

# Κίρρωση ήπατος

- Η κίρρωση αποτελεί ένα συχνό νόσημα παγκοσμίως
- Οι σημαντικότερες αιτίες της είναι οι ηπατίτιδες C και B και η κατάχρηση αλκοόλ
- Η πρόγνωση της κίρρωσης καθορίζεται από την εμφάνιση επιπλοκών που σχετίζονται με την ανάπτυξη πυλαίας υπέρτασης, ηπατικής ανεπάρκειας και συστηματικών λοιμώξεων
- Η μοναδική θεραπευτική αντιμετώπιση της μη-αντιρροπούμενης κίρρωσης είναι η μεταμόσχευση ήπατος

# ΚΙ

- Διάχυτη διαδικασία
- Χαρακτηρίζεται από ίνωση και διαταραχή της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής του ήπατος με σχηματισμό όζων
- Αποτέλεσμα είναι η διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας και η εμφάνιση πυλαίας υπέρτασης

# Επιδημιολογία

- Επιπολασμός: 100 (25-400) ανά 100000
- Η συχνότερη αιτίες είναι:
  - HCV λοίμωξη (48% -73%),
  - κατάχρηση αλκοόλ (9% - 33%),
  - HBV λοίμωξη (4% - 14%) και
  - μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα (9%)
- Θνητότητα: 9-28 ανά 100000 ετησίως

# Αίτια κίρρωσης

- Ηπατίτιδα C
- Ηπατίτιδα B ή B/D
- Αλκοόλ
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- Μεταβολικές διαταραχές
  - Αιμοχρωμάτωση
  - Νόσος Wilson
  - Έλλειψη α1-Antitrypsin
  - Μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα
  - Σακχαρώδης διαβήτης
  - Νοσήματα αποθησαύρισης γλυκογόνου
  - Αβηταλιποπρωτεϊναιμία
  - Πορφυρία
- Νόσημα χοληφόρων
  - Πρωτοπαθής χολική κίρρωση
  - Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
  - Ενδοηπατική ή εξωηπατική απόφραξη χοληφόρων
- Απόφραξη της ροής των φλεβών
  - Σύνδρομο Budd-Chiari
  - Φλεβο-αποφρακτική νόσος
  - Καρδιακή ανεπάρκεια
- Φάρμακα (αμιοδαρόνη, μεθοτρεξάτη) και τοξίνες
- Επεμβάσεις παράκαμψης του εντέρου
- Παχυσαρκία
- Κρυπτογενής κίρρωση

# Παθογένεση

- Η κίρρωση χαρακτηρίζεται από προοδευτική συσσώρευση ινών κολλαγόνου τύπου I και III στο ηπατικό παρέγχυμα, συμπεριλαμβανομένου του χώρου του Disse με συνέπεια σκλήρυνση των κολποειδών, εμφάνιση αναγεννητικών όζων και διαταραχή της κυκλοφορίας του αίματος

# Ιστολογία

- **Μικροοζώδης** – όζοι διαμέτρου  $< 3$  mm που περιβάλλονται από ινώδη ιστό και στερούνται τελικών φλεβών και πυλαίων διαστημάτων. Παρατηρείται κυρίως στην αλκοολική κίρρωση, στην αιμοχρωμάτωση και στην απόφραξη των χοληφόρων
- **Μακροοζώδης** - όζοι διαμέτρου  $> 3$  mm μέχρι μερικά cm. Οι όζοι περιλαμβάνουν και τελικές φλέβες και πυλαία διαστήματα. Παρατηρείται στην μεθηπατιτιδική κίρρωση
- **Μικτή**

# Κλινική εικόνα

- Αντιρροπούμενη ΚΙ
- Μη- αντιρροπούμενη ΚΙ

# Αντιρροπούμενη ΚΙ

- Ασυμπτωματική,
  - διαγιγνώσκεται τυχαία σε εργαστηριακό ή απεικονιστικό έλεγχο
- Μη ειδικά συμπτώματα



# Αντιρροπούμενη ΚΙ

- Αδυναμία, κακουχία, δυσφορία στο δεξιό υποχόνδριο
- Παρουσία σημείων λόγω διαταραχής του μεταβολισμού των οιστρογόνων – ερυθρότητα παλαμών, μεταβολή της τριχοφυΐας  
αγγειοματώδεις σπίλοι
- Ηπατομεγαλία, παρότι το μέγεθος του ήπατος μπορεί να ποικίλει
- Σκληρό χείλος ήπατος στην ψηλάφηση
- Σπληνομεγαλία με παράπλευρη κυκλοφορία

# Μη- αντιρροπούμενη ΚΙ

- Ασκήτης, αιμορραγία από το ανώτερο ΠΣ, ίκτερος και πυλαία εγκεφαλοπάθεια (πτερυγοειδής τρόμος, κολλώδης ομιλία και διαταραχή του επιπέδου συνειδήσεως)
- Διαταραχή της θρέψης και απώλεια μυϊκής μάζας
- Συστηματική υπόταση και ταχυκαρδία λόγω υπερκινητικής κυκλοφορίας δευτερογενούς της πυλαίας υπέρτασης

# Διάγνωση – Κλινικά ευρήματα

- Αδυναμία
- Κακουχία
- Δυσφορία στο δεξιό υποχόνδριο
- Απώλεια libido
- Διαταραχές ύπνου
- Ερύθημα παλαμών
- Σύσπαση απονεύρωσης Dupuytren
- Αγγειοματώδεις σπίλοι
- Λευκά νύχια
- Γυναικομαστία
- Απώλεια τριχώματος
- Ηπατομεγαλία
- Σπληνομεγαλία
- Παράπλευρη φλεβική κυκλοφορία στο κοιλιακό τοίχωμα
- *Απώλεια μυϊκής μάζας, καχεξία*
- *Ίκτερος*
- *Ασκίτης*
- *Οίδημα σφυρών*
- *Flapping*
- *Κολλώδης ομιλία*
- *Διαταραχή του επιπέδου συνειδήσεις*
- *Ηπατική απόπνοια*
- *Αιματέμεση, μέλενα*
- *Υπόταση, ταχυκαρδία*
- *Δύσπνοια, κυάνωση*

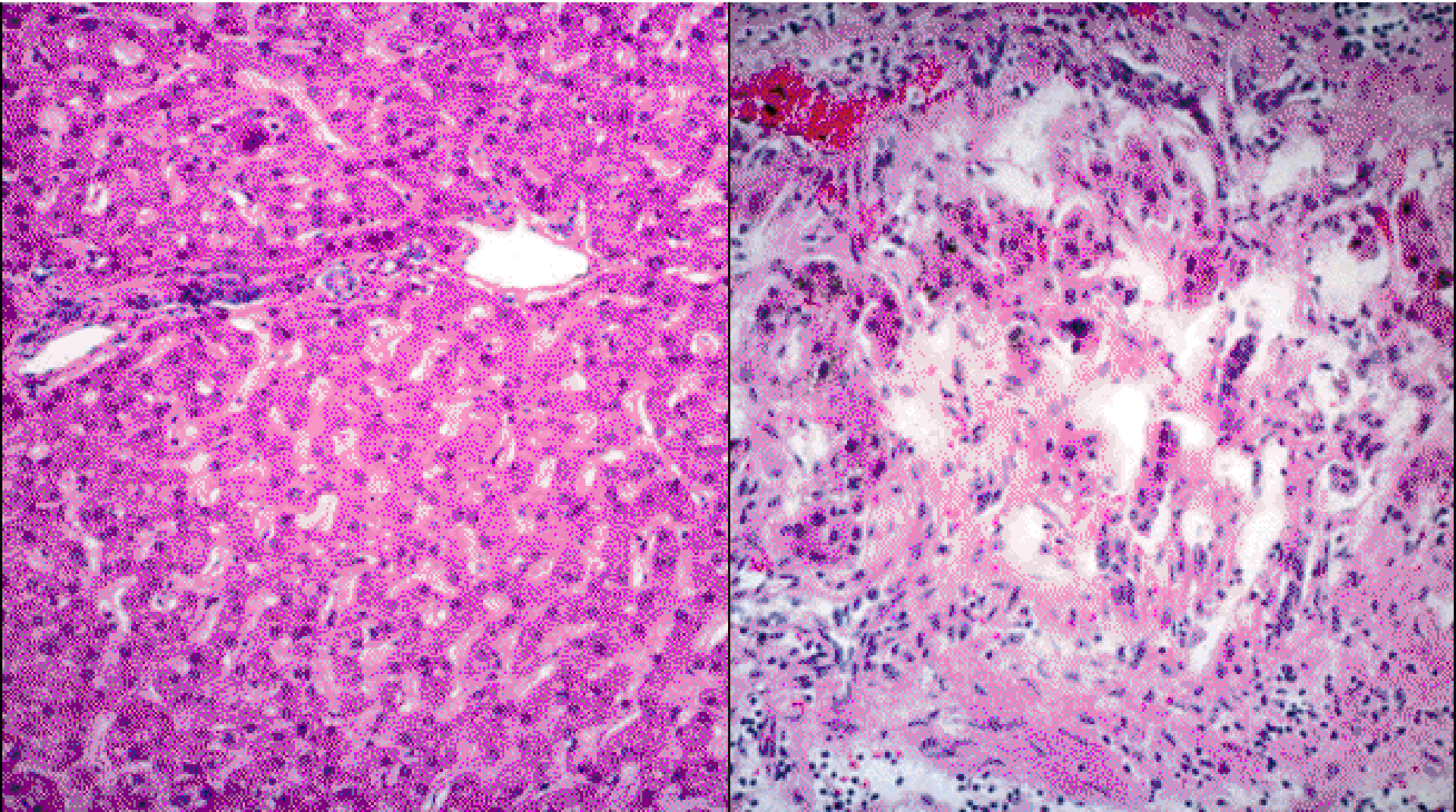
# Διάγνωση – Εργαστηριακά ευρήματα

- $AST:ALT > 1$
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων
- Υπολευκωματαιμία
- Υπεργαμμασφαιριναιμία
- Παράταση χρόνου προθρομβίνης
- Υπερχολερυθριναιμία

# Διάγνωση – US

- Οζώδης επιφάνεια ήπατος
- Μειωμένη ροή στην πυλαία
- Διάμετρος πυλαίας  $>13$  mm

# Βιοψία ήπατος



# Διάγνωση ΚΙ

- Η βιοψία ήπατος αποτελεί το gold standard για τη διάγνωση, αλλά
  - υπόκειται σε περιορισμούς
    - δειγματοληψία,
    - διαφορές ανάμεσα στους παρατηρητές,
    - επιπλοκές

# Διάγνωση ΚΙ

- Η αντιρροπούμενη ΚΙ διαγιγνώσκεται με ακρίβεια 90% με το συνδυασμό
  - κλινικών (σκληρό χείλος, κλπ),
  - εργαστηριακών (AST:ALT >1, ΑΜΠ <  $140 \times 10^9/L$ , παράταση χρ. προθρομβίνης, κλπ),
  - US (οζώδης επιφάνεια ήπατος, μειωμένη ταχύτητα ροής στην πυλαία, διάμετρος πυλαίας >13 mm και
  - ενδοσκοπικών (κίρσοι οισοφάγου/στομάχου, πυλαία γαστροπάθεια) ευρημάτων



# Διάγνωση ΚΙ

- Όταν απαιτείται ακριβής καθορισμός του σταδίου της ίνωσης και του βαθμού της νεκροφλεγμονώδους διεργασίας τότε πρέπει να γίνεται βιοψία ήπατος
- Η παρουσία σημείων ρήξης της αντιρρόπησης: ασκίτης, κίρσοραγία και εγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς με ιολογικούς, ορολογικούς και βιοχημικούς δείκτες ηπατικής νόσου θέτουν τη διάγνωση της ΚΙ
- Επί ρήξεως της αντιρρόπησης, απαιτούνται US άνω κοιλίας και γαστροσκόπηση για να εκτιμηθούν η ανάγκη λήψης μέτρων για προφύλαξη από κίρσοραγία και η παρουσία ΗΚΚ

# Θεραπεία

- Η αντιμετώπιση της αντιρροπούμενης ΚΙ θα έπρεπε να περιλαμβάνει παρεμβάσεις με σκοπό την αναστολή της ίνωσης ή ακόμα και της υποστροφής των βλαβών
- Τέτοιες θεραπευτικές παρεμβάσεις δεν είναι διαθέσιμες
  - Πιθανή εξαίρεση η θεραπεία της ΗCV λοίμωξης με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη

# Θεραπεία

- Η αντιμετώπιση της αντιρροπούμενης ΚΙ περιλαμβάνει:
  - αποφυγή alcohol και ηπατοτοξικών φαρμάκων και
  - πρώιμη αποκάλυψη των αρχικών σημείων ρήξης της αντιρρόπησης
- Επαρκή θρέψη που πρέπει να περιλαμβάνει 1.0-1.2 g λευκώματος ανά kg ΣΒ

# Επιπλοκές ΚΙ

- Κιρσορραγία
- Ασκίτης
- Ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- Ίκτερος

# Οξεία αιμορραγία από κίρσους

- Η σοβαρότερη επιπλοκή της πυλαίας υπερέτασεως
- Η σημαντικότερη αιτία θανάτου στους κίρρωτικούς ασθενείς
- 60% των κίρρωτικών εμφανίζουν κίρσους
- 41% έχει ένα τουλάχιστον επεισόδιο κίρσορραγίας κατά τη διάρκεια του βίου
- 36% του συνόλου των κίρρωτικών ασθενών πεθαίνει λόγω κίρσορραγίας

# Κιρσορραγία

- Η επίπτωση της κιρσορραγίας είναι περίπου
  - 2% ανά έτος στους ασθενείς χωρίς κιρσούς κατά τη διάγνωση,
  - 5% στους ασθενείς με μικρούς κιρσούς και
  - 15% στους ασθενείς με κιρσούς μεσαίου και μεγάλου μεγέθους

# Κιρσορραγία

- Κιρσοί δεν αναπτύσσονται με HVPG < 10-12 mmHg
- Πάνω από αυτό το όριο ο μέσος χρόνος ανάπτυξης κιρσών/κιρσορραγίας ή άλλων επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης είναι περίπου 4 χρόνια
- Η επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας και η συνεχής έκθεση στο αλκοόλ σχετίζονται με αύξηση του HVPG και αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης κιρσών

# Κιρσορραγία

- Όταν σχηματισθούν κιρσοί, αυξάνουν σε μέγεθος, μέχρι να ραγούν
- Η μέση πιθανότητα επιδείνωσης από μικρούς σε μεγάλους κιρσούς είναι 0,07 ανά έτος
- Βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας και αποχή από το αλκοόλ μπορεί να οδηγήσουν σε μείωση ή και εξαφάνιση των κιρσών πιθανά μέσω μείωσης του HVPG



# Κιρσορραγία

- Αύξηση του μεγέθους των κιρσών συνεπάγεται αύξηση του κινδύνου κιρσορραγίας
  - 4-φορές μεταξύ απουσίας κιρσών και μικρών κιρσών και
  - 2-φορές από μικρούς σε μεγάλους κιρσούς

# Προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη ρήξη των κισμών

- Οι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη ρήξη των κισμών είναι
  - *η βαρύτητα της κισρώσεως* (κατάταξη κατά Child-Pugh A, B ή C),
  - *το μέγεθος των κισμών* (μικροί, μέτριοι ή μεγάλοι) και
  - *η παρουσία ερυθρών στιγμάτων επί των κισμών*

# Ταξινόμηση κατά Child – Pugh score

<b>ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΒΙΟΧΗΜΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ</b>	<b>ΒΑΘΜΟΙ</b>		
	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C</b>
Εγκεφαλοπάθεια (στάδια)	όχι	1 και 2	3 και 4
Ασιίτης	όχι	ήπιος	βαρύς
Χολερυθρίνη (mg %)	1 - 2	2 - 3	> 3
Αλβουμίνη (gr %)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Quick (παράταση σε sec)	1 - 4	4 - 6	> 6
Σε PBC : χολερυθρίνη (mg %)	1 - 4	4- 10	> 10
A : 5 – 8 βαθμοί, B : 9 – 11 βαθμοί, C : 12 – 15 βαθμοί			

# Μέγεθος των κηρσών

- *1<sup>ου</sup> βαθμού*
  - κηρσοί που εξαφανίζονται με την πίεση του ενδοσκοπίου
- *2<sup>ου</sup> βαθμού*
  - δεν εξαφανίζονται με την πίεση του ενδοσκοπίου
- *3<sup>ου</sup> βαθμού*
  - συρρέοντες κηρσοί που καταλαμβάνουν σχεδόν πλήρως την περιφέρεια του αυλού του οισοφάγου
- Όσο μεγαλύτερος είναι ο κηρσός τόσο μεγαλύτερη είναι και η πιθανότητα να αιμορραγήσει ή η αιμορραγία να υποτροπιάσει

# Χρώμα και ενδοσκοπικά 'στιγμάτα'

- Χρώμα
  - λευκό ή λευκοκυανό και αδιαφανές
- Το *ερυθρό* χρώμα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή επαναιμορραγίας
- Ενδοσκοπικά 'στιγμάτα'
  - 'ερυθρές κηλίδες' (red wale sign)
  - τηλαγγειεκτασίες (cherry red spots)
  - 'αιμοκυστικό σημείο' (hematocystic spot) που εμφανίζεται ως μεγάλη ερυθρή κηλίδα διαμέτρου περίπου 3-4 χιλιοστών επί του κίρσου
- Τα σημεία αυτά υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας ή υποτροπής της και απαιτούν άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση

# Προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη ρήξη των κισμών

- Στην πράξη, το μέγεθος των κισμών είναι ο περισσότερο χρησιμοποιούμενος δείκτης κινδύνου για το 1ο επεισόδιο κισσορραγίας
- Ο κίνδυνος μειώνεται σημαντικά με προφυλακτική θεραπεία σε ασθενείς με κισμούς μεσαίου και μεγάλου μεγέθους

# Προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται με τη ρήξη των κισσών

- Όλοι οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται ενδοσκοπικά για κισσούς κατά τη διάγνωση της κίρρωσης
- Η ενδοσκόπηση πρέπει να επαναλαμβάνεται ανά
  - 2-3 χρόνια σε ασθενείς χωρίς κισσούς
  - 1-2 χρόνια σε ασθενείς με αντορροπούμενη κίρρωση και μικρούς κισσούς (έλεγχος αύξησης του μεγέθους)
  - Κάθε χρόνο σε ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη κίρρωση χωρίς ή με μικρούς κισσούς

# Κιρσορραγία

- Αιτία στο 60-70% των επεισοδίων οξείας αιμορραγίας ΑΠΣ στην κίρρωση
- Σταματά αυτόματα στο 40-50% των ασθενών ενώ με τη θεραπεία επιτυγχάνεται έλεγχος της αιμορραγίας στο 75% των περιπτώσεων στο πρώτο 24ωρο από την εισαγωγή
- Ενεργός αιμορραγία κατά την ενδοσκόπηση, λοίμωξη και HVPG >20 mmHg προδικάζουν αδυναμία ελέγχου της αιμορραγίας
- Άμεση θνητότητα: 5% περίπου
- Θνητότητα κατά τις πρώτες 6-εβδομάδες μετά επεισόδιο κιρσορραγίας: 20%
  - Οι μισοί θάνατοι κατά το οξύ επεισόδιο ή κατά την πρώιμη επαναιμορραγία και
  - Το ¼ των θανάτων κατά τις 5 πρώτες ημέρες



# Επανάιμορραγία

- Επανάιμορραγία στις επόμενες 6-εβδομάδες 20% και 63% τον 1ο χρόνο
- Ενεργός αιμορραγία κατά την ενδοσκόπηση, γαστρικοί κίρσοι, χαμηλή αλβουμίνη, αυξημένη ουρία και HVPG >20 mmHg προδικάζουν κίνδυνο πρώιμης επανάιμορραγίας
- Θνητότητα: 33% τον 1ο χρόνο
- Μείωση της HVPG <12 mmHg προλαμβάνει τις υποτροπές

# Ασκίτης

- Ασκίτης αναπτύσσεται όταν το HVPG > 12 mmHg
- Κατά τη διάγνωση ο επιπολασμός του ασκίτη ποικίλει μεταξύ 20% και 60%
- Η επίπτωσή του είναι περίπου 5% το χρόνο
- Μαζί με την κίρσοραγία συνήθως σημαίνουν τη ρήξη της αντιρρόπησης

# Εγκεφαλοπάθεια και Ίκτερος

- Σπανιότερα
  - Επίπτωση εγκεφαλοπάθειας και ικτέρου περίπου 2-3% το χρόνο
- Συνεπώς οι πλέον σημαντικοί δείκτες ρήξης της αντιρρόπησης στην ΚΙ είναι
  - Η κίρσοραγία και ο ασκίτης, ενώ
  - Εγκεφαλοπάθεια και ίκτερος εμφανίζονται σε προχωρημένα στάδια

# Πρόγνωση της ΚΙ

1. Επιβίωση κατά τη φάση της αντιρρόπησης
2. Ρυθμός μετάβασης προς την μη-αντιροπούμενη φάση
3. Επιβίωση μετά τη ρήξη της αντιρρόπησης