

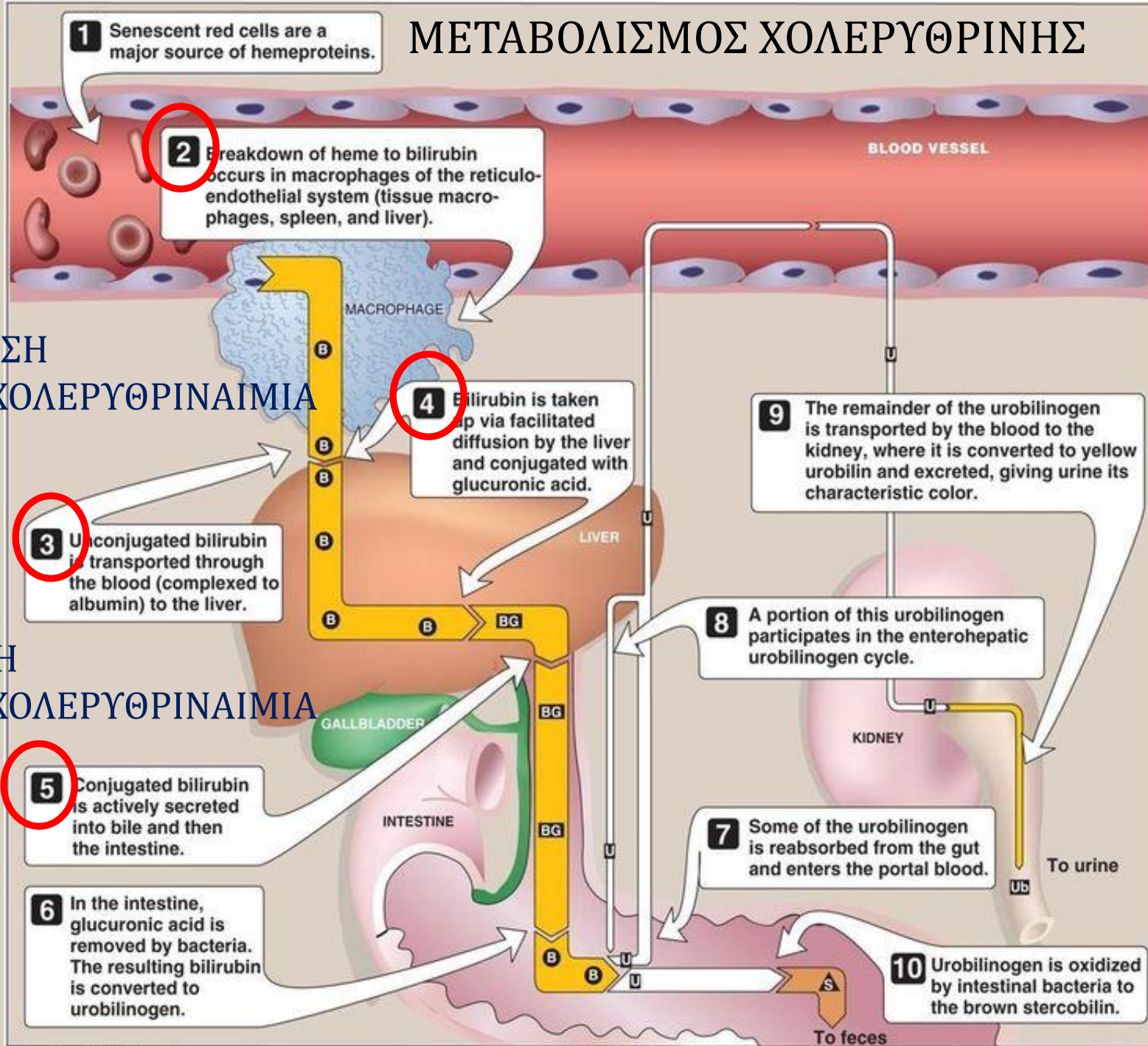
ΧΟΛΟΣΤΑΤΙΚΗ ΣΥΝΔΡΟΜΗ

Ίκτερική συνδρομή

- Ορίζεται ως η αύξηση της ολικής χολερυθρίνης >3 mg/dl
- Εμφανίζεται ως κίτρινη χροιά δέρματος και βλεννογόνων
- Ίκτερος = σύμπτωμα ΟΧΙ ΝΟΣΟΣ



ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ



1 Senescent red cells are a major source of heme proteins.

2 Breakdown of heme to bilirubin occurs in macrophages of the reticulo-endothelial system (tissue macrophages, spleen, and liver).

4 Bilirubin is taken up via facilitated diffusion by the liver and conjugated with glucuronic acid.

3 Unconjugated bilirubin is transported through the blood (complexed to albumin) to the liver.

9 The remainder of the urobilinogen is transported by the blood to the kidney, where it is converted to yellow urobilin and excreted, giving urine its characteristic color.

8 A portion of this urobilinogen participates in the enterohepatic urobilinogen cycle.

7 Some of the urobilinogen is reabsorbed from the gut and enters the portal blood.

5 Conjugated bilirubin is actively secreted into bile and then the intestine.

6 In the intestine, glucuronic acid is removed by bacteria. The resulting bilirubin is converted to urobilinogen.

10 Urobilinogen is oxidized by intestinal bacteria to the brown stercobilin.

ΕΜΜΕΣΗ
ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ

ΑΜΕΣΗ
ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ

ΣΥΧΝΟΤΕΡΑ ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑΣ

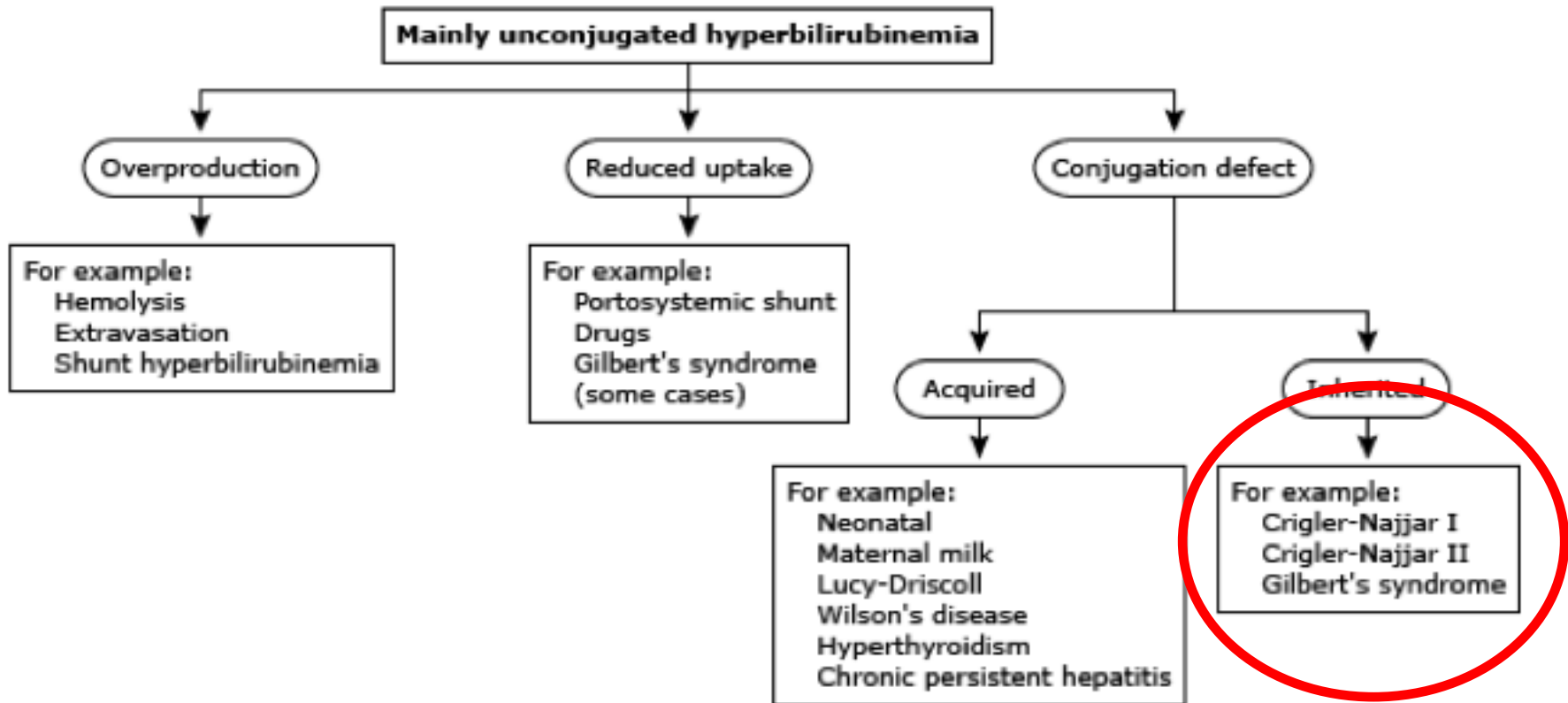
ΚΑΘ' ΥΠΕΡΟΧΗ ΕΜΜΕΣΗ

- **Αιμόλυση**
 - . Μετά από μετάγγιση
 - . Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία
 - . Αιμοσφαιρινοπάθειες
- **Μη αποδοτική ερυθροποίηση**
 - . Έλλειψη B12
 - . Έλλειψη φυλλικού οξέος
- **Διαταραχές πρόσληψης-σύνθεσης**
 - . Νεογνικός ίκτερος
 - . Σύνδρομο Gilbert
 - . Σύνδρομο Crigler-Najjar
 - . Ηπατοκυτταρική βλάβη
 - . Φάρμακα (ριφαμπικίνη)
 - . Σκιαγραφικές ουσίες
 - . Υπερθυρεοειδισμός

ΚΑΘ' ΥΠΕΡΟΧΗ ΑΜΕΣΗ

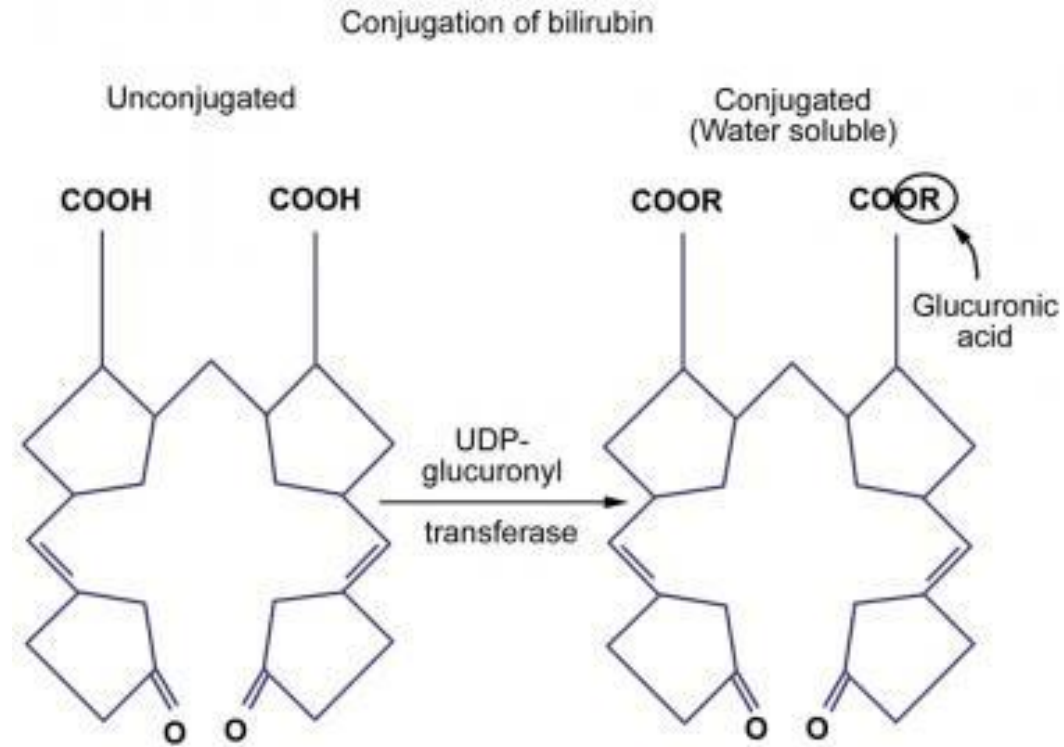
- **Διαταραχές απέκκρισης**
 - . Σύνδρομο Dubin-Johnson
 - . Σύνδρομο Rotor
- **Ηπατοκυτταρική βλάβη**
 - . Ιογενής ηπατίτιδα
 - . Φάρμακα – τοξίνες
 - . Καταπληξία – Σήψη
 - . Χρόνια ηπατίτιδα
- **Απόφραξη χοληφόρων**
 - . Λίθοι χοληφόρων
 - . Νεοπλασία: χοληδόχου, κεφαλής παγκρέατος, φύματος Vater
 - . Στενώσεις χοληφόρων

Έμμεση υπερχολερυθριναιμία



Σύνδρομο Gilbert

- Αφορά περίπου 2-5% του πληθυσμού
- Ίκτερος σε ηπατικό stress (λοίμωξη, ΜΣΑΦ, νηστεία κτλ)
- Επικρατούσα αυτοσωματική μετάδοση
- Καλοήθης κατάσταση
- Βλάβη σε ουριδινο-διφωσορική-γλυκουρονυλ-τρανσφεράση (UDP-GT) (σύζευξη χολερυθρίνης με γλυουρονικό)



Σύνδρομο Grigler-Najjar

- Σπάνιο νόσημα, περίπου $1/10^6$ γεννήσεις
- 2 τύποι:
 - **Τύπος 1: Σοβαρή μορφή, υψηλή θνητότητα σε νεογνική ηλικία, συγκέντρωση UDPGT σχεδόν 0, ίκτερος, εναπόθεση χολερυθρίνης σε όλα τα όργανα, φωτοθεραπεία**
 - **Τύπος 2: Λιγότερο σοβαρή μορφή, επιβίωση έως ενήλικο ζωή, μειωμένη συγκέντρωση UDPGT, χολολιθίαση, θεραπεία με φαινοβαρβιτάλη (αναστολή P450)**

Άμεση υπερχολερουθριναιμία

Mainly conjugated hyperbilirubinemia

Hepatocellular dysfunction

For example:
Viral Hepatitis
Drugs
Cirrhosis
HCC

Cholestasis

Intrahepatic

For example:
Drugs
PBC

Extrahepatic

For example:
PSC
Gallstones
Strictures
Pancreatic cancer

Hereditary Disorders

Dubin-Johnson
Rotor

Σύνδρομο Dubin-Johnson

- Σπάνιο νόσημα, συχνότερο σε Ιρανούς εβραϊκής καταγωγής (1/1300 γεννήσεις)
- Μετάδοση με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο
- Καλοήθες νόσημα
- Συχνότερη εμφάνιση με ίκτερο και ηπατομεγαλία

Σύνδρομο Rotor

- Σπάνια νόσος , επίπτωση $<1/10^6$
- Μετάδοση με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο
- Καλόηθες νόσημα, χωρίς ανάγκη αντιμετώπισης
- Εμφάνιση με ίκτερο
- Φυσιολογικό ήπαρ
- Βλάβη σε πολυπεπτίδια μεταφοράς οργανικών οξέων (OATP1B1, OATP1B3)

Χολοστατική συνδρομή

- Καλείται η διαταραχή στη μεταφορά της χολής από το ήπαρ στο έντερο
- Εμφανίζεται ασυμπτωματικά (αύξηση γ GT,ALP) ή με ίκτερο +/- άλγος δ υποχονδρίου
- Χωρίζεται σε ενδο- και εξωηπατική

Άμεση υπερχολερυθριναιμία

Mainly conjugated hyperbilirubinemia

Hepatocellular dysfunction

For example:
Viral Hepatitis
Drugs
Cirrhosis
HCC

Cholestasis

Intrahepatic

For example:
Drugs
PBC

Extrahepatic

For example:
PSC
Gallstones
Strictures
Pancreatic cancer

Hereditary Disorders

Dubin-Johnson
Rotor

Αίτια ενδοηπατικής χολόστασης

Ηπατοκυτταρική βλάβη

- Ηπατίτιδες (Α,Β,С)
- Αλκοολική ηπατίτιδα
- Φάρμακα
- Σήψη
- Σαρκοείδωση
- Λέμφωμα/μεταστάσεις/ΗΚΚ

Χολαγγειοκυτταρική βλάβη

- Πρωτοπαθής χολική χολαγγειΐτιδα
- Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειΐτιδα
- 2παθής σκληρυντική χολαγγειΐτιδα (HIV, αγγειΐτιδες)
- IgG4 χολαγγειΐτιδα
- Χρόνια απόρριψη μοσχεύματος
- Ιδιοπαθής χολαγγειοπενία
- Φάρμακα

Φαρμακευτική χολόσταση (1)

- >1000 φάρμακα έχουν σχετιστεί με ηπατική βλάβη
- Προκαλούν τόσο ηπατοκυτταρική όσο και χολαγγειοκυτταρική βλάβη
- Μπορούν να εμφανιστούν με πρότυπο χολόστασης (αύξηση γGT, ALP, Bil) ή ηπατοκυτταρικής καταστροφής (αύξηση AST, ALT, Bil)
- Παραδείγματα: Οιστρογόνα, ΜΣΑΦ, αναβολικά στεροειδή, ισονιαζίδη, αμοξυκιλλίνη-κλαβουλανικό οξύ κτλ

Φαρμακευτική χολόσταση (2)

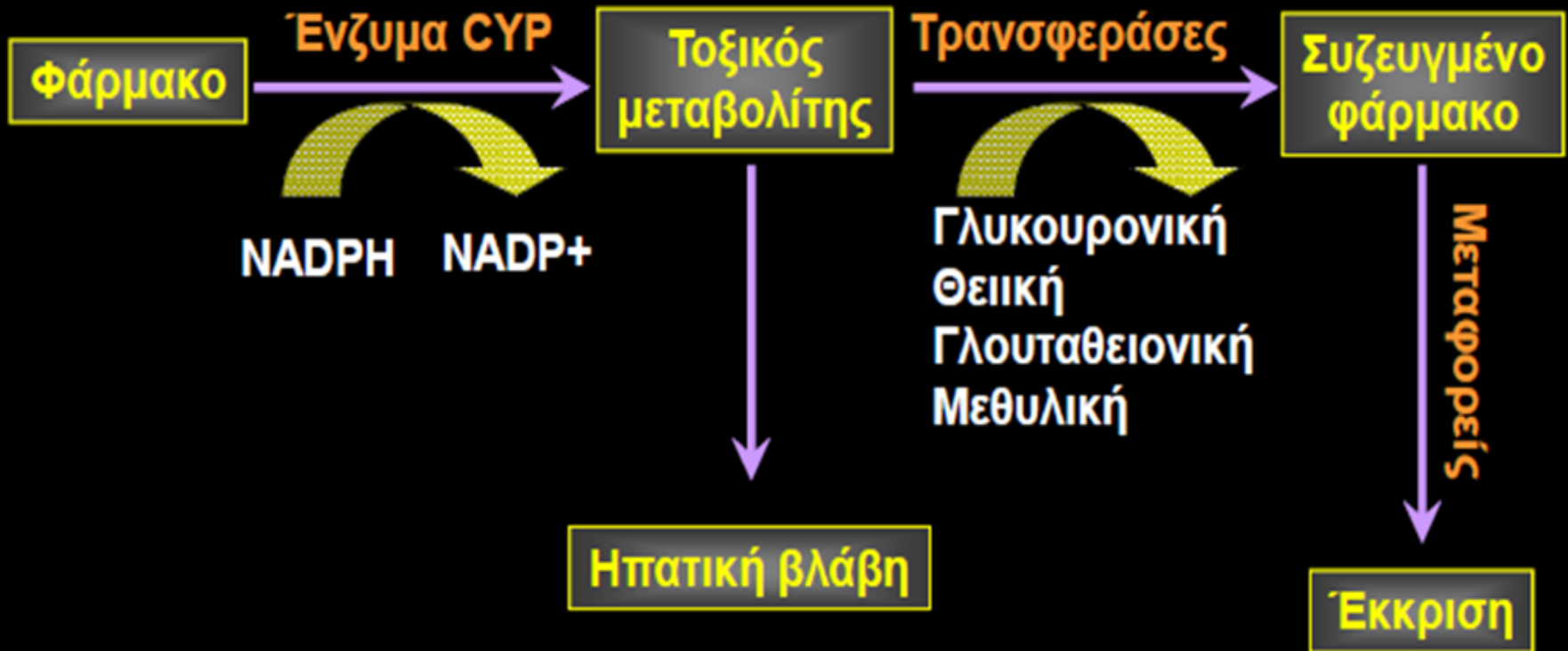
Μεταβολισμός φαρμάκων

Λιποδιαλυτό

Υδατοδιαλυτό

ΦΑΣΗ I

ΦΑΣΗ II



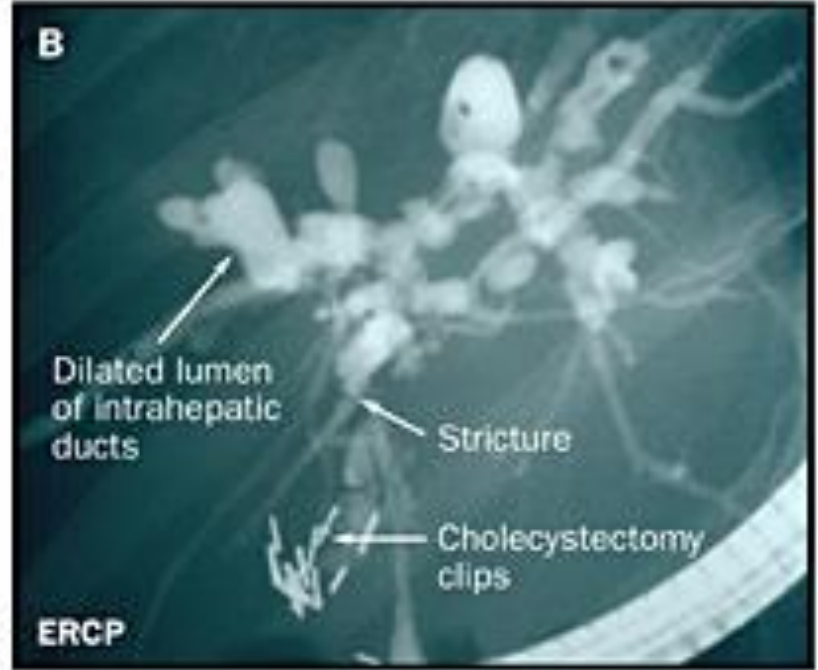
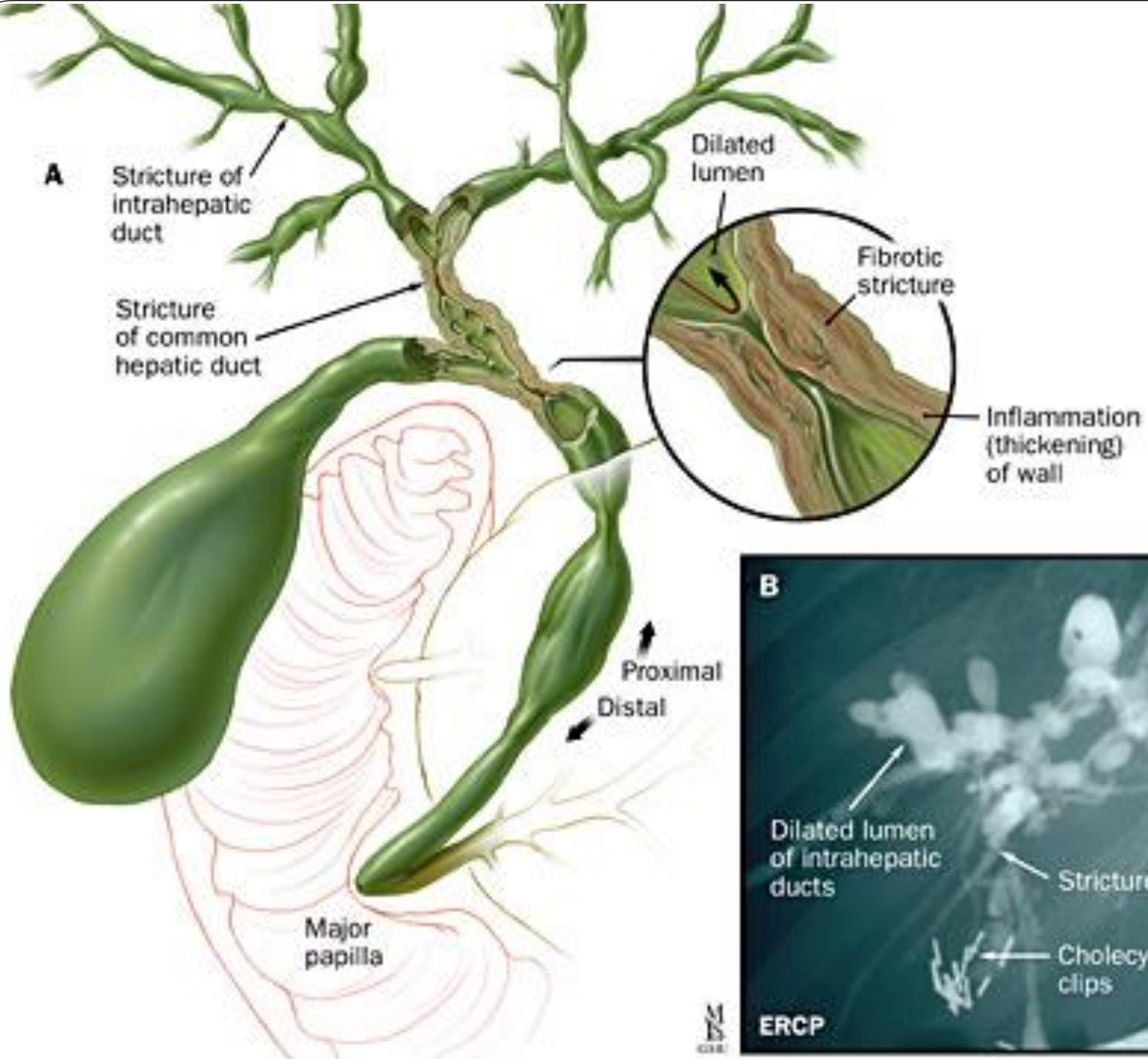
ΦΑΣΗ III

Πρωτοπαθής χολική χολαγγειΐτιδα (PBC)

- Χρόνια χολοστατική νόσος πολυπαραγοντικής αιτιολογίας (αυτοάνοσοι μηχανισμοί, λοιμώδεις, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες)
- ♀:♂= 9/1,
- Μέση ηλικία εμφάνισης 50 έτη (20-90)
- Ενοχοποίηση γενετικών, περιβαλλοντικών, αυτοανόσων και λοιμωδών παραγόντων
- AMA: αυτοαντισώματα έναντι του E2 μιτοχονδριακού αντιγόνου του συμπλέγματος της πυρουβικής δεϋδρογονάσης (PDC-E2)

Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC)

- Αυτοάνοση, χολοστατική νόσος
- Βλάβη σε ενδο ή/και εξωηπατικά χοληφόρα
- ♀:♂= 1/5
- Μέση ηλικία εμφάνισης 30-40 έτη
- Στενή συσχέτιση με ελκώδη κολίτιδα
- Αρχικά ασυμπτωματική (αύξηση ALP, γGT)
- Ίκτερος σε απόφραξη χολαγγείων
- Αυξημένη επίπτωση χολαγγειοκαρκινώματος



Αίτια εξωηπατικής χολόστασης

Καλοήθη

- Χοληδοχολιθίαση
- Μετεγχειρητικές στενώσεις χοληφόρων
- Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Χρόνια παγκρεατίτιδα
- AIDS χολαγγειοπάθεια
- Σύνδρομο Mirizzi
- Παρασιτικά νοσήματα (ασκαριδίαση)

Κακοήθη

- Χολαγγειοκαρκίνωμα
- Καρκίνος κεφαλής παγκρέατος
- Καρκίνος χοληδόχου κύστης
- Περιληκυθικός καρκίνος
- Περιπυλαία λεμφαδενοπάθεια

Καρκίνος κεφαλής παγκρέατος (1)

- 12^{ος} συχνότερος, αλλά 4^ο αίτιο θανάτου από καρκίνο
- Αδενοκαρκίνωμα >85% των ασθενών
- >50% σε άνω των 70 ετών
- Προδιαθεσικοί παράγοντες:
 - Οικογενειακό ιστορικό
 - Χρόνια παγκρεατίτιδα
 - Κάπνισμα
 - Παχυσαρκία

Καρκίνος κεφαλής παγκρέατος (2)

- Κλινικά:
 - Ανώδυνος αποφρακτικός ίκτερος
 - Άλγος δ υποχονδρίου
 - Οξεία χολαγγειϊτιδα
 - Απώλεια βάρους
 - Υπέρχρωση ούρων
 - Αποχρωματισμός κοπράνων
- Εργαστηριακά:
 - ALP, γGT
 - TBil, DBil

Παθήσεις χοληφόρων

- Χολολιθίαση
- Οξεία χολοκυστίτιδα
- Χρόνια χολοκυστίτιδα

Χολολιθίαση - Χοληδοχολιθίαση

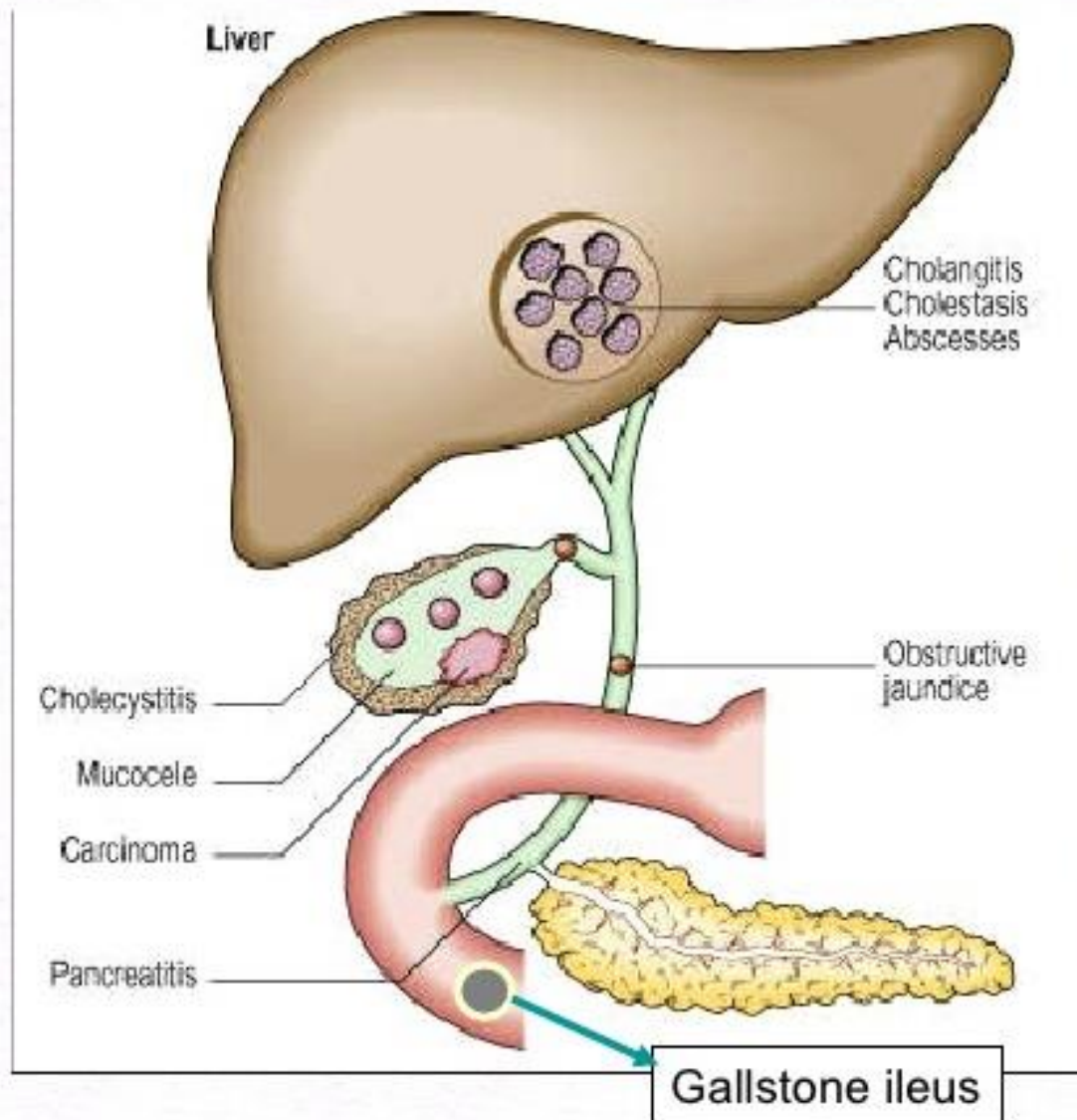
- Καλείται η παρουσία χολολίθων στη χοληδόχο κύστη (χολολιθίαση) ή το χοληδόχο πόρο (χοληδοχολιθίαση)
- Συχνότερη σε γυναίκες, ιδίως αναπαραγωγικής ηλικίας
- Λίθοι 3 ειδών:
 - Χοληστερινικοί (οι συχνότεροι)
 - Χολερυθρινικοί (σε χρόνια αύξηση χολερυθρίνης, χωρίζονται σε μαύρους και καφέ)
 - Μεικτοί

Προδιαθεσικοί παράγοντες χολολιθίασης

- Παχυσαρκία
- Απότομη απώλεια βάρους
- Τεκνοποίηση στις γυναίκες
- Ηλικία
- Θήλυ φύλο
- Σκανδιναβική και Αμερικανική καταγωγή
- Κληρονομικότητα
- Νόσοι του ειλεού ή χειρουργική αφαίρεση του
- Παρεντερική διατροφή
- Φάρμακα, πχ κεφτριαξόνη, οκτρεοτίδη, αντισυλληπτικά
- ΣΔ / Υπερλιπιδαιμία / Υπερτριγλυκεριδαιμία
- Αιμολυτική αναιμία

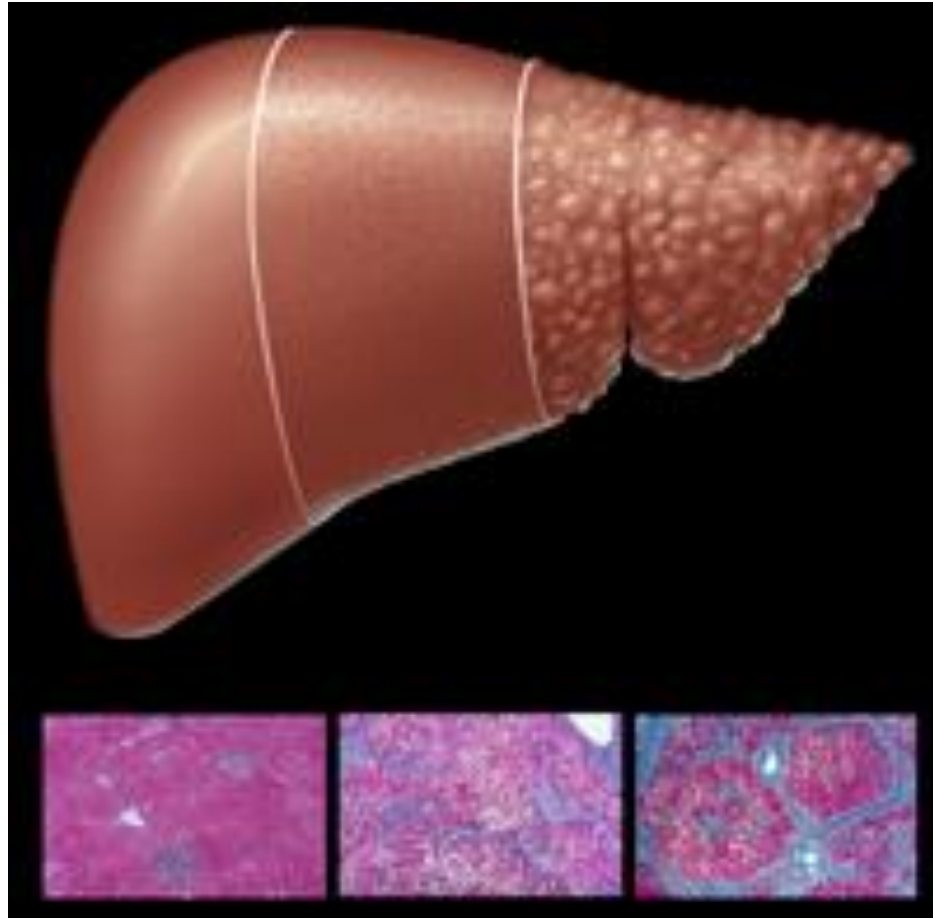
Επιπλοκές χολολιθίασης

- Απόφραξη
- Χολοκυστίτιδα
- Χολαγγειίτιδα
- Κολικός χοληφόρων
- Ίκτερος
- Εμπύημα
- Ηπατικό απόστημα
- Οξεία παγκρεατίτιδα
- Ύδρωπας χοληδόχου
- Περιτονίτιδα
- Καρκίνος χοληδόχου κύστης
- Χολοπεπτικό συρίγγιο
- Ειλεός εκ χολολίθου



ΚΙΡΡΩΣΗ – ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ

ΚΙΡΡΩΣΗ



Παθολογοανατομικός όρος : Ηπατική νέκρωση και αναγέννηση που οδηγεί σε ίνωση και σχηματισμό όζων

Κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια

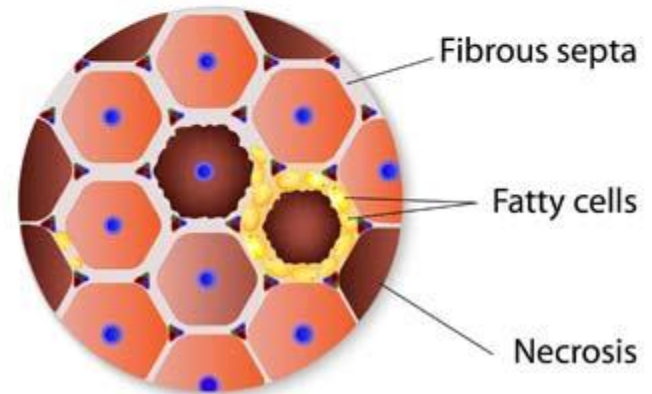
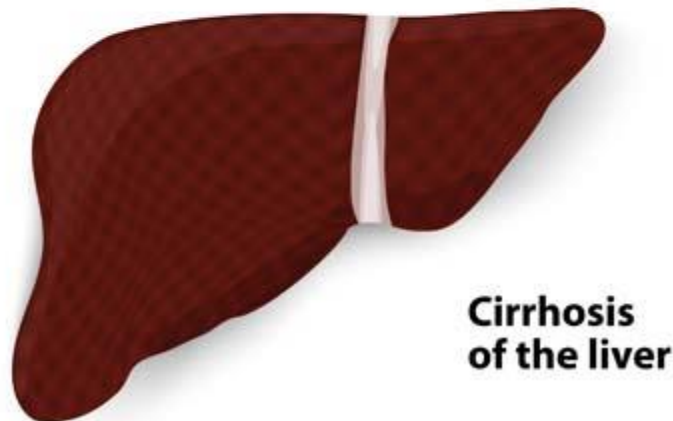
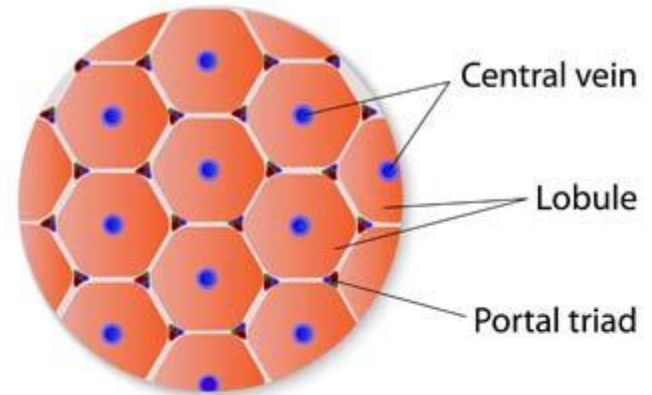
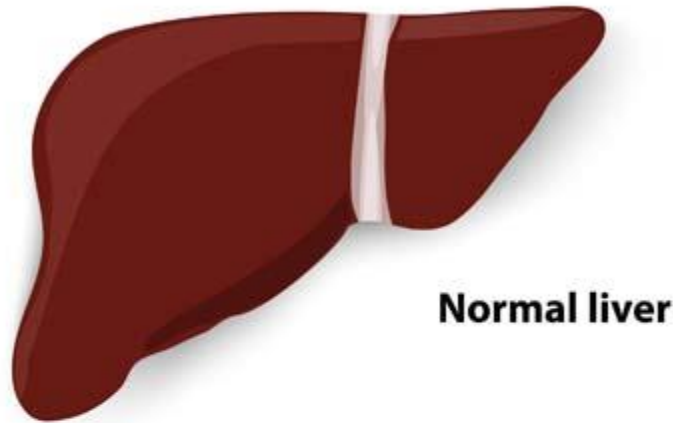
- Κίρρωση : Παθολογοανατομική διάγνωση. Ύψωση και αναγεννητικοί όζοι. Εμφανίζεται κλινικά με ηπατική ανεπάρκεια.
- Ηπατική ανεπάρκεια : Κλινικοεργαστηριακή διάγνωση. Κλινικά σημεία και εργαστηριακός έλεγχος συμβατός με ανεπάρκεια των φυσιολογικών λειτουργιών του ήπατος. Στη χρόνια μορφή της εμφανίζει ιστολογικά κίρρωση.

Κίρρωση = αλλαγές δομής ήπατος

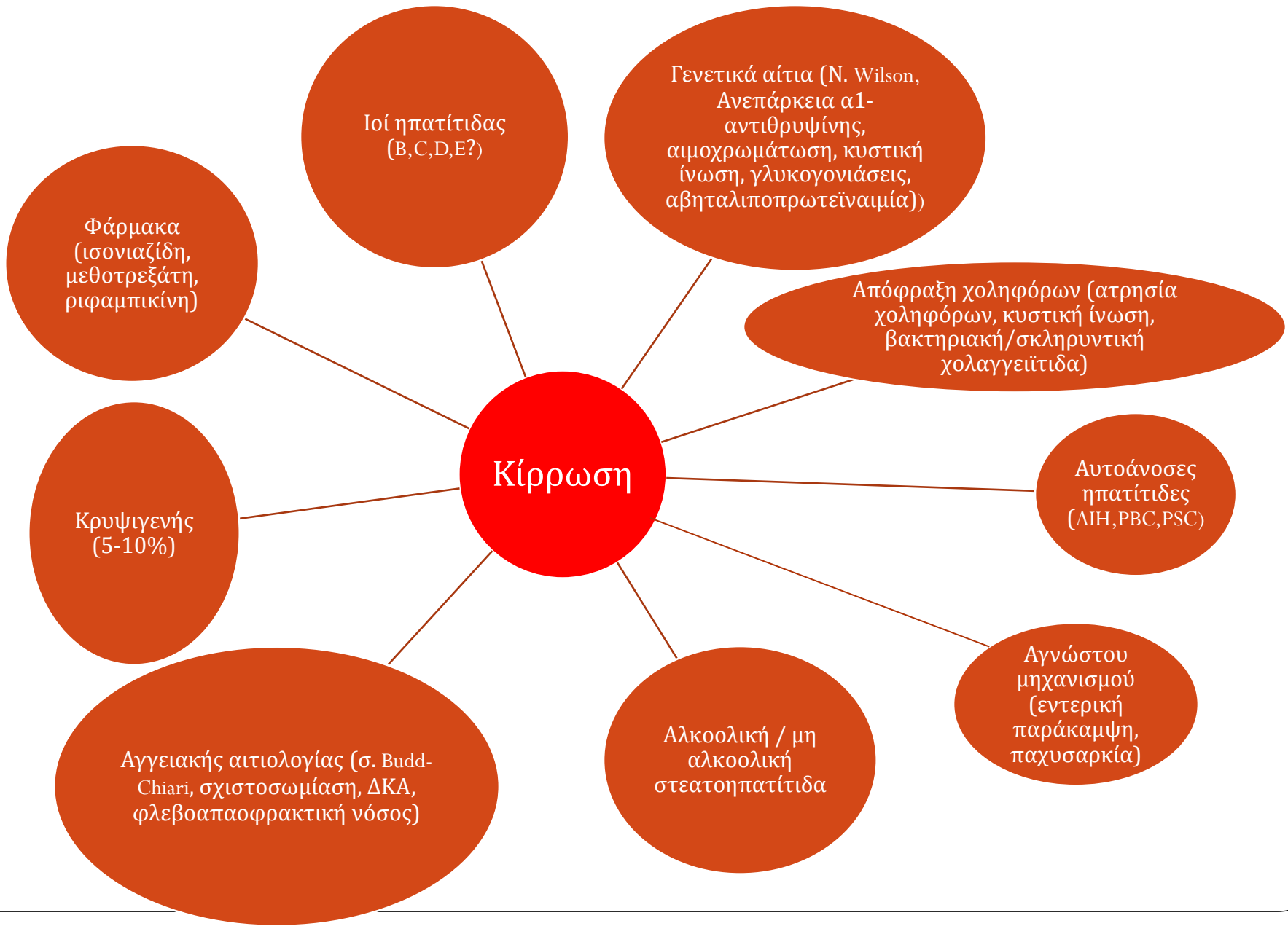
- Μείωση αριθμού ηπατοκυττάρων

- Αύξηση ενδοηπατικών αγγειακών πιέσεων

- Αλλαγή αιματικής ροής



Αίτια κίρρωσης



Σταδιοποίηση κίρρωσης

- Παθολογοανατομική
 - Μικροοζώδης
 - Μεγαλοοζώδης
 - Μεικτή

- Κλινικοεργαστηριακή
 - Child-Pugh score
 - MELD score

Child-Turcotte-Pugh score

Child-Turcotte-Pugh Classification for Severity of Cirrhosis

Clinical and Lab Criteria	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time Seconds prolonged <i>or</i> International normalized ratio	<4 <1.7	4-6 1.7-2.3	>6 >2.3

*Child-Turcotte-Pugh Class obtained by adding score for each parameter (total points)

Class A = 5 to 6 points

Class B = 7 to 9 points

Class C = 10 to 15 points

Επιβίωση αναλόγως CTP score

Points	Class	1-year survival	2-year survival
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

MELD score

Score	Components
MELD score*	$9.6 * \log_e (\text{creatinine mg/dL}) + 3.8 * \log_e (\text{bilirubin mg/dL}) + 11.2 * \log_e (\text{INR}) + 6.4$
MELD-sodium†	$\text{MELD} + 1.59 * (135 - \text{Na [mEq/L]})$

*Values of creatinine, bilirubin, and INR below 1 are rounded to 1. Serum creatinine values above 4 mg/dL are rounded to 4. Patients on hemodialysis are given a creatinine value of 4 mg/dL. MELD score ranges from 6 to 40 points.

†Values of serum sodium below 120 mEq/L are rounded to 120. Values over 135 mEq/L are rounded to 135.

MELD, model for end-stage liver disease; INR, international normalized ratio.

Επιβίωση αναλόγως MELD score

MELD scores

MELD	3 Months mortality
> 40	71.3
30-39	52.6
20-29	19.6
10—19	6
<9	1.9

Κλινική εικόνα ηπατικής ανεπάρκειας

- 2 στάδια, αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση
- Αντιρροπούμενη κίρρωση: Απουσία κλινικών επιπλοκών (ασκίτης, κιρσοραγία, εγκεφαλοπάθεια). Ικανοποιητική λειτουργία ήπατος (INR <1.5, Alb >3.5, Bil <1.5)
- Μη αντιρροπούμενη κίρρωση: Εμφάνιση επιπλοκών (πυλαία υπέρταση, ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια). Διαταραχή συνθετικής ικανότητας ήπατος.

ΚΙΡΡΩΣΗ



Ικτερικοί επιπεφυκότες

ικτερική χροιά δέρματος

Αστεροειδείς σπίλοι

Αλωπεκία στέρνου

Ηπατομεγαλία

Κεφαλή μέδουσας

Ομφαλοκήλη

Λευκονυχία-Πληκτροδακτυλία

Εφήβαιο γυναίκας

Οίδημα

Απώλεια μυϊκής μάζας

Γυναικομαστία

Σπληνομεγαλία

Ασκίτης

Ατροφία όρχεων

Ερύθημα παλαμών

Σημείο Dupuytren's

Πορφυρικό εξάνθημα

Πετέχειες

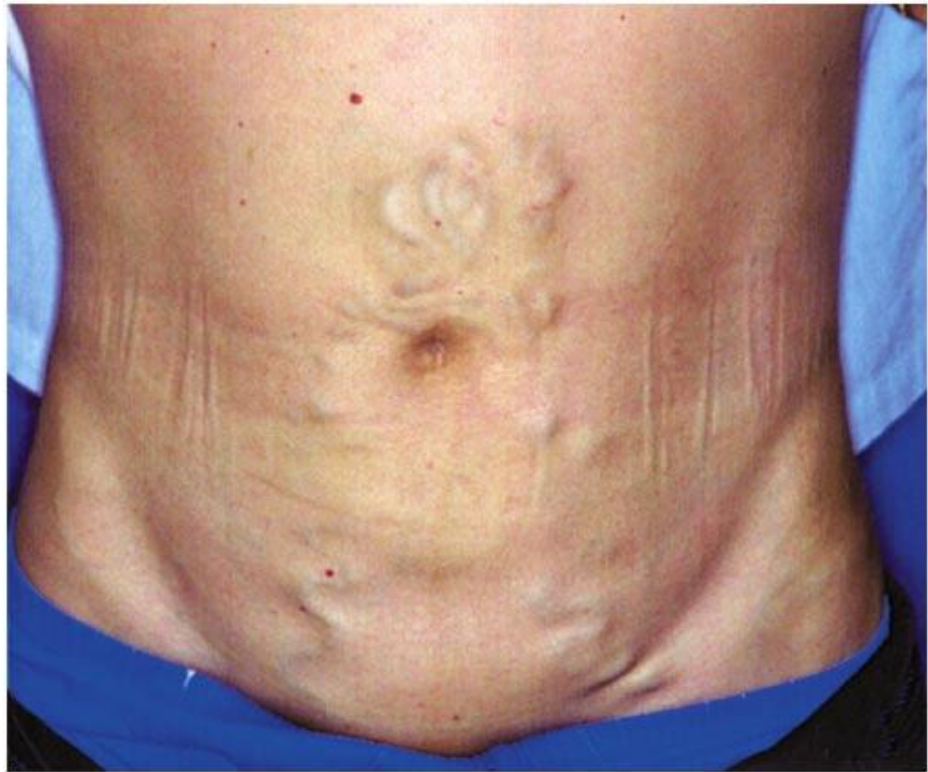
Αστεροειδείς σπίλοι



Ηπατικές παλάμες



Κεφαλή μέδουσας



Κιρσοί οισοφάγου

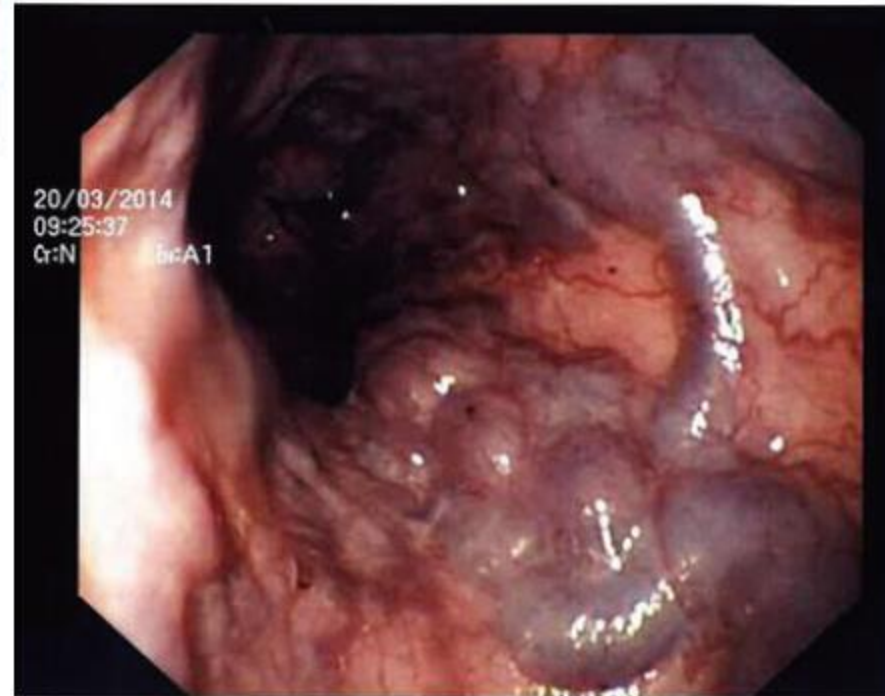
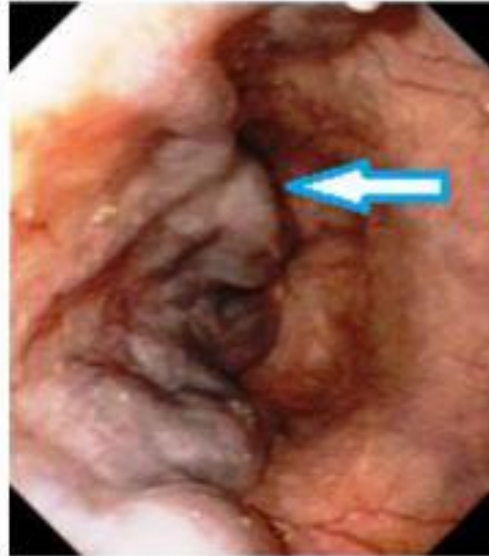
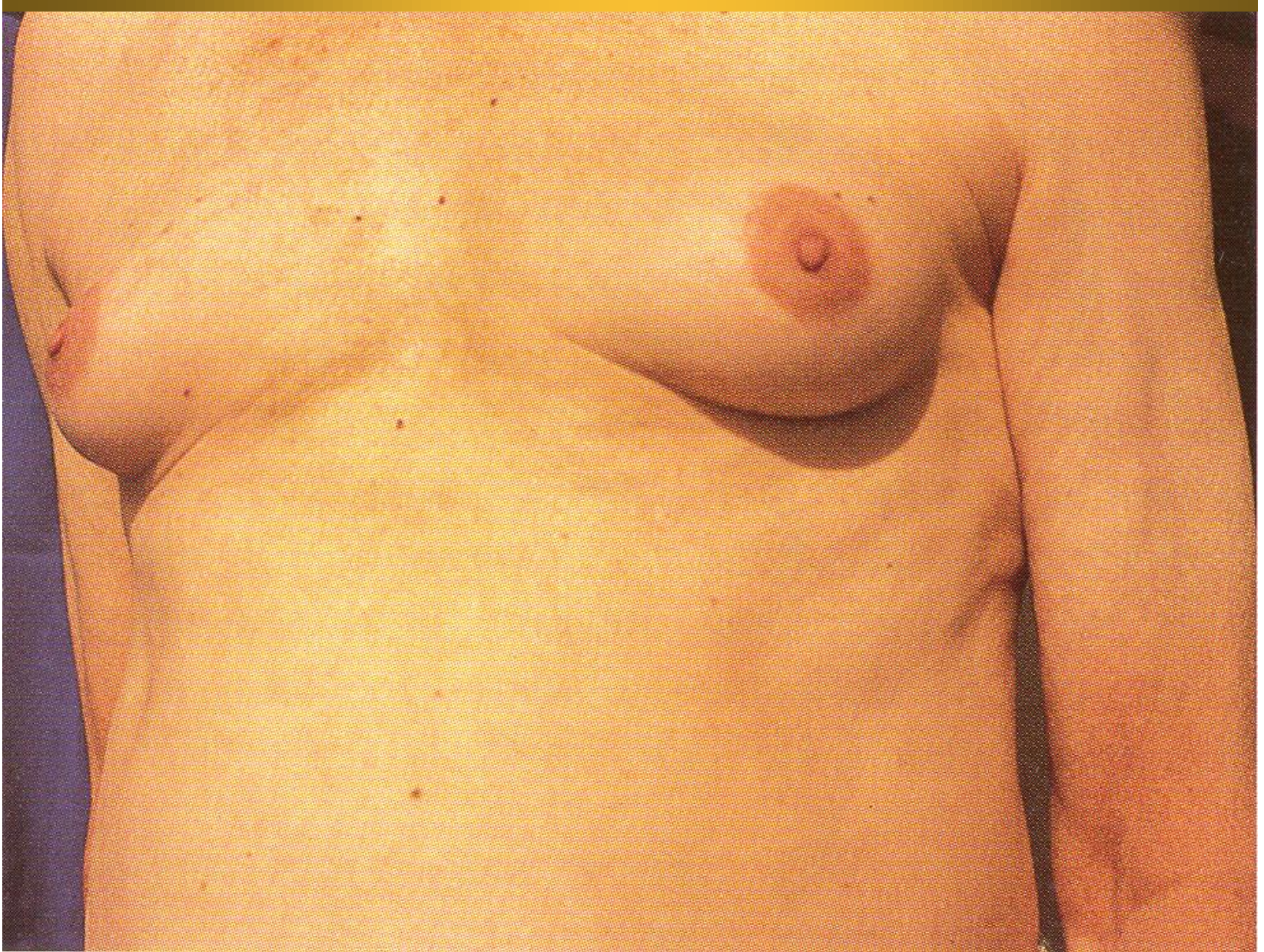


Figure 1 Large esophageal varices at EGD.

Γυναίκομαστία



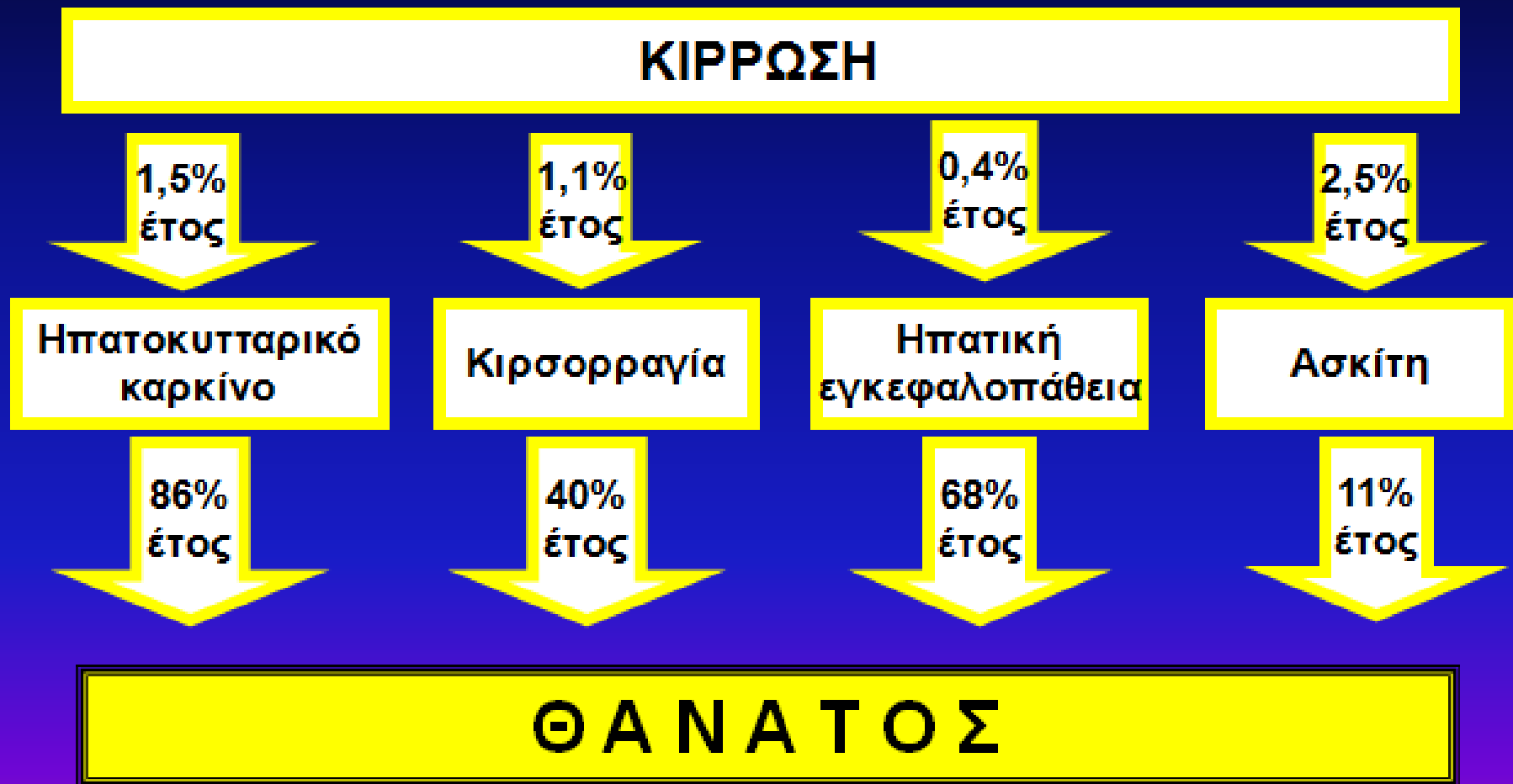
Εργαστηριακά ευρήματα ηπατικής ανεπάρκειας

- **Ηπατοκυτταρική καταστροφή:** ALT, AST
- **Διαταραχή απέκκρισης:** Χολερυθρίνη, Αλκαλική φωσφατάση, γ-GT
- **Διαταραχές συνθετικής ικανότητας:** Αλβουμίνη, Παράγοντες πήξης και αιμόστασης, χοληστερόλη
- **Διαταραχές μεταβολικών διεργασιών:** Αμμωνία, ουρία, οιστραδιόλη
- **Μεσεγχυματική διέγερση:** Αύξηση γ-σφαιρινών

Ακτινολογικά ευρήματα ηπατικής ανεπάρκειας

	Components	Aetiology of liver disease	Comments
Imaging modalities			
Ultrasonography	Liver nodularity/signs of portal hypertension	All	Low sensitivity in initial stages of cirrhosis
CT/MRI	Liver nodularity/signs of portal hypertension	All	Low sensitivity in initial stages of cirrhosis
Fibroscan	Measurement of liver stiffness	All	Exact cutoffs for specific fibrosis stages and causes not established
Acoustic radiation force impulse imaging	Measurement of liver stiffness	All	Validation is still underway
MR elastography	Measurement of liver stiffness	All	Not widely available; further validation needed
Indirect serum non-invasive fibrosis tests			
APRI	AST, platelets	HBV, HCV	
FIB4	Age, ALT, AST, platelets	HBV, HCV, NAFLD	
AST/ALT	ALT, AST	All	
Forns index	Age, γ GT, cholesterol, platelets	HBV, HCV	
Proprietary serum non-invasive fibrosis tests			
Fibrotest	γ GT, haptoglobin, bilirubin, A1 apolipoprotein, α 2-macroglobulin	HBV, HCV, NAFLD, ALD	Biopredictive, France
ELF	PIIINP, hyaluronate, TIMP-1	HBV, HCV, NAFLD	Siemens, UK
Hepascore	Age, sex, α 2-macroglobulin, hyaluronate, bilirubin, γ GT	HCV, NAFLD	Pathwest, Australia
Fibrospect II	Hyaluronate, TIMP-1, α 2-macroglobulin	HCV	Prometheus, USA
Fibrometer	Platelets, prothrombin time, macroglobulin, AST, hyaluronate, age, urea	HBV, HCV, NAFLD, ALD	BioLiveScale, France

ΦΥΣΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ ΚΙΡΡΩΣΗΣ



Πυλαία υπέρταση - Ορισμός

- Πίεση πυλαίας φλέβας > 12 mm Hg (ΚΦ 3-10mm Hg)

ή

- Διαφορά πυλαίας-ηπατικών φλεβών > 4 mmHg (ΚΦ 1-4mm Hg)

- Όταν πίεση πυλαίας $>$ από 20 mmHg \Rightarrow παράπλευρη κυκλοφορία και πυλαιοσυστηματική διαφυγή

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ Π.Υ. ΣΕ ΚΙΡΡΩΣΗ

