

«Ηπατολογία»

Συστηματικά Νοσήματα και Ήπαρ

Γεώργιος Α. Κόντος

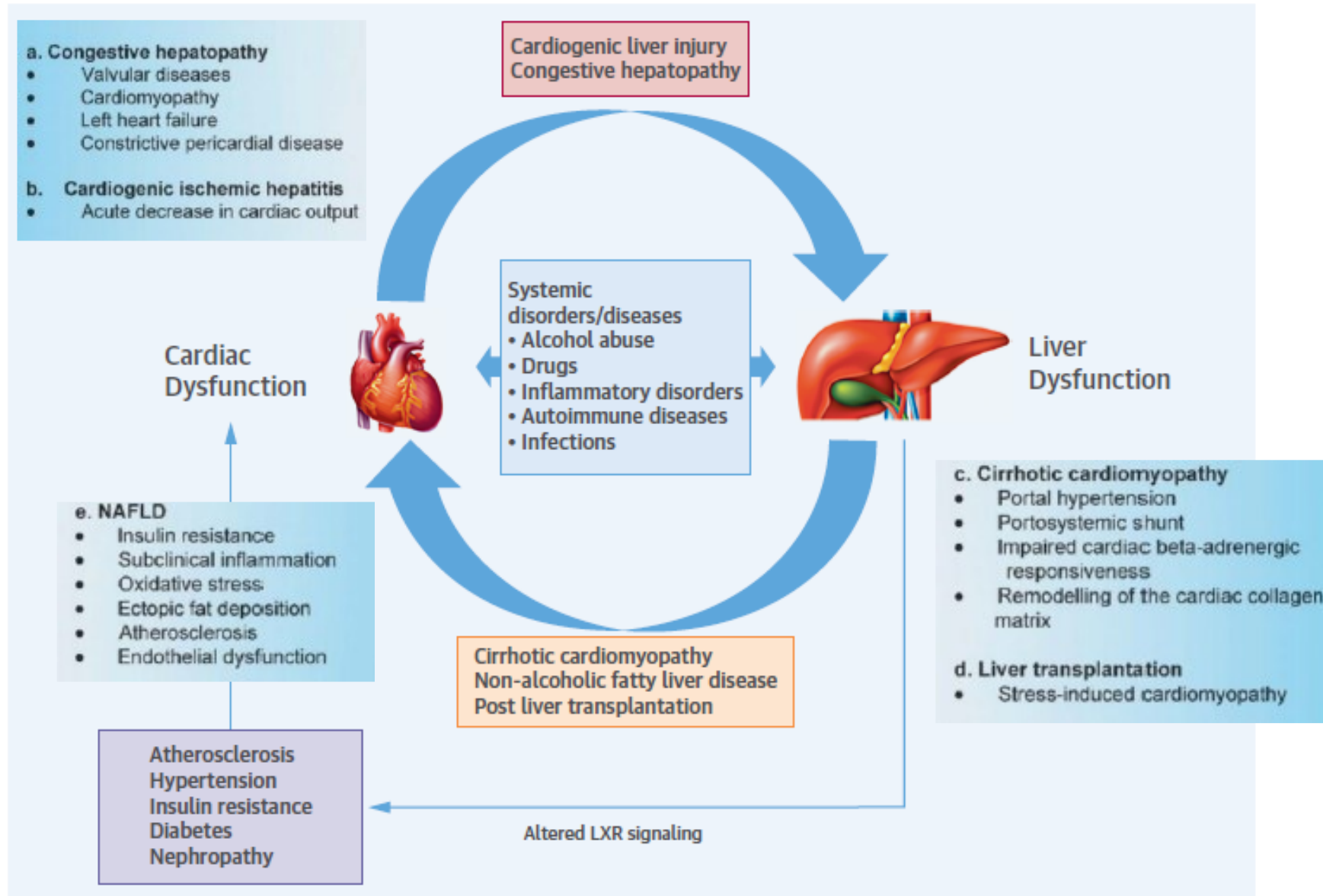
Παθολόγος

Επιμελητής Β' Ε.Σ.Υ.

Β' Παθολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. - Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»

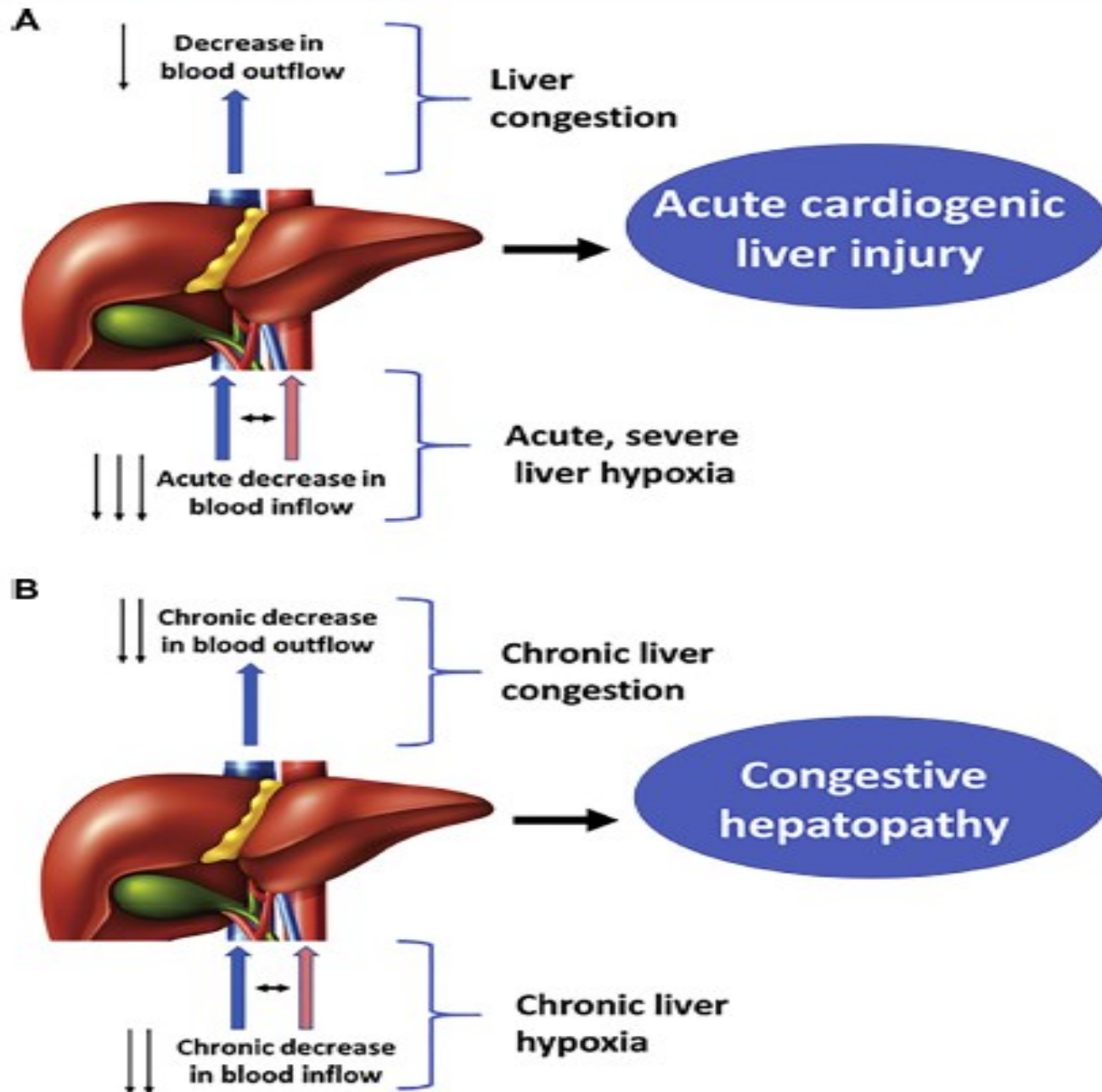
Καρδιά και Ήπαρ

Αλληλεπιδράσεις καρδιάς και ήπατος



Τροποποίηση από
El Hadi et al, Cells 2020

FIGURE 2 Mechanisms of Liver Injury in Heart Failure



Ισχαιμική ηπατίτιδα

- Υποξαιμική ηπατίτιδα ή «Shock Liver»
 - Shock liver, Birgens και συν. (1978): 5 περιπτώσεις σε 13 έτη στη Δανία
 - Ισχαιμική ηπατίτιδα, Bynum και συν. (1979): 7 περιπτώσεις σε 5 χρόνια
- Διάχυτη ηπατοκυτταρική βλάβη ↔ Μειωμένη ηπατική παροχή οξυγόνου
- Συστηματική υποάρδευση σε έδαφος οξείας κυκλοφορικής καταπληξίας
 - Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου
 - Απορρύθμιση λειτουργικού σταδίου καρδιακής ανεπάρκειας
 - Πνευμονική εμβολή
- Δυνατόν να εμφανιστεί και σε σοβαρή διαταραχή παροχής/κατανάλωσης οξυγόνου ελλείψει υπότασης
 - Άπνοια ύπνου
 - Αναπνευστική ανεπάρκεια
 - Μεταβολικά αίτια/Σηπτική καταπληξία

Ισχαιμική ηπατίτιδα

- **Επιδημιολογία**

- Η επίπτωση διαφέρει ανάλογα με το setting
- 0,3% συνόλου εισαγωγών
- 1-2% εισαγωγών σε Πολυδύναμη ΜΕΘ
- 3% εισαγωγών σε Καρδιολογική ΜΕΘ
 - 22% στο υποσύνολο με μειωμένη καρδιακή παροχή
- 50% των νοσηλευόμενων ασθενών με μαζική αύξηση τρανσαμινασών

- **Διάγνωση**

- 1. Μαζική αύξηση τρανσαμινασών (20 x ULN)
 - 2. Συνθήκες καρδιακής, κυκλοφορικής ή αναπνευστικής ανεπάρκειας
 - 3. Αποκλεισμός άλλου υποκείμενου αιτίου ηπατοκυτταρικής βλάβης
- Εφόσον πληρούνται οι προϋποθέσεις, δεν απαιτείται ιστολογική επιβεβαίωση

Ισχαιμική ηπατίτιδα

- **Κλινικοεργαστηριακή Εικόνα**

- Μεγάλη ηλικία (μέση: 71), ♂ > ♀
- Οξύ πρόβλημα που χρήζει εντατικής νοσηλείας
- Μαζική αύξηση AST, ALT, LDH
 - Εμφάνιση 1-3 ημέρες μετά το αρχικό επεισόδιο υπότασης
 - Κορύφωση 1-3 ημέρες μετά την αιμοδυναμική αποκατάσταση
 - Αποκατάσταση εντός 7-10 ημερών
 - ALT/LDH < 1,5 διακρίνει την ισχαιμική από άλλες μορφές ηπατίτιδας
- Χολερυθρίνη: Μικρή αύξηση (0-4 x ULN) – Σπανιότερα ψηλές τιμές
- ALP: Μικρή αύξηση (0-2 x ULN)
- INR: Σπάνια ήπια αύξηση – Αυξάνει με τη βαρύτητα της ισχαιμίας/υποάρδευσης
- Νεφρική συμμετοχή με επιδείνωση νεφρικής λειτουργίας λόγω οξείας σωληναριακής νέκρωσης

Ισχαιμική ηπατίτιδα

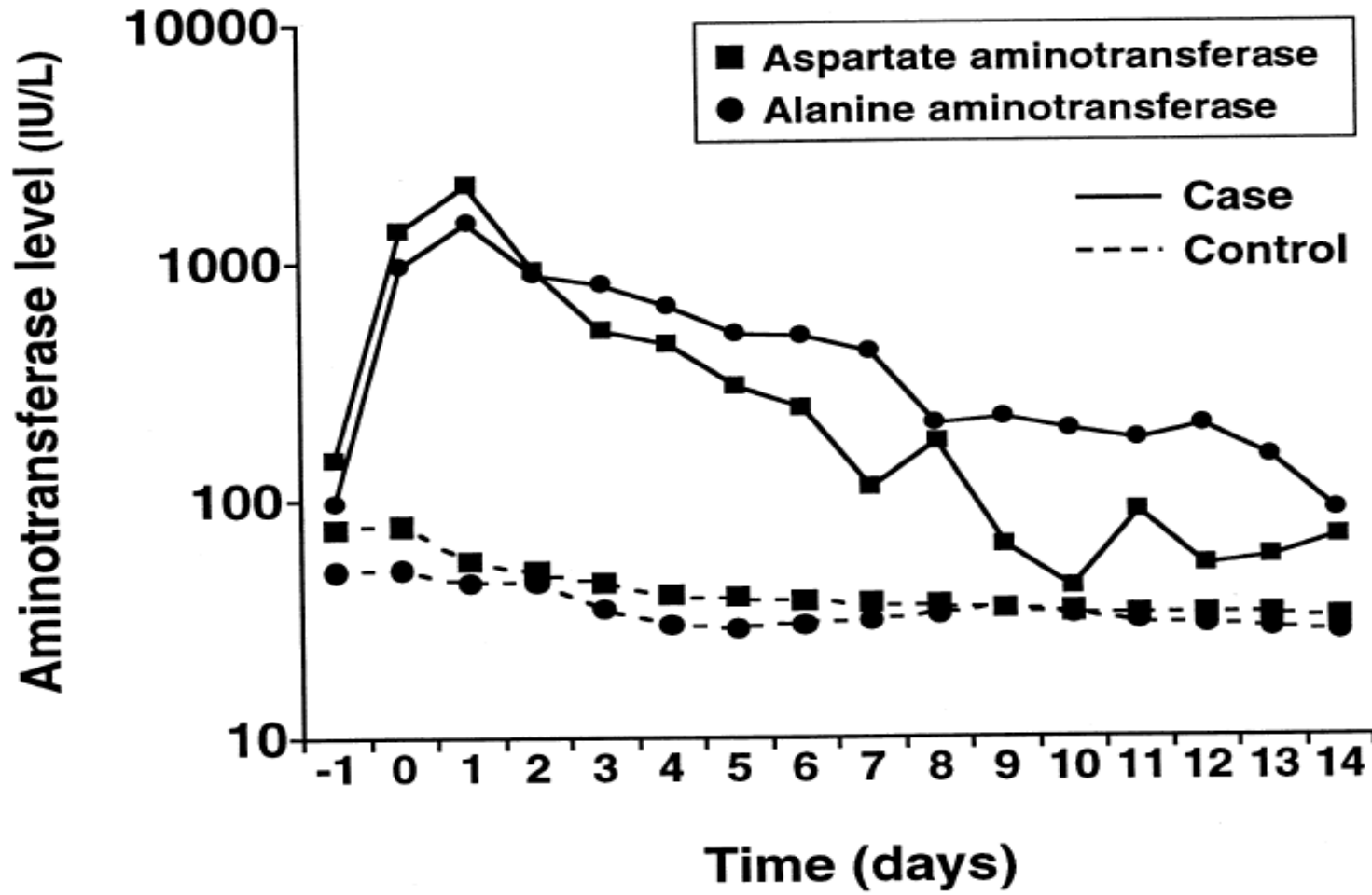
- **Κλινικοεργαστηριακή Εικόνα**

- Αμβλιχρά κλινικά ευρήματα
 - Πόνος στο δεξιό υποχόνδριο (διάταση κάψας)
- Νευρολογική επιβάρυνση
 - Συνέπεια εγκεφαλικής υποάρδευσης
 - Σπάνια εμφάνιση Υπεραμμωνιαιμίας και Ηπατικής Εγκεφαλοπάθειας
- Παροδική εμφάνιση ενδοπνευμονικών shunts
 - Συμβολή στην επιδείνωση της υποξαιμίας

- **Διερεύνηση**

- Ιστορικό
- Ιογενείς ηπατίτιδες – Επίπεδα παρακεταμόλης
- Αποκλεισμός αυτοάνοσης ηπατίτιδας, v. Wilson
- Απεικόνιση ήπατος και έλεγχος αγγειακής βατότητας

Ισχαιμική ηπατίτιδα



Ισχαιμική ηπατίτιδα

- **Ιστοπαθολογία**

- Δεν είναι (παθοφυσιολογικά και ιστολογικά) ηπατίτιδα!
- Κεντρολοβιακή νέκρωση στη ζώνη 3
- Ενδεχομενως συμμετέχει κολποειδική συμφόρηση
- Απουσία ίνωσης (σε ασθενείς χωρίς προηγούμενη ηπατική νόσο)
- Πλήρης υποστροφή των ευρημάτων με την αποκατάσταση του αιτίου

- **Θεραπεία**

- Αιμοδυναμική αποκατάσταση και αντιμετώπιση του υποκείμενου αιτίου
- Ινότροπη υποστήριξη
- Ρόλος αδενοσίνης σε πειραματικά μοντέλα
- Αναφορές για χρήση αντιοξειδωτικών, N-ακετυλοκυτεΐνης χωρίς ουσιαστικό αποτέλεσμα

- **Πρόγνωση**

- Αυτοπεριοριζόμενη κατάσταση με την επίτευξη σταθεροποίησης (Επιβίωση 3 εβδομάδων έως και 70%)
- Η θνητότητα αφορά τη βαρύτητα του υποκείμενου αιτίου και είναι αυξημένη
- Σπάνια η εκδήλωση οξείας κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας (προϋπάρχουσα ηπατοπάθεια, συμφορητική ΚΑ-καρδιακή κίρρωση)

Συμφορητική Ηπατοπάθεια

- Ηπατική βλάβη ως συνέπεια της παθητικής φλεβικής συμφόρησης σε έδαφος δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας ή κάθε άλλης καρδιοπνευμονικής νόσου που οδηγεί σε αυξημένη ΚΦΠ
 - Έμφραγμα δεξιάς κοιλίας
 - Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια σε έδαφος μυοκαρδιοπάθειας
 - Πνευμονική υπέρταση
 - Πνευμονική καρδιά
 - Συμπιεστική περικαρδίτιδα
 - Βαλβιδοπάθειες: Στένωση μιτροειδούς, ανεπάρκεια τριγλώχινας
- Χρόνια στάση → Επηηρεασμένη ηπατική βιοχημεία → Ίνωση → Κίρρωση
- **Επιδημιολογία**
- Δύσκολος υπολογισμός της επίπτωσης
 - Ευρύ φάσμα ηπατοπάθειας, υποκλινική κατάσταση, αμβλιχρά συμπτώματα, υποδιάγνωση
- 15-65% στο σύνολο των ασθενών με προχωρημένη ΚΑ

Συμφορητική Ηπατοπάθεια

- **Διάγνωση**

- Αποκλεισμός άλλου αιτίου ηπατοπάθειας (ιογενή, μεταβολικά, αυτοάνοσα)
- Αποκλεισμός συστηματικού νοσήματος με προσβολή ήπατος/καρδιάς (αιμοχρωμάτωση, σαρκοείδωση, αμυλοείδωση)
- Απεικόνιση – Δεξιός καρδιακός καθετηριασμός – Βιοψία ήπατος
- Θεραπευτικό κριτήριο: Βελτίωση ηπατικής λειτουργίας με τη σταθεροποίηση της καρδιακής νόσου

- **Κλινικοεργαστηριακή Εικόνα**

- Προεξάρχοντα συμπτώματα και σημεία ΚΑ
- Απουσία κλασικών σημείων ηπατικής νόσου
 - Ηπατοσφαγιτιδικό σημείο, διάταση σφαγιτιδων, σημείο Kussmaul
 - Ηπατομεγαλία, σκληρό ηπατικό χείλος, σφύζον ήπαρ
 - Αμβλύς πόνος στο δεξιό υποχόνδριο (διάταση κάψας)
 - Ίκτερος, ασκίτης, περιφερικά οιδήματα
 - Απουσία σπληνομεγαλίας και κιρσών οισοφάγου

Συμφορητική Ηπατοπάθεια

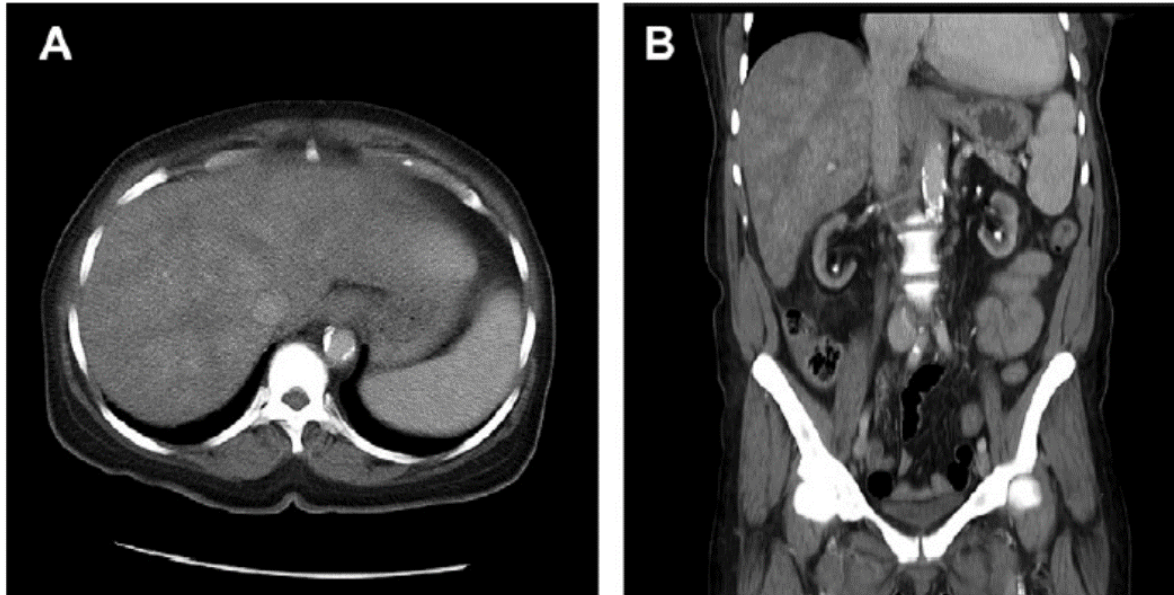
- **Κλινικοεργαστηριακή Εικόνα**

- Ήπια αύξηση τρανσαμινασών (2-3 x ULN)
- Έμμεση υπερχολερυθραιμία (<3 mg/dl) – Συσχέτιση με πίεση δε. κόλπου
- Ήπια αυξημένη ALP/γGT
- Σχετικά διατηρημένη συνθετική ικανότητα
 - INR <1,5 και φυσιολογική ή οριακή αλβουμίνη
- Φυσιολογική ή ήπια αυξημένη αμμωνία – Απουσία ηπατικής εγκεφαλοπάθειας

- Ασκίτης: Διακριτό προφίλ
 - Υγρό πυλαίας υπέρτασης (SAAG > 1,1)
 - Πλούσιο σε λεύκωμα (>2,5 g/dl)

Συμφορητική Ηπατοπάθεια

- Απεικονιστικός Έλεγχος
- Echo καρδιάς: Δυσλειτουργία/διάταση δεξιών κοιλοτήτων, TI, ↑ RSVP
- Απεικόνιση ήπατος
 - Ηπατομεγαλία
 - Διάταση ηπατικών φλεβών, ΚΚΦ, παλινδρόμηση σκιαγραφικού στο φλεβικό δίκτυο
 - Εικόνα μωσαϊκού, διαταραχή ενίσχυσης στην ΜΤ (ανομοιογένεια αιμάτωσης ήπατος)
 - Ασκίτης, πλευριτική, περικαρδιακή συλλογή



Συμφορητική Ηπατοπάθεια

- **Διασφαγιτιδικός Καθετηριασμός**

- Αύξηση πιέσεων δεξιών κοιλοτήτων
- Μεταφορά της αυξημένης πίεσης προς την ΚΚΦ, τις ηπατικές και την πυλαία φλέβα
- Αυξημένη ελεύθερη πίεση και πίεση ενσφήνωσης ηπατικών φλεβών
- Ωστόσο: η πυλαιοσυστηματική κλίση πίεσης (HVPG) παραμένει φυσιολογική (<4 mm Hg)

- **Βιοψία ήπατος**

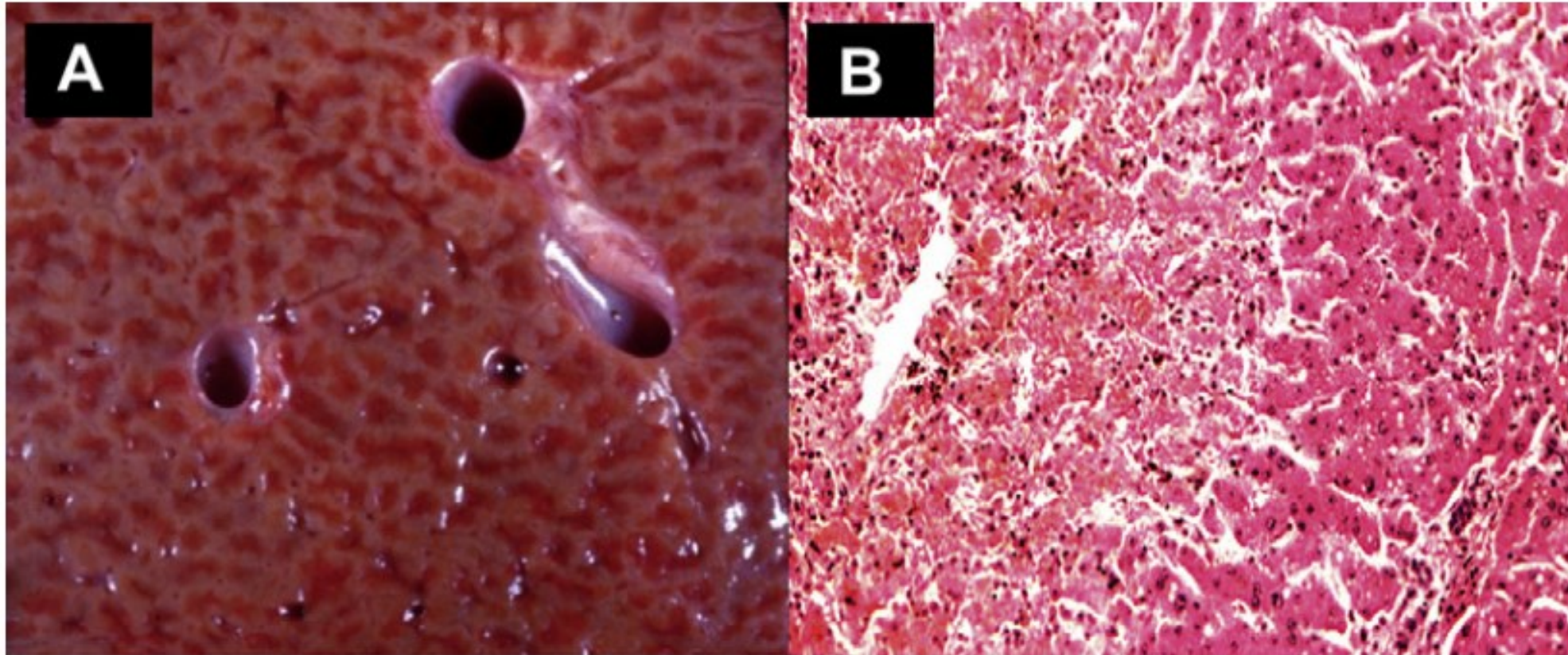
- Ασφαλής – Προτιμάται η διασφαγιτιδική
- Απαραίτητη για τη σταδιοποίηση της ηπατικής νόσου προ της αξιολόγησης για μεταμόσχευση καρδιάς

Συμφορητική Ηπατοπάθεια

- **Ιστοπαθολογία**

- Μεγάλο ήπαρ με ερυθροϊώδες χρώμα
- Προέχουσες ηπατικές φλέβες
- Εικόνα μοσχοκάρυδου
 - Εξαλλαγή αιμορραγίας και νέκρωσης στη ζώνη 3 (κόκκινο χρώμα) και φυσιολογικής ή ήπια στεατωτικής ζώνης 1 και 2 (κίτρινο χρώμα)
- Επίταση κεντρικών φλεβών - Φλεβική αιμορραγία
- Διάταση κολποειδών
- Ίνωση τελικών ηπατικών φλεβιδίων (Φλεβοσκλήρυνση)
- Περιφλεβική ίνωση - Γεφυροποιός ίνωση μεταξύ κεντρικών φλεβών (Καρδιακή κίρρωση)
 - Ανισοτιμία κατανομής ίνωσης
 - Διαφοροποίηση από την περιπυλαία ίνωση στις άλλες μορφές κίρρωσης
- Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία (Οζώδης εμφάνιση χωρίς κίρρωση)
- Στεάτωση και εναπόθεση σιδήρου στη ζώνη 3
- Χολόσταση – Βύσματα χολής

Συμφορητική Ηπατοπάθεια



Συμφορητική Ηπατοπάθεια

- **Θεραπεία**

- Αντιμετώπιση καρδιακής νόσου: Βελτίωση καρδιακής παροχής – Αποσυμφόρηση – Βελτίωση ηπατικής λειτουργίας
- Διουρητικά *Προσοχή σε: Αφυδάτωση – Υπόταση – Ηπατική ισχαιμία*
- ΑΜΕΑ, β-αποκλειστές
- Παρακεντήσεις ασκίτη μεγάλου όγκου για ανακούφιση *Προσοχή στην αφαίρεση ποσοτήτων λευκώματος – Υποθρεψία*
- ΟΧΙ πυλαιοσυστηματικές ή περιτοναιοφλεβικές παρακάμψεις *Υπερφόρτωση φλεβικού σκέλους συστηματικής κυκλοφορίας*
- Προσεκτική χρήση αντιπηκτικών επί καρδιακών ενδείξεων: *Επηρασμένο σύστημα πήξης – Ηπατικός μεταβολισμός φαρμάκων*
- Χειρουργική διόρθωση βαλβιδοπαθειών, επαναγγείωση μυοκαρδίου, βηματοδότηση
- Χρήση συσκευών υποστήριξης κυκλοφορίας τύπου LVAD
- Μεταμόσχευση καρδιάς ή συνδυασμένη καρδιάς/ήπατος

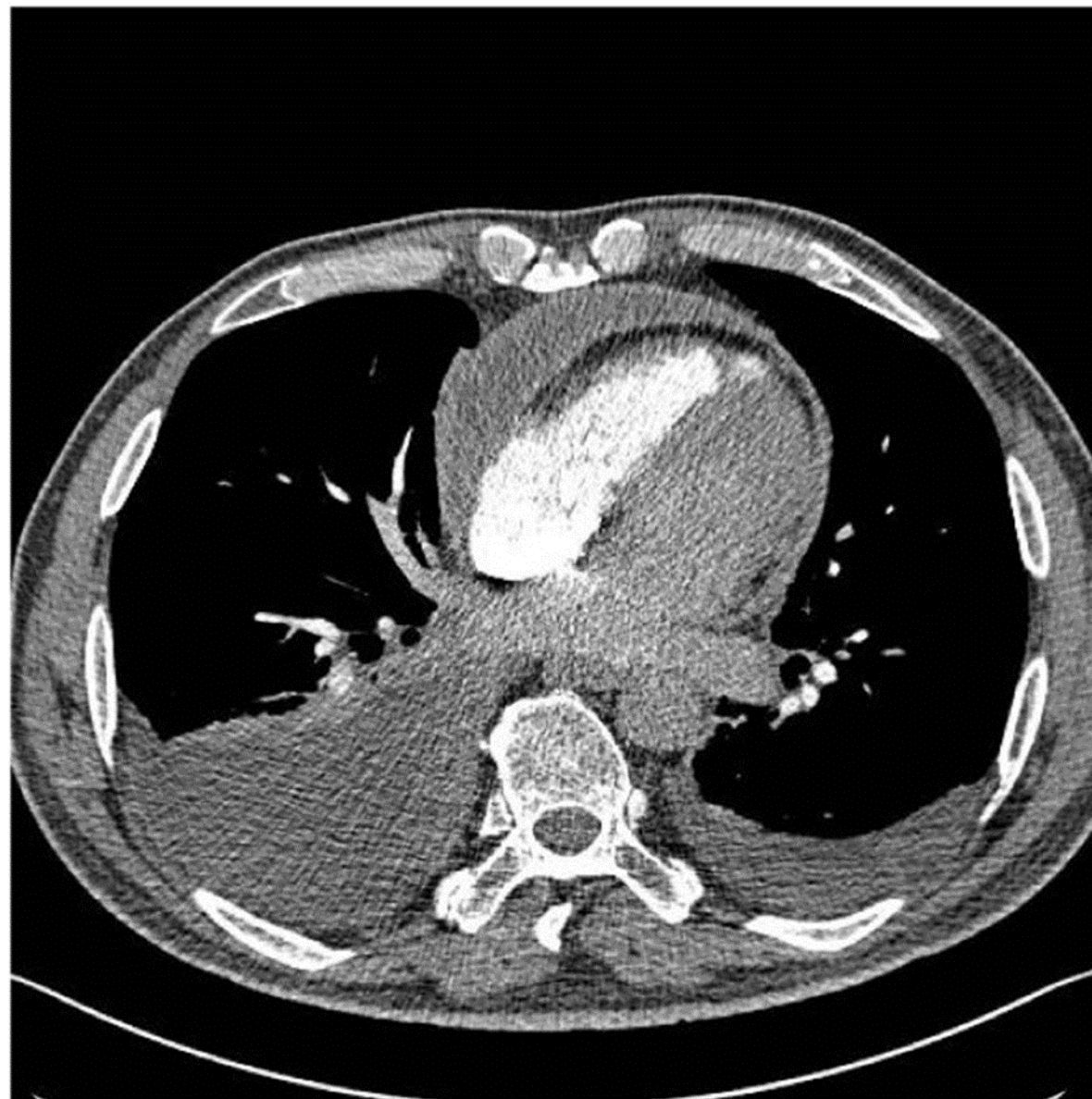
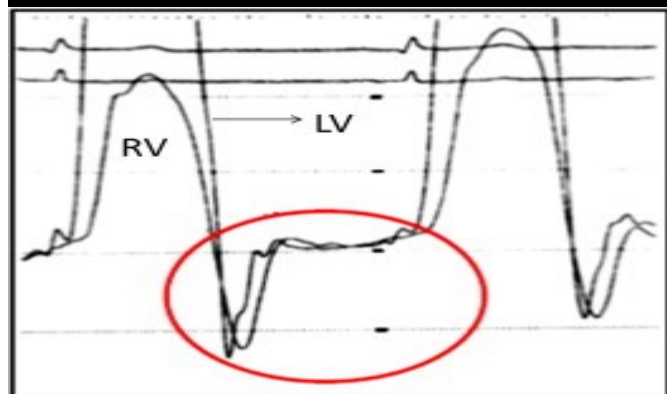
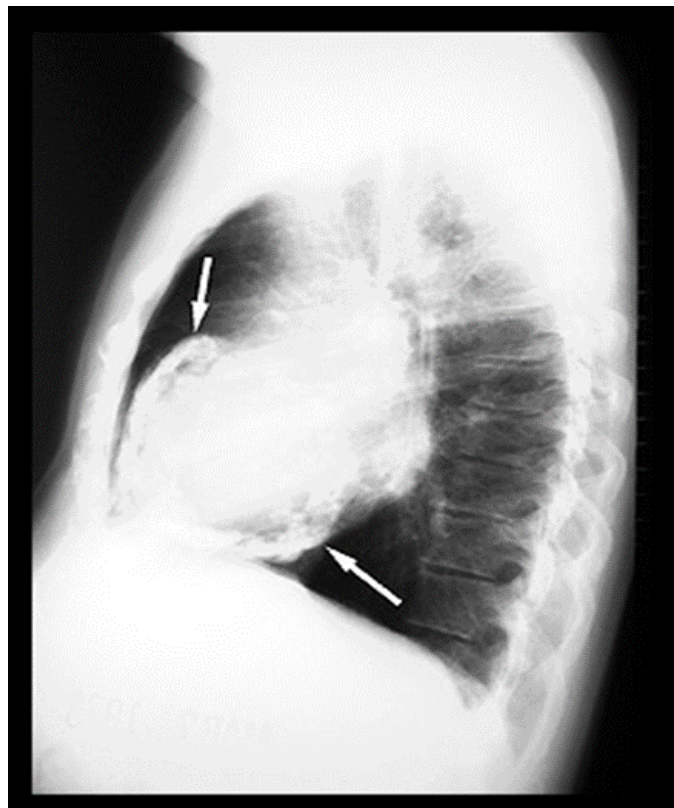
- **Πρόγνωση**

- Εξαρτάται από τη βαρύτητα της καρδιακής νόσου
- Η ηπατική λειτουργία παραμένει σχετικά σταθερή, ακόμα και στις περιπτώσεις καρδιακής κίρρωσης
- Η χολόσταση εξελίσσεται παράλληλα με τη βαρύτητα της δεξιάς ΚΑ και συσχετίζεται με τη θνητότητα και την ανάγκη νοσηλείας
- Οξεία κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια: Σπάνια – Συνέπεια ισχαιμικής ηπατίτιδας – Υψηλή θνητότητα (>90%)

Συμπιεστική Περικαρδίτιδα

- Εμφανίζεται συχνά με τα συμπτώματα της (συμφορητικής) ηπατοπάθειας
 - Κίρρωση
 - Ασκίτης
 - Ίκτερος
 - Οιδήματα κάτω άκρων
- Απουσιάζουν το ιστορικό και τα προφανή ευρήματα καρδιακής νόσου
- Υψηλή κλινική υποψία για την αναγνώριση της ως αιτίας της ηπατοπάθειας!
 - Αναγνώριση διάτασης σφαγιτιδων!
 - Φυσιολογική ή μικρή καρδιά στην α/α θώρακος (αδυναμία διάτασης μέσα στο περικάρδιο)
 - Αποκλεισμός άλλων αιτίων ηπατοπάθειας
 - Υπερηχογράφημα καρδιάς
 - Αναζήτηση αποτιτανώσεων/πάχυνσης στο περικάρδιο (Echo, CT, MRI)
 - **Δεξιός καρδιακός καθετηριασμός για μέτρηση πιέσεων**
 - Αύξηση και εξίσωση των διαστολικών πιέσεων αριστερής και δεξιάς κοιλίας
 - Σημείο της τετραγωνικής ρίζας
 - Αύξηση γ κύματος στην φλεβική πίεση
- Χειρουργική θεραπεία

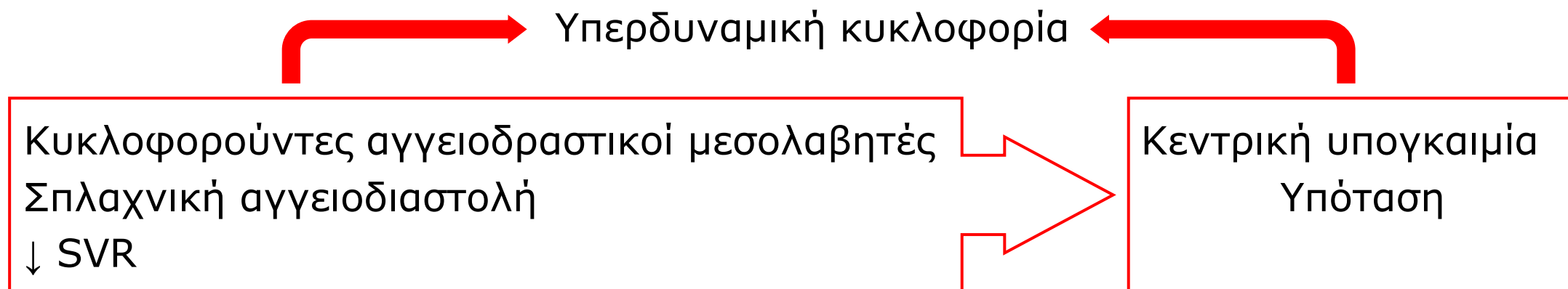
Συμπιεστική Περικαρδίτιδα



Οξεία ΚΑ από στρες

- **Οξεία Ηπατική Ανεπάρκεια**

- Επίπτωση στο δυτικό κόσμο <10 περιπτώσεις/1.000.000 ετησίως
- Ασθενείς στην 4^η δεκαετία ζωής, προηγουμένως υγιείς
- ΗΠΑ: 6% θανάτων από ηπατολογικά αίτια
- 7% των μεταμοσχεύσεων ήπατος



- Σποραδική εμφάνιση συμπτωματολογίας ΚΑ ↔ Καρδιολογικά υγιείς πάσχοντες

Οξεία ΚΑ από στρες

- Συνοδεύει την εμφάνιση Οξείας Ηπατικής Ανεπάρκειας σε προηγούμενα υγιείς
- Επιπλέκει την Οξεία επί Χρονίας Ηπατική Ανεπάρκεια σε Ηπατοπαθείς
- Μπορεί να αποτελεί επιπλοκή της μεταμόσχευσης ήπατος
- Μυοκαρδιοπάθεια από στρες (Takotsubo)
- Εκδήλωση οξείας ΚΑ απουσία υποκείμενης στεφανιαίας νόσου
- Αναστρέψιμη δυσ- ή υποκινησία κορυφαίου, πλάγιου και οπίσθιου τοιχώματος της αριστερής κοιλίας
- Διατήρηση κινητικότητας των βασικών τμημάτων
- Δραματική εικόνα: Καρδιογενής καταπληξία, θανατηφόρες αρρυθμίες
 - ACLF: 50-90% βραχυπρόθεσμη θνητότητα, ωστόσο επί επιβίωσης καλή μακροπρόθεσμη έκβαση
- Προοπτική ταχείας και πλήρους ανάνηψης
- Δυσκολία διαφοροδιάγνωσης από ισχαιμικό επεισόδιο

Κιρρωτική μυοκαρδιοπάθεια

- Καρδιακή δυσλειτουργία απότοκη της χρόνιας ηπατικής νόσου
- Διαταραχή συσπαστικότητας
- Συστολική δυσλειτουργία
 - Μειωμένη απάντηση στο στρες
 - Εκδήλωση νεφρικής βλάβης με την πρόοδο νόσου
- Διαστολική δυσλειτουργία
 - Κοιλιακή υπερτροφία
 - Διαταραχή δομής κολλαγόνου
 - Συσχέτιση με πρόγνωση
- Ηλεκτροφυσιολογικές ανωμαλίες
 - Παράταση QT σε >50% κιρρωτικών
 - Συσχέτιση με χαρακτηριστικά ασθενών και πρόγνωση

Κιρρωτική μυοκαρδιοπάθεια

Table 1 Proposal for diagnostic and supportive criteria for cirrhotic cardiomyopathy agreed upon at a working party held at the 2005 World Congress of Gastroenterology in Montreal [Adapted from⁴¹]

A working definition of cirrhotic cardiomyopathy

A cardiac dysfunction in patients with cirrhosis characterized by impaired contractile responsiveness to stress and/or altered diastolic relaxation with electrophysiological abnormalities in the absence of other known cardiac disease

.....

Diagnostic criteria

Systolic dysfunction

- Blunted increase in CO with exercise, volume challenge, or pharmacological stimuli
- Resting EF < 55%

Diastolic dysfunction

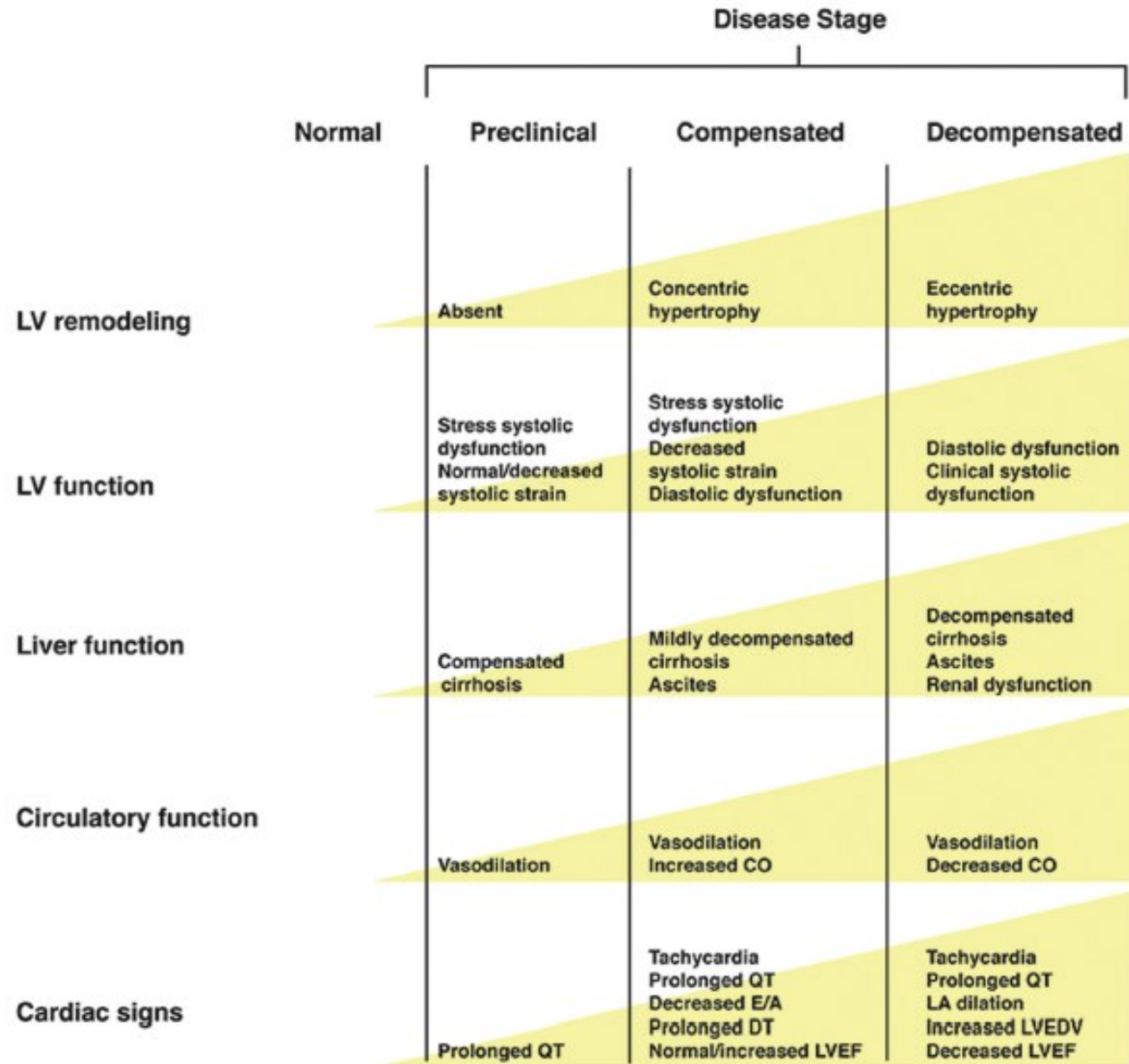
- E/A ratio < 1.0 (age-corrected)
- Prolonged deceleration time (>200 ms)
- Prolonged isovolumetric relaxation time (>80 ms)

.....

Supportive criteria

- Electrophysiological abnormalities
- Abnormal chronotropic response
- Electromechanical uncoupling/dyssynchrony
- Prolonged Q–Tc interval
- Enlarged left atrium
- Increased myocardial mass
- Increased BNP and pro-BNP
- Increased troponin I

FIGURE 3 Cardiac, Liver, and Circulatory Dysfunction in Cirrhotic Cardiomyopathy



Xanthopoulos et al, J Am Coll Cardiol HF 2019

Συστηματικές Καταστάσεις με μικτή προσβολή Καρδιάς και Ήπατος

- Μεταβολικό σύνδρομο
- Λοιμώξεις
- Φλεγμονώδη Νοσήματα
 - Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος
 - Σαρκοείδωση
- Σπάνια Νοσήματα
 - N. Wilson
 - Αιμοχρωμάτωση
 - Αμυλοείδωση
- Αλκοόλ
- Φάρμακα

Λοιμώξεις και Ήπαρ

Λοιμώξεις και ήπαρ

- Συχνή προσβολή ήπατος σε συστηματικές λοιμώξεις
 - Άμεση προσβολή
 - Έμμεση προσβολή (τοξίνες ή κυτταροκίνες)
 - Σύνθετη βλάβη (Αιμοδυναμική αστάθεια, αγγειακή βλάβη, διαταραχές πήξης, φαρμακευτική αγωγή)
- Παθοφυσιολογία
 1. Σημαντικός αμυντικός ρόλος έναντι μικροοργανισμών: 1/3 της μάζας του ΔΕΣ (ενδοκυττάρια παθογόνα ή παθογόνα που κινητοποιούν ΔΕΣ)
 2. Πλούσια αιμάτωση (Πυλαία και συστηματική): Αιματογενής διασπορά ή πύλη εισόδου το πεπτικό σύστημα

Λοιμώξεις και ήπαρ: Εκδήλωση ηπατικής προσβολής

- Κυρίως ασυμπτωματική: Επηρεασμένη ηπατική βιοχημεία
- Υποχωρεί συνήθως με την θεραπεία του εισβάλλοντος μικροοργανισμού
- Πρότυπα
 1. Ηπατιτιδικό (Τρανσαμινασαιμία)
 2. Χολοστατικό
 3. Υπερχολερυθριναιμία
 4. Μεικτό
 5. Εστιακή βλάβη
- Σπάνια μπορεί να κυριαρχεί η οξεία ηπατική βλάβη
- Ακόμα και οξεία ηπατική ανεπάρκεια
- Κατάληξη σε ίνωση ή/και κίρρωση

Ειδικές λοιμώξεις με ηπατική προσβολή

- Φυματίωση (*Mycobacterium tuberculosis*),
 - Άτυπα μυκοβακτηρίδια
- Τυφοειδής πυρετός
- Βρουκέλλωση
- Πυρετός Q (*Coxiella Burnetti*): πνευμονία, οξεία ηπατίτιδα (ήπια τρανσαμινασαιμία), χρόνια κοκκιωματώδης ηπατίτιδα)
- Μπαρτονέλλωση
- Λεπτοσπείρωση
- Άλλες σπειροχαίτες: σύφιλη, *Borrelia burgdorferi* (N. Lyme)
- Ρικετσιώσεις (Rocky Mountain spotted fever-*Rickettsia rickettsii*)
- Ηπατική ακτινομύκωση

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο και ήπαρ

- Η ηπατική συμμετοχή είναι συχνή σε αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο και πολλές φορές μπορεί να κυριαρχεί στην κλινική εικόνα ακόμα και με την μορφή οξείας ηπατικής ανεπάρκειας.
- Ιογενείς λοιμώξεις (Erstein-Barr, Ερπητοϊοί, Covid -19)
- Ειδικές Λοιμώξεις (Φυματίωση, Λεπτόσπειρα, Λεισμανίαση, Μύκητες)
- **Διαγνωστικά κριτήρια**
 - Πυρετός
 - Σπληνομεγαλία
 - Πενίες σε > 2 κυτταρικές σειρές
 - Υπερτριγλυκεριδαιμία
 - Υποϊνωδογοναιμία
 - Αιμοφαγοκυττάρωση (σε βιοπτικό υλικό, μυελό οστών)
 - Χαμηλή ή απύσα NK δραστηριότητα
 - Φερριτίνη > 500 ng/mL (> 1123.5 pmol/ng/mL)
 - Αυξημένα επίπεδα Interleukin-2 (CD25)

Αίτια ηπατικής νόσου σε HIV/AIDS

ΠΑΡΕΓΧΥΜΑΤΙΚΑ

- ▣ **HIV**
- ▣ **ΆΛΛΑ ΛΟΙΜΩΔΗ**
Πογενής ηπατίτις (HBV, HCV, HDV, HAV, HEV, CMV, EBV, HSV, VZV, HHV6)
- ▣ **ΜΗ ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΔΙΠΩΔΗΣ ΔΙΗΘΗΣΗ**
- ▣ **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ**
πNRTIs, NNRTIs, PIs κλπ
- ▣ **ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΗΠΑΤΟΣ**
- ▣ **ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ**
Μέλομα, Καρκί, PHC
- ▣ **ΟΞΩΔΗΣ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ (NRH)**
- ▣ **ΑΥΤΟΑΝΟΣΟΣ ΗΠΑΤΙΤΙΣ**
- ▣ **ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ**

ΧΟΛΗΦΟΡΑ

- ▣ **AIDS ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ**
▣Cryptosporidium, CMV, microsporidium, cyclospora, MAC, Isotriasis
- ▣ **ΑΙΘΙΑΣΙΚΗ ΧΟΛΟΚΥΣΤΙΤΙΣ**
▣Cryptosporidium, CMV, isospora, microsporidium
- ▣ **ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ**
Μέλομα, Καρκί
- ▣ **ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΤΙΣ**
- ▣ **ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ**

HIV / ART και ήπαρ

- Πρό HAART
 - προβλήματα με ευκαιριακές λοιμώξεις και κακοήθη νοσήματα
- Μετά HAART
 - προβλήματα με ηπατοτοξικότητα της ART / ηλικία
- Ανεξάρτητα HAART
 - Συννοσηρότητα με HBV - HCV / αλκοόλ

Ιογενείς ηπατίτιδες σε HIV (+) ασθενείς

- Συχνή συλλοίμωξη ιογενών ηπατιτίδων και HIV
- Ιδιαιτερότητες στη διάγνωση, τη θεραπεία, την μετάπτωση σε χρονιότητα

Αίτια ηπατοπάθειας σε HIV (+) ασθενείς

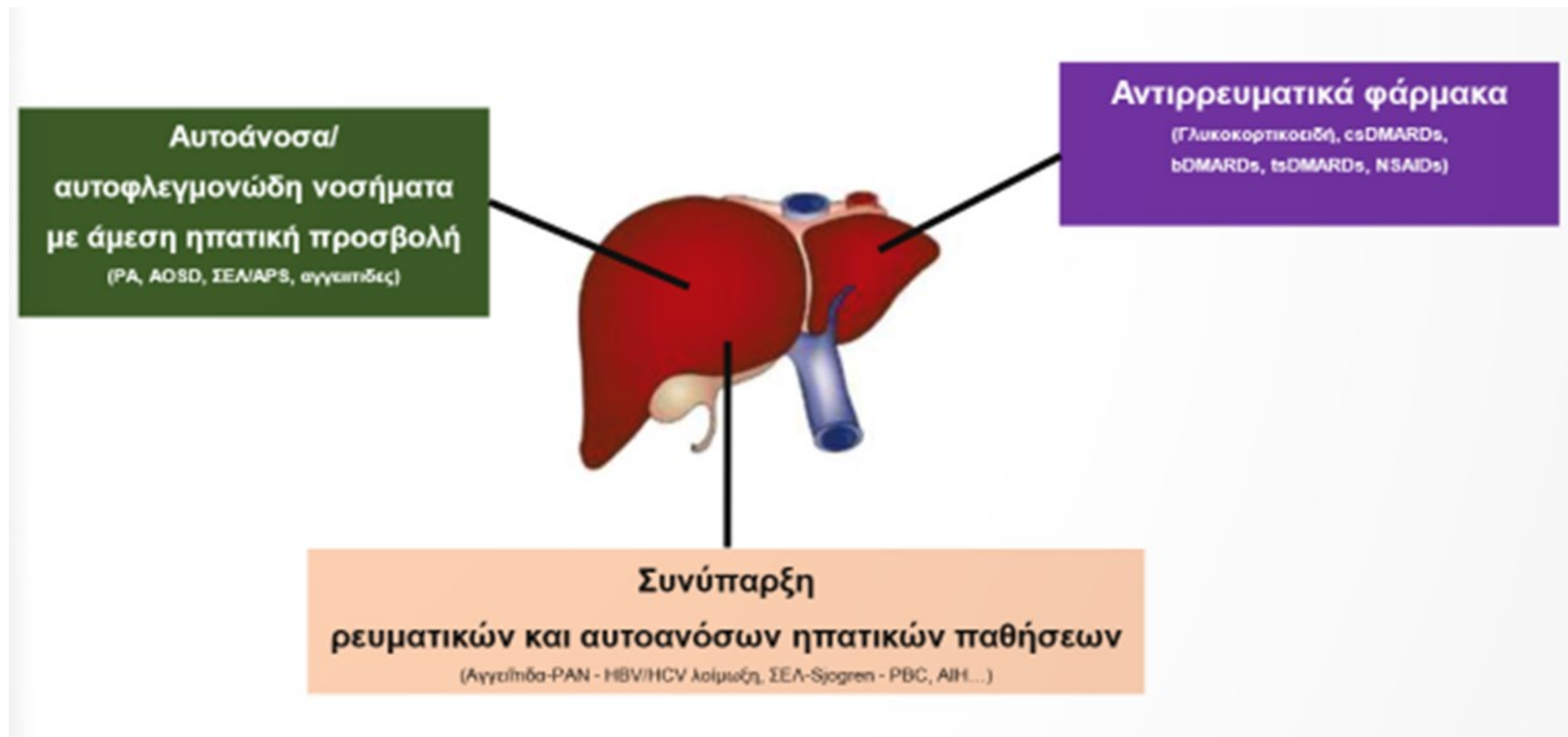
AIDS / non AIDS κακοήθειες

- Carposi / NHL
- Hodgkin's
- Οξεία λευχαιμία
- Πλασματοκυτταρικές δυσκρασίες
- Ca μεταστατικά (πνεύμων)

Ευκαιριακές λοιμώξεις

- Μυκητιάσεις (Candida / Ιστοπλάσμωση)
- Πνευμονοκύστη
- Bartonella
- Λεισμανίαση

Ρευματολογικά νοσήματα και Ήπαρ



Αυτοάνοσα/αυτοφλεγμονώδη νοσήματα με ηπατική προσβολή

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα (± θεραπείες)
- N. Still ενηλίκων (AOSD)
- ΣΕΛ/APS
- Αγγειίτιδες

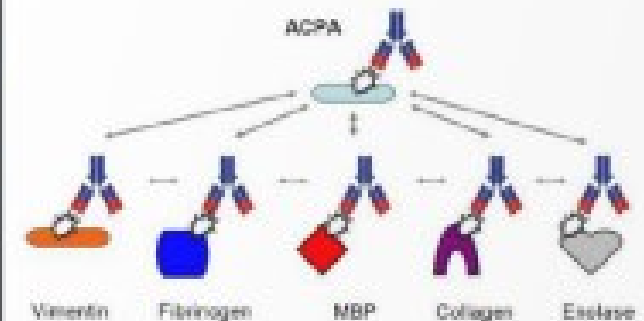
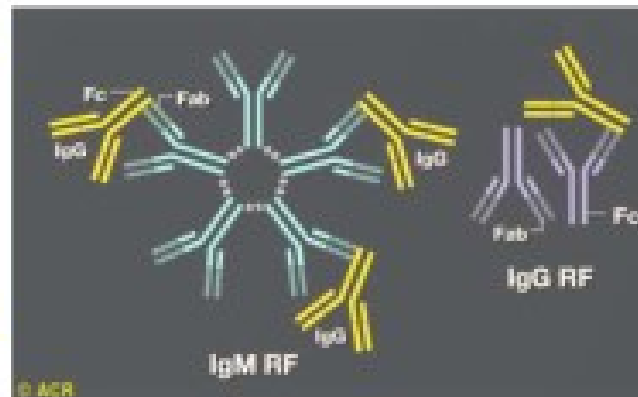
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

- Συχνότερη φλεγμονώδης αρθρίτιδα στο γενικό πληθυσμό (~0.5%)
- Ελλάδα: 40.000-60.000 ασθενείς
- 80% ♀
- Ηλικία έναρξης: ~ 50 χρ.
- RF/anti-CCP (+): 50-55%

Thomas K et al, BMJ 2018

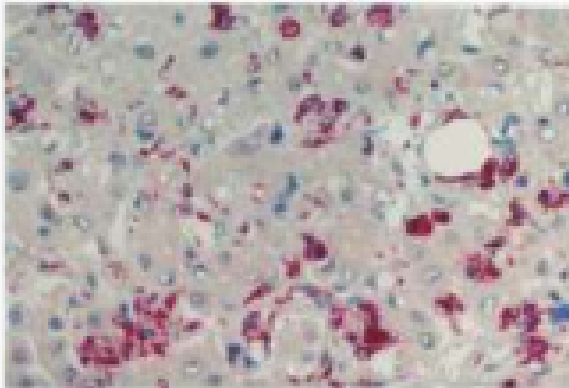
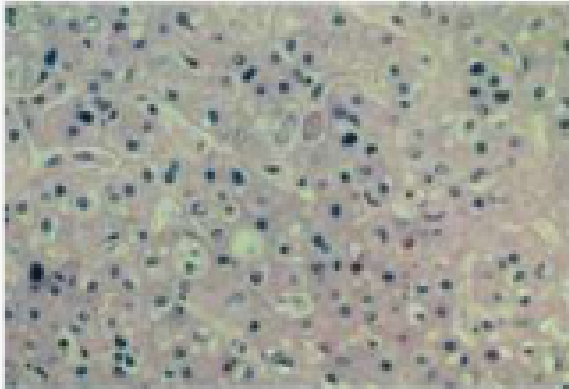


	<u>RF</u>	<u>Anti-CCP</u>
Ευαισθησία:	50-65%	50-65%
Ειδικότητα:	75%	>95%



© ACR

Ρευματοειδής Αρθρίτιδα: Ηπατική Προσβολή



Bini F et al., J Hepatol 2006

- Σπάνια: ~ **6%**
- **Χολοστατική** (↑ ALP/γGT) >> ηπατοκυτταρική βλάβη
- Βιοψία ήπατος: Ήπιες μη-ειδικές αλλοιώσεις
- Case reports: **Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο** με προσβολή ήπατος

Bini F et al., J Hepatol 2006

- Συχνότητα **NAFLD-NASH: 23%** (autopsy data, 1958-85) - **40%**

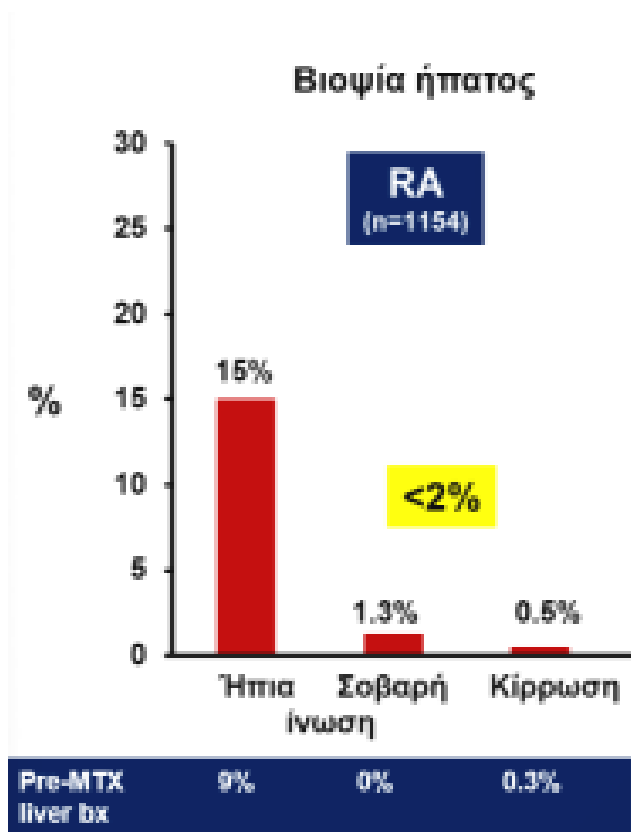
Ruderman EM, et al. Br J Rheum 1997 Vassilopoulos A (submitted)

- --/-- μεταβολικού συνδρόμου (**MetS**): ~**31%**

Hallajzadeh J et al., PLoS One 2017

(Meta-analysis, 70 studies, n = 12612)

Ηπατοτοξικότητα από Μεθοτρεξάτη



Visser, et al. Clin Exp Rheum. 2009

- Συχνότερα χορηγούμενο φάρμακο στην RA (~80%)

- ALT > 2x ULN: ~17%

- Συνήθως κατά την έναρξη θεραπείας (20%: Παροδική ↑)
- Διακοπή Rx: 7%

Visser, et al. Clin Exp Rheum. 2009

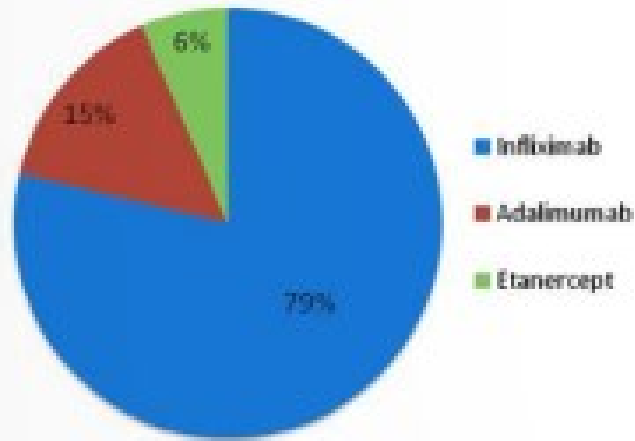
- Σχετιζόμενη με:
 - BMI
 - Δόση MTX
 - ΕΤΟΗ
 - Ιστορικό ηπατικής νόσου (NAFLD/NASH)

Curto, et al. Ann Rheum Dis. 2010.

- Σπάνιο αίτιο κίρρωσης

- Δε συνιστάται πλέον βιοψία ήπατος στη χρόνια θεραπεία

Ηπατοτοξικότητα από Νεότερα Φάρμακα



French JB et al, Drug Safety 2015

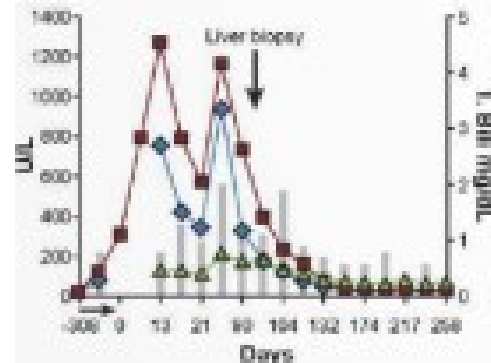
- Σπάνια ηπατοτοξικότητα (DILI)

- **ΑΝΤΙ-TNFs** 0.7-2% (RCTs)

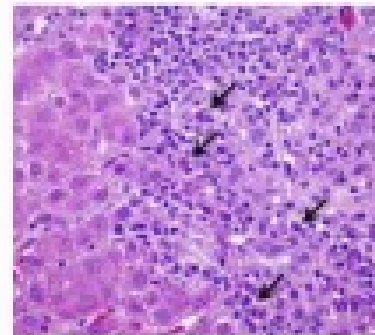
Furst et al, Ann Rheum Dis 2007

- < 5 μήνες θεραπείας
- Ηπατοκυτταρική >> χολοστατική βλάβη
- Infliximab > υπόλοιποι anti-TNFs
- Συχνά εικόνα αυτοάνοσης ηπατίτιδας (65%, Ghabril M et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2013)
- Βελτίωση με διακοπή anti-TNF ± κορτικοειδή

French JB et al, Drug Safety 2015



Ghabril M et al, Clin Gastroenterol Hepatol 2013



- **Tocilizumab**
(anti-IL6)

2-6% (RCTs)

~ 1.4% (n=2/144, Ελιόδου, Vassilopoulos D/Silakis PP, unpublished data)

- **Αναστολείς JAK**

Tofacitinib

Upadacitinib

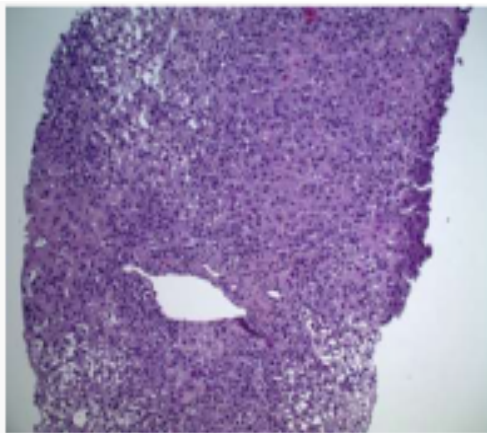
Baricitinib

0.4-3% (RCTs-LTE)

2% (--/--)

1.4% (--/--)

Νόσος Still



- **Τρανσαμινασαιμία**, ήπια έως μέτρια - **65%**
- Διαγνωστικό κριτήριο (έλασσον)
- **Βιοψία ήπατος: Μη ειδικά ευρήματα**
 - Βοηθητική στον **αποκλεισμό άλλων παθήσεων**
- Βελτίωση με ανοσοκατασταλτική αγωγή

Yamaguchi classification criteria for adult-onset Still's disease [123].

Major criteria	Minor criteria	Exclusion criteria
Fever $\geq 39^{\circ}\text{C}$ lasting 1 week or longer	Sore throat	Infections
Arthralgia or arthritis lasting 2 weeks or longer	Recent development of significant lymphadenopathy	Malignancies (mainly malignant lymphoma)
Typical rash	Hepatomegaly or splenomegaly	Other rheumatic disease (mainly systemic vasculitides)
Leucocytosis $\geq 10,000/\text{mm}^3$ with $\geq 80\%$ polymorphonuclear cells	Abnormal liver function tests Negative tests for antinuclear antibody (IF) and rheumatoid factor (IgM)	

Five or more criteria required, of whom 2 or more must be major.

Σκεφθείτε AOSD σε ασθενή με:

- Τρανσαμινασαιμία**
+
Πυρετό (καθημερινός, $> 39^{\circ}\text{C}$)
±
- Αρθραλγίες/αρθρίτιδα
 - Εξάνθημα
 - Φαρυγγαλγία
 - Ορογονίτιδα
 - Ηπατο/σπληνο-μεγαλία
 - Λεμφαδενοπάθεια
- ↑ Φεριτίνη/CRP
- Λευκοκυττάρωση

- **Οξεία ηπατική ανεπάρκεια: ~3%**
- Σε οποιαδήποτε φάση της νόσου (διάγνωση, μείωση κορτικοειδών ή ύφεση)

• **18 περιπτώσεις** στη βιβλιογραφία

- 9/18 (**50%**): **Διαγνωσμένη νόσος**

- Θεραπεία **Κορτικοειδή** **61%** (11/18)
- Κυκλοσπορίνη 11% (2/18)
- Anakinra 5% (1/18)
- Methotrexate 5% (1/18)

- **Μεταμόσχευση ήπατος** **39%** (7/18)

- **Θάνατος** **11%** (2/18)

Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

- >90% ♀
- 30-40 χρ.
- Νέες περιπτώσεις/έτος: ~ 700¹
- Σύνολο: 10-15.000 (Ελλάδα)¹

¹ Tsinganos I et al, Ann Rheum Dis 2017

Συστηματικές εκδηλώσεις

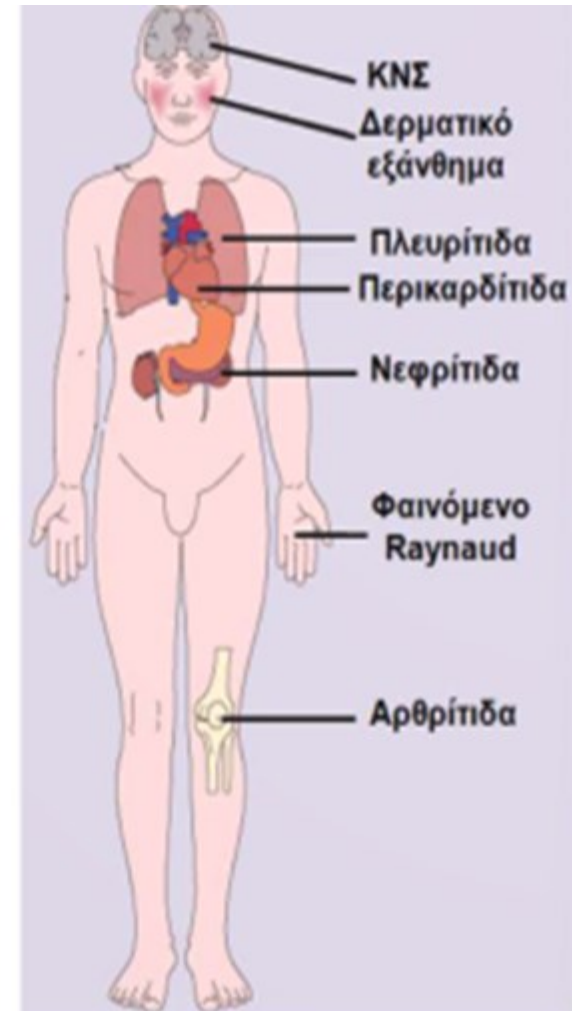
Πυρετός
Απώλεια βάρους

Αιματολογικές εκδηλώσεις

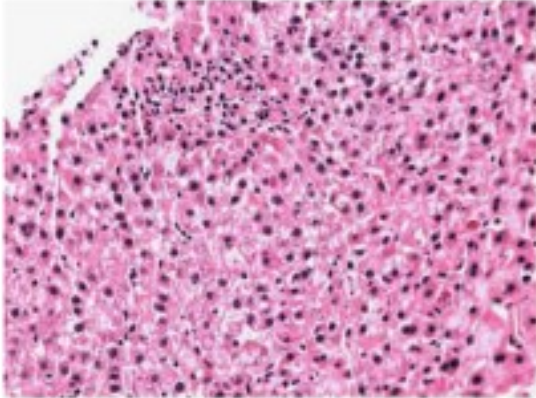
Αναιμία
Θρομβοπενία
Λευκοπενία

Ειδικές εξετάσεις

ANA (~100%)
Anti-dsDNA (~60%)
↓ C3/C4

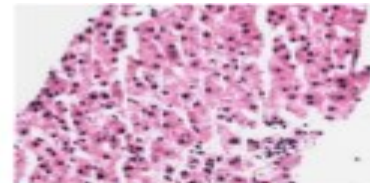


Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος και Ήπαρ

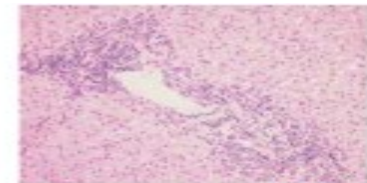


Kaw R et al, Dig Dis Sci 2005

- Συχνότητα: **2-30% (?)**
- **Ηπατοκυτταρική βλάβη**
(↑ AST/ALT)
- Ιστολογία:
 - Ήπια λοβώδης φλεγμονή
 - Μη εξέλιξη σε κίρρωση
- Συσχέτιση με ενεργότητα της νόσου
- **Anti-ribosomal P: 70-100%**
ΣΕΛ: 10-20 %



Ηπατίτιδα σχετιζόμενη με ΣΕΛ



Αυτοάνοση ηπατίτιδα

↑ AST/ALT	Ναι (συνήθως <10x)	Ναι
ANA (+)	100%	80% (τύπος I)
Αντι-dsDNA	60%	(-)
SMA (+)	30%	60-80%
Υπεργαμμασφαιριναιμία	Ναι	Ναι
Anti-ribosomal P	70-100%	(-)
Εξέλιξη σε κίρρωση	Όχι	Ναι
Ιστολογία	Λοβώδης ηπατίτιδα	Περιπυλαία φλεγμονή
Αγωγή	Αντιμετώπιση ΣΕΛ	Κορτικοειδή + AZA

Αντοφωσφολιπιδικό Σύνδρομο και Ήπαρ

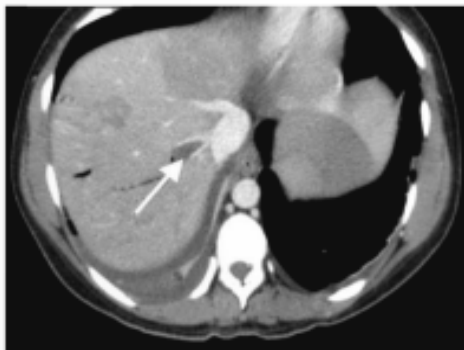


Βασιλόπουλος Δ.

- **Σύνδρομο Budd-Chiari**
(Θρόμβωση ηπατικών φλεβών/κάτω κοίλης φλέβας)
- **Θρόμβωση ενδοηπατικών φλεβών**
(Hepatic veno-occlusive disease)
- **Ηπατικά έμφρακτα**
- **Εστιακή οζώδης υπερπλασία**

n=43

- 2/3: Πρωτοπαθές APS
- **65%: 1η εκδήλωση της νόσου**
- Υποξεία έναρξη
- Κλινικές εκδηλώσεις
 - Κοιλιακό άλγος
 - Ηπατομεγαλία
 - Ασκίτης
 - Ίκτερος
- Εργαστηριακά ευρήματα
 - **Θρομβοπενία (60%)**
- Θνησιμότητα: 20%



Θρόμβωση ΔΕ ηπατικής φ.



Κλινικές εκδηλώσεις

- ♀ - Επιπλοκές κύησης (≥ 3 αποβολές/1^ο 3μηνο - Εμβρυικός θάνατος: > 2^ο - 3^ο 3μηνο)
- Ιστορικό θρομβώσεων (φλεβικών/αρτηριακών, νέα άτομα)
- ΑΕΕ (νέα άτομα)
- Συμπτωματολογία ΣΕΛ (1/3)

Εργαστηριακά ευρήματα

- Παράταση PTT
- Θρομβοπενία

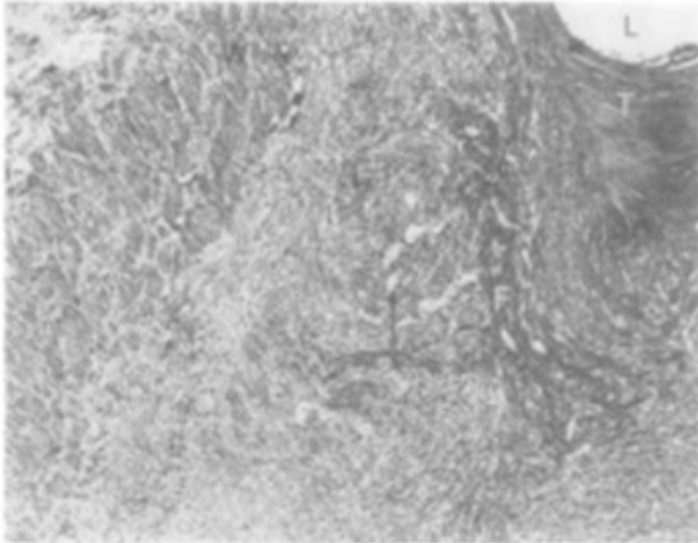
- Αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης (IgM/IgG anti-CL)
- Anti-β₂GPI (IgM/IgG)
- Αντιπηκτικά λύκου (LA)

Γιγαντοκυτταρική Αρτηρίτιδα και Ήπαρ

- **20-35%: Χολοστατική βλάβη**
(↑ ALP/γGT)
- Βιοψία ήπατος:
 - Μη ειδικές αλλοιώσεις
 - Κοκκιώματα
 - Λεμφοκυτταρική διήθηση
- Παροδική αύξηση που υποχωρεί με την φαρμακευτική αγωγή

n=240 με GCA		
ALP	↑ (n=60)	Φυσ. (n=180)
Συστηματικές Εκδηλώσεις	82%	54%
Πυρετός	18%	7%
ΤΚΕ (mm/h)	102	90
Hb	11	12
Αιμοπετάλια	468,000	383,000
Λευκωματίνη	3.0	3.4

Νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet και Ήπαρ



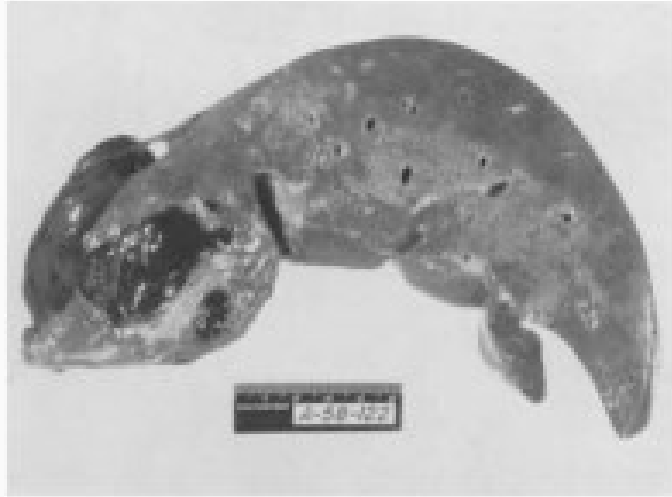
McDonald GSA et al.
J Clin Pathol 1980

n=493

- **Θρομβωτική νόσος**
 - 14 (3%): Σύνδρομο Budd-Chiari
 - 8 (1.6%): Θρόμβωση κάτω κοίλης φ.
 - 4 (0.8%): Θρόμβωση πυλαίας φ.
- Κακή πρόγνωση με υψηλά % θνησιμότητας

Bayraktar Y et al.
Am J Gastroenterol 1995

Οζώδης Πολυαρτηρίτιδα και Ήπαρ



Dzwonczyk J
Ann Surg 1959

- Προσβολή πεπτικού: ~ 50%,
(αγγειϊτιδα μεσεντερίων αγγείων)
- Σπάνια, προσβολή **ηπατικής αρτηρίας** (θρόμβωση/ανεύρυσμα) με ανάπτυξη:
 - ηπατικών εμφράκτων
 - αιμορραγίας
 - ηπατικής ανεπάρκειας

Παθήσεις του Ήπατος που σχετίζονται με Ρευματοπάθειες

Ηπατική πάθηση

Ρευματική νόσος

Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα

Σύνδρομο Sjögren

Συστηματική σκληροδερμία

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

ΣΕΛ

Σύνδρομο Sjögren

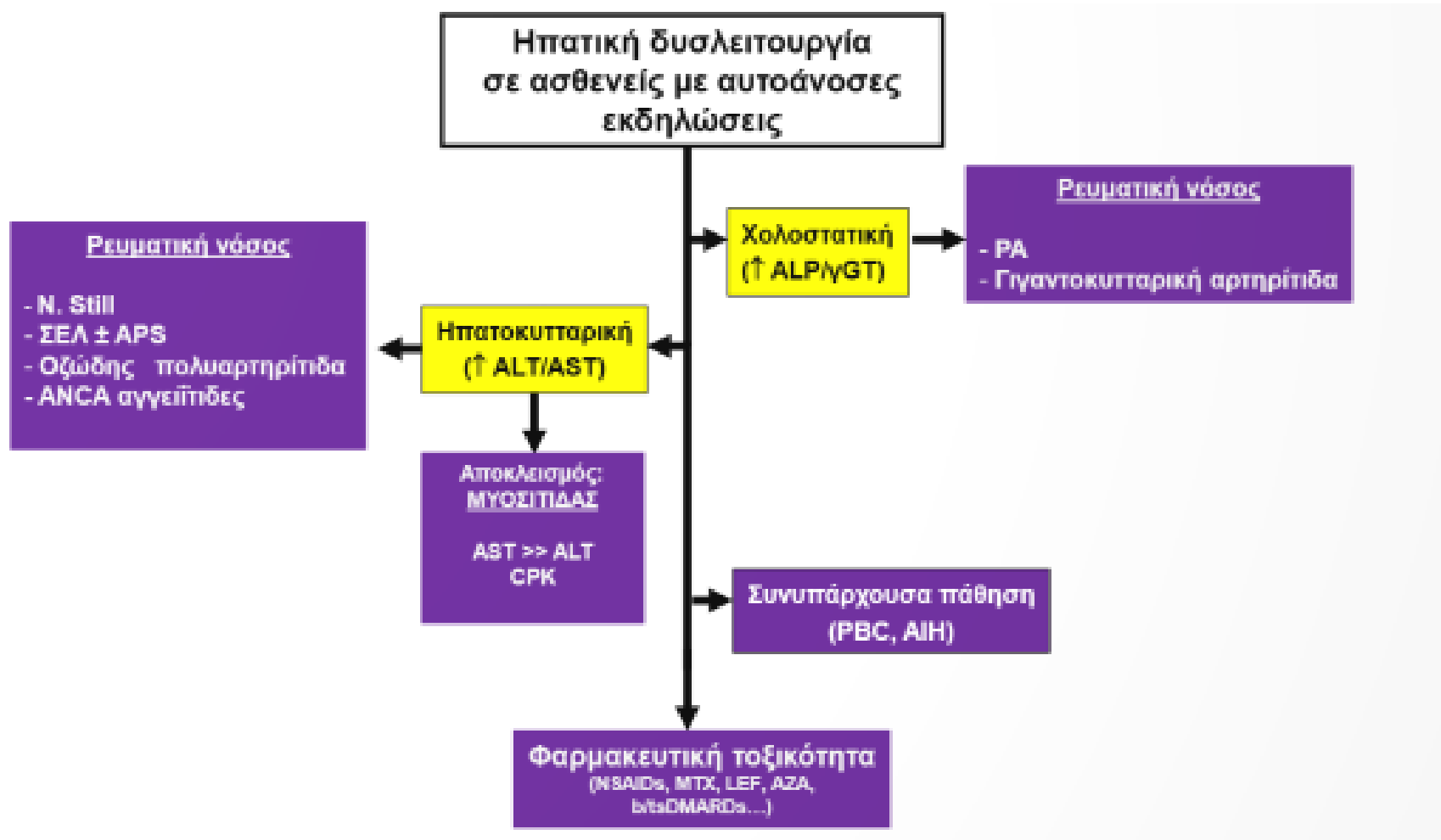
Χρόνια ηπατίτιδα Β

Οξώδης πολυαρτηρίτιδα (<5%)

Χρόνια ηπατίτιδα C

Μικτή κρουσφαιριναιμία/αγγειίτιδα (90%)

Αλγόριθμος διερεύνησης ηπατικής δυσπραγίας σε ασθενή με ενδεχόμενη ρευματοπάθεια



Ήπαρ και Αιματολογικά Νοσήματα

Ήπαρ και Αιματολογικά Νοσήματα

- Αιμοσφαιρινοπάθειες
- Αμυλοείδωση
- Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία (ΑΙΗΑ)
- Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία (ΡΝΗ)
- Κρυοσφαιριναίμια
- Αιματολογικές Κακοήθειες
 - Λεμφώματα
 - Μυελοϋπερπλαστικά Νοσήματα

Ήπαρ και Αιμοσφαιρινοπάθειες

Κατηγορίες αιμοσφαιρινοπαθειών

- Αυτές, που οδηγούν σε ποσοτική διαταραχή της αιμοσφαιρίνης (**Θαλασσαιμίες**) – συχνότερες οι β-θαλασσαιμίες.
- Αυτές, που οδηγούν σε ποιοτική διαταραχή της δομής της αιμοσφαιρίνης (**Αιμοσφαιρινοπάθειες**) – συχνότερη διαταραχή η παραγωγή της αιμοσφαιρίνης S.

β-θαλασσαιμίες

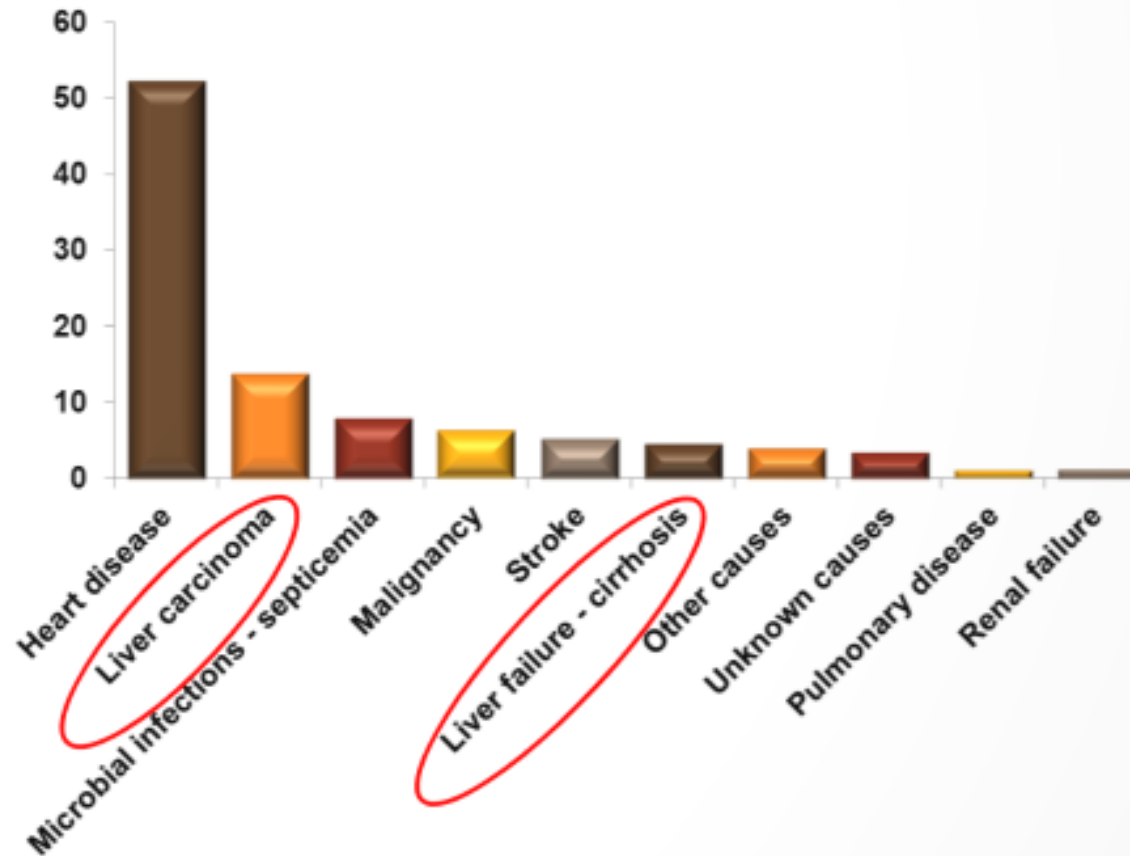
- Ομόζυγη ή Μείζων Θαλασσαιμία (νόσος Cooley)
Γονότυπος: βο/βο ή β+/β+ ή βο/β+
- Ενδιάμεση β-Θαλασσαιμία (ετερόζυγη με β++)
Γονότυπος: β++/βο ή β++/β+ ή β+/β+

Αιμοσφαιρινοπάθειες

- Ομόζυγη (Δρεπανοκυτταρική νόσος)
Γονότυπος: βs/βs
- Σύνθετη ετεροζυγωτία (Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία)
Γονότυπος: βο/βs ή β+/βs

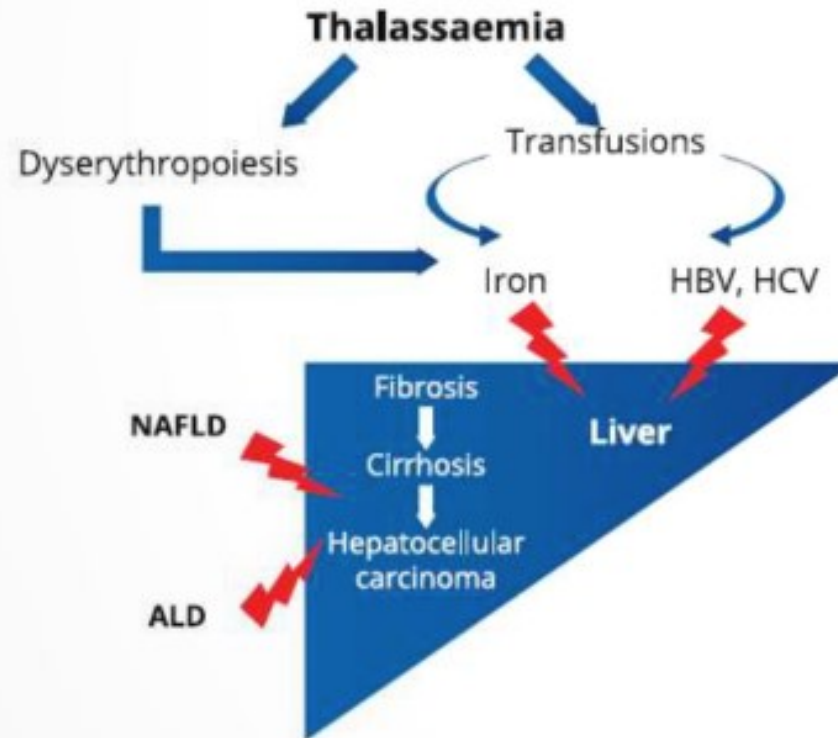
Αιμοσφαιρινοπάθειες: Το φορτίο ηπατικής νόσου

Αιτίες θανάτου σε ασθενείς με Θαλασσαιμία



Αιμοσφαιρινοπάθειες: Πού οφείλεται η ηπατοπάθεια;

Κύριοι μηχανισμοί εξέλιξης ηπατικών παθήσεων



Αιμοσφαιρινοπάθειες: Πού οφείλεται η ηπατοπάθεια;

«Δρεπανοκυτταρικό ήπαρ» (sickle hepatopathy)

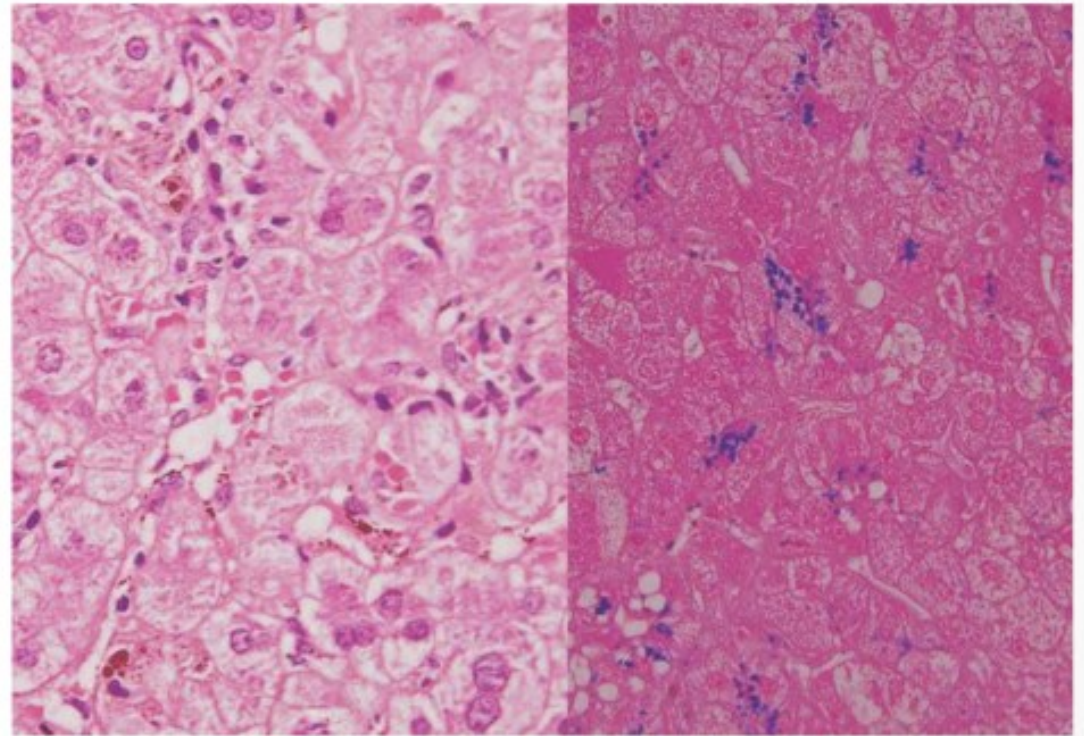
- Σύνολο ηπατικών διαταραχών, που μπορούν να παρατηρηθούν σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο.
- Άμεσα συσχετιζόμενος μηχανισμός είναι η αγγειακή απόφραξη, λόγω δρεπάνωσης εντός του ήπατος, που μπορεί να οδηγήσει σε ισχαιμία, παγίδευση ερυθροκυτταρών και χολόσταση.
- Η εκδήλωση μπορεί να εμφανιστεί οξέως με άλγος ΔΕ υποχονδρίου, πυρετό και ίκτερο ή υποκλινικά, με υποτροπιάζουσες κρίσεις, που μπορούν τελικά να οδηγήσουν στην ανάπτυξη κίρρωσης.
- Ιδιαίτερες σχετιζόμενες οντότητες είναι η «δρεπανοκυτταρική χολαγγειοπάθεια» και το σύνδρομο Budd-Chiari.

Αιμοσφαιρινοπάθειες: Εκτίμηση ηπατοπάθειας

Εκτίμηση της σιδήρωσης του ήπατος

- Ιστολογική εξέταση
- Μαγνητική τομογραφία

Ιστολογική εξέταση



Αιμοσφαιρινοπάθειες: Εκτίμηση ηπατοπάθειας

Liver Iron Concentration (LIC)

- Ο σίδηρος εναποτίθεται χαρακτηριστικά στα μακροφάγα κύτταρα του ήπατος.
- Η συγκέντρωση του σιδήρου στο ήπαρ (**Liver Iron Concentration, LIC**) μπορεί να υπολογιστεί στον ηπατικό ιστό με ειδική μεθοδολογία και εκφράζεται σε mg Fe / g ξηρού βάρους.
- LIC > 7 mg/g συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης σημαντικού βαθμού ηπατικής ίνωσης.

Μαγνητική τομογραφία

- Η ποσοτικοποίηση του σιδήρου στον ηπατικό ιστό γίνεται στην κλινική πράξη με ειδική ανάλυση ακολουθιών μαγνητικής τομογραφίας (τεχνική R2*).
- Ο υπολογισμός του χρόνου **T2*** συσχετίζεται (αντιστρόφως ανάλογα) με τη LIC.
- T2* < 4 msec συσχετίζεται με LIC > 7 mg/g .

Αιμοσφαιρινοπάθειες: Εκτίμηση ηπατοπάθειας

Εκτίμηση της ηπατικής ίνωσης

- “Gold standard”: βιοψία ήπατος

Εναλλακτικές μέθοδοι

- Ελαστογραφία ήπατος
- Ορολογικές μέθοδοι

Αιμοσφαιρινοπάθειες: Αντιμετώπιση ηπατοπάθειας

- Θεραπεία HBV/HCV λοίμωξης
- Αποτελεσματική αποσιδήρωση
- Επιτήρηση για ΗΚΚ - Αντιμετώπιση

Αμυλοείδωση και Ήπαρ

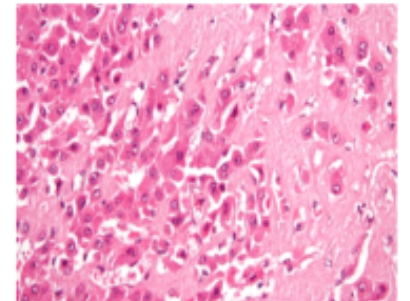
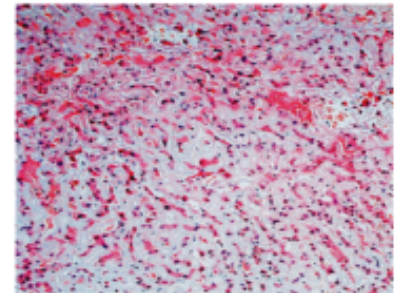
ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

- ▶ Εναπόθεση αμυλοειδούς μέσα στο ηπατικό παρέγχυμα
- ▶ Ηπατομεγαλία με ή χωρίς διαταραχή των ηπατικών ενζύμων μέχρι σοβαρή πυλαία υπέρταση με ηπατική ανεπάρκεια
- ▶ **Ηπατομεγαλία, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης**
- ▶ Σπάνια αύξηση χολερυθρίνης, κακή πρόγνωση
- ▶ Ασκήτης (καρδιακή ανεπάρκεια, υπολευκωματιναιμία)
- ▶ Οξεία ηπατική ανεπάρκεια, αυτόματη ρήξη ήπατος
- ▶ Σπληνομεγαλία 15-31%, υποσπληνισμός
- ▶ Διαταραχές πήξης λόγω σύνδεσης παράγοντα Χ με τα ινίδια αμυλοειδούς

Rosenzweig M, Kastiris E. Hematol Oncol Clin North Am 2020

ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

- Διάγνωση με βιοψία ήπατος
- Αν υπάρχει βιοψία από άλλη θέση, διάγνωση με παρουσία ηπατομεγαλίας, > 15 εκ ή αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης > 1,5 φορές UNL
- Κίνδυνος αιμορραγίας, 2%
- Χρώση με ερυθρό του Κονγκό, μικροσκόπηση σε πολωμένο φως
- **Εναπόθεση αμυλοειδούς κατά μήκος των κολποειδών, στο χώρο του Disse**
- Μαζική εναπόθεση, συμπίεση ηπατοκυττάρων, ατροφία
- Απόφραξη κολποειδών, πυλαία υπέρταση
- **Σπανιότερα εναπόθεση στο τοίχωμα ηπατικών αρτηριολίων**



Βιοψία ήπατος από ασθενή με αμυλοείδωση ήπατος. Χαρακτηριστική αναπόθεση άμορφης πρωτεΐνης με ελαφρό ροζ χρώμα σε όλο το παρέγχυμα (hematoxylin and eosin).

NCCN Guidelines Systemic Light Chain Amyloidosis 2022

Rosenzweig M, Kastiris E. Hematol Oncol Clin North Am 2020

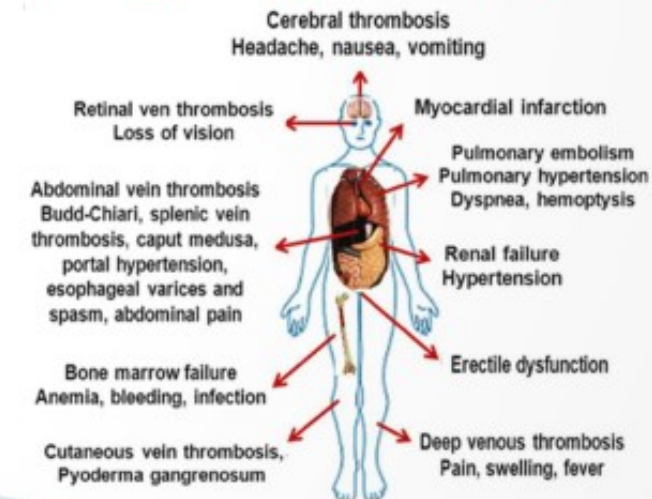
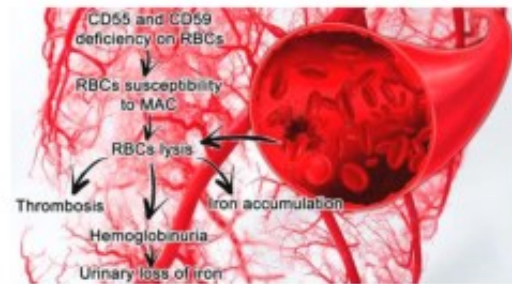
Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία Παροξυσμική Νυχτερινή Αιμοσφαιρινουρία

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΑΙΜΟΛΥΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ, ΑΙΗΑ

- ▶ Αυξημένη καταστροφή ερυθροκυττάρων λόγω αντισωμάτων με ή χωρίς ενεργοποίηση συμπληρώματος
- ▶ Άμεση Coombs θετική
- ▶ Δευτεροπαθής
 - Υποκείμενο λοιμώδες νόσημα, αυτοάνοσο νόσημα, λεμφουπερπλαστικό νόσημα
- ▶ Ιδιοπαθής
- ▶ Καθ' υπεροχήν έμμεση υπερχολερυθριναιμία, μέχρι 5 mg/dl
- ▶ Αύξηση LDH, AST, LDH/AST>30
- ▶ Διάχυτη υπεργαμμασφαιριναιμία
- ▶ Μεμονωμένα περιστατικά με οξεία ηπατική ανεπάρκεια και αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία λόγω θερμού τύπου IgM αντισωμάτων σε ιδιοπαθή αλλά και σε δευτεροπαθή από EBV

ΝΥΧΤΕΡΙΝΗ ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΗ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΥΡΙΑ, ΡΝΗ

- ▶ Ενδοαγγειακή αιμόλυση διαμεσολαβούμενη από το συμπλήρωμα, υπερπηκτικότητα, υποπλασία-απλασία μυελού, εξέλιξη σε MDS ή λευχαιμία
- ▶ Θρομβώσεις στον εγκέφαλο, ήπαρ και σπλαγχνική κυκλοφορία
- ▶ **Αιτία θρόμβωσης πυλαίας φλέβας και θρόμβωσης ηπατικών φλεβών**



Κρυοσφαιριναίμια

ΚΡΥΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ

- ▶ Κρυοσφαιρίνη είναι ίζημα στον ορό σε θερμοκρασία κάτω από 37 C
- ▶ Αποτελείται από ανοσοσφαιρίνη Ig και συμπλήρωμα
- ▶ 3 τύποι (Brouet classification)
- ▶ Τύπου I, μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη
 - Αιματολογικές κακοήθειες, μακροσφαιριναίμια Waldenstrom ή πολλαπλούν μυέλωμα
- ▶ Τύπου II, πολυκλωνική και μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη
 - Χρόνιες λοιμώξεις, CHC, HIV
- ▶ Τύπου III, πολυκλωνική ανοσοσφαιρίνη
 - Συστηματικές ρευματικές παθήσεις
- ▶ **Ηπατομεγαλία, διαταραχή ηπατικών ενζύμων , διαταραχές στη βιοψία ήπατος (CHC)**

Ηπατική συμμετοχή στο Λέμφωμα Hodgkin

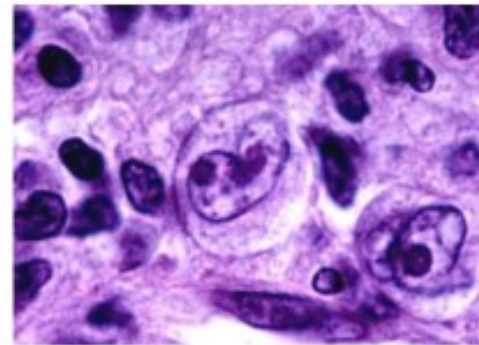
ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

- ▶ **Ιδιοπαθής ενδοηπατική χολόσταση**
 - παρανεοπλασματική εκδήλωση
- ▶ **Οξεία χολόσταση της νόσου Hodgkin**
 - ίκτερος, πυρετός, ηπατική ανεπάρκεια
 - Ισχαιμία, συμπίεση ηπατικών κολποειδών από μαζική διήθηση
- ▶ **Κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια**
 - παρανεοπλασματική εκδήλωση

ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΛΕΜΦΩΜΑ HODGKIN

▶ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ

- Πολυεστιακή διήθηση, πυλαία διαστήματα, συρρέουν σε μεγάλα οζίδια
- **Κύτταρα Reed-Sternberg (PAX 5, CD30, CD15)**
- Μη νεκρωτικά κοκκιώματα, άτυπα ιστοκύτταρα, ισχυρή ένδειξη
- 10% επιθηλιοειδή κοκκιώματα, όχι διήθηση από νόσο
- Διάταση κολποειδών, ηπατική πελίωση



An "owl-eye" Reed-Sternberg Cell.



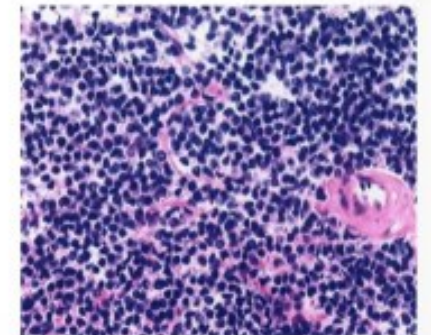
Ηπατική συμμετοχή στα Λεμφώματα Non-Hodgkin

ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΛΕΜΦΩΜΑ NON-HODGKIN

- ▶ Πιο συχνή προσβολή από Hodgkin, 16-43%
- ▶ 15% από βιοψίες στη διάγνωση
- ▶ Σπάνια πρωτοπαθές ήπατος, 0,4% εξωλεμφαδενικών
- ▶ Διάχυτη οζώδης διήθηση πυλαίων διαστημάτων από μονοκλωνικό πληθυσμό
- ▶ 10% επιθηλιοειδή κοκκιώματα, όχι διήθηση από νόσο
- ▶ Ασυμπτωματικοί, ασκίτης (χυλώδης)
- ▶ Σπάνια ίκτερος, αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης
- ▶ Σπάνια ίκτερος, ηπατομεγαλία, ηπατική ανεπάρκεια και γαλακτική οξέωση (ισχαιμία, μαζική διήθηση)

ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΛΕΜΦΩΜΑ NON-HODGKIN

- ▶ Απεικονιστικές εξετάσεις όχι διαγνωστικές
 - ▶ Ηπατοσπληνομεγαλία
 - ▶ Εστιακές αλλοιώσεις
- ▶ Απαραίτητη ιστολογική επιβεβαίωση



Μυελοϋπερπλαστικά Σύνδρομα Αναγεννητική Οζώδης Υπερπλασία

ΜΥΕΛΟΙΔΗΣ ΜΕΤΑΠΛΑΣΙΑ



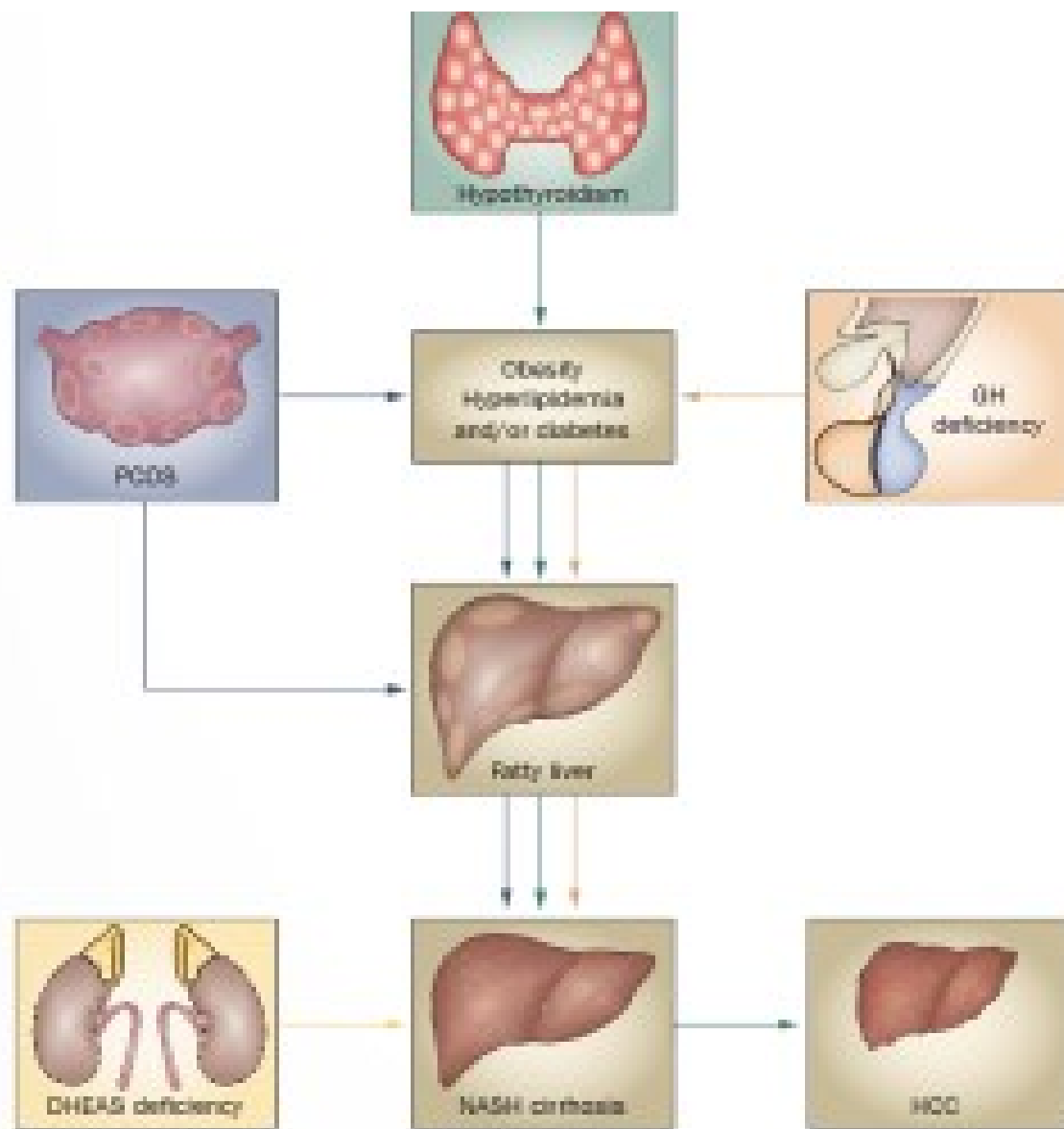
- ▶ 90-100% συμμετοχή ήπατος στην ιδιοπαθή μυελοϊνώση
- ▶ Συνυπάρχουν
 - Εξωμυελική αιμοποίηση
 - Αυξημένη αιματική ροή
 - Αιμοσιδήρωση (μεταγγίσεις, μη αποδοτική ερυθροποίηση)
 - Ηπατίτιδες (μεταγγίσεις)
- ▶ **Αποφυγή βιοψίας, κίνδυνος αιμορραγίας, διασφαγιτιδική**
- ▶ Ηπατομεγαλία σχετίζεται με στάδιο νόσου, επιδείνωση μετά από σπληνεκτομή
- ▶ Διαταραχές ηπατικών ενζύμων 40-60%
- ▶ **Πυλαία υπέρταση, κίρσοι οισοφάγου, θρόμβωση πυλαίας**
- ▶ Αργή εξέλιξη αλλά και οξεία κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια

ΟΖΩΔΗΣ ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ, NRH

- ▶ Η πιο συχνή αιτία πυλαίας υπέρτασης σε αιματολογικές διαταραχές
- ▶ **ΑΙΤΙΑ**
- ▶ **Μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα**
 - Αληθής πολυκυτταραιμία, χρόνιας μυελογενής λευχαιμία, θρομβοκυτταραιμία, μυελοειδής μεταπλασία
- ▶ **Λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα**
 - Λέμφωμα Hodgkin, non-Hodgkin, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία
- ▶ **Πολλαπλούν μυέλωμα**
- ▶ **Δρεπανοκυτταρική νόσος, σφαιροκυττάρωση**
- ▶ **Χημειοθεραπευτικά φάρμακα**
 - Azathioprine, Busulfan, Cytosine arabinoside
 - Cyclophosphamide, Thioguanine, Bleomycin
 - Chlorambucil, Doxorubicin, Carmustine (BCNU)

Ενδοκρινείς Αδένες και Ήπαρ

Ενδοκρινολογικές και Ήπαρ



Ηπατικές πορφυρίες

Ηπατικές πορφυρίες - 1

Οι τύποι της πορφυρίας ταξινομούνται με βάση την ενζυμική δυσλειτουργία, καθώς και την αντίστοιχη κλινική τους έκφραση.

Τύποι της ΑΗΡ

Υπάρχουν 8 τύποι πορφυρίας ^{1,2}		
Αίτια	Μυελός, πλάσμα αίματος, και ερυθρά αιμοσφαίρια	Ήπαρ
Εκδηλώσεις	ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ <ul style="list-style-type: none">• Ερυθροποιητική πρωτοπορφυρία (EPP)• Συγγενής ερυθροποιητική πορφυρία (CEP)• Χ-συνδεδεμένη πρωτοπορφυρία (XLP)	ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ <ul style="list-style-type: none">• Όψιμη δερματική πορφυρία (PCT) ΟΞΕΙΑ <ul style="list-style-type: none">• Οξεία διαλείπουσα πορφυρία (AIP)• Πορφυρία με έλλειψη ALAD (ADP) ΟΞΕΙΑ ΚΑΙ ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ <ul style="list-style-type: none">• Κληρονομική κοπρπορφυρία (HCP*)• Παραλλάσουσα (VP*)

*Μπορεί επίσης να προκαλέσει δερματικό συμπτώματα

Cutaneous: Porphyrins that primarily affect the skin¹ Acute:

Porphyrins that primarily affect the nervous system¹

1. Davison M, Doonan RJ. Blood. 2012;120:489-494; 2. American Porphyrin Foundation. Available at: <https://porphyria.foundation.org/for-healthcare-professionals/porphyria/>. Accessed January 30, 2020.

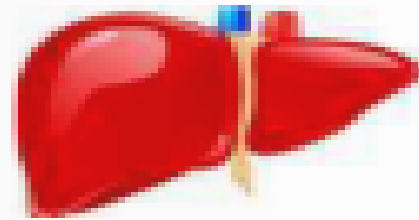
Ηπατικές πορφυρίες - 2

Το φορτίο νόσου της ΑΗΡ

ΑΗΡ αποτελούν ένα σύνολο σπάνιων γενετικών διαταραχών που χαρακτηρίζονται από οξείες, δυνητικώς απειλητικές για τη ζωή κρίσεις, και για ορισμένους ασθενείς, αίτιο χρόνιας νοσηρότητας που υποβαθμίζει την ποιότητα της ζωής τους.

Εκδηλώσεις	1	Η ΑΗΡ αποτελεί έκφραση γενετικών διαταραχών που οδηγούν σε ανεπάρκειες των ενζύμων της οδού βιοσύνθεσης της αιμης στο ήπαρ. Αν και οι γενετικές μεταλλάξεις που σχετίζονται με ΑΗΡ είναι σχετικά συχνές, η διάδοση της νόσου είναι χαμηλή.
	2	Οι οξείες προσβολές συσχετίζονται με εκτεταμένη δυσλειτουργία του αυτόνομου, κεντρικού και περιφερικού νευρικού συστήματος.
Πρόγνωση	3	Οι ασθενείς με ΑΗΡ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πολυσυστηματικών (ήπαρ, νεφρά, κυκλοφορικό και νευρικά), μακροχρόνιων επιπλοκών και συννοσηρότητων.
Φορτίο της νόσου	4	Λόγω της εμφάνισης σοβαρών μη ειδικών συμπτωμάτων και του χαμηλού δείκτη κλινικής υπομίας, η διάγνωση της ΑΗΡ καθυστερεί συχνά για πολλά χρόνια.
	5	Καθυστερήση στη διάγνωση μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερο φορτίο νόσου, που μεταξύ άλλων περιλαμβάνει περιττές χειρουργικές επεμβάσεις, ιατρογενείς επιπλοκές, παράλυση ή μακροχρόνιες συννοσηρότητες όπως υπέρταση, ΧΝΑ ή ΗΚΚ.
	6	Οι οξείες προσβολές απαιτούν συχνές επισκέψεις στα τμήματα επείγοντων και παρατεταμένες νοσηλείες ή μακροχρόνια απακατάσταση, ενώ μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.
	7	Αρκετοί παρουσιάζουν χρόνια εξουθενωτικά συμπτώματα που επηρεάζουν αρνητικά τη σωματική και ψυχική τους λειτουργικότητα, τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής, την εργασία /το σχολείο και την κοινωνική ζωή.

Ηπατικές πορφυρίες - 3



- Η ΑΗΡ έχει αναγνωρισθεί ως παράγοντας κινδύνου για πρωτοπαθή καρκίνο του ήπατος (PLC), ειδικά ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα¹
 - Σε μια μελέτη βάσει πληθυσμού, η ετήσια συχνότητα εμφάνισης PLC ήταν 0,35% σε άτομα με ΑΗΡ ή 108 φορές υψηλότερη σε σύγκριση με 0,003% στον πληθυσμό αναφοράς²

Ευχαριστώ για την προσοχή σας!

