

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Γιαννικοπούλου Κωνσταντίνα
Ειδικευόμενη Παθολογίας
Ε' Παθολογικό Τμήμα
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

Ασθενής 43 ετών

Αιτία εισόδου

- κοιλιακό άλγος
- εμπύρετο 39C

Παρούσα νόσος

- Προ 1,5 μήνος διαρροϊκό σύνδρομο, έμετοι ,προοδευτική καταβολή δυνάμεων, σποραδική διαπίστωση πυρετού

Ατομικό αναμνηστικό

- Αλκοόλ
- διαταραχές κενώσεων από 15ετίας

Κλινική εξέταση

- εικόνα SIRS ,ευαισθησία Δε υποχονδρίου ,ψηλαφητό ήπαρ, περιφερικά οιδήματα

Εργαστηριακός έλεγχος

- Αναιμία (ορθο-/νορμοκυτταρική), ↑WBC, CRP, ↑AST,ALT (<x10), ↑ALP,γGT

Us κοιλίας

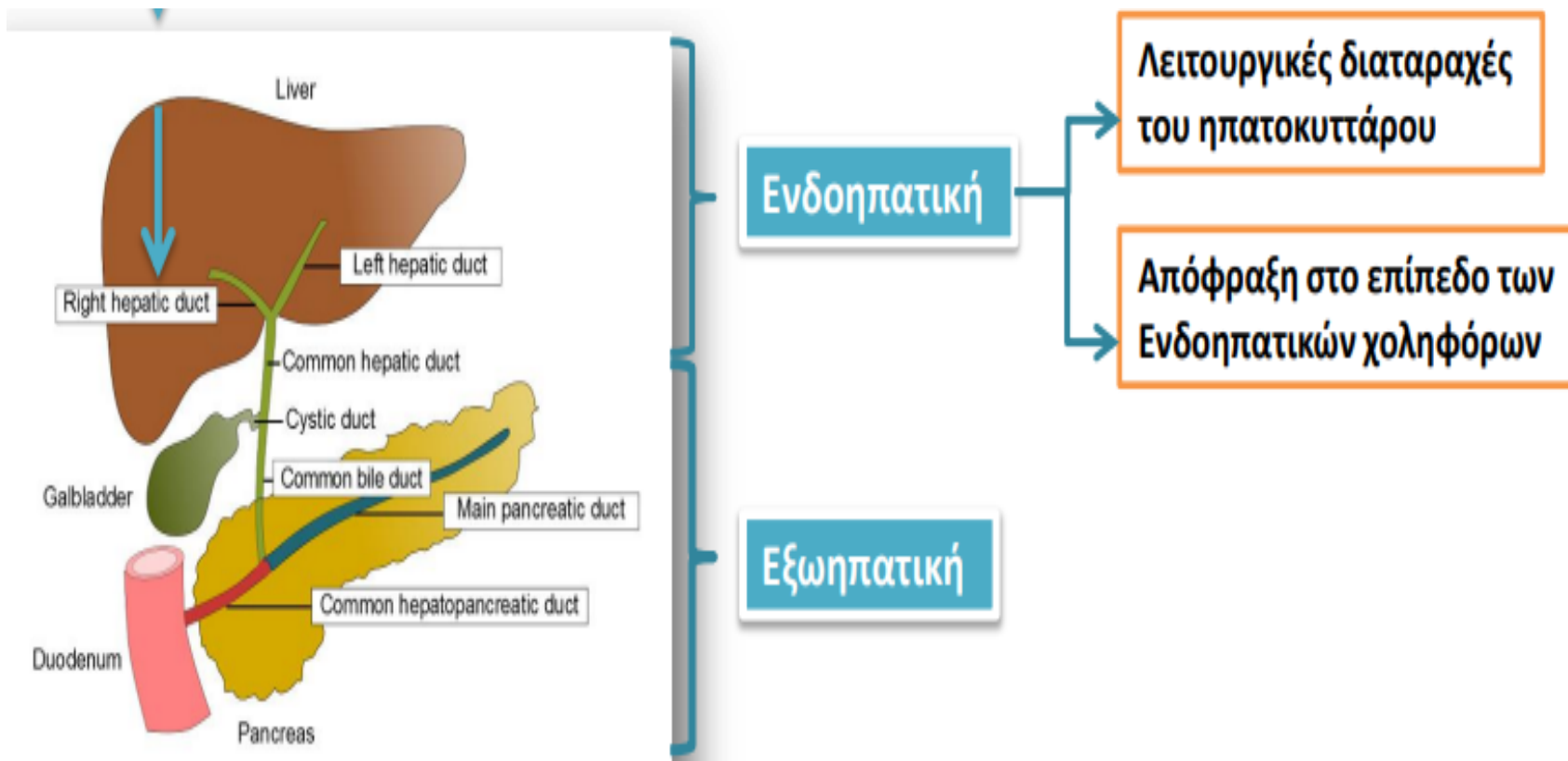
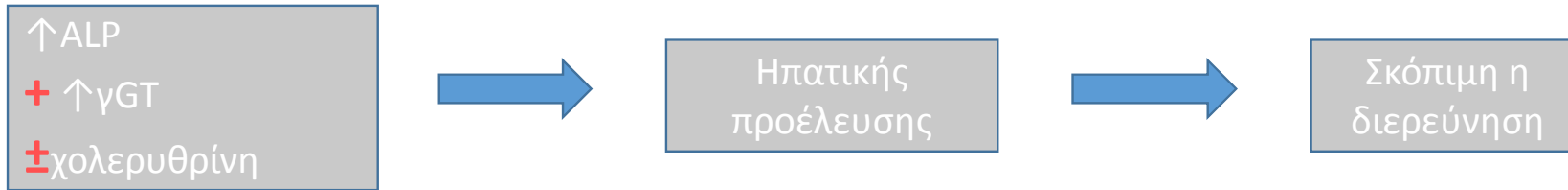
- ηπατοσπληνομεγαλία, εκσεσημασμένη διάταση ενδοηπατικών χοληφόρων, διάσπαρτες υποηχοϊκές εστίες

Ct κοιλίας

- πολλαπλά μικροαποστημάτια, θρόμβωση πυλαίας, εκκολπωματίτιδα



Χολόσταση : κατακράτηση χολής στο ήπαρ που οφείλεται είτε σε διαταραχές στη σύνθεση ή /και στη ροή της στο ήπαρ



Χολόσταση

Εξωηπατική

Choledocholithiasis (most common)

- Uncomplicated
 - Complicated (biliary pancreatitis, acute cholangitis)
-

Malignant obstruction

- Pancreas
 - Gallbladder
 - Ampulla of Vater
 - Bile duct
 - Metastasis to perihilar lymph nodes
-

Biliary strictures

- Primary sclerosing cholangitis with extrahepatic bile duct stricture
 - Complications after invasive procedures
 - Chronic pancreatitis with stricturing of distal bile duct
 - Biliary anastomotic stricture following liver transplantation
-

Infections

- AIDS cholangiopathy
- *Ascaris lumbricoides*
- Liver flukes

Ενδοηπατική

Drug and toxins associated with cholestasis^Δ

Primary biliary cholangitis^Δ

Primary sclerosing cholangitis^Δ

Intrahepatic cholestasis of pregnancy

Benign postoperative cholestasis

Total parenteral nutrition

Infiltrative diseases^Δ

- Amyloidosis
 - Lymphoma
 - Sarcoidosis
 - Tuberculosis
 - Hepatic abscess
-

Metastatic carcinoma to the liver^Δ

Liver allograft rejection

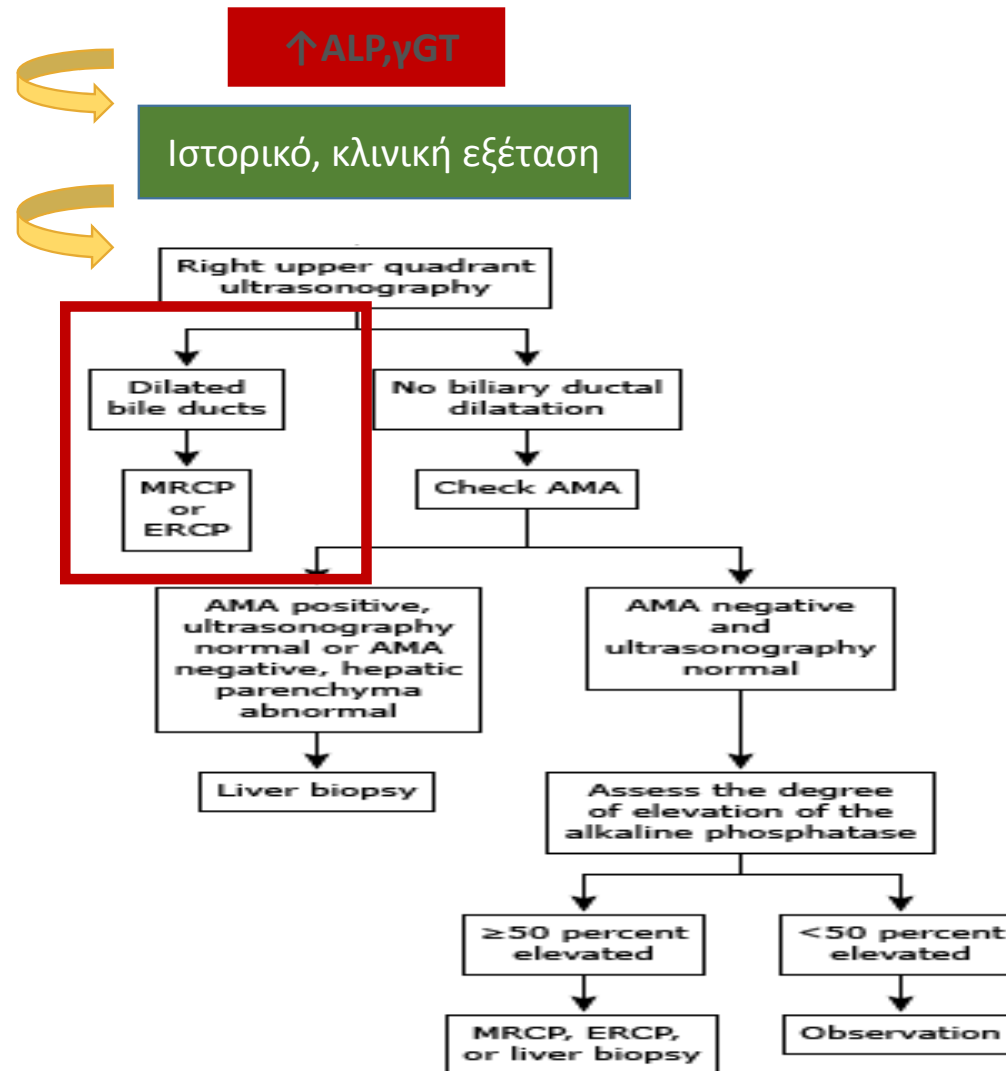
Ischemic cholangiopathy

Alcoholic hepatitis

Sickle cell disease (hepatic crisis)

Αλγόριθμος διερεύνησης χολόστασης (EASL Clinical Practice Guidelines)

STEP 1

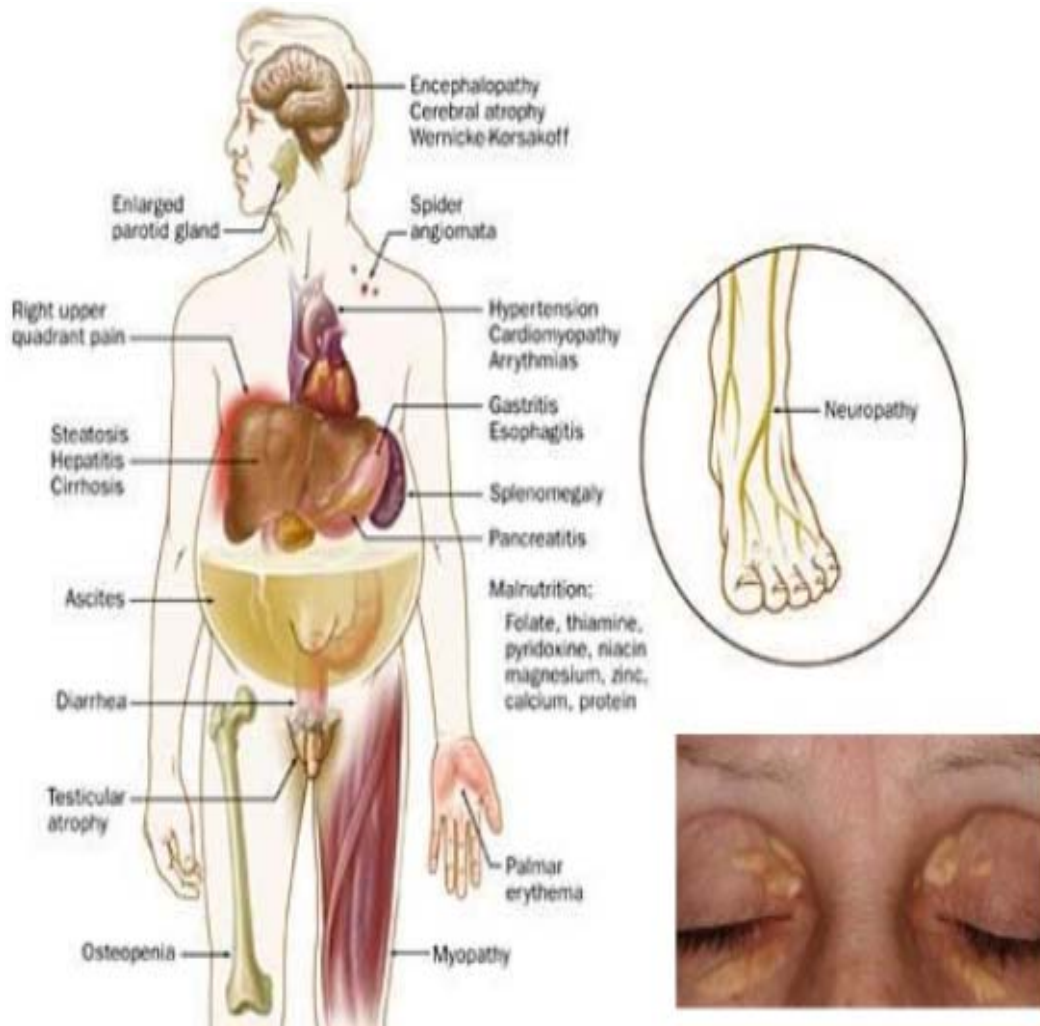


Ιστορικό-Αντικειμενική εξέταση

- Πυρετός ,κοιλιακό άλγος
- Αλκοόλ
- Φάρμακα, συμπληρώματα διατροφής (φαρμακα????)
- Πρόσφατο χ/ο σε ήπαρ, χοληφόρα
- Παράγοντες κινδύνου για ιογενή ηπατίτιδα (IVDU, μεταγγίσεις αίματος, πρόσφατο ταξίδι σε ενδημικές χώρες
- Επάγγελμα (έκθεση σε ηπατοτοξίνες π,χ συλλογή μανιταριών, χλωριούχο βινύλιο)
- Οικογενειακό ιστορικό χολοστατικών ή ηπατικών παθήσεων (Καλοήθης υποτροπιάζουσα χολόσταση)



Κλινική εξέταση



Abdominal Examination

1. Hepatomegaly

Alcoholic liver disease, primary or secondary hepatic neoplasm, infiltrative disease, and primary biliary cirrhosis. ←

2. Enlarged tender liver-

Viral, alcoholic hepatitis, infiltrative process, or chronic passive congestion of liver. ←

3. Murphy's Sign –

Cholecystitis, Ascending cholangitis

4. Enlarged gallbladder –

Non- calculous biliary obstruction

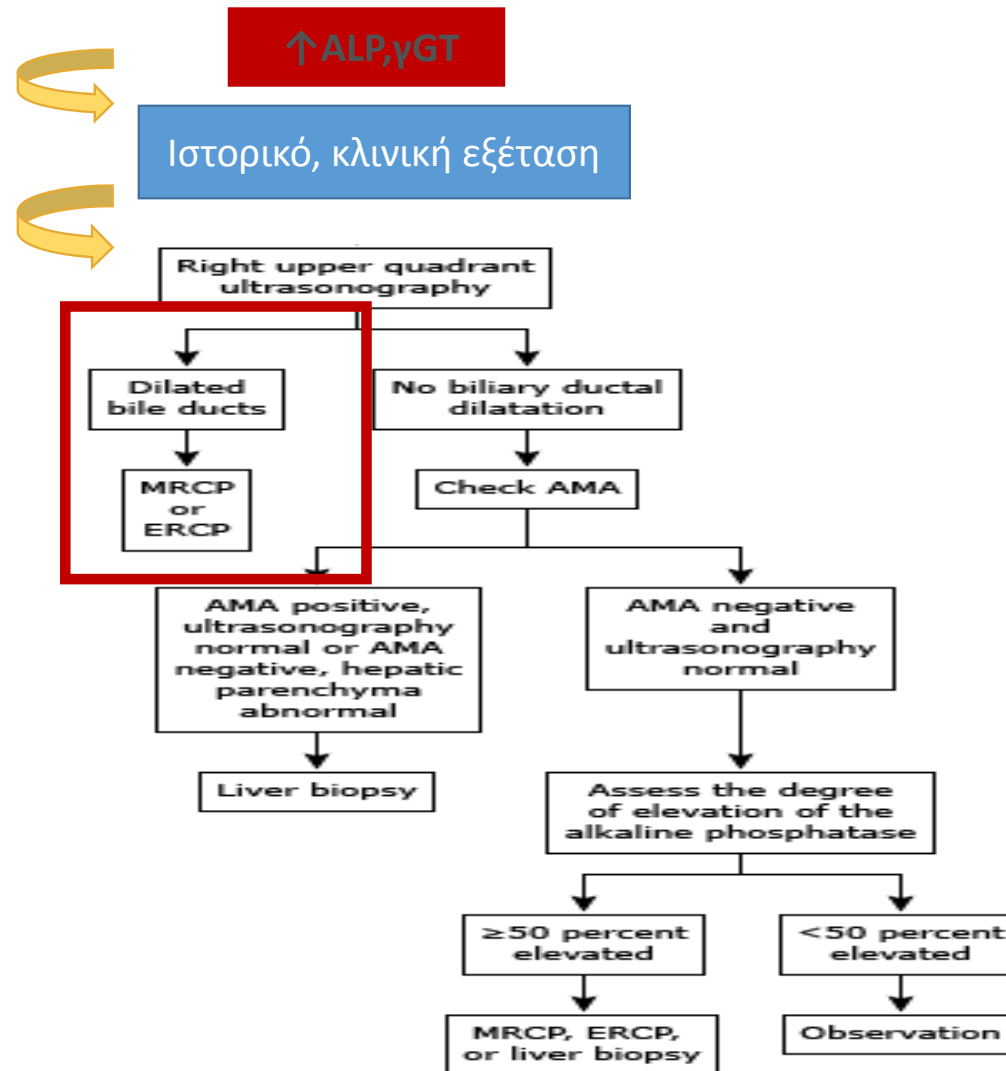
5. Hard & nodular hepatomegaly – ? metastatic malignancy.

6. Other abdominal masses –

Primary ca stomach or colon.

Αλγόριθμος διερεύνησης χολόστασης (EASL Clinical Practice Guidelines)

STEP 2



MRCP :κυστικόμορφη διάταση κυρίως των κεντρικών και λιγότερο των περιφερικών ενδοηπατικών χοληφόρων ,με **αυξομειώσεις** του εύρους.Με φυσιολογικό εύρος ελέγχεται ο κοινός ηπατικός και ο χοληδόχος πόρος.Οι διακλαδώσεις των ενδοηπατικών χοληφόρων κλάδων επικοινωνούν με διάσπαρτους στο ηπατικό παρέγχυμα συρρέοντες μικροκυστικούς σχηματισμούς ,με ενιάμεσο σήμα επιχωρίως ενδεικτικό οιδήματος



ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Γιαννικοπούλου Κωνσταντίνα
Ειδικευόμενη Παθολογίας
Ε' Παθολογικό Τμήμα
Γ.Ν.Α. «Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»

The SIRS response is defined by the presence of two or more of the following:

▪ temperature $> 38^{\circ}\text{C}$ or $< 36^{\circ}\text{C}$

▪ heart rate > 90 beats/min

▪ respiratory rate > 20 breaths/min or $\text{PaCO}_2 < 4.3\text{kPa}$

▪ white cell count $> 12,000$ cells/ mm^3 , $< 4,000$ cells/ mm^3

fever, abdominal pain,
and jaundice (Charcot's
triad) + hypotension,
and mental status
changes (Reynolds
pentad)



Οξεία χολαγγειίτιδα

A diagnosis of **acute cholangitis** is made if a patient has evidence of **systemic inflammation** with **one** of the following:

• Fever and/or shaking chills.

• Laboratory evidence of an inflammatory response (abnormal WBC, \uparrow CRP)

and **both** of the following

• Evidence of cholestasis: Bilirubin ≥ 2 mg/dL or abnormal liver chemistries (\uparrow ALP, \uparrow GT , AST or ALT $> \times 1.5$ times)

• Imaging with biliary dilation or evidence of the underlying etiology (eg, a stricture, stone, or stent).

Ηπατικό απόστημα

- ❖ Πυογόνα → πολυμικροβιακά , 80%
- ❖ Αμοιβαδικά → Entamoeba histolytica, μονήρη, 10%
- ❖ Μυκητιασικά → candida species, 10%

• Πυογόνα

- 1. μέσω πυλαίας φλέβας (σκωλη/δής απόφυση ,πάγκρεας,κόλον)
- 2. αιματογενώς, μέσω ηπατικής αρτηρίας (μικροβιαίμια)
- 3. κατά συνέχεια ιστού, από χοληφόρο δένδρο
- 4. τραύμα

☐ 60% είναι μονήρη, με κύρια εντόπιση στο Δεξί ηπατικό λοβό

Source	
Biliary Source	multiple and of small size and involve both lobes of the liver
Septic emboli from the PV	solitary and tend to be more common in the right lobe of the liver
Contiguous source	solitary and localized to one lobe only

- Πιθανή λοίμωξη χοληφόρων
- Πιθανή εκκολπωματίτιδα

Κλινική εικόνα

Fever/chills	45%-100%
Anorexia/weight loss	28%-100%
Malaise/weakness	11%-97%
Abdominal pain	27%-91%
Nausea/vomiting	9%-53%
Diarrhea	8%-48%
Cough	4%-28%
Chest pain	2%-24%

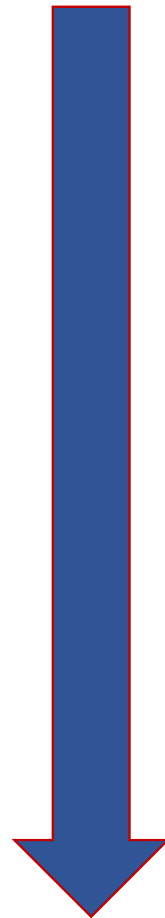
Κλινικά σημεία

Hepatomegaly	7%-91%
RUQ tenderness	14%-71%
Jaundice	4%-54%
Chest findings	11%-52%
Splenomegaly	1%-21%
Sepsis	3%-18%
Ascites	2%-6%

Εργαστηριακός έλεγχος

Elevation of alkaline phosphatase	66%-100%
Leukocytosis	65%-99%
Anemia	45%-91%
Prolonged prothrombin time	44%-87%
Albumin <3.0 g/dl	20%-87%
Bilirubin elevation	21%-74%
Hypergammaglobulinemia	33%-66%
Transaminase elevation	15%-60%

Προσέγγιση



Υποψία

Us/CT

Αιμοκ/α,
αναρρόφηση → κ/α
υλικού

Ορολογικός έλεγχος
± εξέταση κοπράνων για
Entamoeba histolytica

Έναρξη abx αγωγής
άμεσα

Παροχέτευση?

50% AMK (+)
70-90%
(+)υλικού

Our case :
AMK (-), Abs
entamoeba
H.(-)

Μονήρες ≤5εκ ,μόνο abx αγωγή

Μονήρες >5εκ
παροχέτευση,χ/κ
παρέμβαση?

Πολλαπλά → αριθμός, προσβασιμότητα, μέγεθος ?

Οξεία χολαγγειίτιδα



Υποκείμενη νόσος - παθολογία?



MRC

Σκληρυντική
χολαγγειίτιδα

Diagnosis of PSC. A diagnosis of PSC is made in patients with a cholestatic biochemical profile, when cholangiography (e.g., magnetic resonance cholangiography [MRCP], endoscopic retrograde cholangiography [ERCP] shows characteristic bile duct changes with multifocal strictures and segmental dilatations, and secondary causes of sclerosing cholangitis have been excluded.
guidelines by American Association for the Study of LiverDiseases

Πρωτοπαθής σκληρυντική
χολαγγειίτιδα

Δευτεροπαθής
σκληρυντική χολαγγειίτιδα



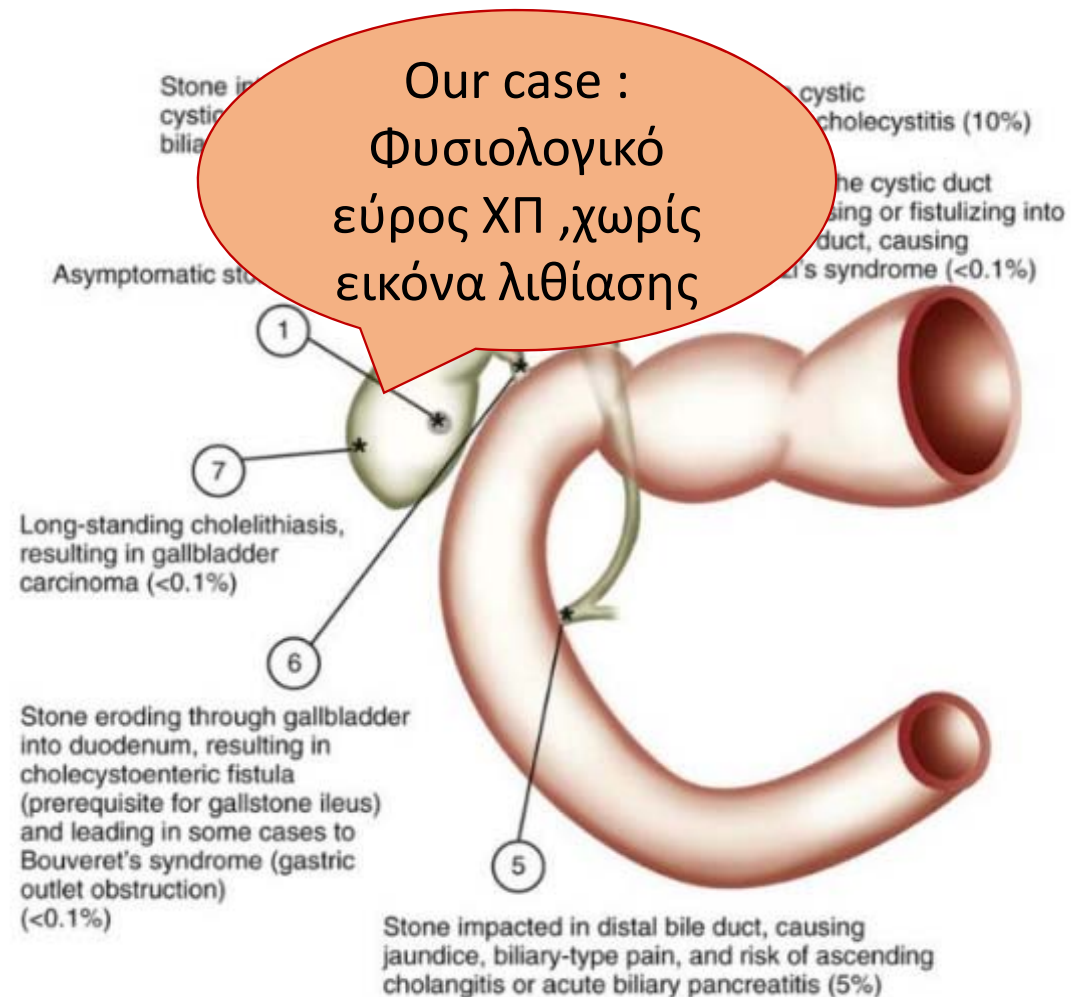
Secondary sclerosing cholangitis

- Infectious or ischemic cholangiopathy
- Cholangiocarcinoma
- Choledocholithiasis
- Diffuse intrahepatic metastases
- Eosinophilic cholangitis
- AIDS cholangiopathy
- Mast cell cholangiopathy
- IgG4 sclerosing cholangitis
- Recurrent pancreatitis
- Recurrent pyogenic cholangitis
- Surgical biliary trauma
- parasitosis



Χοληδοχολιθίαση

- Οι χολόλιθοι μπορεί είτε να περάσουν από τη χοληδόχο κύστη στον χοληδόχο πόρο είτε να σχηματιστούν de novo στον πόρο
- 95% τους έχουν επίσης πέτρες και στη χοληδόχο κύστη
- Χοληστερόλης (μόνο στη χοληδόχο κύστη) ή από χολοχρωστικές ουσίες (χολερυθρινικοί)
- *Απόφραξη ΧΠ αυξάνει την πίεση στα εγγύς χολαγγεία και προκαλεί τη διάταση των πόρων*
- U/S ή CT: διάταση ΧΠ στο 75%



Ισχαιμική χολαγγειοπάθεια

Αρτηριακή παροχή των χοληφόρων → δεξιά ηπατική αρτηρία. Ένα εξαιρετικά πλούσιο πλέγμα (αιμοφόρων) τριχοειδών περιβάλλει τα χοληφόρα καθώς αυτά περνούν μέσω από τα πυλαία διαστήματα.

□ Αίτια :

- **Μεταμόσχευση ήπατος**
- Χημειοθεραπεία (5-20%)
- Χημειοεμβολισμός-ακτινοθεραπεία
- Οζώδης πολυαρτηρίτιδα (προσβολή χοληφόρων 10-25%)
- Αθηροσκλήρωση - cholesterol-crystal έμβολα (*νέκρωση ΚΧΠ 4d μετά από καρδιακό καθετηριασμό*)

AIDS cholangiopathy



Our case :
antiHIV(-)

- Σε ασθενείς με CD4 count $<100/\text{mm}^3$
- *Cryptosporidium parvum*; cytomegalovirus (CMV), and *Cyclospora cayentanensis*
- Μεγάλα ενδοηπατικά χοληφόρα
- Επιγαστραλγία, διάρροια, πυρετός , ίκτερος
- Ειδικό εύρημα :(ERCP) στένωση στο φύμα vater και στα ενδοηπατικά χοληφόρα + πάχυνση τοχώματος (50%)

Αυτοάνοση χολαγγειίτιδα

- Ιδιοπαθής χρόνια ηπατική νόσος

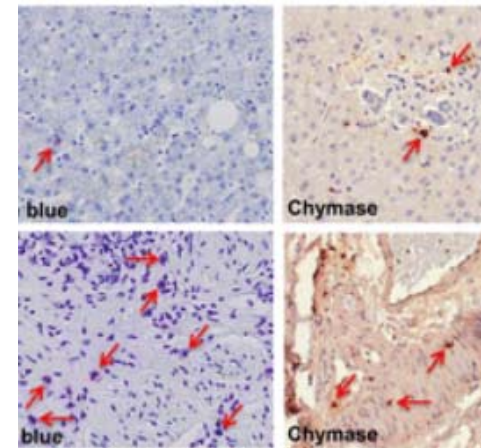
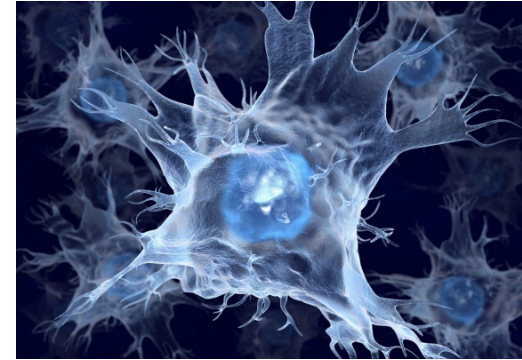
Κλινική και ιστολογική εικόνα παρόμοια με PBC αλλά **AMA(-) Και ANA (+)**

- Υψηλότερες τιμές AST, TBIL, IgM χαμηλότερες από PBC
- Όχι διαγνωστικά κριτήρια

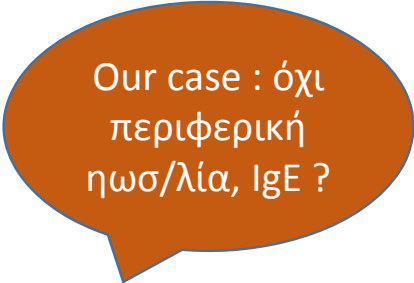
Mast cell cholangiopathy

- Συστηματική μαστοκυττάρωση—διήθηση ενός ή περισσότερων οργάνων από μαστοκυτταρα (δέρμα ,οστά,λεμφαδένες, παρεγχυματικά όργανα)
- 40% διήθηση ήπατος →ηπατομεγαλία, ± ↑ALP
- Παιδικη ηλικία 1-4ετών, σπάνια σε ενήλικη
 - MRCP παρόμοια εικόνα με PSC
 - US,CT : διάχυτη πάχυνση τοιχώματος ΧΚ,ΚΧΠ,διάταση ενδο-/εξωηπατικών χοληφόρων
 - Βιοψία ήπατος : μη διαγνωστική NEED ειδικές χρώσεις (*Giemsa, toluidine blue, or naphthol AS-D chloracetate esterase—ανίχνευση μαστοκυττάρων*)

ERCP brush cytology—θέτει τη διάγνωση



Ηωσινοφιλική χολαγγειίτιδα



Our case : όχι
περιφερική
ηωσ/λία, IgE ?

- \pm περιφερική ηωσινοφιλία
- \uparrow IgE, interleukin 5
- MRCP : Τμηματική ή κατά τόπους πάχυνση τοιχώματος χοληφόρων μη ειδικό εύρημα Δ/δ απο κακοήθεια
- **Διάγνωση** : περιφερική ηωσινοφιλία, διήθηση επιθηλίου χοληφόρων από ηωσινόφιλα , υποχώρηση στένωσης χοληφόρων με θεραπεία κορτικοστεροειδών
- Χειρουργική αντιμετώπιση

Σαρκοείδωση

- Προσβάλλει Ήπαρ 50-65%
- Συνήθως ασυμπτωματική ,μόνο π/θ εργ.ευρήματα (↑ALP,GT)
- Σπάνια οδηγεί σε κίρρωση και χολόσταση λόγω στένωσης ενδοηπατικών χοληφόρων
- Ct : ηπατομεγαλία, υποηχοϊκές οζώδεις αλλοιώσεις 1mm-3cm
- ↑ ηπατικών ενζύμων (χ3) → βιοψία ήπατος : μη νεκρωτικά κοκκιώματα (δ/δ tb,μυκητίαση, HL, βρουκέλλα,φάρμακα) + εξωηπατική νόσος

Reccurent pyogenic cholangitis

(*Hong Kong disease, biliary obstruction syndrome of th(e) Chinese, Oriental cholangitis*)

- ❖ Συχνά επεισόδια χολαγγειίτιδας
- ❖ Λίθοι σε ενδοηπατικά χοληφόρα (de novo)
- ❖ Στενώσεις χοληφόρων
- Εμφανίζεται αποκλειστικά **in Southeast Asia**
- ❖ Παθογένεση : χολική στάση και σχηματισμός λίθων → επαναλαμβανόμενα επεισόδια φλεγμονής → στενώσεις
- ❖ Αίτια :
 - Παρασιτικές λοιμώξεις (πιο συχνή ascariasis)
 - Βακτηριακές λοιμώξεις : γλυκουρονιδάσες → αποσύνδεση χολερυθρίνης από γλυκουρονίδια → αδιάλυτη → σύζευξη με ασβέστιο → λίθοι από χολοχρωστικές
- ❖ Κ.Ε : Ζαδα Charcot's (άλγος δε υποχονδρίου, πυρετός, ίκτερος) , Σήψη , αποστημάτια
- ❖ Διάγνωση : US, CT (διάταση χοληφόρων, ιδίως κεντρικών, λίθοι, αποστημάτια



CT image of a patient with recurrent pyogenic cholangitis showing a massively dilated left hepatic system and numerous stones (arrow).

Ηπατικές μεταστάσεις?

- **upper gastrointestinal tract** (stomach, gall bladder, pancreas): 44–78%,
- **colon** 56–58%,
- **lung**: 42–43%,
- **breast**: 52–53%
- esophagus: 30–32%,
- genitourinary organs: 24–38% [8]
- **Hodgkin and nonHodgkin lymphomas** affect the liver in up to 20% when first diagnosed and 55% of autopsied cases
- Ovarian, endometrial, prostate and urothelial carcinoma are uncommon sources of liver metastases, each representing 4% or less.
- renal cell carcinoma rarely produces liver metastasis, representing only 3%

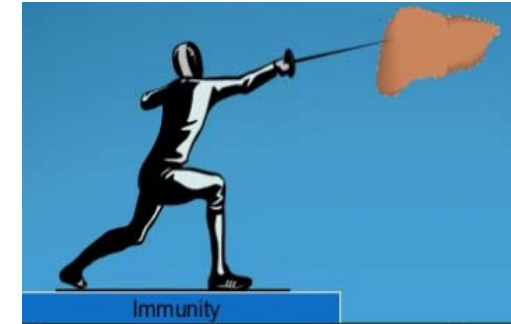
Our case :

- Απεικονιστικός έλεγχος (CT θωρ, κοιλίας), γαστροσκόπηση απέκλεισαν εξωηπατική νόσο
- Us : υποηχοϊκές εστίες
- MRCP : εικόνα αποστημάτων

Fig. 1. Liver metastases vs. primary tumours

Overlap syndroms

Two diseases in one liver



- Some patients within the spectrum of autoimmune liver diseases present with characteristics of both a cholestatic liver disease (i.e. primary biliary cirrhosis (PBC) or primary sclerosing cholangitis (PSC) and autoimmune hepatitis (AIH))

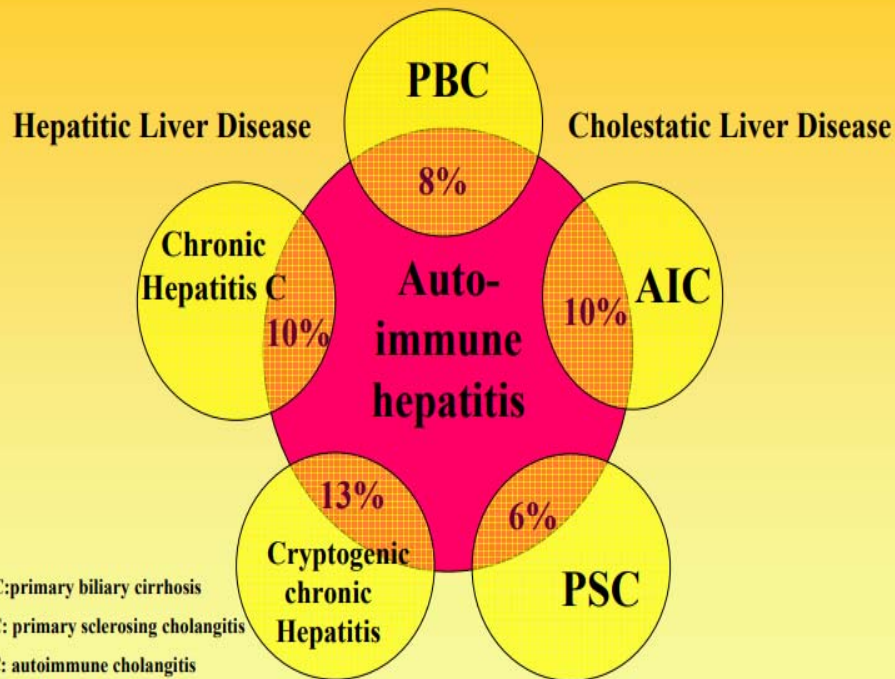


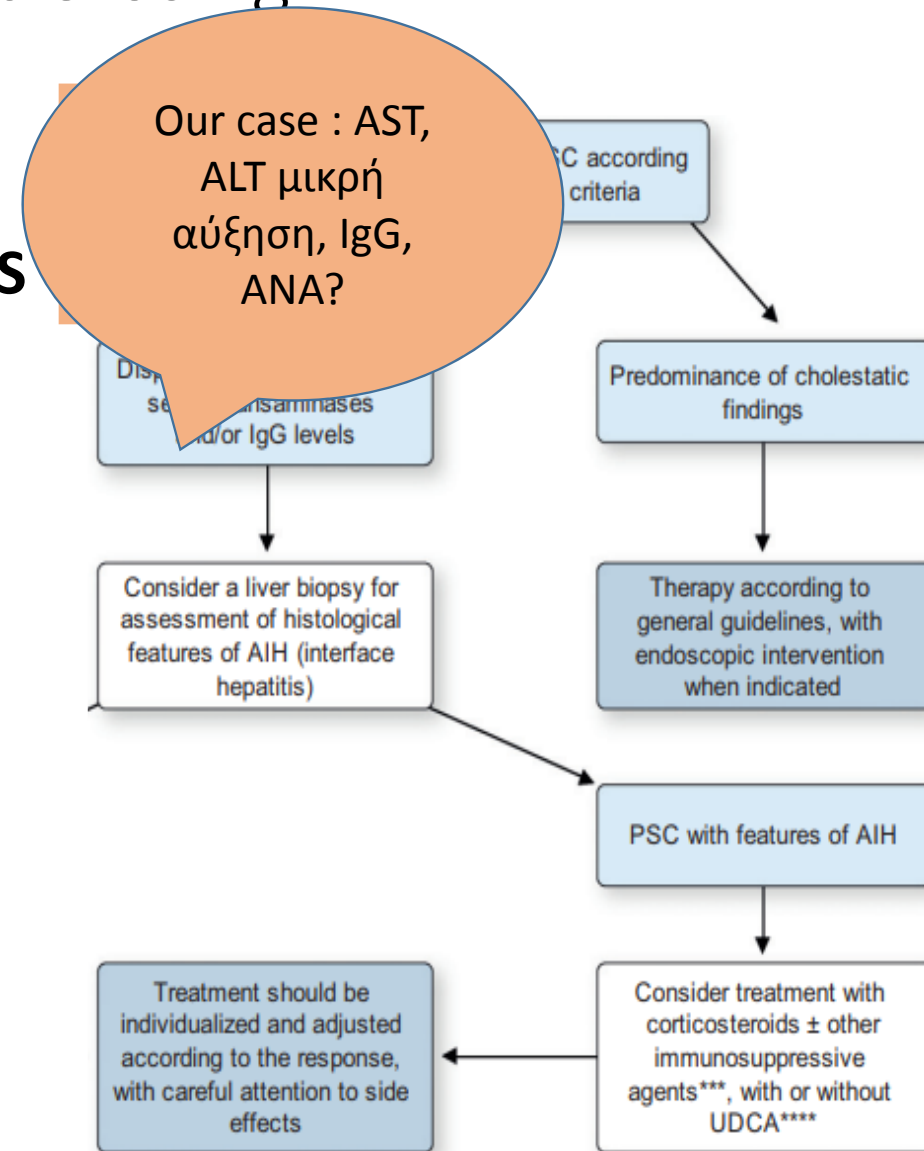
Table 1. Features of AIH, PBC, and PSC.

Feature	AIH	PBC	PSC
Gender	Females: 60-75%	Females: >90%	Females: 30-35%
Age	All age groups. Median age approx. 45 years	Typically age group 30-65 years. Not diagnosed in children	Typically 30-50 years, but all age groups
Aminotransferases	Markedly elevated, often 3-10-fold, but may be normal or only minimally elevated	Normal or slightly elevated	Normal or slightly elevated
Alkaline phosphatase	Elevated levels may be seen	Moderately - markedly elevated	Moderately - markedly elevated (typically at least 3 x ULN; but variable levels, may even be normal)
Bilirubin	Variable increase	Variable increase, but normal in majority at diagnosis	Variable increase, but normal in majority at diagnosis
Immunoglobulins	Hypergammaglobulinemia, especially elevated IgG (generally elevated 1.2-3.0 x ULN)	IgM increased in most patients	IgG increased in up to 61% IgM increased in up to 45%
Autoantibodies			
ANA	Significant titres ($\geq 1:40$) of ANA and/or SMA in 70-80%	ANA in >30% (anti-gp210 and anti-Sp100 highly specific)	ANA in 8-77%
SMA		SMA may be present	SMA in 0-83%
Anti-LKM	Anti-LKM in 3-4%		
Anti-SLA/LP	Anti-SLA/LP in 10-30%	Anti-SLA/LP may be detected	Anti-SLA/LP may be detected
pANCA	pANCA in 50-96% (often atypical, pANNA) Conventional autoantibodies not detected in up to 10%		pANCA in 26-94%
AMA	AMA in low titre occasionally seen (AMA anti-PDC-E2 pattern rarely)	AMA in 90-95% (AMA anti-PDC-E2 pattern highly specific)	AMA occasionally positive

Autoimmune hepatitis(AIH)-primary sclerosing cholangitis overlap

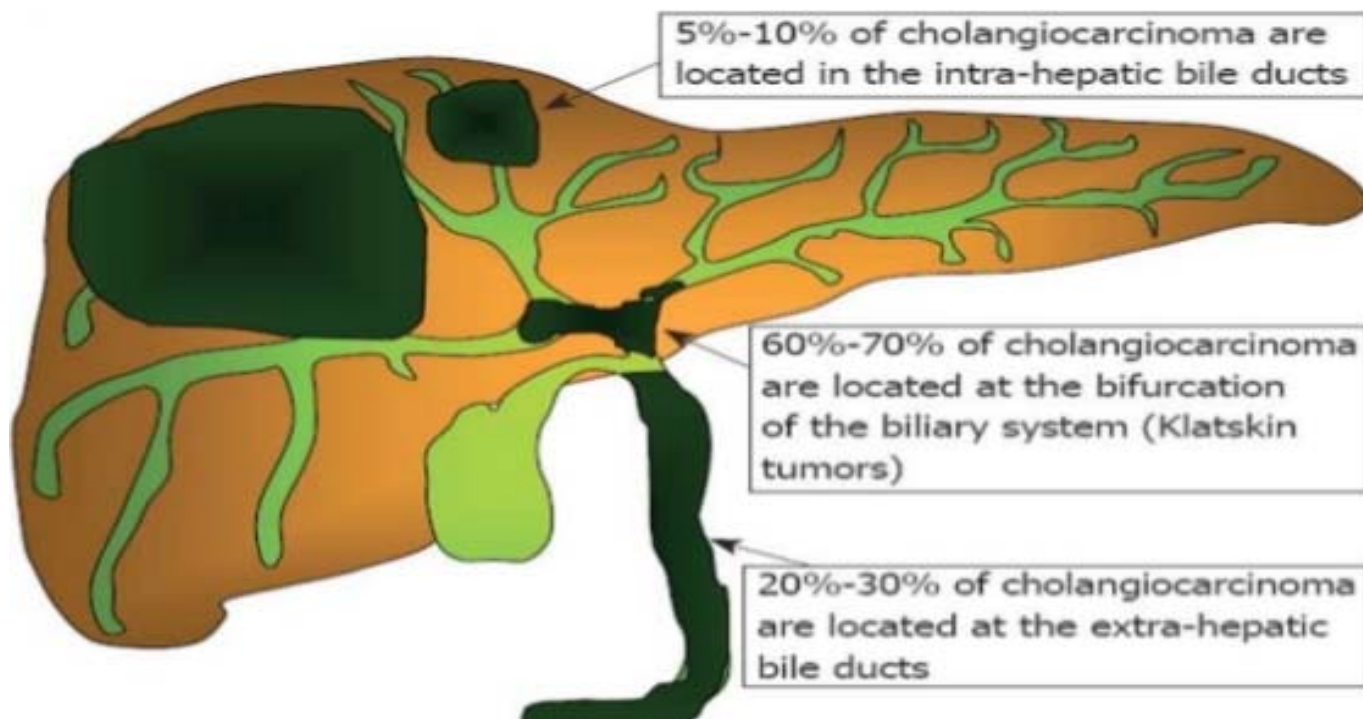
Suspect when *serological evidence of AIH PLUS*

- cholangiographic findings of PSC
- Chronic ulcerative colitis
- Cholestatic jaundice
- Histology : mostly PSC(sometimes aih)
- No response to steroids only



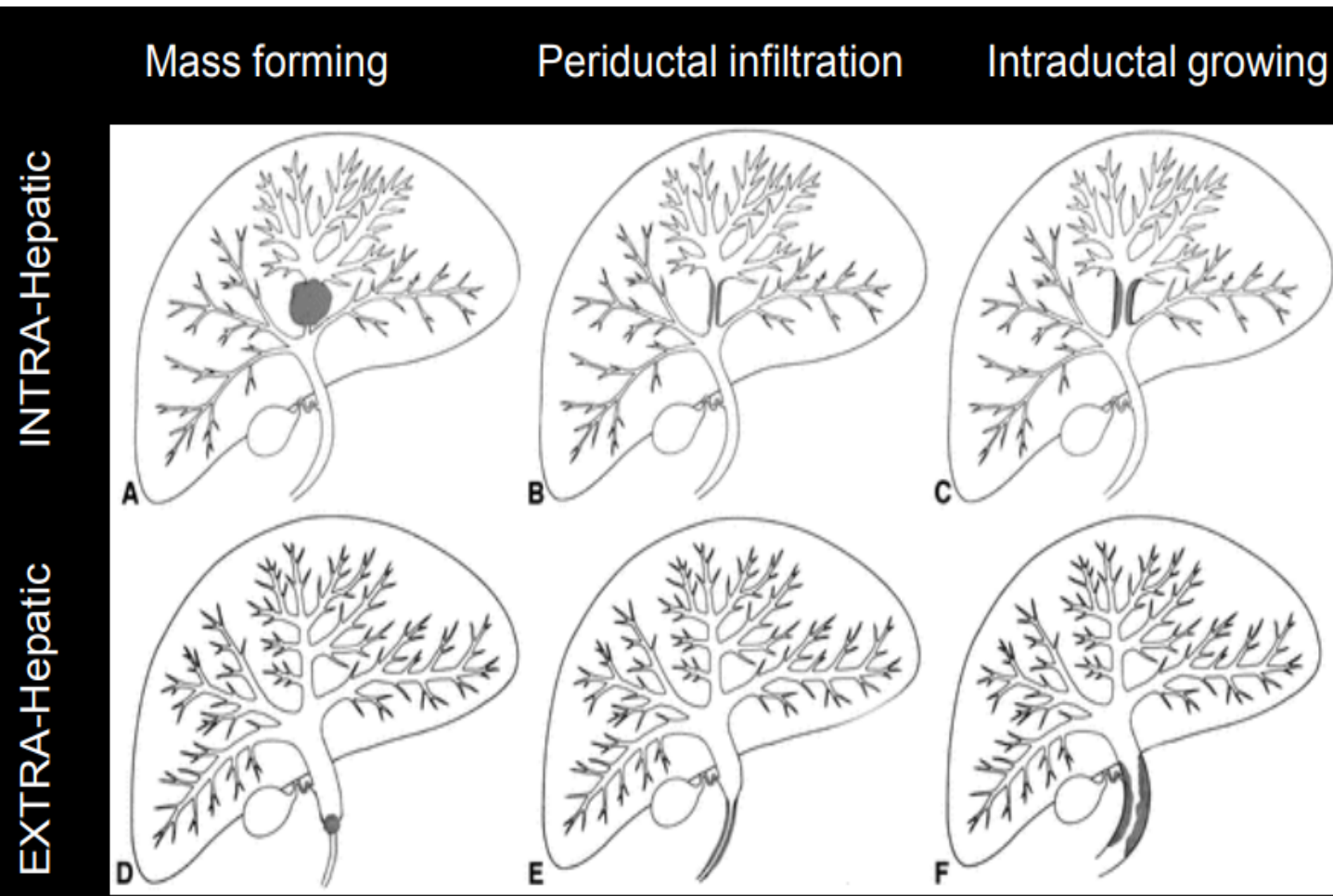
Χολαγγειοκαρκίνωμα

- Από τα επιθηλιακά κύτταρα ενδο-/εξωηπατικών χοληφόρων
- 90% αδενοκαρκινώματα
- 3% όλων των κακοηθειών του πεπτικού, 2^η πιο συχνή κακοήθεια ήπατος
- United States → 1-2 cases/ 100,000 population
- Μέση ηλικία διάγνωσης 60-70 έτη



Χολαγγειοκαρκίνωμα

- ~30% CCA διαγιγνώσκονται σε ασθενείς με PSC ± Ελκώδη κολίτιδα
- >50% CCA διάγνωση ταυτόχρονα ή εντός ~ 1 έτους από αρχική διάγνωση PSC
- Εμφάνιση σε πιο νεαρή ηλικία (30-50 έτη) σε ασθενείς με PSC συγκριτικά με όσους δεν έχουν αυτόν τον παράγοντα κινδύνου
- Αλκοόλ : παράγοντας κινδύνου σε PSC για εμφάνιση CCA
- **Δυσχερής διάγνωση** (1/3 ασθενών θα έχουν καλοήθη ινώδη νόσο ή απόφραξη από μετάσταση άλλης κακοήθειας)



ΚΕ : σπάνια ίκτερος, άλγος δε υποχονδρίου, ALP ↑
 US : μάζα ,διάταση ενδοηπατικών χοληφόρων

Κ.Ε : ίκτερος(30-50%)
 ΣΒ, πυρετός.
 US : ίσως μη εμφανείς (ιδίως αν μικροί)έμμεσα σημεία (διάταση χοληφόρων)

Without history of PSC

Check CA 19-9, CEA, ± AFP[¶]

Has abdominal imaging been obtained (US/CT/MRI)?

Yes

No

Obtain an MRCP or MDCT

Highly suggestive of CCA?^Δ

Yes

No

Complete staging evaluation[◇]

Imaging test findings

Normal

Solid liver lesion

Perihilar mass or isolated intrahepatic bile duct dilation (suggests proximal/hilar lesion)

Extrahepatic bile duct dilation with or without intrahepatic bile duct dilation (suggests distal lesion)

Evaluate for causes of intrahepatic cholestasis

Refer to algorithm for evaluation of solid liver lesions

MRCP/MDCT if not already done

EUS[§] with FNA or ERCP[‡]

With PSC

Check CA 19-9, CEA, ± AFP[¶]

➤ Σε PSC πότε θα τεθεί η υποψία για CCA ?

Επιδείνωση κλινικής εικόνας με ίκτερο, απώλεια ΣΒ, κοιλιακό άλγος
Απεικονιστικά ευρήματα :
σημαντική διάταση πριν από στένωση, πολυποειδής μάζα σε πόρο ≥1 cm

Does not suggest CCA

Suggests CCA

Repeat MRCP in three months

Suggests CCA

Does not suggest CCA

Close clinical follow-up

Complete staging evaluation[‡]

Tumor markers (Ca 19-9,CEA)

Patients with **primary sclerosing cholangitis** may present only with an abnormally elevated CA 19-9. Screening for CCA

Reports,

Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9)

Without cholangitis/ cholestasis

- Cutoff value ≥ 37 U/ml, sensitivity 78%, specificity 83 %

cholangitis/ cholestasis

- Cutoff ≥ 300 U/ml , sensitivity 40%, specificity 87% (re-evaluate after recovery)

PSC CA 19-9 : value ≥ 129 U/ml

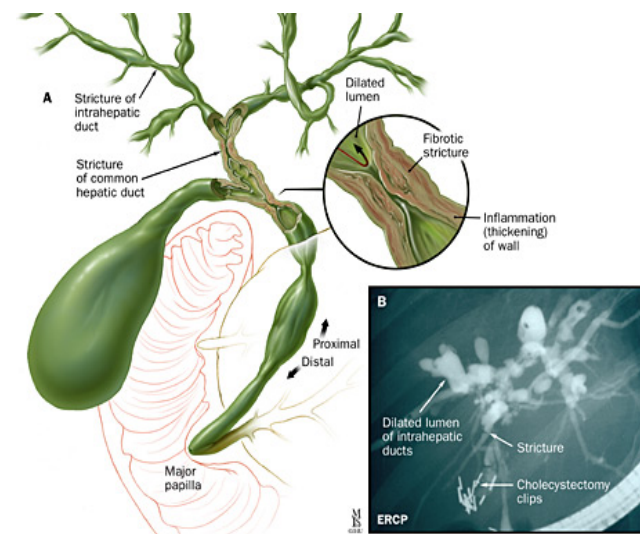
- Alpha-fetoprotein — All patients with a solid liver lesion should have serum AFP. The rare combined hepatocellular-cholangiocarcinoma tumors may be characterized by *high levels of AFP and low levels of CA 19-9 and/or CEA*
- IgG4 levels can also be increased in cholangiocarcinoma

Our case : Ca 19-9, CEA,
AFP εντός
φυσιολογικών ορίων

Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα

Χρόνια ,προοδευτική, χολοστατική νόσος του ήπατος που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή και ίνωση ενδο-/εξωηπατικών χοληφόρων οδηγώντας σε **στενώσεις** του χοληφόρου δένδρου

- ~60% άνδρες , μέση ηλικία διάγνωσης ~30-40 έτη
- Επίπτωση 0-1,3 άτομα /100000 ανά έτος
- ΗΠΑ→ 29,000 ασθενείς
- Οδηγεί τελικά σε κίρρωση και ηπατική ανεπάρκεια
- Μέσος χρόνος επιβίωσης μετά τη διάγνωση χωρίς μεταμόσχευση ~10-12 έτη



Subtypes of PSC

☐ Classic PSC

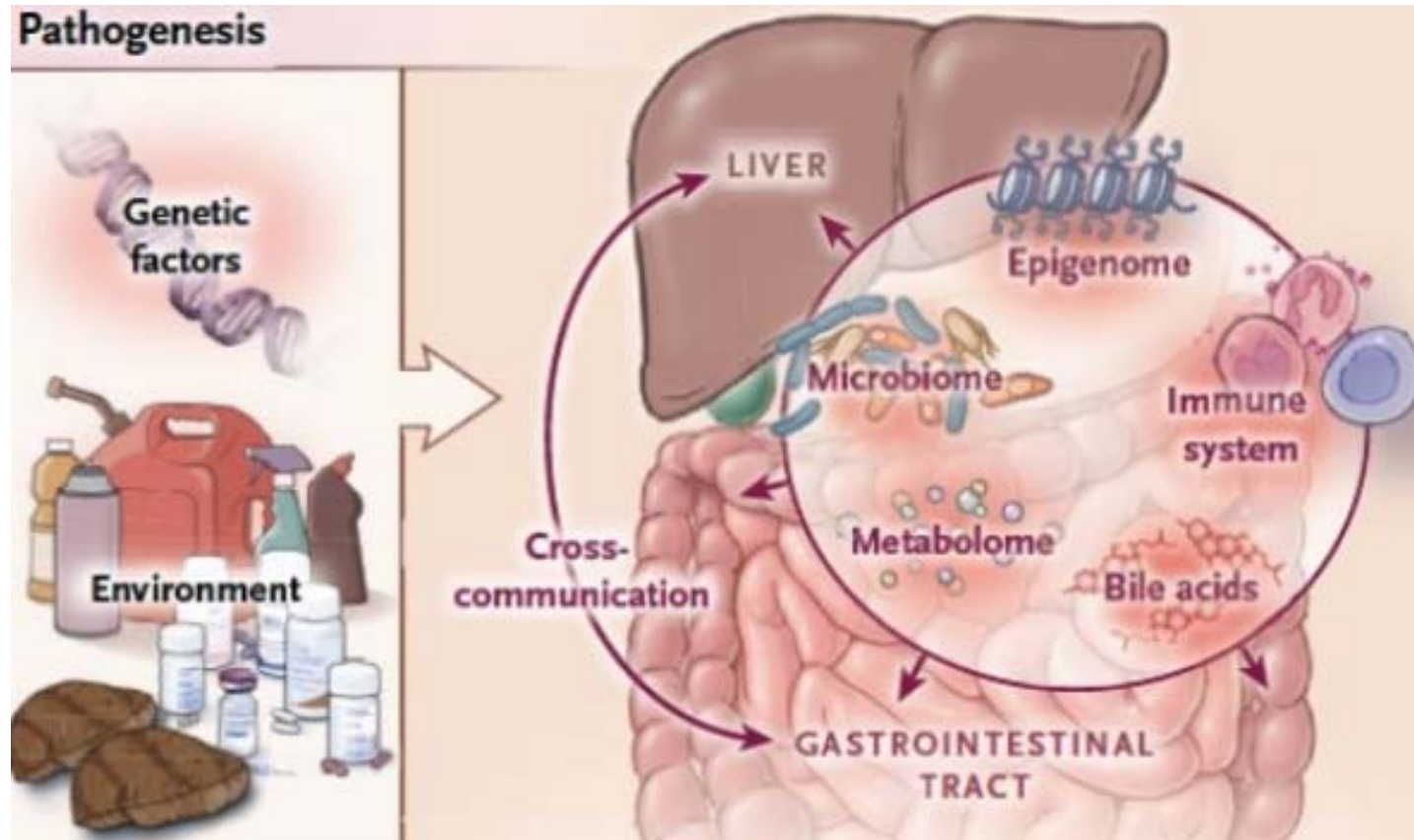
- Intrahepatic and extrahepatic bile ducts – 87 percent
- Intrahepatic bile ducts alone – 11 percent
- Extrahepatic bile ducts alone – 2 percent

☐ Small duct PSC

- Similar biochemical and histologic features to classic PSC

But **normal ERCP**

Παθογένεση



Διάγνωση

Κλινική εκτίμηση

50% ασυμπτωματικοί , κνησμός (10%), ίκτερος (6%), άλγος δε υποχονδρίου (20%), πυρετός , κόπωση

Εργαστηριακός έλεγχος-

↑ χολοστατικά ένζυμα, AST, ALT < X 2-3,
Υπεργαμμασφαιριναιμία , ↑ IgM 50% , ↑ IgG4 10%

Autoantibodies found in PSC

Antibody	Prevalence
<i>Atypical p-ANCA</i>	33-87%
Antinuclear antibody	7-77%
Anti smooth muscle antibody	13-20%
Anti-endothelial cell antibody	35%
Anti-cardiolipin antibody	4-66%
Thyroperoxidase	7-16%
Thyroglobulin	4%
Rheumatoid factor	15%

Διάγνωση

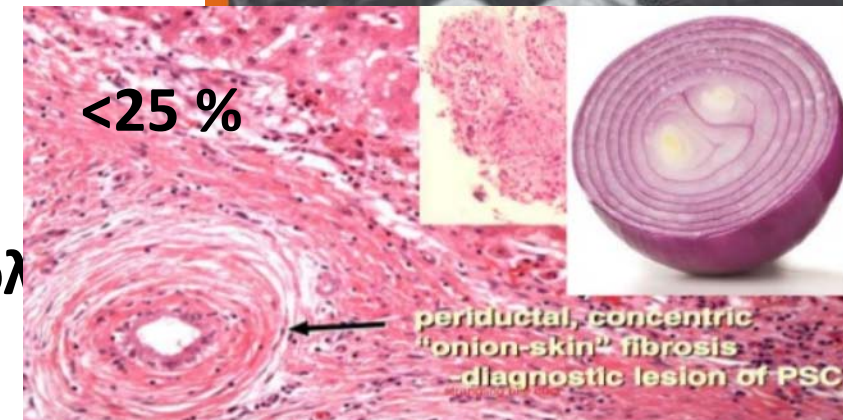
Απεικόνιση

MRCP → εξέταση εκλογής (sensitivity and specificity 86 and 94 %)
Πολλαπλές, διάχυτες στενώσεις των χοληφόρων διαφόρου μήκους με παρεμβαλλόμενα φυσιολογικού εύρους ή διατεταμένα τμήματα
(κομβολογιοειδής εμφάνιση)

ERCP → ισοδύναμη διαγνωστική ακρίβεια, όταν χρειάζεται
θεραπευτική παρέμβαση

Βιοψία ήπατος

- Μη διαγνωστική
- Βλάβες εστιακές, όχι διάχυτες
- Μη ειδικά ευρήματα
- Αποκλεισμός 2 παθων αιτιών σκληρυντικής χολ



Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειϊτιδα και Φλεγμονώδεις Νόσοι του Εντέρου

Ελκώδης κολίτιδα (ΕΚ) συσχετίζεται ~25-90% των ασθενών
VS ασθενείς με ΕΚ εμφανίζουν και ΠΣΧ ~5%, μικρότερη συχνότητα
Νόσο Crohn

Our case : διαρροϊκό
σύνδρομο προ
μηνός, διαταραχές
κενώσεων

- Σε ΕΚ με πανκολίτιδα πιο συχνή η ΠΣΧ
- Απαραίτητες οι **βιοψίες** → φυσιολόγικος βλεννογόνος σε ενδοσκόπηση αλλά ιστολογικά εικόνα κολίτιδας
- Μεγαλύτερος κίνδυνος για κακοήθεια εντέρου σε ΕΚ+ΠΣΧ vs ΕΚ
→ πρέπει να κάνουν έλεγχο με κολονοσκόπηση κάθε χρόνο

ΙΦΝΕ πιθανή

- Υποξεία εισβολή
- <4-6 κενώσεις
- $\Theta < 37,8C$
- Ορατό αίμα στις κενώσεις

Λοιμώδης πιθανή

- Οξεία εισβολή
- >10-12 κενώσεις
- Έντονος πόνος
- Ταξίδι στο εξωτερικό

Διαγνωστική προσέγγιση σε κάθε εμφάνιση κολίτιδας

- Κ/α κοπράνων για παθογόνα (salmonella, shigella, campylobacter)
- Παρασιτολογική κοπράνων
- Τοξίνη cl.difficile

50% κολίτιδων λοιμώδους αιτιολογίας δεν ανευρίσκεται παθόγονο

Ενδοσκόπηση

- Χαρακτήρες φλεγμονής
- Κατανομή (συνεχής /κατά τόπους)
- Έκταση
- Ειδικά ευρήματα (ψευδομεμβράνες)

ΔΕΝ υπάρχουν παθολογικά ευρήματα

Λήψη βιοψιών η πιο σημαντική εξέταση στη διαφοροδιάγνωση

Our case :
Αρνητικές κ/α
, παρασιτολογική
κοπράνων

Αυξημένος κίνδυνος
επιπλοκών κατά τη
διάρκεια φλεγμονής

ΙΦΝΕ?

- ✓ Διάρροια (\pm πρόσμιξη αίματος) – για >4 εβδ,
- ✓ μυική αδυναμία, απώλεια ΣΒ, κακή θρέψη
- ✓ πυρετός ($>37,5$ σε πιο σοβαρές), αναιμία(έλλειψη fe από απώλεια αίματος, χρόνιας νόσου, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία), υπόταση , ταχυκαρδία, κοιλιακό άλγος
- Μυοκελετικό : περιφερική αρθρίτιδα, (μεγάλες αρθρώσεις), αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- Δέρμα : οζώδες ερύθημα, γαγγραινώδες πυόδερμα
- ✓ Ήπαρ: ηπατική στεάτωση, ΠΣΧ ?
- Οφθαλμός : ραγοειδίτιδα, επιπεπεφυκίτιδα

Ελκώδης κολίτις

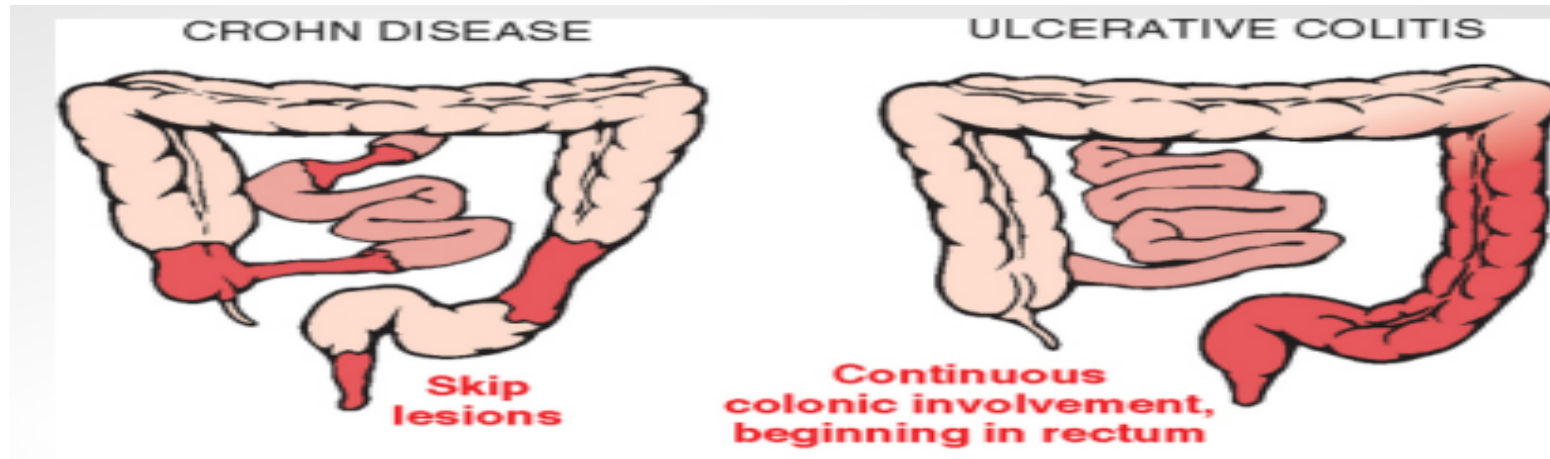
- Εντόπιση μόνο στο
- Προσβάλλει πάν
- Προσβάλλει μόν
- Βλάβη είναι συνε
- ΔΕΝ προκαλεί περιπρωκτική νόσο
- Συχνά αιματηρές κενώσεις
- pANCA 85%

Our case :

- ΕΚ συσχέτιση 25-90% ΠΣΧ
- Όχι περιπρωκτική νόσο
- Όχι αιματηρές κενώσεις
- pANca?
- Απαραίτητος ο ενδοσκοπικός έλεγχος εως τελικό ειλεό
- βιοψίες

Crohn

- σημείο του ΓΕΣ
- ορθό
- χής με υγιείς περιοχές στο
- ρωκτική νόσο
- 15%



PSC

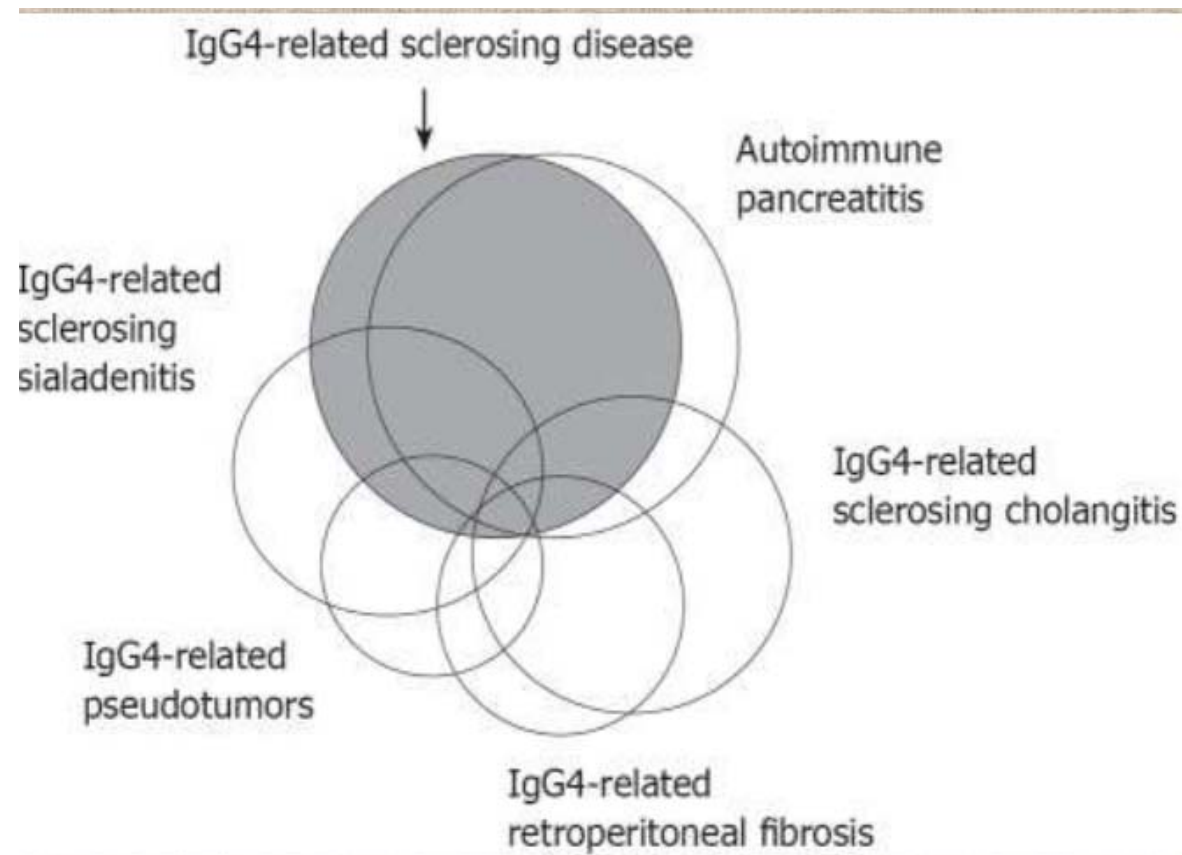
- Χολοστατικά ένζυμα
- Υπεργαμμασφαιριναιμία , ↑IgM ~50%
- **↑IgG4 ~9% (>140 mg /dl),σχετίζονται με πιο ταχεία εξέλιξη της νόσου ή ξεχωριστή νόσο**

All patients with PSC should be tested at least once for elevated serum IgG4 level

IgG4 σκληρυντική χολαγγειίτιδα

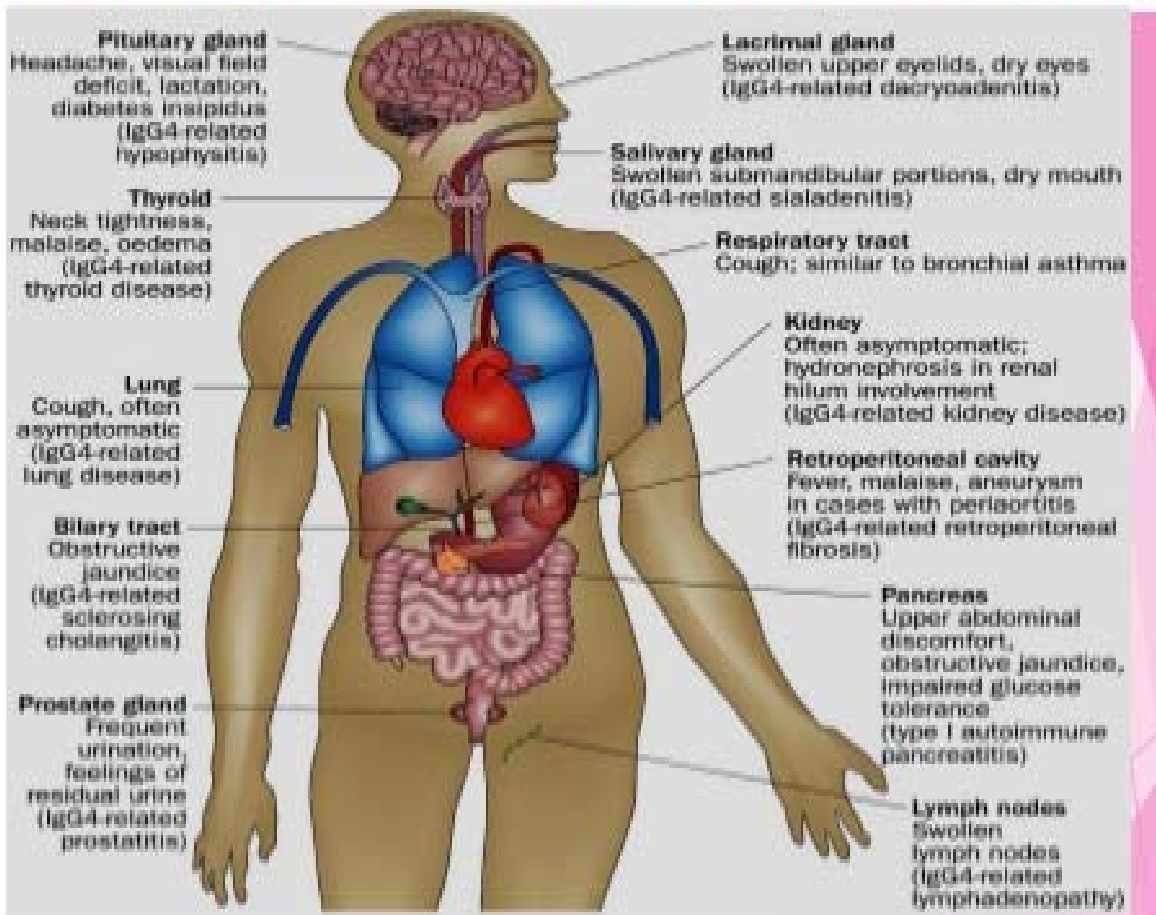
Κλινικό φάσμα

- IgG4 σκληρυντική χολαγγειίτιδα και Αυτοάνοση Παγκρεατίτιδα (ΑΠ) >70%
- IgG4 σκληρυντική χολαγγειίτιδα χωρίς ΑΠ
(7.5% των ασθενών σε σειρά 53 ατόμων από τη *Mayo clinic* 5% σε 65 άτομα από την *Ιαπωνία*)



IgG4 σχετιζόμενα νοσήματα (IgG4-RD)

Systemic organ involvement in IgG4-related disease

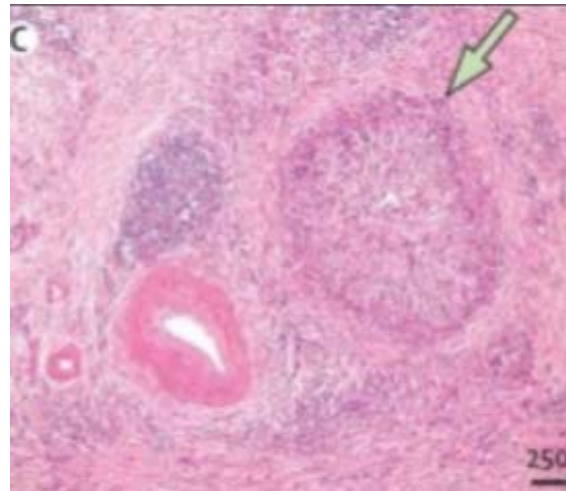
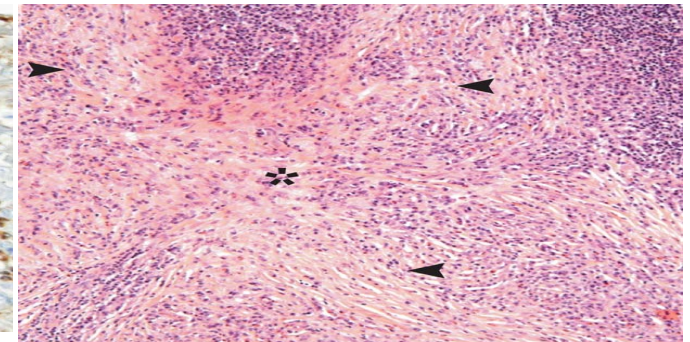
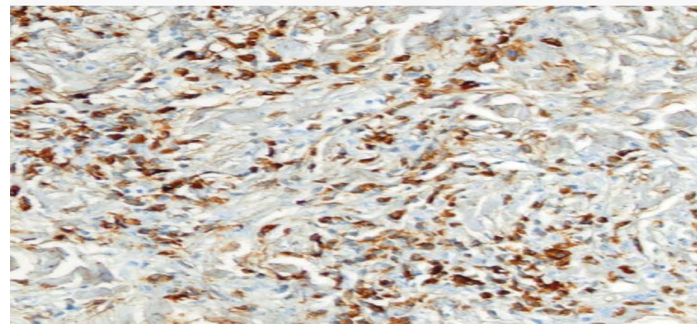


- Immune-mediated fibro inflammatory condition
- Can affect almost any organ
- Unknown aetiology





- **Unique** histopathological features, similar regardless of the affected organ.

Table 2 Histopathologic hallmarks of IgG4-RD

Major
Lymphoplasmacytic infiltrate
High percentage of IgG4-positive plasma cells
Storiform fibrosis
Obliterative phlebitis
Mild to moderate tissue eosinophilia
Minor
Germinal centers
Lymphoid follicles
Nonobliterative phlebitis
Obliterative arteritis (usually found in lung)



Τύποι IgG4 σκληρυντικής χολαγγειίτιδας

	Type 1	Type 2	Type 3	Type 4
				
Differential diagnosis	Pancreatic cancer Bile duct cancer Chronic pancreatitis	Primary sclerosing cholangitis	Bile duct cancer Gallbladder cancer	
Useful modalities	IDUS* (bile duct) EUS-FNA** (pancreas) Biopsy (bile duct)	Liver biopsy Colonoscopy (R/O coexistence of IBD***)	EUS (bile duct, pancreas) IDUS (bile duct) Biopsy (bile duct)	

Επίπεδα IgG4 στον ορό



- Αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο
 - Πιθανόν να σχετίζονται με τη σοβαρότητα της νόσου
 - Πιθανόν προγνωστική σημασία (κλινική πορεία, ανταπόκριση στη θεραπεία)
- ☐ 30% των ασθενών έχουν φυσιολογικές τιμές**

Διαγνωστικά κριτήρια

Ειδικά κριτήρια για IgG4 Σκληρυντική χολαγγειίτιδα

Diagnostic items

- (1) Biliary tract imaging reveals diffuse or segmental narrowing of the intrahepatic and/or extrahepatic bile duct associated with the thickening of bile duct wall
- (2) Hematological examination shows elevated serum IgG4 concentrations (≥ 135 mg/dl)
- (3) Coexistence of autoimmune pancreatitis, IgG4-related dacryoadenitis/sialadenitis, or IgG4-related retroperitoneal fibrosis
- (4) Histopathological examination shows:
 - a. Marked lymphocytic and plasmacyte infiltration and fibrosis
 - b. Infiltration of IgG4-positive plasma cells: >10 IgG4-positive plasma cells/HPF
 - c. Storiform fibrosis
 - d. Obliterative phlebitis

Γενικά κριτήρια για IgG4 σχετιζόμενα νοσήματα

Option: effectiveness of steroid therapy

A specialized facility, in which detailed examinations such as endoscopic biliary biopsy and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) can be administered, may include in its diagnosis the effectiveness of steroid therapy, once pancreatic or biliary cancers have been ruled out.

Definite diagnosis

- (1) + (3)
- (1) + (2) + (4) a, b
- (4) a, b, c
- (4) a, b, d

Probable diagnosis

- (1) + (2) + option
- ### Possible diagnosis
- (1) + (2)

It is necessary to exclude PSC, malignant diseases such as pancreatic or biliary cancers, and secondary sclerosing cholangitis caused by the diseases with obvious pathogenesis. When it is difficult to differentiate from malignant conditions, a patient must not be treated with facile steroid therapy but should be referred to a specialized medical facility

Histology
Imaging
Serology
Other organ
R
Treatment response

IgG4 σκληρυντική χολαγγειίτιδα vs PSC

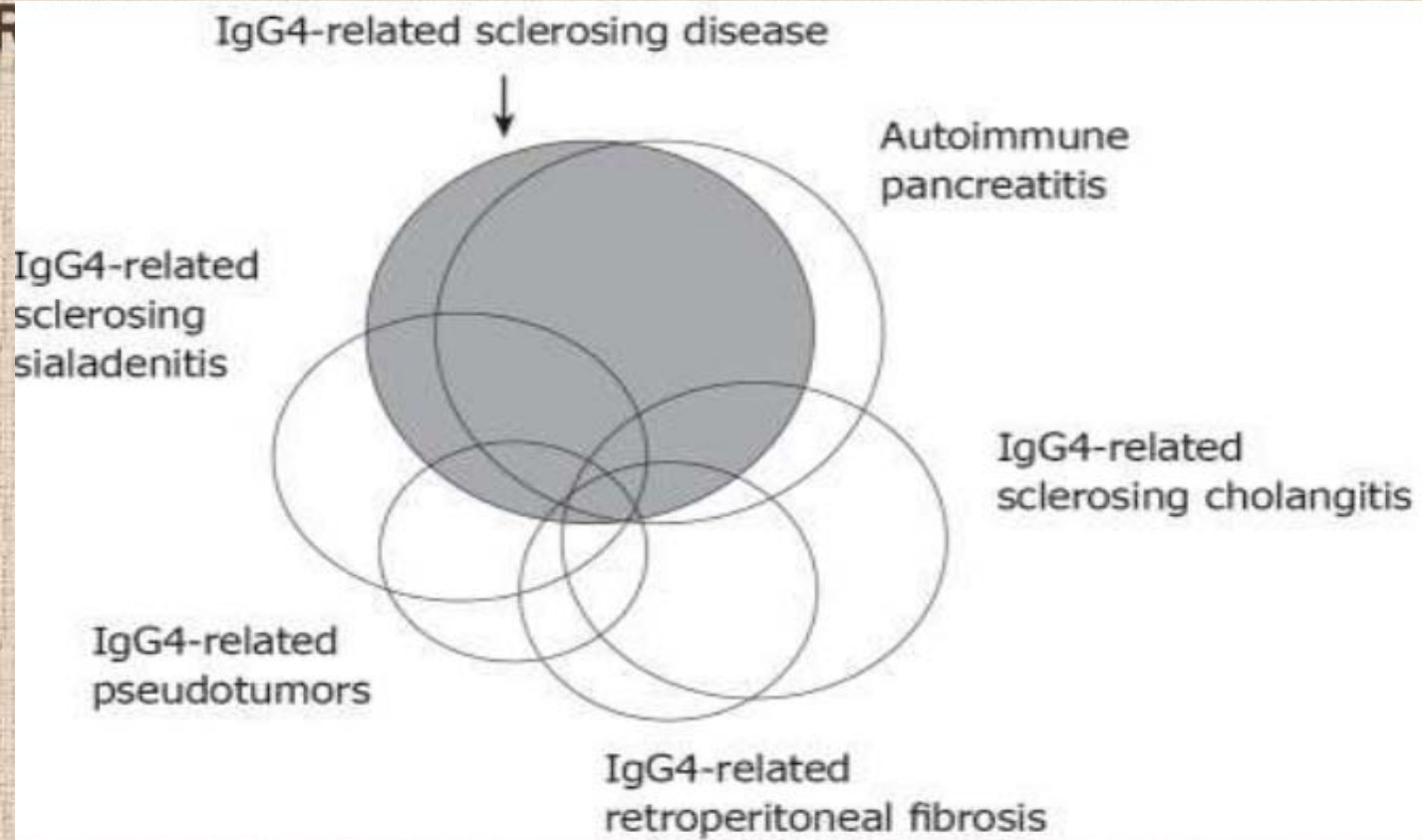
	IgG4-σκληρυντική χολαγγειίτιδα	PSC
Ηλικία εμφάνισης	Μεσήλικες/ηλικιωμένοι άντρες	Νεώτεροι άντρες
Κλινική εμφάνιση	Αποφρακτικός ίκτερος	Ασυμπτωματικοί
Σχετιζόμενα νοσήματα	IgG4-σχετιζόμενη νόσος	Ελκώδης κολίτιδα (70%)
IgG4 ορού	Συνήθως ↑	Σπάνια ↑
Χολαγγειογραφικά ευρήματα	>στενώσεις χοληφόρων Μεταστενωτική διάταση+ συχνή στένωση παγκρατικού πόρου	<στενώσεις χοληφόρων Κομβολοειδής απεικόνιση
Ιστολογικά ευρήματα	Λεμφοπλασματοκυτταρική διήθηση, σκλήρυνση + πάχυνση του τοιχώματος των πόρων, IgG4+ πλασματοκύτταρα	Onion-skin like περιπορική ίνωση (50%),
Κλινική πορεία	Καλή απάντηση στα στεροειδή	Προοδευτική ηπατική ανεπάρκεια → OLT

IgG4 >560 mg/dl
: 100%
specificity for
IgG4 –SC vs PSC

Συνύπαρξη αυτοάνοσης παγκρεατίδας?

INTER

C)



- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> granulocytic infiltration (2) Obliterative phlebitis (3) Storiform fibrosis (4) Abundant (>10 cells/HPF) IgG4-positive cells | <ul style="list-style-type: none"> granulocytic infiltration (2) Obliterative phlebitis (3) Storiform fibrosis (4) Abundant (>10 cells/HPF) IgG4-positive cells |
|--|--|

Diagnostic steroid trial

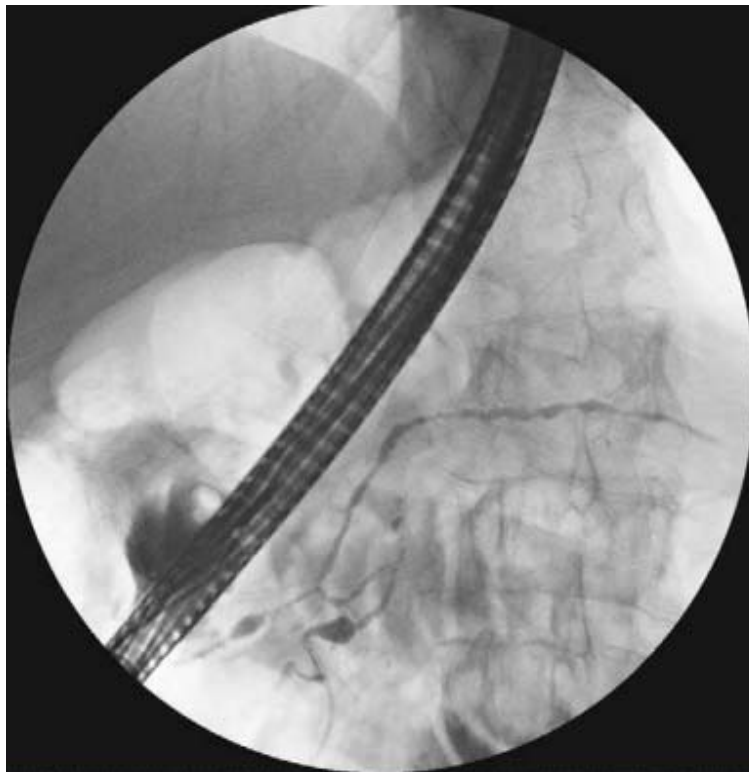
Response to steroid (Rt)*

Rapid (≤2 wk) radiologically demonstrable resolution or marked improvement in pancreatic/extrapancreatic manifestations

Απεικονιστικά ευρήματα ΑΠ



Enhanced CT



ERCP

Κριτήριο :διάχυτη
ανώμαλη στένωση
παγκρεατικού πόρου (>1/3
συνολικού μήκους)

Ρόλος MRCP?μειονεκτεί
έναντι της ERCP στο να
διακρίνει αν η στένωση του
παγκρεατικού πόρου
οφείλεται σε ΑΠ ή Ca
παγκρέατος

IgG4 –ΙΦΝΕ?

- Χαρακτηριστικό των ΙΦΝΕ είναι η αυξημένη πλασματοκυτταρική διήθηση βλεννογόνου εντέρου → B cell παθογενετικός μηχανισμός
- Όχι επαρκή δεδομένα
- Σποραδικές μελέτες → αυξημένα IgG4 σε ορό και βλεννογόνο ασθενών με IBD

(Rebours et al-2012) compared the infiltration of mucosal IgG4+ plasma cells in intestinal tissues of patients with IBD and patients with autoimmune pancreatitis (AIP). This study demonstrated that patients with IBD had higher intestinal mucosal IgG4 counts than patients with AIP.

Raina et al.¹⁹ focusing on mucosal IgG4 in IBD found that infiltration of mucosal IgG4+ plasma cells was associated with primary sclerosing cholangitis (PSC) and that mucosal IgG4 counts in patients with active UC were higher than those in patients with inactive UC

- Αυτοί οι ασθενείς πιθανόν πιο σοβαρή και εκτεταμένη νόσο

Διάγνωση?



Μικροβιακή Χολο-
-ηπατικά αποστ

Πρωτοπαθή
χολαγγειίτι

IgG4 σκληρυντικ
ΙΦ

χολαγγειο

Χολαγγειο/μα + πρωτοπαθής
σκληρυντική χολαγγειίτιδα

λhca, ANA ,AMA

λεκτροφόρηση πρωτεϊνών και
ισοτικός προσδιορισμός ,IgG4
οψία ήπατος

ολονοσκόπηση και λήψη
οψιών

αναληπτικός έλεγχος με MRCP

