

Αυτοάνοσα νοσήματα ήπατος

*Σπύρος Π. Ντουράκης
Καθηγητής Παθολογίας
Ιπποκρατειο Αθηνών*

ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΤΩΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΩΝ

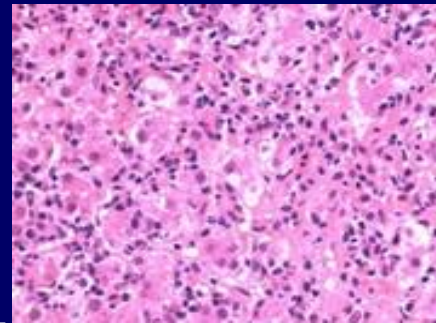
ΗΠΑΤΙΤΙΔΕΣ

- Αυτοάνοση ηπατίτιδα

ΧΟΛΟΣΤΑΤΙΚΕΣ

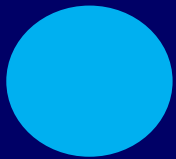
- Πρωτογενής χολική κίρρωση
- Πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Σύνδρομο επικάλυψης

ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΕΣ

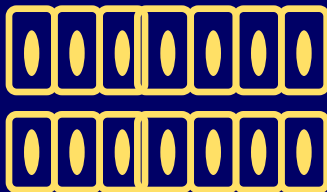


Κοκκιωματώδης
λεμφοκυτταρική
χολαγγειίτιδα

Κεντρική φλέβα



Ηπατοκύτταρα

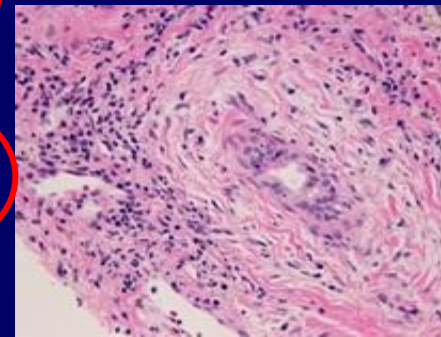


Πυλαία θάλασσα



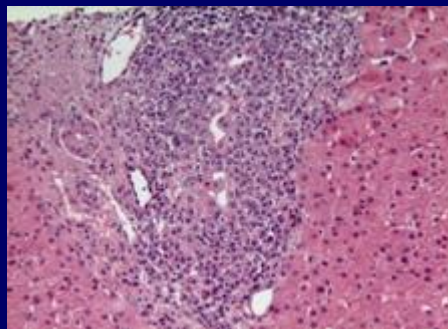
ΠΧΚ

ΠΣΧ
μικρών



Ινωση ως
κρεμμύδι
Περιξ
χοληφόρου

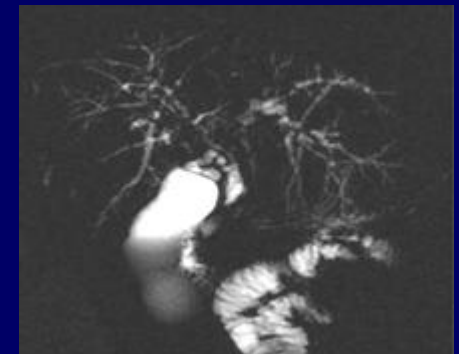
ΑΗ



Λεμφοπλασματοκυτταρικό διήθημα

ΠΣΧ
μεγάλων

Στενώσεις &
διατάσεις
χοληφόρων



12δακτυλο

BMJ 2009 8; 339:b3305

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

ΟΔΗΓΙΕΣ

EASL: Gut 2011; 60: 1611-29

AASLD: Hepatology 2010; 51: 1-31

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

Ορισμός

- Οξεία ή Χρονία, αυτοάνοση, νεκρο-φλεγμονώδης ηπατική νόσος που οδηγεί σε κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια, αν η νόσος δε διαγνωστεί έγκαιρα και αφεθεί χωρίς θεραπεία
- “Λυκοειδής” αλλά όχι ΣΕΛ

Επιδημιολογία

- Ο επιπολασμός στη Β. Ευρώπη **14-17** ασθενείς/ 10^5 κατοίκους.
- Όσο ο ΣΕΛ, ΠΧΚ, μυασθένεια
- **Άνδρες / γυναίκες: 1:4**
- **Κάθε ηλικίας**
- **ΗΠΑ** : 11-23% των χρονίων ηπατοπαθειών
6% των μεταμοσχεύσεων ήπατος
- **Μικρή αύξηση σε 1^{ου} βαθμού συγγενείς**
- Υπολοιπόμενο χαρακτήρα στο Σύνδρομο πολλαπλής ανεπάρκειας ενδοκρινών αδένων

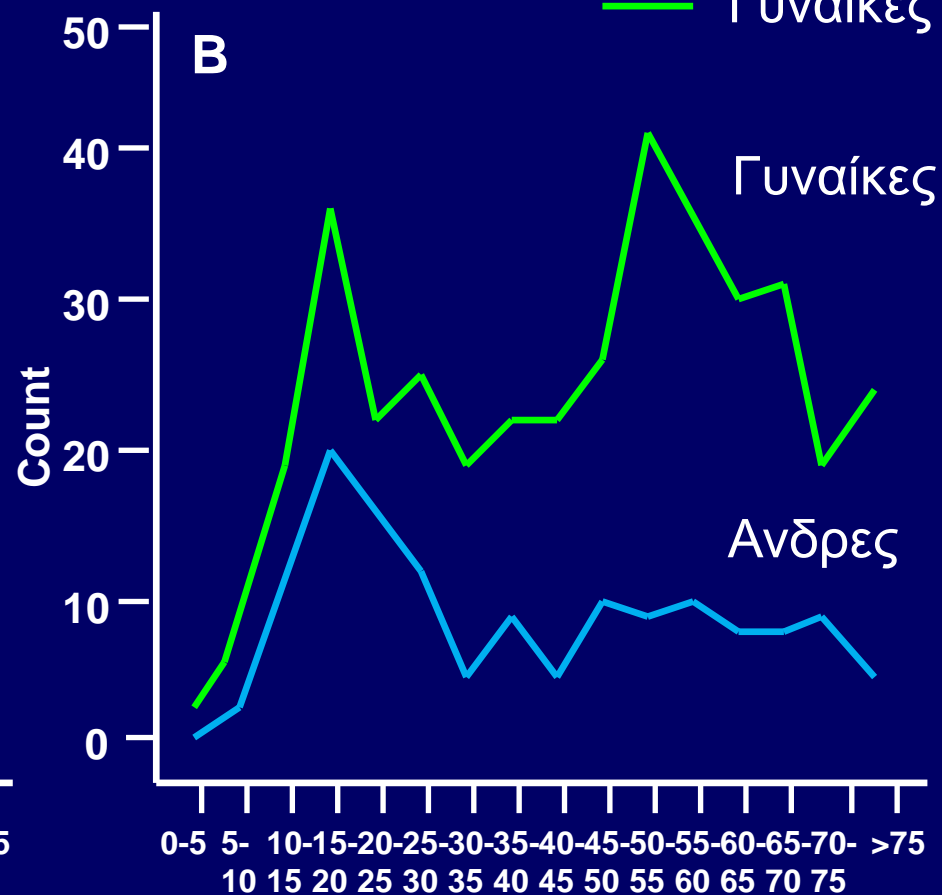
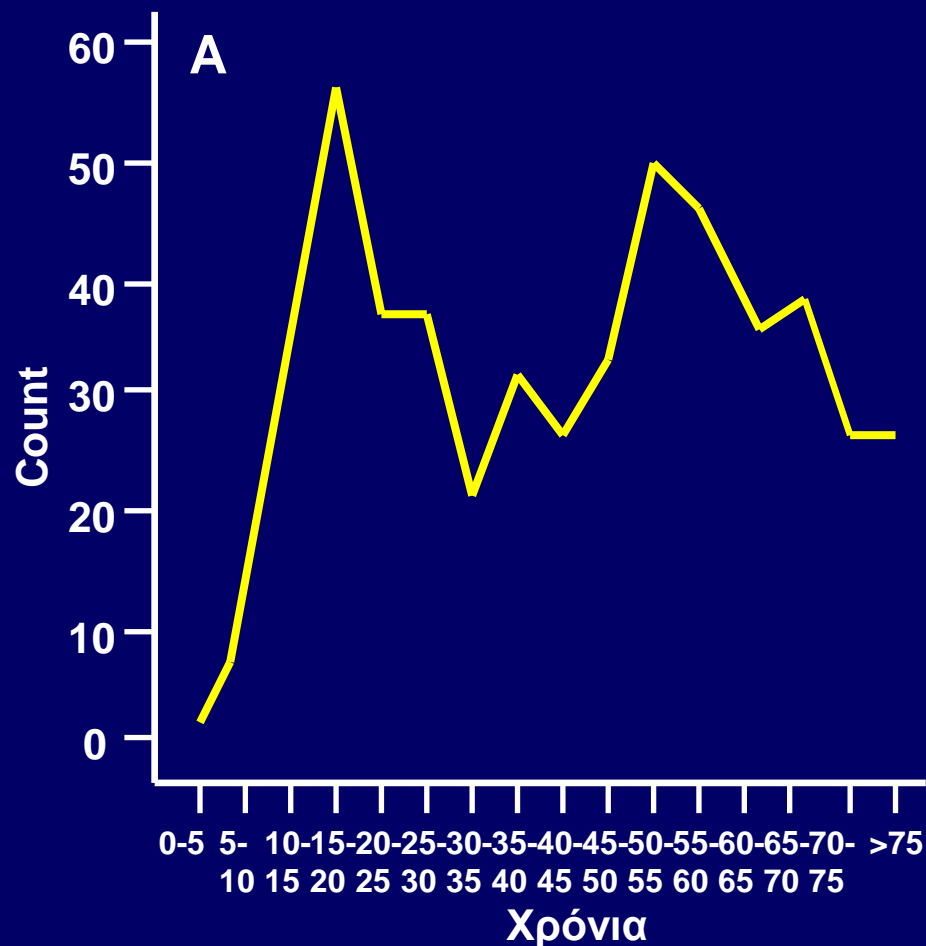
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Συσχέτιση με ηλικία & φύλο

Φύλο

— Άνδρες

— Γυναίκες



Η ΝΟΣΟΣ ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΤΟΣΟ ΣΠΑΝΙΑ ΟΣΟ ΠΙΣΤΕΥΕΤΑΙ

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

- ΔΕΝ υπάρχει χαρακτηριστικό σημείο ή σύμπτωμα
- 60% ασθενών έχουν μη ειδικά συμπτώματα (αρθραλγίες μικρών αρθρώσεων, κόπωση, λήθαργο, σταγονοειδή ακμή, καταβολή, ανορεξία, ναυτία, απώλεια βάρους, κνησμό, low-grade πυρετό & κοιλιακό άλγος)
- Οξεία ικτερική ηπατίτιδα (20-30%) ή FHF (σπάνια)
- Ασυμπτωματική νόσος (10-20%??)

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

- Καθυστέρηση διάγνωσης : μήνες–έτη!!
- **Σημαντικό στοιχείο** για τη διάγνωση ΑΗ είναι η παρουσία άλλων αυτοανόσων νόσων στον ασθενή ή σε 1^{ου} βαθμού συγγενείς
- Μπορεί άμεσα μετά τον τοκετό

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

- Απώλεια της αυτοανοχής
- Γενετική προδιάθεση (HLA DR3 ή/και DR4) και έκθεση σε περιβαλλοντικά παράγοντα (ιό, φάρμακο, χημικό, άλλο;)
- Κυτταροτοξική δράση στα ηπατοκύτταρα.
- Έναντι του υποδοχέα της ασιαλο-γλυκοπρωτεΐνης
- Αδυναμία ελέγχου από τα κατασταλτικά T λεμφοκύτταρα
- Κυκλοφορία αυτοαντισωμάτων. Επιφαινόμενο

Εκλυτικοί παράγοντες

- **ΣΥΝΗΘΩΣ ΑΓΝΩΣΤΟΙ**

- **Φάρμακα**

μεθυλντόπα

δικλοφαινάκη

μινοκυκλίνη

ατορβαστατίνη

εζετιμίδη

ιματινίμπη

IFN

αντι-TNF

- **Βότανα**

- **Ιοί → Μοριακή μίμηση :**

- HAV, HCV, HSV, HHV6, ιός ιλαράς κλπ

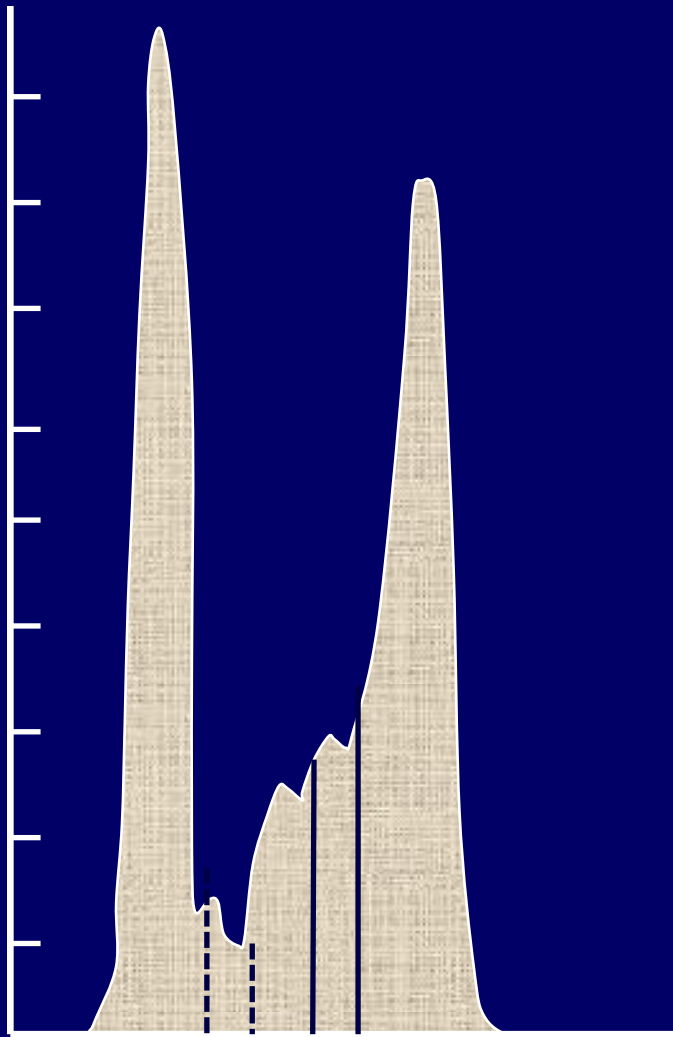
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια
- Ηπια χρόνια τρανσαμινασαιμία (ασυμπτωματική-30%)
- Καταβολή, αρθραλγίες
- Οξεία ηπατίτιδα (20-30%, μπορεί κεραυνοβόλος), **υποτροπιάζουσα με ή χωρίς**
 - Εξάνθημα
 - Λεμφαδενοπάθεια
 - Αρθρίτιδα
 - Ηωσινοφιλία
- **Οξεία “αναζωπύρωση” χρόνιας νόσου: > 50%** των ασθενών γεφυροποιό ίνωση ή κίρρωση
- **20-30% κίρρωση κατά τη διάγνωση**

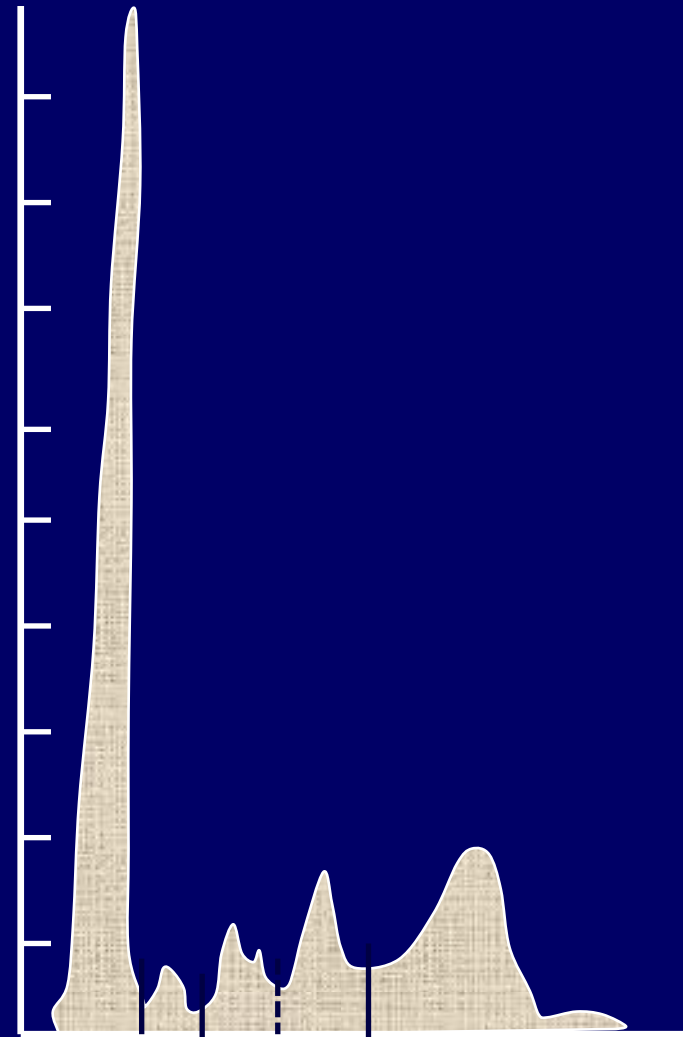
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Τρανσαμινάσες αυξημένες (+/- γGT)
- Αλκ φωσφατάση φυσιολογική
- γ-σφαιρίνη > 2ΧΑΦΤ (IgG)
- Αυτοαντισώματα

Αυτοάνοση ηπατίτιδα



Φυσιολογικό



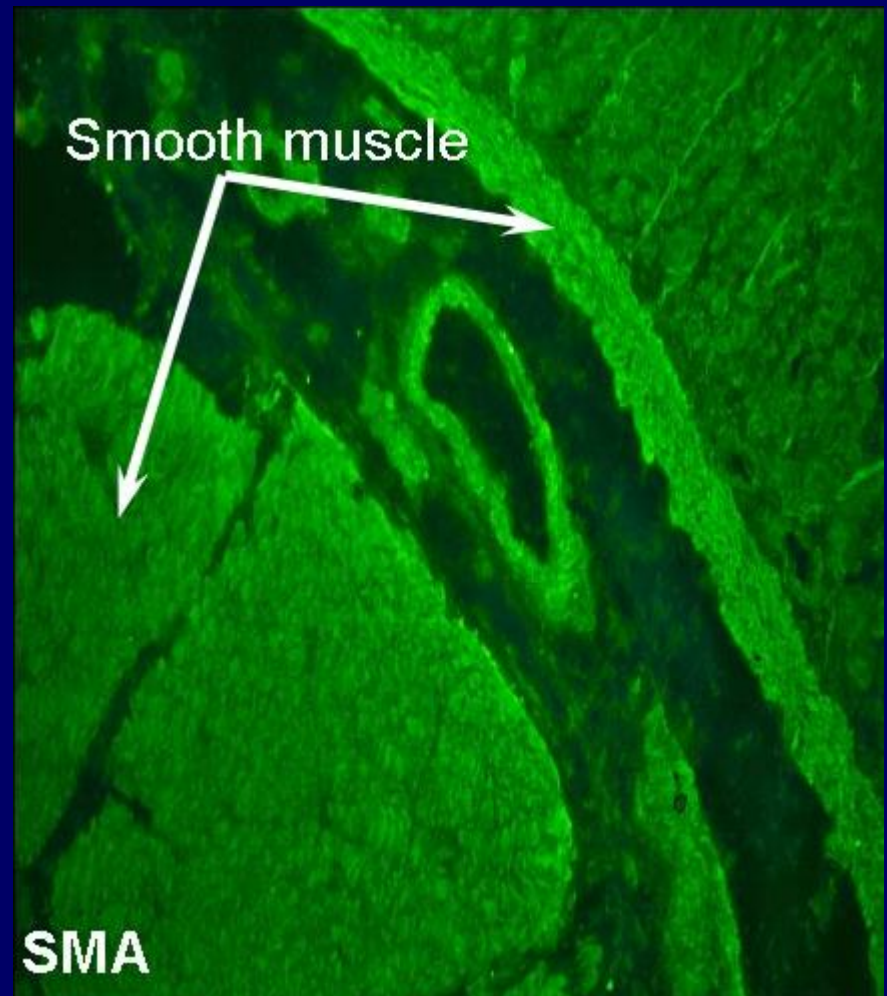
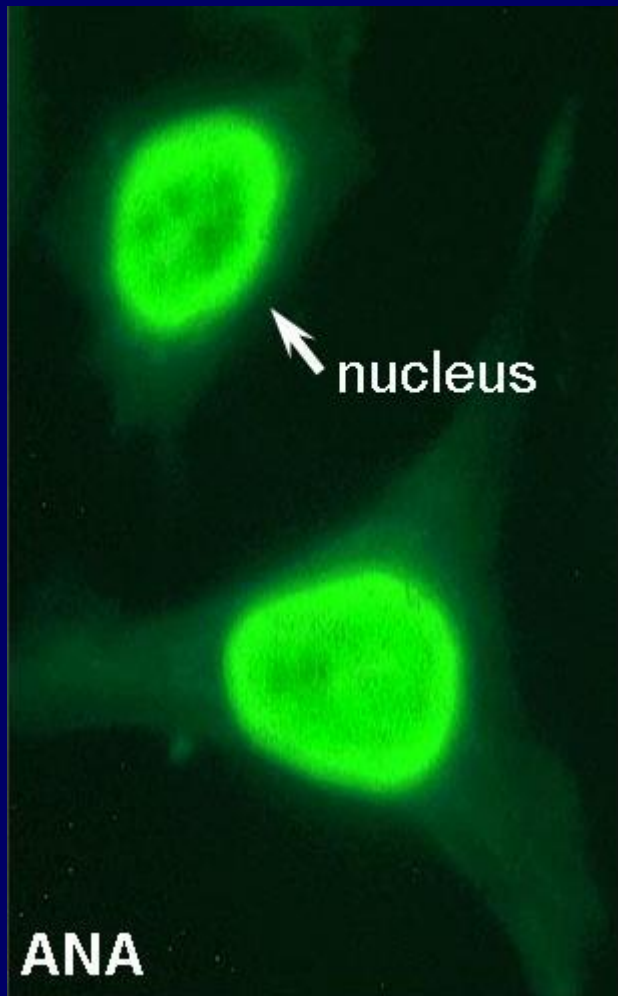
ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

- **ANA, SMA, LKM-1, F-actin, LC1, SLA/LP, άτυπα pANCA (ANNA)**
- **αντι-dsDNA (+++), ASGP-R (+++)**
- **Τίτλος >1/160. Σε παιδιά >1/10-1/20**
- **Διάχυτος ή σπικτός έμμεσος ανοσοφθορισμός ή ELISA**
- **Αυξημένος τίτλος δεν θέτει διάγνωση**
- **Σε άλλες ηπατοπάθειες (πχ ιογενείς, φάρμακα), άλλα νοσήματα & γενικός πληθυσμός : χαμηλοί τίτλοι**
- **Παραμένουν με τη θεραπεία**

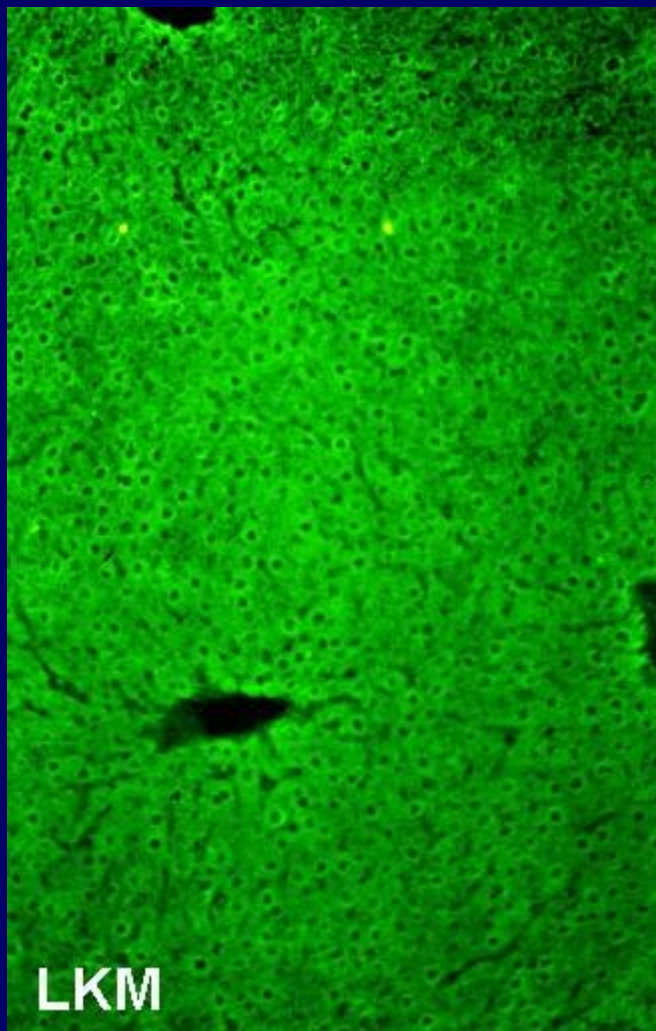
ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΩΝ ΗΠΑΤΙΤΙΔΩΝ

ΑΗ	ΑΝΑ	SMΑ	LC 1	LKM 1
Τύπος 1	+	+	-	-
Τύπος 2	-	-	+	+

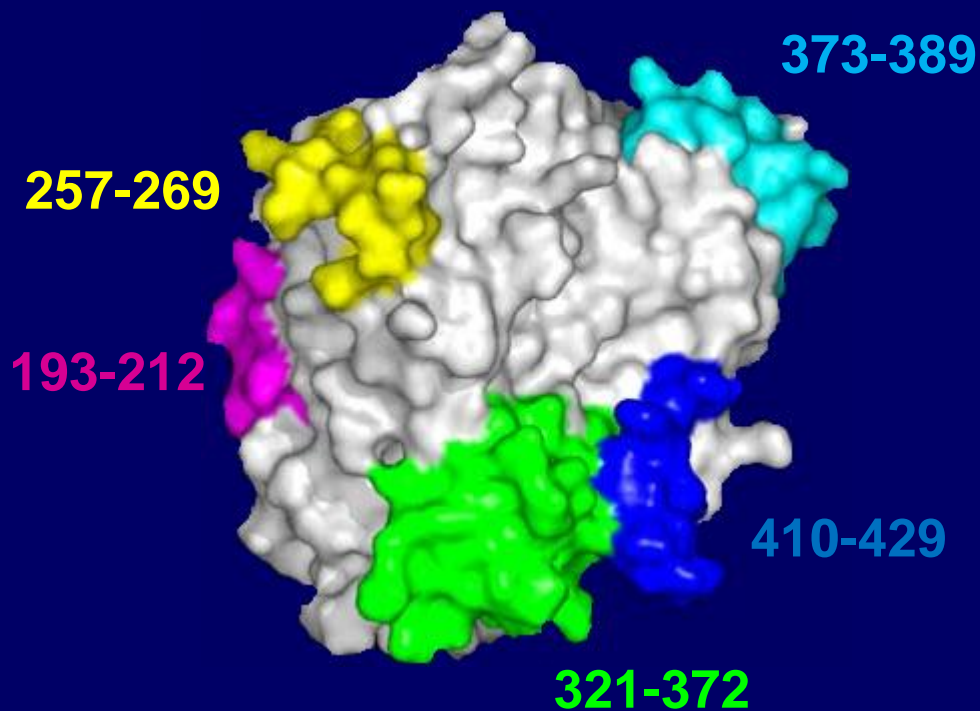
Εμμεσος ανοσοφθορισμός στον τύπο 1



Εμμεσος ανοσοφθορισμός στον τύπο 2



Threedimensional Structure of CYP2D6



Tmanns and Vogel Hepatology 2006

Κλινικά σύνδρομα αυτοάνοσης ηπατίτιδας

	Τύπος 1 (80%)	Τύπος 2
Χαρακτηριστικά αντισώματα	SMA ANA	LKM1
Άλλα αυτοαντισώματα	pANCA, SLA	LC1
Αντιγόνο	άγνωστο	CYP2D6
Ηλικία	όλες	παιδιά (2-14)
Γυναίκες (%)	78	89
Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα (%)	38	34
Χαρακτηριστικά συνοδά αυτοάνοσα νοσήματα	θυρεοειδίτιδα νόσος Graves' ελκώδης κολίτιδα	θυρεοειδίτιδα vitiligo διαβήτης τύπου 1
HLA	B8, DR3, DR4	B14, DR3, C4A-Q0, DR7
Αλληλία	<i>DRB1*0301</i> <i>DRB1*0401</i>	<i>DRB1*07</i>
Ανταπόκριση στα κορτικοειδή	+++	++

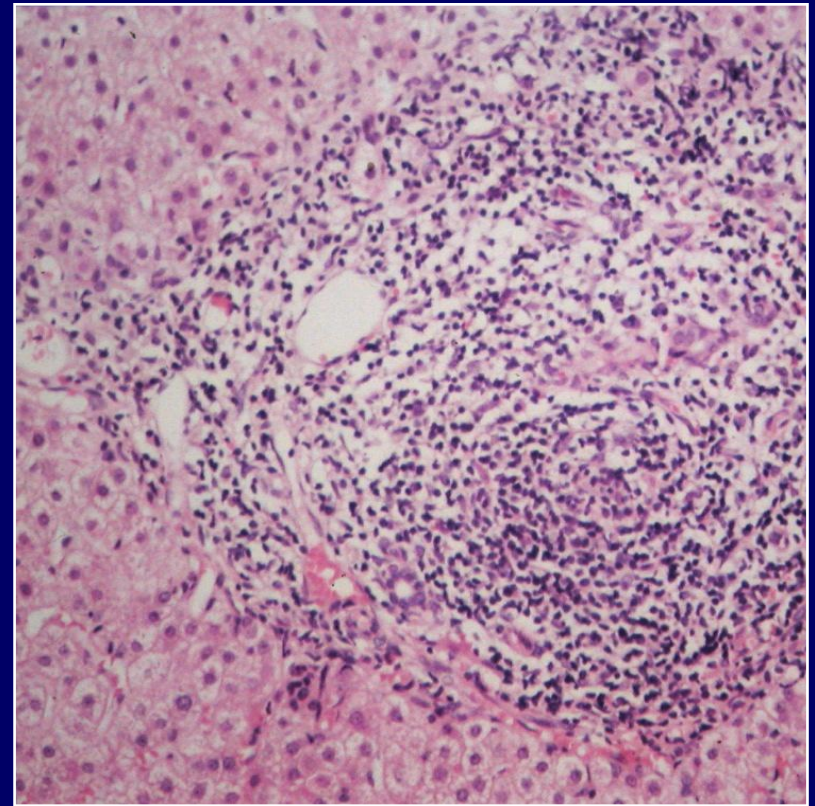
Αυτοάνοση ηπατίτιδα

Βιοψία ήπατος:

**Πυλαία φλεγμονή με
λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα
και ηωσινόφιλα**

Στα ινώδη διαφραγμάτια
ανευρίσκονται μέτριες έως ικανές
φλεγμονώδεις λεμφοκυτταρικές
αθροίσεις

Στο λόβιο παρατηρούνται
ηπατοκύτταρα με θολερά
εξοίδηση, λυτικές νεκρώσεις και
χολόσταση



Ρόλος της ιστολογίας

- **Συμβατή αλλά όχι διαγνωστική**
 - παρουσία τυπικών ιστολογικών αλλοιώσεων
 - απουσία άτυπων αλλοιώσεων (π.χ. από χοληφόρα)
- **Εκτίμηση βαρύτητας της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας & της ίνωσης (Βαθμός-Στάδιο ιστολογικής νόσου)**

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Σύνολο κλινικών, εργαστηριακών, ορολογικών και ιστολογικών ευρημάτων
- Τα αυτοαντισώματα και τα ιστολογικά ευρήματα δεν είναι ειδικά
- Μπορεί και χωρίς αυτοαντισώματα
- Τα κριτήρια δεν αφορούν κάθε ασθενή

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Τρανσαμινάσες αυξημένες (+/- χολερυθρίνη)
- Αλκ φωσφατάση φυσιολογική
- γ-σφαιρίνη > 2ΧΑΦΤ (IgG)
- Αυτοαντισώματα (ANA, SMA, LKM-1, LC1, SLA/LP, actin, ANCA), > 1/160

ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ

- **Συμβατή αλλά όχι διαγνωστική**
 - παρουσία τυπικών ιστολογικών αλλοιώσεων
 - απουσία άτυπων αλλοιώσεων (π.χ. από χοληφόρα)
 - Απαραίτητη για τη διάγνωση
- **Εκτίμηση βαρύτητας της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας & της ίνωσης (Βαθμός-Στάδιο ιστολογικής νόσου)**

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Σύνολο κλινικών, εργαστηριακών, ορολογικών και ιστολογικών ευρημάτων
- Η απλή παρουσία αυτοαντισωμάτων δεν είναι διαγνωστική
- Μπορεί και χωρίς αυτοαντισώματα
- Τα κριτήρια δεν αφορούν κάθε ασθενή

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Φύλο	Γυναίκα	+2	HLA	DR3 ή DR4	+1
AP:AST (ή ALT) ratio	> 3	-2	Άλλα νοσήματα	Thyroiditis, colitis, others	+2
Γ-σφαιρίνη / IgG αυξημένη	< 1.5	+2	Άλλα αντισώματα	Anti-SLA/LP, actin, LC1, pANCA	+2
	> 2.0	+3			
	1.5-2.0	+2			
ANA, SMA, ή anti-LKM1	1.0-1.5	+1	Ιστολογία	Περιπυλαία ηπατίτιδα	+3
	< 1.0	0		Πλασματοκυτταρική διήθηση	+1
	> 1:80	+3		Rosettes	+1
	1:80	+2		Κανένα από τα παραπάνω	-5
	1:40	+1		Βλάβη χοληφόρων άλλα	-3
	< 1:40	0	Απάντηση στην θεραπεία	Πλήρης	+2
AMA	Θετικά	-4		υποτροπή	+3
Ιογενείς δείκτες	Θετικοί	-3	Προ θεραπείας Σίγουρη διάγνωση > 15 Πιθανή διάγνωση: 10-15		
	Αρνητικοί	+3			
Φάρμακα	Ναι	-4	Υπό θεραπεία Σίγουρη διάγνωση : > 17 Πιθανή διάγνωση : 12-17		
	Όχι	+1			
Αλκοόλ	< 25 g/ημ	+2			
	> 60 g/ημ	-2			

ΑΠΛΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

1. Υπεργαμμασφαιριναιμία (IgG)
2. Αυτοαντισώματα
3. Ιστολογικές βλάβες χρόνιας ή οξείας ηπατίτιδας
4. Απουσία ιολογικών δεικτών ηπατιτίδων

ΑΠΛΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

(International Autoimmune Hepatitis Group)

- **Αύξηση IgG**

- IgG > 16 g/l 1 point
- IgG > 18.5 g/l 2 points

- **Αυτοαντισώματα**

- ANA, SMA or LKM > 1: 40 1 point
- > 1 : 80, or SLA/LP positive 2 points

- **Ιστολογικές βλάβες**

- Compatible with AIH 1 point
 - Typical of AH 2 points
 - Absence of viral hepatitis 3 points
-

Score > 5 = πιθανή AH; Score > 6 = βέβαιη AH

ΣΥΣΤΗΜΑ ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗΣ

- Χρήσιμο για κλινικές μελέτες και όχι για την διάγνωση στην καθημερινή χρήση
- ευαισθησία = 97% -100%
ειδικότητα = 66% -92%
- Μειονέκτημα: η διαφοροδιάγνωση με αυτοάνοσα χολοστατικά σύνδρομα – (45% - 65%)

ΟΡΟΑΡΝΗΤΙΚΗ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

- Μέχρι **10%** ασθενών **χωρίς αυτοαντισώματα**
- ΔΔ Χρονίας Ηπ. Νόσου
- Αυξημένες γ-σφαιρίνες!!!!
- Ιστολογική εικόνα συμβατή
- **Ανταπόκριση στα κορτικοειδή**

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Από όλα τα αίτια οξείας ή χρόνιας ηπατίτιδας
- Η μόνη οξεία με υπεργαμμασφαιριναιμία
- Όμως, υπεργαμμασφαιριναιμία και σε κίρρωση άλλης αιτιολογίας
- Από ιογενή με βάση την ιαμία
- Από φαρμακευτική (μεθυλντόπα, νιτροφουραντοΐνη κλπ) δύσκολη (μπορεί τυπική εργαστηριακώς). Δοκιμασία απόσυρσης

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Από όλα τα αίτια οξείας ή χρόνιας ηπατίτιδας
- Η μόνη οξεία με υπεργαμμασφαιριναιμία
- Υπεργαμμασφαιριναιμία και σε κίρρωση άλλης αιτιολογίας
- Από ιογενή με βάση την ιαιμία
- Από φαρμακευτική (μεθυλντόπα, νιτροφουραντοΐνη κλπ) **δύσκολη** (μπορεί τυπική εργαστηριακώς). **Δοκιμασία απόσυρσης**
- Από **Πρ Σκληρ Χολαγγειίτιδα** στα παιδιά και σε ενήλικες με **ΙΦΝΕ-ΠΡΟΣΟΧΗ**

ΑΛΛΕΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΟΣΟΙ 15-35%

Λεύκη



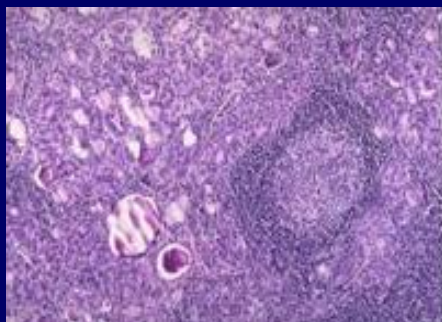
Ρευματοειδής αρθρίτιδα



Σακχ Διαβήτης Ι



Αυτοάνοση Θυροειδοπάθεια



Απλός λειχήνας



Ιριδοκυκλίτιδα



Σύνδρομο πολλαπλής ανεπάρκειας ενδοκρινών αδένων

ΠΡΟΓΝΩΣΗ

- Θανατηφόρος χωρίς θεραπεία
- 5-ετής επιβίωση < 50%
- 10-ετής < 10%

Σκοπός της Θεραπείας

- Ύφεση

- Κλινική

- Βιοχημική

- Ιστολογική

- “Φυσιολογικοποιεί” την επιβίωση

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

- Κλινικές εκδηλώσεις
- ALT>5-10ΧΑΦΤ, γ-σφαιρίνη>2ΧΑΦΤ
- Ενεργός φλεγμονή
- Σε κεραυνοβόλο ή βαρεία ηπατική ανεπάρκεια συχνά μεταμόσχευση γιατί δεν υπάρχει χρόνος για δράση των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων
- Σε ασυμπτωματικούς με ήπιες εργαστηριακές & ιστολογικές διαταραχές, εξατομικευμένη με συσχέτισμό των ανεπιθυμητών ενεργειών
- **Ολοί;**

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Η 1η χρονία ηπατοπάθεια με επιτυχή θεραπεία (1950)
- **Ανοσοκατασταλτικά** Πρεδνιζόνη +/- αζαθειοπρίνη (για μείωση της δόσης των κορτικοειδών)
- **Δρουν στα T-λεμφοκύτταρα**

Θεραπεία εφόδου

- Πρεδνιζόνη +/- αζαθειοπρίνη
- Πρεδνιζόνη 30mg για 1 εβδομάδα, 20 mg για 1 εβδομάδα, 15 mg για 2 εβδομάδες
(Οξεία ηπατίτιδα: 40-50mg/d, Χρόνια ηπία: 10-20 mg/d)
- Με Αζαθειοπρίνη 1-2 mgr/kg/ημερησίως, συνήθως 50mg. έναρξη δράσης 3-6 μήνες
- Χωρίς Αζαθειοπρίνη: Πρεδνιζόνη 60mg για 1 εβδομάδα, 40 mg για 1 εβδομάδα, 30 mg για 2 εβδομάδες.

Θεραπεία συντήρησης

- Πρεδνιζόνη 7,5-10mg + αζαθειοπρίνη 50mg/ημέρα
- Ή μόνη AZA 2 mgr/kg/ημερησίως
- Ή μόνη Πρεδνιζόνη 15-20mg
- **Διάρκεια >5 χρόνια**
- **Μακροχρόνια στο 80%**
- Σε υπολευκωματαιμία & ίκτερο:
περισσότερη πρεδνιζόνη -ανεπιθύμητες
ενέργειες

Παρακολούθηση της θεραπείας

- **Κλινική και βιοχημική** σε 65% των ασθενών σε 3-6 μήνες
- **Ιστολογική** 65% σε 18 μήνες, σε 80% μετά 3 έτη θεραπείας. (Μακροχρόνια).
Καθυστερεί τουλάχιστον για 6 μήνες
- **Ιδια σε παιδιά, ενήλικες, ηλικιωμένους**

Πλήρης Ανταπόκριση

- Κλινική, βιοχημική, ιστολογική

ΣΗΜΑΙΝΕΙ:

- Ασυμπτωματικός
- φυσιολογικά επίπεδα AST/ALT, γ-σφαιρίνης & IgG
- Απουσία ή περιορισμένη φλεγμονή ιστολογικώς
- Τα αυτοαντισώματα συχνά παραμένουν χωρίς ιδιαίτερη σημασία

Επιβίωση υπό θεραπεία

- 5-ετής 94%
- 10-ετής 90%
- 20-ετής 80% (όμοια με το πληθυσμό)
 - Βελτίωση της ίνωσης
 - Καλύτερη από ιογενείς και άλλες αυτοάνοσες ηπατοπάθειες

Διακοπή της θεραπείας

- Επί διακοπής της θεραπείας, το ποσοστό υποτροπής είναι υψηλό γενικώς (80%)
- 55% ασθενών με βιοχημική ύφεση υπό θεραπεία έχουν περιπυλαία ηπατίτιδα στην βιοψία. Τότε μεγάλη πιθανότητα υποτροπής
- Εάν διαβρωτική νέκρωση: υποτροπή 100%
- Εάν ιστολογικώς δεν υπάρχει φλεγμονή, 20% υποτροπή
- Σε AH-τύπου 2 εφ'όρου ζωής θεραπεία συντήρησης

RELAPSE IS ALMOST UNIVERSAL AFTER WITHDRAWAL OF IMMUNOSUPPRESSIVE MEDICATION IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS IN REMISSION

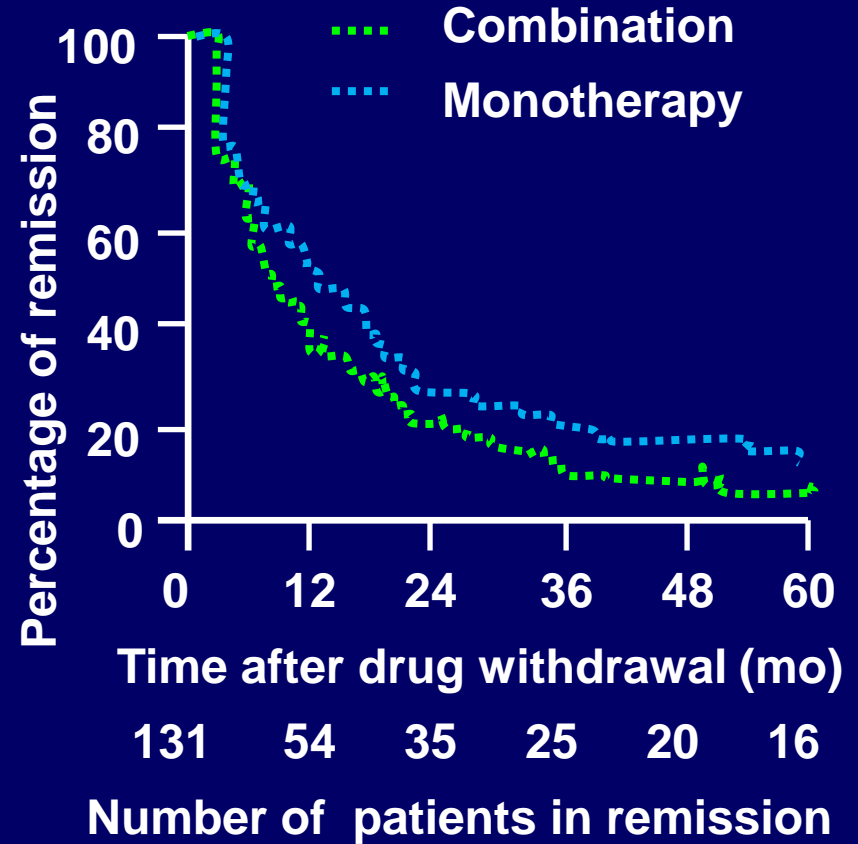
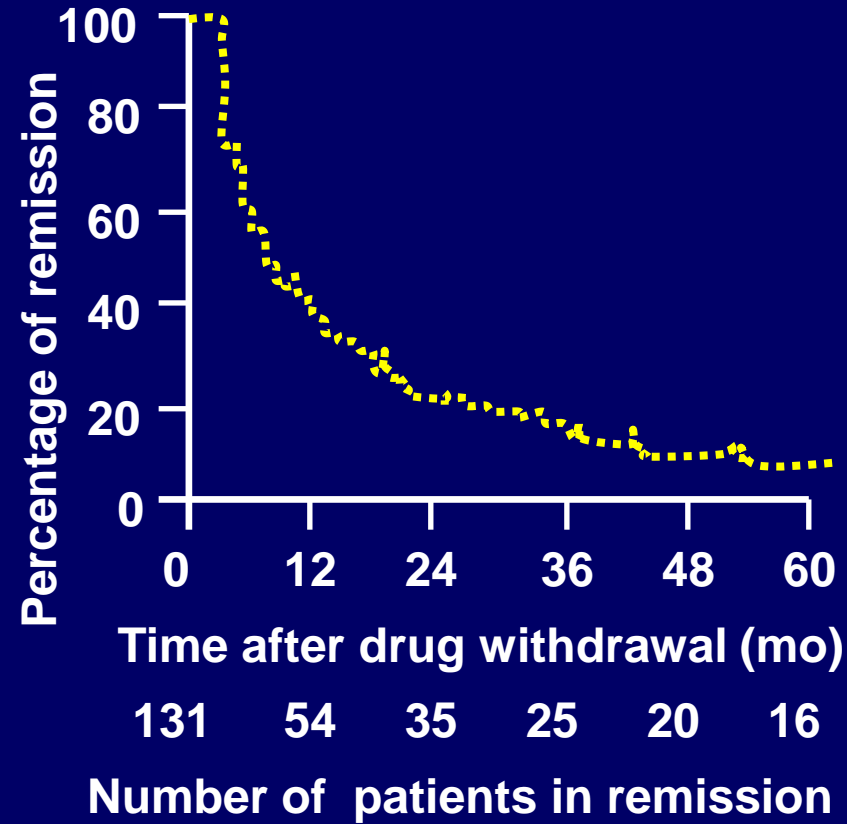


Fig. 1. Kaplan Meier plot: probability of a sustained remission after drug withdrawal in autoimmune hepatitis. All patients had been in remission for at least 2 years prior to drug withdrawal.

Fig. 2. Kaplan Meier plot: probability of a sustained remission after drug withdrawal in autoimmune hepatitis according to the drug regimen while on maintenance therapy. All patients had been in remission for at least 2 years prior to drug withdrawal ($p < 0.05$).

Διακοπή της θεραπείας

● ΠΡΕΔΝΙΖΟΝΗ

7,5mgx2εβδ

5 mgx2εβδ

2,5mgx2εβδ

● ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ

50mgx3εβδ

25mgx3εβδ

- **Σύνδρομο απόσυρσης κορτικοκοιδών** (παρακεταμόλη)
- Παρακολούθηση ALT σε 3μηνες και ανά 6/μηνο

Προβλήματα της θεραπείας

- Τοξικότητα
- Ατελής ανταπόκριση
- Αποτυχία
- Υποτροπές

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Αζαθειοπρίνη (10%)

- Λευκο/πανκυτταροπενία
 - 6% σοβαρή
- Γαστρεντερικές διαταραχές
- Δερματικό εξάνθημα
- Παγκρεατίτιδα
- Χολοστατική ηπατίτιδα
- 3% νεοπλασμα σε 10 χρόνια (RR 1,4)

Πρεδνιζολόνη

- Ιατρογενές Cushing (παχυσαρκία, υπέρταση)
- Οστεοπόρωση 25% (Ca + Vit Δ +/- Διφωσφονικά)
- ΣΔ 20%
- Ασηπτη νέκρωση κεφαλής
- Σακχ Διαβήτης
- Ψύχωση
- Καταρράκτης, γλαύκωμα

Πρόληψη της τοξικότητας των κορτικοειδών

- Ca 1-1500g/d, Vit D 1000IU/d ή 50.000IU/εβδομάδα
- +/- διφωσφονικά
- Έλεγχος ανά έτος (ΟΜΣΣ + μηριαίο)
- Αποφυγή άλατος
- Ασκήση
- Ρύθμιση ΣΒ

Τοξικότητα Αζαθειοπρίνης

- Σε άτομα με έλλειψη θειοπουριν-μεθυλ-τρανσφεράσης (TPMT) προκαλεί βαριά κυτταροπενία
- 0,3% του γενικού πληθυσμού
- Ο έλεγχος για έλλειψη TPMT προ θεραπείας δεν μειώνει την πιθανότητα (5% vs 13%). Μόνο σε πενίες ή >150mg/ημερησίως
- Σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου ο βαθμός ίνωσης

Αντιμετώπιση της τοξικότητας της θεραπείας

13-15%

- Μείωση δόσης ή
- Διακοπή και συνέχιση με το 1 φάρμακο σε δόση που ελέγχει τη νόσο ή
- Εναλλακτικά φάρμακα

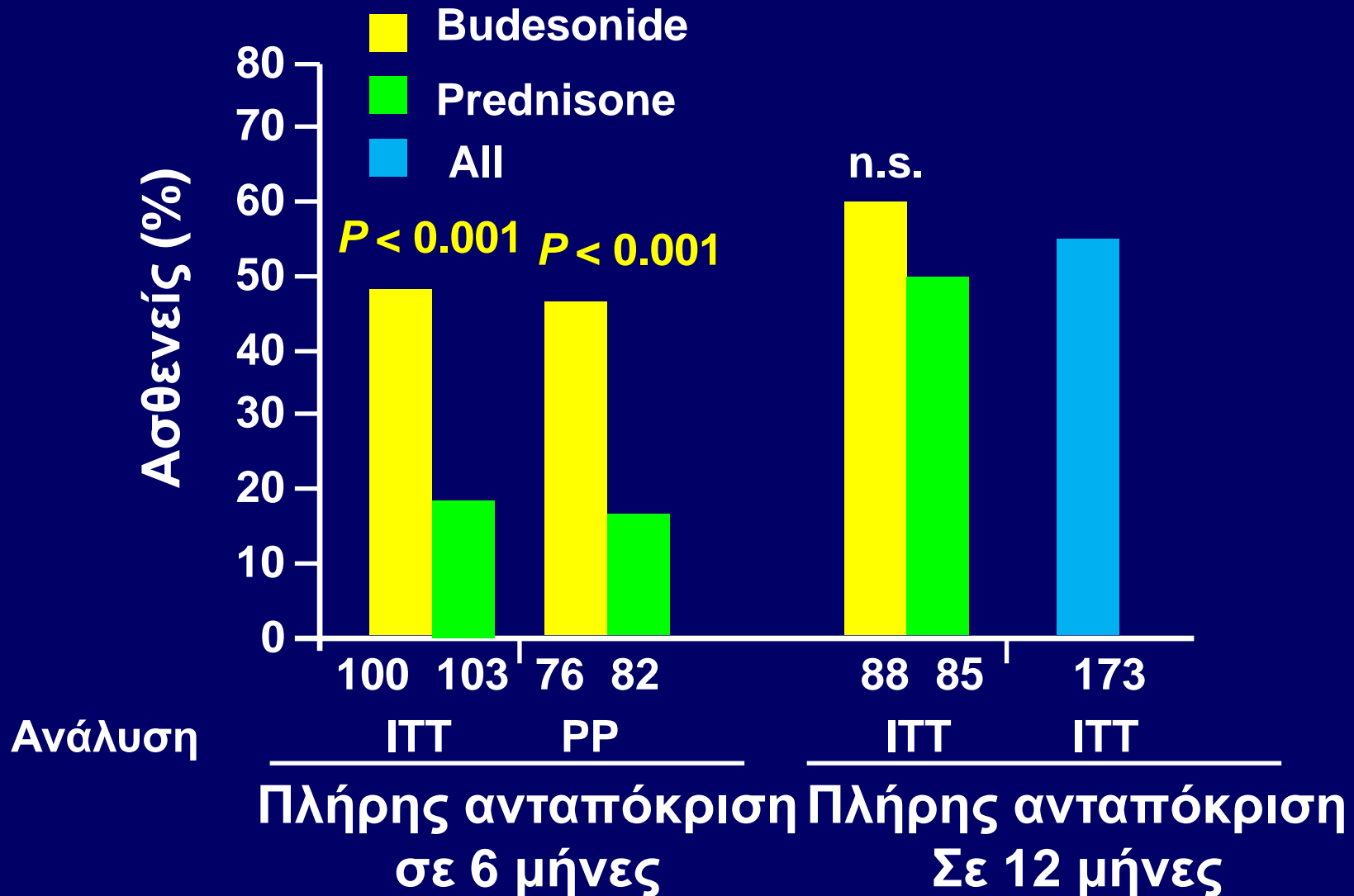
Αντιμετώπιση της τοξικότητας των κορτικοειδών

Budesonide (3mg x3/d)

- Ταχύς μεταβολισμός στο ήπαρ, όχι συστηματική έκθεση
- Λιγότερες παρενέργειες 28% vs 64%
- για μη κίρρωτικούς

Manns Gastroenterology 2010

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ BUDESONIDE



Αντιμετώπιση Τοξικότητας αζαθειοπρίνης

Μυκοφαινολάτη (MMF)

(20-40 mg/Kg)

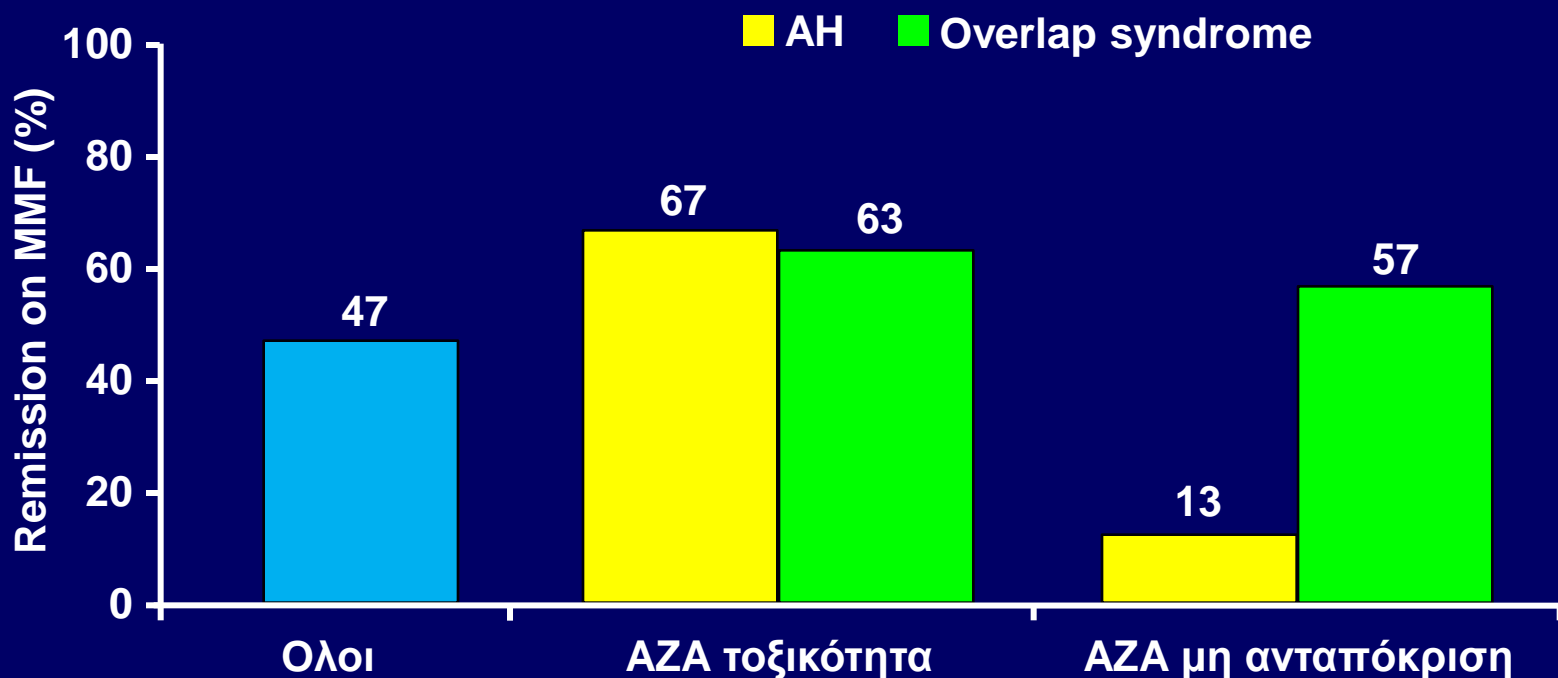
Παρενέργειες

- Λευκοπενία
- Αναιμία
- Κοιλιακός πόνος
- Τριχόπτωση
- Κεφαλαλγία/ζάλη

Διακοπή 15%

MMF ΚΑΙ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

- Ασθενείς με ΑΗ ή ΑΗ-σύνδρομο επικάλυψης και χρήση πρόσφατη ή παρελθούσα του MMF (N = 661)
 - Αποτελεσματικότητα του MMF σε ασθενείς με **μη ανταπόκριση ή τοξικότητα στην Aza**



Θεραπεία στην εγκυμοσύνη

- Συνέχιση της αγωγής με χαμηλές δόσεις πρεδνιζολόνης (5mg) με ή χωρίς το 50% της δόσης της αζαθειοπρίνης
- ΑΖΑ τερατογόνος σε ποντίκια αλλά όχι σε ανθρώπους
- Πλήρης διακοπή των φαρμάκων ?

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης η παραγωγή οιστρογόνων προκαλεί **μετατροπή της ανοσολογικής αντίδρασης** τύπου I σε τύπου 2 που είναι αντιφλεγμονώδης και αντίθετα συμβαίνει μετά ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

- Σε διακοπή, υποτροπή στην λοχεία σε 12-80%

Υποτροπές - Ορισμός

- Έπανενεργοποίηση της νόσου μετά από επίτευξη πλήρους ανταπόκρισης είτε στη μείωση είτε στη διακοπή
- Η διακοπή της θεραπείας υποτροπή στο 50% στους 6 μήνες και 70% στα 3 χρόνια που δεν μπορεί να προβλεφθεί
- Υποτροπή με ηπατίτιδα ιστολογικά και αύξηση ALT&IgG
- Επαναλαμβανόμενα επεισόδια υποτροπών και υφέσεων σχετίζονται με πρόοδο της νόσου

ΕΠΑΝΑΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

- Επανεναρξη αρχικού σχήματος & μείωση με στόχο τη μονοθεραπεία (AZA 2mg/Kg/d +/- PRE <10 mg/d)
- Παρακολούθηση της ALT ανά 3 εβδομάδες για 3 μήνες και έκτοτε ανά 3 μήνες

Αποτυχία Θεραπείας (επιδείνωση) ή Ατελής Ανταπόκριση

- **Έλεγχος της διάγνωσης – συμμόρφωσης**

έλεγχος: SLA/LP, F-actin, LKM3, LC1, ατυπα p-ANCA (ANNA)

- Μέχρι 10% (;)

- Παράγοντες που έχουν συσχετισθεί με την ανθεκτικότητα στη θεραπεία είναι η μικρή ηλικία, η ύπαρξη κίρρωσης και η παρουσία HLA B8, DR3.

Αποτυχία Θεραπείας (επιδείνωση) ή Ατελής Ανταπόκριση

**PRE + AZA για 1 μήνα & αργή μείωση
(συνήθως αρκεί)**

- Άλλα ανοσορυθμιστικά φάρμακα:
κυκλοσπορίνη 5-6g/kg, tacrolimus 4mgx2g,
mycophenolate mofetil 2gr/d, budesonide
3mgx2.
- Άλλες θεραπείες (allopurinol, Rituximab)
- Σε μικρό αριθμό ασθενών

Θεραπεία με Κυκλοσπορίνη

Ανεπιθύμητες ενέργειες

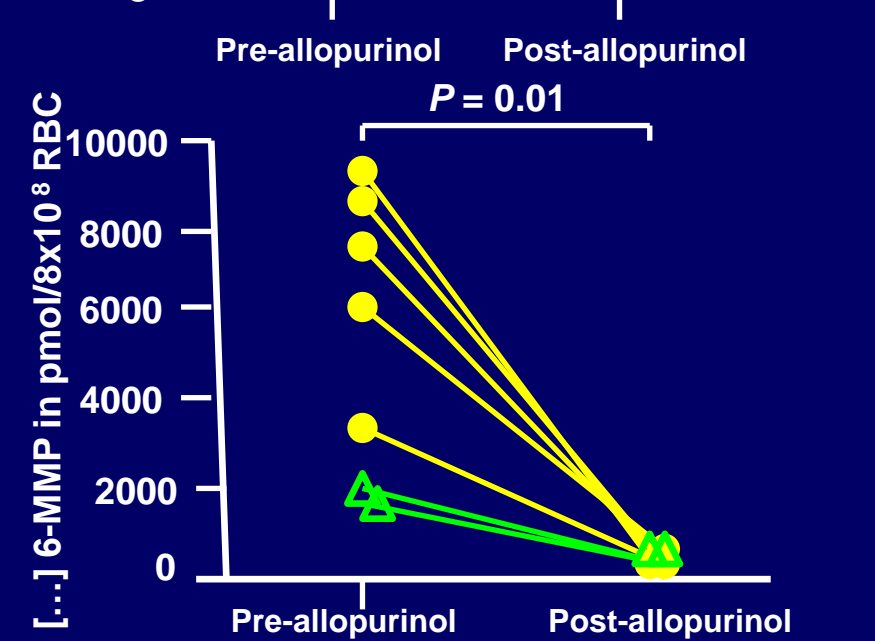
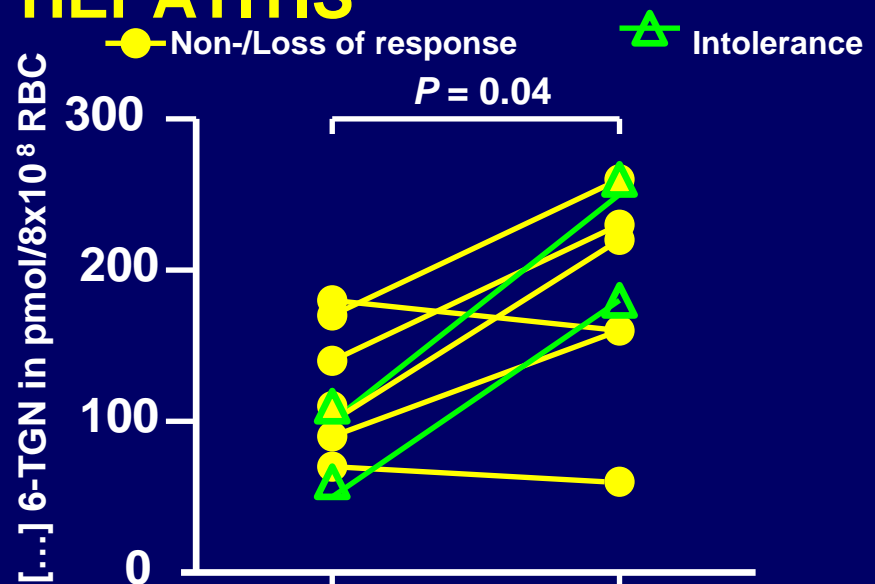
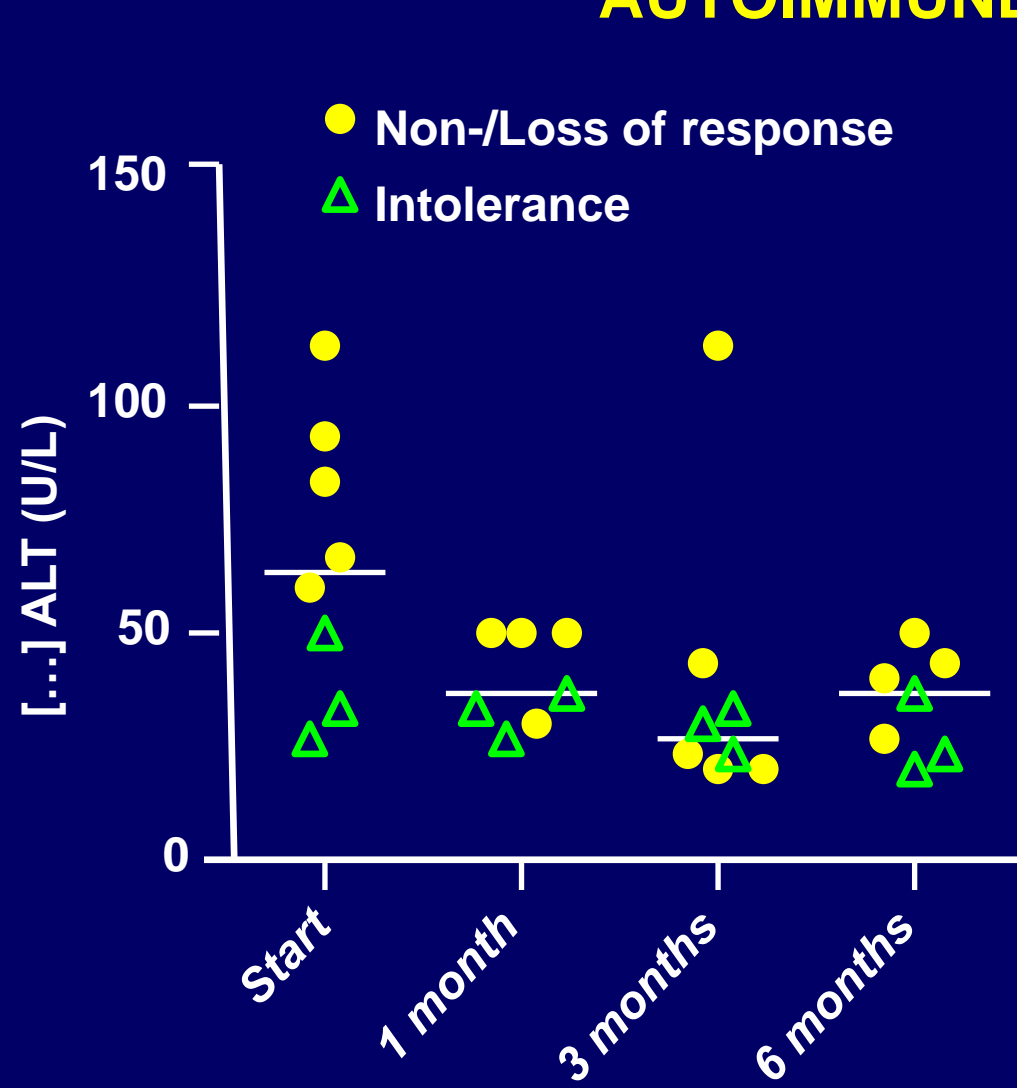
Αμεσα

- Υπερτρίχωση
- Υπερπλασία ούλων
- Υπέρταση

Μακροπρόσθεσμα

- Νεφρική δυσλειτουργία
- Νεοπλασία

ALLOPURINOL SAFETY AND EFFECTIVELY OPTIMISES THIOPURINE METABOLITES IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE HEPATITIS



Μεταμόσχευση ήπατος

- Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ή ΟΗΑ
- Το 6% των μεταμοσχεύσεων
- 5ετής επιβίωση μοσχεύματος και ασθενών 83% - 92%
- 10ετής επιβίωση 75%
- **υποτροπή της νόσου στην 5ετία: 17-22 %**

Gonzalez-Koch A, Liver Transpl. 2001;7:302–310

- Σε υποτροπή τροποποίηση της ανοσοκατασταλτικής αγωγής

Ratzliff V, J Hepatol. 1999;30:131–141

- **Ανάπτυξη *de novo* ΑΗ** μετά από μεταμόσχευση ήπατος 3% - 5% σε παιδιά και ενήλικες

Kerker N, Lancet. 1998;353:409–413

Heneghan MA, Hepatology. 2001;34:464–470

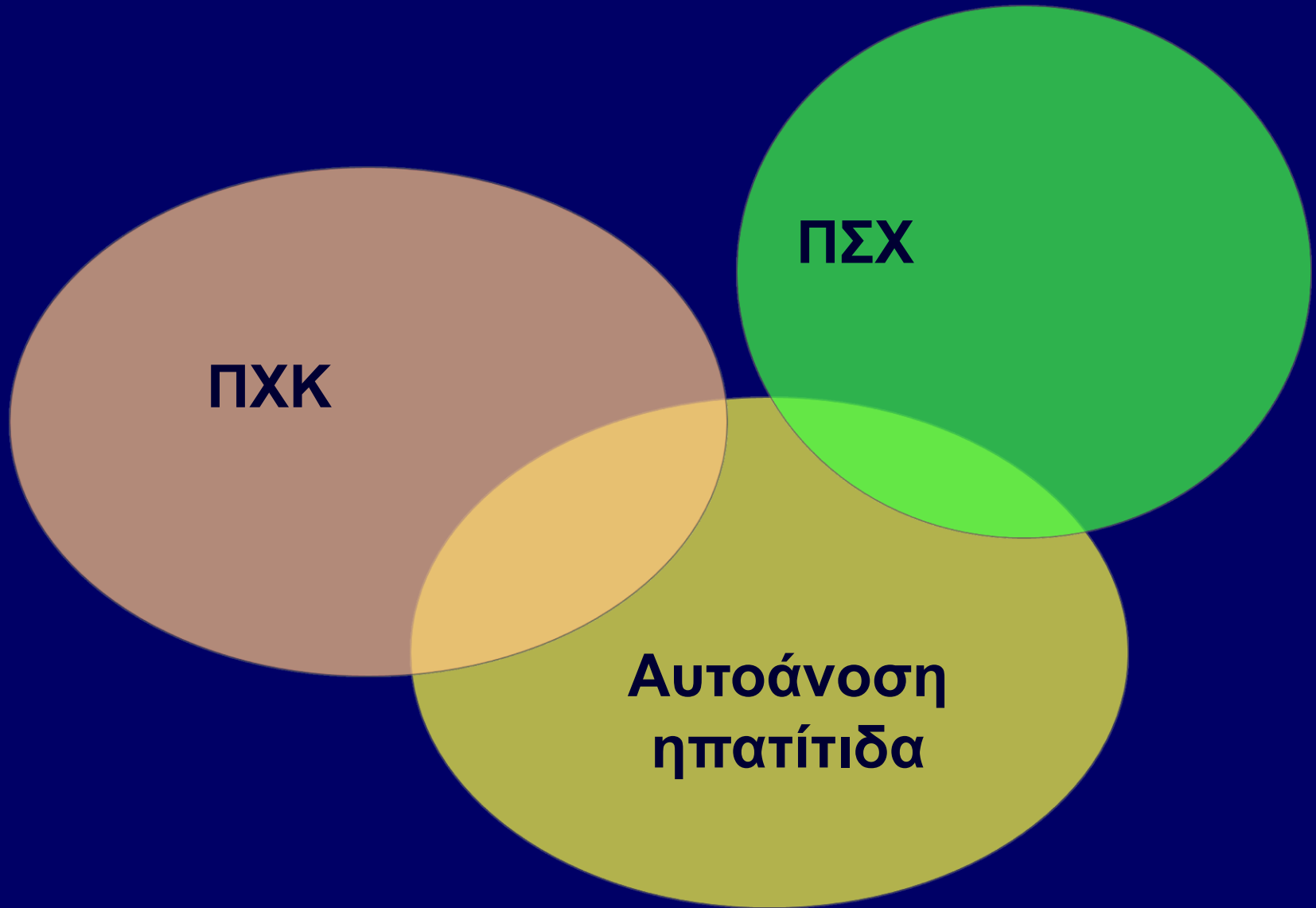
ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΙ

- Έναντι των ιών ηπατίτιδας A & B
- Σε κίρρωτικούς και σε θεραπευόμενους:
Έναντι γρίπης και πνευμονιοκόκκου
- Εγκαίρως, εάν είναι δυνατόν προ της
θεραπείας

ΑΛΛΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

- Οχι αλκοόλ
- Οχι κοιλιακή παχυσαρκία
- Προσοχή σε χορήγηση φαρμάκων (συνέργεια, τοξικότητα)

ΣΥΝΔΡΟΜΑ ΕΠΙΚΑΛΥΨΗΣ



ΠΧΚ

ΠΣΧ

Αυτοάνοση
ηπατίτιδα

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ & ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ

- Διαφορετικές νόσοι
- **Διάγνωση:** κλινική, βιοχημική, ορολογική, ιστολογική
- Μερικές φορές **δυσχερής διάκριση**
- **Τροποποίηση** με την πάροδο του χρόνου

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- **Γυναίκες/Άνδρες: 9/1.**
- **Κάθε φυλή.**
- **Μέση ηλικία (50 χρόνων όρια 21-91).**
- **Συχνότερη στη Β. & Δ. Ευρώπη.**
- **Επιπολασμός $240/10^6$, ετήσια επίπτωση $22/10^6$.**

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

- Χρόνια χολοστατική νόσος λόγω αυτοάνοσης καταστροφής των μικρών χοληφόρων.
- “Χρόνια μη-πυώδης καταστρεπτική χολαγγειίτιδα”
- Συσχέτιση με MHC II DR8.
- Άγνωστος ο παράγων ενεργοποίησης.
- Περιβαλλοντιακή επίδραση σε ‘κατάλληλο’ γενετικό υπόστρωμα;

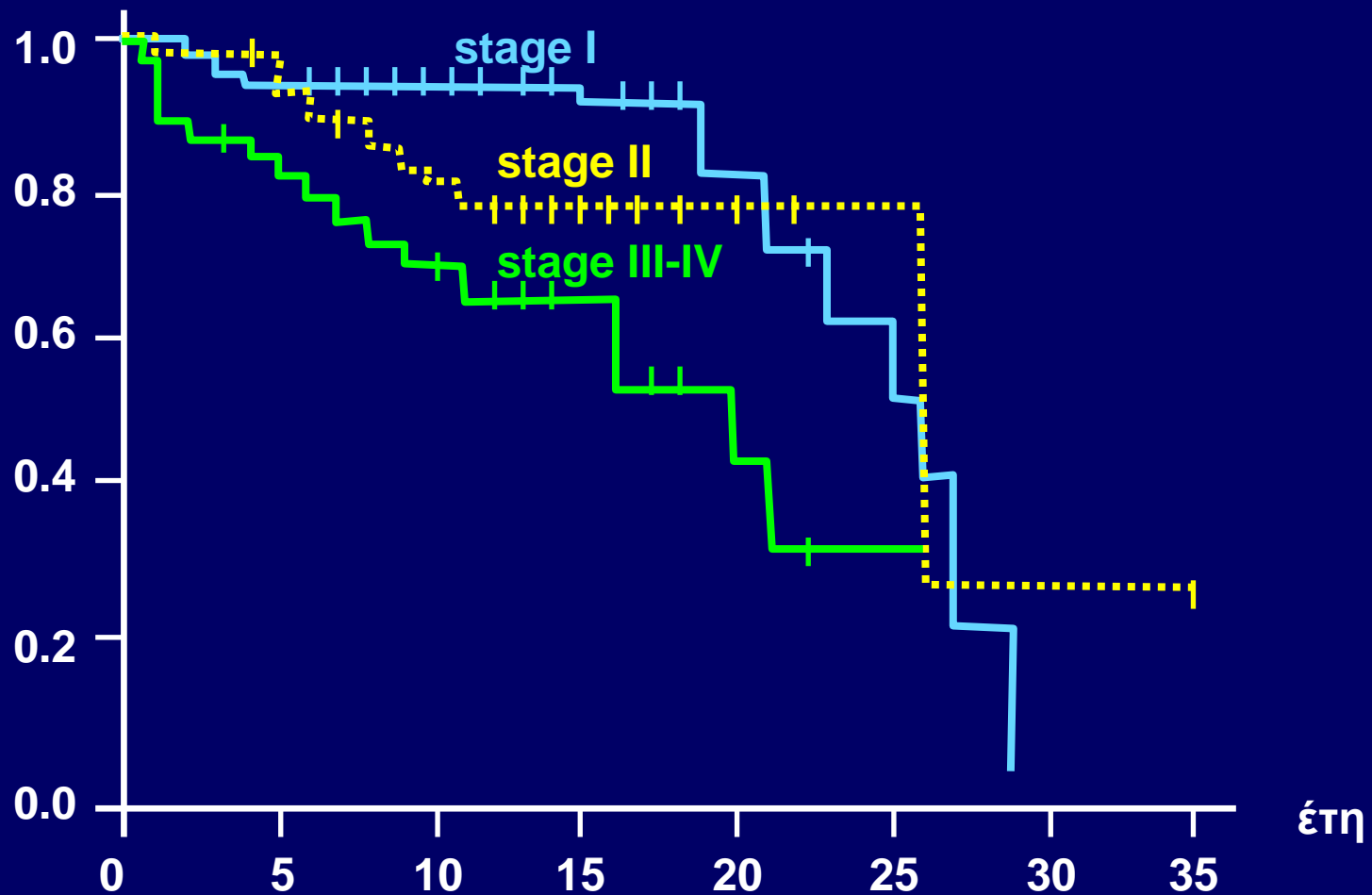
ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- Ασυμπτωματική κατά τη διάγνωση (60%).
- Επί μακρόν ασυμπτωματική (30%).
- Κνησμός, καταβολή (70%), ξανθελάσματα, ξανθώματα.
- Πληκτροδακτυλία.
- Υποτροπιάζουσες ουρολοιμώξεις (20%).

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- ALP & γ-GT > 3ΧΑΦΤ
- ALT < 3ΧΑΦΤ
- Άμεση χολερυθρίνη ↑ (καθυστερημένα)
- Ολική χοληστερίνη ↑ (HDL ↑)
- γ-σφαιρίνη ↑ (IgM)
- AMA (>1/40) στο 95%
- ANA (>1/40) 30%, Ra test 70%, SMA 60%,
ΑΘΑ 40%

ΒΙΟΨΙΑ ΗΠΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΡΒC



**ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ =
ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ΜΕ AMA (-)**
(Immunocholangitis, autoimmune cholangitis or
cholangiopathy)

- 5% της ΠΧΚ
- Συνήθως ασυμπτωματικές γυναίκες
- Υψηλός τίτλος ANA
- Πορεία όπως η AMA (+)
- Αντιμετώπιση όπως η AMA (+)

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Εξωηπατική απόφραξη
- Πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Σαρκοείδωση
- Φαρμακευτική χολόσταση
- Σύνδρομο χολαγγειοπενίας
- Σύνδρομο επικάλυψης

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΝΤΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- Αυτοάνοσες εκδηλώσεις (70%).
- Θυρεοειδίτιδα Hashimoto, ξηρό σύνδρομο (70%), σ. Sjögren, σ. Raynaud, σκληρόδερμα, σ. CREST, ΡΑ, ΣΕΛ, μικτή νόσος, κοιλιοκάκη (6%), ελκώδης κολίτιδα, αυτοάνοση αιμολυτική αναμία, διάμεση πνευμονίτιδα, απλός λειχήνας, λεύκη.
- Νεφρική σωληναριακή οξέωση.
- Χολολιθίαση (40%).
- Λεμφαδενοπάθεια πυλών ήπατος ή μεσοθωρακίου.
- Πνευμονική υπέρταση.

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Υπερηχογράφημα ήπατος-χοληφόρου συστήματος.
- MRCP ή ERCP εάν AMA (-) ή/και απότομη αύξηση της χολερυθρίνης.

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ

Προγνωση

- Ασυμπτωματική → ακαθόριστη.
- Ασυμπτωματική → συμπτωματική 40%/5 χρόνια.
- Συμπτωματική → 10-15 χρόνια.

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- Οστεοπενία (οστεοπόρωση & οστεομαλακία). Κύφωση.
- Δυσασπορρόφηση ΑΔΕΚ.
- Προκολποειδική/κολποειδική πυλαία υπέρταση.
- Ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια.
- ΗΚΚ (6%).
- Ca μαστού;

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗΣ ΗΠΑΤΟΣ

- Κνησμός.
- Ποιότητα ζωής
- Επιπλοκές οστεοπενίας.
- Ηπατική ανεπάρκεια (Child B & C).
- Χολερυθρίνη >10mg/dl.
- Mayo μοντέλο (ηλικία, οίδημα, χολερυθρίνη, λευκωματίνες, χρ. προθρομβίνης).

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

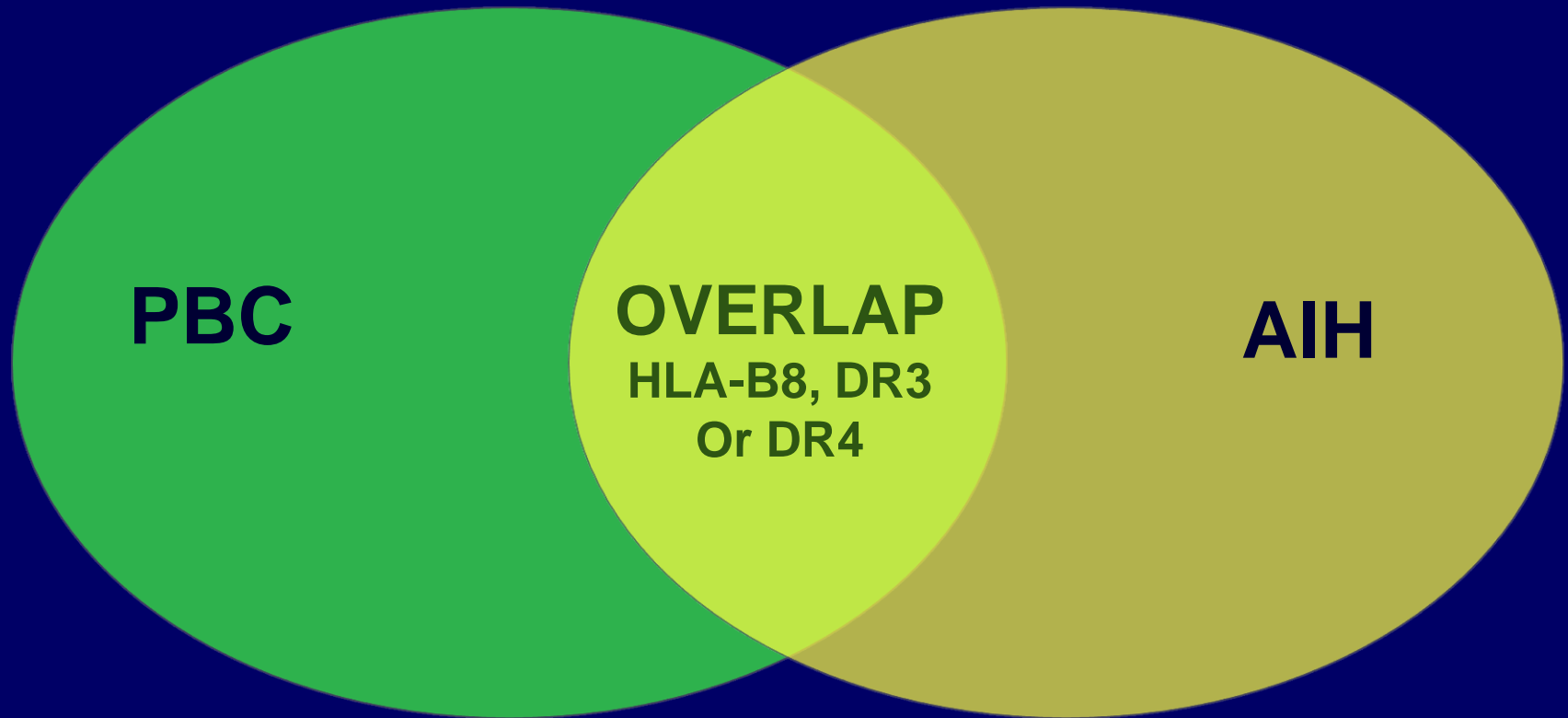
Συμπτωματική

- Λιποδιαλυτές βιταμίνες (ΑΔΕΚ).
- Κνησμός (χολεστυραμίνη, ριφαμπισίνη, ναλμεφένη, ναλτρεξόνη).
- Οστεοπενία (Ca, Βιτ. D, οιστρογόνα, διφωσφονικά).
- Ξηρό σύνδρομο (τεχνητά δάκρυα, υγιεινή στόματος).
- Σ. Raynaud (γάντια, αναστολείς των διαύλων Ca)

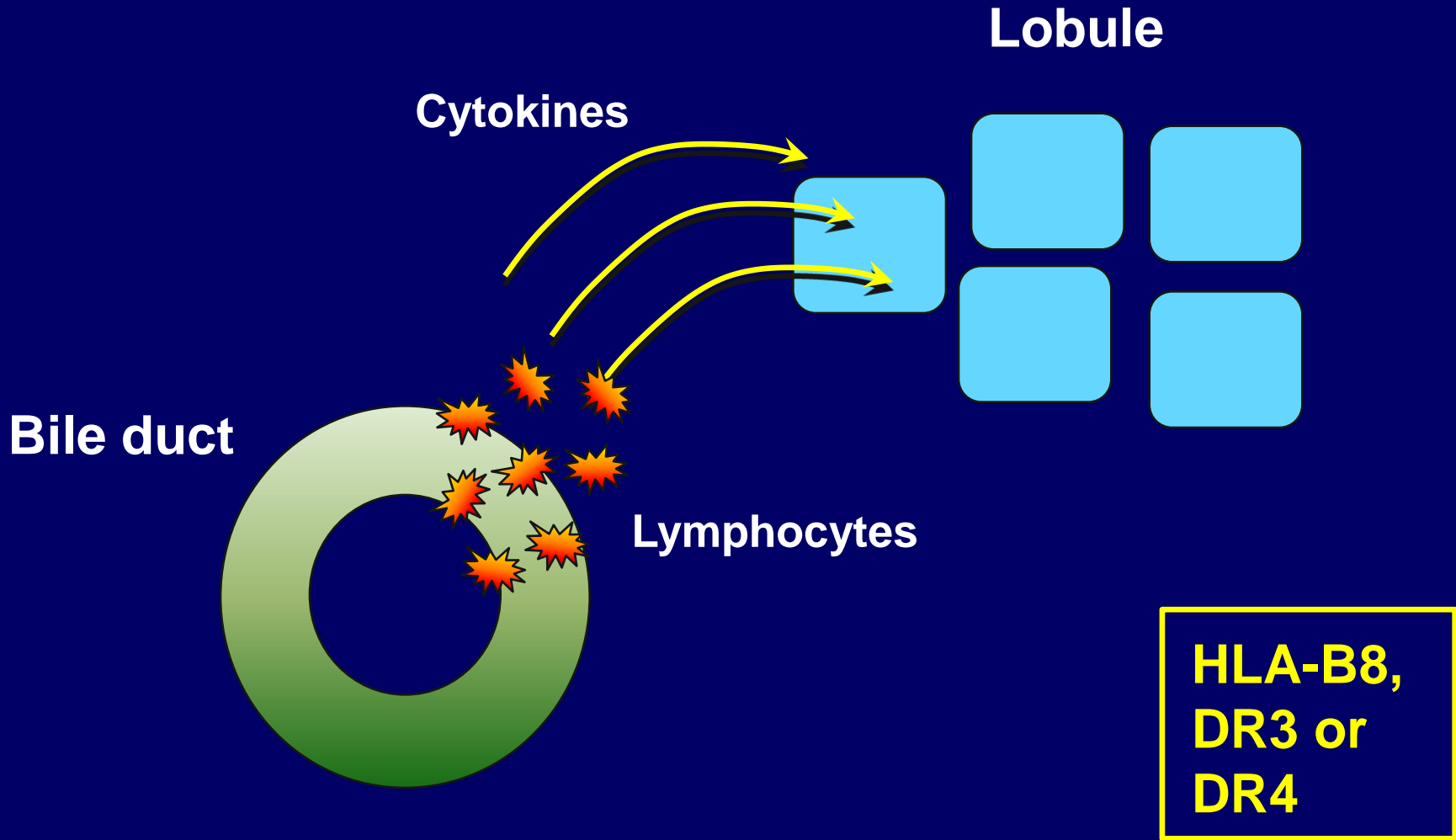
ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Αρκτο-δεοξυχολικό οξύ (UDCA) 15mg/Kgr
- Βελτίωση βιοχημικών δεικτών.
- Ανεπηρέαστα τα συμπτώματα.
- Καθυστέρηση της μεταμόσχευσης και της τελικής ηπατικής ανεπάρκειας
- Ανοσοκατασταλτικά όχι (κορτικοειδή;).
- Μεταμόσχευση: Ετήσια επιβίωση 90%.
- Υποτροπή στο μόσχευμα.

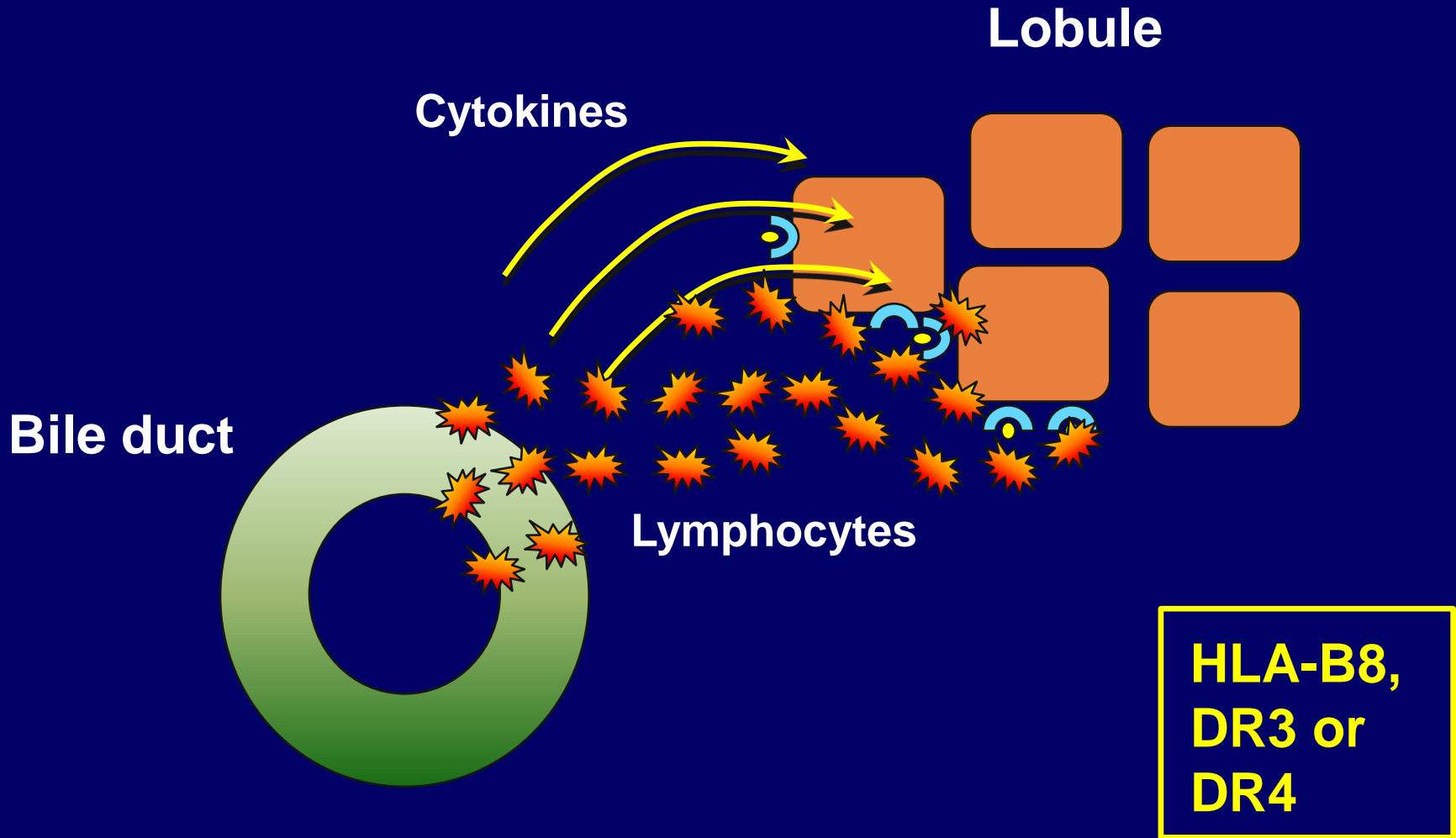
OVERLAP SYNDROME PBC / AIH:
secondary AIH in genetically susceptible
PBC patients



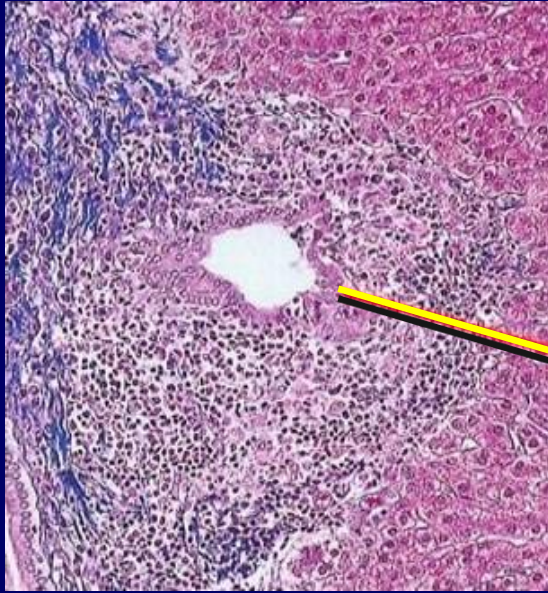
HYPOTHESIS: PATHOGENESIS OF PBC AND SECONDARY AIH



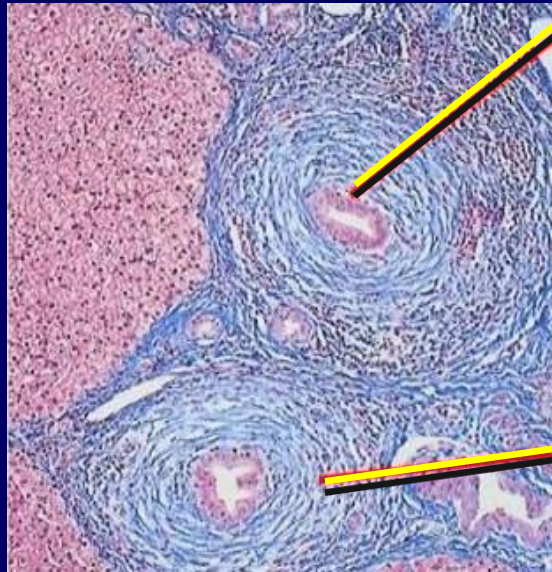
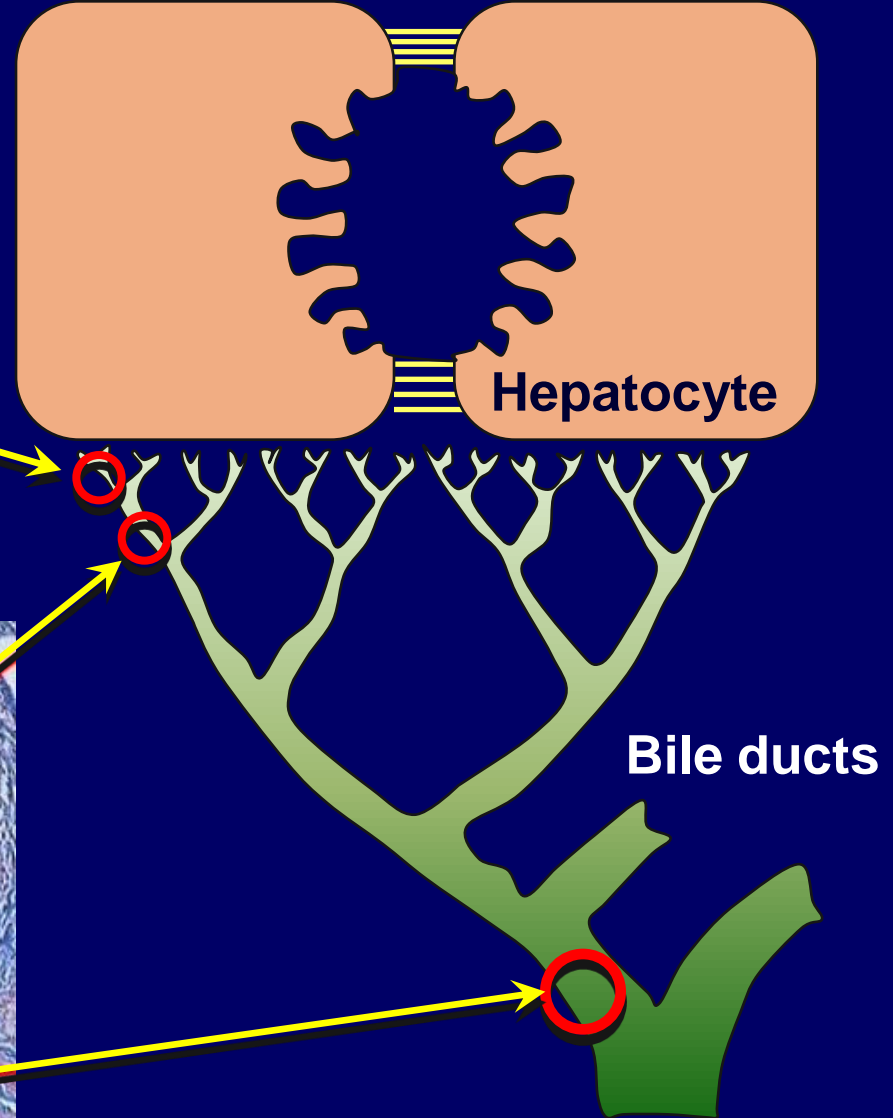
HYPOTHESIS: PATHOGENESIS OF PBC AND SECONDARY AIH



PRIMARY BILIARY CIRRHOISIS PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS

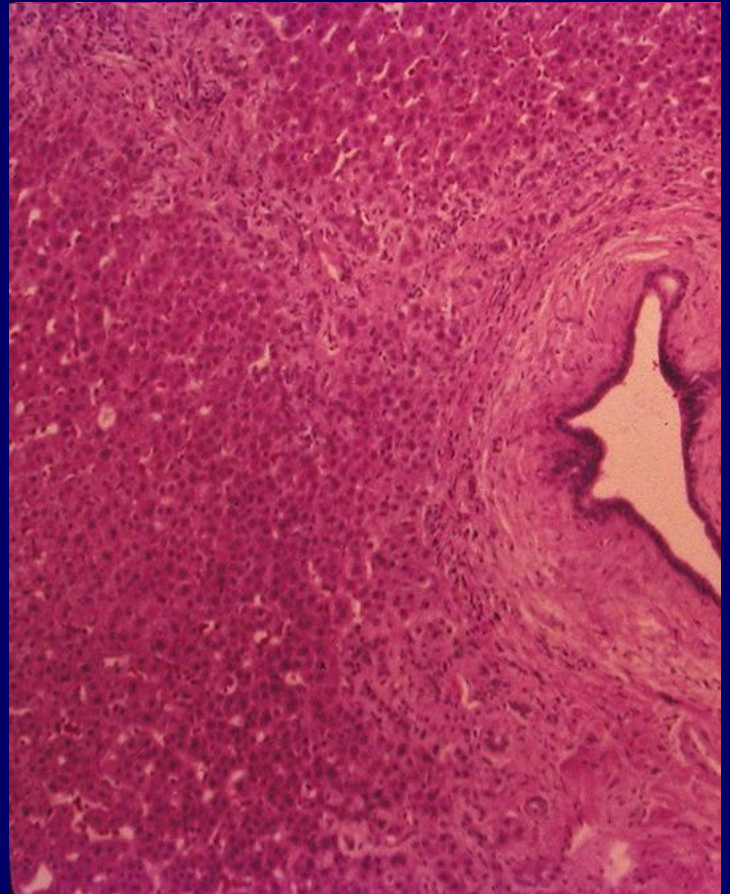


PBC:
Florid
Cholangitis



PSC:
Fibrosing
Cholangitis

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΪΤΙΔΑ



ΔΙΑΓΝΩΣΗ PSC

- ALP, γ-GT >3ΧΑΦΤ
- ALT&AST <2-3ΧΑΦΤ
- γ-σφαιρίνη αυξημένη (IgM 40%, IgG 1x5ΧΑΦΤ 60%)
- AMA (-)
- ANA, pANCA (+) στο 2/3 αλλά μη διαγνωστικά
- ERCP, MRCP (στενώσεις & διατάσεις ενδο & εξω ηπατικής)
- Ιστολογικώς:
 - ινώδης απόφραξη μικρών χολαγγείων (5%)
 - αποκλεισμός άλλων νόσων

ΑΙΤΙΑ ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗΣ ΧΟΛΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑΣ

- Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Δευτερογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
 1. Μικροβιακή (ανιούσες λοιμώξεις με απόφραξη, σύνδρομο Sump)
 2. Ευκαιριακή (AIDS και χυμική ανοσοανεπάρκεια, λοίμωξη από *Campylobacter parvum* και CMV)
 3. Αγγειακή (Ισχαιμία, αρτηριακή απόφραξη,)
 4. Κακώσεις (χειρουργικές) του χοληφόρου δέντρου
 5. Τοξική βλάβη κυτταροστατικά

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗΣ ΧΟΛΑΓΓΕΙΤΙΔΑΣ

- Κριτήρια επιβεβαίωσης
- Κριτήρια αποκλεισμού (Δευτεροπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα)

II-2/B1

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΣΗΣ

- **Κλινικά**

- Ιστορικό φλεγμονώδους νόσου του εντέρου
- Χολόσταση/ ίκτερος
- Ηπατομεγαλία

- **Εργαστηριακά**

- ALP+ γ -GT \uparrow , χολερυθρίνη \uparrow ή κφ

- **Χολαγγειογραφικά ERCP, MRCP**

- Σκληρυντικές αλλοιώσεις εξωηπατικών χοληφόρων με ή χωρίς συνοδό προσβολή των ενδοηπατικών (φυσιολογική εικόνα σε προσβολή μικρών πόρων)

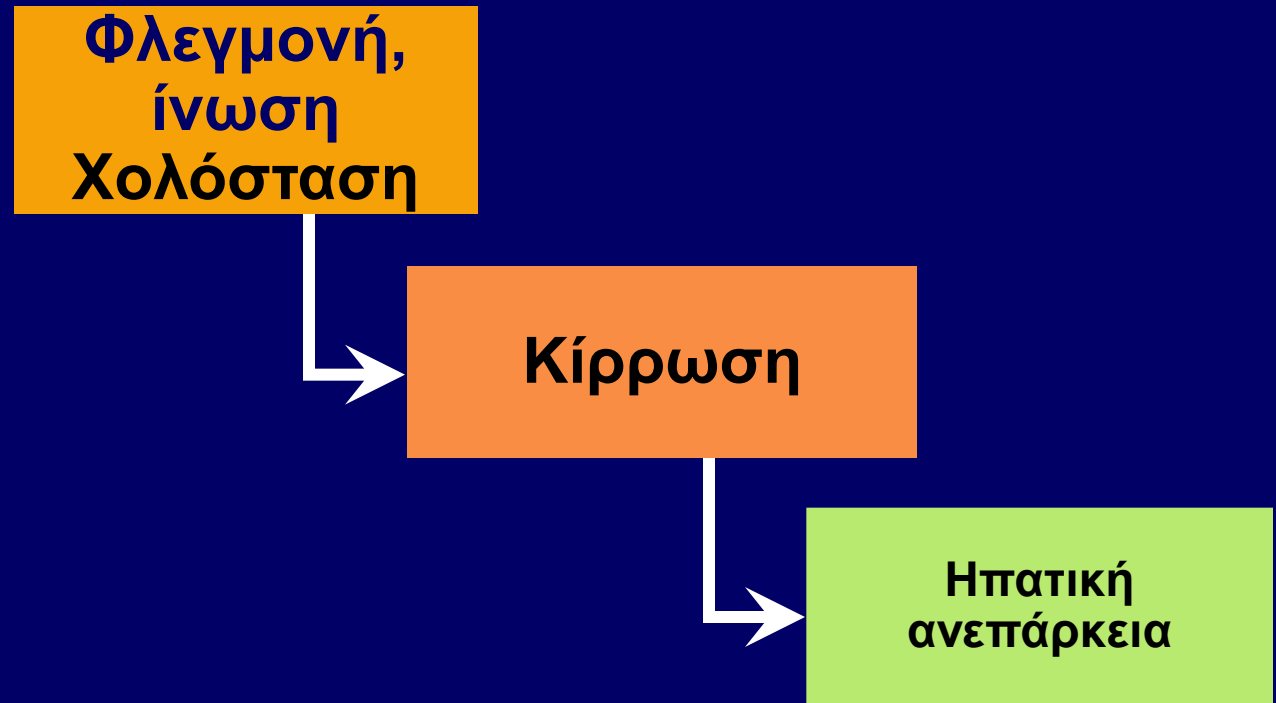
- **Ιστοπαθολογικά**

- Περιχολαγγειακή φλεγμονή και ίνωση
- Χολαγγειακή συμφόρηση
- Ελάττωση/ εξαφάνιση χολαγγείων
- Αποφρακτική ινώδης χολαγγειίτιδα

- **Ορολογικά**

- Παρουσία p –ANCA (70%)

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ Φυσική πορεία



Φυσική πορεία

- Η πορεία απρόβλεπτη.
- Οι ασυμπτωματικοί ασθενείς καλύτερη πρόγνωση.
- Σε προσβολή των εξωηπατικών χοληφόρων χειρότερη πρόγνωση.

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

- Δευτεροπαθής χολική κίρρωση.
- Ηπατική ανεπάρκεια-πυλαία υπέρταση.
- Μικροβιαιμίες.
- Μείζονες στενώσεις.
- Χολολιθίαση.
- Χολαγγειοκαρκίνωμα (10 -15% των ασθενών).
- ΑδενοCa χοληδόχου κύστεως, παγκρέατος (?), κόλου.

Μαζα χοληδόχου κύστεως

- Σε >50% αδενοκαρκίνωμα
- Κίνδυνος αδενοκαρκίνωματος 2%
- Ανεξαρτήτως μεγέθους Χολοκυστεκτομή (J Hepatol 2008; 48:-598)
- ΗΧΟ κάθε χρόνο (III C2)

ΑδενοCa παγκρέατος

- Αυξημένος κίνδυνος 14 φορές
(Σουηδία, J Hepatol 2002; 36:321)

Μεταμόσχευση ήπατος

- 4ετής επιβίωση 88%.
- Σχετικά νωρίς (αδυναμία έγκαιρης διάγνωσης του χολαγγειοκαρκινώματος). **II-2, A1**
- Σε δυσπλασία ή υποτροπιάζουσες χολαγγειίτιδες **III, C2**
- Υποτροπή στο μόσχευμα (20%) κυρίως όταν συνυπάρχει ΙΦΝΕ.
- ΑδενοCa κόλου ↑.

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ Συμπτωματική

- Λιποδιαλυτές βιταμίνες (ΑΔΕΚ).
- Κνησμός (χολεστυραμίνη, ναλμεφένη, ναλτρεξόνη).
- Οστεοπενία (Ca, Βιτ. D, διφωσφονικά, οιστρογόνα).

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ