

Καλοήθεις εστιακές βλάβες ήπατος

Χαρά Κρανιδιώτη
Παθολόγος – Ηπατολόγος
Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
Ιπποκράτειο ΓΝΑ

Εισαγωγή

Καλοήθεις εστιακές βλάβες ήπατος → ετερογενής ομάδα «αλλοιώσεων» διαφορετικής κυτταρικής προέλευσης

- Συνήθως τυχαίο εύρημα (εστιακή βλάβη) σε απεικονιστικό έλεγχο
 - US
 - CT
 - **MRI → Υψηλή διαγνωστική αξία** (ανάδειξη, εντόπιση, χαρακτηρισμός, εξαιρεσιμότητα, ανταπόκριση σε παρεμβάσεις)

Στόχος: Να μη «χάσουμε» έναν κακοήθη όγκο ήπατος

- Ποια είναι η **πρακτική σημασία** της γνώσεως & διάγνωσης αυτών των «ηπατικών αλλοιώσεων»
 1. Χειρισμός (management) σπάνιων, αλλά σημαντικών **επιπλοκών**: αιμορραγία & κακοήθης εξαλλαγή
 2. **Διαφοροδιάγνωση κακοήθειας**

Βασική διερεύνηση εστιακής ηπατικής βλάβης

- Απεικονιστικό εύρημα (US) ➔ **Ιστορικό ασθενούς**
 - Γιατί έγινε η εξέταση (τυχαία?, συμπτώματα?, ηπατικό νόσημα?, κίρρωση?, άλλο νόσημα?, ιστορικό κακοήθειας?, παθολογικός εργαστηριακός έλεγχος?)
 - Κοινωνικό ιστορικό - Ταξίδι (αμοιβαδικό απόστημα)
 - Φάρμακα (οιστρογόνα, αντισυλληπτικά, ανδρογόνα)
 - Κλινική εξέταση
- **Επί αμφιβολίας MRI / βιοψία ήπατος**
- **Εξειδικευμένη ιατρική ομάδα (MDT)**

*Multi Disciplinary
Team Meeting*



Απεικόνιση ήπατος με σκιαγράφηση

Διπλή παροχή αίματος στο ήπαρ: 20% αρτηριακή / 80% πυλαία

Διαφορετικό «pattern» αιμάτωσης μεταξύ του όγκου και του φυσιολογικού παρεγχύματος

- Σκιαγράφιση:

- Αρτηριακή φάση: υπεραγγειούμενοι όγκοι σκιαγραφούνται, ενώ το παρέγχυμα όχι ακόμα (υπέρπυκνοι όγκοι σε υπόπυκνο ήπαρ)
- Πυλαία φάση: όταν το παρέγχυμα αρχίζει να ενισχύεται ο υπεραγγειούμενος όγκος εξαφανίζεται ≠ υπόπυκνοι όγκοι σε υπερπυκνο ήπαρ
- Φάση ισορροπίας: το σκιαγραφικό φεύγει από το παρέγχυμα. Οι όγκοι για να είναι ορατοί πρέπει είτε να χάνουν το σκιαγραφικό πιο γρήγορα ή πιο αργά από το φυσιολογικό παρέγχυμα. Γρήγορη απώλεια σκιαγραφικού (fast tumour wash out-χρειάζεται νεοπλαστικά αγγεία) ή παραμονή-κατακράτηση του σε πχ αιμαγγείωμα (blood pool), ινώδη ιστό [κάψα (HKK), ουλή (scar FNH)]

MRI - Εξελιγμένες τεχνικές

➤ Diffusion weighted images (DWI)

➤ **Ηπατοειδικές σκιαγραφικές ουσίες (Primovist) - δυναμική εξέταση:**

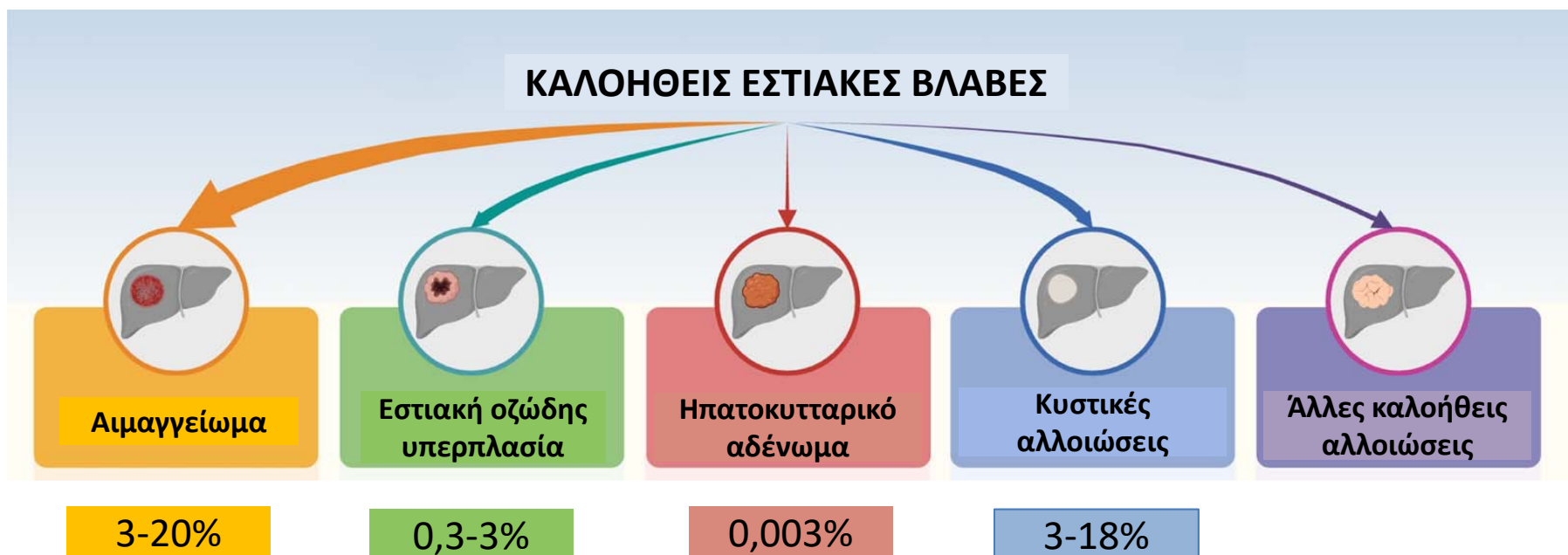
πρόσληψη από τα ηπατοκύτταρα & απέκκριση δια της χολής (50%)

- αρτηριακή (12-20 s), πυλαία- φλεβική (40-60 s), φάση ισορροπίας (120-150 s)
- ηπατοειδική φάση @ 20 min

Ενδείξεις:

- ⊙ Στοιχεία φυσιολογικού ηπατικού παρεγχύματος με διαταραγμένη αρχιτεκτονική (FNH) - ↑ διαγνωστική σιγουριά
- ⊙ αδένωμα προσλαμβάνει ≠ αιμαγγείωμα
- ⊙ απέκκριση μέσω χοληφόρου συστήματος (λειτουργική πληροφορία)
- ⊙ προεγχειρητική ανίχνευση ΗΚΚ: ↑ ευαισθησία για ΗΚΚ <1 cm

Επιπολασμός καλοήθων εστιακών βλαβών ήπατος



Αιμαγγείωμα ήπατος

Επιδημιολογία

- Ο **συχνότερος** καλοήθης όγκος ήπατος (0.4 – 20% στον γενικό πληθυσμό)
- Τυχαίο εύρημα σε απεικονιστικό έλεγχο
- Άνδρες / Γυναίκες: 1 / 1.2 - 6
- Σε όλες τις ηλικίες / Συνήθως: **Γυναίκες 30-50 ετών**
- Συχνά μικρά <4cm / μονήρη & **ασυμπτωματικά**

Παθολογοανατομία



Μακροσκοπικά:

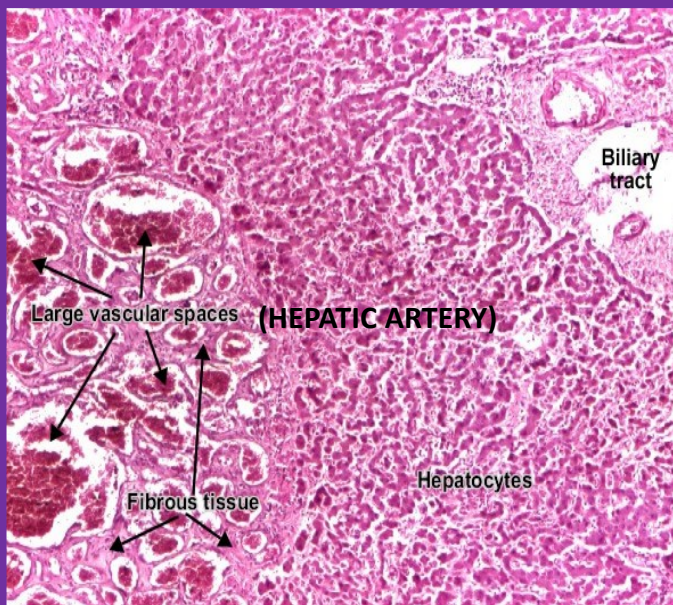
- περιγεγραμμένη αγγειοβριθής μάζα (κόκκινο/μπλε)
- <4cm-capillary, <10cm-μεσαία, >10cm-γιγαντιαία/cavernous.
- Κάποιου βαθμού ίνωση, αποτιτανώσεις ή θρομβώσεις μπορεί να παρατηρηθούν στα μεγαλύτερα

Μικροσκοπικά:

Σηραγγώδεις αγγειακοί χώροι, διαχωριζόμενοι από λεπτό ενδοθήλιο και ινώδη μεμβράνη ποικίλου πάχους

*μικρά αιμαγγειώματα μπορούν να γίνουν τελείως ινωτικά:

«σκληρωτικό αιμαγγείωμα» Δ/Δ με κακοήθη όγκο



Παθοφυσιολογία – φυσική ιστορία

- Μη επιθηλιακοί όγκοι
- Παθογένεια (?): πιθανά συγγενή ή /& ορμονικά αίτια
- Διάχυτη αιμαγγειώματωση – Redu-Osler-Weber νόσος
- Γιγαντιαία: πόνο

Σύνδρομο Kassabach-Merritt (σχετίζεται με κάθε μεγάλο αιμαγγείωμα, μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και εκ καταναλώσεως διαταραχή πήκτικότητας)

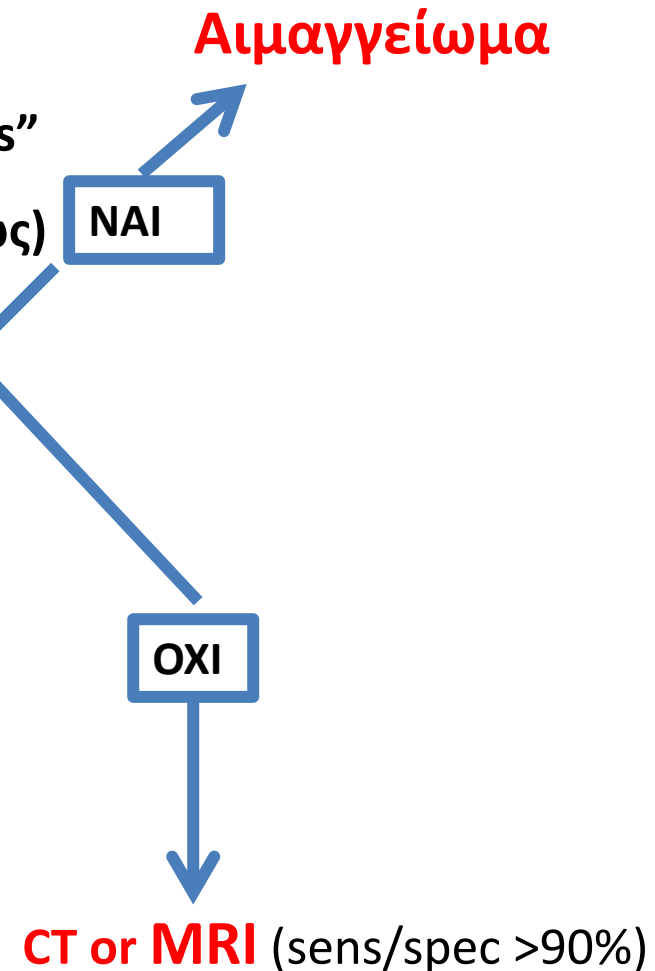
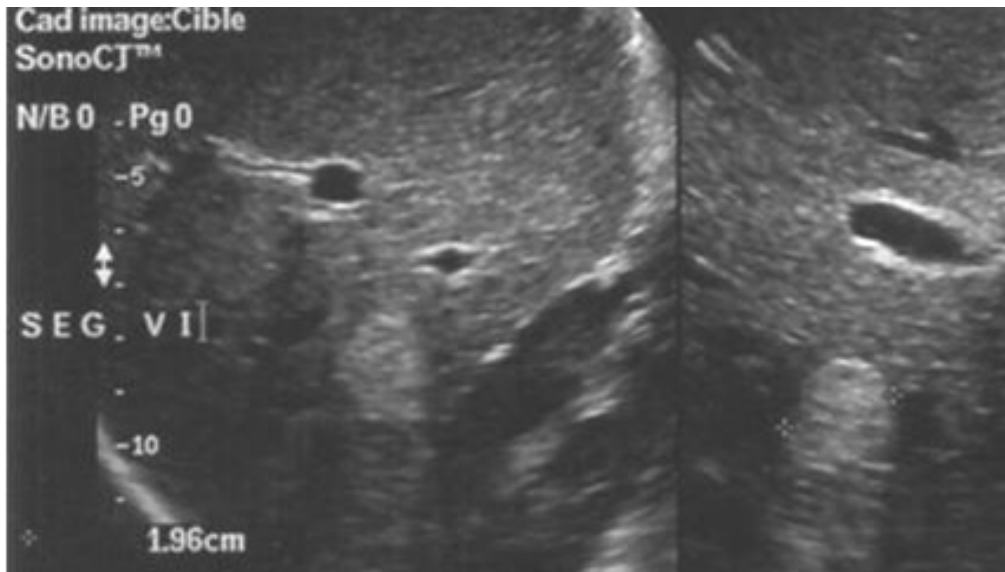
- Πιθανότητα ρήξης: <1% (>5εκ / πλάγια θέση)

Διάγνωση

US Διάγνωση

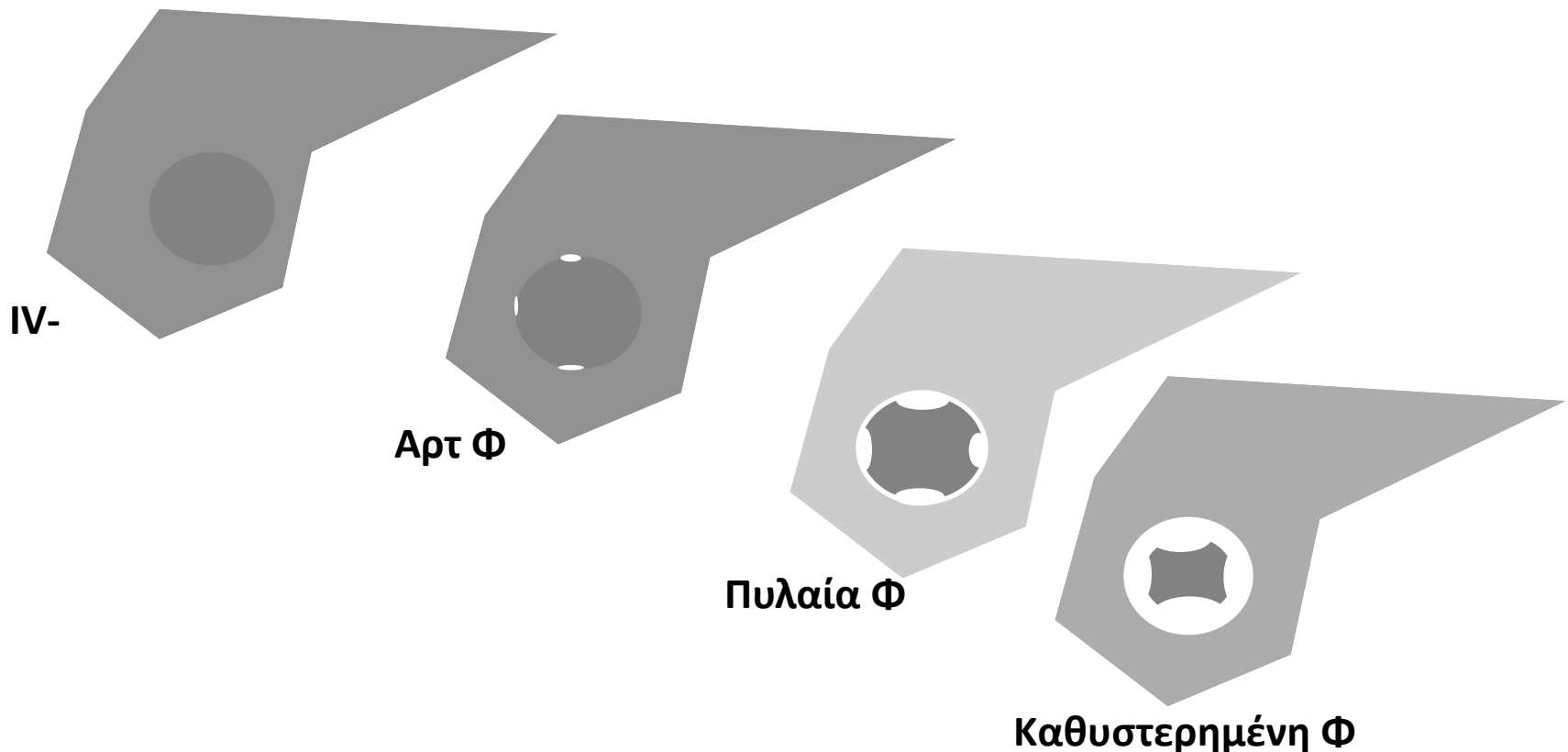
Στην πράξη:

- . US χαρακτηριστική απεικόνιση “hyperechoic mass” (περιγεγραμμένη, ομοιογενής, αυξημένης εντάσεως)
- . Όχι υποψία νεοπλασματικής νόσου
- . Φυσιολογικός εργαστηριακός έλεγχος

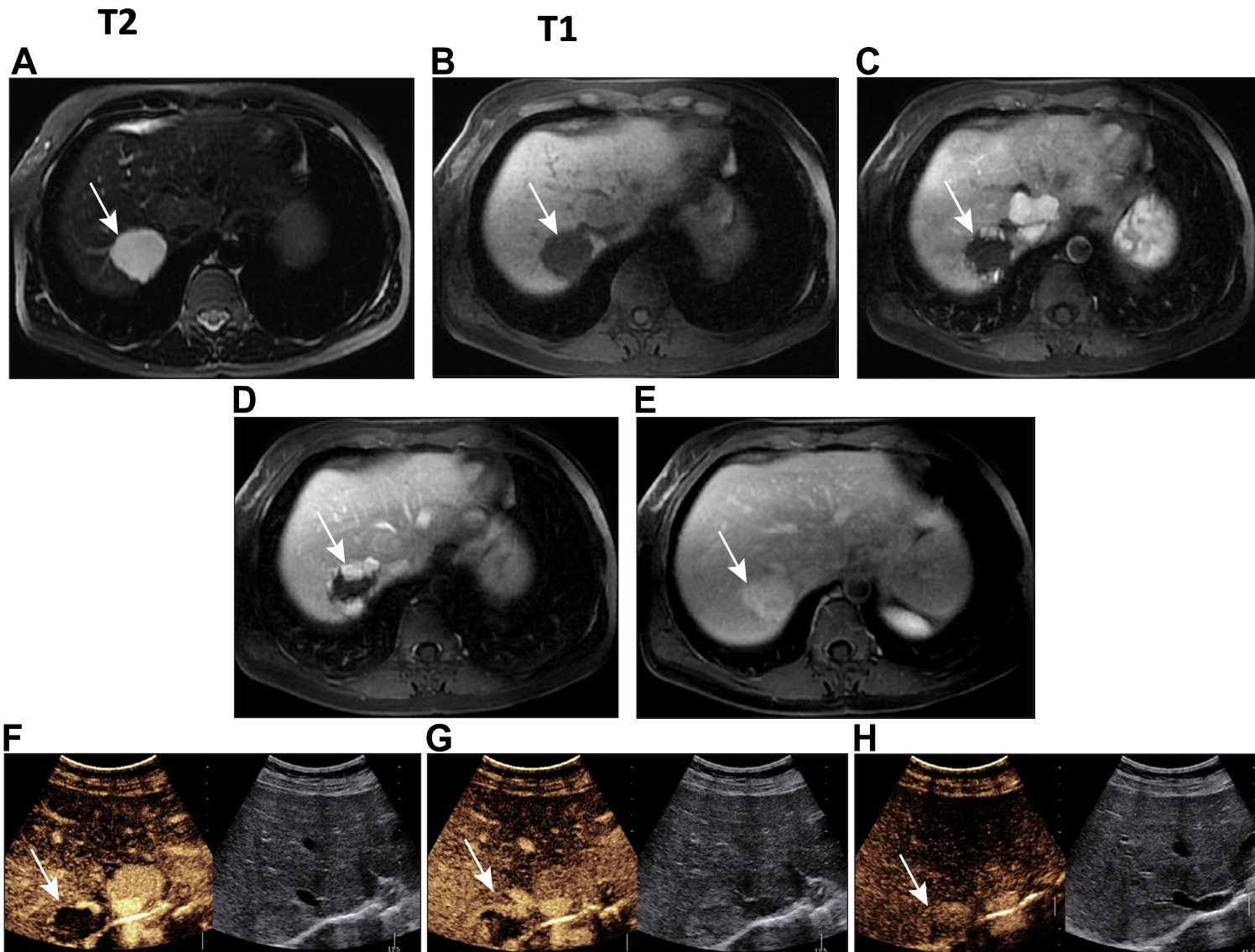


CT /MRI: το παθογνωμονικό σημείο του **αιμαγγειώματος:**

περιφερική, οζώδης σκιαγράφηση, μη συνεχής ενίσχυση και προοδευτικό ολοκληρωτικό γέμισμα σε καθυστερημένες λήψεις / ακολουθεί την ένταση σήματος του αίματος (μικρά τριχοειδή – ομοιογενή πρώιμη πρόσληψη(flash filling) / σκληρυντικά – χαμηλής έντασης σήματος)



MRI



CEUS

Fig. 1. A typical hemangioma adjacent to FNH on MRI and CEUS. (A and B) The lesion (haemangioma white arrow) is strongly hyperintense on T2 and hypointense on T1. (C–E) On contrast-enhanced images, the lesion shows peripheral and discontinuous enhancement followed by complete fill-in on delayed phase imaging. (F–H) The same enhancement is seen on CEUS. Note that the hemangioma is adjacent to a FNH that does not contain a central element.

Αιμαγγείωμα

Παρακολούθηση - Αντιμετώπιση

- Πλειονότητα ασθενών: **Συντηρητικά** (EL: II-2, GR: 1)
- **Τυπική μορφή <3εκ: μόνο US για διάγνωση** ((EL: II-2, GR: 1)
- Λόγω καλοήθους πορείας δε χρειάζεται παρακολούθηση σε τυπική μορφή (EL: II-2, GR: 1)
- Εγκυμοσύνη & OCPs: **ΟΧΙ** αντένδειξη (EL: III, GR: 2)
- **Χειρουργείο**: ένδειξη σε KMS (αλλά και **εμβολισμός**), αύξηση μεγέθους, συμπτωματολογία (EL: III, GR: 1)

Εστιακή οζώδης υπερπλασία (Focal Nodular Hyperplasia, FNH)

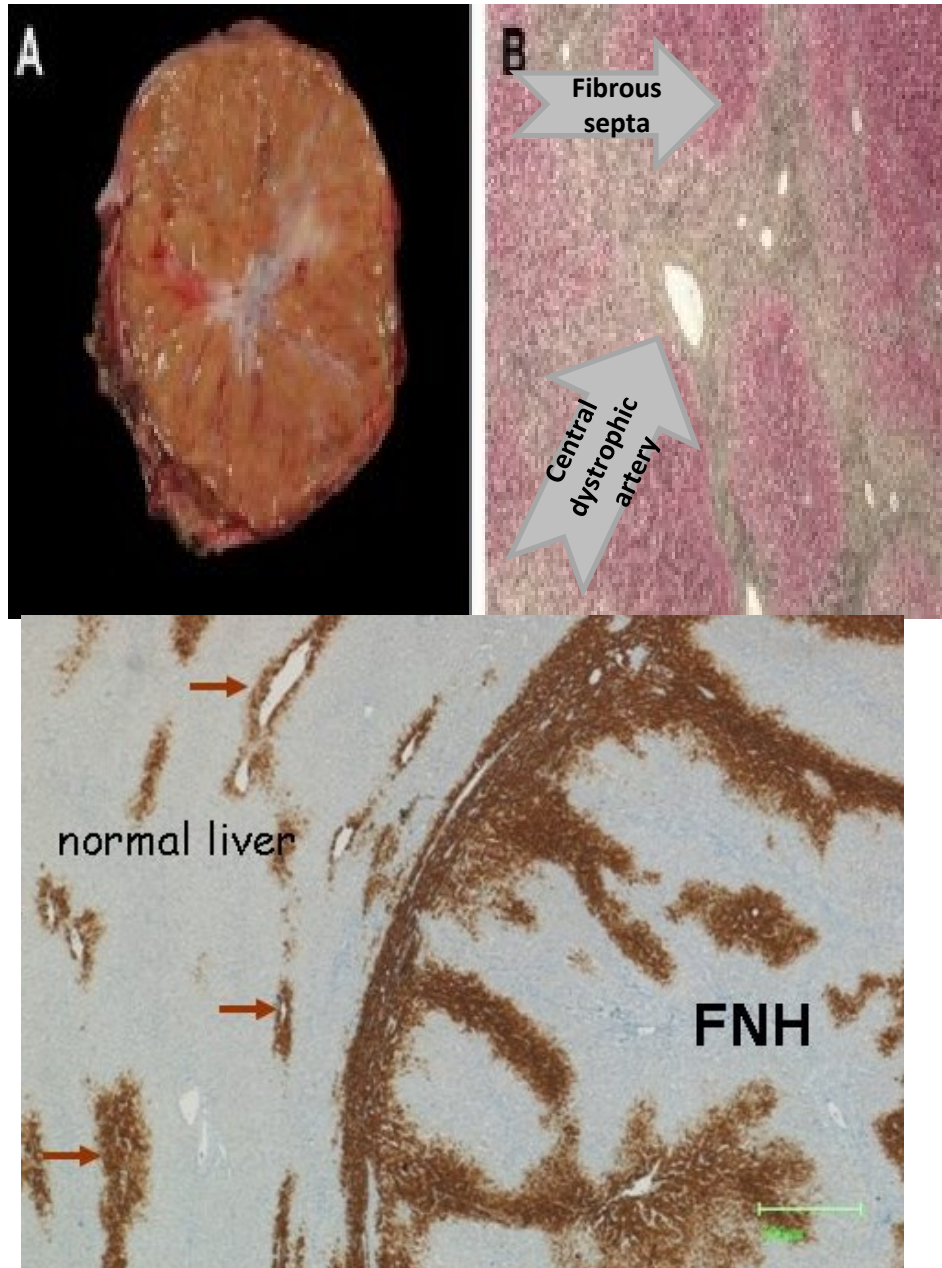
Επιδημιολογία (FNH)

- 2η σε συχνότητα καλοήθης όγκος (0.4 – 3% στο γενικό πληθυσμό)
- Συνήθως μονήρης (πολλαπλές 20 - 30%) & μικρή (<5εκ)
- Συνυπάρχει με αιμαγγείωμα (20%), σπάνια με αδένωμα
- Παρουσία και άλλων αγγειογενετικών βλαβών (Redu-Osler-Weber, αγενεσία πυλαίας κ.α.)
- Γυναίκες / Άνδρες: 6 / 1 (35 – 50 έτη)
- Εγκυμοσύνη & OCPs: δε συσχετίζονται

Παθοφυσιολογία – φυσική ιστορία (FNH)

- Υπερπλαστική αντίδραση - πολυκλωνικός πολ/σμός ηπατοκυττάρων, σε αγγειακή δυσπλασία (ή άλλη αρτηριακή βλάβη: συγγενής αιμορραγική τηλαγγειεκτασία ή ΧΜΘ σε παιδική ηλικία)
 - Απουσία σωματικών μεταλλάξεων
 - Απορρύθμιση γονιδίων σχετικών με αγγειακή αναδιαμόρφωση (ANGPT)
- Σταθερή σε μέγεθος, ασυμπτωματική, σπάνιες επιπλοκές
- Τυπική μορφή: κεντρική τροφική αρτηρία (60%) – ουλή (εξ. <3εκ)

Παθολογοανατομία (FNH)



- Περιγεγραμμένος όζος, χωρίς διακριτή κάψα
- Κεντρική ινώδης ουλή
- Δυστροφικά αγγεία μέσα στην ουλή
- Ακτινωτά ινώδη διαφραγμάτια
- Όζοι από φυσιολογικά ηπατοκύτταρα
- Ανοσοιστοχημεία: glutamine synthetase (GS+), “map-like pattern”

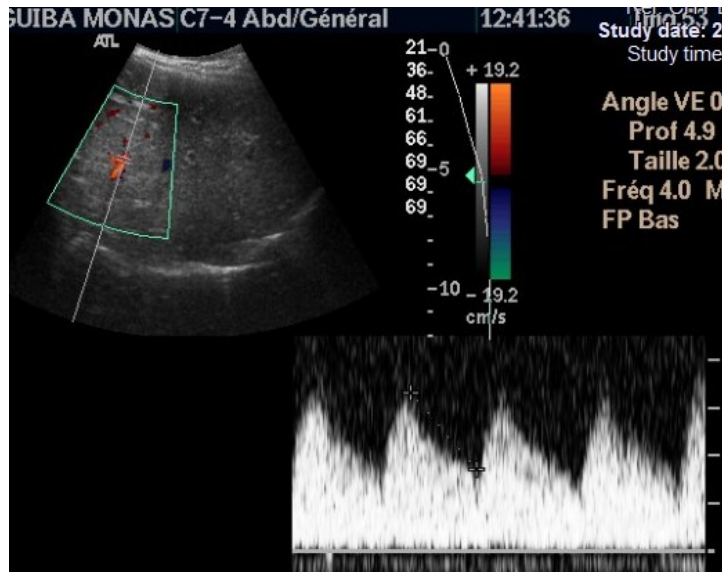
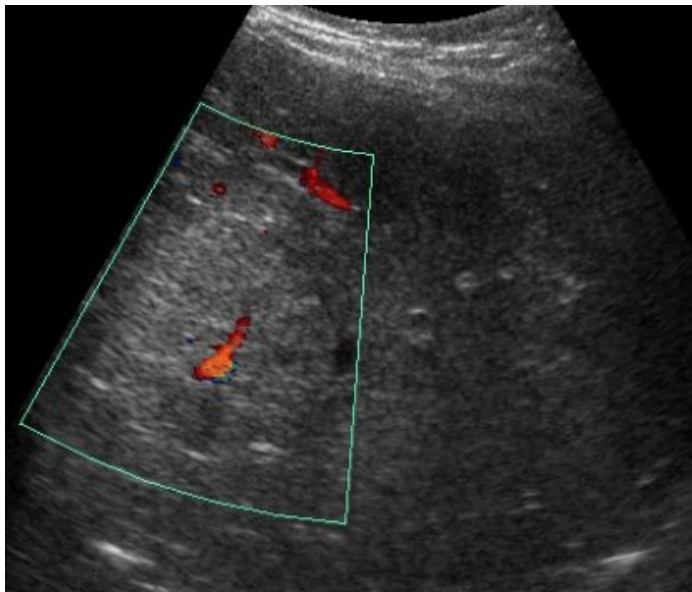
Μοριακή ανάλυση: Υπερέκφραση γονιδίων που σχετίζονται με TGF- β pathway ή με Wnt/ β catenin target genes (GLUL $\rightarrow$ GS)

Διάγνωση (FNH)

Διάγνωση:

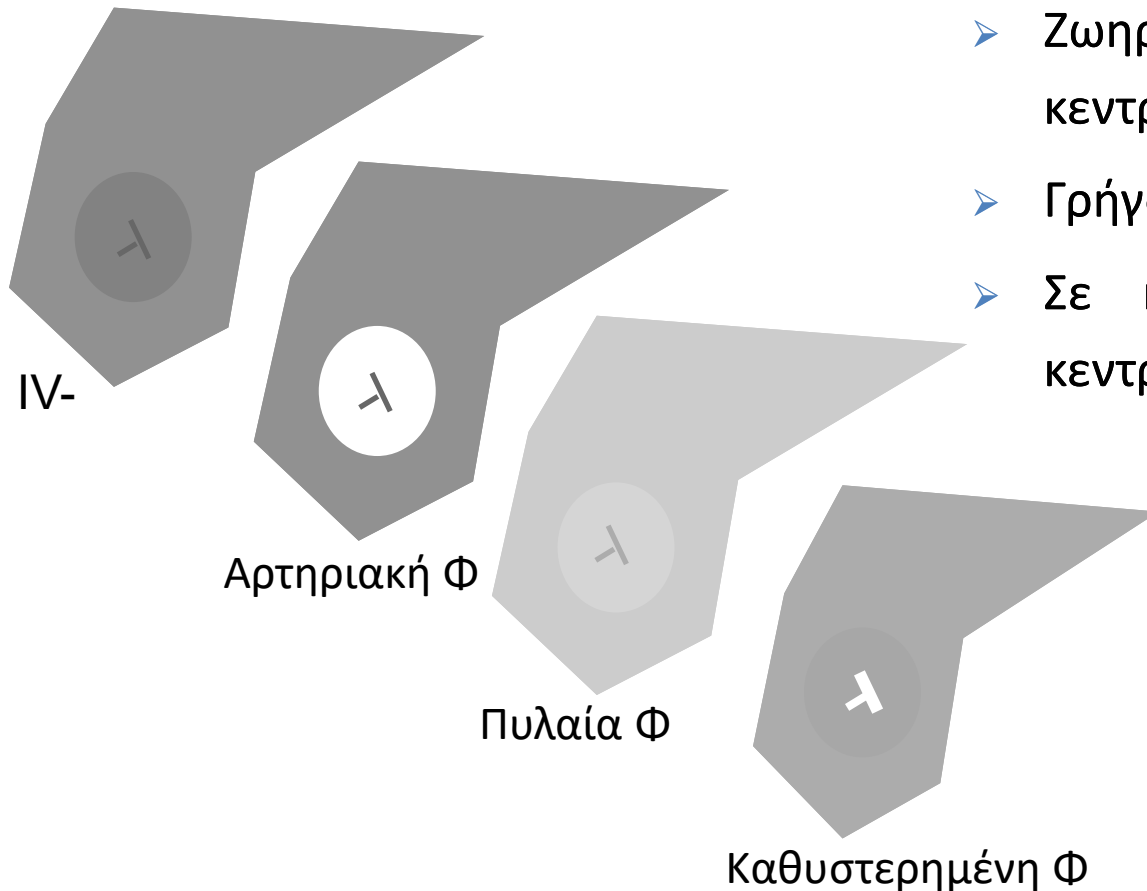
US: όζος με διαφόρων μορφών
ηχογένεια

Color Doppler imaging μπορεί να δείξει
αγγεία στο κέντρο



Διάγνωση (FNH)

Διάγνωση : CT

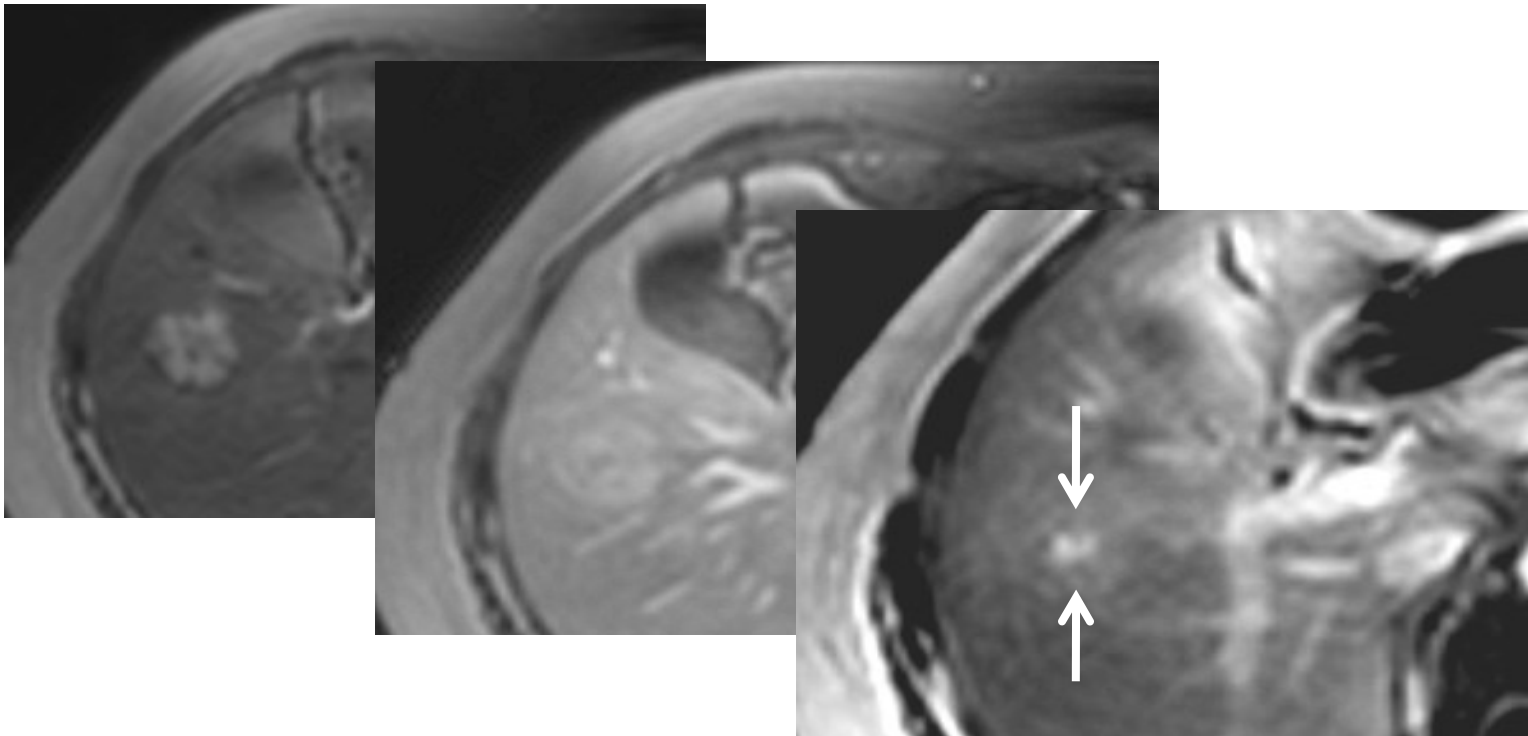


- Κεντρική ουλή
- Καλά περιγεγραμμένο
- Χωρίς κάψα
- Ζωηρή **ομοιογενής** ενίσχυση με κεντρική αγγειακή παροχή
- Γρήγορη ομοιογενοποίηση
- Σε καθυστερημένες φάσεις η κεντρική ουλή παραμένει

Διάγνωση (FNH)

Διάγνωση: MRI **τυπικά ευρήματα**

- . Ισόηχογηνής – υποηχογηνής στην T1-weighted απεικόνιση
- . Ελαφρώς υπερηχογηνής προς ισοηχογηνής στην T2-weighted απεικόνιση
- . Ζωηρή ομοιογηνής ενίσχυση
- . Καθυστερημένη ενίσχυση της κεντρικής ουλής



Παρακολούθηση – θεραπεία (FNH)

- Χειρουργική εκτομή **ΔΕΝ** ενδείκνυται (EL: II-3, GR: 2)
- **ΔΕ** χρειάζεται παρακολούθηση (EL: III, GR: 2)
- **ΔΕ** χρειάζεται διακοπή OCPs ή παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
- CEUS, CT, MRI: spe 100% (EL: II-2, GR: 1)
- FNH <3cm CEUS προσφέρει την μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια (EL: II-2, GR: 1)
- Σε αβέβαιη διάγνωση απαιτείται **βιοψία** της βλάβης

Ηπατοκυτταρικό Αδένωμα (Hepatocellular Adenoma, HCA)

Επιδημιολογία HCA

- Σπάνιος όγκος: 0.001-0.004%
(10 φορές λιγότερο συχνός από την FNH)
- Α/Γ: 1/10 (γυναίκες 35-40 ετών)
- Τυχαίο εύρημα: 50%
- Συνήθως μονήρες (70%)
- >10 HCA = Πολλαπλά HCA [Αδενωμάτωση (παλαιότερος όρος)]
- Συνήθως δεξιός λοβός (70%)

Παράγοντες κινδύνου (1)

Διαταραχή ισορροπίας ορμονών

- **Αντισυλληπτικά δισκία (OCPs)**
 1. Αύξηση κινδύνου με τη δοσολογία
 2. Αύξηση κινδύνου με τη χρονική διάρκεια χορήγησης (>11 έτη → 25 φορές ↑κινδύνου)
 3. Υποστροφή με τη διακοπή θεραπείας
- **Αναβολικά / ανδρογόνα σε αθλητές (↑συχνότητας σε άνδρες)**

Παράγοντες κινδύνου (2)

Διαταραχή ισορροπίας ορμονών

(Σπάνια)

- **Οικογενή HCA**
 - MODY 3
 - ↑ σιδήρου (β-θαλασσαιμία ή αιμοχρωμάτωση)
 - Γλυκογονιώσεις (↑κίνδυνος): παρακολούθηση με US
- Klinefelter syndrome, πολυκυστικές ωοθήκες (αναφορές)
- **Παχυσαρκία – μεταβολικό σύνδρομο**

Παθοφυσιολογία – φυσική ιστορία

- **Κλωνικός πολλαπλασιασμός από φυσιολογικά ηπατοκύτταρα**
- Μέγεθος: mm – 30cm (>10cm 30%)
- Συμπτωματικό: 40% (ήπιο άλγος, πυρετός (1/3))
- **Επιπλοκές:**
 - 1.αυτόματη ρήξη ή αιμορραγία (30%, >5cm ?, εξωφυτικά, εγκυμοσύνη, ορμόνες)
 - 2. κακοήθη εκτροπή (5%, άνδρες, >5cm, *β-catenin*)
- **Μοριακή ταξινόμηση** (μεταλλάξεις σε ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια
(διακριτά ιστολογικά, μοριακά, απεικονιστικά και κλινικά χαρακτηριστικά))

Μορφολογικά χαρακτηριστικά

Το παράδειγμα των ΗΚΑ

Γνώση των μοριακών μεταβολών



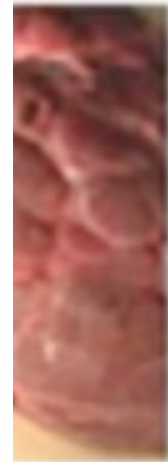
Καλύτερη ταξινόμηση



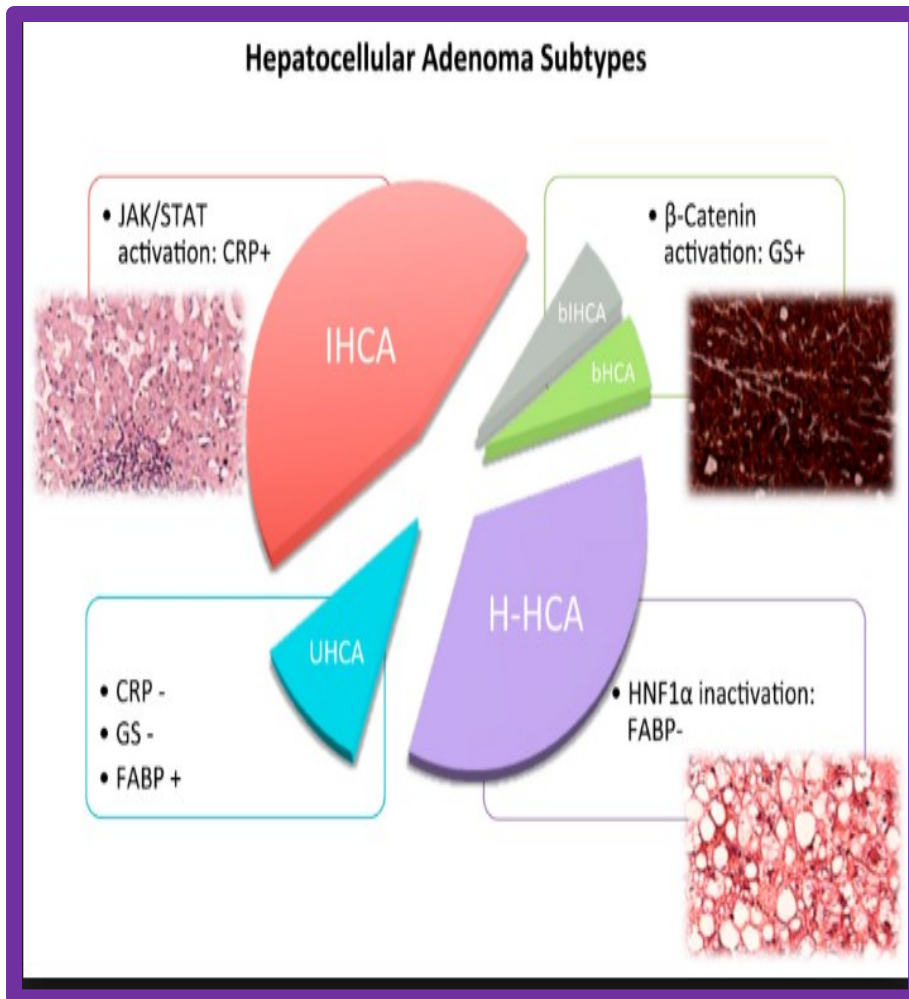
Εκτίμηση κινδύνου επιπλοκών/ΗΚΚ



Αποτελεσματική αντιμετώπιση



Μοριακή ταξινόμηση HCA



1. HNF-1 α ανενεργό-HCAs:
καταστολή του HNF-1 α
(*hepatocyte nuclear factor*)

2. I-HCAs: φλεγμονώδη

β catenin HCAs:

3. b^{ex3} HCA

4. $b^{ex7,8}$ HCA

5. Αταξινόμητα HCAs

6. *sh*HCAs

ΗΝF1α-ανενεργό ΗCΑ (30-40%)

Καταστολή ΗΝF1α

Μεταγραφικός παράγοντας που εμπλέκεται στη διαφοροποίηση των ηπατοκυττάρων & στον έλεγχο του μεταβολισμού της γλυκόζης, της χοληστερόλης & των λιπαρών οξέων

- ✓ Σωματική μετάλλαξη (συνήθως)
- ✓ Γαμετικές μεταλλάξεις (*πολλαπλά ΗCΑ, MODY3*)

Κλινικά: συνήθως γυναίκες, συσχέτιση με OCPs

όχι επιπλοκές (αιμορραγία/ σπάνια κακοήθεια)

HNF1α-ανενεργό -HCA: ιστολογία

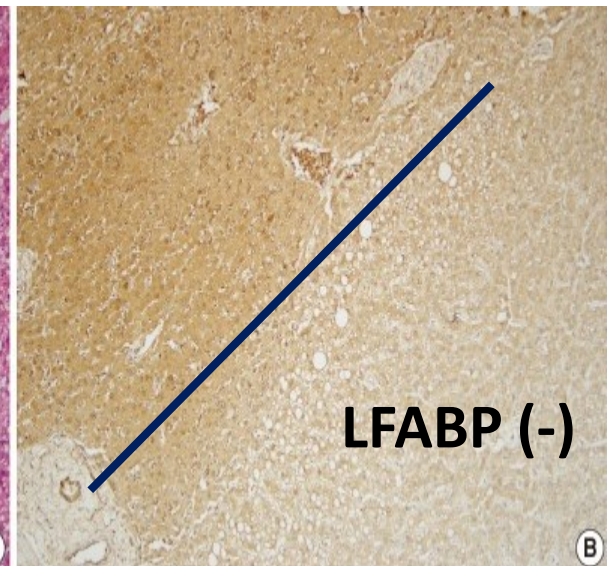
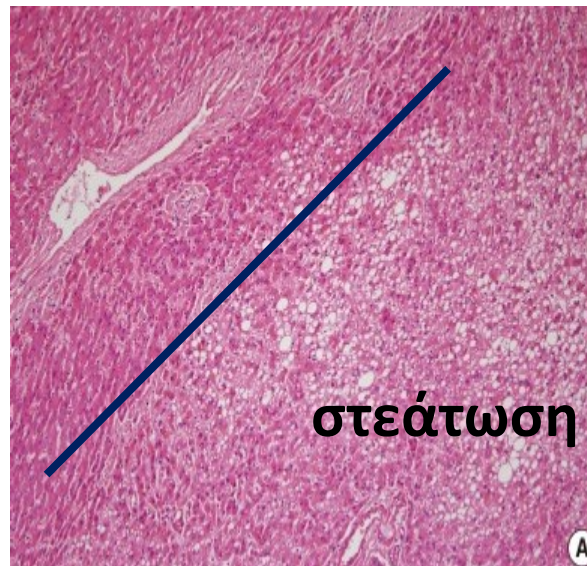
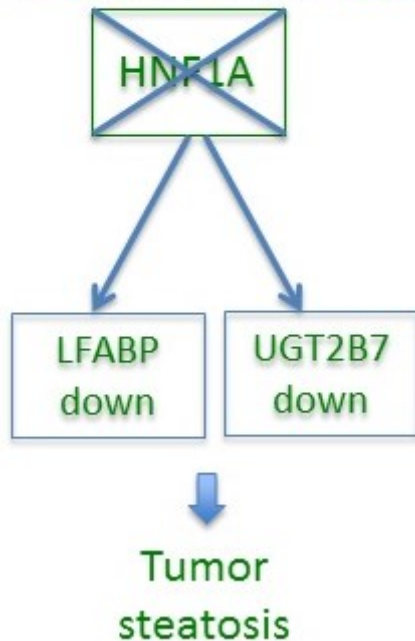
HNF1A
mutations
30-40 %
H-HCA

Στεάτωση

LFABP (liver fatty acid binding protein)(-)

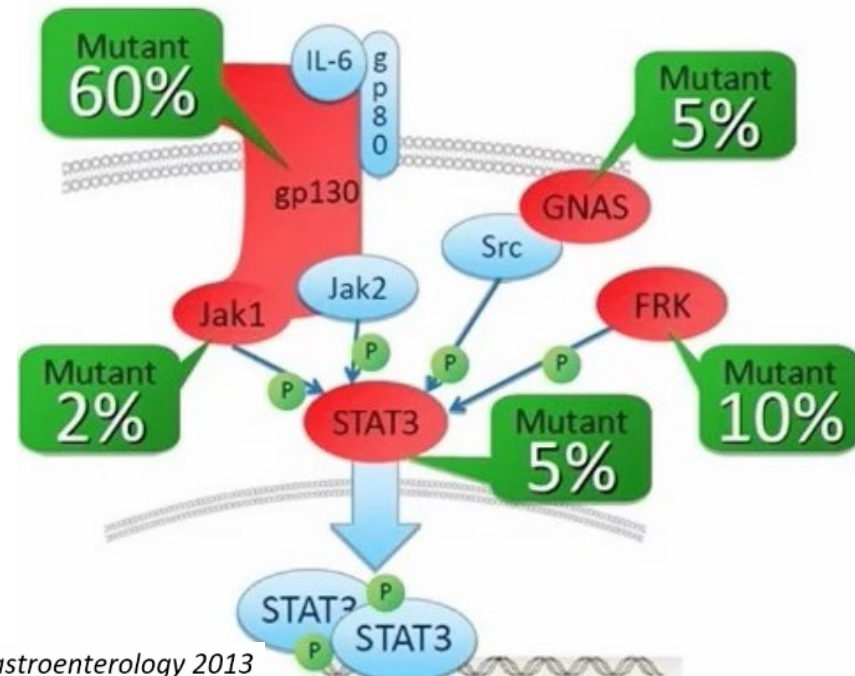
- Απουσία κυτταρικής ατυπίας
- Απουσία φλεγμονής

Mutations in all cases



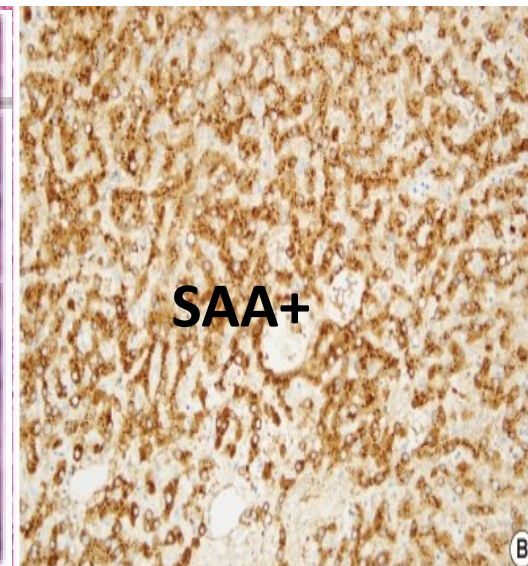
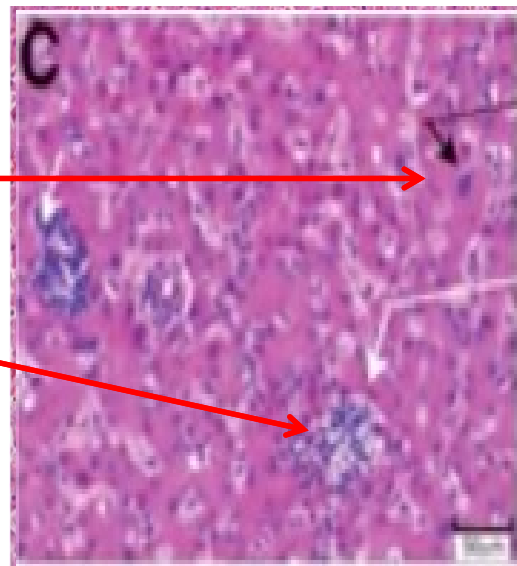
I-HCA (40-55%): φλεγμονώδη ή τηλεαγγειεκτασιακά HCA

- Μεταλλάξεις που οδηγούν σε ενεργοποίηση **JAK/STAT pathway**
- “*oncogene induced inflammation*”
- Συχνότερα σε παχυσαρκία, μεταβολικό σύνδρομο, κατάχρηση αλκοόλης, **χρήση αντισυλληπτικών**
- «φλεγμονώδες σύνδρομο»: **CRP (+)**, fibrinogen, πυρετός, αναιμία



Φλεγμονώδη - HCA: ιστολογία

- ομάδες μικρών αρτηριών
- κυτταρική ατυπία
(υπερχρωματικό πυρήνα)
- φλεγμονώδεις διηθήσεις
- διάταση κολποειδών
- LFABP (+)
- **CRP (+)** αυξημένη ευαισθησία vs χαμηλή ειδικότητα, **SAA(+)**



Φλεγμονώδη-HCA: επιπλοκές

- Αιμορραγία (+++)
- Κακοήθης εξαλλαγή (?)
- ***SOS! mixed tumor b^{ex3} IHCA***
mixed tumor $b^{ex7,8}$ IHCA

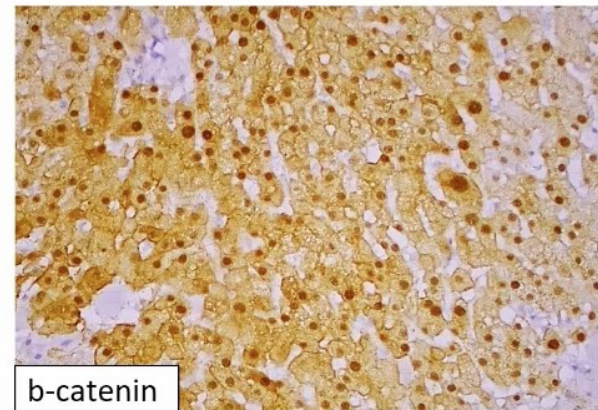
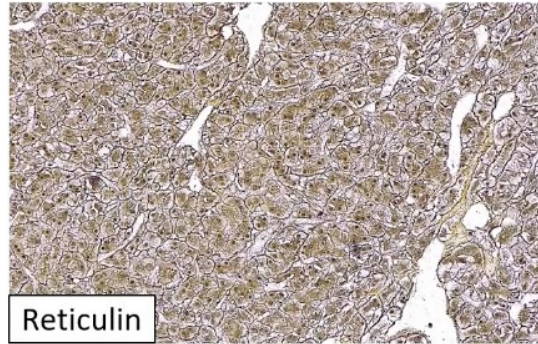
β-catenin activated HCA (10 - 20%)

- **β^{ex3}HCA (10-15%): CTNNB1 (exon 3)**
 - Συχνότερο σε άνδρες
 - Παράγοντας κινδύνου: **ανδρογόνα**, οιστρογόνα +/-
 - **Συχνότερη εξέλιξη σε κακοήθεια**
- **β^{ex7,8}HCA (5-10%): CTNNB1 (exon 7/8)**
 - ΔΕ συσχετίζονται με κακοήθη εξαλλαγή
 - Οιστρογόνα +/-

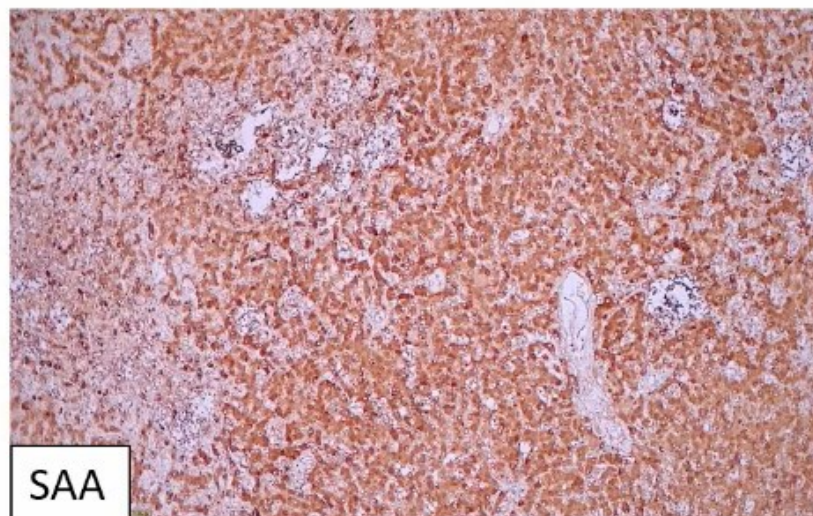
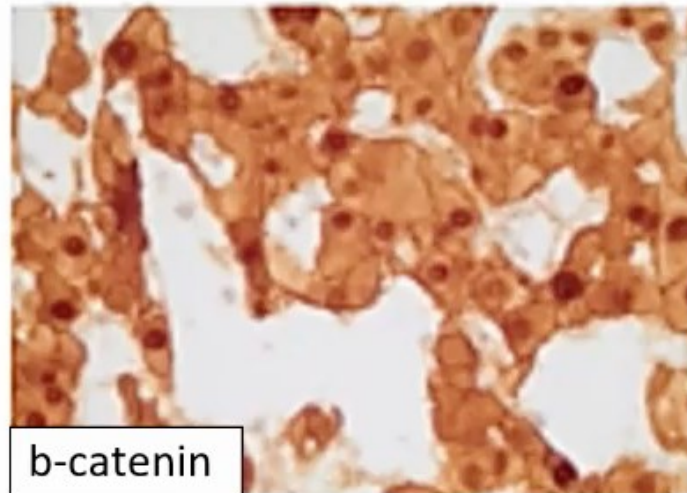
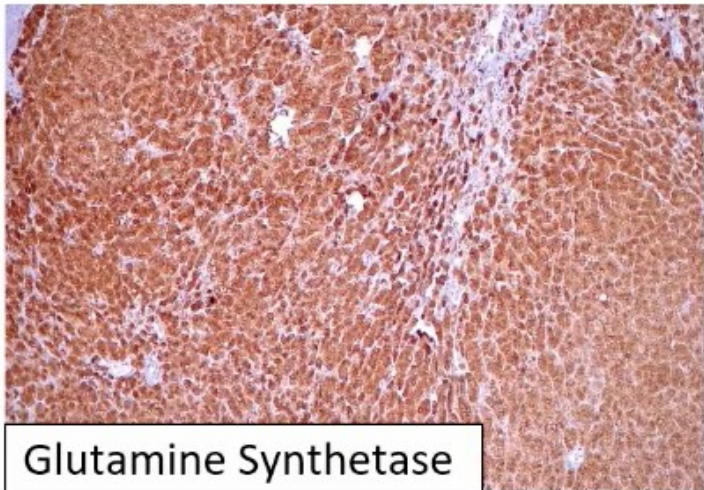
50% συνυπάρχουν μεταλλάξεις JAK/STAT - ΔΕΝ υπάρχουν μεταλλάξεις HFN1α

β-HCA: ιστολογία

- Κυτταρική ατυπία
- Παρουσία ψευδοαδενίων
- **Glutamine synthetase**
GS (+++) (πρωτεΐνη στόχος)



Φλεγμονώδες ΗΚΑ με μετάλλαξη b-catenin



Διάγνωση HCA

Βασικός στόχος → δ/δ *εστιακή οζώδης υπερπλασία

*πρώιμο ΗΚΚ σε μη κίρρωτικό

Εργαλεία

- ✓ Απεικόνιση: CEUS, CT 4 φάσεων, MRI με ηπατοειδικό σκιαγραφικό – διάγνωση υποτύπων
 - ❑ H-HCA λίπος, I-HCA αγγειακές δομές, b-HCA & αταξινόμητα χωρίς συγκεκριμένα χαρακτηριστικά
- ✓ Ιστολογία, ανοσοιστοχημεία, προσδιορισμός γονοτύπου
- ✓ Ρόλος της βιοψίας??

Συμπεριφορά στη σκιαγράφιση



1 Απλή



2 Αρτηριακή



3 Πυλαία

1 Υπόπυκνο

2 Ταχεία πρόσληψη

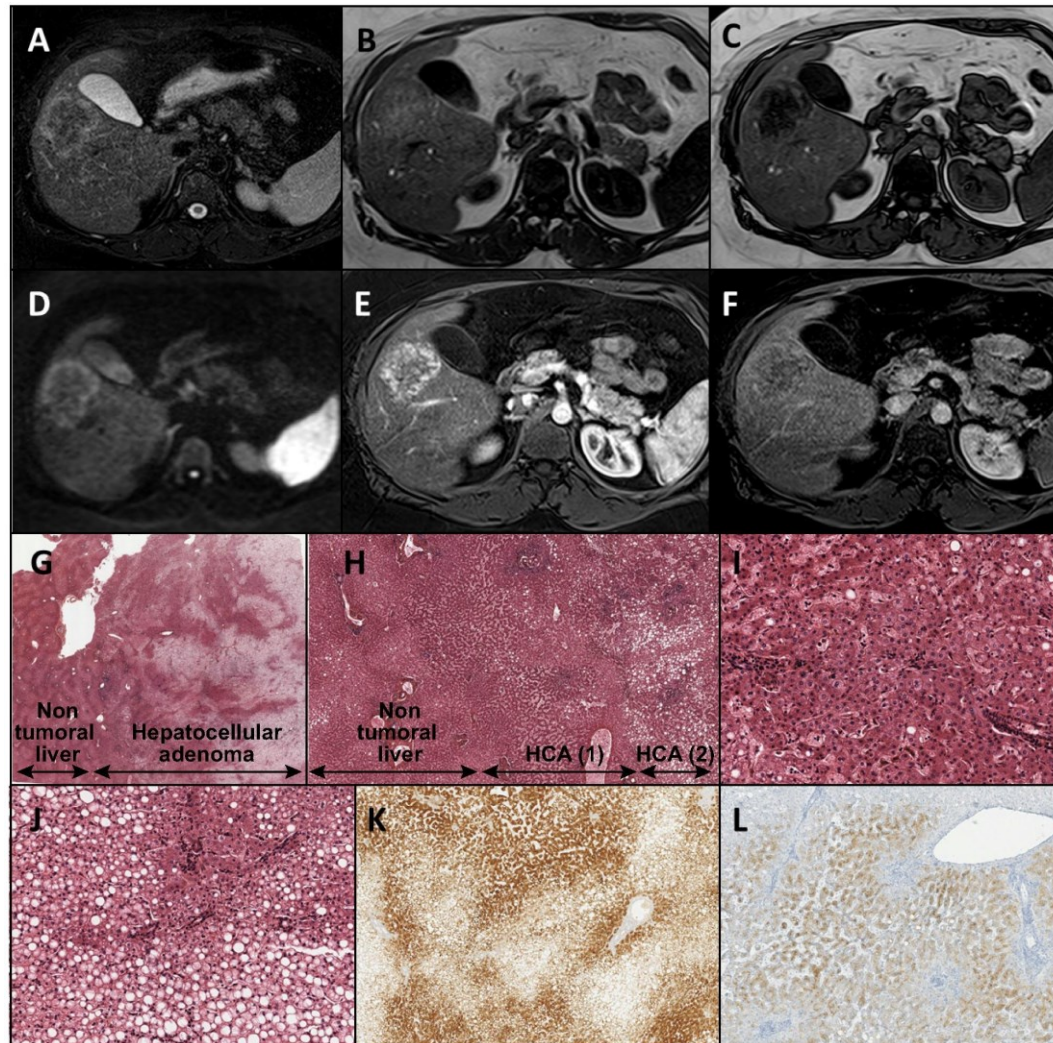
3 Υπέρπυκνο

4 Ισόπυκνο



4 Καθυστερημένη

Ιστολογία & απεικόνιση



Ηπατικό αδένωμα & εγκυμοσύνη

Προ εγκυμοσύνης:

HCA<5cm : Διακοπή OCPs, συνήθως υποστροφή, παρακολούθηση)

HCA>5cm : Αναβολή εγκυμοσύνης

Χειρουργική εκτομή

Εναλλακτικά TAE - RFA

Κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης:

HCA<5cm : Διατήρηση κύησης

Παρακολούθηση με u/s ανά μήνα

HCA>5cm : Διατήρηση κύησης

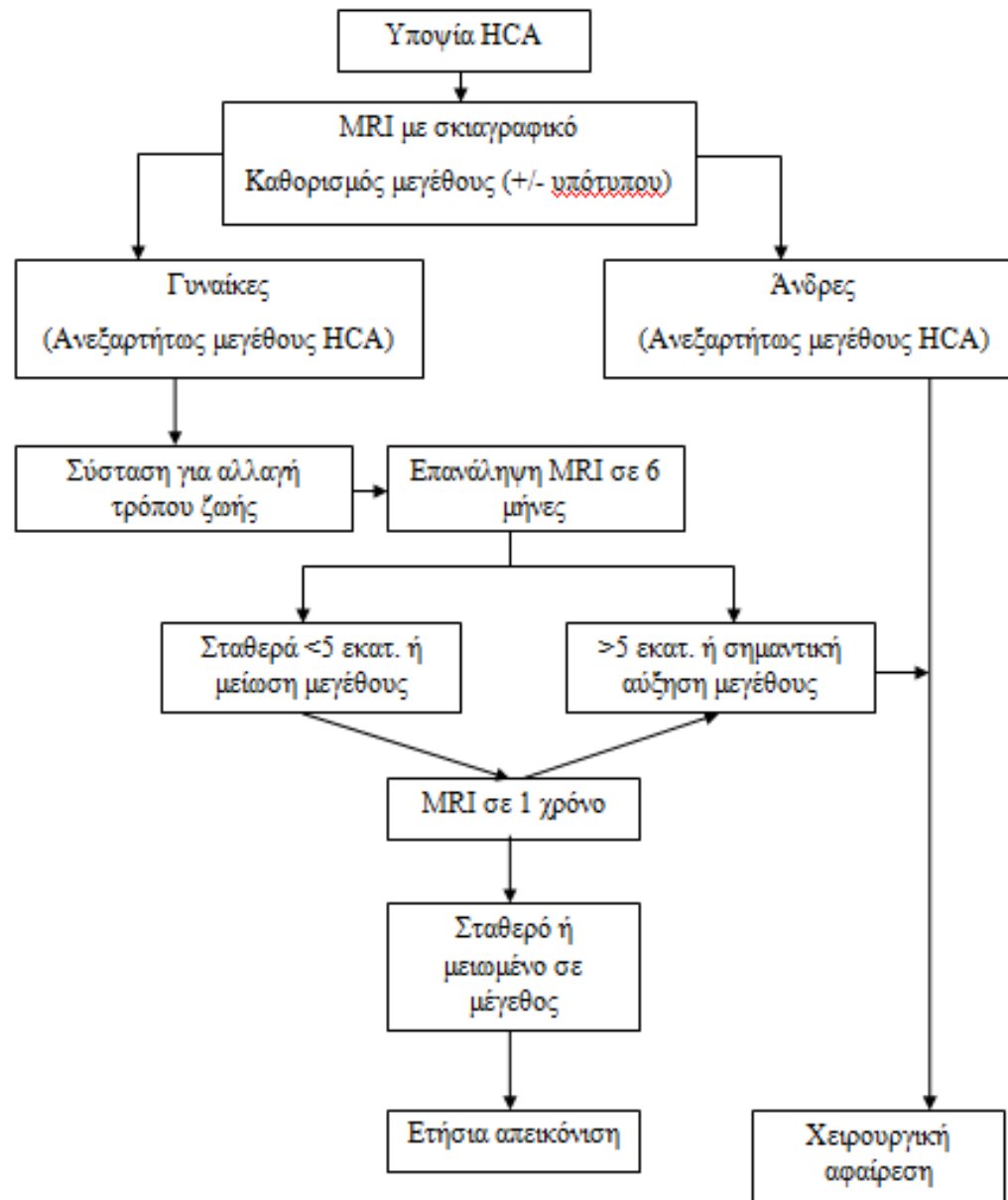
Χειρουργική εκτομή στο 2^ο τρίμηνο

Εναλλακτικά TAE - RFA

Παρακολούθηση / Θεραπεία

- **MRI**: απεικονιστική μέθοδος εκλογής, ταξινόμηση 80% αδενωμάτων, 90% ειδικότητα για H-HCA & I-HCA, όχι β-HCA & U-HCA (EL:II-2, GR:1)
- Lifestyle συστάσεις σε όλους (απώλεια ΣΒ, αντισυλληπτικά) (EL:II-2, GR:1)
- **Χειρουργική εκτομή**: σε όλους τους άνδρες ανεξαρτήτως μεγέθους, και σε β-catenin μετάλλαξη (EL:II-3, GR:2)
- **Γυναίκες**: 6 μήνες επανέλεγχος
 - >5εκ ή αύξηση: εκτομή (EL:II-3, GR:2)
 - <5εκ: επανέλεγχος σε ετήσιως (EL:III, GR:2)
- **Αιμορραγία με αιμοδυναμική αστάθεια**: εμβολισμός (EL:III, GR:2)

EASL CPGs 2016: Management of benign liver tumors



Ηπατικές κύστεις

- Απλές ηπατικές κύστεις
- Επιπλεγμένες ηπατικές κύστεις (κίνδυνος αιμορραγίας/φλεγμονής/πιεστικά φαινόμενα)
- Βλεννώδεις κυστικές βλάβες
- Πολυκυστική νόσος ήπατος (> 10 απλές κύστεις ηπατικού παρεγχύματος)
- Νόσος/σύνδρομο Caroli

EASL guidelines on the management of cystic liver diseases, Journal of Hepatology 2022

Απλές ηπατικές κύστεις

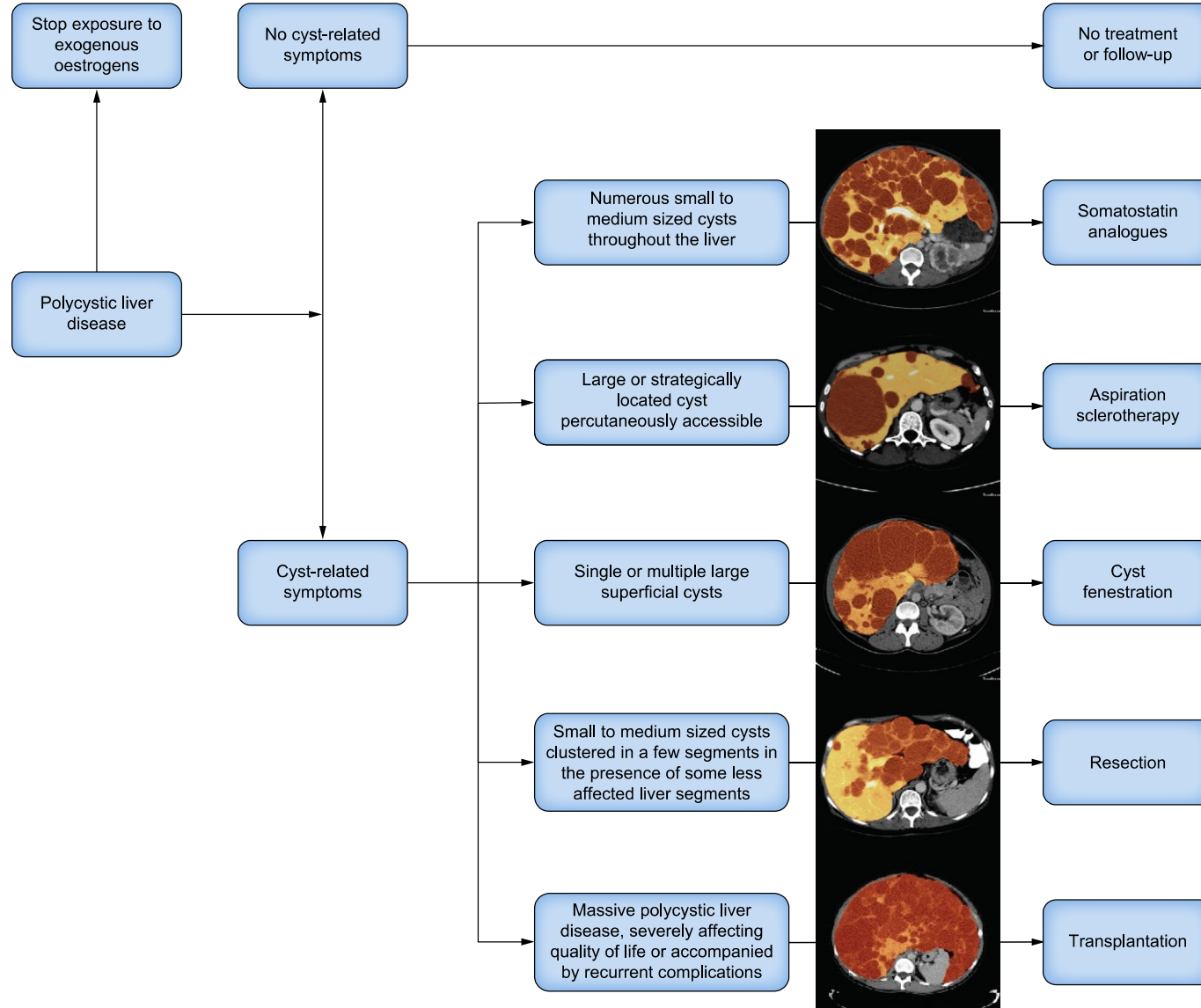
- Τυχαίο εύρημα στην απεικόνιση
- **1^η επιλογή το U/S για διάγνωση → «υποηχογενής» βλάβη**
- **Δεν απαιτείται η επιτήρηση τους με U/S σε ασυμπτωματικούς ασθενείς**
- Σε συμπτωματικούς → διαδερμική ή χειρουργική παρέμβαση



**Διαδερμική αναρρόφηση κύστης με
έγχυση σκληρυντικού μέσου (αλκοόλης)**



Πολυκυστική νόσος ήπατος



Σύνοψη

- Το **αιμαγγείωμα** είναι ο συχνότερος καλοήθης ηπατικός όγκος
 - Δε χρειάζεται παρακολούθηση ή θεραπεία / Εκτός από τα γιγαντιαία συμπτωματικά αιμαγγειώματα ή σε παρουσία KMS.
- Η **FNH** είναι ο δεύτερος σε συχνότητα καλοήθης όγκος
 - Δε χρειάζεται παρακολούθηση ή θεραπεία, ή διακοπή των OCPs.
 - Σημαντική η δ/δ από το αδένωμα (MRI)
- Το **ηπατοκυτταρικό αδένωμα** είναι σπάνιος καλοήθης ηπατικός όγκος, που συσχετίζεται με τα οιστρογόνα/ανδρογόνα
 - Δυνητικές επιπλοκές: αιμορραγία και κακοήθης εξαλλαγή
 - Διακρίνονται 6 πλέον μοριακοί υπότυποι με διακριτά κλινικά, απεικονιστικά, μοριακά και ιστολογικά χαρακτηριστικά.
- **Επιπλεγμένες ηπατικές κύστεις:** φλεγμονή, αιμορραγία, πιεστικά φαινόμενα

Βιβλιογραφία

- European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. J Hepatol. 2016;65(2):386-98.
- Marrero JA, Ahn J, Rajender Reddy K, Americal College of G. ACG clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. Am J Gastroenterol. 2014;109(9):1328-47; quiz 48.
- Colombo M, Sangiovanni A, and Lencionni R. Benign Liver Tumors. In: Sanyal AJ, Boyer T, Terrault N, Lindor KD. (eds) Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. p. 720-735
- International Working P. Terminology of nodular hepatocellular lesions. Hepatology. 1995;22(3):983-93.
- Kaltenbach TE, Engler P, Kratzer W, Oeztuerk S, Seufferlein T, Haenle MM, et al. Prevalence of benign focal liver lesions: ultrasound investigation of 45,319 hospital patients. Abdom Radiol (NY). 2016;41(1):25-32.
- Horta G, Lopez M, Dotte A, Cordero J, Chesta C, Castro A, et al. [Benign focal liver lesions detected by computed tomography: Review of 1,184 examinations]. Rev Med Chil. 2015;143(2):197-202.
- Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, Della Pina C, Bartolozzi C. Magnetic resonance imaging of liver tumors. J Hepatol. 2004;40(1):162-71.
- Bioulac-Sage P, Cubel G, Taouji S, Scoazec JY, Leteurtre E, Paradis V, et al. Immunohistochemical markers on needle biopsies are helpful for the diagnosis of focal nodular hyperplasia and hepatocellular adenoma subtypes. Am J Surg Pathol. 2012;36(11):1691-9.
- Edmondson HA, Henderson B, Benton B. Liver-cell adenomas associated with use of oral contraceptives. N Engl J Med. 1976;294(9):470-2.
- Nault JC, Bioulac-Sage P, Zucman-Rossi J. Hepatocellular benign tumors-from molecular classification to personalized clinical care. Gastroenterology. 2013;144(5):888-902.
- Nault JC, Couchy G, Balabaud C, Morcrette G, Caruso S, Blanc JF, et al. Molecular Classification of Hepatocellular Adenoma Associates With Risk Factors, Bleeding, and Malignant Transformation. Gastroenterology. 2017;152(4):880-94 e6.

Νόσος Wilson

Περιστατικό

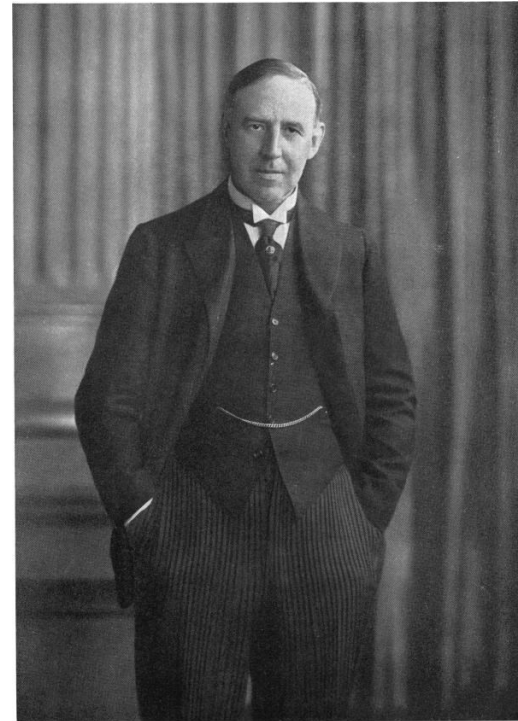
Άνδρας 19 ετών: ζητήθηκε ηπατολογική / παθολογική εκτίμηση από την νευρολογική κλινική

Παρουσιάζει δυστονικό τρόπο άνω άκρων, κεφαλής και κάτω άκρων. Λόγω του δυστονικού τρόπου ο ασθενής δε δύναται να εκτελέσει λεπτές κινήσεις (π.χ. γραφή)

- **Εργαστηριακός έλεγχος:** AST 195 IU/mL, ALT 80 IU/mL, GGT 100 IU/mL, ALP 200 IU/mL, χολερυθρίνη 3,5 (άμεση 1,2)mg/dl, ουρία 25, κρεατινίνη 1,1mg/dl, ουρικό οξύ 2mg/dl, λευκωματίνη 4 g/dl
- **Γενική αίματος:** Hb 11,8, Hct 34%, MCV 88, WBC 4500, PLT180000
- Ατομικό αναμνηστικό: «πιθανόν» ελεύθερο
- Καταγωγή: Αφγανιστάν
- Κοινωνικό ιστορικό: Αλκοόλ / κάπνισμα / ναρκωτικές ουσίες: όχι
- Κληρονομικό ιστορικό: αδερφός (κατοικεί στο Αφγανιστάν), γονείς με 2^{ου} βαθμού συγγενείας)

Εισαγωγή

- **Νόσος Wilson:** Σπάνια κληρονομούμενη νόσος ~ μεταβολισμός Cu
- Συσσώρευση Cu σε ήπαρ και εγκέφαλο
- 1912: Kinnear Wilson: «προοδευτική (ηπατο-)φακοειδής εκφύλιση»
- ↑ θνητότητα, ↑ αναπηρία και κακή ποιότητα ζωής
- Σπάνια, πολυσυστηματική νόσος, ετερογενής συμπτωματολογία
- Καθυστέρηση διάγνωσης
- Μη συμμόρφωση στη θεραπεία



Εισαγωγή

Επιδημιολογία

- Επιπολασμός: 1 στους 30.000 παγκοσμίως
-  8.300-11.000 περιπτώσεις
-  Γενετικός επιπολασμός: 1:7.000~ 1:20.000
- Δυσχερής-Λανθασμένη Διάγνωση
- Μεταβλητή Γενετική Διείσδυση > Διαφορές στην διαταραχή συσσώρευσης Cu και στην κλινική συμπτωματολογία
- Ηλικία: 4-40 έτη
- ♀=♂
- Ίδια συχνότητα ανεξαρτήτως φυλής - γεωγραφίας

Εισαγωγή

Επιδημιολογία

Κληρονομικότητα

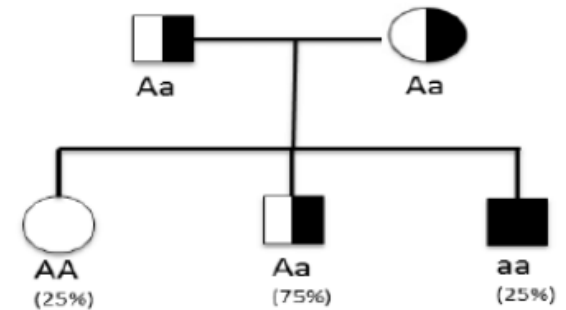
- Αυτοσωμική Υπολειπόμενη Κληρονομικότητα

 Υπεύθυνο Γονίδιο: **ATP7B – Χρωμόσωμα 13**

- ATPase-7B: ATP εξαρτώμενος μεταλλομεταφορέας

 Συχνότερη μετάλλαξη: **H1069Q**: Ιστιδίνη > Γλουταμίνη (30-65% ασθενών ευρωπαϊκής προέλευσης)

a) Autosomal Recessive inheritance (AR)



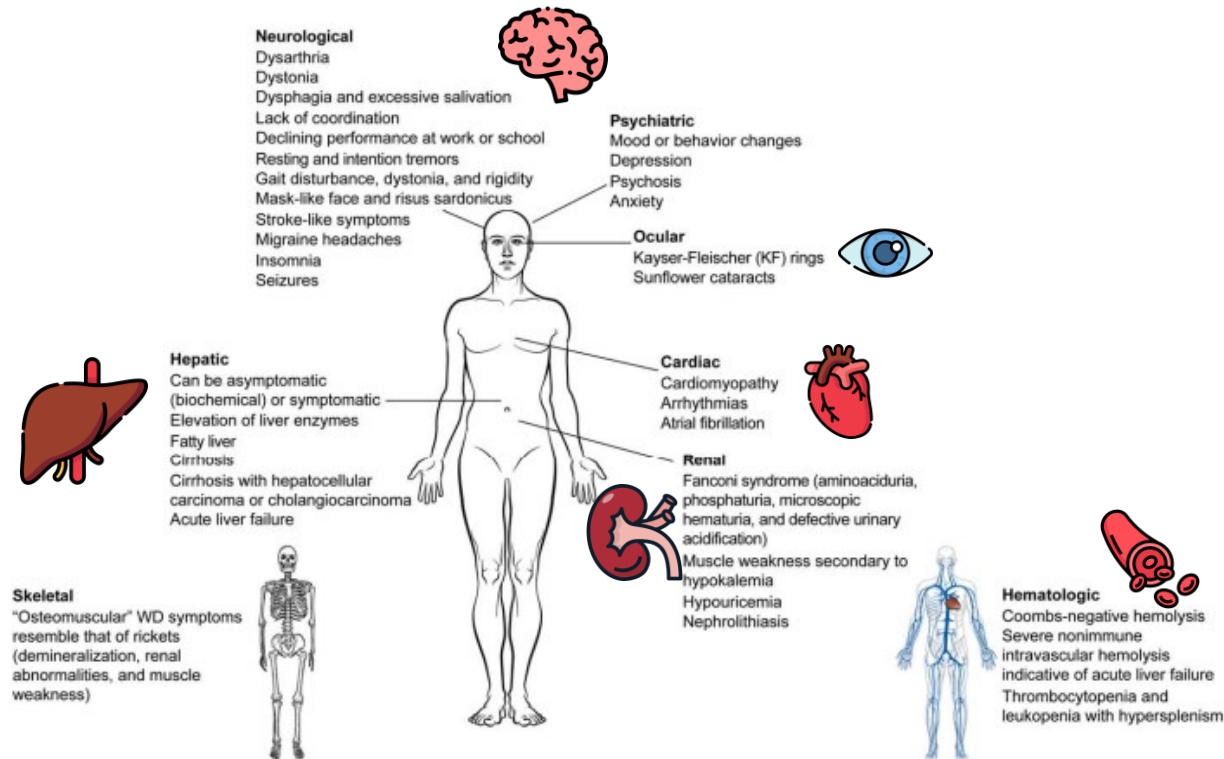
- Cu: σημαντικός για λειτουργία ενζύμων
- Απέκκριση μέσω χολής ή σύνδεση με σερουλοπλασμίνη
- Ενδοκυττάριοι μεταφορείς: μεταλλοθειονίνη - ATOX1

ΠΑΦΥΣ

- ↓ Απέκκρισης Cu από ηπατοκύτταρα
- Συσσώρευση Cu σε ηπατοκύτταρα και σε άλλους ιστούς (εγκέφαλος, νεφροί, ...)
- ↓ Σερουλοπλασμίνης αίματος
- ↑ ελευθέρων ριζών O₂ > ηπατοκυτταρική βλάβη, νευρολογική και ψυχιατρική συμπτωματολογία

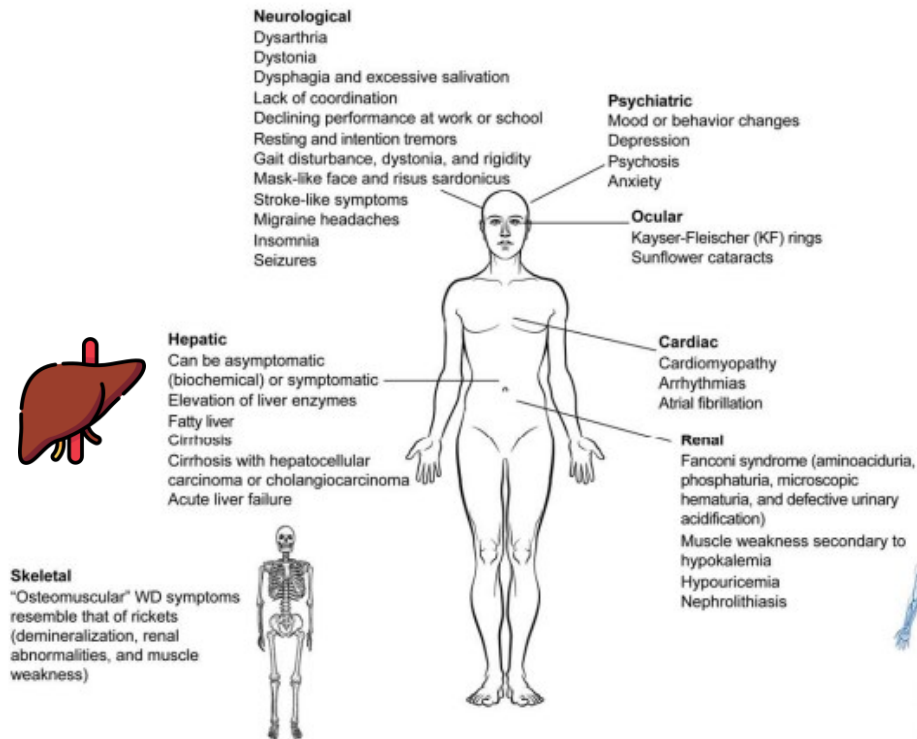
ΠΑΦΥΣ

Κλινική Εικόνα



ΠΑΦΥΣ

Κλινική Εικόνα



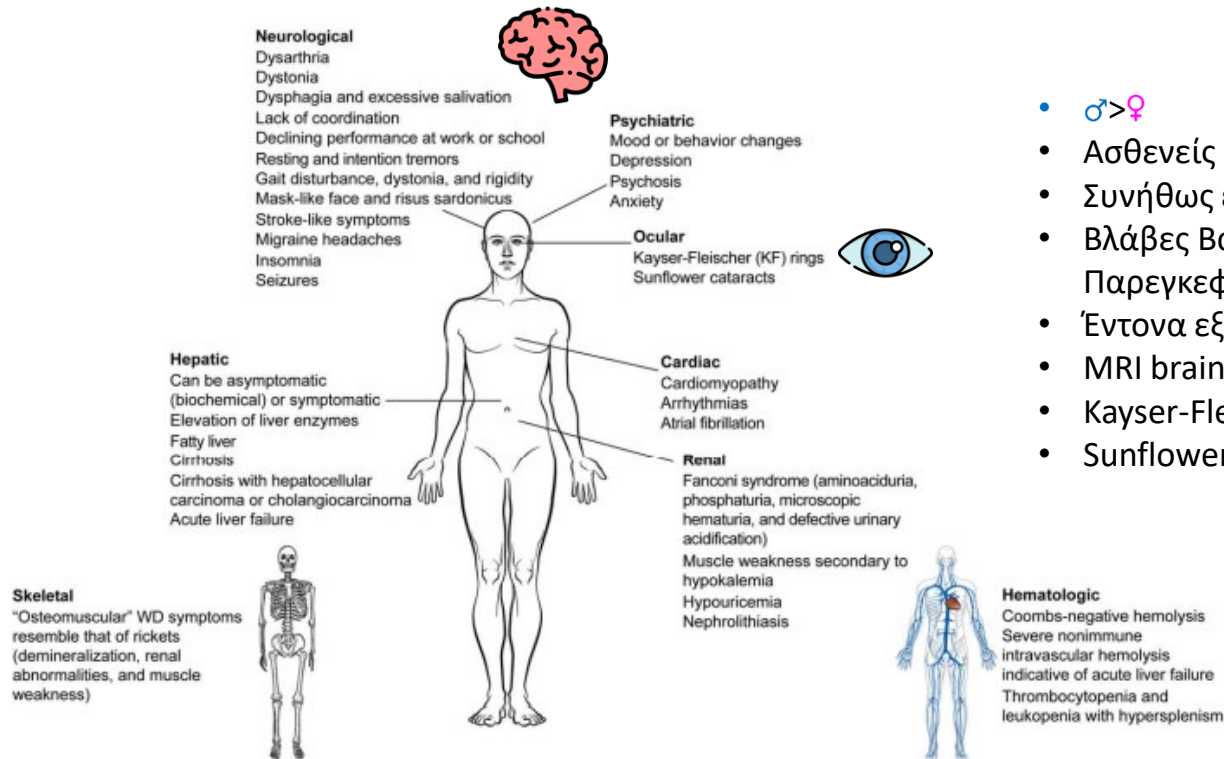
- Ηπατομεγαλία
- Λιπώδης διήθηση του ήπατος
- Αύξηση των ηπατικών ενζύμων
- ALP : Χολερυθρίνη <4
- SGOT : SGPT >2.2
- Κίρρωση, ΗΚΚ, ΧολαγγειοCa
- Κεραυνοβόλος Ηπατική Ανεπάρκεια με μη αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (♀>♂ 2:1)

• **Εγκυμοσύνη:** Συμβουλευτική!

Hematologic
Copper-induced hemolysis
Severe nonimmune intravascular hemolysis indicative of acute liver failure
Thrombocytopenia and leukopenia with hypersplenism

ΠΑΦΥΣ

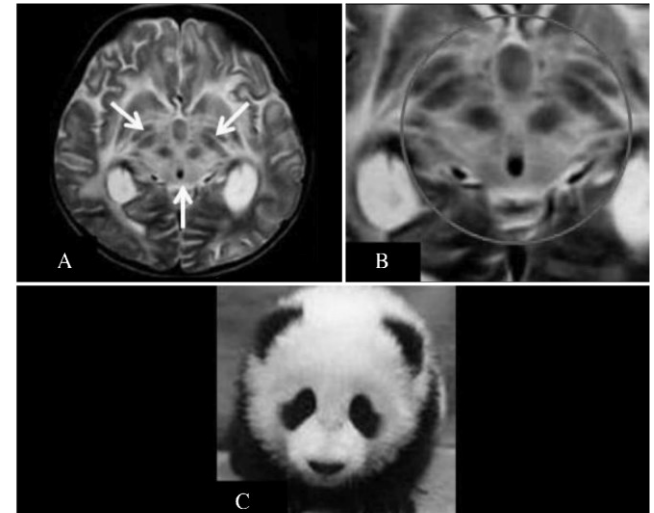
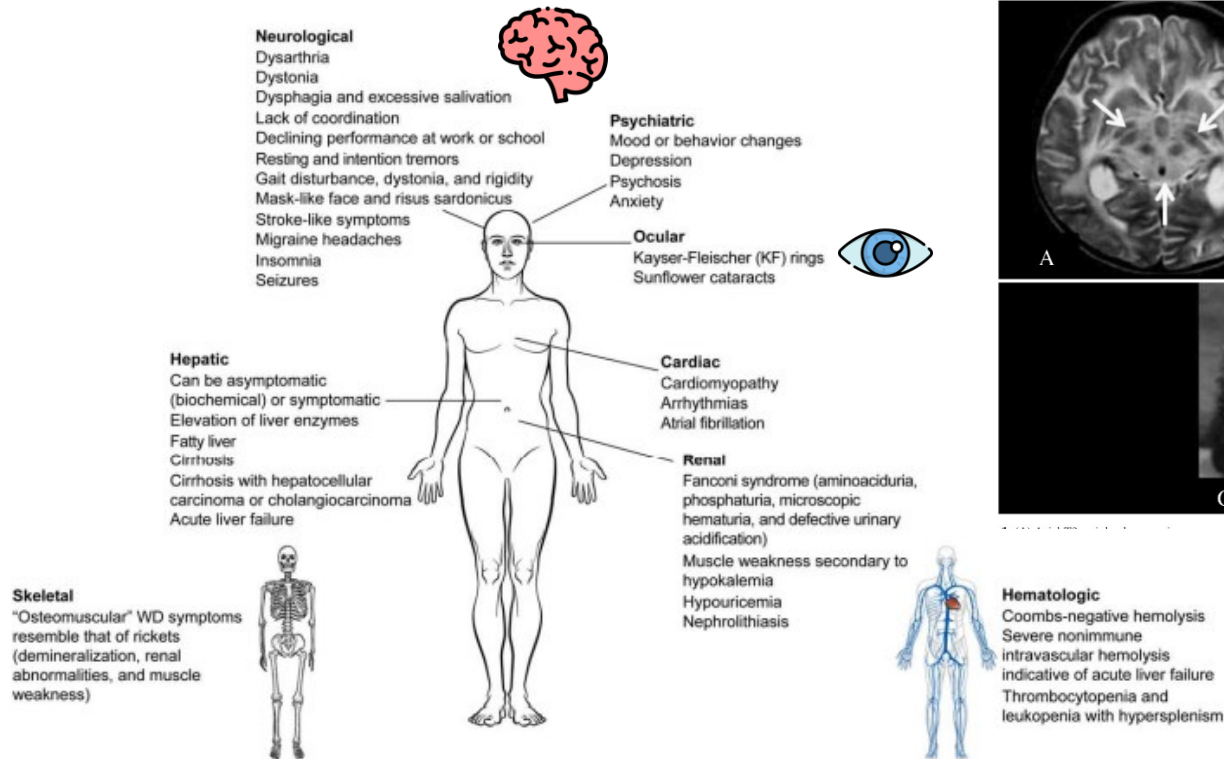
Κλινική Εικόνα



- ♂ > ♀
- Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας
- Συνήθως εγκατεστημένη κίρρωση
- Βλάβες Βασικών γαγγλίων και Παρεγκεφαλίδας
- Έντονα εξωπυραμιδικά συμπτώματα
- MRI brain T2: Panda sign
- Kayser-Fleischer Δακτύλιοι
- Sunflower Catarrhact

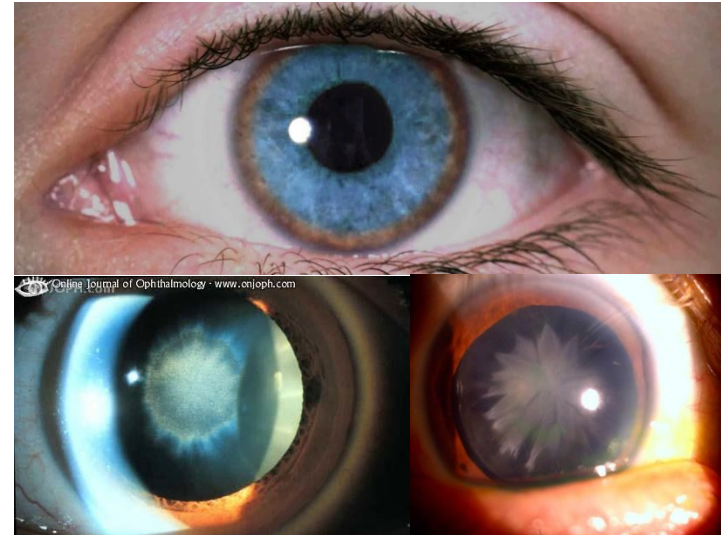
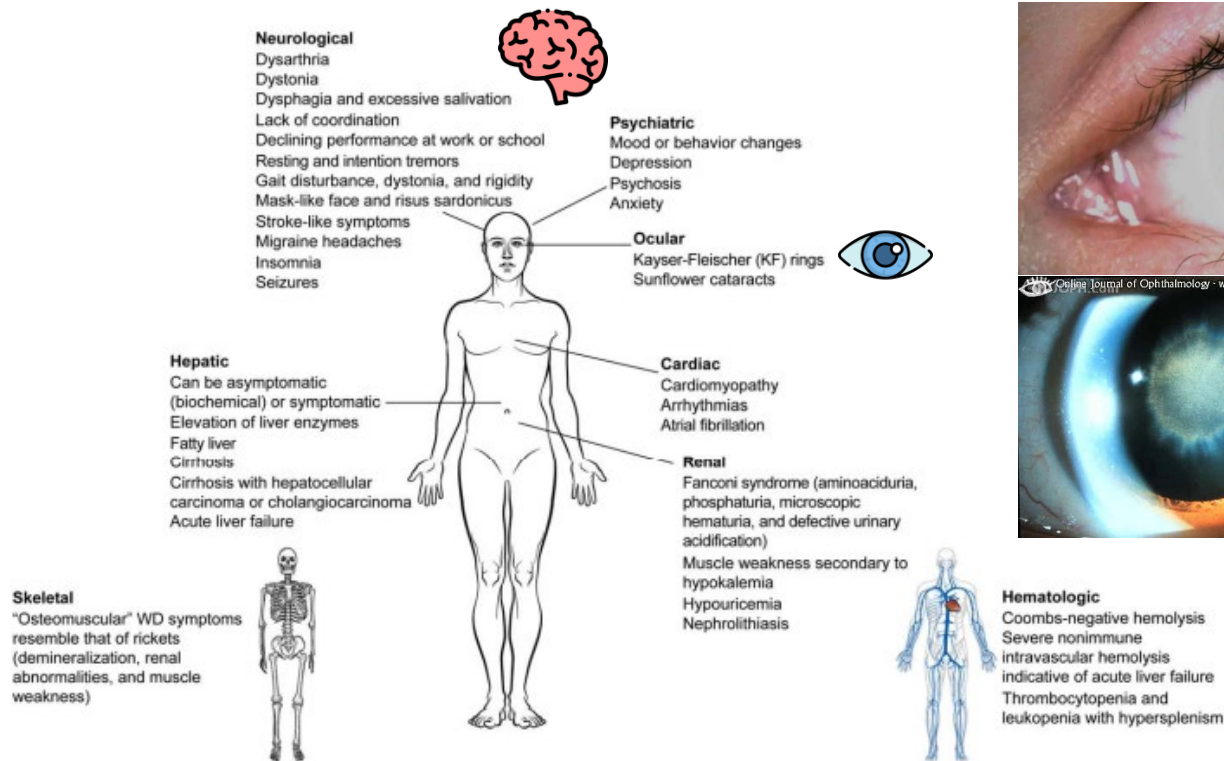
ΠΑΦΥΣ

Κλινική Εικόνα



ΠΑΦΥΣ

Κλινική Εικόνα



ΠΑΦΥΣ

Κλινική Εικόνα

Εργαστηριακά

- ↓Σερουλοπλασμίνη ορού (φτ 10 – 20 mg/dl, <10 mg/dl, ↓ευαισθησία και ειδικότητα)
- ↓Ολικής τιμής Cu, ↑Ελευθέρος Cu
- ↑Cu ούρων (>100μg/24h, > 40mg/dl σε ασθενείς χωρίς νεφρική νόσο)
- ↑Cu ήπατος >250μg/g ήπατος
- Γενετικός έλεγχος για μετάλλαξη του ATP7B gene
- SGOT, SGPT, ALP, γGT, INR, χολερυθρίνη, LDH
- Crea, ουρία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές
- Απτοσφαιρίνες ↓, Coombs -, Γενική Αίματος

Καθυστέρηση στη διάγνωση

- ❑ Οι ασθενείς συμβουλευούνται 6 γιατρούς κατά μέσον όρο συμπεριλαμβανομένων και ειδικών (διακύμανση 2–11) πριν τη διάγνωση WD
- ❑ Μέση καθυστέρηση στην διάγνωση 2 έτη
- ❑ Κάποιες οικογένειες έχουν χάσει ένα παιδί μέχρι να διαγνωσθεί σε νεότερο αδελφό-ή
- ❑ Συχνά οι ασθενείς ή οι γονείς ξεχνούν ένα επεισόδιο ικτέρου που απέδραμε ή υψηλών ηπατικών ενζύμων στο παρελθόν ή οστικών - μυϊκών αλγών

Czlonkowska et al 2005, Prashanth et al 2004, Walshe 2007, Aggarwal et al 2009

Νευρολογική νόσος

- ❑ 18-73%
- ❑ Καθυστέρηση στη διάγνωση: 3 έτη
- ❑ Τύποι νευρολογικής συμμετοχής:
 - 1) Ψευδοσκλήρυνση (τρόμος ηρεμίας, στάσης ή σκοπού)
 - 2) Δυστονία
 - 3) Σύνδρομο ακινησίας-ακαμψίας (ομοιάζουν με Parkinson)
 - 4) Αταξία

*Προσωπείο
νόσου Wilson*



Νευρολογικές εκδηλώσεις στη διάγνωση	% των ασθενών
Δυσαρθρία	46-97
Διαταραχές βάδισης / αταξία	28-75
Δυστονία	38-69
Παρκινσονισμός	12-58
Τρόμος στάσης	55
Δυσφαγία	50
Χορεία/ αθέτωση	6-30
Σπασμοί	6-28
Τρόμος ηρεμίας	4

Aggarwal et al. Int Rev Neurobiol 2013;110:313-48, Schilsky ML et al. Hepatology 2022 Dec 7.

Κλινική εικόνα – ηπατική νόσος

- Ασυμπτωματική αύξηση SGOT, SGPT: 5-23% (συνήθως 50-200 IU/L)
- Οξεία ηπατίτιδα: 25%
- Οξεία ηπατική ανεπάρκεια
- Χρόνια ηπατίτιδα - Κίρρωση: 35-60%

Οξεία ηπατική ανεπάρκεια: ~ 5%

- ♀/♂: 4/1 γυναίκες
- Διακοπή θεραπείας



Κλινικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με ηπατική νόσο

Συγγραφέας / Αριθμός ασθενών	Walshe et al 87	Stremmel et al 51	Schilsky et al 20	Scott et al 17	Ferenci et al 30
Προεξάρχον σύμπτωμα (%)					
Ίκτερος	44	14	15	41	37
Ασκίτης	26	14	50	24	23
Κιρσορραγία	6		10	6	3
Αιμορραγική διάθεση	8				3
Αιμόλυση	20	10	5		10
Ασυμπτωματικοί		18	5		23

EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease 2012, Ferenci P et al. Hepatology 2019 Apr;69(4):1464-1476.

Συνέχεια περιστατικού

- **Νευρολογική σημειολογία**
- **Kayser Fleischer rings**
- **Σερουλοπλασμίνη: 11mg/dl**
- **MRI εγκεφάλου: βλάβες βασικών γαγγλίων**
- **Χαλκός ούρων 24ώρου: 256 μ g/dl**
- **Γονιδιακός έλεγχος: μετάλλαξη στο γονίδιο ATP7B**
- **Ουρικό οξύ 1,8 mg/dl, φερριτίνη 380**

ΠΑΦΥΣ

Κλινική εικόνα

Εργαστηριακά

Διάγνωση

↑ Υποψία: όταν ≥ 1 από τα ακόλουθα:

- 1) Διαταραχή ηπατικής βιοχημείας αγνώστου αιτιολογίας, ανεξαρτήτως ηλικίας
- 2) Ηπατική νόσος με νευροψυχιατρικά συμπτώματα
- 3) Οξεία Ηπατική Ανεπάρκεια με αιμόλυση μη ανοσολογικής αιτιολογίας
- 4) Υποτροπιάζοντα επεισόδια αυτοπεριοριζόμενης αιμόλυσης

ΠΑΦΥΣ

Κλινική εικόνα

Εργαστηριακά

Διάγνωση

Table number 1: Leipzig score

Typical clinical symptoms and signs		Other tests	
KF rings - Present - Absent	2	Liver copper (in the absence of cholestasis) >5x ULN (>4umol/g) 0.8-4umol/g - Normal <0.8umol/g - Rhodanine-positive granules	2
	0		1 -1 1
Neurologic symptoms - Severe - Mild - absent	2	Urinary copper (in the absence of acute hepatitis) - Normal 1-2x ULN >2x ULN - Normal, but >5x ULN after D-penicillamine	0
	0		1 2 2
Serum ceruloplasmin - Normal >0.2 g/L 0.1-0.2 <0.1 g/L	0	Mutation analysis - On both chromosomes detected - On 1 chromosome detected - No mutations detected	4
	1		1
	2		0
Coombs-negative hemolytic anemia - Present - Absent	1		
	0		
Total points:		Evaluation:	
4 and more points		diagnosis established	
3 points		diagnosis possible, more tests needed	
2 or less		diagnosis very unlikely	

No Gold Standard

Πίνακας 1: Σύστημα βαθμολόγησης για τη διάγνωση της νόσου Wilson (Liepzig score, τροποποιημένο από: Ferenci et al. Liver Int 2003)

Τυπικά συμπτώματα και σημεία		Εργαστηριακές εξετάσεις	
Δακτύλιος Kayser-Fleisher		Ποσότητα χαλκού στον ηπατικό ιστό (σε απουσία χολόστασης)	
Ναι	2	>5x ΑΦΤ (>4 $\mu\text{mol/g}$)	2
Όχι	0	0.8-4 $\mu\text{mol/g}$	1
Νευρολογικές εκδηλώσεις (ή τυπικά ακτινολογικά χαρακτηριστικά σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου)		Φυσιολογικός (<0,8 $\mu\text{mol/g}$)	-1
Σοβαρές	2	Θετική χρώση ροδανίνης (σε μη διαθέσιμη ποσοτική μέτρηση χαλκού στον ηπατικό ιστό)	1
Ήπιες	1	Χαλκός ούρων 24ώρου (σε απουσία οξείας ηπατίτιδας)	
Όχι	0	Φυσιολογικός	0
Σερουλοπλασμίνη ορού		1-2x ΑΦΤ	1
Φυσιολογική (> 20 mg/dl)	0	>2x ΑΦΤ	2
10-20 mg/dl	1	Φυσιολογική τιμή, αλλά >5x ΑΦΤ μετά τη χορήγηση D-πενικιλλαμίνης	2
< 10 mg/dl	2	Γονιδιακές μεταλλάξεις	
Coombs- αρνητική αιμολυτική αναιμία		Ανιχνεύσιμες στα δύο χρωμοσώματα	4
Ναι	1	Ανιχνεύσιμες στο ένα χρωμόσωμα	1
Όχι	0	Καμία ανιχνεύσιμη μετάλλαξη	0

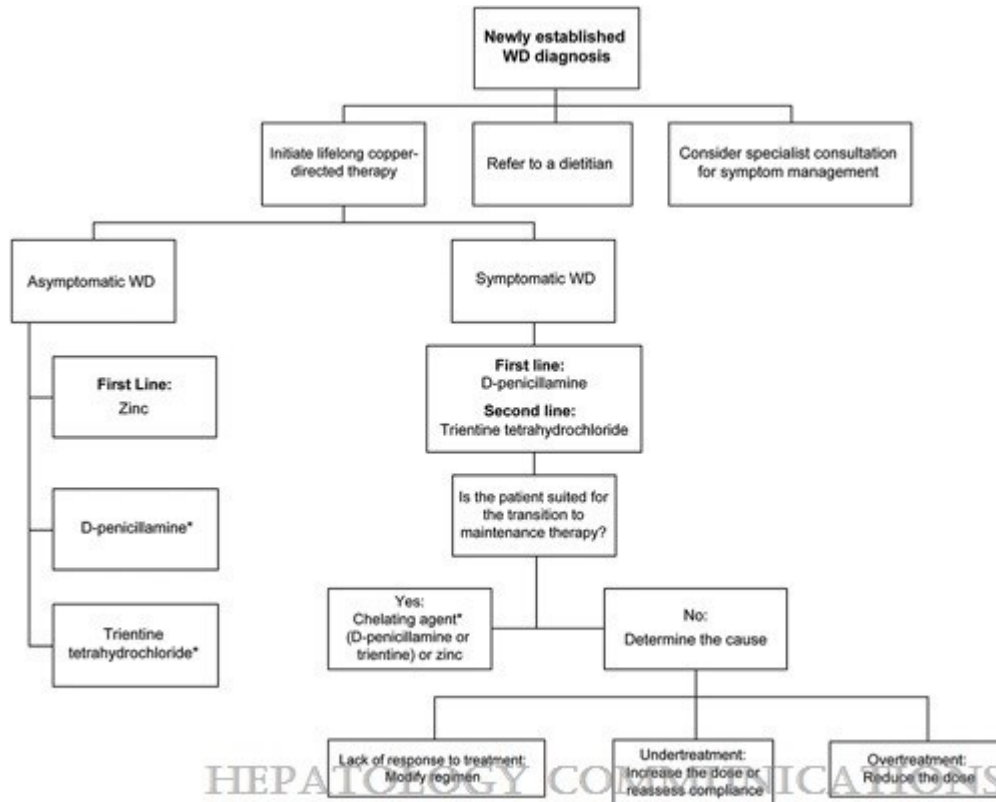
Εξετάσεις: συνήθη ευρήματα	Ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα	Ψευδώς θετικά αποτελέσματα
Σερουλοπλασμίνη ορού: μειωμένη κατά 50% της κατώτερης φυσιολογικής τιμής (<10mg/dL)	Φυσιολογικά επίπεδα σε: ☐ Φλεγμονή ως πρωτεΐνη οξείας φάσης ☐ Εγκυμοσύνη, οιστρογόνα	Χαμηλά επίπεδα σε: ☐ Δυσασπορρόφηση ☐ Νεφρική/εντερική απώλεια ☐ Ασερουλοπλασμιναιμία
«Ελεύθερος» χαλκός ορού: > 10 μg/dl	Φυσιολογικά επίπεδα όταν η σερουλοπλασμίνη υπερεκτιμάται εργαστηριακά	
Χαλκός ούρων 24ώρου: >100 μg	☐ Μη σωστή συλλογή ☐ Παιδιά χωρίς ηπατική νόσο	Αυξημένα επίπεδα σε: ☐ Ηπατοκυτταρική νέκρωση ☐ Χολόσταση
Χαλκός στον ηπατικό ιστό: >4 μmol/g ξηρού βάρους	Ανομοιογενής κατανομή του χαλκού	Χολοστατικά σύνδρομα
Δακτύλιοι Kayser-Fleischer (εξέταση οφθαλμού στη σχισμοειδή λυχνία)	Απουσία: ☐ Στο 50% των ασθενών με ηπατική νόσο ☐ Στα περισσότερα ασυμπτωματικά αδέρφια	Χολοστατικά σύνδρομα
Ανάλυση γονιδιακών μεταλλάξεων: συνηθέστερη μετάλλαξη H1069Q	Μεγάλος αριθμός μεταλλάξεων – τεχνικά δύσκολη εξέταση	
Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου: ενίσχυση σήματος στα βασικά γάγγλια	Χαμηλή ευαισθησία της μεθόδου	
Συνήθη εργαστηριακά ευρήματα σε νόσο Wilson: Coombs- αρνητική αιμολυτική αναιμία, χαμηλή τιμή ουρικού οξέος, υψηλή τιμή φερριτίνης		

Διαφορική Διάγνωση

- Αυτοάνοση Ηπατίτιδα (Igs, Αυτοαντισώματα – ANA)
- Ιογενείς Ηπατίτιδες (HAV, HBV(+HDV), HCV, HEV, μη ηπατοτρόποι ιοί)
- Φαρμακευτικές Ηπατίτιδες
- NAFLD
- Αλκοολική Ηπατίτιδα
- Χολοστατική Ηπατίτιδα (PBC, PSC)

Διαφορική Διάγνωση

Θεραπεία

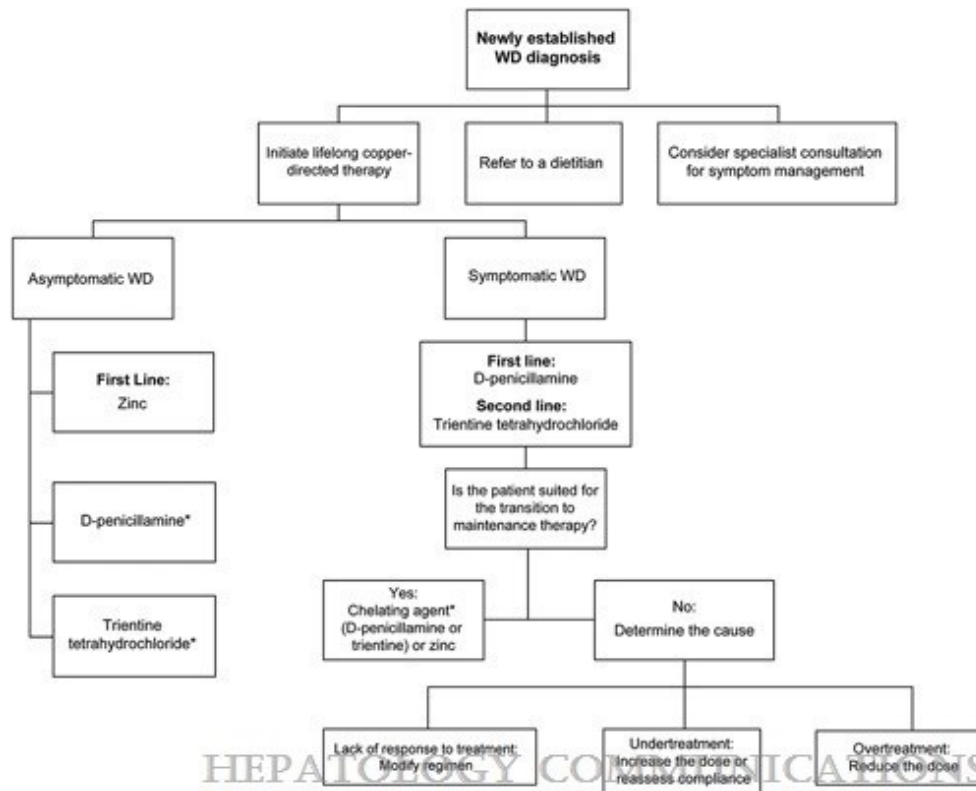


- Χηλικοί Παράγοντες: D-Πενικιλλαμίνη, Τριεντίνη
- Άλατα Ψευδαργύρου
- Νέες Θεραπείες: Tetrahydromolybdate (ALXN1840)
- Gene Therapy (VTX701, UX701)
- Μεταμόσχευση Ήπατος επί ALF
- Συμμόρφωση στη θεραπεία = ΄ιση
- Αντιμετώπιση εξωηπατικών συμπτωμάτων
- Κύηση: Συνέχιση θεραπείας, ↓πιθανότητα για αποβολές

Διαφορική Διάγνωση

Θεραπεία

Ανεπιθύμητες Ενέργειες



- D-Πενικιλλαμίνη: Φαρμακευτικός Λύκος, Μυελοτοξικότητα, Παράδοση ↑Νευρολογικών Συμπτωμάτων
- Τριεντίνη: πιο ανεκτή, Αναιμία
- Άλατα Ψευδαργύρου: ↑Νευρολογικών Συμπτωμάτων, LF

Διαφορική Διάγνωση

Θεραπεία

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Monitoring

- Γενική Αίματος, Γενική ούρων
- Βιοχημικός έλεγχος (SGOT, SGPT, ALP, γGT, χολερυθρίνη, αλβουμίνη, Crea, ουρία, Ηλεκτρολύτες)
- PT, APTT, INR
- Cu ούρων

Table 1 – The Nazer *et al*⁽¹¹⁾ prognostic classification based on liver function

Score	Bilirubin (mg/dL)	AST (U/L)	INR
0	<5.8	<100	<1.3
1	5.9-8.8	100-150	1.3-1.6
2	8.9-11.7	151-200	1.6-1.9
3	11.8-17.5	201-300	1.9-2.4
4	>17.5	>300	>2.4

Score >7 suggests a risk of death if liver transplantation not performed. INR: International Normalized Ratio.

Table 2 Prognostication in Wilson disease—the new Wilson index

Score	Serum bilirubin (μmol/L)	International normalized ratio	Serum aspartate transaminase (IU/L)	Total leukocyte count (10 ⁹ /L)	Albumin (mg/dL)
0	0-100	0-1.29	0-100	0-6.7	> 4.5
1	101-150	1.3-1.6	101-150	6.8-8.3	3.4-4.4
2	151-200	1.7-1.9	151-300	8.4-10.3	2.5-3.3
3	201-300	2.0-2.4	301-400	10.4-15.3	2.1-2.4
4	> 300	> 2.4	> 400	> 15.3	< 2

Note: Score more than or equal to 11 indicates poor prognosis and mortality.

Διαφορική Διάγνωση

Θεραπεία

Ανεπιθύμητες Ενέργειες

Monitoring

Clinical and Lab Criteria	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Mild to moderate (grade 1 or 2)	Severe (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	<4	4-6	>6
International normalized ratio	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Child-Turcotte-Pugh Class obtained by adding score for each parameter (total points) Class A = 5 to 6 points (least severe liver disease) Class B = 7 to 9 points (moderately severe liver disease) Class C = 10 to 15 points (most severe liver disease)			

- Child Pugh Score: καθορισμός ηπατικής νόσου και πρόγνωσης (θνητότητα κίρρωσης)
- MELD-Na Score: για πρόβλεψη θνητότητας το επόμενο 3μηνο



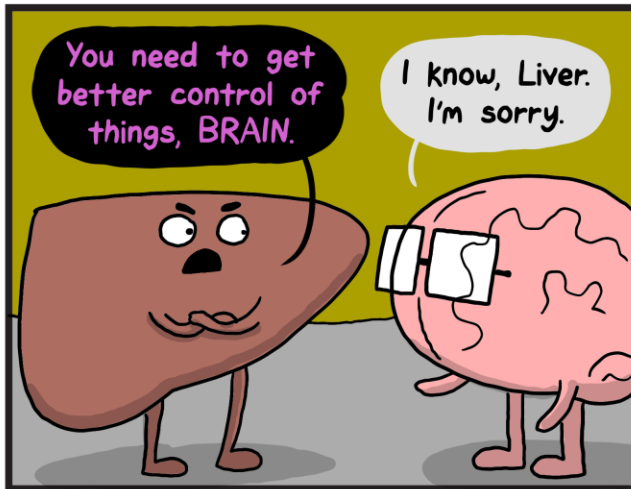
Candidates για Μεταμόσχευση Ήπατος

Take Home Messages

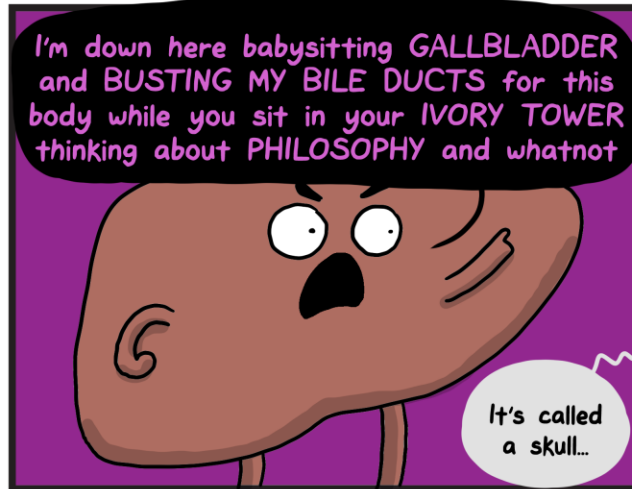
- Νόσος Wilson = σπάνια κληρονομική διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού
- Ευρύ φάσμα συμπτωμάτων που επηρεάζουν το ήπαρ, τον εγκέφαλο και άλλα όργανα.
- Δυσκολία στη διάγνωση – No gold standard
- Γενετική συμβουλευτική οικογένειας – ολιστική αντιμετώπιση ασθενών
- Έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία = ζωτικής σημασίας για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων και την πρόληψη μη αναστρέψιμων βλαβών

Ο ασθενής μας

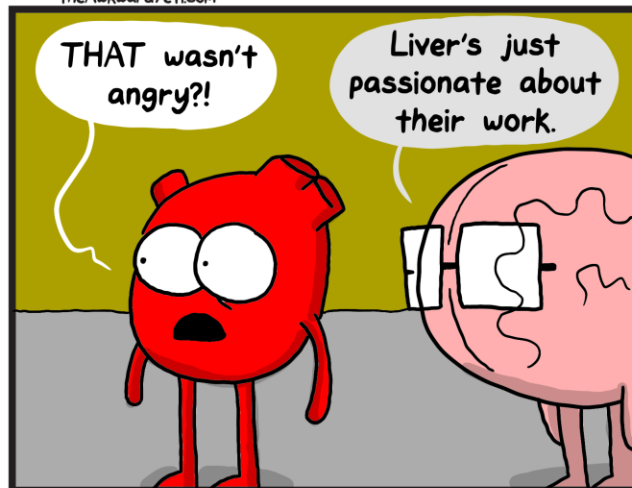
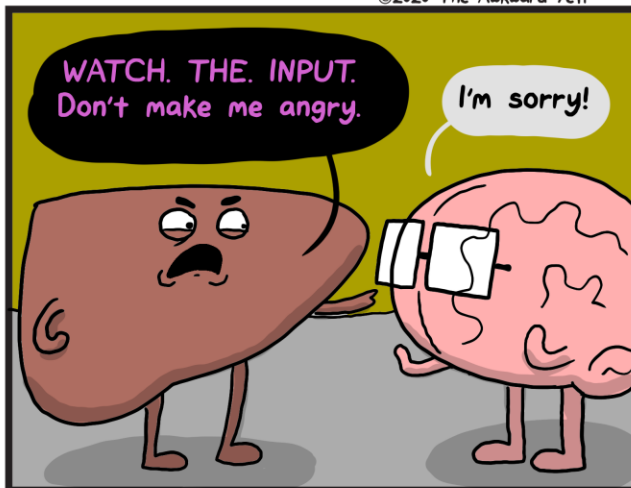
- Λαμβάνει τριεντίνη (τετραυδροχλωρική)
- Βελτίωση νευρολογικής εικόνας – απουσία τρόμου
- Φοιτητής νοσηλευτικής
- Ανά 6μηνο παρακολούθηση – καλή συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή (AST / ALT: 31/25 IU/ml, Cu ούρων 200μg/ml, Hb 14, Fe 65/φερριτίνη 280)



©2020 The Awkward Yeti



theAwkwardYeti.com



theAwkwardYeti.com