

ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ-ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ

Βασίλιεβα Λαρίσα
Ακαδημαϊκή Υπότροφος
Β' Παθολογική Πανεπιστημιακή Κλινική
ΙΓΝΑ «Ιπποκράτειο»

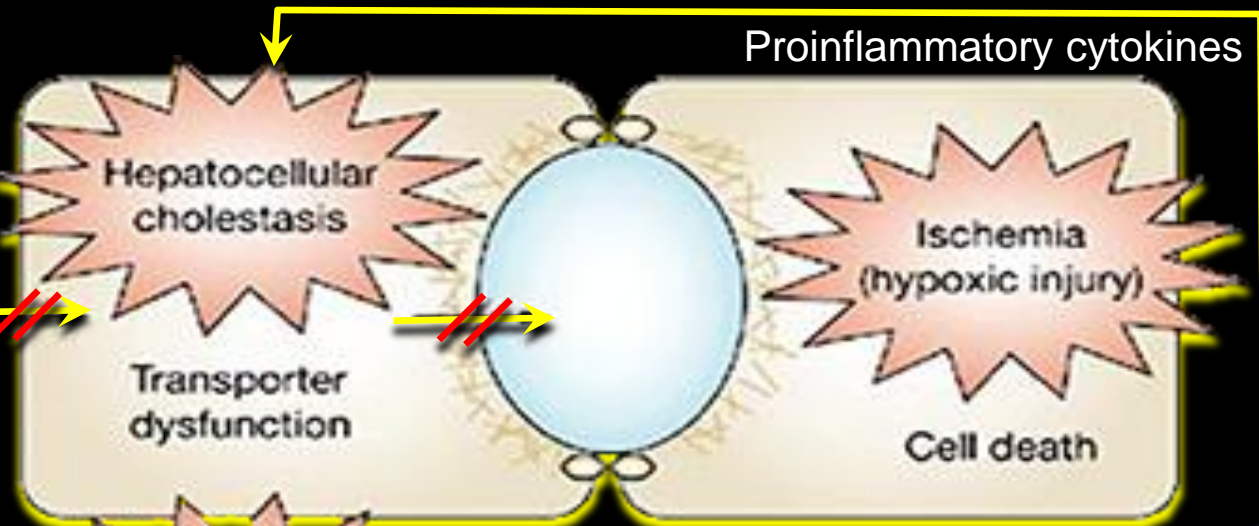
Χολόσταση

- Το σύνολο των κλινικών, βιοχημικών και ιστολογικών εκδηλώσεων που οφείλονται σε ελάττωση ή αναστολή της χολικής ροής.
- Η χολή συσσωρεύεται στα ηπατοκύτταρα και στις χοληφόρους οδούς, ενώ στο αίμα κατακρατούνται τα συστατικά που φυσιολογικά απεκκρίνονται στη χολή.
- Η χολόσταση μπορεί να οφείλεται σε βλάβη εντοπιζόμενη σε οποιοδήποτε σημείο της χολικής απέκκρισης, από τη μεμβράνη του ηπατοκυττάρου μέχρι το φύμα του Vater

Hepatocytes

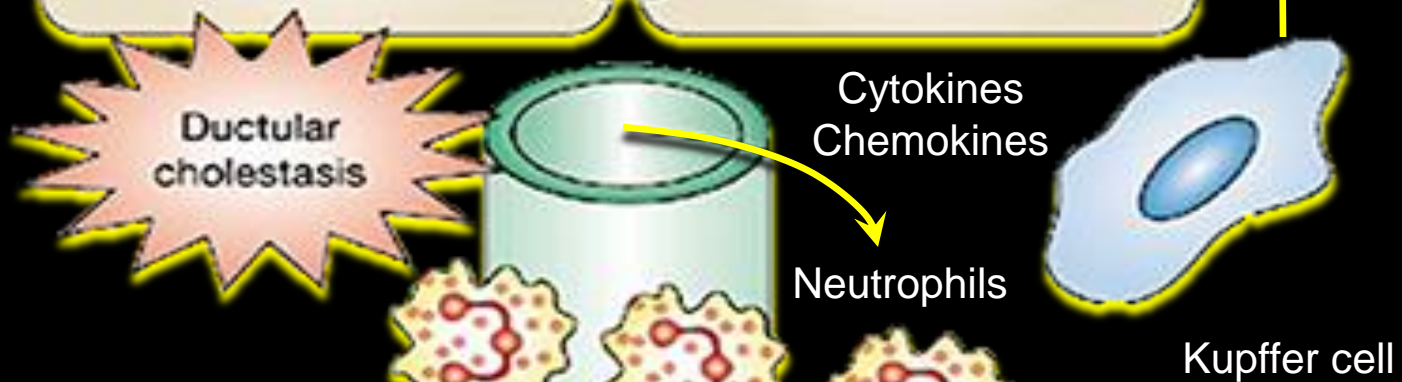
Sepsis-associated cholestasis

Shock liver



Small ducts

Cholangitis lenta

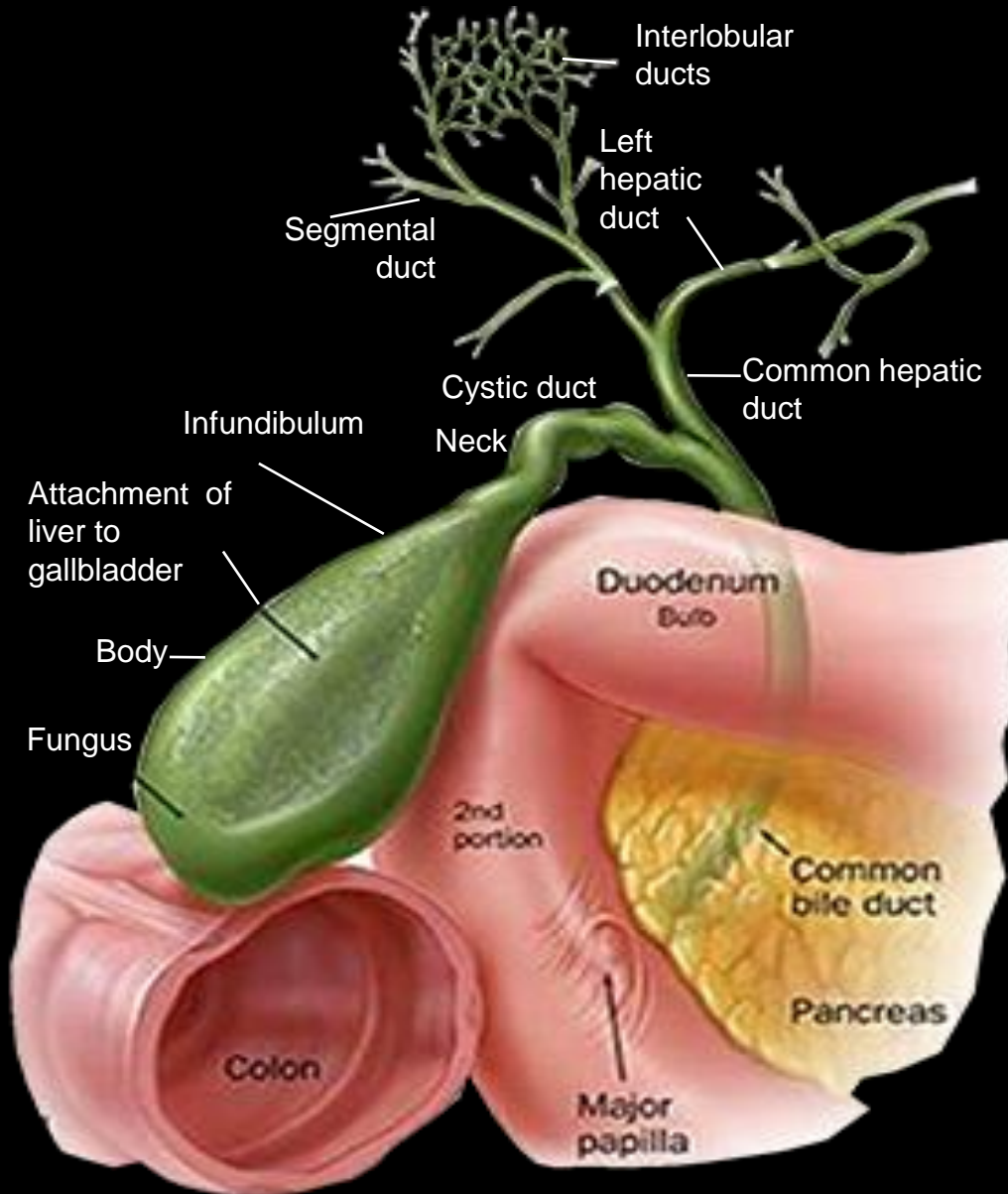


Large ducts

Progressive sclerosing cholangitis



Η ανατομία του εξωηπατικού χοληφόρου συστήματος



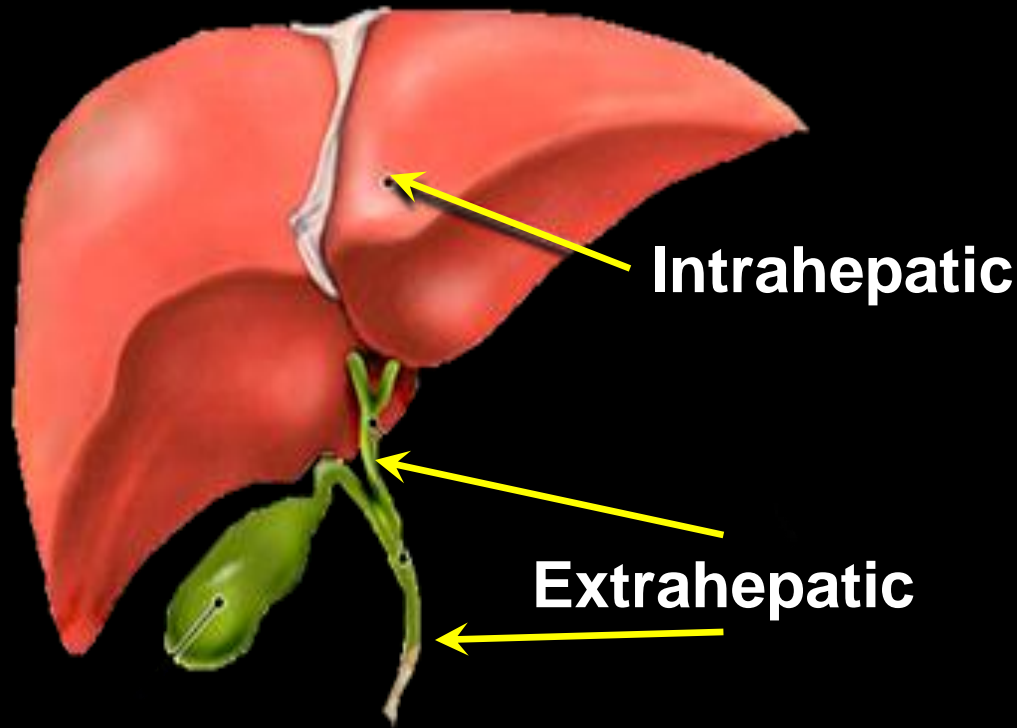
□ Η εξωηπατική μοίρα αποτελείται από τον κοινό ηπατικό πόρο, τον κυστικό πόρο, από την χοληδόχο κύστη και τον χοληδόχο

Η χολόσταση από μηχανική άποψη

- Η ενδοηπατική χολόσταση αναφέρεται στα νοσήματα, που παραβιάζουν την χολική παραγωγή ή απέκκριση (λόγω δυσλειτουργίας των ηπατοκυττάρων) ή την ενδοηπατική ροή της χολής λόγω βλάβης των μικρών χοληφόρων
- Η εξωηπατική χολόσταση(αποφρακτικός ίκτερος), οφείλεται σε απόφραξη των μεγάλων χοληφόρων πόρων.
- Η διάκριση είναι σημαντική για τη διαφορική διάγνωση και την αντιμετώπιση του αιτίου της χολόστασης
- Η εξωηπατική χολόσταση αντιμετωπίζεται με ενδοσκοπική ή χειρουργική παρέμβαση ενώ η ενδοηπατική κατά περίπτωση

Cholestasis (Greek-bile stoppage)

- Reduction or absence of bile flow into duodenum



- Impairment of bile secretion at the level of bile ductules (**ductular cholestasis**)
- Functional defect in bile formation at hepatocyte level (**hepatocellular cholestasis**)

- Chronic if > 6mo duration
- Etiology: differ across ages
- Alkaline phosphatase > 1.5 ULN, γ -GT > 3 ULN

Ηπατοκυτταρική

(νοσήματα που βλάπτουν την χολική παραγωγή ή απέκκριση)

Γενετικά

- Σύνδρομο Byler
- Σύνδρομο Dubin-Johnson & Rotor
- Καλοήθης υποτροπιάζων ίκτερος (νόσος του Summerskill)

Επίκτητα

- Οξεία ιογενής ηπατίτιδα (HAV, HEV)
- Λήψη φαρμάκων ή έκθεση σε τοξικές ουσίες
- Οξεία αλκοολική ηπατίτιδα
- Παρεντερική σίτιση
- Μετεγχειρητικός ίκτερος
- Σήψη
- Λεπτοσπείρωση
- Παρανεοπλασματική (λέμφωμα, νόσος Hodgkin's, υπερνέφρωμα)

Ενδοηπατική χολόσταση

νοσήματα που παραβιάζουν την ενδοηπατική ροή της χολής λόγω βλάβης των μικρών χοληφόρων

Γενετικά

- Ενδοηπατική ατρησία των χοληφόρων
- Κυστική ίνωση
- Αρτηριοηπατική δυσπλασία (σύνδρομο Alagille)

Επίκτητα

- Διήθηση του ήπατος (λεμφώματα, λευχαιμίες, αμυλοειδές, κοκκιωματώσεις κ.ά)
- Νεοπλάσματα (πρωτοπαθή ή μεταστατικά)
- Αποστήματα
- Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
- Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Σύνδρομο επικάλυψης
- Αγγειοαποφρακτική κρίση δρεπανοκυτταρικής αναιμίας
- Σύνδρομο χολαγγειοπενίας (Σύνδρομο μοσχεύματος έναντι ξενιστή)

Εξωηπατική χολόσταση

1. Νοσήματα Χοληδόχου Πόρου

- Χοληδοχολιθίαση
- Πρωτοπαθής και δευτεροπαθής Σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Συμφύσεις
- Σύνδρομο Sump
- Σύνδρομο Mirizzi
- Ρήξη εχινοκόκκου κύστεως
- Χολαγγειοκαρκίνωμα
- Ατρησία των χοληφόρων

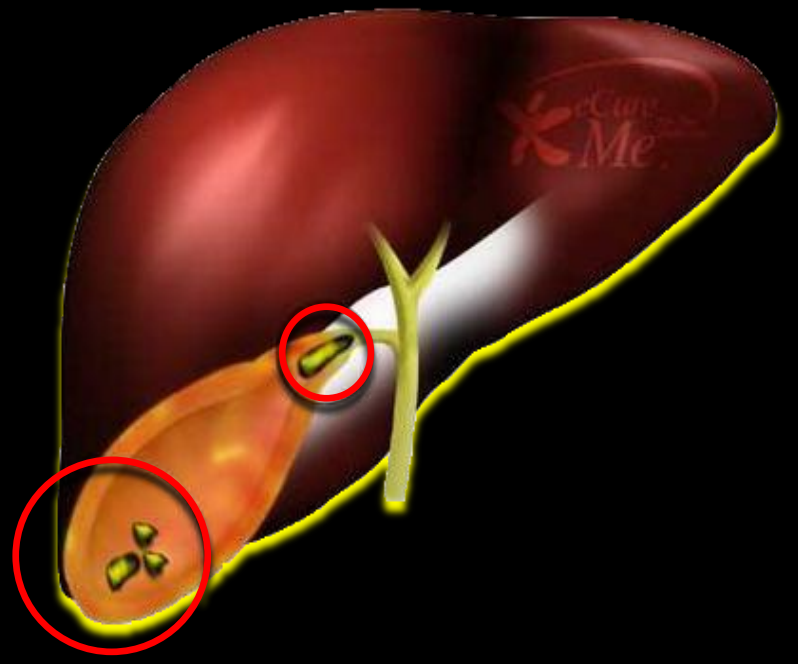
2. Νοσήματα φύματος του Vater

- Στένωση
- Χοληδοχοκήλη
- Καρκίνος

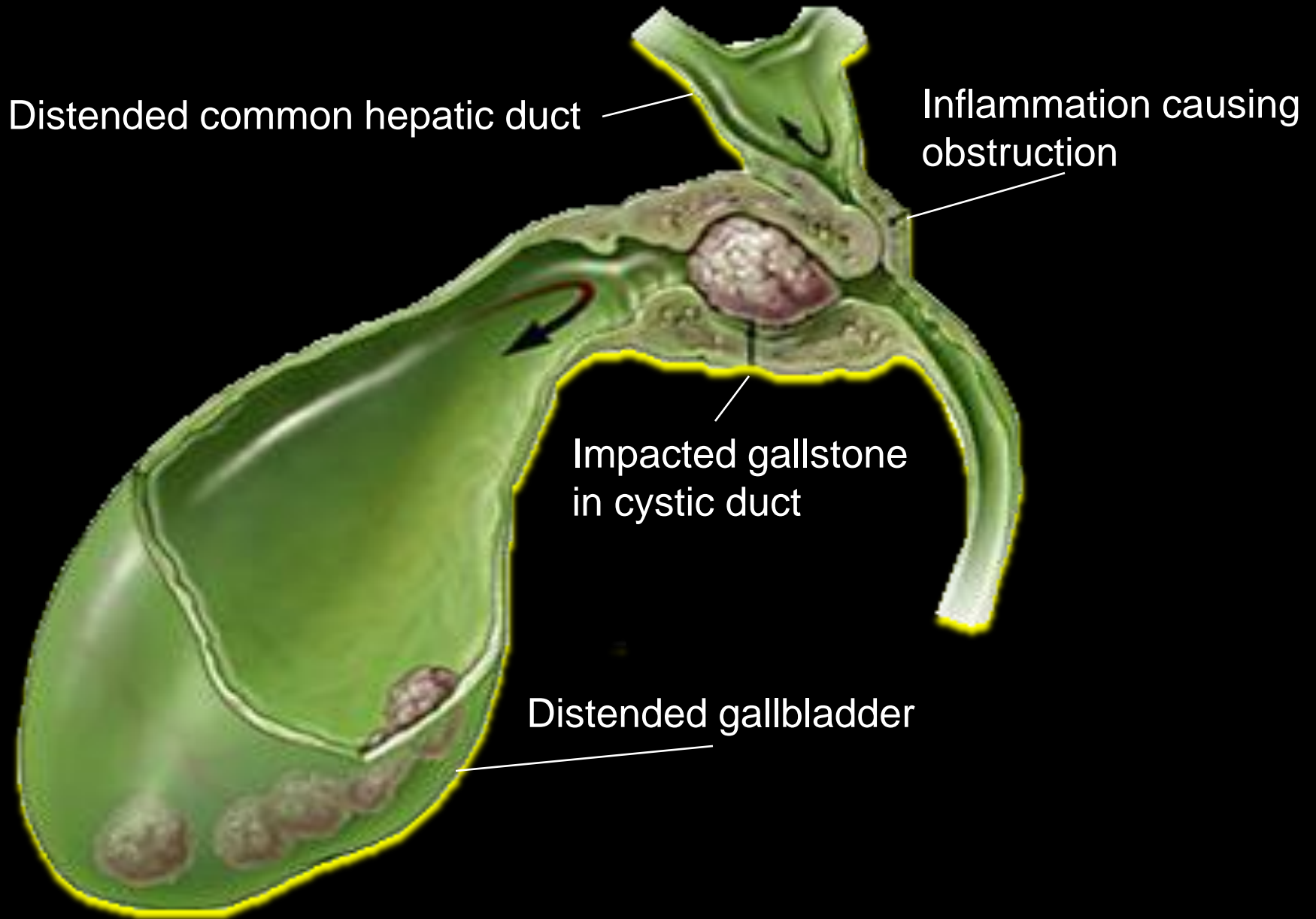
3. Νοσήματα παγκρέατος

- Καρκίνος κεφαλής
- Οξεία παγκρεατίτιδα
- Χρόνια παγκρεατίτιδα

Λιθίαση

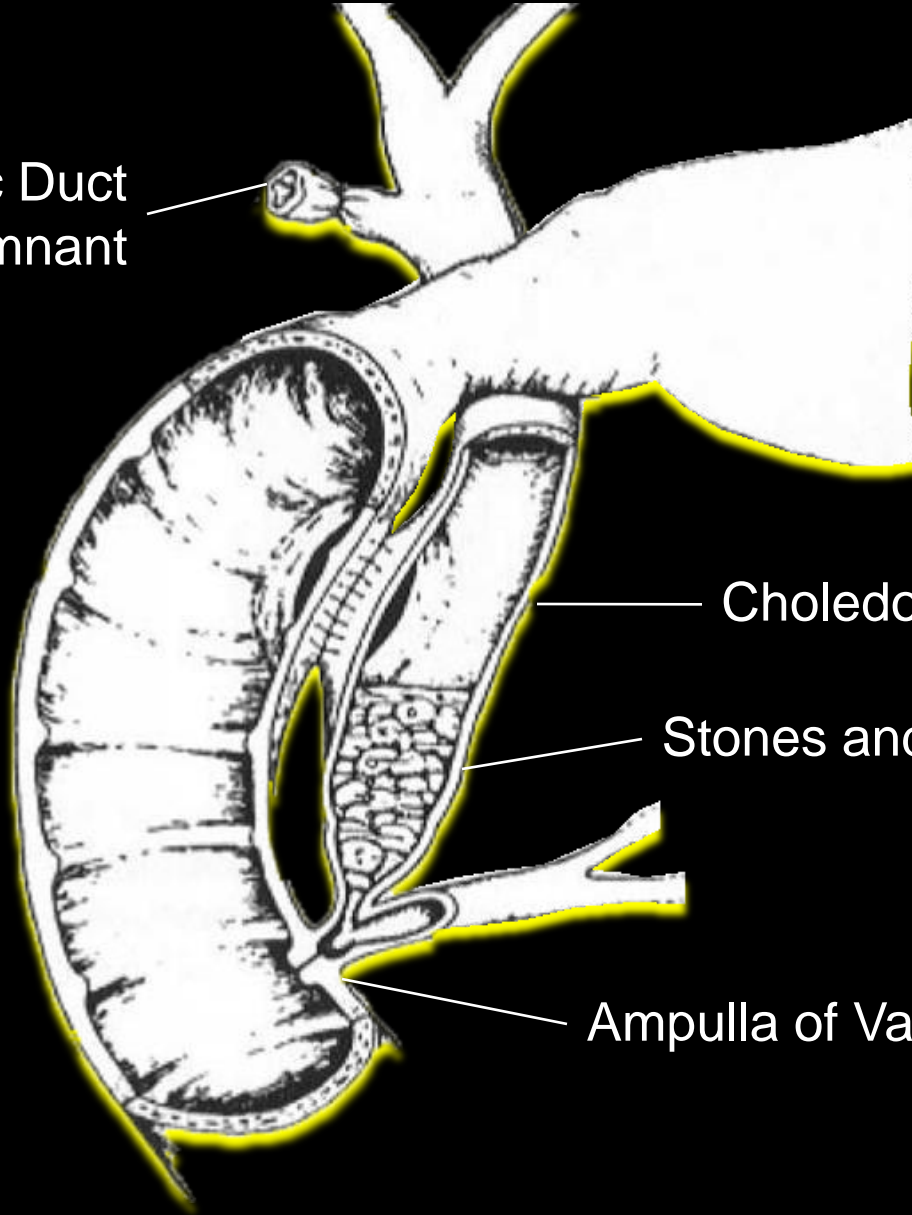


Σύνδρομο Mirizzi



Σύνδρομο SUMP

Cystic Duct
Remnant



Choledochoduodenostomy

Stones and Debris in CBD

Ampulla of Vater

Τα πρώτα κλινικά σημεία -συμπτώματα

- Κόπωση
- Κνησμός
- Ίκτερος
- Πυρετός
- Εμετός
- Πόνος
- Τυχαίο εύρημα (αύξηση της γ -GT και της ALP σε ασυμπτωματικούς ασθενείς).

Η κλινική προσέγγιση" συμπτώματα- εύρημα στην κλινική εξέταση

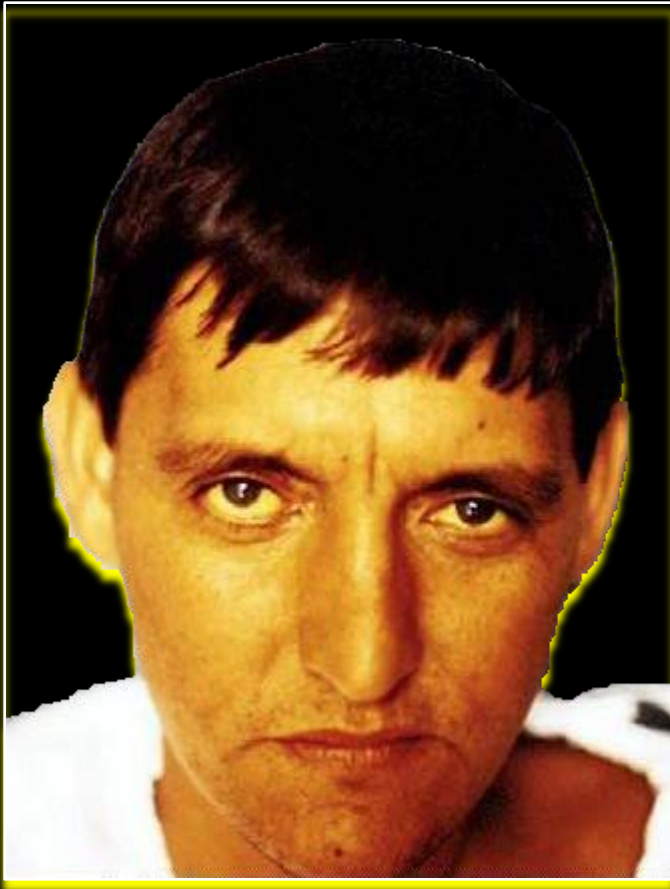
□ Το ιστορικό

- Παρουσία πυρετού με ρίγος και άλγος στο (δε) υποχόνδριο
- Πρόσφατη λήψη φαρμάκων ή βοτάνων και βιταμινών
- Προηγηθείσες επεμβάσεις στα χοληφόρα
- Οικογενειακό ιστορικό χολοστατικών ή ηπατικών παθήσεων
- Κύηση
- Μεταμόσχευση ήπατος
- HIV λοίμωξη

□ Η φυσική εξέταση

Ίκτερος

- Ικτερική (κίτρινη) χροιά στους σκληρούς και στο δέρμα
- Υπερχολερυθριναιμία (αύξηση της χολερυθρίνης $> 1,4 \text{ mg/dl}$)



- Βαθύς ίκτερος (τιμή χολερυθρίνης 32 mg/dl)
- Ίκτερος Ορατός όταν η χολερυθρίνη του ορού $> 2,5-3 \text{ mg/dl}$
- Ανώδυνος
- Επώδυνος
- Συνοδά συμπτώματα (ρίγος, πυρετός, απώλεια δυνάμεων)

Ίκτερος

- Η υπερχολερυθριναιμία χωρίζεται σε δύο κατηγορίες:
 - α) την– μη συζευγμένη, έμμεση (>80% της ολικής χολερυθρίνης)
 - β) τη συζευγμένη – άμεση (>30% της ολικής).
- Σε παρατεταμένο ίκτερο, η χολερυθρίνη συνδέεται αμφίδρομα με τη λευκωματίνη, αποφεύγοντας την κάθαρσή της έως το καταβολισμό της λευκωματίνης. Έτσι σε ορισμένες χολοστατικές διαταραχές η μετρούμενη υπερχολερυθριναιμία επιμένει και μετά τη λύση της νόσου.
- Η συζευγμένη χολερυθρίνη καθαίρεται από τα νεφρικά σπειράματα και έτσι σε νεφρική ανεπάρκεια, τα επίπεδά της μπορούν να φτάσουν πολύ ψηλά.

Κνησμός

- ❑ Μια σύνθετη διαδικασία που προκαλείται από ερεθισμό των ελεύθερων δερματικών νευρικών απολήξεων
- ❑ Εμπλοκή πολλών μεσολαβητών (ισταμίνη, σεροτονίνη, κυτοκίνες, οπιοειδή)
- ❑ Στη συχνότερη μορφή του δερματολογικού κνησμού υπεύθυνη είναι η **ισταμίνη**, (**εκκρίνεται από τα μαστοκύτταρα όταν υπάρχει φλεγμονή του δέρματος ή διέγερση από ένα αλλεργιογόνο**)

Κνησμός

- ❑ Στην εμφάνιση κνησμού στη χολόσταση φαίνεται ότι εμπλέκονται τα χολικά οξέα, καθώς ανευρίσκονται σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο δέρμα, ενώ η απομάκρυνσή τους με ρητίνες συμβάλλει στη μείωση του κνησμού
- ❑ Υπάρχουν ενδείξεις ότι στην παθογένεια του κνησμού κατά τη χολόσταση εμπλέκονται και τα οπιοειδή, καθ' ότι έχουν βρεθεί υποδοχείς οπιοειδών στις δερματικές τελικές νευρικές απολήξεις, ενώ η χορήγηση ανταγωνιστών των οπιοειδών (ναλοξόνη), μειώνει τον κνησμό.

Πόνος – Επώδυνα Σημεία

Χαρακτηριστικά του πόνου:

1. Εντόπιση – Αντανακλάσεις
2. Φύση – Ένταση του άλγους
3. Τρόπος έναρξης
4. Διάρκεια (ύπαρξη περιοδικότητας)
5. Ανακουφιστικοί παράγοντες
6. Συνοδά φαινόμενα

Ερμηνεία και η σημασία των χολοστατικών ενζύμων (γGT) φ.τ. άνδρες (6-28U/L) γυναίκες (4-18U/L)

□ Η γάμα-γλουταμυλική τρανσπεπτιδάση (γGT) βρίσκεται στις κυτταρικές μεμβράνες πολλών οργάνων, για το λόγο αυτό η αύξησή της έχει περιορισμένη ειδικότητα, διότι αυξάνεται εκτός των παθήσεων των χολαγγείων και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως :

- **Κατάχρηση αλκοόλ**
- **Φάρμακα**
- **Μεταβολικό σύνδρομο (παχυσαρκία, υπερλιπιδαιμία σακχαρώδης διαβήτης)**

Αύξηση της γ-GT

- Σε 1/3 των περιπτώσεων, μετά τον αποκλεισμό όλων των πιθανών αιτιών, δεν ανευρίσκεται ο αιτιολογικός παράγοντας, ενώ η βιοψία ήπατος συνήθως δείχνει μη ειδικά ευρήματα
- Τα άτομα αυτά πρέπει να επανεξετάζονται 6 μήνες μετά τη διακοπή του αλκοόλ και των φαρμάκων ή μετά τη ρύθμιση του ΣΔ, της δυσλιπιδαιμίας και την ελάττωση του ΣΒ
- Μεμονωμένη αύξηση γGT: Μικρή ειδικότητα για χολόσταση

Η ερμηνεία και η σημασία των χολοστατικών ενζύμων (ALP)

❑ Η (ALP) του ορού, σε φυσιολογικές συνθήκες, προέρχεται από το ήπαρ και τα οστά, και μεταβάλλεται ανάλογα με την ηλικία

❑ Μεμονωμένη αύξηση της ALP (>1,5 times the upper limit of normal levels) στον ορό, δεν έχει διαγνωστική αξία, γιατί παρατηρείται:

- σπάνιες χολοστατικές ηπατικές διαταραχές:
(κληρονομικές διαταραχές: PFIC-εξελικτική οικογενής ενδοηπατική χολόσταση, διαταραχές σύνθεσης χολικών οξέων)
- αυξημένη οστική ανάπτυξη (παιδιά)
- οστικές παθήσεις (Paget's disease)
- ΧΝΑ
- περιστασιακή υπερφωσφαταιμία
- κύηση

Η ερμηνεία και η σημασία των χολοστατικών ενζύμων (ALP)

□ Η ταυτόχρονη όμως αύξηση της (γGT) (levels >3 ULN) και της (ALP) (levels >1,5ULN) στον ορό, συνήθως είναι ηπατικής προέλευσης και χρειάζεται διερεύνηση ακόμη και σε ασυμπτωματική χολόσταση

Διαγνωστική προσέγγιση

Απεικονιστικές μέθοδοι

- Υπερηχογράφημα
- Αξονική τομογραφία
- Ενδοσκοπική Παλίνδρομη

Χολαγγειοπαγκεατογραφία (ERCP)

- Μαγνητική Χολάγγειογραφία (MRCP)
- Διαδερμική Διηπατική Χολαγγειογραφία (PTC)

Δ.Δ αποφρακτικού ίκτέρου από ενδοηπατική χολόσταση

Αποφρακτικός ίκτερος

Ενδοηπατική χολόσταση

Ιστορικό

πόνος, πυρετός, ρίγος, χολοκυστεκτομή, μεγάλη ηλικία

ανορεξία, αδυναμία, μυαλγίες, μεταγγίσεις, χρήση τ. ουσιών, έκθεση σε ιούς ή τοξίνες

Φυσική εξέταση

υψηλός πυρετός, ευαισθησία, ψηλαφητή μάζα, ουλή

ασκίτης, σ. ηπατ. ανεπάρκειας, εγκεφαλοπάθεια

Αιματολογικός/ Βιοχημικός έλεγχος

↑↑ αλκ. φωσφατάσης, γGT, PT κφ. ή
↑ διορθούμενο με β.Κ

↑↑ τρανσαμινασών
↑ PT που δε διορθώνεται ή μερικώς με β.Κ θετικά τεστ για ειδική ηπατική νόσο

Μέθοδος	Ευαισθ./ Ειδικ. (%)	Σχόλια
ECHO	55-91 / 82-95	Πλέον: μη επεμβατική, χαμηλού κόστος, φορητή Μείον: εμπόδιο παρουσία αέρα/λίπους, υποκειμενικότητα
CT	63-96 / 93-100	Πλέον: μη επεμβατική, μεγαλύτερης ακρίβειας, αντικειμενική Μείον: ανάδειξη ασβ. λίθων, I.V σκιαστικό, όχι φορητή
ERCP	89-98 / 89-100	Πλέον: παρέχει άμεση όραση της περιοχής Vater, των χοληφόρων και παγκρ. πόρου, θεραπευτική αντιμετώπιση Μείον: αδυναμία σε ανατομικές διαταραχές
MRCP	81-100 /92-98%	Πλέον: μη επεμβατική, όχι I.V. σκιαστικό, απεικόνιση χοληφόρων παγκρ.πόρου Μείον: μη απεικόνιση μικρών κλάδων χοληφόρων - παγκρέατος
PTC	98-100 / 89-100	Πλέον: άμεση όραση χοληφόρων με δυνατότητα θεραπευτικής αντιμετώπισης Μείον: σχετική δυσκολία σε μη διατεταμένα χοληφόρα

Κλινικά ευρήματα χολοστατικού συνδρόμου - I

Συσσώρευση των συστατικών της χολής

- Χαλκός
- Χολερυθρίνη
- Χολικά οξέα
- Λιπίδια
- Ηπατικά ένζυμα
- Ουσίες που προκαλούν κνησμό
- Ίκτερος
- Κνησμός
- Ξανθελάσματα - ξανθώματα
- Δακτύλιοι **kayser-fleischer**
- Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση

Κλινικά ευρήματα χολοστατικού συνδρόμου - II

Μειωμένη απέκκριση χολικών οξέων με
δυσασπορρόφηση:

- Λίπους
- Βιταμινών Α, D, Ε, Κ
- Ασβεστίου
- Στεατόρροια
- Νυκταλωπία
- Απώλεια βάρους
- Οστεομαλακία
- Νευρομυϊκή αδυναμία
- Αιμορραγική διάθεση

Ξανθελάσματα



Ξανθώματα



Δρυφάδες



Ξανθώματα



Εργαστηριακά ευρήματα στην χολόσταση

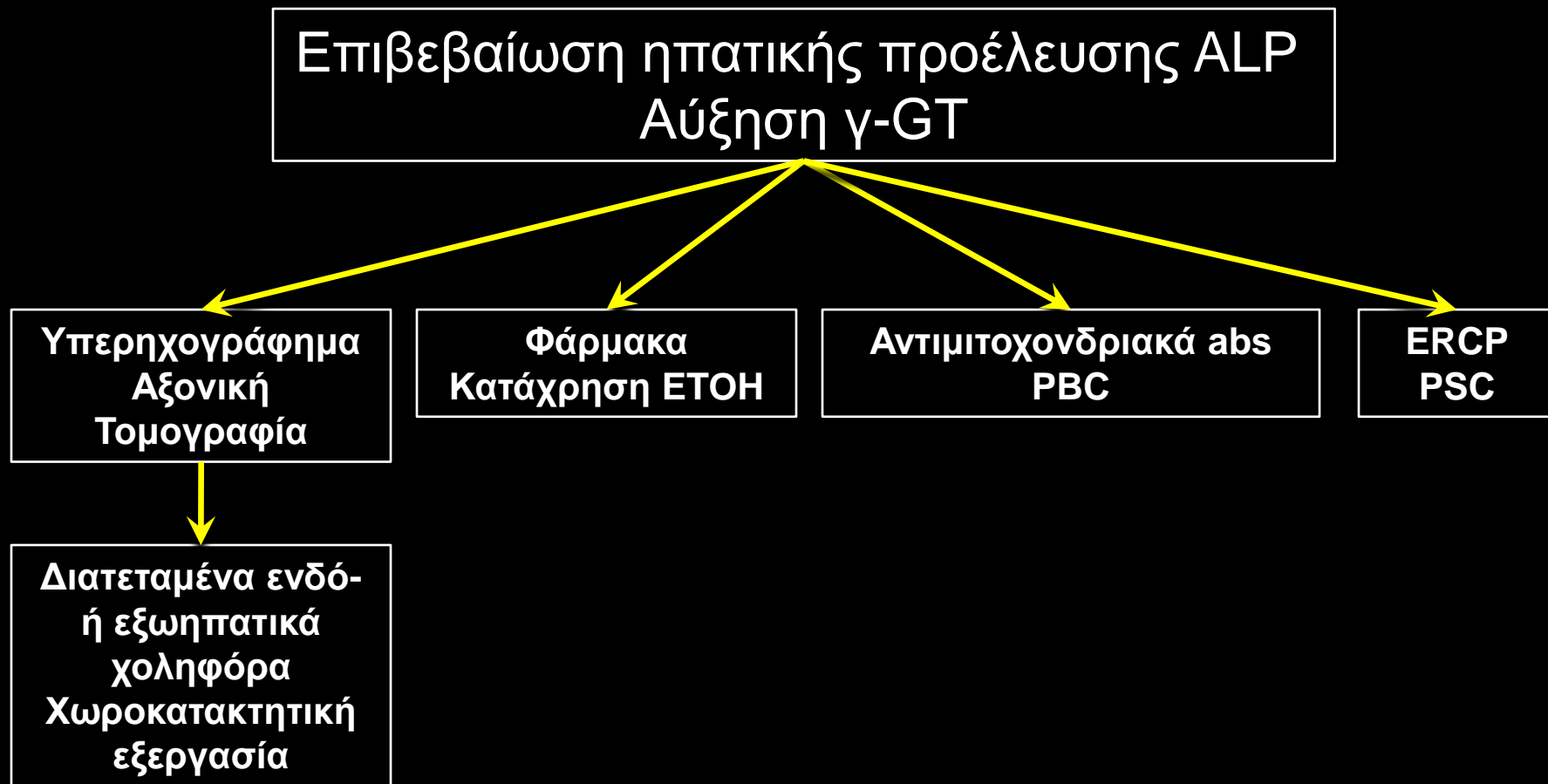
- Αμινοτρανσφεράσες < 300 IU/L.
- Σε οξεία απόφραξη του χολ. πόρου μπορεί >1000 IU/L (1-2 ημέρες)
- Μπορεί ίκτερος (άμ. χολερυθρίνη > 80%) & υπερχοληστεριναιμία. Σε 24-48 ώρες, η \uparrow της ALP.
- **Πλήρης απόφραξη:** ολ. χολερυθρίνη μέχρι 40-45 mg/dl
- **Μερική απόφραξη:** χολερυθρίνη κφ και ALP αυξημένη
- Ο χ. Quick μπορεί να παραταθεί. Διορθώνεται με βιτ. Κ
- Μετά την λύση: η ALP κφ σε 1 εβδομάδα

Διαφορική διάγνωση χολοστατικών συνδρόμων

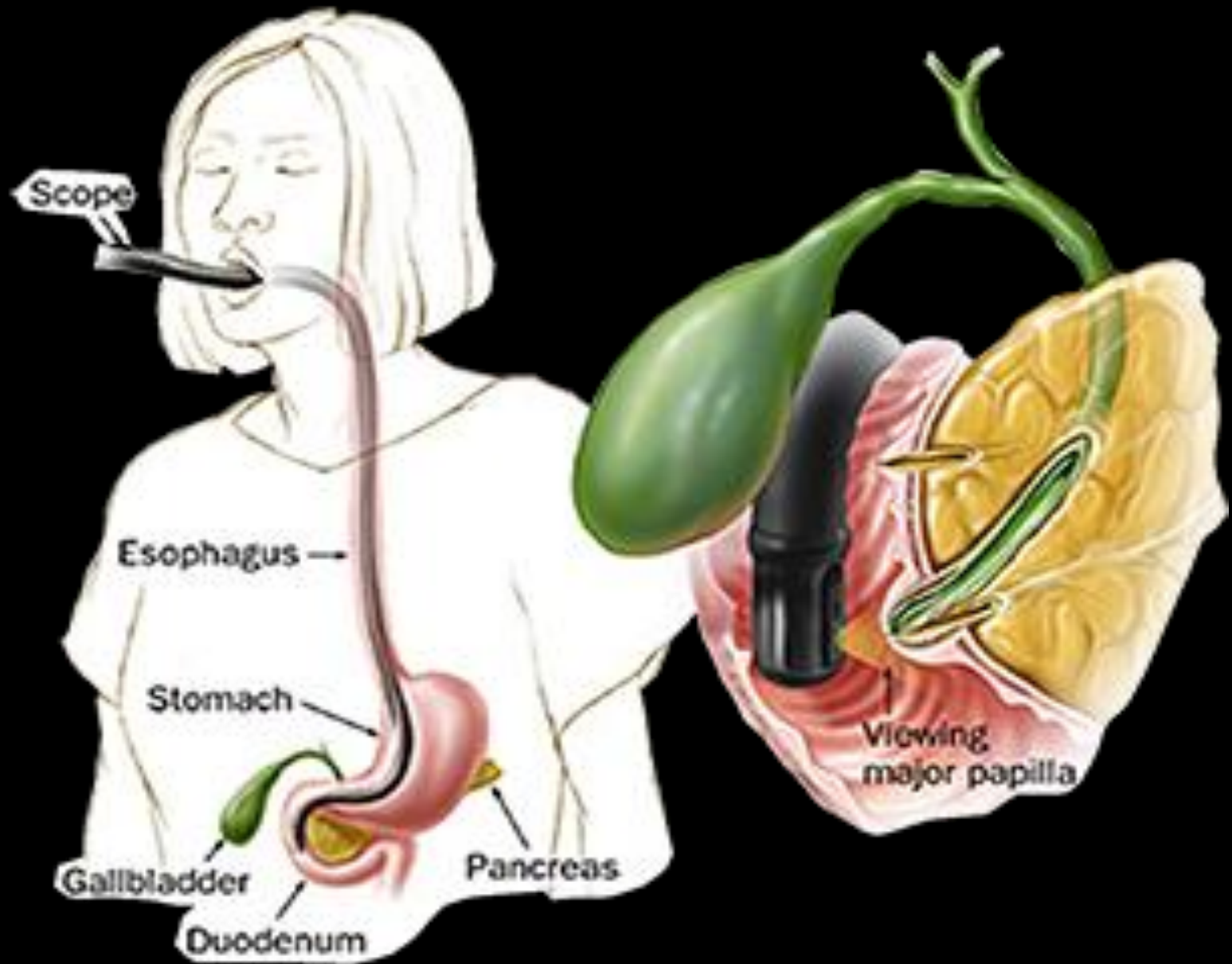
Αδυναμία διάκρισης εργαστηριακώς

- Αρχικός έλεγχος με ΗΧΟ
- Σε ενδοηπατική: Βιοψία ήπατος
- Σε εξωηπατική: MRCP
- Διάγνωση-Παρέμβαση: ERCP

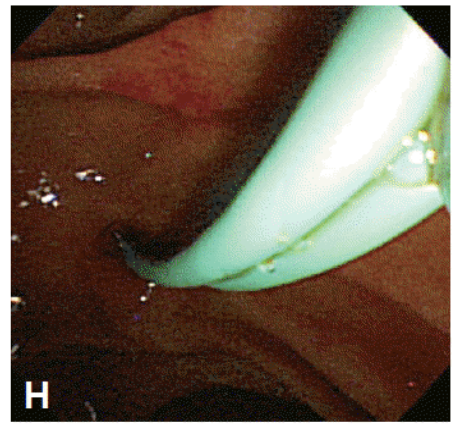
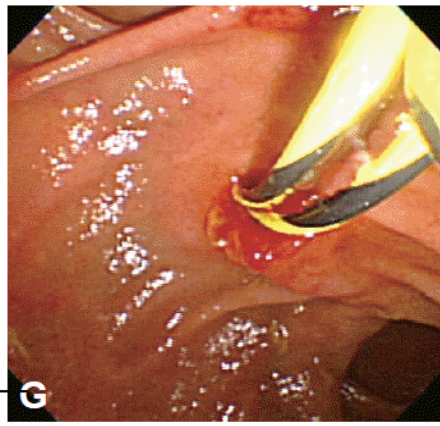
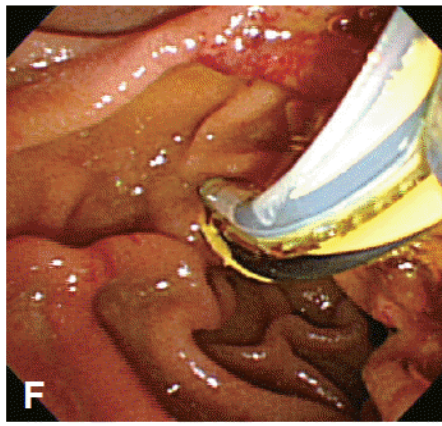
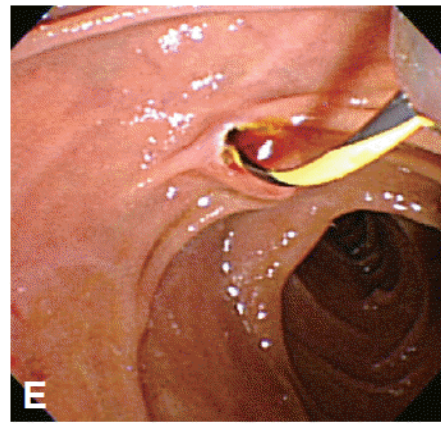
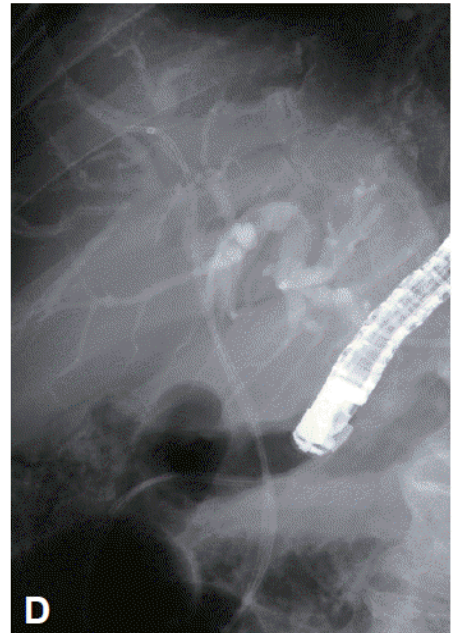
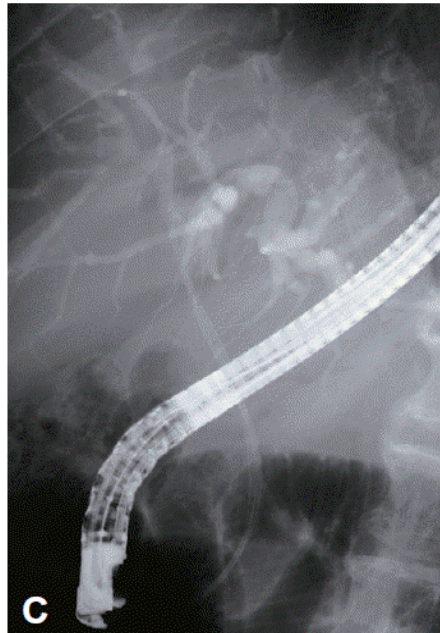
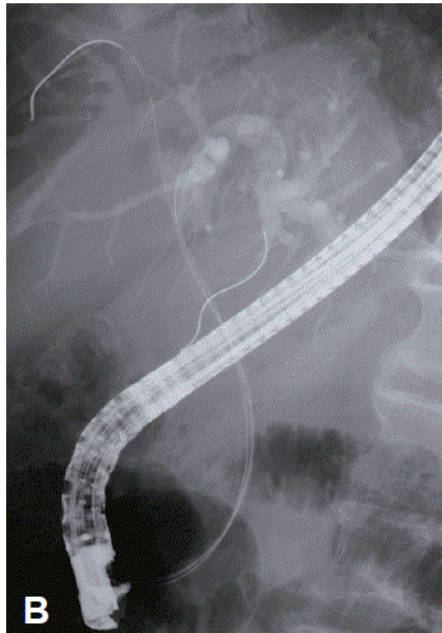
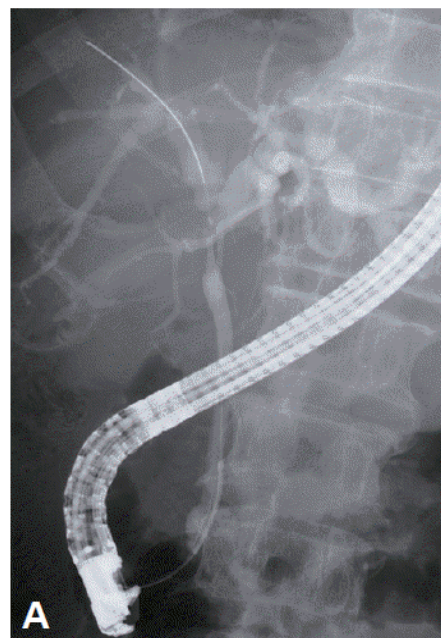
Αλγόριθμος διερεύνησης αύξησης της ALP



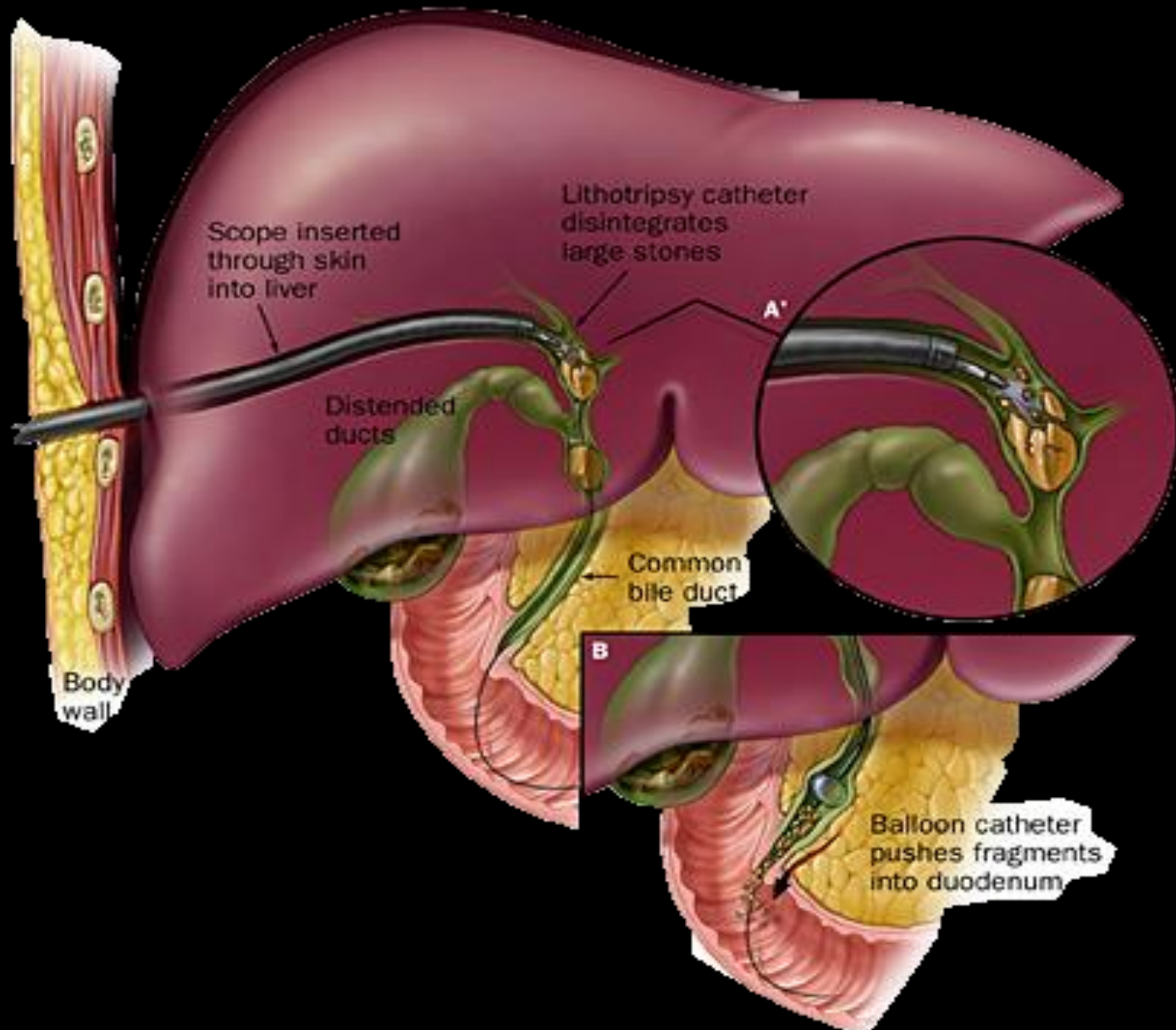
ERCP



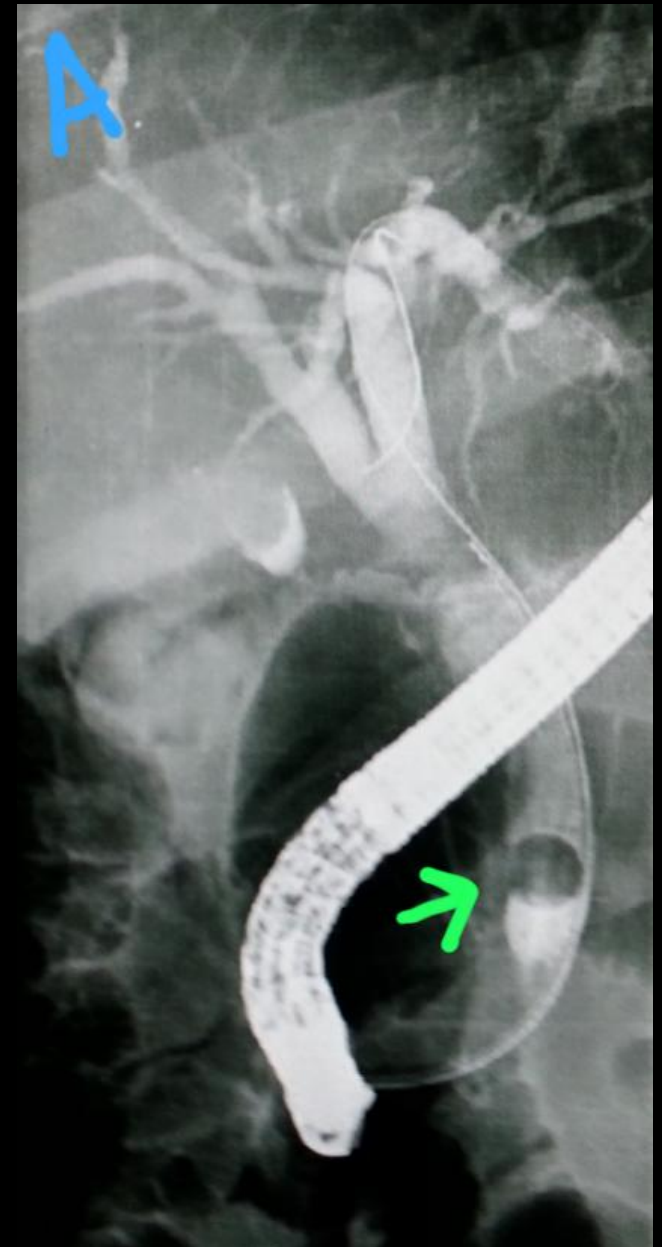
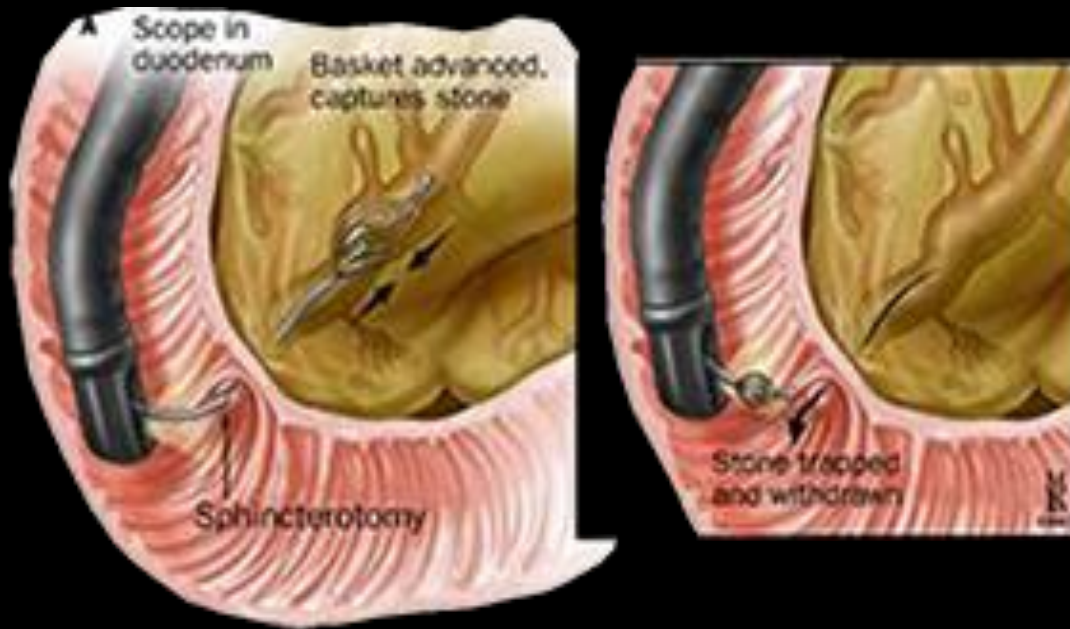
ERCP



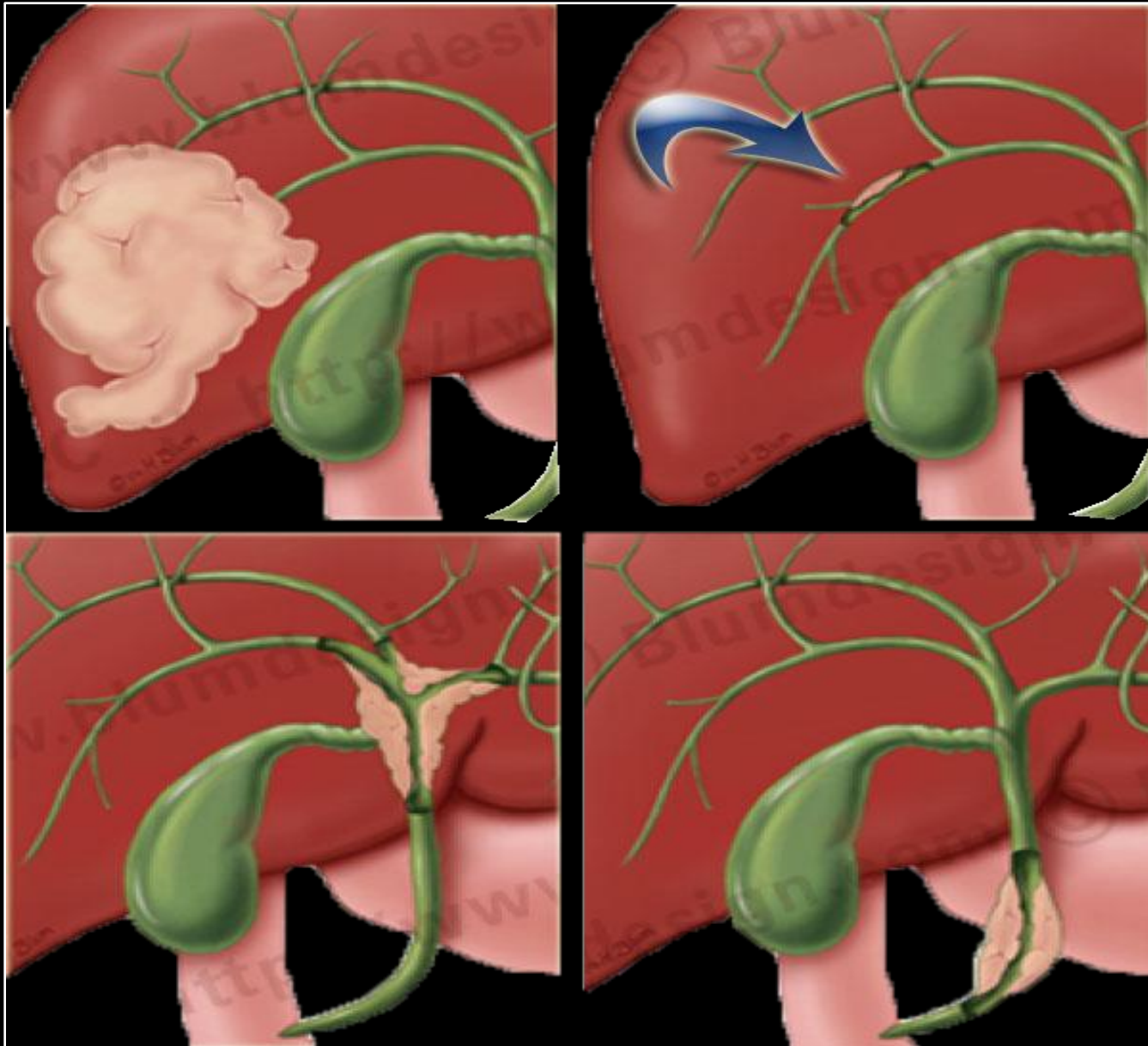
Λιθίαση



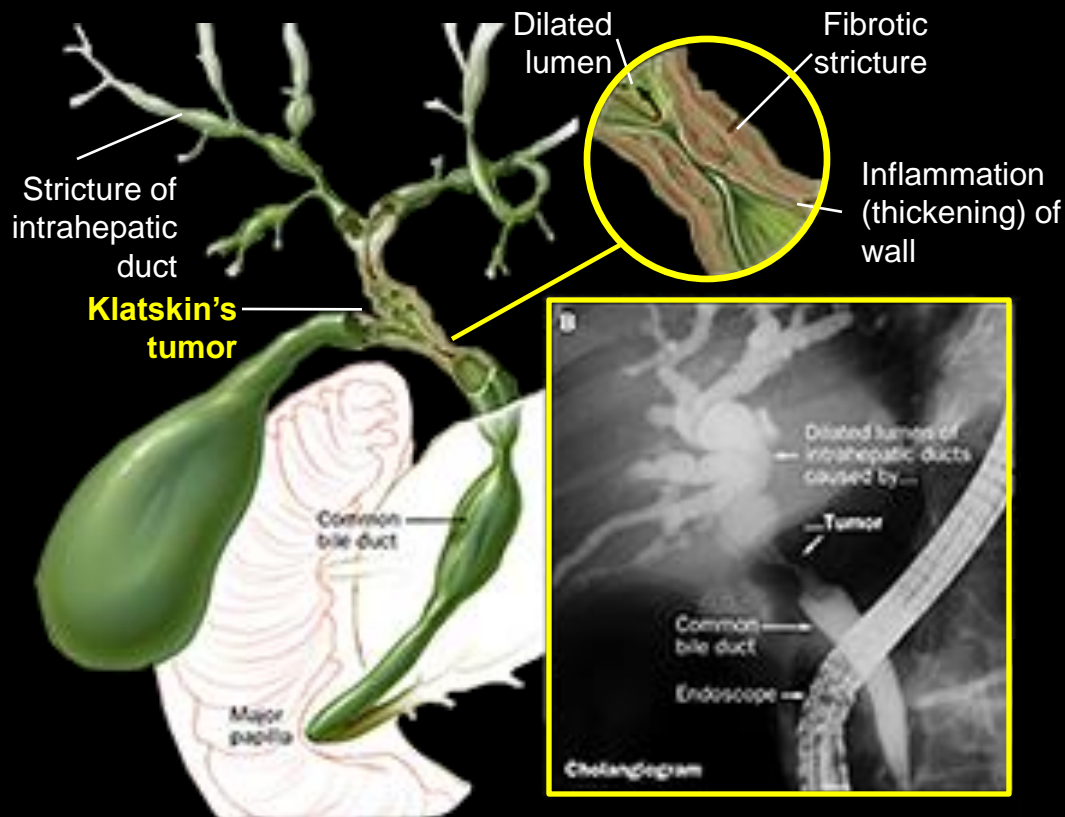
Λιθίαση



Χολαγγειοκαρκίνωμα - ταξινόμηση



Εξωηπατικό Χολαγγειοκαρκίνωμα - Ταξινόμηση



Type I



Type II



Type IIIa



Type IIIb



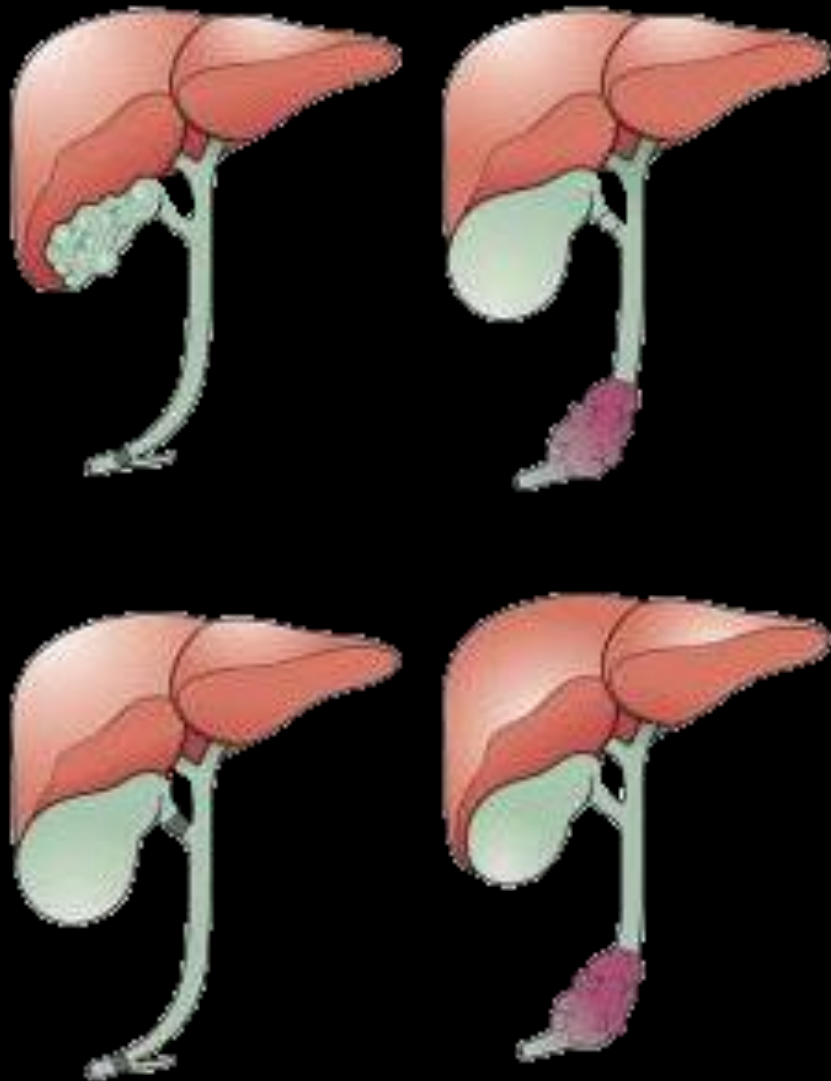
Type IV



Χολαγγειοκαρκίνωμα



Καρκίνωμα κεφαλής του παγκρέατος – σημείο Courvoisier's



ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ

