***Νοσήματα ήπατος – χοληφόρων :***

***Διαγνωστική προσπέλαση***

*Το ήπαρ προσβάλεται από ποικιλία παθήσεων που έχουν ευρεία αιτιολογία, κλινική εικόνα και φυσική ιστορία (Πίνακας 1). Μπορεί να είναι οξείες η χρόνιες ηπατοπάθειες και σε προχωρημένα στάδια να παρουσιάζονται με οξεία ηπατική ανεπάρκεια η σε χρόνιες καταστάσεις με κίρρωση ήπατος και τις συνέπειες της λογω της ηπατικής ανεπάρκειας η/και της επακόλουθης πυλαίας υπέρτασης. Στα αρχικά στάδια μπορεί να διαδράμουν ασυμπτωματικά η ολιγοσυμτωματικά ακόμη και για μεγάλο χρονικό διάστημα με μόνο εύρημα τις διαταραχές της ηπατικής βιοχημείας (τρανσαμινάσες, αλκαλική φωσφατάση, γ-GT, χολερυθρίνη κ. α.). Επίσης πολλές φορές η κλινική εικόνα και πολλά εργαστηριακά ευρήματα είναι κοινά με παθήσεις των χοληφόρων, καλοήθεις η κακοήθεις από τις οποίες πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν (Σχήμα).*

**Χοληδοχολιθίαση**

**Χολαγγειοκαρκίνωμα**

**Μετεγχειρητικές**

**στενώσεις**

**Σκληρυντική**

**χολαγγειτιδα**

**(πρωτο – δευτερο)**

**Πρωτοπαθές**

**ή μεταστατικό Ca**

**στο ήπαρ**

**Ca φύματος**

**Xρόνια παγκρεατίτιδα**

**Ψευδοκύστεις**

**Ca κεφαλής παγκρέατος**

*Ακόμη και με την χρήση προχωρημένων διαγνωστικών μεθόδων η διαφοροδιάγνωση σε κάποιες περιπτώσεις είναι δύσκολη. Συνήθως οι παθήσεις των χοληφόρων προκαλούν διαταραχή των ηπατικών ενζύμων και τελικά ίκτερο λόγω της παρεμπόδισης της ομαλής ροής της χολής στο χοληφόρο δένδρο μέχρι την εκροή στο φύμα.*

*Οι αιτίες εξωηπατικής απόφραξης ειναι πολλές. Οι δύο πιό συχνές είναι η χοληδοχολιθίαση και οι ογκοι χοληφόρων και κεφαλής παγκρέατος. Οι χοληδοχόλιθοι προκαλούν ικτερο μετα ενσφήνωση στο φύμα του Vater ενώ οι ογκοι απο στραγγαλισμό του πόρου. Στα αρχικά στάδια η σε μη πλήρη απόφραξη μπορεί να έχουμε χολόσταση με αύξηση Ggt και ALP χωρις εμφανή ικτερο. Λιθοι στον χοληδόχο πόρο προέρχονται απο την χοληδόχο κύστη η αναπτύσονται μέσα στον χοληδόχο πόρο σε ασθενείς που εχουν υποβληέί σε χολοκυστεκτομή. Χοληδοχολιθίαση παρατηρείται σε 7- 20% των ασθενών με χολολιθίαση. Ικτερος προκαλείται οταν κάποιος λίθος σφηνωθεί μόνιμα η παροδικά στο φύμα του Vater.*

***Συμπτώματα και αντικειμενικά ευρήματα :***

*Τόσο τα νοσήματα του ήπατος όσο και τα νοσήματα των χοληφόρων μπορεί να ειναι ασυμπτωματικά η να παρουσιάζονται με μια ποικιλία συμπτωμάτων όπως φαίνεται στον πίνακα 2. Επίσης μπορεί να έχουμε αρνητική αντικειμενική εξέταση η κάποια από τα τυπικά σημεία που γνωρίζουμε. Αρχικά στις περισσότερες περιπτώσεις τα συμπτώματα είναι άτυπα και πολλές φορές έχουμε μόνο ευρήματα στις εξετάσεις αίματος (αλλοτε άλλη αύξηση τρανσαμινασών, γ-GT, αλκαλικής φωσφατάσης η /και χολεριθρίνης) η τον απεικονιστικό ελεγχο. Εξαίρεση αποτελεί ο κωλικός των χοληφόρων σε ασθενείς με χολολιθίαση. Ο κωλικός των χοληφόρων χαρακτηριζεται από αιφνίδιο δυνατό πόνο σταθερής έντασης στο επιγάστριο – δεξιό υποχόνδριο με αντανάκλαση στο κάτω άκρο της δεξιας ωμοπλάτης συνήθως 3-6 ώρες μετα λιπαρό γεύμα*

*Στις παθήσεις των χοληφόρων η συμπτωματολογία και τα ευρήματα τόσο της αντικειμενικής εξέτασης όσο και των εργαστηριακών εξετάσεων ωφείλονται κυρίως στην στένωση η/και απόφραξη του χοληφόρου συστήματος και την χολόσταση που δημιουργείται. Τα συμπτώματα και σημεία εξαρτώνται από την βαρύτητα και την ταχύτητα ανάπτυξης της στένωσης- απόφραξης της χοληφόρου οδού. Η απόφραξη μπορεί να είναι πλήρης η ατελής, αιφνίδια (π.χ. λίθος) ή σταδιακή (π.χ. καλοήθης στένωση), παροδική η μόνιμη, οξεία η χρόνια.*

***Διαγνωστική προσπέλαση***

*Στην καθημερινή κλινική πρακτική έχουμε αρκετές διαγνωστικές εξετάσεις που μπορούν να μας βοηθήσουν στην σωστή διάγνωση (Πίνακας). Συνήθως στον εργαστηριακό έλεγχο στις ηπατιτίτιδες έχουμε σημαντική αύξηση τρανσαμινασών ενώ στις παθήσεις των χοληφόρων (ενδο και εξω ηπατικών έχουμε αύξηση των χολοστατικών ενζύμων (αλκαλική φωσφατάση και γ-GT) ενώ οι τρανσαμινάσες επηρεάζονται λίγο. Εξαίρεση αποτελεί ο κωλικός των χοληφόρων όπου οι τρανσαμινάσες αυξάνονται σημαντικά μπορεί και σε επίπεδα οξείας ηπατίδας λόγω της απότομης απόφραξης του χοληδόχου πόρου από τον λίθο. Επίσης συνήθως τα επίπεδα των τρανσαμινασων υποχωρούν σε ελάχιστες ημέρες κοντα στα φυσιολογικά επίπεδα σε αντίθεση με την ηπατίτιδα που απαιτείται πολύ μεγαλύτερο διάστημα για την ομαλοποίηση τους.*

*Η σχέση αμεσης/ολική χολεριθρίνης δεν μπορεί να διακρίνει πάθηση χοληφόρων από ηπατική γιατί και στους δυο εχουμε κυρίως αμεση υπερχολερυθριναιμία. Στοιχεία που διαφέρουν και πρέπει να αναζητήσουμε στο ιστορικό την κλινική εξέταση και τον πρώτο εργαστηριακό έλεγχο φαίνονται στον παρακάτω πίνακα:*

|  |  |
| --- | --- |
| ***Παθήσεις χοληφόρων*** | ***Παθήσεις ήπατος*** |
| *Κωλικός δ. Υποχονδρίου σε λιθίαση*  *Χρόνιο ηπιο αλγος με απώλεια βάρους σε Ca* | *Ανορεξία, ναυτία, βάρος στο επιγάστριο Εικόνα «ιωσης», πυρετός (οξεία ηπατίτιδα)* |
| *Πυρετός με ρίγος (χολαγγείτιδα)* | *Ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ* |
| *Ιστορικό επεμβάσεων χοληφόρων* | *Ιστορικό χρήσης ουσιών > ηπατίτιδες* |
| *Ιστορικό χολολιθίασης* | *Ιστορικό λήψης φαρμάκων* |
| *Μεγάλη ηλικία (▲πιθανότητα χολολιθίασης η Ca)* | *Ιστορικό μεταγγίσεων (ηπατίτιδες)* |
|  |  |
| *Σημείο Murphy +* | *Ασκίτης* |
| *Ψηλαφητή χοληδόχος κύστη σε Ca(Courvouisie)* | *Στίγματα κίρρωσης* |
| *Μετεγχειρητική ουλή* | *Δακτύλιοι Κayser – Flayser (νόσος Wilson)* |
|  |  |
| *Κυρίως ▲ALP γ GT αλλά ALT/AST χολολιθίαση* | *Κυρίως ▲ ALT και AST* |
| *Διόρθωση χρόνου προθρομβίνης με Vit K* | *Μη διόρθωση χρόνου προθρομβίνης με Vit K* |
| *^ αμυλάσης ; ^ σακχάρου ; (Ca παγκρέατος)* | *Θετικός ιολογικός για ηπατίτιδες- ανοσολογικός έλεγχος για αυτοάνοσα* |

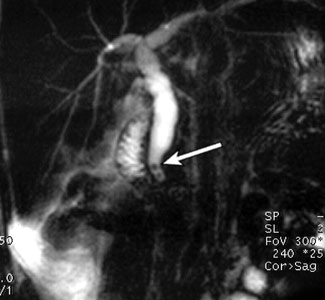
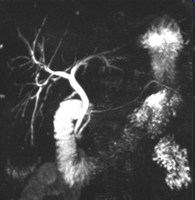
*Το υπερηχογράφημα αποτελεί την πρώτη, ευκολη, φτηνή και ευρεως διαδεδομένη μέθοδο στην διερεύνηση των ηπατικών νοσημάτων και των παθήσεων των χοληφόρων και κυρίως της χολολιθίασης. Βλέπουμε την υφή του ήπατικού παρεγχύματος και την πιθανή ύπαρξη εστιακών βλαβών ενώ συνήθως δεν ανευρίσκουμε την αιτία σε παθήσεις των χοληφόρων εκτός της χολολιθίασης. Σε πάθηση των χοληφόρων συνήθως ανευρίσκομε την προστενωτική διάταση των χολαγγείων που προκαλείται από την αιτία και πιθανολογούμε την ύπαρξη κωλύματος – παθολογίας στην πορεία των χοληφόρων. Όμως το υπερηχογράφημα είναι υποκειμενική εξέταση, είναι δύσκολη σε μη συνεργάσιμο η/και παχύσαρκο ασθενή, η σε παρουσία έντονης αεροκολίας. Επίσης θα πρέπει να γνωρίζουμε ότι η παρουσία διάτασης των χολαγγείων μπορεί να είναι τυχαίο εύρημα, δεν είναι τόσο εμφανής σε διαλείπουσα απόφραξη ενώ σε οξεία απόφραξη μπορεί να χρειασθούν 4ωρες – 4ημέρες για να φανεί.*

*Η αξονική η/και η μαγνητική τομογραφία αποτελούν τις αμέσως επόμενες απεικονιστικές μέθοδοι. Εχουν μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα κυρίως για την ανάδειξη μαζών αλλά έχουν μεγαλύτερο κόστος ενώ η αξονική τομογραφία απαιτεί έκθεση σε ακτινοβολία. Καμία όμως δεν απεικονίζει επαρκώς το χοληφόρο δένδρο.*

*Για την απεικόνηση του χοληφόρου δένδρου η Μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ΜΧΠΓ) και η Ενδοσκοπική Παλίνδρομη Χολαγγειο Παγκρεατογραφία (ΕΠΧΠ) είναι οι καλύτερες μέθοδοι, ενώ το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα είναι επιβοηθητικό σε ορισμένες περιπτώσεις.*

*Η ΕΠΧΠ αποτελεί το “gold standard” αλλά είναι επεμβατική μέθοδος με νοσηρότητα (5-7%) και θνητότητα (0.5%), απαιτεί ακτινοσκόπηση και καταστολή του ασθενούς. Επίσης οι διαταραχές πηκτικότητας, η χρήση αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων η/και ασπιρίνης αποτελούν πρόβλημα. Αντίθετα η ΜΧΠΓ είναι μη επεμβατική μέθοδος δεν επιβαρύνει τον ασθενή με ακτινοβολία αρκεί ο ασθενής να μην έχει κλειστοφοβία και να μην εχει ξένα σώματα που απαγορεύουν την χρηση του μαγνητικού συντονισμού. Χωρίς την χρήση ενδοφλέβιου σκιαγραφικού έχουμε την δυνατότητα να ανασυνθέσουμε εικόνα του χοληφόρου δένδρου και του παγκρεατικού πόρου (Εικόνα 1).*

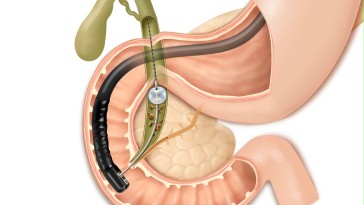
*Και οι δύο μέθοδοι φαίνεται να έχουν παρόμοια ευαισθησία και ειδικότητα και η μεν ΜΧΠΓ χρησιμοποιείται για διάγνωση ως μη επεμβατική η δε ΕΠΧΠ σχεδόν αποκλειστικά για θεραπευτικούς σκοπούς.*

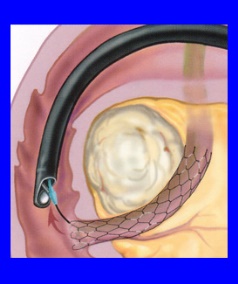
**

*Με την ΕΠΧΠ προσεγγίζουμε το Φύμα του Vater στο 98% των περιπτώσεων ενώ καθετηριάζουμε εκλεκτικά τον χοληδόχο πόρο στο 90-95% των περιπτώσεων και προβαίνουμε στις ανάλογες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Περιληκυθικά εκκολπώματα και ακρωτηριαστικές επεμβάσεις (γαστρεκτομές κ.α.) στο ανώτερο πεπτικό δυσκολεύουν την επιτυχία της ΕΠΧΠ εμποδίζοντας την προσέγγιση στο φύμα και το καθετηριασμό των χοληφόρων.*

*Ανω του 95% των χοληδοχόλιθων αφαιρούνται με ERCP μετά διενέργεια σφιγκτηροτομής (εικόνες). Οι λίθοι με ειδικούς καθετήρες μπαλόνια η καλάθια αποσύρονται στο έντερο και καθαρίζεται ο χοληδόχος πόρος. Στίς υπολοιπες περιπτώσεις μπορεί να χρειασθεί ανοιχτό χειρουργείο.*

*Επίσης σε απόφραξη του χοληδόχου πόρου από όγκους είναι δυνατή η τοποθέτηση ενδοπρόθεσης (stent) για αρση του κωλύματος και αποκατάσταση της ροής της χολής. Πάνω απο 2/3 των ασθενών με καρκίνο παγκρέατος – χοληφόρων διαγιγνώσκονται με προχωρημένο ανεγχείρητο ογκο και για την αποσυμφόρηση των χοληφόρων και του ικτέρου σε αυτούς τους ασθενείς τοποθετείται με ERCP η με PTC ενδοπρόθεση και ετσι ο ασθενής αποφεύγει την επέμβαση.*

*[](http://www.olympus-europa.com/medical/en/medical_systems/applications/gastroenterology_1/endoscopic_retrograde_chloangiopancreatography__ercp_/stone_management/stone_management.html)*

**

*Τα ηπατικά νοσήματα στην πλειονότητα των περιπτώσεων διαγιγώσκοναι και η βαρύτητά τους ταξινομείται με τον συνήθη εργαστηριακό έλεγχο (βιοχημικό – ορολογικό – ανοσολογικό). Παρόλα αυτά σε κάποιες περιπτώσεις η διάγνωση η διαφοροδιάγνωση μπορεί να μην είναι δυνατή και σε αυτές τις περιπτώσεις είναι απαραίτητη η δινέργεια βιοψίας ήπατος. Η ιστολογκή εξέταση του ήπατος μπορεί :*

* Να αναδείξει την αιτία της ηπατικής βλάβης*

* Να εκτιμήσει τον βαθμό της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας*

* Να εκτίμησει την βαρύτητα της ίνωσης*

* Να μας βοηθήσει στο θεραπευτικό πλάνο*

*Γίνεται με βελόνα Τrucut ή Menghini (με αρνητική πίεση αναρρόφηση ιστοτεμαχίου) και μπορεί να γίνει τυφλά σε διάχυτες βλάβες η κατευθυνόμενα σε συγκεκριμένη εστιακή βλάβη με την βοήθεια υπερήχου η αξονικού τομογράφου. Γίνεται υπο τοπική αναισθησία του μεσοπλεύριου διαστήματος. Ειναι επεμβατική πράξη και συνοδεύται απο σπάνιες επιπλοκές (1%) με κυριότερη την αιμορραγία και πολύ μικρή θνησιμότητα (0.05%).*

*Προϋποθέσεις για την διενέργεια βιοψίας ήπατος (κυρίως για την πρόληψη αιμορραγίας) αποτελούν :*

*• Συνεργασία ασθενούς*

*• Οχι παράταση ΡΤ > 4 sec (σε παράταση διόρθωση με πλάσματα πριν)*

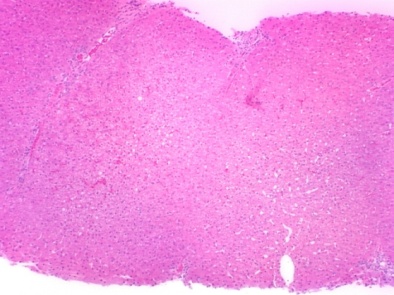
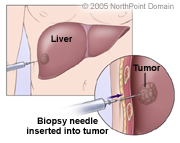
*• αιμοπετάλια >80000/l (διόρθωση με αιμοπετάλια σε χαμηλά ΑΜΤ)*

*• Οχι λήψη ασπιρίνης η ΜΣΑΦΦ για 7-10 ημέρες*

*• Οχι μεγάλη ποσότητα ασκιτικού υγρού*

*• Αποκλεισμός υπερηχογραφικά αιμαγγειώματος πρίν*

*Σε περιπτώσεις αντενδείξεων (μεγάλος κινδυνος αιμορραγίας) γίνεται διασφαγιτιδική βιοψία (οδηγώντας τον καθετηρα δια της σφαγίτιδας > κοιλης > ηπατικων φλεβών στο ήπαρ).*

**

*Τα τελευταία χρόνια η βιοψία γίνεται κυρίως για διάγνωση και διαφοροδιάγνωση και όχι για εκτίμηση του βαθμού ίνωσης καθότι εχουν αναπτυχθει μη επεμβατικές μεθοδοι ελέγχου του βαθμού της ηπατικής ίνωσης οπως η ελαστογραφία (FIBROSCAN). Το FIBROSCAN εκτιμά την ίνωση που υπάρχει στο ήπαρ και μπορεί να επαναλαμβάνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα για παρακολούθηση της εξέλιξης χρονιας ηπατικής νόσου προς κίρρωση.*

**

,Ήπαρ

Πάτρα 3/2021

Οι σημειώσεις αυτές δεν έχουν στόχο να υποκαταστήσουν τα συγγράμματα και άλλες πηγές πληροφοριών αλλά μόνο να αποτελέσουν ένα βοήθημα για τον φοιτητή.

Κάποια θέματα, που έχουν τεθεί σε παρένθεση, θεωρούνται λεπτομέρειες.

# 1.Περιεχόμενα

[Μέρος Β: Ήπαρ 1](#_Toc90049460)

[1.Περιεχόμενα 1](#_Toc90049461)

[1 Οξεία ιογενής ηπατίτιδα3](#_Toc90049462)

[1.1 Ιολογικά στοιχεία 3](#_Toc90049463)

[1.2 Παθογενετικός μηχανισμός 6](#_Toc90049464)

[1.3 Επιδημιολογία 6](#_Toc90049465)

[1.3.1 Ηπατίτιδα Α 6](#_Toc90049466)

[1.3.2 Ηπατίτιδα Β 7](#_Toc90049467)

[1.3.3 Ηπατίτιδα D 7](#_Toc90049468)

[1.3.4 Ηπατίτιδα C 7](#_Toc90049469)

[1.3.5 Ηπατίτιδα Ε 8](#_Toc90049470)

[1.4 Κλινική εικόνα. Συμπτώματα και σημεία. 8](#_Toc90049472)

[1.5 Εργαστηριακά ευρήματα 9](#_Toc90049473)

[1.6 Πρόγνωση 10](#_Toc90049474)

[1.7 Επιπλοκές και εξέλιξη 10](#_Toc90049475)

[1.8 Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα 11](#_Toc90049476)

[1.9 Χρονιότητα 11](#_Toc90049477)

[1.10 Διαφορική διάγνωση 12](#_Toc90049478)

[1.11 Θεραπεία 13](#_Toc90049479)

[1.12 Προφύλαξη 14](#_Toc90049480)

[1.12.1 Ηπατίτιδα Α 14](#_Toc90049481)

[1.12.2 Ηπατίτιδα Β 14](#_Toc90049482)

[2 Χρόνιες ηπατοπάθειες 16](#_Toc90049483)

[2.1 Κατάταξη των χρονίων ηπατιτίδων. 16](#_Toc90049484)

[2.2 Aίτια χρόνιας ηπατίτιδας 16](#_Toc90049485)

[2.3 Ιστολογική δραστηριότητα (Grade) 16](#_Toc90049486)

[2.4 Στάδιο της νόσου. (Stage) 16](#_Toc90049487)

[2.5 Χρόνια ιογενής ηπατίτις 17](#_Toc90049488)

[2.5.1 Χρόνια ηπατίτιδα Β 17](#_Toc90049489)

[2.5.1.1 Κλινικά χαρακτηριστικά 18](#_Toc90049490)

[2.5.1.2 Εργαστηριακά ευρήματα 18](#_Toc90049491)

[2.5.1.3 Θεραπεία 18](#_Toc90049492)

[2.5.2 Χρόνια ηπατίτιδα D 19](#_Toc90049493)

[2.5.3 Χρόνια ηπατίτιδα C 20](#_Toc90049494)

[2.5.3.1 Εργαστηριακά ευρήματα 20](#_Toc90049495)

[2.5.3.2 Θεραπεία 20](#_Toc90049496)

[2.5.4 Aυτοάνοση ηπατίτιδα 21](#_Toc90049497)

[2.5.4.1 Ανοσολογικός παθογενετικός μηχανισμός 21](#_Toc90049498)

[2.5.4.2 Κλινική εικόνα 21](#_Toc90049499)

[2.5.4.3 Εργαστηριακά ευρήματα 22](#_Toc90049500)

[2.5.4.4 Θεραπεία 23](#_Toc90049501)

[2.5.5 Πρωτοπαθής χολική κίρρωση 23](#_Toc90049502)

[2.5.5.1 Επιδημιολογία 23](#_Toc90049503)

[2.5.5.2 Παθογένεια 23](#_Toc90049504)

[2.5.5.3 Κλινική εικόνα 24](#_Toc90049505)

[2.5.5.4 Εξωηπατικές εκδηλώσεις 24](#_Toc90049506)

[2.5.5.5 Εργαστηριακά ευρήματα 24](#_Toc90049507)

[2.5.5.6 Πρόγνωση 25](#_Toc90049508)

[2.5.6 Αλκοολική νόσος του ήπατος 25](#_Toc90049509)

[2.5.6.1 Μορφές αλκοολικής ηπατοπάθειας 26](#_Toc90049510)

[2.5.7 Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH) 28](#_Toc90049511)

[2.5.8 Κληρονομική ή γενετική αιμοχρωμάτωση 28](#_Toc90049512)

[2.5.8.1 Ορισμός 28](#_Toc90049513)

[2.5.8.2 Παθογένεια 29](#_Toc90049514)

[2.5.8.3 Κλινική εικόνα 29](#_Toc90049515)

[2.5.8.4 Διάγνωση 30](#_Toc90049516)

[2.5.8.5 Θεραπεία 30](#_Toc90049517)

[2.5.9 Έλλειψη α1-αντιθρυψίνης 30](#_Toc90049518)

[2.5.9.1 Παθογένεια 30](#_Toc90049519)

[2.5.9.2 Κλινική εικόνα 31](#_Toc90049520)

[2.5.9.3 Θεραπεία 31](#_Toc90049521)

[3 Κίρρωση του ήπατος 32](#_Toc90049522)

[3.1 Παθογενετικός μηχανισμός 32](#_Toc90049523)

[3.1.1 Η κίρρωση μπορεί να διακριθεί ως εξής 32](#_Toc90049524)

[3.1.1.1 Μορφολογική διάκριση 32](#_Toc90049525)

[3.1.1.2 Αιτιολογική διάκριση 32](#_Toc90049526)

[3.1.1.3 Διάκριση αναλόγως του βαθμού ενεργότητας 33](#_Toc90049527)

[3.1.1.4 Από κλινική άποψη 33](#_Toc90049528)

[3.2 Εκδηλώσεις 33](#_Toc90049529)

[3.2.1 Αίμα 33](#_Toc90049530)

[3.2.2 Ενδοκρινικό 34](#_Toc90049531)

[3.2.3 Αναπνευστικό 35](#_Toc90049532)

[3.2.4 Καρδιαγγειακό σύστημα 35](#_Toc90049533)

[3.2.5 Πεπτικό 36](#_Toc90049534)

[3.3 Διάγνωση της κίρρωσης 36](#_Toc90049535)

[3.4 Πρόγνωση της κίρρωσης του ήπατος 38](#_Toc90049536)

[3.5 Αντιμετώπιση ασθενών με ηπατική κίρρωση 38](#_Toc90049537)

[3.6 Πυλαία υπέρταση 38](#_Toc90049538)

[3.6.1 Ευρήματα από την φυσική εξέταση ασθενών με πυλαία υπέρταση 41](#_Toc90049539)

[3.6.2 Παρακλινική μελέτη της πυλαίας υπέρτασης 41](#_Toc90049540)

[3.6.3 Αιμορραγία κιρσών οισοφάγου - στομάχου 42](#_Toc90049541)

[3.6.4 Μείωση της συχνότητας υποτροπών 44](#_Toc90049542)

[3.6.5 Πρόληψη της αιμορραγίας από κιρσούς 45](#_Toc90049543)

[3.7 Κιρρωτικός ασκίτης 45](#_Toc90049544)

[3.7.1 Κλινική εικόνα του κιρρωτικού ασκίτη 45](#_Toc90049545)

[3.7.2 Διάγνωση του ασκίτη 46](#_Toc90049546)

[3.7.3 Μηχανισμός δημιουργίας του κιρρωτικού ασκίτη 47](#_Toc90049547)

[3.7.4 Θεραπεία του κιρρωτικού ασκίτη 49](#_Toc90049548)

[3.7.4.1 Θεραπευτικά μέσα 49](#_Toc90049549)

[3.7.5 Ανθεκτικός ασκίτης 49](#_Toc90049550)

[3.7.6 Ηπατικός υδροθώραξ 50](#_Toc90049551)

[3.7.7 Λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια (Ηπατονεφρικό σύνδρομο) 50](#_Toc90049552)

[3.7.7.1 Ορισμός 50](#_Toc90049553)

[3.7.7.2 Παθογένεια 50](#_Toc90049554)

[3.7.7.3 Αντιμετώπιση 51](#_Toc90049555)

[3.7.8 Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα 51](#_Toc90049556)

[4.8 Ηπατική εγκεφαλοπάθεια 53](#_Toc90049557)

[3.7.8.1 Παθογένεια 53](#_Toc90049558)

[3.7.8.2 Κλινική εικόνα 53](#_Toc90049559)

[3.7.8.3 Θεραπεία της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας 55](#_Toc90049560)

# Οξεία ιογενής ηπατίτιδα

* Είναι μία συστηματική λοίμωξη που προσβάλει κατεξοχήν το ήπαρ.
* Οφείλεται σε έναν από τους εξής 5 ιούς: Α, Β, C, D, E.
* Όλοι οι αναφερθέντες ηπατοτρόποι ιοί είναι RNA ιοί εκτός από τον ιό της ηπατίτιδας Β, ο οποίος είναι DNA ιός.
* Η κλινική εικόνα της νόσου που προκαλούν οι ηπατοτρόποι αυτοί ιοί είναι παρόμοια για όλους. Διαφορά υπάρχει ως προς την βαρύτητα της νόσου αλλά κυρίως ως προς την πιθανότητα μετάπτωσης σε χρόνια, δεδομένου ότι μόνον οι ιοί B, C, D (Ε;) δυνατόν να προκαλέσουν χρόνια ηπατίτιδα με πιθανή εξέλιξη σε κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.

## Ιολογικά στοιχεία

1. **Ιός της ηπατίτιδας Α.**

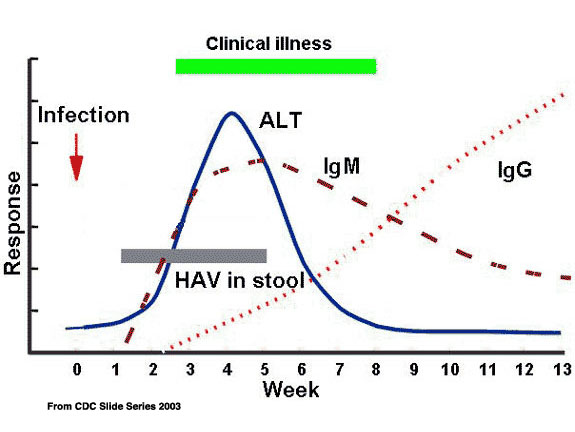
RNA ιός δυνάμενος να καλλιεργηθεί.

Ο χρόνος επώασης της νόσου είναι 4 εβδομάδες (15-45 ημέρες).

Ο ιός πολλαπλασιάζεται μόνον στο ήπαρ αλλά 2-3 εβδομάδες μετά την μόλυνση ο ιός ανευρίσκεται επίσης στην χολή, τα κόπρανα και το αίμα. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις του ιού ανευρίσκονται πριν από την κλινική εμφάνιση της νόσου.

Μετά την εμφάνιση του ίκτερου η ιαιμία και η αποβολή του ιού στα κόπρανα και επομένως η μολυσματικότητα του ασθενούς μειώνονται ταχέως.

Αντισώματα έναντι του ιού εμφανίζονται κατά την οξεία φάση της νόσου ενόσω ο ιός εξακολουθεί να αποβάλλεται στα κόπρανα.



Αρχικά τα αντισώματα είναι κατ’ εξοχήν IgM. Η ανεύρεση IgM αντισωμάτων χρησιμεύει για την διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας Α, δεδομένου ότι ανευρίσκονται για λίγους μήνες από την έναρξη της νόσου (το περισσότερο 6-12).

Η ανίχνευση IgG αντισωμάτων αρχίζει ήδη κατά την οξεία φάση της νόσου, αλλά αυτά παραμένουν και μετά την οξεία νόσο εφ' όρου ζωής, είναι δε εξουδετερωτικά αντισώματα, τα οποία προφυλάσσουν τον ασθενή από νέα νόσηση.

**2) Ιός της ηπατίτιδος Β.** DNA ιός ο οποίος αποτελεί τον τύπο 1 της οικογενείας hepadnaviridae.

(Οι πρωτεΐνες του ιού κωδικοποιούνται από 4 αλληλοεπικαλυπτόμενα γονίδια τα S, C, P, X, ο δε πολλαπλασιασμός του βασίζεται σε ανάστροφη μεταγραφή από ενδιάμεσο RNA.

Το γονίδιο S κωδικοποιεί την πρωτεΐνη του περιβλήματος HBsAg.

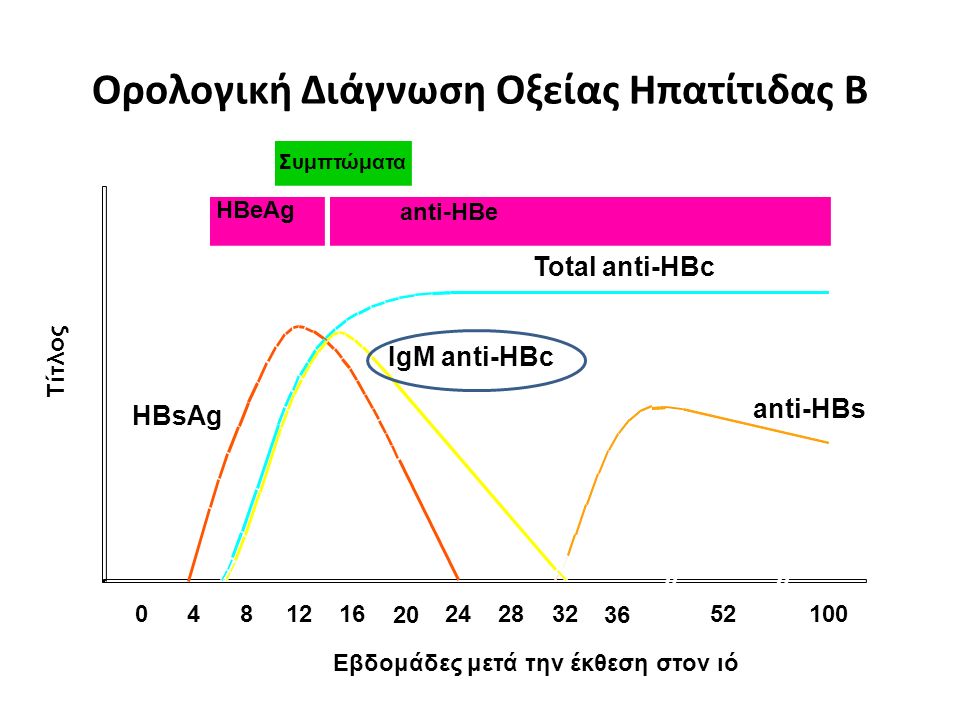
PreS1 και PreS2 γονίδια ευρισκόμενα κατά συνέχεια του S κωδικοποιούν αντίστοιχες πρωτεΐνες επιφανείας, που παράγονται μαζί με την S και αποτελούν τις μεγάλες πρωτεΐνες επιφανείας.

Το γονίδιο C κωδικοποιεί τις πρωτεΐνες του πυρηνοκαψιδίου. Στην επιφάνεια του πυρηνοκαψιδίου υπάρχει το πυρηνικό αντιγόνο ( HBcAg ), το οποίο δεν κυκλοφορεί αυτοτελές στον ορό αλλά παραμένει στο ηπατοκύτταρο, όπου ανιχνεύεται με ανοσοϊστοχημική χρώση και όπου χρησιμοποιείται για τον σχηματισμό του πυρηνοκαψιδίου. Η μετάφραση του γονιδίου C μπορεί να αρχίσει είτε από την περιοχή core είτε από την περιοχή precore, οπότε παράγεται το αντιγόνο e ( HBeAg ), το οποίο φέρεται στην κυκλοφορία και αποτελεί δείκτη πολλαπλασιασμού του ιού και μολυσματικότητας.

Το γονίδιο P κωδικοποιεί την DNA πολυμεράση.

Το γονίδιο X κωδικοποιεί μία μικρή πρωτεΐνη η οποία ευοδώνει τον αναδιπλασιασμό του ιού ( HBxAg) και δια τούτο η έκφρασή της έχει συσχετισθεί με βαριά χρόνια ηπατίτιδα και με μετάπτωση σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Δεν υπάρχει σε χρήση μέθοδος ανίχνευσης αυτής.)

Ο χρόνος επώασης της νόσου είναι λίγες εβδομάδες έως 6 μήνες.



Μετά την μόλυνση από τον ιό της ηπατίτιδας Β ο πρώτος ανιχνευόμενος ιολογικός δείκτης είναι το HBsAg, το οποίον ανιχνεύεται από 1 έως 12 εβδομάδες μετά την έκθεση στον ιό και κατά μέσον όρο 4 εβδομάδες (1-7) πριν από την κλινική εκδήλωση της ηπατίτιδας. Το αντιγόνο S παραμένει συνήθως ανιχνεύσιμο καθ' όλη την διάρκεια της κλινικής ηπατίτιδας μέχρι μερικές εβδομάδες μετά την λύση της, δηλαδή συνολικά το πολύ 20 εβδομάδες (συνήθως 1-6) **στις αυτοπεριοριζόμενες μορφές**. Παραμονή θετικού του HBsAg για περισσότερο από 6 μήνες χαρακτηρίζει μετάπτωση της νόσου σε χρονιότητα. Η εξαφάνιση του HBsAg ακολουθείται από εμφάνιση του αντισώματος anti-HBs, το οποίο είναι προστατευτικό αντίσωμα.

(Συνύπαρξη HBsAg και antiHBs δυνατόν να ανευρεθεί στην φάση της ορομετατροπής. Επίσης ανευρίσκεται σε 10-20% των ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα ( antiHBs σε χαμηλούς τίτλους) οπότε το αντίσωμα δεν έχει κλινική σημασία.)

Το αντίσωμα antiHBc εμφανίζεται στον ορό 1-2 εβδομάδες μετά το HBsAg και παραμένει ανιχνεύσιμο επί έτη ,συνήθως εφ' όρου ζωής ανεξάρτητα από την εξέλιξη της νόσου και επί μακρότερον από τα αντισώματα antiHBs. Κατά την φάση της οξείας ηπατίτιδας υπάρχουν κατ' εξοχήν IgM antiHBc, ενώ μετά το πρώτο εξάμηνο υπάρχουν αντιHBc IgG. Τα IgM αντισώματα εξαφανίζονται ταχέως μετά την εξαφάνιση του HBsAg σε αυτοπεριοριζόμενη νόσο, (Είναι δυνατόν να εμφανισθούν σε χαμηλότερο τίτλο σε εξάρσεις χρόνιας ηπατίτιδας.)

Ο άλλος άμεσα ευρισκόμενος ορολογικός δείκτης σε οξεία ηπατίτιδα είναι το ΗΒeAg, το οποίον εμφανίζεται ολίγον μετά η σύγχρονα με το HBsAg και συμπίπτει χρονικά με υψηλά επίπεδα αναδιπλασιασμού του ιού. Σε αυτοπεριοριζόμενη νόσο το HBeAg δεν ανιχνεύεται πλέον στον ορό σε μικρό διάστημα αφότου οι τρανσαμινάσες φθάσουν την υψηλότερη τιμή. Παραμονή του HBeAg πέραν των τριών μηνών είναι ενδεικτική μετάπτωσης σε χρονιότητα. Κατά την χρόνια λοίμωξη από HBV το HBeAg ανιχνεύεται στις 2 πρώτες φάσεις (ανοσοανοχής και αναδιπλασιασμού βλ. χρόνια ηπατίτιδα).

Το HBV DNA ανιχνεύεται στο αίμα των ασθενών με οξεία ηπατίτιδα Β λίγο μετά την εμφάνιση του HBsAg , αυξάνει σε τίτλο κατά το τέλος της περιόδου επώασης της νόσου και ο τίτλος μειούται ταχέως μετά την έναρξη της νόσου, **εφ' όσον αυτή είναι αυτοπεριοριζόμενη.**

(Σήμερα αναγνωρίζονται 8 γονότυποι του ιού HBV (A-G) με διαφορετική γεωγραφική κατανομή. Ο γονότυπος φαίνεται ότι παίζει ρόλο στην πορεία της νόσου, στην ανταπόκριση στην θεραπεία και στην πιθανότητα εμφάνισης προπυρηνικής μετάλλαξης (βλ. παρακάτω).

Ο ιός της ηπατίτιδας Β υφίσταται μεταλλάξεις με συνέπεια αλλαγές στις παραγόμενες πρωτεΐνες.

Η σημαντικότερη μετάλλαξη αφορά την precore (προπυρηνική ) περιοχή του γονιδίου C και έχει σαν συνέπεια αδυναμία παραγωγής του HBeAg. Λόγω αυτής της μετάλλαξης υπάρχουν ασθενείς με **ενεργό** χρόνια ηπατική νόσο στους οποίους ανευρίσκεται στον ορό το HBV DNA αλλά όχι το HBeAg. Oι ασθενείς αυτοί απαντώνται κατ' εξοχήν στην περιοχή της Μεσογείου και συνήθως έχουν βαριά χρόνια ηπατίτιδα, ταχέως εξελισσόμενη σε κίρρωση και με κακή ανταπόκριση στην αντιική θεραπεία.

(Η εμφάνιση της προπυρηνικής μετάλλαξης γίνεται πιο συχνή με την πάροδο των ετών σε όλον τον κόσμο. Αυτή προκύπτει κατά την διάρκεια της χρόνιας νόσου σαν αποτέλεσμα ανοσολογικής πίεσης. Η προπυρηνική μετάλλαξη συμβαίνει σε ορισμένους γονότυπους του ιού, δεν είναι δυνατή στον γονότυπο Α. Στην γεωγραφική κατανομή των γονοτύπων οφείλεται και η γεωγραφική διαφορά συχνότητας εμφάνισης της μετάλλαξης.

Οξεία ηπατίτιδα από μεταλλαγμένο ιό, (η οποία είναι ιδιαίτερα σπάνια), πιθανώς είναι συχνότερα αίτιο κεραυνοβόλου ηπατίτιδας από την ηπατίτιδα που προκαλείται από τα φυσικά στελέχη. Από την άλλη μεριά η οξεία ηπατίτιδα από μεταλλαγμένο ιό σχεδόν ποτέ δεν μεταπίπτει σε χρόνια.)

(Ο ιός HΒV ανευρίσκεται και σε εξωηπατικές θέσεις (λεμφαδένες, μυελός των οστών, σπλήν, πάγκρεας, λεμφοκύτταρα στην κυκλοφορία). Η ύπαρξη του ιού στις θέσεις αυτές δεν έχει κλινική σημασία αλλά θεωρείται ότι ευθύνεται για τις υποτροπές μετά την μεταμόσχευση ήπατος.)

**3) Ο ιός της ηπατίτιδας D** είναι ένας ατελής ιός, ο οποίος χρειάζεται την συνδρομή του ιού Β για τον αναδιπλασιασμό και την κλινική του έκφραση. Για να σχηματισθούν πλήρεις HDV ιοί πρέπει να συνυπάρχει ο HBV και το περίβλημα του D σχηματίζεται από HBsAg. Η λοίμωξη από HDV μπορεί να γίνει σαν σύγχρονος λοίμωξη με τον HBV ή σαν επιλοίμωξη ασθενών χρονίων φορέων του HBV. Η διάρκεια της HDV λοίμωξης εξαρτάται αποκλειστικά από την διάρκεια της HBV λοίμωξης και επομένως η πιθανότητα χρονιότητας είναι μικρή σε σύγχρονο λοίμωξη (περίπου 5% γιατί η οξεία HBV είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενη) και πολύ μεγάλη σε επιλοίμωξη επί χρόνιας HBV (70-95%).

(Κατά την οξεία HDV λοίμωξη ανιχνεύονται αντισώματα IgM antiHDV και αργότερα IgG antiHDV . Όταν η νόσος χρονίσει παραμένουν τα IgM αντισώματα και ο τίτλος τους δείχνει τον βαθμό αναδιπλασιασμού του ιού . Η ανεύρεση μόνον IgG antiHDV δεν δίχνει χρόνια λοίμωξη γιατί παραμένουν και σε παρελθούσα λοίμωξη. Eφ’ όσον υπάρχει χρόνια λοίμωξη και αναδιπλασιασμός του ιού, HDV RNA ανιχνεύεται στον ορό και το ήπαρ.)

**4) Ο ιός της ηπατίδας C** είναι RNA ιός της οικογενείας flaviviridae.

( To γονιδίωμα του ιού κωδικοποιεί την πυρηνική πρωτεΐνη, δύο γλυκοπρωτείνες του περιβλήματος και 5 μη δομικές πρωτεΐνες. Η θέση κωδικοποίησης των πρωτεϊνών του περιβλήματος είναι αυτή που κατ' εξοχήν υφίσταται μεταλλάξεις, οι οποίες είναι ιδιαίτερα συχνές για αυτόν τον ιό. Λόγω του ότι στον πολλαπλασιασμό του ιού δεν παρεμβάλλεται DNA, ο ιός δεν ενσωματώνεται στο γονιδίωμα του ξενιστού.)

Ο ιός κυκλοφορεί σε χαμηλούς τίτλους και δια τούτο δεν δύναται να ανιχνευθεί παρά μόνο με μέθοδο PCR. Υπάρχουν 6 τουλάχιστον γονότυποι του ιού και μεγάλος αριθμός (πάνω από 90) υποτύπων αυτών. Τέλος τα λεγόμενα "σχεδόν είδη" αποτελούν προϊόντα μεταλλάξεων που ευρίσκονται συγχρόνως στον ίδιο ασθενή. Σήμερα θεωρείται βέβαιο ότι ο γονότυπος του ιού παίζει καθοριστικό ρόλο στα αποτελέσματα της θεραπείας, αλλά δεν είναι βέβαιο αν παίζει σημαντικό ρόλο στην βαρύτητα και την ταχύτητα εξέλιξης της νόσου.

Αντισώματα antiHCV εμφανίζονται 2 - 11 εβδομάδες μετά την επαφή με τον ιό, συχνά (30%) μετά την κλινική και βιοχημική εμφάνιση της νόσου. Τα αντισώματα αυτά έχουν μικρού βαθμού και εξαιρετικά μικρής διάρκειας εξουδετερωτικές ιδιότητες και δια τούτο ανοσία για την ηπατίτιδα C δεν υπάρχει ακόμα και για το μικρό ποσοστό ασθενών, που θεωρούνται ιαθέντες δεδομένου ότι έχουν αρνητική ιοφορία και φυσιολογικές τρανσαμινάσες. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο στις συχνές μεταλλάξεις του HCV.

Ο HCV ανιχνεύεται με PCR λίγες μέρες μετά την μόλυνση (1-2 εβδομάδες) και παραμένει ανιχνεύσιμος καθ' όλη την διάρκεια της νόσου παρ' ότι ο τίτλος δυνατόν να αυξομειώνεται. (Ο ιός ανευρίσκεται και στα λεμφοκύτταρα των ασθενών.)

**5) Ο ιός της ηπατίτιδας E.** Είναι ένας RNA ιός με παρόμοια επιδημιολογικά χαρακτηριστικά με τον ιό της ηπατίτιδας Α.

(Υπάρχουν 4 γονότυποι του ιού εκ των οποίων οι 1 και 2 αποτελούν ιούς των ανθρώπων και προκαλούν τις επιδημίες ενώ οι 3 και 4 είναι συνήθως αίτιο ζωονόσου κυρίως των χοίρων και προκαλούν σποραδικά κρούσματα στον άνθρωπο. Ο γονότυπος 3 αποτελεί το σχεδόν αποκλειστικό αίτιο των σποραδικών κρουσμάτων στον Δυτικό κόσμο).

Ορολογικός έλεγχος για τον ιό Ε δεν υπάρχει σε ευρεία χρήση στην κλινική πράξη. Σε εξειδικευμένα εργαστήρια γίνεται ανίχνευση αντισωμάτων IgM και IgG (ELISA, Western blot). (Η εξέταση έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα σε επιδημίες αλλά όχι σε μεμονωμένα κρούσματα) Ο ιός HEV ανιχνεύεται με (real-time)PCR στον ορό και τα κόπρανα και αυτή είναι η ακριβέστερη διαγνωστική μέθοδος. (Συνήθως η διάρκεια ιοφορίας και αποβολής ιού στα κόπρανα είναι βραχεία)

## Παθογενετικός μηχανισμός

Υπό κανονικές συνθήκες κανένας από τους ηπατοτρόπους ιούς δεν θεωρείται κυτταροπαθογόνος. Η κλινική εικόνα και η έκβαση της νόσου εξαρτώνται από την ανοσολογική ανταπόκριση του ξενιστή στην λοίμωξη. Οι κατωτέρω αναφερόμενοι μηχανισμοί αφορούν κατ' εξοχήν την ηπατίτιδα Β, στην οποία κυρίως έχουν μελετηθεί, αλλά φαίνεται ότι παρόμοια είναι τα συμβαίνοντα στις λοιπές ιογενείς ηπατίτιδες.

Κυττολυτικά Τ λεμφοκύτταρα (CTL και NK) ευαισθητοποιημένα έναντι αντιγόνων του ιού και του ξενιστού, τα οποία ευρίσκονται επί της επιφανείας του ηπατοκυττάρου, προκαλούν την συνοδεύουσα την νόσο ηπατική βλάβη αλλά και καθορίζουν την δυνατότητα κάθαρσης του ιού από τον οργανισμό.

Παράγοντες που σχετίζονται με τον ιό αλλά και με τον ξενιστή καθορίζουν την έκβαση της νόσου χωρίς να είναι γνωστό το μέγεθος του ρόλου του καθενός . (Αναφέρθηκε ήδη η διαφορετική πορεία της νόσου σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί από προπυρηνικά μεταλλαγμένο ιό.)

Ο ρόλος της ανοσολογικής ανταπόκρισης του ξενιστού στην έκβαση της νόσου μπορεί να φανεί από την γνώση ότι άτομα με ανεπάρκεια της κυτταρικής ανοσίας συνήθως αδυνατούν να κάνουν κάθαρση του ιού.

Σπάνια επιτυγχάνεται κάθαρση του ιού και σε άτομα που μολύνθηκαν περιγεννητικά. Τούτο πιθανολογείται ότι οφείλεται στο ότι κατά την ενδομήτριο ζωή το μικρομοριακό HBeAg περνά τον πλακούντα και προκαλεί ανοσολογική ανοχή στο νεογνό με συνέπεια αδυναμία κάθαρσης του ιού.

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω, άτομα, τα οποία μετά την μόλυνση έχουν έντονη κινητοποίηση CTL (κυτταροτοξικών Τ λεμφοκυττάρων) εμφανίζουν κλινικά έκδηλη νόσο και στην συνέχεια στο μεγαλύτερο ποσοστό τους κάνουν κάθαρση του ιού. Το αντίθετο συμβαίνει σε ασθενείς που νοσούν υποκλινικά, από την ομάδα των οποίων προέρχεται ο μεγαλύτερος αριθμός των ατόμων με χρόνια ηπατίτιδα.

Επιπλέον η παραγωγή IFNα κατά την πρώιμη φάση της HBV λοίμωξης πιστεύεται ότι είναι σημαντική για την κάθαρση από τον ιό .

(Στην παθογένεια των εξωηπατικών εκδηλώσεων των ηπατοτρόπων ιών έχει ενοχοποιηθεί ο σχηματισμός ανοσοσυμπλεγμάτων, που περιέχουν αντιγόνα του ιού, ανοσοσφαιρίνες και συμπλήρωμα.

Τέτοιες εκδηλώσεις από τον HBV ιό θεωρούνται τα συμπτώματα τύπου ορονοσίας στο πρόδρομο στάδιο της νόσου, η οζώδης πολυαρτηρίτιδα και η σπειραματονεφρίτιδα. Παρόμοιος μηχανισμός δημιουργεί το σύνδρομο της κρυοσφαιριναιμίας μεικτού τύπου, η οποία συσχετίζεται με χρόνια ηπατίτιδα C .)

## Επιδημιολογία

Παρ' ότι συνηθίζεται οι ηπατίτιδες να διακρίνονται στις εντερικά (Α και Ε) και παρεντερικά (Β,C,D) μεταδιδόμενες, τα όρια δεν πρέπει να θεωρούνται απολύτως σαφή.

### Ηπατίτιδα Α

Ο ιός αυτός μεταδίδεται σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα δια της στοματοεντερικής οδού. Η μετάδοση γίνεται τόσο από άτομο σε άτομο ευνοούμενη από συνθήκες κακής υγιεινής και συνωστισμού αλλά και με μολυσμένο νερό ή τροφές.

(Σπάνια η ηπατίτιδα Α μπορεί να μεταδοθεί δια της παρεντερικής οδού ιδίως σε αιμοφιλικούς που παίρνουν παράγοντες πήξης, που προέρχονται από πολλά άτομα.)

Η ανεύρεση αντισωμάτων antiHAV IgG αποτελεί δείκτη παρελθούσας λοίμωξης. Η πιθανότητα ανεύρεσής τους αυξάνει ανάλογα με την ηλικία και αντιστρόφως ανάλογα προς το κοινωνικό-οικονομικό επίπεδο.

### Ηπατίτιδα Β

Η ηπατίτιδα Β μεταδίδεται παρεντερικά με τους εξής τρόπους:

* + μετάγγιση αίματος ή παραγώγων αυτού
  + χρήση ΕΦ ναρκωτικών
  + επαφή με πάσχοντα (επαφή με πληγές, αίμα, μολυσμένα αιχμηρά αντικείμενα,οδοντόβουρτσες, ξυριστικές μηχανές)
  + σεξουαλική επαφή
  + περιγεννητική μετάδοση

Ο κατ' εξοχήν τρόπος μετάδοσης της ηπατίτιδας Β στο παρελθόν ήταν η μετάγγιση μολυσμένου αίματος. Αφότου εφαρμόστηκε έλεγχος του μεταγγιζόμενου αίματος με μοριακές τεχνικές ο τρόπος αυτός μετάδοσης έχει σημαντικά μειωθεί.

(Η συχνότητα μετάδοσης Ηπατίτιδας Β από μετάγγιση αίματος υπολογίζεται αδρά σε 1 μόλυνση/106  αιμοδοσίες ανάλογα με την ενδημικότητα της ηπατίτιδας Β στην περιοχή, για δε την Ελλάδα υπολογίζεται σε 7.5/106). Παρά ταύτα η ηπατίτιδα Β εξακολουθεί να είναι η συχνότερα μεταδιδόμενη με μετάγγιση ιογενής νόσος. Ο ιός Β ευρίσκεται σχεδόν σε όλα τα υγρά του σώματος, παρότι μόνο ο ορός, ο σίελος και το σπέρμα αποδεδειγμένα μεταδίδουν την νόσο. Εις το σπέρμα και το σάλιο ο ιός ευρίσκεται σε ποσότητα 1000-10000 φορές μικρότερη από αυτή στον ορό.)

Ο ιός επιζεί σε μολυσμένες επιφάνειες ≥7 ημέρες και τούτο συνεπάγεται δυνατότητα έμμεσης μετάδοσης.

Δύο άλλοι μείζονες τρόποι μετάδοσης της ηπατίτιδας Β είναι η σεξουαλική επαφή και η περιγεννητική μετάδοση. Ο ακριβής τρόπος περιγεννητικής μετάδοσης δεν είναι γνωστός αλλά πιστεύεται ότι ο μεγαλύτερος αριθμός μολύνσεων γίνεται κατά τον τοκετό. Η συχνότητα περιγεννητικής μετάδοσης εξαρτάται από την ύπαρξη του ΗBeAg, και φθάνει το 90% σε HBeAg οροθετικές μητέρες, ενώ είναι 10-15% αν η μητέρα είναι θετική για HBsAg αλλά έχει αντισώματα antiΗΒe. Ο θηλασμός δεν αυξάνει την πιθανότητα μετάδοσης της νόσου εφόσον γίνει η επιβαλλόμενη παθητική και ενεργητική ανοσοποίηση του νεογνού. (Πιθανώς έχει σημασία, όπως συμβαίνει και στην HIV λοίμωξη, ο θηλασμός να είναι **αποκλειστικός** τρόπος σίτισης του βρέφους. Η αποκλειστική χορήγηση μητρικού γάλακτος θεωρείται ότι προφυλάσσει από την μετάδοση μειώνοντας την διαπερατότητα του εντέρου του βρέφους στον ιό)

Η συχνότητα ανεύρεσης φορέων HBsAg ποικίλει και είναι 0,1-0,5% στην Βόρειο Αμερική, 5-20% στην Άπω Ανατολή και την υπό την Σαχάρα Αφρική και περί το 5% στην Ελλάδα. (Υψηλή συχνότητα μόλυνσης ανευρίσκεται κυρίως σε:

- συζύγους πασχόντων από οξεία ηπατίτιδα,

- ομοφυλοφίλους και γενικά ελευθερίων ηθών άτομα,

- αιμοφιλικούς,

- άτομα εργαζόμενα σε επαφή με αίμα και προϊόντα του,

- χρήστες ΕΦ ναρκωτικών,

- αιμοκαθαιρόμενους

- άτομα με διάφορα χρόνια νοσήματα και τροφίμους ασύλων.)

(Η μόλυνση από την ηπατίτιδα Β στην Ασία και την Αφρική γίνεται κυρίως σε νεογνά και μικρά παιδιά με κύρια οδό μετάδοσης την μητέρα και εξαιρετικά υψηλό ποσοστό χρονιότητας, ενώ στον Δυτικό κόσμο γίνεται σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες και σχετίζεται με την σεξουαλική δραστηριότητα.)

### Ηπατίτιδα D

Η ηπατίτιδα D παρουσιάζει παγκόσμια εξάπλωση. Από τους 350Χ106 χρόνιους φορείς HBV παγκοσμίως πάνω από 15Χ106 έχουν ορολογική εικόνα έκθεσης στον HDV.

(Η HDV λοίμωξη είναι ενδημική στην κεντρική Αφρική, το κέρας της Αφρικής,

την λεκάνη του Αμαζονίου,

την Ανατολική και Μεσογειακή Ευρώπη,

την Μέση Ανατολή, και τμήματα της Ασίας

στους ασθενείς που έχουν ηπατίτιδα Β. Η συχνότητα σε ομάδες πληθυσμού ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου μπορεί να φθάσει το 20-50% (χρήστες ναρκωτικών και αιμοφιλικοί με ηπατίτιδα Β) .

Στην Βόρειο Αμερική και την Δυτική Ευρώπη η λοίμωξη αφορά άτομα με ηπατίτιδα Β εκτεθειμένα σε προϊόντα του αίματος όπως αιμοφιλικούς και χρήστες ΕΦ ναρκωτικών. Η συχνότητά της σε αιμοδότες HBsAg θετικούς είναι περί το 3.8%. Η σεξουαλική μετάδοση είναι σπάνια ενώ αντίθετα είναι σημαντικός τρόπος μετάδοσης στις ενδημικές περιοχές. Η περιγεννητική μετάδοση είναι σπανιότατη.

Η συχνότητα της νόσου φαίνεται μειούμενη λόγω του εμβολιασμού για την ηπατίτιδα Β και της βελτίωσης των υγειονομικών συνθηκών.)

### Ηπατίτιδα C

Η ηπατίτιδα C μεταδίδεται παρεντερικά με τρόπους που αδρά είναι ίδιοι με την ηπατίτιδα Β. Κύρια διαφορά είναι η χαμηλότερη μεταδοτικότητα της ηπατίτιδας C λόγω των χαμηλών επιπέδων ιοφορίας.

H ηπατίτιδα C αποτελούσε το κύριο αίτιο ηπατίτιδας μετά από μετάγγιση, μέχρι να γίνει γνωστή και να αρχίσει έλεγχος του μεταγγιζόμενου αίματος για antiHCV αντισώματα. Σήμερα με τον έλεγχο του αίματος με μοριακές τεχνικές (ΝΑΤ) η πιθανότητα μόλυνσης από μετάγγιση αίματος είναι ασήμαντη και υπολογίζεται σε <1/1.000.000 μεταγγίσεις.

Αυξημένη συχνότητα μόλυνσης από HCV αναφέρεται σε μονάδες αιμοκάθαρσης και σε άτομα επαγγελματικά εκτεθειμένα στα προϊόντα του αίματος .

Τα **κύρια εκτεθειμένα** όμως σήμερα άτομα είναι όσοι κάνουν ΕΦ χρήση ναρκωτικών.

(Οροθετικά για ηπατίτιδα C είναι ποσοστό >90%:

- των πασχόντων από μετά από μετάγγιση ηπατίτιδα (μετάγγιση προ του 1992 οπότε άρχισε ο έλεγχος του μεταγγιζόμενου αίματος) ,

- των αιμοφιλικών που μεταγγίζονται συχνά για 10 έτη (αρχίζοντας πριν από το 1992) και

- των χρηστών ΕΦ ναρκωτικών για περισσότερα από 10 χρόνια. )

Στον γενικό πληθυσμό η συχνότητα αντισωμάτων ποικίλει ανάλογα με την χώρα αλλά στον δυτικό κόσμο είναι περίπου 1,5% ( 0,5% στους εθελοντές αιμοδότες). Ο υψηλότερος επιπολασμός HCV ευρίσκεται σε άτομα ηλικίας 40-59 ετών.

Η ηπατίτιδα C μεταδίδεται και με την σεξουαλική επαφή. Και με αυτή την οδό η μεταδοτικότητα είναι μικρότερη από την ηπατίτιδα Β.

(Η πιθανότητα μετάδοσης στον σεξουαλικό σύντροφο εξαρτάται από το ιϊκό φορτίο του ασθενούς, την συνύπαρξη HIV οροθετικότητας και την διάρκεια της σχέσης. Η πιθανότητα οροθετικότητας σε άτομα με μακροχρόνια μονογαμική σχέση με HCV θετικό σύντροφο είναι 2-3%. Είναι πιο πιθανό να μεταδοθεί η ηπατίτιδα C από άνδρα πάσχοντα στην σύντροφό του. Άτομα ιδιαίτερα ενεργά σεξουαλικά και με πολλούς συντρόφους είναι οροθετικά για HCV σε ποσοστό 4-6%.)

Η μετάδοση από την μητέρα στο παιδί εξαρτάται επίσης από το ιϊκό φορτίο και την συνύπαρξη του HIV. Η πιθανότητα μετάδοσης στο νεογνό είναι περί το 5% αλλά είναι πολύ χαμηλή αν η μητέρα δεν έχει ιοφορία. Φαίνεται ότι δεν παίζει ρόλο το αν ο τοκετός θα γίνει με καισαρική τομή. Ο θηλασμός δεν αυξάνει την πιθανότητα μετάδοσης του HCV από την μητέρα.

Χαμηλή είναι και η πιθανότητα μετάδοσης με τρύπημα από μολυσμένη βελόνα (0.4-5%).

### Ηπατίτιδα Ε

Μεταδίδεται όπως και η ηπατίτιδα Α δια της στοματοεντερικής οδού.

Ανευρίσκεται κυρίως στην Ινδία, νοτιοανατολική και κεντρική Ασία, Αφρική και κεντρική Αμερική. Συνήθως προκαλεί επιδημίες από μόλυνση του νερού οι οποίες διαρκούν περί τα 1-2 χρόνια. Προσβάλει κυρίως νέους ενήλικες (15-40 ετών) οι οποίοι στις χώρες που παρατηρείται η ηπατίτιδα Ε είναι ήδη άνοσοι για την ηπατίτιδα Α. Αντίθετα προς την ηπατίτιδα Α είναι σπάνια η μετάδοση από άτομο σε άτομο.

Η ύπαρξη σποραδικών κρουσμάτων ηπατίτιδας Ε εκτός των ενδημικών περιοχών δεν αμφισβητείται πλέον. (Η συχνότητα ανεύρεσης θετικών αντι-HEV αντισωμάτων στον δυτικό κόσμο είναι πολύ υψηλότερη από την αναμενόμενη από τα κρούσματα κλινικά έκδηλης νόσου. Η πιθανότητα οροθετικότητας είναι ανάλογη με την ηλικία. Άλλοι παράγοντες είναι η ύπαρξη κατοικίδιου ζώου, η ενασχόληση με τους χοίρους και η κατανάλωση ηπατος ζώου

Μεταδίδεται από την νοσούσα μητέρα στο έμβρυο με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα του εμβρύου. )

## Κλινική εικόνα. Συμπτώματα και σημεία.

Ο χρόνος επώασης της οξείας ηπατίτιδας ποικίλει ανάλογα με το αίτιο αυτής.

1. 15-45 ημέρες (μέσος 4 εβδομάδες)
2. 30-180 ημέρες ( μέσος 4-12 εβδομάδες)
3. 15-160 ημέρες (μέσος 7 εβδομάδες)
4. 30-180 ημέρες (μέσος 4-12 εβδομάδες)
5. 14-60 ημέρες (μέσος 5-6 εβδομάδες)

Τα πρόδρομα συμπτώματα είναι συστηματικές ενοχλήσεις όπως κόπωση, ανορεξία, ναυτία, εμετός συνοδευόμενες συχνά από διαταραχές της γεύσης και όσφρησης. (Άλλα συμπτώματα είναι αρθραλγίες, μυαλγίες, κεφαλαλγία, φωτοφοβία, φαρυγγίτιδα, βήχας. )

Τα συμπτώματα αυτά προηγούνται του ίκτερου κατά 1-2 εβδομάδες.

Πυρετός υπάρχει στο πρόδρομο στάδιο κυρίως στις ηπατίτιδες Α και Ε και συνήθως δεν ξεπερνάει τους 39ο C.

Της κλινικής εκδήλωσης του ικτέρου στην ηπατίτιδα Β δυνατόν να προηγούνται συμπτώματα ορονοσίας. Τα συμπτώματα αυτά είναι πυρετός, αρθραλγίες ή αρθρίτιδα και κιλιδοβλατιδώδες εξάνθημα. Οφείλονται σε δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων με το αντιγόνο επιφανείας.

Υπέρχρωση ούρων και αποχρωματισμός κοπράνων παρατηρούνται 1-5 ημέρες πριν από την κλινική εκδήλωση του ίκτερου.

Όταν εμφανισθεί ο ίκτερος συνήθως βελτιώνονται τα γενικά συμπτώματα.

Το ήπαρ κατά την ικτερική φάση ανευρίσκεται ήπια διογκωμένο και ελαφρά ευαίσθητο. Σπληνομεγαλία και αυχενική λεμφαδενοπάθεια υπάρχουν στο 10-20% των ασθενών.

Η διάρκεια της νόσου ποικίλει από 2-12 εβδομάδες και είναι συνήθως μεγαλύτερη για τις ηπατίτιδες Β και C.

Οξεία λοίμωξη από Β και D συγχρόνως είναι κλινικά ίδια με οξεία λοίμωξη από Β αλλά είναι μεγαλύτερης βαρύτητας. Άλλοτε μπορεί να εμφανίσει διφασική πορεία με δύο αλλεπάλληλες αυξήσεις των τρανσαμινασών που προκαλούνται μια από κάθε ιό.

Επιλοίμωξη D σε άτομα με χρόνια HBV λοίμωξη προκαλεί νόσηση με κλινική εικόνα είτε οξείας ηπατίτιδας είτε με εικόνα παρόξυνσης χρόνιας ανάλογα με το αν ο φορέας της Β ήταν "ανενεργός" ή έπασχε από χρόνια ηπατίτιδα.

Η οξεία ηπατίτιδα δυνατόν να είναι **ανικτερική** με συχνότητα που ποικίλει ανάλογα με τον ιό που την προκαλεί (συχνότερα ο HCV) και με την ηλικία του ασθενούς (συχνότερα στα παιδιά).

## Εργαστηριακά ευρήματα

H αύξηση των **τρανσαμινασών (> 10πλάσια του φυσιολογικού) χαρακτηρίζει** την νόσο αρχίζει δε ήδη από το πρόδρομο στάδιο αυτής. Οι τρανσαμινάσες έχουν συνήθως την υψηλότερη τιμή όταν γίνει κλινικά εμφανής ο ίκτερος. Η μεγίστη τιμή είναι 400-4000 IU/L ή και υψηλότερη.

Η αύξηση της χολερυθρίνης συνεχίζεται και μετά την έναρξη της πτώσης των τρανσαμινασών. Η υπερχολερυθριναιμία είναι συνήθως μεικτή με ίσο ποσοστό άμεσης και έμμεσης χολερυθρίνης. Τιμές χολερυθρίνης υψηλότερες των 20mg/dL δείχνουν σοβαρή νόσο.

Παροδική ουδετεροπενία και λεμφοπενία εμφανίζονται αρχικά και ακολουθούνται από λεμφοκυττάρωση, με μορφολογικά χαρακτηριστικά των λεμφοκυττάρων τύπου ιώσεως.

**Διαταραχή της συνθετικής λειτουργίας των ηπατοκυττάρων αποτελεί δυσμενές προγνωστικό σημείο.** Αυτή εκδηλώνεται κατά πρώτον με παράταση του χρόνου προθρομβίνης και σε δεύτερο χρόνο με μείωση της τιμής της αλβουμίνης του ορού. Παράταση του χρόνου προθρομβίνης μεγαλύτερη από 3 sec (INR>1.5) αποτελεί σοβαρό προγνωστικό πιθανής επικείμενης κεραυνοβόλου ηπατίτιδας. (Ενδεικτικό επίσης σοβαρής ηπατίτιδας είναι η υπογλυκαιμία η οποία οφείλεται στον συνδυασμό κακής διατροφής και μείωσης των αποθεμάτων γλυκογόνου.)

**Η αιτιολογική διάγνωση της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας βασίζεται στον ορολογικό έλεγχο:**

**Ηπατίτιδα Α**: Θετικά IgM αντιHAV αντισώματα

**Ηπατίτιδα Β**:

Από τους ορολογικούς δείκτες της ηπατίτιδας Β βάσει όσων αναφέρθηκαν παραπάνω χρήσιμος γιά την διάγνωση της οξείας νόσου είναι ο **συνδυασμός** θετικών:

HBsAg, antiHBc IgM, HBeAg, (HBV DNA).

Σπάνια το HBsAg ανευρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα και το HbeAg εμφανίζει πρώιμη ορομετατροπή και δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθεί, οπότε ο πιο χρήσιμος διαγνωστικός δείκτης είναι το antiHBc IgM.

**Ηπατίτιδα C:**

Για την οξεία ηπατίτιδα C η πρώιμη διάγνωση γίνεται με την ανίχνευση του HCV RNA με PCR, γιατί τα αντισώματα αντιHCV δυνατόν να μην έχουν θετικοποιηθεί (30%) κατά τον χρόνο εμφάνισης του ίκτερου. (Η HCV PCR θετικοποιείται 1 έως 2 εβδομάδες από την μόλυνση. Μετά από γνωστή έκθεση ο προτεινόμενος έλεγχος γίνεται σε 4, 12 και 24 εβδομάδες)

Η ανεύρεση των ανωτέρω δεικτών θετικών δείχνει ύπαρξη ηπατίτιδας C χωρίς να φαίνεται ο χρόνος έναρξης της νόσου (οξεία ή χρόνια).

Οξεία νόσος διαγιγνώσκεται από θετικοποίηση των αρχικά αρνητικών αντισωμάτων σε συνδυασμό με θετική HCV-PCR (ή από συνδυασμό θετικών αντισωμάτων και HCV PCR και αποκλεισμό άλλων αιτίων οξείας ηπατίτιδας)

**Ηπατίτιδα D** :

Η διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας D βασίζεται στην ανίχνευση IgM αντιHDV αντισωμάτων σε ασθενή HBsAg θετικό. Επειδή είναι δυνατόν κατά την κλινική εμφάνιση της νόσου να μην είναι ανιχνεύσιμα τα αντισώματα ο καλύτερος διαγνωστικός δείκτης στην πρώτη φάση της οξείας ηπατίτιδας D είναι η ανίχνευση HDV RNA (ή HDAg) στον ορό (όχι διαθέσιμα ευρέως).

Διάκριση της επιλοίμωξης HDV σε προυπάρχουσα HΒV από την σύγχρονο B και D λοίμωξη (B και D συλλοίμωξη) γίνεται με το είδος του antiHBc αντισώματος για τον HΒV. Αν ανιχνεύεται IgG αντιHBc (χρόνια Β) πρόκειται για επιλοίμωξη HDV ενώ αν το αντίσωμα αντιHBc είναι IgM (οξεία Β) πρόκειται μάλλον για σύγχρονο HBV και HDV οξεία λοίμωξη.

**Ηπατίτιδα Ε**

Αντισώματα IgM anti-HEV (και IgG) αναπτύσσονται γρήγορα μετά την μόλυνση και τα IgM έχουν την μέγιστη τιμή κατά την κλινική εκδήλωση της νόσου. Μέθοδοι προσδιορισμού τους δεν είναι ευρέως διαθέσιμοι και υπάρχουν και προβλήματα μεθοδολογίας. Αποτελούν πάντως την μέθοδο εκλογής για την διάγνωση της οξείας ηπατίτιδας Ε (όχι ευρέως διαθέσιμη).

(HEV RNA δυνατόν να ανιχνεύεται στο αίμα και τα κόπρανα παράλληλα με την ορομετατροπή αλλά η μη ανιχνευση του ιού στο αίμα δεν αποκλείει την οξεία ηπατίτιδα Ε. (Reverse transcriptase ή real time polymerase chain reaction PCR) χρησιμοποιείται για τον προσδιορισμό του, η οποία δεν είναι ευρέως διαθέσιμη)

Ο ρόλος της βιοψίας ήπατος στην αιτιολογική διάγνωση και πρόγνωση της οξείας ιογενούς ηπατίτιδας είναι λίαν περιορισμένος, δεδομένου ότι τα κλινικά, βιοχημικά και ορολογικά δεδομένα συνήθως αρκούν για την διάγνωση.

**Η βιοψία θεωρείται ενδεδειγμένη** όταν υπάρχει αμφιβολία ως προς την αιτία της οξείας ηπατίτιδας και κυρίως όταν τίθεται κλινική υποψία ότι η νόσος δεν είναι οξεία ηπατίτιδα αλλά αναζωπύρωση χρόνιας ηπατίτιδας Β ή αυτοάνοσης ηπατίτιδας.

## Πρόγνωση (θνητότητα)

Η θνητότητα της **ηπατίτιδας Α** είναι πολύ χαμηλή (<0,1% επί των **κλινικά εμφανών** περιπτώσεων), αφορά δε σχεδόν κατ' αποκλειστικότητα άτομα μεγαλύτερα των 40 ετών.

Άτομα που παρουσιάζουν οξεία **ηπατίτιδα Β** αναλαμβάνουν πλήρως σε ποσοστό τουλάχιστον 95%, αλλά άτομα ηλικιωμένα ή πάσχοντα από συστηματικά νοσήματα δυνατόν να παρουσιάσουν σοβαρή ή παρατεταμένη νόσο. Αναφέρθηκαν ήδη τα εργαστηριακά ευρήματα που έχουν προγνωστική αξία αλλά δυσμενέστερο προγνωστικό δεδομένο, είναι η εμφάνιση κλινικών σημείων ηπατικής ανεπάρκειας (ασκίτης ή/και εγκεφαλοπάθεια ). Η θνητότητα της ηπατίτιδας Β είναι 0,1% αλλά φθάνει το 1% στα περιστατικά που έχουν ανάγκη νοσηλείας. Και για την ηπατίτιδα Β η πρόγνωση είναι χειρότερη για τα πλέον ηλικιωμένα άτομα.

Η οξεία **ηπατίτιδα C** παρουσιάζεται με ηπιότερη κλινική εικόνα, είναι συχνότερα ανικτερική, είναι δε ελάχιστα τα περιστατικά που πιστεύεται ότι το αίτιο θανάτου ήταν η οξεία ηπατίτιδα C.

Στην Ινδία και την λοιπή Ασία σε επιδημίες **ηπατίτιδας Ε** η θνητότητα είναι 1-2% και φθάνει το 10-20% στις εγκύους κυρίως στο τρίτο τρίμηνο της κύησης.

Σύγχρονη μόλυνση από ιούς **B και D** θεωρείται ότι έχει ίδια πρόγνωση με την οξεία ηπατίτιδα Β. Παρ' όλα αυτά υπάρχουν αναφορές, κυρίως σε χρήστες ΕΦ ναρκωτικών, όπου η θνητότητα είναι περί το 5%. Σε επιμόλυνση D ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β υπάρχει σημαντική θνητότητα που υπολογίζεται μέχρι 20%.

## Επιπλοκές και εξέλιξη

**Η ηπατίτιδα Α** μπορεί να **υποτροπιάσει** λίγες εβδομάδες ή μήνες ( 2-3 συνήθως) μετά την ύφεσή της με εκ νέου αύξηση των τρανσαμινασών ίσως και με ίκτερο. Παρ' ότι η υποτροπή έχει καλή πρόγνωση, έχει σημασία γιατί ο ιός αποβάλλεται εκ νέου στα κόπρανα και επομένως ο ασθενής είναι μολυσματικός. Μία άλλη ασυνήθης εμφάνιση της ηπατίτιδας Α είναι η **χολοστατική** μορφή με παρατεταμένη χολόσταση και κνησμό. Πάντως η ηπατίτιδα Α ποτέ δεν μεταπίπτει σε χρόνια, παρ’ ότι σπάνια δυνατόν να υπάρχουν μικρές αυξήσεις των τρανσαμινασών για ένα έτος.

Κατά το πρόδρομο στάδιο της οξείας ηπατίτιδας Β είναι δυνατόν να παρουσιαστούν συμπτώματα ορονοσίας δηλαδή αρθραλγίες, αρθρίτιδα, εξάνθημα, αγγειοοίδημα και σπάνια αιματουρία και πρωτεϊνουρία (5-10% των ασθενών). Δυνατόν να συνυπάρχει πυρετός ενίοτε υψηλός. Στην φάση αυτή οι ήδη αυξημένες τρανσαμινάσες και το θετικό HBsAg παρά την έλλειψη ικτέρου οδηγούν στην διάγνωση.

## Κεραυνοβόλος (ή οξεία) ηπατική ανεπάρκεια

Είναι σοβαρή επιπλοκή κάθε οξέος ηπατικού νοσήματος.

**Ορισμός:** Είναι η ανάπτυξη οξείας ηπατικής βλάβης με ίκτερο, διαταραχή της συνθετικής λειτουργίας (παράταση του INR≥1.5) και εγκεφαλοπάθεια σε ασθενή που δεν έχει προυπάρχουσα ηπατική νόσο.

(Το χρονικό όριο που τίθεται για να χαρακτηρισθεί οξεία η ηπατική ανεπάρκεια συνήθως αναφέρεται σε διάρκεια νόσου<26 εβδομάδων)

Παρ' ότι είναι σπάνια αποτελεί τον σοβαρότερο κίνδυνο για τους ασθενείς με οξεία ηπατίτιδα οποιασδήποτε αιτιολογίας.

Το κύριο αίτιο μεταξύ των ιογενών ηπατιτίδων είναι η ηπατίτιδα Β, αλλά λοίμωξη και από τον ιό D συνυπάρχει στο 1/3 των κεραυνοβόλων Β.

Η ηπατίτιδα Ε αποτελεί σημαντικό αίτιο για τις χώρες που ενδημεί.

Το ποσοστό των κεραυνοβόλων ηπατιτίδων που οφείλονται στον ιό Α είναι μισό περίπου από αυτό των Β.

Το συχνότερο αίτιο κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας στον Δυτικό κόσμο είναι η φαρμακευτική ηπατίτιδα με συχνότερη αιτία την δηλητηρίαση από παρακεταμόλη. Σπανιότερα αίτια κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας αποτελούν όλα τα οξέα ηπατικά νοσήματα.

(Στην Ευρώπη και την Ασία αναφέρονται περίπου 50 περιστατικά ανά έτος κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας οφειλόμενης σε δηλητηριώδη μανιτάρια.

6 έως 24 ώρες μετά την κατανάλωση των υπεύθυνων μανιταριών εμφανίζονται συμπτώματα, τα οποία ομοιάζουν με συμπτώματα σοβαρής γαστρεντερίτιδας. Η νόσος εξελίσσεται γρήγορα σε ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια.

Η αντιμετώπιση πρέπει να είναι άμεση και συνίσταται σε χορήγηση:

* + Ενεργού άνθρακα για μείωση της απορρόφησης
  + Πενικιλλίνης G και Σιλυμαρίνης ή Συλιμπινίνης για μείωση της πρόσληψης του δηλητηρίου από το ήπαρ
  + Ν-ακετυλοκυστεϊνης για μείωση της τοξικότητας με αντιοξειδωτικό μηχανισμό
  + Συμπτωματικής αντιμετώπισης)

(Η κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια διακρίνεται ανάλογα με τον χρόνο που μεσολαβεί από την εμφάνιση του ικτέρου έως την εμφάνιση της εγκεφαλοπάθειας σε:

υπεροξεία (εντός 7 ημερών),

οξεία (8-28 ημέρες) και

υποξεία (4-26 εβδομάδες).

**Η υπεροξεία έχει την καλύτερη πρόγνωση.** Το αίτιο της ηπατικής ανεπάρκειας παίζει ρόλο στο ποια από τις παραπάνω μορφές θα εμφανίσει. )

( Η εγκεφαλοπάθεια σπάνια μπορεί να εμφανισθεί και πριν από τον ίκτερο με κύρια συμπτώματα διαταραχές της προσωπικότητας και της συμπεριφοράς, που μέσα σε λίγες ημέρες εξελίσσονται σε κώμα. )

Το εγκεφαλικό οίδημα αποτελεί τον σημαντικότερο παθογενετικό μηχανισμό των εκδηλώσεων από το ΚΝΣ και σημαντικό αίτιο θανάτου.

Άλλες κλινικές εκδηλώσεις που και αυτές αποτελούν αίτια θανάτου των ασθενών με κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια είναι :

- αιμορραγίες ιδίως του πεπτικού,

- σήψη από κοινά μικρόβια αλλά και από μύκητες,

- καρδιαγγειακό σοκ,

- αναπνευστική ανεπάρκεια

- νεφρική ανεπάρκεια.

Δυνατόν να συνυπάρχουν οξέωση (ή αλκάλωση), υπογλυκαιμία, υποκαλιαιμία, υπομαγνησιαιμία, υποασβεστιαιμία, υποφωσφαταιμία.

Η εξέλιξη της νόσου χαρακτηρίζεται από ηπατική και πολυοργανική ανεπάρκεια.

Η αντιμετώπιση αυτών των ασθενών είναι κυρίως συμπτωματική. Η **εξαιρετικά λεπτομερής** παρακολούθηση και αντιμετώπιση των επιπλοκών αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την έκβαση της νόσου. **Η μεταμόσχευση ήπατος είναι ο κύριος τρόπος αντιμετώπισης της κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας**. Ποιοι ασθενείς και πότε πρέπει να μεταμοσχευθούν κι ποιοι έχουν δυνατότητα να αναλάβουν χωρίς μεταμόσχευση είναι ένα μείζον θέμα.

Κύριος τρόπος αντιμετώπισης του οιδήματος εγκεφάλου είναι η χορήγηση μαννιτόλης.

Αιτιολογική αντιμετώπιση ενδείκνυται σε δηλητηρίαση με παρακεταμόλη, όπου χορηγείται το αντίδοτο αυτής Ν-acetylcysteine.

( Άλλες αιτίες κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας που είναι δυνατόν να βοηθηθούν από αιτιολογική θεραπεία είναι οι εξής: HBV, HSV, αυτοάνοση ηπατίτιδα, νόσος Wilson, σύνδρομο Budd-Chiari, οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης, δηλητηρίαση από μανιτάρια)

**Πρόγνωση**: Η θνητότητα των ασθενών με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα είναι υψηλή και φθάνει το 80% σε ασθενείς με σταδίου 4 εγκεφαλοπάθεια, αλλά όσοι ασθενείς επιζήσουν αναρρώνουν πλήρως.

Η μέση επιβίωση είναι 40% χωρίς μεταμόσχευση ήπατος. Η επιβίωση 1 έτος μετά από μεταμόσχευση ήπατος είναι 80% (θνητότητα κυρίως τους πρώτους 3 μήνες)

## Χρονιότητα

Μετάπτωση της ηπατίτιδας σε χρόνια είναι μία άλλη σοβαρή επιπλοκή.

**Η κλινικά έκδηλη** οξεία **ηπατίτιδα Β** σε νεαρά ενήλικα ανοσοεπαρκή άτομα μεταπίπτει σε χρονιότητα σε ποσοστό περί το 2-6%. Αντίθετα η ηπατίτιδα Β χρονίζει σε μεγάλο ποσοστό όταν προσβάλλει

- νεογνά,

- άτομα με σύνδρομο Down,

- αιμοκαθαιρόμενους νεφροπαθείς

- και ανοσοκατεσταλμένα άτομα, συμπεριλαμβανομένων των HIV θετικών.

Δεδομένου ότι χρόνια ηπατίτιδα Β μετά από κλινικά έκδηλη οξεία νόσο είναι σπάνια οι περισσότερες χρόνιες ηπατίτιδες Β συμβαίνουν μετά από ασυμπτωματικές λοιμώξεις.

(Ενδείξεις μετάπτωσης οξείας ηπατίτιδας σε χρονιότητα αποτελούν:

- μη ομαλοποίηση των βιοχημικών παραμέτρων μετά 6-12 μήνες

- οροθετικότητα για HBsAg ή/και ΗΒeAg μετά 6 μήνες

- γεφυροποιός ή πολυλοβιώδης νέκρωση στην βιοψία σε παρατεινόμενη σοβαρή οξεία ηπατίτιδα.)

Η συλλοίμωξη από **τoυς ιούς Β και D** χρονίζει σε μικρότερο ποσοστό (2%) από την λοίμωξη μόνο από τον ιό HBV (2-6%).

Η **επιλοίμωξη D** σε χρόνια ηπατίτιδα Β κάνει κλινικά έκδηλη την ηπατίτιδα και επιταχύνει την εξέλιξή της σε κίρρωση (χρονιότητα 95%).

**Η ηπατίτιδα C** είναι αυτή η οποία κατ' εξοχήν μεταπίπτει σε χρόνια. Το ποσοστό χρονιότητας φθάνει το 55-85%.

(Παράγοντες που έχουν θεωρηθεί ότι σχετίζονται με υψηλή πιθανότητα μετάπτωσης σε χρονιότητα είναι:

* + το άρρεν φύλο,
  + μεγάλη ηλικία,
  + ανοσοκαταστολή και
  + γενετικοί παράγοντες (gene *IL28B γονότυπος CC* ευνοεί κάθαρση ιού )

Ασθενείς που εμφανίζουν κλινικά έκδηλη και μάλιστα ικτερική οξεία ηπατίτιδα έχουν το χαμηλότερο ποσοστό χρονιότητας που είναι περί το 50%.

Όπως ήδη αναφέρθηκε η ηπατίτιδα Α δεν μεταπίπτει σε χρονιότητα.

Η **οξεία ηπατίτιδα Ε** θεωρείτο οτι δεν μεταπίπτει σε χρόνια. Σήμερα έχει περιγραφεί χρόνια HEV ηπατίτιδα σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (γονότυπος 3 σπάνια 4)

## Διαφορική διάγνωση

Μεγάλος αριθμός συστηματικών λοιμώξεων ιδίως ιογενών παρουσιάζουν παρόμοια κλινική εικόνα με την οξεία ηπατίτιδα από τους ηπατοτρόπους ιούς (λοιμώδης μονοπυρήνωση, κυτταρομεγαλοιός, ερπητικές λοιμώξεις, coxsackieviruses αλλά και τοξόπλασμα, βρουκέλλα, λεπτόσπειρα, Q fever, Candida,).

H διάγνωση γίνεται από τον ορολογικό έλεγχο σε συνδυασμό με τα ειδικά κλινικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά αυτών.

Αξίζει να αναφερθεί η ηπατίτιδα από **ιό απλού έρπητα (HSV).** Αυτή είναι μεν σπάνια αλλά έχει υψηλή θνητότητα και χρειάζεται ειδική θεραπεία (Acyclovir).

Παρουσιάζεται κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους και σε εγκύους 3ου τριμήνου.

Χαρακτηρίζεται από εμπύρετο, μέτρια υπερχολερυθριναιμία και πολύ υψηλές τιμές τρανσαμινασών.

Το εξάνθημα του έρπητα δεν ευρίσκεται στους μισούς περίπου ασθενείς.

H βιοψία ήπατος έχει χαρακτηριστικά ευρήματα.

Μεγάλη σημασία έχει να αποκλεισθεί η **φαρμακευτική ηπατίτιδα** με προσεκτικό ιστορικό, που να αφορά φάρμακα που λαμβάνει ο ασθενής ή που έλαβε μέχρι και ένα μήνα πριν την εμφάνιση της νόσου. Στο ιστορικό πρέπει να αναζητηθεί και λήψη φαρμάκων μη συμβατικών, των οποίων η αναφορά συχνά παραλείπεται από τους ασθενείς.

Η κλινική εικόνα της φαρμακευτικής ηπατίτιδας μικρή διαφορά έχει από αυτήν της ιογενούς και η βιοψία ήπατος προσφέρει μέτρια βοήθεια.

Οι **βιοχημικές διαταραχές**

* + μπορεί να είναι πανομοιότυπες με αυτές της ιογενούς οξείας ηπατίτιδας (ηπατοκυτταρικού τύπου φαρμακευτική ηπατίτιδα που έχει την χειρότερη πρόγνωση σχετικά με τις άλλες φαρμακευτικές ηπατίτιδες)
  + ή να παρουσιάζει κατεξοχήν αύξηση των χολοστατικών ενζύμων (↑ γGt και αλκαλικής φωσφατάσης στην χολοστατικού τύπου φαρμακευτική ηπατίτιδα που έχει την καλύτερη πρόγνωση)
  + ή να υπάρχουν μεικτές διαταραχές ηπατοκυτταρικής βλάβης και χολόστασης, που είναι και το συνηθέστερο.

Η **οξεία** **αλκοολική ηπατίτιδα** διαφέρει από την ιογενή γιατί **εργαστηριακά** παρουσιάζει :

- μικρότερη αύξηση των τρανσαμινασών ( σπάνια πάνω από 300 μονάδες) και

- αύξηση καθ' υπεροχή της SGOT με SGOT/SGPT≥1.5-2

- συνήθως υπάρχει μεγάλη αύξηση της γGt

- Συνυπάρχει ιστορικό κατάχρησης αλκοόλ μέχρι την έναρξη της νόσου ( συνήθως χρήση πάνω από 80gr την ημέρα για περισσότερο από 20 χρόνια)

- Στην γενική αίματος υπάρχει λευκοκυττάρωση με πολυμορφοπυρηνικό τύπο, μακροκυττάρωση και θρομβοπενία

- η βιοψία είναι χαρακτηριστική.

- Στην **κλινική** εμφάνιση της αλκοολικής ηπατίτιδας δυνατόν να υπάρχει πυρετός και άλγος στο δεξιό υποχόνδριο, συμπτώματα που θέτουν θέμα διαφορικής διάγνωσης από οξέα επεισόδια από τα χοληφόρα.

- Από την φυσική εξέταση υπάρχει ηπατομεγαλία σημαντική και ενίοτε εντυπωσιακή και το ήπαρ συχνά είναι επώδυνο. Μπορεί να υπάρχει σπληνομεγαλία (15%).

- Υπάρχει συχνά ασκίτης (30-60%)και ενίοτε εγκεφαλοπάθεια. Τα ευρήματα αυτά δεν υπάρχουν σε άλλες όξείες ηπατίτιδες εκτός από τις σπάνιες κεραυνοβόλους μορφές

Η **αυτοάνοση ηπατίτιδα** (χρόνια ηπατοπάθεια που θα αναπτυχθεί κατωτέρω) σε ένα ποσοστό 25-30% δυνατόν να πρωτοεμφανιστεί ως οξεία ηπατίτιδα.

Χρήσιμα στοιχεία για την διάγνωση είναι:

* + η ύπαρξη **υψηλών τιμών γ-σφαιρινών (κυρίως IgG ανοσοσφαιρίνη)**,
  + ο θετικός ορολογικός έλεγχος για αυτοαντισώματα **και**
  + **αρνητικός** για ιούς,
  + το θήλυ φύλο,
  + η συνύπαρξη άλλων αυτοανόσων νοσημάτων και
  + κυρίως τα ευρήματα στην βιοψία ήπατος .

Οξέα επεισόδια από το δεξιό υποχόνδριο προκαλούμενα από χολολίθους (κυρίως ο κωλικός των χοληφόρων από **χοληδοχολιθίαση**) δυνατό να κάνουν αύξηση των τρανσαμινασών μέχρι 1000 μονάδες.

- Η κλινική εικόνα και

- οι απεικονιστικές των χοληφόρων μέθοδοι αλλά και

- το χαρακτηριστικό βιοχημικό προφίλ βοηθούν στην διάκριση αυτών.

Το **χαρακτηριστικό βιοχημικό προφίλ** της οξείας απόφραξης των χοληφόρων είναι ταχεία αλλά βραχυχρόνια (λίγες ημέρες) αύξηση των τρανσαμινασών, που ακολουθείται από αύξηση των χολοστατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης.

Η **ισχαιμική ηπατίτιδα** είναι μία κατάσταση που μπορεί να διαγνωσθεί λανθασμένα ως ιογενής ηπατίτιδα αν αγνοηθούν στοιχεία από το ιστορικό.

Ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αλκοολικοί, των οποίων το ήπαρ είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στην ισχαιμία, μπορεί να εμφανίσουν ισχαιμική ηπατίτιδα μετά από υποτασικό επεισόδιο, το οποίο ενίοτε δεν είναι κλινικά εμφανές.

Η υπερτρανσαμινασαιμία της ισχαιμικής ηπατίτιδας είναι ίδιας βαρύτητας ή υψηλότερη από αυτή που ευρίσκεται σε μία βαριά ιογενή ηπατίτιδα.

Χαρακτηριστική είναι η ανευρισκόμενη εξαιρετικά υψηλή τιμή της γαλακτικής αφυδρογονάσης σε ισχαιμική ηπατίτιδα.

Επίσης η ισχαιμική ηπατίτιδα εμφανίζει κατά την εγκατάστασή της **χαρακτηριστικά ταχύτατη (εντός ωρών)** αύξηση των τρανσαμινασών σε επίπεδα 10-20πλάσια του φυσιολογικού.

**Το σύνδρομο Budd-Chiari** (θρόμβωση των ηπατικών φλεβών ή/και της κάτω κοίλης)

**η νόσος του Wilson (**σπάνια οξεία μορφή) **και η διήθηση του ήπατος** από κακοήθη κύτταρα είναι σπανιότερεςκαταστάσεις που πρέπει να διαφοροδιαγνωσθούν από την οξεία ιογενή ηπατίτιδα.

Τέλος οξεία ηπατίτιδα παρουσιαζόμενη στο τελευταίο τρίμηνο της κύησης θέτει διαφοροδιαγνωστικό δίλημμα από **καταστάσεις ειδικές της κύησης**.

**Στην κύηση** ανευρίσκονται παθολογικά ηπατικά ένζυμα σε συχνότητα 3-5%. Αυτά μπορεί να οφείλονται

σε προϋπάρχον ηπατικό νόσημα ή

σε οξύ ηπατικό νόσημα που συνέπεσε με την κύηση

είτε σε κάποια από **τις εξής 5 καταστάσεις που σχετίζονται με την κύηση**:

* + **Υπερέμεση της κύησης**: Εμφανίζεται κατά το πρώτο τρίμηνο στο 0.3% των κυήσεων και είναι υπερέμεση τόσο σοβαρή που χρειάζεται παρεντερική ενυδάτωση. Υπάρχει αύξηση των τρανσαμινασών έως 20πλάσια και σπάνια ίκτερος. Συνήθως δεν είναι επικίνδυνη για την μητέρα ή το έμβρυο και δεν χρειάζεται ειδική αλλά μόνο συμπτωματική θεραπεία.
  + **Χολόσταση της κύησης**. Εμφανίζεται στο δεύτερο ήμισυ της κύησης. Χαρακτηρίζεται από κνησμό και εργαστηριακά από αύξηση των χολικών αλάτων. Οι τρανσαμινάσες αυξάνουν έως 20πλάσιες και δυνατόν να υπάρχει ήπιος ίκτερος.

Δεν υπάρχει κίνδυνος για την μητέρα, υποχωρεί μετά τον τοκετό αλλά υποτροπιάζει σε επόμενες κυήσεις.

Για το έμβρυο υπάρχει κίνδυνος ενδομητρίου θανάτου και πρόωρου τοκετού. Ο κίνδυνος είναι ανάλογος της βαρύτητας των βιοχημικών διαταραχών.

(Συνιστάται παρακολούθηση ώστε να αποφασισθεί τοκετός όταν υπάρχει ωριμότητα του εμβρύου (συνήθως συνιστάται τοκέτός την 36η εβδομάδα ή κατά την διάγνωση αν αυτή γίνει αργότερα). Η χορήγηση ursodeoxycholic acid (βλ. χρόνιες ηπατοπάθειες) φαίνεται να βελτιώνει τον κνησμό και πιθανότατα και την έκβαση της κύησης )

Είναι το συχνότερο μετά την ιογενή ηπατίτιδα αίτιο ικτέρου σε έγκυο.

Τα επόμενα σύνδρομα είναι **σοβαρής πρόγνωσης**, σχετίζονται με την **προεκλαμψία** (οίδημα, υπέρταση, πρωτεϊνουρία) και εμφανίζονται στο **τρίτο** τρίμηνο της κύησης. **Επιβάλλουν διακοπή** της κύησης:

* + **Η προεκλαμψία** είναι δυνατόν να συνοδεύεται από αύξηση των τρανσαμινασών και ήπια υπερχολερυθριναιμία. Οι διαταραχές των ηπατικών ενζύμων είναι προγνωστικό βαρύτητας για την προεκλαμψία.
  + **Σύνδρομο HELLP** (αιμόλυσηH - αύξηση ηπατικών ενζύμωνEL – χαμηλά αιμοπετάλιαLP) διαγιγνώσκεται (για την διάγνωση απαιτούνται και τα τρία κριτήρια) αν με τις παραπάνω διαταραχές της προεκλαμψίας συνυπάρχει αιμόλυση και θρομβοπενία οφειλόμενες σε μικροαγγειοπαθητική καταστροφή ερυθρών και αιμοπεταλίων λόγω βλάβης του ενδοθηλίου. Η πρόγνωση είναι σοβαρή για το έμβρυο (θνητότητα 11%) και για την μητέρα (θνητότητα 1-50%). Μεταξύ των σοβαρών από πολλά συστήματα επιπλοκών για την μητέρα είναι και η ενδοηπατική αιμορραγία με δυνατή την ρήξη ήπατος. Επόμενες κυήσεις δυνατόν να εμφανίσουν υποτροπή του συνδρόμου η άλλα συμβάματα.
  + **Το οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης** είναι οξεία λιπώδης διήθηση του ήπατος που προκαλεί ηπατική ανεπάρκεια (αιμορραγική διάθεση , εγκεφαλοπάθεια).

Κλινικά εμφανίζεται αρχικά με άτυπα συστηματικά συμπτώματα και συμπτώματα από το δεξιό υποχόνδριο. Η νόσος εξελίσσεται με εμφάνιση ικτέρου και κατόπιν ηπατικής ανεπάρκειας εντός 1-2 εβδομάδων.

Εργαστηριακά υπάρχουν:

\_ ίκτερος και διαταραχή της συνθετικής λειτουργίας του ήπατος (όχι πρώιμα)

\_ μέτρια επηρεασμένα ηπατικά ένζυμα,

\_ υπερουριχαιμία (χαρακτηριστική και πρώιμη) και

\_ νεφρική δυσλειτουργία.

Συνδυάζεται με προεκλαμψία στο 50% των ασθενών. Χαρακτηρίζεται από υψηλή θνητότητα για την μητέρα (7-18%) και το έμβρυο(9-23%).

Υποτροπιάζει σε επόμενες κυήσεις **μόνο αν** υπάρχει γενετική προδιάθεση (έλλειψη μιτοχονδριακού ενζύμου οξείδωσης λιπαρών οξέων). Ευτυχώς είναι πολύ σπανιώτερο από τις άλλες επιπλοκές της κύησης (1/900-1/6000 κυήσεις)

## Θεραπεία οξείας ιογενούς ηπατίτιδας

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία. Τα αντιικά φάρμακα δεν βελτιώνουν την πρόγνωση της οξείας ηπατίτιδας και δεν έχουν έννοια για ηπατίτιδες που μεταπίπτουν σε χρονιότητα σπάνια (Β) ή ποτέ (Α,Ε).

Υπάρχει ένδειξη χορήγησης θεραπείας σε **οξεία ηπατίτιδα** **Β** με αντιικά φάρμακα (νουκλεοσιδικά/τιδικά ανάλογα lamivudine ή entecavir ή tenofovir)

* + σε οξεία κεραυνοβόλο ηπατίτιδα Β ή
  + σε σοβαρή οξεία ηπατίτιδα Β όπως φαίνεται από INR>1.5 ή
  + σε **σοβαρή παρατεταμένη οξεία ηπατίτιδα** με παράταση των συμπτωμάτων ή χολερυθρίνη > 10mg/dl για περισσότερο από 4 εβδομάδες . Η διάρκεια της θεραπείας δεν είναι σαφώς καθορισμένη (έως 3 μήνες τουλάχιστον μετά την ορομετατροπή σε αντιHBs ή 6 μήνες μετά την ορομετατροπή σε αντιHBe αν δεν αρνητικοποιηθεί το HBsAg).
  + Θεραπεία με τα αναφερθέντα αντιικά ενδείκνυται **κυρίως** αν η ‘οξεία ηπατίτιδα’ αποτελεί παρόξυνση χρόνιας.

Στόχος της θεραπείας ασθενών με **οξεία ηπατίτιδα** **C** είναι η αποφυγή της μετάπτωσης σε χρονιότητα.

Συνιστάται θεραπεία διάρκειας 8 εβδομάδων. Χορηγείται Sofosbuvir σε συνδυασμό με ένα ακόμα από τα νεώτερα άμεσης δράσης αντιικά αναλόγα με τον γονότυπο. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι >95%.

(Δεδομένης της υψηλής αποτελεσματικότητας των νέων αντιικών φαρμάκων για την χρόνια ηπατίτιδα C, υπάρχει η άποψη να μην χορηγείται άμεσα θεραπεία αλλά να παρακολουθείται ο ασθενής με οξεία ηπατίτιδα C για 6 μήνες και να χορηγείται αγωγή αν δεν υπάρξει ίαση της νόσου.)

Για την **οξεία ηπατίτιδα Ε** είναι δυνατον να χορηγηθεί το αντιικό Ribavirin. Λόγω της χαμηλής θνητότητας της νόσου συνιστάται η χορήγησή της μόνο αν προυπάρχει χρόνια ηπατική νόσος ή ανοσοκαταστολή.

(Η Ribavirin είναι τερατογόνος και αντενδείκνυται σε εγγύους που έχουν υψηλή θνητότητα)

Νοσοκομειακή περίθαλψη δεν είναι απαραίτητη για τους περισσοτέρους ασθενείς. Κύρια ένδειξη νοσοκομειακής περίθαλψης αποτελεί η διαταραχή της συνθετικής ικανότητας του ήπατος με πιο ευαίσθητο δείκτη αυτής την παράταση του χρόνου προθρομβίνης πάνω από 3 δευτερόλεπτα.

Πολλοί ασθενείς αισθάνονται καλύτερα με την ανάπαυση, η οποία συνιστάται για όσο διαρκεί ο ίκτερος και ο ασθενής είναι συμπτωματικός, αλλά συνήθως δεν είναι ανάγκη να επιβληθεί πλήρης κλινοστατισμός.

Δίαιτα υψηλή σε θερμίδες είναι επιθυμητή και αν δεν είναι δυνατόν να ληφθεί λόγω εμετών ή ανορεξίας πρέπει να δίδεται η ποσότητα των θερμίδων παρεντερικά. Οι ασθενείς δυνατόν κατά την ικτερική φάση να εμφανίζουν δυσανεξία στο λίπος.

Το αλκοόλ απαγορεύεται απολύτως.

Επιθυμητή είναι η αποφυγή φαρμάκων που είναι ηπατοτοξικά ή μεταβολίζονται στο ήπαρ.

Απομόνωση σε μοναχικό δωμάτιο δεν χρειάζεται εκτός αν ο ασθενής παρουσιάζει ακράτεια κοπράνων (HΑV) ή έχει κατακλυσμιαία αιμορραγία (HΒV). Σημειωτέον ότι οι ασθενείς με ηπατίτιδα Α όταν φθάνουν στο νοσοκομείο αποβάλλουν ελάχιστο ποσόν του ιού στα κόπρανα.

Ο ασθενής μπορεί να φύγει από το νοσοκομείο όταν υπάρξει σαφής μείωση των τρανσαμινασών **και της χολερυθρίνης** και ο **χρόνος προθρομβίνης έχει γίνει φυσιολογικός.**

Ο ασθενής μπορεί να έχει φυσιολογική δραστηριότητα έστω και αν παραμένει μικρή αύξηση των τρανσαμινασών. Συνιστάται όμως να διακόπτει την δραστηριότητά του άμεσα επί εμφάνισης αισθήματος κόπωσης.

Η εμφάνιση κεραυνοβόλου ηπατίτιδας απαιτεί άμεση παραπομπή για νοσηλεία σε ειδική μονάδα όπου, πέραν της εντατικής υποστηρικτικής αγωγής, τεράστιας σημασίας είναι ο προγραμματισμός της μεταμόσχευσης ήπατος στον σωστό χρόνο.

## Προφύλαξη

Η προφύλαξη από την ιογενή ηπατίτιδα είναι εξαιρετικά σημαντική δεδομένου ότι θεραπεία δεν υπάρχει και είναι δυνητικά σοβαρό νόσημα

### Ηπατίτιδα Α

Σήμερα υπάρχει δυνατότητα τόσο ενεργητικής όσο και παθητικής ανοσοποίησης.

**Προφύλαξη μετά την έκθεση στη** **νόσο** :

Η προφύλαξη πρέπει να γίνεται το συντομώτερο δυνατόν και οπωσδήποτε εντός 14 ημερών από την έκθεση στην νόσο.

Εμβολιασθέντες με 2 δόσεις του εμβολίου δεν χρειάζονται τίποτα.

Αν ο εκτεθείς δεν είναι εμβολιασμένος πρέπει να λάβει το συντομώτερο δυνατόν την πρώτη δόση του εμβολίου.

Αν είναι >40 ετών ή ανοσοκατεσταλμένος συνιστάται παράλληλη χορήγηση γ-σφαιρίνης. Η χορήγηση πρέπει να γίνει σε διαφορετική ανατομική θέση. Η συνδυασμένη προφύλαξη σε αυτούς τους πληθυσμούς συνιστάται γιατί έχουν ατελή ανοσολογική ανταπόκριση και παράλληλα μεγαλύτερο κίνδυνο σοβαρής νόσου.

Αν δεν είναι δυνατόν να χορηγηθεί εμβόλιο συνιστάται χορήγηση το συντομώτερο δυνατόν γ-σφαιρίνης. Δεν παρέχει προφύλαξη αν δοθεί σε διαστημα >2 εβδομάδων από την έκθεση στη νόσο.

Δίδεται σε άτομα, που ήλθαν σε στενή επαφή με νοσήσαντα, σε ποσόν 0,02ml/kgr ΣΒ ενδομυϊκά και παρέχει προστασία 80-90%.

Το εμβόλιο περιέχει αδρανοποιημένο ιό HΑV. Οι ενδείξεις εμβολιασμού δεν έχουν καθορισθεί αλλά θεωρούνται ότι είναι:

α) άτομα που πρόκειται να ταξιδέψουν σε ενδημικές περιοχές

β) εργαζόμενοι σε εργαστήρια με έκθεση στον ιό, στον χειρισμό τροφίμων, σε κέντρα φροντίδας βρεφών

γ) κάτοικοι περιοχών με κυκλικές επιδημίες

**δ) ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες** (κυρίως HCV),

ε) άτομα που λαμβάνουν θεραπευτικά παράγοντες πήξης (αιμοφιλικοί)

στ)ομοφυλόφιλοι και χρήστες ναρκωτικών

**ζ) παιδιά σε ηλικία ≥1 έτους ή σε όποια ηλικία έως 18 ετών** (οδηγία του Center of Disease Control)

Ο εμβολιασμός γίνεται (σε άτομα μεγαλύτερα των 18 ετών) με δύο δόσεις εμβολίου διπλής ισχύος (1440 ΙU ) **ενδομυϊκά στον δελτοειδή.** Η δεύτερη δόση γίνεται 6-12 μήνες μετά την πρώτη. Θεωρείται ότι υπάρχει προφυλακτικό επίπεδο αντισωμάτων σε 94-100% των εμβολιασθέντων 1 μήνα μετά την πρώτη δόση. Η διάρκεια της παρεχόμενης από το εμβόλιο ανοσίας είναι τουλάχιστον 20 έτη.

Σήμερα υπάρχει και σκεύασμα συνδυασμού των εμβολίων για τις Ηπατίτιδες Α και Β, το οποίο χορηγείται όπως το εμβόλιο για την ηπατίτιδα Β.

### Ηπατίτιδα Β

Παθητική ανοσοποίηση για την ηπατίτιδα Β είναι δυνατή με **ειδική ανοσοσφαιρίνη,** η οποία έχει υψηλό τίτλο antiHBs. Η υπερανοση γ-σφαιρίνη είναι δραστική εφ' όσον χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν (το αργότερο εντός 7 ημερών) από την έκθεση στον ιό. Μετά από έκθεση χορηγούνται το συντομότερο 5ml (0.06 ml/kg ΣΒ) ανοσοσφαιρίνης ΕΜ και η πρώτη δόση του εμβολίου. Αν δεν αρχίσει εμβολιασμός η ανοσοσφαιρίνη πρέπει να επαναληφθεί μετά ένα μήνα.

Το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β που χρησιμοποιείται σήμερα είναι ανασυνδυασμένο και δίδεται σε 3 δόσεις ΕΜ στον δελτοειδή σε χρόνους 0,1 και 6 μήνες.

Η επιτυχία του εμβολίου στα παιδιά είναι σχεδόν 100%. Στους ανοσοεπαρκείς ενήλικες υπάρχει ένα ποσοστό ατελούς ανταπόκρισης περί το 2,5-5%. (Αν η ανταπόκριση είναι ανεπαρκής ένας δεύτερος εμβολιασμός είναι συνήθως επιτυχής. Αν δεν υπάρξει αρχικά καμία ανταπόκριση ο δεύτερος εμβολιασμός έχει πιθανότητα επιτυχίας περί το 40%. Στους αιμοκαθαιρόμενους νεφροπαθείς υπάρχει ένα ποσοστό μη ανταπόκρισης περί το 40%, και αυτός είναι ο λόγος που ο εμβολιασμός γίνεται με διπλάσια δόση του εμβολίου.)

**Αναμνηστική δόση** δεν συνιστάται πάντοτε παρ' ότι καλό είναι να γίνεται έλεγχος τίτλου αντισωμάτων μετά 5-10 έτη. Προφυλακτικός τίτλος αντισωμάτων είναι μεγαλύτερος από 10 mIU/mL . Γενικά πιστεύεται ότι **αν αρχικά είχε επιτευχθεί ικανοποιητικός τίτλος** αντισωμάτων, έστω και αν κατόπιν πέσει σε επίπεδο κατώτερο του θεωρούμενου προστατευτικού, το άτομο είναι προστατευμένο. Αναμνηστική δόση δίδεται πάντοτε σε άτομο με χαμηλό τίτλο αντισωμάτων αν υποστεί διαδερμικό ενοφθαλμισμό του ιού, και σε ανοσοκατεσταλμένους ή αιμοκαθαιρόμενους με χαμηλό τίτλο αντισωμάτων.

Αρχικά ο εμβολιασμός για την ηπατίτιδα Β είχε σαν στόχο ομάδες υψηλού κινδύνου. Με αυτή την τακτική τα θύματα εξακολουθούσαν να αυξάνουν λόγω του ότι από τα άτομα στόχους μόνο ένα 10% επιτυγχάνεται να εμβολιασθεί και επειδή πάνω από 30% των προσβαλλόμενων δεν ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου

Σήμερα γίνεται προσπάθεια καθολικού εμβολιασμού κατά προτίμηση στην βρεφική ηλικία. Παιδιά που δεν εμβολιάσθηκαν πρέπει να εμβολιάζονται στην αρχή της εφηβείας. Απόλυτη ένδειξη εμβολιασμού έχουν επίσης άτομα που ζουν στην ίδια οικία με φορείς του ιού και ιδίως οι σύζυγοι.

Η WHO συνιστά καθολικό εμβολιασμό για την ηπατίτιδα Β.

Νεογνά μητέρων φορέων HBV πρέπει να λαμβάνουν αμέσως μετά την γέννηση 0,5ml ειδική ανοσοσφαιρίνη και να αρχίζουν πλήρη εμβολιασμό το αργότερο εντός 12 ωρών.

( Παράλληλα αν η μητέρα εμφανίζει υψηλή ιοφορία > 200.000 IU/ml την 28η εβδομάδα της κύησης, συνιστάται έναρξη αντιικής θεραπείας κατά προτίμηση με tenofovir για μείωση της πιθανότητας μετάδοσης)

**Προφύλαξη μετά την έκθεση**:

Μη εμβολιασθέντα άτομα ή άγνωστη κατάσταση : γ-σφαιρίνη + έναρξη εμβολιασμού

Εμβολιασθέντα άτομα : αναμνηστική δόση εφόσον αντιHBs<10mIU/ml

Άτομα με φυσική ανοσία (θετικό αντιHBs και αντιHBc)δεν χρειάζονται εμβολιασμό.

Άτομα που είναι γνωστό ότι δεν ανταποκρίθηκαν σε προηγούμενο εμβολιασμό πρέπει να λάβουν 2 δόσεις γ-σφαιρίνης με μεσοδιάστημα 1 μηνός.

Σε όλα τα άτομα που είναι φορείς του ιού πρέπει να τονίζονται οι τρόποι μετάδοσης αυτού και οι προφυλάξεις που επιβάλλονται. (Δεν επιτρέπεται να χρησιμοποιεί άλλος άνθρωπος προσωπικά αντικείμενα που έρχονται σε επαφή με το αίμα του ασθενούς. Ο ασθενής πρέπει να καλύπτει τις πληγές, να ενημερώνει κάθε γιατρό που επισκέπτεται, να προφυλάσσει κάθε άτομο με το οποίο έχει σεξουαλική επαφή. Απαγορεύεται να γίνει αιμοδότης).

Προστατευτικά μέτρα για την ηπατίτιδα D είναι ο εμβολιασμός για την ηπατίτιδα Β και οι ίδιοι κανόνες υγιεινής με την ηπατίτιδα Β.

Για την ηπατίτιδα C δεν υπάρχει προστατευτική ανοσοσφαιρίνη. Λόγω των συχνών μεταλλάξεων και των πολλών ειδών του ιού η παρασκευή εμβολίου φαίνεται εξαιρετικά δύσκολη. Συνιστώνται οι ίδιοι κανόνες υγιεινής που αναφέρθηκαν στην ηπατίτιδα Β.

Για την ηπατίτιδα Ε δεν υπάρχει ανοσοσφαιρίνη αλλά είναι σε εξέλιξη η παρασκευή εμβολίου. Στην Κίνα υπάρχει σε χρήση εμβόλιο από το 2012 . Προσφέρει 86.8% προφύλαξη τουλάχιστον για 4.5 έτη, που έχει μελετηθεί.

# Χρόνιες ηπατοπάθειες

Με τον όρο χρόνια ηπατίτιδα καθορίζονται μία σειρά διαταραχών του ήπατος ποικίλων αιτίων και ποικίλης σοβαρότητας, στις οποίες οι διεργασίες της φλεγμονής και της νέκρωσης στο ήπαρ **διαρκούν για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών.**

Οι χρόνιες ηπατίτιδες ανάλογα με την σοβαρότητα της νεκροφλεγμωνώδους δραστηριότητας εξελίσσονται με ποικίλη ταχύτητα σε σοβαρή διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ηπατικού παρεγχύματος, ανάπτυξη ινώδους ιστού και τελικά ανάπτυξη κίρρωσης.

Μερικά από τα κλινικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά της χρόνιας ηπατίτιδας ανευρίσκονται και σε άτομα με αλκοολική νόσο του ήπατος και κυρίως σε άτομα με μεταβολικά νοσήματα του ήπατος όπως η αιμοχρωμάτωση, η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα και η νόσος του Wilson.

## Κατάταξη των χρονίων ηπατιτίδων.

Η κατάταξη της χρόνιας ηπατίτιδας περιλαμβάνει τρία στοιχεία :

- την αιτία,

- τον βαθμό ιστολογικής δραστηριότητας (grade) και

- το στάδιο εξέλιξης της νόσου (stage).

## Aίτια χρόνιας ηπατίτιδας

1. Το συχνότερο αίτιο είναι η λοίμωξη από ιό B, B και D, C.
2. Αυτοάνοση ηπατίτιδα η οποία διακρίνεται σε τύπους 1,2 και 3.
3. Χρόνια ηπατίτιδα από φάρμακα.
4. Κρυψιγενής χρόνια ηπατίτιδα, που πιστεύεται ότι είναι συνήθως αυτοάνοση με αρνητικούς ορολογικούς δείκτες.

## Ιστολογική δραστηριότητα (Grade)

(Η αξιολόγηση του βαθμού ιστολογικής δραστηριότητας (νέκρωσης και φλεγμονής) γίνεται βάσει των εξής στοιχείων από την βιοψία ήπατος:

1. Βαθμός **περιπυλαίας νέκρωσης** και ρήξης του διαχωριστικού πέταλου των περιπυλαίων ηπατοκυττάρων από φλεγμονώδη κύτταρα (piecemeal necrosis ή interface hepatitis)
2. Βαθμός **συρρέουσας νέκρωσης**, η οποία εκτείνεται μεταξύ των αγγειακών σχηματισμών (πυλαίου διαστήματος και κεντρικής φλέβας).
3. Βαθμός **εστιακής νέκρωσης** και εστιακής φλεγμονής εντός του λοβίου.
4. Βαθμός **πυλαίας φλεγμονής**.

Η βαρύτητα της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας μπορεί να καθορισθεί σε μία κλίμακα από 0 έως 18.( Η κλίμακα αυτή αξιολόγησης θεσπίστηκε το 1995 και ονομάζεται κλίμακα Ishak από τον παθολογοανατόμο επικεφαλής της ομάδας που την περιέγραψε.) Υπάρχουν και άλλες κλίμακες που μετρούν την ενεργότητα των χρόνιων ηπατιτίδων που χρησιμοποιούν βασικά τα ίδια ιστολογικά δεδομένα με άλλους τρόπους βαθμολόγησης (περισσότερο χρησιμοποιούμενη είναι η κλίμακα Metavir με βαθμούς νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας 0-3).)

## Στάδιο της νόσου. (Stage)

Η κλίμακα κατά Ishak αξιολογεί χωριστά την εξέλιξη της νόσου, η οποία καθορίζεται από την σοβαρότητα της ίνωσης και της διαταραχής της αρχιτεκτονικής.

Όταν η ίνωση είναι τόσο εκτεταμένη ώστε να σχηματίζονται ινώδη διαφραγμάτια, που περιβάλλουν παρεγχυματικούς όζους και αλλάζει η αρχιτεκτονική του ηπατικού λοβίου, η ιστολογική αλλοίωση καθορίζεται ως κίρρωση (στάδιο 6). Η αξιολόγηση μικρότερου βαθμού ίνωσης γίνεται με βαθμούς 0-5 που εξαρτώνται από την εντόπιση και την έκταση της ίνωσης και την σοβαρότητα της διαταραχής της αρχιτεκτονικής του ηπατικού λοβίου.

(Στην κλίμακα Metavir υπάρχουν 5 στάδια για την βαρύτητα της ίνωσης δηλαδή 0-4 από τα οποία το 4 καθορίζεται ως κίρρωση)

## Χρόνια ιογενής ηπατίτιδα

Η ηπατίτιδα Α και Ε δεν χρονίζουν, αλλά σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα η ηπατίτιδα Α είναι δυνατόν να αποτελέσει το έναυσμα για εκδήλωση αυτοάνοσης ηπατίτιδας. Τέτοιο γεγονός είναι πολύ σπάνιο.

Ο ιός της ηπατίτιδας Ε έχει ενοχοποιηθεί σαν αίτιο χρόνιας ηπατίτιδας σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς.

### Χρόνια ηπατίτιδα Β

Εμφανίζεται μετά από λοίμωξη από τον ιό HBV σε συχνότητα που εξαρτάται από την ηλικία μόλυνσης.

Άτομα που μολύνονται από τον ιό κατά την γέννηση δεν παρουσιάζουν κλινικά έκδηλη οξεία ηπατίτιδα αλλά η νόσος χρονίζει σε ποσοστό 90%.

Η νόσος χρονίζει στο 20-30% των ατόμων που μολύνονται σε παιδική ηλικία (1-5 ετών) Σε άτομα που παρουσιάζουν κλινικά έκδηλη οξεία νόσο και δεν είναι ανοσοκατεσταλμένα, μετάπτωση σε χρόνια νόσο συμβαίνει σε< 5%. Πάντως οι περισσότεροι ασθενείς με χρόνια νόσο δεν αναγνωρίζουν κλινικό επεισόδιο οξείας ηπατίτιδας.

Η πρόγνωση καθορίζεται κατά πρώτον από την ιστολογική βαρύτητα της νόσου.

Σημαντικός προγνωστικός παράγων είναι επίσης ο βαθμός αναδιπλασιασμού του ιού που προσδιορίζεται από τα επίπεδα ιοφορίας στο περιφερικό αίμα.

Στην φυσική ιστορία της χρόνιας ηπατίτιδας Β διακρίνονται 4 στάδια με βάση

την θετικότητα σε HBeAg

τα επίπεδα ιοφορίας, ,

τα επίπεδα τρανσαμινασών και

τον βαθμό φλεγμονής στην βιοψία ήπατος:

Α) Στάδιο **ανοσοανοχής (HBeAg θετική** χρόνια HBV **λοίμωξη)**. Το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από :

- θετικό HBeAg και

- υψηλά επίπεδα πολλαπλασιασμού του ιού (υψηλές τιμές HBV DNA στον ορό) αλλά

- φυσιολογικές τρανσαμινάσες και

- ήπια ή καθόλου φλεγμονή ιστολογικά στο ήπαρ.

Οι ασθενείς αυτοί έχουν υψηλή μεταδοτικότητα της νόσου.

Το στάδιο αυτό σε άτομα που μολύνθηκαν περιγεννητικά μπορεί να διαρκέσει πολλά έτη.

Β) Στάδιο **ανοσολογικής κάθαρσης (**HBeAg θετική χρόνια **ηπατίτιδα Β)**. Ακολουθεί το προηγούμενο στάδιο και χαρακτηρίζεται από :

- θετικό HBeAg και

- σημαντική αλλά χαμηλότερη από το προηγούμενο στάδιο ιοφορία.

- oι τρανσαμινάσες είναι σταθερά ή διαλειπόντως υψηλές και

- ιστολογικά υπάρχει μέτρια ή σοβαρή νεκροφλεγμονώδης δραστηριότητα.

Το στάδιο αυτό διαρκεί από μερικές εβδομάδες έως μερικά έτη. Σε αυτό το στάδιο ή νόσος εξελίσσεται ιστολογικά με ανάπτυξη ίνωσης αλλά παράλληλα αυξάνει η πιθανότητα ορομετατροπής του HBeAg σε αντιHBe.

Γ) Στάδιο **του ανενεργού φορέα (HBeAg αρνητική** χρόνια HBV **λοίμωξη)**. Ακολουθεί σε πολλούς ασθενείς (70% περίπου) την ορομετατροπή του HBeAg και την ανάπτυξη αντιHBe. Χαρακτηρίζεται από :

- αρνητικό HBeAg και θετικά αντι-HBe

- χαμηλή ή μη ανιχνεύσιμη ιοφορία,

- φυσιολογικές τρανσαμινάσες και

- ελάχιστη νεκροφλεγμονώδη δραστηριότητα ιστολογικά.

Ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου εφόσον ο ασθενής παραμένει σε αυτό το στάδιο είναι πολύ μικρός.

Δ) Στάδιο της **HBeAg αρνητικής** χρόνιας **ηπατίτιδας Β**.

Ακολουθεί την ορομετατροπή του HBeAg και χαρακτηρίζεται από:

- ιοφορία με προπυρηνικά μεταλλαγμενους ιούς .

- Οι ασθενείς αυτοί έχουν είτε σταθερά παθολογικές τρανσαμινάσες με αυξομειούμενες τιμές είτε περιόδους με φυσιολογικές τρανσαμινάσες που εναλλάσσονται με περιόδους ενεργότητας με υψηλές τρανσαμινάσες.

- Ιστολογικά υπάρχει νεκροφλεγμονώδης δραστηριότητα και ίνωση

Η μορφή αυτή της ηπατίτιδας Β, που είναι μια μεταγενέστερη φάση εξέλιξης της νόσου, χαρακτηρίζεται από ταχύτερη εξέλιξη σε κίρρωση και χαμηλά ποσοστά αυτόματης παρατεταμένης ύφεσης. Κατά τις φάσεις μη ενεργότητας αυτόύ του σταδίου αν δεν υπάρχει στενή παρακολούθηση υπάρχει κίνδυνος να θεωρηθεί ο ασθενής ως ανενεργός φορέας. (Για να χαρακτηρισθεί ο ασθενής ανενεργός φορέας πρέπει το πρώτο έτος από την διάγνωση να παρακολουθηθούν τα επίπεδα των τρανσαμινασών και του HBV DNA ανά 3 μήνες ώστε αν εμφανίσουν παθολογικές τιμές να υπαχθεί στο 4ο στάδιο.)

Όπως φαίνεται από τα παραπάνω στα στάδια **Β και Δ** **ο ασθενής έχει χρόνια ηπατίτιδα** (ενεργό ιστολογικά νόσο) και επομένως χρειάζεται θεραπεία ενώ στα στάδια Α και Γ ο ασθενής έχει ανενεργό νόσο και χρειάζεται μόνο παρακολούθηση.

Ως 5ο στάδιο της φυσικής ιστορίας της νόσου αναφέρεται η κατάσταση της **λανθάνουσας HBV λοίμωξης** ή HBsAg αρνητική φάση.

Σε αυτή την φάση στον ορό υπάρχουν μόνον αντισώματα για τον HBV (antiHBc ± antiHBs).

Ο ιός μπορεί να ανιχνεύεται στον ορό αλλά σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα.

Οι τρανσαμινάσες είναι φυσιολογικές.

Στο ήπαρ δυνατόν να υπάρχει HBV DNA (cccDNA) σε χαμηλά επίπεδα αλλά δεν υπάρχει νεκροφλεγμονώδης δραστηριότητα.

Παρότι η πρόγνωση του σταδίου αυτού είναι άριστη (θεωρείται παρελθούσα HBV λοίμωξη) υπάρχει μικρή πιθανότητα αναζωπύρωσης της νόσου αν χορηγηθεί σοβαρή ανοσοκαταστολή (π.χ.μεταμόσχευση μυελού οστών).

Από τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β οι 70- 100% ανάλογα με την χώρα προέλευσης έχουν αρνητικό το HBeAg και θετικά antiHBe αντισώματα (προπυρηνικά μεταλλαγμένος ιός σε ποσοστό >90% στις Μεσογειακές χώρες) .

Αυτόματη (χωρίς λήψη αντιικής αγωγής) ορομετατροπή του HBeAg συμβαίνει με συχνότητα 2,5-25% ανά έτος και του HBsAg με συχνότητα 0.5-1% ανά έτος . (Οι μικρότερες συχνότητες ορομετατροπής αφορούν περιγεννητικές λοιμώξεις.)

Από τους ασθενείς που έχουν χρόνια HBV λοίμωξη και HBeAg αρνητικό το 15-30% έχει χρόνια ηπατίτιδα και οι υπόλοιποι έχουν φυσιολογικές τρανσαμινάσες (HBeAg αρνητική χρόνια HBV λοίμωξη ).

Οι ασθενείς που έχουν χρόνια ηπατίτιδα B χωρίς θεραπεία σε 5 χρόνια θα αναπτύξουν κίρρωση σε ποσοστό 8-20%. Οι ασθενείς με HBeAg θετική χρόνια ηπατίτιδα, οι οποίοι είναι σπάνιοι στην χώρα μας έχουν καλύτερη πρόγνωση.

**Κλινικά χαρακτηριστικά**

Η χρόνια ηπατίτιδα Β πολύ συχνά είναι ασυμπτωματική.

Το κύριο σύμπτωμα είναι το αίσθημα κόπωσης.

Ικτερος μπορεί να εμφανισθεί σε φάσεις αναζωπύρωσης της νόσου, οπότε αν ο ασθενής έχει κίρρωση μπορεί να γίνει μη αντιρροπούμενη.

Ενίοτε η νόσος γίνεται για πρώτη φορά αντιληπτή από τις εκδηλώσεις μη αντιρροπούμενης κίρρωσης.

Οι πάσχοντες από χρόνια HBV λοίμωξη είναι δυνατόν να εμφανίσουν κλινική εικόνα οξείας ηπατίτιδας, αρκετά συχνά βαριάς, αν πάρουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Η αναζωπύρωση εμφανίζεται **κατά την φάση μείωσης** της ανοσοκαταστολής.

Εξωηπατικές εκδηλώσεις είναι σπάνιες και είναι:

- πορφυρικό εξάνθημα τύπου λευκοκυτοκλαστικής αγγειίτιδας,

- σπειραματονεφρίτιδα από ανοσοσυμπλέγματα και

- γενικευμένη αγγειίτιδα τύπου οζώδους πολυαρτηρίτιδας.

#### **Εργαστηριακά ευρήματα**

* + Οι παθολογικές τρανσαμινάσες αποτελούν το χαρακτηριστικό παθολογικό βιοχημικό εύρημα. Οι τρανσαμινάσες εμφανίζουν μέτρια αύξηση περί τις 100 μονάδες (σπάνια σε φάσεις αναζωπύρωσης έως 1000) και προεξάρχει η αύξηση της SGPT. Όταν όμως εγκατασταθεί κίρρωση η SGOT τείνει να έχει υψηλότερη τιμή από την SGPT.
  + Η αλκαλική φωσφατάση συνήθως δεν είναι παθολογική.
  + Η χολερυθρίνη αυξάνει στις φάσεις έξαρσης της δραστηριότητας της νόσου ή όταν εγκατασταθεί μη αντιρροπούμενη κίρρωση.
  + Η συνθετική λειτουργία του ήπατος δεν διαταράσσεται αν δεν αναπτυχθεί κίρρωση. Οι γ-σφαιρίνες δεν αυξάνουν σημαντικά αν δεν έχει αναπτυχθεί κίρρωση.
  + Ορολογικά ευρήματα:
    - 1. **Θετικό HBsAg** αποτελεί το εύρημα που καθορίζει την ύπαρξη νόσου από HBV .
      2. Συνήθως δεν ανιχνεύονται αντιHBs αντισώματα.
      3. Το HBeAg είναι θετικό ή αρνητικό ανάλογα με την φάση της νόσου ή την γενετική μορφή του ιού.
      4. Όταν το HBeAg είναι αρνητικό υπάρχουν αντι-HBe αντισώματα.
      5. HBcAg δεν ανιχνεύεται στο περιφερικό αίμα αλλά μόνο στην βιοψία ήπατος ανάλογα με τον βαθμό ενεργότητας της νόσου.
      6. Στο περιφερικό αίμα ανιχνεύονται αντισώματα αντιHBc IgG (σπάνια σε εξάρσεις της νόσου και IgM).
      7. Τo HBV DNA ανιχνεύεται σε όλους τους ασθενείς με ενεργό νόσο.

#### **Θεραπεία**

Το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε για την θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας Β είναι η **α-ιντερφερόνη (IFN)** . (Οι Ιντερφερόνες είναι πρωτεΐνες που παράγονται από εμπύρηνα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού σαν ανταπόκριση στις ιογενείς λοιμώξεις. Η α- ιντερφερόνη παράγεται από τα λεμφοκύτταρα και τα μονοπύρηνα. Η χρησιμοποιούμενη θεραπευτικά IFN παράγεται με μεθόδους ανασυνδυασμένου DNA.)

(Ασθενείς κατάλληλοι για χορήγηση ιντερφερόνης θεωρούνται όσοι έχουν χρόνια ηπατίτιδα στην βιοψία ήπατος και τα εξής χαρακτηριστικά

1. Δείκτες ενεργού αναδιπλασιασμού του ιού (HBV DNA, HBeAg).
2. Τρανσαμινάσες παθολογικές (>1,5ΧΝ)
3. Δεν έχουν ανοσολογική ανεπάρκεια
4. Δεν έχουν μη αντιρροπούμενη κίρρωση)

Σήμερα χρησιμοποιείται η **πεγκυλιωμένη Ιντερφερόνη** (συνδεδεμένη με polyethylene glycol ή pegylated), η οποία έχει 10πλάσιο χρόνο ημίσειας ζωής και δια τούτο χορηγείται μία φορά την εβδομάδα. Η θεραπεία διαρκεί 48 εβδομάδες (1 έτος) **εφόσον την 12η εβδομάδα ο ασθενής έχει δείξει ανταπόκριση**

(Με αυτή την θεραπεία επιτυγχάνεται σε ποσοστό 30% των ασθενών μετατροπή σε μη ενεργό μορφή (HBeAg αρνητικό, antιHBe θετικά και HBVDNA ανιχνεύσιμο μόνο με PCR ή καθόλου και φυσιολογικά επίπεδα τρανσαμινασών). Αναφέρεται επίσης αρνητικοποίηση του HBsAg σε ποσοστό 3-4% στο τέλος της θεραπείας ενός έτους. (Το ποσοστό αρνητικοποίησης του HBsAg αυξάνει τα 5 πρώτα έτη μετά την oρομετατροπή του HBeAg) .

Ευνοϊκές προϋποθέσεις γιά ανταπόκριση στην IFN αποτελούν:

* χαμηλά επίπεδα του HBV DNA
* υψηλές τιμές τρανσαμινασών (>100-200 μονάδες)
* υψηλή ενεργότητα στην βιοψία
* (πιθανώς γονότυπος Α ή Β )

Ασθενείς με περιγεννητική μόλυνση και ανοσοκατεσταλμένοι ασθενείς σπάνια ανταποκρίνονται στην θεραπεία με IFN.

Ασθενείς με προπυρηνικά μεταλλαγμένο ιό (HBeAg αρνητικοί ασθενείς που είναι και η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών στην Ελλάδα) ανταποκρίνονται σε μικρότερα ποσοστά (20-25%) στην θεραπεία κυρίως λόγω συχνών υποτροπών μετά την διακοπή αυτής.)

(Η ανοσοδιέγερση που προκαλείται από την IFN έχει σαν συνέπεια σημαντική υπερτρανσαμινασαιμία 6-8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας (σε 20-40% των ασθενών) . Η υπερτρανσαμινασαιμία αυτή είναι ευνοϊκό σημείο, γιατί συνήθως συνοδεύει την ορομετατροπή, αλλά σε κιρρωτικούς ασθενείς μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη της αντιρρόπησης.

Οι συνηθέστερες **παρενέργειες** της IFN είναι:

* + γριπώδης συνδρομή (πυρετός, μυαλγίες κα,),
  + μυελοτοξικότητα,
  + ψυχικές διαταραχές,
  + αλωπεκία,
  + αυτοάνοσα νοσήματα με συχνότερα από αυτά τα νοσήματα του θυρεοειδούς.

Οι παρενέργειες της IFN είναι αναστρέψιμες μετά το σταμάτημα της θεραπείας εκτός από τις διαταραχές του θυρεοειδούς που ενίοτε είναι δυνατόν να χρονίσουν.

Ασθενείς με φυσιολογικές τρανσαμινάσες δεν ωφελούνται από την θεραπεία με IFN. )

Άλλη κατηγορία φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σήμερα στην θεραπεία της ηπατίτιδας Β είναι τα νουκλεοσιδικά και νουκλεοτιδικά ανάλογα, τα οποία χορηγούνται από του στόματος .

Διακρίνονται 3 ομάδες ανάλογα με την δομή (αναφέρονται αυτά τα οποία έχουν έγκριση για χρήση στην ηπατίτιδα Β) :

α)lamivudine, telbivudine, emtricitabine

β)tenofovir, adefovir και

γ)entecavir.

Το πρώτο από του στόματος χρησιμοποιηθέν φάρμακο για την ηπατίτιδα Β η lamivudine τείνει να δίδεται συνεχώς σπανιότερα λόγω της υψηλής πιθανότητας ανάπτυξης ιικής αντοχής .

Τα νεώτερα και ισχυρότερα αντιΐκά, τα οποία εμφανίζουν και μικρή πιθανότητα ανάπτυξης αντοχής είναι η **Tenofovir και η Entecavir . Τα φάρμακα αυτά προσφέρουν πληρη καταστολή του ιικού πολλαπλασιασμού σε > 95% των ασθενών. Η δράση τους συνεχίζει χωρίς ανάπτυξη αντοχής μετά συνεχή χορήγηση για 5 τουλάχιστον έτη .**

Αν αναπτυχθεί αντοχή στο χορηγούμενο νουκλεοσιδικό ανάλογο προστίθεται φάρμακο άλλης ομάδας ή αντικαθίσταται από φάρμακο άλλης ομάδας.

Τα νουκλεοσιδικά/τιδικά ανάλογα είναι φάρμακα καλά ανεκτά και με χαμηλή συχνότητα σοβαρών παρενεργειών αλλά έχουν τα εξής μειονεκτήματα:

- υπάρχει πιθανότητα εμφάνισης μεταλλάξεων που κάνουν τον ιό ανθεκτικό στην δράση τους

- δεν είναι γνωστό αν είναι δυνατόν να σταματήσει η θεραπεία χωρίς υποτροπή της νόσου. (Κυρίως για τους HBeAg αρνητικούς ασθενείς η θεραπεία συχνά συνεχίζει εφόρου ζωής.)

- δεν επιτυγχάνουν HBsAg ορομετατροπή.

Η μεταμόσχευση ήπατος είναι η μόνη λύση για νόσο τελικού σταδίου.

(Η συχνότητα υποτροπής στα τρία πρώτα χρόνια μετά την μεταμόσχευση στο παρελθόν **ήταν** πολύ υψηλή (ανάλογα με τους δείκτες αναδιπλασιασμού του ιού πριν την μεταμόσχευση). Σήμερα χορηγούνται νουκλεοσιδικά/νουκλεοτιδικά ανάλογα προ και μετά την επέμβαση. Αμέσως μετά την μεταμόσχευση χορηγείται ειδική γ-σφαιρίνη της ηπατίτιδας Β σε υψηλές δόσεις και για μεγάλο διάστημα. Σημασία για την αποφυγή της υποτροπής της ηπατίτιδας Β μετά την μεταμόσχευση έχει κυρίως η ελαχιστοποίηση της ιοφορίας πριν από την μεταμόσχευση. Με αυτά τα μέσα έχει μειωθεί σημαντικά η συχνότητα υποτροπών (<5 %) και οι ασθενείς αυτοί θεωρούνται κατάλληλοι για μεταμόσχευση.)

### Χρόνια ηπατίτιδα D

Η κλινική εικόνα της δεν διαφέρει από αυτήν της λοίμωξης από τον ιό Β μόνον, αλλά κατά κανόνα πρόκειται για βαριά και ταχέως εξελισσόμενη χρόνια ηπατίτιδα, η οποία μεταπίπτει σε κίρρωση σε ποσοστό 60-70%.

Για την διάγνωση απαραίτητα στοιχεία είναι η ανίχνευση HDV RNA στον ορό ή IgM anti-HDV αντισωμάτων .

Ικανοποιητική θεραπεία γιά την ηπατίτιδα D δεν υπάρχει. Η IFN έχει μέτρια αποτελέσματα. Φαίνεται ότι καλύτερα αποτελέσματα έχει η πεγκυλιωμενη IFN (ανταπόκριση περί το 24%;). Η μεταμόσχευση αποτελεί λύση για τα τελικά στάδια της λοίμωξης Β και D.

### Χρόνια ηπατίτιδα C

H χρόνια ηπατίτιδα C είναι μία βραδέως εξελισσόμενη νόσος η οποία δεν αλλάζει την θνησιμότητα των ατόμων, που νοσούν, για τα πρώτα 10-20 χρόνια από την μόλυνση.

10-40% των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη έχουν φυσιολογικές τρανσαμινάσες και συνήθως καλή πρόγνωση. Ασθενείς με φυσιολογικές τρανσαμινάσες συνήθως παρουσιάζουν αλλοιώσεις στην βιοψία ήπατος, οι οποίες όμως είναι σχεδόν πάντοτε ήπιες .

Από τους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C 10-15% θα αναπτύξουν κίρρωση 20 χρόνια μετά την μόλυνση.

Η εξέλιξη της κίρρωσης από ιό HCV είναι επίσης αργή σχετικά με άλλες μορφές κίρρωσης (πιθανότητα επιβίωσης μετά 5 και 10 έτη ατόμων με καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση C 91% και 79% αντίστοιχα).

Από τους κιρρωτικούς το 1,5-4% ανά έτος θα εμφανίσει ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ( 30 χρόνια μετά την μόλυνση).

Παράγοντες που επιταχύνουν την εξέλιξη της χρόνιας ηπατίτιδας C είναι:

- η χρήση αλκοόλ,

- η ύπαρξη ανοσοκαταστολής (ΑΙDS ή άλλης)

- η συνύπαρξη HBV ή/και HIV λοίμωξης,

- άρρεν φύλο και

- η μεγάλη ηλικία ( >40 ετών) κατά την μόλυνση.

- Πιθανός φαίνεται και ο ρόλος άλλων παραγόντων όπως η παχυσαρκία.

Η κλινική εικόνα δεν διαφέρει από αυτή της χρόνιας ηπατίτιδας Β εκτός του ότι η ηπατίτιδα C έχει συσχετισθεί με **εξωηπατικές εκδηλώσεις** κυρίως αυτοάνοσης παθογένειας:

- σύνδρομο Sjogren (ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα),

- ομαλό λειχήνα δέρματος ή βλεννογόνων,

- porphyria cutanea tarda (δερματική πορφυρία)

- σπειραματονεφρίτιδα,

- αυτοάνοσα νοσήματα του θυρεοειδούς.

- Σημαντική συσχέτιση έχει ευρεθεί επίσης μεταξύ HCV λοίμωξης και μεικτής κρυοσφαιριναιμίας (ανίχνευση κρυοσφαιρινών σε 20-30% των ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη).

**Η κρυοσφαιριναιμία** είναι μια συστηματική αγγειΐτιδα, που οφείλεται σε εναπόθεση κρυοσφαιρινών (ανοσοσυμπλεγμάτων που καθιζάνουν σε χαμηλή θερμοκρασία) στο τοίχωμα αγγείων μικρού και μεσαίου μεγέθους. Η κρυοσφαιριναιμία είναι συνήθως ασυμπτωματική.

Σπάνια η κρυοσφαιριναιμία εκφράζεται κλινικά με τον συνδυασμό:

αρθρίτιδας,

δερματικής πορφύρας,

περιφερικής νευροπάθειας και

σπειραματονεφρίτιδας.

Η κρυοσφαιριναιμία θεωρείται μία ήπια λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή. Οι ασθενείς με HCV λοίμωξη και κρυοσφαιριναιμία εμφανίζουν προδιάθεση να αναπτύξουν λέμφωμα (NHL) .

- Όπως φαίνεται από πολλές μελέτες οι ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C προδιατίθενται στην ανάπτυξη σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ

#### Εργαστηριακά ευρήματα

Δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές από τα εργαστηριακά ευρήματα της ηπατίτιδας Β. (Χαρακτηριστικό της ηπατίτιδας C είναι η συχνότερη ανίχνευση αυτοαντισωμάτων anti-LKM (αντιμικροσωμιακά ήπατος-νεφρού), ANA (αντιπυρηνικά), ASMA (αντισώματα κατά των λείων μυϊκών ινών), αντιθυρεοειδικά.)

Ορολογική διάγνωση γίνεται με ανίχνευση αντισωμάτων αντι-HCV με μέθοδο ELISA, τα οποία υποδηλώνουν μόλυνση από τον ιό αλλά για επιβεβαίωση της ύπαρξης νόσου επιβάλλεται ανίχνευση του ιού με PCR.

Για να αποφασισθεί αν θα γίνει θεραπεία καθώς και η διάρκεια και το είδος της θεραπείας επιβάλλεται να καθορισθεί ο γονότυπος του ιού και το ιϊκό φορτίο.

Η βιοψία ήπατος εμφανίζει κάποιες αλλοιώσεις που την διαφοροποιούν από άλλες χρόνιες ηπατίτιδες αλλά δεν είναι απαραίτητη για την διάγνωση. Η βιοψία ήπατος έχει κυρίως προγνωστική αξία δεδομένου ότι δείχνει την βαρύτητα της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας και την έκταση της ίνωσης. Σήμερα σε μεγάλο βαθμό έχει αντικατασταθεί με την ελαστογραφία (fibroscan) η οποία είναι υπερηχογραφική μέθοδος προσδιορισμού του βαθμού της ίνωσης.

#### Θεραπεία

(Το κύριο θεραπευτικό μέσο για την ηπατίτιδα C ήταν η πεγκυλιωμένη IFN, μία μορφή Ιντερφερόνης συνδεδεμένη με polyethylene glycol (pegylated) η οποία έχει 10πλάσιο χρόνο ημίσειας ζωής από την προηγούμενα χρησιμοποιούμενη α-Ιντερφερόνη και δια τούτο χορηγείται μία φορά την εβδομάδα.

Παράλληλα ο ασθενής λαμβάνει Ribavirin, η οποία είναι νουκλεοσιδικό ανάλογο χορηγούμενο από το στόμα σε δόση 800-1200 mg την ημέρα. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 6 ή 12 μήνες ανάλογα με τον γονότυπο και το ιϊκό φορτίο.

Το θεραπευτικό αυτό σχήμα συνιστάται σε όλους τους ασθενείς που δεν έχουν αντένδειξη στην χορήγηση Ribavirin. Κύριες αντενδείξεις στην χορήγηση Ribavirin είναι η νεφρική ανεπάρκεια, η αναιμία, η κύηση, η γαλουχία, η αδυναμία εφαρμογής αντισύλληψης . Στενή παρακολούθηση χρειάζεται αν χορηγηθεί σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα. Η Ribavirin προκαλεί αναιμία με αιμολυτικό μη αυτοάνοσο μηχανισμό. Επίσης η Ribavirin έχει τερατογόνο δυνατότητα η οποία διαρκεί έως και 6 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Το ποσοστό ασθενών που παρουσιάζουν σταθερή ανταπόκριση στην αγωγή με συνδυασμό Ιντερφερόνης και Ριμπαβιρίνης είναι 40-80%.

Παράγοντες που συνδέονται με καλή ανταπόκριση στην θεραπεία είναι πολλοί αλλά οι σημαντικότεροι είναι:

* χαμηλός τίτλος HCV RNA
* γονότυπος όχι 1b (οι γονότυποι που ανταποκρίνονται καλύτερα στην θεραπεία είναι ο 3 και ιδίως ο 2)
* νεαρή ηλικία
* (πολυμορφισμός ενός νουκλεοτιδίου της IL28B με πλέον ευνοικό γονότυπο τον ομόζυγο CC.))

**Όλα τα παραπάνω ήσαν σημαντικά έως το 2014**. Σήμερα στην θεραπεία της Ηπατίτιδας C έχει συμβεί μία πραγματική επανάσταση. Τα νεώτερα άμεσα δρώντα αντιικά χορηγούμενα από το στόμα **σε συνδυασμό** έχουν αποτελεσματικότητα μεγαλύτερη από 95%.

Η ακόλουθη παράγραφος αποτελούμενη από 22 σειρές δεν ενδιαφέρει τους φοιτητές. Παρατίθεται σαν ένα δείγμα από τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα. Σημειωτέον ότι έχουν προστεθεί και άλλα. Βασικό συστατικό των χορηγούμενων συνδυασμών (όπου δεν αντενδείκνυται) είναι το Sofosbuvir.

(Σε χρήση στην Ελλάδα σήμερα (2017) άμεσα δρώντα αντιικά φάρμακα είναι τα εξής:

το νουκλεοτιδικό ανάλογο αναστολέας της πολυμεράσης του HCV [sofosbuvir (SOF), Sovaldi®],

ένας νέος αναστολέας πρωτεάσης [simeprevir (SMV), Olysio®],

ένας αναστολέας της NS5A περιοχής [daclatasvir (DCV), Daklinza®],

ένας συνδυασμός του sofosbuvir με έναν αναστολέα NS5A [ledipasvir (LDV)] συγχορηγούμενα σε ένα δισκίο [Harvoni®],

ένας συνδυασμός ενός αναστολέα πρωτεάσης (paritaprevir) με ριτοναβίρη (PRV/r) και ενός αναστολέα NS5A περιοχής [ombitasvir (OBV)] σε ένα δισκίο (Viekirax®), ένα μη νουκλεοσιδικό ανάλογο αναστολέας της πολυμεράσης του ΗCV [dasabuvir (DSV)] (Exviera®),

ένας άλλος συνδυασμός του sofosbuvir με έναν αναστολέα NS5A [velpatasvir (VEL)] συγχορηγούμενα σε ένα δισκίο [Epclusa®] και

ένας άλλος συνδυασμός ενός αναστολέα πρωτεάσης [grazoprevir (GZR)] και ενός αναστολέα NS5A περιοχής [elbasvir(EBR)] σε ένα δισκίο (Zepatier)

Ανάλογα με τον γονότυπο γίνεται επιλογή του χορηγούμενου σχήματος και η ένδειξη συγχορήγησης Ribavirin. Το σχήμα Sofosbuvir-Velpatasvir με ή χωρίς Ribavirin έχει καλή αποτελεσματικότητα για όλους τους γονότυπους.

Αντένδειξη για τα σχήματα που περιέχουν Sofosbuvir είναι η νεφρική ανεπάρκεια με clearance κρεατινίνης <30 ml/min/1.73m2

Αντένδειξη για τα σχήματα που περιέχουν αναστολεις πρωτεάσης αποτελεί η μη αντιρροπούμενη κίρρωση.)

Τα νεώτερα αντιικα για τον HCV εμφανίζουν συχνά παρενέργειες αλλά όχι σοβαρές. **Προσοχή χρειάζεται στις αλληλοεπιδράσεις με άλλα φάρμακα.**

Κύριο πρόβλημα αυτή τη στιγμή είναι το κόστος των νέων φαρμάκων και δια τούτο προτιμώνται για θεραπεία ασθενείς με σημαντική ίνωση.

Ασθενείς οι οποίοι 12 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας εμφανίζουν αρνητικό HCV RNA στον ορό με μέθοδο υψηλής ευαισθησίας (όριο ανίχνευσης<10 IU/ml) θεωρούνται ότι έχουν μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (**SVR**). Επιβεβαίωση της αρνητικής ιοφορίας μετά 12 μήνες είναι χρήσιμη. Υποτροπή σε αυτούς τους ασθενείς είναι σπάνια (<5%) και θεωρούνται ότι είναι ιολογικά ιαθέντες.

**Οι ασθενείς οι οποίο είχαν ήδη αναπτύξει κίρρωση** ακόμα και αν εμφανίσουν SVR πρέπει να παρακολουθούνται για την πιθανότητα ανάπτυξης επιπλοκών της κίρρωσης ή ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Ασθενείς με τελικού σταδίου νόσο από HCV μεταμοσχεύονται επιτυχώς. Ποσοστό περί το 30% των μεταμοσχεύσεων σε ενήλικες γίνονται σε ασθενείς με ηπατίτιδα C.

Χορήγηση αντιικής θεραπείας με τα νεώτερα φάρμακα έχει ένδειξη πριν ή/και μετά την μεταμόσχευση.

### Aυτοάνοση ηπατίτιδα

Είναι μία χρόνια ηπατική νόσος αυτοάνοσης παθογένειας, που χαρακτηρίζεται από εξελισσόμενη ηπατοκυτταρική νέκρωση και φλεγμονή, συνήθως συνυπάρχουσα με ίνωση και η οποία τείνει να καταλήξει σε κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια.

Το 70-90% των ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα είναι γυναίκες.

Χαρακτηριστικά της νόσου είναι:

- υπεργαμμασφαιριναιμία ακόμα και όταν δεν υπάρχει κίρρωση

- η ανεύρεση ποικίλων οργανοειδικών και μη οργανοειδικών αντισωμάτων

- η συνύπαρξη εξωηπατικών εκδηλώσεων αυτοανοσίας.

- η ιστολογική εικόνα, όπου στο φλεγμονώδες διήθημα προεξάρχουν τα κυτοτοξικά Τ -λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα,

- η συχνή ανεύρεση απλοτύπων των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας που σχετίζονται με αυτοάνοσα νοσήματα (HLA-A1,B8, DR3, DR4).

- η καλή ανταπόκριση στα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα

**Επιδημιολογία:**

Ο επιπολασμός της νόσου είναι 15-25/100.000 στην Ευρώπη.

Παρατηρείται αύξηση συχνότητας της νόσου και για τα δύο φύλα.

Προσβάλλει όλες τις ηλικίες. Η ηλικιακή κατανομή πρώτης εμφάνισης της νόσου περιλαμβάνει 3 ομάδες: Παιδική/εφηβική ηλικία - 4η έως 6η δεκαετία - μετά τα 65

#### Ανοσολογικός παθογενετικός μηχανισμός

Προδιάθεση στην εμφάνιση της νόσου καθορίζεται από διάφορα γονίδια του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας. (Οι ισχυρότερες σχέσεις αφορούν την θέση HLA-DRB1 και αλλήλια που κωδικοποιούν τα μόρια HLA-DR3 (DRB1\*0301) και DR4 (DRB1\*0401). Αυτά δημιουργούν προδιάθεση για την νόσο αλλά παίζουν ρόλο και στην πρόγνωση αυτής. )

Πιστεύεται ότι η ηπατική βλάβη προκαλείται μέσω μηχανισμών κυτταρικής ανοσίας κατευθυνόμενων κατά των ηπατοκυττάρων. Γιά να συμβεί αυτό απαραίτητες προϋποθέσεις είναι:

- η ύπαρξη γενετικής προδιάθεσης και

- η ύπαρξη εκλυτικού ( χημικού ή ιικού ) παράγοντα, ο οποίος δρά με μηχανισμό μοριακής μίμησης (molecular mimicry)

Συνέπεια αυτών είναι η ευαισθητοποίηση των λεμφοκυττάρων έναντι πεπτιδίων της μεμβράνης του ηπατοκυττάρου ή πεπτιδίων που λόγω παθολογικής εξεργασίας εκφράζονται στη μεμβράνη του ηπατοκυττάρου. Τα πεπτίδια αυτά παρουσιάζονται στα CD4 και CD8 λεμφοκύτταρα από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα του ήπατος.

Στην παθογένεια της νόσου συμμετέχει και ανεπαρκής κατασταλτικός έλεγχος επί των ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων (defective T-regs).

(Τα ποικίλα αυτοαντισώματα, τα οποία ανευρίσκονται στους ασθενείς και τα οποία χρησιμεύουν αφενός μεν για να υποστηρίξουν την αυτοάνοση φύση του νοσήματος, αφ’ ετέρου δε ως διαγνωστικά μέσα, δεν θεωρούνται σχετιζόμενα με την παθογένεια της νόσου. Οι μηχανισμοί χυμικής ανοσίας όμως ενοχοποιούνται στην πρόκληση των εξωηπατικών εκδηλώσεων της νόσου μέσω σχηματισμού ανοσοσυμπλεγμάτων .)

#### Κλινική εικόνα

Η νόσος μπορεί να εμφανισθεί με έναν από τους εξής τρόπους:

1. Ασυμπτωματική ή ολιγοσυμπτωματική γυναίκα (25-30% άνδρας) με παθολογικό εργαστηριακό έλεγχο.
2. Σε ένα ποσοστό που φθάνει το 25% είναι δυνατή η πρώτη εμφάνισή της με κλινική εικόνα οξείας ηπατίτιδας. Άλλοτε υπάρχει ένα ιστορικό υποτροπιαζόντων επεισοδίων που έχουν χαρακτηρισθεί "οξεία ηπατίτιδα".

(Οι ασθενείς που εμφανίζονται με κλινική εικόνα οξείας ηπατίτιδας αποτελούν δύο διακριτές ομάδες. Η μία ομάδα αποτελεί οξεία εμφάνιση ήδη υπάρχουσας χρόνιας αυτοάνοσης ηπατίτιδας με όλα τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά της. Η δεύτερη ομάδα αποτελεί πραγματική οξεία ηπατίτιδα οπότε η διάγνωση είναι δύσκολη και εξ αποκλεισμού άλλων αιτίων οξείας ηπατίτιδας)

1. Ενίοτε (10-20%) οι ασθενείς έρχονται γιά πρώτη φορά στον γιατρό με συμπτώματα η/και ευρήματα μη αντιρροπούμενης κίρρωσης.

(Κατά την διάγνωση 1/3-1/2 των ασθενών έχουν ήδη ιστολογική εικόνα κίρρωσης)

Από την φυσική εξέταση δεν υπάρχουν ειδικά ευρήματα. Υπάρχουν τα ευρήματα του ηπατικού νοσήματος και εξαρτώνται από την βαρύτητα αυτού.

Δυνατόν να συνυπάρχουν άλλα αυτοάνοσα νοσήματα όπως:

- θυρεοειδίτιδα, νόσος Graves,

- σακχαρώδης διαβήτης,

- λεύκη,

- σπειραματονεφρίτιδα,

- σύνδρομο Sjogren, ρευματοειδής αρθρίτιδα

- ελκώδης κολίτιδα

Η πορεία της νόσου ποικίλει. Υπάρχουν ασθενείς με ήπια κλινική και παθολογοανατομική εικόνα που σπάνια θα καταλήξουν σε κίρρωση. Αντίθετα μία ομάδα ασθενών, που παρουσιάζουν μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών και των γ-σφαιρινών και γεφυροποιό νέκρωση στην βιοψία (20% των ασθενών) αν μείνουν χωρίς θεραπεία έχουν θνητότητα 40% σε 6 μήνες.

#### Εργαστηριακά ευρήματα

- Ο βιοχημικός έλεγχος του ήπατος είναι πάντοτε παθολογικός χωρίς όμως ο βαθμός διαταραχής να συσχετίζεται απόλυτα με την κλινική και ιστολογική βαρύτητα. Συνηθέστερο εύρημα είναι η **αύξηση των τρανσαμινασών** σε τιμές που μπορεί να φθάνουν τις 1000 μονάδες. Η **αλκαλική φωσφατάση** είναι σχεδόν φυσιολογική ή μέτρια αυξημένη, ενώ εκσεσημασμένη αύξηση αυτής υπάρχει σε σύνδρομα αλληλοεπικάλυψης με αυτοάνοσα χολοστατικά νοσήματα του ήπατος. Σε σοβαρή νόσο μπορεί να υπάρχει μικρή αύξηση της **χολερυθρίνης** (3-10 mg) ή και μεγάλη υπερχολερυθριναιμία όταν η νόσος εκδηλώνεται ως οξεία ηπατίτιδα. Η συνθετική λειτουργία του ήπατος διαταράσσεται σε προχωρημένα στάδια ή λίαν ενεργό νόσο.

- Το πλέον χαρακτηριστικό βιοχημικό εύρημα είναι η ιδιαίτερα υψηλή τιμή των

**γ-σφαιρινών** (>2,5gr/dL), που ανευρίσκεται σχεδόν πάντοτε επί ενεργού νόσου. Η αύξηση αφορά κατεξοχήν τις IgG ανοσοσφαιρίνες.

Η ανίχνευση **αυτοαντισωμάτων** στον ορό αποτελεί το σημαντικότερο διαγνωστικό στοιχείο, το είδος δε αυτών καθορίζει τον τύπο της νόσου.

##### Τύπος Ι

Είναι ο κλασικός και συνηθέστερος τύπος.

Τα ανευρισκόμενα αυτοαντισώματα είναι τα αντιπυρηνικά (ΑΝΑ) ομοιογενούς κυρίως ή στικτού τύπου ή/και τα αντιλειομυικά (ΑSMA) Tα ΑΝΑ ανευρίσκονται σε τίτλο μεγαλύτερο του 1:40 στο 74% των ασθενών με αυτόν τον τύπο της ηπατίτιδας και συνήθως συνυπάρχουν θετικά ΑSMA. Υψηλοί τίτλοι έχουν μεγαλύτερη ειδικότητα. (Τα ASMA αποτελούν το μόνο αυτοαντίσωμα στο 26% των ασθενών και είναι αντισώματα κατά της ακτίνης και άλλων στοιχείων των λείων μυϊκών ινών. Τα αντισώματα κατά της ακτίνης έχουν ειδικότητα για την αυτοάνοση ηπατίτιδα.)

##### Τύπος ΙΙ

Χαρακτηρίζεται από αντιμικροσωμιακά αντισώματα ήπατος-νεφρού (anti-LKM1) ή/και αντι-LC1 (αντισώματα κατά του κυτταροπλασματικού ηπατικού αντιγόνου)

Προσβάλει νέα άτομα συχνά παιδιά (2-14 ετών) και είναι συχνότερη περί την Μεσόγειο (αλλά και εκεί είναι σπάνια νόσος),όπου αποτελεί το 1/20 των αυτοανόσων ηπατιτίδων. Στον τύπο ΙΙ δεν ανευρίσκονται ANA ή ASMA.

Είναι σοβαρότερη νόσος από την τύπου Ι

##### Τύπος ΙΙΙ

Χαρακτηρίζεται από αντισώματα κατά του διαλυτού ηπατικού αντιγόνου/ηπατικού-παγκρεατικού (antiSLA/LP, του οποίου ο προσδιορισμός δεν είναι ευρέως διαθέσιμος) και δεν διαφέρει κλινικά από την τύπου Ι. Κάποιοι θεωρούν ότι είναι σοβαρότερη νόσος που χρειάζεται θεραπεία εφόρου ζωής.

Τα αντι-SLA αντισώματα έχουν υψηλή ειδικότητα και προγνωστική αξία (ευρίσκονται σε ασθενείς με σοβαρή νόσο).

Ορισμένοι ασθενείς έχουν συγχρόνως ή αναπτύσσουν σε δεύτερο χρόνο χαρακτηριστικά που δείχνουν συνύπαρξη άλλης αυτοάνοσης ηπατικής νόσου είτε πρωτοπαθούς χολικής χολαγγειίτιδας (PBC) είτε σκληρυντικής χολαγγειίτιδας PSC (οverlap ή variant syndromes).

Τα αυτοαντισώματα είναι ένα στοιχείο το οποίο βοηθά στην διάγνωση της νόσου αλλά στερούνται ειδικότητας. ΑΝΑ και σπανιώτερα ASMA ή αντι-LKM είναι δυνατόν να είναι θετικά σε άλλα ηπατικά νοσήματα.

**Η διάγνωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας τίθεται με συνεκτίμηση**

των κλινικών και

εργαστηριακών δεδομένων,

των ευρημάτων από την βιοψία ήπατος

και αποκλεισμό άλλων αιτίων ηπατικού νοσήματος (φάρμακα, ιοί, μεταβολικά νοσήματα)

(Απλοποιημένα διαγνωστικά κριτήρια Hepatology 2008;48:169-176)

(Η ιστολογική εικόνα της αυτοάνοσης ηπατίτιδας χαρακτηρίζεται από πυλαία/περιπυλαία ηπατίτιδα της οποίας είναι χαρακτηριστικά:

- το φλεγμονώδες διήθημα από πλασματοκύτταρα και λεμφοκύτταρα,

- ο σχηματισμός ηπατοκυτταρικών ροζεττών και

- η εμπεριπόληση, δηλαδή η συνάθροιση λεμφοκυττάρων πέριξ των ηπατοκυττάρων με διείσδυση λεμφοκυττάρων στο κυτταρόπλασμα των ηπατοκυττάρων.

Τα ευρήματα αυτά παρότι είναι χρήσιμα διαγνωστικά δεν είναι παθογνωμονικά.

Σχεδόν σταθερά υπάρχει σημαντική ίνωση και στο 30% των ενηλίκων ασθενών υπάρχει κίρρωση κατά την διάγνωση.)

**Θεραπεία**

Η θεραπεία της αυτοάνοσης χρόνιας ηπατίτιδας βασίζεται στην χορήγηση κορτικοειδών.

(Χορηγούνται 60 mg πρεδνιζόνης (0.5-1 mg/kg ΒΣ) ημερησίως αρχικά. Η ημερήσια δόση μειώνεται ανά εβδομάδα ώστε κατά την 10η εβδομάδα να χορηγούνται 10 mg ημερησίως ως δόση συντήρησης. Μετά το πρώτο τρίμηνο εφόσον οι τρανσαμινάσες είναι φυσιολογικές γίνεται προσπάθεια μείωσης της δόσης των κορτικοειδών ανά τρίμηνο με στενή κλινική και εργαστηριακή παρακολόυθηση.

Αν δεν υπάρχει αντένδειξη μαζί με τα κορτικοειδή χορηγείται το ανοσοκατασταλτικό φάρμακο αζαθειοπρίνη σε δόση 50 mg (με πιθανότητα αύξησης σε 1-2mg ανα kgr σωματικού βάρους). Με την χορήγηση αζαθειοπρίνης δεν αυξάνει το ποσοστό των ασθενών που μπαίνουν σε ύφεση αλλά καθίσταται δυνατή η συντήρηση της ύφεσης με μικρότερες δόσεις κορτικοειδών και μειώνονται σημαντικά (20% έναντι 66%) οι σοβαρές παρενέργειες των κορτικοειδών. (Η θεραπεία με αζαθειοπρίνη είναι προτιμότερο να αρχίσει 2 εβδομάδες μετά την έναρξη των κορτικοειδών και εφόσον η χολερυθρίνη είναι <6mg/dl)

Το ποσοστό των ασθενών που θα παρουσιάσουν κλινική, βιοχημική και ιστολογική βελτίωση είναι 80%.

Η διάρκεια της θεραπείας είναι τουλάχιστον 3 χρόνια ή/και 2 χρόνια μετά την πλήρη βιοχημική ανταπόκριση. Μετά τα 3 έτη θεραπείας γίνεται βιοψία ήπατος και εφόσον ιστολογικά δεν υπάρχει φλεγμονώδης δραστηριότητα γίνεται βαθμιαία μείωση της δόσης των κορτικοειδών με στενή παρακολούθηση για τυχόν υποτροπή της νόσου.

Υποτροπή συμβαίνει κυρίως κατά τους πρώτους 6-12 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας στο 50-90% των ασθενών και σχεδόν σε όλους τους ασθενείς που είχαν κίρρωση στην αρχική βιοψία.

Λόγω της μεγάλης συχνότητας υποτροπών πολλοί πιστεύουν ότι είναι απαραίτητη η χορήγηση μικρών δόσεων κορτικοειδών (2,5-5 mg πρεδνιζόνης) ή

(1-2mg/kg ΣΒ) Azathioprine εφόρου ζωής. Iδιαίτερα συνιστάται να μην διακοπεί η θεραπεία σε ασθενείς που έχουν ήδη υποτροπιάσει ή είχαν σοβαρή αρχική νόσο ή/και κίρρωση.

Η υποτροπή μπορεί να έχει ιδιαίτερα σοβαρή μορφή.

Η θεραπεία της αυτοάνοσης ηπατίτιδας χρειάζεται εμπειρία και επιμέλεια. Βασικοί κανόνες είναι : έναρξη με **μεγάλες δόσεις** κορτικοειδών για επαγωγή της ύφεσης και συνέχιση με δόσεις συντήρησης για **μεγάλο διάστημα**

### Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα

### (PBC προηγούμενη ονομασία πρωτοπαθής χολική κίρρωση)

Είναι νόσος χαρακτηριζόμενη από **καταστροφή των μικρών ενδοηπατικών χολαγγείων** με ανοσολογικό μηχανισμό. Συνέπεια της βλάβης των χοληφόρων είναι η χολόσταση και η εξέλιξη σε χολική κίρρωση.

Η νόσος πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται πάντοτε με απεικονιστικές μεθόδους από τα δευτεροπαθή χολοστατικά σύνδρομα που οφείλονται σε απόφραξη των μεγάλων χοληφόρων.

#### Επιδημιολογία

Από τους συμπτωματικούς ασθενείς το 90% είναι γυναίκες 35-60 ετών.

Αποτελεί το αίτιο της κίρρωσης στο 0,6-2% των αποθνησκόντων από κίρρωση. Η συχνότητά της είναι 1000 φορές μεγαλύτερη σε οικογένειες που έχουν ένα πάσχον μέλος. Επίσης τα μέλη των οικογενειών των πασχόντων έχουν σε αυξημένη συχνότητα θετικά αντιμιτοχονδριακά αντισώματα, τα οποία είναι χαρακτηριστικά της νόσου. Παρά την αυξημένη ενδοοικογενειακή συχνότητα η ευρεθείσα συσχέτιση με τα μείζονα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας είναι ασθενής.

#### Παθογένεια

Κυτταροτοξικά Τ λεμφοκύτταρα καταστρέφουν το επιθήλιο των μικρών χοληφόρων.

Τα κατασταλτικά Τ λεμφοκύτταρα είναι ελαττωμένα σε αριθμό και λειτουργία.

Στα χολαγγεία υπάρχει έκτοπη έκφραση των αντιγόνων ιστοσυμβατότητας class II .

Τα παραπάνω πιθανώς συμβαίνουν γιατί ένα εξωγενές εκλυτικό αίτιο συνδυαζόμενο με άγνωστης φύσης διαταραχή της ανοσορρύθμισης προκαλεί διαταραχή της ανοσολογικής ανοχής όσον αφορά αντιγόνα του επιθηλίου των μικρών χοληφόρων. (Σαν συνέπεια δημιουργούνται στο ήπαρ αλλοιώσεις ανάλογες με αυτές της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστού.)

#### Κλινική εικόνα

Το πρώτο σύμπτωμα είναι συνήθως ο κνησμός, που είναι χαρακτηριστικός όλων των χολοστατικών νοσημάτων. Ο κνησμός είναι χειρότερος τις βραδινές ώρες και αφορά κυρίως τις παλάμες και τα πέλματα. Οι ασθενείς είναι αρχικά σε καλή κατάσταση.

Σε δεύτερο χρόνο θα προστεθεί το χαρακτηριστικό της νόσου αίσθημα κόπωσης και ο ίκτερος.

Υπάρχει χαρακτηριστική υπέρχρωση του δέρματος. Εμφανίζονται επίσης ξανθώματα (οζώδεις εναποθέσεις λιπιδίων επί των τενόντων κυρίως των άκρων χειρών, τον αχίλλειο και τον επιγονατιδικό τένοντα) και ξανθελάσματα (επηρμένες κίτρινες πλάκες επί των βλεφάρων) λόγω της υπερχοληστεριναιμίας.

Δυνατόν να υπάρχει διάρροια και στεατόρροια με συνεπεία την έλλειψη των λιποδιαλυτών βιταμινών.

#### Εξωηπατικές εκδηλώσεις

1. Εμφάνιση οποιουδήποτε κολλαγονικού νοσήματος είναι συχνότερη από τον λοιπό πληθυσμό. Το σύνδρομο Sjogren όμως ανευρίσκεται σε συχνότητα 75%. Το δεύτερο σε συχνότητα συνυπάρχον κολλαγονικό νόσημα είναι το σκληρόδερμα και το σύνδρομο CREST (αποτιτανώσεις, Raynaud's φαινόμενο, δυσκινησία του οισοφάγου, σκληροδακτυλία, τηλεαγγειεκτασία ). Σε αυτούς τους ασθενείς ανιχνεύονται και τα χαρακτηριστικά αυτής της μορφής σκληροδέρματος αντικεντρομεριδιακά (anti-centromere) αντισώματα.
2. Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα είναι συχνή (20% υποθυρεοειδισμός ). Σπάνια μπορεί να συνυπάρχει νόσος Grave's .
3. Από τον νεφρό μπορεί να υπάρχει IgM μεμβρανώδης σπειραματονεφρίτιδα ή σωληναριακή βλάβη εκφραζόμενη σαν σωληναριακή οξέωση ή υπερουρικοζουρία. Η βλάβη των σωληναρίων αποδίδεται στην εναπόθεση χαλκού, η άθροιση του οποίου οφείλεται στην χρόνια χολόσταση.
4. Πληκτροδακτυλία. Διάμεση πνευμονοπάθεια.
5. Χολολιθίαση στο 40%
6. Στεατόρροια μπορεί να εμφανισθεί σαν συνέπεια είτε παγκρεατικής ανεπάρκειας ή λόγω συνύπαρξης κοιλιοκάκης.
7. Η οστική νόσος είναι συχνό και εξαιρετικά σημαντικό πρόβλημα αυτών των ασθενών. Οστεομαλακία λόγω δυσαπορρόφησης της βιταμίνης D είναι σπάνια ενώ είναι συχνή η οστεοπόρωση. Η παθογένεια της οστεοπόρωσης της σχετιζόμενης με την νόσο δεν είναι διευκρινισμένη.

#### **Εργαστηριακά ευρήματα**

**Βιοχημικά** υπάρχει χαρακτηριστικά αύξηση της **αλκαλικής φωσφατάσης**. Η τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης είναι πάνω από διπλάσια από το φυσιολογικό και δυνατόν να είναι ιδιαίτερα υψηλή. Παράλληλη είναι η αύξηση της γGt.

Οι **τρανσαμινάσες** δυνατόν να παρουσιάσουν μικρή αύξηση, πάντως όχι μεγαλύτερη από το πενταπλάσιο του φυσιολογικού.

**Υπερχολερυθριναιμία** αμέσου τύπου υπάρχει σε συμπτωματική νόσο.

**Η χοληστερίνη** είναι συνήθως σημαντικά αυξημένη. Στα αρχικά στάδια είναι αυξημένες οι LDL και VLDL αλλά ιδιαίτερα οι HDL λιποπρωτεΐνες. Η αύξηση των HDL λιποπρωτεινών σχετίζεται με την μη εμφάνιση σε αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακών νοσημάτων. (Σε προχωρημένα στάδια ανευρίσκεται η λιποπρωτείνη Χ, ανώμαλη λιποπρωτείνη που ευρίσκεται και σε άλλα χολοστατικά σύνδρομα θεωρούμενη επίσης προστατευτική των αγγείων.)

Υπάρχει χαρακτηριστική σημαντική αύξηση της **IgM ανοσοσφαιρίνης**, η οποία μπορεί να σχηματίζει και κρυοκαθιζήματα.

##### Αυτοαντισώματα

Τα χαρακτηριστικά αυτοαντισώματα είναι τα **αντιμιτοχονδριακά** (ΑΜΑ: αντισώματα κατά ενζύμων της εσωτερικής επιφάνειας της μεμβράνης του μιτοχονδρίου). Τα αντιμιτοχονδριακά αντισώματα σε τίτλο >1:40 έχουν ευαισθησία 95% και ειδικότητα 98%. Σε χαμηλό τίτλο ανευρίσκονται θετικά ΑΜΑ και σε αυτοάνοση ηπατίτιδα και σπάνια σε κολλαγονικά νοσήματα. Είναι δυνατόν να υπάρχουν και άλλα αυτοαντισώματα με κύρια εξ αυτών τα αντιπυρηνικά. Τα ΑΜΑ είναι πρώιμο εύρημα που δυνατόν να προϋπάρχει των βιοχημικών διαταραχών.

##### Βιοψία

(Περιγράφονται τέσσερα ιστολογικά στάδια, αλλά συχνά η κατάταξη σε συγκεκριμένο στάδιο είναι δύσκολη.

1. **Florid bile-duct lesion** είναι το χαρακτηριστικό εύρημα αυτού του σταδίου. Αυτή συνίσταται σε προσβολή των επιθηλιακών κυττάρων των μικρών χολαγγείων των πυλαίων διαστημάτων από λεμφοκύτταρα. Τα λεμφοκύτταρα περιβάλλουν τα επιθηλιακά κύτταρα και συχνά διεισδύουν εις αυτά. Στο στάδιο αυτό η φλεγμονή περιορίζεται στα πυλαία διαστήματα.
2. Προστίθεται περιπυλαία φλεγμονή και πολλαπλασιασμός χολαγγειολίων στα πυλαία διαστήματα. Αρχίζει η εξαφάνιση των χολαγγείων των πυλαίων διαστημάτων (χολαγγειοπενία).
3. Ινωση αρχόμενη από τα πυλαία διαστήματα **και εξαφάνιση των χοληφόρων** των πυλαίων διαστημάτων.
4. Kίρρωση.

Συνυπάρχουν ευρήματα χολόστασης στο ηπατικό λόβιο.)

Η βιοψία δεν είναι απαραίτητη για την **διάγνωση** της PBC αν υπάρχουν:

- θετικά ΑΜΑ

- σε γυναίκα

- με χολοστατικές βιοχημικές διαταραχές

- και φυσιολογική απεικόνιση των χοληφόρων.

#### **Πρόγνωση**

Το προσδόκιμο επιβίωσης των ασυμπτωματικών ασθενών είναι άγνωστο αλλά συνήθως είναι >15 έτη. Η νόσος μερικών ασθενών δεν θα εξελιχθεί. Το προσδόκιμο επιβίωσης των συμπτωματικών (ίκτερος) ασθενών είναι 8-13 χρόνια.

**Θεραπεία**: Το μόνο αποδεδειγμένης αξίας φάρμακο, το οποίο έχει ελάχιστες παρενέργειες είναι το ursodesoxycholic acid (σε ημερήσια δόση 13-15mg ανά kgr ΣΒ). Χορηγείται από το στόμα σε 1 έως 4 δόσεις. Έχει ευρεθεί ότι μειώνει την πιθανότητα θανάτου ή μεταμόσχευσης κατά 32% αν δοθεί σε προκιρρωτικό στάδιο.

Η δράση του οφείλεται

- στις χολερετικές του ιδιότητες

- ασκεί επίσης προστατευτική δράση στα ηπατοκύτταρα και τα χολαγγειοκύτταρα (σταθεροποιεί την ομπρέλα διττανθρακικών, που δημιουργείται από τα χολαγγειοκύτταρα, η οποία είναι προστατευτική από τα υδρόφοβα χολικά οξέα.)

- αναφέρεται και ανοσοτροποποιητική δράση με ποικίλους τρόπους.

Ως προς την συμπτωματική αντιμετώπιση της νόσου χρησιμοποιούνται τα εξής.

* Για την **οστεοπόρωση** δίδονται τα συνήθη φάρμακα που χρησιμοποιούνται και για την ιδιοπαθή οστεοπόρωση. Τα αποτελέσματα είναι μέτρια.
* Χορηγούνται λιποδιαλυτές βιταμίνες, εφόσον εμφανισθούν συμπτώματα από την έλλειψή τους λόγω **δυσαπορρόφησης**.

(Ο **κνησμός** αντιμετωπίζεται δύσκολα. Χρησιμοποιούνται χολεστηραμίνη (δεσμευτικό των χολικών αλάτων), rifampicin (επαγωγέας ενζύμων), ανταγωνιστές των οπιούχων (θεωρία αυξημένης οπιεργικής δραστηριότητας στην παθογένεια του κνησμού), υπεριώδης ακτινοβολία και άλλα.)

Η μεταμόσχευση ήπατος έχει καλά αποτελέσματα, παρ' ότι θεωρείται ότι υπάρχει αυξημένο ποσοστό οξείας απόρριψης του μοσχεύματος. Δεν είναι γνωστή η συχνότητα υποτροπής δεδομένου ότι η ιστολογική εικόνα της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης ομοιάζει με αυτήν της χρόνιας απόρριψης του μοσχεύματος.

**Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC)**

Είναι μια ιδιοπαθής χολοστατική νόσος του ήπατος που χαρακτηρίζεται από στενώσεις και διατάσεις των έξωηπατικών και/ή των ενδοηπατικών χοληφόρων που δεν μπορούν να αποδοθούν σε συγκεκριμένη γνωστή αιτία.

(**Παθογένεια:** Άτομα γενετικά προδιατεθειμένα υφίστανται μέσω ανοσολογικής διέγερσης (πιθανώς μετά από επίδραση εξωγενούς παράγοντα) βλάβη των χολαγγειοκυττάρων με μηχανισμό φλεγμονής και σε δεύτερη φάση ίνωσης των χοληφόρων.)

**Συχνότητα νόσου**: Είναι σπάνια νόσος, που έχει επίπτωση 0,41/100.000/έτος. Πιθανώς η επίπτωσή της αυξάνει χωρίς αυτό να οφείλεται μόνο στο ότι διαγιγνώσκεται συχνότερα. Προσβάλλει συχνότερα άνδρες (Α/Γ:2/1) 20-45 ετών.

**Κλινική εικόνα** :Είναι χρόνια νόσος με ήπια συμπτώματα χολόστασης (κνησμός, καταβολή). Συνυπάρχει 75% ελκώδης κολίτιδα ενώ σε 5% των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο στο παχύ έντερο συνυπάρχει PSC .

Ίκτερος και πυρετός δυνατόν να υπάρχουν μόνο αν συμβεί σαν επιπλοκή μικροβιακή χολαγγειίτιδα (6% είναι το πρώτο σύμπτωμα με δυσμενή πρόγνωση). Ίκτερος επίσης εμφανίζεται σε προχωρημένα στάδια της νόσου.

Σε παιδιά συχνά συνυπάρχουν κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά αυτοάνοσης ηπατίτιδας (αυτοάνοση σκληρυντική χολαγγειίτιδα ).

Επιπλέκεται από ανάπτυξη **χολαγγειοκαρκινώματος** ( 1,2% ανά έτος) και καρκίνου της χοληδόχου κύστης και του παχέος εντέρου.

**Διάγνωση**: Η MRCP (ERCP αν χρειάζεται θεραπευτική παρέμβαση) εμφανίζει χαρακτηριστική εικόνα με στενώσεις και διατάσεις των χοληφόρων. Επιβάλλεται να αποκλεισθούν δευτεροπαθή αίτια σκληρυντικής χολαγγειίτιδας.

Η βιοψία ήπατος χρειάζεται για την διάγνωση της μορφής στην οποία προσβάλλονται μόνο τα μικρά χοληφόρα (5%) ή όταν υπάρχει υποψία για σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης με αυτοάνοση ηπατίτιδα.

Συνιστάται κολονοσκόπηση για διάγνωση συνύπαρξης φλεγμονώδους νόσου του παχέος εντέρου.

**Θεραπεία**: Συνήθως η διάγνωση γίνεται από τα χολαγγειογραφικά ευρήματα και επομένως σε φάση που έχει αναπτυχθεί σημαντική ίνωση. Αυτός είναι πιθανώς ο λόγος που δεν έχει ευρεθεί αποτελεσματικη θεραπεία. (Η χορήγηση Ursodeoxycholic acid είναι αμφιλεγόμενη. Συνιστάται η χορήγηση μέτριων δόσεων 13-15mg/kg Σ.Β. για 6 μήνες και συνέχιση αυτού μόνο αν υπάρχει βιοχημική ανταπόκριση)

Όταν χρειάζεται γίνεται ενδοσκοπική αντιμετώπιση των μειζόνων στενώσεων των χοληφόρων.

Μεταμόσχευση ήπατος γίνεται αν αναπτυχθεί μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Αναφέρεται επιβίωση ενός έτους 85% αλλά υποτροπή σε 25% των μεταμοσχευθέντων.

Σήμερα έχει αναγνωρισθεί σύνδρομο **(IgG4 χολαγγειοπάθεια**), το οποίο έχει χολαγγειογραφικά ευρήματα παρόμοια αλλά όχι ίδια με την PSC αλλά σημαντικές κλινικές διαφορές και πρέπει να διαγιγνώσκεται γιατί ανταποκρίνεται καλά στην χορήγηση κορτικοειδών.

**IgG χολαγγειοπάθεια**:

7% των ασθενών με ‘διάγνωση PSC’

Συνυπάρχει με αυτοάνοση παγκρεατίτιδα.

Υπάρχει υψηλή IgG4 στον ορό αλλά η τιμή της είναι δυνατόν να είναι αυξομειούμενη.

**Δεν συνυπάρχει φλεγμονώδης** νόσος του εντέρου.

Συχνά η πρώτη κλινική εκδήλωση είναι ικτερικό επεισόδιο.

Προσβάλλει άτομα μεγαλύτερης ηλικίας από την PSC και κατεξοχήν άνδρες.

Συνυπάρχει προσβολή άλλων οργάνων (οπισθοπεριτοναϊκή ίνωση, θυρεοειδίτιδα, διόγκωση δακρυικών ή/και σιελογόνων αδένων και πολλών άλλων)

Εμφανίζει χαρακτηριστική διήθηση των πασχόντων ιστών από πλασματοκύτταρα IgG4 θετικά.

Ανταποκρίνεται στην χορήγηση κορτικοειδών.

### Αλκοολική νόσος του ήπατος

Οι περισσότεροι άνθρωποι που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ θα αναπτύξουν ηπατομεγαλία και λιπώδη διήθηση του ήπατος, αλλά σοβαρή βλάβη (αλκοολική ηπατίτιδα ή κίρρωση) αναπτύσσει το 20-30% αυτών.

Κατάχρηση αλκοόλ θεωρείτο η κατανάλωση περισσοτέρων των 60gr ημερησίως (40gr για τις γυναίκες). Η κλασική αυτή γνώση σήμερα αμφισβητείται και η ασφαλής κατανάλωση αλκοόλ θεωρείται ότι είναι κάτω από 30gr ημερησίως στους άνδρες και κάτω από 15-20gr στις γυναίκες. Η προκαλούμενη βλάβη εξαρτάται από το ποσόν και την διάρκεια της κατάχρησης και όχι από το είδος του ποτού.

Το αλκοόλ είναι άμεσα ηπατοτοξικό με αποτέλεσμα τις εξής μορφολογικές διαταραχές από το ήπαρ:

* + Προκαλεί διόγκωση των ηπατοκυττάρων, τα οποία κατά συνέπεια ασκούν πίεση στα κολποειδή και προκαλούν πυλαία υπέρταση.
  + Επίσης υπάρχει νέκρωση των ηπατοκυττάρων και φλεγμονή και
  + σαν συνέπεια αυτών αναπτύσσεται ίνωση.

Όλες αυτές οι μορφολογικές αλλοιώσεις ανευρίσκονται κυρίως περί την κεντρική φλέβα όπου η τάση του οξυγόνου είναι χαμηλότερη και η μεταβολική δραστηριότητα εντονώτερη.

(Όπως ανεφέρθη από τα άτομα που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ ένα μικρό ποσοστό θα εμφανίσει βαριά ηπατοπάθεια. Διάφοροι παράγοντες θεωρούνται οτι καθορίζουν ποιά θα είναι αυτά τα άτομα:

α) Γενετικοί παράγοντες

β) Το φύλο (οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερη ευαισθησία)

γ) Μηχανισμοί αυτοανοσίας

δ) Τροφικοί παράγοντες (χαμηλή κατανάλωση πρωτεϊνών, έλλειψη χολίνης, έλλειψη βιταμίνης Α, υψηλή κατανάλωση λιπών κυρίως πολυακορέστων).

ε) Υπερανάπτυξη εντερικών βακτηριδίων

Και **κυρίως**:

στ) Λοίμωξη από ηπατοτρόπους ιούς)

#### Μορφές αλκοολικής ηπατοπάθειας

##### Αλκοολικό λιπώδες ήπαρ

Ανευρίσκεται στο 90% των ατόμων που κάνουν χρόνια κατάχρηση αλκοόλ. Είναι η συχνότερη και πρωϊμότερη αλλοίωση. Υποχωρεί μετά 2-6 εβδομάδες αποχής, αν δεν συνυπάρχει άλλο αίτιο.

Ιστολογικά ανευρίσκεται μακροφυσαλιδώδης στεάτωση (μεγάλο σταγονίδιο λίπους που απωθεί σε έκκεντρη θέση τον πυρήνα του ηπατοκυττάρου) κυρίως στα ηπατοκύτταρα περί την κεντρική φλέβα.

**Κλινική εικόνα:**

* + Οι ασθενείς είναι συνήθως ασυμπτωματικοί αλλά συχνά υπάρχει ήπια (ενίοτε επώδυνη) ηπατομεγαλία.
  + Εργαστηριακά δυνατόν να υπάρχει μικρή αύξηση των τρανσαμινασών και της γGt.

Αν είναι η μοναδική βλάβη θεωρείται ότι έχει άριστη πρόγνωση. (Σήμερα όμως πιστεύεται ότι ένα 10% των πασχόντων από λιπώδες ήπαρ μετά 10 έτη δυνατόν να εμφανίσει κίρρωση.)

##### Αλκοολική ηπατίτιδα

Παθολογοανατομικά ανευρίσκεται στο 40% των χρόνιων αλκοολικών.

Ιστολογικά χαρακτηριστικά, τα οποία ανευρίσκονται κυρίως περί την κεντρική φλέβα, είναι τα εξής:

1. Διόγκωση (balooning) και νέκρωση των ηπατοκυττάρων, εντός των οποίων ανευρίσκονται και τα χαρακτηριστικά της νόσου σωμάτια Mallory (ηωσινόφιλα περιπυρηνικά έγκλειστα αποτελούμενα από συσσωρεύσεις ενδιαμέσων ινιδίων του κυττοσκελετού)
2. Φλεγμονώδες διήθημα στο οποίο είναι χαρακτηριστική η ύπαρξη και άφθονων πολυμορφοπυρήνων
3. **Περικυτταρική και περί την κεντρική φλέβα** ίνωση, οι οποίες έχουν ιδιαίτερη προγνωστική αξία όσον αφορά την εξέλιξη σε κίρρωση.
4. Συνυπάρχει μακροφυσαλιδώδης στεάτωση.

Η **κλινική εικόνα** ποικίλει από ασυμπτωματική έως βαρειά κεραυνοβόλο ηπατίτιδα.

**Η οξεία αλκοολική ηπατίτιδα** εμφανίζεται με ίκτερο. Δυνατόν να συνυπάρχει επώδυνο ήπαρ και πυρετός. Λόγω του ότι μπορεί να υπάρχει πολυμορφοπυρήνωση στο περιφερικό αίμα θέτει διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα από νοσήματα των χοληφόρων.

Έχει βιοχημικά χαρακτήριστικά αποφρακτικού ικτέρου με ιδιαίτερη αύξηση της γGt και μέτρια υπερτρανσαμινασαιμία . Οι τρανσαμινάσες έχουν τιμή μικρότερη από 5πλάσια του φυσιολογικού και είναι υψηλότερη η SGOΤ (SGOT/SGPT>2).

Δυνατόν επίσης να εμφανισθεί ως οξεία ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια με ασκίτη, εγκεφαλοπάθεια και αιμορραγία του πεπτικού.

(Υπάρχει η άποψη ότι κάθε ασθενής, που εμφανίζει ίκτερο με χολερυθρίνη υψηλότερη από 5mg/dl και κάνει κατάχρηση αλκοόλ μέχρι την εμφάνιση του ικτέρου, πρέπει να θεωρηθεί ότι πάσχει από οξεία αλκοολική ηπατίτιδα μέχρι αποδείξεως του εναντίου.)

Η οξεία αλκοολική ηπατίτιδα συχνά έχει σαν εκλυτικό αίτιο κατάχρηση αλκοόλ ή λοίμωξη.

**Πρόγνωση**

Η οξεία αλκοολική ηπατίτιδα είναι δυνητικά θανατηφόρος , αλλά οι περισσότεροι ασθενείς αναλαμβάνουν μετά από εβδομάδες ή μήνες εφόσον διακόψουν το αλκοόλ. Οι ιστολογικές αλλοιώσεις όμως δυνατόν να παραμείνουν για 6 μήνες μετά την διακοπή του αλκοόλ.

Προγνωστικός δείκτης σημαντικός για την οξεία αλκοολική ηπατίτιδα είναι ο λεγόμενος discriminant factor (Maddrey score) που υπολογίζεται ως εξής:

4,6Χ (χρόνος προθρομβίνης - χρόνος μάρτυρα ) + χολερυθρίνη (mg/dl).

Αν ο δείκτης αυτός είναι μεγαλύτερος του 32 δείχνει κακή πρόγνωση.

Προγνωστική αξία δυσμενή έχει επίσης η ανεύρεση MELD score> 20(Υπολογίζεται από χολερυθρίνη, κρεατινίνη και INR βλ. κίρρωση)

Κακή πρόγνωση δείχνει επίσης η ανάπτυξη ασκίτη, εγκεφαλοπάθειας ή νεφρικής ανεπάρκειας.

Ανεξάρτητα όμως από την κλινική εικόνα, αν στην βιοψία ήπατος υπάρχουν ευρήματα αλκοολικής ηπατίτιδας, θεωρούμε ότι υπάρχει μια προκιρρωτική κατάσταση.

##### Αλκοολική κίρρωση

Στις περισσότερες χώρες του δυτικού κόσμου αποτελεί την συνηθέστερα ευρισκόμενη μορφή κίρρωσης.

Είναι συνήθως μικροοζώδης κίρρωση. Αν στην βιοψία υπάρχουν ευρήματα αλκοολικής ηπατίτιδας ή λιπώδης εκφύλιση σημαίνει ότι συνεχίζεται η κατάχρηση αλκοόλ.

Κλινικά δεν διαφέρει από τις άλλες μορφές κίρρωσης πλην του ότι είναι πιο συχνά τα θυλεοποιητικά χαρακτηριστικά στους άνδρες. Σε ποσοστό 10-40% ανευρίσκεται τυχαία σε εγχείρηση ή νεκροτομικά.

(Η βιοψία δεν είναι πάντοτε απαραίτητη για την διάγνωση.

Ενδείκνυται κυρίως

- αν πρέπει να αποκλεισθεί συνύπαρξη άλλου αίτιου κίρρωσης, που χρειάζεται ειδική αντιμετώπιση,

- ή για προγνωστικούς λόγους

- ή σε ασθενείς που αρνούνται την κατάχρηση αλκοόλ.)

Η πρόγνωση εξαρτάται από το αν υπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις μη αντιρροπούμενης κίρρωσης και δεν διαφέρει από την κίρρωση άλλης αιτιολογίας.

**Εργαστηριακός έλεγχος (αλκοολικής ηπατοπάθειας)**

Αυτός βοηθά στο να διαπιστωθεί η κατάχρηση αλκοόλ και όχι το αίτιο ή η βαρύτητα της ηπατικής νόσου.

1. Η γGt ανευρίσκεται υψηλότερη από 2πλάσια του φυσιολογικού. Η αύξηση προκαλείται τόσο από την επαγωγή του ενζύμου από το αλκοόλ όσο και από την νεκροφλεγμονώδη εξεργασία. Αν δεν υπάρχει παθολογοανατομική βλάβη η γGt επανέρχεται στο φυσιολογικό μία εβδομάδα έως ένα μήνα μετά την διακοπή του αλκοόλ.
2. Υπάρχει αύξηση των τρανσαμινασών και κυρίως της SGOT. Ο λόγος SGOT/SGPT>2 θεωρείται χαρακτηριστικός της αλκοολικής νόσου του ήπατος. Η αύξηση των τρανσαμινασών δεν ξεπερνά το 5πλάσιο του φυσιολογικού ακόμα και σε ασθενείς με οξεία αλκοολική ηπατίτιδα.
3. Αυξάνεi η IgA ανοσοσφαιρίνη. Η αύξηση είναι μεγαλύτερη (περί το τριπλάσιο του ανώτερου φυσιολογικού) και πιο συχνή όταν η αλκοολική νόσος έχει εξελιχτεί σε κίρρωση. Διατηρείται για μήνες μετά την διακοπή του αλκοόλ.
4. Αυξάνει η HDL και τα τριγλυκερίδια. Η αύξηση των λιπιδίων είναι αναστρέψιμη μετά μία εβδομάδα αποχής
5. (Ειδική και ευαίσθητη είναι η ανεύρεση υψηλής τιμής της πτωχής σε σιαλικό οξύ τρανσφερίνης. Η μέθοδος προσδιορισμού της είναι τεχνικά δύσκολή και όχι ευρέως διαθέσιμη.)
6. Υπάρχει μακροκυττάρωση. Οφείλεται σε άμεση τοξική δράση του αλκοόλ στο αναπτυσσόμενο ερυθροκύτταρο. Η τιμή του MCV είναι μεγαλύτερη από 100fl. Αυτές οι τιμές δεν ευρίσκονται σε άλλες αιτίες κίρρωσης χωρίς έλλειψη βιταμινών. (Μακροκυττάρωση είναι σύνηθες εύρημα σε κίρρωση ανεξάρτητα αιτιολογίας). Αποκατάσταση φυσιολογικού μεγέθους ερυθρών χρειάζεται μήνες από την διακοπή του αλκοόλ
7. Θρομβοπενία
8. Υψηλή φερριτίνη

**Θεραπεία**

Επιβάλλεται **πλήρης αποχή** από το αλκοόλ, της οποίας τα αποτελέσματα είναι εντυπωσιακά.

*Δίαιτα:* Απαιτείται υψηλή ποσότητα ημερήσια προσλαμβανομένου λευκώματος (εφ' όσον δεν υπάρχει ηπατική εγκεφαλοπάθεια >1gr/kgr ΣΒ) και θερμίδων (2000-3000kcal). Χορηγούνται συμπλέγματα βιταμινών Β και κυρίως βιταμίνη Β1 και φυλλικό οξύ.

Hπατοπροστατευτικά φάρμακα δεν υπάρχουν.

Σε βαριά αλκοολική ηπατίτιδα, όπως καθορίζεται από

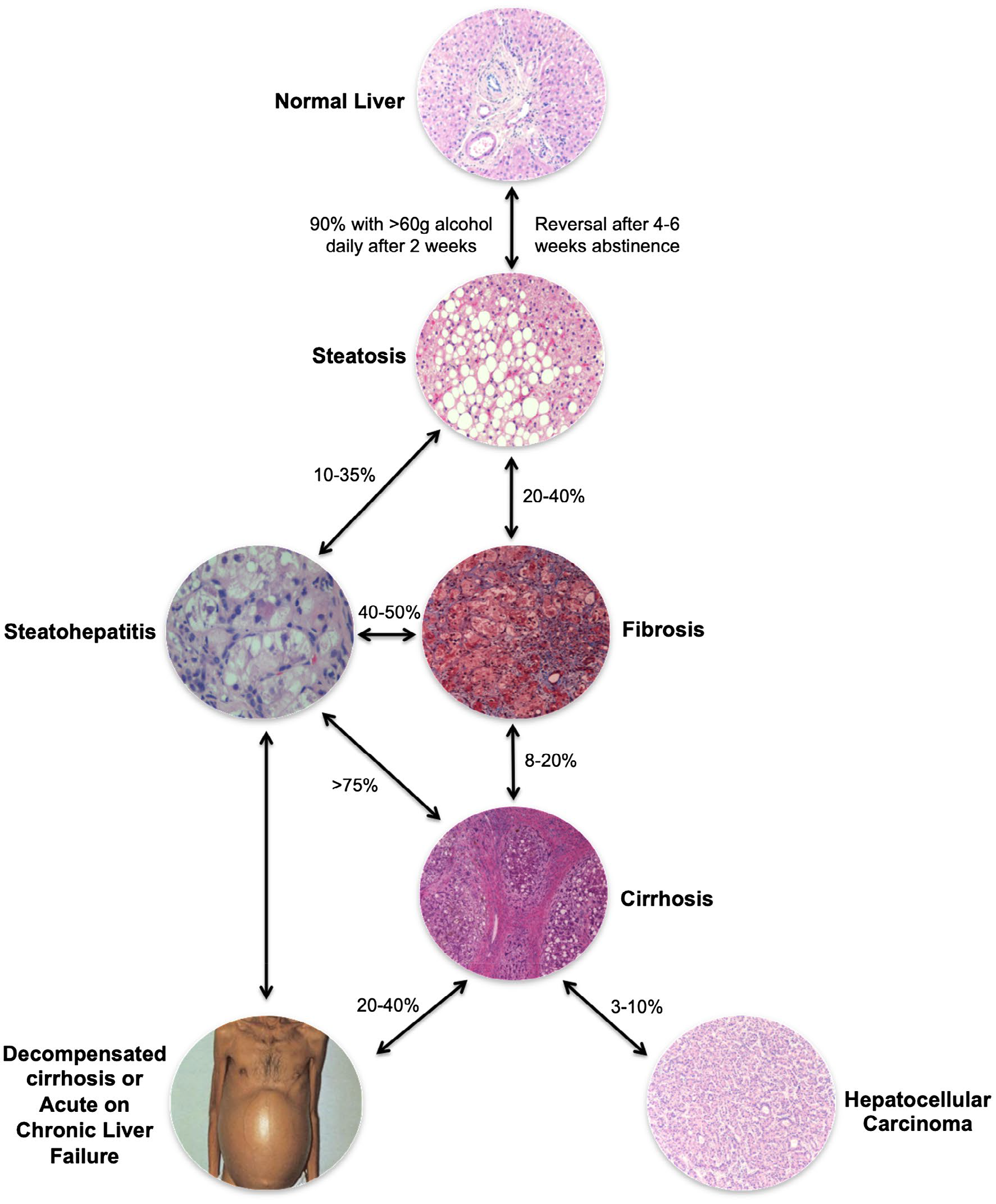
discriminant factor (Maddrey score) >32 ή/και συμπτώματα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, τα κορτικοειδή πιστεύεται ότι βελτιώνουν την πρόγνωση. Τα κορτικοειδή κυρίως μειώνουν την θνητότητα του πρώτου μήνα από την εμφάνιση της οξείας ηπατίτιδας. Χορηγούνται 32mg μεθυλπρεδνιζολόνης για 1 μήνα και ακολουθεί βαθμιαία μείωση της δόσης και διακοπή σε 15 ημέρες.

(Ένα άλλο φάρμακο, το οποίο θεωρείτο ότι βελτιώνει την πρόγνωση της οξείας αλκοολικής ηπατίτιδας, είναι η πεντοξυφυλλίνη. Σήμερα αμφισβητείται ο ρόλος της και δεν συνιστάται η χορήγησή της.

Νεώτερες μελέτες δείχνουν πιθανή συνεργική δράση της N-acetylcysteine (NAC) με τα κορτικοειδή. Η N-acetylcysteine δρα αντιοξειδωτικά αποκαθιστώντας τα αποθέματα γλουταθειόνης )

Οι ασθενείς που κάνουν κατάχρηση αλκοόλ πρέπει να γνωρίζουν ότι είναι εξαιρετικά ευαίσθητοι στην ηπατοτοξικότητα της παρακεταμόλης, η οποία μπορεί να προκαλέσει βαριά ηπατική βλάβη ακόμα και σε συνήθεις δόσεις (2-4gr).

Η μεταμόσχευση για τελικό στάδιο της κίρρωσης η για κεραυνοβόλο αλκοολική ηπατίτιδα έχει καλά αποτελέσματα. Μεγάλο πρόβλημα είναι η υψηλή συχνότητα υποτροπής του αλκοολισμού, δια τούτο συνήθως απαιτείται να έχει προηγηθεί της μεταμόσχευσης εξάμηνη αποχή από το αλκοόλ. Σημειωτέον ότι κάποιοι ασθενείς κατά την εξάμηνη αποχή από το αλκοόλ θα βελτιωθούν τόσο ώστε να μην χρειάζονται πλέον μεταμόσχευση.



Natural history of alcohol‐associated liver disease. Images courtesy of Dr. M. Isabel Fiel. Hepatology Volume 71, Issue 1

January 2020

### Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα (NASH)

Είναι σήμερα μία πολύ συχνή αιτία χρόνιου ηπατικού νοσήματος.

Τα κύρια αίτια αυτής είναι η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης και γενικά καταστάσεις όπου υπάρχει ινσουλινοαντοχή. Παρόμοια ιστολογική εικόνα είναι δυνατόν να προκαλέσουν ορισμένα φάρμακα (κορτικοειδή, μεθοτρεξάτη, ταμοξιφαίνη) και άλλες σπανιότερες μεταβολικές διαταραχές.

Η φυσική ιστορία της νόσου ποικίλλει και μπορεί να είναι μία ήπια μη εξελίξιμη απλή λιπώδη διήθηση ενώ άλλοτε μπορεί να αποτελέσει αιτία ανάπτυξης κίρρωσης τελικού σταδίου και ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Προδιάθεση για ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος υπάρχει συμφωνα με τις πλέον πρόσφατες μελέτες ακόμα και χωρίς να αναπτυχθεί κίρρωση. Η πρόγνωση καθορίζεται σχεδόν αποκλειστικά από την ιστολογική εικόνα με δυσμενή προγνωστικά στοιχεία την σοβαρότητα της φλεγμονής και την έκταση της ίνωσης.

Σημαντική είναι η παρατήρηση ότι οι ασθενείς με μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα εμφανίζουν υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, ο οποίος ξεπερνά τον καθοριζόμενο από το συνυπάρχον μεταβολικό σύνδρομο. Δια τούτο στα πλαίσια της αντιμετώπισής τους επιβάλλεται παράλληλη καρδιολογική εκτίμηση.

Η νόσος είναι συνήθως ασυμπτωματική ή υπάρχει ήπιο “βάρος” στο δεξιό υποχόνδριο.

Από τον εργαστηριακό έλεγχο υπάρχει αύξηση των τρανσαμινασών (κυρίως της SGPT) σε επίπεδα έως 3πλάσια του φυσιολογικού και παρόμοια αύξηση της γGt. Συνυπάρχουν παθολογικά ευρήματα σχετιζόμενα με το υποκείμενο μεταβολικό νόσημα.

Χαρακτηριστική είναι η εικόνα στο υπερηχογράφημα ήπατος, όπου υπάρχει διάχυτα αυξημένη ηχογένεια του ηπατικού παρεγχύματος.

Η ιστολογική εικόνα είναι παρεμφερής (παρότι συνήθως ηπιότερη) προς αυτήν της αλκοολικής νόσου του ήπατος και χαρακτηρίζεται από μεγαλοφυσαλλιδώδη κυρίως στεάτωση, μεικτή φλεγμονή (συνιστάμενη από πολυμορφοπύρηνα και λεμφοκύτταρα)  
 και εναπόθεση κολλαγόνου κυρίως περί την κεντρική φλέβα και περικυττάρια ίνωση περι την κεντρική φλέβα.

Η νόσος αντιμετωπίζεται με ελάττωση του σωματικού βάρους που επιτυγχάνεται με συνδυασμό δίαιτας και άσκησης.

Έχει γίνει προσπάθεια φαρμακευτικής αντιμετώπισης της νόσου με σκευάσματα ποικίλου τρόπου δράσης χωρίς ακόμα να υπάρχει ασφαλής ένδειξη για κανένα από αυτά.

### Κληρονομική ή γενετική αιμοχρωμάτωση

#### Ορισμός

Είναι διαταραχή των αποθεμάτων σιδήρου του οργανισμού, που οφείλεται σε παθολογικά υψηλή εντερική απορρόφηση με συνέπεια την συσσώρευση υψηλών ποσοτήτων σιδήρου σε παρεγχυματικά κύτταρα.

Ο σίδηρος προκαλεί ιστική βλάβη και κατά συνέπεια διαταραχή της λειτουργίας των οργάνων οπου συσσωρεύεται, κυρίως

- του ήπατος,

- του παγκρέατος,

- της καρδιάς και

- της υπόφυσης.

Παρόμοιες κλινικές και παθολογοανατομικές αλλοιώσεις παρουσιάζουν άτομα με δευτεροπαθή συσσώρευση σιδήρου λόγω αναιμιών που χαρακτηρίζονται από αιμόλυση ή μη αποδοτική ερυθροποίηση και παρεντερική χορήγηση σιδήρου κυρίως υπό την μορφή μεταγγίσεων. Σε αυτούς τους ασθενείς η άθροιση του σιδήρου γίνεται αρχικά κυρίως στα δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα με συνέπεια λιγότερο σοβαρή ιστική βλάβη.

(Ο γόνος της αιμοχρωμάτωσης εδράζεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6 πλησίον της θέσης HLA-A6 του MHC class I ονομάζεται δε HFE. Οι συχνότερα υπεύθυνες για την νόσο μεταλλάξεις είναι δύο. Το 85-90 % των ασθενών με τυπικές εκδηλώσεις γενετικής αιμοχρωμάτωσης είναι ομόζυγοι για την μετάλλαξη C282Y λόγω της οποίας στην θέση 282 της HFE πρωτεΐνης τυροσίνη αντικαθιστά μία κυστείνη. Μικρότερης σημασίας είναι η μετάλλαξη H63D, λόγω της οποίας ασπαρτικό αντικαθιστά μία ιστιδίνη. Η δεύτερη μετάλλαξη συνοδεύεται από μικρότερο βαθμό συσσώρευσης σιδήρου. Η συχνότητα του παθολογικού γόνου στις Βοριοευρωπαικές χώρες είναι περί το 1,9% για τον C282Y και η συχνότητα των ομοζυγωτών περί το 0,5%. Τουλάχιστον 50% των ομοζυγωτών θα παρουσιάσουν κλινικά σημεία σε ηλικία 30-60 ετών με συχνότητα 5-10 φορές μεγαλύτερη στους άνδρες.

Υπάρχουν και άλλες σπανιότερες οικογενείς νόσοι στις οποίες προκαλείται άθροιση σιδήρου στον οργανισμό.)

#### (Παθογένεια

Η φυσιολογική ποσότητα σιδήρου του οργανισμού είναι 4-5gr (1gr είναι ο σίδηρος των αποθηκών δηλαδή ο επιπλέον των μεταβολικών αναγκών) και διατηρείται σταθερή γιατί η εντερική απορρόφηση σιδήρου είναι ίση με τις απώλειες, δηλαδή 1mg την ημέρα για τους άνδρες και 1,5 mg την ημέρα για τις γυναίκες.

Σε ασθενείς με γενετική αιμοχρωμάτωση η απορρόφηση σιδήρου από το πεπτικό είναι πάνω από 4mg την ημέρα και ο σίδηρος του οργανισμού είναι πάνω από 5 gr και συχνά πάνω από 20 gr. Σημαντικά επίπεδα άθροισης σιδήρου βρίσκονται μετά την ηλικία των 20 ετών και φορτίο σιδήρου πάνω από 20 gr μετά τα 40 έτη.

Ο ακριβής μηχανισμός αύξησης της απορρόφησης σιδήρου δεν είναι γνωστός . Σήμερα ο μηχανισμός άθροισης σιδήρου τόσο στην οικογενή αιμοχρωμάτωση όσο και σε άλλες καταστάσεις αυξημένου φορτίου σιδήρου συσχετίζεται με την **hepcidin**.

Η hepcidin παράγεται στο ήπαρ, ονομάζεται και ορμόνη σιδήρου και η παραγωγή της επάγεται από τον σίδηρο και φλεγμονώδη ερεθίσματα.

Σε οικογενή αιμοχρωμάτωση υπάρχει μείωση της παραγωγής Hepcidin χωρίς να είναι σαφής ο τρόπος που αυτή συσχετίζεται με την γενετική διαταραχή. Η μείωση της παραγωγής της hepcidin και **η έλλειψη** της δράσης της προκαλεί ανεξέλεγκτη άθροιση σιδήρου στον οργανισμό. Τούτο οφείλεται στο ότι λείπει η **ανασταλτική** δράση της hepcidin επί της ferroportin, η οποία είναι ο μεμβρανικός μεταφορέας σιδήρου των εντερικών κυττάρων και των μακροφάγων. Η ανεξέλεγκτη δράση της ferroportin στα κύτταρα αυτά έχει σαν συνέπεια να απελευθερώνουν σίδηρο εις το πλάσμα.

Η περίσσεια σιδήρου στους ιστούς δρά βλαπτικά μέσω καταστροφής των λυσοσωματίων των κυττάρων, υπεροξείδωσης των λιπιδίων, καταστροφής κυτταρικών μεμβρανών και αύξησης της σύνθεσης κολλαγόνου από τα αστεροειδή κύτταρα στο ήπαρ.)

#### Κλινική εικόνα

Το προέχον γενικό σύμπτωμα είναι η αδυναμία, η οποία βελτιώνεται συνήθως με την θεραπεία.

Ακολουθεί αναφορά του ποσοστού εμφάνισης κλινικών εκδηλώσεων **επί των συμπτωματικών** ασθενών

**Ηπαρ:** Είναι το πρώτο όργανο που προσβάλλεται και ηπατομεγαλία υπάρχει στο 95% των συμπτωματικών ασθενών. Σε πρώιμα στάδια υπάρχει ασυμπτωματική ήπια υπερτρανσαμινασαιμία, ενώ σε προχωρημένα στάδια υπάρχουν οι κλινικές εκδηλώσεις της κίρρωσης. Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι συχνή επιπλοκή αυτής της μορφής κίρρωσης και προσβάλλει το 30% των κιρρωτικών ασθενών με αιμοχρωμάτωση.

**Δέρμα:** (Υπέρχρωση του δέρματος με χαρακτηριστική γκρίζα απόχρωση υπάρχει στο 70% των ασθενών . Οφείλεται κυρίως στην εναπόθεση μελανίνης και εντοπίζεται κυρίως στα άκρα, στο πρόσωπο, στα γεννητικά όργανα και σε ουλές.)

**Πάγκρεας :** Σακχαρώδης διαβήτης εμφανίζεται στο 65% των ασθενών, κυρίως σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΣΔ.

**Αρθρώσεις:** (Η προσβολή των αρθρώσεων εμφανίζεται συνήθως μετά την ηλικία των 50 ετών. Προσβάλλονται κυρίως μεγάλες αρθρώσεις και τα χαρακτηριστικά της προσβολής ομοιάζουν με της ψευδοουρικής αρθρίτιδας. Ειδική της νόσου είναι η προσβολή της δεύτερης και τρίτης μετακαρπιοφαλαγγικής άρθρωσης.)

**Καρδιά:** (Παρά το ότι συνήθως είναι καθυστερημένη εκδήλωση, στο 15% των ασθενών παρουσιάζεται σαν πρώτη εκδήλωση. Εμφανίζονται συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή αρρυθμίες.)

**Γονάδες:** (Υπογοναδισμός υποθαλαμο-υποφυσιακής αρχής συνήθως είναι καθυστερημένη εκδήλωση αλλά είναι δυνατόν να αποτελεί την πρώτη εκδήλωση της νόσου.)

#### **Διάγνωση**

Αν ο κορεσμός τρανσφερρίνης (Fe X 100/transferrin ) είναι > 45% και η φερριτίνη είναι πάνω από το φυσιολογικό γίνεται έλεγχος για ομόζυγο μετάλλαξη C282Y. Αν ο ασθενής είναι θετικός αρχίζει θεραπεία.

Screening γίνεται σε ηλικία 20-30 ετών κατά προτίμηση.

(Βιοψία ήπατος ενδείκνυται αν:

* + η φερριτίνη είναι υψηλότερη των 1000 μg/L,
  + αν υπάρχει ηπατομεγαλία ή/και παθολογικά ηπατικά ένζυμα και
  + αν ο ασθενής είναι μεγαλύτερος από 45 ετών

**για να διαπιστωθεί αν υπάρχει κίρρωση**

* + Σε ασθενείς με αρνητικό γενετικό έλεγχο η βιοψία ήπατος χρησιμεύει και για να αποκλεισθούν άλλα ηπατικά νοσήματα όπου υπάρχει αυξημένο φορτίο σιδήρου πιθανώς λόγω ελάττωσης της hepcidin (αλκοολική νόσος του ήπατος, μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, χρόνια HCV λοίμωξη, όψιμη δερματική πορφυρία) .

Από την βιοψία τα διαγνωστικά κριτήρια της αιμοχρωμάτωσης είναι :

- Χρώση σιδήρου 3-4+ σε ημιποσοτική κλίμακα 4 βαθμών ή

- ηπατικός δείκτης σιδήρου (ποσόν σιδήρου σε μmol/g διαιρούμενο με την ηλικία) μεγαλύτερος του 1,9 μ mol/gr/έτος.)

#### **Θεραπεία**

Αν δεν υπάρχει αντένδειξη η θεραπεία εκλογής είναι οι αφαιμάξεις.

Κάθε ml αφαιρούμενου αίματος αντιστοιχεί σε αφαίρεση 0,5 mg σιδήρου.

Η θεραπεία βελτιώνει την ηπατική νόσο εφόσον δεν έχει εγκατασταθεί κίρρωση και την πυλαία υπέρταση των κιρρωτικών.

Η πρόγνωση είναι άριστη αν η θεραπεία αρχίσει πριν εγκατασταθεί κίρρωση ή σακχαρώδης διαβήτης. Η μεταμόσχευση προσφέρει επιβίωση χειρότερη από άλλες μορφές κίρρωσης λόγω του ότι υπάρχουν διαταραχές από άλλα όργανα.

Είναι σαφές ότι η σπουδαιότερη παρέμβαση στην νόσο είναι η πρώϊμη διάγνωση και θεραπεία, δια τούτο ο κορεσμός τρανσφερίνης (Fe ορούΧ100/TIBC) πρέπει να ελέγχεται σε όλους τους ασθενείς με αδιευκρίνιστη υπερτρανσαμινασαιμία.

### Έλλειψη α1-αντιθρυψίνης

Η α1-αντιθρυψίνη είναι μια γλυκοπρωτεϊνη η οποία συντίθεται κυρίως στο ήπαρ και η οποία ευθύνεται για το 90% της ανασταλτικής δράσης του ορού στην δράση της θρυψίνης και άλλων πρωτεασών.

Η παραγωγή της κληρονομείται από 2 συνεπικρατητικά αλλήλια, το είδος των οποίων καθορίζει την ηλεκτροφορητική κινητικότητα της παραγόμενης πρωτεΐνης και το ποσόν αυτής στον ορό. Τα φυσιολογικά άτομα έχουν τον φαινότυπο ΜΜ που χαρακτηρίζεται από την μέγιστη (100%) συγκέντρωση και δραστικότητα.

#### Παθογένεια

Η παραγόμενη στο ήπαρ φυσιολογική πρωτεΐνη συνδέεται με γλυκόζη, τυλίγεται και εξέρχεται από το ενδοπλασματικό δίκτυο και εν συνεχεία από το κύτταρο. Η διεργασία αυτή μειονεκτεί σε ποικίλο βαθμό στους παθολογικούς φαινοτύπους. Η συσσωρευόμενη στο ηπατοκύτταρο πρωτεΐνη είναι παθογόνος για το ήπαρ ενώ η έλλειψή της στον ορό είναι παθογόνος για τον πνεύμονα (λείπει η ανασταλτική δράση στις πρωτεάσες).

#### Κλινική εικόνα

Είναι σπάνια νόσος. ( μετρήθηκαν 253.404 ομοζυγώτες ΡΖΖ παγκόσμια το 2017)

Σε βρεφική ηλικία 15-30% των ομοζύγων με την βαρύτερη μορφή έλλειψης α1- αντιθρυψίνης παρουσιάζουν χολόσταση ή/και ηπατίτιδα (σύνδρομο νεογνικής ηπατίτιδας). Από αυτά τα παιδιά ένα ποσοστό που ποικίλει σε διάφορες μελέτες αναπτύσσει κίρρωση έως την εφηβεία.

Άτομα που δεν εμφάνισαν νεογνική χολόσταση αναπτύσσουν κίρρωση σε ενήλικο ζωή σε ποσοστό 10% και από αυτούς περισσότεροι από 30% αναπτύσσουν ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Τα ποσοστά αυτά αφορούν κυρίως άνδρες ενώ οι γυναίκες νοσούν πολύ σπανιότερα.

Οι ασθενείς αυτοί προδιατίθενται σε πρώιμη εμφάνιση πνευμονικού εμφυσήματος αλλά δεν υπάρχει σχέση της εμφάνισης ηπατικής και πνευμονικής νόσου.

(Σπανιότερες εκδηλώσεις είναι η σπειραματονεφρίτιδα, χρόνια παγκρεατίτιδα, υποδερματίτιδα.)

Η ύπαρξη της νόσου πιθανολογείται από την ελάττωση των α1 σφαιρινών στην ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων και επιβεβαιώνεται με :

* μέτρηση της ικανότητας του ορού σε αναστολή της δράσης της θρυψίνης (ποσοτικός προσδιορισμός)
* ηλεκτροφόρηση που διαχωρίζει τις μορφές της πρωτεΐνης ανάλογα με την ταχύτητα κίνησης
* βιοψία ήπατος, όπου ανευρίσκονται σε περιπυλαία θέση χαρακτηριστικά κοκκία σε χρώση PAS- διαστάση.

#### Θεραπεία

Υπάρχει μόνο για την νόσο του πνεύμονα, όπου συνίσταται σε χορήγηση α1-αντιθρυψίνης. Η μεταμόσχευση έχει καλά αποτελέσματα για την ηπατική νόσο.

### Νόσος του Wilson

Η νόσος του Wilson είναι μια αυτοσωματική υπολειπόμενη νόσος, που χαρακτηρίζεται από διαταραχή στην απέκκριση του χαλκού από το ήπαρ. Κύριες συνέπειες είναι ηπατική νόσος και διαταραχές από το ΚΝΣ (νευρολογικές η/και ψυχιατρικές). Είναι σπάνια νόσος με επιπολασμό 1:30.000

#### **(Παθογένεια**

Η ισορροπία χαλκού στον οργανισμό επιτυγχάνεται με απορρόφηση στον στόμαχο και το δωδεκαδάκτυλο περίπου 5 mg ημερησίως και ίση απέκκριση δια των χοληφόρων.

Η νόσος του Wilson οφείλεται σε μετάλλαξη της μεταφέρουσας το χαλκό ATP7Β. Η ATP7B είναι απαραίτητη για την μεταφορά του χαλκού στην απεκκριτική οδό του ηπατοκυττάρου. Συνέπεια της ανεπάρκειας αυτής είναι

- η ανεπαρκής αποβολή του χαλκού από τον οργανισμό με συνέπεια την παθολογική συσσώρευση αυτού κυρίως στο ήπαρ και στον εγκέφαλο.

- η μη σύνδεση του χαλκού με την αποσερουλοπλασμίνη. Η σερουλοπλασμίνη είναι πρωτεΐνη η οποία φέρεται στην κυκλοφορία συνδεδεμένη με χαλκό. Η σερουλοπλασμίνη που δεν έχει συνδεδεμένο χαλκό (αποσερουλοπλασμίνη) καταβολίζεται ταχέως και συνέπεια αυτού είναι οι χαμηλές τιμές σερουλοπλασμίνης που χαρακτηρίζουν την νόσο του Wilson.)

#### **Κλινική εικόνα**

Εμφανίζεται συνήθως σε ηλικία 10-13 ετών (σχεδόν ποτέ πριν από τα 5 έτη και σπάνια αργότερα ως την 5η ή 6η δεκαετία).

**Ηπατική νόσος**

Αποτελεί την πρώτη εκδήλωση στο 45% των ασθενών. Λαμβάνει μία από τις εξής 4 μορφές:

* + ασυμπτωματική ήπια υπερτρανσαμινασαιμία
  + χρόνια ενεργός ηπατίτιδα. Αποτελεί το 5-8% των χρονίων ηπατιτίδων της παιδικής ηλικίας
  + κίρρωση
  + κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια. (Εμφανίζεται συνήθως σε μικρή ηλικία. Συνοδεύεται συνήθως από αιμόλυση, που προκαλείται από την απελευθέρωση ελεύθερου χαλκού στην κυκλοφορία από τα καταστρεφόμενα φορτωμένα με χαλκό ηπατοκύτταρα. Για την εμφάνιση αυτής της κλινικής εκδήλωσης ενοχοποιούνται εξωγενή εκλυτικά αίτια όπως λοιμώξεις. Έχει κακή πρόγνωση αν δεν γίνει μεταμόσχευση.)

**Νευρολογική νόσος**

Αποτελεί την πρώτη εκδήλωση στο 35% και εμφανίζεται συνήθως σε μεγαλύτερη ηλικία από την ηπατική.

Βασική εκδήλωση είναι τα συμπτώματα παρκινσονισμού με τρόμο, δυστονία, δυσαρθρία και ανέκφραστο προσωπείο. Οφείλονται σε άθροιση χαλκού στα βασικά γάγγλια, εύρημα που ανιχνεύεται πρώιμα με MRI εγκεφάλου. Η νόσος αν δεν αντιμετωπισθεί εξελίσσεται με εμφάνιση σπασμών και σπαστικότητα. Η θεραπεία, αν αρχίσει πρώιμα, βελτιώνει τα συμπτώματα.

**Ψυχιατρική νόσος**

Αποτελει πρώτη εκδήλωση στο 10%. (Υπάρχουν ποικίλες νοητικές διαταραχές, διαταραχές συμπεριφοράς και προσωπικότητας. Σπάνια εκδήλωση είναι η εμφάνιση συμπτωμάτων σχιζοφρένειας.)

**Άλλες εκδηλώσεις**

**Αιμόλυση**.

Ενδοαγγειακή αιμόλυση προκαλείται από απελευθέρωση χαλκού από τα ηπατοκύτταρα, ο οποίος προκαλεί οξειδωτική βλάβη των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Συνήθως συνοδεύει την κεραυνοβόλο ηπατική νόσο αλλά σπάνια μπορεί να αποτελεί πρώτη εκδήλωση της νόσου. Την νόσο του Wilson πρέπει να την σκεφτόμαστε σε περίπτωση ενδαγγειακής αιμόλυσης άγνωστης αιτιολογίας.

**Νεφρική νόσος**

Λόγω της περίσσειας χαλκού στην κυκλοφορία ο νεφρός αναλαμβάνει την απέκκριση αυτού (ο νεφρός δεν παίζει ρόλο στην ομοιόσταση του χαλκού όταν δεν υπάρχει παθολογική υπερφόρτωση του οργανισμού). Αποτέλεσμα είναι η σωληναριακή βλάβη, που εκδηλώνεται με νεφρολιθίαση, νεφρική σωληναριακή οξέωση και σύνδρομο Fanconi (κυρίως αμινοξυουρία και γλυκοζουρία αλλά και υποουριχαιμία και υποφωσφαταιμία)

(Άθροιση χαλκού είναι δυνατή σε οποιοδήποτε όργανο. Ασθενείς που έχουν ήδη νόσο του ήπατος είναι δυνατόν σπάνια να εμφανίσουν άλλες εκδηλώσεις όπως

* + καρδιακές δυσρρυθμίες,
  + υπολειτουργία ενδοκρινών,
  + νόσο οστών-αρθρώσεων.)

**Οφθαλμοί**

Η εναπόθεση χαλκού δημιουργεί ασυμπτωματικό χρυσίζοντα καφέ δακτύλιο στην περιφέρεια του κερατοειδούς. Είναι ο χαρακτηριστικός της νόσου δακτύλιος Kayser-Fleischer. Διακρίνεται ευκολότερα με σχισμοειδή λυχνία και ευρίσκεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με νευρολογική μορφή της νόσου.(Μπορεί να ανευρεθεί και σε άλλα νοσήματα του ήπατος κυρίως χολοστατικά.

Καταρράκτες δίκην ηλιοτροπίου είναι δυνατον να συνυπάρχουν. Οφείλονται σε εναπόθεση χαλκού στην πρόσθια κάψα του φακού.)

#### **Διάγνωση**

Χαμηλή τιμή σερουλοπλασμίνης θέτει υποψία της νόσου.

**Τιμή σερουλοπλασμίνης χαμηλότερη των 20mg/dl συνυπάρχουσα με δακτύλιο Kayser-Fleischer σε ασθενή με ηπατική ή νευρολογική νόσο θέτουν την διάγνωση.**

Χαρακτηριστική θεωρείται στην κεραυνοβόλο μορφή η χαμηλή τιμή αλκαλικής φωσφατάσης σχετικά με τα επίπεδα της χολερυθρίνης (ΑΦ IU/L/χολερυθρίνη mg/dl< 4)

Αν δεν υπάρχουν επαρκή διαγνωστικά στοιχεία γίνεται βιοψία ήπατος. Τα μορφολογικά δεδομένα της βιοψίας πρέπει να συμπληρώνονται με ποσοτικό προσδιορισμό του χαλκού με atomic absorption spectrophotometry.

Υψηλός χαλκός ούρων είναι ένα ακόμα διαγνωστικό στοιχείο (>100μg/24ωρο).

Ο γενετικός έλεγχος δεν χρησιμοποιείται διαγνωστικά εκτός από ειδικές περιπτώσεις, γιατί υπάρχουν περισσότερες από 200 μεταλλάξεις.

**Πρόγνωση**:

Χωρίς θεραπεία η επιβίωση είναι 5 χρόνια από την εμφάνιση της νευρολογικής νόσου.

Με θεραπεία η πρόγνωση της ηπατικής νόσου είναι άριστη.

Η κεραυνοβόλος μορφή έχει θνητότητα 95% χωρίς μεταμόσχευση

#### **Θεραπεία**

Χρησιμοποιούνται χηλικές ενώσεις που δεσμεύουν τον χαλκό με κύρια εξ αυτών την d-πενικιλλαμίνη, η οποία προάγει την νεφρική απέκκριση του χαλκού.

(Χορηγείται σε δόση 1-2 gr ημερησίως σε 3-4 δόσεις προ φαγητού.

Αποτελέσματα ευεργετικά παρατηρούνται σε 4 εβδομάδες.

Οι παρενέργειες από το φάρμακο είναι συχνές. Παρενέργειες που αναγκάζουν σε αλλαγή θεραπείας εμφανίζονται στο 30% των ασθενών.

Κυριώτερες **παρενέργειες** είναι:

- αντιδράσεις υπερευαισθησίας με πυρετό,

- πρωτεινουρία

- εξάνθημα και

- μυελοτοξικότητα που εκφράζεται με λευκοπενία ή/και θρομβοπενία.

Επιδείνωση των νευρολογικών εκδηλώσεων μπορεί να συμβεί με την έναρξη της θεραπείας.

Η θεραπεία πρέπει να είναι συνεχής εφορου ζωής.

Η μεταμόσχευση ήπατος έχει επιβίωση 1 έτους 70-80%. Διακόπτεται και η εξέλιξη των εξωηπατικών εκδηλώσεων. Η μεταμόσχευση ήπατος είναι ο μόνος τρόπος αντιμετώπισης της μορφής που εκφράζεται σαν κεραυνοβόλος ηπατική ανεπάρκεια η οποία άλλως έχει θνητότητα 100% )

Συνιστάται αποφυγή λήψης τροφών που έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε χαλκό (σοκολάτα, ξηροί καρποί, σηκώτι, αχιβάδες).

# Κίρρωση του ήπατος

Ο ορισμός της κίρρωσης του ήπατος είναι μορφολογικός. Είναι μία **διάχυτος** εξεργασία του ηπατικού παρεγχύματος, συνεπεία της οποίας η φυσιολογική δομή αυτού, η οποία αποτελείται από λόβια, αντικαθίσταται από **όζους που περιβάλλονται από ινώδη ιστό**.

## Παθογενετικός μηχανισμός

Κάθε βλαπτικός παράγων, που αποτελεί αίτιο της νόσου, προκαλεί αρχικά **νέκρωση** ηπατοκυττάρων ή/και φλεγμονή ή/και οξειδωτικό stress στο ηπατικό παρέγχυμα. Συνέπεια των ανωτέρω είναι η παραγωγή κυτοκινών, αυξητικών παραγόντων και πρωτεινασών που δρουν με άμεσο ή με έμμεσο τρόπο στα **αστεροειδή κύτταρα** (περικολποειδικά ή κύτταρα του Ιtο) και τα ενεργοποιούν μετατρέποντάς τα σε μυοινοβλάστες. Επίσης ενεργοποιούνται οι υπάρχοντες ινοβλάστες και μυοινοβλάστες, οι οποίοι παράγουν κολλαγόνο και έτσι δημιουργούνται τα περιβάλλοντα τους όζους **ινώδη διαφράγματα** αλλά και βασικές μεμβράνες περί τα κολποειδή του ήπατος (τριχοειδοποίηση των κολποειδών).

Η αναγέννηση των ηπατικών κυττάρων, που ακολουθεί την ηπατοκυτταρική νέκρωση, είναι παθολογική λόγω της καταστροφής του σκελετού του λοβίου και παίρνει την μορφή **όζων**.

Η αναφερθείσα μορφολογική διαταραχή έχει σαν συνέπεια:

* + την λειτουργική ανεπάρκεια
  + την αύξηση των ενδοηπατικών αντιστάσεων στην ροή του αίματος.

### Η κίρρωση μπορεί να διακριθεί ως εξής

#### Μορφολογική διάκριση

1. Μικροοζώδης χαρακτηρίζεται η κίρρωση της οποίας οι όζοι είναι διαμέτρου έως 3 mm και ισομεγέθεις .
2. Μακροοζώδης είναι η κίρρωση της οποίας οι όζοι είναι 3 mm – 5cm σε διάμετρο και ανισομεγέθεις.
3. Μεικτή

(Η διάγνωση της μακροοζώδους στην δια βελόνης βιοψία είναι μερικές φορές δύσκολη. Η μικροοζώδης μεταπίπτει σε μακροοζώδη στην εξέλιξη της νόσου . Η μακροοζώδης αποτελεί συχνότερα έδαφος ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος πιθανώς γιατί αποτελεί ένα μεταγενέστερο στάδιο στην εξέλιξη της νόσου.)

#### Αιτιολογική διάκριση

Αυτή αφορά το αίτιο το οποίο έδρασε αρχικά και το οποίο είναι δυνατόν ενίοτε να μην υπάρχει πλέον.

* Ιογενής ηπατίτιδα (B, Β και D, C)
* Κατάχρηση αλκοόλ
* Αυτοάνοσες ηπατοπάθειες
* Νοσήματα των χοληφόρων (πρωτοπαθής χολική κίρρωση, σκληρυντική χολαγγειίτιδα και σπάνια σήμερα η απόφραξη των εξωηπατικών χοληφόρων)
* Μεταβολικά νοσήματα (NASH ή μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, αιμοχρωμάτωση, νόσος του Wilson, έλλειψη α1-αντιθρυψίνης και άλλα σπανιότερα όπως κυστική ίνωση, γλυκογονώσεις, νόσος Gaucher).
* Κώλυμα στην φλεβική αποχέτευση του ήπατος (απόφραξη των ηπατικών φλεβών, καρδιακή ανεπάρκεια)
* Φάρμακα και τοξικές ουσίες

#### Διάκριση αναλόγως του βαθμού ενεργότητας

Η ενεργότητα καθορίζεται από τον βαθμό και την έκταση της συνεχιζόμενης ηπατοκυτταρικής νέκρωσης και φλεγμονώδους διήθησης. Ο βαθμός ενεργότητας αποτελεί βασικό καθοριστικό παράγοντα στην ταχύτητα εξέλιξης της κιρρωτικής εξεργασίας.

#### Από κλινική άποψη

Η πιο ενδιαφέρουσα διάκριση της κίρρωσης είναι σε **καλώς αντιρροπούμενη** και σε **μη** **αντιρροπούμενη.**

Μη αντιρροπούμενη χαρακτηρίζεται η κίρρωση η οποία εμφανίζει μία η περισσότερες από τις εξής **επιπλοκές:**

* ίκτερο
* ηπατική εγκεφαλοπάθεια
* ασκίτη
* αιμορραγία του πεπτικού οφειλόμενη σε πυλαία υπέρταση

Οι επιπλοκές αυτές είναι συνέπειες της ηπατικής ανεπάρκειας ή/και της πυλαίας υπέρτασης και είναι επακόλουθα της εξέλιξης της κιρρωτικής εξεργασίας.

## Κλινική εικόνα

Η κίρρωση παρουσιάζει εκδηλώσεις τόσο λόγω των επιπλοκών που αναφέρθηκαν και οι οποίες θα αναπτυχθούν παρακάτω, όσο και λόγω της επίδρασής της σε άλλα όργανα.

### Αίμα

Α) **Αναιμία** ανευρίσκεται στα ¾ των ασθενών.

Η κίρρωση του ήπατος προκαλεί αναιμία με τους εξής μηχανισμούς:

* αύξηση του όγκου του πλάσματος (με μηχανισμό που θα αναφερθεί στην δημιουργία του ασκίτη)
* καταστολή του μυελού (χρόνια νόσος)
* απώλεια αίματος από το πεπτικό
* βράχυνση του χρόνου ζωής των ερυθρών
* υπερσπληνισμό
* μπορεί να συνυπάρχει έλλειψη φυλλικού οξέος (ή βιταμίνης Β12 σπανιότερα) κυρίως σε κατάχρηση αλκοόλ από μειωμένη πρόσληψη ή/και απορρόφηση αυτών.

(Η βράχυνση του χρόνου ζωής των ερυθρών (σε μη αντιρροπούμενη συνήθως κίρρωση) προκαλείται από εξωερυθροκυτταρικούς παράγοντες (όχι πλήρως διευκρινισμένους), οι οποίοι αλλάζουν την σύσταση της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων σε λιπίδια . Συνέπεια αυτού συνήθως είναι η μετατροπή των ερυθροκυττάρων σε λεπτά μακροκύτταρα ή στοχοκύτταρα. Η διαταραχή αυτή σχετίζεται με αύξηση των λιπιδίων της μεμβράνης χωρίς αλλαγή της αναλογίας χοληστερόλης / φωσφολιπιδίων. Τα ερυθρά αυτά δεν εμφανίζουν μείωση του χρόνου ζωής τους.

Όταν η αύξηση του ποσού των λιπιδίων της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων χαρακτηρίζεται από συσσώρευση κυρίως χοληστερόλης με συνέπεια την αύξηση της αναλογίας χοληστερόλης / φωσφολιπιδίων τα ερυθρά παίρνουν την μορφή ακανθοκυττάρων. Η ανεύρεση ερυθρών με αυτή την μορφολογία συνοδεύεται από βράχυνση του χρόνου ζωής αυτών είναι δε και δυσμενές προγνωστικό σημείο γιατί δείχνει βαριά ηπατική νόσο.)

Όπως φαίνεται από τα ανωτέρω η αναιμία των κιρρωτικών **όταν δεν συνυπάρχει απώλεια αίματος** από το πεπτικό είναι νόρμοκυτταρική ή συνηθέστερα **μακροκυτταρική**.

Β) **Υπερσπληνισμός** : Είναι η κατάσταση κατά την οποία υπάρχει

* σπληνομεγαλία
* πενία σε μία ή περισσότερες εκ των κυτταρικών σειρών στο περιφερικό αίμα
* υπέρ-ή νορμοκυτταρικός μυελός και
* διόρθωση αυτών με την σπληνεκτομή.

Μία από τις αιτίες υπερσπληνισμού είναι η συμφορητική σπληνομεγαλία που αναπτύσσεται λόγω της πυλαίας υπέρτασης σε κιρρωτικούς ασθενείς.

Η αναιμία του υπερσπληνισμού είναι ήπια και οφείλεται κυρίως σε αυξημένη καταστροφή των ερυθρών στον σπλήνα.

Όταν υπάρχει λευκοπενία (60% των ασθενών με υπερσπληνισμό) δεν διαταράσσεται ο τύπος των λευκών και δεν υπάρχει σημαντική αύξηση της ευαισθησίας στις λοιμώξεις.

Η θρομβοπενία του υπερσπληνισμού είναι μέτρια (50.000 έως 140.000).

(Η αιμορραγική τάση λόγω της θροβοπενίας είναι μικρή γιατί τα αιμοπετάλια κυρίως συσσωρεύονται στον σπλήνα και όπως και τα λευκά είναι διαθέσιμα και ενεργά σε καταστάσεις ανάγκης. Οι κιρρωτικοί έχουν συνήθως υψηλά επίπεδα του παράγοντα von Willebrand με αποτέλεσμα να αντισταθμίζεται ο μειωμένος αριθμός των αιμοπεταλίων ως προς την προσκόληση στο ενδοθήλιο των αγγείων.)

Ο υπερσπληνισμός στην κίρρωση του ήπατος **δεν αποτελεί ένδειξη για σπληνεκτομή** παρά μόνον σε σπάνιες περιπτώσεις.

Γ) **Αιμόσταση**:

Οι διαταραχές του αιμοστατικού μηχανισμού στην κίρρωση του ήπατος είναι πολλαπλές λόγω του ότι το ήπαρ αποτελεί το όργανο σύνθεσης όλων των παραγόντων της πήξης (εκτός του παράγοντα Von Willebrand και του παράγοντα VIII, ο οποίος συντίθεται στο ήπαρ και σε εξωηπατικές θέσεις), αλλά και των αναστολέων της πήξης και των παραγόντων του ινωδολυτικού μηχανισμού.

* Σε **μη αντιρροπούμενη κίρρωση** η ανεπάρκεια στην σύνθεση των παραγόντων πήξης τόσο της ενδογενούς όσο και της εξωγενούς οδού εκφράζεται εργαστηριακά ως παράταση του χρόνου προθρομβίνης (νωρίτερα) και του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης. Οι διαταραχές αυτές έχουν δυσμενή προγνωστική αξία γιατί δείχνουν έκπτωση της συνθετικής ικανότητας του ήπατος.

Χορήγηση των παραγόντων πήξης μπορεί να γίνει με FFP (φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα 12-20ml/kg ΣΒ ημερησίως) ή με κρυοκαθίζημα.

Συνιστάται η χορήγησή τους **μόνο αν:**

* + ο ασθενής αιμορραγεί και
  + πριν από διενέργεια παρακεντήσεων ή επεμβάσεων

**εφόσον** υπάρχει παράταση του χρόνου προθρομβίνης πάνω από 3 sec σχετικά με τον μάρτυρα ή αν το INR είναι πάνω από 1,5).

* Παρά την παράταση του χρόνου προθρομβίνης οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση δεν είναι προφυλαγμένοι από θρομβώσεις. Μάλιστα οι ασθενείς αυτοί προδιατίθενται για θρόμβωση της πυλαίας φλέβας λόγω της μειωμένης ταχύτητας ροής σε αυτή επί πυλαίας υπέρτασης. Θρόμβωση της πυλαίας συμβαίνει στο 1% των ασθενών με καλά αντιρροπούμενη κίρρωση και στο 8 έως 25% των κιρρωτικών στο στάδιο που είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση ήπατος.
* (Στις διαταραχές της πήξης δυνατόν να συμμετέχουν η αυξημένη **ινωδόλυση** (κυρίως όταν συνυπάρχει λοίμωξη), η αύξηση των FDP (προϊόντων αποδόμησης του ινώδους, τα οποία δεν καθαίρονται από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα του ήπατος και παρεμβαίνουν στον σχηματισμό του δικτύου ινικής) ως και μηχανισμός **διάχυτης ενδαγγειακής πήξης.)**
* **Η βιταμίνη Κ** είναι απαραίτητη για την μετά το ριβόσωμα γάμμα-καρβοξυλίωαη των παραγόντων πήξης ΙΙ, VII, IX και X. Οι παράγοντες αυτοί είναι και οι περισσότερο επηρεαζόμενοι από την ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια. Έλλειψη της βιταμίνης Κ δυνατόν να υπάρχει στον κιρρωτικό λόγω μη πρόσληψης (μη λήψη>1 εβδομάδα ιδιαίτερα με σύγχρονη λήψη αντιβιοτικών) ή λόγω δυσαπορρόφησης (επί χολόστασης)

### Ενδοκρινικό

Α) Σε άνδρες κιρρωτικούς υπάρχει **υπογοναδισμός** και έκπτωση της libido με κύρια ευρήματα την γυναικομαστία και την ατροφία των όρχεων. Οι διαταραχές αυτές εμφανίζονται σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση και σχεδόν κατά αποκλειστικότητα σε κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας. Κύριοι παθογενετικοί παράγοντες θεωρούνται το αλκοόλ και η ύπαρξη του σοβαρού συστηματικού νοσήματος.

Β) **Διαταραχή του μεταβολισμού της γλυκόζης** εμφανιζόμενη σαν παθολογική καμπύλη ανοχής γλυκόζης ανευρίσκεται στο 60-80% των κιρρωτικών. Σακχαρώδης διαβήτης εμφανίζεται περίπου στο 10-30% αυτών ή δε συχνότητα εμφάνισής του εξαρτάται από το αίτιο της κίρρωσης. Πιο συχνά υπάρχει σακχαρώδης διαβήτης σε κίρρωση από αιμοχρωμάτωση ακολουθεί δε η HCV κίρρωση και η αλκοολική.

Το μεταβολικό προφίλ είναι ίδιο με αυτό του σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ. Υπάρχει ινσουλινοαντοχή και αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης . Φαίνεται ότι όταν εμφανίζεται κλινικός διαβήτης συνυπάρχει ανεπαρκής έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας. Τούτο συμβαίνει κυρίως σε κίρρωση μεγαλύτερης διάρκειας.

Γ) **Θρέψη**

Ως προς την θρέψη η πιο συχνή επιπλοκή της κίρρωσης είναι η διαταραχή χρήσης πρωτεινών - ενέργειας (protein energy malnutrition). Κλινικά εκφράζεται σαν σαρκοπενία και λιποπενία.

(Στην κίρρωση οι μεταβολικές διαταραχές που συμβαίνουν στην νηστεία εμφανίζονται πρώιμα δηλαδή σε 12-18 ώρες έναντι των 48-72 ωρών, που χρειάζονται σε μη κιρρωτικούς. Κατά την νηστεία ο κιρρωτικός χρησιμοποιεί εναλλακτικές πηγές ενέργειας που είναι το λίπος, η νεογλυκογένεση και τα απαραίτητα αμινοξέα (λευκίνη).)

Η διαταραχή της θρέψης , εκτός του ότι επηρεάζει την ποιότητα ζωής, μειώνει την επιβίωση του κιρρωτικού και την επιτυχία της μεταμόσχευσης

Αντιμετώπιση :

Ο κιρρωτικός πρέπει να λαμβάνει πρωτείνες 1.2 gr/kg Σ.Β. ημερησίως εφόσον δεν εκλύεται ηπατική εγκεφαλοπάθεια.

Η ημερήσια λήψη θερμίδων πρέπει να είναι 25-30 kcal/kg ιδανικού Σ.Β. ( Λαμβάνονται από υδατάνθρακες και λίπος ισοδύναμα.)

Ιδιαίτερα σημαντικό στοιχείο στην διατροφή είναι η μείωση του χρονικού διαστήματος μεταξύ των γευμάτων και κυρίως το να λαμβάνει ο κιρρωτικός υποχρεωτικά ένα μικρό γεύμα πριν από την νυκτερινή κατάκλιση.

### Αναπνευστικό

Αίτια διαταραχής της αναπνευστικής λειτουργίας σε κιρρωτικούς ασθενείς είναι τα εξής:

* νοσήματα των πνευμόνων συνυπάρχοντα με την νόσο του ήπατος
* νοσήματα των πνευμόνων που συνδυάζονται ειδικά με ορισμένα ηπατικά νοσήματα (εμφύσημα σε έλλειψη α1-αντιθρυψίνης, ινώδης κυψελιδίτιδα ή κοκκιώματα σε πρωτοπαθή χολική κίρρωση)
* περιορισμός της αναπνευστικής λειτουργίας λόγω άθροισης πλευριτικού ή ασκιτικού υγρού
* **αγγειακές ανωμαλίες των πνευμόνων σχετιζόμενες με την κίρρωση που είναι οι εξης δύο**:

α) **πνευμονική υπέρταση** σχετιζόμενη με την πυλαία υπέρταση. Η διαταραχή αυτή θεωρείται σπάνια (0.7-2%). Είναι κακής πρόγνωσης, γιατί αυξάνει την θνητότητα του κιρρωτικού ασθενούς λόγω δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας και διότι αν είναι σοβαρή αποτελεί αντένδειξη για την μεταμόσχευση ήπατος.

β) **ηπατοπνευμονικό σύνδρομο**

Το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο **ορίζεται σαν**:

- αυξημένη κυψελιδοαρτηριακή διαφορά τάσης 02 (≥15-20mmHg) με ή χωρίς υποξαιμία (PΟ2< 80mmHg ή κορεσμός Ο2<96%)

- λόγω ενδοπνευμονικής αγγειοδιαστολής

- σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια ή/και πυλαία υπέρταση.

Η συχνότητα εμφάνισης υποξαιμίας σε κιρρωτικούς λόγω του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου είναι 8-15% ενώ η ανεύρεση μόνο πνευμονικής αγγειοδιαστολής φθάνει το 40%.

Οι ασθενείς εμφανίζουν δύσπνοια, η οποία είναι χειρότερη στην **όρθια θέση** (πλατύπνοια), οπότε είναι χαμηλότερη και η P02 (ορθοδεοξία : **↓PO2** > 4mmHg ή κατά 5% σε όρθια ή καθιστή θέση).

Στην φυσική εξέταση των ασθενών δυνατόν να υπάρχει πληκτροδακτυλία.

Η υποξαιμία οφείλεται σε αγγειοδιαστολή των προτριχοειδικών και των τριχοειδικών αγγείων των πνευμόνων με συνέπεια την δυσχερή διάχυση του 02 στο κέντρο του διατεταμένου αγγείου. Η παρατηρούμενη επιδείνωση της υποξαιμίας σε όρθια θέση οφείλεται στο ότι η αγγειοδιαστολή είναι μεγαλύτερη στις βάσεις των πνευμόνων, όπου η βαρύτητα συντελεί να φέρεται περισσότερο αίμα όταν ο ασθενής είναι σε όρθια θέση.

Δυνατόν να υπάρχουν και πραγματικές αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες.

Παρότι η παθογένεια της αγγειοδιαστολής δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη, πιστεύεται ότι ο τελικός παράγων είναι η αυξημένη παραγωγή ΝΟ από το αγγειακό ενδοθήλιο των πνευμόνων.

(Η διάγνωση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου γίνεται σε **κιρρωτικό ασθενή με υποξαιμία** με την βοήθεια **υπερηχογραφήματος καρδίας** μετά από χορήγηση ΕΦ μικροφυσαλίδων σε μείγμα με φυσιολογικό ορό (υπερηχογράφημα αντίθεσης). Θεωρείται θετικό αν οι φυσαλίδες εμφανισθούν στην αριστερή κοιλία μετά 3 καρδιακούς κύκλους (φυσιολογικά οι φυσαλίδες κατακρατούνται στον πνεύμονα και δεν εμφανίζονται στις αριστερές κοιλότητες).

( Λιγότερο ευαίσθητο αλλά πιο ειδικό είναι το **σπινθηρογράφημα πνευμόνων** με μακροσφαιρίδια λευκωματίνης σεσημασμένα με τεχνήτιο (θετικό θεωρείται αν υπάρχει πρόσληψη στον εγκέφαλο >6%). Και οι δύο τεχνικές σκοπό έχουν να αναδείξουν την ενδοπνευμονική αγγειοδιαστολή, που επιτρέπει την δίοδο από τους πνεύμονες του χορηγούμενου υλικού.)

Η διάγνωση του συνδρόμου είναι σημαντική κυρίως σε ασθενείς υποψηφίους για μεταμόσχευση ήπατος. Οι ασθενείς αυτοί παρότι έχουν αυξημένη συχνότητα μετεγχειρητικών επιπλοκών θεραπεύονται σε ποσοστό μεγαλύτερο από 85% από το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο μέσα σε ένα έτος από την μεταμόσχευση.

### Καρδιαγγειακό σύστημα

Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη ηπατική κίρρωση εμφανίζουν κλινικά ταχυκαρδία, χαμηλή αρτηριακή πίεση και μεγάλο εύρος σφυγμού. Αυτά τα κλινικά ευρήματα οφείλονται στην αγγειοδιαστολή, που αφορά κυρίως την σπλαχνική κυκλοφορία και έχει σαν συνέπεια μειωμένες περιφερικές αντιστάσεις και υπόταση.

Παράλληλα υπάρχει αυξημένη καρδιακή παροχή.

Η αγγειοδιαστολή οφείλεται σε μη ανταπόκριση των αγγείων στα πάσης φύσεως αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα λόγω αυξημένης τοπικής παραγωγής ΝΟ. Η αυξημένη παραγωγή ΝΟ οφείλεται σε επαγωγή της ΝΟ συνθετάσης. Η συνθετάση που επάγεται είναι κυρίως η eNOS που ευρίσκεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Για να εμφανισθούν τα αναφερθέντα σημεία υπερκινητικής κυκλοφορίας συνυπάρχει κατακράτηση Να και ύδατος.

Τα σημεία από το καρδιαγγειακό είναι εμφανέστερα σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

Η κίρρωση προκαλεί την **κιρρωτική μυοκαρδιοπάθεια** που ορίζεται σαν:

* Χρόνια καρδιακή δυσλειτουργία σε κιρρωτικούς ασθενείς,
* χαρακτηριζόμενη από μειωμένη συστολική ανταπόκριση σε stress
* ή/και διαστολική δυσλειτουργία
* με ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές (παράταση QT και άλλες)
* σε άτομο που δεν πάσχει από άλλο καρδιακό νόσημα

(Κύριος παθογενετικός μηχανισμός θεωρείται:

- η διαταραχή της σύστασης-λειτουργίας της **μεμβράνης** του μυοκαρδιακού κυττάρου και

- η επαγωγή μορίων με αρνητική ινότροπο (και χρονότροπο) δράση (μέσω κυτταροκινών που παράγονται λόγω ενδοτοξιναιμίας ή/και βακτηριακής μετατόπισης, που υπάρχουν στην κίρρωση όπως θα αναλυθεί παρακάτω)

**Κλινικές συνέπειες** της κιρρωτικής μυοκαρδιοπάθειας:

* + ανάπτυξη κλινικά έκδηλης καρδιακής ανεπάρκειας σε συνθήκες αυξημένου καρδιακού έργου (μεταμόσχευση ήπατος, ιατρογενείς πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις)
  + συμμετοχή στην παθογένεια ανάπτυξης ηπατονεφρικού συνδρόμου ιδίως μετά αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (βλ. παρακάτω)

### Πεπτικό

Χολόλιθοι ανευρίσκονται στο 25-30% των κιρρωτικών ασθενών. Οι λίθοι αυτοί είναι συνήθως χολερυθρινικοί και είναι ασυμπτωματικοί συχνότερα από τους χολολίθους των μη κιρρωτικών ατόμων. Η πυλαία υπέρταση και η ηπατική ανεπάρκεια προκαλούν μείωση της συσπαστικότητας της χοληδόχου κύστης και πάχυνση του τοιχώματος αυτής. Τα ευρήματα αυτά δεν πρέπει να αξιολογούνται σαν ενδείξεις χολοκυστοπάθειας αν δεν υπάρχει σαφής κλινική εικόνα.

Οι κιρρωτικοί εμφανίζουν πεπτικό έλκος σε ποσοστό 10-15%, συχνότητα που είναι μεγαλύτερη από τον γενικό πληθυσμό.

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα εμφανίζεται σε ποσοστό 10-25% των κιρρωτικών. Είναι πιο συχνό σε κίρρωση οφειλόμενη σε αιμοχρωμάτωση και κατά δεύτερον λόγο στην μεθηπατιτιδικής και αλκοολικής αιτιολογίας ενώ εμφανίζεται σπανιότερα σε κίρρωση από αυτοάνοσες ηπατοπάθειες.

## Διάγνωση της κίρρωσης

Κλινικά η κίρρωση εμφανίζει ένα σύνδρομο αποτελούμενο

* + από τις εκδηλώσεις της ηπατικής ανεπάρκειας και
  + τις εκδηλώσεις της πυλαίας υπέρτασης (που θα αναφερθούν στην ανάπτυξη των επιπλοκών της κίρρωσης) και
  + από τις εξωηπατικές εκδηλώσεις που ήδη αναφέρθηκαν.

**Από την φυσική εξέταση** είναι δυνατόν επίσης να υπάρχουν οι δερματικές εκδηλώσεις που έχουν συσχετισθεί με την υπεροιστρογοναιμία και οι οποίες αναφέρονται και ως στίγματα της ηπατικής νόσου. Αυτές είναι οι ηπατικές παλάμες και τα αραχνοειδή αγγειώματα.

Οι ηπατικές παλάμες χαρακτηρίζονται από ερυθρότητα στο θέναρ και το οπισθέναρ, ενώ ενίοτε ερυθρές εμφανίζονται και οι άκρες ή/και οι βάσεις των δακτύλων. Παρ’ ότι το εύρημα αυτό θεωρείται χαρακτηριστικό των ηπατικών νοσημάτων είναι δυνατόν να υπάρχει και σε κύηση, ρευματοειδή αρθρίτιδα, υπερθυρεοειδισμό και σε χρόνιες λευχαιμίες.

Τα αραχνοειδή αγγειώματα εμφανίζονται σαν ένα κεντρικό αρτηριόλιο από το οποίο εκκινούν λεπτά αγγεία, που εξαφανίζονται όταν πιεσθεί το κεντρικό αγγείο. Έχουν μέγεθος 1-10mm, εμφανίζονται κυρίως στο δέρμα της περιοχής της άνω κοίλης, αξιολογούνται όταν είναι περισσότερα από 5 και είναι δυνατόν να εξαφανισθούν αν βελτιωθεί η ηπατική λειτουργία ή αν πέσει η αρτηριακή πίεση. Ανευρίσκονται επίσης σε κύηση και σε λήψη οιστρογόνων.

Άλλα ευρήματα σε κιρρωτικούς ασθενείς είναι η ίνωση της παλαμιαίας απονεύρωσης (σύσπαση του Dupuytren), η πληκτροδακτυλία και η διόγκωση των παρωτίδων, τα οποία ανευρίσκονται συχνότερα σε κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας.

Συνήθως υπάρχει ηπατομεγαλία ή σπληνομεγαλία.Το ήπαρ ακόμα και αν δεν είναι διογκωμένο είναι σκληρό με οξύαιχμο χείλος. Χαρακτηριστική είναι η διόγκωση κατεξοχήν του **αριστερού λοβού του ήπατος.** Η σπληνομεγαλία οφείλεται στην πυλαία υπέρταση, ο δε σπλήν είναι σκληρός και το μέγεθός του μπορεί να είναι εντυπωσιακά μεγάλο.

**Από τον εργαστηριακό έλεγχο:**

**-** Είναι δυνατόν να υπάρχουν διαταραχές των ηπατικών ενζύμων, οι οποίες κυρίως είναι ενδεικτικές της αιτίας του ηπατικού νοσήματος που προκάλεσε την κίρρωση.

- Συνήθης είναι **η ήπια** αύξηση της SGOT, της γGt και της αλκαλικής φωσφατάσης ακόμα και σε ανενεργό κίρρωση. Πάντως κίρρωση του ήπατος μπορεί να υπάρχει σε ασθενείς, που έχουν φυσιολογικά ηπατικά ένζυμα.

- Υπάρχει πολυκλωνική αύξηση των γάμμα κυρίως σφαιρινών, η οποία είναι πρώιμο και συχνό εύρημα αλλά μη ειδικό και **χωρίς προγνωστική αξία.**

Οι σημαντικότερες βιοχημικές διαταραχές, η ύπαρξη των οποίων έχει μεγάλη **προγνωστική** αξία, είναι αυτές που δείχνουν έκπτωση της συνθετικής ικανότητας του ήπατος. Αυτές είναι

- η παράταση του χρόνου προθρομβίνης (ΡΤ) και του χρόνου μερικής θρομβοπλαστίνης (αΡΤΤ),

- η μείωση του ποσού της λευκωματίνης και

- η υπερχολερυθριναιμία.

**Από τις απεικονιστικές μεθόδους** τόσο το υπερηχογράφημα όσο και η αξονική τομογραφία έχουν ευαισθησία 80-90% στην διάγνωση της κίρρωσης αλλά σε προχωρημένα στάδια.

Τα κύρια ευρήματα είναι η οζώδης απεικόνιση του περιγράμματος του ήπατος και υπερτροφία του αριστερού και του κερκοφόρου λοβού.

Οι δύο αυτές απεικονιστικές μέθοδοι έχουν υψηλή ευαισθησία στην ανίχνευση των επιπλοκών της κίρρωσης (ασκίτη, πυλαίας υπέρτασης, ηπατοκυτταρικού καρκινώματος).

Το υπερηχογράφημα υπερτερεί λόγω του χαμηλού κόστους και της μη χρήσης ακτινοβολίας και σκιαγραφικού αλλά η ευαισθησία του στην διάγνωση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος είναι χαμηλότερη από την ευαισθησία της αξονικής τομογραφίας.

(Το σπινθηρογράφημα με Tc99 προσφέρει μικρή βοήθεια στην διάγνωση. Το ραδιοϊσότοπο προσλαμβάνεται από τα κύτταρα του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος και η σκιαγράφηση του ΔΕΣ των οστών της σπονδυλικής στήλης είναι ενδεικτική κιρρωτικής εξεργασίας του ήπατος. Παράλληλα υπάρχει μειωμένη και ανομοιογενής πρόσληψη στο ΔΕΣ του ήπατος και αυξημένη στον σπλήνα).

**Η διάγνωση της κίρρωσης** γίνεται

- κλινικά σε **μη αντιρροπούμενη** κίρρωση, όπου υπάρχουν χαρακτηριστικά κλινικά ευρήματα και

- με την βιοψία ήπατος στην **καλώς αντιρροπούμενη φάση.** Η βιοψία αποτελεί την ακριβέστερη μέθοδο.

**-** με την ελαστογραφία (transient elastography υπερηχογραφική μέθοδος εκτίμησης της ίνωσης) ή οποία όταν δίδει τιμή >12.5 (-14.6) kPa θέτει με υψηλή πιθανότητα την διάγνωση της κίρρωσης

**Η βιοψία ήπατος** γίνεται με ειδική βελόνα παρά την κλίνη του ασθενούς. Με απεικονιστική βοήθεια (US ή CT) γίνεται όταν πρέπει να ληφθεί υλικό από συγκεκριμένη θέση (κυρίως σε εστιακές εξεργασίες).

Αν υπάρχουν διαταραχές πηκτικότητας γίνεται μέσω διασφαγιτιδικής προσπέλασης ( ή με χρήση βύσματος από σπόγγο ζελατίνης.)

Η βιοψία ήπατος δίδει τις εξής πληροφορίες:

- διάγνωση της κίρρωσης (ή καθορισμός της βαρύτητας της ίνωσης)

- τον βαθμό της ενεργότητας της νόσου που την έχει προκαλέσει (βαρύτητα της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας)

- στοιχεία για την αιτιολογία της κίρρωσης.

**Αντενδείξεις για την διενέργεια βιοψίας ήπατος** είναι:

* αιμοπετάλια < 80.000, χρόνος προθρομβίνης παρατεταμένος σχετικά με τον μάρτυρα >3 sec, λήψη ασπιρίνης την τελευταία εβδομάδα
* ασκίτης υπό τάση
* αγγειοβριθείς όγκοι ιδιαίτερα αν ευρίσκονται στην επιφάνεια του ήπατος
* εχινόκοκκος κύστη
* διάταση των ενδοηπατικών χοληφόρων
* ηπατική αμυλοείδωση, συμφορητικά νοσήματα του ήπατος, μυελουπερπλαστικά νοσήματα και AIDS εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα αιμορραγικών επιπλοκών και είναι προτιμότερη η διασφαγιτιδική προσπέλαση όπου είναι διαθέσιμη.

Κύριες επιπλοκές της βιοψίας είναι

* + ο πόνος,
  + shock από παρασυμπαθητικοτονία,
  + αιμορραγία ενδοκοιλιακή ή αιμάτωμα
  + διάτρηση άλλου οργάνου.
  + χολοπεριτόναιο

Θνητότητα από την βιοψία ήπατος αναφέρεται 0,01% και αφορά κυρίως ομάδες υψηλού κινδύνου.

## Πρόγνωση της κίρρωσης του ήπατος

Η πρόγνωση εξαρτάται από

- το αίτιο,

- τις δυνατότητες θεραπευτικής παρέμβασης,

- τον βαθμό ενεργότητας στην ηπατική βιοψία και

- **κυρίως από την βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων**.

(Άτομα με καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση μεταπίπτουν σε μη αντιρροπούμενη με συχνότητα 5-7 % ανά έτος.

Άτομα με **αντιρροπούμενη** κίρρωση έχουν μέση επιβίωση **12** έτη ενώ με

**μη** αντιρροπούμενη κίρρωση περίπου **2** έτη)

Η περισσότερο χρησιμοποιούμενη σήμερα κατάταξη ως προς την κλινική βαρύτητα και πρόγνωση της κίρρωσης είναι η **ταξινόμηση κατά Child-Pugh.**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Child-Pugh score** | | | |
| **Kλινικές και Βιοχημικές παράμετροι** | **Βαθμοί** | | |
| **1** | **2** | **3** |
| **Εγκεφαλοπάθεια** | **όχι** | **1 και 2** | **3 και 4** |
| **Ασκίτης** | **όχι** | **μικρός** | **>μέτριος** |
| **Χολερυθρίνη(mg/dl)** | **1-2** | **2-3** | **>3** |
| **Αλβουμίνη(g/l)** | **>35** | **28-35** | **<28** |
| **Προθρομβίνη (παράταση sec)** | **1-4** | **4-6** | **>6** |

Ασθενείς με

* + score 5 και 6 θεωρούνται τάξης Α,
  + με score 7 έως 9 τάξης Β και
  + με score 10-15 τάξης C.

H κατάταξη έχει αξία στην λήψη θεραπευτικών αποφάσεων για τους ασθενείς.

Σήμερα χρησιμοποιείται παράλληλα το **MELD score** ιδίως για την κατάταξη κατά προτεραιότητα στην λίστα μεταμόσχευσης. (Το MELD score χρησιμοποιεί σαν παραμέτρους την χολερυθρίνη, τον χρόνο προθρομβίνης εκφραζόμενο σαν INR και την κρεατινίνη). Το MELD score προλέγει τον κίνδυνο θανάτου τους επόμενους 3 μήνες και έχει τιμές από 6 έως 40.

(Τέλος η κίρρωση μπορεί να διαιρεθεί βάσει των **κλινικών εκδηλώσεων** σε 4 στάδια με διαφορετική πρόγνωση:)

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Στάδιο | Κιρσοί | Ασκίτης | Αιμορραγία  Κιρσών | Θνητότητα  1 έτος |
| Αντιρροπούμενη | 1 | Όχι | Όχι | Όχι | 1% |
| Αντιρροπούμενη | 2 | Ναι | Όχι | Όχι | 3,4% |
| Μη αντιρροπούμενη | 3 | +/- | Ναι | Όχι | 15-20% |
| Μη αντιρροπούμενη | 4 | ναι | +/- | Ναι | 40-57% |

## Αντιμετώπιση ασθενών με ηπατική κίρρωση

Ασθενείς με **καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση**:

* Δεν χρειάζονται ειδική δίαιτα. Kαλό είναι να τρώνε μία μεικτή δίαιτα με 1-1.5gr/kg ΣΒ πρωτεΐνη και να περιορίζουν το προσλαμβανόμενο αλάτι.

Επιδιώκεται να υπάρχει ιδανικό σωματικό βάρος αλλά σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση δεν επιτρέπεται δίαιτα αδυνατίσματος.

Ένα υδατανθρακούχο γεύμα αργά το βράδυ μειώνει την νεογλυκογένεση από καταβολισμό πρωτεινών.

Το αλκοόλ απαγορεύεται.

Το κάπνισμα θεωρείται ότι επιδεινώνει την ίνωση και αυξάνει την πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ.

Ο καφές (> 2 φλυτζάνια ημερησίως) πιθανώς μειώνει την πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ.

* Πρέπει να αποφεύγουν χειρουργικές επεμβάσεις που δεν είναι απαραίτητες γιατί ακόμα και ασθενείς τάξης Α κατά Child-Pugh έχουν 0.5-5 % θνητότητα σε ενδοκοιλιακές επεμβασεις. Ιδιαίτερα δυσμενές προγνωστικό εύρημα προεγχειρητικά είναι η παράταση του χρόνου προθρομβίνης.
* Πρέπει να εμβολιάζονται για τις ηπατίτιδες Α και Β και για την γρίππη και τον πνευμονιόκοκκο.
* Πρέπει να αποφεύγεται η χορήγηση ηπατοτοξικών φαρμάκων και φαρμάκων που μεταβολίζονται αποκλειστικά στο ήπαρ. Πρέπει να αποφεύγονται η χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών και αναστολέων της αντλίας πρωτονίων όταν δεν είναι απαραίτητοι.
* Πρέπει να υφίστανται γαστροσκόπηση ώστε να χορηγείται προφυλακτικά προπρανολόλη επί υπάρξεως γαστροοισοφαγικών κιρσών. Γαστροσκόπηση γίνεται κατά την διάγνωση της κίρρωσης και ανά 1-3 έτη κατόπιν.
* Πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 6 μήνες κλινικά και εργαστηριακά για διαπίστωση επιπλοκών της κίρρωσης (ρήξη της αντιρρόπησης).
* Πρέπει επίσης κάθε 6 μήνες να κάνουν έλεγχο με υπερηχογράφημα και μέτρηση aFP για πρώιμη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος ( αFP : Η α-εμβρυική σφαιρίνη είναι πρωτεΐνη η οποία δεν υπάρχει φυσιολογικά λίγες εβδομάδες μετά την γέννηση.

Παθολογικές καταστάσεις που προκαλούν αύξηση της αFP είναι:

κατά κύριο λόγο το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και

συνθήκες αναγέννησης του ήπατος όπως οι οξείες ηπατίτιδες,

Αυξάνει και σε νεοπλάσματα των όρχεων και των ωοθηκών)

* Πρέπει να γίνεται αιτιολογική θεραπεία, όπου είναι δυνατή, για επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου.

## Πυλαία υπέρταση

Το πυλαίο σύστημα περιλαμβάνει όλες τις φλέβες που συλλέγουν αίμα από το ενδοκοιλιακό τμήμα του πεπτικού σωλήνα, τον σπλήνα, το πάγκρεας και την χοληδόχο κύστη. Η πυλαία φλέβα σχηματίζεται από την συμβολή της άνω μεσεντερίου και της σπληνικής στην οποία εκβάλει η αριστερά γαστρική και η κάτω μεσεντέριος.

Πυλαία υπέρταση είναι η αύξηση της πιέσεως στο σύστημα της πυλαίας και κυρίως η αύξηση της διαφοράς πιέσεως μεταξύ πυλαίας και κάτω κοίλης.

Όπως σε κάθε αγγειακό σύστημα η διαφορά πιέσεων καθορίζεται από τις αγγειακές αντιστάσεις και από τον όγκο του παρεχομένου αίματος.

**Πυλαία υπέρταση εμφανίζεται όταν αυξάνουν οι αντιστάσεις** σε οποιοδήποτε σημείο του αγγειακού συστήματος του ήπατος. Κατά συνέπεια τα αίτια της πυλαίας υπέρτασης μπορούν να διακριθούν ανάλογα με την εντόπιση του κωλύματος σε: προηπατικά, ενδοηπατικά και μεθηπατικά (σχήμα)

Α) **Προηπατική** πυλαία υπέρταση αναπτύσσεται όταν αποφραχθεί η πυλαία από θρόμβο ή από όγκο (καρκίνος ήπατος, παγκρέατος κ.α.).

**Θρόμβωση της πυλαίας** μπορεί να συμβεί σε :

* Κίρρωση
* σε ενδοκοιλιακά νεοπλάσμα
* σε καταστάσεις υπερπηκτικότητας
* σπανιότερα σε ενδοκοιλιακή φλεγμονή, τραύμα και μετά από σπληνεκτομή.

Το αίτιο της απόφραξης της πυλαίας φλέβας δεν είναι δυνατόν να ανευρεθεί στο 50% των περιπτώσεων, και σε κάποιες από αυτές θεωρείται ότι είναι λανθάνον μυελοϋπερπλαστικό σύνδρομο.

Β) **Μεθηπατικά** χαρακτηρίζονται τα αίτια της πυλαίας υπέρτασης που παρακωλύουν την αιματική ροή από το επίπεδο των ηπατικών φλεβών ως την καρδιά.

* + απόφραξη των ηπατικών φλεβών ή/και της κάτω κοίλης φλέβας (σύνδρομο Budd-Chiari) και
  + καρδιακά αίτια, όπως είναι η συμπιεστική περικαρδίτιδα και η δεξιά ή ολική καρδιακή ανεπάρκεια.

Στα καρδιακά αίτια υπάρχει αύξηση της πίεσης στην πυλαία αλλά δεν υπάρχει αύξηση της διαφοράς πιέσεως πυλαίας-κάτω κοίλης και δια τούτο δεν έχουμε τις κλινικές εκδηλώσεις της πυλαίας υπέρτασης που σχετίζονται με την δημιουργία πυλαιοσυστηματικών αναστομώσεων (πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις είναι δυνατον να δημιουργηθούν αν λόγω του μεθηπατικού αιτίου της πυλαίας υπέρτασης έχει αναπτυχθεί κίρρωση του ήπατος).

Γ) Τα σημαντικότερα αίτια πυλαίας υπέρτασης είναι τα **ενδοηπατικά.** Τα ενδοηπατικά αίτια διακρίνονται ανάλογα με την εντόπιση των αυξημένων αντιστάσεων σχετικά με τα ηπατικά κολποειδή σε **προκολποειδικά, κολποειδικά και μετακολποειδικά**.

Το συχνότερο αίτιο **προκολποειδικής** πυλαίας υπέρτασης στις χώρες της Αφρικής και της Ασίας και κυρίως στην Αίγυπτο είναι η σχιστοσωμίαση. Προκολποειδική πυλαία υπέρταση είναι δυνατόν να προκαλέσουν όλες οι χρόνιες ηπατοπάθειες λόγω της φλεγμονής στα πυλαία διαστήματα και της εξ αυτής αύξησης των αντιστάσεων πριν από τα ηπατικά κολποειδή.

(Η οζώδης αναγεννητική υπερπλασία και η συγγενής ηπατική ίνωση αποτελούν σπάνια αίτια προκολποειδικής πυλαίας υπέρτασης.)

Στην προκολποειδική πυλαία υπέρταση η λειτουργική επάρκεια του ήπατος είναι καλή και δια τούτο η πρόγνωσή της είναι σχετικά καλή.

**Μεθηπατιδική**

**Σύνδρομο Budd-Chiarri**

**δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια**

**Μετακολποοιδική**

* **Φλεβοαποφρακτική νόσος ήπατος**
* **κίρρωση**

**Κολποοιδική**

* **Κίρρωση**
* **Κεραυνοβόλος ηπατίτιδα κ.α.**

**Προκολποειδική**

* **Σχιστοστομίαση κ.α**

**Προηπατική**

* **θρόμβωση πυλαίας φλέβας**
* **πίεση εκ των εξω**

(Το κύριο **μετακολποειδικό** αίτιο πυλαίας υπέρτασης είναι η φλεβοαποφρακτική νόσος των μικρών ενδοηπατικών φλεβιδίων, η οποία είναι σοβαρή επιπλοκή της μεταμόσχευσης μυελού των οστών και της χορήγησης ορισμένων κυτταροστατικών.

Τα **κολποειδικά** αίτια είναι η αλκοολική ηπατίτιδα, η υπερβιταμίνωση Α και τοξικότητα από κυτταροστατικά.)

**Η κίρρωση του ήπατος αποτελεί το σημαντικότερο ενδοηπατικό** αίτιο πυλαίας υπέρτασης, αυξάνει δε τις αντιστάσεις σε **κολποειδικό, προκολποειδικό και μετακολποειδικό επίπεδο.**

Οι παθολογοανατομικές διαταραχές στην κίρρωση που σχετίζονται αιτιολογικά με την ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης είναι

* + η ανάπτυξη ινωδών διαφραγμάτων που δημιουργούν πυλαιοκεντρικές γέφυρες και
  + η τριχοειδοποίηση των κολποειδών (σχηματισμός βασικών μεμβρανών, οι οποίες δεν υπάρχουν στα φυσιολογικά κολποειδή).

Οι διαταραχές αυτές έχουν σαν συνέπεια την αύξηση των αντιστάσεων από τον αναπτυσσόμενο ινώδη ιστό και το εναποτιθέμενο κολλαγόνο. Παράλληλα η ανάπτυξη

* + αναγεννητικών οζιδίων,
  + η υπάρχουσα φλεγμονή και
  + διόγκωση των ηπατοκυττάρων (όπου υπάρχουν)

παίζουν ρόλο στις αυξημένες ηπατικές αντιστάσεις τόσο σε προκολποειδικό (πυλαίο διάστημα) όσο και σε μετακολποειδικό (ηπατική φλέβα ) και κολποειδικό επίπεδο.

(Σήμερα πιστεύεται ότι εκτός από το ανατομικό στοιχείο της πυλαίας υπέρτασης στην κίρρωση υπάρχει και λειτουργικός παράγων, ο οποίος είναι δυνατόν να τροποποιηθεί με φαρμακευτική αγωγή. Αυτός αφορά κυρίως τον ρόλο των αστεροειδών κυττάρων. Τα αστεροειδή κύτταρα είναι μεσεγχυματικά κύτταρα φυσιολογικά ευρισκόμενα στον χώρο του Disse σε στενή επαφή με τα ηπατοκύτταρα και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Ο ρόλος τους στην ινογένεση αναφέρθηκε ήδη. Στο κιρρωτικό ήπαρ ευρίσκονται περί τα κολποειδή των κιρρωτικών όζων αλλά και πέριξ των διακλαδώσεων της πυλαίας εντός των ινωδών διαφραγμάτων. Τα κύτταρα αυτά στο φυσιολογικό ήπαρ είναι αδρανή και αποτελούν κύτταρα αποθηκευτικά εστέρων ρετινόλης. Στο κιρρωτικό ήπαρ είναι ενεργοποιημένα και εκτός από τον ρόλο τους στην ινογένεση έχουν τις εξής ιδιότητες

* Παράγουν ενδοθηλίνη και ΝΟ.
* Εμφανίζουν υποδοχείς αγγειοδραστικών ουσιών με κύριες εξ αυτών τις ενδοθηλίνες, το ΝΟ και τις προσταγλανδίνες.
* Αποκτούν ενεργούς συσπαστικές ιδιότητες αφού αποβάλουν την ρετινόλη. Εκφράζουν παραγωγή α-ακτίνης και δεσμίνης και τέλος βαθμιαία εμφανίζουν φαινότυπο μυοινοβλαστών.

Το κιρρωτικό ήπαρ έχει βρεθεί ότι παράγει αυξημένα ποσά ενδοθηλίνης-1 ενώ το εντός του ήπατος ανευρισκόμενο ΝΟ είναι μειωμένο.)

Για να αναπτυχθεί πυλαία υπέρταση επιπλέον των αυξημένων αντιστάσεων **απαραίτητος δεύτερος παράγων είναι** **η αυξημένη ροή αίματος στην πυλαία**.

Αυτή οφείλεται

- στην σπλαγχνική αγγειοδιαστολή και

- στην αυξημένη καρδιακή παροχή.

**Η σπλαγχνική αγγειοδιαστολή** συνοδεύει την πυλαία υπέρταση και οφείλεται στο τοπικά παραγόμενο ΝΟ. Το ΝΟ είναι ισχυρότατος αγγειοδιασταλτικός παράγων ο οποίος δρα στον τόπο παράγωγής του αυξάνοντας την κυκλική μονοφωσφορική γουανοσίνη (cGMP) των λείων μυϊκών ινών των αγγείων. Η παραγωγή του σχετίζεται με την δράση τριών συνθετασών. Στην πυλαία υπέρταση επάγεται κυρίως η eNOS, η οποία ευρίσκεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα.( Η iNOS η οποία υπάρχει στα μακροφάγα και σε άλλα κύτταρα και η οποία επάγεται από την ενδοτοξίνη και παράγει μεγάλες ποσότητες ΝΟ θεωρήθηκε αρχικά ότι παίζει ρόλο λόγω της ενδοτοξιναιμίας που υπάρχει στην κίρρωση. Φαίνεται όμως ότι αν η iΝΟΣ έχει κάποιο ρόλο αυτός είναι μικρός.)

**Η αύξηση της καρδιακής παροχής** δημιουργείται με τον εξής μηχανισμό:

Η σπλαγχνική αγγειοδιαστολή, η οποία προκαλείται από την αύξηση της πιέσεως στην πυλαία, έχει σαν συνέπεια την ελάττωση του ενεργού ενδαγγειακού όγκου. Η ελάττωση του ενεργού ενδαγγειακού όγκου επάγει την ενεργοποίηση νευροορμονικών συστημάτων.

Η ενεργοποίηση αυτή προκαλεί κατακράτηση Να και νερού, που αυξάνουν τον όγκο του πλάσματος και την καρδιακή παροχή.

**▲ αγγειδιασταλτικών ουσιών**

* **ΝΟ ;**

**Διαταραχή**

**Αρχιτεκτονικής**

**(ινωση,ουλές**

**αναγεννητικοί όζοι)**

**▼αγγειδιασταλτικών ουσιών**

**ΝΟ ; προστακυκλίνη ;**

**▲αγγεισυσπαστικών ουσιών**

**Ενδοθηλίνη**

**Αγγειοτενσίνη ΙΙ**

**Θρομβοξάνη Α2**

**▲ αγγειακού τόνου ενδοηπατικά**

**(ΗSC ; μυοινοβλάστες ;)**

**↑ ενδοηπατικής**

**αντίστασης**

**Σπλαχνική αγγειοδιαστολή**

**Περιφεριακή αγγειοδιαστολή**

**↓ δραστικού όγκου αίματος**

**↑ καρδιακή παροχή**

**(υπερδυναμική**

**κυκλοφορία)**

**▲παροχή αίματος στην πυλαία κυκλοφορία**

**Πυλαία υπέρταση**

**Κατακράτηση**

**Να και Η20**

Ανεξάρτητα από το αίτιο της πυλαίας υπέρτασης αυτή έχει σαν συνέπεια την ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας, η οποία επιτρέπει την διοχέτευση του αίματος της πυλαίας στην συστηματική κυκλοφορία και την αποσυμφόρηση του πυλαίου συστήματος (πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις). Η παράπλευρη κυκλοφορία δημιουργείται μέσω αναστομώσεων που προϋπάρχουν και ενεργοποιούνται και δευτερευόντως με μηχανισμούς αγγειογένεσης. Και για τις δύο διεργασίες βασικό ρόλο παίζει το υπερπαραγόμενο ΝΟ.

Η ανάπτυξη παράπλευρης κυκλοφορίας έχει σαν συνέπεια

* την αποστέρηση του ήπατος από τμήμα του παρεχομένου από την πυλαία αίματος
* την παράκαμψη του ήπατος από ουσίες τις οποίες φυσιολογικά μεταβολίζει
* και κυρίως την ανάπτυξη κιρσών

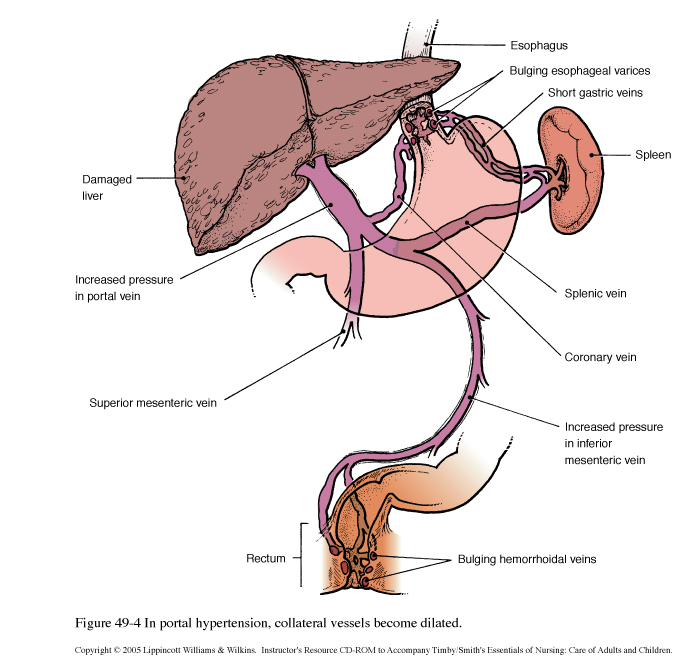
**Οι πυλαιοσυστηματικες αναστομώσεις** που δημιουργούνται είναι οι εξής:

* **Κιρσοί του οισοφάγου**, που οφείλονται σε διάταση του φλεβικού πλέγματος του κατώτερου οισοφάγου. Το αίμα φέρεται σε αυτούς με την αριστερά γαστρική φλέβα και απάγεται στο σύστημα της αζύγου. Στα κατώτερα 4-5 cm του οισοφάγου το υποβλεννογόνιο πλέγμα ευρίσκεται πιο επιφανειακά και ο συνδετικός ιστός είναι ανεπαρκής, δια τούτο αυτό είναι το συνηθέστερο σημείο ανάπτυξης των κιρσών. Αποτελούν την σημαντικότερη κλινική εκδήλωση της πυλαίας υπέρτασης και το συχνότερο σημείο αιμορραγίας από ρήξη κιρσών.

**(Συχνότητα** κιρσών οισοφάγου κατά την διάγνωση της κίρρωσης:

* + 30-40% σε αντιρροπούμενη και
  + 60% σε μη αντιρροπούμενη
  + 5-(10)% συχνότητα εμφάνισης ανά έτος
  + 5-(10)% συχνότητα μετάπτωσης σε μεγάλους ανά έτος)
* **Κιρσοί του στομάχου** αναπτύσσονται συνήθως μαζί με κιρσούς του οισοφάγου και σπάνια μεμονωμένοι. Ευρίσκονται κυρίως στον θόλο του στομάχου ή στο έλασσον τόξο.

Μεμονωμένοι κιρσοί του θόλου θέτουν υπόνοια απόφραξης της σπληνικής, (το οποίον έχει κλινική σημασία γιατί αποτελεί την μόνη αιτία πυλαίας υπέρτασης της οποίας οι κλινικές εκδηλώσεις αντιμετωπίζονται με την σπληνεκτομή.)

* **Κιρσοί του ορθού** αναπτύσσονται στην ορθοπρωκτική περιοχή από αναστομώσεις της άνω αιμορροϊδικής από το πυλαίο σύστημα και των μέσων και κάτω αιμορροϊδικών. Οι κιρσοί του ορθού εμφανίζονται κατεξοχήν σε άτομα που έχουν οισοφαγικούς κιρσούς.
* **Έκτοποι κιρσοί** είναι δυνατόν να αναπτυχθούν σε οποιοδήποτε άλλο τμήμα του πεπτικού σωλήνα. Οι κιρσοί αυτοί εμφανίζονται συχνότερα σε εξωηπατική απόφραξη της πυλαίας.
* **Αναστομώσεις** με μικρότερη κλινική σημασία αναπτύσσονται σε θέσεις που τα ενδοκοιλιακά όργανα έρχονται σε επαφή με το οπισθοπεριτόναιο ή το κοιλιακό τοίχωμα, όπως στον δρεπανοειδή σύνδεσμο του ήπατος, ή σε κολοστομίες και νηστιδο-ειλεοστομίες.
* 

### Ευρήματα από την φυσική εξέταση ασθενών με πυλαία υπέρταση

* Ευρίσκεται διάταση των φλεβών του πρόσθιου κοιλιακού τοιχώματος με κατεύθυνση ροής του αίματος από τον ομφαλό προς τα έξω. Οι φλέβες είναι συνηθέστερα εμφανείς στο επιγάστριο (επίφλεβο με μορφολογία κεφαλής μέδουσας). Οφείλεται σε διοχέτευση του αίματος από τον αριστερό κλάδο της πυλαίας δια των παρομφαλικών φλεβών στον ομφαλό , από όπου το αίμα φέρεται στις κοίλες φλέβες δια των διευρυσμένων φλεβών του κοιλιακού τοιχώματος. (Δυνατόν να συνυπάρχει φλεβικό φύσημα κάτωθεν της ξιφοειδούς. Αμφότερα τα ευρήματα λείπουν επί εξωηπατικού κωλύματος στην πυλαία πριν από τον αριστερό κλάδο από όπου εκφύονται οι ομφαλικές φλέβες.)
* Η **ανεύρεση σπληνομεγαλίας** είναι σταθερό εύρημα. Η μη ανεύρεση σπληνομεγαλίας ακόμα και με απεικονιστικές μεθόδους θέτει υπό αμφισβήτηση την διάγνωση της πυλαίας υπέρτασης.
* Ασκίτης αναπτύσσεται εφ’όσον συνυπάρχει και ηπατοκυτταρική ανεπάρκεια. Επί προηπατικής πυλαίας υπέρτασης ασκίτης εμφανίζεται σπανιότερα και συνήθως μικρής ποσότητας.

### Παρακλινική μελέτη της πυλαίας υπέρτασης

* Ο ακριβέστερος τρόπος διαπίστωσης της ύπαρξης αλλά και της βαρύτητας της πυλαίας υπέρτασης είναι η μέτρηση **της διαφοράς πιέσεως πυλαίας-κάτω κοίλης**. Η μέτρηση αυτή γίνεται δια καθετηριασμού των ηπατικών φλεβών, οπότε μετράται η πίεση ενσφήνωσης (πίεση κολποειδών-πυλαίας) και εν συνεχεία η ελευθέρα πίεση των ηπατικών φλεβών (πίεση κάτω κοίλης).

Η διαφορά αυτή (**HVPG**) είναι αντιπροσωπευτική της διαφοράς πιέσεων πυλαίας – κάτω κοίλης στις περισσότερες περιπτώσεις. Η φυσιολογική διαφορά είναι <5 mm Hg. Κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση ορίζεται η ανεύρεση HVPG≥10mmHg. Για να αναπτυχθούν κιρσοί είναι απαραίτητη HVPG≥ 10 mm Hg.

* Δεδομένου ότι η σπουδαιότερη από κλινική άποψη εκδήλωση της πυλαίας υπέρτασης είναι η δημιουργία γαστροοισοφαγικών κιρσών, είναι αναγκαία η διαπίστωση ύπαρξης αυτών με γαστροσκόπηση.

Στην γαστροσκόπηση εκτιμάται επίσης και το μέγεθος των κιρσών καθώς και η ύπαρξη ερυθρών στιγμάτων επί αυτών, που δείχνουν υψηλή πιθανότητα ρήξης.

Η πρώτη γαστροσκόπηση γίνεται όταν διαγνωσθεί η κίρρωση και επαναλαμβάνεται ανά ένα - δύο έτη αν στην πρώτη γαστροσκόπηση δεν ευρεθούν κιρσοί για να δοθεί προφυλακτική αγωγή. Στην γαστροσκόπηση διαπιστούται επίσης αν υπάρχει πυλαία γαστροπάθεια.

(Η **πυλαία γαστροπάθεια** είναι ενδοσκοπικό εύρημα σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση οφειλόμενο σε συμφόρηση των αγγείων του γαστρικού βλεννογόνου και έχει την εικόνα μωσαϊκού σαν δέρμα φιδιού (ήπια). Σε σοβαρότερες μορφές εμφανίζονται ερυθρές κηλίδες και κοκκιωματώδης ενδοσκοπική εικόνα του βλεννογόνου εντοπιζόμενη κυρίως στον **θόλο και το σώμα** του στομάχου. Η πυλαία γαστροπάθεια είναι αίτιο χρόνιας μικροσκοπικής (10%) ή οξείας (2.5%) απώλειας αίματος από το ανώτερο πεπτικό.)

(Αγγειεκτασία του γαστρικού **άντρου** (GAVE) είναι μια άλλη μορφή γαστροπάθειας σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση που σχετίζεται με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας. Σε αυτή την μορφή γαστροπάθειας των κιρρωτικών δεν είναι αποτελεσματικές θεραπευτικά οι μέθοδοι αντιμετώπισης της πυλαίας υπέρτασης.)

* Με την υπερηχογραφική μελέτη είναι δυνατό να εκτιμηθεί το εύρος της πυλαίας (ευρος μεγαλύτερο των 13 mm δείχνει πυλαία υπέρταη), η ύπαρξη θρόμβου εντός αυτής και η ύπαρξη παράπλευρης κυκλοφορίας. Με την μέθοδο Doppler εκτιμώνται οι συνθήκες ροής στην πυλαία.
* Η αξονική τομογραφία με ΕΦ έγχυση σκιαγραφικού υπερέχει των υπερήχων στην ανάδειξη της παράπλευρης κυκλοφορίας.
* Η ελαστογραφία (Fibroscan – transient elastography TE) για ιογενούς αιτιολογίας ηπατοπάθειες όταν δίδει τιμές ≥20-25kPa (2 μετρήσεις νηστείας σε διαφορετικές ημέρες) είναι διαγνωστική με μη επεμβατικό τρόπο για ύπαρξη κλινικά σημαντικής πυλαίας υπέρτασης.
* (Η φλεβογραφία της πυλαίας γίνεται με την μέθοδο της δευτερογενούς σκιαγράφησης αυτής μετά έγχυση του σκιαγραφικού στον κοιλιακό άξονα. Χρησιμοποιείται **σπανιότατα** και μόνο προεγχειρητικά σε επεμβάσεις στην πυλαία.)

### Αιμορραγία κιρσών οισοφάγου - στομάχου

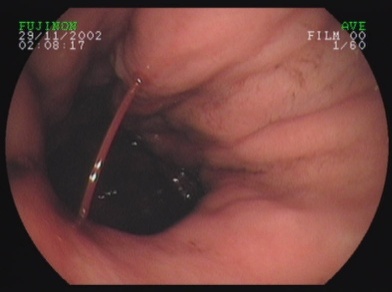
Αιμορραγία από ρήξη κιρσών συμβαίνει σε 5-15% των ασθενών με κιρσούς ανά έτος (5% για μικρούς και 15% για μεγάλους κιρσούς). Aποτελεί το αίτιο αιμορραγίας στο 80-90% των κιρρωτικών που αιμορραγούν από το ανώτερο πεπτικό.

- Το πρώτο επεισόδιο αιμορραγίας έχει θνητότητα 10-20% εντός 6 εβδομάδων (χαμηλή σε Child A και έως 30% σε Child C). Η πρόγνωση εξαρτάται από το ύψος της **πυλαίας υπέρτασης** (HVPG>20mmHg), την βαρύτητα της **ηπατικής ανεπάρκειας** και την ύπαρξη **ενεργού αιμορραγίας** στην ενδοσκόπηση εισαγωγής.

- Η αιμορραγία υποτροπιάζει ( χωρίς θεραπεία) στο 70% των ασθενών συνηθέστερα (40%) στις πρώτες 6 εβδομάδες.

- Η επιβίωση των ασθενών είναι 32-80% τον πρώτο χρόνο και εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την βαρύτητα της ηπατικής ανεπάρκειας.

Η αιμορραγία από ρήξη οισοφαγικών και γαστρικών κιρσών εκδηλώνεται κυρίως σαν αιματέμεση και μέλαινα και σπάνια σαν μέλαινα μόνον.



**Η αντιμετώπιση** της ρήξης κιρσών συνίσταται σε:

* Επιδιώκεται **άμεση αιμοδυναμική αποκατάσταση** του ασθενούς με στόχο την διατήρηση της συστολικής πίεσης σε 100 mm Hg χωρίς σημεία ορθοστατισμού και της ωριαίας διούρησης τουλάχιστον σε 40 ml. Πρέπει να αποφεύγεται η υπεραναπλήρωση του απωλεσθέντος όγκου αίματος γιατί υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης υποτροπής της αιμορραγίας. Γίνεται μετάγγιση αίματος με στόχο Ηb 7-9 g/dl. Υψηλότερος στόχος επιδιώκεται αν υπάρχει στεφανιαία νόσος ή αιμοδυναμική αστάθεια του ασθενούς. (Διορθώνονται οι διαταραχές της πηκτικότητας αν υπάρχει παράταση του χρόνου προθρομβίνης πάνω από 3 sec με χορήγηση φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και 10 mg Vit K. Σπάνια είναι δυνατόν να χρειασθεί και μετάγγιση αιμοπεταλίων.)
* Γίνεται προσπάθεια πρόληψης των επιπλοκών της αιμορραγίας με τους εξής τρόπους:

- Για να μην εμφανισθεί **ηπατική εγκεφαλοπάθεια** αδειάζεται το έντερο από το αίμα με υποκλυσμούς που περιέχουν λακτουλόζη.

- Μειώνουμε την πιθανότητα εμφάνισης **ηπατονεφρικού** συνδρόμου διατηρώντας ευογκαιμικό τον ασθενή.

- Για να αποφευχθεί η **εισρόφηση** σε ασθενείς **κωματώδεις** γίνεται διασωλήνωση. Επίσης για τον κίνδυνο εισρόφησης οι κωματώδεις ασθενείς τοποθετούνται σε ανάρροπη θέση σε γωνία 45ο και σε αριστερή πλάγια κατάκλιση.

- Οι ασθενείς με κιρσορραγία έχουν υψηλή πιθανότητα να εμφανίσουν **λοίμωξη** και συνιστάται χορήγηση **προφυλακτικής αντιβίωσης** ιδίως αν έχουν ασκίτη. Προτιμάται η χορήγηση μιας κινολόνης η ceftriaxone. Η ceftrioxone (1gr/ημέρα για 7 ημέρες) προτιμάται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Η εμφάνιση λοίμωξης επιδεινώνει σημαντικά την πρόγνωση της κιρσορραγίας.

* **Ο έλεγχος της αιμορραγίας** επιδιώκεται με ενδοσκοπικά και φαρμακευτικά μέσα :

**Α) Τα φάρμακα** τα χρησιμοποιούμενα στην αντιμετώπιση της κιρσορραγίας πρέπει να δοθούν το συντομότερο δυνατό, ακόμα και πριν από την ενδοσκοπική επιβεβαίωση της διάγνωσης.

1. Το κυρίως χρησιμοποιούμενο σήμερα φάρμακο είναι **η σωματοστατίνη**, η οποία ελέγχει την αιμορραγία στο 80% των ασθενών.

Ο τρόπος δράσης της σωματοστατίνης είναι μέσω αγγειοσύσπασης στην σπλαγχνική κυκλοφορία. Η αγγειοσύσπαση οφείλεται κυρίως στην ανασταλτική δράση της σωματοστατίνης σε αγγειοδιασταλτικά πεπτίδια όπως η γλυκαγόνη.

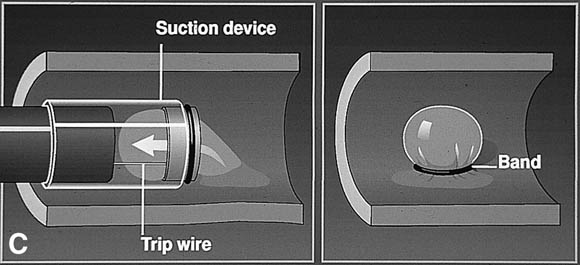
(Χορηγείται σε στάγδην ΕΦ έγχυση (250μg (έως 500 μg) την ώρα. Αρχικά χορηγούνται 250 μg bolus ΕΦ. Επί υποτροπής της αιμορραγίας είναι δυνατόν να αυξηθεί το χορηγούμενο ποσό σε 500μg την ώρα ή/και να επαναληφθεί η bolus χορήγηση 250μg. Η υψηλή δόση σωματοστατίνης συνιστάται επίσης σε ασθενείς που κρίνονται υψηλού κινδύνου, όπως οι εμφανίζοντες ενεργό αιμορραγία στην ενδοσκόπηση. Οι παρενέργειες του φαρμάκου είναι ελάχιστες συνιστώμενες σε ήπια υπεργλυκαιμία ή υπογλυκαιμία και κωλικό του εντέρου. Η διάρκεια της χορήγησης είναι 5 ημέρες. )

(Αντί της σωματοστατίνης χορηγείται επίσης το συνθετικό της ανάλογο οκταπεπτίδιο η οκτρεοτίδη. (Έχει την ίδια δράση αλλά μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής και χορηγείται σε δόση 50μg bolus και εν συνεχεία στάγδην έγχυση 50μg την ώρα. ) Πολλοί θεωρούν ότι δεν υπάρχει επαρκής απόδειξη για την ισοδύναμη δράση των δύο φαρμάκων και συνιστούν την χρήση της οκτρεοτίδης μόνο σε ασθενείς που έχουν υποστεί και επιτυχή ενδοσκοπική θεραπεία.)

1. Στην Ευρώπη (πρόσφατα και στην Ελλάδα) είναι σε χρήση το συνθετικό ανάλογο της βαζοπρεσσίνης η terlipressin, η οποία έχει μεγαλύτερη διάρκεια δράσης, υψηλή αποτελεσματικότητα και λίγες παρενέργειες. Υπονατριαιμία είναι μια από τις παρενέργειές της.
2. (Το πρώτο φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε επιτυχώς για τον έλεγχο της κιρσορραγίας είναι η βαζοπρεσσίνη. Το φάρμακο αυτό προκαλεί αγγειοσύσπαση στα αγγεία της σπλαγχνικής αλλά και της συστηματικής κυκλοφορίας και γι’αυτό έχει σημαντικές και ενίοτε θανατηφόρες παρενέργειες (ισχαιμικά επεισόδια από την καρδιά, την μεσεντέριο, τα άκρα, τον εγκέφαλο). Δια τούτο η βαζοπρεσσίνη σήμερα δεν χρησιμοποιείται. )

**Β)** **Ενδοσκοπική θεραπεία** (εντός<12 ωρών) γίνεται με δύο κυρίως τρόπους

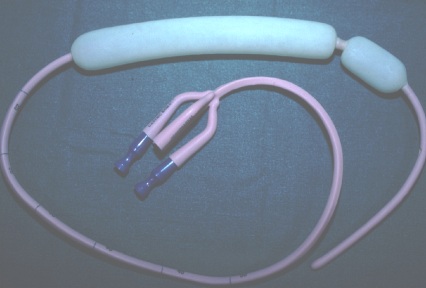
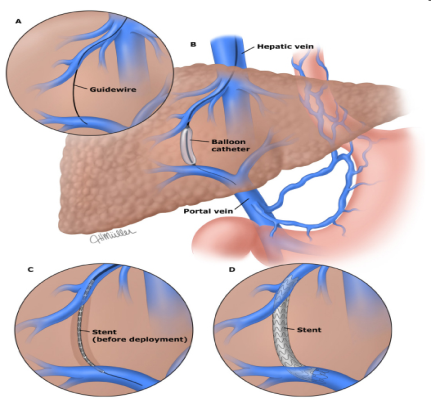
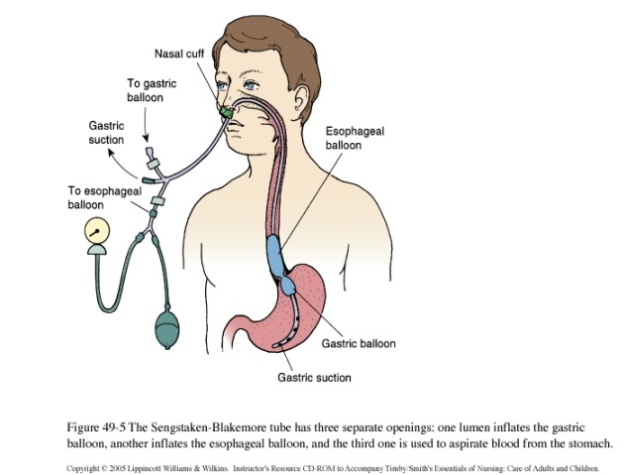
1. (Σκληροθεραπεία είναι η έγχυση σκληρυντικής ουσίας εντός ή πέριξ του κιρσού με σκοπό την θρόμβωση αυτού. Επιτυγχάνει τον έλεγχο της αιμορραγίας σε ποσοστό 85-90%. Οι επιπλοκές είναι συνήθως ήπιες με την μορφή οπισθοστερνικού πόνου, δυσφαγίας και χαμηλού πυρετού. Σπάνια μπορεί να υπάρξουν σοβαρότερες επιπλοκές όπως έλκη, στενώσεις, διάτρηση ή σοβαρές επιπλοκές από το αναπνευστικό.)
2. **Ενδοσκοπική απολίνωση** των κιρσών με ελαστικούς δακτυλίους. Η μέθοδος αυτή είναι περισσότερο αποτελεσματική από την σκληροθεραπεία και έχει λιγότερες επιπλοκές. Είναι η κατ’ εξοχήν χρησιμοποιούμενη μέθοδος ενδοσκοπικής θεραπείας, η οποία πρακτικά σήμερα έχει αντικαταστήσει την σκληροθεραπεία.



Συνήθως χρησιμοποιείται συνδυασμός ενδοσκοπικής και φαρμακευτικής αγωγής (σωματοστατίνη).

Η αιμορραγία από κιρσούς του στομάχου είναι συνήθως σοβαρότερη και είναι δύσκολο να ελεγχθεί με τα αναφερθέντα ενδοσκοπικά μέσα. Χρησιμοποιούνται ειδικές ιστικές κόλλες και τα TIPS (για τα οποία θα γίνει λόγος παρακάτω) εφ’ όσον δεν ελεγχθεί με την φαρμακευτική αγωγή.

**Γ)** Ως μέσο επείγουσας αντιμετώπισης της αιμορραγίας μπορεί να χρησιμοποιηθεί **ο σωλήνας Sengstaken-Blakemore** μέσω του οποίου ασκείται άμεση πίεση (μπαλόνι) στους αιμορραγούντες κιρσούς . Ο σωλήνας αυτός ελέγχει μόνο πρόσκαιρα την αιμορραγία, έχει υψηλή συχνότητα επιπλοκών και τα μπαλόνια που ασκούν πίεση δεν πρέπει να παραμείνουν φουσκωμένα περισσότερο από 24 ώρες. (Για την ίδια ένδειξη σημερα χρησιμοποιούνται μεταλλικά stents που θεωρούνται πιο ασφαλή)

****

**ΣΩΛΗΝΑΣ SEGSTAKEN-BLACKMORE ……………. TIPS……………..**

**Δ)** Αν η αιμορραγία δεν ελέγχεται με τα μέσα που αναφέρθηκαν (5-10%) υπάρχουν οι εξής δυνατότητες:

1. **TIPS (Διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση)**: Είναι η τοποθέτηση ενός μεταλλικού stent διασφαγιτιδικά σε μία οδό που δημιουργείται από τον εισερχόμενο οδηγό καθετήρα και που αναστομώνει ενδοηπατικά ένα κλάδο της ηπατικής φλέβας με ένα κλάδο της πυλαίας. Στόχος είναι η δημιουργούμενη πυλαιοσυστηματική αναστόμωση να ρίξει την πίεση στην πυλαία και να ελέγξει την αιμορραγία. Τούτο επιτυγχάνεται σε ποσοστό που πλησιάζει το 100%. (Η μέθοδος εφαρμόζεται και στην αντιμετώπιση των έκτοπων κιρσών επί αποτυχίας των φαρμάκων. Οι ενδοσκοπικές θεραπείες δεν είναι εφαρμόσιμες στους έκτοπους κιρσούς . Υπάρχει η άποψη ότι η εφαρμογή TIPS τις πρώτες 72 ώρες είναι αντιμετώπιση εκλογής σε ασθενείς με ενεργό αιμορραγία κατά την γαστροσκόπηση)
2. **Χειρουργικές επεμβάσεις** που είναι η διατομή του κατώτερου τμήματος του οισοφάγου και οι παρακαμπτήριες επεμβάσεις. Η θνητότητα αυτών είναι περί το 80% επομένως καλό είναι να μην χρησιμοποιούνται.

### Μείωση της συχνότητας υποτροπών

Όπως ανεφέρθη στο 60-70% των ασθενών η ρήξη κιρσών υποτροπιάζει.

Η συχνότητα των υποτροπών είναι ανάλογη

* + της βαρύτητας της πρώτης αιμορραγίας,
  + της βαρύτητας της ηπατικής ανεπάρκειας και
  + της βαρύτητας της πυλαίας υπέρτασης.

Προφύλαξη από την υποτροπή γίνεται με:

1. **Ενδοσκοπική θεραπεία**

Η απολίνωση των κιρσών θεωρείται ότι υπερέχει της μέχρι πρότινος χρησιμοποιούμενης σκληροθεραπείας γιατί μειώνει περισσότερο την πιθανότητα υποτροπής (στο 25%) και χρειάζεται λιγότερες συνεδρίες για εκρίζωση των κιρσών. Συνήθως χρειάζονται 2-4 συνεδρίες, που γίνονται ανά 1 (έως 8) εβδομάδες. Η απολίνωση έχει λιγότερες επιπλοκές από την σκληροθεραπεία. Η συχνότερη σοβαρή επιπλοκή είναι η αιμορραγία στην θέση προηγούμενης απολίνωσης.

Η απολίνωση είναι η σχεδόν αποκλειστικά χρησιμοποιούμενη σήμερα μέθοδος ενδοσκοπικής θεραπείας. Μετά την εκρίζωση των κιρσών συνιστάται επανεκτίμηση των ασθενών σε 1-3 μήνες και εν συνεχεία παρακολούθηση κάθε 6 μήνες για να γίνει νέα απολίνωση επί υποτροπής των κιρσών.  
(Μετά τις ενδοσκοπικές θεραπείες αυξάνει η πιθανότητα εμφάνισης πυλαίας γαστροπάθειας και σε μικρό βαθμό η πιθανότητα εμφάνισης έκτοπων κιρσών.)

1. **Φαρμακευτική αγωγή**

* Τα κυρίως χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι οι **μη καρδιοεκλεκτικοί** β-αναστολείς (propranolol, nadolol).

Δρούν με δύο τρόπους:

- με σπλαγχνική αγγειοσύσπαση λόγω ανασταλτικής δράσης στους β2 υποδοχείς και

- με μείωση του όγκου παλμού λόγω δράσης στους β1 καρδιακούς υποδοχείς.

Οι β-αναστολείς μειώνουν την πιθανότητα υποτροπής αλλά όχι όσο οι ενδοσκοπικές θεραπείες και δια τούτο επιθυμητό είναι να μην χρησιμοποιούνται μόνοι τους για αυτό τον σκοπό (στην δευτερογενή προφύλαξη). Επειδή βελτιώνουν τα αποτελέσματα τις ενδοσκοπικής θεραπείας (λιγότερες υποτροπές της αιμορραγίας) χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με αυτή.

1. **Παρακαμπτήριες επεμβάσεις.**

* TIPS χρησιμοποιούνται αν υποτροπιάσει η αιμορραγία παρά την χρήση των συντηρητικών μέσων. Μειώνουν την πιθανότητα υποτροπής στο 8-18% αλλά δεν βελτιώνουν την επιβίωση και εμφανίζουν ή επιδεινώνουν την εγκεφαλοπάθεια στο 25% των ασθενών. Ιδιαίτερα σε ασθενείς σταδίου C κατά Child παρ ότι μειώνουν την πιθανότητα αιμορραγίας φαίνεται ότι αυξάνουν την θνητότητα. Η διατήρηση της βατότητας του stent (οι θρομβώσεις ήσαν σημαντικό πρόβλημα αρχικά) έχει βελτιωθεί σημαντικά με την χρήση επενδυμένων με πολυτετραφθοριοεθυλένιο (PTFE) stents. Η χρήση των TIPS στις περισσότερες περιπτώσεις αποτελεί λύση- γέφυρα έως την μεταμόσχευση ήπατος.
* Η χειρουργική δημιουργία πυλαιοσυστηματικών αναστομώσεων είναι κατάλληλη μόνο για ασθενείς με καλά διατηρημένη ηπατική λειτουργία (σταδίου Α και λιγότερο Β). Προτιμώνται οι εκλεκτικές αναστομώσεις, οι οποίες μειώνουν την πιθανότητα υποτροπής όσο και τα TIPS, δεν παραβλάπτουν την λειτουργική επάρκεια του ήπατος και δεν αποτελούν κώλυμα για μελλοντική μεταμόσχευση. Η κυρίως χρησιμοποιούμενη είναι η άπω σπληνονεφρική παράκαμψη.

1. **Μεταμόσχευση ήπατος.**

(Η αιμορραγία από κιρσούς μειώνει σημαντικά την πιθανότητα επιβίωσης ενός έτους των ασθενών. Δια τούτο αν έχουν Child-Pugh score>8 ή MELD score>16 θεωρούνται υποψήφιοι για μεταμόσχευση ήπατος.)

### Πρόληψη της αιμορραγίας από κιρσούς

### (πρωτογενής πρόληψη)

Δεδομένης της υψηλής θνητότητας της πρώτης αιμορραγίας είναι σκόπιμη **η πρωτογενής πρόληψη.**

* Τα κυρίως χρησιμοποιούμενα **φάρμακα είναι οι μη καρδιοεκλεκτικοί β-αναστολείς** (προπρανολόλη και ναδολόλη).
* Στόχος της θεραπείας είναι η μείωση της διαφοράς πιέσεως πυλαίας - ηπατικής φλέβας (ΗVPG) κάτω των 12mm Hg , οπότε υπάρχει πλήρης προφύλαξη από την πιθανότητα αιμορραγίας. Επειδή οι μετρήσεις των πιέσεων είναι επεμβατικές συνήθως επιδιώκεται ο κλινικός στόχος, που είναι η ελάττωση των σφύξεων κατά 25% σε ηρεμία ή 12 ώρες μετά την λήψη του φαρμάκου ή ελάττωση των σφύξεων ως 55/min. (Η Προπρανολόλη χορηγείται σε αρχική δόση 20 mg ημερησίως κατανεμημένα σε 2 δόσεις και αύξηση της δόσης γίνεται βαθμιαία ανάλογα με τις σφύξεις του ασθενούς).
* Η χορήγηση των β-αναστολέων συνιστάται **σε όλους τους ασθενείς με μεγάλους** κιρσούς και μειώνει την πιθανότητα πρώτης αιμορραγίας κατά 50%.
* Συνιστάται επίσης η χορήγηση β-αναστολέων σε ασθενείς με μικρούς κιρσούς και ερυθρά στίγματα ή/και σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (CHILD C). (Η χρήση των β-αναστολέων σε μικρούς κιρσούς χωρίς κριτήρια υψηλού κινδύνου μπορεί να γίνει αν δεν υπάρχουν αντενδείξεις και χωρίς βεβαιότητα για την ευεργετική δράση τους.}
* Αντενδείξεις στην χορήγηση β-αναστολέων είναι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια , ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης με τάση για υπογλυκαιμία, ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός, μη ελεγχόμενη καρδιακή ανεπάρκεια, η ψύχωση και η σημαντική περιφερική αρτηριοπάθεια.
* (Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η χορήγηση β-αναστολέων συνδέεται με αυξημένη θνητότητα ασθενών που έχουν ανθεκτικό ασκίτη αντιμετωπιζόμενο με μεγάλες παρακεντήσεις (βλ. παρακάτω). Επoμένως η προπρανολόλη αντενδείκνυται σε αυτή την ομάδα κιρρωτικών κυρίως αν έχουν χαμηλή αρτηριακή πίεση (συστολική<90 ή 100 mmHg) ή διαταραγμένη νεφρική λειτουργία (κρεατινίνη > 1.5mg/dl )ή υπονατριαιμία (<130mEq/L). Επίσης συνιστάται διακοπή των β-αναστολέων σε ασθενείς με ηπατονεφρικό σύνδρομο ή/και αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα και σε ασθενείς με σοβαρή αλκοολική ηπατίτιδα. Σε αυτές τις περιπτώσεις διενεργείται προληπτικά ενδοσκοπική απολίνωση των κιρσών)
* Συχνότερες παρενέργειες των β-αναστολέων είναι η βραδυκαρδία, η δύσπνοια, το αίσθημα κόπωσης, η ανικανότητα και οι διαταραχές του ύπνου.
* (Ενδοσκοπική απολίνωση για πρωτογενή πρόληψη της αιμορραγίας πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με μεγάλους κιρσούς όταν υπάρχουν αντενδείξεις ή δυσανεξία στους β-αναστολείς. Απολίνωση μπορεί να συσταθεί για πρωτογενή προφύλαξη σε ασθενείς με μεγάλους κιρσούς και επί πλέον δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες (ερυθρά στίγματα ή/και CHILD B/C))

## Κιρρωτικός ασκίτης

Ασκίτης είναι η άθροιση ελεύθερου υγρού εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας.

Από τους ασθενείς που εμφανίζουν ασκίτη το 80% έχουν κίρρωση του ήπατος.

**Τα άλλα αίτια** ανάπτυξης ασκιτικού υγρού είναι δυνατόν να διακριθούν σε αυτά που προσβάλουν το περιτόναιο και σε αυτά που προκαλούν άθροιση ασκιτικού υγρού χωρίς να πάσχει το περιτόναιο.

**Ασκιτικό υγρό λόγω νοσήματος του περιτοναίου:**

1. Κακοήθη νεοπλάσματα πρωτοπαθή (μεσοθηλίωμα) η συνηθέστερα μεταστατικά (ωοθήκες, πεπτικό κ.α.). Είναι **η συνηθέστερη αιτία μη κιρρωτικού ασκίτη**.
2. Κοκκιωματώδεις περιτονίτιδες (φυματιώδης και εξαιρετικά σπάνια μυκητιασική, από σαρκοείδωση και από νόσο του Crohn).
3. Ορογονίτιδες στα πλαίσια νόσων του συνδετικού ιστού.
4. Περιτονίτιδα από χλαμύδια σε νέες γυναίκες .

**Ασκιτικό υγρό σε νοσήματα τα οποία δεν προσβάλουν το περιτόναιο (εκτός της κίρρωσης):**

1. Καταστάσεις κατά τις οποίες παρακωλύεται η φλεβική αποχέτευση του ήπατος (καρδιακή ανεπάρκεια, συμπιεστική περικαρδίτιδα, απόφραξη των ηπατικών φλεβών ή/και της κάτω κοίλης).
2. Άλλα ενδοηπατικά αίτια πυλαίας υπέρτασης (κεραυνοβόλος ηπατίτιδα, οξεία αλκοολική ηπατίτιδα, μαζικές ηπατικές μεταστάσεις).
3. Θρόμβωση της πυλαίας φλέβας δυνατόν να συνοδεύεται από εμφάνιση ασκίτη κυρίως αν υπάρχει και ηπατική δυσλειτουργία.

(Σπάνια αίτια ανάπτυξης ασκιτικού υγρού με διάφορους μηχανισμούς είναι το μυξοίδημα, ο παγκρεατικός ασκίτης, ο χυλώδης ασκίτης, ο χολώδης ασκίτης, ο νεφρικός και αυτός της υπολευκωματιναιμίας οποιασδήποτε αιτιολογίας.)

### Κλινική εικόνα του κιρρωτικού ασκίτη

Η άθροιση του ασκιτικού υγρού μπορεί να γίνει οξέως όταν ένα βλαπτικό αίτιο δράσει σε ένα ήδη ανεπαρκές ήπαρ. Τέτοια εκλυτικά αίτια μπορεί να είναι :

- η κατάχρηση αλκοόλ,

- αιμορραγία κυρίως από το πεπτικό,

- λοίμωξη,

- χειρουργική επέμβαση,

- αναζωπύρωση HBV λοίμωξης ή άλλου χρόνιου ηπατικού νοσήματος (αυτοάνοση ηπατίτιδα, νόσος Wilson),

- φαρμακευτικά αίτια (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, κορτικοστεροειδή).

Στην περίπτωση αυτή ο ασκίτης μπορεί να είναι αναστρέψιμος μετά την άρση του εκλυτικού αιτίου.

Η εμφάνιση του ασκίτη συνήθως είναι βαθμιαία χωρίς εκλυτικό αίτιο. Τότε η πρόγνωση του ασκίτη είναι δυσμενής γιατί δείχνει εξάντληση των εφεδρειών του ήπατος και οι ασθενείς αυτοί έχουν διετή επιβίωση 50%.

### Διάγνωση του ασκίτη

* **Κατά την φυσική εξέταση** η κοιλιά είναι διατεταμένη με άθροιση του υγρού στα πλάγια και το υπογάστριο και αέρα στην μέση. Η όψη της κοιλιάς περιγράφεται ως βατραχοειδής, ο ομφαλός προέχει και παρουσιάζονται κήλες. Η ύπαρξη ελεύθερου υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα ελέγχεται κυρίως με την δοκιμασία της μετακινούμενης αμβλύτητας. Θετική δοκιμασία δείχνει άθροιση τουλάχιστον 1lt ασκιτικού υγρού. Άλλα ευρήματα που μπορεί να συνυπάρχουν στην φυσική εξέταση είναι πλευριτική συλλογή συνήθως δεξιά και οίδημα των κάτω άκρων.
* **Το υπερηχογράφημα** της κοιλίας αποτελεί εξαιρετικά ευαίσθητη μέθοδο ανεύρεσης του ασκιτικού υγρού με δυνατότητα να ανιχνεύσει από 100 ml και πάνω.

**Εξετάσεις του ασκιτικού υγρού χρήσιμες για τον καθορισμό της φύσης αυτού:**

Διαγνωστική παρακέντηση του ασκιτικού υγρού πρέπει να γίνεται:

- σε όλους τους ασθενείς που πρωτοεμφανίζεται ασκίτης,

- σε όλους τους ασθενείς που νοσηλεύονται για οποιαδήποτε αιτία και έχουν ασκίτη,

- σε όλους τους κιρρωτικούς που εμφανίζουν κλινική επιδείνωση .

Η πιθανότητα αιμοπεριτόναιου μετά από παρακέντηση είναι πολύ μικρή ακόμα και αν υπάρχουν διαταραχές της πήξης. Ελάχιστη είναι επίσης η πιθανότητα επιμόλυνσης του ασκιτικού υγρού από την παρακέντηση.

- Eξαιρετικά χρήσιμος είναι ο προσδιορισμός της διαφοράς:

**Λευκωματίνη** ορού - Λευκωματίνη ασκιτικού υγρού.

Η διαφορά αυτή διακρίνει τα υγρά σε αυτά, που στην παθογένειά τους συμμετέχει πυλαία υπέρταση από ασκιτικά υγρά ασθενών χωρίς πυλαία υπέρταση.

Αν η διαφορά αυτή είναι **>1,1gr/dl η πυλαία υπέρταση** συμμετέχει στην δημιουργία του ασκιτικού υγρού. Αν εκτός από την πυλαία υπέρταση συνυπάρχει άλλη αιτία για τον ασκίτη η διαφορά της λευκωματίνης παραμένει υψηλή.

Το **ολικό λεύκωμα** του κιρρωτικού ασκίτη και των λοιπών νοσημάτων που δεν προσβάλουν το περιτόναιο αναμένεται να είναι χαμηλό (<2.5 gr/dl) αλλά ακόμα και το λεύκωμα του κιρρωτικού ασκίτη μπορεί να είναι υψηλό (20%) ιδιαίτερα σε ασθενείς οι οποίοι παίρνουν διουρητικά.

Το ολικό λεύκωμα σε νοσήματα πού **προσβάλουν** το περιτόναιο είναι πάνω από 2,5gr/dl αλλά υπάρχουν εξαιρέσεις σε σημαντικό ποσοστό.

Το λεύκωμα του ασκιτικού υγρού σε ασθενείς με καρδιακής αιτιολογίας ασκίτη παρότι δεν πάσχει το περιτόναιο είναι συνήθως πάνω από 2,5 gr/dL .Το ίδιο συμβαίνει συχνά και σε ασθενείς με κώλυμα στις ηπατικές φλέβες. Στις δυο αυτές ομάδες ασθενών επειδή υπάρχει πυλαία υπέρταση η διαφορά λευκωματίνης είναι > 1,1gr/dl.

- Το ασκιτικό υγρό του οποίου το **ολικό λεύκωμα** είναι χαμηλότερο από 1,5gr/dl συχνά επιμολύνεται από μικρόβια, τα οποία είναι συνήθως Gram αρνητικά. Συνέπεια αυτού είναι η ανάπτυξη αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας.

* **Τα λευκά αιμοσφαίρια** του ασκιτικού υγρού είναι 280-500/mm3. Tα πολυμορφοπύρηνα αποτελούν το 30%. Η διούρηση αυξάνει τον αριθμό των λευκών μέχρι και στο τριπλάσιο ενώ δεν αυξάνει τον αριθμό των πολυμορφοπυρήνων. Δια τούτο ως δείκτης της επιμόλυνσης του ασκιτικού υγρού χρησιμοποιείται ο αριθμός των πολυμορφοπυρήνων. Απόλυτος αριθμός πολυμορφοπυρήνων >250/mm3 δείχνει επιμόλυνση του ασκιτικού υγρού. Aν το υγρό περιέχει αίμα από τραυματισμό για κάθε 250 ερυθρά υπάρχει 1 επιπλέον πολυμορφοπύρηνο στο ασκιτικό υγρό.
* **Tα ερυθρά αιμοσφαίρια** στον κιρρωτικό ασκίτη είναι συνήθως λιγότερα από 1000/mm3.( Αιμορραγικός ασκίτης μακροσκοπικά υπάρχει όταν τα ερυθρά είναι πάνω από 10.000/mm3. Tα συνηθέστερα αίτια αιμορραγικού ασκίτη είναι τα κακοήθη νεοπλάσματα ιδίως τα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα. Μικρή αύξηση του αριθμού των ερυθρών είναι συνήθης στον καρδιακό, τον φυματιώδη και τον χυλώδη ασκίτη.)
* **Καλλιέργεια** του ασκιτικού υγρού πρέπει να γίνεται σε κάθε παρακέντηση ανεξάρτητα από την κλινική εικόνα. Η σωστή μέθοδος είναι ο άμεσος ενοφθαλμισμός 10-20ml ασκιτικού υγρού σε κάθε ένα από δύο φιαλίδια καλλιέργειας αίματος.

**Άλλες εξετάσεις** στο ασκιτικό υγρό έχουν πολύ μικρότερη διαγνωστική αξία και είναι οι εξής:

* Σάκχαρο, το οποίο είναι ιδιαίτερα χαμηλό σε δευτεροπαθή περιτονίτιδα.
* LDH (γαλακτική αφυδρογονάση) θεωρείται καλός δείκτης ύπαρξης κακοήθους νεοπλάσματος ή φυματίωσης όταν είναι υψηλότερη η τιμή της στο ασκιτικό υγρό από τον ορό, αλλά έχει χαμηλή ευαισθησία ως δείκτης αυτών.
* (Χοληστερίνη ασκιτικού υγρού > 45 mg/dl αποτελεί ένδειξη κυταρολογικής εξέτασης και μέτρησης CEA ασκιτικού υγρού για διάγνωση νεοπλασματικού ασκίτη.)
* ( Η αμυλάση όταν έχει πολύ υψηλές τιμές θέτει την διάγνωση του παγκρεατικού ασκίτη.
* Τα τριγλυκερίδια χαρακτηρίζουν τον χυλώδη ασκίτη όταν είναι πάνω από 110mg/dl ή όταν η τιμή τους είναι υψηλότερη στο ασκιτικό υγρό από το πλάσμα. Ο χυλώδης ασκίτης σχετίζεται κυρίως με κακοήθη νεοπλάσματα λεμφικής ή άλλης αρχής.)

Η διαπίστωση ότι ο ασκίτης σχετίζεται με ύπαρξη πυλαίας υπέρτασης δεν αποκλείει την **συνύπαρξη** άλλης παθολογίας και πρέπει να ερευνάται ανάλογα με την κλινική εικόνα η ύπαρξη νεοπλάσματος ( κυτταρολογική ασκιτικού υγρού) και φυματίωσης (καλλιέργεια ή καλύτερα βιοψία περιτοναίου η/και μέτρηση απαμινάσης της αδενοσίνης στο ασκιτικό υγρό) .

### Μηχανισμός δημιουργίας του κιρρωτικού ασκίτη

Για να δημιουργηθεί ο κιρρωτικός ασκίτης είναι απαραίτητο να υπάρχουν οι εξής διαταραχές:

* πυλαία υπέρταση
* κυκλοφορικές διαταραχές
* λειτουργικές διαταραχές του νεφρού

1. **Η πυλαία υπέρταση** είναι το αρχικό γεγονός στην δημιουργία του κιρρωτικού ασκίτη. Η βασική σημασία της πυλαίας υπέρτασης φαίνεται από μελέτες, οι οποίες δείχνουν ότι HVPG>12mmHg είναι απαραίτητη για την δημιουργία του ασκίτη και ότι ασθενείς με ασκίτη έχουν υψηλότερες πιέσεις στην πυλαία από ασθενείς χωρίς ασκίτη. Η πυλαία υπέρταση έχει σαν αποτέλεσμα την πρόκληση αγγειοδιαστολής στην σπλαγχνική κυκλοφορία.

Παράλληλα σε κολποειδική πυλαία υπέρταση, συνυπάρχει μείωση της τιμής της λευκωματίνης του ορού (λόγω της ηπατικής ανεπάρκειας μειωμένη παραγωγή αλβουμίνης και σαν συνέπεια μείωση της κολοειδωσμοτικής πίεσης) και υπερπαραγωγή λέμφου τόσο από το ήπαρ όσο και από το έντερο. Ένα ποσόν της υπερπαραγόμενης λέμφου διαφεύγει εξ υπερπληρώσεως στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

1. **Οι κυκλοφορικές διαταραχές** που συντελούν στην δημιουργία του ασκίτη είναι η αναφερθείσα σπλαγχνική αγγειοδιαστολή και η λόγω αυτής κινητοποίηση αγγειοδραστικών μηχανισμών, που θα αναφερθούν παρακάτω και, οι οποίοι προκαλούν τις λειτουργικές διαταραχές του νεφρού.
2. **Οι λειτουργικές διαταραχές του νεφρού** είναι
   1. **Κατακράτηση Να**. Είναι πρώιμη διαταραχή η οποία υπάρχει σε μικρότερο βαθμό ήδη από το προασκιτικό στάδιο. Έχει προγνωστική σημασία και οφείλεται σε αύξηση της επαναρρόφησης Να τόσο στο εγγύς όσο και στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο. Σε τελικά στάδια (ηπατονεφρικό σύνδρομο) οφείλεται και σε μείωση της GFR.
   2. **Κατακράτηση ύδατος**. Δεν υπάρχει στο προασκιτικό στάδιο. Σε ασθενή με ασκίτη η βαρύτητα στην διαταραχή της απέκκρισης ύδατος, η οποία κλινικά εμφανίζεται σαν υπονατριαιμία, αποτελεί ευαίσθητο δυσμενή προγνωστικό παράγοντα. Οφείλεται κυρίως στην αυξημένη παραγωγή ADH.
   3. **Νεφρική αγγειοσύσπαση**. Η αγγειοσύσπαση αφορά κυρίως τον φλοιό του νεφρού και συμβαίνει κυρίως στα τελικά στάδια της νόσου οπότε μειώνεται η αιματική ροή στον νεφρό και η GFR.

Ο μηχανισμός πρόκλησης της νεφρικής δυσλειτουργίας είναι η κινητοποίηση αγγειοδραστικών μηχανισμών. Η κινητοποίηση οφείλεται στην μείωση του ενεργού ενδαγγειακού όγκου λόγω της υπάρχουσας σπλαχνικής αγγειοδιαστολής. Οι μηχανισμοί που ενεργοποιούνται είναι:

* Το σύστημα **ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης**. Συνέπεια της ενεργοποίησης αυτού του συστήματος είναι η αύξηση της επαναρρόφησης Να κυρίως στο φλοιώδες αθροιστικό. Παράλληλα η δράση της αγγειοτενσίνης ΙΙ προκαλεί μείωση της σπειραματικής διήθησης μέσω αγγειοσύσπασης και μείωσης της νεφρικής αιματικής ροής.
* Το **συμπαθητικό νευρικό σύστημα**. Η ενεργοποίησή του εκτός από αγγειοσύσπαση προκαλεί κατακράτηση Να με δράση στο εγγύς εσπειραμένο αλλά και αύξηση της παραγωγής ρενίνης.
* Η **αντιδιουρητική ορμόνη (ADH)**. Αυξάνει η παραγωγή της με μη οσμωτικό μηχανισμό λόγω της υπότασης. Κύριος ρόλος της είναι να μειώνει την κάθαρση ελευθέρου ύδατος (υποδοχείς V2 στα αθροιστικά σωληνάρια), αλλά έχει και αγγειοσυσπαστική δράση στον νεφρό μέσω των V1 υποδοχέων.
* **(Νατριουρητικά πεπτίδια** με κύριο από αυτά το νατριουρητικό των κόλπων. Τα επίπεδά τους αυξάνουν λόγω αυξημένης παραγωγής αλλά δεν προκαλούν νατριούρηση λόγω ανταγωνισμού από τους προαναφερθέντες νατριοκατακρατητικούς μηχανισμούς. Φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο κυρίως στην διατήρηση της αιμάτωσης και της λειτουργίας του νεφρού.
* **Ενδονεφρικοί παράγοντες**. Οι προσταγλανδίνες που παράγονται στον νεφρό (μετοβολίτες του αραχιδονικού οξέως μέσω της δράσης κυκλοξυγενάσης) έχουν αγγειοδιασταλτική δράση στα σπειράματα και ανταγωνίζονται την δράση των συστημάτων ρεν-αγγ-αλδ, συμπαθητικού και αντιδιουρητικής στον νεφρό. Η δράση αυτή έχει μικρή σημασία σε φυσιολογικές συνθήκες αλλά έχει τεράστιο ρόλο στους κιρρωτικούς. )

Οι προσταγλανδίνες παράγονται σε φυσιολογικό ποσό στον νεφρό ασθενών με καλώς αντιρροπούμενη κίρρωση. Παράγονται σε αυξημένο ποσό σε κιρρωτικούς με ασκίτη, μέσω επαγωγής από τα αναφερθέντα συστήματα των οποίων την δράση αναστέλλουν. Τέλος παράγονται σε μειωμένο ποσό όταν εμφανισθεί ηπατονεφρικό σύνδρομο.

(Άλλος σημαντικός ενδονεφρικός αγγειοδιασταλτικός παράγοντας είναι το τοπικά παραγόμενο ΝΟ, του οποίου η δράση είναι συνδεδεμένη με αυτή των προσταγλανδινών. Στην ρύθμιση της νεφρικής αιματικής ροής παίζουν ρόλο και ενδονεφρικά παραγόμενες αγγειοσυσπαστικές ουσίες.)

**Τελικός μηχανισμός δημιουργίας ασκίτη**

Η κινητοποίηση των μηχανισμών αγγειοσύσπασης και κατακράτησης Να και ύδατος σε ασθενείς **με καλώς αντιρροπούμενη** κίρρωση αυξάνει τον όγκο του πλάσματος και προκαλεί κυκλοφορική ομοιόσταση.

Σε ασθενείς με βαρύτερη **ηπατική ανεπάρκεια** και υψηλότερες **πιέσεις** στην πυλαία η υπάρχουσα αγγειοδιαστολή είναι εντονότερη. Παράλληλα οι αυξημένες πιέσεις στα κολποειδή και στα τριχοειδή των σπλάγχνων (μαζί με την υπάρχουσα υπολευκωματιναιμία) προκαλούν διίδρωση υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Συνέπεια των ανωτέρω είναι ότι το κατακρατούμενο Να και νερό αθροίζονται κυρίως στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Επομένως η ενεργοποίηση των συστημάτων είναι συνεχής λόγω του ότι δεν επιτυγχάνεται αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου. Συνέπεια αυτής της ενεργοποίησης είναι η κατακράτηση Να και ύδατος.

### Αντιμετώπιση του κιρρωτικού ασκίτη

Βασική αρχή είναι η αποφυγή της επιθετικής αγωγής, η οποία είναι δυνατόν να προκαλέσει σοβαρότατα προβλήματα στον ασθενή λόγω συρρίκνωσης του ενδαγγειακού όγκου. Οι συνέπειες της υποογκαιμίας είναι:

* υπονατριαιμία
* ηπατονεφρικό σύνδρομο
* ηπατική εγκεφαλοπάθεια

#### Θεραπευτικά μέσα

* **Η αντιμετώπιση του κιρρωτικού ασκίτη συνίσταται σε:**

Αντιμετώπιση του αιτίου,

Άναλη δίαιτα ,

Συνετή χρήση διουρητικών,

**Αποφυγή φαρμάκων**:Μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών,

διπυριδαμόλης

ACE-inhibitors,

angiotensin II antagonists και

α1-adrenergic receptor blockers

(αντιυπερτασικά που είναι δυνατόν να επιδεινώσουν την νεφρική λειτουργία)

|  |
| --- |
| Ο ασκίτης διακρίνεται σε 3 στάδια με αντίστοιχες θεραπευτικές ενδείξεις  Στάδιο 1 : ανιχνεύεται μόνον με US: όχι θεραπεία  Στάδιο 2 : μέτριος ασκίτης κλινικά εμφανής : άναλη δίαιτα και διουρητικά  Στάδιο 3: μεγάλος ασκίτης : μεγάλη παρακέντηση ακολουθούμενη από άναλη δίαιτα και διουρητικά |

* Η **ανάπαυση** η οποία εθεωρείτο σημαντικός παράγων για την κινητοποίηση του ασκίτη δεν συνιστάται πλέον παρά μόνο σε ασθενείς ανθεκτικούς στα διουρητικά, όπου ενδείκνυται ανάπαυση 2-3 ωρών μετά την χορήγηση της φουροσεμίδης.
* **Άναλη δίαιτα**. Επιθυμητή και εφικτή πρόσληψη Να είναι τα 88 mEq (2gr Na ή 5,2gr NaCl) την ημέρα. Η άναλη δίαιτα είναι απαραίτητη και σε ασθενείς που παίρνουν διουρητικά. Είναι μόνη της επαρκής για την κινητοποίηση του ασκίτη στο 10-20% των ασθενών, των οποίων η ημερήσια αποβολή Να από τον νεφρό είναι υψηλότερη από 78 mEq (+ 10mEq εξωνεφρικές απώλειες).
* **Στέρηση υγρών** συνήθως δεν επιβάλλεται εκτός αν υπάρχει βαριά υπονατριαιμία (Να<125-130 mEq/L ).
* **Διουρητικά** χορηγούνται συνήθως σε συνδυασμό,

(αν η ποσότητα του ασκιτικού υγρού είναι σημαντική, το Να των ούρων είναι κάτω από 78 mEq το 24ωρο (ή η σχέση Να/Κ ούρων <1) και δεν υπάρχουν αντενδείξεις. ) Τα χρησιμοποιούμενα διουρητικά είναι:

* + Η **σπειρονολακτόνη:** Δρα δια αναστολής της σύνδεσης της αλδοστερόνης στον υποδοχέα της στα άπω εσπειραμένα και φλοιώδη αθροιστικά σωληνάρια (αντιαλατοκορτικοειδική δράση). Παρά το ότι είναι ασθενές διουρητικό αποτελεί το φάρμακο εκλογής σε ασθενείς με ασκίτη λόγω του υπάρχοντος υπεραλδοστερινισμού. Δρα μέσω μεταβολίτου της, ο οποίος αναστέλλει την σύνδεση της αλδοστερόνης στον υποδοχέα της και τις μετά από αυτό μεταβολικές διεργασίες. Για να εκδηλωθεί η δράση της πρέπει να εξαντληθεί η δράση της αλδοστερόνης αρχικά σε κυτοσολικό υπαδοχέα και εν συνεχεία σε πυρηνικό υποδοχέα. Δια τούτο η δράση της αρχίζει 2-4 ημέρες μετά την έναρξη χορήγησης και η μεγίστη δράση επιτυγχάνεται σε 7-14 ημέρες.
  + Παρενέργειες της σπειρονολακτόνης: Η σπειρονολακτόνη προκαλεί υπερκαλιαιμία και μεταβολική οξέωση. Σημαντική για τον άρρενα ασθενή είναι η προκαλούμενη από την σπειρονολακτόνη επώδυνη γυναικομαστία . Σε περίπτωση που η δυσανεξία του ασθενούς είναι σημαντική μπορεί να αντικατασταθεί από την amiloride (ή από eplerenone που είναι επίσης ανταγωνιστής της αλδοστερόνης με μειωμένη θηλεοποιητική δράση αλλά 10πλάσιο κόστος και ανεπαρκώς μελετημένη σε κιρρωτικούς ασθενείς).

(αναλογία δόσης: 50mg σπειρονολακτόνης αντιστοιχούν σε 5 mg amiloride, Eplerenone και Spironolactone είναι ισοδύναμες.

Αρχική δόση της Σπειρονολακτόνης για αντιμετώπιση του ασκίτη είναι 50-100 mg. Αυξάνεται βαθμιαία ανάλογα με την ανταπόκριση του ασκίτη. Μέγιστη δόση είναι 400 mg).

Η συνήθης αρχική δόση σπειρονολακτόνης είναι 100mg.

* + Η **furosemide** είναι διουρητικό της αγκύλης με ισχυρή διουρητική δράση. Εν τούτοις σε κιρρωτικούς με ασκίτη αν χορηγηθεί μόνη της δεν δρα στο 50% των ασθενών γιατί λόγω της νόσου υπάρχει υψηλή επαναρρόφηση Να στο εγγύς και το άπω εσπειραμένο σωληνάριο.
  + Παρενέργειες της furosemide :Κύριες παρενέργειές της είναι η υποκαλιαιμία και η μεταβολική αλκάλωση. Λόγω του ότι κάνει ταχεία κινητοποίηση υγρών οι ασθενείς κινδυνεύουν να κάνουν επιπλοκές σχετιζόμενες με συρρίκνωση του ενδαγγειακού όγκου. Η θεραπεία με furosemide αρχίζει με χορήγηση 40mg και σπανιότερα με 20mg την ημέρα.
  + **Παρενέργειες διουρητικών ειδικές** σε κιρρωτικούς :

Η χορήγηση διουρητικών αποτελεί σημαντικό αίτιο έκλυσης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Μείωση του Σ.Β. μεγαλύτερη του 0.5 kg ημερησίως (ή 1 kg ημερησίως σε ασθενή που έχει και οιδήματα) μπορεί να προκαλέσει συρρίκνωση του ενδαγγειακού όγκου και εξ αυτού νεφρική δυσλειτουργία.

Άλλη παρενέργεια των διουρητικών είναι μυικές κράμπες λόγω μείωσης του ενδαγγειακού όγκου (Αντιμετωπίζονται με διακοπή αυτών και χορήγηση λευκωματίνης)

Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας γίνεται κυρίως με παρακολούθηση του σωματικού βάρους. Είναι επιθυμητό το σωματικό βάρος να μειώνεται κατά 300-500 gr την ημέρα. Η μεγίστη ικανότητα του περιτοναίου για επαναρρόφηση του ασκιτικού υγρού είναι 900gr την ημέρα και αυτή καθορίζει το όριο απώλειας υγρών πέραν του οποίου θα προκληθεί με βεβαιότητα υποογκαιμία.

Μη ανταπόκριση στα διουρητικά θεωρείται μείωση του σωματικού βάρους μικρότερη από 1,5-2 kg σε μία εβδομάδα. Αναπροσαρμογή της δόσης γίνεται το ενωρίτερο κάθε 7 ημέρες.

**Μείωση ή διακοπή** των διουρητικών συνιστάται αν εμφανισθούν:

Ορθοστατισμός,

αύξηση της κρεατινίνης σε τιμή > 2mg/d

εγκεφαλοπάθεια

υπονατριαιμία (<125 mmol/l)

K<3mmol/L (φουροσεμίδη) ή Κ>6mmol/L (σπειρονολακτόνη)

ελάττωση του σωματικού βάρους πάνω από το επιθυμητό.

### Ανθεκτικός ασκίτης

**Ανθεκτικός** χαρακτηρίζεται ο ασκίτης ο οποίος:

* + δεν ανταποκρίνεται (↓Σ.Β.<0.8kg σε 4 ημέρες)
  + **σε μέγιστες δόσεις** διουρητικών (160mg furosemide και 400 mg σπειρονολακτόνης που έχουν χορηγηθεί για τουλάχιστον 1 εβδομάδα),
  + και **στέρηση Να**, δηλαδή πρόσληψη Να μικρότερη από 2gr την ημέρα.

Ανθεκτικός επίσης θεωρείται ο ασκίτης, όταν δεν είναι δυνατόν να χορηγηθούν επαρκείς για την κινητοποίησή του δόσεις διουρητικών λόγω **σημαντικών παρενεργειών** (εγκεφαλοπάθειας, κρεατινίνης>2mg/dl, ή Να < 125mEq/l, K < 3 mmol/L ή > 6mmol/L)

Ο ανθεκτικός ασκίτης έχει κακή πρόγνωση γιατί δείχνει βαριά ηπατική ανεπάρκεια με θνητότητα 50% σε 6 μήνες. Συνήθως συνυπάρχει με λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια.

O ανθεκτικός ασκίτης αντιμετωπίζεται με:

* **Μεγάλες περακεντήσεις**

Αφαιρούνται 5-10 lt ασκιτικού υγρού (ή και σπάνια όλο το ασκιτικό υγρό).

Για να αποφευχθεί κυκλοφορική δυσλειτουργία χορηγούνται για αποκατάσταση του ενδαγγειακού όγκου 6-10 gr άναλης λευκωματίνης για κάθε λίτρο αφαιρούμενου ασκιτικού υγρού. Η λευκωματίνη χορηγείται με αργή έγχυση μετά το τέλος της εκκενωτικής παρακέντησης. Αν ο ασθενής συμμορφώνεται με την άναλο δίαιτα ακόμα και αν δεν αποβάλει καθόλου Να στα ούρα, η αφαίρεση 6-8 lt ασκιτικού υγρού καλύπτει τον ασθενή για 10-14 ημέρες. Ασθενείς που έχουν κάποια ανταπόκριση στα διουρητικά (Να ούρων>30mmol/24ωρο) καλό είναι να παίρνουν διουρητικά ώστε να μεγαλώνει το διάστημα μεταξύ των παρακεντήσεων.

(Αντενδείξεις στην παρακέντηση αποτελούν:

* + Μη συνεργαζόμενος ασθενής
  + Κύηση
  + Λοίμωξη του δέρματος στο σημείο παρακέντησης
  + Σοβαρή διαταραχή πηκτικότητας δηλαδή ινωδόλυση ή διάχυτη ενδαγγειακή πήξη
  + Σημαντική διάταση εντέρου)
* **TIPS**: Ο ανθεκτικός ασκίτης ανταποκρίνεται σε ποσοστό 40-75% στην τοποθέτηση TIPS, (ανταπόκριση συνήθως μετά 4 μήνες). Οι ασθενείς εμφανίζουν νατριούρηση ή οποία συχνά χρειάζεται και ενίσχυση με διουρητικά για να είναι επαρκής.

Η τοποθέτηση TIPS **δεν** είναι καλά ανεκτή και δια τούτο **δεν συνιστάται σε ασθενείς**

- με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια

(σταδίου C κατά Child ιδίως αν score>12 ή MELD score>18 )

- χολερυθρίνη > 3 mg/dl και αιμοπετάλια < 75.000

- σε ασθενείς με οργανική νεφρική ανεπάρκεια και

- σε ασθενείς με καρδιακη ανεπάρκεια (EF<60%) ή πνευμονική υπέρταση

- μη ελεγχόμενη ηπατική εγκεφαλοπάθεια

- ενεργό λοίμωξη

* **Μεταμόσχευση ήπατος** είναι η θεραπεία εκλογής του ανθεκτικού ασκίτη λόγω του αναφερθέντος μικρού προσδόκιμου επιβίωσης.

### Ηπατικός υδροθώραξ

Ηπατικός υδροθώρακας είναι η ανάπτυξη μεγάλης πλευριτικής συλλογής λόγω της κίρρωσης. Συνήθως συνυπάρχει με ασκίτη και οφείλεται σε δίοδο του υγρού από κενά του διαφράγματος. Έχει ίδια εργαστηριακά ευρήματα με το ασκιτικό υγρό.

Συνήθως αφορά το δεξιό ημιθωράκιο (73-85%).

Προκαλεί συχνότερα από τον ασκίτη συμπτώματα (δύσπνοια ) στον ασθενή.

Δεν ανταποκρίνεται καλά στα διουρητικά. Σε ποσοστό περί το 60% ανταποκρίνεται στην τοποθέτηση TIPS.

Αποτελεί δυσμενές προγνωστικό εύρημα . (μέση επιβίωση 8-12 μήνες)

### Λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια (Ηπατονεφρικό σύνδρομο ΗΝΣ)

#### Ορισμός

Σύνδρομο το οποίο συμβαίνει σε άτομα με βαριά ηπατική ανεπάρκεια, πυλαία υπέρταση και ασκίτη και χαρακτηρίζεται από:

* διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (όχι της δομής)
* αγγειοδιαστολή στην σπλαχνική κυκλοφορία και υπόταση
* αγγειοσύσπαση και ελάττωση της σπειραματικής διήθησης στο νεφρό.

#### Παθογένεια

Ασθενείς με ασκίτη κινδυνεύουν να αναπτύξουν **λειτουργική** νεφρική ανεπάρκεια λόγω νεφρικής αγγειοσύσπασης.

**Η νεφρική αγγειοσύσπαση** προκαλείται αντισταθμιστικά προς την μείωση του ενεργού ενδαγγειακού όγκου, που είναι αποτέλεσμα της σπλαχνικής αγγειοδιαστολής. Επιπλέον δράση άλλων παραγόντων που μειώνουν τον ενδαγγειακό όγκο (αιμορραγία, υπερδιούρηση, απώλειες από το πεπτικό, μεγάλες εκκενωτικές παρακεντήσεις) ή αυξάνουν την αγγειοδιαστολή (**λοίμωξη** , φάρμακα ) αποτελεί εκλυτικό αίτιο ηπατονεφρικού συνδρόμου γιατί αυξάνεται η νεφρική αγγειοσύσπαση.

Οι ασθενείς αυτοί ευρίσκονται στο τελικό στάδιο των κυκλοφορικών διαταραχών που χαρακτηρίζουν την μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από την μέγιστη **ενεργοποίηση και δράση στον νεφρό** όλων των αναφερθέντων αγγειοσυσπαστικών (ενδονεφρικά και εξωνεφρικά παραγομένων) παραγόντων. Παράλληλα υπάρχει μείωση των αγγειοδιασταλτικών αντισταθμιστικών μηχανισμών (κυρίως των ενδονεφρικά παραγομένων προσταγλανδινών και ΝΟ).

Περιγράφονται δύο **μορφές** διαφορετικής πρόγνωσης.

Κατά βάση ηπατονεφρικό σύνδρομο θεωρείται ο τύπος Ι , που αποτελεί οξεία νεφρική βλάβη και στον οποίο υπάρχει :

- εντός 2 εβδομάδων έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας τόση ώστε

- η κρεατινίνη να αυξηθεί πάνω από 2,5 mg/dl ή

- η κάθαρση κρεατινίνης να μειωθεί κάτω από 20ml/min ή κατά περισσότερο από 50%.

Το ΗΝΣ Ι εμφανίζεται κυρίως μετά από δράση εκλυτικού αιτίου (το κυριότερο αίτιο είναι λοίμωξη και κυρίως αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα) σε ασθενείς με σοβαρή κυκλοφορική διαταραχή. Σήμερα πιστεύεται ότι βασικό στοιχείο στην παθογένεια του ηπατονεφρικού συνδρόμου είναι μείωση της καρδιακής παροχής παράλληλα με υψηλές τιμές ρενίνης.

(Το ΗΝΣ Ι είναι σοβαρή **συστηματική** διαταραχή γιατί η υπάρχουσα στην συστηματική κυκλοφορία αγγειοσύσπαση αφορά ζωτικά όργανα όπως τον εγκέφαλο (επιδείνωση της εγκεφαλοπάθειας), το ήπαρ (επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας, κιρσορραγία) τα επινεφρίδια (επινεφριδιακή ανεπάρκεια έως στο 80% των ασθενών) Η μέση επιβίωση χωρίς αντιμετώπιση είναι 2 εβδομάδες.)

Ο τύπος ΙΙ αποτελεί χρόνια νεφρική βλάβη. Θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει τις λειτουργικές διαταραχές από τον νεφρό, που υπάρχουν στον ανθεκτικό ασκίτη. Χαρακτηρίζεται από ήπια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας με κρεατινίνη 1,5 - 2,5mg/dl. Συνήθως αποτελεί πρόδρομο στάδιο για το ηπατονεφρικό τύπου Ι, στο οποίο εξελίσσεται με δράση κάποιου εκλυτικού αιτίου. Η μέση επιβίωση είναι 6 μήνες.

Διαγνωστικά κριτήρια ηπατονεφρικού συνδρόμου Ι (τροποποίηση 2007):

* + Κίρρωση με ασκίτη
  + Κρεατινίνη ορού >1.5 mg/dl
  + Μη βελτίωση κρεατινίνης (<1.5mg/dl) μετά διακοπή των διουρητικών για 2 ημέρες και χορήγηση αλβουμίνης (1gr/kg σωματικού βάρους max 100gr/ημέρα)
  + Ο ασθενής δεν είναι σε σοκ.
  + Δεν έχει λάβει νεφροτοξικά φάρμακα
  + Δεν έχει ενδογενή νόσο του νεφρού (φυσιολογικό υπερηχογράφημα νεφρού, λεύκωμα ούρων<500mg/ημέρα, ερυθρά ούρων <50/οπτικό πεδίο)

Τα κριτήρια δείχνουν ότι :

**ο κιρρωτικός** ασθενής έχει οξεία νεφρική βλάβη,

χωρίς να υπάρχει υποογκαιμία ή

ενδογενής - οργανική βλάβη του νεφρού.

Πλην της λοίμωξης άλλα εκλυτικά αίτια ΗΝΣ Ι θεωρούνται τα έξης:

- αιμορραγία,

- χειρουργική επέμβαση,

- υπερβολική διούρηση,

- μεγάλη παρακέντηση χωρίς αντικατάσταση του όγκου,

- χορήγηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, που αναστέλλουν την σύνθεση των προστατευτικών προσταγλανδινών ,

- χορήγηση φαρμάκων που προκαλούν μείωση της αρτηριακής πίεσης

- αλκοολική ηπατίτιδα

- (σπάνια) παρόξυνση ηπατίτιδας Β

Σήμερα όμως αμφισβητείται αν αποτελούν **μόνα τους** αιτία ηπατονεφρικού συνδρόμου Ι.

(Αξίζει να αναφερθεί ότι οι κιρρωτικοί αθενείς προδιατίθενται να εμφανίσουν νεφρική ανεπάρκεια με την χρήση αμινογλυκοσιδών, μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών και αγγειοδιασταλτικών. Επίσης περί το 1/3 των κιρρωτικών ασθενών με λοίμωξη εμφανίζουν νεφρική ανεπάρκεια που ανατάσσεται με την ίαση της λοίμωξης.)

**Αντιμετώπιση**

Η αντιμετώπιση του ηπατονεφρικού συνδρόμου είναι κυρίως η πρόληψη. Τα κύρια μέσα πρόληψης είναι :

- η βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας όπου είναι δυνατή η αιτιολογική αντιμετώπιση του ηπατικού νοσήματος

- η χορήγηση μεγάλων δόσεων αλβουμίνης σε ασθενείς με αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (βλ. παρακάτω) και η προφύλαξη με norfloxacin από προσβολή περιτονίτιδας.

- η χορήγηση αντιβίωσης σε ασθενείς με κιρσορραγία

- η χορήγηση pentoxyfylline σε ασθενείς με οξεία αλκοολική ηπατίτιδα (;αμφισβητείται)

- η χορήγηση αλβουμίνης όταν γίνεται μεγάλη παρακέντηση του ασκιτικού υγρού

**Σημαντικός παράγοντας προφύλαξης** είναι γενικά η αποφυγή συνθηκών υποογκαιμίας.

**Αντιμετώπιση ηπατονεφρικού συνδρόμου:**

* + Σε ταχεία αύξηση της κρεατινίνης >0.3 mg/dl γίνεται αναζήτηση και άρση εκλυτικών παραγόντων.
  + Αν η κρεατινίνη είναι >1.5 mg/dl δίδεται φυσιολογικός ορός **αν ο ασθενής είναι εμφανώς αφυδατωμένος.**
  + Επί μη ανταπόκρισης χορηγείται για 2 ημέρες αλβουμίνη σε δόση 1gr/kg ΣΒ

την ημέρα (max 100gr/ ημέρα)

* + Επί μη ανταπόκρισης ( **και εφόσον** το κλινικό προφίλ δεν κάνει πιθανή την οξεία σωληναριακή νέκρωση) ο ασθενής αντιμετωπίζεται ως ηπατονεφρικό

σύνδρομο με **συνδυασμό αλβουμίνης (20-40 gr/24ωρο)**

**και αγγειοσυσπαστικών**.

Από τα αγγειοσυσπαστικά την καλύτερη σχέση αποτελεσματικότητας /παρενεργειών έχει δώσει η **τερλιπρεσσίνη,** (συνθετικό ανάλογο της βαζοπρεσσίνης).

(Η τερλιπρεσσίνη χορηγείται σε δόση 0,5-1 mg κάθε 4-6 ώρες ή σε συνεχή έγχυση 2 mg/ 24ωρο. Εάν δεν υπάρξει ανταπόκριση είναι δυνατόν να χορηγηθούν μεγαλύτερες δόσεις)

Το σχήμα αυτό (τερλιπρεσσίνη+αλβουμίνη) δίδει ανταπόκριση 40 -50 %. Ανταποκρίνονται καλύτερα ασθενείς που θα αρχίσουν θεραπεία νωρίς (κρεατινίνη < 3mg/dl) και οι οποίοι έχουν λιγώτερο σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (τιμή χολερυθρίνης).

Η διάρκεια της χορηγησης αγγειοσυσπαστικών είναι το πολύ 15 ημέρες (διακόπτονται όταν η κρεατινίνη είναι < 1.5mg/dl.) Κύριος στόχος είναι η παράταση της επιβίωσης ώστε να γίνει δυνατή η μεταμόσχευση.

Η μεταμόσχευση, η οποία είναι η μόνη δυνατή θεραπεία, συνοδεύεται από μειωμένη επιβίωση σε αυτούς τους ασθενείς σχετικά με ασθενείς που έχουν φυσιολογική νεφρική λειτουργία

( Άλλες αγγειοσυσπαστικές ουσίες που είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν **μαζί με αλβουμίνη** είναι η norepinephrine ή ο συνδυασμός midodrine - octreotide)

**Υπονατριαιμία**

Αποτελεί μία συχνή εκδήλωση της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης η οποία συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα, νοσηρότητα και μείωση της επιβίωσης μετά την μεταμόσχευση ήπατος.

**Ορίζεται** σαν Na < 130 mmol/l.

**Διακρίνεται** σε:

* + Υποογκαιμική
  + Υπερογκαιμική

**Υποογκαιμική** υπονατριαιμία προκαλείται από υπερβολική διούρηση ή άλλης αιτιολογίας απώλεια Na και ύδατος.

Αντιμετωπίζεται με άρση του αιτίου και χορήγηση φυσιολογικού ορού.

**Η υπερογκαιμική** υπονατριαιμία οφείλεται στην υπερέκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης σαν ανταπόκριση στον μειωμένο ενεργό ενδαγγειακό όγκο λόγω της σπλαχνικής αγγειοδιαστολής. Οι ασθενείς αυτοί έχουν ασκίτη και πιθανώς και οιδήματα

Η αντιμετώπισή της είναι συνήθως δύσκολη. Συνιστάται:

* + Στέρηση προσλαμβανομένου ύδατος, που επιτυγχάνεται με χορήγηση

1000 ml υγρών ημερησίως. Με τον τρόπο αυτό συνήθως αποφεύγουμε την επιδείνωση και σπάνια επιτυγχάνουμε την διόρθωση της υπονατριαιμίας.

* + Χορήγηση Na σε υπέρτονα διαλύματα αποφεύγεται και γίνεται μόνο αν υπάρχουν σοβαρά συμπτώματα από την υπονατριαιμία. Η διόρθωση απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή όπως σε κάθε είδος σοβαρής υπανατριαιμίας.
  + Χορήγηση άναλης λευκωματίνης πιθανώς βοηθά στην αντιμετώπισή της.
  + Οι βαπτάνες ( ανταγωνιστες της αντιδιουρητικής ορμόνης ) αντενδείκυνται.
  + Αποτελεί ένδειξη για ηπατική μεταμόσχευση (MELD Na)

**Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα**

Είναι η λοίμωξη του προηγούμενα στείρου ασκιτικού υγρού χωρίς εμφανή ενδοκοιλιακή προέλευση της λοίμωξης.

Η λοίμωξη είναι **στο 90% μονοβακτηριακή**. Τα συνηθέστερα ευρισκόμενα μικρόβια είναι τα Gram αρνητικά κυρίως η E.Coli και Klebsiella Pneumoniae και λιγότερο συχνά Streptococcus pneumoniae και άλλοι στρεπτόκοκκοι, ενώ **δεν ανευρίσκονται αναερόβια**.

Ο κυριότερος **μηχανισμός πρόκλησης** αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας είναι μέσω **βακτηριακής μετατόπισης** (δίοδος ζώντων βακτηριδίων από τον αυλό του εντέρου σε εξωεντερικές θέσεις, όπως είναι οι μεσεντέριοι λεμφαδένες). Στους κιρρωτικούς η μετατόπιση οφείλεται σε **υπερανάπτυξη** της εντερικής χλωρίδας πιθανώς λόγω διαταραχής της **κινητικότητας** του εντέρου. Επίσης υπάρχει αύξηση της διαπερατότητας του τοιχώματος ιδίως του παχέος εντέρου. Η εκλεκτικότητα της βακτηριακής μετατόπισης (Gram->Gram+>αναερόβια) καθορίζει την χλωρίδα της αυτόματης περιτονίτιδας.

(Η μειωμένη αμυντική ικανότητα έναντι των μικροβίων παίζει επίσης σημαντικό ρόλο. Αυτή οφείλεται:

- Στην ύπαρξη χαμηλών επιπέδων συμπληρώματος σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια, τα οποία είναι ιδιαίτερα χαμηλά στο ασκιτικό υγρό.

- Συνυπάρχουν διαταραχές της φαγοκυττάρωσης και της ενδοκυττάριας καταστροφής των μικροβίων από τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα.

- Υπάρχει επίσης μειωμένη κάθαρση των συμπλεγμάτων αντισώματα-βακτηρίδια από τα μακροφάγα. )

**Προδιαθεσικοί παράγοντες** ανάπτυξης αυτόματης περιτονίτιδας στους κιρρωτικούς είναι:

* βαριά ηπατική νόσος
* αιμορραγία στο πεπτικό
* λεύκωμα ασκιτικού υγρού < 1-1.5 gr/dl
* **προηγούμενη αυτόματη περιτονίτιδα**
* μη επιβεβαιωμένοι προδιαθετικοί παράγοντες είναι οι λοιμώξεις του ουροποιητικού , οι καθετήρες και οι μεγάλες παρακεντήσεις.

**Η κλινική εικόνα** δεν είναι πάντοτε τυπική με τα χαρακτηριστικά συμπτώματα του πυρετού και του κοιλιακού άλγους. Τα συμπτώματα αυτά υπάρχουν μόνο στο 60% των περιπτώσεων.

Πρέπει να αποκλείουμε την αυτόματη περιτονίτιδα σε κάθε περίπτωση που κιρρωτικός με ασκίτη παρουσιάζει χωρίς εμφανή αιτία επιδείνωση της εγκεφαλοπάθειας, του ασκίτη, της ηπατικής ή της νεφρικής λειτουργίας.

Τέλος είναι δυνατόν να εμφανισθεί σαν εμπύρετο ή σαν σηπτικό σοκ.

**Διάγνωση:**

* Ανεύρεση αριθμού πολυμορφοπυρήνων ασκιτικού υγρού **>250/mm3**.
* Oι καλλιέργειες του ασκιτικού υγρού είναι θετικές στο 60-90% εφ’όσον γίνει άμεσος ενοφθαλμισμός σε φιαλίδια καλλιεργειών αίματος . Οι Gram χρώσεις είναι συνήθως αρνητικές και δια τούτο θεραπεία αρχίζει με την ανεύρεση αυξημένων πολυμορφοπυρήνων στο ασκιτικό υγρό. Πρέπει να λαμβάνονται και καλλιέργειες αίματος οι οποίες συχνά είναι θετικές.
* (Θετική καλλιέργεια ασκιτικού υγρού με φυσιολογικά πολυμορφοπύρηνα ασκιτικού υγρού χαρακτηρίζουν τον **βακτηριοασκίτη.** Αν ο ασθενής εμφανίζει συμπτώματα αντιμετωπίζεται σαν αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα. Αν δεν είναι συμπτωματικός επαναλαμβάνεται η καλλλιέργεια και αν είναι θετική δίδεται θεραπεία.)
* Η **διαφορική διάγνωση** από την δευτεροπαθή περιτονίτιδα είναι άμεσα αναγκαία δεδομένου ότι η δευτεροπαθής περιτονίτιδα επιβάλλεται να αντιμετωπισθεί χειρουργικά ενώ χειρουργείο σε πρωτοπαθή περιτονίτιδα έχει θνητότητα 80%.

Στην δευτεροπαθή περιτονίτιδα μπορεί να υπάρχει εντοπισμένο κοιλιακό άλγος αλλά τα αναμενόμενα φυσικά σημεία είναι αμβληχρά στον κιρρωτικό με ασκίτη.

Χρήσιμα είναι τα εξής ευρήματα στο ασκιτικό υγρό που κάνουν πιθανή την διάγνωση της δευτεροπαθούς περιτονίτιδας και καθιστούν αναγκαία την απεικόνιση για καθορισμό της αιτίας της περιτονίτιδας:

* > 2 των κατωτέρω

- Σάκχαρο <50 mg/dl

- Λεύκωμα > 1g/dl

- LDH > ανώτερη φυσιολογική τιμή της LDH στον ορό

ή

- ↑ ουδετεροφίλων 48h μετά την έναρξη αντιβίωσης

- WBC ασκιτικού >10.000/mm³

ή/και

+ Gram χρώση μετά από φυγοκέντρηση ασκιτικού

- πολυμικροβιακή λοίμωξη ή /και αναερόβιος λοίμωξη

**Θεραπεία:**

Συνιστάται έναρξη εμπειρικής θεραπείας αν ένας ασθενής με κιρρωτικό ασκίτη εμφανίζει ένα ή περισσότερα από τα κατωτέρω:

● Πυρετό > 37.8°C (100°F)

●Κοιλιακό αλγος

●Διαταραχή εγκεφαλικής λειτουργίας

●Πολυμορφοπύρηνα ασκιτικού υγρού ≥250 cells/mm3

1. Το αντιβιοτικό εκλογής είναι η Cefotaxime (κεφαλοσπορίνη τρίτης γενιάς) Δίδεται σε δόση 4-8 gr/24ωρο για 5-10 ημέρες Επιθυμητή είναι η διενέργεια παρακέντησης του ασκιτικού υγρού 2 ημέρες μετα την έναρξη της θεραπείας για διαπίστωση της ανταπόκρισης. Επαρκής ανταπόκριση θεωρείται η μείωση των πολυμορφοπυρήνων του ασκιτικού υγρού τουλάχιστον κατά 25%.(Ασθενείς που αναπτύσσουν αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα εντός του νοσοκομείου, όπου υπάρχει ανθεκτική χλωρίδα, συνιστάται να αντιμετωπίζονται με καρβαπενέμες±γλυκοπεπτίδια).
2. Χορηγείται άναλη λευκωματίνη (σε δόση 1,5gr/kgr ΣΒ την πρώτη ημέρα και 1gr/kgr ΣΒ την τρίτη ημέρα με μέγιστη δόση 100gr την ημέρα). Η λευκωματίνη χορηγούμενη προφυλάσσει τους ασθενείς από την ανάπτυξη λειτουργικής νεφρικής ανεπάρκειας.( Mειώνει την επίπτωσή της από 31% σε 8%.) Είναι απαραίτητη κυρίως στους ασθενείς που έχουν βαριά κλινική εικόνα η\και η ηπατική τους λειτουργία είναι σημαντικά επηρεασμένη (χολερυθρίνη>4mg/dL) ή/και η κρεατινίνη >1mg/dl).
3. Η χορήγηση διουρητικών διακόπτεται πρόσκαιρα ώστε να αποφευχθεί μείωση του ενδαγγειακού όγκου. Επίσης διακόπτεται πρόσκαιρα η χορήγηση β-αναστολέων

**Πρόληψη:**

Άτομα τα οποία έχουν παρουσιάσει αυτόματη περιτονίτιδα έχουν υψηλή πιθανότητα υποτροπής (50-70% τους πρώτους 6 μήνες). Δια τούτο χορηγείται προφυλακτικά norfloxacin 400mg την ημέρα εφ’όρου ζωής σε κάθε ασθενή που έχει παρουσιάσει αυτόματη περιτονίτιδα. (ή 500 mg Ciprofloxacin ή 1ds Trimethoprim-Sulfamethoxazole)

Προφύλαξη με norfloxacin 400mg συνιστάται επίσης για τους ασθενείς με ασκίτη κατά την διάρκεια κάθε νοσηλείας τους (για άλλη αιτία) ιδίως αν το λεύκωμα του ασκιτικού υγρού είναι κάτω από 1gr/dl ή η χολερυθρίνη πάνω από 3mg/dl.

Eπίσης απαραίτητη είναι η χορήγηση προφυλακτικής αντιβίωσης για 7 ημέρες σε ασθενείς με αιμορραγία του πεπτικού. (1gr Ceftriaxone ή 500mgX2 Ciprofloxacin ή 400mgX2 Norfloxacin)

Προφυλακτική χορήγηση Norfloxacin είναι μάλλον χρήσιμη και συνιστάται σε ασθενείς με λεύκωμα ασκιτικού υγρού <1.5gr/dl και σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh ≥9 και χολερυθρίνη>3 mg/dl) ή νεφρική δυσλειτουργία (κρεατινίνη ≥1.2 mg/dl ή Na≤ 130mEq/l.)

Άλλες ενέργειες που πιθανώς προφυλάσσουν τον κιρρωτικό από την αυτόματη βκτηριακή περιτονίτιδα είναι : η χορήγηση διούρησης, η αποφυγή χορήγησης αναστολέων αντλίας πρωτονίων όπου δεν υπάρχει ένδειξη, αντιμετώπιση λοιμώξεων.

**Η πρόγνωση** της αυτόματης περιτονίτιδας είναι κακή.

Η άμεση θνητότητα είναι 10-30% και δεν σχετίζεται τόσο με αποτυχία εκρίζωσης της λοίμωξης αλλά με την εμφάνιση επιπλοκών της κίρρωσης και κυρίως νεφρικής ανεπάρκειας.

Επιπλέον η πιθανότητα επιβίωσης για ένα έτος είναι 30% γιατί η προσβολή από την αυτόματη περιτονίτιδα δείχνει σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια. Δια τούτο αποτελεί ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος **μετά την αποδρομή της**.

**Σήψη σε κιρρωτικό ασθενή**

Η σήψη σε κιρρωτικό ασθενή συνοδεύεται από υψηλή θνητότητα.

Η συχνότητα λοιμώξεων είναι αυξημένη σε ασθενείς με κίρρωση λόγω της ανοσολογικής ανεπάρκειας που προκαλεί η νόσος.

Κάποια από τα κριτήρια του SIRS υπάρχουν στον κιρρωτικό ασθενή σαν εκδηλώσεις της κίρρωσης χωρίς να υπάρχει λοίμωξη (λευκοπενία, ταχυκαρδία, υπέρπνοια). Αυτό δυσχεραίνει την διάγνωση της σήψης στους κιρρωτικούς. Επιπλέον οι τιμές γαλακτικού στην κίρρωση μπορεί να είναι υψηλές λόγω μειωμένης κάθαρσης από το ήπαρ (μειωμένη νεογλυκογένεση). Παρά τούτο οι υψηλές τιμές γαλακτικού πρέπει να αξιολογούνται σαν ενδεικτικές λοίμωξης.

Η σήψη στον κιρρωτικό είναι εκλυτικός παράγοντας οξείας επί χρονίας ηπατικής ανεπάρκειας ενοχοποιούμενη στο 25-30% των περιπτώσεων.

**Αντιμετώπιση:**

 Η **άμεση αιμοδυναμική** υποστήριξη των ασθενών είναι καίριας σημασίας, όπως όλων των σηπτικών ασθενών. Οι αιμοδυναμικές διαταραχές της κίρρωσης δυσχεραίνουν την αξιολόγηση και αντιμετώπιση των αιμοδυναμικών διαταραχών των οφειλόμενων στην σήψη.

 Το είδος των **υγρών** που πρέπει να χορηγηθούν στον κιρρωτικό με σήψη είναι ακόμα αντικείμενο συζήτησης. Σημασία έχει η χορήγηση **επαρκούς** όγκου υγρών. Φαίνεται πολύ πιθανό ότι η χορήγηση **λευκωματίνης** σε ποσότητα 50-100gr ημερησίως βελτιώνει την επιβίωση.

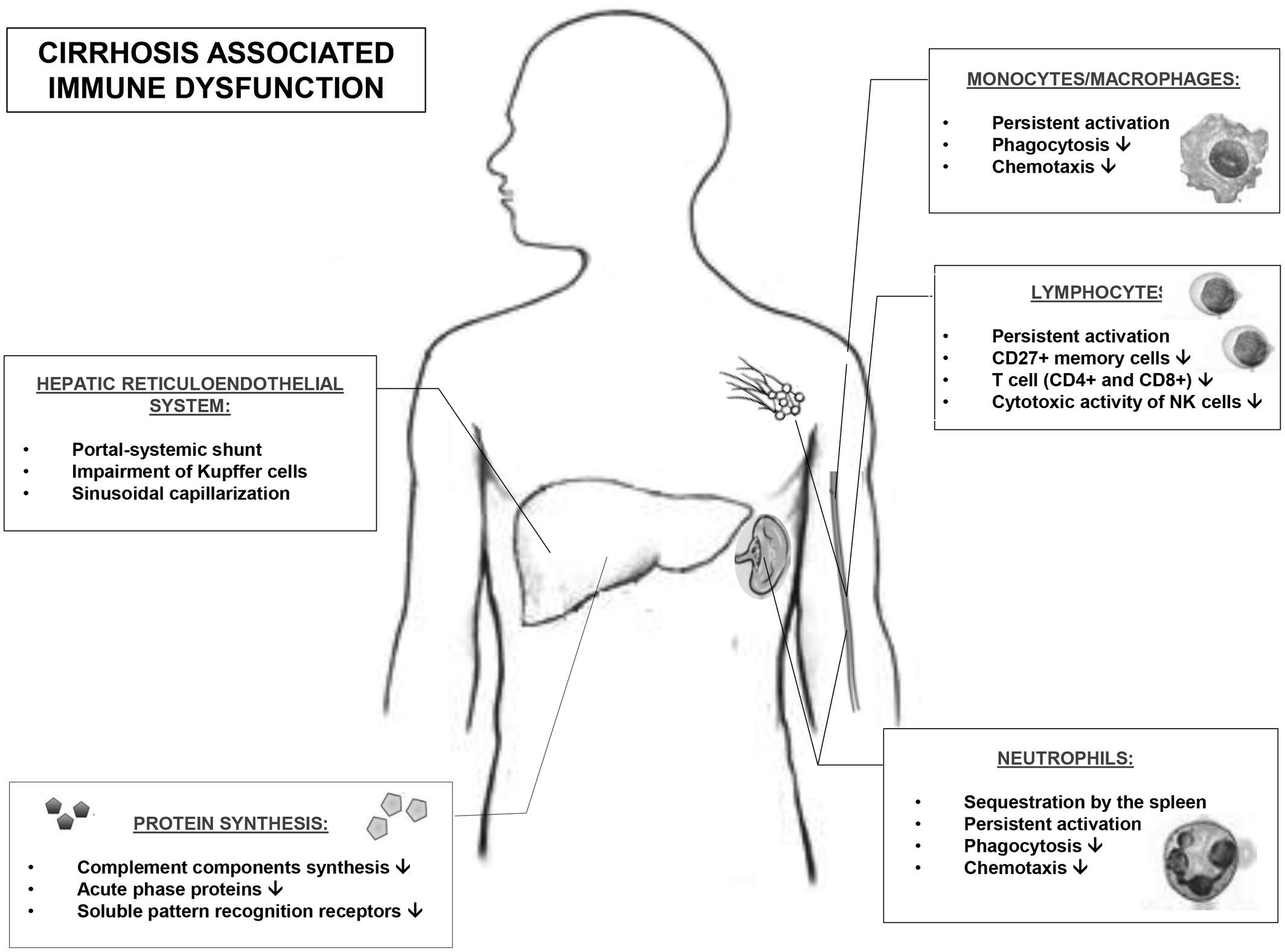
 Αν κριθεί αναγκαία η χρήση **αγγειοσυσπαστικών** ,φαίνεται οτι η νοραδρεναλίνη ή/ και  η βαζοπρεσσίνη είναι τα καταλληλότερα .

Η ένδειξη  χορήγησης **υδροκορτιζόνης** είναι ακόμα αντικείμενο αμφισβήτησης και έρευνας. Προτείνεται η χορήγηση μικρών δόσεων (50 mg το 24ωρο άμεσα και η χορήγηση 50 mg / 6ωρο αν υπάρχει ανθεκτικό σηπτικό σόκ)

**Παρακέντηση** του ασκιτικού υγρού συνιστάται αν υπάρχει ασκίτης υπό τάσιν

Η έναρξη χορήγησης **αντιβίωσης** πρέπει να γίνει χωρίς καθυστέρηση. Η επιλογή του αντιβιοτικού εξαρτάται από την εστία της λοίμωξης και από την πιθανότητα λοίμωξης από ανθεκτικά στελέχη. Αν μετά από 48-72 ώρες αντιμικροβιακής αγωγής ευρέως φάσματος δεν υπάρχει κλινική βελτίωση πρέπει να εξετασθεί η πιθανότητα προσθήκης εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής.

Η επείγουσα **μεταμόσχευση** ήπατος είναι σωτήρια, **εφόσον** έχει ελεγχθεί η λοίμωξη, σε επιλεγμένες περιπτώσεις όπου η λοίμωξη έχει κάνει έκλυση οξείας επί χρονίας ηπατικής ανεπάρκειας.



(Το σχήμα περιλαμβάνεται στις σημαιώσεις για λόγους πληρότητας. Λεπτομέρεια για τους φοιτητές)

## 4.8 Ηπατική εγκεφαλοπάθεια (ΗΕ)

Είναι το σύνολο των νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων που παρουσιάζουν ασθενείς με οξέα ή χρόνια ηπατικά νοσήματα.( Αναφέρεται και ως πυλαιοσυστηματική εγκεφαλοπάθεια , όρος που δείχνει ότι σε αυτούς τους ασθενείς το αίμα της πυλαίας δεν υφίσταται τις μεταβολικές διεργασίες του ήπατος πριν εισέλθει στην συστηματική κυκλοφορία. Τούτο συμβαίνει είτε λόγω ύπαρξης πυλαιοσυστηματικών αναστομώσεων είτε λόγω ηπατοκυτταρικής ανεπάρκειας.)

**Διακρίνεται στις εξής μορφές:**

Α (Acute) της κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας

Β (Bypass) των ασθενών με μεγάλες πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις αυτόματες ή ιατρογενείς

C (Cirrhosis) των κιρρωτικών που διακρίνεται σε επεισόδια ΗΕ (αυτόματη ή μετά δράση εκλυτικού αιτίου) και χρόνια ΗΕ (ποικίλης βαρύτητας).

#### Παθογένεια

Η **παθογένεια** του συνδρόμου δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένη.

Πάντως πέραν κάθε αμφιβολίας πιστεύεται ότι κεντρικό ρόλο παίζει η **αμμωνία**, που προέρχεται από τον μεταβολισμό των πρωτεϊνών από τα βακτηρίδια του εντέρου. Η αμμωνία δεν μεταβολίζεται επαρκώς στο ήπαρ λόγω του ηπατικού νοσήματος και φθάνει σε υψηλές ποσότητες στο ΚΝΣ.

(Στον μεταβολισμό της αμμωνίας συμμετέχουν και οι σκελετικοί μύες σε ποσοστό έως 50%. Δια τούτο έχει σημασία η αποφυγή της μυϊκής ατροφίας στους κιρρωτικούς ασθενείς. Ο νεφρός παίζει ρόλο στον έλεγχο της υπεραμμωνιαιμίας μέσω αύξησης της νεφρικής απέκκρισης αυτής.)

Τα κύρια συμβαίνοντα στο ΚΝΣ είναι τα εξής:

* Τα αστροκύτταρα, τα οποία είναι τα μόνα κύτταρα στον εγκέφαλο που έχουν γλουταμινική συνθετάση, συνθέτουν γλουταμίνη **από αμμωνία** και γλουταμικό (**αποτοξίνωση της αμμωνίας**). Συνέπεια αυτού είναι η διόγκωση και αύξηση του αριθμού των αστροκυττάρων λόγω της ωσμωτικής δράσης της γλουταμίνης. Συνέπεια αυτών είναι **οίδημα του εγκεφάλου.** Τα ανωτέρω είναι εντονότερα σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Στην χρόνια ηπατική ανεπάρκεια υπάρχουν προφυλακτικοί για το οίδημα του εγκεφάλου μηχανισμοί. (Γίνεται αποβολή μυοινοσιτόλης και άλλων ενδογενών ωσμολών από το αστροκύτταρο με συνέπεια μείωση του ωσμωτικού φορτίου).
* Υπάρχει αγγειοδιαστολή και διαταραχή της αυτορρύθμισης των αγγείων του εγκεφάλου, που συντελεί στο εμφανιζόμενο εγκεφαλικό οίδημα. Σημαντικός παράγων για την αγγειοδιαστολή είναι η επαγωγή της nNOS και κατά συνέπεια αύξηση της παραγωγής ΝΟ. **Η αμμωνία** παίζει σημαντικό ρόλο στην αυξημένη παραγωγή ΝΟ αλλά και αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών στον εγκέφαλο.
* Υπάρχει αύξηση της διαβατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (ΒΒΒ) στην οποία επίσης παίζει ρόλο **η αμμωνία**.
* Υπάρχει αυξημένη δράση του GABA και των ενδογενών βενζοδιαζεπινών στον κοινό τους υποδοχέα. **Η αμμωνία** παίζει ρόλο στην αύξηση της δραστικότητας και των δύο αυτών **ανασταλτικών νευρομεταβιβαστών**.

#### Κλινική εικόνα

Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι ποικίλες αλλά καμία δεν είναι παθογνωμονική.

Υπάρχει θόλωση της συνείδησης, ανέκφραστο πρόσωπο, διαταραχές του λόγου.

Από την φυσική εξέταση υπάρχει

* + υπερτονία, αύξηση των τενοντίων αντανακλάσεων (κατάργηση σε ασθενείς που είναι σε βαθύ κώμα) και
  + αταξικό βάδισμα.
  + Εμφανίζεται αστήριξη (ή πτερυγίζων τρόμος) κυρίως κατά το δεύτερο και τρίτο στάδιο. Το εύρημα αυτό εκλύεται σε ραχιαία κάμψη των άκρων χειρών και απαγωγή των δακτύλων **για 15 δευτερόλεπτα**. Συνίσταται σε ρυθμική κάμψη των δακτύλων και των καρπών που οφείλεται σε παροδική χάλαση των μυών. Το σημείο δεν είναι απόλυτα ειδικό και μπορεί να εμφανισθεί και σε άλλες μεταβολικές εγκεφαλοπάθειες όπως σε υπερκαπνία (PCO2>75mmHg), υπογλυκαιμία, καρδιακή ανεπάρκεια, ουραιμία, κεντρικώς δρώντα φάρμακα.

- Άλλο εύρημα είναι η ειδική απόπνοια (fetor hepaticus)

- Υπάρχουν διαταραχές στην όραση (αγνωσία οπτική, μακροψία, αλλοίωση των εικόνων, οπτικές ψευδαισθήσεις).

Οι διαταραχές των νοητικών λειτουργιών έχουν κυρίως **χαρακτήρες απραξίας** με συνέπεια μεγαλύτερη ανεπάρκεια στους χειρωνακτικά παρά στους νοητικά εργαζόμενους.

- Οι διαταραχές του **ύπνου** αποτελούν πρώιμο σύμπτωμα της ηπατικής εγεφαλοπάθειας. (Πιθανώς σχετίζονται με διαταραχές του μεταβολισμού της μελατονίνης λόγω της ηπατικής νόσου. )

Τα συμπτώματα που ευρίσκονται στα διάφορα στάδια της εγκεφαλοπάθειας αφορούν διαταραχές

**στο επίπεδο συνείδησης,**

**στις νοητικές λειτουργίες και**

**στην συμπεριφορά**

**Στάδια εγκεφαλοπάθειας:**

1. Άτομα ασυμπτωματικά, μπορεί να έχουν θετικά ψυχομετρικά test.
2. Διαταραχή του ύπνου, της συγκέντρωσης, της διάθεσης.

Αστήριξη (όχι πάντα)

1. Ληθαργικός, αποπροσανατολισμένος, διαταραχή του λόγου και της συμπεριφοράς. Αστήριξη
2. Stupor (νάρκη) αλλά αφυπνίζεται , εκτελεί απλές εντολές, είναι επιθετικός. Υπάρχει νυσταγμός, Βabinski και αστήριξη
3. Κώμα

**Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια μπορεί να γίνει κλινικά έκδηλη** σε ένα κιρρωτικό ασθενή από την επίδραση ενός από τους εξής εκλυτικούς παράγοντες:

* λοίμωξη
* αφυδάτωση (από έντονη διούρηση, μεγάλη παρακέντηση, εμετούς, διάρροιες)
* ηλεκτρολυτικές διαταραχές (υποκαλιαιμία, αλκάλωση , υπονατριαιμία)
* αιμορραγία του πεπτικού
* δυσκοιλιότητα ή κατάχρηση πρωτεϊνών
* χειρουργική επέμβαση
* αλκοόλ ή κατασταλτικά του ΚΝΣ
* υποξαιμία, υπογλυκαιμία, αζωθαιμία, αναιμία
* τοποθέτηση πυλαιοσυστηματικής αναστόμωσης

(Οι εκλυτικοί παράγοντες δρούν:

- μέσω αύξησης της παραγωγής της αμμωνίας στο έντερο ή

- με αύξηση της δράσης της αμμωνίας στο ΚΝΣ ή

- μέσω μείωσης του μεταβολισμού της αμμωνίας στο ήπαρ ή τέλος

- απευθείας στον υπερευαίσθητο (λόγω της εγκεφαλοπάθειας) εγκέφαλο.)

(Υπάρχουν δύο μορφές εγκεφαλοπάθειας που ενίοτε δεν διαγιγνώσκονται και θεωρούνται ψυχιατρικές διαταραχές

* Χρόνια μορφή εγκεφαλοπάθειας σε άτομα με μεγάλη παράπλευρη κυκλοφορία (αυτόματη ή μετά από αναστομωτική επέμβαση), όταν η ηπατική νόσος δεν είναι έκδηλη κλινικά λόγω καλά διατηρούμενης συνθετικής ικανότητας. Χαρακτηριστική είναι η αυξομείωση της βαρύτητας των εκδηλώσεων αυτής ανάλογα με το ποσό των προσλαμβανομένων πρωτεϊνών.
* Η εγκεφαλοπάθεια της οξείας ηπατικής ανεπάρκειας, ιδίως σε παιδιά, είναι δυνατόν να εμφανισθεί με διεγερτικά ψυχωσικά φαινόμενα . Γρήγορα όμως τα συμπτώματα εξελίσσονται σε κώμα.)

(Για **την διάγνωση της υποκλινικής (κυρίως) ηπατικής εγκεφαλοπάθειας** χρησιμοποιούνται:

* Ψυχομετρικά test. Υπάρχουν πολλά και χρησιμοποιούνται και σε συνδυασμό. Συνήθως χρησιμοποιούμενα είναι η αφαίρεση 7 από το 100 και η δοκιμασία σύνδεσης αριθμών.
* Προκλητά δυναμικά. Συχνότερα ευρίσκονται θετικά τα ‘σχετιζόμενα με γεγονότα’.
* Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Έχει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα και είναι πιο χρήσιμο στην παρακολούθηση παρά στην διάγνωση.
* MRI . Έχει χαρακτηριστική εικόνα συμμετρικά αυξημένου σήματος στις Τ1 ακολουθίες, που εντοπίζεται στην ωχρά σφαίρα. Θεωρείται ότι οφείλεται σε άθροιση μαγγανίου που σχετίζεται με την υπεραμμωνιαιμία.
* CT. Χρησιμεύει κυρίως για να αποκλεισθούν άλλα αίτια εγκεφαλοπάθειας.)

Ο κλινικός γιατρός πρέπει να θυμάται ότι ένας κιρρωτικός ασθενής που εμφανίζει οποιαδήποτε νευροψυχιατρική εκδήλωση είναι δυνατόν να έχει ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Αλλά επιβάλεται να γίνεται **διαφορική διάγνωση** από διάφορες καταστάσεις στις οποίες αυτοί οι ασθενείς προδιατίθεται. Αυτές είναι:

* ενδοκρανιακές βλάβες (αιμάτωμα, έμφραγκτο, όγκος ή απόστημα)
* λοιμώξεις (κυρίως μηνιγγίτιδα ή εγκεφαλίτιδα)
* μεταβολικές διαταραχές (υπογλυκαιμία, υπονατριαιμία, ουραιμία, υποξαιμία, υπερκαπνία)
* τοξικές εγκεφαλοπάθειες (αλκοόλ, ηρεμιστικά)
* μεταεπιληπτική εγκεφαλοπάθεια

Η μέτρηση της αμμωνίας έχει περιορισμένη διαγνωστική αξία. Βασική προϋπόθεση είναι η σωστή λήψη του δείγματος από νηστικό ασθενή και η μεταφορά του σε πάγο για την μέτρηση που δεν πρέπει να γίνει αργότερα από 30min από την λήψη.

Σε κωματώδεις ασθενείς τιμές > 200μmol/l έχουν διαγνωστική αξία.

#### Αντιμετώπιση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας

Σε ασθενείς με οξεία ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε έδαφος χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας η πρώτη φροντίδα είναι η ανεύρεση του **εκλυτικού αιτίου** και άρση αυτού.

Αν το εκλυτικό αίτιο δεν είναι εμφανές είναι σκόπιμη

η **χορήγηση υγρών** και γλυκόζης και

η διακοπή των διουρητικών και

η χορήγηση αντιβίωσης.

Η υπόλοιπη φροντίδα του ασθενούς κατευθύνεται κυρίως στην μείωση της παραγωγής αμμωνίας από τα βακτηρίδια του εντέρου και γίνεται με τους έξής τρόπους:

* Γίνεται διακοπή της **πρόσληψης πρωτεϊνών**, σε συνδυασμό με χορήγηση τουλάχιστον 1600 θερμίδων υπό μορφή υδατανθράκων. Όταν ο ασθενής είναι σε θέση να σιτιστεί δίδονται 20-40gr πρωτεϊνών. Το ποσόν αυτό αυξάνεται κάθε 3-5 ημέρες κατά 20 gr. Η χορήγηση φυτικής προέλευσης λευκώματος είναι προτιμότερη όπως και η χορήγηση της τροφής κατανεμημένης σε 4 τουλάχιστον γεύματα.
* Χορηγούνται **lactulose ή lactitol , που είναι δισακχαρίτες** μη απορροφώμενοι, οι οποίοι διασπώνται από τα βακτηρίδια του παχέος εντέρου. Από την διάσπαση των δισακχαριτών παράγονται οργανικά οξέα, που μειώνουν το pH του περιεχομένου του εντέρου. Σε όξινο pH η αμμωνία μετατρέπεται σε δυσαπορρόφητο αμμώνιο και μειώνεται η απορρόφησή της. Εκτός αυτού η χλωρίδα του εντέρου η οποία παράγει αμμωνία αντικαθίσταται από βακτηρίδια που έχουν σαν μεταβολικό υπόστρωμα δισακχαρίτες. Τέλος οι δυσαπορρόφητοι δισακχαρίτες προκαλούν ωσμωτική διάρροια. Στόχος είναι να έχει ο ασθενής 2-3 πολτώδεις κενώσεις την ημέρα (συνήθης δόση φαρμάκου 30-90ml).
* Χορηγούνται **μη απορροφώμενα αντιβιοτικά** από το στόμα (ή σε υποκλυσμούς). Συνήθως δίδονται 2-4 gr νεομυκίνης την ημέρα σε 4-6 δόσεις. Η διάρκεια χορήγησης είναι **έως μία εβδομάδα**.
* Γίνονται καθαρτικοί υποκλυσμοί που περιέχουν τους ως άνω δισακχαρίτες (και νεομυκίνη), εφ’όσον δεν είναι δυνατόν να ληφθούν από το στόμα
* (Βάσει του αναφερθέντος ρόλου του υποδοχέα βενζοδιαζεπινών έχει δοκιμασθεί και έχει καλά αποτελέσματα σε 40% των ασθενών ο αναστολέας των βενζοδιαζεπινών **flumazenil**. Το φάρμακο χορηγείται ενδοφλέβια και έχει μικρή διάρκεια δράσης δια τούτο πρέπει να δίδεται σε συνεχή έγχυση. Η χρήση του είναι σκόπιμη μόνο για ασθενείς σε βαθύ κώμα μέχρι να δράσουν τα άλλα θεραπευτικά μέσα.)

Η αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατικής εγκεφαλοπάθειας είναι ιδιαίτερα δύσκολη.

- Συνιστάται η χορήγηση **λακτουλόζης** ώστε ο ασθενής να έχει 2-3 πολτώδεις κενώσεις ημερησίως.

**- Rifaximin** είναι ένα δυσαπορρόφητο ευρέως φάσματος αντιβιοτικό για το οποίο οι μελέτες έχουν δείξει αποτελεσματικότητα ανάλογη της λακτουλόζης. Συνιστάται κυρίως σε ασθενείς με δυσανεξία στην λακτουλόζη η μη αποτελεσματικότητα της λακτουλόζης. ( Rifaximin 1200mg ημερησίως σε 3 δόσεις). Συνιστάται προσοχή σε μακροχρόνια χορήγηση σε ασθενείς σταδίου C κατά Child.

- Δίαιτα πτωχή σε πρωτεΐνες θεωρείτο απαραίτητη μέχρι πρότινος. Σήμερα δεν συνιστάται διότι η ανεπαρκής πρόσληψη πρωτεϊνών αυξάνει τον καταβολισμό των ενδογενών πρωτεϊνών και προκαλεί υποθρεψία με αρνητικές συνέπειες. Κάποιοι φθάνουν να μην την συνιστούν ούτε στην οξεία εγκεφαλοπάθεια από την στιγμή που ο ασθενής δύναται να σιτισθεί. Γενικά συνιστάται πρόσληψη 1-1.5gr/kgr ΣΒ λευκώματος αλλά προτιμώνται λευκώματα φυτικής προέλευσης και κατά δεύτερο λόγο από γαλακτοκομικά προϊόντα.

(Σε άτομα με βαριά υποθρεψία και αδυναμία να ανεχθούν την απαραίτητη ποσότητα λευκώματος χορηγούνται, όπου είναι διαθέσιμα, αμινοξέα διακλαδουμένης αλύσου (βαλίνη , λευκίνη, ισολευκίνη), που δημιουργούν θετικό ισοζύγιο αζώτου χωρίς να επιδεινώνουν την εγκεφαλοπάθεια .)

Ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια λόγω **οξείας ηπατικής ανεπάρκειας**, όταν εμφανίσουν συμπτώματα πρέπει να περιληφθούν σε πρόγραμμα **επείγουσας** μεταμόσχευσης ήπατος. Οι ασθενείς αυτοί κινδυνεύουν να καταλήξουν λόγω οιδήματος εγκεφάλου και αντιμετωπίζονται με μανιτόλη όταν διαπιστωθεί ενδοκράνια υπέρταση.

**Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ)**

Είναι συχνός όγκος.

Είναι ο 5ος σε συχνότητα καρκίνος στους άνδρες και η 3η σε συχνότητα αιτία θανάτου από καρκίνο.

Εμφανίζει επίπτωση 1-7% (ανάλογα με το αίτιο της κίρρωσης) ανά έτος στους ασθενείς με κίρρωση.

> 80% των ασθενών ευρίσκονται στην υπο-Σαχάρα Αφρική και την Ανατολική Ασία

* 80% των ΗΚΚ εμφανίζονται σε ασθενείς με κίρρωση ήπατος
* Προσβάλλει συχνότερα άνδρες (Α/Γ:2-4/1) ηλικίας 60-75 ετών

Οι συχνότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες για ΗΚΚ είναι :

* Η κίρρωση, η οποία υπάρχει στο 70-90% των ασθενών. Οι λοιποί προδιαθεσικοί παράγοντες δρουν κυρίως **μέσω ανάπτυξης κίρρωσης**
* HBV (προδιαθέτει σε ανάπτυξη ΗΚΚ ακόμα **και σε μη κιρρωτικούς** ασθενείς)
* HCV
* Αλκοόλ
* Αφλατοξίνη Β1 (Μυκοτοξίνη που παράγεται από Aspergillus. Ευρίσκεται σε αραβόσιτο και ξηρούς καρπούς που φυλάσσονται σε υγρό περιβάλλον. Δρα κυρίως σαν συνκαρκινογόνο με τον HBV)
* Μη αλκοολικό λιπώδες ήπαρ
* Παχυσαρκία,

Σακχαρώδης διαβήτης,

Το κάπνισμα, η HIV λοίμωξη και γενετική προδιάθεση:

αυξάνουν την πιθανότητα των κιρρωτικών να αναπτύξουν ΗΚΚ

Σημασία έχει η πρώιμη διάγνωση του όγκου στα προδιατεθειμένα άτομα. Επιτυγχάνεται σε ένα βαθμό με προληπτική εξέταση που γίνεται με US και αFP ανά 6 μήνες .(Η α-φετοπρωτείνη είναι γλυκοπρωτείνη που παράγεται κατά την κύηση από τον λεκιθικό σάκο και το εμβρυικό ήπαρ. Στην ενηλικο ζωή εκτός κύησης ευρίσκεται αυξημένη σε ΗΚΚ, σε ηπατοκυτταρική νέκρωση και σε γοναδικούς όγκους και σπανιώτερα σε άλλα νεοπλάσματα.)

**Κλινική εικόνα:**

Συνήθως είναι ένας κιρρωτικός ασθενής, που εμφανίζει επιδείνωση των κλινικών εκδηλώσεων της νόσου.

Ενδοπεριτοναική αιμορραγία από ρήξη του όγκου μπορεί να είναι η πρώτη εμφάνιση της νόσου.

Αναφέρονται διάφορες **παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις**, οι οποίες είναι σπάνιες (υπογλυκαιμία, υπερασβεστιαιμία, ερυθροκυττάρωση, δερματικές).

Συχνότερες εκδηλώσεις παρότι και αυτές σπάνιες είναι ο πυρετός και εκκριτική διάρροια.

Εξωηπατικές εντοπίσεις εμφανίζονται συνήθως σε προχωρημένη φάση της νόσου και μόνο στο 5-15% κατά την διάγνωση. Συνηθέστερη θέση μετάστασης κατά σειρά συχνότητας είναι οι πνεύμονες, τα οστά, τα επινεφρίδια, ο εγκέφαλος.

**Διάγνωση :**

Όταν υπάρχει χωροκατακτητική εξεργασία **επί κιρρωτικού ήπατος** ή χρόνιας ηπατίτιδας Β η διάγνωση γίνεται με δυναμική τεχνική απεικόνισης (MRI ή CT).

Αν η μάζα είναι μεγαλύτερη από 1-2cm η χαρακτηριστική εικόνα της έντονης πρόσληψης στην αρτηριακή φάση με έκπλυση ατην φλεβική - καθυστερημένη φάση είναι διαγνωστική.

Αν η ακτινολογική εικόνα CT και MRI δεν είναι διαγνωστική γίνεται βιοψία της μάζας

**Η πρόγνωση** εξαρτάται από το στάδιο και την δυνατότητα θεραπευτικής αντιμετώπισης. (Υπάρχουν διάφορα προγνωστικά μοντέλα για το ΗΚΚ από τα οποία το περισσότερο χρησιμοποιούμενο είναι της Βαρκελώνης (BCLC), το οποίο αξιολογεί την έκταση της νεοπλασματικής νόσου, την βαρύτητα του ηπατικού νοσήματος και την γενική κατάσταση του ασθενούς. Υπάρχουν όμως και άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την εξέλιξη της νόσου.)

* **Πρώιμο στάδιο**: Σε αυτό το στάδιο βρίσκεται το 20-25% των ασθενών κατά την διάγνωση της νόσου. Υπάρχουν **όζοι λιγότεροι από 3, διαμέτρου <3cm ή μονήρης όζος (<5cm για την μεταμόσχευση)** και η ηπατική λειτουργία είναι καλά διατηρημένη (Child-Pugh A-B)

Υπάρχει δυνατότητα ριζικής αντιμετώπισης και η επιβίωση είναι 50-75% για 5 έτη

(Δυνατότητες αντιμετώπισης :

- τοπική θεραπεία με ραδιοσυχνότητες ή έγχυση αλκοόλης,

- εκτομή,

- μεταμόσχευση)

* **Ενδιάμεσο στάδιο:** Περιλαμβάνει το 50% των ασθενών κατά την διάγνωση της νόσου.

Υπάρχει **πολυεστιακή νόσος** με

καλά διατηρημένη ηπατική λειτουργία (Child-Pugh:Α-Β)

Δεν υπάρχει κανένας δυσμενής προγνωστικός παράγων (θρόμβωση πυλαίας, εξωηπατικές εντοπίσεις)

Κύρια μέθοδος αντιμετώπισης είναι ο χημειοεμβολισμός και η επιβίωση είναι **40-50% για 3 έτη.**

(Νέα μέθοδος είναι ο ραδιοεμβολισμός)

* **Προχωρημένο στάδιο (όχι τελικό):** Περιλαμβάνει το 25% των ασθενών κατά την διάγνωση.

Υπάρχειπολυεστιακός όγκος με θρόμβωση πυλαίας ή/και μεταστάσεις

Μέση επιβίωση είναι 10% 3 έτη.

(Συνιστάται η χορηγηση του αναστολέα της τυροσινικής κινάσης Sorafenib για τον οποίον υπάρχουν μελέτες που δείχνουν παράταση της επιβίωσης. Δρα ως αντιαγγειογενετικός παράγων.)

**Καλοήθεις όγκοι του ήπατος:**

Αποτελούν συνήθως τυχαίο εύρημα σε απεικόνιση που έγινε για κάποιο σύμπτωμα. Οι καλοήθεις όγκοι του ήπατος είναι κατά κανόνα ασυμπτωματικοί και γιαυτό πλήρες ιστορικό και φυσική εξέταση του ασθενούς είναι απαραίτητα ώστε σε περίπτωση ευρημάτων να αποκλεισθεί κακοήθης όγκος. Η διάγνωση της φύσης τους είναι κατά κανόνα ακτινολογική

* 1. **Αιμαγγείωμα**
* Είναι ο συχνότερος καλοήθης όγκος του ήπατος. Η συχνότητα τυχαίας ακτινολογικής ανάδειξης αυτού στον γενικό πληθυσμό είναι περί το 5%, αλλά σε νεκροτομικό υλικό φθάνει το 20%. Ευρίσκεται συχνότερα σε γυναίκες 30-50 ετών. Συνήθως έχουν μέγεθος < 3-4 cm (τριχοειδικά αιμαγγειώματα) αλλά μπορεί να φθάσουν 20cm (>10cm ονομάζονται συραγγώδη ή γιγαντιαία).
* Είναι συνήθως ασυμπτωματικά ακόμα και τα μεγάλα. Κύρια κλινική εκδήλωση σε αιμαγγειώματα >5cm (πολύ σπάνια όμως ακόμα και σε αυτά) είναι το σύνδρομο Kasabach-Merritt που συνίσταται σε θρομβοπενία και κατανάλωση των παραγόντων πήξης.
* Η διάγνωση είναι συνήθως ακτινολογική. Σε US τυπικά ευρήματα είναι υπερηχογενής ομοιογενής μάζα < 3cm με σαφή όρια. Αν η εικόνα των υπερήχων είναι άτυπη συνιστάται MRI όπου ανευρίσκεται μάζα με υψηλό σήμα σε Τ2 ακολουθίες. Η χορήγηση σκιαγραφικού δείχνει υπεραγγειούμενη μάζα με οζώδη περιφερική πρόσληψη και κεντρική ενίσχυση σε καθυστερημένη φάση.
* Δεν υπάρχει ένδειξη αντιμετώπισης ακόμα και για μεγάλα ασυμπτωματικά αιμαγγειώματα. Επιτρέπεται η εγκυμοσύνη.

**2)Εστιακή οζώδης υπερπλασία**

* Ο δεύτερος σε συχνότητα καλοήθης όγκος του ήπατος (0.4-3%). Διαγιγνώσκεται συνήθως σε ηλικία 35-50 ετών και το 90% αυτών εμφανίζεται σε γυναίκες. Συνήθως η μάζα είναι <5cm και 20-30% υπάρχουν πολλαπλές.
* Η διάγνωση είναι συνήθως ακτινολογική. Τα κύρια χαρακτηριστικά της είναι : 1) μάζα ομοιογενής με **κεντρική ουλή** (διακρίνεται καλύτερα σε MRI) 2) μικρή διαφορά πυκνότητας από το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα 3) ισχυρή ενίσχυση στην αρτηριακή φάση χορήγησης σκιαγραφικού.
* Δεν χρειάζεται χειρουργική αντιμετώπιση αν δεν υπάρχει αμφιβολία στην διάγνωση.

**3)Αδένωμα**

.- Είναι ο σπανιώτερος από τους καλοήθεις όγκους του ήπατος (0.001-0.004%). Διαγιγνώσκεται συνήθως σε γυναίκες (F/M: 10/1) 35-40 ετών. Η επίπτωση του είναι 30-40 φορές υψηλότερη σε γυναίκες που λαμβάνουν μακροχρόνια αντισυλληπτικά. Η επίπτωση επίσης αυξάνει σε άτομα που λαμβάνουν αναβολικά. Υπάρχει επίσης αύξηση της επίπτωσης αδενώματος σε άτομα με παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο.

Έχουν μέγεθος από λίγα χιλιοστά έως 30 cm. Υπάρχει πιθανότητα αυτόματης ρήξης (συνήθως αν είναι >5cm) και κακοήθους εξαλλαγής (αν μετάλλαξη σε β-κατενίνη)

Ακριβέστερο διαγνωστικό μέσο είναι η MRI.

Ηπατικό αδένωμα σε **άνδρα** αντιμετωπίζεται χειρουργικά λόγω της υψηλής πιθανότητας κακοήθους εξαλλαγής.

Ηπατικό αδένωμα σε **γυναίκα** μπορεί να επανεκτιμηθεί με MRI μετά 6 μήνες κατά τους οποίους θα διακοπούν τα αντισυλληπτικά και θα γίνει έλεγχος της παχυσαρκίας. Αν στην επανεκτίμηση το αδένωμα είναι >5cm ή υπάρχει > 20% αύξηση της διαμέτρου επιβάλλεται χειρουργική αφαίρεση.

Η κύηση μπορεί να αυξήσει το μέγεθος του αδενώματος και χρειάζεται στενή παρακολούθηση από εξειδικευμένη ομάδα για λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

Είναι δυνατή η συνύπαρξη των διαφόρων καλοήθων όγκων του ήπατος

. ΤΕΛΟΣ!