτεάσης του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (nelfinavir, ritonavir, saquinavir) καθώς και άλλων φαρμάκων όπως glibencamide, paclitaxel και rifampicin.

Από τις δύο αυτές σκιαγραφικές ουσίες που προαναφέρθηκαν, το Primovist υπερέχει του MultiHance για δύο κυρίως λόγους: Το 50% της δόσης της ουσίας αποβάλλεται από τον οργανισμό μέσω των ηπατοκυττάρων και του χοληφόρου συστήματος και το υπόλοιπο 50% μέσω των νεφρών, γεγονός το οποίο αποτελεί ασφαλιστική δικλείδα για την ασφαλή απέκκριση του φαρμάκου από τον οργανισμό σε περίπτωση ηπατικής ή νεφρικής ανεπάρκειας. Αντίθετα, το MultiHance αποβάλλεται κατά 90% από τους νεφρούς και κατά 10% από το χοληφόρο σύστημα, γεγονός το οποίο αφενός μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα ασφάλειας όσον αφορά στην απέκκριση του φαρμάκου σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, αφετέρου καθιστά πιο αργή τη συγκέντρωση της σκιαγραφικής ουσίας στο εσωτερικό του ηπατοκυττάρου (και συνεπώς πιο καθυστερημένη την ηπατοτρόπο δράση της στην απεικόνιση) σε σύγκριση με το Primovist. Συγκεκριμένα, μετά την ενδοφλέβια χορήγηση του MultiHance πρέπει



Εικ. 1. Τυπική απεικόνιση εστιακής οζώδους υπερπλασίας στη μαγνητική τομογραφία με Primovist. Εγκάρσιες τομές τεχνικής T1 με καταστολή του σήματος του λίπους. Πάνω σειρά: χωρίς σκιαγραφική ουσία (δεξιά), κατά την αρτηριακή φάση (αριστερά) μετά την ταχεία ενδοφλέβια έγχυση Primovist. Κάτω σειρά: φλεβική φάση (δεξιά) και καθυστερημένη -10' μετά την έγχυση- ηπατοχολική φάση (αριστερά). Η σκιαγραφική ουσία συγκεντρώνεται πρώιμα και παραμένει συσσωρευόμενη στα λειτουργικά ηπατοκύτταρα της βλάβης του αριστερού ηπατικού λοβού.

να περάσουν 1-3 ώρες (ανάλογα με το επίπεδο της ηπατικής λειτουργίας) για την επαρκή συγκέντρωση του φαρμάκου στα ηπατοκύτταρα, ενώ αντίθετα για το Primovist αρκούν 10 λεπτά για τη συγκέντρωση του φαρμάκου στα ηπατοκύτταρα στην περίπτωση λειτουργικά επαρκούς ήπατος και 20 λεπτά σε περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας - κίρρωσης ήπατος. Ακριβώς λόγω της τελευταίας αυτής διαφοράς, η χρήση του Primovist είναι πιο πρακτική στην καθημερινή κλινική πράξη και επιτρέπει την ολοκλήρωση της εξέτασης σε ένα χρόνο, σε αντίθεση με το MultiHance.

Οι ενδείξεις χρήσης των ειδικών αυτών ηπατοτρόπων σκιαγραφικών ουσιών είναι οι εξής:

1. Διαφορική διάγνωση - χαρακτηρισμός εστιακών αλλοιώσεων σε μη κίρρωτικό ήπαρ (εικόνα 1).
2. Ανίχνευση και χαρακτηρισμός εστιακών αλλοιώσεων σε κίρρωτικό ήπαρ, με κύριο στόχο την πρώιμη διάγνωση εστιών ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (εικόνα 2).
3. Ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων, ιδίως πριν από σχεδιαζόμενη χειρουργική επέμβαση επιλεκτικής εκτομής τέτοιων μεταστάσεων.

Επιπρόσθετα, ερευνητικά δεδομένα παρέχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τη χρήση των ουσιών αυτών στην ποσοτική αξιολόγηση της αιμάτωσης του ήπατος και της λειτουργίας των ηπατοκυττάρων σε διάχυτες

ηπατοπάθειες.

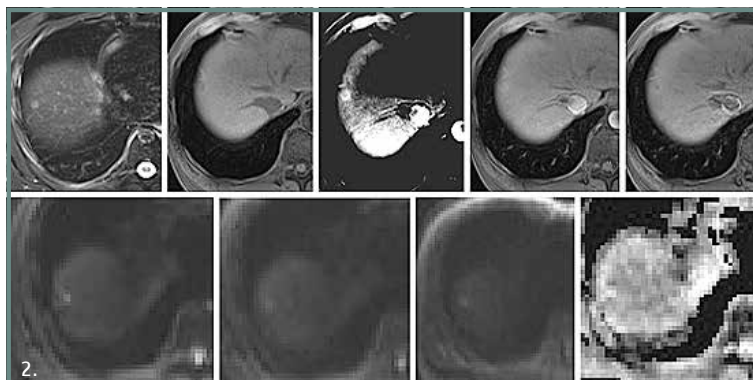
Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα, η μαγνητική τομογραφία με Primovist χαρακτηρίζεται από υψηλά ποσοστά ανίχνευσης μεταστατικών αλλοιώσεων στο ήπαρ, σε σύγκριση με την πολυτομική αξονική τομογραφία, επιδεικνύοντας ταυτόχρονα υψηλότερη ευαισθησία στην ανίχνευση μικρών βλαβών (διαμέτρου <1 εκ.) και παράλληλα χαμηλότερη πιθανότητα ψευδών θετικών ευρημάτων.

Επίσης, η μαγνητική τομογραφία με Primovist υπερέχει της αξονικής τομογραφίας (διαγνωστική ακρίβεια 82,1% έναντι 71%) για τη διαφορική διάγνωση κακοήθων από καλοήθεις εστιακές βλάβες του ήπατος. Με βάση τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας με Primovist, έγιναν αλλαγές στο σχεδιασμό της χειρουργικής εξαίρεσης ηπατικών μεταστάσεων σε ποσοστό έως και 14,5% των ασθενών.

Όσον αφορά στην πρώιμη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, στην καθημερινή κλινική πράξη η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει κυρίως τους αναγεννητικούς και τους δυσπλαστικούς όζους. Η πολυτομική αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία με τις συμβατικές σκιαγραφικές ουσίες, συχνά αντιμετωπίζουν δυσκολίες στη διάκριση υψηλόβαθμων δυσπλαστικών όζων από καλά διαφοροποιημένα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα. Η μαγνητική τομογραφία με Primovist έχει δείξει σε μελέτες ακρίβεια έως και 93% γι' αυτήν ακριβώς τη διάκριση. Ωστόσο θα πρέπει να τονιστεί ότι ένα ποσοστό 10%-27% των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων (καλά έως μέτρια διαφοροποιημένων) μπορεί να συγκεντρώνουν στο εσωτερικό των κυττάρων τους τις ειδικές ηπατοτρόπες σκιαγραφικές ουσίες και επομένως να είναι δύσκολο να διακριθούν από δυσπλαστικούς ή αναγεννητικούς όζους.

Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη, για την ανίχνευση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε ασθενείς με κίρρωση, η ευαισθησία και η ακρίβεια της μαγνητικής τομογραφίας με Primovist ήταν 85% και 88% αντίστοιχα, ενώ οι αντίστοιχες επιδόσεις της αξονικής τομογραφίας 64 τομών ήταν 69% και 74% (η σύγκριση έγινε στον ίδιο πληθυσμό ασθενών).

Σε άλλες πρόσφατες μελέτες, φάνηκε ότι οι επιπρόσθετες πληροφορίες που παρέχει η μαγνητική τομογραφία με Primovist, ανεβάζουν τα ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας για πρώιμη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε 89,7% και 92% αντίστοιχα, συγκρινόμενες



Εικ. 2. Τυπική απεικόνιση πολύ μικρού ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε ασθενή με ηπατίτιδα C, με μαγνητική τομογραφία με Primovist. Πάνω σειρά (από δεξιά προς αριστερά): εγκάρσιες τομές τεχνικής T2 και στη συνέχεια τεχνικής T1 με καταστολή του σήματος του λίπους πριν την έγχυση του Primovist, κατά την αρτηριακή, φλεβική και καθυστερημένη ηπατοχολική φάση (20' μετά την έγχυση). Η πολύ μικρή βλάβη στην υποδιαφραγματική μοίρα του δεξιού ηπατικού λοβού (με ελαφρά υψηλό σήμα στην εικόνα τεχνικής T2 και ελαφρά χαμηλό σήμα στην εικόνα τεχνικής T1) εμφανίζει πρώιμη σκιαγραφική ενίσχυση κατά την αρτηριακή φάση της δυναμικής μελέτης μετά την ταχεία ενδοφλέβια έγχυση του Primovist, μερική έκπλυση του σκιαγραφικού κατά την φλεβική φάση και δεν συγκρατεί το σκιαγραφικό κατά την καθυστερημένη ηπατοχολική φάση καθώς περιέχει μη λειτουργικά κύτταρα. Κάτω σειρά (από δεξιά προς αριστερά): εγκάρσιες τομές τεχνικής διάχυσης με b-values 0, 150 και 500 και εικόνα χάρτη ADC. Η βλάβη εμφανίζει περιορισμό της μοριακής διάχυσης.

με τις επιδόσεις μόνο της δυναμικής μελέτης (ευαισθησία 84,9% και ακρίβεια 89,7%).

B. Απεικόνιση με τεχνική διάχυσης

Η απεικόνιση με ακολουθίες τεχνικής διάχυσης (diffusion) αποσκοπεί στην ποιοτική και ποσοτική αξιολόγηση της διαχυσιμότητας (ελεύθερης κίνησης) των μορίων του ύδατος στον εξωκυττάριο χώρο των ιστών. Ένας δείκτης της διαχυσιμότητας είναι ο φαινομενικός συντελεστής διάχυσης (apparent diffusion coefficient - ADC). Η τιμή του εξαρτάται από την κυτταροβρίθεια των ιστών η οποία καθορίζει την πυκνότητα του εξωκυττάριου χώρου και, κατά συνέπεια, την ελεύθερη κίνηση (διαχυσιμότητα) των μορίων του νερού σε αυτόν.

Όσον αφορά στην απεικόνιση του ήπατος και ειδικότερα των εστιακών του αλλοιώσεων, οι κύριες ενδείξεις εφαρμογής των ακολουθιών τεχνικής διάχυσης είναι:

1. Η διάκριση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος από δυσπλαστικούς ή αναγεννητικούς όζους (Εικόνα 2).
2. Η ανίχνευση δευτεροπαθών εντοπίσεων (κυρίως διαμέτρου <1 εκ.).
3. Η διαφορική διάγνωση δευτεροπαθών εντοπίσεων από

καλοήθεις βλάβες, όπως αιμαγγειώματα.

Έχει αποδειχθεί ότι οι ακολουθίες διάχυσης έχουν υψηλότερη ακρίβεια σε σύγκριση με τις T2 ακολουθίες και βελτιώνουν επίσης τη διαγνωστική ακρίβεια της δυναμικής μελέτης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας. Επίσης, οι ακολουθίες διάχυσης αποτελούν μία αξιόπιστη εναλλακτική λύση σε ασθενείς στους οποίους υπάρχει αντένδειξη ενδοφλέβιας χορήγησης παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας λόγω βαριάς χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και κινδύνου εμφάνισης του συνδρόμου της νεφρογενούς συστημικής ίνωσης.

Ο συνδυασμός των ακολουθιών διάχυσης με τη χρήση των ειδικών ηπατοτρόπων σκιαγραφικών ουσιών που προαναφέρθηκαν αυξάνει την συνολική ευαισθησία και ακρίβεια της μαγνητικής τομογραφίας για την ανίχνευση μικρών μεταστάσεων στο ήπαρ (διαμέτρου <1 εκ.), αλλά και για την ανίχνευση πρώιμων εστιών ηπακυτταρικού καρκινώματος και υψηλόβαθμων δυσπλαστικών όζων σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος.

Αρκετές ερευνητικές εργασίες που δημοσιεύθηκαν τα τελευταία χρόνια αναδεικνύουν την επιπρόσθετη αξία των ακολουθιών διάχυσης στην εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος έπειτα από χημειοθεραπεία για μεταστάσεις ή ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, έπειτα από χημειοεμβολισμό εστιών ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ή έπειτα από θερμική κατάλυση (ablation) ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ή μεταστάσεων. Επίσης, οι ακολουθίες αυτές φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη ακρίβεια στην αξιολόγηση του θεραπευτικού αποτελέσματος των νεότερων στοχευμένων αντιαγγειογενετικών θεραπειών.

Επίσης, υπάρχουν νεότερα ερευνητικά δεδομένα που αναδεικνύουν πιθανή χρησιμότητα της μεθόδου στη διάγνωση και σταδιοποίηση της ίνωσης και κίρρωσης του ήπατος.

Ωστόσο, η χρήση των ακολουθιών διάχυσης στις προαναφερθείσες ενδείξεις υπόκειται σε περιορισμούς που σχετίζονται με τη μεταβλητότητα των τιμών ADC ανάμεσα σε συστήματα μαγνητικής τομογραφίας διαφορετικών κατασκευαστών ή και σε διαφορετικά συστήματα του ίδιου κατασκευαστή. Η αναπαραγωγιμότητα των τιμών ADC επηρεάζεται από την ένταση του πεδίου του συστήματος μαγνητικής τομογραφίας και από την ισχύ των βαθμιδωτών πεδίων, καθώς και τις παραμέτρους της ακολουθίας που χρησιμοποιείται για την απεικόνιση. Επίσης, η αξιοπιστία της επηρεάζεται από τεχνικά παράσιτα που μπορεί να σχετίζονται με την τεχνική ή να προέρχονται από τη λειτουργία της καρδιάς και να επιπροβάλλονται στον αριστερό ηπατικό λοβό. Επιπρόσθετα, είναι άμεσα εξαρτημένη από την καλή συνεργασία του εξεταζομένου όσον αφορά στη διατήρηση σταθερής θέσης και συνεργασίας όσον αφορά στις αναπνευστικές κινήσεις ή στη συγκράτηση της αναπνοής.

Συμπεράσματα

Οι νεότερης γενιάς ηπατοτρόπες σκιαγραφικές ουσίες, όπως το Primovist, επιτρέπουν συνδυαστική δυναμική και ειδική ηπατοτρόπο απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία σε μία μόνο εξέταση και μέσα σε ένα λογικό χρονικό διάστημα. Οι διαγνωστικές τους επιδόσεις είναι καλύτερες εκείνων των συμβατικών σκιαγραφικών ουσιών της μαγνητικής τομογραφίας ή της πολυτομικής αξονικής τομογραφίας και ιδιαίτερα για την ανίχνευση μικρών (διαμέτρου <1 εκ.) μεταστάσεων, καθώς και για τη διαφορική διάγνωση αγγειοβριθών εστιακών ηπατικών αλλοιώσεων. Σε ασθενείς με σημαντικά ελαττωμένη ηπατική λειτουργία στους οποίους υπάρχει σοβαρή υπόνοια αιμαγγειώματος είναι καλύτερο να χρησιμοποιούνται οι συνήθεις (συμβατικές) σκιαγραφικές ουσίες και όχι οι ειδικές ηπατοτρόπες, σε συνδυασμό με ακολουθίες τεχνικής διάχυσης.

Abstract

Tsantoulas D, Vezali E, Rigopoulou E, Rousakis A, Chrysanthopoulou E. Diagnostic investigation of laboratory liver abnormalities. Iatrika Analekta, 2015; 3: 1354-1368

Physicians have often to deal with patients having abnormal liver biochemistry (either elevated aminotransferases or elevated alkaline phosphatase and γ GT). Very often liver function test abnormalities are revealed during check up in asymptomatic patients. In most cases deranged liver enzymes are related to liver disease, reflect liver injury and need further evaluation. In all patients a detailed history and clinical examination is mandatory.

In patients with elevated aminotransferases, we initially need to exclude common causes of transaminasemia, including hepatitis B and C viral infection, chronic alcohol consumption, non-alcoholic steatohepatitis and drug-related liver disease. In any case of unexplained acute or chronic elevation of aminotransferases, physicians should proceed with laboratory work up for autoimmune hepatitis (AH). Symptoms that could point towards the diagnosis of autoimmune hepatitis may exist, are non-specific and include fatigue, anorexia, weight loss and arthralgias sometimes dating back for many years. Existence of other autoimmune diseases, like Hashimoto's thyroiditis, colitis, diabetes mellitus type I and other, are also suspicious. Characteristically patients with AH have increased γ -globulins in 85% of cases. The cornerstone for the diagnosis of AH is the detection of autoantibodies, which are mainly ANA, SMA, anti-LKM and anti-SLA/LP. A simplified score for the diagnosis of AH was proposed in 2008, which is based on four parameters: presence and titer of autoantibodies detected by IFL or ELISA (for anti-SLA/LP), serum IgG concentration, presence of typical or compatible histology, and absence of viral hepatitis markers.

In cases of cholestasis, defined as increase of alkaline phosphatase and/or γ GT, the differential diagnosis is wide. We need to exclude first whether focal liver lesions exist and dilatation of intra- or extrahepatic bile ducts. The most common cause of intrahepatic cholestasis in adults is primary biliary cirrhosis (PBC). Except for the presence of cholestasis, the diagnosis of PBC relies on detection of antimitochondrial antibodies (AMA), which are the hallmark of the disease. A liver biopsy is necessary if AMA are negative and if co-existence of other liver diseases is susceptible. Clues to PBC diagnosis is the presence pruritus and fatigue, co-existence of other autoimmune diseases, and especially Hashimoto's thyroiditis.

Autoimmune liver diseases are clinical syndromes with large heterogeneity in terms of clinical and laboratory features. Delayed diagnosis of these diseases has been associated with worse prognosis. For this reason a diagnostic work up towards the diagnosis of autoimmune liver disease, and especially AH and PBC, should be undertaken in patients with unexplained transaminasemia and cholestasis, after exclusion of common causes of these abnormalities. Detection of autoantibodies associated with these diseases is the cornerstone for their diagnosis and should be performed according to standard protocols in specialized laboratories.

During the last years, the detection and characterization of the focal lesions of the liver by using Magnetic Resonance Imaging (MRI) was considerably improved. This is mainly attributed to the use of liver-specific paramagnetic contrast agents and the combined implementation of diffusion-weighted imaging techniques. These resulted in more accurate characterization of focal lesions in cirrhotic and non-cirrhotic liver. They also permit earlier detection of small hepatocellular carcinomas and more accurate distinction from regenerative and dysplastic nodules. Compared to multidetector contrast-enhanced computed tomography (MDCT), they show higher diagnostic performance in the detection of small secondary deposits in the liver, in patients scheduled for metastasectomy. In the near future, other evolving MRI techniques like dynamic contrast-enhanced (DCE) quantitative studies and MR-elastography are expected to offer additional help for further characterization of focal and diffuse liver diseases, by adding information about tissue perfusion and visco-elasticity.

Βιβλιογραφία

Αύξηση αμινοτρανσφερασών - Διαγνωστική προσέγγιση

1. Pratt DS, Kaplan MM. *Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients*. N Engl J Med 2000; 342: 1.266-1.271.
2. Dutta A, Saha C, Johnson CS, Chalasani N. *Variability in the upper limit of normal for serum alanine aminotransferase levels: a statewide study*. Hepatology 2009; 50: 1.957-1.962.
3. Nannipieri M, Gonzales C, Baldi S, et al. *Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study*. Diabetes Care 2005; 28: 1.757-1.762.
4. Litin SC, O'Brien JF, Pruett S, et al. *Macroenzyme as a cause of unexplained elevation of aspartate aminotransferase*. Mayo Clin Proc 1987; 62: 681-687.
5. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, et al. *Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients*. Am J Gastroenterol 1999; 94: 3.010-3.014.
6. Skelly MM, James PD, Ryder SD. *Findings on liver biopsy to investigate abnormal liver function tests in the absence of diagnostic serology*. J Hepatol 2001; 35: 195-199.
7. Sorbi D, McGill DB, Thistle JL, et al. *An assessment of the role of liver biopsies in asymptomatic patients with chronic liver test abnormalities*. Am J Gastroenterol 2000; 95: 3.206-3.210.

Εργαστηριακή διερεύνηση χολόστασης

1. Siddique A, Kowdley KV. *Approach to a patient with elevated serum alkaline phosphatase*. Clin Liver Dis. 2012; 16(2): 199-229.
2. Pirez Fernandez T, Lopez Serrano P, Tomas E, et al. *Diagnostic and therapeutic approach to cholestatic liver disease*. Rev Esp Enferm Dig. 2004; 96(1): 60-73.
3. Haber B, Ferreira CT, Aw M, et al. *Cholestasis: current issues and plan for the future*. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2008; 47 (2): 220-224.
4. Fischbach F. *Manual of Laboratory & Diagnostic Tests. 7th edition*. Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
5. Chernenky C. *Laboratory Tests and Diagnostic Procedures, Sixth Edition*. Saunders, an imprint of Elsevier Inc.; 2013.

Διερεύνηση χρόνιας ηπατοπάθειας σε ασθενείς με ανοσολογικές διαταραχές

1. Νταλέκος ΓΝ, Λιάσκος Χ, Ζάχου Κ, και συν. *Αντιμετώπιση ασυμπτωματικών ασθενών με διαταραχές ηπατικών ενζύμων*. ΚΕΕΛΠΝΟ 2001.
2. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, et al. *Autoimmune hepatitis*. Lancet, 2013; 382: 1.433-1.444.
3. Gatselis NK, Zachou K, Koukoulis GK, Dalekos GN. *Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: etiopathogenetic, clinico-laboratory and histological characteristics*. World J Gastroenterol. 2015; 21: 60-83.
4. Zachou K, Rigopoulou E, Dalekos GN. *Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease*. J Autoimmune Dis. 2004; 1: 2.
5. Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. *Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges*. World J Gastroenterol. 2008; 14: 3.374-3.387.
6. *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis*. J Hepatol. 2015; 63: 971-1.004.
7. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. *American Association for Study of Liver Diseases. Primary biliary cirrhosis*. Hepatology. 2009; 50: 291-308.
8. Rigopoulou EI, Dalekos GN. *Molecular diagnostics of primary biliary cirrhosis*. Expert Opin Med Diagn. 2008; 2: 621-634.

Νεότερες τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας στη διερεύνηση των εστιακών αλλοιώσεων του ήπατος

1. Nassif A, Jia J, Keiser M, et al. *Visualization of hepatic uptake transporter function in healthy subjects by using gadoxetic acid-enhanced MR imaging*. Radiology 2012; 264: 741-750.
2. Zech CJ, Herrmann KA, Reiser MR, Schoenberg SO. *MR Imaging in Patients with Suspected Liver Metastases: Value of Liver-specific Contrast Agent Gd-EOB-DTPA*. Magn Reson Med Sci 2007; 6: 43-52.
3. Van Beers BE, Pastor K, Hussain HK. *Primovist, Eovist: What to expect?* J Hepatol 2012; 57: 421-429.
4. Van Kessel CS, Veldhuis WB, Van den Bosch MAAJ, Van Leewen MS. *MR liver imaging with Gd-EOB-DTPA: a delay time of 10 minutes is sufficient for lesion characterization*. Eur Radiol 2012; 22: 2.153-2.160
5. Grazioli L, Bondioni MP, Haradome H, et al. *Hepatocellular Adenoma and Focal Nodular Hyperplasia: Value of Gadoteric Acid-enhanced MR Imaging in Differential Diagnosis*. Radiology 2012; 262: 520-529.
6. Ringe KI, Husarik DB, Sirlin CB, Merkle EM. *Gadoxetate Disodium-Enhanced MRI of the Liver: Part 1, Protocol Optimization and Lesion Appearance in the Noncirrhotic Liver*. AJR 2010; 195: 13-28.
7. Hammerstingl R, Huppertz A, Breuer J, et al. *Diagnostic efficacy of gadoteric acid (Primovist)-enhanced MRI and spiral CT for a therapeutic strategy: comparison with intraoperative and histopathologic findings in focal liver lesions*. Eur Radiol 2008; 18: 457-467.
8. Shanbhogue AK, Prasad SR, Takahashi N, et al. *Recent advances in cytogenetics and molecular biology of adult hepatocellular tumors: implications for imaging and management*. Radiology 2011; 258: 673-693.
9. Di Martino M, Marin D, Guerrisi A, et al. *Intraindividual comparison of gadoteric disodium-enhanced MR imaging and 64-section multidetector CT in the detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis*. Radiology 2010; 256: 806-816.
10. Ahn SS, Kim MJ, Lim JS, et al. *Added value of gadoteric acid-enhanced hepatobiliary phase MR imaging in the diagnosis of hepatocellular carcinoma*. Radiology 2010; 255: 459-466.
11. Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. *Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoteric acid-enhanced MR Imaging-correlation with*

- molecular transporters and histopathologic features.* Radiology 2010; 256: 817-826.
12. Taouli B, Koh DM. *Diffusion-weighted MR imaging of the liver.* Radiology 2010; 254: 47-66.
 13. Kim YK, Lee WJ, Park MJ, et al. *Hypovascular hypointense nodules on hepatobiliary phase gadoxetic acid-enhanced MR images in patients with cirrhosis: potential of DW imaging in predicting progression to hypervascular HCC.* Radiology 2012; 265: 104-114.
 14. Holzapfel K, Eiber MJ, Fingerle AA, et al. *Detection, classification, and characterization of focal liver lesions: value of diffusion-weighted MR imaging, gadoxetic acid-enhanced MR imaging and the combination of both methods.* Abdom Imaging. 2012; 37: 74-82.
 15. Sandrasegaran K, Akisik FM, Lin C, et al. *Value of diffusion-weighted MRI for assessing liver fibrosis and cirrhosis.* AJR Am J Roentgenol 2009; 193: 1.556-1.660.

Ηπατοπάθεια και αγγειίτιδες

Γεώργιος Κίτας

Διευθυντής Τμήματος Ρευματολογίας, ΥΓΕΙΑ

gkitas@hygeia.gr

Αγγελική Κοτσαλίδου

Ρευματολόγος, ΥΓΕΙΑ

akotsalidou@hygeia.gr

Οι αγγειίτιδες είναι συστηματικά νοσήματα που κλινικά μπορούν να παρουσιαστούν με προβλήματα σε όλα τα όργανα του σώματος συμπεριλαμβανομένου και του ήπατος. Η φύση της ηπατικής συμμετοχής μπορεί να είναι πολυδιάστατη και αντιπροσωπεύει μία σημαντική διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση για τον κλινικό ιατρό.

Εισαγωγή

Η συσχέτιση μεταξύ αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων και ηπατοπάθειας είναι καλά εμπεριστατωμένη. Πολλές από τις αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένου του συστηματικού ερυθρεματοειδούς λύκου, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, του συνδρόμου Sjogren, της μυοσίτιδας, του αντιφωσfolιπιδικού συνδρόμου, της νόσου Αδαμαντιάδη - Bechet και των αγγειιτιδών, έχουν συσχετιστεί με ηπατική προσβολή. Η ακριβής συχνότητα, σοβαρότητα και οι συγκεκριμένες ηπατικές βλάβες διαφέρουν μεταξύ αυτών των νοσημάτων. Προχωρημένη ηπατική νόσος με κίρρωση ή ηπατική ανεπάρκεια συμβαίνει σπάνια σε ασθενείς με νόσο του συνδετικού ιστού, ενώ αντίθετα κλινικές και κυρίως βιοχημικές αλλαγές συνδυαζόμενες με ηπατική παθολογία είναι πολύ συχνές. Για τον κλινικό ιατρό η πρόκληση είναι να αποφασίσει κατά πόσον οι ηπατικές διαταραχές σχετίζονται με τα φάρμακα, που πολλές φορές χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων ή με λοιμώξεις (κυρίως ιογενείς), και συχνά αυτή η ερώτηση μένει αναπάντητη χωρίς να ξέρουμε κατά πόσον η ηπατική νόσος είναι τμήμα της πιο γενικευμένης νόσου του συνδετικού ιστού ή αντίθετα υπάρχει πρωτοπαθής νόσος του ήπατος η οποία έχει μερικά αυτοάνοσα χαρακτηριστικά.

Τα αυτοάνοσα νοσήματα που πιο συχνά έχουμε συσχετίσει με ηπατική νόσο είναι ο συστηματικός ερυθρεματοειδής λύκος, το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το σύνδρομο Felty -το οποίο σπανίως το βλέπουμε σήμερα-, η μυοσίτιδα, το σκληρόδερμα και το σύνδρομο Sjogren. Υπάρχουν όμως και αρκετές αγγειίτιδες

οι οποίες συνδυάζονται με ηπατική νόσο, πιο συχνά η κλασική οξώδης πολυαρτηρίτιδα, η αγγειίτιδα εξ υπεραισθησίας και οι κοκκιωματώδεις αγγειίτιδες. Οι ηπατικές διαταραχές που σχετίζονται πιο συχνά με αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα παρατίθενται στον πίνακα 1.

Οι αγγειίτιδες

Τι είναι οι αγγειίτιδες; Οι αγγειίτιδες είναι ετερογενείς πολυσυστηματικές νόσοι, συνήθως αγνώστου αιτιολογίας, οι οποίες χαρακτηρίζονται από φλεγμονή και νέκρωση αγγείων μικρού, μεσαίου ή και μεγάλου μεγέθους. Μέσα στην τελευταία 30ετία έχει υπάρξει μεγάλη εξέλιξη στην κατανόηση αυτών των νοσημάτων, καθώς επίσης και στη θεραπεία τους. Πριν από τη δεκαετία του 1980, οι αγγειίτιδες ήταν ουσιαστικά μία πληθώρα κακώς χαρακτηρισμένων συνδρόμων χωρίς συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια και χωρίς ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις και είχαν πολύ αυξημένη θνησιμότητα.

Στις δεκαετίες του '80 και '90 μέχρι τις αρχές της νέας χιλιετίας, διαδραματίστηκαν πολλές εξελίξεις. Πολλά από τα αγγειιτιδικά σύνδρομα απέκτησαν συγκεκριμένο ορισμό, ενώ συμφωνήθηκαν και δημιουργήθηκαν κριτήρια κατάταξης που ήταν απαραίτητα για κλινικές και παρατηρητικές μελέτες. Ανακαλύφθηκαν πολλά χρήσιμα tests, κυρίως τα ANCA αντισώματα, ενώ αναδείχθηκε ότι τουλάχιστον για τις πρωτοπαθείς αγγειίτιδες η θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη βελτίωσε εξαιρετικά την επιβίωση σε ποσοστό πάνω από 80% στην 5ετία. Δημιουργήθηκαν μέθοδοι κλινικής και εργαστηριακής αξιολόγησης των νοσημάτων, έγιναν πολλές κλινικές μελέτες για την καλύτερη θεραπεία και παρήχθησαν πιο λεπτομερή επιδημιολογικά στοιχεία απ' ό,τι στο παρελθόν.

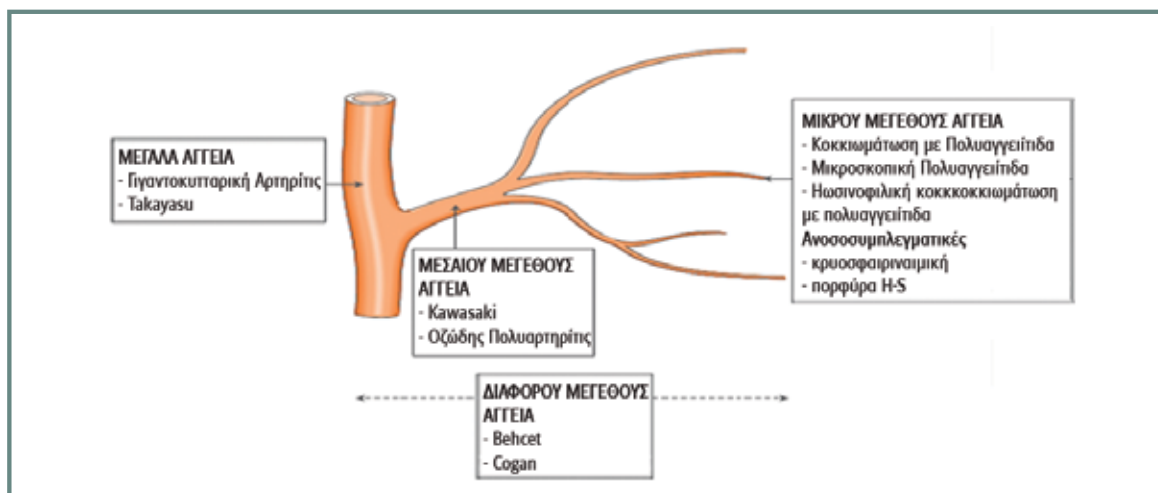
Οι πιο αποδεκτοί και δόκιμοι ορισμοί αυτήν την στιγμή για τις αγγειίτιδες είναι αυτοί που προέκυψαν από το Chappel Hill consensus: όπως για παράδειγμα για τις ANCA αγγειίτιδες οι οποίες διακρίνονται στην κοκκιωματώση με πολυαγγειίτιδα (GPA), στην πρωτοπαθή κοκκι-

Πίνακας 1	Ηπατικές διαταραχές που σχετίζονται με ρευματολογικά νοσήματα
Ρευματικά Νοσήματα	Ηπατική Νόσος
Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος	▶ Στεάτωση ▶ Χολόσταση ▶ Αυτοάνοση Ηπατίτιδα ▶ Κοκκίωμα ▶ Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση ▶ Αιμοχρωμάτωση ▶ Μη ειδικές αλλοιώσεις
Αντιφωσfolιπιδικό Σύνδρομο	▶ Αυτοάνοση Ηπατίτιδα ▶ Οζώδης Αναγεννητική Υπερπλασία ▶ S. Budd Chiari
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	▶ Νεκρωτική Ηπατική Αρτηρίτιδα ▶ Στεάτωση ▶ Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση ▶ Οζώδης Αναγεννητική Υπερπλασία
Σύνδρομο Felty	▶ Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση ▶ Στεάτωση ▶ Μη ειδικές ιστολογικές βλάβες
Μυοσίτις	▶ Αυτοάνοση Ηπατίτιδα
Σκληρόδερμα	▶ Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση ▶ Αυτοάνοση Ηπατίτιδα ▶ Κρυπτογενής Κίρρωση ▶ Ιδιοπαθής Πυλαία Υπέρταση ▶ Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειίτις ▶ Οζώδης Αναγεννητική Υπερπλασία
Sjogren	▶ Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση ▶ Αυτοάνοση Ηπατίτιδα ▶ Κρυπτογενής Κίρρωση
Οζώδης πολυαρθρίτις	▶ Αιμάτωμα ▶ Ανεύρυσμα
Αγγειίτιδα εξ Υπερευαισθησίας	▶ Ηπατίτιδα
Κοκκιωμάτωσης Αγγειίτιδα	▶ Κοκκιώματα

ωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (EGPA) και στη μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MBA). Οι ορισμοί κατά Chappel Hill δεν είναι χρήσιμοι ούτε για την κατάταξη ούτε για τη διάγνωση των νοσημάτων, αλλά αποτελούν εξαιρετικά χρήσιμες περιγραφές των χαρακτηριστικών της νόσου μερικά εκ των οποίων μπορεί να έχουν χρησιμοποιηθεί για κατάταξη.

Η κατάταξη των αγγειιτιδών σχηματικά περιλαμβάνει τις αγγειίτιδες μεγάλων αγγείων, μέσου μεγέθους αγγείων και μικρών αγγείων. Στις αγγειίτιδες των μεγάλων αγγείων συμπεριλαμβάνονται η κροταφική αρτηρίτις

και η Takayasu, στις αγγειίτιδες μέσω αγγείων περιλαμβάνονται η νόσος του Kawasaki και η κλασική οζώδης πολυαρθρίτιδα, ενώ στις αγγειίτιδες μικρών αγγείων περιλαμβάνονται οι ANCA σχετιζόμενες αγγειίτιδες καθώς επίσης και οι ανοσοσυμπλεγματικές αγγειίτιδες, όπως για παράδειγμα η κρουσφαιριναιμική που είναι εξαιρετικά γνωστή στους ηπατολόγους. Μερικά είδη αγγειίτιδας, όπως η νόσος του Αδαμαντιάδη - Bechet ή το σύνδρομο Cogan μπορεί να προσβάλλουν ουσιαστικά αγγεία όλων των μεγεθών (Εικόνα 1).



Εικ. 1. Σχηματική κατάταξη των συστηματικών αγγειιτίδων.

Μία άλλη κατάταξη των αγγειιτίδων είναι κατά πόσον προσβάλουν ένα όργανο (όπως για παράδειγμα η δερματική λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα, η πρωτοπαθής αγγειίτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος) ή κατά πόσον συνδέονται με συστηματική νόσο (όπως για παράδειγμα η αγγειίτιδα στον συστηματικό ερυθρελάτη, στην ρευματοειδή αρθρίτιδα και στη σαρκοείδωση), και τέλος κατά πόσον η αγγειίτιδα συνδέεται με μία πιθανή αιτιολογία (όπως για παράδειγμα η κρουσφαιριναιμική αγγειίτιδα που σχετίζεται με ηπατίτιδα C, η αγγειίτιδα που σχετίζεται με ηπατίτιδα B, η αορτίτιδα της σύφιλης κ.τ.λ. - πίνακας 2).

Εδώ θα πρέπει να αναφέρουμε τη σημαντική διαφορά μεταξύ διαγνωστικών κριτηρίων και κριτηρίων ταξινόμησης (πίνακας 3). Τα διαγνωστικά κριτήρια χρησιμοποιούνται προκειμένου να τεθεί η διάγνωση, ενώ τα ταξινομητικά κριτήρια εφαρμόζονται σε ασθενείς όπου έχει ήδη τεθεί η διάγνωση. Η αξία των διαγνωστικών κριτηρίων εξαρτάται από τον επιπολασμό της νόσου στο κλινικό πλαίσιο στο οποίο γίνεται η διάγνωση, ενώ για τα ταξινομητικά ο επιπολασμός δεν έχει καμία σημασία αφού όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν την νόσο, δηλαδή είναι ήδη διαγνωσμένοι. Ο σκοπός των διαγνωστικών κριτηρίων είναι να βοηθήσουν στη διάγνωση συγκεκριμένων ασθενών, ενώ ο σκοπός των κριτηρίων ταξινόμησης είναι η διασφάλιση της ομοιογένειας του κλινικού υλικού, ώστε να βελτιωθεί η εσωτερική εγκυρότητα κλινικών ή εμπειρικών μελετών. Τα διαγνωστικά κριτήρια πρέπει να έχουν υψηλή ευαισθησία, ενώ αντίθετα τα ταξινομητικά πρέπει να έχουν υψηλή ειδικότητα. Τέλος τα διαγνωστικά κριτή-

ρια πρέπει να αφήνουν πολύ μεγάλα περιθώρια ευελιξίας αναφορικά με την διαγνωστική προσέγγιση και εφαρμόζονται σε μεμονωμένους ασθενείς, ενώ στα ταξινομητικά κριτήρια η απάντηση είναι διχοτόμος, τα κριτήρια ταξινομήσεως ή πληρούνται ή δεν πληρούνται, και εφαρμόζονται σε ολόκληρες ομάδες ασθενών.

Μία πολύ μεγάλη εξέλιξη στην ταξινόμηση των αγγειιτίδων προήλθε από την ανακάλυψη των ANCA αντισωμάτων στη δεκαετία του '80, τα οποία βοηθούν στη διάγνωση και ταξινόμηση συγκεκριμένων αγγειιτίδων κυρίως της μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδας, της κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα (κοκκιωμάτωση του Wegener), καθώς επίσης και της ηωσινοφιλικής κοκκιωμάτωσης με πολυαγγειίτιδα (Churg-Straus).

Όσον αφορά τη θεραπεία, η μεγαλύτερη πρόοδος προήλθε από την προσθήκη κυκλοφωσφαμίδης στα κορτικοστεροειδή, ενώ πιο πρόσφατα υπήρξε και περαιτέρω θεραπευτική εξέλιξη, με τις μελέτες οι οποίες έδειξαν ότι η ριτουξιμάμπη (Mabthera) έχει παρόμοια αποτελέσματα με την κυκλοφωσφαμίδα σε συγκεκριμένα είδη αγγειιτίδων. Η πιθανότητα θεραπευτικής απόκρισης σε διαφορετικές θεραπείες αναλογα με το είδος της αγγειίτιδας φαίνεται στον Πίνακα 4.

Σημαντικότερο ρόλο στις θεραπευτικές εξελίξεις έπαιξε η ανάπτυξη μεθόδων αξιολόγησης της νόσου και κυρίως από μία του διαχωρισμού μεταξύ των εννοιών της ενεργότητας της νόσου από την έννοια της μόνιμης βλάβης που μπορεί να έχει προκληθεί από την νόσο, και από την άλλη των συνολικών (βιολογικών, ψυχολογικών και κοινωνικών) επιπτώσεων της νόσου (Εικόνα 2). Η χρήση αυτών των

Πίνακας 2	Κατάταξη αγγειιτίδων (πρωτοπαθείς και δευτεροπαθείς)
Πρωτοπαθείς Αγγειίτιδες	Δευτεροπαθείς Αγγειίτιδες
Αγγειίτιδες Μεγάλου Μεγέθους Αγγείων ▶ Κροταφική Αρτηρίτιδα ▶ Αρτηρίτιδα Takayasu	Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με Λοιμώξεις ▶ Ιογενείς (HCV/ HBV /HIV/ /Parvo) ▶ Βακτηριακές (Μηνιγγιτιδοκόκκος) ▶ Ρικέτσιες ▶ Σύφιλη
Αγγειίτιδες Μεσαίου>Μικρού Μεγέθους Αγγείων ▶ Οζώδης Πολυαρθρίτιδα (PAN) ▶ N. Kawasaki	Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με Ρευματικές Παθήσεις ▶ ΣΕΛ ▶ ΡΑ ▶ Σαρκοειδωση ▶ Σ. Sjogren ▶ N. Αδαμαντιάδης-Behcet
Αγγειίτιδες Μικρού >Μεσαίου Μεγέθους Αγγείων ▶ Ηωσινοφιλική Κοκκιωμάτωση με Πολυαγγειίτιδα (Churg-Strauss) ▶ Κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (GPA) ▶ Μικροσκοπική Πολυαγγειίτιδα (MPA)	Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με προσβολή οργάνου ▶ Λευκοκυτταροκλαστική Αγγειίτιδα ▶ Δερματική Αρτηρίτιδα ▶ Πρωτοπαθής Αγγειίτιδα ΚΝΣ ▶ Μεμονωμένη Αορτίτιδα
Αγγειίτιδες Μικρού Μεγέθους Αγγείων - Ανοσοσυμπλεγματικές. ▶ Δερματική Λευκοκυτταροκλαστική Αγγειίτιδα (LCV) ▶ IgA Αγγειίτιδα (Πορφύρα Henoch-Schonlein(HSP) ▶ S. Goodpasture (αντι-GBM) ▶ Υποσυμπληρωματιναιμική Κνιδωτική Αγγειίτιδα (αντι-C1q)	Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με Νεοπλασίες ▶ Καρκινώματα ▶ Αιματολογικές Παθήσεις ▶ Μυελοϋπερπλαστικό Σύνδρομο
	Αγγειίτιδες σχετιζόμενες με Φάρμακα ▶ Ανοσοσυμπλεγματική ▶ ANCA Σχετιζόμενη Αγγειίτιδα
	Αγγειίτιδες μετά από Μεταμόσχευση

μεθόδων μας επιτρέπει να αναλύουμε με λεπτομέρεια το ακριβές στάδιο της νόσου, όπως αυτό μπορεί να μετακινείται από την ύφεση προς την ενεργότητα, προς μικρή ή μεγάλη υποτροπή ή και νόσο ανθεκτική στη θεραπεία. Με αυτόν τον τρόπο μπορούμε να αποφασίσουμε ποια είναι η καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση και να αποφασίσουμε τους θεραπευτικούς αλγόριθμους που μπορεί να είναι οι πιο σχετικοί για τον κάθε ασθενή στο στάδιο νόσου στο οποίο βρίσκεται ανά πάσα στιγμή.

Η κλινική παρουσίαση των αγγειιτίδων χαρακτηρίζεται συνήθως από συστηματικές εκδηλώσεις όπως ο πυρετός, η ανορεξία, η απώλεια βάρους, καθώς επίσης και από την αντίδραση οξείας φάσης, με αυξημένη ΤΚΕ και CRP. Στη διαφορική διάγνωση, ωστόσο, πάντοτε αναφέρονται οι κακοήθειες, οι συστηματικές λοιμώξεις, τα νοσήματα του συνδετικού ιστού, άλλες αγγειίτιδες και μερικές φορές και

οι λεγόμενες μιμητικές νόσοι των αγγειιτίδων όπως είναι η καλσιφύλαξη, το μύξωμα και λοιπά. Οι αγγειίτιδες χαρακτηρίζονται από προσβολή κυριολεκτικά όλων των οργάνων/συστημάτων του σώματος συμπεριλαμβανομένου του δέρματος, του ανώτερου αναπνευστικού, των νεφρών και σε αρκετές περιπτώσεις του ήπατος.

Πιο συγκεκριμένα οι αγγειίτιδες που σχετίζονται με ηπατική νόσο είναι:

Α. Κλασική Οζώδης Πολυαρθρίτιδα

Η κλασική οζώδης πολυαρθρίτιδα είναι συστηματική νεκρωτική αγγειίτιδα αρτηριών μέσου μεγέθους και συχνά συνδέεται με την παρουσία HBsAg. Η ηπατική νόσος στις κλασικές εκφράσεις της οζώδους πολυαρθρίτιδας είναι σχετικά σπάνια, αλλά καλά περιγεγραμμένη στη διεθνή βιβλιογραφία και κυμαίνεται από ηπατομεγαλία με ή χω-

Πίνακας 3	Διαγνωστικά και ταξινομικά κριτήρια	
Διαγνωστικά κριτήρια	Ταξινομικά κριτήρια	
Χρησιμοποιούνται από τον ιατρό, προκειμένου να τεθεί η διάγνωση.	Εφαρμόζονται σε ασθενείς, στους οποίους έχει ήδη τεθεί η διάγνωση.	
Η διαγνωστική τους αξία εξαρτάται από τον επιπολασμό της νόσου στο κλινικό πλαίσιο (clinical setting), στο οποίο γίνεται η διάγνωση.	Ο επιπολασμός της νόσου δεν έχει σημασία, από τη στιγμή που όλοι οι ασθενείς πρέπει να έχουν τη νόσο (να έχουν ήδη διαγνωστεί).	
Σκοπός τους είναι να βοηθήσουν στη διάγνωση συγκεκριμένων ασθενών.	Σκοπός τους είναι η διασφάλιση της ομοιογένειας του υλικού και της εσωτερικής εγκυρότητας των κλινικών και εμπειρικών μελετών.	
Πρέπει να έχουν υψηλή ευαισθησία, ώστε να αναγνωρίζουν τους κατά το δυνατόν περισσότερους από τους ασθενείς που έχουν τη νόσο.	Πρέπει να έχουν υψηλή ειδικότητα (~100%), ώστε να αποφεύγεται η είσοδος στις μελέτες, ασθενών που δεν έχουν τη νόσο.	
Πρέπει να αφήνουν περιθώρια ευελιξίας αναφορικά με τη διαγνωστική εμπιστοσύνη (η διάγνωση μπορεί να είναι οριστική, πιθανή, δυνατή, διάγνωση εργασίας).	Η απάντηση είναι διχοτόμος (τα κριτήρια ταξινομήσης ή πληρούνται ή δεν πληρούνται).	
Εφαρμόζονται σε μεμονωμένους ασθενείς.	Εφαρμόζονται σε ομάδες ασθενών.	

ρίς ίκτερο μέχρι εκτεταμένη ηπατική νέκρωση. Υπάρχουν μερικές περιπτώσεις πολλαπλών ηπατικών αιματωμάτων ή ανευρυσμάτων, ενδοηπατικών/περιηπατικών αιμορραγιών οι οποίες μπορεί να ακολουθούν οξεία σκωληκοειδίτιδα, οξεία ηπατική ανεπάρκεια ή σύνδρομο επικάλυψης με αυτοάνοση ηπατίτιδα. Θεωρείται ότι ο μηχανισμός είναι ηπατικά έμφρακτα που προκαλούν διάχυτα προβλήματα κύριων και περιφερικών αρτηριών με αποτέλεσμα να φράσσουν τα αγγεία. Παρ' όλα αυτά, τα ηπατικά έμφρακτα είναι πολύ σπάνια επειδή το ήπαρ έχει διπλή αιμάτωση και ασφαλώς εξαιρετικά ανεπτυγμένη παράπλευρη κυκλοφορία.

Η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα δεν πρέπει πλέον να μπερδεύεται με την κλασική οξώδη πολυαρτηρίτιδα μιας και ανήκει στις ANCA ταξινομημένες αγγειίτιδες. Υπάρχουν μεμονωμένες περιπτώσεις που έχουν περιγραφεί στη

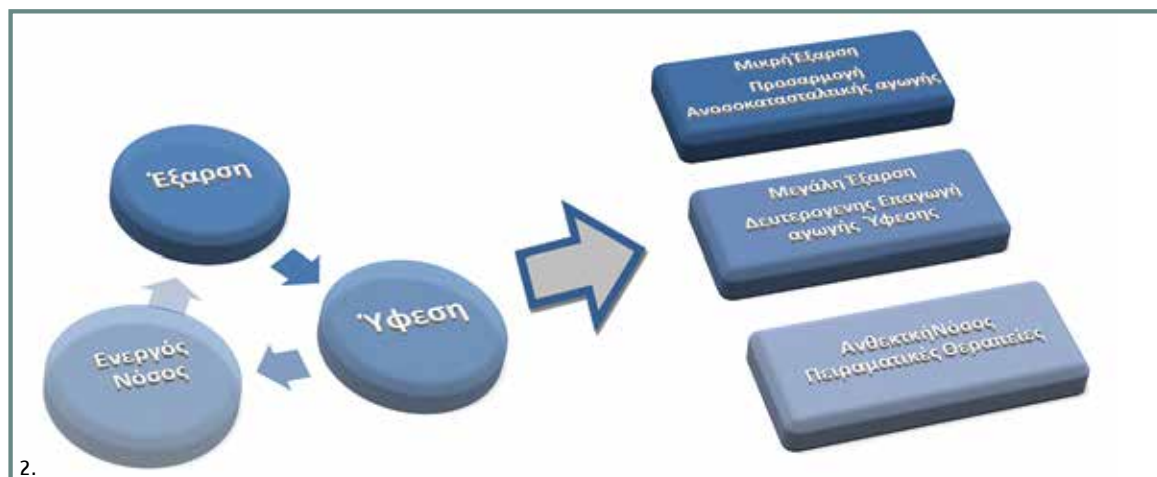
βιβλιογραφία όπου η μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα έχει συσχετιστεί με πρωτοπαθή χολική κίρρωση και ηπατική δυσλειτουργία πριν από την εκδήλωση ταχέως εξελισσόμενης νεκρωτικής σπειραματονεφρίτιδας

Β. Αγγειίτιδες από υπερευαισθησία

Οι αγγειίτιδες από υπερευαισθησία είναι ετερογενής ομάδα νόσων που θεωρούνται ότι αντιπροσωπεύουν μία αντίδραση υπερευαισθησίας σε ένα αντιγόνο, όπως για παράδειγμα ένα φάρμακο ή έναν λοιμώδη παράγοντα. Είναι αγγειίτιδα των μικρού μεγέθους αγγείων.

Το πιο κλασικό παράδειγμα είναι η πορφύρα Henoch - Schonlein. Έχουν περιγραφεί πολλές περιπτώσεις συσχέτισης πορφύρας Henoch - Schonlein με χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες, αλλά το αντίθετο, δηλαδή ηπατική νόσος ως αποτέλεσμα πορφύρας Henoch - Schonlein, είναι σπάνιο

Πίνακας 4	Σχέση μεταξύ απόκρισης στη θεραπεία των αγγειιτίδων και μεγέθους αγγείων		
ΚΥΡΙΑΡΧΟ ΑΓΓΕΙΟ	ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ	ΚΥΚΛΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗ+ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ	ΑΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ
ΜΕΓΑΛΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ	+++	-	+
ΜΕΣΑΙΕΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ	+	++	++*
ΜΙΚΡΟΥ & ΜΕΣΟΥ ΜΕΓΕΘΟΥΣ ΑΡΤΗΡΙΕΣ	+	+++	-
ΜΙΚΡΑ ΑΓΓΕΙΑ	+	-	++
* Περιλαμβάνει πλάσμαφαίρεση, αντιική θεραπεία για HBV σχετιζόμενη αγγειίτιδα και γ-σφαιρίνη για Kawasaki.			



Εικ. 2. Μέθοδοι αξιολόγησης της νόσου

φαινόμενο. Σε παιδιά με αγγειίτιδες εξ υπερευαισθησίας, ηπατική βλάβη χαρακτηριζόμενη από αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ηπατομεγαλία και ανωμαλίες στο υπερηχογράφημα φαίνεται να συμβαίνει σε λιγότερο του 10% των περιπτώσεων.

Γ. Κοκκιωματώδεις αγγειίτιδες

Οι κοκκιωματώδεις αγγειίτιδες είναι συστηματικές νόσοι, οι οποίες προσβάλλουν τις μεγάλες αρτηρίες, χαρακτηριζόμενες από διήθηση με μονοκύτταρα και συχνά γιγαντοκύτταρα στα τοιχώματα των προσβεβλημένων αγγείων. Η γιγαντοκυτταρική και η αγγειίτιδα του Takayasu ανήκουν στις αγγειίτιδες των μεγάλων αγγείων, αντίθετα η κοκκιωματώση του Wegener είναι αγγειίτιδα των μικρών αγγείων, και η παθοφυσιολογική τους βάση θεωρείται πολύ διαφορετική. Διάφορες μελέτες δείχνουν μία πιθανή συσχέτιση μεταξύ της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας και της κοκκιωματώδους νόσου του ήπατος. Σε μια μικρή σειρά έξι ασθενών με γιγαντοκυτταρική/κροταφική αρτηρίτιδα, εκ των οποίων τρεις παρουσιάστηκαν με ρευματική πολυμυαλγία, περιγράφηκαν διάφορες ιστολογικές αλλοιώσεις συμπεριλαμβανομένης της λιπώδους διήθησης, της περικεντρικής συμφόρησης, της παρουσίας αστεροειδών κυττάρων και της μη ειδικής ηπατίτιδας.

Η ακριβής παθογένεση των ηπατικών αλλαγών παραμένει άγνωστη. Χολοστατική δυσλειτουργία και πρωτοπαθής χολική κίρρωση έχουν επίσης περιγραφεί σε συσχέτιση με γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα. Ηπατική δυσλειτουργία μπορεί επίσης να παρουσιαστεί σε καθαρή ρευματική πολυμυαλγία με αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης, η οποία μπορεί να μειωθεί ταχύτατα με τη χρήση κορτικο-

στεροειδών για θεραπεία της ρευματικής πολυμυαλγίας. Επικάλυψη μεταξύ πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης και ρευματικής πολυμυαλγίας έχει επίσης αναφερθεί, ενώ παρότι έχουν υπάρξει υποθέσεις ότι λοίμωξη με ηπατίτιδα Β μπορεί να ενέχεται στην παθογένεση της ρευματικής πολυμυαλγίας αυτό δεν έχει αποδειχθεί ποτέ.

Η αρτηρίτιδα Takayasu από την άλλη έχει συσχετιστεί με πρωτοπαθή χολική κίρρωση, με αυτοάνοση ηπατίτιδα και με κίρρωση του ήπατος σε έδαφος χρόνιας λοίμωξης με ηπατίτιδα.

Δ. Κρουσφαιριναιμική αγγειίτιδα

Η κρουσφαιριναιμική αγγειίτιδα, η οποία σχετίζεται με ηπατίτιδα C, είναι κλασική αγγειίτιδα μικρού μεγέθους αγγείων η οποία ταξινομείται στις αγγειίτιδες συσχετιζόμενες με πιθανή αιτιολογία. Χαρακτηρίζεται από την εντόπιση κρουσφαιρινών στα μικρά αγγεία, που κλινικά μπορούν να εκφραστούν με προβλήματα από το δέρμα, τους νεφρούς και τα περιφερικά νεύρα, όπως για παράδειγμα πολυνευροπάθεια ή πολλαπλή μονονευρίτιδα. Εδώ την αναφέρουμε μόνο ως ένα παράδειγμα για το κατά πόσον διαφορετικά είδη θεραπείας μπορούν να οδηγήσουν σε κλινικό όφελος: αυτού του είδους οι αγγειίτιδες μπορούν να θεραπευτούν με αντιική θεραπεία, rituximab (anti CD20 μονοκλωνικό αντίσωμα), κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτικά, καθώς επίσης και πλάσμοφαίρεση. Η κρουσφαιριναιμική αγγειίτιδα αποτελεί επίσης ένα καλό παράδειγμα για πιθανές εξελίξεις στη θεραπεία όπως με νέα αντιικά σχήματα, π.χ. οι αναστολείς πρωτεασών, αντιικά θεραπευτικά σχήματα χωρίς ιντερφερόνη Α, ή και νούργια ανοσοτροποιστικά όπως η ιντερλευκίνη 2.

Συμπέρασμα

Συνοψίζοντας, ηπατικά προβλήματα μπορεί να προκύψουν σε πολλά είδη αυτοάνοσων ρευματικών νοσημάτων συμπεριλαμβανομένων και των συστηματικών αγγειιτίδων. Αυτό μπορεί να συμβεί, είτε ως τμήμα της πρωτοπαθούς νόσου, είτε ως αποτέλεσμα θεραπειών που χρησιμοποιούμε γι' αυ-

τές και αποτελεί σημαντική διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Μία οποιαδήποτε παραινόμενη συστηματική κλινική συνδρομή αγνώστου αιτιολογίας με ή χωρίς ηπατικές διαταραχές, πρέπει πάντοτε να εγείρει υποψίες ότι υποκρύπτει κάποιο αυτοάνοσο συστηματικό νόσημα, συμπεριλαμβανομένων και των αγγειιτίδων.

Abstract

Kitas G. Liver disease and vasculitides. Iatrika Analekta, 2015; 3: 1369-1375

The vasculitides are systemic diseases that may present with symptoms and signs from virtually every single organ system of the body, including the liver. The exact nature of hepatic involvement varies from syndrome to syndrome and may present a great diagnostic and therapeutic challenge for the clinician.

Βιβλιογραφία

1. Walker NJ, Zurier RB. *Liver abnormalities in rheumatic diseases*. Clin Liver Dis 2002; 6: 2.933-2.946.
2. Dourakis SP, Michael AE, Papanikolaou IS, et al. *Autoimmune hepatitis associated with antiphospholipid syndrome*. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001; 13: 591-593.
3. Abraham S, Begum S, Isenberg D. *Hepatic manifestations of autoimmune rheumatic diseases*. Ann Rheum Dis 2004; 63: 123-129.
4. Nicolino R. *Classification Criteria and Diagnostic Tests for Vasculitides*. J Rheumatol 2012; 39: 1.503-1.505.
5. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, et al. *2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides*. Arthritis Rheum. 2013; 65: 1-11.
6. Rudwaleit M, Khan MA, Sieper J. *The challenge of diagnosis and classification in early ankylosing spondylitis: do we need new criteria?* Arthritis Rheum. 2005; 52: 1.000-1.008.
7. Rachel D. Jones, M.R. Jan Willem et al, for the European Vasculitis Study Group. *Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-Associated Renal Vasculitis*. N Engl J Med 2010; 363: 211-220.
8. Jayne DR, Chapel H, Adu D, et al. *Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity*. QJM. 2000; 93: 433-439.
9. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. *EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis*. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 310-317.
10. Luqmani RA, Exley AR, Kitas GD, Bacon PA. *Disease assessment and management of the vasculitides*. Baillieres Clin Rheumatol. 1997; 11: 423-446.
11. Landau DA, Saadoun D, Calabrese LH, Cacoub P. *The pathophysiology of HCV induced B-cell clonal disorders*. Autoimmun Rev. 2007; 6: 581-587.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΤΜΗΜΑΤΑ

ΥΓΕΙΑ & ΜΗΤΕΡΑ

Σύγχρονες
εγκαταστάσεις

Πρωτοποριακός
εξοπλισμός

Εξειδικευμένο
ιατρικό και
τεχνολογικό προσωπικό

Σε ετοιμότητα
24 ώρες / 365 ημέρες

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

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

ΕΞΟΠΛΙΣΜΟΣ

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

ΥΓΕΙΑ

Ερυθρού Σταυρού 4 &
Κηφισίας, 151 23 Μαρούσι
Τ: 210 686 7000
www.hygeia.gr

ΜΗΤΕΡΑ

Ερυθρού Σταυρού 6,
151 23 Μαρούσι
Τ: 210 686 9000
www.mitera.gr



Android



iOS