



ΔΙΑΔΡΑΣΤΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ: Συζήτηση κλινικών περιπτώσεων Γαστρεντερολογικού Τμήματος Γ.Ν.Α. «ο Ευαγγελισμός» Συντονιστές: Γ. Μάντζαρης, Ε. Κοκκινάκης

**Ασθενής με πρόσφατη έναρξη
ανώδυνου ικτέρου**

Μ. Μελά



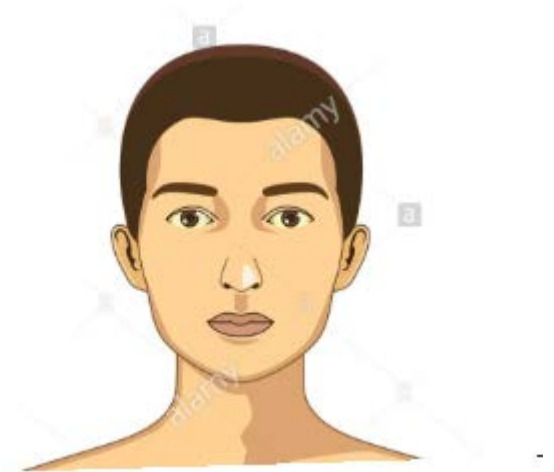
Δεν υπάρχει σύγκρουση συμφερόντων
με τις παρακάτω χορηγούς εταιρείες:

PFIZER, JANSSEN ONCOLOGY, SOFMEDICA,
NOVARTIS, ABBVIE, MSD, WINMEDICA,
GENESIS, ROCHE, TAKEDA, ASTELLAS,
AMGEN, ANGELINI, ANTISEL, SERVIER,
BRISTOL-MYERS SQUIBB, ABBOTT, GILEAD,
SANDOZ, BIANEΞ, RONTIS, MAVROGENIS,
AENORASIS, SPECIFAR, KARYO

Νοέμβριος 2017

ΓΑ: άνδρας ασθενής 35 ετών

- «κιτρίνισαν» τα μάτια του, καταβολή από 2μήνου
- εμφάνιση ήπιου κνησμού κυρίως τη νύχτα
- μετά από σύσταση παθολόγου έγινε εργαστηριακός έλεγχος



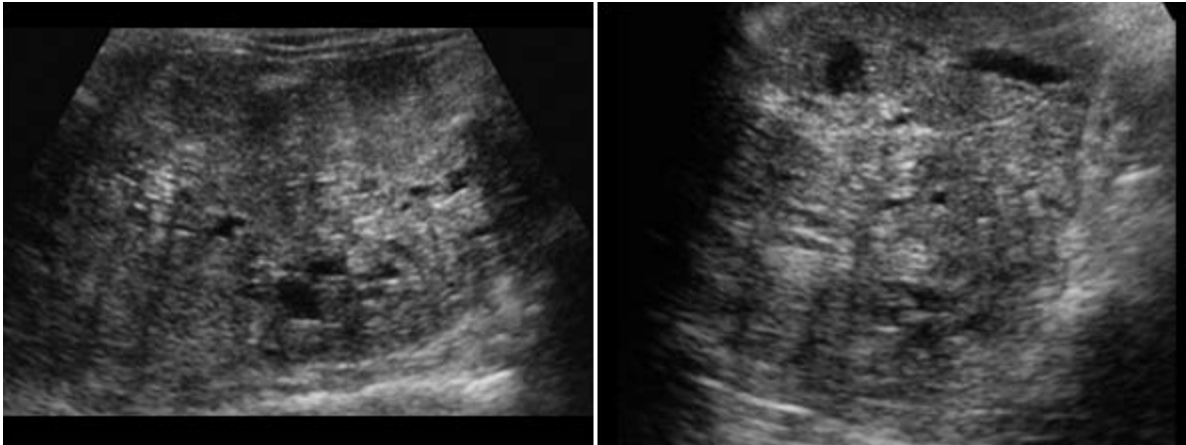
– AST:	120 IU/L	(5-37)
– ALT:	142 IU/L	(5-40)
– γGT:	342 IU/L	(8-49)
– ALP:	254 IU/L	(40-129)
– ολική χολερυθρίνη:	4.1 mg/dL	(<1)
• άμεση	3.08	(<0.3)



A/A

- 06/2013: διάγνωση ελκώδους κολίτιδας -
πανκολίτιδας
- επίτευξη ύφεσης με χορήγηση κορτικοστεροειδών
- υποτροπή μετά τη διακοπή κορτικοστεροειδών
- 02/2015: έναρξη αγωγής συντήρησης με AZA
- έκτοτε σε ύφεση
- οπότε και διακόπτει τις επισκέψεις
παρακολούθησης στα ΕΙ ΙΦΝΕ

- U/S:



Ποια είναι η επόμενη εξέταση;

1. ERCP
2. MRCP
3. ΒΙΟΨΙΑ ΗΠΑΤΟΣ

Ποια είναι η επόμενη εξέταση;

1. ERCP

2. MRCP

3. ΒΙΟΨΙΑ ΗΠΑΤΟΣ

Ασθενής με ελκώδη κολίτιδα και ίκτερο/χολόσταση

- υποβάλλεται σε MRCP



Ασθενής με ελκώδη κολίτιδα και χολόσταση

- Ποιες επιπλέον εξετάσεις είναι απαραίτητες;;
 - βιοψία ήπατος
 - IgG4
 - ANA, AMA, SMA
 - Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών

ACG guidelines for PSC diagnosis

- Προτιμάται η **MRCP** έναντι της ERCP
- Η **βιοψία ήπατος ΔΕΝ** είναι απαραίτητη
- Ένδειξη για βιοψία ήπατος σε *small-duct PSC* ή σε σύνδρομο επικάλυψης με *αυτοάνοση* ηπατίτιδα
- AMA πιθανώς βοηθούν στον αποκλεισμό PBC
- Αύξηση IgM στο 50% των περιπτώσεων
- Έλεγχος για IgG4 τουλάχιστον άπαξ
 - υψηλές IgG4 πιθανώς να σχετίζονται με ταχύτερη εξέλιξη της νόσου

ΠΣΧ - διάγνωση νόσου: βιοψία

Μη διαγνωστική στο 50% των ασθενών (ή δειγματοληπτικό ή και μη διαγνωστικές βλάβες)

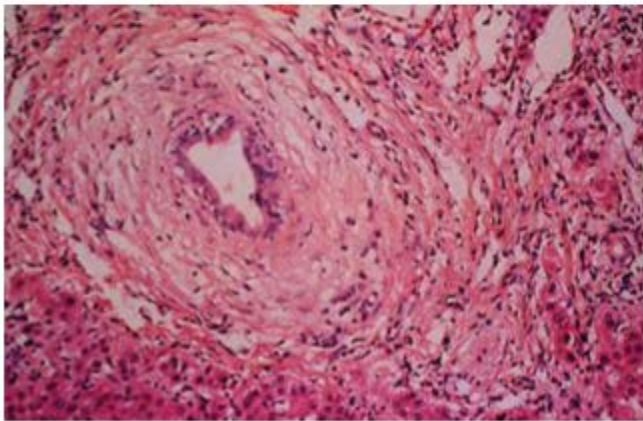
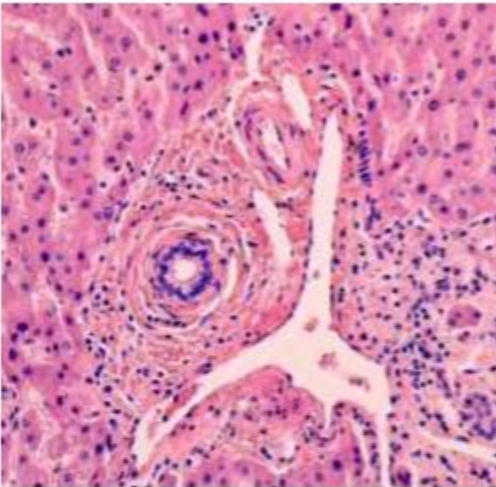


Table 2 Histological findings in various stages of primary sclerosing cholangitis

PSC stages	Histological findings
Stage 1	Degeneration of epithelial cells in the bile ducts and inflammation of the portal triads with mononuclear infiltration and piecemeal necrosis
Stage 2	Fibrosis expanding into the parenchyma with dilation of the portal triads
Stage 3	Bridging fibrosis
Stage 4	Cirrhosis

PSC, primary sclerosing cholangitis

Annals of Gastroenterology (2012) 25, 317-326



Βιοψία ήπατος

ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ: Παρελήφθη ιστικός κύλινδρος, καστανόφαιης χροιάς, μήκους 2,1 εκ.

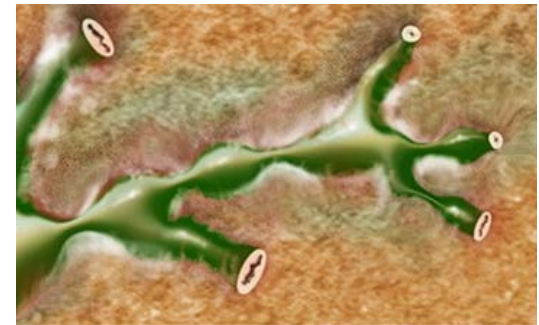
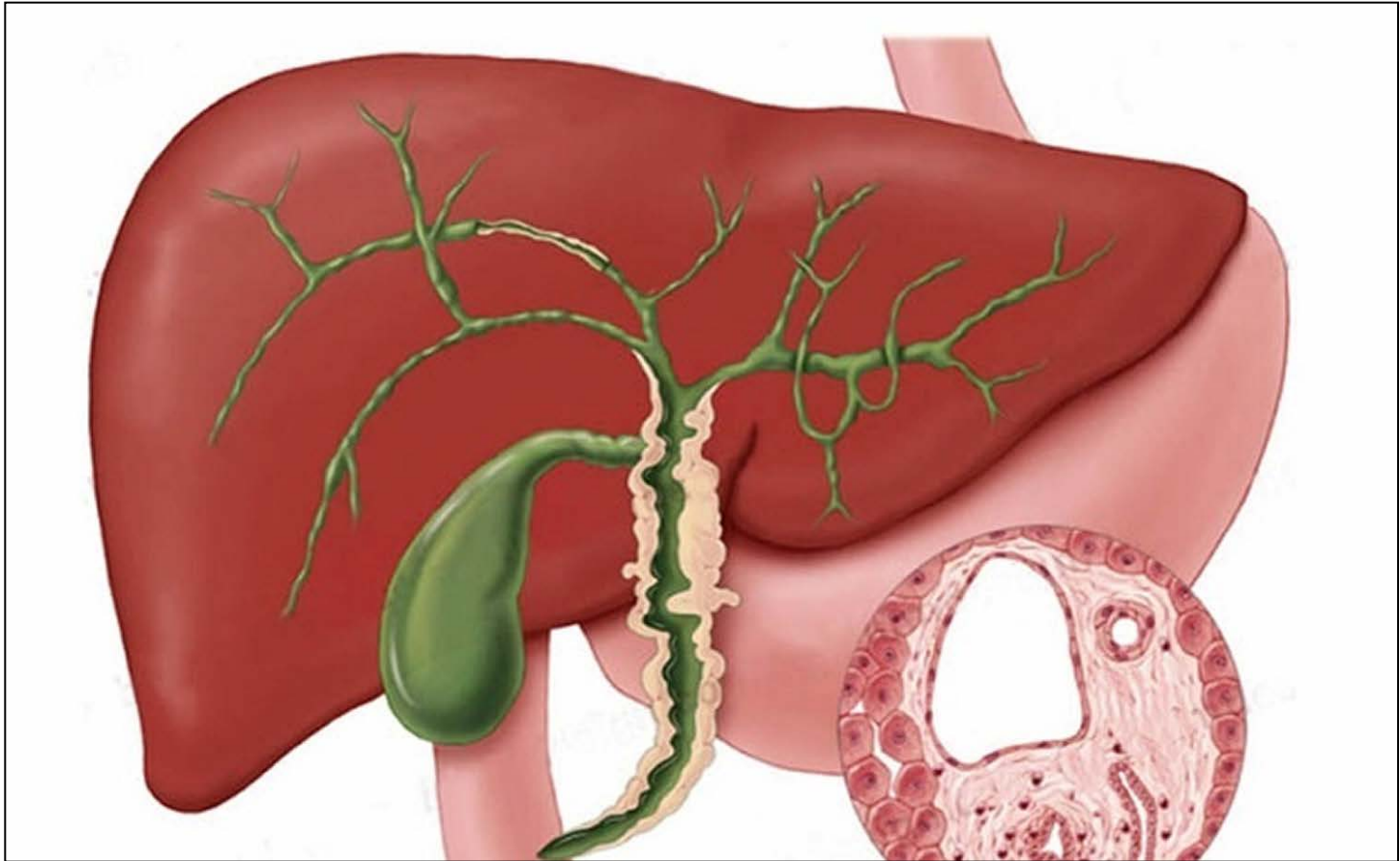
ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ: Παρατηρείται διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ηπατικού παρεγχύματος, λόγω ίνωσης των πυλαίων διαστημάτων και σχηματισμού αρκετών ινωδών διαφραγματίων που συνδέουν παρακείμενα πυλαία διαστήματα μεταξύ τους. Στα πυλαία διαστήματα παρατηρούνται ήπιες έως μέτριες χρόνιες φλεγμονώδεις κυτταρικές διηθήσεις, αποτελούμενες κυρίως από λεμφοκύτταρα και ιστιοκύτταρα. Σε αρκετά πυλαία διαστήματα παρατηρούνται εκφυλιστικές αλλοιώσεις των χοληφόρων πόρων, με παρουσία και συγκεντρικής ίνωσης. Σε ολιγάριθμα πυλαία διαστήματα δεν αναγνωρίζεται μεσολόβιος χοληφόρος πόρος. Εστιακά παρατηρείται ήπια χολαγγειολική αντίδραση. Στα λόβια ανευρίσκεται ήπια διάταση των κολπιδών τριχοειδών. Στις χρώσεις PAS-διαστάσης, αιμοσιδηρίνης και ροδανίνης δεν παρατηρούνται παθολογικές εναποθέσεις. Στην ανοσοϊστοχημική χρώση για την κερατίνη 7 παρατηρείται θετικότητα σε αρκετά περιπυλαία ηπατοκύτταρα.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Ιστολογικά ευρήματα συμβατά με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα, με μέτρια ίνωση.

Ασθενής με ελκώδη κολίτιδα και ίκτερο/χολόσταση

- IgG4 40IU/mL (<100)
- ANA, AMA, SMA: αρνητικά
- Ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοσφαιρινών
 - IgG 1450 (650-1500mg/dL)
 - IgA 120 (75-390mg/dL)
 - IgM 450 (40-340mg/dL)

Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα



ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ

- Η επίπτωση της νόσου είναι περίπου 1 περίπτωση ανά 100.000 ανθρωπο-έτη. (Gastroenterology 2003;125:1364-1369)
- Προσβάλλει κυρίως νέους ή μεσήλικες άνδρες.
 - στο **80% ΙΦΝΕ** – ελκώδης κολίτιδα
 - στους ασθενείς με ΙΦΝΕ 1-5% έχουν ΠΣΧ
- Αποτελεί την πιο συχνή αιτία ηπατικής μεταμόσχευσης στη Σκανδιναβία και την 5η συχνότερη στις Η.Π.Α. (Am J Gastro 2007;102:1677-1682)

«ΣΕΙΡΑ» ΤΗΣ ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ

- Τα δύο νοσήματα μπορεί να διαγνωσθούν σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο της πορείας τους
- Συνήθως η IBD διαγιγνώσκεται αρκετά χρόνια νωρίτερα από την PSC
- Η PSC μπορεί να διαγνωσθεί ακόμη και μετά από κολεκτομή για UC, ενώ η UC μπορεί να διαγνωσθεί και μετά από ηπατική μεταμόσχευση για PSC.

(Scand J Gastroenterol 1980;15:689-697, Am J Transplant 2006;6:1422-1429)

Θεραπευτική αντιμετώπιση PSC

Έχει νόημα η χορήγηση UDCA και σε ποιά δοσολογία;

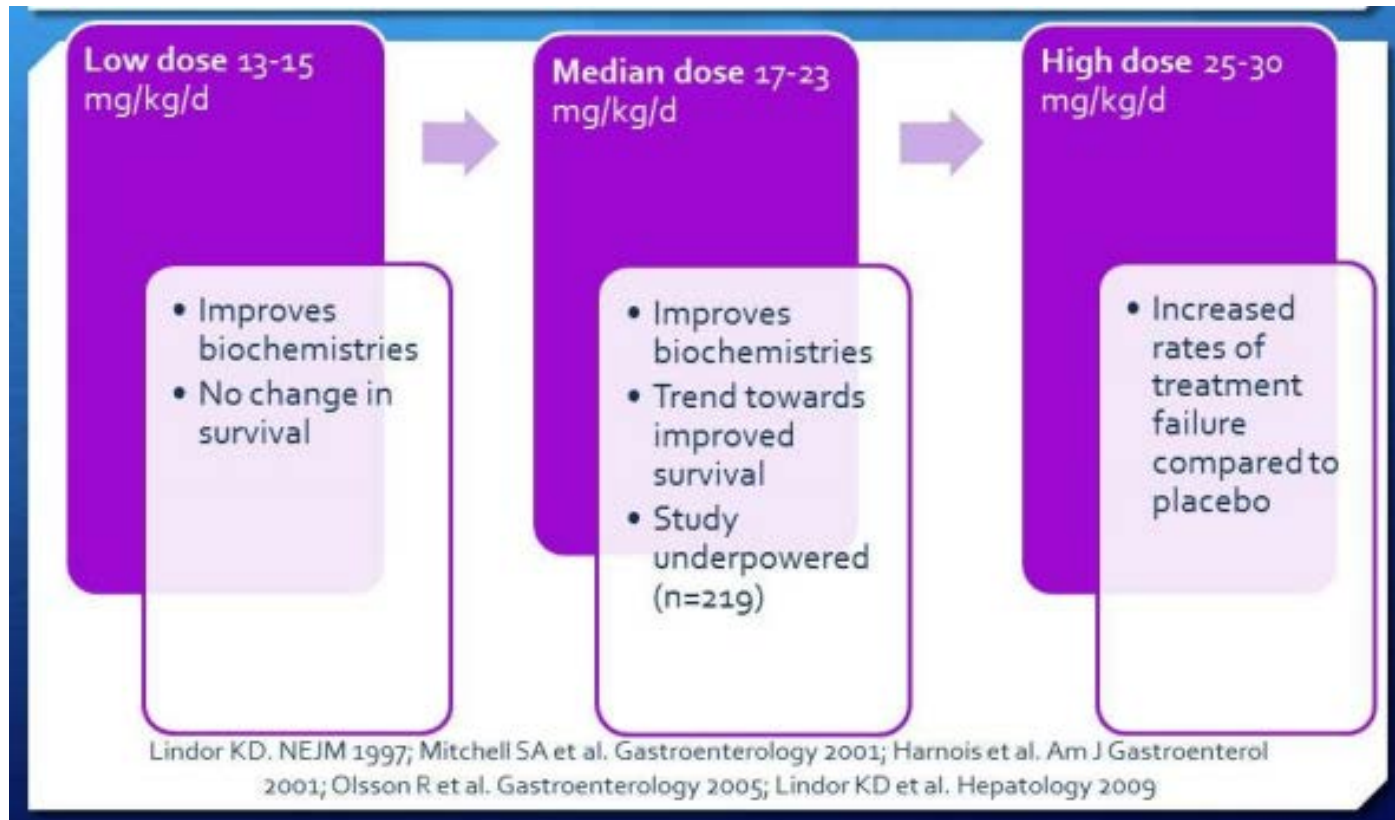
1. ΝΑΙ : 13-15mg/Kg
2. ΟΧΙ: δε βελτιώνει τη βιοχημεία ούτε την επιβίωση
3. ΝΑΙ: 17-23mg/Kg

Θεραπευτική αντιμετώπιση PSC

Έχει νόημα η χορήγηση UDCA και σε ποιά δοσολογία;

1. NAI : 13-15mg/Kg
2. ΟΧΙ: δε βελτιώνει τη βιοχημεία ούτε την επιβίωση
- 3. NAI: 17-23mg/Kg**

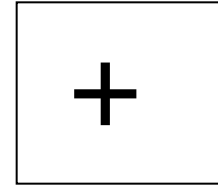
Ρόλος του UDCA στην PSC



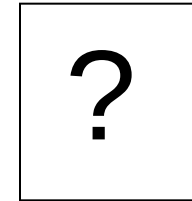
ΠΣΧ - Φαρμακευτική Θεραπεία

UDCA

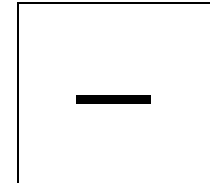
- βελτιώνει τη βιοχημεία
- σταθεροποιεί τη φλεγμονή



- αμφίβολη βελτίωση συμπτωμάτων και ιστολογικής εικόνας

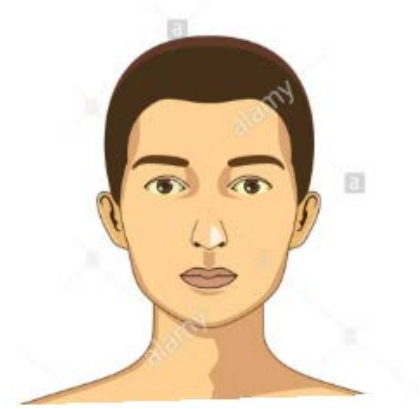


- ΔΕΝ βελτιώνει την επιβίωση
- ΔΕΝ καθυστερεί την ανάγκη για ΜΗ



1 έτος μετά την αρχική διάγνωση

- Επεισόδιο χολαγγειίτιδας
- Εργαστηριακός έλεγχος
 - AST: 245 IU/L
 - ALT: 190 IU/L
 - γ -GT: 765 IU/L
 - ALP: 348 IU/L
 - Χολερυθρίνη: 8.3 mg/dL $\longrightarrow$ 12.8 mg/dL
 - CRP: 45 (<5.0)



Ποιο το επόμενο βήμα;

1. MRCP
2. ERCP
3. Χειρουργική εκτίμηση για πιθανή
χολαγγειίτιδα - χοληδοχολιθίαση

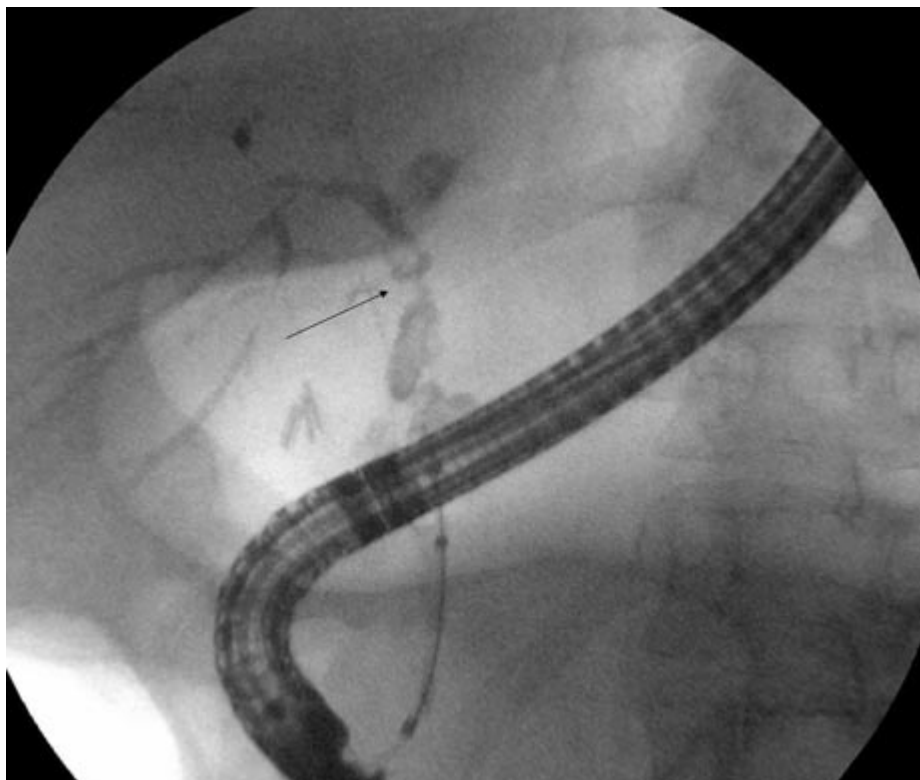
Ποιο το επόμενο βήμα;

1. MRCP

2. ERCP

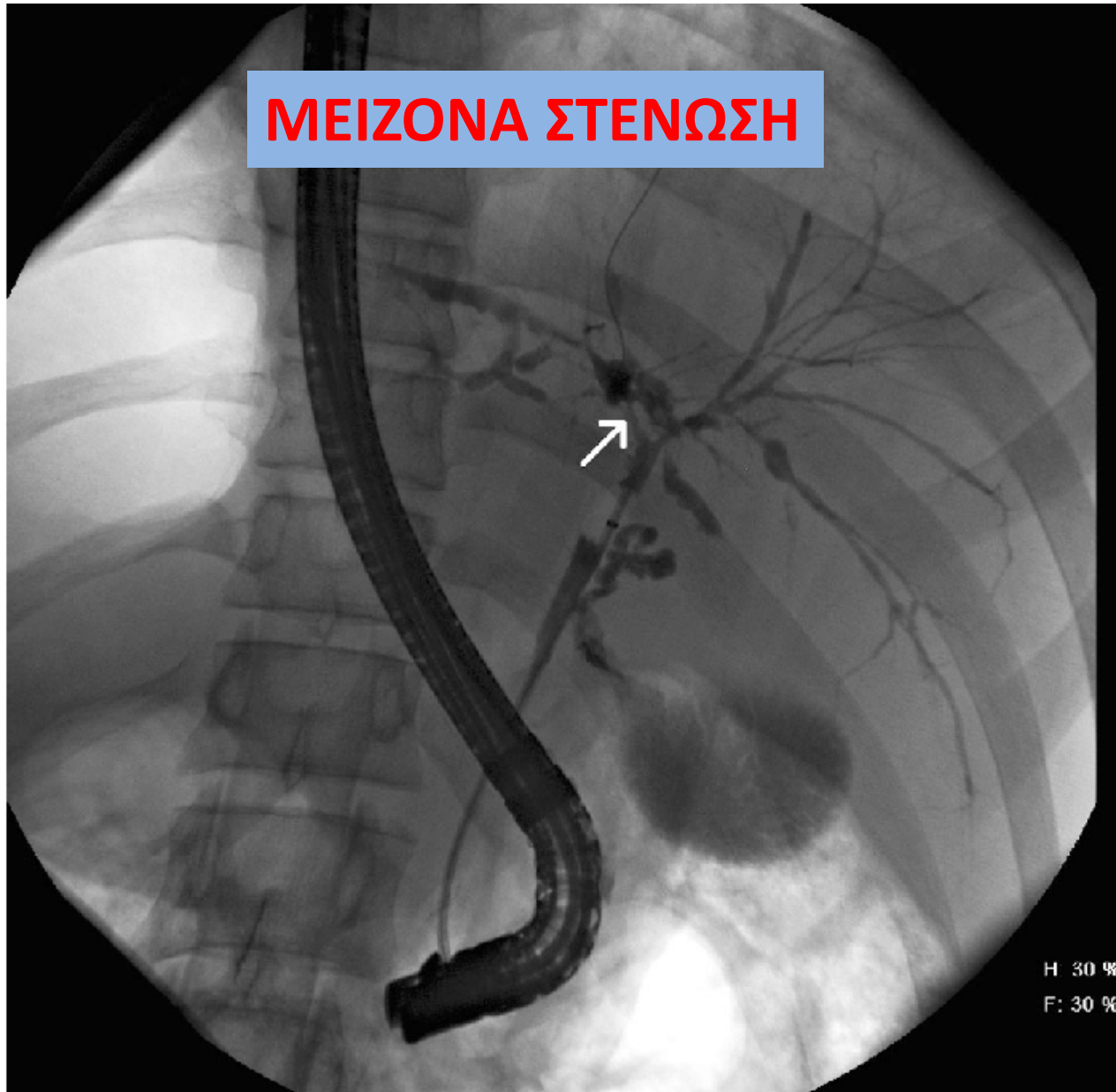
3. Χειρουργική εκτίμηση για πιθανή
χολαγγειίτιδα - χοληδοχολιθίαση

- Διενέργεια MRCP
- Διαπίστωση στένωσης στον ΚΗΠ ~ 1cm



ΜΕΙΖΟΝΑ ΣΤΕΝΩΣΗ

$d < 1.5 \text{ mm}$ in CBD
 $d < 1 \text{ mm}$ in the RHD
or LHD



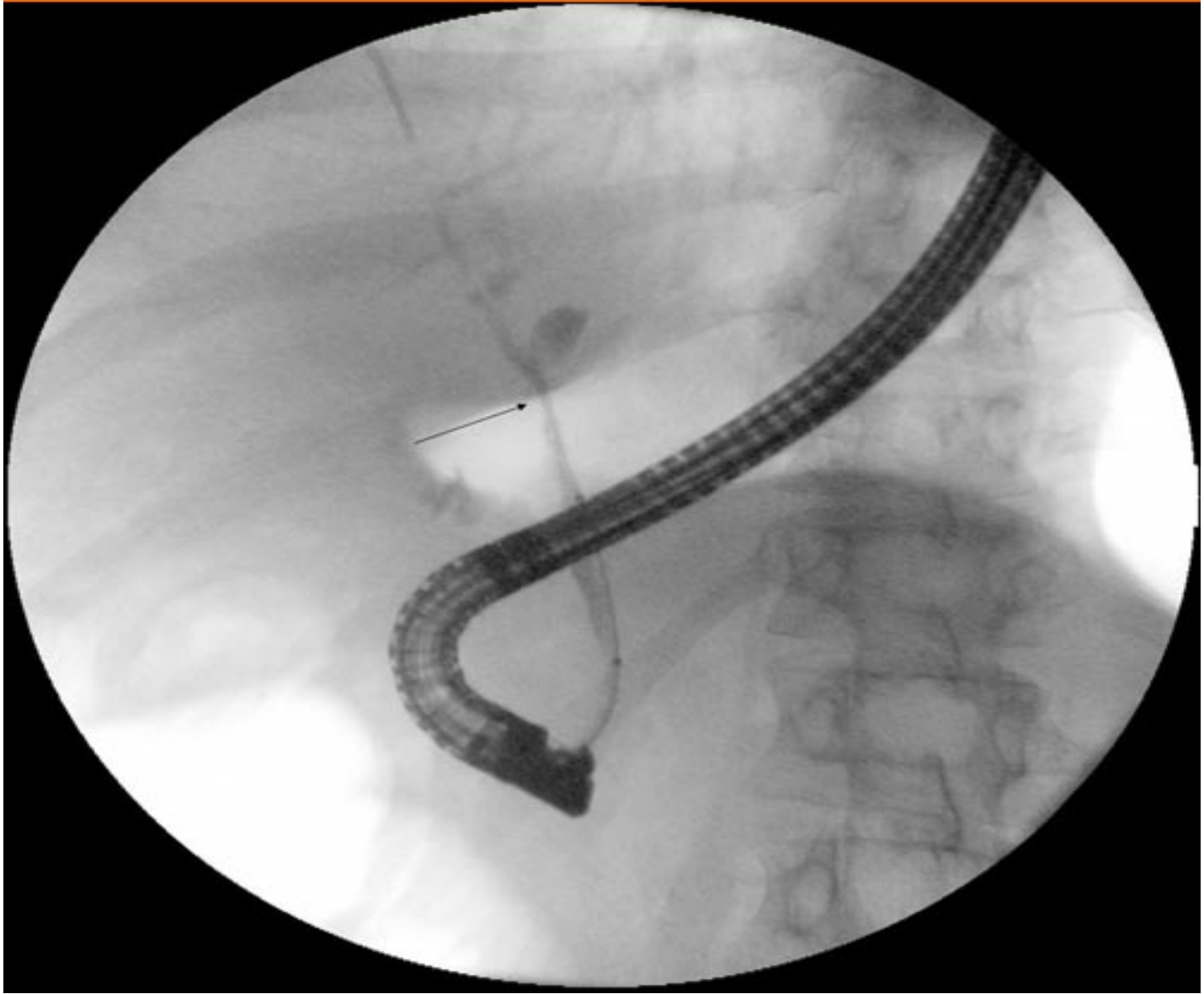
Μείζονα στένωση: ποια η αντιμετώπιση της

- Χειρουργική αντιμετώπιση
- ERCP και διαστολή με μπαλόνι
- ERCP και τοποθέτηση μεταλλικού stent
- Τίποτα από τα παραπάνω

Μείζονα στένωση: ποια η αντιμετώπιση της

- Χειρουργική αντιμετώπιση
- **ERCP και διαστολή με μπαλόνι**
- ERCP και τοποθέτηση μεταλλικού stent
- Τίποτα από τα παραπάνω

- ERCP & διαστολή στένωσης
- Βραχυχρόνια τοποθέτηση stent
- Χορήγηση αντιβιοτικών
- Ανάγκη μακροχρόνιας προφυλακτικής χορήγησης αντιβιοτικών σε υποτροπιάζοντα επεισόδια
- Σε ορισμένες περιπτώσεις υποτροπιάζοντα επεισόδια χολαγγειίτιδας – ένδειξη για μεταμόσχευση ήπατος



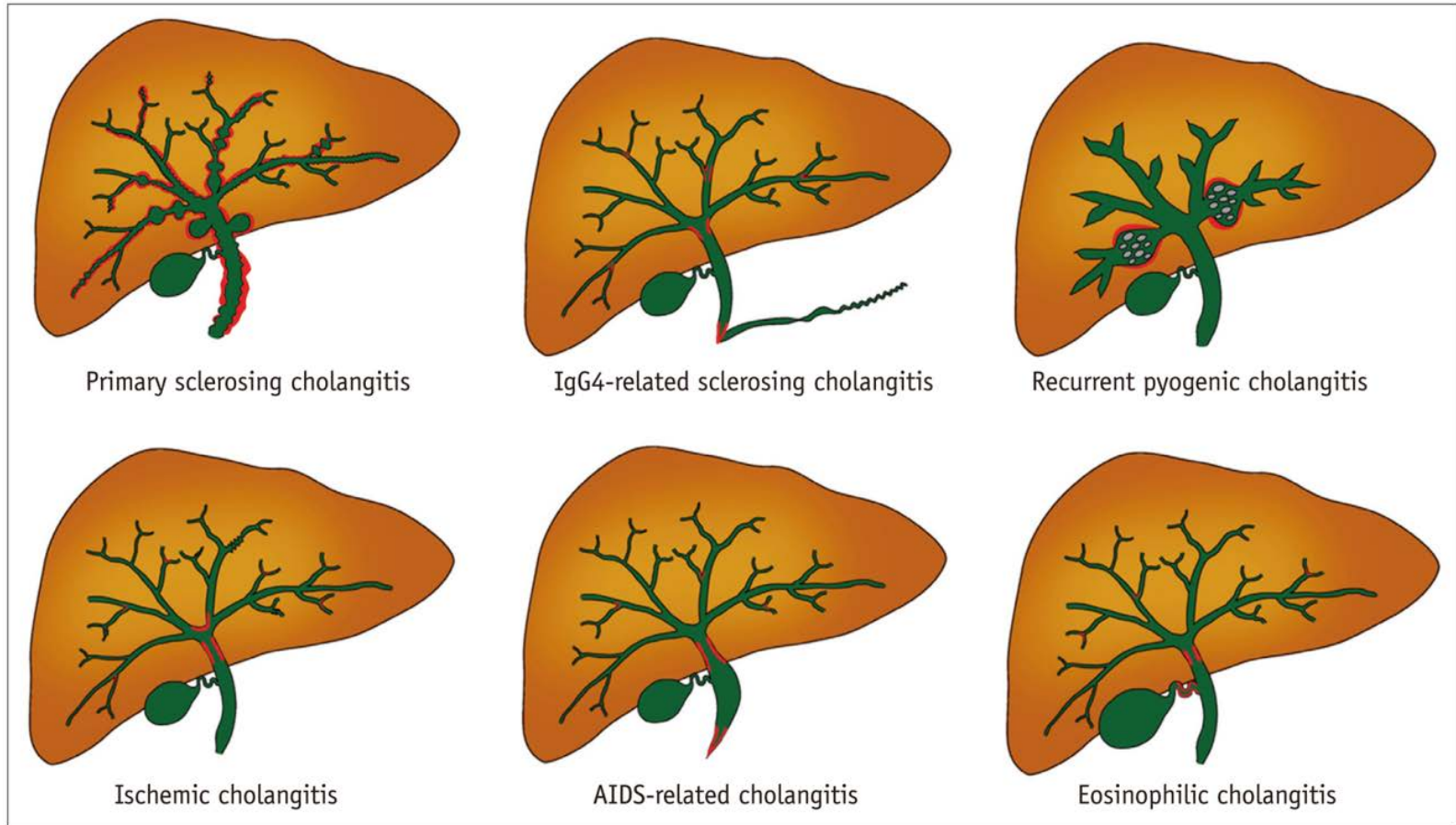
Μείζονα στένωση χοληφόρων σε ασθενείς με PSC

- Απαραίτητα διερεύνηση για αποκλεισμό χολαγγειοκαρκινώματος (CCA)
- Ανάπτυξη CCA σε 10-15% ασθενών με PSC
- Απαραίτητη κυτταρολογική εξέταση αλλά σπάνια θετική
- Αύξηση CA 19-9 > 130: ευαισθησία 79% - ειδικότητα 98% σε ασθενείς με υποψία CCA

Ανάπτυξη **χολαγγειοκαρκινώματος** σε ασθενείς με PSC

- Ανάπτυξη σε έδαφος κίρρωσης
- Συχνά πολυεστιακό κατά μήκος του χοληφόρου δένδρου
- Αντιμετώπιση με τοποθέτηση stent, ακτινοθεραπεία, συστηματική χημειοθεραπεία, χειρουργείο
- Κακή πρόγνωση
- Ετήσια επιβίωση <30%

ΠΣΧ – διαφορική διάγνωση



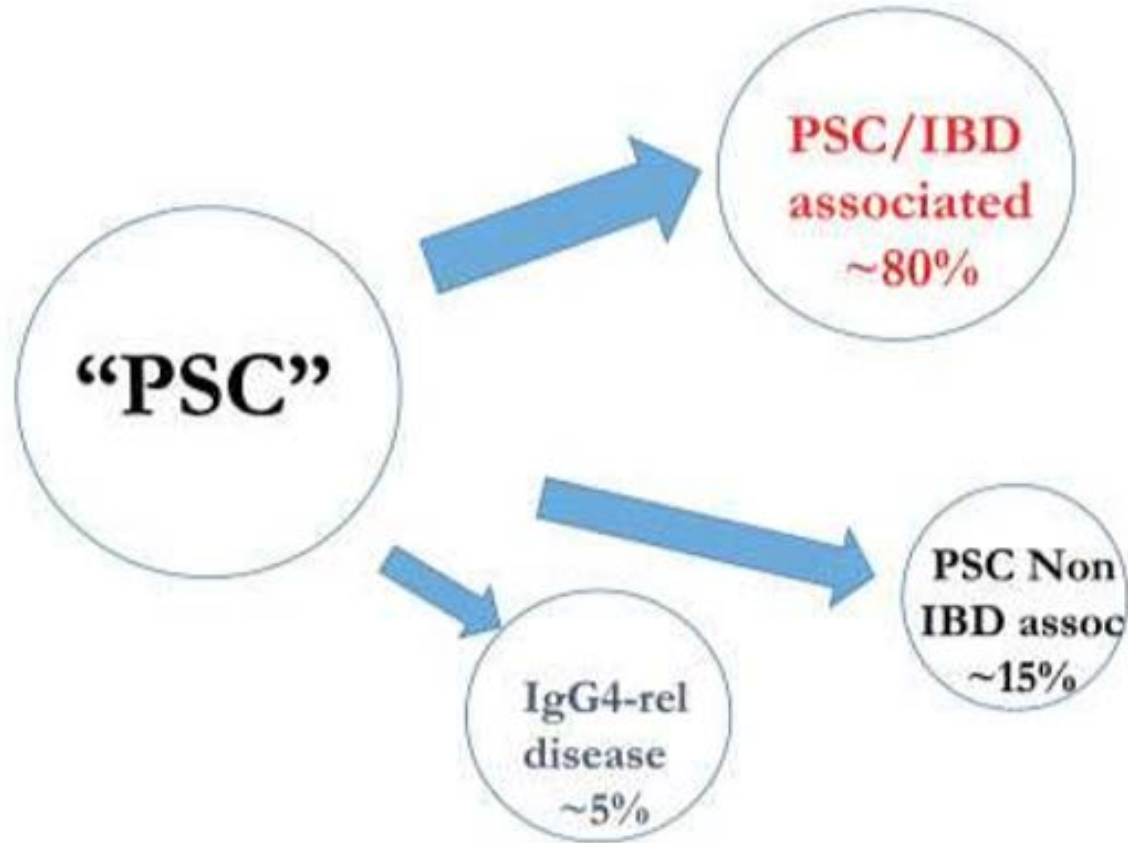
ΠΣΧ – ΙG4 χολαγγειίτιδα διαφορική διάγνωση νόσου

ERC in IgG4-associated cholangitis & PSC

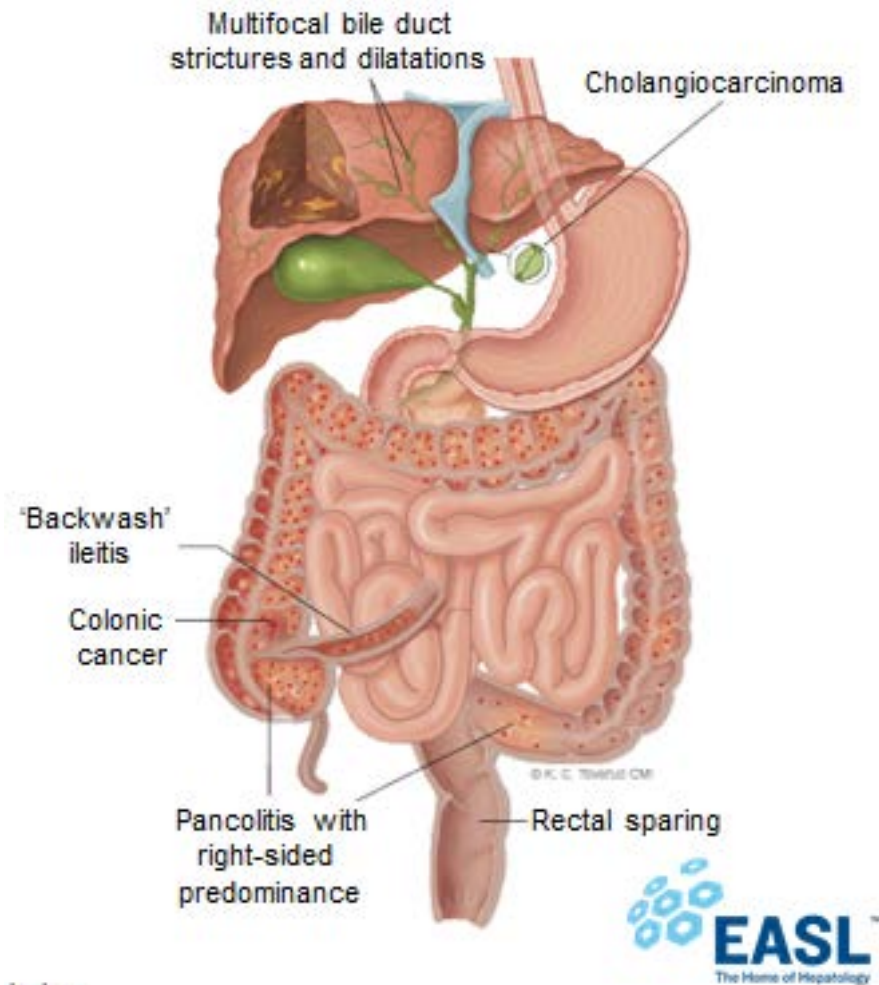


	PSC	IAC
Gender (M:F)	1.5:1	7:1
Age of onset	Young (< 40 yr)	Older (> 50 yr)
Presentation	Cholestatic liver enzymes	Obstructive jaundice
Cholangiogram	Beading, band-like strictures, peripheral pruning	Long smooth strictures, low CBD strictures
Cholangioscopy	Dilated and tortuous vessels	Scarring, pseudo diverticula
→ Raised serum IgG4 levels	< 20%	> 70%
→ Pancreatic involvement	< 5%	> 80%
→ Cholangiocarcinoma	9%	Rare
→ Association with IBD	80%	< 10%
→ Response to steroids	Rare (IgG4 + ve PSC)	97%

Διαφορετικοί φαινότυποι ΠΣΧ



Διαφορετικοί φαινότυποι ΙΦΝΕΠΣΧ vs ΙΦΝΕ



ΠΣΧ ΙΦΝΕ



Ασθενής με ελκώδη κολίτιδα- ΠΧΚ παρακολουύθηση με κολονοσκόπηση

1. Αν η ελκώδης κολίτιδα βρίσκεται σε κλινική ύφεση ανά 3-5 έτη
2. Ανά 5-10έτη σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες
3. Ανά έτος λόγω πιθανού νεοπλάσματος παχέος εντέρου
4. Μόνο όταν ο ασθενής παρουσιάσει κλινική έξαρση της κολίτιδας

Ασθενής με ελκώδη κολίτιδα- ΠΧΚ παρακολουούθηση με κολονοσκόπηση

1. Αν η ελκώδης κολίτιδα βρίσκεται σε κλινική ύφεση ανά 3-5 έτη
2. Ανά 5-10έτη σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες
- 3. Ανά έτος λόγω πιθανού νεοπλάσματος παχέος εντέρου**
4. Μόνο όταν ο ασθενής παρουσιάσει κλινική έξαρση της κολίτιδας

Κίνδυνος ανάπτυξης νεοπλάσματος παχέος εντέρου

- Ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 4-5X σε σύγκριση με IBD χωρίς PSC
- Πιθανό όφελος από χορήγηση UDCA σε χαμηλή δοσολογία
- Ετήσια κολονοσκόπηση σε ασθενείς με IBD/PSC

i've had

ENOUGH!



Κonstantinos
Photographer
Μια στιγμή για φωτογραφία

Φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα

ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ

παρακολούθηση

- **Frequency** 3.3% (95% CI: 2.7 – 3.9%)
1% per patient & year of treatment
- **Chronology** First months after treatment (1.5 – 5 m)
R/O other causes if delayed liver injury
- **Liver injury** Hypersensitivity
Idiosyncratic cholestatic reaction
Endothelial injury: NRH – SOS – Peliosis
- **AZA vs MP** Unknown if there is any difference

1 ^{ος} μήνας	Ανά εβδομάδα
2 ^{ος} - 4 ^{ος} μήνας	Ανά μήνα
Ακολουθώντας..	Ανά 3 μήνες

- Ο έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει γενική αίματος, τρανσαμινάσες, αλκαλική φωσφατάση & χολερυθρίνη