

ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ-ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ

Αλεξάνδρα Αλεξοπούλου
Επίκουρη Καθηγήτρια

ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ

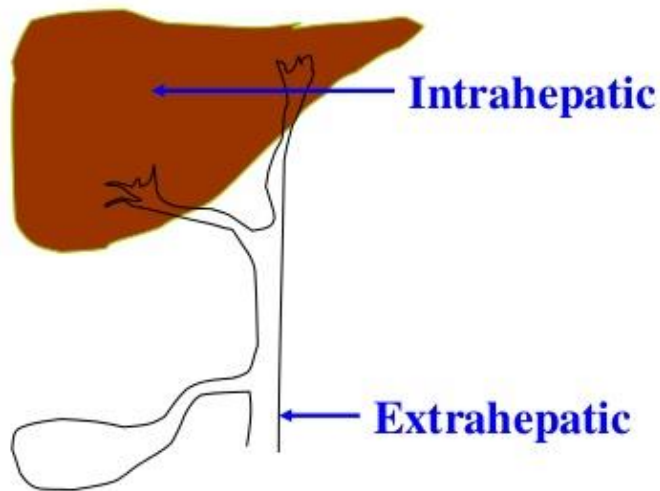
- Το σύνολο των κλινικών, βιοχημικών και ιστολογικών εκδηλώσεων που οφείλονται σε ελάττωση ή αναστολή της χολικής ροής.
- Η χολή συσσωρεύεται στα ηπατοκύτταρα και στις χοληφόρους οδούς, ενώ στο αίμα κατακρατούνται τα συστατικά που φυσιολογικά απεκκρίνονται στη χολή.
- Η χολόσταση μπορεί να οφείλεται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

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 με φαρμακευτική αγωγή

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: differs across ages

Alkaline phosphatase >1.5ULN, GGT> 3ULN*

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 θρέψη
- Μετεγχειρητικός ίκτερος
- Σήψη
- Λεπτοσπείρωση
- Παρανεοπλασματική (λέμφωμα, νόσος Hodgkin's, υπερνέφρωμα)

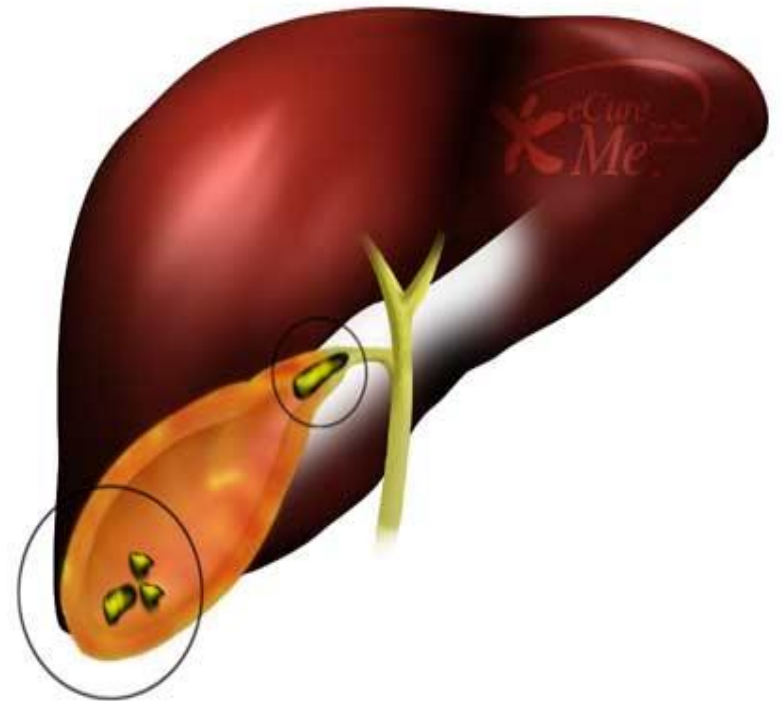
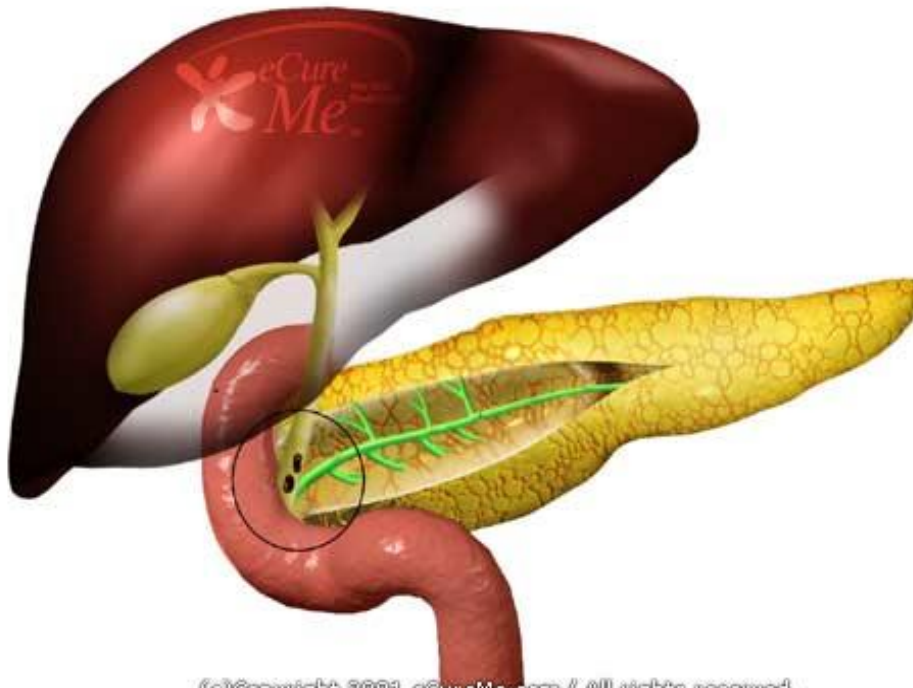
ΕΝΔΟΗΠΑΤΙΚΗ ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ νοσήματα που παραβιάζουν την ενδοηπατική ροή της χολής λόγω βλάβης των μικρών χοληφόρων

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
- Σύνδρομα επικάλυψης
- Αγγειοαποφρακτική κρίση δρεπανοκυτταρικής αναιμίας
- Σύνδρομα χολαγγειοπενίας (Σύνδρομο μοσχεύματος έναντι ξενιστή)



ΛΙΘΙΑΣΗ

ΕΞΩΗΠΑΤΙΚΗ ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ

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
- Χρονία παγκρεατίτιδα

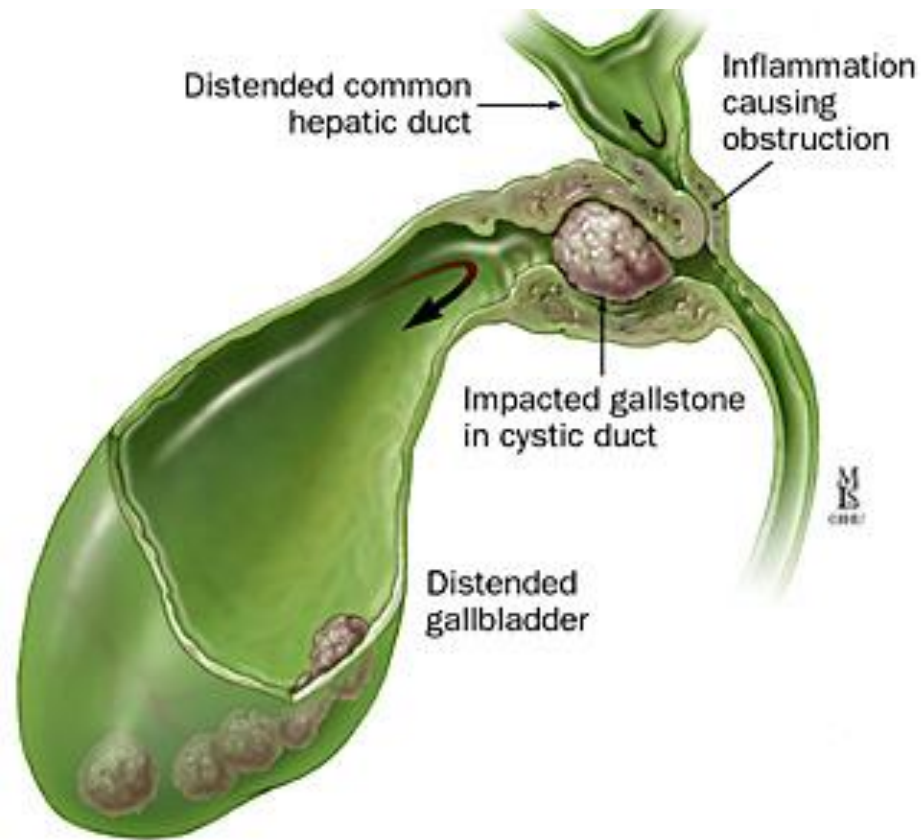
Χολολιθίαση

Χοληδοχολιθίαση

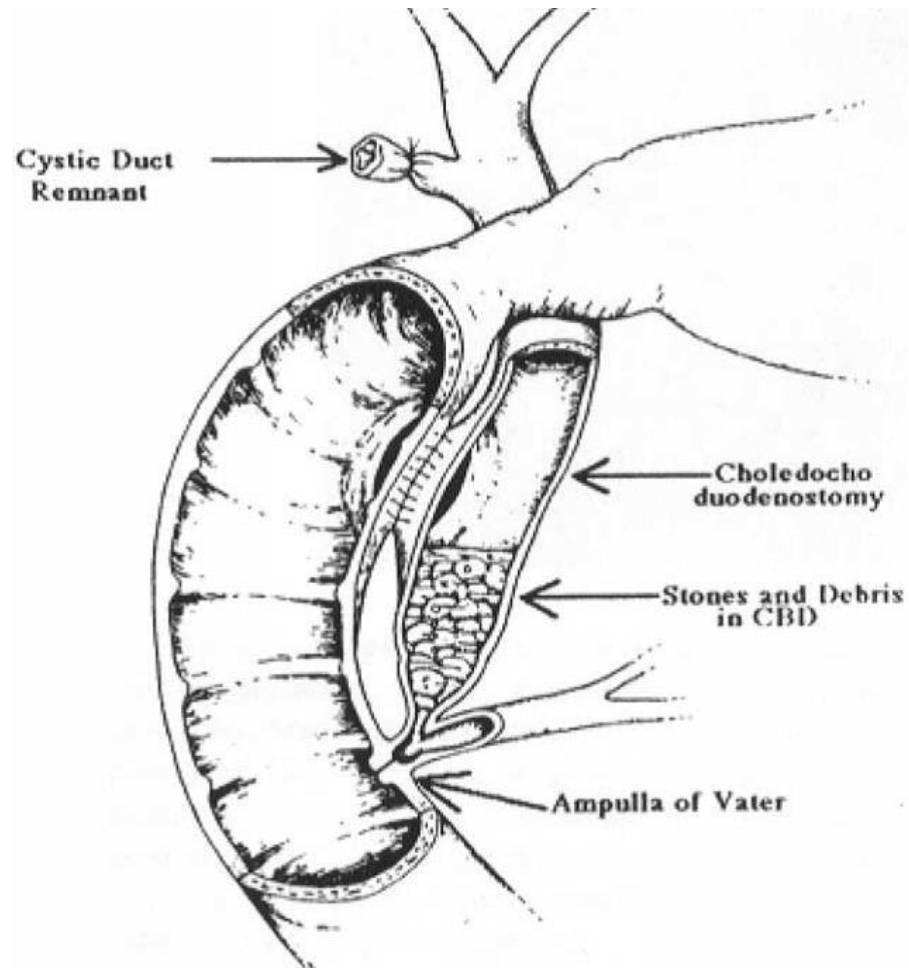
Οξεία
χολοκυστίτιδα

Οξεία
χολαγγειίτιδα

ΣΥΝΔΡΟΜΟ MIRIZZI



ΣΥΝΔΡΟΜΟ SUMP



ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΧΟΛΟΣΤΑΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

- ΣΥΣΣΩΡΕΥΣΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΧΟΛΗΣ
 - ΧΑΛΚΟΣ
 - ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ
 - ΧΟΛΙΚΑ ΟΞΕΑ
 - ΛΙΠΙΔΙΑ
 - ΗΠΑΤΙΚΑ ΕΝΖΥΜΑ
 - ΟΥΣΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΑΚΑΛΟΥΝ ΚΝΗΣΜΟ
-
- ΙΚΤΕΡΟΣ
 - ΚΝΗΣΜΟΣ
 - ΞΑΝΘΕΛΑΣΜΑΤΑ-ΞΑΝΘΩΜΑΤΑ
 - ΔΑΚΤΥΛΙΟΙ KAYSER-FLEISCHER
 - ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΑΛΚΑΛΙΚΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ

ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΧΟΛΟΣΤΑΤΙΚΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ

- ΜΕΙΩΜΕΝΗ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΧΟΛΙΚΩΝ ΟΞΕΩΝ
- ΜΕ ΔΥΣΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ:
- ΛΙΠΟΥΣ
- ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ Α, D, E, Κ
- ΑΣΒΕΣΤΙΟΥ

- ΣΤΕΑΤΟΡΡΟΙΑ
- ΝΥΚΤΑΛΩΠΙΑ
- ΑΠΩΛΕΙΑ ΒΑΡΟΥΣ
- ΟΣΤΕΟΜΑΛΑΚΙΑ
- ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΗ ΑΔΥΝΑΜΙΑ
- ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

ξανθελασματα



ΞΑΝΘΩΜΑΤΑ



ΔΡΥΦΑΔΕΣ



ΞΑΝΘΩΜΑΤΑ



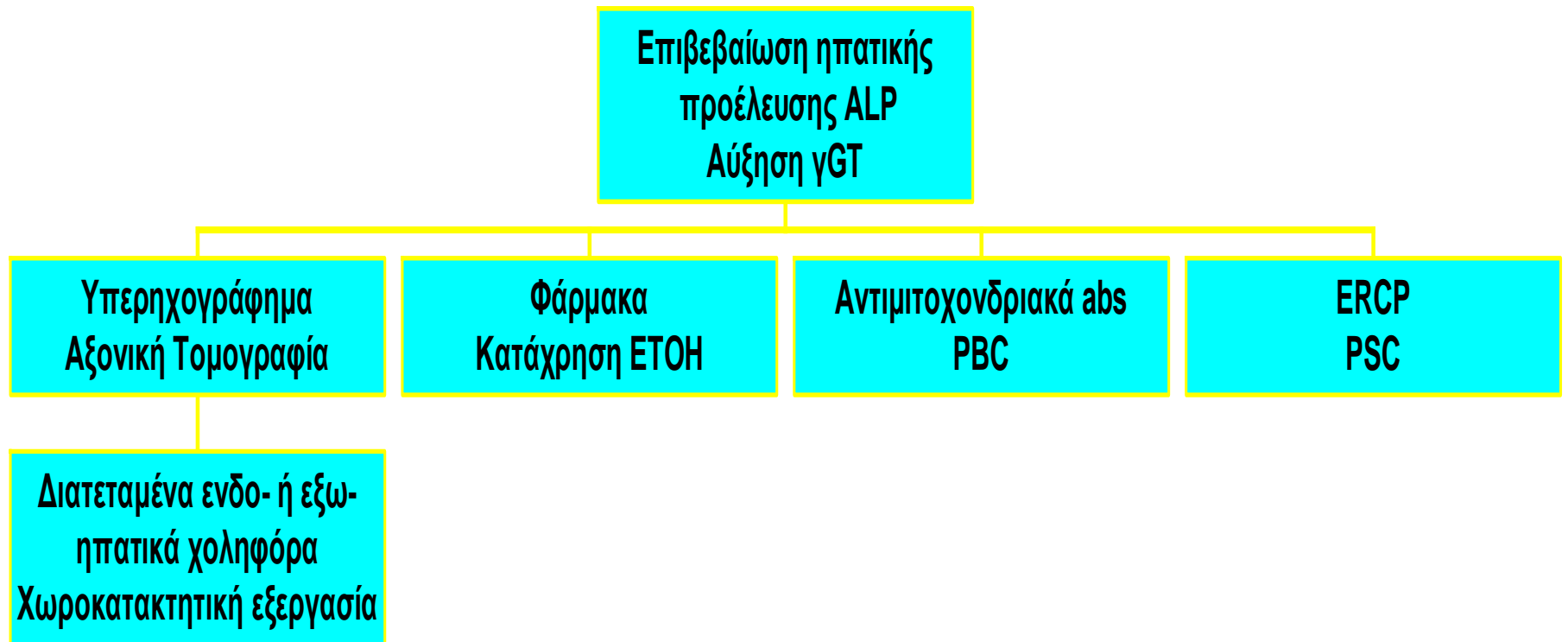
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΣΤΗΝ ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ

- 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

ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΗΣ ALP



ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ



ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 1

- Άνδρας ηλικίας 67 ετών, που έκανε κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης από ετών (> 1 λίτρο κρασί/ημερησίως), εμφάνισε πνευμονία προ 5 εβδομάδων.
- Έλαβε αγωγή με συνδυασμό αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού οξέως (Augmentin® 675mg x3) για 2 εβδομάδες, με υποχώρηση της λοίμωξης (κλινικώς και απεικονιστικώς).
- Προ εβδομάδος, παρουσίασε γενικευμένο κνησμό, υπέρχρωση ούρων, αποχρωματισμό κοπράνων και ίκτερο.
- Από τον εργαστηριακό έλεγχο διαπιστώθηκαν: AST 79 IU/L, ALT 89 IU/L, γGT 625 IU/L, αλκαλική φωσφατάση 455 IU/L, ολική χολερυθρίνη 15,7mg/dl (άμεση 12,7mg/dl), γενική αίματος κφ.
- Το υπερηχογράφημα του ήπατος ήταν φυσιολογικό.

ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ?

1. Αλκοολική ηπατίτιδα
2. Φαρμακευτική χολόσταση
3. Σύνδρομο επικάλυψης πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης και αυτοάνοσης ηπατίτιδας
4. Οξεία ιογενής ηπατίτιδα

ΑΠΑΝΤΗΣΗ

2. Φαρμακευτική ηπατοπάθεια

- Η σχέση AST/ALT δεν ήταν η αναμενόμενη σε αλκοολική ηπατοπάθεια (AST:ALT>2).
- Το σύνδρομο επικάλυψης θα ήταν πιθανό εάν δεν προϋπήρχε η λήψη του φαρμάκου. Θα βοηθούσε διαγνωστικά η διαπίστωση αυτοαντισωμάτων και αύξησης των γ-σφαιρινών.
- Οι οξείες ιογενείς ηπατίτιδες έχουν μεγαλύτερη αύξηση των τρανσαμινασών και δεν προκαλούν χολόσταση εκτός από την A που είναι απίθανη λόγω της ηλικίας του ασθενούς

Ηπατοτοξικότητα αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού οξέος

Πιθανότητα πολύ μικρή (<1/100,000)

- Ο κίνδυνος μεγαλύτερος στους άνδρες
- Αυξάνεται με την ηλικία, καθώς και με τη διάρκεια θεραπείας
- Ο μηχανισμός της ηπατικής βλάβης:
- Ιδιοσυγκρασιακός
- Απρόβλεπτος
- Μη δοσοεξαρτώμενος
- Δε συσχετίζεται με συνυπάρχουσες ασθένειες, συγχορήγηση άλλων φαρμάκων, αλλεργίες ή ιστορικό προηγηθείσας λήψης του φαρμάκου
- Η εκδήλωση του ικτέρου:
- Συνήθως 3 με 4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας
- Σπανίως 1 έως 4 εβδομάδες μετά το τέλος της

Ηπατοτοξικότητα αμοξικιλίνης-κλαβουλανικού οξέως

- Μετά τη διακοπή του φαρμάκου επέρχεται πλήρης ύφεση των συμπτωμάτων και των βιοχημικών ευρημάτων, σε διάστημα 4 έως 16 εβδομάδων
- **(Δοκιμασία απόσυρσης)**
- Η συνέχιση της αγωγής μπορεί να οδηγήσει σε εκδήλωση οξείας ηπατικής ανεπάρκειας και κεραυνοβόλου ηπατίτιδας

Αίτια οξείας φαρμακευτικής χολόστασης

ΜΕ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

- Χλωροπρομαζίνη
- Ερυθρομυκίνη
- Αμοξυσιλλίνη-
κλαβουλανικό
- Ριφαμπικίνη

ΧΩΡΙΣ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

- Αναβολικά
- Οιστρογόνα

ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ

Ο ασθενής υπεβλήθη σε διαδερμική βιοψία του ήπατος
Ιστολογικά ευρήματα:

- Μέτριες ως ικανές φλεγμονώδεις διηθήσεις στα πυλαία διαστήματα από λεμφοκύτταρα, πολυμορφοπύρηννα και ηωσινόφιλα
- Παρουσία χολαγγειίτιδας, υπερπλασία χολαγγειολίων
- Περιπυλαίες διαβρωτικές νεκρώσεις

Συμπέρασμα: Χολοστατική ηπατίτιδα, πιθανόν
φαρμακευτικής αιτιολογίας

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2

- Γυναίκα 23 ετών στον 3ο μήνα κυήσεως, με ίκτερο και κνησμό από 15ημέρου.
- Ιστορικό ικτέρου με κνησμό προ 10ετίας, διάρκειας 6 μηνών χωρίς σαφή διάγνωση. Είχε υποβληθεί σε βιοψία ήπατος, που ανέδειξε ιστολογική εικόνα χολόστασης χωρίς φλεγμονή ή ίνωση και σε σπινθηρογράφημα με Tc99m-HIDA που έδειξε ηπατική διόγκωση και καθυστερημένη αποβολή του ραδιοφαρμάκου.
- Το ΗΧΟ και η αξονική τομογραφία ήταν φυσιολογικά
- Κατά την αντικειμενική της εξέταση διαπιστώθηκαν βαθιά ικτερική χροιά δέρματος και δρυφάδες σε όλο το σώμα.
- Από τον εργαστηριακό της έλεγχο διαπιστώθηκαν: ΤΚΕ 73mm, AST 183 IU/L, ALT 150 IU/L, ALP 217 IU/L, γ-GT 30 IU/L, χρόνος Quick15,8'' (INR 1,55), ολική χολερυθρίνη 20,6mg/dl, άμεση χολερυθρίνη 17mg/dl

Ποια πρέπει να είναι η θεραπευτική αντιμετώπιση;

1. Διακοπή της κύησης
2. Συμπτωματική αντιμετώπιση
3. Χορήγηση κορτικοειδούς που είναι ασφαλές για το έμβρυο
4. Καθαρισμός του χοληδόχου πόρου με ενδοσκοπική παρέμβαση

ΑΠΑΝΤΗΣΗ

Συμπτωματική αντιμετώπιση

- Επρόκειτο για σύνδρομο καλοήθους υποτροπιάζουσας χολόστασης (Νόσος του Summerskill)
- Χαρακτηριστικά είναι η χαμηλή γ-GT και το παλαιότερο επεισόδιο χολόστασης "κρυψιγενούς αιτιολογίας"
- Η χολόσταση της κύησης επιπλέκει το β και κυρίως το γ' τρίμηνο της κύησης
- Τα κορτικοειδή δεν ωφελούν παρά μόνον στην αυτοάνοση χολόσταση και την χολόσταση της οξείας ηπατίτιδας Α.
- Η ενδοσκοπήση του χοληδόχου πόρου απαιτεί την παρουσία διάταξης του πόρου

Καλοήθης υποτροπιάζουσα χολόσταση

Κληρονομική νόσος

- Αυτοσωματικός υπολειπόμενος τρόπος κληρονόμησης
- Θέση της βλάβης Χρωμόσωμα 18q21-22

Καλοήθης υποτροπιάζουσα χολόσταση

Κλινικά χαρακτηριστικά

1. Υποτροπιάζοντα επεισόδια ικτέρου και κνησμού με βιοχημική εικόνα χολόστασης.
2. Πρώτα συμπτώματα συνήθως πριν την ηλικία των 20 ετών, συχνά πριν από το πρώτο έτος της ζωής.
3. Αύξηση των ενζύμων ποτέ όμως της γ GT.
4. Διάρκεια των επεισοδίων για εβδομάδες έως μήνες
5. Αυτόματη υποχώρηση των συμπτωμάτων και πλήρης αποκατάσταση των βιοχημικών ευρημάτων μέχρι την έναρξη του επομένου επεισοδίου