

**Αύξηση τρανσαμινασών / αλκαλικής
φωσφατάσης στο ρευματοπαθή:
Αρχική διερεύνηση και αντιμετώπιση**

Σπυρίδων Π. Ντουράκης

Καθηγητής Παθολογίας

Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ

ΓΝΑ Ιπποκράτειο

ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ

- **Τρανσαμινάσες (αμινοτρανσφεράσες)** [οξαλοξική (SGOT) ή ασπαρτική (AST) και πυροσταφυλική (SGPT) ή αλανινική (ALT)]
- **Αλκαλική φωσφατάση (ALP)**
- **γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάση (γ-GT)**
- **Δεν εκφράζουν την ηπατοκυτταρική λειτουργία, αλλά τη βλάβη των ηπατοκυττάρων ή/και του επιθηλίου των χοληφόρων**
- **Λέγονται “liver function tests” αλλά είναι liver injury tests.**

ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΗΠΑΤΟΣ

- Ο έλεγχος της συνθετικής ικανότητας του ήπατος επιτυγχάνεται με τον προσδιορισμό:
 - της λευκωματίνης
 - του χρόνου προθρομβίνης

ΑΙΤΙΑ ΥΠΟΛΕΥΚΩΜΑΤΙΝΑΙΜΙΑΣ

- Ηπατική ανεπάρκεια (κίρρωση)
- Νόσος του Menetrier
- Εντεροπάθεια με πρωτεΐνο-απέκκριση
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- Καχεξία
- Υπερκαταβολισμός φλεγμονωδών ή νεοπλασματικών νοσημάτων

ΑΙΤΙΑ ΠΑΡΑΤΑΣΗΣ ΤΟΥ Χ. QUICK

- Ηπατική ανεπάρκεια, ιδιαίτερα οξεία
- Χρήση αντιβιοτικών ή κουμαρινικών
- Στεατόρροια
- Χολοστατικά σύνδρομα

ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΣΗΣ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ ΣΕ ΡΕΥΜΑΤΟΠΑΘΕΙΑ

- Εξωηπατικό αίτιο
- Η “ρευματοπάθεια”
- Ηπατοτοξικότητα φαρμάκων
- Συνυπάρχουσα ηπατική νόσος
 - ιογενής – οξεία, χρόνια : HBV, HCV
 - αυτοάνοση ηπατίτιδα
 - πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα
 - πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
 - Πυλαία υπέρταση
 - Ρήξη ήπατος-αρτηρίτιδα
 - Άλλη

ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΩΝ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΕΞΕΤΑΣΕΩΝ ΗΠΑΤΟΣ ΛΟΓΩ ΒΛΑΒΗΣ ΕΞΩΗΠΑΤΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ

ΕΞΕΤΑΣΗ

- Τρανσαμινάσες

(υπεροχή
SGOT-AST)

- γ-GT
- ALP

ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΤΙΜΗΣ

Καρδιά, μύες, νεφροί, εγκέφαλος,
ερυθρά, λευκά, πάγκρεας, πνεύμονες

Χοληφόρα, πάγκρεας, έντερο, νεφροί.

Οστά, έντερο, λευκά, πλακούντας,
νεφροί

ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΕΣ

- Στα μιτοχόνδρια (AST) και κυτταρόπλασμα (ALT).
- Εκφράζουν **κυτταρόλυση**.
- Η **ALT ειδική** της ηπατοκυτταρικής βλάβης με εξαιρέσεις.

ΑΡΧΙΚΟΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

1. ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ

ALT ↑ :

Οξεία (<6 μήνες ή >10 ΑΦΤ), το 1/3 ικτερική

Χρονία (>6 μήνες ή >2-5 ΑΦΤ), συνήθως ασυμπτωματικώς

2. ΧΟΛΟΣΤΑΤΙΚΗ

ALP & γ-GT ↑

3. ΜΙΚΤΗ

4. ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ ↑

Έμμεση (σ. Gilbert, αιμόλυση, μη-δραστική ερυθροποίηση κλπ)

Άμεση (σ. Dubin-Johnson & Rotor , σηψη κλπ)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΟΞΕΙΑΣ ΙΟΓΕΝΟΥΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

- Αντι-HAV IgM
- Αντι-HBc IgM (+/- HBsAg)
- Αντι-δ IgM
- Αντι-HCV + HCV RNA
- Αντι-HEV IgM + HEV RNA
- IgM αντισώματα ηπατοτρόπων ιών

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΕ ΑΥΞΗΣΗ ΤΩΝ ΤΡΑΝΣΑΜΙΝΑΣΩΝ 2-5ΧΑΦΤ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΟΣ

ΑΡΧΙΚΟΣ

- HBsAg (αντι-HBc IgM, HBeAg, αντι-Hbe, HBV DNA)
- Αντι-HCV (εάν + HCV RNA)
- Φερριτίνη, σίδηρος, σιδηροφυλλίνη
- Κυανοπλασμίνη (<40 ετών)
- α₁-αντιθρυψίνη
- Αυτοαντισώματα (ANA, AMA, SMA)
- Ηλεκτροφόρηση λευκωμάτων/Ποσοτικός
- Αντιγλιανδικά, αντισώματα έναντι του ενδομυίου και της τρανσγλουταμινάσης

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟ ΑΔΙΕΞΟΔΟ

- Βιοψία ήπατος

“ΚΡΥΨΙΓΕΝΗΣ” ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ

- **Στεατοηπατίτιδα; Το πιθανότερο**
- **Αυτοάνοση;**
- **Φαρμακευτική - βότανα;**

Η ΑΛΚΑΛΙΚΗ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗ

- Ομάδα ισοενζύμων που καταλύουν την υδρόλυση φωσφορικών εστέρων σε αλκαλικό pH.
- Στο ήπαρ, οστά, νεφρούς, πλακούντα, λευκοκύτταρα και διάφορα νεοπλάσματα.
- Η διάκριση των ισοενζύμων, με ηλεκτροφόρηση (όχι για καθημερινή χρήση).
- Στην κλινική πράξη: με γ -GT ή 5'-N (χολοστατικά ένζυμα).

ΕΞΩΗΠΑΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΛΚΑΛΙΚΗΣ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗΣ Φυσιολογική γ -GT

- Αυξημένη οστεοβλαστική δραστηριότητα (νόσος Paget, σωματική ανάπτυξη, οστεομαλακία, οστεοβλαστικές οστικές μεταστάσεις)
- Κύηση, θηλασμός
- Μη μεταστατικά νεοπλάσματα (παρνεοπλασματική εκδήλωση: νόσος του Hodgkin, λέμφωμα μη-Hodgkin, υπερνέφρωμα).

ΑΛΛΑ ΕΞΩΗΠΑΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΛΚΑΛΙΚΗΣ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗΣ

- Σε φλεγμονώδεις παθήσεις (πχ ρευματική πολυμυαλγία, οστεομυελίτιδα)
- Σχηματισμός **συμπλόκων** με ανοσοσφαιρίνη (πχ σε ελκώδη κολίτιδα, αυτοάνοσες ηπατοπάθειες κλπ)
- Το εντερικό ισοένζυμο είναι αυξημένο στην κίρρωση, στο σακχαρώδη διαβήτη, στο λέμφωμα του εντέρου και στη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια
- **Γενετικώς**

γ-ΓΛΟΥΤΑΜΙΝΙΚΗ ΤΡΑΝΣΠΕΠΤΙΔΑΣΗ

- Νεφροί, πάγκρεας, ήπαρ, σπλήνας, καρδιά, πνεύμονες και εγκέφαλος.
- Δεν ανευρίσκεται στα οστά.
- Ηπατοκύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα του χοληφόρου δένδρου.
- Τα επίπεδα ποικίλλουν με την ηλικία και το φύλο, είναι μεγαλύτερα στους άνδρες και αυξάνουν με την ηλικία.

ΕΞΩΗΠΑΤΙΚΑ ΑΙΤΙΑ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΗΣ ΑΥΞΗΣΗΣ ΤΗΣ γ-GT

- Οξεία παγκρεατίτιδα
- Έμφραγμα μυοκαρδίου (70%)
- Ρευματοειδής αρθρίτιδα
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- Νεοπλασμάτα (μελάνωμα, μαστός, πνεύμων κ.ά.)
- Κρυψιγενής

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ ΜΕ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ALP&γ-GT > 3ΧΑΦΤ

- Αυξημένη σύνθεση
- Ενδοηπατική ή εξωηπατική χολόσταση
- Πρωτοπαθή ή μεταστατικά νεοπλασμάτα
- Αποστήματα
- Ηπατικές διηθήσεις (λεμφώματα, λευχαιμίες αμυλοείδωση, κοκκιωματώδεις νόσοι)

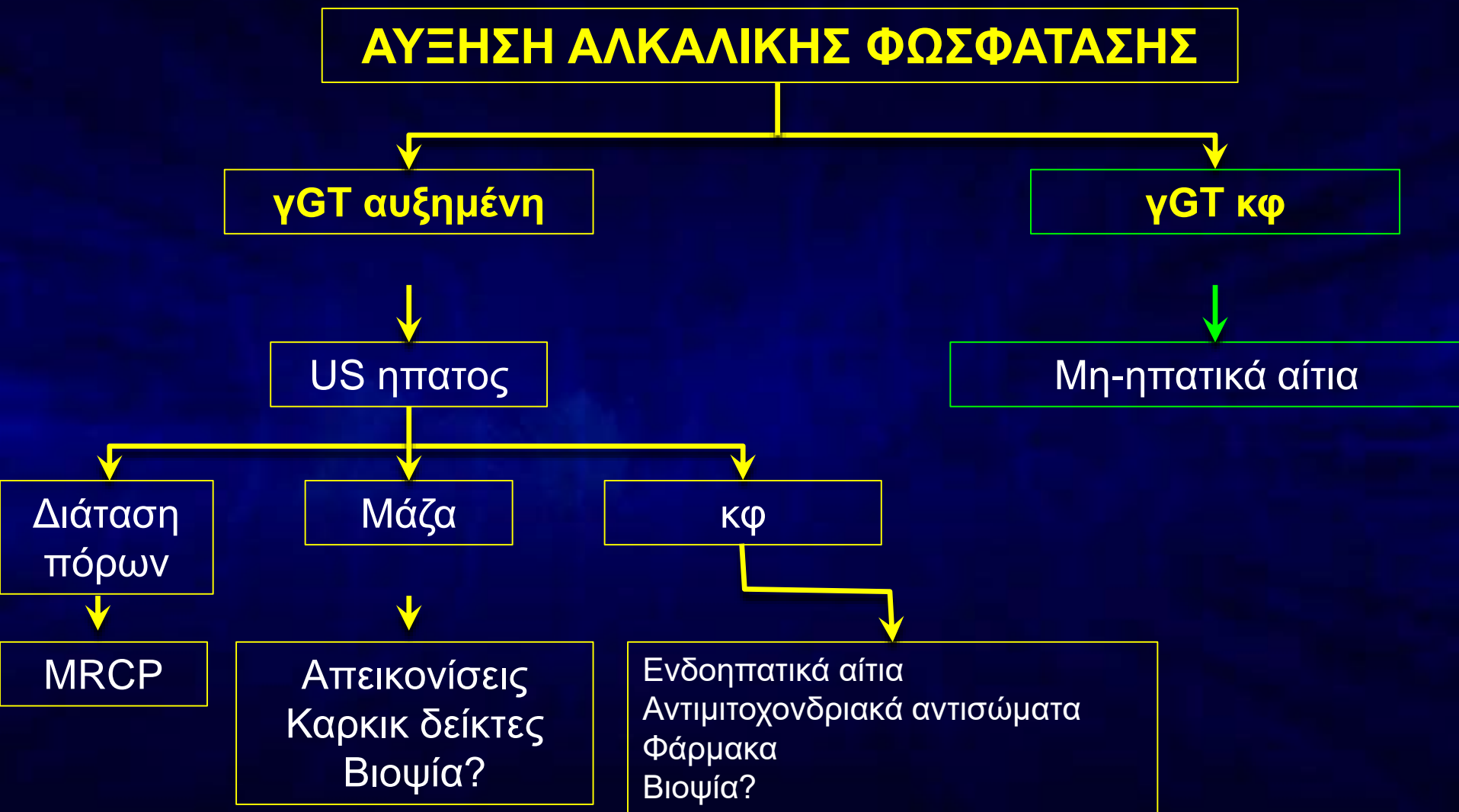
ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ (ALP, γ -GT \uparrow)

- **Ενδο-ηπατική**
 - Ηπατοκυτταρική
 - Βλάβη ενδοηπατικών χοληφόρων
 - Γενετικά & Επίκτητα
- **Εξω-ηπατική**
 - Νοσήματα Χοληδόχου Πόρου
 - Νοσήματα φύματος του Vater
 - Νοσήματα παγκρέατος

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΧΟΛΟΣΤΑΤΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ

- Αδυναμία διάκρισης εργαστηριακώς
- Αρχικός έλεγχος με ΗΧΟ
- Σε ενδοηπατική: Βιοψία ήπατος/AMA
- Σε εξωηπατική: MRCP
- Διάγνωση+Παρέμβαση: ERCP

ΔΙΕΡΕΥΝΙΣΗ ΑΥΞΗΣΗΣ ΑΛΚΑΛΙΚΗΣ ΦΩΣΦΑΤΑΣΗΣ



ΙΚΤΕΡΟΣ ΚΑΙ ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ

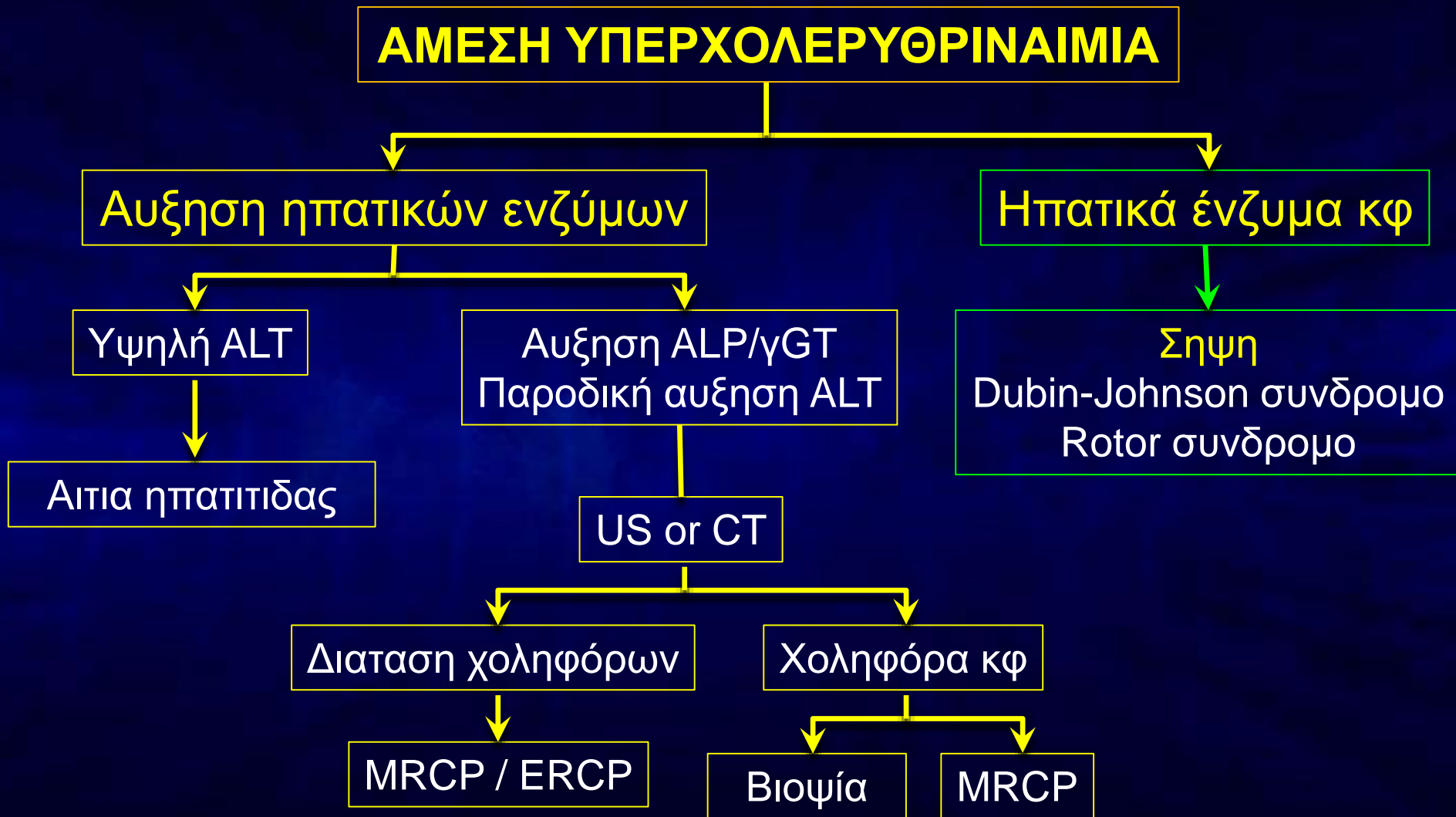


ΙΚΤΕΡΟΣ

A Venn diagram consisting of two overlapping ovals. The left oval is blue and contains the text 'ΙΚΤΕΡΟΣ'. The right oval is purple and contains the text 'ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ'. The overlapping area in the center is a lighter shade of purple.

ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ

ΔΙΕΡΕΥΝΙΣΗ ΑΜΕΣΗΣ ΥΠΕΡΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΑΙΜΙΑΣ



ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΑΥΞΗΣΗ ΤΩΝ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΕΝΖΥΜΩΝ

- **ΗΧΟ-έλεγχος με Doppler:**
 - Διάταση χοληφόρων (απόφραξη)
 - διάταση σπληνοπυλαίου άξονα-σπληνομεγαλία (πυλαία υπερταση)
 - οζώδης απεικόνιση του ήπατος (κίρρωση-οζώδης αναγεμνητική υπερπλασία)
 - αυξημένη ηχογένεια (λίπωση)

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΙΡΡΩΣΗΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Αντιρρόπηση = χρόνια ηπατίτιδα

- ALT > 2ΧΑΦΤ (<250 IU/L)
- $2 < \text{AST/ALT} > 1$
- Ίσως ALT κφ.
- γ-σφαιρίνες > 3 g/dl.

Μη-αντιρρόπηση:

- Ίκτερος
- Λευκωματίνες <3,5g/DL
- Χ. Quick

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΙΝΩΣΗΣ ΧΩΡΙΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ

- α) Βιοδείκτες
 - της ίνωσης (AST/ALT >1, χαμηλά Αιμοπεταλια)
 - της οξειδωτικής δραστηριότητας
 - της φλεγμονής και της απόπτωσης
- β) Απεικονιστικές εξετάσεις
 - απλή ελαστογραφία
 - μαγνητική ελαστογραφία
 - μαγνητική φασματοσκόπηση
- γ) Δοκιμασίες αναπνοής
- δ) Μαθηματικά μοντέλα

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΙΝΩΣΗΣ ULTRASOUND TRANSIENT ELASTOGRAPHY (FIBROSCAN™)



ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΣΕΛ

- Ήπαρ **δεν αποτελεί όργανο στόχο**, ασυνήθης κλινικά σημαντική ηπατική νόσος
- Ηπατομεγαλία 12-55%
- Αύξηση τρανσαμινασών 23-50%,
- Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης 31%
- **ΔΔ από άλλες αιτίες**
 - Φάρμακα, αιμόλυση, μυοσίτιδα
 - μικροθρομβώσεις ήπατος λόγω αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου
- «**Lupoid hepatitis**», συνώνυμο της **αυτοάνοσης ηπατίτιδας**, δεν χρησιμοποιείται πλέον

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

- **Σύνολο κλινικών, εργαστηριακών, ορολογικών και ιστολογικών ευρημάτων**
- ALT > 2-10ΧΑΦΤ
- Χολερυθρίνη 1-10 mg/dl
- γ-σφαιρίνη > 2ΧΑΦΤ (IgG)
- ANA (>1/1600, στικτός), SMA (>1/160), αντι-dsDNA (+++), LKM-1, LC, SLA

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ

- Η 1η χρονία ηπατοπάθεια με επιτυχή θεραπεία (1950)
- Ανοσοκατασταλτικά Πρεδνιζόνη +/- αζαθειοπρίνη (για μείωση της δόσης των κορτικοειδών)
- Δρουν στα T-λεμφοκύτταρα

Νόσημα

Κλινική εικόνα

Ηπατική νόσος

ΣΕΛ

- Ηπατοσπληνική
- Ικτερος
- ALT

- Στεάτωση
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- ΠΧΚ-ΠΧΧ
- Κοκκιώματα
- Μη-ειδικές αντιδραστικές

Ann Gastroenterol 2005; 18: 309-324

ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΑΝΤΙΦΩΣΦΟΛΙΠΙΔΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ

- Αντισώματα συνδέονται με αρνητικά φορτισμένα φωσφολιπίδια, φωσφατιδυλοσερίνη, φωσφατιδυλοχολίνη
- Θρομβώσεις, αποβολές
- Αντιπηκτικό λύκου
- Αντισώματα έναντι καρδιολιπίνης
- Σ. Budd-Chiari, ηπατική αγγειακή θρόμβωση, θρόμβωση πυλαίας, Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία
- Βιοψία ήπατος σε: αυξημένα ηπατικά ένζυμα, πυλαία υπέρταση

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΜΗ-ΚΙΡΡΩΤΙΚΗ ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

ΣΥΝΩΝΥΜΑ

- Αποφρακτική πυλαία φλεβοπάθεια
- Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία
- Hepatorportal sclerosis
- Partial nodular transformation

- Αγγειακες αποφραξεις
- Θρομβοφιλία (40%)
- ανοσολογικά νοσηματα
- λοιμωξεις (HIV)
- αζαθειορπρίνη διδανοσινη

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΜΗ-ΚΙΡΡΩΤΙΚΗ ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

- Πυλαία υπέρταση (κίρσοι, ασκίτης, υπερσπληνισμός) χωρίς ηπατική ανεπάρκεια (ηπατική εγκεφαλοπάθεια)
- ΗΧΟ με δαντελωτή παρυφή ηπατος και πάχυνση τοιχωματος πυλαίας φλέβας

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΜΗ-ΚΙΡΡΩΤΙΚΗ ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

- Ελαστογραφία <12 KP
- Ιστολογία: Χωρίς κίρρωση
- Αργότερα ηπατική ανεπάρκεια λόγω ισχαιμίας
- Αυξημένη πιθανότητα θρόμβωσης πυλαίας και θνητότητα από τα συνυπάρχοντα νοσήματα
- Θεραπεία επιπλοκών & αντιπηκτική αγωγή όταν ένδειξη
- Μεταμόσχευση σε ηπατική ανεπάρκεια

ΗΠΑΡ & ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

- Το ήπαρ δεν είναι εξωαρθρικό όργανο προσβολής (οφθαλμός, πνεύμονες, δερμα, νευρικό συστημα, καρδιά)
- Οι ασυμπτωματικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων συχνές (18-65%).
- Ιστολογικώς: ελαφρές μη- ειδικές
- Σπανίως: ρευματικά οζία, αγγειίτιδα
- Φαρμακευτικές 14–35%
 - ΜΣΑΦ
 - DMARDs-μεθοτρεξατη, λεφλουνομίδη σουλφασαλαζίνη
 - βιολογικοί παράγοντες

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

ΧΡΟΝΟΛΟΓΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- Χρόνος εκδήλωσης (1-12 εβδομάδες).
- Δοκιμασία απόσυρσης.
(50% < 15 ημέρες).
- Δοκιμασία επανέκθεσης.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

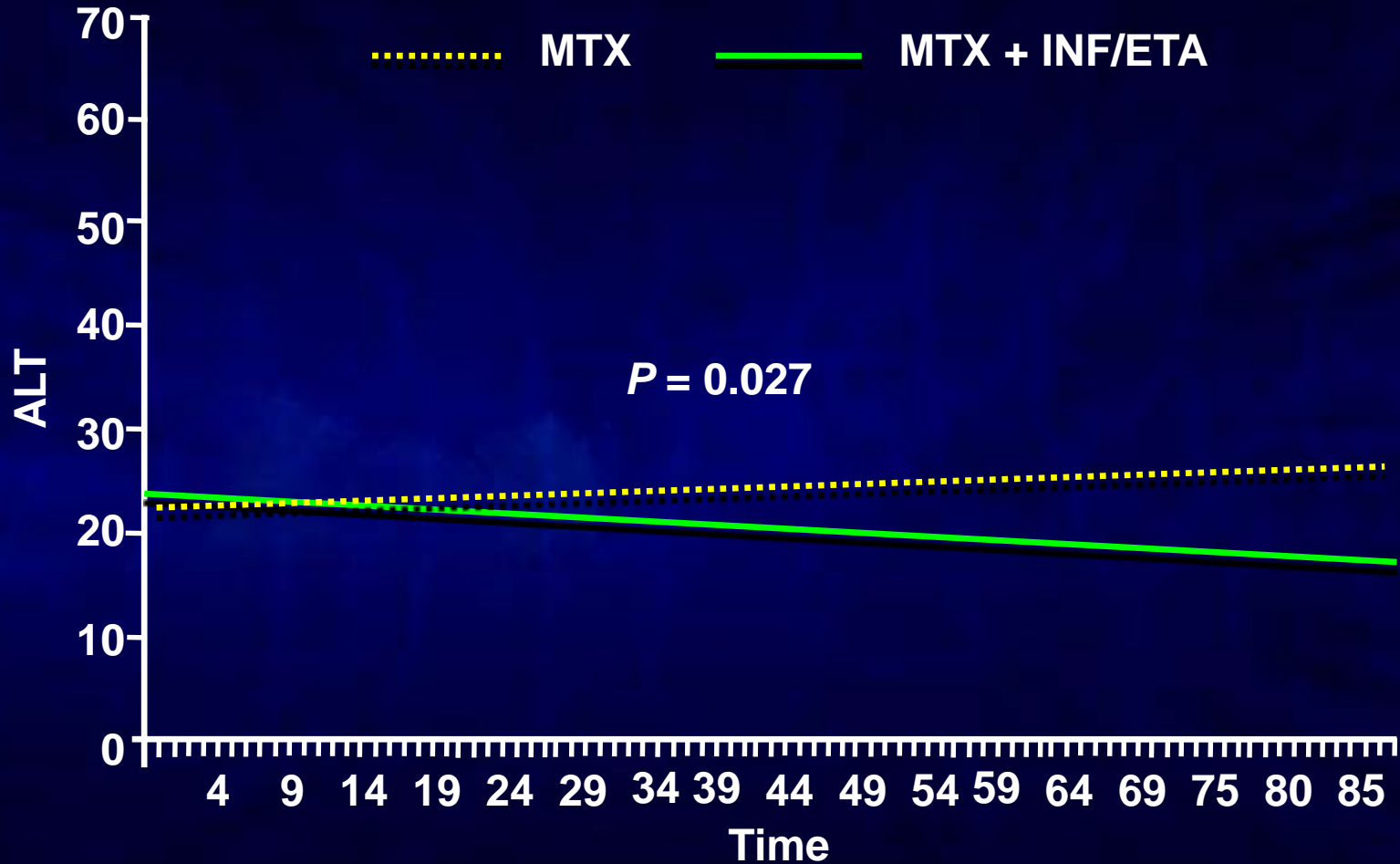
ΚΛΙΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- Μπορεί αυτοαντισώματα.
- Αποκλεισμός άλλων αιτίων (ιοί, αυτοανοσία κλπ).
- Σύνδρομο υπερευαισθησίας : εξάνθημα, πυρετός, ηωσινοφιλία, θρομβοπενία.
- Ιστολογία (όχι απαραίτητη ή διαγνωστική): ηωσινόφιλα, μικροφυσσαλιδώδης διήθηση, κεντρική νέκρωση, κοκκιώματα.
- Αναδρομή της διεθνούς βιβλιογραφίας.
- Τοξικολογική εξέταση μόνο στην άμεση τοξικότητα

ΠΡΟΛΗΨΗ = ΕΓΚΑΙΡΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

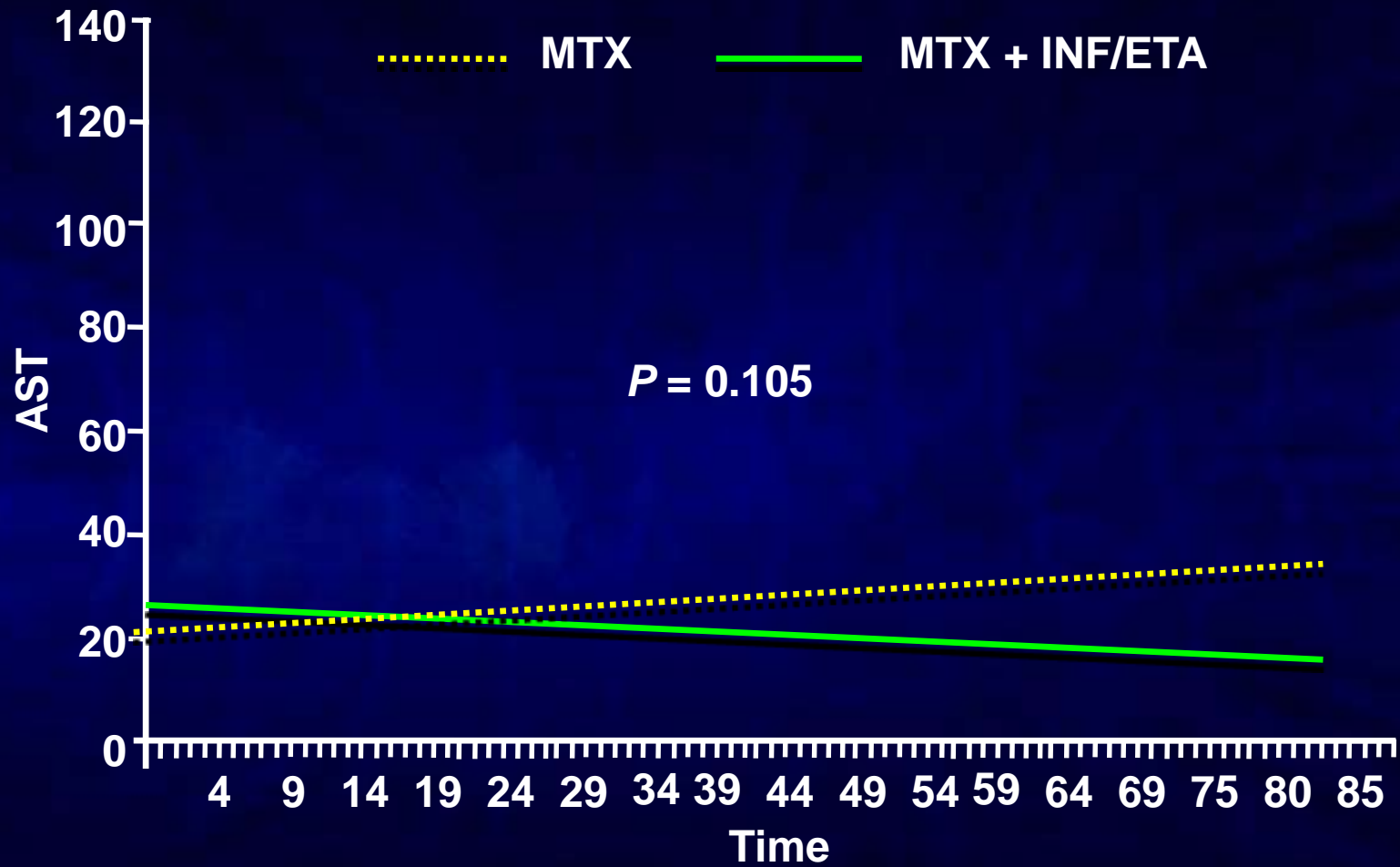
- Σημεία και συμπτώματα μη ειδικά
Διεθνώς η παρακολούθηση κλινική λόγω της σπανιότητας
Προσοχή στα συμπτώματα πιθανής ηπατοτοξικότητας- καταβολή, ναυτία, πυρετό και κυρίως **ΙΚΤΕΡΟ**
- Παρακολούθηση της **χρoιάς ούρων**
 - *******Ισως έλεγχος ανά 4-6 εβδομάδες για 6 μήνες*******
- **ALT >3ΧΑΦΤ + χολερ 2ΧΑΦΤ ή ALT >5ΧΑΦΤ : Άμεση διακοπή.**
- Μικρότερες υποχωρούν με τη θεραπεία (**Προσαρμογή-Adaptation**).

MEAN TREND OF ALT IN MTX THERAPY PERIOD VS PERIOD OF ADDING ETA OR INF TO MTX



ALT, alanine aminotransferase; ETA, etanercept; INF, infliximab; MTX, methotrexate

MEAN TREND OF AST IN MTX THERAPY PERIOD VS PERIOD OF ADDING ETA OR INF



ALT, alanine aminotransferase; ETA, etanercept; INF, infliximab; MTX, methotrexate

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

- Η διασταυρούμενη αντίδραση σπανία
- Συνιστάται να αποκλείονται
 - η “ομάδα” του φαρμάκου και
 - όσα έχουν παρόμοια χημική σύσταση

Νόσημα

- Ρευματοειδής αρθρίτιδα

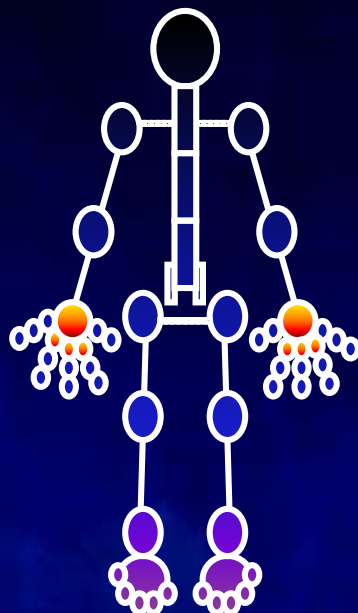
Κλινική εικόνα

- Ηπατοσπληνική
- Ικτερος
- ALT, ALP

Ηπατική νόσος

- Λιπώδης Νόσος
- Αυτοάνοση ηπατίτιδα
- PBC (1-10%)
- PSC
- Αμυλοείδωση
- Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία
- Budd Chiari

ΑΣΘΕΝΗΣ ΜΕ ΝΟΣΟ STILL'S



♀ 40 ετών, με γνωστή ν. Still από 3μήνου νοσηλεύθηκε με:

- Πυρετό
- Πολυαρθρίτιδα
- Εξάνθημα
- **Οξεία ηπατίτιδα (AST/ALT: 1239/2844, T. Bil: 2**
- INR=1.7, Fib=209)
- **Κυτταροπενίες (Hb=9.8, WBC=2330, PLT=90,000)**
- ↑ Φερριτίνη (960 µg/L)
- ΤΚΕ=10 mm/h

Σκεφτείτε για MAS

- * Ασθενής με:
- πυρετό και κυτταροπενίες
 - Φυσ. ΤΚΕ
 - ↓ ινωδογόνο

**Βιοψία ΜΟ: Εικόνα
αιμοφαγοκυττάρωσης**

**Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο ή
Σύνδρομο Ενεργοποίησης
Μακροφάγων (MAS)**

Νόσημα

- Sjogren
σύνδρομο

Κλινική εικόνα

- Ηπατομεγαλία
- Ικτερος

Ηπατικό σύνδρομο

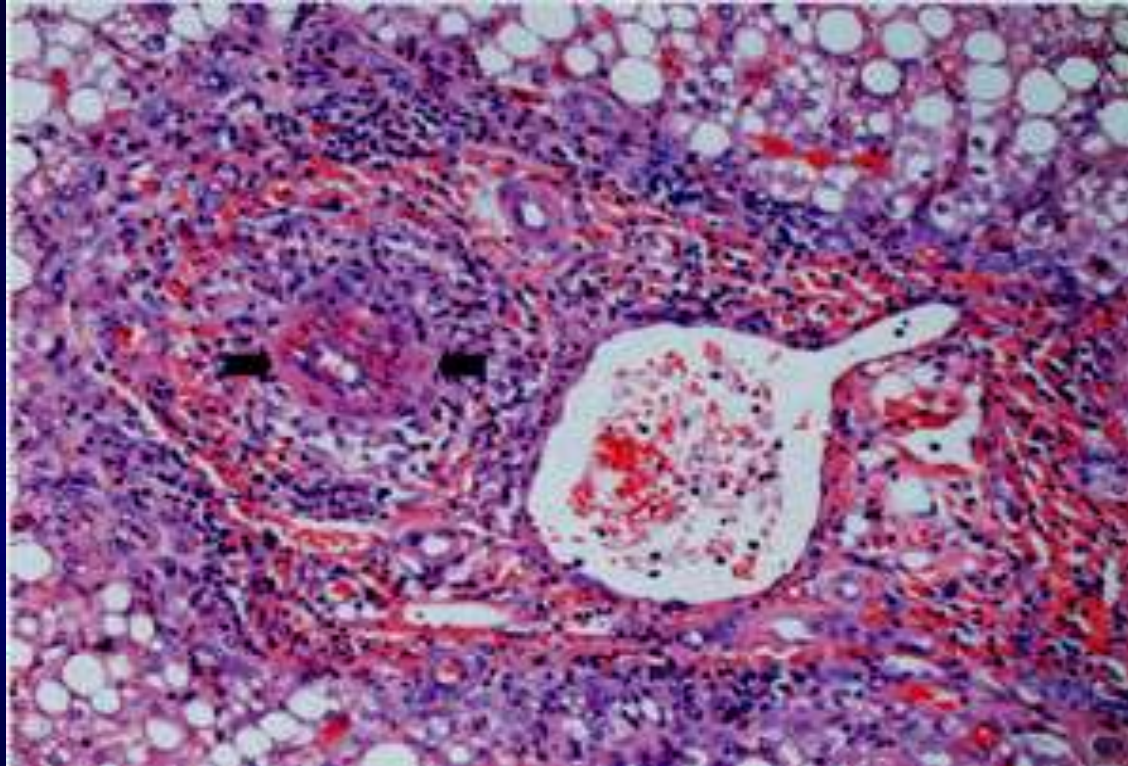
- Ασυμπτωματικές
(10-50%)
 - PBC (2-7%)
 - Αυτοάνοση
ηπατίτιδα
-

ΗΠΑΡ ΚΑΙ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ

ΟΞΩΔΗΣ ΠΟΛΥΑΡΤΗΡΙΙΤΙΔΑ

- Ηπατομεγαλία, αύξηση ηπατικών ενζύμων, υπερχολερυθριναιμία
- Σύνδρομα:
 - Οξεία (μπορεί κεραυνοβόλος)
 - χρόνια ηπατίτιδα
 - αγγειακά ηπατικά έμφρακτα
 - ρήξη ενδο ή εξωηπατικών ανευρυσμάτων
 - ρήξη ήπατος
 - Οξεία χολοκυστίτιδα, σπάνια πρώτη εκδήλωση
- Υποκείμενη λοίμωξη με **HBV 10-20%**

ΟΣΩΔΗΣ ΠΟΛΥΑΡΤΗΡΙΤΙΔΑ



**Liver biopsy specimen from a patient with hepatic involvement in polyarteritis nodosa revealing a lymphocytic infiltrate in the intima and media of the hepatic artery (arrows) (hematoxylin and eosin)
Courtesy of John Hart, MD, Chicago, IL: Department of Pathology, University of Chicago**

ΡΕΥΜΑΤΙΚΗ ΠΟΛΥΜΥΑΛΓΙΑ- ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΡΘΗΡΙΤΙΔΑ

- Ήπια διαταραχή ηπατικής βιοχημείας, 50%
- Βιοψία μη ειδικά ευρήματα
 - Στεάτωση
 - Κοκκιώματα
 - πυλαία φλεγμονή

- Η διάγνωση στις φλεγμονώδεις μυοσίτιδες μπορεί να καθυστερήσει όταν θεωρηθούν ηπατόπαθειες

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΟΛΥΜΥΟΣΙΤΙΔΑ

Μετά από μυική άσκηση	Τραυματισμός
Μυοσίτιδες	Ραβδομύλυση
Θερμοπληξία	Μολυβδίαση
Προεκλαμψία	Λευχαιμίες
Οξεία Παγκρεατίτιδα	Έμφραγμα μυοκαρδίου
Διαβητική κετοξέωση	Αιμόλυση
Έμφρακτο πνευμόνων, εγκεφάλου, νεφρού ή εντέρου	Σύμπλοκα με ανοσοσφαιρίνη

- Προεξάρχει η AST
- Συχνά συνυπάρχει αύξηση CPK, LDH, αλδολάση

Νόσημα

Κλινική εικόνα

Ηπατική νόσος

• Μυοσίτιδα

• Ικτερος
• ALP

• Αυτοάνοση ηπατίτιδα
• PBC

• Συστηματική
Σκλήρυνση

• Ηπατομεγαλία
• Ικτερος

• PBC, PSC
• Αυτοάνοση ηπατίτιδα
• Οζώδης αναγεννητική
υπερπλασία

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΡΒC

- ALP & γ-GT > 3ΧΑΦΤ
- ALT < 3ΧΑΦΤ
- Άμεση χολερυθρίνη ↑ ⇔↙ ⇒↑⇐↘=↑←↗↖↙⇐
⇔↕⇐↗↖↙⇐
- Ολική χοληστερίνη ↑
- γ-σφαιρίνη ↑ (IgM)
- **AMA (>1/40)**
- Δεν απαιτείται ιστολογία για τη διάγνωση αλλά για τη βαρύτητα της νόσου

ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

» .

- **Αρκτο-δεοξυχολικό οξύ (UDCA) 15mg/Kgr**
- Βελτίωση βιοχημικών δεικτών.
- Ανεπηρέαστα τα συμπτώματα.
- Ανοσοκατασταλτικά όχι (κορτικοειδή;).
- Μεταμόσχευση: Ετήσια επιβίωση 90%.
- Υποτροπή στο μόσχευμα.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ PSC

- ALP & γ-GT > 3ΧΑΦΤ
- ALT < 3ΧΑΦΤ
- Άμεση χολερυθρίνη ↑
- Ολική χοληστερίνη ↑
- γ-σφαιρίνη ↑ (IgM) (50%)
- AMA (-)
- pANCA (+) (2/3)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΡΩΤΟΓΕΝΟΥΣ ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗΣ ΧΟΛΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑΣ

- Η διάγνωση με MRCP +/- βιοψία ηπατος
- ERCP μόνο θεραπευτικώς ή αναζήτηση χολαγειοCa
- Ιστολογικά:
 - αποκλεισμός άλλων νόσων,
 - μικρών χολαγγείων (5%)
- Αποκλεισμός των δευτεροπαθών (χοληδοχολιθίαση - ανιούσα χολαγγειίτιδα, HIV, IgG 4 κλπ)

ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

- **Ενεργοποιήσεις λανθανόντων DNA ιών** (έρπητας απλός, έρπητας ζωστήρας, CMV)
- Σε **HBV** : “ανενεργούς φορείς” και με ενεργό νόσο
- Σπανιότερα σε **ασθενείς με HBsAg (-), αντι-HBc (+), αντι-HBs (+/-)**
- Σπανιότερα σε **HCV**

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΒΝ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

- Χρονία ηπατοτοξική δράση του έντονα πολλαπλασιαζόμενου ιού
- Με την διακοπή της ανοσοκαταστολής ανοσιακή απάντηση έναντι του πολλαπλασιασθέντος ιού

ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΝΟΣΙΑΚΗΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΗΒΝ ΛΟΙΜΩΞΗΣ

- Σε σημαντική ανοσοκαταστολή (φαρμακευτική, μεταμοσχεύσεις)
- **Χημειοθεραπεία**
 - Αιματολογικές κακοήθειες συνηθέστερα
 - Συμπαγείς όγκοι
- **Ανοσοκατασταλτική αγωγή/ βιολογικές θεραπείες**
 - Μεταμοσχευμένοι
 - **Αυτοάνοσα νοσήματα**

ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΕΩΝ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ

- **ΜΕΓΑΛΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ**
 - λήψη κορτικοστεροειδών
 - μεθοτρεξάτης
 - λεφλουνομίδης
 - αντι- TNF-α
 - αντι-CD20 (Rituximab)
 - αντι-CD 52 (alemtuzumab)
- **ΜΙΚΡΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ**
 - πρεδνιζολόνη <7.5 mg
 - σουλφασαλαζίνη
 - χρυσός
 - χλωροκίνη

HBV ΚΑΙ ANΤ- TNF α

- Ο TNF α βοηθά στον περιορισμό του HBV πολλαπλασιασμού ενεργοποιώντας την κυτταροτοξική απάντηση
- Οι αντι- TNF α ενεργοποιήσεις
- Συνηθέστερα μετά την 3η χορήγηση
- Συνηθέστερα infliximab > adalimumab > etanercept
- Μπορεί και εκδήλωση αυτοάνοσης ηπατίτιδας

Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2009

Seminars Arthritis & Rheumatism 2008

Eur J Clin Microbiology 2009

Clin Rheumatology 2009

ΑΝΤΙ-CD20 (RITUXIMAB)

- Πολύ συχνές ενεργοποιήσεις
- Σε HBsAg (-), αντι-HBc (+), αντι-HBs (+/-) μέχρι το 25%. Συχνά πολύ σοβαρές
- Μπορεί και καθυστερημένες.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΗΒΝ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΕΩΝ

- Έλεγχος του ΗΒsAg πριν να λάβει ανοσοκατασταλτική αγωγή (II-3)
- Εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη / Taf μακροχρόνια (III)

ΧΡΟΝΙΑ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑ Β ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

Σοβαρός κίνδυνος αναζωπύρωσης της HBV
λοίμωξης

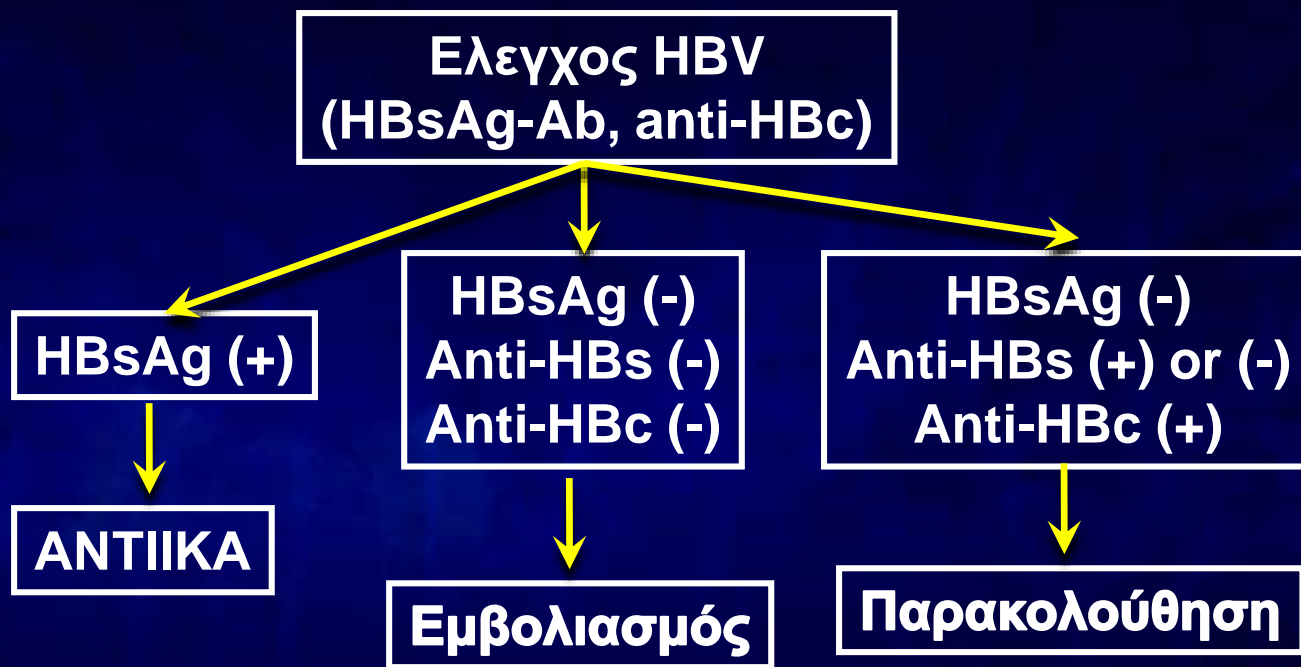


Νουκλεοσι(τι)δικό ανάλογο



**2 εβδομάδες πριν από έναρξη μέχρι 6-12 μήνες
μετά τη διακοπή της ανοσοκαταστολής**
Αλλιώς επ'αόριστον

ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΗΒV



Τουλάχιστον το 50% δεν ελέγχεται

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΠΟΤΥΧΙΑΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΕΩΝ ΤΟΥ ΗΒΝ ΣΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- Δεν έγινε έλεγχος-Χωρίς αντιική αγωγή
- Κακή συμμόρφωση στη θεραπεία

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΧΡΟΝΙΑΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ C ΠΟΥ ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΝ ΜΕ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- Χωρίς τροποποιήσεις
- Μπορεί ταυτοχρόνως και θεραπεία της ηπατίτιδας

First-line HCV Therapy: Distinguishing Among Recommended Options

EBR/GZR - QD single tablet

12 wks, GT 1 or 4

Requires RAS testing for GT1a

Contains PI: **do not use** if
decompensated

Can be used in stage 4/5 CKD

DDI highlights: glucocorticoids,
statins, PDE inhibitors, rifampin

GLE/PIB - QD 3 tablets with food

8 wks no cirrhosis, 12 wks if
cirrhosis, GT 1-6

No RAS testing

Contains PI: **do not use** if
decompensated

LDV/SOF - QD single tablet

8-12 wks, GT 1, 4, 5, or 6

No RAS testing

Safe in decompensation

Not recommended for stage 4/5
CKD

DDI highlights: acid-reducing
agents, statins, rifampin

SOF/VEL - QD single tablet

12 wks, GT 1-6

Requires RAS testing for some GT
3

Safe in decompensation

Not recommended for stage 4/5
CKD

DDI highlights: acid-reducing
agents,

HCN ΛΟΙΜΩΞΗ

ΕΞΩΗΠΑΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Αιματολογικές

- Μικτή κρουσφαιριναιμία
- Απλαστική αναιμία
- Θρομβοπενία
- Non-Hodgkin's $\text{B-}\Sigma\text{N}\text{K}\text{K}$

Δερματολογικές

- Οψιμη δερματική πορφυρία
- Ομαλό λειχήνας
- Νεκρωτική αγγειίτιδα

Νεφρικές

- Σπειραματονεφρίτιδα
- Νεφρωσικό σύνδρομο

Ενδοκρινικές

- Αντιθυρεοειδικά αντισώματα
- ΣΔ-2

Σιελογονοί

- Σιαλαδενίτιδα



οφθαλμικές

- Ελκος κερατοειδούς
- Ραγοειδίτιδα

Αγγειακές

- Αγγειίτιδα
- Οξ πολυαρτερίτιδα
- Πνευμονική Ίνωση

Νευρομυικές

- Αδυναμία
- Περιφερική νευρίτιδα
- Αρθρίτιδα

Αυτοάνοσες

- CREST σύνδρομο
- Κοκκιώματα
- Αυτοαντισώματα

ΚΡΥΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΑ



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Ολοι οι Ρευματολόγοι θα πρέπει να έχουν βασικές γνώσεις εκτίμησης των ηπατικών ενζύμων και γενικότερα Κλινικής Ηπατολογίας
- Η συνεργασία σε δύσκολες περιπτώσεις είναι απαραίτητη

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ

Νόσημα

- Σύνδρομο Felty

Κλινική εικόνα

- Ηπατομεγαλία
- Πυλαία υπέρταση
- ALP ↑

Ηπατική νόσος

- Νεκρωτική αρτηρίδα
- Μη-ειδικές
- Στεάτωση
- ΠΧΚ
- Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΗΒΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΧΑΜΗΛΗ ΔΟΣΗ ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗΣ ΣΕ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Συγγραφείς	Ηλικία/ φύλο	θεραπεία	Χρόνος εκδήλωσης	Εξέλιξη
<i>Hagiyama et al</i> (<i>Clin Exp Rheumatol</i> 2004)	72/F	MTX 4mg/wk	60 ημ	Θάνατος
<i>Ito et al</i> (<i>Arthritis & Rheum</i> 2001)	75/F	MTX 7.5mg/wk πρεδνιζόνη 5mg	15 ημ	Θάνατος
<i>Narvaez et al</i> (<i>J Rheumatol</i> 1998)	67/M	MTX 7.5mg/wk πρεδνιζόνη 5mg	21 ημ	Θάνατος
<i>Flowers 90</i> (<i>Ann Intern Med</i> 1990)	57/F	MTX 7.5-10mg/wk	41 ημ	Μεταμόσ- χευση

ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΗΒΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΑΝΤ- ΤΝF α ΣΕ ΡΕΥΜΑΤΙΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΝΟΣΟ CROHN'S

Συγγραφεύς	Ηλικία/φύλο	Diagnosis	θεραπεία	Χρόνος εκδήλωσης	Εξέλιξη
<i>Ostuni et al</i> (<i>Ann Rheum Dis</i> 2003)	72/F	PA	Inflix.(6mg/kg) MTX 10mg/wk	18 μην	Επιβίωση
<i>Michel et al</i> (<i>J Rheumatol</i> 2003)	28/F	Still's	Inflix.(3mg/kg)	25 ημ	Μεταμόσχευ
<i>Esteve et al</i> (<i>Gut</i> 2004)	3 ασθ	Crohn's	Infliximab	2-3 μην	1 θάνατος 1 ΑΗΒ 1 χωρίς (Lam)
<i>Wendling et al</i> (<i>Ann Rheum Dis</i> 2005)	35/F	Σπονδυλοπ άθθεια	Inflix.(5mg/kg) MTX 15mg/wk	3 μην	Επιβίωση (Lam)