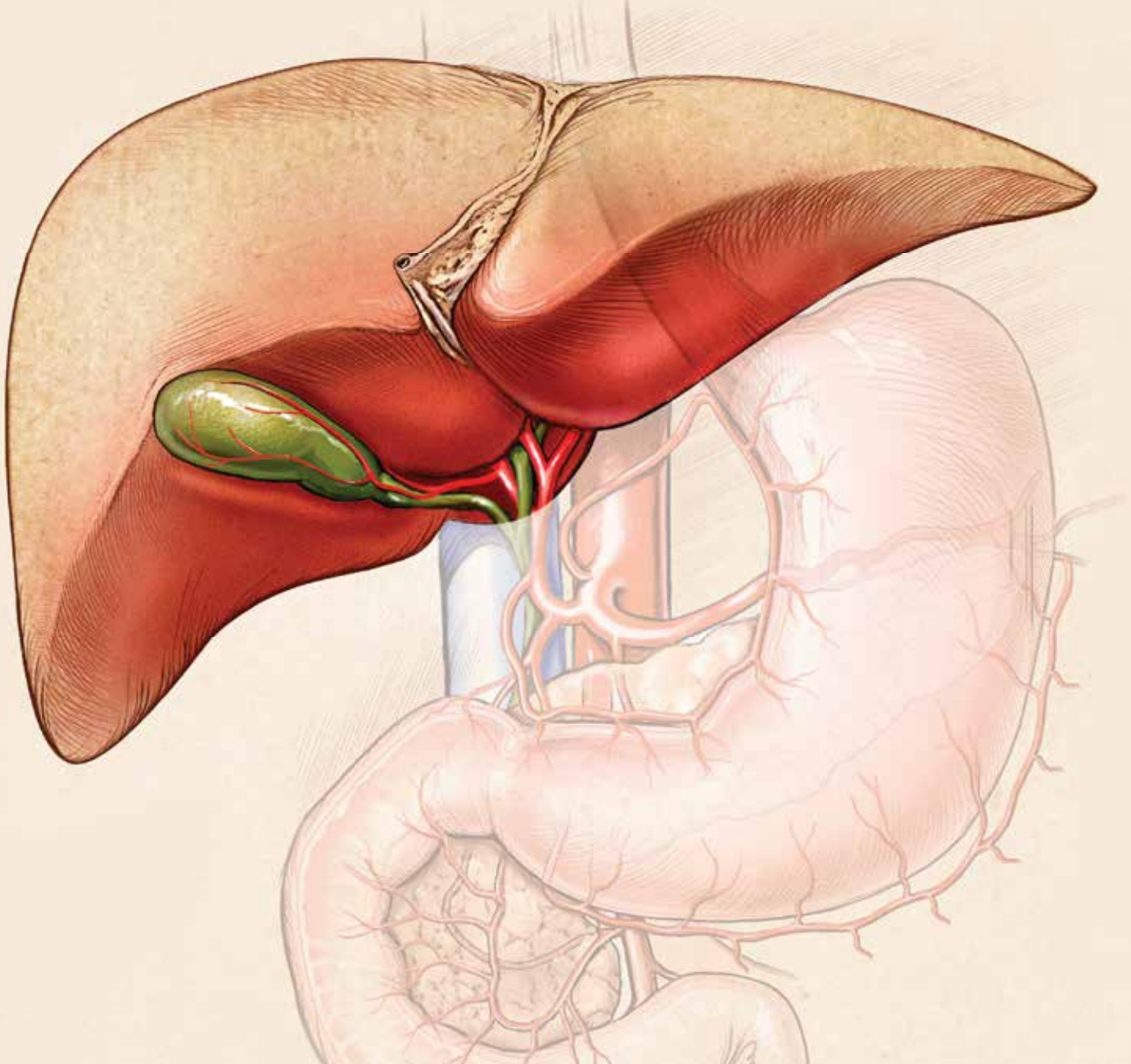


ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Δ' Τεύχος 16 Οκτώβριος - Δεκέμβριος 2019



Ένατο αφιέρωμα στην Ηπατολογία

 **ΟΜΙΛΟΣ ΥΓΕΙΑ**
Με ευθύνη για τη ζωή

 υγεία  ΜΗΤΕΡΑ  Πηλώ

ISSN 1790-4045
Τριμηνιαία Έκδοση των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ

Διανέμεται δωρεάν

ιατρικά ανάλεκτα



Τριμηνιαία έκδοση των ΥΓΕΙΑ, ΜΗΤΕΡΑ και ΛΗΤΩ
του Ομίλου ΥΓΕΙΑ
ISSN 1790-4045

Επιτροπή Σύνταξης

Κωστής Γεωργιλής

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος,

Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ

Ελπιδοφόρος Δουράτος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,

Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΛΗΤΩ

Γεώργιος Καλλιπολίτης

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,

Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΜΗΤΕΡΑ

Βασίλειος Πρασόπουλος

Πυρηνικός Ιατρός, Πρόεδρος

Επιστημονική Ένωσης Ιατρών ΥΓΕΙΑ

Ελευθερία Κρικέλη

Παθολόγος, Διευθύντρια

Α' Παθολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

Μένη Σακλαμάκη - Κοτού

Νεογνολόγος Παιδίατρος, Διευθύντρια Μονάδας

Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών ΜΗΤΕΡΑ

Διευθυντής Σύνταξης

Ιωάννης Αποστολάκης

Παθολόγος,

Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ

(i.apostolakis@hygeia.gr)

Βοηθοί Διευθυντή Σύνταξης

Ιωάννης Πατούλης

Χειρουργός του ΥΓΕΙΑ

(ipatoulis@hygeia.gr)

Εμμανουήλ Δ. Παπαδάκης

Ειδικός Παθολόγος του ΥΓΕΙΑ

(e.papadakis@hygeia.gr)

Δημοσιογραφική Επιμέλεια

Μαριλένα Καραμήτρου

Δημοσιογράφος,

Υπεύθυνη Γραφείου Τύπου Ομίλου ΥΓΕΙΑ

(m.karamitrou@hygeia.gr, τηλ.: 210 6867044)

www.hygeia.gr, www.mitera.gr, www.letto.gr

Εκδότης

Media2day Εκδοτική Α.Ε.

Υπεύθυνος

Χρήστος Ζαρίφης (zarifis@media2day.gr)

Δημιουργικός

Τάσος Λοβέρδος, Άντζελα Σοφianoπούλου

Παραγωγή

MEDIA2DAY ΕΚΔΟΤΙΚΗ Α.Ε.

Παπανικολή 50, Χαλάνδρι 15232

Τηλ.: 210 6856120 | Fax: 210 6843704

Άρθρα

756

Κληρονομικά νοσήματα του ήπατος
Σπύρος Π. Ντουράκης

763

Κρίσιμα ερωτήματα στη θεραπεία
της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας
Ιωάννης Σ. Κοσκίνης

767

Η σύγχρονη διαγνωστική και η επεμβατική
ακτινολογία στα νοσήματα του ήπατος
Ιωάννης Ανδρέου

768

Κατάλληλη ακτινοδιαγνωστική τακτική
στα νοσήματα του ήπατος
Αρκάδιος Ρουσαύκης

772

Επεμβατική ακτινολογία στα νοσήματα
του ήπατος
Μιχαήλ Γλυνός

775

Αυτοάνοση ηπατίτιδα
Δημήτρης Τσαντούλας

776

Αυτοάνοση ηπατίτιδα σήμερα: κλινική
εμφάνιση και διαγνωστική τακτική
Ειρήνη Ι. Ρηγοπούλου

780

Ιστολογική διάγνωση της αυτοάνοσης
ηπατίτιδας
Κωνσταντίνα Τηνιακού
Δέσποινα Μωυτέρη

784

Θεραπεία αυτοάνοσης ηπατίτιδας
Δημήτρης Τσαντούλας

787

Εμβολιασμοί σε ασθενείς με χρόνια
ηπατοπάθεια
Ελένη Γιαμαρέλλου

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Τα ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΝΑΛΕΚΤΑ είναι τριμηνιαίο περιοδικό γενικής ύλης και απευθύνεται στους γιατρούς κάθε ειδικότητας. Δεκτά για δημοσίευση είναι άρθρα γραμμένα από γιατρούς των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ και από επιστήμονες συναφών επαγγελματιών. Τα άρθρα πρέπει να έχουν επίκαιρο επιστημονικό ενδιαφέρον, να είναι βιβλιογραφικά πλήρως τεκμηριωμένα, σύντομα, μέχρι 1.200 λέξεις, γραμμένα με σαφήνεια, κατανοητά από γιατρούς όλων των ειδικοτήτων, όχι μόνο από τους ειδικούς επί του θέματος που πραγματεύονται. Κύριο κομμάτι του περιοδικού αποτελούν οι ανακοινώσεις περιπτώσεων, οι σύντομες ανασκοπήσεις, τα επίκαιρα θέματα. Δεκτές, επίσης, διδακτικές απεικονίσεις, κούιζ, δοκιμασίες αυτοελέγχου. Για τη μορφή του άρθρου και την αναγραφή της βιβλιογραφίας παρακαλούνται οι συγγραφείς να συμβουλευθούν προηγούμενα τεύχη του περιοδικού. Όλα τα άρθρα ελέγχονται από συντακτική επιτροπή, η οποία κρίνει αν το άρθρο είναι κατάλληλο προς δημοσίευση ως έχει ή ύστερα από υποδεικνυόμενες τροποποιήσεις. Μετά την έγκριση της συντακτικής επιτροπής, το άρθρο υπόκειται σε συντακτικές και γραμματικές διορθώσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν και περικοπές φράσεων ή ολόκληρων παραγράφων, ώστε να γίνει περισσότερο περιεκτικό και εύληπτο.

Για να λαμβάνετε ταχυδρομικά το περιοδικό στο χώρο όπου επιθυμείτε:

1. Ταχυδρομήστε τα πλήρη στοιχεία σας (ονοματεπώνυμο, διεύθυνση, τηλέφωνο, e-mail) στη διεύθυνση: Δ.Θ.Κ.Α. ΥΓΕΙΑ Α.Ε., Ερυθρού Σταυρού 4 & Κηφισίας, Τ.Κ.15123, Μαρούσι, Αθήνα - υπόψη κ. Μαριλένας Καραμήτρου

2. Συμπληρώστε τα στοιχεία σας στην ηλεκτρονική φόρμα που θα βρείτε στο www.hygeia.gr, στην ενότητα «Το ΥΓΕΙΑ / Περιοδικά του Ομίλου ΥΓΕΙΑ»

3. Στείλτε τα πλήρη στοιχεία σας στο e-mail m.karamitrou@hygeia.gr

Για περισσότερες πληροφορίες, καλέστε το 210 6867044

Σε περίπτωση που επιθυμείτε να διαγραφείτε από τη λίστα των παραληπτών του περιοδικού, παρακαλούμε όπως αποστείλετε σχετικό αίτημα στο e-mail: m.karamitrou@hygeia.gr

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή, μερική ή ολική, περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή του περιεχομένου του περιοδικού, με οποιοδήποτε μέσο και τρόπο, χωρίς έγγραφη άδεια του εκδότη και του ιδιοκτήτη. Η άποψη των συντακτών των άρθρων δεν εκφράζει απαραίτητα και την επίσημη άποψη του εκδότη και του ιδιοκτήτη.

Γράμμα από τη σύνταξη

Είναι η ένατη συνεχής χρονιά που ο κ. Δ. Τσαντούλας διοργανώνει ημερίδα για τις εξελίξεις στα νοσήματα του ήπατος. Τα «Ιατρικά Ανάλεκτα» προσφέρουν για άλλη μια φορά τις σελίδες τους στην προδημοσίευση των ομιλιών της ημερίδας, ώστε να γίνουν γνωστές και στο αναγνωστικό κοινό του περιοδικού που δεν θα την παρακολουθήσουν.

Ιωάννης Αποστολάκης

Κληρονομικά νοσήματα του ήπατος

Σπύρος Π. Ντουράκης

Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
ΓΝΑ «Ιπποκράτειο»
spour@med.uoa.gr

Το ήπαρ έχει πρωταγωνιστικό ρόλο στη διατήρηση της μεταβολικής ομοιόστασης. Έτσι, η ηπατική νόσος αποτελεί κλινική εκδήλωση, συνήθως σε συνδυασμό με άλλες εκδηλώσεις, μεγάλου αριθμού γενετικών ενδογενών μεταβολικών νοσημάτων (πίνακας 1). Άτομα που πάσχουν από κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα και υποβάλλονται σε μεταμόσχευση του ήπατος, ιώνται φαινοτυπικά και λειτουργικά.

1. Πρωτοπαθής αιμοχρωμάτωση

Η ομοιοστασία του σιδήρου είναι πολύ σημαντική για τον ανθρώπινο οργανισμό και ρυθμίζεται από τη χειιδίνη κατά τρόπο ανάλογο της ρύθμισης του σακχάρου αίματος από την ινσουλίνη. Η χειιδίνη (από το γονίδιο HAMP) είναι

αντιμικροβιακό πεπτιδίο που παράγεται από τα ηπατοκύτταρα ως απάντηση στα ερεθίσματα της φλεγμονής και στα επίπεδα του σιδήρου. Πρόκειται για τον κύριο ρυθμιστή της απορρόφησης του σιδήρου από τον βλεννογόνο του λεπτού εντέρου, της μεταφοράς του μέσω του πλακούντα, καθώς και της απελευθέρωσής του από τα μακροφάγα του Δικτυοενδοθηλιακού Συστήματος (ΔΕΣ). Είναι ο «θερμοστάτης» των αποθηκών σιδήρου. Η δράση της χειιδίνης επιτυγχάνεται μέσω της αλληλεπίδρασής της με την κύρια διαμεμβρανική πρωτεΐνη-εξαγωγή σιδήρου, τη φερροπορτίνη (ferroportin-FPN) που εκφράζεται στα κύτταρα-στόχους (εντεροκύτταρα του δωδεκαδακτύλου, ηπατοκύτταρα, δικτυοενδοθηλιακά μακροφάγα, συγκυτιοτροφοβλάστες του πλακούντα), υπαγορεύοντας την ποσότητα του σιδήρου που θα ελασθεί από αυτά. Όταν αυξάνονται οι αποθήκες του σιδήρου, «κλειδώνει» τη φερροπορτίνη (down-regulation) μειώνοντας την απορρόφηση-έξοδο του σιδήρου προς την κυκλοφορία. Οι πρωτεΐνες High Iron Fe (HFE), του υποδοχέα της τρανσφερρίνης-2 (Transferrin Receptor -TfR2), και η αιμοτζουβελίνη (Hemojuvelin- HJV) είναι ανεξάρτητοι και συμπληρωματικοί ρυθμιστές της σύνθεσης της χειιδίνης: όταν και οι 3 πρωτεΐνες συντίθενται και λειτουργούν κανονικά, τότε παράγεται στο ήπαρ η απαραίτητη ποσότητα χειιδίνης, η οποία αποδίδεται στην κυκλοφορία και αλληλεπιδρά με τον κυτταρικό της υποδοχέα, τη FPN. Απώλεια μίας από τις 3 πρωτεΐνες-ρυθμιστές της χειιδίνης οδηγεί σε ελαττωμένη παραγωγή της, με αποτέλεσμα την ανεξέλεγκτη έξοδο σιδήρου από τα εντεροκύτταρα και τα μακροφάγα, την ιστική υπερφόρτωση σιδήρου και τις βλάβες συμπαγών οργάνων (ήπαρ, πάγκρεας, καρδιά, ενδοκρινείς αδένες).

Η εναπόθεση του σιδήρου στα κύτταρα του ΔΕΣ αναφέρεται ως αιμοσιδήρωση και στα παρεγχυματικά κύτταρα ως αιμοχρωμάτωση. Η πρωτοπαθής (κληρονομική ή γενετική) αιμοχρωμάτωση (HC) είναι αυτοσωματική υπολειπόμενη διαταραχή της ομοιόστασης του σιδήρου με υπερφόρτωση των ιστών. Η HC συνδέεται παθογενετικά με μεταλλάξεις γονιδίων (Πίνακας 2). Η HC, αναλόγως της

Πίνακας 1	Κληρονομικά νοσήματα ήπατος
	Αιμοχρωμάτωση
	Νόσος Wilson
	Έλλειψη α1 αντιθρυψίνης
	Διαταραχή μεταβολισμού υδατανθράκων (φρουκτόζης, γαλακτόζης, γλυκογονιάσεις)
	Λυσοσωμικά νοσήματα
	Διαταραχή μεταβολισμού λιπιδίων
	Διαταραχή κύκλου της ουρίας
	Διαταραχή μεταβολισμού χολικών οξέων
	Κληρονομική αιμορραγική τηλεαγγειεκτασία (Rendu Osler Weber)
	Αμυλοειδική πολυνευροπάθεια τύπου I
	Ηπατικές πορφυρίες
	Διαταραχές σύζευξης της χολερυθρίνης
	Χολοστατικά νοσήματα
	Γενετικές χολαγγειοπάθειες
	Πολυκυστική νόσος
	Νόσος Alagille
	Ινοπολυκυστική νόσος (νόσος Caroli & συγγενής ηπατική ίνωση)
	Χολικά αμάρτωματα
	Κυστική ίνωση

ηλικίας έναρξης των συμπτωμάτων και της σοβαρότητάς της, διακρίνεται σε δύο μορφές: των ενηλίκων (τύποι 1, 3 και 4) και τη νεανική (Τύποι 2Α και 2Β). Η πιο συχνή παθογενετική της μετάλλαξη είναι η C282Y, ενώ αρκετά συχνή είναι και η H63D μετάλλαξη, με αβέβαιη βιολογική δράση. Η φυσική πορεία της ΗC, και ιδιαίτερα της μορφής των ενηλίκων, επηρεάζεται από ποικιλία ενδογενών και περιβαλλοντικών παραγόντων (π.χ. διαιτητική πρόσληψη σιδήρου, χρήση αλκοόλ, ιογενής ηπατίτιδα κ.λπ.). Η HFE-HC (Τύπος 1) είναι η πιο συχνή μορφή ΗC και ταυτόχρονα, η συχνότερη κληρονομούμενη μεταβολική νόσος στη Δύση (σε άτομα κελτικής προέλευσης), με επιπολασμό των ετεροζυγωτών 10% και των ομοζυγωτών 0,5%. Το 30% των ομοζυγωτών ανδρών εμφανίζει κλινικές εκδηλώσεις (στις γυναίκες 1%). Σε περίπτωση απλής ετεροζυγωτίας C282Y δεν παρατηρείται βλάβη παρεγχυματικών οργάνων εκτός εάν υπάρχει κι άλλος βλαπτικός παράγοντας (π.χ. στεατοηπατίτιδα, όψιμη δερματική πορφυρία), σε αντίθεση με το 1%-2% των διπλών ετεροζυγωτών C282Y/H63D. Στην Ελλάδα, η HFE-HC είναι πολύ σπάνια, ενώ υπάρχει ο Τύπος 2Α (νεανική αιμοχρωμάτωση).

Ο σίδηρος και η φερριτίνη του ορού (συνήθως 1.000-5.000 ng/ml) είναι αυξημένα, ενώ ο κορεσμός της σιδηροφυλλίνης (τρανσφερίνης) >60%. Η διάγνωση της αιμοχρωμάτωσης βασίζεται στη διαπίστωση εναπόθεσης σιδήρου στο ηπατικό παρέγχυμα, ποιοτικά (παρεγχυματική και περιπυλαία κατανομή του σιδήρου, που είναι τυπική της κληρονομικής και όχι της υπερφόρτωσης από μεταγγίσεις) και ποσοτικά (περιεκτικότητα ηπατικού παρεγχύματος σε σίδηρο - hepatic iron index).

Παρά την παλαιότερη ευρεία χρήση της στη διάγνωση της HFE-HC, η βιοψία ήπατος έχει πλέον μόνο προγνωστική αξία, ιδίως σε ασθενείς με τιμές φερριτίνης ορού >1.000 ng/ml, λόγω της υποκείμενης ίνωσης. Ο γενετικός έλεγχος του πληθυσμού για HFE-μεταλλάξεις θα πρέπει να επιφυλάσσεται για όσους παρουσιάζουν αυξημένο κορεσμό τρανσφερίνης (σίδηρος/τρανσφερίνη >45%, φυσιολογικά 20%-45%) και για τους συγγενείς 1ου βαθμού των ομοζυγωτών (καλύτερα ο έλεγχος να γίνεται σε ηλικία μεταξύ 18-30 ετών). Στη διάγνωση της ιστικής υπερφόρτωσης με σίδηρο μπορεί να βοηθήσει η μαγνητική τομογραφία το ηπατικού παρεγχύματος ή και της καρδιάς και στον αποκλεισμό της η δραστική μείωση της φερριτίνης του ορού με αφαιμάξεις (4-5 αφαιμάξεις προκαλούν σιδηροπενία, ενώ σε ΗC χρειάζονται περισσότερες από 20).

Πίνακας 2	Αίτια πρωτοπαθούς αιμοχρωμάτωσης
Σχετιζόμενη με HFE (Τύπου 1)	
C282Y/C282Y	
C282Y/H63D	
Άλλες μεταλλαγές της HFE	
Μη σχετιζόμενη με HFE	
Νεανική αιμοχρωμάτωση (Τύπου 2)	
Type 2A - μεταλλαγές αιμοτσοβελίνης	
Type 2B - μεταλλαγές χειψιδίνης	
Του υποδοχέα της τρανσφερίνης (Τύπου 3)	
Νόσοι φερροπορτίνης (Τύπου 4)	
Κλασική	
Μη κλασική	

Ο συνδυασμός αυξημένης φερριτίνης με καρδιακή ανεπάρκεια ή υπογοναδισμό σε νέο άτομο προσαποτολίζουν στη διάγνωση της νεανικής αιμοχρωμάτωσης. Τα επίπεδα φερριτίνης εξαρτώνται από την ηλικία, το φύλο, την εθνικότητα και συνυπάρχουσα φλεγμονή (οπότε συνυπάρχουν αυξήσεις της ΤΚΕ και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης-CRP). Ο κορεσμός της σιδηροφυλλίνης είναι χαρακτηριστικά αυξημένος στην αιμοχρωμάτωση και μειωμένος στις νόσους με άσπηση (π.χ. νεοπλασία) ή σπητική φλεγμονή. Οξείες, πολύ μεγάλες αυξήσεις της φερριτίνης παρατηρούνται στη νεανική αρθρίτιδα, στη νόσο του Still, σε ευκαιριακές λοιμώξεις των ανοσοκατεσταλμένων (π.χ. σε ασθενείς με AIDS) και στην αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστοκυττάρωση. Προσοχή χρειάζεται για τη διάγνωση της δυσμεταβολικής υπερφερριταϊμίας, που είναι πολύ συχνή στην αλκοολική και μη αλκοολική λιπώδη νόσο του ήπατος. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη φερριτίνη του ορού, αλλά με κορεσμό της σιδηροφυλλίνης <45%.

Τα αίτια της δευτεροπαθούς αιμοχρωμάτωσης είναι οι συγγενείς αιμολυτικές αναιμίες (αιμοσφαιρινοπάθειες -θαλασσαιμίες και δρεπανοκυτταρική- λόγω των μεταγγίσεων και της αυξημένης απορρόφησης σιδήρου από το έντερο), η κληρονομική σιδηροβλαστική αναιμία, οι χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες, η απλαστική αναιμία και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, που αντιμετωπίζονται με μεταγγίσεις (250 mg σιδήρου περιέχονται σε κάθε μονάδα αίματος), η χρόνια ηπατίτιδα Β και C, η αλκοολική και η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, η όψιμη δερματική πορφυρία, η αιμοκάθαρση και η διαιτητική υπερφόρτωση με σίδηρο.

Οι αφαιμάξεις είναι η θεραπεία εκλογής για όλες τις μορφές της ΗΚ με φερριτίνη >1.000 ng/ml. Διενεργούνται 1-2 αφαιμάξεις την εβδομάδα (αφαιμάξη 500 ml περιέχει 200-250 mg Fe), υπό παρακολούθηση του αιματοκρίτη (να μη μειωθεί περισσότερο από 20%, να διατηρείται >33% με αιμοσφαιρίνη >11 g/dl), μέχρι η φερριτίνη να μειωθεί σε 50-100 ng/ml. Το αίμα που αφαιρείται, μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μεταγγίσεις άφοβα. Συνήθως υπάρχει πλεόνασμα 10-20 g σιδήρου, συνεπώς ανάγκη αφαίρεσης 40-80 μονάδων αίματος. Ακολουθεί η θεραπεία συντήρησης, που περιλαμβάνει αφαιμάξη 3-4 μονάδων αίματος ανά έτος και διαρκεί ισόβια. Η διαίτα είναι ελεύθερη. Η θεραπεία δεν αντιστρέφει τις ήδη εγκατεστημένες βλάβες όπως ο υπογοναδισμός, η κίρρωση, ο σακχαρώδης διαβήτης ή η αρθροπάθεια. Σε κίρρωτικούς ασθενείς, ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ μειώνεται με τις αφαιμάξεις, αλλά δεν μηδενίζεται, όπως συμβαίνει στο προκίρρωτικό στάδιο.

Σε ασθενείς με δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση επιχειρείται απομάκρυνση του σιδήρου με χηλικούς παράγοντες (π.χ. δεσφεριοξαμίνη παρεντερικά (Desferal) 20-40 mg/kgΒΣ/ημερησίως, ή από το στόμα- deferasirox-Exjade).

2. Νόσος του Wilson

Είναι κληρονομική διαταραχή του μεταβολισμού του χαλκού. Κληρονομείται με το υπολειπόμενο γονίδιο ATP7B, στο χρωμόσωμα 13. Ο επιπολασμός των ετεροζυγωτών παγκοσμίως είναι 1:90 και των ομοζυγωτών 1:30.000. Οι ετεροζυγώτες δεν πάσχουν. Φυσιολογικά, ο χαλκός της τροφής που δεν χρησιμοποιείται, απομακρύνεται από το ήπαρ προς τη χολή. Η νόσος του Wilson χαρακτηρίζεται από αδυναμία αποχέτευσης του χαλκού στη χολή, με αποτέλεσμα εκτεταμένες εναποθέσεις του στο ήπαρ και πρόκληση βλαβών λόγω τοξικότητας. Ακολουθεί η απελευθέρωση στο αίμα και εναπόθεση σε ιστούς (κεντρικό νευρικό σύστημα, κερατοειδής, νεφροί και αλλού). Συνυπάρχει αδυναμία σύνδεσης με την απο-κυανοπλασμίνη για σχηματισμό κυανοπλασμίνης (ceruloplasmin), η οποία είναι πολύ μειωμένη στον ορό.

Οι κλινικές εκδηλώσεις εμφανίζονται συνήθως σε ηλικία 10-20 ετών και σπάνια σε ηλικία >40 ετών. Εκδηλώνεται ως ηπατική, νευρολογική ή ψυχιατρική νόσος. Η ηπατική προσβολή εκφράζεται ως οξεία ή χρόνια ηπατίτιδα, κίρρωση και ΗΚΚ. Η οξεία ηπατίτιδα μπορεί να υποχωρήσει και να μεταπέσει σε χρονιότητα ή να εξελιχθεί σε κεραυνοβόλο μορφή που, χαρακτηριστικά, μπορεί να

συνοδεύεται από αιμολυτική αναιμία με αρνητική αντίδραση Coombs (από την ενδαγγειακή απελευθέρωση του χαλκού). Οι ηπατικές βλάβες προηγούνται των εκδηλώσεων από τα άλλα όργανα. Οι εκδηλώσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα είναι τρόμος, δυσαρθρία, δυστονία, δυσφαγία και ψυχιατρικά συμπτώματα (μανιο-καταθλιπτική ή ψύχωση). Δεν έχουμε ποτέ εκδηλώσεις από διαταραχή της αισθητικότητας (επιπολής ή εν τω βάθει). Οι νευρολογικές εκδηλώσεις συνοδεύονται από τους χαρακτηριστικούς οφθαλμικούς δακτυλίους Kayser-Fleischer (από εναπόθεση χαλκού στη στιβάδα του Descemet) στην εξέταση στη σχισμοειδή λυχνία. Ο βιοχημικός έλεγχος του ήπατος μπορεί να είναι φυσιολογικός (παρά την ιστολογική διαπίστωση χρόνιας ηπατίτιδας ή κίρρωσης του ήπατος). Επίσης, μπορεί να αναπτυχθεί καταρράκτης των οφθαλμών. Λόγω εναπόθεσης χαλκού στα νεφρικά σωληνάκια, μπορεί να διαπιστωθούν αμινοξιουρία, γλυκοζουρία, φωσφατουρία, νεφρική σωληνιακή οξέωση (με εκδήλωση νεφρασβέστωσης και νεφρολιθίασης) ή και χαρακτηριστική υποουριχαιμία λόγω ουρικοζουρίας. Άλλες εκδηλώσεις της νόσου είναι η μυοκαρδιοπάθεια, η παγκρεατίτιδα, ο υποπαραθυρεοειδισμός, οι διαταραχές της έμμηνης ρύσης, η στειρότητα, οι πρόωρες αυτόματες διακοπές κύησης, η οστεοπόρωση και η αρθρίτιδα.

Εργαστηριακά, η Νόσος του Wilson συνοδεύεται από χαρακτηριστική μείωση της κυανοπλασμίνης του ορού (< 20mg/dl, συνήθως <5 mg/dl). Όμως, η μειωμένη τιμή της κυανοπλασμίνης δεν αποτελεί απόλυτο κριτήριο διάγνωσης της νόσου. Το 20% των ετεροζυγωτών της νόσου του Wilson παρουσιάζουν τιμή κυανοπλασμίνης <20 mg/dl. Σε ασυμπτωματικό άτομο, η μείωση της κυανοπλασμίνης είναι 60 φορές πιθανότερο να αφορά ετεροζυγώτη παρά πάσχοντα. Εξάλλου, μειωμένες τιμές κυανοπλασμίνης παρατηρούνται και σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα ή με κεραυνοβόλο ηπατίτιδα οποιασδήποτε αιτιολογίας και αποδίδονται σε μειωμένη σύνθεσή της από τα ηπατοκύτταρα. Επιπλέον, μειωμένη τιμή κυανοπλασμίνης παρατηρείται σε φυσιολογικά νεογνά, σε σύνδρομο δυσαπορρόφησης, σε νεφρωσικό σύνδρομο, σε καχεξία και σε συγγενή διαταραχή (συγγενής υποκυανοπλασμιναιμία που είναι σπάνια). Αντιθέτως, οι φυσιολογικές και σπανιότερα αυξημένες τιμές της κυανοπλασμίνης δεν αποκλείουν τη Νόσο του Wilson αφού, ως παράγοντας οξείας φάσεως, μπορεί να αυξηθούν, κυρίως σε ασθενείς με οξεία ηπατοκυτταρική βλάβη. Στην κεραυνοβόλο μορφή της νόσου, η αλκαλική φωσφα-

τάση είναι χαρακτηριστικά πολύ χαμηλή (<40 IU/L).

Ο συνδυασμός χαμηλής κυανοπλασμίνης και δακτυλίων Kayser-Fleischer κάνει τη διάγνωση της νόσου του Wilson βέβαιη. Προσοχή απαιτείται στη διάκριση από την αυτοάνοση ηπατίτιδα και τις στεατοηπατίτιδες. Συνήθως, ο μη συνδεδεμένος με την κυανοπλασμίνη χαλκός είναι >200 μg/L και ο χαλκός των ούρων >100 μg/24ωρο. Στα παιδιά (είναι αμφίβολο σε ενήλικες) η χορήγηση πενικιλλαμίνης 500 mg σε 2 δόσεις ανά 12 ώρες αυξάνει την απέκκριση χαλκού σε >1.600 μg/24ωρο. Επί διαγνωστικής αμφιβολίας συνιστάται η μέτρηση της συγκέντρωσης του χαλκού στο ηπατικό παρέγχυμα (>250 μg/γραμμάριο Ξηρού Βάρους), που δεν διενεργείται στην Ελλάδα. Στην ιστολογική εξέταση του ηπατικού παρεγχύματος διαπιστώνεται μικρο- ή μεγαλοφουσαλιδώδης λίπωση, με διόγκωση του πυρήνα από συγκέντρωση γλυκογόνου. Η ιστοχημική χρώση χαλκού είναι θετική μόνο σε κίρρωτικούς ασθενείς, οπότε ο χαλκός έχει συσσωρευθεί στα λυσοσωμάτια. Σε νευρολογική προσβολή, διαπιστώνεται με μαγνητική τομογραφία χαρακτηριστική αυξημένη πυκνότητα στα βασικά γάγγλια. Ο καθορισμός της γονιδιακής μεταλλαγής είναι διαγνωστικός στο 80%-90% των περιπτώσεων της νόσου. Μετά τη διάγνωση, απαιτείται έλεγχος των αδελφών του πάσχοντος.

Η Νόσος του Wilson χωρίς θεραπεία είναι θανατηφόρος. Θεραπευτικώς, χορηγείται δια βίου πενικιλλαμίνη (κάψουλες των 250 mg) σε συνολική δόση 1.000-2.000 mg/ημέρα. Χορηγείται μισή ώρα προ του φαγητού ή μετά από 2 ώρες (σε άδειο στομάχι), εφάπαξ ή σε περισσότερες δόσεις. Το 10% των θεραπευομένων παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες (δερματικό εξάνθημα, μείωση των έμμορφων συστατικών του αίματος, λευκωματουρία, λεμφαδενοπάθεια, φαρμακευτικό λύκο) σε άλλοτε άλλο χρόνο μετά την έναρξη της αγωγής. Συγχορηγείται πυριδοξίνη (βιταμίνη B6), 25 mg ημερησίως, για την πρόληψη πρόκλησης έλλειψής της. Η διακοπή της θεραπείας μπορεί να επιπλακεί από θανατηφόρο έξαρση της νόσου. Η διαίτα πρέπει να είναι, κατά το δυνατόν, πτωχή σε χαλκό. Εναλλακτικά, σε άτομα με σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στη χορήγηση πενικιλλαμίνης, χορηγούνται τριεντίνη και ψευδάργυρος. Ο ψευδάργυρος (50 mg, 3 φορές ημερησίως) αναστέλλει την απορρόφηση του χαλκού από το έντερο. Τα παραπάνω φάρμακα μπορεί να χορηγηθούν και σε εγκύους. Με τη θεραπεία, προοδευτικά, ο χαλκός απομακρύνεται από τα όργανα όπου είχε συσσωρευθεί και η ιστολογία τους βελτιώνεται. Μεταμόσχευση ήπατος γίνε-

ται σε κεραυνοβόλο μορφή ή σε τελικό στάδιο κίρρωσης του ήπατος, όταν δεν υπάρχει χρόνος για απομάκρυνση του χαλκού με κηλικούς παράγοντες

3. Έλλειψη α1 αντιθρυψίνης

Η α1 αντιθρυψίνη (α1AT) είναι γλυκοπρωτεΐνη που παράγεται από τα ηπατοκύτταρα και αναστέλλει την ελαστάση και τα πρωτεολυτικά ένζυμα των ουδετεροφίλων. Κυκλοφορεί φυσιολογικά στον ορό σε συγκέντρωση 100-225 mg%. Από τα 75 γνωστά αλληλία, τα PiZ και PiS που διαφοροποιούνται με μεταλλαγές, συσχετίζονται με την εκδήλωση κλινικής νόσου. Το 10% των παιδιών με ομοζυγωτία PiZZ και έλλειψη α1AT εκδηλώνει νεογνική ηπατίτιδα ή κίρρωση. Η ομόζυγη ή η ετερόζυγη μορφή της ανεπάρκειας της α1AT είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση εμφυσήματος, μικρο- ή μακρο-οζώδους κίρρωσης και ΗΚΚ σε ασθενείς ηλικίας >50 ετών. Η εκδήλωση ηπατικής και πνευμονικής νόσου δεν συσχετίζονται. Η διάγνωση της έλλειψης επιβεβαιώνεται με προσδιορισμό των επιπέδων της α1 αντιθρυψίνης του ορού. Χαρακτηριστική είναι η έλλειψη του κλάσματος των α1 σφαιρινών στην ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων (η α1AT αποτελεί το 90% του κλάσματος). Ιστολογικώς, ανιχνεύεται η παρουσία των χαρακτηριστικών εγκλείστων στα ηπατοκύτταρα με χρώση διαστάση-PAS (Periodic Acid Schiff). Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για την ηπατική νόσο. Η εβδομαδιαία ή η μηνιαία ενδοφλέβια χορήγηση κεκαθαρμένης α1AT βελτιώνει την πνευμονική νόσο, αλλά δεν επηρεάζει την ηπατική. Μεταμόσχευση ήπατος συνιστάται σε ασθενείς με επιπλοκές κίρρωσης ή πρώιμη διάγνωση ΗΚΚ.

4. Πορφυρίες

Οι πορφυρίες αποτελούν ασυνήθεις κληρονομικές διαταραχές του μεταβολισμού των πορφυρινών με αποτέλεσμα την αυξημένη εναπόθεσή τους στους ιστούς και την αποβολή τους στα ούρα. Οφείλονται σε έλλειψη ενζύμων του μεταβολισμού της αίμης στα ερυθροκύτταρα (75%) και στα ηπατοκύτταρα, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση μεταβολικών παραγώγων. Η αίμη συμμετέχει στη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης και των ενζυμικών συστημάτων του κυττοχρώματος P-450. Οι περισσότερες πορφυρίες κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό κυρίαρχο χαρακτήρα, με περιορισμένη διεισδυτικότητα. Υπάρχουν 7 τύποι πορφυρίας και περιλαμβάνονται στη διαφορική διάγνωση σε ασθενείς με επεισόδια κοιλιακού άλγους με ή χωρίς

διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος ή και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις (πίνακας 3). Οξείες πορφυρίες είναι οι νευροπορφυρίες και οι νευροδερματικές. Πρόκειται για ετερογενή ομάδα με εκδήλωση στην ενήλικη ζωή. Η ομάδα των ηπατικών πορφυριών περιλαμβάνει την οξεία διαλείπουσα, την όψιμη δερματική πορφυρία και την κληρονομική κοπροπορφυρία. Η δηλητηρίαση από μόλυβδο παρουσιάζει κλινική εικόνα παρόμοια με την οξεία διαλείπουσα πορφυρία. Η ενζυμική διάγνωση καθορίζει το παθολογικό γονίδιο, αλλά όχι την παρουσία κλινική εικόνας πορφυρίας (λανθάνουσα πορφυρία). Η κλινική εικόνα συχνά είναι άτυπη και η βαρύτητα εξαρτάται από εξωγενείς παράγοντες (κύηση, οιστρογόνα, κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, έκθεση στον ήλιο κ.λπ.). Η διάγνωση είναι εργαστηριακή και βασίζεται στην κατακράτηση προϊόντων μεταβολισμού, στην αυξημένη αποβολή τους (δ-αμινολεβουλινικό/δ-ALA, πορφοχολινιογόνο/PBG ή πορφυρίνες) στα ούρα και κόπρανα και στη μείωση των αντιστοιχών ενζύμων στα ερυθρά αιμοσφαίρια (κυτταροπλασματικά) ή στα λεμφοκύτταρα (μιτοχόνδρια). Μετά τη διάγνωση, χρειάζεται ενζυμικός έλεγχος όλης της οικογένειας. Η θεραπευτική αντιμετώπιση διαφέρει αναλόγως με τη μορφή της πορφυρίας.

5. Άλλες

Η οικογενής αμυλοειδική πολυνευροπάθεια τύπου I είναι σπάνιο αίτιο πολυνευροπάθειας και αυτόνομης νευροπάθειας. Οφείλεται σε εναπόθεση προϊόντος μεταλλαγής της φυσιολογικής τρανσθυρετίνης (TTR), υπό μορφή «αμυλοειδούς» στους ιστούς. Κληρονομείται με τον αυτοσωμιακό επικρατούντα χαρακτήρα με κυμαινόμενη διεισδυτικότητα. Χρειάζεται >20 έτη για να εκδηλωθεί η αμυλοείδωση. Εκδηλώνεται συνήθως σε ηλικία 20-40 ετών (πρώιμη), αλλά και μέχρι 50-80 (καθυστερημένη), με προσβολή: α) περιφερικών νεύρων (προοδευτική αξονική νευρίτιδα με αισθητικές -πόνος, θερμοκρασία ή κινητικές διαταραχές),

β) αυτόνομου νευρικού συστήματος (διαταραχές της στυψης, ορθοκυστικές διαταραχές ή ορθοστατική υπόταση, απώλεια βάρους), γ) καρπιαίου σωλήνα, δ) νεφρών (με πρωτεϊνουρία), ε) καρδιάς (με αρρυθμίες, I ή II βαθμού κολποκοιλιακό αποκλεισμό και εξέλιξη προς καρδιακή ανεπάρκεια), στ) εντέρου (σύνδρομο δυσσπορρόφησης, διαταραχές θρέψεως), οφθαλμών. Η πρόγνωση της νόσου είναι βαρύτατη. Σε πρώιμο στάδιο η αιτιολογική φαρμακευτική αγωγή βοηθά (tofamidis). Σε προχωρημένη ο ασθενής πρέπει να οδηγηθεί εγκαίρως σε μεταμόσχευση ήπατος (συχνά domino).

Το γλυκογόνο είναι εναποθηκευμένη μορφή ενέργειας στο ήπαρ και στους μυς. Η γλυκογονίαση τύπου 1 (νόσος του Von Gierke) είναι κληρονομική (μεταδιδόμενη με τον υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα) μεταβολική νόσος που οφείλεται σε ανεπάρκεια του μικροσωμιακού συστήματος της γλυκοζο-6-φωσφατάσης. Συσχετίζεται με ανάπτυξη ηπατικών αδενωμάτων, που μπορεί (11%) να αιμορραγήσουν ή να εξαλλαγούν σε ΗΚΚ. Η εξαλλαγή παρατηρείται συνηθέστερα κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής. Στο 25% των περιπτώσεων, τα αδενώματα είναι πολλαπλά, εκτεταμένα και μπορεί να καλύπτουν ολόκληρο το ήπαρ. Τα αδενώματα αυτά μπορεί να υποστρέψουν όταν χορηγείται στον ασθενή η κατάλληλη δίαιτα. Για την πρώιμη διάγνωση του ΗΚΚ συνιστάται τακτικός έλεγχος με υπερηχογράφημα και προσδιορισμό της α1 εμβρυικής πρωτεΐνης.

Οι ασθενείς με ενζυμική διαταραχή του κύκλου της ουρίας παρουσιάζουν υπεραμμωνιακή εγκεφαλοπάθεια χωρίς να υπόκειται ηπατική ανεπάρκεια. Η διάγνωση συνήθως γίνεται στην εμβρυϊκή-βρεφική ζωή, χωρίς να αποκλείεται η εκδήλωση της νόσου στην πρώιμη ενήλικη ζωή.

Η κληρονομική αιμορραγική τηλεαγγειεκτασία (Rendu Osler Weber) κληρονομείται με τον επικρατούντα χαρακτήρα και χαρακτηρίζεται από εκτεταμένες αρτηριοφλεβικές επικοινωνίες στο ήπαρ και σε άλλα όργανα. Λόγω ισχαιμίας μπορεί να αναπτυχθεί οζώδης αναγεννητική υπερπλασία και στενώσεις των χοληφόρων με πρόκληση χολικής κίρρωσης και πυλαίας υπέρτασης.

Η Νόσος αποθήκευσης εστέρων χοληστερίνης λόγω έλλειψης της λυσοσωμικής όξινης λιπάσης μπορεί να εκδηλωθεί στην ενήλικη ζωή με υπερλιπιδαιμία και λίπωση του ήπατος. Απαιτείται έγκαιρη διάγνωση με εντοπισμό της ενζυμικής διαταραχής και ακολούθως θεραπευτική χορήγηση του ελλείποντος ενζύμου (Sebelipase Alfa).

Τρία γενετικά νοσήματα (Gilbert's syndrome, Crigler

Πίνακας 3	Ταξινόμηση των πορφυριών
Νευροπορφυρίες: Οξεία διαλείπουσα	
Νευροδερματικές: Συγγενής κοπροπορφυρία	
Παραλλάσσουσα	
Δερματικές: Όψιμη δερματική πορφυρία	
Συγγενής ερυθροποικιτική (N. Gunther)	
Ερυθροποικιτική πρωτοπορφυρία	

Najjar syndrome type I and II) χαρακτηρίζονται από αύξηση διαφόρου βαθμού της έμμεσης χολερυθρίνης και οφείλονται σε διαφόρου βαθμού μείωση της δραστηριότητας της UDP - γλυκουρονικής τρανσφεράσης. Από υποτροπιάζοντα ή εμμένοντα ίκτερο χαρακτηρίζονται οι κληρονομικές διαταραχές των ενζυμικών συστημάτων αποβολής της χολερυθρίνης χωρίς χολόσταση (Dubin-Johnson και Rotor) ή με χολόσταση (Benign recurrent intrahepatic cholestasis - BRIC 1 και 2, Progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC 1, 2 and 3).

Το επιθήλιο των χοληφόρων (χολαγγειοκύτταρα) ρυθμίζει τη σύσταση και τη ροή της χολής. Γενετικές κληρονομικές διαταραχές οδηγούν σε διάφορα νοσήματα (χολαγγειοπάθειες). Οφείλονται σε διαταραχή αύξησης και ωρίμανσης των χολαγγειοκυττάρων. Διακρίνονται στις επικοινωνούσες με το χοληφόρο σύστημα και στις μη (κύστεις). Οι σημαντικότερες είναι το σύνδρομο Alagille, η πολυκυστική νόσος, η ινοπολυκυστική νόσος (νόσος Caroli, χοληδοχοκύστη και συγγενής ηπατική ίνωση) και η κυστική ίνωση.

Abstract

Dourakis SP. Inheritant hepatic diseases. Iatrika Analekta, 2019; 16: 756-762

The term hemochromatosis refers to a group of genetic diseases with a final common metabolic pathway resulting in inappropriately low production of hepcidin that predisposes to iron overload potentially leading to fibrosis and organ failure. Wilson disease is an autosomal recessive disorder caused by mutations in ATP7B gene which encodes a membrane-bound, copper transporting ATPase. Clinical manifestations are caused by copper toxicity and primarily involve the liver and the brain. The porphyrias are metabolic disorders each resulting from the deficiency or increased activity of a specific enzyme in the heme biosynthetic pathway. Three of the five hepatic porphyrias (acute intermittent porphyria, porphyria variegata and hereditary coproporphyria) present during adult life with acute attacks of neurologic manifestations. Porphyria cutanea tarda presents with blistering skin lesions. Excess ammonia generated from protein nitrogen is removed by the urea cycle. A process mediated by several enzymes and transporters. Complete absence of any of these enzymes causes severe hyperammonic encephalopathy. Three familial disorders (Gilbert's syndrome, Crigler Najjar syndrome type I and II) characterized by different degrees of unconjugated hyperbilirubinemia and caused by different amount of reduction of bilirubin UDP ·glucuronosultransferase activity have long been recognized. Recurred or persistent jaundice is caused by familial defects in hepatic excretory function without cholestasis (Dubin-Johnson and Rotor syndrome) or with cholestasis (Benign recurrent intrahepatic cholestasis - BRIC 1 and 2, Progressive familial intrahepatic cholestasis PFIC 1, 2 and 3). Bile duct epithelial cells (cholangiocytes) regulate the composition of bile and its flow. Congenital and genetic dysfunctions in these cells give rise to a set of diverse and complex diseases, called cholangiopathies (Alagille syndrome, polycystic liver diseases, fibropolycystic liver diseases (Caroli disease and congenital hepatic fibrosis) and cystic fibrosis-related liver disease).

Βιβλιογραφία

1. Adams P, Altes A, Brissot P, et al *Contributors and Hemochromatosis International Taskforce. Hemochromatosis: pathophysiology, evaluation, and management of hepatic iron overload with a focus on MRI.* Hepatol Int. 2018; 12: 83-86.
2. Bull LN, Thompson RJ. *Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis.* Clin Liver Dis. 2018; 22: 657-669.
3. European Association For The Study Of The Liver. *Clinical Practice Guidelines For Hfe Hemochromatosis.* J Hepatol. 2010; 53: 3-22.
4. Henkel SA, Squires JH, Ayers M. *Expanding etiology of progressive familial intrahepatic cholestasis.* World J Hepatol. 2019; 11: 450-463.
5. Golfeyz S, Lewis S, Weisberg IS. *Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype.* Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2018; 12 :767-778.
6. McKiernan PJ, Ganoza A, Squires JE, et al. *Evolving Trends in Liver Transplant for Metabolic Liver Disease in the United States.* Liver Transpl. 2019; 25: 911-921.
7. Mitchell EL, Khan Z. *Liver Disease in Alpha-1 Antitrypsin Deficiency: Current Approaches and Future Directions.* Curr Pathobiol Rep. 2017; 5: 243-252.

8. Nagral A, Sarma MS, Matthai J. *Wilson's Disease: Clinical Practice Guidelines of the Indian National Association for Study of the Liver, the Indian Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, and the Movement Disorders Society of India.* J Clin Exp Hepatol. 2019; 9: 74-98.
9. Roberts EA, Schilsky ML; American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). *Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update.* Hepatology. 2008; 47: 2.089-2.111.
10. Saroli Palumbo C, Schilsky M. *Clinical practice guidelines in Wilson disease.* Ann Transl Med. 2019; 7(Suppl 2): S65-80.
11. Szlendak U, Bykowska K, Lipniacka A. *Clinical, Biochemical and Molecular Characteristics of the Main Types of Porphyrria.* Adv Clin Exp Med. 2016; 25: 361-368.
12. Vanclooster A, Cassiman D, Van Steenberghe W, et al. *The quality of hereditary haemochromatosis guidelines: a comparative analysis.* Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015; 39: 205-214.

Κρίσιμα ερωτήματα στη θεραπεία της χρόνιας ιογενούς ηπατίτιδας

Ιωάννης Σ. Κοσκίνης

Καθηγητής Παθολογίας - Ηπατολογίας ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Αθηνών
koskinasj@yahoo.gr

I. Ηπατίτιδα Β

Επιδημιολογία

Με βάση στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) το 5% του πληθυσμού της Γης είναι χρόνιοι φορείς του ιού της ηπατίτιδας Β. Στην Ελλάδα, η συχνότητα των ασθενών με χρόνια HBV λοίμωξη είναι περίπου 1,5%-2%, αλλά αυξημένη στους οικονομικούς μετανάστες.

Φυσική πορεία - εξέλιξη

Οι περισσότεροι ενήλικοι ασθενείς (>95%) με οξεία ηπατίτιδα Β αυτοϊώνονται και αποκτούν φυσική ανοσία εφ' όρου ζωής (θετικό anti-HBc και θετικό anti-HBs).

Η παρουσία χρόνιας HBV λοίμωξης δεν συνεπάγεται αυτόματα και παρουσία χρόνιας ηπατίτιδας. Η HBeAg-αρνητική χρόνια ηπατίτιδα Β, που είναι η κυρίαρχη μορφή χρόνιας ηπατίτιδας Β στη χώρα μας (90%), οφείλεται σε προπυρηνικά μεταλλαγμένα στελέχη (precore mutants) του HBV. Το 20% των ασθενών με χρόνια ηπατική νόσο χωρίς θεραπεία θα αναπτύξει σε 20-30 χρόνια κίρρωση. Σε ασθενείς με HBV κίρρωση, το 3-4% ετησίως θα εμφανίσει ρήξη της αντιρρόπησης και το 1%-2% ΗΚΚ.

Ανεργός φορέας του HBV

Ανεργός φορέας του HBV χαρακτηρίζεται ο ασθενής που έχει όλα τα παρακάτω: α) HBsAg(+), HBeAg(-) και anti-HBe(+) τουλάχιστον από εξαμήνου, β) επίμονα φυσιολογικές τρανσαμινάσες (τουλάχιστον 3 μετρήσεις ανά 1-3 μήνες σε διάστημα 12 μηνών), γ) επίπεδα HBV-DNA ορού <2.000 IU/mL, δ) επίπεδα HBsAg<1000 iu/ml και ε) απουσία κλινικών σημείων και εργαστηριακών ευρημάτων συμβατών με χρόνια ηπατική νόσο.

Οι χρόνιοι ανεργοί φορείς του HBV δεν χρειάζονται θεραπεία παρά μόνο τακτική παρακολούθηση.

Η μόνη ένδειξη χορήγησης θεραπείας σε χρόνιο ανεργό φορέα του HBV είναι η έναρξη θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά ή χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, λόγω κινδύνου σοβαρής αναζωπύρωσης (30%-60%) που μπορεί

να οδηγήσει σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο (5%). Ασθενείς που λαμβάνουν αντι-CD20 (Rituximab) έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (γράφημα 1). Σε αυτή την περίπτωση, θα πρέπει να χορηγείται εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη, πριν από την έναρξη και για 12-18 μήνες μετά τη διακοπή χορήγησης των παραπάνω παραγόντων.

Θεραπεία HBeAg θετικής ή αρνητικής χρόνιας ηπατίτιδας Β (ΧΗΒ)

▶ Ασθενείς με HBeAg(+) ή HBeAg(-) ΧΗΒ, AST/ALT >2 ΑΦΤ και HBV-DNA >20.000 iu/ml πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία ανεξαρτήτως του βαθμού ίνωσης.

▶ Ασθενείς με HBeAg(+) ή HBeAg(-) ΧΗΒ, AST/ALT >ΑΦΤ και HBV-DNA >2.000 iu/ml πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία όταν υπάρχει σημαντική ίνωση (βιοψία, ελαστογράφημα).

▶ Ασθενείς με HBeAg(+) ΧΗΒ, AST/ALT φυσιολογικές και HBV-DNA >20.000 iu/ml δεν χρειάζονται βιοψία ή θεραπεία. Ένδειξη για θεραπεία έχουν μόνο οι ασθενείς ηλικίας >30 ετών και ή με οικογενειακό ιστορικό κίρρωσης ή ΗΚΚ.

▶ Ασθενείς με κίρρωση έχουν ένδειξη θεραπείας όταν έχουν ανιχνεύσιμο HBV DNA ανεξάρτητα από τα επίπεδα AST/ALT.

▶ Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση πρέπει να λαμβάνουν επειγόντως αγωγή με ισχυρό αντι-ικό φάρμακο και να παραπέμπονται ταυτόχρονα για αξιολόγηση σε κέντρο μεταμόσχευσης ήπατος.

▶ Εγκυμονούσες γυναίκες με χρόνια HBV λοίμωξη και επίπεδα HBV-DNA >106 iu/ml, κυρίως HBeAg(+), έχουν αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης του ιού ενδομητρίως (10%) και συνιστάται η χορήγηση στο 3ο τρίμηνο της εγκυμοσύνης λαμβιβουδίνης, τελμπιβουδίνης ή τενοφοβίρης.

Φάρμακα και στόχοι θεραπείας ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα Β

▶ Ο ιδανικός στόχος θεραπείας είναι η κάθαρση του HBV, που ισοδυναμεί με αρνητικοποίηση του HBsAg και εξαφάνιση του cccDNA από το ήπαρ. Ο στόχος αυτός σήμερα

Γράφημα 1	Ενεργοποίηση του HBV - ομάδες κινδύνου	
	HBsAg +	HBsAg-/anti-HBc +
Ανασταλτικοί παράγοντες Β-λεμφοκυττάρων (π.χ. rituximab, ofatumumab)	■	■
Παράγωγα ανθρακυκλίνης (π.χ. doxorubicin, epirubicin)	■	■
Μέτριες (10-20 mg πρεδνιζολόνης ή αναλόγων) ή υψηλές δόσεις (>20 mg πρεδνιζολόνης ή αναλόγων) κορτικοστεροειδών για διάστημα >4 εβδ.	■	■
Anti-TNFα παράγοντες (π.χ. etanercept, adalimumab, certolizumab, infliximab) ή αναστολείς άλλων κυτταροκινών ή ιντεγκρινών (π.χ. abatacept, ustekinumab, natalizumab, vedolizumab)	■	■
Αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (π.χ. imatinib, nilotinib)	■	■
Χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (<10 mg πρεδνιζολόνης ή αναλόγων) για διάστημα >4 εβδομάδων	■	■
Κλασικά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ. αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη)	■	■
Ενδερθρική έγχυση κορτικοστεροειδών	■	■
Κορτικοστεροειδή (ανεξαρτήτως δόσης) για διάστημα ≤1 εβδομάδας	■	■

■ Ασθενείς υψηλού κινδύνου: >10%
■ Ασθενείς μέτριου κινδύνου: 1-10%
■ Ασθενείς χαμηλού κινδύνου: <1%
<1% ΟΧΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος, Ιούλιος 2015

δεν είναι εφικτός.

► Κύριος στόχος της θεραπείας είναι η συνδυασμένη βιοχημική και ιολογική μακροχρόνια απόκριση, που χαρακτηρίζεται από α) φυσιολογικές τιμές ALT/AST, β) μη ανιχνεύσιμου HBV-DNA ορού και γ) ορομετατροπής HBeAg σε anti-HBe, για ασθενείς με HBeAg+ CHB.

► Πλήρης απόκριση ή λειτουργική κάθαρση (functional cure) θεωρείται η συνδυασμένη βιοχημική και ιολογική μακροχρόνια απόκριση και η απώλεια του HBsAg με ανάπτυξη anti-HBs.

Η εντεκαβίρη και η τενοφοβίρη είναι τα πλέον ισχυρά αντι-ϊικά φάρμακα πρώτης γραμμής με εξαιρετικά αποτελέσματα (μη ανιχνεύσιμα επίπεδα HBV-DNA στο 95%-97% των ασθενών).

Εξαιρετικά σημαντικό είναι το γεγονός ότι η μακροχρόνια θεραπεία με τα ισχυρά αυτά αντι-ϊικά φάρμακα οδηγεί σε υποτροπή της ίνωσης ακόμα και σε ασθενείς με κίρρωση.

Επιπλέον ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση επανέρχεται σε στάδιο αντιρροπούμενης φάσης και εξέρχεται της λίστας για μεταμόσχευση.

Το Τενοφοβίρ Alafenamide Fumarate (TAF) είναι το νεότερο εγκεκριμένο αντι-ϊικό για τη θεραπεία της ΧΗΒ. Δεν απαιτείται προσαρμογή δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, ακόμα και σε αιμοκαθαιρόμενους.

Παρότι το TAF προτείνεται ως αντι-ϊικό πρώτης γραμμής

για τους ασθενείς με ΧΗΒ στις διεθνείς και ελληνικές κατευθυντήριες οδηγίες, στη χώρα μας αποζημιώνεται μόνο για ασθενείς με διαταραχή της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης <60ml/min/1,73m²) ή υποφωσφαταιμία (<2,5 mg/dL) ή οστεοπόρωση (T score <-2,5).

Διακοπή της μακρόχρονης αντι-ϊικής θεραπείας

1. Σε ασθενείς με κίρρωση η θεραπεία δεν διακόπτεται ποτέ γιατί ο κίνδυνος αναζωπύρωσης και ρήξης της αντιρροπήσης είναι πιθανός.

2. Σε ασθενείς χωρίς κίρρωση η διακοπή είναι εφικτή:

► Σε περίπτωση απώλειας του HBsAg και ανάπτυξης anti-HBs >100 iu/l. (<10% των ασθενών).

► Σε ασθενείς με χρόνια HBeAg(+) λοίμωξη που επιτυγχάνουν σταθερή ορομετατροπή (HBeAg-/anti-HBe+), έχουν HBV-DNA (-) και φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες αφού λάβουν για ένα επιπλέον διάστημα 12 μηνών αγωγή μετά την ορομετατροπή (consolidation therapy).

Στους ασθενείς με χρόνια HBeAg αρνητική ΧΗΒ (το 90% των ασθενών στην Ελλάδα) η διακοπή της θεραπείας οδηγεί σε ένα ποσοστό 20% σε κάθαρση του HBsAg, ενώ ένα σημαντικό ποσοστό υποβάλλεται πάλι σε αγωγή λόγω βιοχημικής και ιολογικής υποτροπής. Προς το παρόν δεν υπάρχουν προγνωστικά κριτήρια και η διακοπή της θεραπείας πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς που θα μπορούν

να συμμορφωθούν σε συχνή παρακολούθηση.

Ηπατίτιδα C

Η οξεία λοίμωξη (συνήθως ασυμπτωματική) μεταπίπτει σε ποσοστό 80%-90% σε χρόνια. Σε παγκόσμιο επίπεδο η χρόνια φορία του ιού είναι περίπου 3% (0,1%-5%). Στην Ελλάδα η εκτιμώμενη συχνότητα της χρόνιας HCV λοίμωξης στον γενικό πληθυσμό είναι 1,5%-2% και στους χρήστες τοξικών ουσιών ενδοφλεβίως περίπου 50%.

Η νόσος διαδράμει χωρίς συμπτώματα, όμως ένα ποσοστό 20%-30% των ασθενών αναπτύσσει κίρρωση σε περίπου 20-30 χρόνια. Σε ασθενείς με κίρρωση η συχνότητα ρήξης της αντιρρόπησης ή ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου υπολογίζεται σε 1%-3% ετησίως.

Θεραπεία

Τα από του στόματος αντι-ϊικά φάρμακα (DAAs) που χορηγούνται σήμερα: 1) είναι παν-γονοτυπικά, 2) έχουν εξαιρετικά υψηλή αποτελεσματικότητα, δηλαδή μόνιμη κάθαρση του ιού (SVR) σε ποσοστά >95% ανεξαρτήτως από τον γονότυπο ή το στάδιο της ηπατικής νόσου, 3) έχουν υψηλό γενετικό φραγμό (δηλαδή δεν προκαλούν φαινόμενα ανταχής), 4) δεν απαιτείται η συγχορήγηση ριμπαβιρίνης και 5) χορηγούνται για χρονικό διάστημα 8-12 εβδομάδες ανάλογα με την επιλογή του συνδυασμού φαρμάκων και τη παρουσία ή μη κίρρωσης. (γράφημα 2).

Για ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με DAAs χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση ο συνδυασμός Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (SOF/VEL/VOX) είναι η θεραπεία εκλογής. Η αποτελεσματικότη-

τα του SOF/VEL/VOX για 12 εβδομάδες χωρίς ριμπαβιρίνη στις μελέτες έγκρισης για ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει DAAs ήταν >96%.

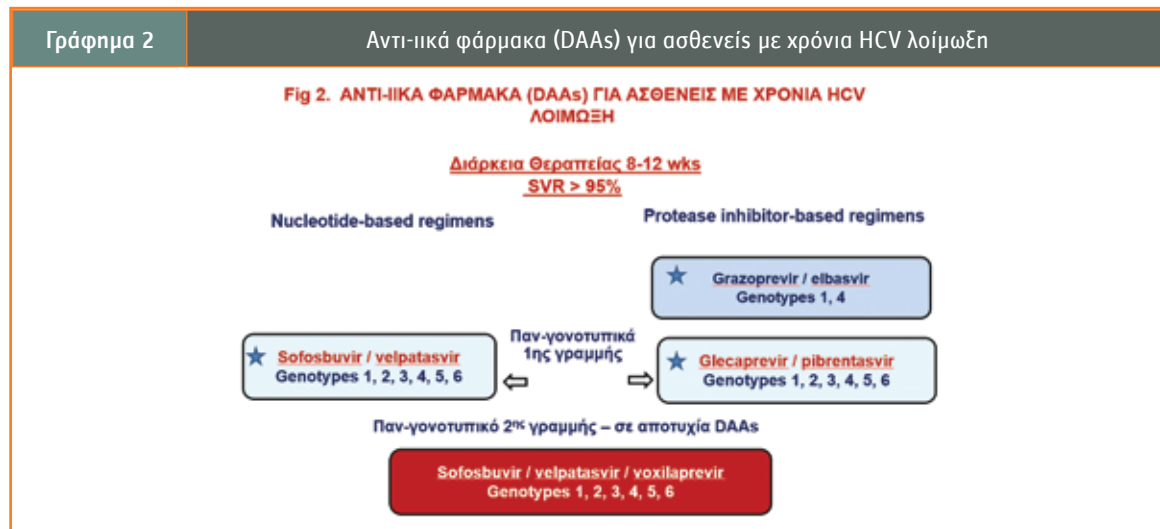
Για την έναρξη της αντι-ϊικής αγωγής 1) είναι απαραίτητο και πρέπει να λαμβάνεται καλό ιστορικό για τη λήψη φαρμάκων από τον ασθενή και, 2) χρειάζεται αναζήτηση για την ανεύρεση πιθανών αλληλεπιδράσεων στον ιστότοπο www.hep-druginteractions.org. Σε περίπτωση αντένδειξης συγχορήγησης συνιστάται διακοπή ή αλλαγή φαρμάκου όπου είναι εφικτό. Σπάνια, όμως, υπάρχει προβληματισμός με τα συνήθη φάρμακα που λαμβάνουν οι ασθενείς. Επιτρεπτή επίσης είναι η χορήγηση μίας δόσης PPI, αν είναι απαραίτητο, 4 ώρες μετά τη λήψη των αντι-ϊικών φαρμάκων.

Από τον Σεπτέμβριο του 2018 ο ΕΟΠΥΥ εγκρίνει δωρεάν όλα τα νέα αντι-ϊικά φάρμακα σε όλους τους ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη ανεξαρτήτως σταδίου ίνωσης.

Ο στόχος της επιστημονικής κοινότητας σήμερα (ΠΟΥ) είναι η εκρίζωση της HCV λοίμωξης και για τον λόγο αυτό:

1) Πρέπει να θεραπεύονται με τα νέα αντι-ϊικά φάρμακα όλοι οι ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη ανεξαρτήτως του βαθμού της ηπατικής νόσου, γιατί έτσι επιτυγχάνεται: α) η αναστολή εξέλιξης σε κίρρωση, η ανάπτυξη καρκίνου, β) η μείωση του κινδύνου ανάπτυξης άλλων νοσημάτων (διαβήτης, λέμφωμα, καρδιαγγειακά συμβάματα), γ) η μείωση της μολυσματικότητας (ειδικά σε ομάδες υψηλού κινδύνου), δ) η αποκατάσταση του αισθήματος ευεξίας και η εξάλειψη της αβεβαιότητας για το μέλλον και, ε) κοινωνικό και οικονομικό όφελος.

2) Να αναπτυχθεί και εφαρμοστεί (είναι σε εξέλιξη) ένα εθνικό πρόγραμμα εξάλειψης του ιού με στόχους: α) τον



Πίνακας 1	Προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου HCV λοίμωξης στο γενικό πληθυσμό και στις ομάδες υψηλού κινδύνου
▶ Προσυμπτωματικός έλεγχος σε άτομα με έτος γέννησης 1945-1980 (birth cohort screening)	
▶ Επιπλέον στις ομάδες υψηλού κινδύνου HCV λοίμωξης:	
• Όλα τα άτομα που έχουν αυξήσεις τρανσαμινασών	
• Πρώην και ενεργοί χρήστες ενδοφλεβίων ναρκωτικών	
• Όσοι έχουν υποβληθεί σε μεταγγίσεις αίματος/παραγώγων του ή μεταμόσχευση οργάνου πριν από το 1992	
• Όσοι έχουν υποβληθεί ή υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με τεχνητό νεφρό	
• Όσοι έχουν εκτεθεί παρεντερικά σε δυνητικά μολυσμένα ιατρικά ή παραϊατρικά εργαλεία	
• Ερωτικοί σύντροφοι ατόμων με ηπατίτιδα C	
• Άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους	
• Παιδιά μπτέρων με ηπατίτιδα C	
• Ασθενείς με HIV λοίμωξη	
• Ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη	
• Έγκλειστοι σε σωφρονιστικά ιδρύματα	
• Μετανάστες από χώρες που εμφανίζουν υψηλό επιπολασμό ηπατίτιδας C	
<i>Εθνικό Σχέδιο Δράσης για την Αντιμετώπιση της Ηπατίτιδας C</i>	

εντοπισμό όλων των ατόμων με χρόνια HCV λοίμωξη και β) την πρόσβαση όλων ανεξαρτήτως στη θεραπεία με τα νέα αντι-ικά φάρμακα (πίνακας 1).

Ο ρόλος του γενικού ιατρού σήμερα είναι σημαντικός και κεντρικός σε αυτή τη στρατηγική με στόχο: α) την α-ναζήτηση και τη διάγνωση της χρόνιας HCV λοίμωξης είτε

στον γενικό πληθυσμό είτε σε ειδικές ομάδες και β) την παραπομπή του ασθενούς σε ειδικό κέντρο για θεραπεία ή ακόμα, όπως και γίνεται σε άλλες χώρες, τη χορήγηση θεραπείας από τον ίδιο σε περιπτώσεις που δεν απαιτείται εξειδικευμένη γνώση λόγω ενδεχόμενα ειδικών συνθηκών του ασθενούς.

Abstract

Koskinas I. Crucial problems in the treatment of chronic viral hepatitis. Iatrika Analekta, 2019; 16: 763-766

Chronic infection with HCV (CHC) or HBV (CHB) is a major worldwide health problem. A significant number of patients develop progression of liver disease to advanced fibrosis, cirrhosis and HCC. In patients with CHB, the long term treatment with the existing potent oral anti-viral drugs (tenofovir, tenofovir alafenamide or entecavir) results in sustained biochemical and virological remission and reversion of liver disease. Functional cure of HBV infection (HBsAg loss) occurs only in a minority of patients and discontinuation of treatment can be achieved in selected group of patients. In patients with CHC, the new Direct Acting Antivirals (DAAs) are pangenotypic, have a tremendous efficacy with >95% SVR (sustained clearance of virus) independently of liver disease stage and patients' characteristics. They are given for a period of 8-12 weeks and have no major side effects. Second line treatment for DAAs failures is now available with >97% SVR. Elimination of HCV is now days a worldwide target and national strategies are underway.

Βιβλιογραφία

1. ΕΕΜΗ. *Κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και τη θεραπεία της ενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β κατά τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής*. 2015
2. EASL. *Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. 2017
3. EASL. *Recommendations on Treatment of Hepatitis C*. 2018

Η σύγχρονη διαγνωστική και η επεμβατική ακτινολογία στα νοσήματα του ήπατος

Ιωάννης Ανδρέου

Ακτινολόγος, Διευθυντής Απεικονιστικών Τμημάτων ΥΓΕΙΑ - ΜΗΤΕΡΑ

j.andreou@hygeia.gr

Οι παθήσεις του ήπατος είναι αρκετά συχνές στη χώρα μας, ενώ πολλές από αυτές καταλήγουν να γίνονται χρόνιες.

Όμως, παρά την εμφάνιση νέων μεθόδων και την εξέλιξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων που προϋπήρχαν, πολλά από αυτά τα χρόνια νοσήματα του ήπατος παρουσιάζουν ακόμη και σήμερα υψηλή θνησιμότητα.

Οι απεικονιστικές μέθοδοι έχουν πια γίνει ευρέως διαθέσιμες σε όλα τα νοσοκομεία και τα πρωτοβάθμια κέντρα διάγνωσης, ώστε στις περισσότερες των περιπτώσεων να είναι δυνατή η πλήρης και γρήγορη ενημέρωσή μας για τη μορφολογία, την αγγείωση, τον μεταβολισμό, τις παρεγχυματικές αλλοιώσεις και τον βαθμό ίνωσης του ήπατος. Επίσης, είναι κατά κανόνα δυνατή όχι μόνο η απεικόνιση των όγκων του ήπατος, αλλά και οι σχετικά ακριβείς εκτιμήσεις για τη βιολογική κατάσταση και τη βιωσιμότητα ενός νεοπλάσματος στο όργανο αυτό.

Νεότερες μέθοδοι και πρωτόκολλα, όπως η μαγνητική τομογραφία διαχύσεως, η μαγνητική ελαστογραφία και

η αξονική τομογραφία διπλής ενέργειας, προσθέτουν επιπλέον σημαντικές πληροφορίες στην κατανόηση της λειτουργίας του ήπατος.

Η χρήση, λοιπόν, της προηγμένης τεχνολογίας, καθώς και της σύγχρονης επεμβατικής ακτινολογίας, έχουν σαν συνέπεια την ανάπτυξη νέων καινοτόμων θεραπειών για τα νοσήματα του ήπατος, οι οποίες μας επιτρέπουν να αισιοδοξούμε για περισσότερα και καλύτερα αποτελέσματα σε πολλούς ασθενείς, ιδιαίτερα δε σε εκείνους στους οποίους για διάφορους λόγους έχει αποκλειστεί η χειρουργική θεραπεία.

Οι επόμενοι, διακεκριμένοι σε αυτά τα θέματα, ακτινολόγοι θα επιχειρήσουν να κάνουν μια ανασκόπηση των σύγχρονων διαγνωστικών και επεμβατικών ακτινολογικών μεθόδων και να μας ενημερώσουν για τη χρησιμότητά τους στα διάφορα νοσήματα του ήπατος, όπως ο καρκίνος, η ίνωση, η χρόνια ηπατίτιδα, η στεάτωση και η πυλαία υπέρταση.

Κατάλληλη ακτινοδιαγνωστική τακτική στα νοσήματα του ήπατος

Αρκάδιος Ρουσάκης

Ακτινοδιαγνώστης - Επεμβατικός, Διευθυντής Τμήματος Αξονικής και Μαγνητικής Τομογραφίας & Μέτρησης Οστεοπόρωσης ΥΓΕΙΑ, Αναπληρωτής Διευθυντής Τμήματος PET-CT ΥΓΕΙΑ
a.rousakis@hygeia.gr

Η απεικονιστική διερεύνηση των νοσημάτων του ήπατος συνήθως αρχίζει με το υπερηχογράφημα (ΥΓ, US) και τις περισσότερες φορές συνεχίζεται με την αξονική τομογραφία (ΑΤ, CT). Σε αρκετές περιπτώσεις είναι απαραίτητη η συμπλήρωση της διερεύνησης με μαγνητική τομογραφία (ΜΤ, MRI). Άλλες εξετάσεις που μπορεί να είναι χρήσιμες είναι η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων συνδυασμένη με CT (PET/CT), σπανιότερα η εκλεκτική αγγειογραφία και το σπινθηρογράφημα.

Σε αρκετές περιπτώσεις, είναι απαραίτητη η ταυτοποίηση των βλαβών ή των διάχυτων παθήσεων του ήπατος με κυτταρολογική/μικροβιολογική ή ιστολογική εξέταση υλικού διαδερμικής παρακέντησης ή βιοψίας, που διενεργείται με την καθοδήγηση των υπερήχων ή της αξονικής τομογραφίας.

Όσον αφορά στο ΥΓ, συνήθως περιλαμβάνει και μελέτη αγγείωσης (Color Doppler). Η χρήση ειδικών σκιαγραφικών μέσων γίνεται επιλεκτικά, αλλά όχι ευρέως, στην καθημερινή πράξη, για τη συμπληρωματική αξιολόγηση εστιακών βλαβών του ήπατος. Τα τελευταία χρόνια σημαντική εφαρμογή στην κλινική πράξη, στην περίπτωση κίρρωσης του ήπατος έχει το υπερηχογράφημα μελέτης της ίνωσης (Fibroscan).

Η ΑΤ στη διερεύνηση των παθήσεων του ήπατος είναι σχεδόν πάντα απαραίτητο να γίνεται πριν και μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικής ουσίας, εκτός βέβαια αν υπάρχει σχετική αντένδειξη. Η εφαρμογή ειδικών τεχνικών δυναμικής μελέτης αιμάτωσης (Perfusion) μπορεί να είναι χρήσιμη στην παραπέρα αξιολόγηση όγκων του ήπατος, ωστόσο πρόκειται για τεχνικά απαιτητική εξέταση που απαιτεί ειδική εμπειρία και δεν είναι ευρέως διαδεδομένη.

Η ΜΤ στη διερεύνηση των παθήσεων του ήπατος επιβάλλεται να περιλαμβάνει ακολουθία τεχνικής διάχυσης (Diffusion), καθώς και ενδοφλέβια χορήγηση παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας, που περιέχει γαδολίνιο.

Σε ειδικές περιπτώσεις, σημαντικές πληροφορίες προσφέρει η εξέταση με ενδοφλέβια χορήγηση ειδικών σκια-

γραφικών ουσιών που περιέχουν γαδολίνιο, αλλά συγκεντρώνονται στα ηπατοκύτταρα και στη συνέχεια απεκκρίνονται στα χοληφόρα αγγεία (ηπατοτρόπες, liver specific, σκιαγραφικές ουσίες). Από τις δύο ηπατοτρόπες σκιαγραφικές ουσίες που είναι εμπορικά διαθέσιμες, περισσότερο εύχρηστη στην καθημερινή κλινική πράξη είναι η Gd-EOB-DTPA (σκεύασμα Primovist), που γενικά χορηγείται σε δόση 10 ml. Λόγω της ειδικής φαρμακοκινητικής της, συνιστάται να αποφεύγεται 3 ώρες πριν από τη χορήγησή του η λήψη από τον εξεταζόμενο ορισμένων ουσιών που ανταγωνίζονται την είσοδο του συγκεκριμένου σκιαγραφικού στο ηπατοκύτταρο. Τέτοιες ουσίες είναι φάρμακα που μειώνουν τα επίπεδα της χοληστερίνης (ατορβαστατίνη), ανοσοκατασταλτικά (κυκλοσπορίνη, tacrolimus), αναστολείς της πρωτεάσης του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (nelfinavir, ritonavir, saquinavir), καθώς επίσης η γλιβενκλαμίδη, η πακλιταξέλη και η ριφαμπικίνη. Η ΜΤ με ενδοφλέβια χορήγηση Primovist ενδείκνυται για τον χαρακτηρισμό εστιακών αλλοιώσεων σε μη κίρρωτικό ήπαρ, για την ανίχνευση και χαρακτηρισμό εστιακών αλλοιώσεων (όπως το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα) σε κίρρωτικό ήπαρ



Εικ. 1. CT: καλοήθεις κυστικές βλάβες.



Εικ. 2. CT: νεοπλασματικές κυστικές βλάβες.

και για την ανίχνευση και χαρτογράφηση μεταστάσεων ιδιαίτερα πριν από σχεδιαζόμενη ηπατεκτομή. Επίσης, μπορεί να είναι χρήσιμη στη διερεύνηση χολόρροιας με τεχειρηπτικές ή τραυματικές αιτιολογίας.

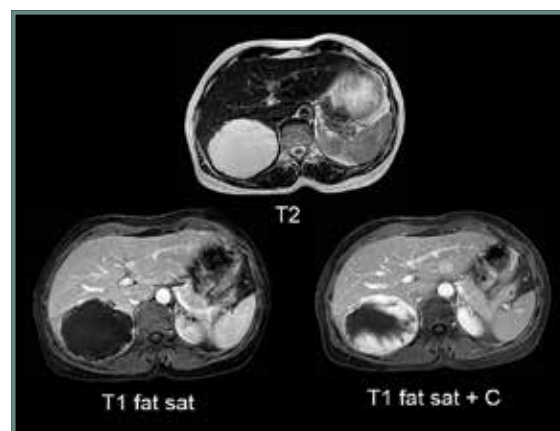
Η υβριδική εξέταση PET/CT σπάνια χρησιμοποιείται για τη διερεύνηση μόνο του ήπατος. Συνήθως διενεργείται στο πλαίσιο σταδιοποίησης και επανασταδιοποίησης ασθενών με νεόπλασμα.

Στη συνέχεια, καταγράφονται ορισμένες χρήσιμες παρατηρήσεις και επισημάνσεις που αφορούν στη διερεύνηση συγκεκριμένων κλινικών και απεικονιστικών ευρημάτων σε παθήσεις του ήπατος.

Άτυπη κυστική βλάβη

Οι απλές ηπατικές κύστει, μεμονωμένες ή πολυάριθμες, αποτελούν συνήθως μια εύκολη διάγνωση για το ΥΓ ή την ΑΤ. Διαγνωστικά προβλήματα μπορεί να προκύψουν στην περίπτωση πολλαπλών κυστικών μορφωμάτων, τα οποία μπορεί να αντιστοιχούν σε αμαρτώματα των χοληφόρων, νόσο Caroli ή πολυκυστική νόσο. Επίσης, διαγνωστικά προβλήματα μπορεί να προκύψουν από την παρουσία αποστημάτων στο ήπαρ (πυογενών, αμοιβαδικών, μυκητιασικών). Εικόνα άτυπης κυστικής αλλοίωσης στο ήπαρ μπορεί να οφείλεται στην απορρόφηση αιμορραγικών στοιχείων από το κεντρικό τμήμα ενός αιματώματος ή σε χόλωμα.

Κυστική μορφολογία μπορεί να προσλάβουν και αρκετές νεοπλασματικές βλάβες του ήπατος, σπάνια καλοήθεις (όπως το κυστικό σηραγγώδες αιμαγγείωμα, το κυσταδέ-



Εικ. 3. MRI: τυπική απεικόνιση αιμαγγειώματος.

ωμα των χοληφόρων, το λεμφαγγείωμα) και συνθέστερα κακοήθεις (κυσταδενοκαρκίνωμα χοληφόρων, κυστικές μεταστάσεις, νεκρωτικά πρωτοπαθή νεοπλασμάτα, εμβρυονικό σάρκωμα).

Στη διερεύνηση των κυστικών βλαβών του ήπατος, εξέταση εκλογής είναι η ΑΤ με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό. Η ΜΤ σπάνια προσφέρει επιπρόσθετες πληροφορίες για ακριβέστερη διαφορική διάγνωση. Σε κάθε περίπτωση, σημαντική για τον περιορισμό της διαφορικής διάγνωσης είναι η συσχέτιση των ευρημάτων στο ήπαρ με την κλινική εικόνα και το ιστορικό του ασθενούς.

Σε πολλές περιπτώσεις είναι σημαντική η διενέργεια διαδερμικής παρακέντησης, με την καθοδήγηση του ΥΓ ή της ΑΤ, για την επίτευξη της τελικής διάγνωσης. Η διαδερμική παροχέτευση με την ίδια απεικονιστική καθοδήγηση μπορεί να έχει θεραπευτικό αποτέλεσμα σε περιπτώσεις αποστημάτων ή χολωμάτων.

Άτυπα υπερηχογενή μορφώματα (στο υπερηχογράφημα)

Τα αιμαγγείωμα αποτελούν πολύ συχνές καλοήθεις βλάβες που αναδεικνύονται στο ήπαρ συνήθως κατά τη διάρκεια ΥΓ ως τυχαία ευρήματα. Σε αρκετές περιπτώσεις η απεικόνισή τους στο ΥΓ είναι τυπική και δεν απαιτείται παραπέρα διερεύνηση. Ωστόσο, σε πολλές άλλες περιπτώσεις, η εικόνα στο ΥΓ δεν είναι τυπική και απαιτείται παραπέρα διερεύνηση.

Στις καλοήθεις υπερηχογενείς βλάβες του ήπατος περιλαμβάνονται: το αιμαγγείωμα (συχνότητα 4%-7%), η εστιακή οζώδης υπερηχογένεια (FNH), το αδένωμα που περιέχει λίπος, η εστιακή λιπώδης διήθηση, το λίπωμα, ο σπάνιος φλεγμονώδης ψευδοόγκος, καθώς και τα αμαρτώματα των

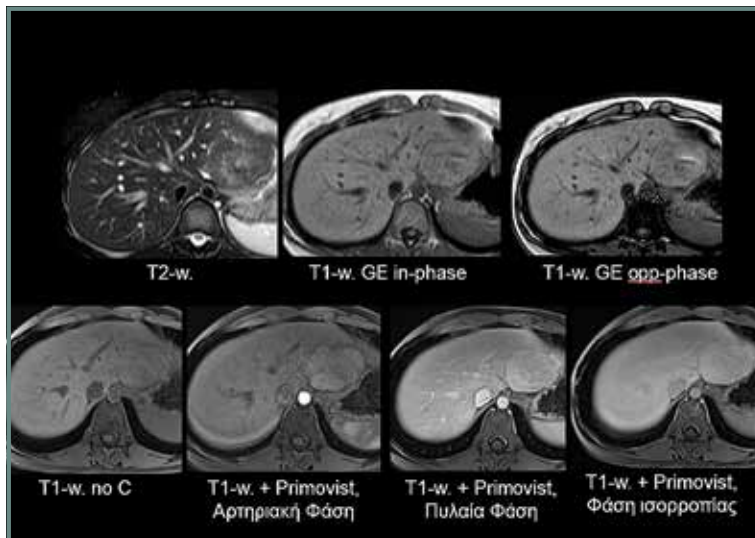
κοληφόρων αγγείων. Κακοήθεις βλάβες του ήπατος που μπορεί να απεικονίζονται ως υπερηχογενείς εστίες στο ΥΓ είναι: μεταστάσεις από ορισμένα νεοπλάσματα (καρκίνος του παχέος εντέρου, καρκίνος του μαστού μετά από θεραπεία, ενδοκρινικοί όγκοι παγκρέατος, καρκίνος νεφρού, καρκίνος θυρεοειδούς, μελάνωμα, ορισμένα σαρκώματα, χοριοκαρκίνωμα), καθώς και πρωτοπαθείς όγκοι (ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σε έδαφος κίρρωσης είτε λιπώδους διήθησης, χολαγγειοκαρκίνωμα).

Σαν γενική σύσταση, όταν στο ΥΓ αναδεικνύεται άτυπη υπερηχογενής βλάβη για την οποία προτείνεται περαιτέρω έλεγχος, εξέταση εκλογής θεωρείται η ΜΤ με ενδοφλέβια χορήγηση συμβατικής παραμαγνητικής σκιαγραφικής ουσίας. Ο λόγος είναι ότι στην ΑΤ το 50% των αιμαγγειωμάτων εμφανίζουν άτυπη αιμοδυναμική συμπεριφορά και επομένως δεν μπορούν να ταυτοποιηθούν με την εξέταση αυτή. Η ΜΤ στηρίζεται και σε άλλα διαγνωστικά κριτήρια, πέρα από την αιμοδυναμική συμπεριφορά, για τη διάγνωση άτυπων αιμαγγειωμάτων. Ειδικότερα, στη διαφορική διάγνωση αιμαγγειωμάτων από αγγειοβριθείς δευτεροπαθείς εντοπίσεις, η διαγνωστική ακρίβεια της ΜΤ κυμαίνεται μεταξύ 90%-94% και η ειδικότητά της σε ορισμένες μελέτες αγγίζει το 100%.

Άτυπη εστιακή μη κυστική και μη υπερηχογενής βλάβη

Ως τέτοιες εστίες μπορεί να απεικονίζονται στο ΥΓ το άτυπο αιμαγγείωμα, νησίδα φυσιολογικού παρεγχύματος σε έδαφος λιπώδους διήθησης, η εστιακή οζώδης υπερπλασία, το αδένωμα, το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ), το χολαγγειοκαρκίνωμα, οι μεταστάσεις και άλλοι σπάνιοι πρωτοπαθείς όγκοι του ήπατος.

Η παραπέρα απεικονιστική διερεύνηση ενός τέτοιου ΥΓ ευρήματος καθορίζεται σε μεγάλο βαθμό από το ιστορικό του εξεταζόμενου. Ειδικότερα, αν υπάρχει ιστορικό ή υποψία νεοπλασίας, είναι πιθανό η βλάβη στο ήπαρ να αντιστοιχεί σε δευτεροπαθή εντόπιση, οπότε μετά από τη διενέργεια ΑΤ η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί με διαδερμική παρακέντηση ή βιοψία. Στην περίπτωση που δεν υπάρχει ιστορικό ή υποψία νεοπλασίας και τίθεται ζήτημα διαφορικής διάγνωσης μεταξύ καλοήθους και κακοήθους βλάβης, ως επόμενη εξέταση για τη διερεύνηση άτυπης εστιακής βλάβης στο ήπαρ μπορεί να είναι η ΜΤ με ενδοφλέβια χορήγηση ειδικού ηπατοτρόπου σκιαγραφικού (Primovist). Επισημαίνεται ότι για τη διερεύνηση ή

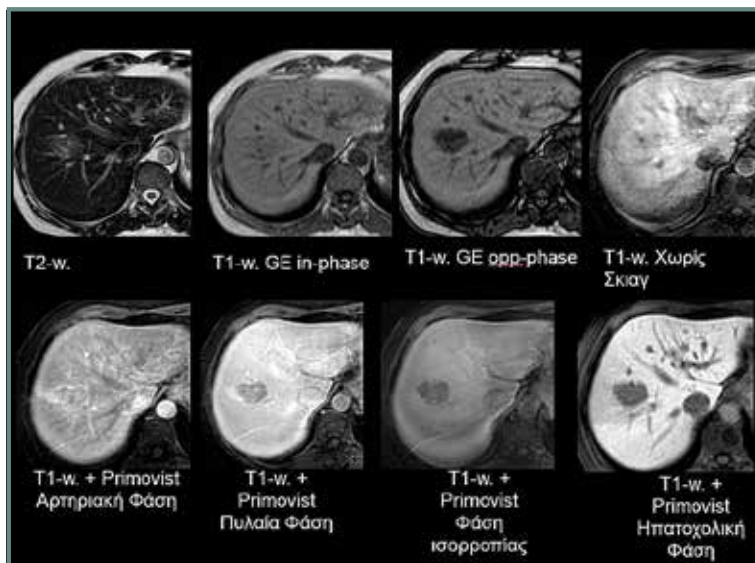


Εικ. 4. MRI με Primovist: τυπική FNH.

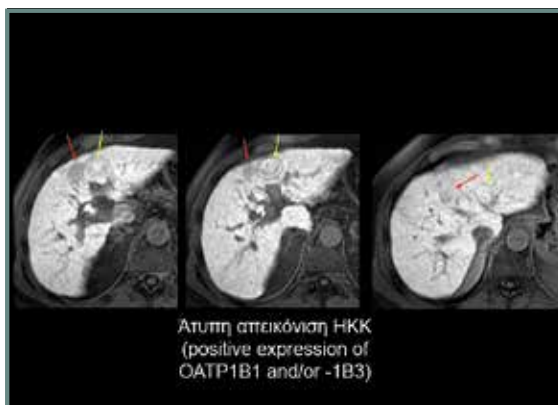
επιβεβαίωση της περίπτωσης αιμαγγειώματος, η ΜΤ θα πρέπει να διενεργείται με ενδοφλέβια χορήγηση συμβατικής σκιαγραφικής ουσίας και όχι με Primovist.

Πολλαπλές μη κυστικές βλάβες

Πολλαπλές βλάβες στο ήπαρ μπορεί να παριστούν άτυπα αιμαγγειώματα, αποστήματα, μεταστάσεις, πολυεστιακό ΗΚΚ ή πολυεστιακό χολαγγειοκαρκίνωμα. Σε κάθε περίπτωση, η διαγνωστική απεικονιστική προσέγγιση καθορίζεται πρωτίστως από το ιστορικό του ασθενούς. Αν υπάρχει ήδη γνωστή νεοπλασία, επιβάλλεται να διενεργηθεί διαδερμική παρακέντηση ή βιοψία με την καθοδήγηση της



Εικ. 5. MRI: ΔΔ Αδένωμα στεατωτικό - ΗΚΚ.



Εικ. 6. Πολυεστιακό ΗΚΚ με διαφορετικά πρότυπα απεικόνισης στην Ηπατοχολική Φάση.

ΑΤ ή του ΥΓ. Αν ο ασθενής είναι ανοσοκατασταλμένος, για την ταυτοποίηση πιθανών αποστημάτων συνιστάται διαδερμική παρακέντηση και μικροβιολογικές εξετάσεις. Στην περίπτωση που οι πολλαπλές αυτές βλάβες αποτελούν νέο εύρημα σε ασθενή χωρίς ιστορικό νεοπλασίας, επιβάλλεται και πάλι η διενέργεια διαδερμικής παρακέντησης ή η βιοψίας. Σε περίπτωση κλινικής υποψίας ΗΚΚ, εξέταση εκλογής είναι η ΜΤ με Primovist. Αν έχει επιβεβαιωθεί ότι πρόκειται για μεταστάσεις και σχεδιάζεται ηπατεκτομή, έχει αποδειχθεί ότι η ΜΤ με Primovist αποτελεί την πιο αξιόπιστη εξέταση στην ανάδειξη και την χαρτογράφηση τους.

Ασθενείς με κίρρωση

Στο πλαίσιο της τακτικής παρακολούθησης ασθενών με κίρρωση ήπατος είτε χρόνια ηπατίτιδα, στόχος είναι η πρώιμη διάγνωση ενδεχόμενου ΗΚΚ πριν υπερβεί σε διάμετρο τα 3 εκ. Ωστόσο, συχνά είναι δύσκολη η διάκριση του ΗΚΚ από αναγεννητικό ή δυσπλαστικό όζο. Προβλήματα διαφορικής διάγνωσης μπορεί επίσης να προκύψουν από την παρουσία αρτηριοφλεβώδους δυσπλασίας, ψευδοσνευρώματος, αιμαγγειώματος ή εστιακών διαταραχών της αγγείωσης του ήπατος, που αποτελούν συχνά ευρήματα

σε ασθενείς με κίρρωση.

Απεικονιστικές μέθοδοι που έχουν θέση στην παρακολούθηση αυτών των ασθενών είναι: το ΥΓ με ειδικό σκιαγραφικό (CEUS), η δυναμική ΑΤ με ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού και η δυναμική ΜΤ με χορήγηση συμβατικού παραμαγνητικού σκιαγραφικού. Όλες αυτές οι τεχνικές έχουν μειωμένη ακρίβεια στη διαφορική διάγνωση εστιακών αλλοιώσεων με διάμετρο μικρότερη από 2 εκ.

Μελέτες έχουν δείξει ότι η ΜΤ με Primovist έχει ακρίβεια 93% για τη διαφορική διάγνωση δυσπλαστικού οζου από ΗΚΚ. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ποσοστό 10%-17% των ΗΚΚ είναι καλά έως μέτρια διαφοροποιημένα και προσλαμβάνουν σε ποικίλη έκταση το Primovist. Δυσκολεύοντας τη διαφορική διάγνωση. Σε μια μελέτη που συνέκρινε τη ΜΤ με Primovist και την πολυτομική ΑΤ 64 τομών με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό στην ανίχνευση ΗΚΚ σε ασθενείς με κίρρωση, αποδείχτηκε ότι η ευαισθησία και η ακρίβεια της πρώτης ήταν 85% και 88% αντίστοιχα έναντι 69% και 74% αντίστοιχα για τη δεύτερη. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός ΜΤ με Primovist και ακολουθία τεχνικής διάχυσης (Diffusion) βελτιώνει ακόμα περισσότερο τη διαγνωστική ακρίβεια της ΜΤ στη συγκεκριμένη ένδειξη.

Συμπερασματικά, στη διάγνωση των παθήσεων του ήπατος έχουν γίνει σημαντικές πρόοδοι τα τελευταία έτη σε όλες τις απεικονιστικές μεθόδους (υπέρηχοι, αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία). Η επιλογή της κατάλληλης μεθόδου πρέπει να βασίζεται στο ιστορικό και την κλινική εικόνα του κάθε ασθενή, ανάλογα βέβαια με τα αρχικά ευρήματα των υπερήχων ή της αξονικής τομογραφίας, και να εξατομικεύεται. Σε πολλές περιπτώσεις, η τελική διάγνωση και η αντιμετώπιση στηρίζονται στις απεικονιστικά καθοδηγούμενες διαδερμικές επεμβατικές τεχνικές.

Επεμβατική ακτινολογία στα νοσήματα του ήπατος

Μιχαήλ Γλυνός

Ακτινολόγος, Διευθυντής Τμήματος Επεμβατικής Ακτινολογίας ΥΓΕΙΑ
mglynos@hygeia.gr

Το ήπαρ είναι ίσως το όργανο-πεδίο των περισσότερων εφαρμογών των μεθόδων της επεμβατικής ακτινολογίας. Ιδιαίτερα στον τομέα της ογκολογίας έχει όχι μόνο πολλαπλή συμμετοχή, αλλά και πολύ καλά αποτελέσματα.

Η βιοψία ήπατος, είτε τυφλή είτε κατευθυνόμενη σε συγκεκριμένη εστιακή αλλοίωση, μπορεί να γίνει είτε υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση είτε υπό αξονική τομογραφία. Σε περιπτώσεις διαταραχών ηπατικής διενεργείται είτε βιοψία με εμβολισμό της οδού εισόδου (plugged biopsy), σε περιπτώσεις όπου το INR δεν υπερβαίνει το 1,8, είτε διασφαγιτιδική βιοψία (με παρακέντηση της έξω σφαγιτιδος και προώθηση ειδικής συσκευής μέχρι τη δεξιά ή τη μέση ηπατική φλέβα) σε περιπτώσεις $\text{INR} > 1,8$. Η κατευθυνόμενη διασφαγιτιδική βιοψία είναι εξαιρετικά δυσχερής και αποφεύγεται, ιδίως σε περιφερικές αλλοιώσεις.

Η διαδερμική χολαγγειογραφία ως διαγνωστικό μέσο έχει ουσιαστικά αντικατασταθεί από τη μαγνητική χολαγγειογραφία (MRCP), όμως η διαδερμική παροχέτευση χοληφόρων είναι βασική ακτινολογική επέμβαση, σε περιπτώσεις απόφραξης των κεντρικών χολαγγείων, καθώς και σε περιπτώσεις τραυματισμού χοληφόρων. Η τοποθέτηση stent σε πρώτο ή σε δεύτερο χρόνο εξαρτάται από την εικόνα της χολαγγειογραφίας και την κλινική εικόνα του ασθενούς. Σε αποφράξεις του κοινού χοληδόχου πόρου (τύπου 1 ή 2) προηγείται η ERCP και, σε περίπτωση που αποτύχει, διενεργείται η διαδερμική παροχέτευση.

Σε περιπτώσεις πυλαίας υπερέτασης, η ΕΑ έχει τόσο διαγνωστικό όσο και θεραπευτικό ρόλο. Η μέτρηση πίεσης ενσφίνωσης και η σχέση της με την πίεση στην ηπατική φλέβα και την κάτω κοίλη φλέβα παρέχει πληροφορίες για τη φύση της υπέρτασης. Σε συμπτωματική πυλαία υπέρταση με κίρσους οισοφάγου ή στομάχου, συνιστάται είτε προληπτικός εμβολισμός σπληνός είτε διασφαγιτιδική διηπατική πυλαίουσθηματική αναστόμωση (TIPSS), η οποία μπορεί να συνοδεύεται από εμβολισμό των κίρσων.

Ομοίως η οξεία και η υποξεία θρόμβωση της πυλαίας

μπορεί να αντιμετωπιστεί, πλην της ηπαρινοθεραπείας, και με σκοπό την ταχύτερη ύφεσή της, με ενδουλική θρομβεκτομή ή θρομβοαναρρόφηση. Ακολούθως θα διερευνηθεί εάν υπάρχει υποκείμενη νόσος, όπως στένωση ή διήθηση του αγγείου, η οποία αντιμετωπίζεται με αγγειοπλαστική και Stenting.

Η ενδουλική θρομβεκτομή διενεργείται με διαδερμική διηπατική παρακέντηση πυλαίου κλάδου ή με τεχνική TIPSS. Κατά κανόνα χρησιμοποιούνται συσκευές θρομβοδιάσπασης και θρομβοαναρρόφησης, ενώ νέες τεχνικές εισάγονται με χρήση υπερήχων ή κρουστικών κυμάτων.

Σε περιπτώσεις στενώσεων ή αποφράξεως των χοληφόρων οδών η διαδερμική διηπατική χολαγγειογραφία (PTC) και η διαδερμική παροχέτευση χοληφόρων (PTBD) έχει εξέχοντα ρόλο, ιδίως στις περιπτώσεις όπου η ERCP είναι δυσχερής ή αναποτελεσματική, π.χ. σε στένωση ή απόφραξη χολοπεπτικής αναστόμωσης ή σε υψηλές αποφράξεις τύπου IIIA, IIIB ή IV. Με λεπτή βελόνα 22G σκιαγραφούνται τα χοληφόρα και ακολούθως καθετηριάζεται περιφερικό χολαγγείο και η στενωμένη ή αποφραγμένη περιοχή διανοίγεται και παροχετεύεται με ειδικό καθετήρα ή με πλαστικό ή μεταλλικό stent.

Πέραν όμως των προαναφερθεισών και από μακρού γνωστών εφαρμογών της στα νοσήματα του ήπατος, σε πολλές περιπτώσεις ηπατικών νεοπλασμάτων, πρωτοπαθών ή δευτεροπαθών, η επεμβατική ακτινολογία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε συνεργασία με τη χειρουργική και την ογκολογία.

Από τριακονταετίας και πλέον ο χημειοεμβολισμός εφαρμόζεται ως μέθοδος εκλογής σε ανεγχείρητες περιπτώσεις ΗΚΚ, είτε ως απλός εμβολισμός είτε, από τις αρχές του 21ου αιώνα, με τα προφορτωμένα με χημειοθεραπευτικό σωματίδια (DEB-TACE). Τα σωματίδια αυτά εμβολίζονται με υπερεκλεκτικό μικροκαθετηριασμό των τροφοφόρων του όγκου κλάδων της ηπατικής αρτηρίας, προστατεύοντας έτσι το υγιές ηπατικό παρέγχυμα. Στα γνωστά κριτήρια της Βαρκελώνης (BCLC criteria), ο χη-

μειοεμβολισμός ενδείκνυται σε περιπτώσεις ενδιάμεσου σταδίου (Intermediate Stage B).

Μία από τις αντενδείξεις του χημειοεμβολισμού είναι η νεοπλασματική ή μη θρόμβωση του σύστοικου πυλαίου κλάδου. Στις περιπτώσεις αυτές ο ραδιοεμβολισμός (SIRT), εκλεκτική εσωτερική ακτινοθεραπεία, εφαρμόζεται από δεκαετίας και πλέον. Πρόκειται για εκλεκτική ενδαρτηριακή χορήγηση σφαιριδίων ρητίνης ή υάλου, τα οποία έχουν προηγουμένως φορτιστεί με ραδιενεργό Ύτριο (^{90}Y). Η μέθοδος εφαρμόζεται σε συνεργασία με το τμήμα πυρηνικής ιατρικής, το οποίο διενεργεί τον καθορισμό της ραδιενεργού δόσης και τον έλεγχο ακριβούς καθήλωσης του ραδιοφαρμάκου με PET-CT. Λόγω του ότι δεν πρόκειται περί εμβολισμού αρτηριδίων, η μέθοδος είναι καλύτερα ανεκτή από τον ασθενή, καθώς τα μετεμβολιστικά φαινόμενα (μετεμβολιστικό σύνδρομο) είναι σαφώς μειωμένα. Για τους λόγους αυτούς ο ραδιοεμβολισμός έχει θέση, σύμφωνα με τα κριτήρια της Βαρκελώνης, στις περιπτώσεις όχι μόνο ενδιάμεσου σταδίου B, αλλά και προχωρημένου σταδίου C.

Τόσο ο χημειοεμβολισμός, όσο και ο ραδιοεμβολισμός έχουν ρόλο στην προμεταμοσχευτική αντιμετώπιση του ασθενούς με ΗΚΚ, χωρίς να καθορίζεται υπεροχή κάποιας εκ των δύο μεθόδων (AASLD recommendation 7A, 7B, 8).

Τέλος, η θερμική κατάλυση, με τη μορφή ραδιοκυμάτων (RF ablation), μικροκυμάτων (MicroWave ablation) ή κρυοκατάλυσης (cryoablation), έχει περιληφθεί πλέον στις θεραπευτικές (curative) επεμβάσεις, ιδίως σε περιπτώσεις πρώιμου ΗΚΚ (very early stage 0 HCC) ή σε πρώιμο στάδιο A με συνοδά νοσήματα. Η μέθοδος μπορεί να εφαρμοστεί διαδερμικά υπό υπερηχογραφική καθοδήγηση ή υπό CT, αλλά και διεγχειρητικά υπό διεγχειρητική υπερηχογραφική καθοδήγηση (AASLD recommendation 4).

Το ήπαρ είναι το κυριότερο συμπαγές όργανο μεταστατικής νόσου από καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού, με το 15% των ασθενών να παρουσιάζουν σύγχρονες μεταστάσεις κατά την αρχική διάγνωση, ενώ περίπου το 50% των ασθενών θα εμφανίσουν ηπατικές μεταστάσεις σε κάποιο στάδιο της νόσου.

Σε συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση 328 άρθρων στα οποία συγκρίνεται το RFA και το MWA με τη συστηματική χημειοθεραπεία και τη μερική ηπατεκτομή, συνιστάται η διαδερμική, λαπαροσκοπική ή διεγχειρητι-

κή κατάλυση (RFA, MWA) εστιών μικρότερων των 3 cm σε ασθενείς που είναι ακατάλληλοι για ηπατεκτομή λόγω κακής γενικής κατάστασης, ιστορικού πολλαπλών επεμβάσεων κοιλίας, παρουσία εστιών σε δυσπρόσιτες περιοχές ή μικρό εκτιμώμενο λειτουργικό υπόλοιπο ήπατος (FLR) εάν όλες οι εστίες εκταμούν. Ο συνδυασμός RF + Chemotherapy υπερτερεί της αποκλειστικής χημειοθεραπείας, υστερεί σε σχέση με την ηπατεκτομή, ενώ έχει συγκρίσιμα αποτελέσματα με τον συνδυασμό RFA + PH (μερική ηπατεκτομή). Σε άλλο άρθρο με ανασκόπηση 102 περιπτώσεων, εκτιμάται ότι η εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας στο αριστερό κόλον και το μικρό (<3 cm) μέγεθος της εστίας καθιστούν αποτελεσματικότερη τη θερμική κατάλυση.

Ενώ πράγματι η εκτομή και η θερμική κατάλυση είναι οι μόνες δυναμικά θεραπευτικές μέθοδοι, μόνο ένα 20% των ασθενών μπορούν να υποβληθούν σε αυτές. Στους υπόλοιπους, τόσο ο χημειοεμβολισμός (TACE) όσο και ο ραδιοεμβολισμός (SIRT) έχουν επιδείξει βελτίωση της συνολικής επιβίωσης και της ποιότητας ζωής σε χημειοανθεκτικές περιπτώσεις.

Μάλιστα, σε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από το 1998 έως το 2017, εντοπίστηκαν 120 ασθενείς οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ηπατεκτομή έπειτα από χημειοθεραπεία και ραδιοεμβολισμό. Το ποσοστό των πρώην ανεγχείρητων περιπτώσεων που κατέστησαν χειρουργήσιμες ήταν 13,6%.

Πλην των μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο, ο ραδιοεμβολισμός έχει δοκιμαστεί και σε ηπατικές μεταστάσεις από άλλες πρωτοπαθείς εστίες, με σκοπό τον περιορισμό του ηπατικού ογκικού φορτίου.

Το 2012 έλαβε χώρα στο Λονδίνο Consensus Conference, το οποίο αξιολόγησε τον ρόλο των ενδαρτηριακών θεραπειών στον μεταστατικό νευροενδοκρινικό όγκο (NET). Οι σχετικές οδηγίες αναφέρουν ότι, αν και οι συγκριτικές μελέτες είναι λίγες και ελλιπείς, εν τούτοις σε αποκλειστικά ηπατικές μεταστάσεις από NET, οι οποίες έχουν κριθεί ανεγχείρητες, οι ενδαρτηριακές θεραπείες θα πρέπει να βρίσκονται στον θεραπευτικό αλγόριθμο. Υπέρ αυτού συνηγορούν και τα ευρήματα μελέτης σε 649 ασθενείς, όπου τα καλύτερα αποτελέσματα κατά σειρά είχαν η χειρουργική εξαίρεση, η RFA, η συστηματική χημειοθεραπεία, ο χημειοεμβολισμός (TACE) και η παρακολούθηση.

Abstract

Glynos M. Interventional radiology in liver diseases Iatrika Analekta, 2019; 16: 772-774

The liver is perhaps the target organ for most of the interventional radiologic procedures, especially in oncology patients. In the diagnostic armamentarium IR procedures include percutaneous biopsy, percutaneous cholangiography, portal vein pressure and gradients measurement and, of course, angiography. Biliary drainage, biliary stent insertion cholecystostomy can be performed under GA or conscious sedation, while most endovascular procedures like chemoembolization, radioembolization, splenic embolization to reduce portal vein pressure etc. can be done under local anesthesia. Some of the therapeutic IR procedures are nowadays considered as first choice in certain cases (e.g. inoperable HCC less or 2cm in diameter, TIPSS in case of refractory ascites due to cirrhosis), while other procedures are reserved for cases where the first choice treatment is not effective. Most studies published in the literature indicate that Interventional Radiology must be and is included not only in diagnostic, but indeed in the therapeutic algorithm.

Βιβλιογραφία

1. Meijerink MR, Puijk RS, van Tilborg AJM, et al. *Radiofrequency and Microwave Ablation Compared to Systemic Chemotherapy and to Partial Hepatectomy in the Treatment of Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2018; 41: 1.189-1.204.
2. Gu Y, Huang Z, Gu H, et al. *Does the Site of Primary Affect Outcomes When Ablating Colorectal Liver Metastases with Radiofrequency Ablation?* Cardiovasc Intervent Radiol, 2018; 41: 912-919.
3. Kemeny N, Kurilova I, Li J, et al. *Liver Directed and Systemic Therapies for Colorectal Cancer Liver Metastases*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2019; 42: 1.240-1.254.
4. Eisterer W, Prager G. *Chemotherapy, Still an Option in the Twenty-First Century in Metastatic Colorectal Cancer?* Cardiovasc Intervent Radiol, 2019; 42: 1.213-1.220.
5. Baltatzis M, Siriwardena AK. *Liver Resection for Colorectal Liver Metastases after Systemic Chemotherapy and Selective Internal Radiation Therapy with Yttrium-90 Microspheres: A Systematic Review*.
6. Kennedy A, Bester L, Salem R, et al. *Role of hepatic intra-arterial therapies in metastatic neuroendocrine tumors (NET): guidelines from the NET-Liver-Metastases Consensus Conference*. HPB 2015; 17: 29-37.
7. Sato KT, Lewandowski RJ, Mulchany MF, et al. *Unresectable Chemorefractory Liver Metastases: Radioembolization with Y-90 Microspheres- Safety, Efficacy and Survival*.
8. Fairweather M, Swanson R, Wang J, et al. *Management of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Long-term Outcomes and prognostic Factors from a Large Prospective Database*. Ann Surg Oncol, 2017; 24: 2.319-2.325.

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

Δημήτρης Τσαντούλας

Επίκουρος Καθηγητής, Επ. Δ/ντής Ηπατολογικού Τμήματος ΥΓΕΙΑ
dtsantoulas@hygeia.gr

Εισαγωγή

Η πρώτη περιγραφή της οντότητας στην οποία θα αναφερθούμε στη συνέχεια, αποδίδεται στον Waldenstrom, ο οποίος το 1950 παρατήρησε τα κύρια κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά της νόσου σε νέες γυναίκες (νεανική κίρρωση).

Λίγο αργότερα, η παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων (ANA) και κυττάρων ερυθματώδους λύκου (LE) δημιούργησε σύγχυση με τον διάσπαρτο ερυθματώδη λύκο και η κατάσταση βαπτίστηκε «λυκοειδής ηπατίτιδα». Εδώ πρέπει να τονιστεί ότι δεν υπάρχει κάποια σχέση μεταξύ των δύο νοσημάτων, πέρα από το ότι και τα δύο ανήκουν στο φάσμα των αυτοάνοσων νόσων.

Όταν αναγνωρίστηκε ο εμφανής ανοσιακός χαρακτήρας της ξεχωριστής αυτής ηπατικής διαταραχής, η σύνδεσή της με αντιγόνα του συστήματος ιστοσυμβατότητας και η ευνοϊκή επίδραση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, της δόθηκε το περισσότερο γνωστό όνομα: αυτοάνοση χρόνια

ενεργός ηπατίτιδα.

Σήμερα ο όρος «χρόνια ενεργός» έχει εγκαταλειφθεί επειδή αφενός η λέξη αυτοάνοση υποδηλώνει χρονιότητα, αφετέρου η νόσος είναι δυνατό να παραμείνει ανενεργός για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Έτσι, σήμερα, ως αυτοάνοση ηπατίτιδα ορίζεται μια ετερογενής οντότητα άγνωστης αιτιολογίας, που χαρακτηρίζεται από κλινικά-εργαστηριακά ευρήματα αυτοάνοσου νοσήματος και από προοδευτική καταστροφή του ηπατικού παρεγχύματος, με ανοσιακό μηχανισμό.

Στη συνέχεια, θα αναφερθούν οι σύγχρονες απόψεις για τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά της νόσου, η διαγνωστική τακτική, τα εξαιρετικά σημαντικά στοιχεία που προσφέρει η ιστολογική εξέταση (και στη διάγνωση και την πρόγνωση) και η ιδιαίτερη προσοχή που απαιτεί στην εφαρμογή της η θεραπευτική στρατηγική, η οποία περιλαμβάνει σημαντικά φάρμακα, αλλά και τη μεταμόσχευση ήπατος.

Αυτοάνοση ηπατίτιδα σήμερα: κλινική εμφάνιση και διαγνωστική τακτική

Ειρήνη Ι. Ρηγοπούλου

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παθολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
eirigoroulu@med.uth.gr

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ) είναι σχετικά σπάνιο αυτοάνοσο νόσημα του ήπατος, αγνώστου αιτιολογίας. Χαρακτηρίζεται από ανοσιακά επαγόμενη καταστροφή των ηπατοκυττάρων και φλεγμονή που οδηγεί σε ίνωση του ηπατικού παρεγχύματος και τελικά σε ηπατική ανεπάρκεια, αν μείνει αθεράπευτη. Γενετικοί, επιγενετικοί και ανοσιακοί παράγοντες θεωρούνται σημαντικοί για την ανάπτυξη της νόσου.

Κλινική εμφάνιση

Η ΑΗ είναι ένα κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από μεγάλη ετερογένεια όσον αφορά τα δημογραφικά, κλινικά, εργαστηριακά και ιστολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών. Για τον λόγο αυτό σε κάθε ασθενή με οξεία ή χρόνια ηπατική νόσο πρέπει να μπαίνει στο φάσμα της διαφορικής διάγνωσης και η ΑΗ. Έχει περιγραφεί ΑΗ σε άτομα και των δύο φύλων, όλων των εθνικότητων και όλων των ηλικιών.

Σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Εταιρεία για τη Μελέτη

του Ήπατος (European Association for the Study of Liver Disease - EASL), ο επιπολασμός της ΑΗ κυμαίνεται από 15-25/100.000 κατοίκους στην Ευρώπη και φαίνεται να είναι αυξανόμενος τόσο στις γυναίκες όσο και στους άντρες. Αυτή η αύξηση δεν είναι σαφές κατά πόσο αντανακλά βελτίωση στην τεχνολογική υποδομή (διάγνωση αυτοαντισωμάτων, ακτινολογικά ευρήματα, τακτική παρακολούθηση ασθενών) και την ενημέρωση των γιατρών ή σχετίζεται με την επίδραση, μέχρι στιγμής, παραγόντων που δρουν ως εκλυτικοί παράγοντες για τη νόσο.

Η εθνικότητα φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στον επιπολασμό της νόσου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν οι αυτόχθονες κάτοικοι της Αλάσκας, που παρουσιάζουν μεγαλύτερη συχνότητα οξείας ικτερικής ηπατίτιδας κατά την εμφάνιση της νόσου. Επίσης έχει αναφερθεί ότι ασθενείς Αφροαμερικανικής καταγωγής είναι συχνότερα κίρρωτικοί, όπως επίσης και Μεξικανοί Mestizos. Δεν είναι σαφές κατά πόσο τέτοια χαρακτηριστικά αφορούν

Πίνακας 1 Απλοποιημένα διαγνωστικά κριτήρια για την αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ)		
Χαρακτηριστικό	Cut-off	Βαθμοί
ANA/SMA	≥1:40	1
ANA/SMA ή LKM-1 ή SLA	≥1:80 ≥1:40 θετικά	2*
IgG	>ΑΦΤ** >1,1 ΑΦΤ	1 2
Ιστολογικά ευρήματα ήπατος***	Συμβατά με ΑΗ Τυπικά με ΑΗ	1 2
Απουσία ιογενούς ηπατίτιδας	Ναι	2

Ερμηνεία των υπολογιζόμενων scores

- Οριστική ΑΗ ≥7 βαθμοί
- Πιθανή ΑΗ ≥6 βαθμοί

*Προσθήκη των βαθμών υπολογίζεται για όλα τα αυτοαντισώματα (ανώτερη συνολική βαθμολόγηση=2). **ΑΦΤ = Ανώτερη Φυσιολογική Τιμή. ***Τυπικά ιστολογικά ευρήματα για ΑΗ: περιπυλαία ηπατίτιδα, διηθήματα αποτελούμενα από λεμφοπλασματοκύτταρα στα πυλαία με επέκταση στο λόβιο, εμπριπόλυση, ηπατικές ροζέτες - συμβατά με ΑΗ: παρουσία λεμφοκυτταρικών διηθημάτων χωρίς τα υπόλοιπα ευρήματα που χαρακτηρίζουν την τυπική ΑΗ.

σε πραγματική προδιάθεση που σχετίζεται με την εθνικότητα και το γενετικό υπόβαθρο των ασθενών ή μπορεί να οφείλεται σε κοινωνικοοικονομικές παραμέτρους, που οδηγούν σε έλλειψη ιατρικής πρόσβασης και ως εκ τούτου σε αργοπορημένη διάγνωση της νόσου.

Έχει αναγνωριστεί ότι η νόσος έχει μια διφασική κατανομή όσον αφορά την ηλικία εμφάνισης. Η πρώτη περίοδος αφορά στην παιδική - εφηβική ηλικία και η δεύτερη την 4η-6η δεκαετία. Πρόσφατα έχει αυξηθεί ο αριθμός των ασθενών που διαγιγνώσκονται με ΑΗ σε ηλικίες μεγαλύτερες από 65 έτη.

Το κλινικό φάσμα της νόσου είναι ευρύ και κυμαίνεται από την ασυμπτωματική μορφή της νόσου έως αυτή της οξείας ή κεραυνοβόλου ηπατίτιδας. Περίπου τα δυο τρίτα των ασθενών με ΑΗ είτε είναι ασυμπτωματικά είτε εμφανίζουν μη ειδικά γενικά συμπτώματα, όπως αίσθημα κόπωσης, αμνηρόρροια, λήθαργο, ανορεξία, απώλεια βάρους, ναυτία, άλγος δεξιού υποχονδρίου, αρθραλγίες κυρίως στις μικρές αρθρώσεις. Μπορεί από την κλινική εξέταση να μην ανευρίσκονται παθολογικά ευρήματα, ενώ σε ένα μέρος των ασθενών μπορεί να υπάρχουν σημεία προχωρημένης ηπατικής νόσου και πυλαίας υπέρτασης. Αυτό βρίσκεται σε αντιστοιχία με το γεγονός ότι το ένα τρίτο των ενηλίκων και τα μισά από τα παιδιά με ΑΗ έχουν κίρρωση κατά τη διάγνωση.

Σε ασθενείς με οξεία εμφάνιση της νόσου, η κλινική εικόνα δεν διαφέρει από αυτή που οφείλεται σε άλλα αίτια. Πλέον έχουν αναγνωριστεί δύο τύποι: η οξεία ηπατική νόσος, στην οποία δεν υπάρχουν στοιχεία χρονιότητας στη βιοψία ήπατος, και η οξεία επιδείνωση προϋπάρχουσας αδιάγνωστης ΑΗ. Αυτό που μπορεί να καταστήσει δύσκολη τη διάγνωση της ΑΗ σε αυτούς τους ασθενείς είναι ότι ένα ποσοστό μπορεί να έχει φυσιολογικές τιμές IgG ανοσοσφαιρίνης και απουσία αυτοαντισωμάτων, όπως τα αντιπυρηνικά αντισώματα (antinuclear antibody - ANA) και αντισώματα έναντι των λείων μυϊκών ινών (smooth muscle antibody - SMA).

Σημαντική είναι η αναγνώριση της ΑΗ σε ειδικές καταστάσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η ΑΗ που εμφανίζεται είτε κατά τη διάρκεια της κύησης είτε πιο συχνά στη φάση της λοχείας. Για τον λόγο αυτό, η ΑΗ θα πρέπει πάντα να μπαίνει στη διαφορική διάγνωση γυναικών που εμφανίζουν τρανσαμινασαιμία και υπεργαμμασφαιριναιμία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή της λοχείας.

Η ΑΗ μπορεί επίσης να εμφανιστεί μετά τη χορήγηση

διαφόρων φαρμάκων, συμπληρωμάτων διατροφής, ακόμα και φυτικών σκευασμάτων. Τα πιο καλά τεκμηριωμένα είναι η νιτροφουραντοΐνη και η μινουκυκλίνη, ενώ άλλα φάρμακα που έχουν συσχετιστεί είναι η μεθυλντόπα, η ιντερφερόνη-α, ατορβαστατίνη, η ορνιδαζόλη, τα αντι-ιικά φάρμακα που χορηγούνται σε ασθενείς με λοίμωξη από τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας και βιολογικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων των anti-TNFα.

Η ηπατοτοξικότητα επαγόμενη από φάρμακα (drug-induced liver injury - DILI) και η ΑΗ επαγόμενη από φάρμακα θεωρούνται δύο διαφορετικές οντότητες και συχνά η διάκρισή τους είναι δύσκολη. Σημαντική είναι η συσχέτιση με το ιστορικό του ασθενούς, όταν υπάρχουν στοιχεία συμβατά με αντίδραση υπερευαισθησίας, όπως πυρετός, εξάνθημα και πωσινοφιλία. Επίσης, συνηγορητικό υπέρ της διάγνωσης της ηπατοτοξικότητας επαγόμενης από φάρμακα είναι η απόκριση σε σχήμα κορτικοστεροειδών για 3-6 μήνες σε αντίθεση με την ΑΗ, στην οποία η υποτροπή μετά από βραχύ σχήμα θεωρείται βέβαιη.

Οι επιπλοκές που μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με ΑΗ είναι αυτές που βλέπουμε σε όλους τους ασθενείς με κίρρωση και πυλαία υπέρταση. Ως εκ τούτου οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε υπερηχογραφικό έλεγχο μια φορά το εξάμηνο στα πλαίσια προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ). Σε γενικές γραμμές ο κίνδυνος εμφάνισης ΗΚΚ σε κίρρωτικούς ασθενείς με ΑΗ είναι μικρότερος απ' ό, τι σε ασθενείς με κίρρωση άλλης αιτιολογίας.

Εργαστηριακά ευρήματα

Οι τιμές αμινοτρανσφερασών και χολερυθρίνης παρουσιάζουν ευρεία διακύμανση από μικρή αύξηση πάνω από την ανώτερη φυσιολογική τιμή (ΑΦΤ) έως και πολύ υψηλά επίπεδα (x50 ΑΦΤ). Τα επίπεδα της γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης (γGT) μπορεί να είναι αρκετά αυξημένα και έχει δείχτει ότι έχουν προγνωστικό χαρακτήρα όσον αφορά την έκβαση της θεραπείας. Μπορεί να παρατηρηθεί αυτόματη ύφεση της βιοχημικής διαταραχής παρά τη συνεχιζόμενη ιστολογική δραστηριότητα. Περίπου 25%-40% των ασθενών με οξεία εμφάνιση ΑΗ έχουν φυσιολογικές τιμές IgG.

Αυτοαντισώματα

Η ανίχνευση αυτοαντισωμάτων παίζει ύψιστο ρόλο στη διάγνωση της ΑΗ. Βάσει των αυτοαντισωμάτων που ανευρίσκονται στον ορό των ασθενών, η νόσος ταξινομείται

σε δύο τύπους. Η ΑΗ τύπου 1 χαρακτηρίζεται από την παρουσία SMA και/ ή ANA. Η ΑΗ τύπου 2 έχει αντισώματα έναντι μικροσωμίων ήπατος/νεφρών (anti-LMK1) ή και αντισώματα έναντι κυτοσολίων ήπατος (anti-LC). Κανένα από τα αυτοαντισώματα αυτά δεν παρουσιάζει αυξημένη ευαισθησία και ειδικότητα για τη νόσο. Η μέθοδος του έμμεσου ανοσοφθορισμού (ΕΑΦ) κατά προτίμηση σε κατεψυγμένες τομές υποστρώματος νεφρού, ήπατος και στομάχου είναι η μέθοδος εκλογής για την ανίχνευση των ANA, SMA, anti-LKM και anti-LC1.

Στους ενήλικες τα ANA και SMA θεωρούνται θετικά σε τίτλους $\geq 1:40$, ενώ σε παιδιά τίτλοι $\geq 1:20$ για τα ANA ή SMA και $\geq 1:10$ για τα anti-LKM1 σε συνάρτηση με άλλα εργαστηριακά και κλινικά ευρήματα θεωρούνται συνογρητικά υπέρ της ΑΗ. Άλλες μέθοδοι, όπως οι ανοσοενzymικές (ELISA, ανοσοτύπωση) είναι διαθέσιμες για τα anti-LKM1, anti-LKM3, anti-LC1 και anti-SLA/LP. Η χρήση των μεθόδων αυτών επιβάλλεται για τα anti-LC1, όταν συνυπάρχουν anti-LKM αντισώματα. Οι μοριακοί στόχοι των SMA, anti-LKM1 και anti-LC1 είναι η F-ακτίνη, το κυτόχρωμα P450SD6(CYP2D6) και η formimi-notrasferase cyclodeaminase (FTCD), αντίστοιχα. Δεδομένου ότι παρατηρούνται μεταβολές τόσο στους τίτλους όσο και στην ειδικότητα των αυτοαντισωμάτων, επιβάλλεται η επανάληψη του ανοσολογικού ελέγχου σε ασθενείς στους οποίους ο έλεγχος ήταν αρχικά αρνητικός. Ενώ στους ενήλικες ο τίτλος των αυτοαντισωμάτων δεν έχει κάποια προγνωστική αξία, στα παιδιά σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου και μπορούν να χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της θεραπείας (κυρίως τα anti-LKM και τα anti-LC1).

Αυτοαντισώματα ειδικά για την ΑΗ θεωρούνται τα anti-SLA/LP, τα οποία μπορεί να ανευρεθούν σε ποσοστό έως και 15% των ασθενών. Για την ανίχνευσή τους χρησιμοποιούνται μόνο μοριακές τεχνικές και αντιγονικός στόχος τους έχει ταυτοποιηθεί μια συνθάση (synthase - S) που μετατρέπει το O-phosphoserine-tRNA (Sep) σε selenocysteiny-tRNA (Sec), και έτσι η ορθή ορολογία του είναι SepSecS. Η παρουσία τους σχετίζεται με πιο σοβαρή ηπατική νόσο, μη απόκριση στη θεραπεία και υψηλότερα ποσοστά υποτροπής. Σε κάποιους ασθενείς μπορεί να ανιχνευθούν επίσης αντισώματα έναντι του κυτταροπλάσματος των ουδετεροφίλων (ANCA) με άτυπο περιπυρηνικό πρότυπο στον ΕΑΦ (pANCA). Μπορεί να βοηθήσουν στη σωστή διάγνωση της ΑΗ, ιδιαίτερα όταν ο υπόλοιπος ανοσολογικός έλεγχος είναι αρνητικός.

Ιστολογικά ευρήματα

Σύμφωνα με τις σχετικές επιστημονικές εταιρείες (ευρωπαϊκή, αμερικανική) η διενέργεια βιοψίας ήπατος είναι αναγκαία για τη διάγνωση της ΑΗ. Ιστολογικά ευρήματα, όπως η πυλαία/περιπυλαία ηπατίτιδα με εμφανή πλάσμα-τοκύτταρα και λεμφοκύτταρα, η δημιουργία ηπατικών ροζεττών, η εμπειρόλυση και η υδρωπική εκφύλιση των ηπατοκυττάρων, θεωρούνται τυπικά για τη νόσο, αν και δεν είναι παθολογικά. Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η βαρύτητα της ιστολογικής βλάβης δεν βαίνει παράλληλα με τη βιοχημική δραστηριότητα της νόσου. Η βιοψία ήπατος διενεργείται τόσο στη φάση της διάγνωσης όσο και κατά την παρακολούθηση για εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Παράλληλα, μπορεί να συμβάλει στην επιλογή και τη δόση των ανοσοκατασταλτικών σε ειδικές ομάδες ασθενών που μπορεί να χρειαστούν και πιο τακτική παρακολούθηση, όπως είναι οι κίρρωτικοί. Σε ασθενείς με οξεία ΑΗ η ιστολογική εικόνα με ευρήματα βαριάς νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας συχνά δεν μπορεί να διακριθεί από αυτά που ανευρίσκονται σε ηπατοτοξικότητα επαγόμενη από φάρμακα.

Διάγνωση της ΑΗ και διαγνωστικά κριτήρια

Η διαφορική διάγνωση της ΑΗ είναι ευρεία και περιλαμβάνει σχεδόν όλα τα αίτια οξέων και χρόνιων ηπατικών νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένων και της κοιλιοκάκης.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι η διάγνωση της ΑΗ είναι κλινική και βασίζεται κυρίως στην παρουσία αυτοαντισωμάτων, πολυκλωνικής αύξησης των γ-σφαιρινών και συμβατή ή τυπική ιστολογική εικόνα. Σημαντικός είναι παράλληλα και ο αποκλεισμός άλλων ηπατικών νοσημάτων, κυριότερα εκ των οποίων είναι οι ιογενείς ηπατίτιδες. Η διεθνής ομάδα για την αυτοάνοση ηπατίτιδα (International Autoimmune Hepatitis Group, IAIGH) προκειμένου να βοηθήσει στο να τίθεται η διάγνωση της νόσου με μεγαλύτερη αξιοπιστία, πρότεινε στις αρχές της δεκαετίας του 1990 τη χρήση κριτηρίων βάσει των οποίων οι ασθενείς κατατάσσονταν σε πιθανή (probable) και σίγουρη (definite) ΑΗ. Τα κριτήρια αυτά αναθεωρήθηκαν το 1999, αλλά χρησιμοποιήθηκαν κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς. Οι λόγοι ήταν η πολυπλοκότητα κατά τον υπολογισμό τους και η σχετική δυσκολία να διακρίνει την ΑΗ από τα χολοστατικά σύνδρομα.

Το 2008 δημοσιεύθηκαν τα απλοποιημένα κριτήρια (simplified criteria), τα οποία χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως για τη διάγνωση της νόσου στην κλινική πράξη. Τα

απλοποιημένα κριτήρια είναι: 1) αυξημένα επίπεδα IgG ανοσοσφαιρίνης, 2) παρουσία αυτοαντισωμάτων ειδικών ή σχετιζόμενων με την νόσο, 3) παρουσία συμβατών ή τυπικών ιστολογικών βλαβών στη βιοψία ήπατος και 4) απουσία ορολογικών δεικτών για ιογενείς ηπατίτιδες (Πίνακας 1). Τα απλοποιημένα κριτήρια έχουν, όμως, χαμηλή ευαισθησία για ασθενείς με κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια στα πλαίσια αυτοάνοσης ηπατίτιδας και σε παιδιά με τη νόσο.

Τα απλοποιημένα υπερτερούν των αναθεωρημένων κριτηρίων του 1999 ως προς την ειδικότητα (90% έναντι

73%) και τη διαγνωστική ακρίβεια (92% έναντι 82%), αλλά έχουν χαμηλότερη ευαισθησία (95% vs 100%). Θα πρέπει να τονιστεί ότι η χρήση των κριτηρίων αυτών δεν θα πρέπει να υποκαταστήσει τη διαγνωστική σκέψη του γιατρού. Σε συνάρτηση με αυτό θα πρέπει επίσης να γνωρίζουμε ότι τα κριτήρια αυτά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται σε ασθενείς, που δεν έχουν αξιολογηθεί επαρκώς, όπως σε ασθενείς με εναλλακτικές μορφές ΑΙΗ (σύνδρομο επικάλυψης ΑΙΗ με Πρωτοπαθή Χολική Χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ) και ΑΙΗ με Πρωτοπαθή Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα (ΠΣΚ)) καθώς και σε ασθενείς με οξεία ή κεραυνοβόλο μορφή ΑΗ.

Abstract

Rigopoulou E. Autoimmune hepatitis today. Clinical presentation and diagnostic approach, *Iatrika Analekta*, 2019; 16: 776-779

Autoimmune hepatitis (AH) is an autoimmune liver disease that leads to immune-mediated destruction of hepatocytes and eventually to cirrhosis and liver failure if left untreated. The clinical picture varies from asymptomatic to full-blown liver disease presenting as acute, sub-acute or chronic liver disease. It affects all ages, both genders and races. Essential for the diagnosis of AH are the presence of hyperglobulinaemia, detection of characteristic autoantibodies, evidence of typical or compatible histological features (interface hepatitis) and absence of viral hepatitis. AH must be considered in any case of acute or chronic liver disease. During the last decade a set of criteria (simplified score) have been proposed to aid towards the diagnosis of AH. It should be emphasized that their use should not substitute doctors' clinical perception, as they haven't been validated in patients with AH variants, children with AH and in drug-induced liver injury resembling AH.

Βιβλιογραφία

1. Krawitt EL. *Autoimmune hepatitis*. The New England Journal of Medicine. 2006; 354: 54-66.
2. European Association for the Study of the L. *EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis*. Journal of Hepatology. 2015; 63: 971-1.004.
3. Czaja AJ. *Autoimmune hepatitis in Diverse ethnic populations and geographical regions*. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 7: 365-385.
4. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, et al. *International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis*. Journal of Hepatology. 1999; 31: 929-938.
5. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, et al. *Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group*. Journal of Hepatology. 2004; 41: 677-683.
6. Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR, Vergani D. *Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges*. World Journal of Gastroenterology. 2008; 14: 3.374-3.387.
7. Zachou K, Rigopoulou E, Dalekos GN. *Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease*. J Autoimmune Dis. 2004; 1: 2.
8. Dalekos GN, Koskinas J, Papatheodoridis GV. *Hellenic Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis*. Ann Gastroenterol. 2019; 32: 1-23.

Ιστολογική διάγνωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας

Κωνσταντίνα Τηνιακού

Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής Ιατρικής Σχολής Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών & Institute of Cellular, Medicine, Newcastle University, UK, Διευθύντρια Εργαστηρίου Παθολογικής Ανατομικής Αρεταίειου Νοσοκομείου, Αθήνα, Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
dtiniak@med.uoa.gr

Δέσποινα Μωυτέρη

Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Αρεταίειο Νοσοκομείο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών
dmysteri@gmail.com

Η διάγνωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας (ΑΗ) είναι κλινική - παθολογοανατομική και βασίζεται στον συνδυασμό βιοχημικών, ανοσολογικών και ιστολογικών χαρακτηριστικών και τον αποκλεισμό άλλων αιτιών ηπατικής νόσου. Σημαντικά κριτήρια είναι: αυξημένοι τίτλοι ανοσοσφαιρινών (IgG) και ειδικών αυτοαντισωμάτων στον ορό (ANA, ASMA, αντι-LKM1, SLA κ.ά.) και η τυπική ή συμβατή ιστοπαθολογική εικόνα, ενώ η απόκριση του ασθενούς στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία είναι χαρακτηριστική και υποστηρίζει τη διάγνωση. Η ΑΗ θα πρέπει να διαφοροδιαγνωστεί από δύο άλλες αυτοάνοσες ηπατικές νόσους: την πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ) και την πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ). Η παρούσα βραχεία ανασκόπηση επικεντρώνεται στον μεταβαλλόμενο ρόλο της βιοψίας ήπατος στην ΑΗ και στη συμβολή της ιστοπαθολογίας του ήπατος στα κλινικά διαγνωστικά συστήματα βαθμολόγησης, στη διαφορική διάγνωση από άλλες οντότητες και στη διάγνωση της ΑΗ σε συνδυασμό με άλλες ηπατικές νόσους, συμπεριλαμβανομένων των λεγόμενων συνδρόμων επικάλυψης ή «εναλλακτικών μορφών» (overlap/variant syndromes).

Ο ρόλος της βιοψίας ήπατος

Η ιστολογική εξέταση του ήπατος είναι η ακριβέστερη εξέταση για την εκτίμηση της βαρύτητας των νεκροφλεγμονωδών αλλοιώσεων και την αξιολόγηση της έκτασης της ίνωσης (σταδιοποίηση) και της αρχιτεκτονικής αναδιαμόρφωσης του ηπατικού παρεγχύματος στην ΑΗ. Σε αντίθεση με τη χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, η βιοψία ήπατος εξακολουθεί να κατέχει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΗ, καθώς παρέχει ζωτικής σημασίας πληροφορίες για τις θεραπευτικές αποφάσεις κατά τη διάγνωση, ενώ αξιολογεί την ύφεση ή την εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η αρχική ιστολογική εξέταση

μπορεί επίσης να αποδειχθεί ανεκτίμητης αξίας για μελλοντικές θεραπευτικές αποφάσεις, διότι οι ασθενείς είναι δυνατόν να αναπτύξουν άλλες ηπατικές νόσους ενώ βρίσκονται σε ανοσοκαταστολή. Τέλος, η ηπατική ιστολογία κατά την αρχική διάγνωση παρέχει προγνωστικές πληροφορίες για την πιθανή ανάπτυξη προοδευτικής ίνωσης/κίρρωσης και τον κίνδυνο θανάτου από ηπατική νόσο ή ανάγκης για μεταμόσχευση.

Ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά της ΑΗ

Το κλασικό ιστολογικό πρότυπο της ΑΗ είναι αυτό της χρόνιας ηπατίτιδας (Εικόνα 1). Τα τυπικά ιστολογικά χαρακτηριστικά στο απλοποιημένο σύστημα βαθμολόγησης του International Autoimmune Hepatitis Group (2008) για την ΑΗ περιλαμβάνουν πυλαία φλεγμονώδη διήθηση από μονοκύρην φλεγμονώδη κύτταρα που εκτείνεται εντός του ηπατικού λοβίου (περιπυλαία ηπατίτιδα-interface hepatitis), εμπριπόλεση και σχηματισμό ηπατοκυτταρικών ροζετών. Η πυλαία φλεγμονώδης διήθηση στην ΑΗ κυμαίνεται από ήπια έως σοβαρή και περιλαμβάνει λεμφοκύτταρα, ιστοκύτταρα και συχνά πλάσματοκύτταρα. Η καθ'ε υπεροχή παρουσία πλάσματοκυττάρων στα πυλαία διηθήματα παρατηρείται στα 2/3 των βιοψιών, ενώ η απουσία τους δεν αποκλείει τη διάγνωση. Συνήθως, η πλειονότητα των πλάσματοκυττάρων στην ΑΗ είναι ανοσοιστοχημικά IgG(+), ενώ η αναλογία IgM/IgG μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση από την ΠΧΧ σε περιπτώσεις με σημαντικές χολαγγειακές αλλοιώσεις. Η εμπριπόλεση στην ΑΗ χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενός λεμφοκυττάρου ή, σπανιότερα, ενός πλάσματοκυττάρου στο κυτταρόπλασμα περιπυλαίου ηπατοκυττάρου. Παρατηρείται συχνότερα στην ΑΗ σε σύγκριση με τη χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, την ΠΧΧ ή τη φαρμακευτική ηπατίτιδα (ΦΗ) και συνήθως περιλαμβάνει CD8(+) T-λεμφοκύτταρα. Οι ηπατοκυτταρικές

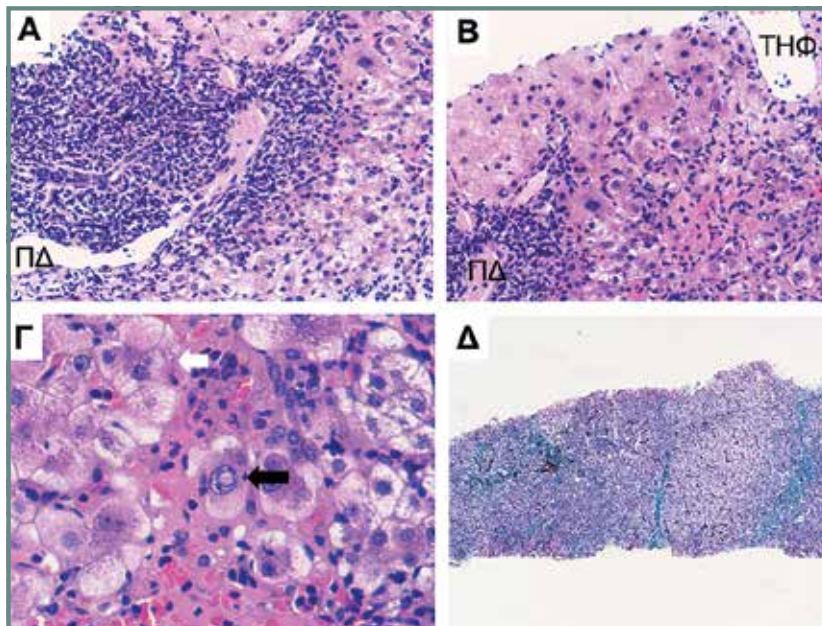
ροζέτες, οι οποίες αποτελούν ένδειξη ηπατοκυτταρικής αναγέννησης, είναι μικρές ομάδες ηπατοκυττάρων διατεταγμένες γύρω από έναν μικρό, μερικές φορές όχι ορατό, κεντρικό αυλό και διακρίνονται ευκολότερα στη χρώση ρετικουλίνης. Σε παιδιατρικούς ασθενείς, ο σχηματισμός ροζετών είναι ο σημαντικότερος ιστολογικός προγνωστικός δείκτης της ΑΗ σε βιοψίες με χρόνια ηπατίτιδα. Πρόσφατα, η ομάδα του Kakar και των συνεργατών του πρότεινε τροποποιημένα ιστολογικά κριτήρια βασισμένα στη βαρύτητα της πλασματοκυτταρικής φλεγμονής και στην εκτίμηση ιστοχημικών και ανοσοϊστοχημικών στοιχείων ενδεικτικών χρόνιας χολόστασης (ιστοχημικές χρώσεις για κοκκία πρωτεΐνης συνδέουσας χαλκό ή κοκκία χαλκού και ανοσοχρώση για κερατίνη 7), τα οποία αυξάνουν το ιστολογικό σκορ της ΑΗ. Με βάση τα προτεινόμενα κριτήρια φαίνεται ότι διαγιγνώσκονται έως και 17% περισσότερες περιπτώσεις πιθανής (probable) ή σαφούς (definite) ΑΗ, οι οποίες με τα προαναφερθέντα απλοποιημένα κριτήρια δεν θα ήταν δυνατόν να ταξινομηθούν ως ΑΗ.

Στην ΑΗ, η βαρύτητα της λοβιακής φλεγμονής ποικίλλει. Συνήθως αναγνωρίζονται διάσπαρτες νεκροφλεγμονώδεις εστίες, συρρέουσα νέκρωση ή και γεφυροποιός νέκρωση. Άλλα συχνά χαρακτηριστικά είναι η λοβιακή διαταραχή, η ηπατοκυτταρική βλάβη με τη μορφή διόγκωσης (hepatocyte ballooning) ή και απόπτωσης, καθώς και η αναγέννηση των ηπατοκυττάρων με σχηματισμό δοκίδων πάχους δύο κυττάρων. Όπως στη χρόνια ηπατίτιδα άλλης

αιτιολογίας (ιογενής, μεταβολική κ.ά.), η ίνωση στην ΑΗ αναπτύσσεται ως συνέπεια της επούλωσης της ιστικής βλάβης. Στην ΑΗ, η ίνωση αρχικά είναι πυλαία/περιπυλαία, ακολουθούμενη από σχηματισμό πυλαιο-πυλαίων ή πυλαιο-οκεντρικών ινωδών διαφραγματίων (γεφυροποιός ίνωση) και, τέλος, ανάπτυξη κίρρωσης. Καθώς η ίνωση εξελίσσεται, παρατηρείται υπερπλασία των χολαγγειολίων στην παρυφή των πυλαίων διαστημάτων ή ινωδών διαφραγματίων με συνοδό φλεγμονή του υποστρώματος (χολαγγειολιακή αντίδραση-ductular reaction).

Η κεντρολοβιακή βλάβη, με προεξάρχουσα την ηπατοκυτταρική νέκρωση και τη λεμφοπλασματοκυτταρική φλεγμονή, έχουν αναγνωριστεί πρόσφατα στο ιστολογικό φάσμα της ΑΗ και παρατηρείται στο 1/3 των περιπτώσεων. Ως μονήρες εύρημα αναγνωρίζεται στο 2%-3% των περιπτώσεων ΑΗ και πιθανά αποτελεί πρώιμο στάδιο της νόσου, το οποίο αργότερα πιθανά μεταπίπτει στο κλασικό πρότυπο πυλαίας/περιπυλαίας ηπατίτιδας.

Άλλα ιστολογικά ευρήματα είναι χολαγγειακή καταστροφή σε 12% ή λεμφοκυτταρική χολαγγειίτιδα σε επιπλέον 12%-29% των περιπτώσεων, χωρίς οι χολαγγειακές αλλοιώσεις να τεκμηριώνουν σύνδρομο επικάλυψης με ΠΧΧ ή να αποκλείουν τη διάγνωση ΑΗ. Περιγράφονται επίσης κοκκιώματα (9%-11%) ή πολυπύρνα γιγαντοκύτταρα στα ηπατικά λόβια. Παρουσίαση με οξεία νόσο παρατηρείται σε 20% των ασθενών, ενώ λίγοι από αυτούς μπορεί να εμφανίσουν οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Κατά τη διάγνωση,



Εικ. 1. Αυτοάνοση ηπατίτιδα σε γυναίκα 56 ετών, AST 509 IU/L, ALT 439 IU/L, γGT/SAP κ.φ., ANA (+) 1:160, SMA (-), AMA (-). Δείκτες ιογενούς ηπατίτιδας (-), φάρμακα (-). Α. Σοβαρή πυλαία και μέτρια περιπυλαία χρόνια φλεγμονή με μονοκυρνηκό φλεγμονώδες κυτταρικό διήθημα, χρώση αιματοεϋλίνη-πρωσίνη (A&H) x200. Β. Λοβιακή φλεγμονή με πολλές νεκροφλεγμονώδεις εστίες σε όλο το λόβιο, συρρέουσα νέκρωση και ηπατοκυτταρική διόγκωση, A&H x100. Βαθμός ιστολογικής δραστηριότητας 11 κατά Ishak. Γ. Εμπεριπόλεση (μαύρο βέλος) και ηπατοκυτταρική ροζέτα (λευκό βέλος) στην παρυφή πυλαίου διαστήματος, A&H x40. Δ. Διαφραγματική ίνωση (στάδιο 3 κατά Ishak), χρώση Masson trichrome x25. ΠΔ = πυλαίο διάστημα, ΤΗΦ = τελικό ηπατικό φλεβίδιο (κεντρικό φλεβίδιο).

το 1/3 των ασθενών με ΑΗ έχουν ήδη κίρρωση.

Η βαθμολόγηση της νεκροφλεγμονώδους δραστηριότητας και η σταδιοποίηση της ίνωσης γίνονται με βάση τα συστήματα που αναπτύχθηκαν για τη χρόνια ιογενή ηπατίτιδα. Απλά συστήματα με πέντε βαθμίδες (0-4), όπως των Batts and Ludwig, Scheuer και Metavir, εφαρμόζονται εύκολα στην κλινική πράξη και έχουν χαμηλή μεταβλητότητα μεταξύ των παρατηρητών (inter-observer variability). Τα πιο περίπλοκα συστήματα βαθμολόγησης, όπως το histological activity index grading system (φάσμα 0-18) που περιλαμβάνει διακριτά σκορ για τη βαρύτητα της λοβιακής, πυλαίας και περιπυλαίας φλεγμονής και την έκταση και το πρότυπο της παρεγχυματικής βλάβης, χρησιμοποιούνται για ερευνητικούς σκοπούς.

Η σταδιοποίηση της ίνωσης στην οξεία ΑΗ είναι ενίοτε δύσκολη λόγω του κινδύνου υπερεκτίμησης της ίνωσης. Η γεφυροποιός νέκρωση και η παρεγχυματική σύμπτωση συνοδεύονται συχνά με άωρο ινώδη ιστό που υποστρέφει εύκολα με τη θεραπεία, αλλά είναι δυνατόν να εκληφθεί ως γεφυροποιός ίνωση με τις κοινές χρώσεις κολλαγόνου (sirius red fast green, van Gieson, Masson trichrome). Σε αυτές τις περιπτώσεις, η παρουσία ελαστικών ινών στη χρώση ορσεϊν είναι ενδεικτική ώριμου ινώδους ιστού και βοηθά στη σωστή σταδιοποίηση της ΑΗ.

Διαφορική διάγνωση της ΑΗ

Το πρότυπο της ηπατικής βλάβης και τα τυπικά χαρακτηριστικά της ΑΗ είναι μη ειδικά και ως εκ τούτου η ιστολογική διαφορική διάγνωση (ΔΔ) είναι ευρεία. Στην οξεία προσβολή, η ΔΔ συμπεριλαμβάνει την ιογενή ηπατίτιδα και τη φαρμακευτική ηπατίτιδα. Στη χρόνια ηπατική νόσο, η ΔΔ περιλαμβάνει τη χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, άλλες αυτοάνοσες ηπατικές νόσους (ΠΧΧ, ΠΣΧ), τη μη αλκοολική λιπώδη νόσο ήπατος (Non-Alcoholic Fatty Liver Disease-NAFLD) και σε νεαρούς ασθενείς τη νόσο Wilson, η οποία μπορεί να αποκλειστεί με εργαστηριακές εξετάσεις μεταβολισμού χαλκού.

Σπανιότερα, όταν παρά τον λεπτομερή κλινικοεργαστηριακό έλεγχο και την ιστολογική εξέταση δεν ανευρίσκεται η υποκείμενη αιτία, χρησιμοποιείται ο όρος ιδιοπαθής ή κρυπτιγής χρόνια ηπατίτιδα. Κάποιες από αυτές τις περιπτώσεις όντως είναι αυτοάνοσες αρχής (ΑΗ με αρνητικά αυτοαντισώματα, η οποία αφορά σε 10-20% των ασθενών με ΑΗ) και η ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία μπορεί να βοηθήσει στην τελική διάγνωση.

Η ΑΗ είναι δυνατόν να συνυπάρχει με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, στεατοηπατίτιδα ή άλλα μεταβολικά νοσήματα και στις περιπτώσεις αυτές η ιστολογική διάγνωση είναι δυσχερής.

Η βιοψία ήπατος είναι δυνατόν να αναδείξει περιπτώσεις με σύνδρομο επικάλυψης/«εναλλακτικές μορφές» που ανήκουν στο ευρύ φάσμα των αυτοάνοσων ηπατικών νόσων, όπως ΑΗ-ΠΧΧ ή ΑΗ-ΠΣΧ, και είναι πολύ χρήσιμη σε ασθενείς με βιοχημική χολόσταση. Οι ασθενείς αυτοί προτείνεται να ταξινομούνται και να θεραπεύονται σύμφωνα με τα προέχοντα στοιχεία της νόσου τους.

Ο ρόλος της ιστοπαθολογίας στη θεραπεία και την πρόγνωση ασθενών με ΑΗ

Η βιοψία ήπατος στην πρώτη προσβολή ΑΗ διευκολύνει τις θεραπευτικές αποφάσεις, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις με μη τυπικά χαρακτηριστικά, όπως οξεία έναρξη, συνυπάρχουσα ηπατική νόσο και σύνδρομο επικάλυψης/«εναλλακτικές μορφές». Στην ΑΗ, τα ιστολογικά ευρήματα χρησιμοποιούνται ως θεραπευτικές ενδείξεις σε συνδυασμό με τις κλινικοεργαστηριακές παραμέτρους. Σύμφωνα με τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες, η γεφυροποιός ή πολυλοβιακή νέκρωση είναι απόλυτη ένδειξη για θεραπεία, ενώ σχετική ένδειξη αποτελεί η περιπυλαία ηπατίτιδα. Θεραπεία δε συνιστάται σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με ανενεργό κίρρωση ή ήπια πυλαία φλεγμονή και ελάχιστη βιοχημική διαταραχή.

Η βιοψία ήπατος δίνει σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη κίρρωσης και τον κίνδυνο θανάτου από ηπατική νόσο (θνητότητα), καθώς και προβλεπτικά στοιχεία για την ανταπόκριση στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Η παρουσία γεφυροποιού νέκρωσης κατά την αρχική διάγνωση είναι ένδειξη προοδευτικής ανάπτυξης ίνωσης ή κίρρωσης και ηπατικής ανεπάρκειας ή ένδειξη μεταμόσχευσης.

Οι ασθενείς με εγκατεστημένη κίρρωση έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν επιπλοκές από τη θεραπεία, ενώ ανταποκρίνονται σε αυτήν σε μικρότερο ποσοστό. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, η παρουσία εμμένουσας φλεγμονής σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο εξελικτικής ίνωσης. Εάν η βιοψία γίνει για να ληφθεί απόφαση διακοπής της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, η παρουσία φλεγμονής ανεξαρτήτως βαρύτητας ή η υπερόχη πλασματοκυττάρων στο πυλαίο φλεγμονώδες διήθημα είναι προγνωστικοί παράγοντες για υποτροπή της ΑΗ.

Επίλογος

Η εκτίμηση της βιοψίας ήπατος είναι αναγκαία για τη σαφή διάγνωση της ΑΗ και πρέπει να διενεργείται σε όλους τους ασθενείς με ανεξήγητη ηπατική νόσο, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις. Η βιοψία ήπατος, εάν το δείγμα είναι επαρκές και αντιπροσωπευτικό (μήκος ιστικού κυλίνδρου τουλάχιστον 1,5 εκ., 6-8 πυλαία διαστήματα, βελόνα 16G) και η προσεκτική ιστολογική εξέταση προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες για τη διάγνωση, τη διαφορική

διάγνωση, πρόγνωση και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων στην ΑΗ.

Οι λεπτομερείς κλινικές πληροφορίες, που θα πρέπει να αναγράφονται στο παραπεμπτικό της βιοψίας, και η κλινική-παθολογοανατομική συσχέτιση είναι απαραίτητα στοιχεία για την ακριβή ιστολογική διάγνωση ΑΗ. Η επικοινωνία και η συνεργασία μεταξύ κλινικών ιατρών και παθολογοανατόμων είναι ουσιαστικής σημασίας για τη βέλτιστη αντιμετώπιση των ασθενών με ΑΗ.

Abstract

Tiniakou K, Myoteri D. The role of histopathology in the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Iatrika Analekta*, 2019; 16: 780-783

Liver biopsy histology compatible with AIH is one of the four necessary elements for the diagnosis of autoimmune hepatitis (AIH) according to simplified clinico-pathological criteria. A chronic hepatitis pattern of injury with portal inflammation and interface activity, predominance of plasma cells in the portal infiltrate, emperipolesis, and hepatocellular rosette formation are typical, but non-specific, histological features. Centrilobular injury with hepatocellular necrosis and parenchymal mononuclear cell inflammation may be seen in early stage disease. Liver biopsy is recommended at presentation to establish diagnosis and guide treatment in patients with suspected AIH. Liver biopsy is essential for the diagnosis of "autoantibody-negative" AIH and exclude other aetiology in acute-onset AIH. Liver histopathology in addition to its role in diagnosis and differential diagnosis of AIH is important for grading necroinflammatory activity and staging fibrosis, evaluating possible concurrent disease, highlighting patients with overlapping hepatic and biliary features, and providing useful prognostic information.

Βιβλιογραφία

- Balitzer D, Shafizadeh N, Peters MG, et al. *Autoimmune hepatitis: review of histologic features included in the simplified criteria proposed by the international autoimmune hepatitis group and proposal for new histologic criteria*. *Mod Pathol* 2017; 30: 773-783.
- Czaja AJ, Carpenter HA. *Autoimmune hepatitis overlap syndromes and liver pathology*. *Gastroenterol Clin North Am* 2017; 46: 345-364.
- Dalekos GN, Koskinas J, Papatheodoridis GV. *Hellenic Association for the Study of the Liver Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis*. *Ann Gastroenterol* 2019; 32: 1-23.
- de Boer YS, van Nieuwkerk CMJ, Witte BI, et al. *Assessment of the histopathological key features in autoimmune hepatitis*. *Histopathology* 2015; 66: 351-362.
- Guindi M. *Histology of autoimmune hepatitis and its variants*. *Clin Liver Dis* 2010; 14: 577-590.
- Harada K, Hiep NC, Ohira H. *Challenges and difficulties in pathological diagnosis of autoimmune hepatitis*. *Hepatol Res* 2017; 47: 963-971.
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. *Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis*. *Hepatology* 2008; 48: 169-176.
- Lohse AW. *Diagnostic Criteria for Autoimmune Hepatitis: Scores and More*. *Dig Dis* 2015; 33: 47-52.
- Sebode M, Hartl J, Vergani D, Lohse AW. *International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). Autoimmune hepatitis: From current knowledge and clinical practice to future research agenda*. *Liver Int* 2018; 38: 15-22.
- Tiniakos DG, Brain JG, Bury YA. *Role of histopathology in autoimmune hepatitis*. *Dig Dis* 2015; 33: 53-64.

Θεραπεία αυτοάνοσης ηπατίτιδας

Δημήτρης Τσαντούλας

Επίκουρος Καθηγητής, Επ. Δ/ντής Ηπατολογικού Τμήματος ΥΓΕΙΑ

d.tsantoulas@hygeia.gr

Πολλά στοιχεία, εργαστηριακά ή ιστολογικά, υποστηρίζουν και μάλλον επιβεβαιώνουν τον αυτοάνοσο χαρακτήρα της νόσου που περιγράφουμε, ενώ ερευνητικές μελέτες συνηγορούν για την παρουσία αυτοάνοσου μηχανισμού του τύπου ADCC (Antibody Dependent Cellular Cytotoxicity), με πιθανότερο αυτοαντιγόνο τον υποδοχέα της ασιαλογλυκοπρωτεΐνης (ASGP-R) και ενδεχόμενους περιβαλλοντικούς πυροδοτικούς παράγοντες σε ένα γενετικά επιβαρυσμένο υπόστρωμα, όπως υποστηρίζεται από την ισχυρή συσχέτιση της νόσου με ορισμένα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας και με μη HLA γενετικούς παράγοντες. Το παράδειγμα της από φάρμακα (π.χ. νιτροφουραντοΐνη) προκαλούμενης αυτοάνοσης ηπατίτιδας υποστηρίζει τον ρόλο των περιβαλλοντικών παραγόντων στην πυροδότηση της ανοσιακής βλάβης.

Με βάση τα παραπάνω, είναι αυτονόητο η θεραπεία της αυτοάνοσης ηπατίτιδας να στηρίζεται σε ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες.

Κλασική θεραπεία

Η θεραπευτική στρατηγική στην αυτοάνοση ηπατίτιδα προέκυψε από ιστορικές κλινικές μελέτες με χρήση μαρτύρων από γνωστά ηπατολογικά κέντρα (Royal Free, King's College Hospital), που οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι τα κορτικοειδή αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας.

Προτιμότερη είναι η χρήση πρεδνιζολόνης, αφού σε αυτήν μετατρέπεται η πρεδνιζόνη στο ήπαρ, ένα ήπαρ που στον συγκεκριμένο ασθενή πάσχει, ίσως σοβαρά.

Η αρχική δόση πρεδνιζολόνης έχει καθοριστεί στα 30 mg/ημέρα, που μειώνεται προοδευτικά σε μικρό χρονικό διάστημα μέχρι τη δόση συντήρησης, που μπορεί να είναι 10, 7,5 ή και 5 mg/ημέρα.

Η μείωση των παρενεργειών που συνδέονται με τα κορτικοειδή επιτυγχάνεται με τη συγχρόνηση αζαθειοπρίνης, αρχικά 1-2 mg/kg βάρους/ημέρα και στη συνέχεια 50 mg/ημέρα σαν δόση συντήρησης.

Με αυτό το σχήμα θεραπείας η αποκατάσταση των βιοχημικών διαταραχών (δηλαδή φυσιολογικές τρανσαμινάσες) επιτυγχάνεται στο περίπου 75% των ασθενών (σε

80% από αυτούς και της IgG), στους περισσότερους εντός 6 μηνών, και αυτό ακολουθείται από ιστολογική βελτίωση (μείωση φλεγμονής, αλλά και ίνωσης προοδευτικά) σε λίγα χρόνια.

Αποτυχία ιστολογικής βελτίωσης παρά τη βιοχημική αποκατάσταση προδικάζει αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης και ανάγκης για μεταμόσχευση.

Έτσι, η 5ετής και 10ετής θνητότητα ασθενών χωρίς θεραπεία, που είναι 50% και 90% αντίστοιχα, μετατρέπεται σε 10ετή επιβίωση μεγαλύτερη από 90% σε ασθενείς υπό θεραπεία.

Ενώ η μακροχρόνια θεραπεία με πρεδνιζολόνη και αζαθειοπρίνη είναι η πλέον ενδεδειγμένη, η διατήρηση της ύφεσης στην αυτοάνοση ηπατίτιδα είναι δυνατό να επιτευχθεί και μόνο με πρεδνιζολόνη σε σχετικά χαμηλές δόσεις και αυτό συχνά επιχειρείται σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Σε επιλεγμένους ασθενείς χρησιμοποιείται αντί της πρεδνιζολόνης η βουντεσονίδη (Budesonide) σε δόση 6-9 mg/ημέρα, αλλά η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της μακροχρόνιας μονοθεραπείας με αυτό το κορτικοειδές δεν είναι γνωστές και δεν πρέπει να δίνεται σε κίρρωτικούς ασθενείς, επειδή μεταβολίζεται κατά 90% στο ήπαρ.

Μονοθεραπεία με αζαθειοπρίνη μπορεί να δοθεί σε ασθενείς που για διάφορους λόγους δεν πρέπει να λάβουν κορτικοειδή, αλλά τότε απαιτούνται διπλάσιες δόσεις (>100 mg/ημέρα), πάντως ο κίνδυνος ανάπτυξης κακοήθειας, ιδιαίτερα σε ασθενείς άνω των 60 ετών, έχει τονιστεί τελευταία και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη.

Μακροχρόνιο στόχο της θεραπείας αποτελεί η πρόληψη της ανάπτυξης τελικού σταδίου ηπατοπάθειας και η μείωση της ανάγκης για μεταμόσχευση ήπατος. Και ενώ δεν έχει τεκμηριωθεί αξιοσημείωτη διαφορά στην απόκριση στη θεραπεία μεταξύ ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα τύπου 1 και 2, ο κίνδυνος από την ανοσοκαταστολή σε σχέση με το όφελος από τη θεραπεία σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση δεν είναι σαφής και χρειάζεται αυξημένη προσοχή σε αυτούς τους ασθενείς. Απουσία συμπτωμάτων δεν πρέπει να αποτελεί κριτήριο να δοθεί η όχι

θεραπεία, αφού είναι γνωστό ότι ήπια αυτοάνοση ηπατίτιδα είναι δυνατό να ακολουθείται από φάσεις σοβαρής δραστηριότητας της νόσου.

Διάρκεια θεραπείας

Παλαιότερα υπήρχε το δόγμα «θεραπεία εφ' όρου ζωής». Σήμερα αυτό δεν ισχύει απόλυτα, αλλά οπωσδήποτε η θεραπεία πρέπει να είναι μακρά και, αν πρόκειται να διακοπεί, αυτό να γίνεται μετά από ιστολογική επιβεβαίωση της πλήρους ύφεσης της νόσου, ιδιαίτερα σε ασθενείς νεότερους των 45 ετών, στους οποίους η υποτροπή είναι συχνότερη (>6%). Είναι αυτονόητο ότι όλοι οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Θεραπεία στην κύηση

Η θεραπεία δεν πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της κύησης, παρότι η διακοπή της σπανίως συνεπάγεται υποτροπή της νόσου.

Η αζαθειοπρίνη ανήκει στην κατηγορία D των φαρμάκων και δεν έχουν αναφερθεί συγγενείς ανωμαλίες, αν και δεν υπάρχουν καλές μελέτες.

Εναλλακτικές θεραπείες

Σε μη ικανοποιητική απόκριση στην κλασική θεραπεία και έχοντας αποκλείσει εσφαλμένη διάγνωση (πάντα να σκεπτόμαστε και την ηπατίτιδα Ε) ή ατελή συμμόρφωση στη λήψη των φαρμάκων, μπορούμε να μιλήσουμε για θεραπευτική αποτυχία.

Σε αυτή την περίπτωση, που στη χώρα μας αφορά μικρό σχετικά αριθμό ασθενών (<10%), ή σε μη ανοχή ή εμφάνιση παρενεργειών στην κλασική θεραπεία, προτείνονται εναλλακτικές θεραπείες, που όμως δεν έχουν δοκιμαστεί σε μεγάλες κλινικές μελέτες.

Το Mycophenolate mofetil (MMF, CELLCEPT) είναι το πιο μελετημένο εναλλακτικό για την αζαθειοπρίνη φάρμακο, που έχει και αυτό παρενέργειες (σήψη, τερατογένεση). Στη μεγαλύτερη πολυκεντρική μελέτη (δόση 0,5-2 g/ημέρα) ικανοποιητική απόκριση είχε το 57% ασθενών με μη ανοχή στην αζαθειοπρίνη, ενώ σε ελληνική μελέτη με 109 ασθενείς δόση (0,5 g/ημέρα) σε συνδυασμό με πρεδνιζολόνη, σαν αρχική θεραπεία, οδήγησε σε βιοχημική και ανοσιακή ύφεση στο 72% των ασθενών εντός 18 μηνών. Πάντως, η συνήθης δόση του MMF που χρησιμοποιείται από τα περισσότερα ηπατολογικά κέντρα, είναι 1-2 g/ημέ-

ρα. Σε εργασία στην οποία σε 80 ενήλικες ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί ή δεν ανέχονταν την αζαθειοπρίνη, δόθηκαν 1-8 mg Prograf (Tactolimus). Βιοχημική και ανοσιακή ύφεση παρατηρήθηκε στους 58.

Πρόσφατα, έχει προταθεί σαν εναλλακτικό για την αζαθειοπρίνη φάρμακο η μερκαπτοπουρίνη (MP). Σε μελέτη 20 ασθενών, το 75% από αυτούς έδειξαν βιοχημική απόκριση. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα η ενδεχόμενη εμφάνιση σοβαρής ηπατοξικότητας απαιτεί την αξιολόγηση των φαρμάκων σε μεγάλη κλινική μελέτη.

Διάφοροι βιολογικοί παράγοντες (Infliximab, Rituximab αντι-TNF κ.ά.) έχουν δοκιμαστεί σε λίγους σχετικά ασθενείς, αλλά λόγω των σοβαρών παρενεργειών οριστικά συμπεράσματα θα βγουν μόνο από μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες.

Μεταμόσχευση ήπατος

Σε ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα που, παρά τη φαρμακευτική θεραπεία, προχωρούν σε τελικά στάδια κίρρωσης, αξιολογείται λύση αποτελεί η μεταμόσχευση ήπατος, με 5ετή επιβίωση μεγαλύτερη του 90%, αλλά και με συχνότητα υποτροπής στο μόσχευμα σε ποσοστό 8% τον πρώτο χρόνο και μέχρι 70% στα 5 χρόνια.

Οξεία εμφάνιση αυτοάνοσης ηπατίτιδας

Περίπου το 20% των ασθενών με αυτοάνοση ηπατίτιδα παρουσιάζουν οξεία εμφάνιση της νόσου και αρκετοί από αυτούς οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Δεδομένου ότι σε οξεία εμφάνιση τα αυτοαντισώματα μπορεί να είναι αρνητικά ή σε πολύ χαμηλούς τίτλους και η IgG χαμηλή, υπάρχει ανάγκη να γίνει νωρίς βιοψία (διαδερμική, διασφραγτιδική ή με μίνι λαπαροσκόπηση) για τον καθορισμό ακριβούς διάγνωσης. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για συγκεκριμένη οδηγία χορήγησης πρεδνιζολόνης στην οξεία αυτοάνοση ηπατίτιδα. Προφανώς ωφελεί τους ασθενείς, αποφεύγουν αρκετοί τη μεταμόσχευση (το 50% σύμφωνα με μια μελέτη), αλλά μάλλον απαιτούνται υψηλές δόσεις (100 mg/ημέρα).

Σε παιδιά στα οποία η οξεία εμφάνιση είναι πιο συχνή, η δόση είναι 1 mg/kg βάρους. Επειδή μεγάλες κλινικές μελέτες είναι δύσκολο να γίνουν, συλλογή από περιπτώσεις αξιόπιστων ηπατολογικών κέντρων ίσως δώσει απαντήσεις σε υπάρχοντα ακόμη ερωτήματα.

Πάντως, χρήσιμα μηνύματα για τον αναγνώστη είναι τα εξής: Σε κάθε οξεία ηπατική ανεπάρκεια σκέψου και την

αυτοάνοση αιτιολογία. Σκέψου χωρίς τη βιοψία ήπατος. Η παρουσία κεντρολοβιακής νεκροφλεγμονώδους βλάβης δεν αποκλείει την αυτοάνοση ηπατίτιδα. Χαμηλή IgG ή απουσία αυτοαντισωμάτων δεν αποκλείει την αυτοάνοση αιτιολογία. Χορήγηση πρεδνιζόνης, σε αρκετά υψηλές δόσεις, χωρίς, αλλά και επιστάμενος έλεγχος για παρουσία σήψης συχνής σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Η μεταμόσχευση ήπατος είναι σοβαρή εναλλακτική λύση, αλλά ε-

πειδή δεν γνωρίζουμε ακριβώς πότε, καλό είναι ο ασθενής να νοσηλεύεται κοντά σε κάποιο μεταμοσχευτικό κέντρο.

Γενικά η σχέση γιατρού και ασθενούς με αυτοάνοση ηπατίτιδα έχει μακροχρόνιο χαρακτήρα και, για να είναι επωφελής, πρέπει να συνοδεύεται από αμοιβαία εμπιστοσύνη και συνεχή σωστή εξατομικευμένη εκτίμηση των κινδύνων που απορρέουν και από τη νόσο και από τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της.

Abstract

Tsantoulas D. The treatment of autoimmune hepatitis. Iatrika Analekta, 2019; 16: 784-786

The goal of treatment of autoimmune hepatitis (AIH) is to prevent the development of end stage liver disease and reduce the risk of patients needing liver transplantation. Corticosteroids, mainly prednisolone, are the mainstay in inducing remission in patients with AIH. Adding of azathioprine (50 mg/daily) can reduce the steroids to a very low level. Monotherapy with azathioprine is possible, but higher doses are needed. It is recommended that liver biopsy has to be performed before stopping therapy and there after close monitoring to follow. Second line - therapy (Mycophenolate mofetil, Tactolimus, Mercaptopurine, biologics) has been suggested for intolerance or no response to classical treatment. Patients with acute severe autoimmune hepatitis are at a very high risk of progressing to acute liver failure and acquiring emergency liver transplantation. All these patients should be considered for a very early trial of high doses of corticosteroids with the hope to avoid liver transplantation.

Βιβλιογραφία

1. European Association for the Study of the liver. *EASL Clinical practice Guidelines: autoimmune hepatitis*. J Hepatol 2015; 63: 971-1.004.
2. Flotean A, Liberal R, et al. *Autoimmune hepatitis: contrasts and comparison in children and adults - a comprehensive review*. J Autoimmune 2013; 46: 7-16.
3. Kirstein MM, Metzler F, et al. *Prediction of short - and long term outcome of patients with autoimmune hepatitis*. Hepatology 2015; 62: 1.524-1.535.
4. Manns MP, Wojnarowski M, et al. *Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis*. Gastroenterology 2010; 139: 1.198-1.206.
5. Soloway RD, Summerskill WH, et al. *Clinical, biochemical and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatment and early prognosis*. Gastroenterology 1972; 63: 820-833.
6. Trivedi PS, Hubscher SG, et al. *Grand round: Autoimmune hepatitis*. J Hepatol 2019; 70: 773-784.
7. Yeoman AD, Westbrook RH, et al. *Prognosis of acute severe autoimmune hepatitis (AS-AIH). The role of corticosteroids in modifying outcome*. J Hepatol 2014; 61: 876-882.
8. Vogel A, et al. *Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis*. Clin transplant 2004; 18: 62-69.
9. Zachou K, Gatselis NK, et al. *A real world study focused on the long-term efficacy of Mycophenolate mofetil as first-line treatment of autoimmune hepatitis*. Aliment pharmacol Ther 2016; 43: 1.035-1.047.
10. Weiler - Normann C, Shramm C, et al. *Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis*. J Hepatol 2013; 58: 529-534.
11. Westbrook RH, Yeoman AD, et al. *Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis*. J Autoimmun 2012; 38: j239-j244.

Εμβολιασμοί σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια

Ελένη Γιαμαρέλλου

Καθηγήτρια Παθολογίας ΕΚΠΑ - Λοιμωξιολόγος, Δ/ντρια Α΄ Παθολογικής - Λοιμωξιολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ,

Ακαδημαϊκός Academia Eurograe

e.giamarellou@hygeia.gr

Να είμαστε, λοιπόν, περήφανοι! Γιατί; Πόσοι από εμάς γνωρίζουμε ότι το πρώτο εμβόλιο στην ιστορία της ανθρωπότητας το εφάρμοσαν για πρώτη φορά στην Κωνσταντινούπολη το 1700 δύο Έλληνες από την Κεφαλονιά, ο Εμμανουήλ Τιμόνης και ο Ιάκωβος Πιλαρινός; Η πρωτοπόρα μέθοδος αφορούσε «μπόλιασμα» με σκαριφισμό και εμφύτευση υγρού από φλύκταινα ασθενούς με ευλογιά! Η τεχνική τους μεταφέρθηκε στην Ευρώπη και στην Αμερική, για να ακολουθήσει το 1796 ο Βρετανός Ε. Jenner με τον δαμαλισμό σε οκτάχρονο παιδί, το οποίο αφού το ανοσοποίησε, το μόλυγε με ευλογιά και το παιδί επέζησε! Όμως, και όπως γίνεται συνήθως, τα ευρήματά του απορρίφθηκαν για δημοσίευση από τη Royal Society του Λονδίνου! Χάρη, λοιπόν, στους Έλληνες και τους Άγγλους ερευνητές η ευλογιά εξαφανίστηκε από τον κόσμο μας το 1950.

Είναι γεγονός ότι τα Ελληνόπουλα εμβολιάζονται σωστά. Τι γίνεται, όμως, με τους ενήλικες; Γιατί, όμως, εμβόλια για ενήλικες; Η ανοσία ορισμένων μικροβίων εξασθενεί με την ηλικία και χρειάζεται αναμνηστική δόση (π.χ. τέτανος, διφθερίτιδα, κοκίτης). Κάποια εμβόλια δεν υπήρχαν όταν οι σημερινοί ενήλικες ήταν παιδιά (π.χ. ανεμοβλογιάς, πνευμονιόκοκκου, ζωστήρα). Οι ενήλικες, όταν υπερβούν τα 60 χρόνια, είναι πιο ευπαθείς σε ορισμένες λοιμώξεις, όπως η γρίπη και οι λοιμώξεις από πνευμονιόκοκκο, με σοβαρές επιπλοκές και υψηλή θνητότητα. Αυξάνονται συνεχώς οι ευάλωτοι πληθυσμοί (ομάδες υψηλού κινδύνου

με διαταραχές στην άμυνα: π.χ. αιματολογικές κακοήθειες, αντινεοπλασματικά φάρμακα, κορτιζόνη). Αυξάνεται η δεξαμενή των ανεμβολίαστων κατά την παιδική ηλικία (μετακινούμενοι πληθυσμοί, οικονομικοί μετανάστες, πρόσφυγες). Πρέπει, λοιπόν, να συνειδητοποιήσει κανείς ότι:

1. Συνολικά κάθε χρόνο 1,6 εκατ. άνθρωποι στον κόσμο πεθαίνουν από ασθένειες που προκαλούνται από τον πνευμονιόκοκκο.
2. Η πιο κοινή αιτία είναι η πνευμονία από πνευμονιόκοκκο, αλλά ο πνευμονιόκοκκος αποτελεί και την κύρια αιτία θανατηφόρου μηνιγγιτίδας.
3. Σήμερα πεθαίνουν από πνευμονία που προκαλεί ο πνευμονιόκοκκος όταν συνυπάρχει βακτηριαιμία: 6%-40%.
4. Πεθαίνουν από γρίπη 250.000-500.000 άνθρωποι ετησίως.
5. 35-100/100.000 ασθενείς με ιλαρά εμφανίζουν οξεία εγκεφαλίτιδα με θνητότητα 10% και νευρολογικά επακόλουθα στο 25%.

Άρα δεν υπάρχει αμφιβολία ότι χρειάζονται εμβόλια για τους ενήλικες (Πίνακας 1). Είναι, όμως, απαραίτητο να θυμάται κανείς ότι τα εμβόλια από ζώντες εξασθενημένους ή βακτήρια δεν χορηγούνται σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα και σε εγκύους για τον φόβο πρόκλησης της ίδιας της λοίμωξης της οποίας επιδιώκεται η προφύλαξη με τον εμβολιασμό (Πίνακας 2)! Ιδιαίτερως το εμβόλιο της γρίπης και το νέο εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου θεωρούνται

Πίνακας 1				
Εμβόλια συνιστώμενα σε ενήλικες				
Για όλους τους ενήλικες	Εμβόλια για ενήλικες >60 ετών	Εμβόλια για εγκύους	Εμβόλια για επαγγελματίες υγείας	Έφηβοι και νεαροί ενήλικες
<ul style="list-style-type: none"> • Ηπατίτιδας Β • Παρωτίτιδας - Ιλαράς - Ερυθράς (MMR) • Τετάνου - Διφθερίτιδας - Κοκίτη (Tdap ή Tdap-Polio) • Ανεμοβλογιάς 	<ul style="list-style-type: none"> • Γρίπης • Πνευμονιόκοκκου • Έρπητα ζωστήρα 	<ul style="list-style-type: none"> • Γρίπης • Tdap <p><i>Προσοχή: πρέπει να επαναλαμβάνεται σε κάθε εγκυμοσύνη (25n-35n εβδομάδα)</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Γρίπης • Ανεμοβλογιάς • MMR 	<ul style="list-style-type: none"> • HPV • Μηνιγγιτιδόκοκκου

απαραίτητα για τον ενήλικο πληθυσμό, αλλά υπό προϋποθέσεις. Για τη χώρα μας, το εμβόλιο της γρίπης χορηγείται κάθε χρόνο στις αρχές Νοεμβρίου σε όλα τα άτομα μετά τα 60 χρόνια και διαρκεί 6 μήνες, χωρίς να απαιτείται δεύτερη δόση. Το νέο εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου (Prevenar-13) χορηγείται σε όλους μετά τα 65 χρόνια, ενώ και τα δύο αυτά εμβόλια ανεξαρτήτως ηλικίας πρέπει να χορηγούνται σε όλους τους ασθενείς υψηλού κινδύνου για σοβαρές λοιμώξεις, τόσο από γρίπη όσο και από πνευμονιόκοκκο (Πίνακας 3). Επιπλέον σε άτομα >65 ετών και άτομα υψηλού κινδύνου είναι σκόπιμη και η χορήγηση του παλαιότερου πολυσακχαριδικού 23δύναμου εμβολίου με διαφορά 6-12 μηνών από το συζευγμένο ή να προηγείται του συζευγμένου κατά 12 μήνες. Σε άτομα ηλικίας 19-64 ετών με ανοσοκαταστολή συνιστάται επανεμβολιασμός με το παλιό εμβόλιο 5 χρόνια μετά τον αρχικό εμβολιασμό. Σε άτομα >65 ετών συνιστάται επανεμβολιασμός ακόμα μία φορά, εάν είχαν εμβολιαστεί τουλάχιστον 5 χρόνια πριν και ήταν τότε <65 ετών, και ακόμα μία δόση μετά τα 65 έτη εάν η πρώτη δόση έγινε πριν τα 60 χρόνια.

Οι ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια

Τι χρειάζεται, όμως, να γνωρίζουμε για τους ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια; Φαίνεται ότι οι οδηγίες δεν διαφέρουν ουσιαστικά από εκείνες του γενικού πληθυσμού, εντούτοις σε μερικούς ασθενείς με χρόνιες ηπατοπάθειες από αιματογενή παθογόνα, επειδή οι παράγοντες κινδύνου δεν διαφέρουν, είναι δυνατόν να νοσήσουν από δύο ιούς, π.χ. ηπατίτιδα Β & C ή ακόμα να εκτεθούν στον ιό της ηπατίτιδας Α με δυσμενή πρόγνωση. Επιδημιολογικά δεδομένα ενισχύουν την άποψη ότι η επίπτωση της ηπατίτιδας Α είναι υψηλότερη σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό. Επιπλέον, σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο ως αποτέλεσμα ιογενούς ηπατίτιδας ή ακόμα και σε φορείς HBV ή επί μεταμοσχεύσεως ήπατος, η προσθήκη ακόμα μίας οξείας λοίμωξης, π.χ. επι-

λοίμωξη από άλλο ιό ηπατίτιδας, γρίπη, πνευμονιοκοκκική νόσος, καταλήγει σε υψηλότερη νοσηρότητα και θνητότητα συγκριτικά με άτομα στα οποία δεν προϋπάρχει ηπατική νόσος. Οι υπάρχουσες πληροφορίες αφορούν κυρίως άτομα με υποκείμενη χρόνια ηπατίτιδα Β και C, αλκοολική νόσο του ήπατος, αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση και τους ασθενείς με μεταμόσχευση ήπατος. Είναι ενδιαφέρουσα μελέτη σε 225 ασθενείς με αυτοάνοση ηπατική νόσο, οι οποίοι ανέπτυξαν όλοι αντισώματα μετά τον εμβολιασμό HAV, ενώ μετά τον εμβολιασμό για HBV μόνο το 76%. Κοινό χαρακτηριστικό όσων δεν αποκρίθηκαν ήταν η ανοσοκατασταλτική θεραπεία και η προχωρημένη ηπατική νόσος.

Σε άλλη μελέτη 432 ασθενών προκειμένου να διευκρινιστεί η επίπτωση της επιλοίμωξης HAV σε ασθενείς με προηγηθείσα χρόνια HCV λοίμωξη, η επίπτωση αφορούσε 17 (3,9%) ασθενείς. Μετά από παρακολούθηση 7 χρόνων:

1. Σε 10 από τους 17 η πορεία της HAV λοίμωξης ήταν ανεπίπλεκτη και όλοι ανέρρωσαν.
2. 7 ασθενείς από τους 17 ανέπτυξαν οξεία ηπατική ανεπάρκεια και 6 πέθαναν.
3. Κανείς από τους αποθανόντες δεν είχε κίρρωση και η βιοψία έδειξε σοβαρή νέκρωση των ηπατοκυττάρων και διήθηση από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα.

Επιπλέον, σε μελέτη που έγινε στην Ταϊλάνδη σε 100 ασθενείς με οξεία HAV λοίμωξη χωρίς υποκείμενη ηπατοπάθεια, όλοι ανάρρωσαν. Εντούτοις, 11 από τους 20 ασθενείς με οξεία HAV επί φορείας HBsAg και 4 από 12 με προϋπάρχουσα χρόνια ηπατίτιδα Β ή C ανέπτυξαν κεραινοβόλο νέκρωση του ήπατος, επομένως ακόμα και οι φορείς HBsAg είναι σε κίνδυνο εφόσον μολυνθούν με HAV. Όσον αφορά την επιλοίμωξη με HBV σε ασθενείς με HCV, σε μελέτη 21 ασθενών με χρόνια HCV λοίμωξη που ανέπτυξαν οξεία ηπατίτιδα Β, 28,6% εκδήλωσαν σοβαρή νόσο, όπως εγκεφαλοπάθεια, ασκίτη, υποπροθρομβιναμία.

Επί χρόνιας ηπατικής νόσου η επίπτωση λοιμώξεων α-

Πίνακας 2	Ταξινόμηση εμβολίων
Με ζώντες εξασθενημένους ιούς και βακτήρια*	Αδρανοποιημένα
MMR	Γρίπης
Ανεμβολιγιάς/Ζωστήρα	Πνευμονιόκοκκου
Κίτρινου πυρετού	Ηπατίτιδας Α και Β**
Τυφοειδούς	Μηνιγγιτιδόκοκκου
Πολιομυελίτιδας	Αιμοφίλου ινφλουένζας Β
Ευλογιάς	HPV**
	Td
	Tdap (Tdap-Polio)

* Δεν χορηγούνται στους ανοσοκατεσταλμένους και στην εγκυμοσύνη
 ** Με γενετικό ανασυνδυασμό

Πίνακας 3	Ομάδες υψηλού κινδύνου για τις οποίες συνιστάται ο αντιγριπικός εμβολιασμός με το εποχικό εμβόλιο της γρίπης, όπως και το νέο εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου* ανεξαρτήτως ηλικίας
• Άσθμα ή άλλες χρόνιες παθήσεις των πνευμόνων	
• Δρεπανοκυτταρική νόσος (και άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες), σπληνεκτομή	
• Καρδιοπαθείς	
• Όλοι οι καπνιστές	
• Σακχαρώδης διαβήτης	
• Ανοσοκαταστολή (π.χ. αιματολογικές κακοήθειες, λευχαιμίες, λεμφώματα, κυτταροστατικά, χρόνια λήψη κορτιζόνης, ακτινοθεραπεία)	
• Χρόνια νεφροπάθεια και ηπατοπάθεια	
• Παχυσαρκία	
• Εγκυμοσύνη	
• Λεχωίδες	
• Θηλάζουσες μητέρες	
• Επαγγελματίες που ασχολούνται με πουλερικά, π.χ. κτηνίατροι	
• Ο γενικός πληθυσμός σε επιδημίες	
• Εργαζόμενοι σε χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας (ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και λοιποί εργαζόμενοι)	
• Κλειστοί πληθυσμοί, π.χ. νεοσύλλεκτοι, ορφανοτροφεία, καταυλισμοί, πρόσφυγες, μετανάστες	
* <i>Prevenar-13</i>	

πό πνευμονιόκοκκο είναι αυξημένη, ιδιαιτέρως επί αλκοολικής ηπατοπάθειας με αυξημένο κίνδυνο θανάτου, είτε εκδηλούμενη ως πνευμονία ή μηνιγγίτιδα ή βακτηριαιμία είτε ως σήψη που έχει αποδοθεί σε μειωμένη αντισωματική απάντηση, δυσλειτουργία των πολυμορφοπύρηνων και υποθρεψία. Επιπλέον, η γρίπη σε ασθενείς με «προχωρημένη» χρόνια ηπατοπάθεια, όπως και επί μεταμοσχεύσεως ήπατος, είναι δυνατόν να οδηγήσει σε ηπατική απορρύθμιση.

Το 2015 η Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) διευκρινίζει:

► Για το εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας Α: Σε αντιρροπούμενη χρόνια ηπατική νόσο, 95% των ηπατοπαθών έναντι 98% των μαρτύρων ανέπτυξαν αντισώματα, αλλά οι αντι-HAV τίτλοι αντισωμάτων στους ηπατοπαθείς ήταν χαμηλότεροι. Το ίδιο παρατηρήθηκε σε αντι-HAV εμβολιασμό HBV-θετικών ασθενών. Πρέπει, όμως, να διευκρινιστεί ότι, εάν η ηπατική ανεπάρκεια δεν αντιρροπείται, τότε η ανοσογονικότητα του αντι-HAV εμβολίου είναι μειωμένη και κυμαίνεται από 49% έως 66%. Δεν συνιστάται, όμως, έλεγχος αντισωμάτων ή αντι-HAV επανεμβολιασμός.

► Για το εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας Β: Συνιστάται όλοι οι ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο να εμβολιάζονται νωρίς με HBV, περιλαμβανομένων και αυτών με τιμές τρανσαμινασών υψηλότερες του διπλάσιου φυσιολογικού. Όμως, είναι γεγονός ότι η ανοσογονικότητα του HBV εμβολίου είναι χαμηλή, ιδιαιτέρως σε ασθενείς με χρόνια HCV νόσο. Για να αυξηθεί η ανοσογονικότητα στην τελευταία περι-

πτωση συνιστάται διπλή δόση του εμβολίου HBV (40 mg).

Συμπέρασμα

Η οξεία ιογενής ηπατίτιδα σε ασθενείς με υποκείμενη χρόνια ηπατική νόσο, όπως και σε άτομα με μεταμόσχευση ήπατος, οδηγεί σε σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Γι' αυτό επιβάλλεται ο έγκαιρος εμβολιασμός έναντι HAV και HBV. Οι εμβολιασμοί έναντι ηπατίτιδας Α & Β (διπλή δόση για τον ιό HBV) έχουν πιο ευνοϊκά αποτελέσματα στους ασθενείς σε πρώιμα στάδια ηπατοπάθειας συγκριτικά με αυτούς σε κίνδυνο για προϊούσα ηπατική νόσο. Ασχέτως ηλικίας, όλοι οι ενήλικες με χρόνια ηπατική νόσο πρέπει να εμβολιάζονται έναντι του πνευμονιόκοκκου με το καινούργιο εμβόλιο (άπαΣ), όπως και το παλαιότερο, και της γρίπης (κάθε χρόνο). Εμβόλια έναντι του *Haemophilus influenzae* Β και του μηνιγγιτιδόκοκκου πρέπει να γίνονται πριν τη σπληνεκτομή εφόσον ενδείκνυται (2-3 εβδομάδες). Τα υπόλοιπα αδρανοποιημένα εμβόλια χορηγούνται με τις ίδιες ενδείξεις και συχνότητα όπως στον υγιή πληθυσμό. Δεν χορηγούνται ζώντα εξασθενημένα εμβόλια στους ηπατοπαθείς. Δεν απαιτείται έλεγχος τίτλου αντισωμάτων μετά τους εμβολιασμούς. Εξαίρεση αποτελεί η ηπατίτιδα Β στους επαγγελματίες υγείας, αιμοκαθαιρόμενους και στους ομοφυλόφιλους.

Είναι, όμως, αληθινό δυστύχημα ότι, ενώ κάθε χρόνο νοσεί στη χώρα μας 10%-15% του πληθυσμού από γρίπη, μόλις το 30% των ατόμων στα οποία επιβάλλεται εμβολιασμός «υπακούει» στους ειδικούς, ενώ θα έπρεπε να

υπερβαίνει το 70%. Είναι χαρακτηριστικό ότι το διάστημα 2012-2018 χρειάστηκαν στη χώρα μας νοσηλεία σε ΜΕΘ 1.134 άτομα και κατέληξε το 44% όντας ανεμβολίαστοι το 78%-92% και ανοσοκατεσταλμένοι-ανεμβολίαστοι >90%. Ακόμα χειρότερα, για το διάστημα 2018-2019 νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ 374 άτομα και πέθαναν 140!

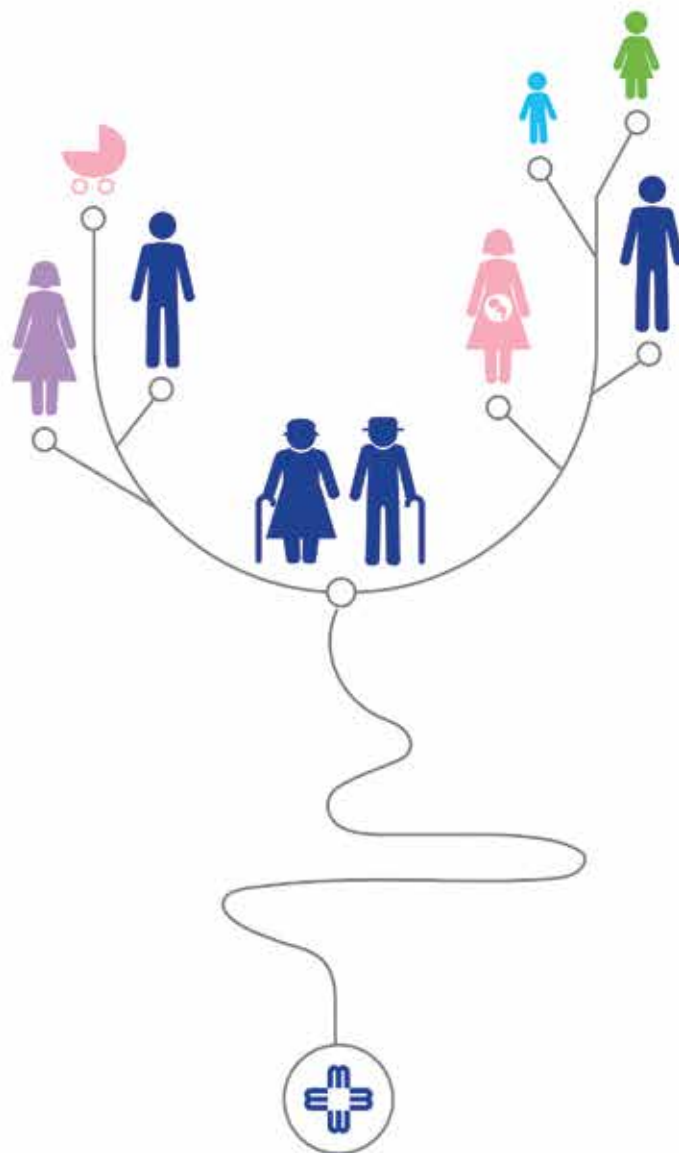
Γιατί; Τι φταίει; Ασφαλώς η παραπληροφόρηση εκ μέρους αυτών που εξυπηρετούν συμφέροντα, παρασύροντας ανθρώπους στο αντιεμβολιαστικό κίνημα χωρίς σκέψη, χωρίς προβληματισμό, με αποτέλεσμα το ποσοστό πλήρους αμφισβήτησης στη χώρα μας να έχει υπερβεί το 20%! Η

άρση της διστακτικότητας για τον καθένα μας στον εμβολιασμό, με την επιστημονική πεποίθηση ότι τα εμβόλια είναι ασφαλή, ως βασιστεί και στο γεγονός ότι σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας 1 στα 5 παιδιά παγκοσμίως δεν εμβολιάζονται λόγω έλλειψης εμβολίων, ενώ υπολογίζεται ότι 1,5 εκατ. παιδιά πεθαίνουν κάθε χρόνο από ασθένειες που θα μπορούσαν να έχουν προληφθεί από τα υπάρχοντα εμβόλια λόγω φτώχειας... (18 Αυγούστου 2015 - Γενεύη).

Κι εμείς που έχουμε περίσσεια εμβολίων τι κάνουμε; Απλώς εξακολουθούμε να διστάζουμε...

Βιβλιογραφία

1. *Ιατρικός Οδηγός. Η Προσέγγιση και η Θεραπεία των Λοιμώξεων στην Πρωτοβάθμια Περίθαλψη*. Αθήνα 2018.
2. *Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων, 2017* (Αρ. Πρωτ. Γ1α/Γ.Π. οικ. 38872)
3. *Advisory Committee on Immunization Practices 9ACIP. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 years or Older, United States, 2017*. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017;66(5).
4. *Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. United States, 2017-18 Influenza Season*. MMWR, Recommendations and Reports 2017; 66: 1-20.
5. Saab S, et al. *J Viral Hepat* 2005; 12: 101-105.
6. Worns MA, et al. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 138-146.
7. Vento S, et al. *N Engl J Med* 1998; 338: 286-290.
8. Pramoolsinsap C, et al. *Ann Trop Med Parasitol* 1999; 93: 745-751.
9. Sagnelli E, et al. *Hepatology*. 2002; 36: 1.285-1.291.
10. Liaw YF, et al. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1.024-1.029.
11. Spinozzi F, et al. *Arch Intern Med*. 1992; 152: 99-104.
12. Duchini A, et al. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 113-115.
13. Vilchez RA, et al. *Transplantation*. 2000; 70: 543-545.
14. Keefe EB, et al. *Hepatology* 1998; 27: 881-886.
15. Tsang SW, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1.445-1.449.
16. Smallwood GA, et al. *Transplant Proc* 2002; 34: 3.289-3.290.
17. Dumot JA, et al. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1.601-1.604.
18. Arguedas MR, et al. *Hepatology* 2001; 34: 28-31.
19. Strikas RA, et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015; 64: 93-94.
20. Schillie S, et al. *MMWR Recomm Rep*. 2018; 67:1-31.
21. Rosman AS, et al. *Am J Med*. 1997; 103: 217-222.
22. Arslan M, et al. *Liver Transpl*. 2001; 7: 314-320.
23. Dominguez M, et al. *Liver Transpl*. 2000; 6: 440-442.
24. Koff RS. Immunizations for patients with chronic liver disease. UpToDate 2019.



ΠΡΟΤΕΡΑΙΟΤΗΤΑ ΜΑΣ ΟΛΗ Η ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ.

Η φροντίδα και η παροχή υψηλού επιπέδου νοσηλευτικών υπηρεσιών αποτελούν τον πρωτεύοντα στόχο για το ΜΗΤΕΡΑ.

Διαθέτει τρεις Κλινικές, τη **Μαιευτική / Γυναικολογική**, την **Παιδιατρική** και τη **Γενική Κλινική**, προσφέροντας ολοκληρωμένες υπηρεσίες Υγείας στη Γυναίκα, το Παιδί και την Οικογένεια, με σεβασμό και υπευθυνότητα.

Στο ΜΗΤΕΡΑ, λειτουργούν πλήρως οργανωμένα τμήματα, ειδικές μονάδες, εξωτερικά ιατρεία καθώς και διαγνωστικά εργαστήρια, που παρέχουν ολοκληρωμένες ιατρικές υπηρεσίες, με συνεργάτες-ιατρούς όλων των ειδικοτήτων.

www.mitera.gr



Μαιευτική/
Γυναικολογική
Κλινική



Παιδιατρική
Κλινική



Γενική
Κλινική





ΔΙΑΠΙΣΤΕΥΣΗ
JCI

**ΤΟ ΥΓΕΙΑ
#N° 1
ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ
ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ
ΚΑΙ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ
ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ**



Το ΥΓΕΙΑ παραμένει στην επίλεκτη κατηγορία των διαπιστευμένων οργανισμών υγείας παγκοσμίως, έχοντας λάβει για μια ακόμη τριετία τη **Χρυσή Σφραγίδα Έγκρισης** (Gold Seal of Approval®) από τον διεθνή Οργανισμό **Joint Commission International***.

Η **Χρυσή Σφραγίδα Έγκρισης** δηλώνει τη συνεχή συμμόρφωση του ΥΓΕΙΑ προς το διεθνώς αναγνωρισμένο πρότυπο και αποτελεί σύμβολο ποιότητας που αντανακλά τη δέσμευση του ΥΓΕΙΑ στην παροχή ασφαλούς και αποτελεσματικής φροντίδας προς τους ασθενείς.

*Το ΥΓΕΙΑ, κατέχει τη Διαπίστευση JCI από το 2010.



Ερυθρού Σταυρού 4 & Κηφισίας
151 23 Μαρούσι, Αθήνα
Τ: 210 68 67 000



www.hygeia.gr
[facebook/HygeiaHospital](https://facebook.com/HygeiaHospital)
linkedin/company/HygeiaHospital
youtube/user/ygeiahospital
instagram/hygeia.gr



υγεία

Με ευθύνη για τη ζωή