

Παρουσίαση Περιστατικού Γαστρεντερολογικού Τμήματος

Παρουσίαση:

Βράκα Μαρίνα

Ειδικευόμενη Γαστρ/κού Τμήματος

Διαφορική διάγνωση:

Λυμπερόπουλος Δημήτριος

Ειδικευόμενος Δ' Παθ/κού Τμήματος

Σχολιασμός:

Χρηστίδου Αγγελική

Επιμελήτρια Γαστρ/κού Τμήματος



Η ασθενής μας:

- Γυναίκα 32 ετών
- Ζάλη, καταβολή, εύκολη κόπωση, διάταση κοιλίας, αύξηση ΣΒ από 2 εβδομάδων
- Εργαστηριακός έλεγχος:

Πανκυτταροπενία (WBC:1.869, Hct:23.4%, Hb:7.6, MCV:80, PLT:84.000)

- u/s κοιλίας: ασκιτική συλλογή, σπληνομεγαλία, παράπλευρο δίκτυο (σπληνογαστρικές αναστομώσεις)



Ατομικό Αναμνηστικό

- Κάτοικος επαρχιακής πόλης
- Φυσιολογικός δείκτης μάζας σώματος (BMI=22)
- Κάπνισμα (-), αλκοόλ (-)
- Πρόσφατη τελειόμηνη, ανεπίπλεκτη κύηση (θήλυ 15 μηνών, υγιές)
- Οικογενειακό ιστορικό ελεύθερο
- Φαρμακευτική αγωγή: φυλλικό οξύ, Fe, Ca κατά τη διάρκεια της κύησης



Ιατρικό ιστορικό

- 6 μήνες μετά τον τοκετό : αυτόματες εκχυμώσεις και πετέχειες
- Εργαστηριακός έλεγχος: θρομβοπενία
- Εισαγωγή σε αιματολογική κλινική



Οστεομυελική βιοψία



Φυσιολογικός αριθμός και τύπος αιμοποιητικών κυττάρων στον μυελό των οστών



Κλινική Εξέταση

- Ζωτικά σημεία:
ΑΠ: 110/60mmHg, 92 bpm, απύρετη
- Ωχρότητα δέρματος και επιπεφυκότων
- Καλή θρέψη
- Αναπνευστικό-καρδιαγγειακό: κφ
- Αδρή νευρολογική εξέταση: κφ
- Κοιλία: μαλακή, ευπίεστη, ανώδυνη, μέτρια διατεταμένη, με αμβλύτητα.
Φυσιολογικοί εντερικοί ήχοι
- Ήπαρ αψηλάφητο
- Σπλήνας ψηλαφητός 3-4εκ. κάτωθεν του ΑΠΤ
- Απουσία περιφερικών οιδημάτων



Εργαστηριακός Έλεγχος

- WBC:1.86
 - NEU:1.12
 - LYM: 0.6
- HCT: 23.4%
- HB:7.6 g/dl
 - MCV-MCH-MCHC: εφο
- PLT: 84.000
- ΔΕΚ: 6.64%(0.5-2%)
- INR:1.09
- SGOT: 19 (5-37 IU/L)
- SGPT: 20 (5-40 IU/L)
- γ-GT: 55 (7-49 IU/L)
- T-BIL: 2.09 (0-1 mg/dl)
- I-BIL: 1.47 (0-0.75mg/dl)
- CKMB:61 (1-181U/L)
- Αλβουμίνη: 4.0 (3.5-5g/dl)
- Φερριτίνη:3.1 (5-300ng/ml)
- Γενική ούρων : εφο



Απεικονιστικός Έλεγχος

Α/α Θώρακος φυσιολογική

Υπέρηχος κοιλίας

- Ήπαρ με ανομοιογένεια και αδροποίηση ηχοδομής
- Μικρολιθίαση κυστικού πόρου
- Σπληνομεγαλία
- Ασκιτική συλλογή

Triplex σπληνοπυλαίου άξονα

- Διάταση πυλαίας φλέβας (βατή)
- Πυλαιοσυστηματικές αναστομώσεις (σπληνογαστρικές)
- Ηπατικές φλέβες χωρίς παθολογία



Εξέταση ασκитικού υγρού

Γενική ασκитικού

Γενικοί χαρακτήρες:

- Ωχροκίτρινο, ελαφρώς θολερό, διαυγές μετά τη φυγοκέντρηση

Μικροσκοπική εξέταση:

- Κύτταρα :70κχχ

Βιοχημικός έλεγχος υγρού

- Αλβ.:0.7
- LDH:32
- Glu:116
- Αμυλάση:64
- Ολ.Λευκώματα:1.0

SAAG >1,1 g/dl



Ενδοσκοπικός Έλεγχος Ανώτερου Πεπτικού

- 3 μεγάλες κιρσικές στήλες στον οισοφάγο, με βυσσινόχροες κηλίδες
- Χωρίς στοιχεία ενεργού αιμορραγίας



Τα δεδομένα μας έως τώρα...

- Γυναίκα 32 ετών με:
 - Φυσιολογική ηπατική βιοχημεία/λειτουργία
 - Ανομοιογένεια ήπατος στο u/s
 - Ασκιτική συλλογή (SAAG>1.1)
 - Σπληνομεγαλία-Υπερσπληνισμό
 - Παράπλευρο δίκτυο

**Πυλαία
Υπέρταση**

???



Επόμενο Βήμα??



Κλινικά δεδομένα:

- Ασθενής 32 ετών με ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό
- Παρουσία πανκυτταροπενίας: WBC:1.869, Hct:23.4%, Hb:7.6, MCV:80, PLT:84.000.
- U/S κοιλίας: ήπαρ με ανομοιογένεια και αδροποίηση ηχοδομής, σπληνομεγαλία, ασκιτική συλλογή, παρουσία σπληνογαστρικών αναστομώνσεων.
- Triplex σπληνοπυλαίου άξονα: διάταση πυλαίας (βατή), πυλαιοσυστηματικές αναστομώνσεις, ηπατικές φλέβες φυσιολογικές.
- Γαστροσκόπηση: τρεις μεγάλες κιρσικές στήλες οισοφάγου
- Ασκιτικό υγρό: **SAAG >1,1 g/dl**



ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ



Πυλαία υπέρταση

- **Κίρρωση ήπατος**
- Μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση



Κίρρωση ήπατος: αιτιολογία

- Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος/ Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα
- Ιογενείς ηπατίτιδες
- Αλκοολική νόσος του ήπατος
- Κληρονομικά νοσήματα: αιμοχρωμάτωση, νόσος Wilson, έλλειψη Α1-αντιθρυψίνης
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- Φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα



Κίρρωση ήπατος ?

- Χωρίς στεατοηπατίτιδα ή κλινικά/εργαστηριακά ευρήματα υπέρ μεταβολικού συνδρόμου
- Αλκοόλ (-)
- HBV: HBsAg (-), antiHBs (+), HCV: anti HCV (-)
- ANA (-), SMA (-), IgG: 910mg/dl, ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων ορού: φυσιολογική
- Φάρμακα: (-)
- Σερουλοπλασμίνη ορού, χαλκός ούρων 24ώρου, δακτύλιος KF: άνευ παθολογικών ευρημάτων
- Α1 αντιθρυψίνη: εντός φυσιολογικών ορίων
- Κορεσμός τρανσφερίνης: 21%, φερριτίνη ορού: 4.5ng/ml



Κίρρωση ήπατος: αιτιολογία

- Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος/ Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα
- Αλκοολική νόσος του ήπατος
- Ιογενείς ηπατίτιδες
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- Φαρμακευτική ηπατοτοξικότητα
- Κληρονομικά νοσήματα: νόσος Wilson, έλλειψη A1-αντιθρυψίνης, αιμοχρωμάτωση



Επόμενο Βήμα ;



Πυλαία υπέρταση

- Κίρρωση ήπατος
- Μη κιρρωτική πυλαία υπέρταση



Μη κιρρωτική πυλαία υπέρταση:

- Προηπατικά αίτια
- Μεθηπατικά αίτια
- Ενδοηπατικά αίτια



Προηπατικά αίτια:

- Εξωηπατική θρόμβωση πυλαίας
- Θρόμβωση σπληνικής φλέβας
- Σπληνομεγαλία (λέμφωμα, Gaucher)
- Εξωγενής πίεση πυλαίας (όγκοι)
- Εκ γενετής ατρησία/ στένωση πυλαίας
- Αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία



Προηπατικά αίτια:

- Triplex σπληνοπυλαίου άξονα χωρίς θρόμβωση πυλαίας ή σπληνικής φλέβας
- Αποκλεισμός αιματολογικού νοσήματος
- Υπερηχογράφημα κοιλίας χωρίς στοιχεία που να συνηγορούν με εξωγενή πίεση πυλαίας
- Ατομικό αναμνηστικό και απεικονιστικά ευρήματα αρνητικά για εκ γενετής ατρησία/ στένωση πυλαίας



Μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση:

- Προηπατικά αίτια
- Μεθηπατικά αίτια
- Ενδοηπατικά αίτια



Μεθηπατικά αίτια:

- Σύνδρομο Budd-Chiari
- Καρδιακά αίτια: σοβαρού βαθμού δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια, συμπιεστική περικαρδίτιδα



Μεθηπατικά αίτια:

- Αρνητική κλινική εικόνα και απεικονιστικά ευρήματα για σύνδρομο Budd-Chiari
- Αρνητική κλινική εικόνα και ιστορικό για καρδιακό σύμβαμα



Μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση:

- Προηπατικά αίτια
- Μεθηπατικά αίτια
- Ενδοηπατικά αίτια



Ενδοηπατικά αίτια:

- Προκολποειδικά
- Κολποειδικά
- Μετακολποειδικά



Προκολποειδικά αίτια:

- Δομικές ανωμαλίες (πολυκυστική νόσος, αρτηριοφλεβώδεις αναστομώσεις)
- Νόσος χοληφόρων (PBC)
- Νεοπλασματική απόφραξη πυλαίας (λέμφωμα, χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία)
- Κοκκιωματώδη αίτια (Σχιστοσωμίαση)
- Ιδιοπαθής πυλαία υπέρταση



Προκολποειδικά αίτια:

- Απεικονιστικά ευρήματα και ιστορικό που δεν συμβαδίζουν με πολυκυστική νόσο ή αρτηριοφλεβώδεις αναστομώσεις
- PBC: AMA (-), IgM: 135mg/dl
- Απεικονιστικά ευρήματα και εργαστηριακά δεδομένα που δεν επιβεβαιώνουν νεόπλασμα
- Αρνητικός επιδημιολογικός έλεγχος για σχιστοσωμίαση



Ενδοηπατικά αίτια:

- Προκολποειδικά
- Κολποειδικά
- Μετακολποειδικά



Κολποειδικά αίτια:

- Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα
- Ιογενής ηπατίτιδα
- Αλκοολική νόσος ήπατος
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- Κληρονομική αιμοχρωμάτωση
- Νόσος Wilson
- Ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης
- Φάρμακα
- Τοξίνες



Ενδοηπατικά αίτια:

- Προκολποειδικά
- Κολποειδικά
- Μετακολποειδικά



Μετακολποειδικά αίτια:

- Σύνδρομο Budd-Chiari
- Φλεβοαποφρακτική νόσος (VOD)



Μετακολποειδικά αίτια:

- Απεικονιστικός έλεγχος και κλινική εικόνα που δεν επιβεβαιώνουν σύνδρομο Budd-Chiari ή φλεβοαποφρακτική νόσο (VOD)



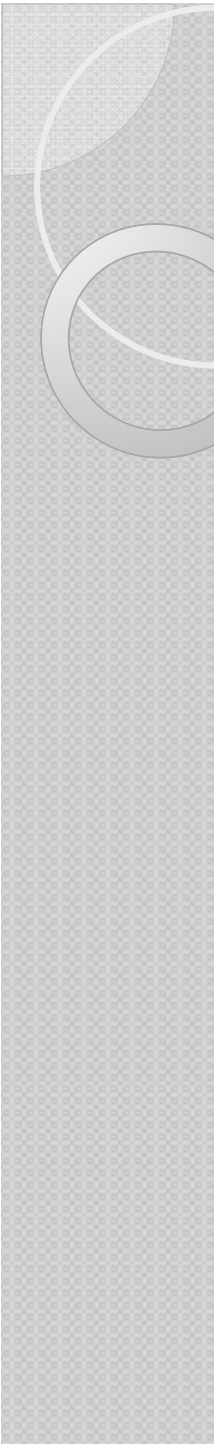
Ενδοηπατικά αίτια:

- Προκολποειδικά
- Κολποειδικά
- Μετακολποειδικά



Αδιέξοδο;





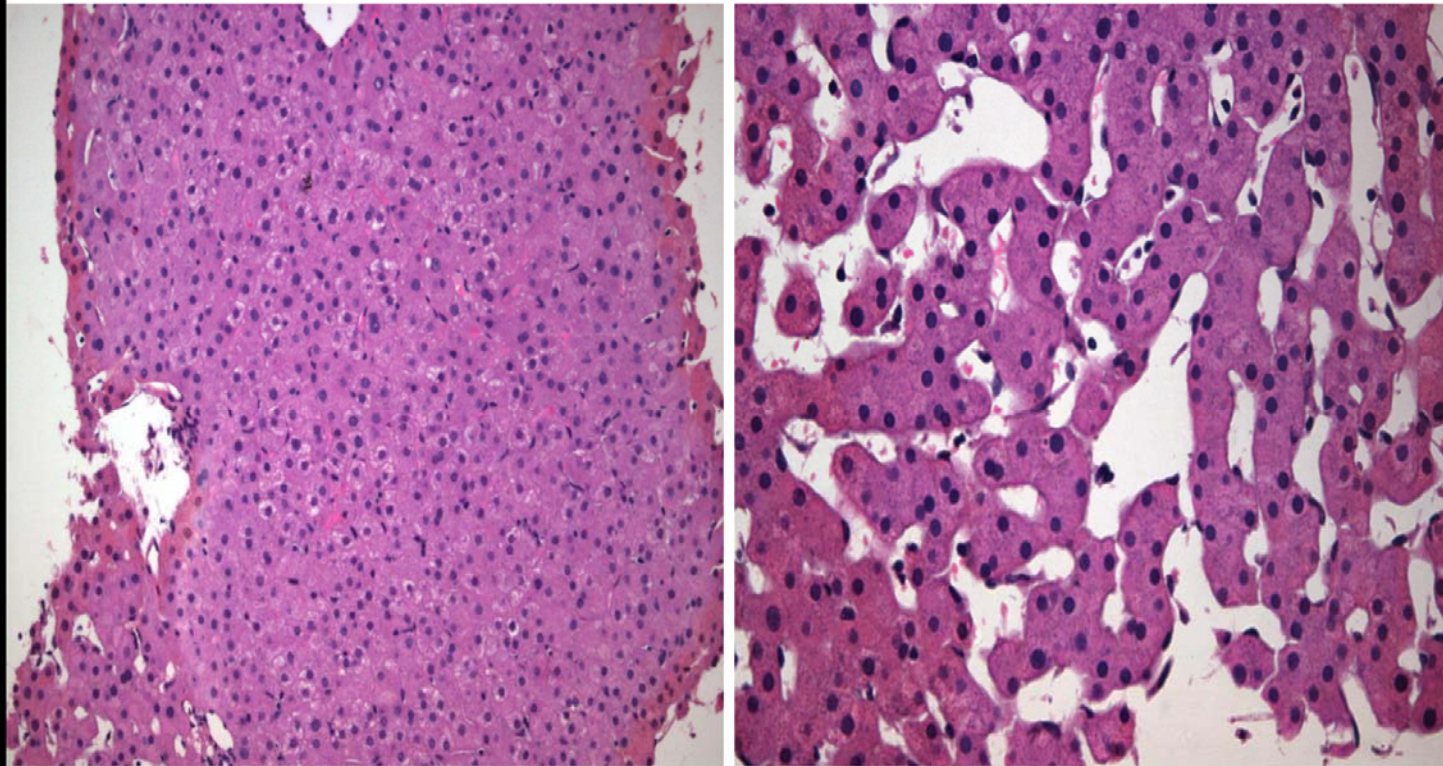
ΘΑ ΖΗΤΟΥΣΑΤΕ ΚΑΤΙ ΕΠΙΠΛΕΟΝ;

Ι)Ελαστογραφία Ήπατος (fibroscan)

Stiffness:5 kPascal
IQR:1.2



2) Βιοψία Ήπατος



2)Βιοψία Ήπατος

- ...διαταραχή αρχιτεκτονικής λόγω διάχυτης οζώδους υπερπλασίας
- ...διεύρυνση πυλαίων διαστημάτων με λίγα ευρέα ινώδη διαφραγμάτια με αφορισμό ορισμένων (μάλλον κίρρωτικών) όζων
- ...διάταση κολποειδών κεντρικών φλεβών και κλάδων πυλαίας όπως σε αυξημένη πίεση ενδοηπατικής κυκλοφορίας



ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
«Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

2) Βιοψία Ήπατος : 2^η εκτίμηση

- ...πυλαία διαστήματα χωρίς εμφανείς αλλοιώσεις
- ...περιοχή ίνωσης στην παρυφή πυλαίου διαστήματος πρέπει να αποδοθεί στην ανατομική προέλευση του δείγματος
- Χρώση ρετικουλίνης: αρχόμενη οζώδης διαμόρφωση παρεγχύματος με ατροφία παρακείμενων ηπατικών δοκίδων



Συμπερασματικά:

- Κλινικά σημεία πυλαίας υπέρτασης
- Αποκλεισμός κίρρωσης από την βιοψία ήπατος
- Αποκλεισμός αιτίων χρόνιας ηπατικής βλάβης υπεύθυνης για κίρρωση
- Αποκλεισμός άλλων αιτίων μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης
- Απεικονιστικός έλεγχος με εμφανείς και βατές πυλαία και ηπατικές φλέβες



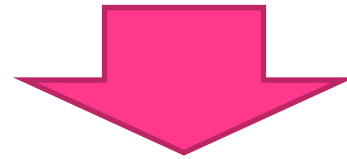
Διάγνωση

ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ: ???





**ΑΡΧΟΜΕΝΗ ΟΞΩΔΗΣ
ΑΝΑΓΕΝΝΗΤΙΚΗ
ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΗΠΑΤΟΣ
(NODULAR
REGENERATIVE
HYPERPLASIA-NHR)**

**Πυλαία υπέρταση μη-κίρρωτικής αιτιολογίας
Οξώδης Αναγεννητική Υπερπλασία Ήπατος**

ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

- Κλινικό σύνδρομο
- Διαφορά πίεσης μεταξύ της πυλαίας φλέβας (PV) και της ηπατικής (HV) άνω των 5 mmHg

Sanyal AJ, Gastroenterology, 2008

- Στους κίρρωτικούς ασθενείς σχετίζεται με αυξημένη διαφορά πίεσης (HVPG) κυρίως λόγω αυξημένης κολποειδικής αντίστασης
- Στους μη κίρρωτικούς ασθενείς (NCPH), η HVPG είναι φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη και σημαντικά χαμηλότερη από την πίεση στην πυλαία.
- Η μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση χαρακτηρίζεται από σημεία πυλαίας υπέρτασης χωρίς ενδείξεις σημαντικής ηπατικής δυσλειτουργίας

Sarin SK, Clin Liver Dis, 2006

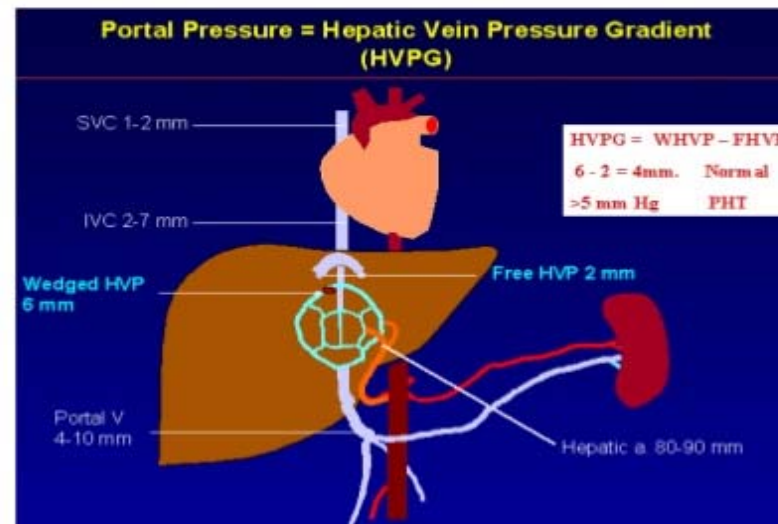
Schouten JNL, Hepatology, 2011

Sarin SK, Semin Liver Dis,

HVPG= Hepatic Venous Pressure Gradient

Understanding HVPG

$$\text{HPVG} = \text{WHVP} - \text{FHVP}$$



Εισαγωγή καθετήρα-μπαλονιού σε ηπατική φλέβα

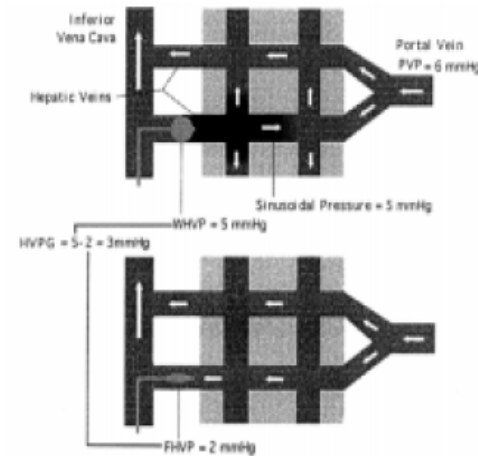
Μέτρηση πίεσης: Ελεύθερη Πίεση Ηπατικής FHVP (ΦΤ: 2mmHg)

Φούσκωμα καθετήρα-απόφραξη:

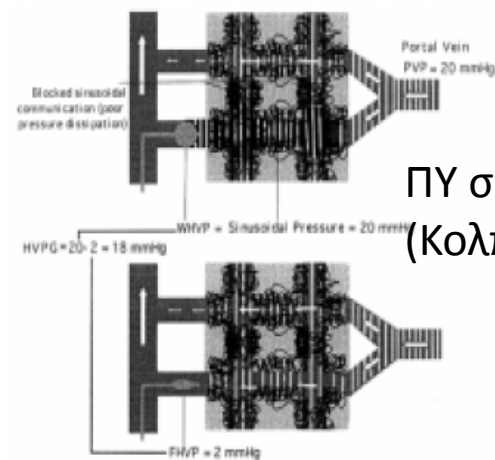
WHVP (πίεση κολποειδών) $\approx$ Πίεση Πυλαίας Φλέβας(PVP, ΦΤ: 6-10mmHg)

Αιμοδυναμική αξιολόγηση σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση

Φυσιολογικό Ήπαρ

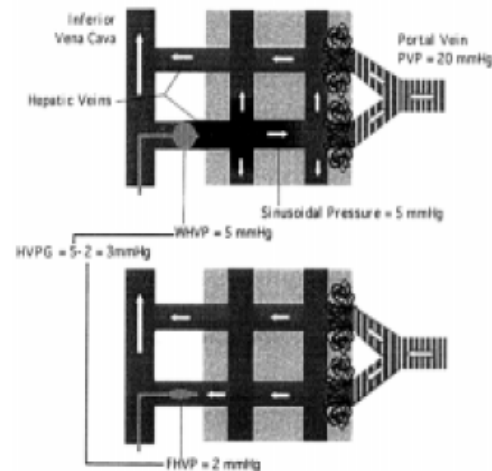


A

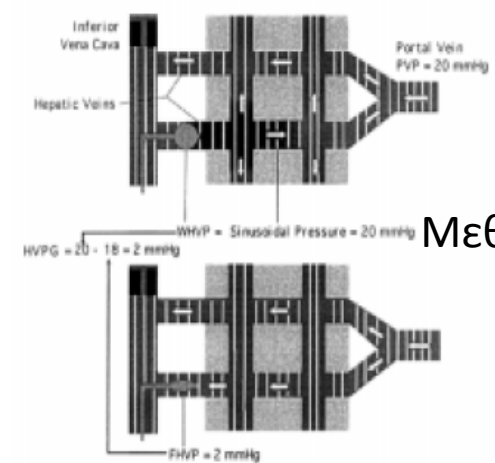


ΠΥ σε ΚΙΡΡΩΣΗ
(Κολποειδική)

C



B



Μεθηπατική ΠΥ

D

Προκολποειδική ΠΥ

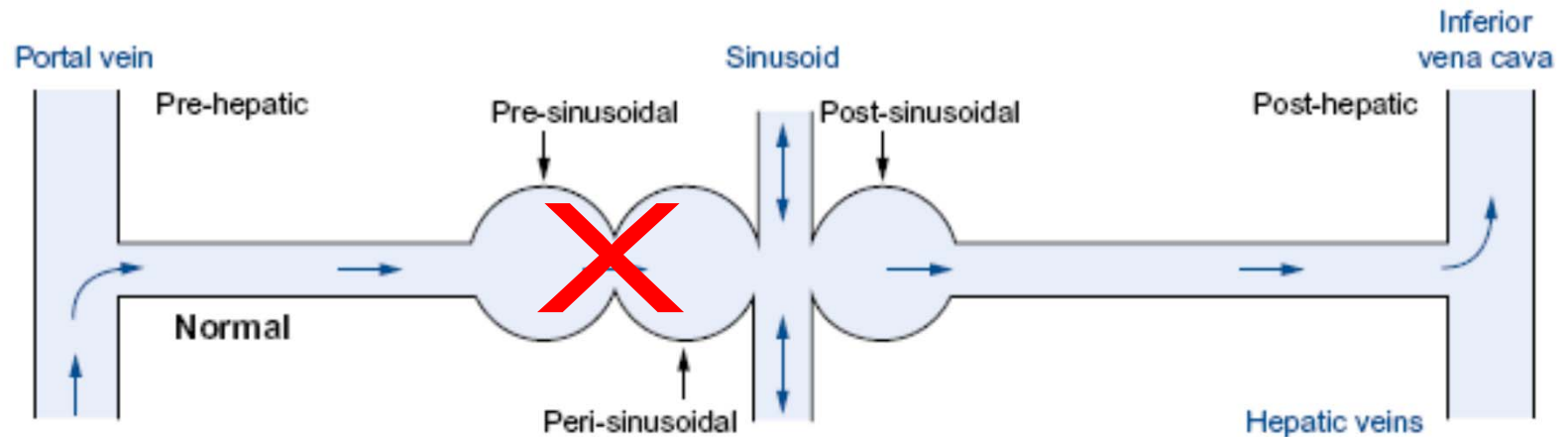
Πίεση πυλαίας PVP:



Πίεση Κολποειδούς WHVP

+

Πίεση Ηπατικής φλέβας FHVP



HVPG: WHVP- FHVP

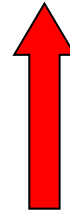


Κολποειδική-Μετακολποειδική ΠΥ: ↑HPVG

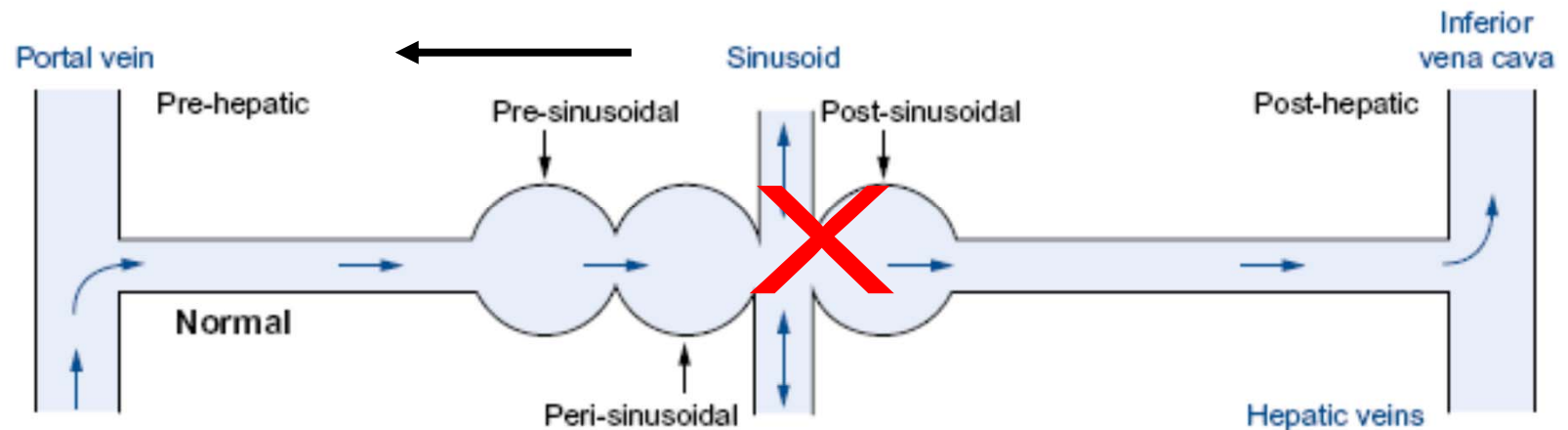
Πίεση πυλαίας
PVP:



Πίεση
Κολποειδούς
WHVP



Ελευθερη Πίεση
Ηπατικής φλέβας
FHVP



HPVG: WHVP - FHVP



Μεθηπατική ΠΥ (Budd-Chiari): $\leftrightarrow$ HPVG

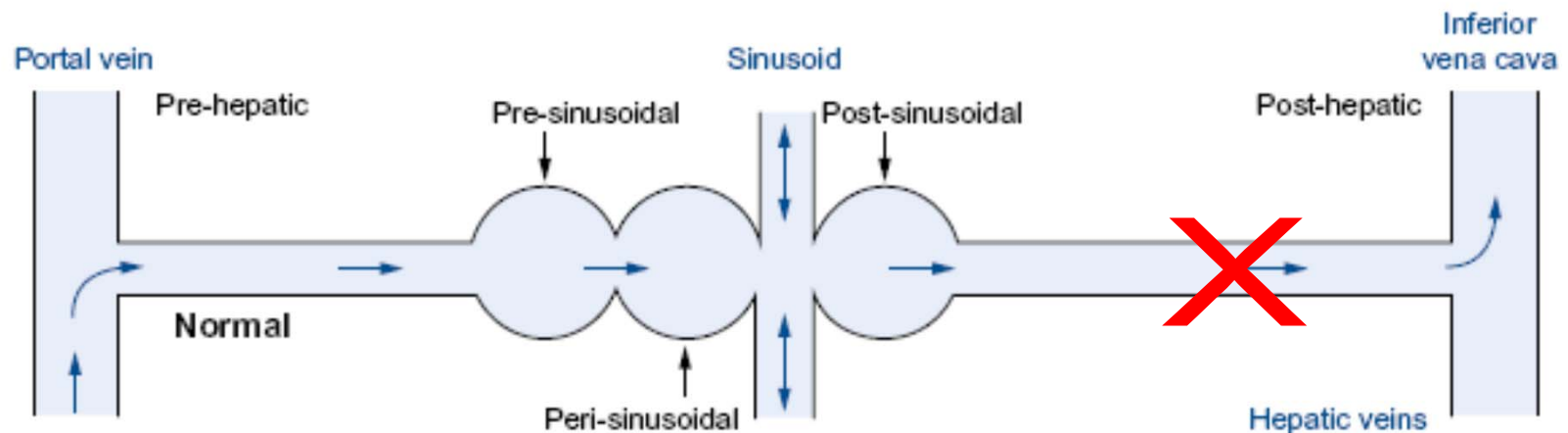
Πίεση πυλαίας
PVP:



Πίεση
Κολποειδούς
WHVP



Ελεύθερη Πίεση
Ηπατικής φλέβας
FHVP



HVPG: WHVP- FHVP



Αιμοδυναμική αξιολόγηση σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση

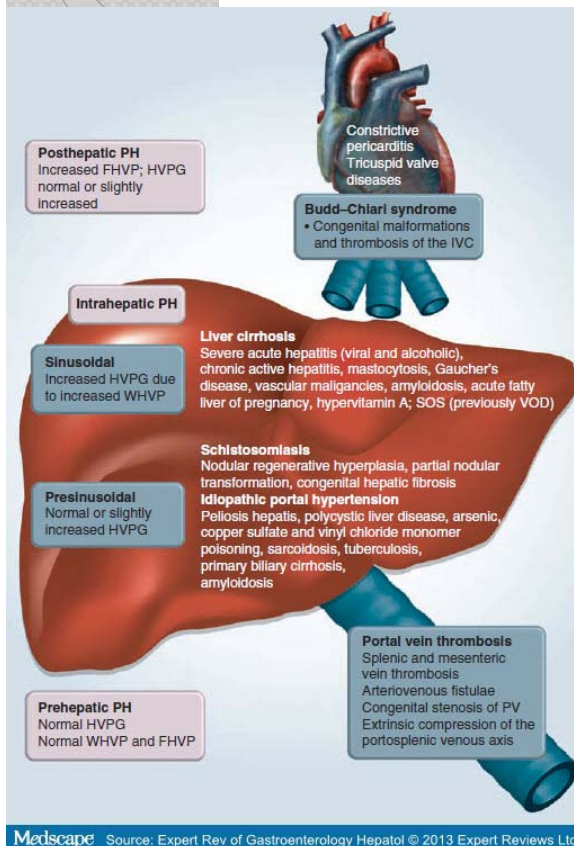


Table 1. Examples of etiologies of portal hypertension and their patterns of portal hemodynamic parameters

Causes of portal hypertension	WHVP	FHVP	HVPG
Pre-hepatic portal hypertensive syndrome	Normal	Normal	Normal
1. Portal vein thrombosis			
2. Splenic vein thrombosis			
Intrahepatic portal hypertensive syndromes			
Predominantly pre-sinusoidal involvement	Normal or slightly elevated	Normal	Normal or slightly elevated
1. Schistosomiasis, Primary biliary cirrhosis, Idiopathic portal hypertension (early stage)			
2. Nodular regenerative hyperplasia			
Predominantly sinusoidal and/or post-sinusoidal involvement	Elevated	Normal	Elevated
1. Hepatic cirrhosis			
2. Schistosomiasis, Primary biliary cirrhosis, Idiopathic portal hypertension (advanced stage)			
3. Acute alcoholic hepatitis			
Post-hepatic portal hypertensive syndromes	Elevated	Elevated	Normal
1. Budd-Chiari syndrome			
2. Right heart failure			
3. Constrictive pericarditis			

Αιτίες μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης (NCPH)

Hepatic		
FHVP normal, RAP normal, WHVP high, HVPG normal or high, PVP high, ISP high*		
Pre-sinusoidal	Sinusoidal	Post-sinusoidal
Developmental abnormalities	Sinusoidal fibrosis	Venoocclusive disease
Adult polycystic disease	Alcoholic hepatitis	Hepatic irradiation
Hereditary hemorrhagic disease	Drugs (methotrexate, amiodarone)	Toxins-Pyrrolizidine alkaloids
Arteriovenous fistulas	Toxins (vinyl chloride, copper)	Drugs-Gemtuzumab, ozogamicin, actinomycin D, dacarbazine, cytosine arabinoside, mithramycin, 6-thioguanine, azathioprine, busulfan plus cyclophosphamide
Congenital hepatic fibrosis	Metabolic (NASH, Gaucher's disease)	
Biliary diseases	Inflammatory (viral hepatitis, Q fever, healed cytomegalovirus, secondary syphilis)	
Primary biliary cirrhosis		Phleboscclerosis of hepatic veins
Sclerosing cholangitis	Sinusoidal collapse	Alcoholic liver disease
Autoimmune cholangiopathy	Acute necro-inflammatory diseases	Chronic radiation injury
Toxic-Vinyl chloride	Sinusoidal defenestration	Hypervitaminosis A
Neoplastic occlusion of portal vein	Alcoholic liver disease (early phase)	E-ferol injury
Lymphoma	Sinusoidal infiltration	Primary vascular malignancies
Epithelioid hemangioendothelioma	Mastocytosis	Epithelioid hemangioendothelioma
Epithelial malignancies	Agnogenic myeloid metaplasia	Angiosarcoma
Chronic lymphocytic leukemia	Gaucher's disease	Granulomatous phlebitis
Granulomatous lesions	Amyloidosis	Sarcoidosis
Schistosomiasis	Sinusoidal compression	Mycobacterium species
Mineral oil granuloma	By enlarged Kupffer cells (Gaucher's disease, visceral Leishmaniasis)	Lipogranulomas
Sarcoidosis	By enlarged fat-laden hepatocytes (Alcoholic hepatitis, AFLP)	Mineral oil granuloma
Hepatoportal sclerosis		Hepatic vein outflow tract obstruction (HVOTO, Budd-Chiari syndrome)-Idiopathic, prothrombotic states
Peliosis hepatitis		
Partial nodular transformation		
Noncirrhotic portal fibrosis (NCPF)		
Idiopathic portal hypertension (IPH)		

Αιτίες μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης (NCPH)

Pre-hepatic

FHVP normal, RAP normal, WHVP normal, HVPG normal, PVP high, ISP high

Extrahepatic portal vein obstruction (EHPVO)

Portal vein thrombosis

Splenic vein thrombosis

Splanchnic arteriovenous fistula

Massive splenomegaly

Infiltrative diseases-Lymphoma, myeloproliferative disorders

Storage diseases-Gaucher's disease

Αιτίες μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης (NCPH)

Post-hepatic

FHVP high, RAP normal or high, WHVP high, HVPG normal or high, PVP high, ISP high**

Inferior vena cava obstruction-web, thrombosis, tumour, enlarged caudate lobe

Constrictive pericarditis

Tricuspid regurgitation

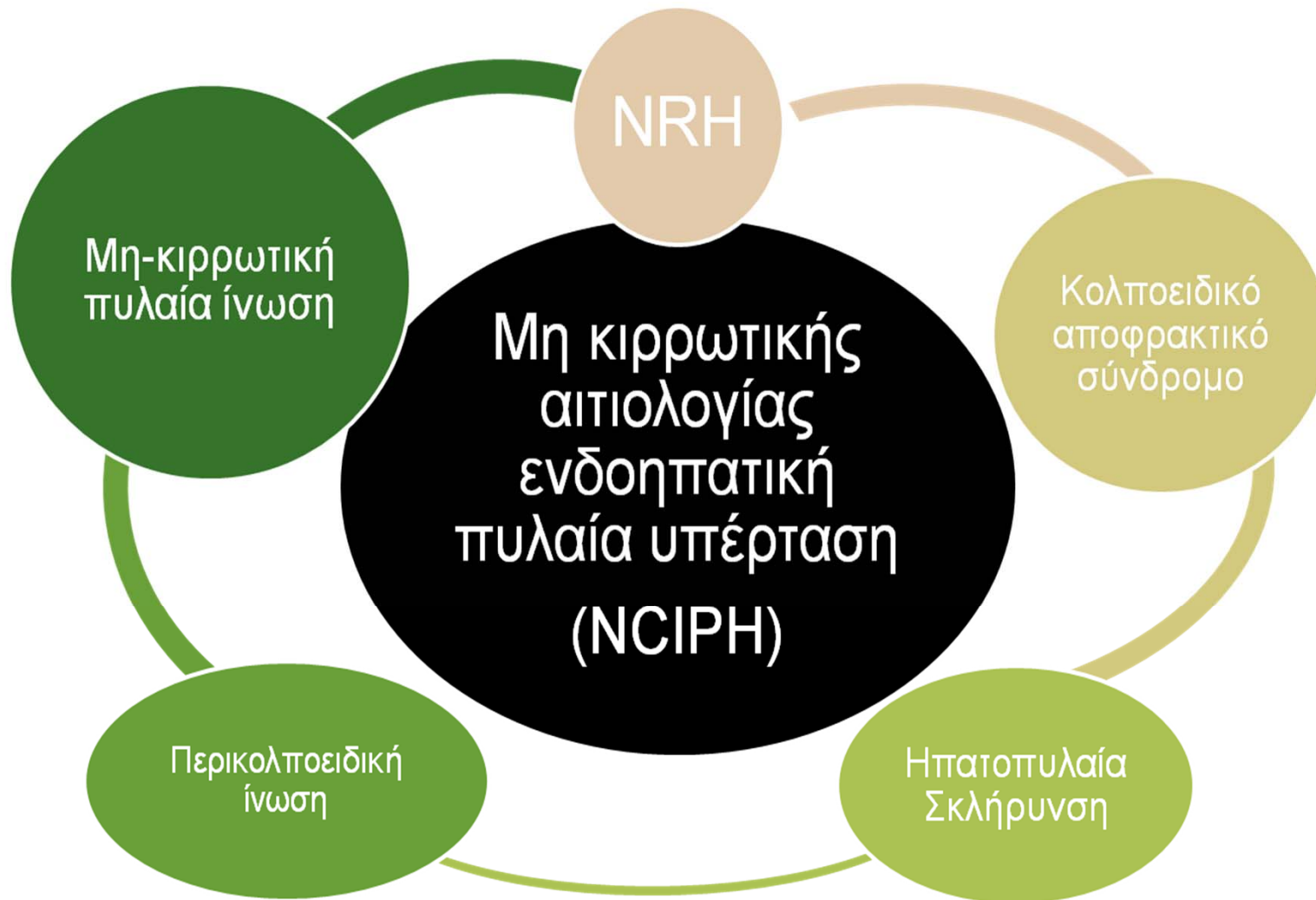
Severe right-sided heart failure

Restrictive cardiomyopathy

Αιτίες μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης (NCPH)

Hepatic		
FHVP normal, RAP normal, WHVP high, HVPG normal or high, PVP high, ISP high*		
Pre-sinusoidal	Sinusoidal	Post-sinusoidal
Developmental abnormalities	Sinusoidal fibrosis	Venoocclusive disease
Adult polycystic disease	Alcoholic hepatitis	Hepatic irradiation
Hereditary hemorrhagic disease	Drugs (methotrexate, amiodarone)	Toxins-Pyrrolizidine alkaloids
Arteriovenous fistulas	Toxins (vinyl chloride, copper)	Drugs-Gemtuzumab, ozogamicin, actinomycin D, dacarbazine, cytosine arabinoside, mithramycin, 6-thioguanine, azathioprine, busulfan plus cyclophosphamide
Congenital hepatic fibrosis	Metabolic (NASH, Gaucher's disease)	
Biliary diseases	Inflammatory (viral hepatitis, Q fever, healed cytomegalovirus, secondary syphilis)	
Primary biliary cirrhosis		Phleboscclerosis of hepatic veins
Sclerosing cholangitis	Sinusoidal collapse	Alcoholic liver disease
Autoimmune cholangiopathy	Acute necro-inflammatory diseases	Chronic radiation injury
Toxic-Vinyl chloride	Sinusoidal defenestration	Hypervitaminosis A
Neoplastic occlusion of portal vein	Alcoholic liver disease (early phase)	E-ferol injury
Lymphoma	Sinusoidal infiltration	Primary vascular malignancies
Epithelioid hemangioendothelioma	Mastocytosis	Epithelioid hemangioendothelioma
Epithelial malignancies	Agnogenic myeloid metaplasia	Angiosarcoma
Chronic lymphocytic leukemia	Gaucher's disease	Granulomatous phlebitis
Granulomatous lesions	Amyloidosis	Sarcoidosis
Schistosomiasis	Sinusoidal compression	Mycobacterium species
Mineral oil granuloma	By enlarged Kupffer cells (Gaucher's disease, visceral Leishmaniasis)	Lipogranulomas
Sarcoidosis	By enlarged fat-laden hepatocytes (Alcoholic hepatitis, AFLP)	Mineral oil granuloma
Hepatoportal sclerosis		Hepatic vein outflow tract obstruction (HVOTO, Budd-Chiari syndrome)-Idiopathic, prothrombotic states
Peliosis hepatitis		
Partial nodular transformation		
Noncirrhotic portal fibrosis (NCPF)		
Idiopathic portal hypertension (IPH)		

Μην μπερδεύεστε!!



INCPH

- Περιλαμβάνει την ιστολογική διάγνωση της <<obliterative portal venopathy>>
- Αποκλεισμός κίρρωσης και άλλων αιτιών NCPH
- Η βιοψία υποχρεωτική και προτείνεται η HVPG
- Υποκείμενες νόσοι; (ανοσολογικές-θρομβοφιλικές)

Παθοφυσιολογία

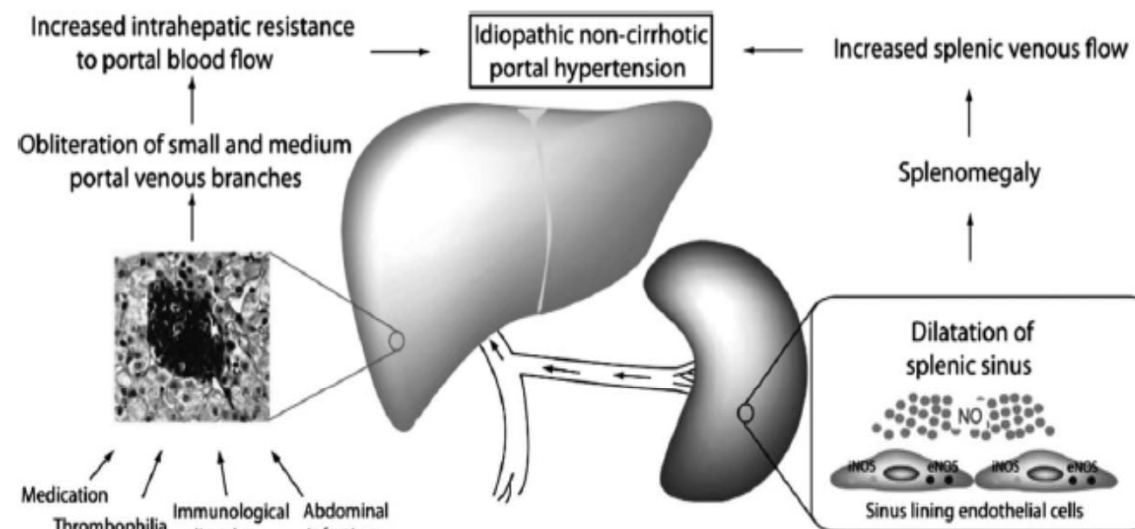


Fig. 1. Hypothesized pathophysiology of idiopathic noncirrhotic portal hypertension. Presumably, two mechanisms are involved in the development of INCPH. First, diffuse, strong expression of inducible NO synthetase (iNOS) and endothelial nitric oxide synthetase (eNOS) in the sinus-lining cells of the spleen have been demonstrated. Subsequently, liberation of NO would lead to the dilatation of splenic sinuses and splenomegaly. The increased splenic venous flow secondary to splenomegaly would contribute to an increase in portal hypertension. Second, obliterative portal venopathy is a characteristic morphological feature in INCPH. This obliteration of the portal venous microcirculation presumably leads to an increased intrahepatic resistance. There is no consensus regarding the specific mechanisms of this injury. Potential initiating lesions of obliterative portal venopathy are thrombophilia, immunological disorders, infections, and medication. Because of the lack of supportive data, this theory remains speculative.

Επιδημιολογία

- 23% των περιπτώσεων πυλαίας υπέρτασης στην Ινδία
- Στη Δύση, στο 3-5% των περιπτώσεων πυλαίας υπέρτασης
- Στις ανατολικές χώρες, σε χαμηλότερη κοινωνική και οικονομική βαθμίδα
- Μέση ηλικία εμφάνισης τα 40 έτη
- A>Γ

Νοσήματα σχετιζόμενα με INCPH

συχνότερα!!

- *thiopurines,*
- *chemotherapeutics*
- *antiretroviral agents*

Acquired and
congenital
immunodeficiency
Genetic disorders

HIV^{15,37-42}

Primary antibody-deficiency syndrome^{35,43,44}

Cystic fibrosis⁴⁵⁻⁴⁸

Adams–Oliver syndrome⁶

Turner's disease⁶

Hematologic
disease⁴⁹⁻⁵⁵

Myeloproliferative disorders (polycythemia
vera, chronic myelogenous leukemia, essential
thrombocythemia)

Myeloid metaplasia

Lymphoproliferative conditions (Hodgkin's
disease, non-Hodgkin's lymphoma, chronic
lymphocytic leukemia, and multiple myeloma)

Spherocytosis

Autoimmune
disease^{56,57}

Rheumatoid arthritis

Systemic lupus erythematosus

Systemic sclerosis

Scleroderma

Gut diseases

Celiac disease⁵⁸

Inflammatory bowel disease⁵⁹

Drug and toxins⁶⁰⁻⁶³

Azathioprine, 6-thioguanine, arsenic as

Fowler's solution, oxaliplatin, busulfan, cytosine
arabinoside, cyclophosphamide, thioguanine,
bleomycin, chlorambucil doxorubicin carmustine

Thrombophilia^{9,51,64}

Myeloproliferative neoplasm, protein S or C
deficiency, antiphospholipid antibodies, lupus
anticoagulant, factor V Leiden, prothrombin
mutation

HIV και NCPF/IPH

Ο ιός HIV μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου καθώς προκαλεί βλάβη του ενδοθηλίου μέσω κυτταροκινών όπως η ενδοθηλίνη-1, οι ιντερλευκίνες 1 και 6 και ο αυξητικός παράγοντας αιμοπεταλίων.

Tuyama A, Hepatology, 2010

Κλινικές εκδηλώσεις

- Συνήθως, η ηπατική λειτουργία οκ
- Ηπατική ανεπάρκεια /εγκεφαλοπάθεια σπάνια
- Η πιο συνηθισμένη κλινική εκδήλωση είναι η κίρρωση, η οποία σε αντίθεση με την κίρρωση στην κίρρωση είναι συχνά σχετικά καλά ανεκτή εξαιτίας της καλής ηπατικής λειτουργίας. Στα προχωρημένα στάδια της νόσου ή μετά από ένα επεισόδιο αιμορραγίας, οι ασθενείς εμφανίζουν περιστασιακά ίκτερο, ασκίτη ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο έχει περιγραφεί
- Η ανάπτυξη θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας είναι ένα συχνό γεγονός, ιδιαίτερα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη

Κλινικές εκδηλώσεις

- Σημαντική σπληνομεγαλία > 95% των ασθενών.
- Διευρυμένες επιφανειακές κοιλιακές φλέβες (15%) και ήπια ηπατομεγαλία (50%)
- Κοιλιακή διάταση (ασκίτης)
- Άλλα συμπτώματα/σημεία χρόνιας ηπατοπάθειας συνήθως απουσιάζουν.

Εργαστηριακός έλεγχος - Απεικόνιση

- Οι ηπατικές βιοχημικές εξετάσεις είναι συνήθως φυσιολογικές
- Αναιμία, λευκοπενία, θρομβοκυτταροπενία λόγω υπερσπληνισμού.
- Απεικονιστικά ευρήματα περιλαμβάνουν τα εξής:
 - Υπερηχογράφημα: όζοι
 - Αξονική τομογραφία (CT): Μη ειδικοί όζοι
 - Μαγνητική τομογραφία (MRI): όζοι σε T2-weighted που περιέχουν εστίες υψηλής έντασης σε T1-weighted

Nodular regenerative hyperplasia

Gross appearance



NRH may resemble cirrhosis
grossly

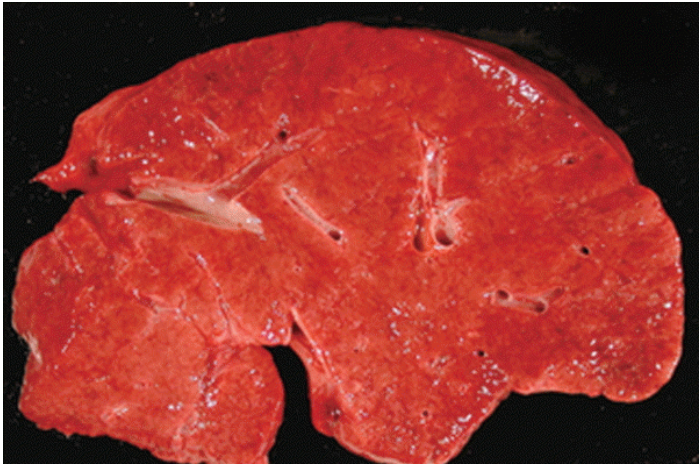
At cut surface



Nodules less well defined
Parenchyma softer than in cirrhosis
Fibrous septa are lacking

R. Lencioni et al. Focal Liver Lesions.
Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2005.

Απεικονιστικά χαρακτηριστικά INCPH



Vague nodularity without cirrhosis.
Lee H, J Pathol Transl Med 2016



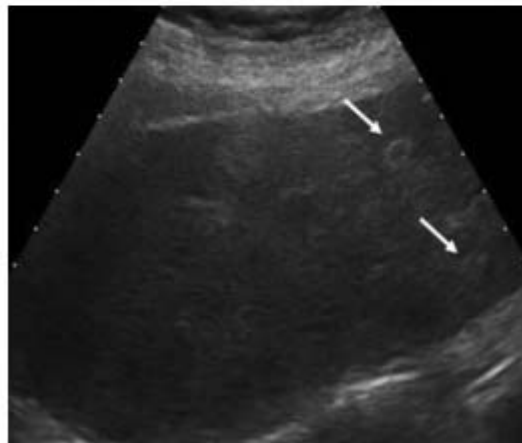
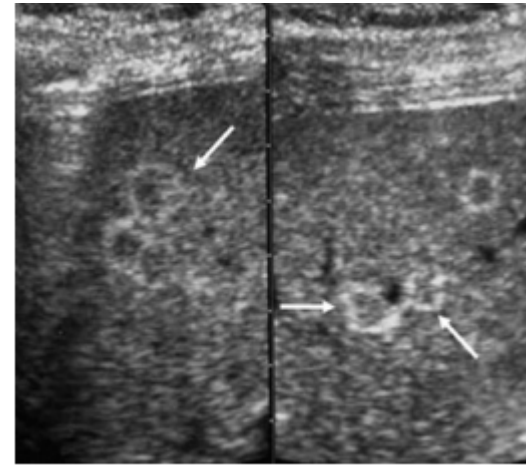
Fig. 2. Abdominal ultrasound in a patient with INCPH demonstrating liver-border nodularity (black arrow), dilatation of portal vein (PV), and thickened portal vein wall (white arrow).

Schouten J, Hepatology 2011

Atoll-like sign



(a)



aerial view of Ari atoll, Maldives

Ιστολογικά ευρήματα

Ιστορικά, η ιδιοπαθής μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση ταξινομείται σε μία από τις τέσσερις ιστολογικές κατηγορίες:

- **Idiopathic portal hypertension**, παρουσία ίνωσης στην πυλαία και λεπτών ινωδών διαφραγμάτων χωρίς κίρρωση.

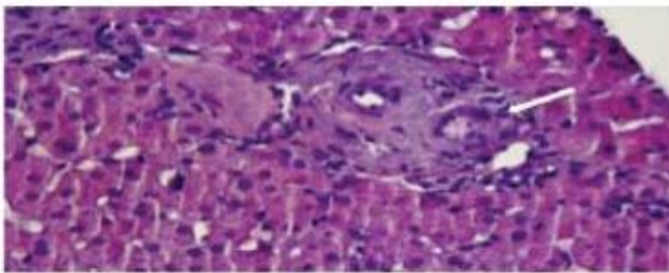
- **Nodular regenerative hyperplasia**, όζοι, κεντρική υπερπλασία χωρίς ίνωση.

- **Partial nodular transformation**, χαρακτηρίστηκε από εμφανώς ορατούς όζους που βρίσκονται στην περιοχή της πύλης γύρω από τους μεγάλους κλάδους της πυλαίας.

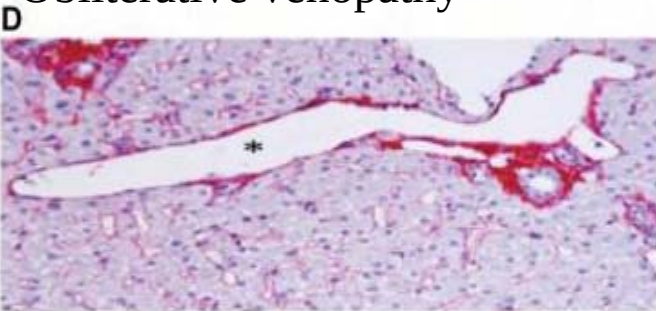
- **Incomplete septal cirrhosis**, χαρακτηρίστηκε από λεπτή, ατελής διαφραγματική ίνωση που διαχωρίζει το ηπατικό παρέγχυμα σε όζους. Οι κλάδοι της πυλαίας είναι υποπλαστικοί και τα ηπατοκύτταρα υπερπλαστικά.

Αρκετοί ασθενείς συχνά έχουν χαρακτηριστικά από περισσότερες από μία κατηγορία.

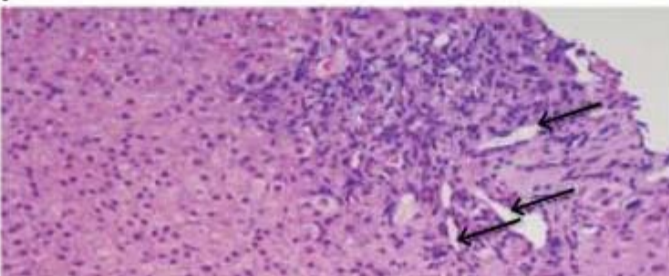
Ιστολογικά χαρακτηριστικά INCRH



Obliterative venopathy



Paraportal shunt



↑number of portal vascular channels

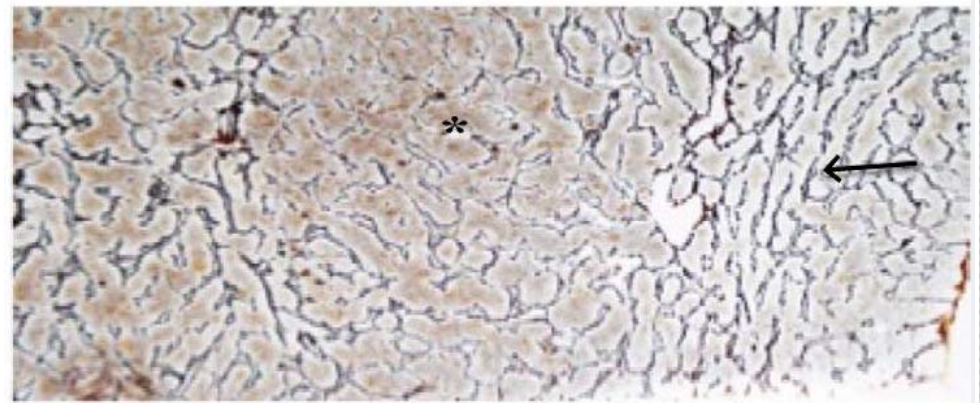
10 έως 15% των ασθενών, με οζίδια στην επιφάνεια του ήπατος.

Sarin SK, J Gastroenterol Hepatol, 2002

Η πυλαία φλέβα και οι κλάδοι της με σκληρά τοιχώματα. Θρόμβοι στις μικρούς και μεσαίους κλάδους της πυλαίας φλέβας.

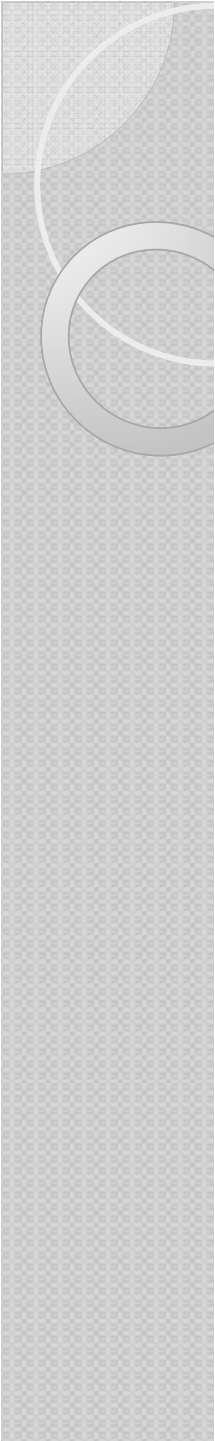
Okudaira M, Semin Liver Dis, 2002

Nodular regeneration



Ιστολογικά ευρήματα

- Εξάλειψη των μικρών πυλαίων φλεβιδίων (occlusive venopathy), επηρεασμένη αιμάτωση
- Αποφρακτική πυλαία φλεβοπάθεια, obliterative portal venopathy (σκλήρυνση του τοιχώματος της πυλαίας φλέβας), ίνωση της πυλαίας, διεύρυνση των κολποειδών λόγω της αυξημένης πίεσης και εμφάνιση νέων ανώμαλων κλάδων της πυλαίας
Nayak NC, Arch Pathol, 1969
- Παρεγχυματική ατροφία στις υποκάψιες περιοχές
**Nakanuma Y, Histopathology, 1996; Ludwig J Histopathology, 1993
Nakanuma Y, Pathol Res Pract, 2001; Aikat BK, Hum Pathol, 1979**
- Ασυνήθιστα ιστολογικά χαρακτηριστικά, ψευδο-όζοι, piecemeal necrosis και αναγεννητική δραστηριότητα
Okudaira M, Semin Liver Dis, 2002
- Αναγεννητικοί όζοι, διεύρυνση του χώρου του Disse με ίνωση στον περικολποειδικό χώρο που οδηγεί σε τριχοειδοποίηση των κολποειδών
Kono K, Gastroenterology, 1988



Υποψία για INCPH

- ασθενή με κρυψιγενή κίρρωση
- ασθενή με συγκεκριμένα συνοδά νοσήματα
- ασθενή με θρομβωτικές διαταραχές
- ασθενή με χρόνια αύξηση ALT/AST αγνώστου αιτίας

Διάγνωση INCPH

Προκολποειδικό αίτιο Πυλαίας Υπέρτασης

- Οισοφαγικοί κιρσοί, ασκίτης
- Σπληνομεγαλία με ή χωρίς υπερσπληνισμό
- Πυλαία και ηπατικές φλέβες βατές
- Φυσιολογική ηπατική βιοχημεία
- HVPG ήπια αύξηση
- Αποκλεισμός άλλων αιτιών

κρυψ. κίρρωση (19) INCPH (20)

			p
Age	58.7±10.6	45.8±16	0.0005
Sex (male/female)	6/13	13/7	0.03
Bilirubin (mg/dL)	1.13±0.6	1.2±1.1	0.8
Albumin (g/dL)	3.6±0.5	4.2±0.6	0.005
Patients with albuminemia <3.5 g%, n (%)	5 (26.3)	0	0.01
ALT (U/L)	84±77.7	77±70.6	0.79

Σε ασθενή με «κρυψιγενή κίρρωση» και

❖ κίρρους

❖ φυσιολογική ηπατική λειτουργία

❖ χαμηλή ηπατική ακαμψία

ΒΙΟΨΙΑ

Splenomegaly	14 (74)	18 (90)	0.1
Ascites	6 (31.5)	5 (25)	0.6
Variceal bleeding	8 (42)	6 (30)	0.4
Abdominal ultrasound data			
Longitudinal spleen diameter (cm)	14.3±2.8	17.7±5.7	0.03
Longitudinal liver diameter (cm)	13.2±1.23	15.54±2.95	0.009
Portal vein diameter (mm)	12.8±2.5	14.9±3	0.04

Fibroscan

Ερμηνεία αποτελέσματος;

2,5 à 75 kPa

**HCV, HBV,
NAFLD**

12-14

9-10

7-8

F4

F3

F2

kPa

75

17-19

9-10

7-8

ALD, PBC, PSC

Οξώδης αναγεννητική υπερπλασία (NRH)

- 27% και 14% των περιπτώσεων μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης στην Ευρώπη και στην Ιαπωνία, αντίστοιχα.

Hartleb M, World J Gastroenterol, 2011

- Παρουσία ηπατοκυτταρικών οζιδίων που κατανέμονται σε ολόκληρο το ήπαρ
- Απουσία ίνωσης μεταξύ των οζιδίων αυτών.
- Υπερπλαστική αντίδραση ηπατοκυττάρων σε απόκριση μηχανικών ή λειτουργικών ανωμαλιών της πυλαίας ηπατικής ροής αίματος.

Hartleb M, World J Gastroenterol, 2011; Wanless IR, Hepatology, 1990;
Morris JM, Eur J Gastroenterol Hepatol. 2010; Bissonnette J, J Gastroenterol Hepatol, 2012

Παθογένεια

Υπερπλασία ηπατοκυττάρων στα πυλαία διαστήματα (Ζώνη 1) με οζώδη διαμόρφωση

Ατροφία ηπατικού παρεγχύματος που ισχαιμεί πλησίον κεντρικής φλέβας (Ζώνη 3)

Μηχανικές (Θρόμβωση–απόφραξη πυλαίων φλεβιδίων/κολποειδών) και λειτουργικές ανωμαλίες (πχ. Abernathy's syndrome) στην πυλαιοηπατική αιματική ροή

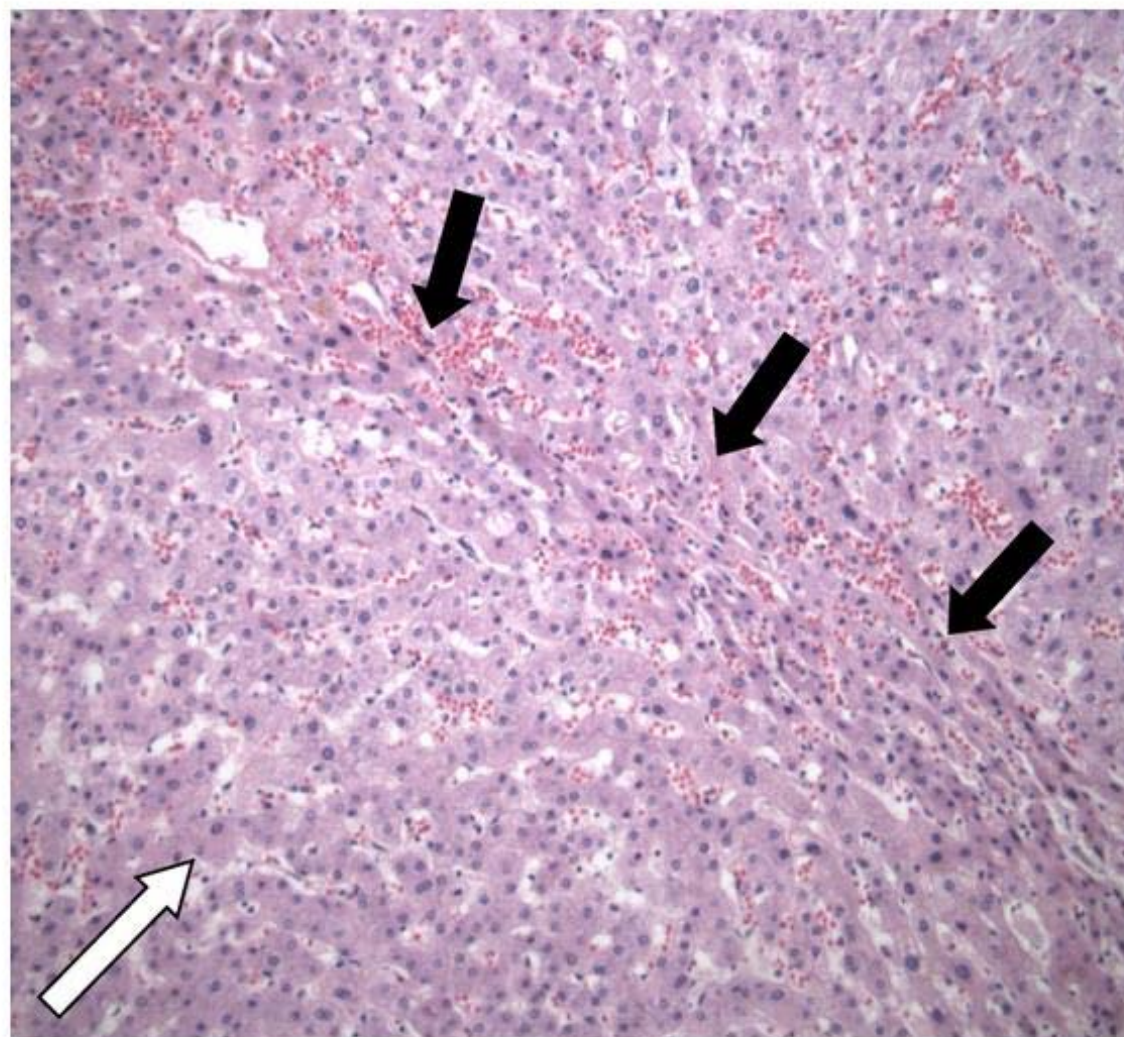
Υπερπηκτική διάθεση, βλάβη ενδοθηλίου, αυτοανοσιακές διαταραχές

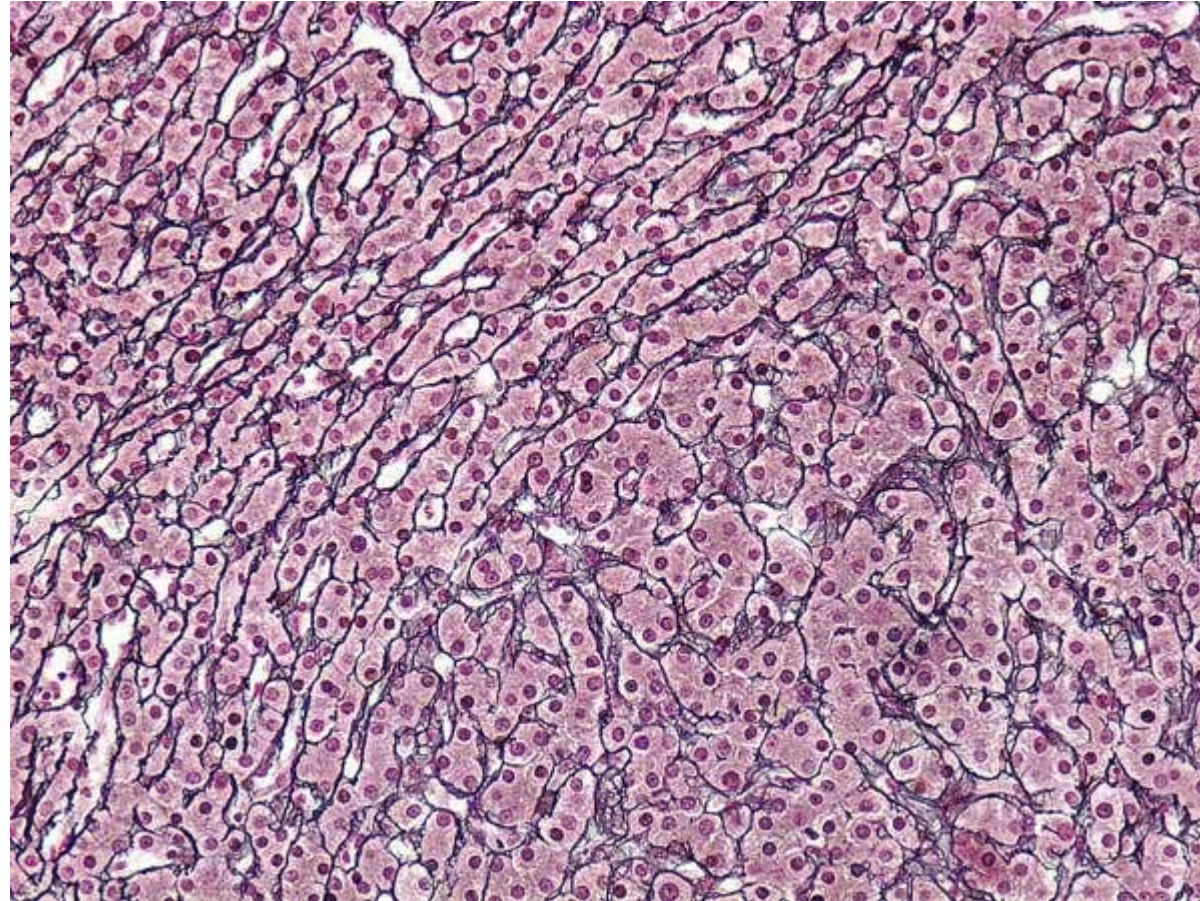
Ιστολογική εξέταση ήπατος

- Μικροί αναγεννητικοί όζοι(1-3mm) χωρίς τοιχωματική πάχυνση πυλαίων φλεβιδίων
- Απουσία (ή ελάχιστη παρουσία) περικολποειδικής και πυλαίας ίνωσης σε χρώση Ρετικουλίνης
- Υπερτροφικά ηπατοκύτταρα στο κέντρο (Ζώνη1),ατροφικά στην περιφέρεια (Ζώνη 3) του ηπατικού λοβίου

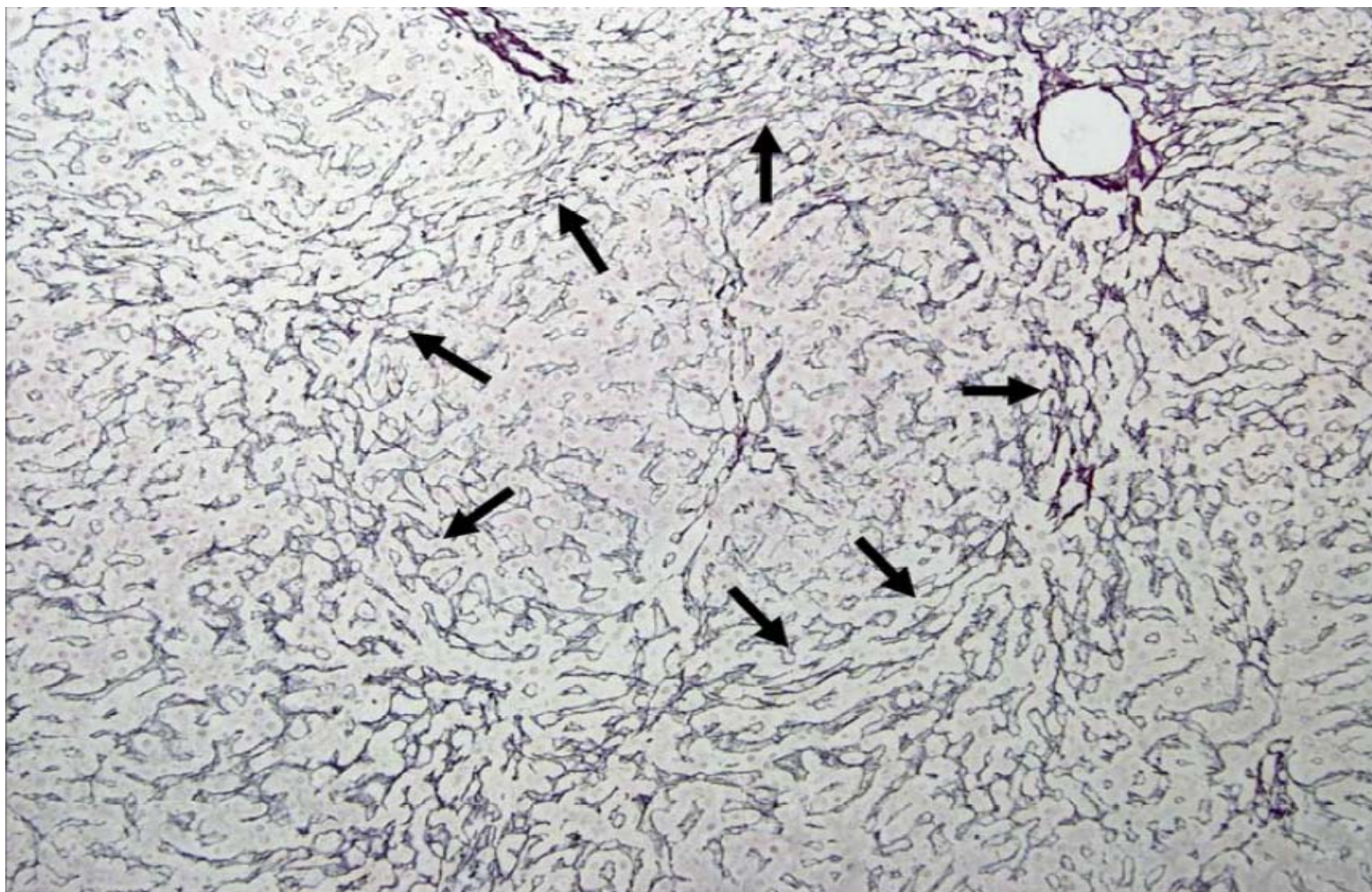
Reshamwala PA, et al. Hepatology 2006; 44:7

Biecker E, et al.. Z Gastroenterol 2006; 44:395

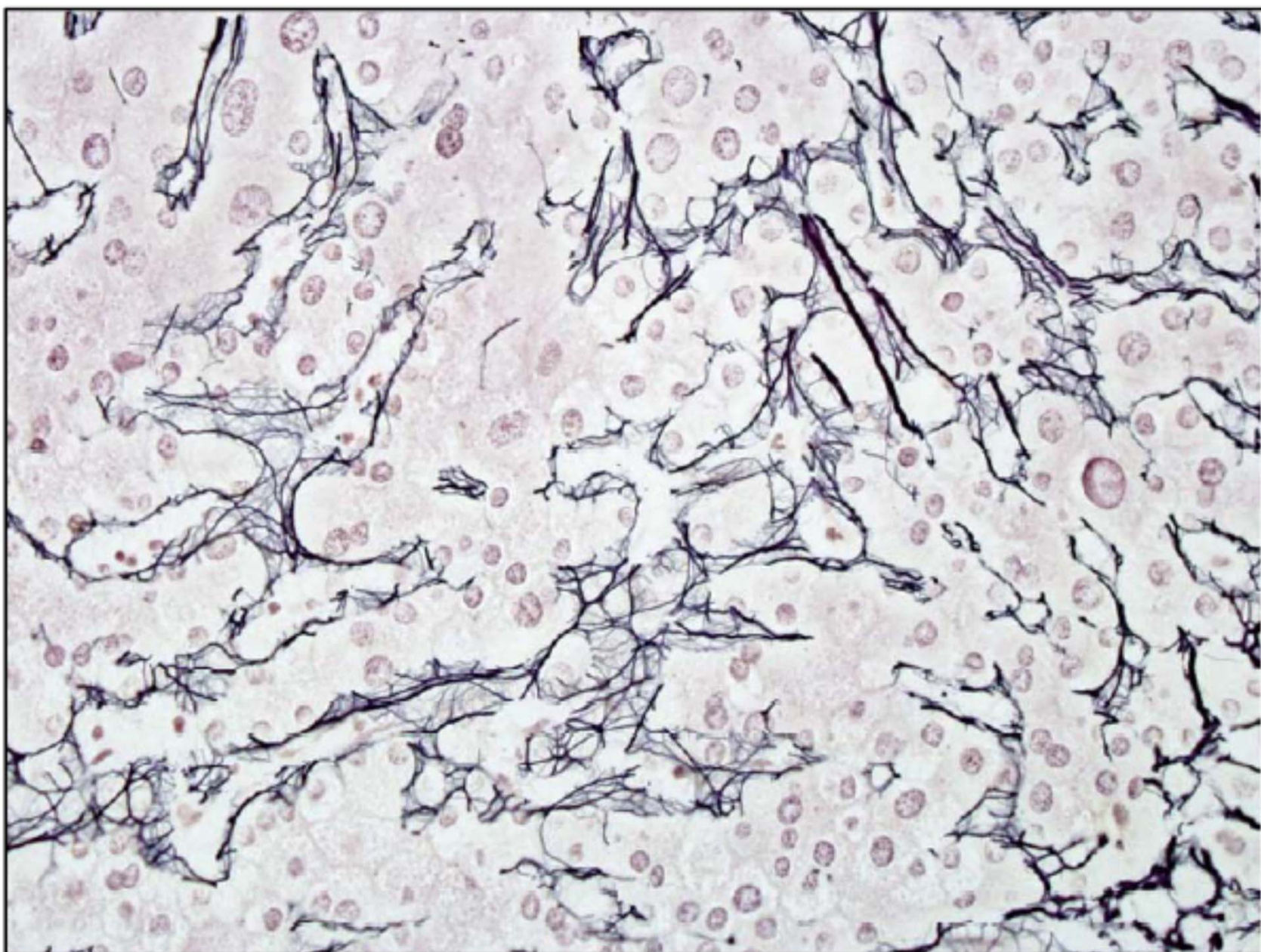




Χρώση ρετικουλίνης σε ασθενή με οξώδη αναγεννητική
υπαρπλασία ήπατος φαρμακευτικής αιτιολογίας



David E. Kleiner, Laboratory of Pathology
National Cancer Institute



ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- Ιστολογική εξέταση θέτει την διάγνωση
- Επιβεβλημένη γιατί...
 - Δεν αναπτύσσει ηπατική ανεπάρκεια/εγκεφαλοπάθεια
 - Δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΗΚΚ
 - Δεν χρήζει παρακολούθησης

Θεραπεία

- Αντιμετώπιση υποκείμενης νόσου (π.χ διακοπή φαρμάκων, θεραπεία ΜΥΣ)

Seiderer J, Eur J Gastroenterol Hepatol 2006; 18:553

- Μακροχρόνια αντιπηκτική αγωγή σε θρομβοφιλικά σύνδρομα
- Αντιπηκτική αγωγή στα αρχικά στάδια NRH από HAART θεραπεία σε HIV ασθενείς

Bihl F, BMC Gastroenterol 2010;10: 6

Θεραπεία

- Αντιμετώπιση πυλαίας υπέρτασης
 - Δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε Na
 - Μη εκλεκτικοί β-αδρενεργικοί ανταγωνιστές, διουρητικά
 - Ενδοσκοπική θεραπεία (περίδεση κιστών, σκληροθεραπεία)
- Σπληνεκτομή ΔΕΝ ενδείκνυται
- Χειρουργική παράκαμψη ή TIPSS
- Μεταμόσχευση ήπατος (σπάνια) : Μόνο σε ηπατική ανεπάρκεια

Krishna M, et al. Transplant Proc 2005; 37: 2221-2223

Radomski JS, et al. Am Surg 2000; 66: 1067-1070

Πορεία Νόσου

- Η ασθενής εξήλθε με διουρητική αγωγή και β-blockers
- Τακτικός απεικονιστικός έλεγχος (u/s άνω κοιλίας και Doppler σπληνοπυλαίου άξονα)



Πορεία Νόσου

- Δύο χρόνια μετά:
- Επεισόδιο κίρσορραγίας - έγινε περίδεση κίρσων
- Συνεδρίες απολίνωσης μέχρι την εξάλειψη των κίρσων
- Επιτήρηση με ενδοσκοπηση



Ευχαριστώ για την προσοχή σας!

