

ΚΕΣΥ-ΙΕΑ (2023)
ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΠΡΟΚΑΤΑΡΚΤΙΚΗΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ

ΙΚΤΕΡΟΣ
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΒΙΟΧΗΜΕΙΑΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΚΟΝΤΟΣ

Παθολόγος

Επιμελητής Β' Ε.Σ.Υ.

Β' Παθολογική Κλινική Ε.Κ.Π.Α. – Γ.Ν.Α. «Ιπποκράτειο»



ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΑ

- Κατανόηση του ικτέρου και της αιτιολογίας του
- Ανάλυση και επεξήγηση ηπατικής βιοχημείας
- Διαφορική διάγνωση υποκείμενου αιτίου με βάση την κλινικοεργαστηριακή εικόνα
- Αλγόριθμοι διερεύνησης ικτέρου και ηπατοπάθειας
- Περαιτέρω ενδεικνυόμενος έλεγχος κατά περίπτωση
- Εκτίμηση βαρύτητας ηπατοπάθειας
- Θεραπευτικές δυνατότητες στην Πρωτοβάθμια Περίθαλψη
- Ανάγκη παραπομπής σε Εξειδικευμένο Κέντρο

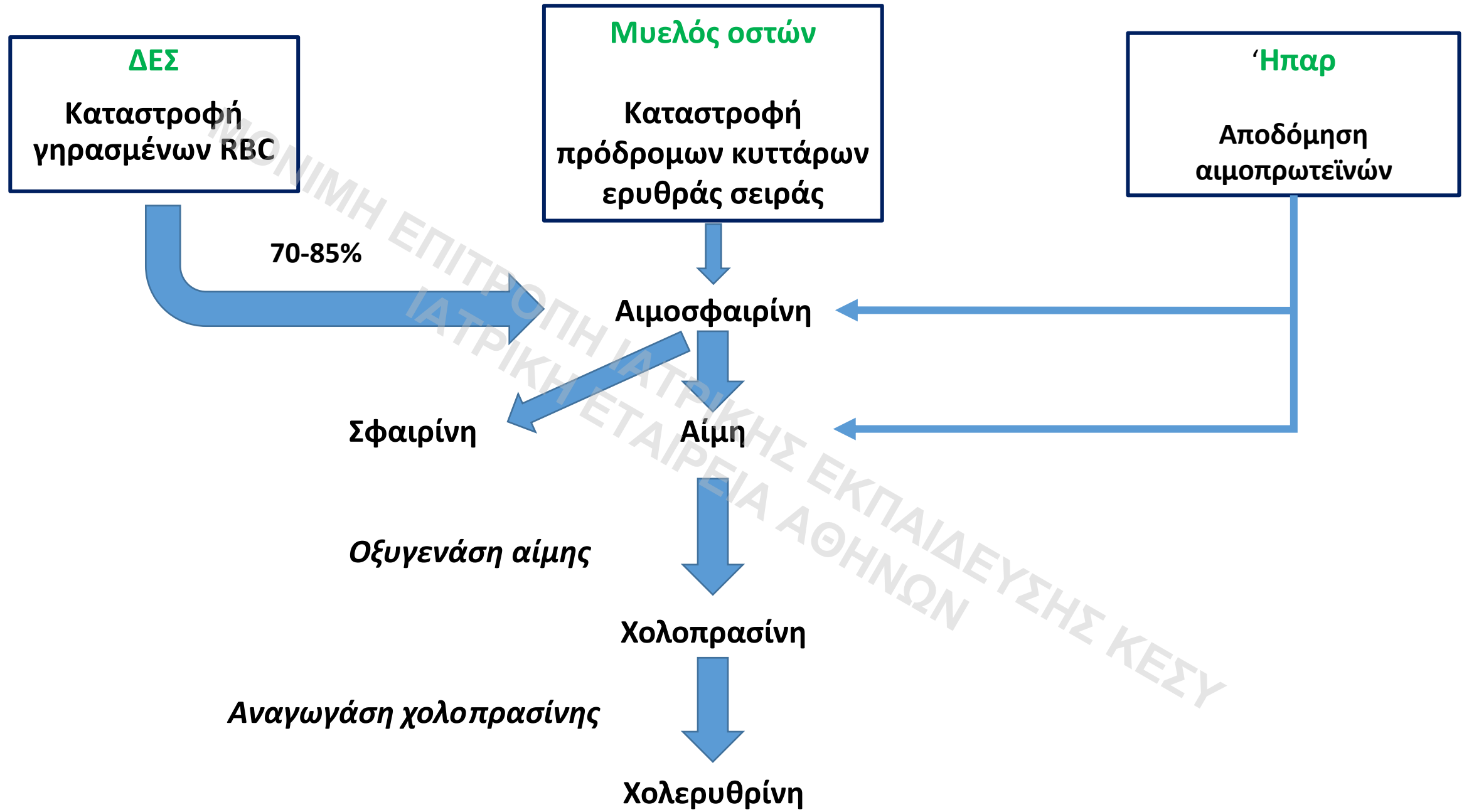
ΠΕΡΙΓΡΑΜΜΑ

- Ίκτερος: Ορισμός, κατηγοριοποίηση και αιτιολογία
- Ηπατική βιοχημεία: Ανάλυση και ερμηνεία των διαταραχών
- Διαγνωστικοί αλγόριθμοι
- Κλινικές περιπτώσεις: Παρουσίαση και αξιολόγηση
- Διάγνωση, εκτίμηση βαρύτητας, θεραπεία, ανάγκη νοσηλείας ή παραπομπής
- Μηνύματα για το σπίτι
- Ερωτήσεις πολλαπλών επιλογών

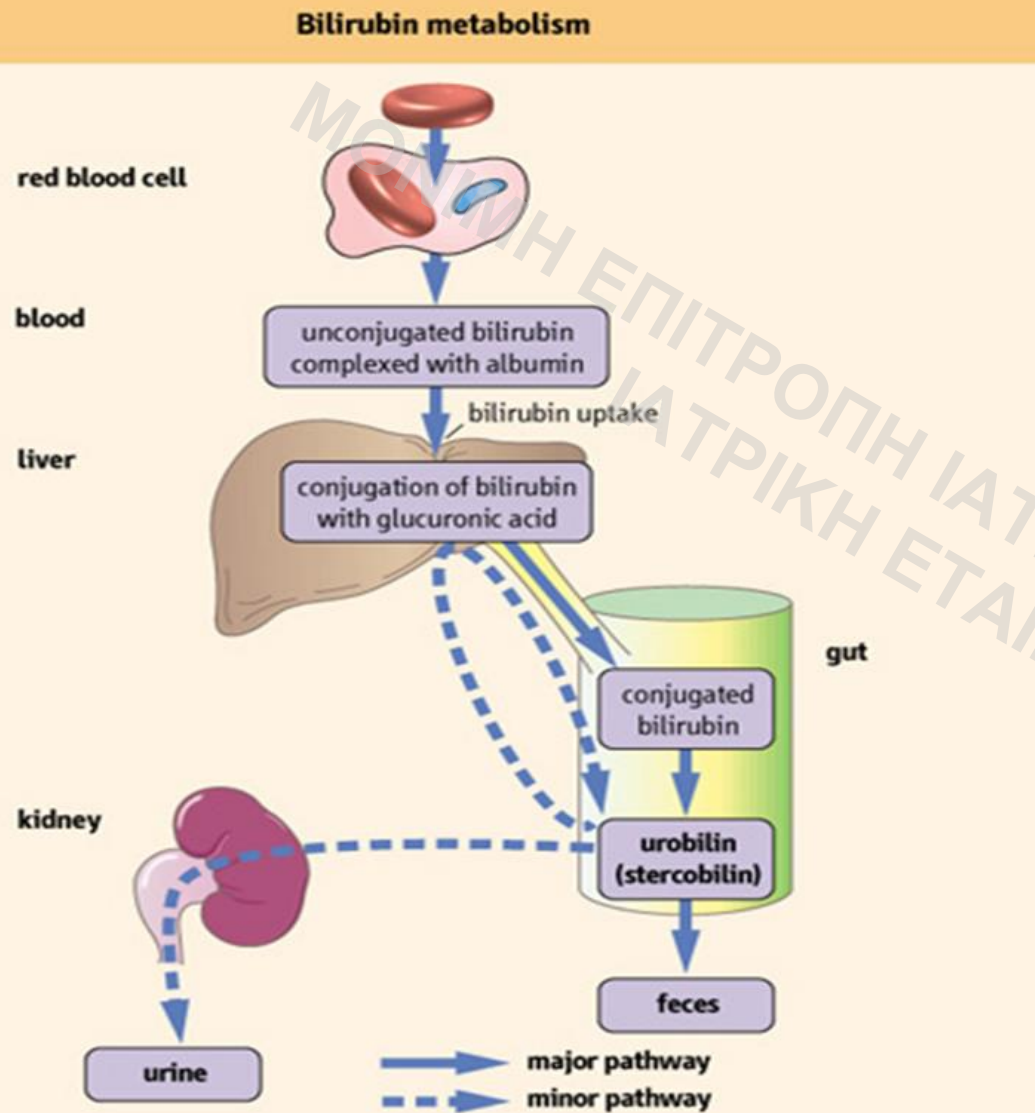
ΙΚΤΕΡΟΣ

- Η κίτρινη χρώση του σκληρού χιτώνα των οφθαλμών, του δέρματος και των βλεννογόνων λόγω της αύξησης της τιμής της χολερυθρίνης στο αίμα $> 2 \text{ mg/dl}$ (φ.τ. $0,3-1 \text{ mg/dl}$)
 - Υπίκτερος: η μόλις υπαισημαινόμενη κίτρινη χροιά, συνήθως μόνο στους σκληρούς (Bil: $2-3 \text{ mg/dl}$)
 - Ίκτερος: η εμφανής κίτρινη χροιά σε όλο το σώμα (Bil: $>3 \text{ mg/dl}$)
 - Εξάρτηση από: χρώμα δέρματος, αγγείωση, οίδημα
 - *Πάντα επισκόπηση στο φως του ήλιου!*

ΠΡΟΕΛΕΥΣΗ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ



Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΗΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ



→ Μεταφορά στο ήπαρ

- Πρόσληψη από ηπατοκύτταρο

- Σύζευξη

- UDP-γλυκουρονυλο-τρανσφεράση

- Απέκκριση

→ 80-90% απομάκρυνση

→ 10-20% εντεροηπατική κυκλοφορία

Φ.Τ.: < 1mg/dl

ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ

Αυξημένη συγκέντρωση
χολερυθρίνης στο πλάσμα
> 2,0 mg/dl

Καθ' υπεροχή Έμμεση

Καθ' υπεροχή Άμεση

Κλινικά → Ίκτερος

ΜΟΝΙΜΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΚΕΣΥ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ

ΕΜΜΕΣΗ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ

- **Αυξημένη παραγωγή**
 - **Αιμόλυση**
 - Υπερσπληνισμός
 - Αυτοάνοση Αιμολυτική Αναιμία
 - Παθήσεις ερυθροκυττάρου (Μεμβράνη, Μεταβολισμός, Αιμοσφαιρίνη)
 - PNH
 - Μικροαγγειοπαθητική αναιμία
 - Μη αποδοτική ερυθροποίηση (μεγαλοβλαστική αναιμία)
 - Απορρόφηση αιματωμάτων
- **Ελαττωμένη κάθαρση**
 - Νεογνικός ίκτερος
 - Γενετικά νοσήματα (Σ. Gilbert, Crigler-Najjar)

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΣΥΖΕΥΞΗΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ

<u>Χαρακτηριστικά</u>	<u>Gilbert</u>	<u>Crigler-Najjar I</u>	<u>Crigler-Najjar II</u>
Χολερυθρίνη	< 5 mg/dl	20-50 mg/dl	< 20 mg/dl
Βιοχημεία ήπατος	κφ	κφ	κφ
Χολικά οξέα	κφ	κφ	κφ
Ιστολογία	κφ	κφ	κφ
UDP-τρανσφεράση	μειωμένη	απούσα	Σημαντικά μειωμένη
Κληρονομικότητα	άγνωστη	αυτοσωμική υπολειπόμενη	αυτοσωμική υπολειπόμενη
Πρόγνωση	άριστη	κερνίκτερος	σπάνια νευροτοξικότητα

ΑΜΕΣΗ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑ

- Ικανοποιητική σύζευξη, αλλά αδυναμία απέκκρισης
- Γενετική/Μεταβολική διαταραχή
 - Σύνδρομο Dubin-Johnson, Rotor
 - Καλοήθης υποτροπιάζουσα ενδοηπατική χολόσταση
 - Χολόσταση της κύησης
 - Νόσος Byler

 - Ενδοηπατική ατρησία χοληφόρων
 - Κυστική ίνωση
- Ενδοηπατική διαταραχή
 - Ηπατιτιδικό αίτιο
 - Χολοστατικό αίτιο
- Μεθηπατική διαταραχή
 - Αποφρακτικό αίτιο στην πορεία του χοληφόρου δέντρου

ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗΣ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗΣ

Χαρακτηριστικά

Χολερυθρίνη

Dubin-Johnson

2 - 5 mg/dl

Rotor

2 - 5 mg/dl

Συζευγμένη

> 50%

> 50%

Χρώμα ήπατος

μαύρο

κφ

Χολικά οξέα

κφ

κφ

Ιστολογία

κφ, κοκκία χρωστικής

κφ

Κοπροπορφυρίνη ούρων

κφ ή μικρή αύξηση της ολικής

σημαντική αύξηση της ολικής

Κληρονομικότητα

αυτοσωμική υπολειπόμενη

αυτοσωμική υπολειπόμενη

Θεραπεία

αποφυγή οιστρογόνων

καμία

Πρόγνωση

άριστη

άριστη

ΗΠΑΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑΣ

Οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη

- ΙΟΙ
- ΤΟΞΙΝΕΣ
- ΦΑΡΜΑΚΑ
- ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ
- ΙΣΧΑΙΜΙΑ
- N. WILSON
- Σ. REYE
- ΟΞΥ ΛΙΠΩΔΕΣ ΗΠΑΡ ΚΥΗΣΗΣ

Χρόνια ηπατοκυτταρική βλάβη

- ΙΟΙ
- ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ
- NAFLD
- ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ
- N. WILSON
- ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ
- ΚΙΡΡΩΣΗ

Διήθηση

- ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ
- ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΝΟΣΟΙ
- ΑΜΥΛΟΕΙΔΩΣΗ

Βλάβες χοληφόρων

- ΠΧΧ
- ΠΣΧ
- GVHD

Άλλα

- ΦΑΡΜΑΚΑ
- ΤΡΝ
- ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ
- ΣΗΨΗ

ΜΕΘΗΠΑΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑΣ: ΑΠΟΦΡΑΞΗ

Επίπεδο απόφραξης

Διαφορική διάγνωση

Ενδοηπατικά

ΠΣΧ

Χολαγγειοκαρκίνωμα

Μεταστάσεις

Porta hepatis

Λεμφαδενοπάθεια

Χολαγγειοκαρκίνωμα

Καρκίνος χοληδόχου κύστης

ΠΣΧ

Μεσαία/μεγάλα χοληφόρα

Καλοήθης στένωση

Χολαγγειοκαρκίνωμα

Καρκίνος παγκρέατος

Λιθίαση

Intra-pancreatic

Καρκίνος παγκρέατος

Χρόνια παγκρεατίτιδα

Χολαγγειοκαρκίνωμα

Ampullary

Λιθίαση

Καρκίνος παγκρέατος

Καρκίνος φύματος Vater ή 12δακτύλου

Στένωση φύματος Vater ή δυσλειτουργία σφιγκτήρα Oddi

ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΗΠΑΤΟΣ

- **Λειτουργία ηπατοκυττάρου: Τρανσαμινάσες**
 - AST (SGOT): αλανινική αμινοτρανσφεράση (πυροσταφυλική τρανσαμινάση)
 - ALT (SGPT): ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (οξαλοξική τρανσαμινάση)
- **Λειτουργία χολαγγειοκυττάρου: Δείκτες χολόστασης**
 - ALP
 - gGT
- **Μεταβολισμός-Μεταφορά οργανικών ανιόντων από το ήπαρ**
 - Χολερυθρίνη
 - Ουροχολινογόνο
 - Χολικά οξέα
- **Συνθετική ικανότητα ήπατος**
 - Χρόνος προθρομβίνης
 - Λευκωματίνη
 - Χοληστερίνη

ΗΠΑΤΙΚΗ ΒΛΑΒΗ

- **Ηπατοκυτταρική**
 - $ALT > 2 \times A.Φ.Τ.$ ή $ALT/ALP \geq 5$
- **Χολοστατική**
 - $ALP > 2 \times A.Φ.Τ.$ ή $ALT/ALP \leq 2$
- **Μικτή**
 - $ALT > 2 \times A.Φ.Τ.$ και $ALP > 2 \times A.Φ.Τ.$ και $2 < ALT/ALP < 5$
- **Μπορεί να συνυπάρχει ίκτερος**

ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΕΣ

- **ALT (SGPT):** μόνον στο κυτταρόπλασμα
- **AST (SGOT):** 20% στο κυτταρόπλασμα & 80% στα μιτοχόνδρια
- **Ένζυμα που καταλύουν αντιδράσεις νεογλυκογένεσης**
 - ALT: αλανίνη + α-κετογλουταρικό οξύ = πυρουβικό οξύ
 - AST: L-ασπαρτικό οξύ + α-κετογλουταρικό οξύ = οξαλοξικό οξύ
- **ALT:** σχεδόν αποκλειστικά στο ήπαρ (σπάνια αυξάνει σε ραβδομυόλυση)
- **AST:** ήπαρ, καρδιακός μυς, γραμμωτοί μύες, εγκέφαλος, νεφρά, πάγκρεας, πνεύμονες, λευκά-ερυθρά αιμοσφαίρια
- **Τρανσαμινασαιμία μη ηπατικής αιτιολογίας (Αφορά κύρια την AST)**
 - Παθήσεις γραμμωτών μυών: αύξηση κρεατινοφωσφοκινάσης (CPK), αλδολάσης
 - Παθήσεις καρδιάς: αύξηση CPK, καρδιακού κλάσματος CPK (CK-MB), γαλακτικής δεϋδρογονάσης (LDH)

ΑΙΤΙΑ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

- Λοιμώξεις
 - Ιοί ηπατίτιδας, άλλοι ιοί, μικρόβια, παράσιτα, ρικέτσιες, μύκητες
- Αλκοόλ
- Μη αλκοολική λιπώδης νόσος ήπατος
- Φάρμακα
- Αυτοάνοσες νόσοι
- Μεταβολικές νόσοι
 - Αιμοχρωμάτωση, νόσος Wilson, ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης
- Αγγειακά αίτια
 - Ισχαιμία, απόφραξη ηπατικών φλεβών
- Νεοπλάσματα-Διηθητικές νόσοι
 - Αμυλοείδωση, σαρκοείδωση, νόσος Hodgkin, μεταστατικό Ca

Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΤΙΜΗΣ ΤΩΝ ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΩΝ

- **ALT/AST > 25-50 x Α.Φ.Τ.**
 - Ιοί ηπατίτιδας, φάρμακα, τοξίνες, ισχαιμία
 - Σπανιότερα οξεία απόφραξη χοληφόρων, αυτοάνοση ηπατίτιδα
- **ALT/AST > 8-25 x Α.Φ.Τ.**
 - Ιοί ηπατίτιδας, ηπατιτιδομιμητικοί ιοί, φάρμακα, οξεία απόφραξη χοληφόρων, αυτοάνοση ηπατίτιδα, νόσος Wilson, ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης
- **ALT/AST < 8 x Α.Φ.Τ.**
 - NAFLD, αλκοόλ, ιοί ηπατίτιδας, ηπατιτιδομιμητικοί ιοί, φάρμακα, απόφραξη χοληφόρων, μεταβολικά αίτια, διηθητικά νοσήματα, νεοπλάσματα

ΚΛΕΙΔΙΑ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΒΛΑΒΗΣ

- **Διάρκεια!**
 - Παροδική στην ισχαιμική και στην οξεία απόφραξη του χοληδόχου πόρου (λίγες ημέρες)
- **Παροξύνσεις χρόνιας ηπατικής νόσου**
 - HBV, HDV, αυτοάνοση, ν. Wilson
- **Φάρμακα - βότανα - συμπληρώματα διατροφής**
- **Ηπατιδομιμητικοί ιοί**
 - Parvo, HHV-6 κλπ
- **Κρυψιγενής (5-10%)**
 - Φάρμακα, βότανα, ιοί (Όχι GB/GBV-C, TTV), αυτοανοσία;

ΤΟ ΠΗΛΙΚΟ AST/ALT

- $AST/ALT < 1$: Ιογενείς ηπατίτιδες, NAFLD
- $AST/ALT > 2$: Αλκοολική ηπατοπάθεια και κίρρωση
($AST/ALT < 400-500$ IU/L - έλλειψη B6)
- $AST/ALT > 4$: Κεραυνοβόλος νόσος Wilson
- $1 < AST/ALT < 2$: Κίρρωση

ΜΟΝΙΜΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΚΕΣΥ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ

ΑΛΚΑΛΙΚΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ

- Ομάδα ισοενζύμων που καταλύουν την υδρόλυση φωσφορικών εστέρων σε αλκαλικό pH
- Σε ήπαρ, οστά, πλακούντα, νεφρούς, λευκοκύτταρα και σε διάφορα νεοπλασματικά κύτταρα
- Ήπαρ: Στο κυτταρόπλασμα και στην κυτταρική μεμβράνη των ηπατικών κολλοειδών και χοληφόρων
- Ηπατοπάθειες: αυξημένη παραγωγή (όχι δυσχέρεια απέκκρισης)
- Απόφραξη → Καθυστέρηση ανόδου ALP 24-48 ώρες
→ Πτώση μετά την λύση της απόφραξης σε 1 εβδομάδα

ΑΛΚΑΛΙΚΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ: ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ

ΑΥΞΗΣΗ

- **Φυσιολογική**
 - Παιδιά σε ανάπτυξη
 - Εγκυμοσύνη/Θηλασμός
 - Περιεμμηνοπαυσιακά
- **Οστικό κλάσμα**
 - Βλαστικού τύπου μεταστάσεις
 - Υπερπαραθυρεοειδισμός
 - Κατάγματα
 - N. Paget
 - Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια
- **ΚΑ, Υπερθυρεοειδισμός, GCA**
- **Παρανεοπλασματική Εκδήλωση**
 - Λεμφώματα, Υπερνέφρωμα

ΜΕΙΩΣΗ

- Υποθυρεοειδισμός
- Αναιμία Biermer
- Νόσος Wilson

ΑΛΚΑΛΙΚΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ: ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗ ΜΕΤΡΗΣΗ ΤΗΣ

- Γεύματα (12 ώρες νηστεία)
- Allopurinol
- Αντιβιοτικά
- Αντιφλεγμονώδη
- Αντισυλληπτικά
- Χλωροπρομαζίνη
- Κορτιζόνη
- Μεθυλντόπα
- Αναλγητικά
- Προπανολόλη
- Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά

ΜΟΝΙΜΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΚΕΣΥ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ

ΗΠΑΤΙΚΗΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ ΑΛΚΑΛΙΚΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ

- Συνοδεύεται συνήθως από αύξηση της γGT
- Μεμονωμένη αύξηση ALP
 - Καλοήθης υποτροπιάζων ίκτερος (νόσος του Summerskill)
 - Χολόσταση της κύησης
 - Νεανική χολόσταση

ΜΟΝΙΜΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΚΕΣΥ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ

γ-ΓΛΟΥΤΑΜΥΛ-ΤΡΑΝΣΠΕΠΤΙΔΑΣΗ (γGT)

- Ένζυμο που μεταφέρει ομάδες πεπτιδίων σε άλλα αμινοξέα και συμμετέχει στον μεταβολισμό της γλουταθειόνης (αντιοξειδωτικό)
- Αυξημένη συγκέντρωση σε ήπαρ, χοληφόρα, νεφρά, σπλήνας, καρδιά, πνεύμονες και εγκέφαλος - **Όχι στα οστά**
- Ήπαρ: Στα ηπατοκύτταρα και τα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων
- Επαγωγή του ενζύμου από αιθανόλη (> 45 g/ημέρα) και φάρμακα (**phenobarbital, phenytoin**)

ΑΥΞΗΣΗ ΤΙΜΗΣ γ -ΓΛΟΥΤΑΜΥΛ-ΤΡΑΝΣΠΕΠΤΙΔΑΣΗΣ (γ GT)

ΗΠΑΤΙΚΕΣ

- Χολόσταση (μαζί με ALP)
- Ηπατοκυτταρική βλάβη (μαζί με ALT)
- Κίρρωση
- Ηπατική ισχαιμία
- Ηπατική νέκρωση
- Διήθηση από νεοπλασματικά κύτταρα
- Φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα

ΜΗ ΗΠΑΤΙΚΕΣ

- Φυσιολογική αύξηση (άνδρες, ηλικία)
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
- Έμφραγμα μυοκαρδίου
- Παγκρεατίτιδα
- Ρευματολογικά νοσήματα
- Νεφρική ανεπάρκεια

ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ

- Συντίθεται αποκλειστικά στο ήπαρ
- 2/3 της λευκωματίνης βρίσκεται στον εξωαγγειακό τρίτο χώρο
- Χρόνος ημιζωής της αλβουμίνης στο πλάσμα = 3 εβδομάδες
- **Δεν** έχει άμεση ανταπόκριση στην εμφάνιση ηπατικής δυσπραγίας

Υπολευκωματιναιμία χωρίς διαταραχές ηπατικών ενζύμων

- Λευκωματουρία
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- Οξεία ή χρόνια φλεγμονή
- Τραύμα
- Εγκαύματα
- Σήψη
- Δυσαπορρόφηση
- Νόσος του Menetrier
- Εντεροπάθεια με πρωτεϊναπέκκριση
- Καχεξία
- Εγκυμοσύνη

ΧΡΟΝΟΣ ΠΡΟΘΡΟΜΒΙΝΗΣ (PT)

- Ήπαρ: σύνθεση των παραγόντων II, V, VII, IX, X
- ↑ PT σε απώλεια > 80% της συνθετικής ικανότητας του ήπατος
- **Παράταση PT = βαριά ηπατική ανεπάρκεια**
- Βραχύς χρόνος ημιζωής των παραγόντων V – VII: 6 ώρες
 - **Ο πιο ευαίσθητος δείκτης**
- Άλλα αίτια παράτασης PT
 - Χρόνια χολόσταση, δυσαπορρόφηση, στεατόρροια, λήψη αντιβιοτικών, κουμαρινικών αντιπηκτικών
 - Αναστροφή με **χορήγηση βιταμίνης K παρεντερικά** (5 mg/ημέρα για 3 ημέρες)

Όλοι οι ασθενείς με κλινική ή εργαστηριακή εικόνα σοβαρής οξείας ηπατίτιδας πρέπει να υποβάλλονται σε μέτρηση χρόνου προθρομβίνης!



Οξεία Ηπατική Ανεπάρκεια

Κριτήρια King's College Λονδίνου

Χρόνος προθρομβίνης > 100 δευτερόλεπτα (INR > 6,5)

ή

τρία από τα παρακάτω πέντε κριτήρια

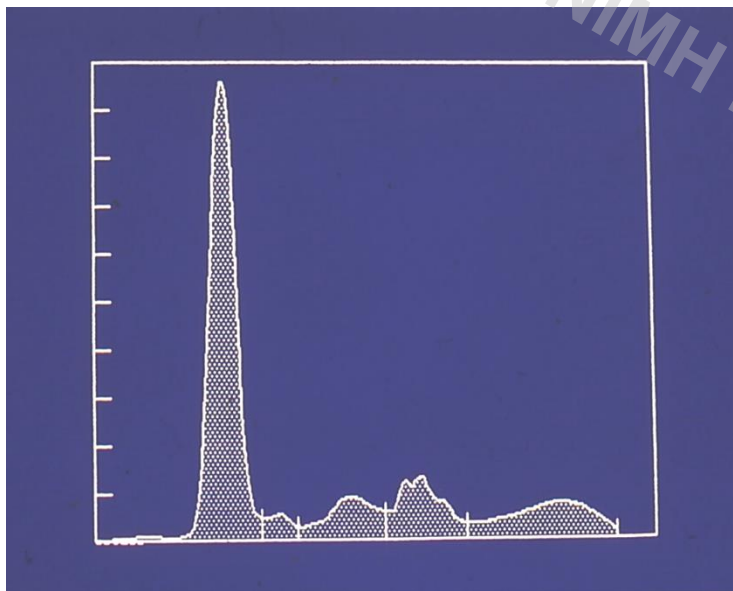
- Φαρμακευτική ηπατίτιδα, ηπατίτιδα μη-Α/μη-Β ή άγνωστης αιτιολογίας
 - Ηλικία < 11 ή > 40 ετών
 - Έναρξη εγκεφαλοπάθειας < 7 ημέρες
- **Χρόνος προθρομβίνης > 50 δευτερόλεπτα (INR > 3,5)**
 - Χολερυθρίνη > 17,4 mg/dl.

ΛΟΙΠΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑΣ

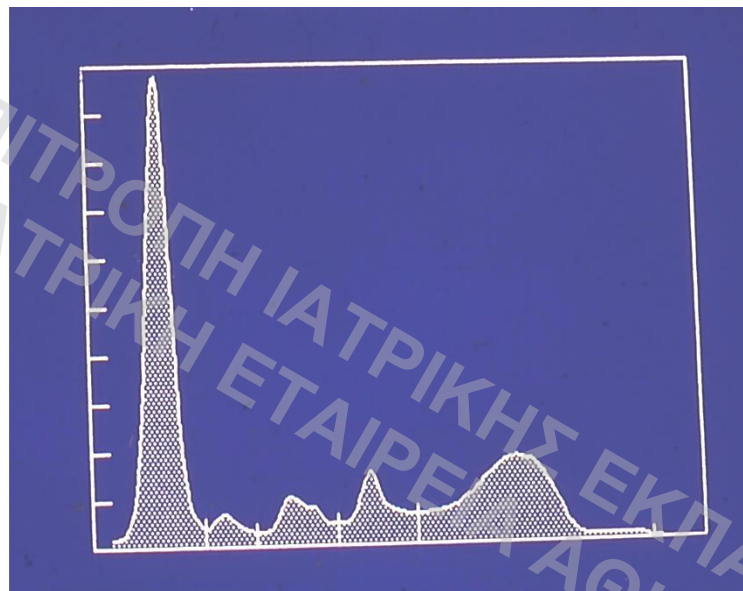
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων
- Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών
- Κρυοσφαιρίνες
- Ανοσολογικός Έλεγχος (ANA, AMA, ASMA, anti-LKM)
- Αμμωνία
- α-εμβρυϊκή σφαιρίνη

ΜΟΝΙΜΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΚΕΣΥ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ

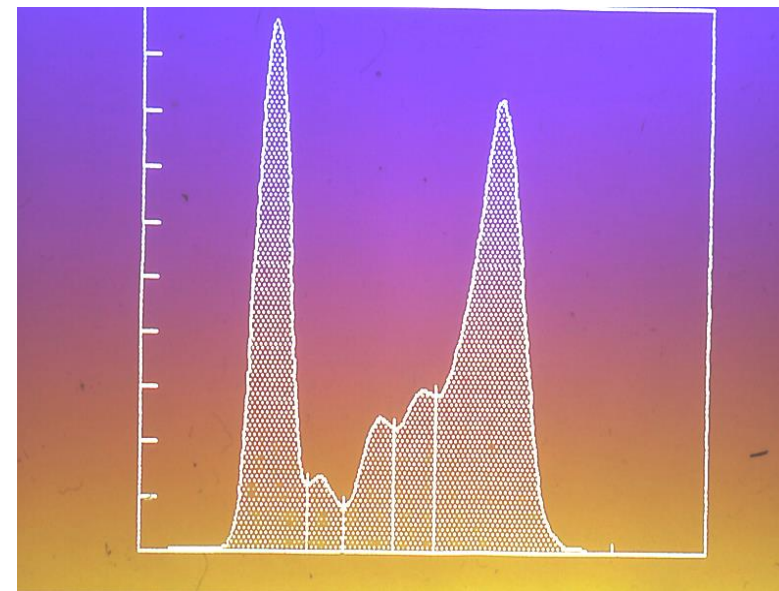
ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗ ΛΕΥΚΩΜΑΤΩΝ



Φυσιολογική



Χρονία ηπατίτιδα-κίρρωση



Αυτοάνοση χρονία
ηπατίτιδα-κίρρωση

Η γ-ΣΦΑΙΡΙΝΗ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ

- Είναι **αυξημένη** (> 1,4 gr/dl ή > 20% του συνόλου).
- Συνήθως πολυκλωνική. Σπάνια & μονοκλωνική.
- Έναντι ενδογενών ή εξωγενών αντιγόνων.
- Μπορεί και κρυσφαιρίνη τύπου II & III (HBV, HCV).
- Δείκτης δραστηριότητας

ΜΟΝΙΜΗ ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ
ΠΑΡΟΝΤΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΚΕΣΥ

ΟΙ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΕΣ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΟΠΑΘΕΙΑ

- ↑ IgG - Πολύ υψηλά επίπεδα στις αυτοάνοσες
- ↑ IgA σε κίρρωση - Ιδίως στην αλκοολική
- ↑ IgM σε PBC

ΜΟΝΙΜΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΚΕΣΥ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΜΜΩΝΙΑΣ

- Συσχετίζεται με την ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- Προσδιορίζεται σε αρτηριακό αίμα
- Χρήσιμη μέτρηση στην αξιολόγηση κώματος άγνωστης αιτιολογίας
- Αύξηση τιμών σε υποκαλιαιμία & μεταβολική αλκάλωση

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ α-ΕΜΒΡΥΪΚΗΣ ΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

- Φυσιολογικά επίπεδα: 10-20 ng/ml
- ↑ σε 66-80% των ΗΚΚ
- 20% των μεγάλων όγκων → φυσιολογική τιμή AFP
- Αυξήσεις σε εξάρσεις ηπατίτιδας
- Ευαισθησία → 39-64%
- Ειδικότητα → 76-91%

ΜΟΝΙΜΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΚΕΣΥ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΚΤΕΡΟΣ: ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

ΙΣΤΟΡΙΚΟ

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

ΒΑΣΙΚΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ

BIL , ALP , AST/ALT , ALB , PT

ΕΞΕΙΔ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΑ

ΔΕΙΚΤΕΣ , ΑΥΤΟΑΝΤΙΣΩΜΑΤΑ , Fe , Ferr ...

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΗΠΑΤΙΚΗ ΒΙΟΨΙΑ

Ευαισθησία 82-95%

Ειδικότητα 47-76%

Διαγνωστική ακρίβεια 83-90%

ΜΟΝΙΜΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΓΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΚΕΣΥ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ

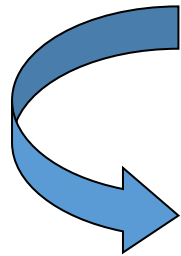
ΙΚΤΕΡΟΣ



Υπερηχογράφημα ήπατος-χοληφόρων-παγκρέατος

Διάταση χοληφόρων
(Απόφραξη)

Χωρίς διάταση χοληφόρων
(Ενδοηπατική Χολόσταση)



Επεμβατική αντιμετώπιση



Συντηρητική αντιμετώπιση

ΜΟΝΙΜΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΚΕΣΥ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ

ΤΑ ΒΑΣΙΚΑ ΕΡΩΤΗΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΙΚΤΕΡΟ

- Οξεία ή χρόνια ηπατική νόσος;
- Ηπατοκυτταρική ή Χολοστατική βλάβη;
- Απόφραξη χοληφόρων ή ενδοηπατική χολόσταση;
- Υπάρχει πυρετός; (Οξεία χολαγγειΐτιδα)
- Υπάρχει ηπατική εγκεφαλοπάθεια; (Οξεία ηπατική ανεπάρκεια)

ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΠΟ ΤΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

- Πόνος
- Πυρετός
- Λήθαργος
- Απώλεια βάρους
- Αλκοόλ, ουσίες
- Φάρμακα
- Κνησμός
- Αδυναμία
- Υπέρχρωση ούρων
- Αύξηση περιμέτρου κοιλιάς
- Οιδήματα
- Άλλα αυτοάνοσα νοσήματα
- HIV status
- Ιστορικό χειρουργείου στα χοληφόρα
- Οικογενειακό ιστορικό ηπατικής νόσου

ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- Ζωτικά σημεία
- Προσανατολισμός
- Αστηριξία
- Περιτοναϊσμός
- Μέγεθος ήπατος
- Μέγεθος σπληνός
- Ασκίτης
- Οιδήματα
- Αραχνοειδείς σπίλοι
- Υπέρχρωση δέρματος
- Δακτύλιοι Kayser-Fleischer
- Ξανθώματα
- Γυναικομαστία
- Αρ. υπερκλείδια λεμφαδενοπάθεια (Virchow's)

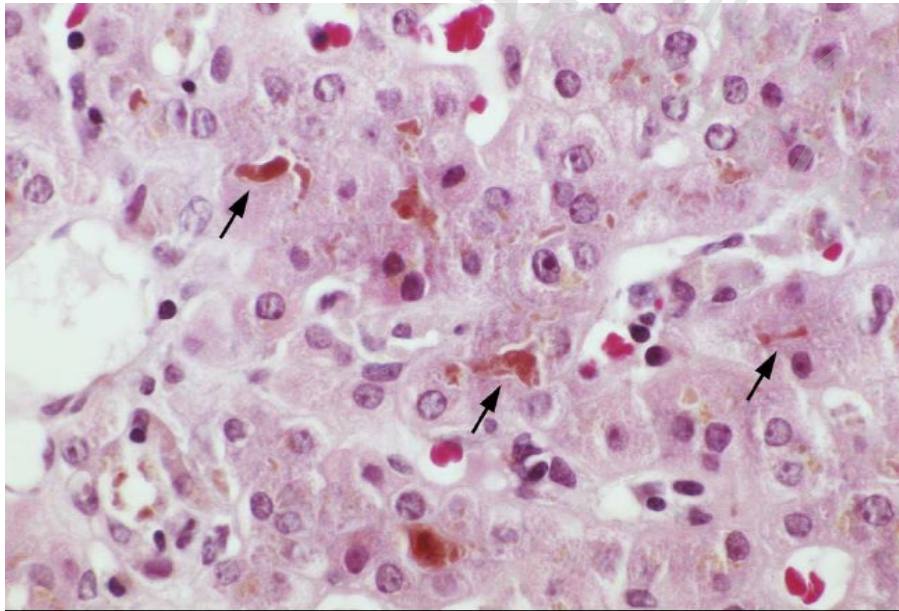
ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ

- AST-ALT-ALP-γGT
- Χολερυθρίνη
- Λευκωματίνη
- INR
- Σάκχαρο
- Ηλεκτρολύτες (Na-K)
- Αέρια αίματος
- Γενική αίματος
- Αμμωνία
- Επίπεδα ακεταμινοφαίνης
- Ορολογικοί δείκτες ηπατίτιδας
- ANA-ASMA-AMA
- Ανοσοσφαιρίνες
- Κυανοπλασμίνη
- Φερριτίνη
- Καλλιέργειες

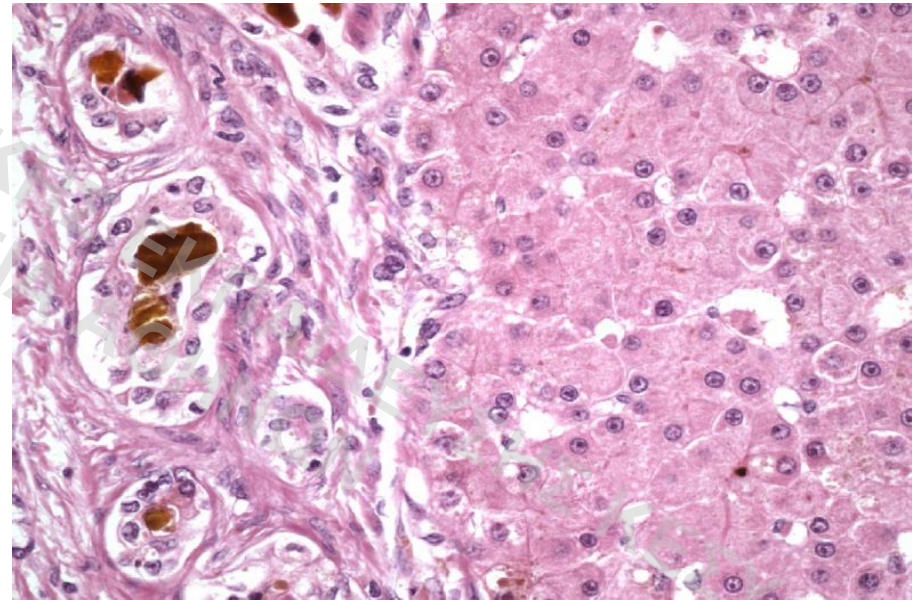
Απεικονίσεις: U/S, CT, MRI, MRCP, ERCP

ΒΙΟΨΙΑ ΗΠΑΤΟΣ

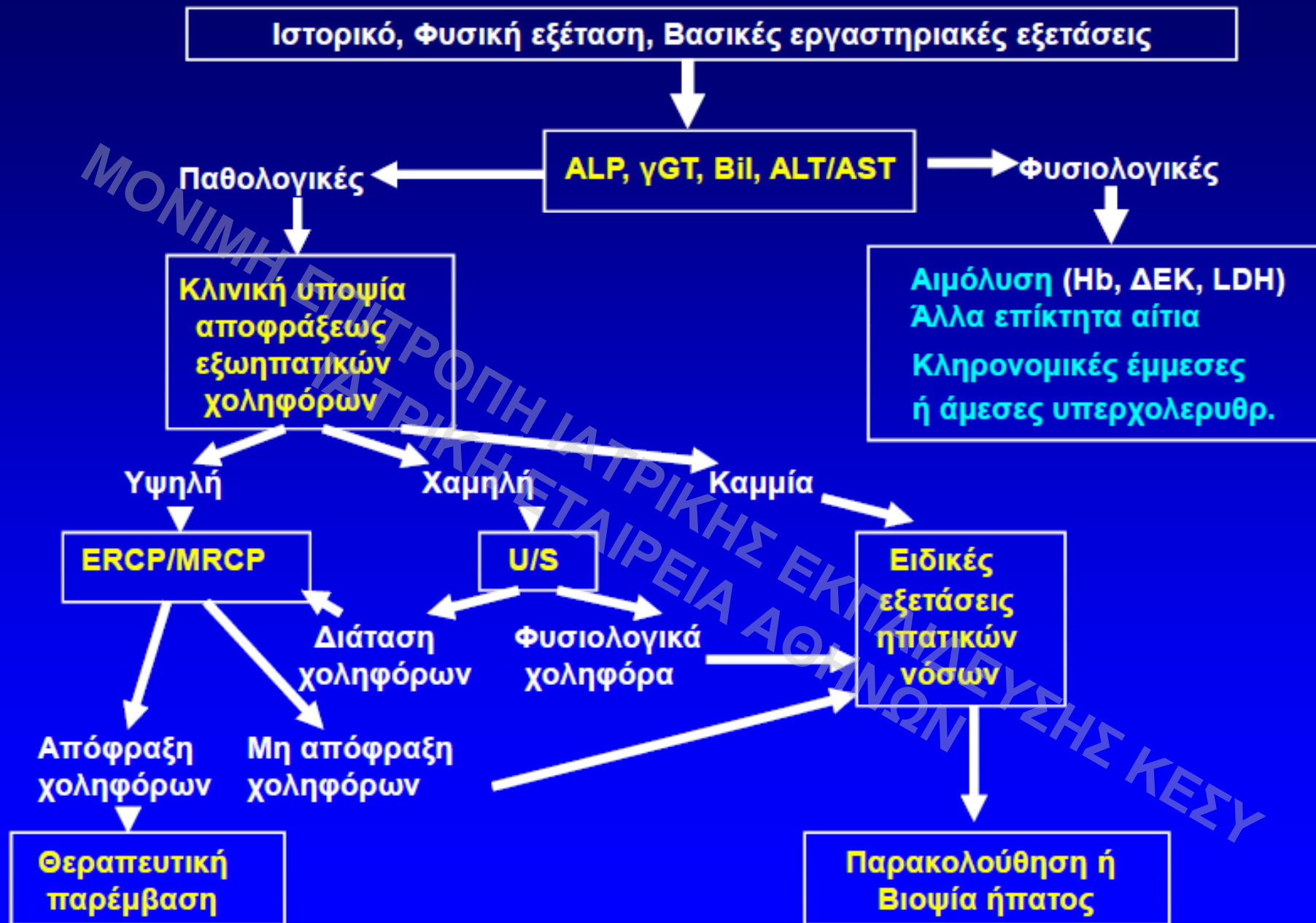
Ενδοηπατική χολόσταση



Εξωηπατική χολόσταση



ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗΣ ΙΚΤΕΡΟΥ



1. Ασθενής



Γυναίκα 54 ετών με οστεοπόρωση και υποθυρεοειδισμό

- Ιστορικό κνησμού, αδυναμίας, καταβολής δυνάμεων από 6μήνου
- Εξετάσεις:
 - ALT/AST και χολερυθρίνη: κφ
 - Αλκαλική φωσφατάση, γ-GT X2 UNL**
 - Υπερηχογράφημα φυσιολογικό



ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΠΙΘΑΝΟΤΕΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ;

1. Χρόνια ιογενής ηπατίτιδα
2. Νεόπλασμα ήπατος
3. Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα
4. Κύστη ή αιμαγγείωμα ήπατος

Πρωτοπαθής χολική χολαγγειΐτιδα (ΠΧΧ)

- Χολοστατική νόσος
- Άγνωστη αιτιολογία
- Ετήσια επίπτωση 5,8-15/10⁶ πληθυσμού
- 90% **γυναίκες** (40 - 59 ετών)
- Γυναίκες : άνδρες = 9:1
- Χρόνια, **προοδευτικά επιδεινούμενη καταστροφή** μικρών ενδοηπατικών χοληφόρων μέσω ανοσολογικών μηχανισμών

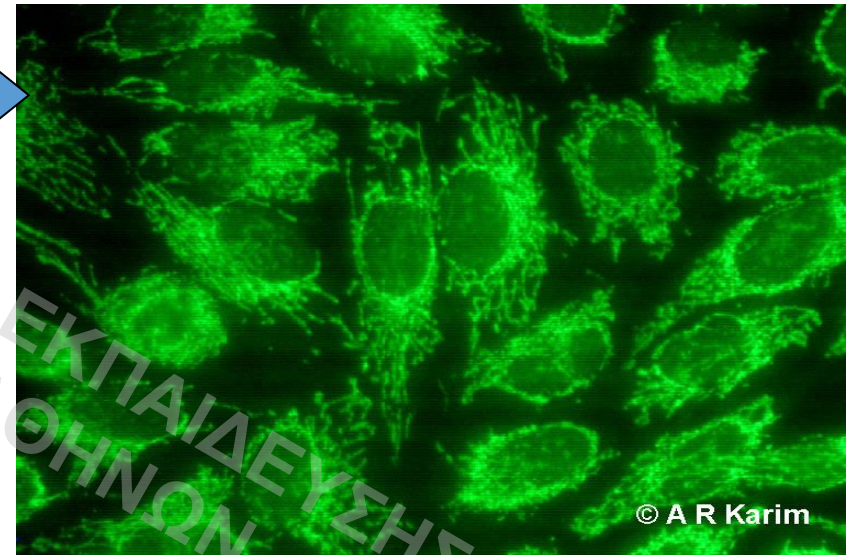


ΠΧΧ - Εργαστηριακά ευρήματα

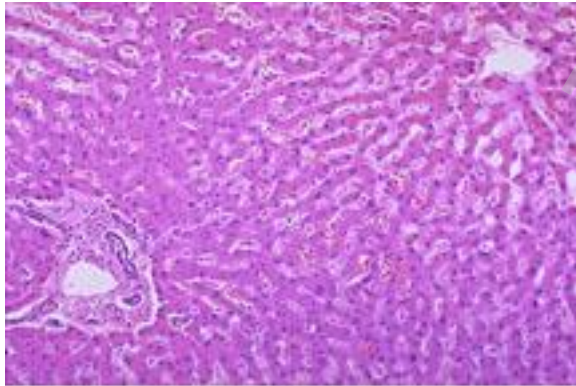
- Τυπικά βιοχημικά: χολόσταση
 - Αλκαλική φωσφατάση / γGT αυξημένα > 2 x Α.Φ.Τ.
- Μικρή αύξηση αμινοτρανσφερασών
- Χολερυθρίνη: αυξημένη σε προχωρημένα στάδια
- Χοληστερίνη: αυξημένη (υψηλότερη HDL από LDL)
- Πολυκλωνική υπεργαμμασφαιριναιμία (αύξηση IgM)
- Αυξημένη ΤΚΕ (70%)

Χαρακτηριστικό της ΠΧΚ: αντιμιτοχονδριακά αντισώματα (AMA)

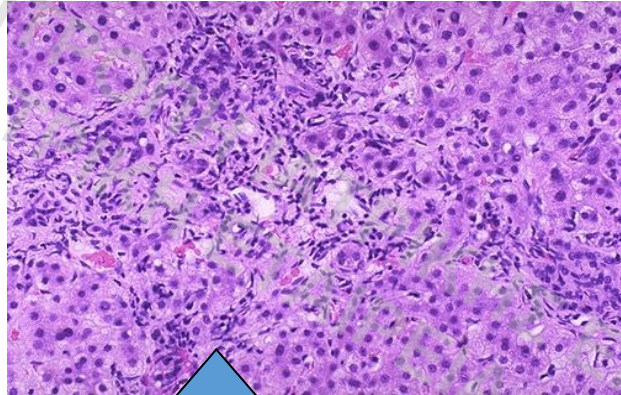
- Εμφάνιση πριν από τη βιοχημική διαταραχή και πολύ πριν από τα συμπτώματα
- AMA (+) > 1/160 = παθογνωμονικό



Τυπική παθολογοανατομική εικόνα



Normal Liver Biopsy



Κοκκιωματώδης νόσος με καταστροφή των μικρών και μεσαίων ενδοηπατικών χοληφόρων

Πυλαίο διάστημα με φλεγμονώδη διήθηση, εξαφάνιση των χοληφόρων και μικροοζώδης κίρρωση

2. Ασθενής

- Ασυμπτωματικός έφηβος με αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και φυσιολογική γ -GT



Φυσιολογικό εύρημα που δε χρήζει περαιτέρω διερεύνησης

ΑΛΛΑ.....



3. Ασθενής

- Άνδρας 18 ετών με ιστορικό ελκώδους κολίτιδας
- Εξετάσεις: ↑ αλκαλική φωσφατάση, γ-GT
χολερυθρίνη, τρανσαμινάσες κ.φ
ANA(-), AMA(-)

Οι δυο ασθενείς

1. Ασθενής

- Μέσης ηλικίας γυναίκα
- Ιστορικό αδυναμίας, κνησμού
- Ίκτερος +/-
- Τρανσαμινάσες φυσιολογικές/ ήπια αύξηση
- Υψηλή αλκαλική φωσφατάση, γGT
- AMA(+), ANA(-)



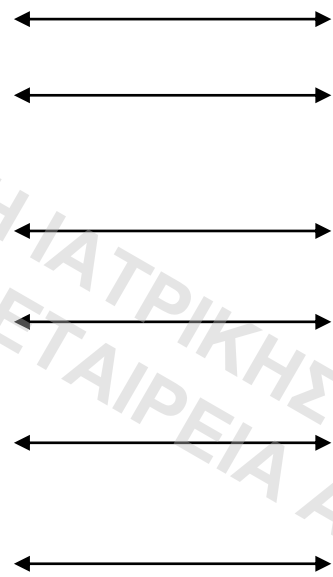
ΠΧΧ

3. Ασθενής

- Μικρής ηλικίας **άνδρας**
- Ιστορικό **ελκώδους κολίτιδας**
- Ίκτερος +/-
- Τρανσαμινάσες φυσιολογικές
- Υψηλή αλκαλική φωσφατάση, γGT
- AMA(-), ANA(-)

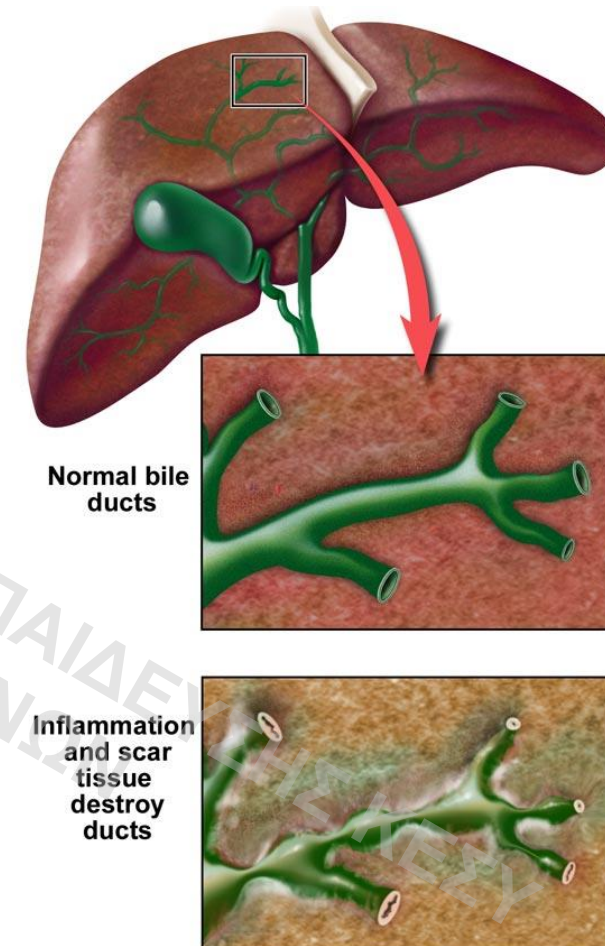


?



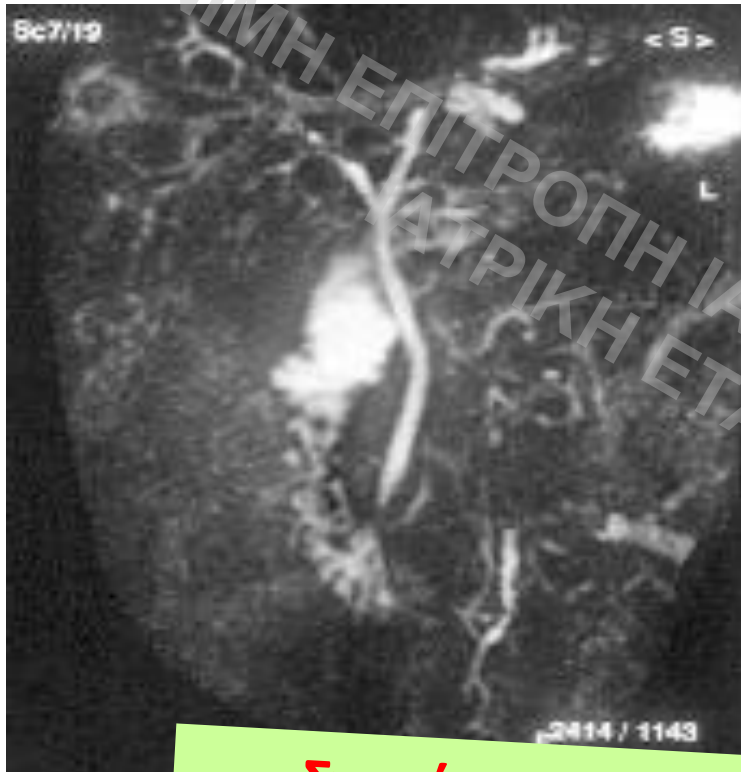
Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειΐτιδα (ΠΣΧ)

- Χρόνιο χολοστατικό σύνδρομο άγνωστης αιτιολογίας
- Άνδρες ηλικίας 20-40 χρονών
- Συνδυάζεται με **ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου**
 - Ελκώδη κολίτιδα (50-75%)
 - Νόσο του Crohn (5%)
- Φλεγμονή και ίνωση των ενδο- και εξω-ηπατικών χοληφόρων → δημιουργία πολλαπλών στενώσεων και καταστροφή
- Αύξηση **χολοστατικών** ένζυμων
- AMA (-)
- 70% p-ANCA (+)



ΠΣΧ - Χολαγγειογραφία

MRCP



ERCp

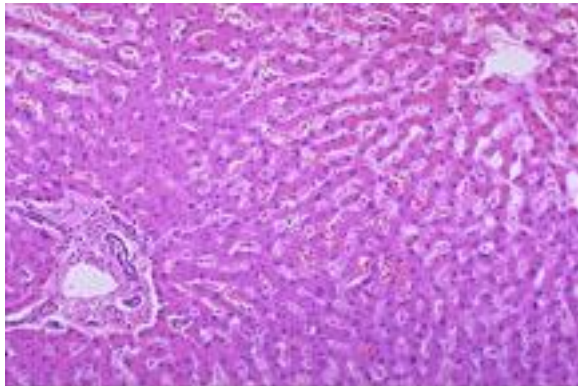


Στενώσεις και διατάσεις των χοληφόρων

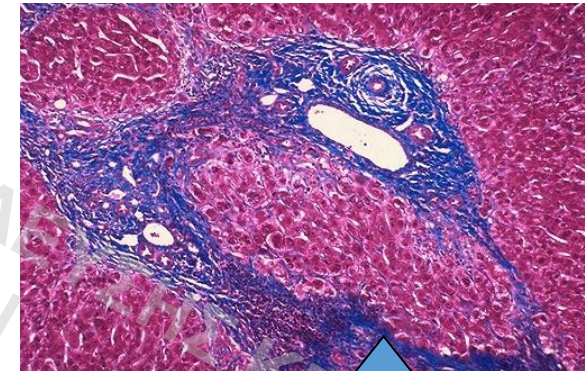
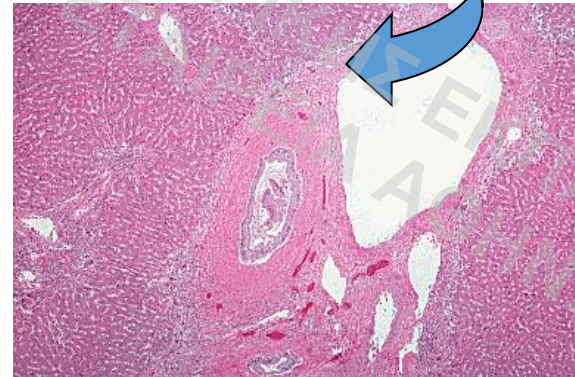
ΠΣΧ - Βιοψία ήπατος

- **Χαρακτηριστική**, συμβάλλει ουσιαστικά στην διάγνωση
- Περιχολαγγειακή φλεγμονή, ελάττωση ή εξαφάνιση χολαγγείων, αποφρακτική ινώδης χολαγγειίτιδα

Δίκην «κρομμύου»

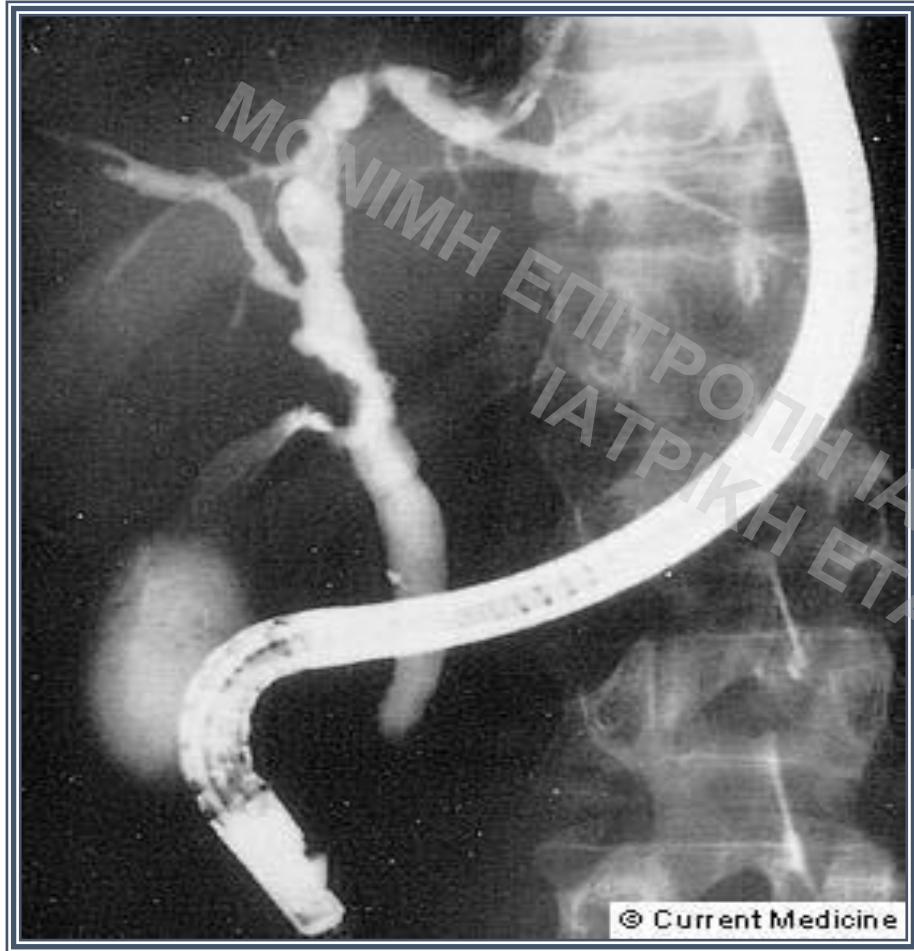


Normal Liver Biopsy



Ίνωση, **φυσιολογικά ηπατοκύτταρα**

Δευτερογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

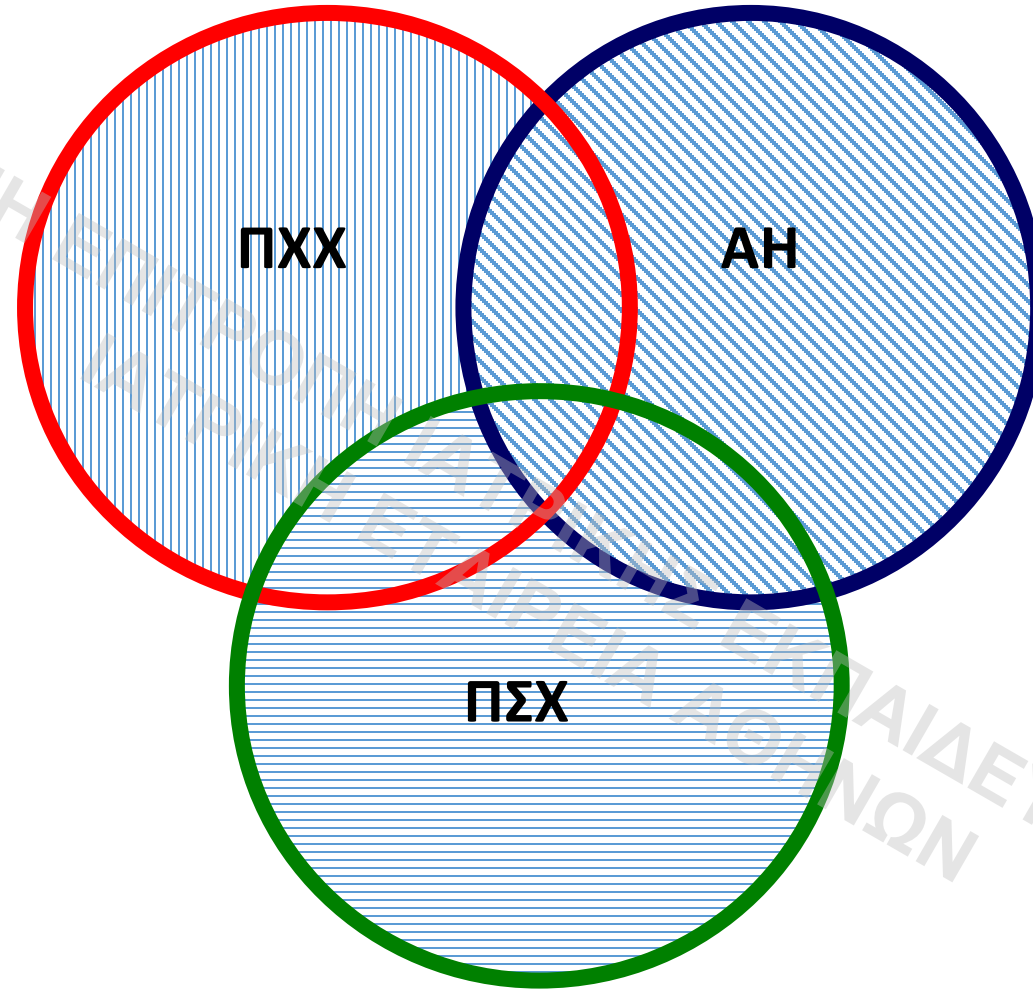


AIDS



PSC

Αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος



ΜΟΝΙΜΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΚΕΣΥ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΤΕΡΕΙΑ ΑΘΗΝΩΝ

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

- Αύξηση αμινοτρανσφερασών
- Υπεργαμμασφαιριναίμια (κυρίως IgG)
- **Χολοστατικά ένζυμα < 2 x Α.Φ.Τ.**
- **21% των ασθενών: Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση**
- **Υπαρξη αυτοαντισωμάτων**

- Συχνότερη η **χολοστατική μορφή** σε μη-λευκούς μη Ευρωπαίους

4. Ασθενής

- Γυναίκα 25 ετών με παρατεινόμενο εμπύρετο, αδυναμία, λεμφαδενοπάθεια, ηπατοσπληνομεγαλία
- Γεν. αίματος, τρανσαμινάσες, γGT, χολερυθρίνη κ.φ.
- **Αύξηση ALP, LDH**
- U/S ήπατος χωρίς διάταση χοληφόρων, χωρίς εστιακή βλάβη

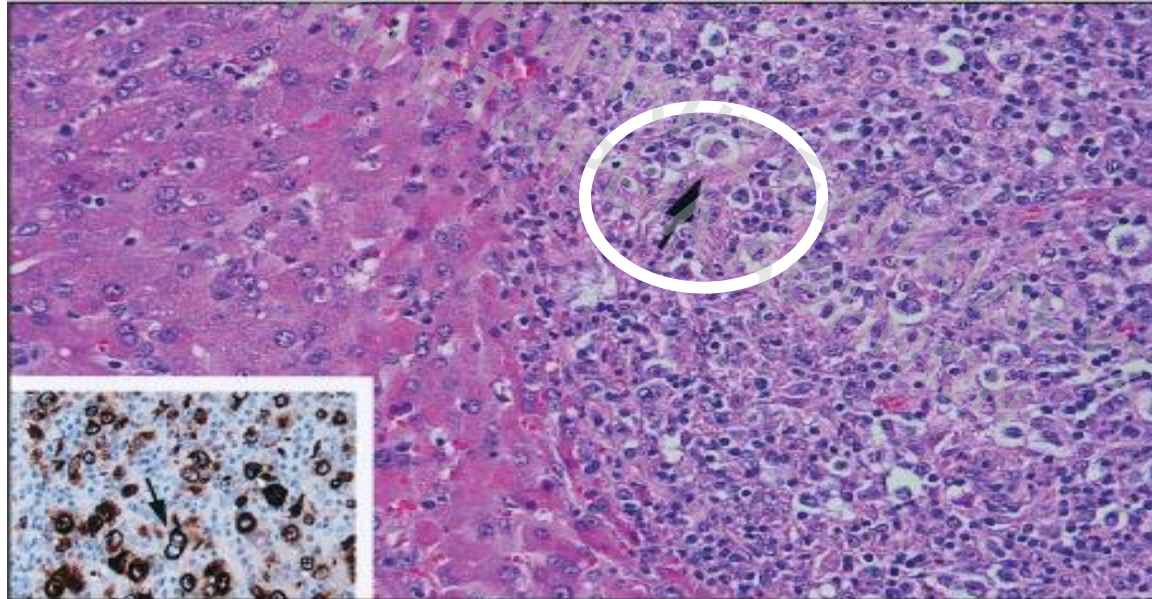


Βιοψία ήπατος → N. Hodgkin

Νεοπλασματική διήθηση του ήπατος με **κλασικά anti-CD-30 θετικά κύτταρα Reed-Sternberg**

→ 14% των ασθενών

→ 50% των παρασκευασμάτων ήπατος από νεκροτομές



Ήπαρ και νόσος Hodgkin

Βιοχημικές εξετάσεις του ήπατος

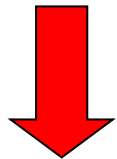
- Ήπια αύξηση των τρανσαμινασών
- **Αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης**
- 111 ασθενείς με ν. Hodgkin → 41% παθολογική τιμή της ALP
 - προχωρημένη νόσος → 65-81%
 - αρχικό στάδιο νόσου → 14%
- Οι τιμές σπάνια ξεπερνούσαν το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής

Λεμφώματα και χολόσταση (+/- ίκτερος)

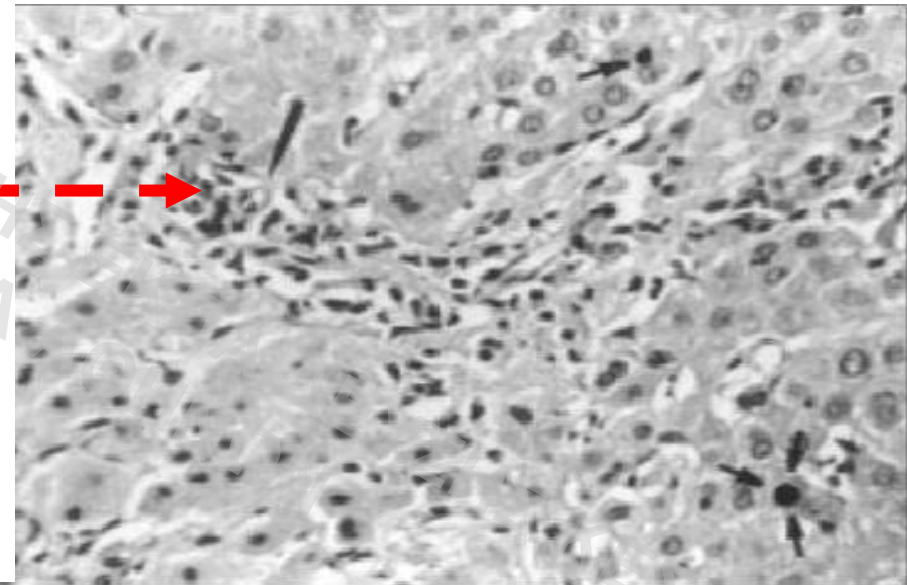
- Ενδοηπατική νόσος (διήθηση) → 40-50%
- Εξωηπατική απόφραξη χοληφόρων → 3-10%
- Παρανεοπλασματική εκδήλωση
- Ηπατοτοξικότητα φαρμάκων
- Ιογενής ηπατίτιδα
- Σήψη
- Ευκαιριακές λοιμώξεις

Λεμφώματα- Παρανεοπλασματική χολόσταση

- Ιδιοπαθής χολόσταση (με φυσιολογικά χολαγγεία, καλή πρόγνωση)
- VBDS = σύνδρομο της εξαφάνισης των μικρών χολαγγείων - vanishing bile duct syndrome



- Συχνότερα στα παιδιά
- 20 αναφορές σε ενήλικες
- Η πυλαία χώρα είναι “burned out”
- +/- υποστροφή μετά επιτυχής χημειοθεραπεία (συνήθως θανατηφόρα)
- Θάνατος από VBDS με **λέμφωμα σε ύφεση**
- Αιτία ίκτερου άγνωστης αιτιολογίας και **πριν** την εκδήλωση της νόσου





5. Ασθενής

- Άνδρας 55 ετών, ναυτικός, λιπόσαρκος
 - Ht: 32% (MCV 102)
 - ALT: 56 IU/l (φ.τ. <40), AST: 135 IU/l (φ.τ. <40)
 - **γ-GT: 1056 mg/dl (φ.τ. <85)**
 - **Αλκαλική φωσφατάση: 210 (φ.τ. <170)**
- Αντικειμενικά διαπιστώνεται ότι ο ασθενής είναι νευρικός, με τρόμο, έχει ηπατικές παλάμες, πολλούς αραχνοειδείς σπίλους στο θώρακα και ηπατομεγαλία



Ιστορικό ????????



Αλκοολική νόσος του ήπατος

- **Λίπωση** του ήπατος (80%)
- Αλκοολική **στεατοηπατίτιδα** (10-35%)
- **Οξεία** αλκοολική ηπατίτιδα (10-20%)
- **Κίρρωση** του ήπατος (10%)

Δείκτης Maddrey (DF)

= $4.6 \times (\text{ΧΠ}(\text{sec}) \text{ ασθενούς} - \text{ΧΠ} \text{ μάρτυρος} (\text{sec})) + \text{ολική χολερυθρίνη} (\text{mg})$

Δείκτης > 32 = θνητότητα > 50%

Μη αλκοολική νόσος του ήπατος

- Μικρή ή μέτρια **αύξηση των αμινοτρανσφερασών**
- Μικρή **αύξηση της γ -GT +/- της αλκαλικής φωσφατάσης**
- Συχνά δύσκολη η διαφοροδιάγνωση από την αλκοολική νόσο του ήπατος (**Πηλίκο $AST/ALT < 1$ και MCV φυσιολογικό**)
- Απεικονιστικός έλεγχος
 - υπερηχογράφημα → διάχυτη **υπερηχογένεια**

6. Ασθενής

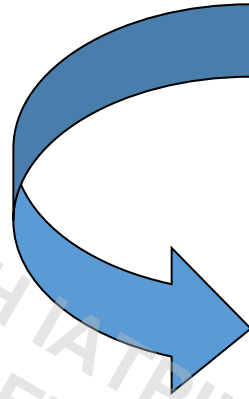
- Άνδρας 35 ετών που λαμβάνει από ετών **καρβαμαζεπίνη** λόγω επιληψίας με επιτυχές θεραπευτικό αποτέλεσμα υποβάλλεται σε εργαστηριακό έλεγχο “ρουτίνας”.
- **Αύξηση της γ -GT (200 U/L)**
- Αμινοτρανσφεράσες, ALP κφ.
- Ανησυχεί για την πιθανή ηπατοξικότητα του φαρμάκου.

Ο νευρολόγος ζητά τη γνώμη σας

ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΣΩΣΤΟΤΕΡΗ ΣΥΜΒΟΥΛΗ;

1. Να συνεχίσει το φάρμακο;
 2. Να διακόψει και να αλλάξει το φάρμακο;
 3. Να κάνει βιοψία ήπατος;
 4. Να παρακολουθεί πολύ τακτικά τον εργαστηριακό έλεγχο του ήπατος;
- *Η λήψη καρβαμαζεπίνης προκαλεί ενεργοποίηση της γ -GT.*
 - ***Δεν** πρόκειται για ηπατοκυτταρική βλάβη, αφού τα λοιπά ένζυμα είναι φυσιολογικά.*
 - *Μπορεί να συνεχίσει την αγωγή του χωρίς να αλλάξει κάτι και χωρίς πολύ στενή παρακολούθηση.*

ΑΛΛΑ! Δεν ξεχνάμε το ενδεχόμενο φαρμακευτικής ηπατοπάθειας



- Χλωροπρομαζίνη, ερυθρομυκίνη, τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη κ.α.
→ χρόνια χολοστατική συνδρομή μέχρι και > 6 μήνες μετά την διακοπή της αγωγής
- Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης και γ-GT +/-ίκερο
- Συνδρομή που μιμείται την ΠΧΚ

7. Ασθενής

- Άνδρας 56 ετών με **κίρρωση του ήπατος από τον HBV** κατά την τακτική παρακολούθηση του διαπιστώνεται **αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης**.
- Τι θα τον συμβουλεύατε;

Ισοένζυμο της ALP?

- Σε ασθενή με κίρρωση του ήπατος (μη χολοστατική) η αύξηση των χολοστατικών ενζύμων μπορεί να υποδηλώνει την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου.
- **Συνιστάται έλεγχος με υπερηχογράφημα και προσδιορισμός της α_1 εμβρυικής πρωτεΐνης.**

ΜΗΝΥΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟ ΣΠΙΤΙ

- Ο ίκτερος αποτελεί το κλινικό σημείο που εκφράζει την αύξηση της χολερυθρίνης, ως αποτέλεσμα διαταραχής της λειτουργίας του ήπατος ή του χοληφόρου δέντρου.
- Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι ίκτερος μπορεί να εμφανιστεί και σε περιπτώσεις αυξημένης παραγωγής χολερυθρίνης, που εκδηλώνεται ως έμμεση υπερχολερυθριναιμία δεν αφορά το ήπαρ.
- Για την εκτίμηση του ικτέρου απαιτείται προσεκτικό ιστορικό, ενδελεχής φυσική εξέταση, διενέργεια του βασικού εργαστηριακού ελέγχου με δείκτες αιμόλυσης και ηπατικής βιοχημείας και απεικόνιση με υπερηχογράφημα, για να προσανατολιστούμε στο υποκείμενο αίτιο.
- Με τον αρχικό έλεγχο της ηπατικής βιοχημείας μπορούμε να διακρίνουμε αν η βλάβη είναι ηπατοκυτταρική, χολοστατική ή μικτή. Ανάλογα με την αρχική εικόνα, μπορεί να απαιτηθεί συμπληρωματικός εργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος για την τελική διάγνωση.
- Εάν η διάγνωση δεν είναι σαφής, ο ασθενής πρέπει να παραπέμπεται σε ειδικό κέντρο.