

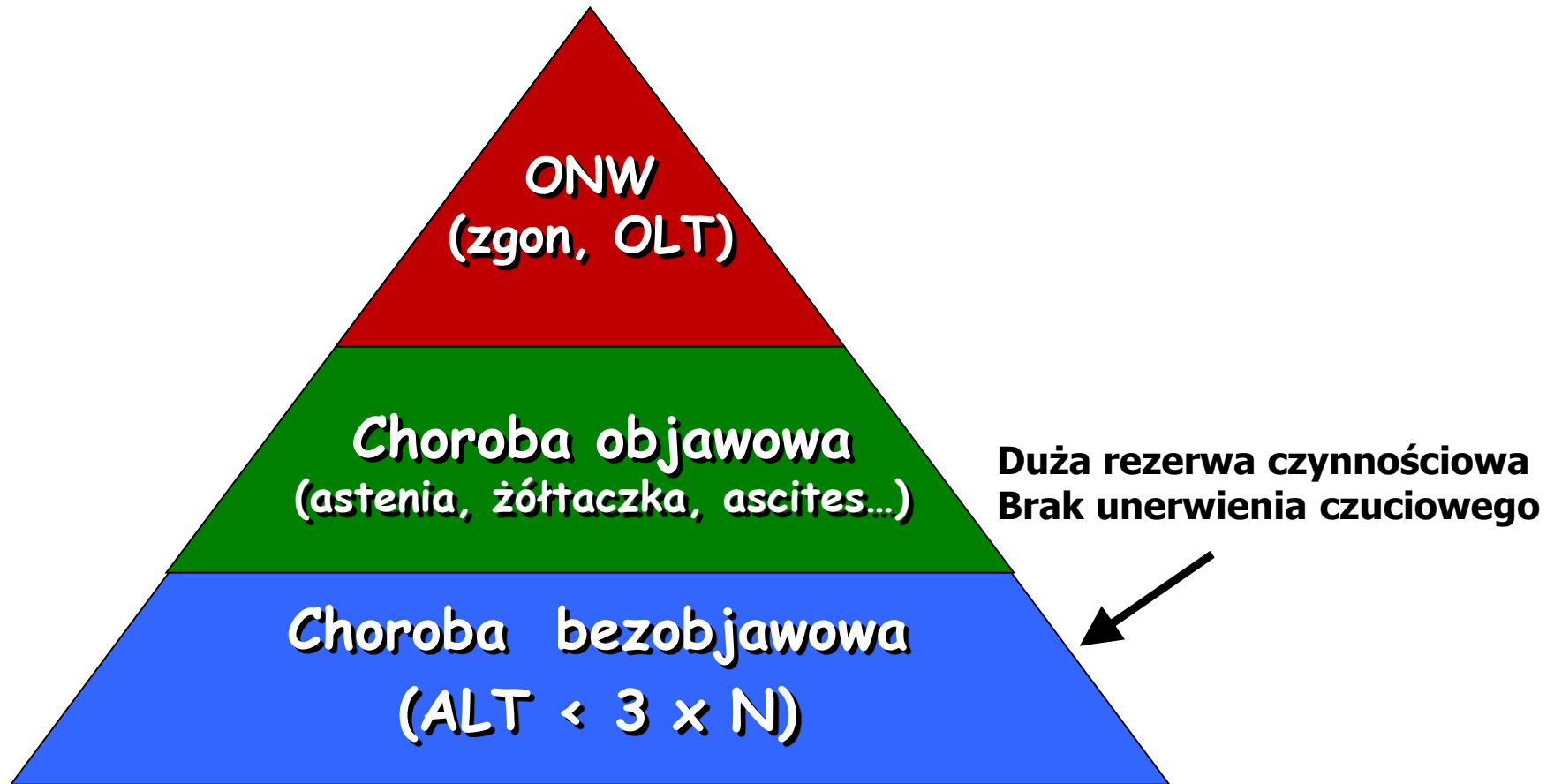
Rekomendacje dla lekarzy rodzinnych w najczęstszych schorzeniach wątroby

VI Kongres PTMR
Wrocław 29.09-01/10/2017

Prof. Marek Hartleb

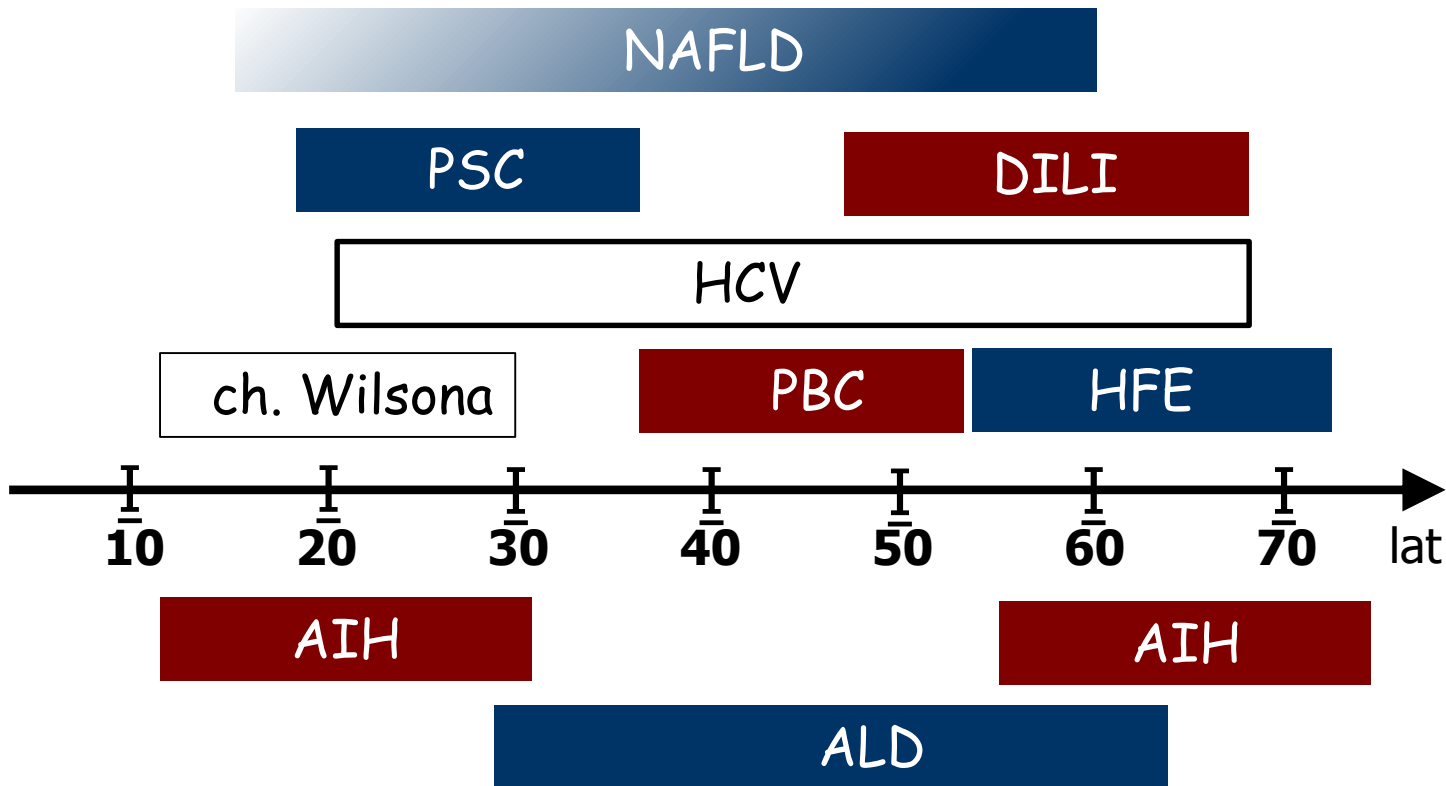
Klinika Gastroenterologii i Hepatologii SUM
Katowice

Profil pacjentów hepatologicznych



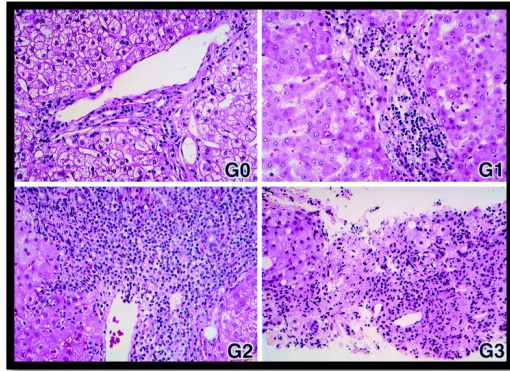
Zależność chorób wątroby od wieku i płci

■ kobiety
■ mężczyźni



Enzymy wątrobowe

ALT
AST



**wskaźniki uszkodzenia
mięszkowego**
(zapalenie, uszkodzenie,
stłuszczenie hepatocytów)

GGTP
Fosfataza zasadowa

wskaźniki cholestazy
(zaburzenia produkcji
lub transportu żółci)

Hipertransaminazemia

uwagi ogólne

Zasada ustalania wartości referencyjnych „Średnia \pm 2xSD”
ALT i AST wartości prawidłowe < 45 IU/l

Górna granica wartości referencyjnych kwestionowana

Mężczyźni	< 30 IU/l
Kobiety	< 20 IU/l

ALT \uparrow jest częstym zjawiskiem: u 8,9% populacji USA

Navarro iw s. NJM 2006, 254, 731-9.

Hipertransaminazemia

uwagi ogólne

- Najczęstszą przyczyną bezobjawowej hipertransaminazemii jest NAFLD/NASH !!!
- ALT jest bardziej swoisty dla wątroby niż AST
AST obecny w mięśniach szkieletowych, sercu, płucach, nerkach, leukocytach, erytrocytach
- Wysokie wartości transaminaz mogą być także objawem zaostrzenia przewlekłej choroby wątroby (AIH, pWZW-B, choroba Wilsona)

Hipertransaminazemia

Diagnostyka różnicowa

ALT > 300 IU/l

Etiologia wirusowa, autoimmunologiczna lub polekowa

Etiologia alkoholowa i infekcja HCV mało prawdopodobna

Ból w prawym podżebrzu, gorączka, nudności/wymioty

Patologia dróg żółciowych

Podróże do egzotycznych krajów & objawy prodromalne

Zakażenie wirusowe (np. HAV)

Mieszany typ uszkodzenia wątroby (ALT & ALP)

Leki, suplementy diety, preparaty ziołowe

Twarda wątroba o nierównej powierzchni

Marskość (AST/ALT > 1), Nowotwór

Powiększona tkliwa wątroba

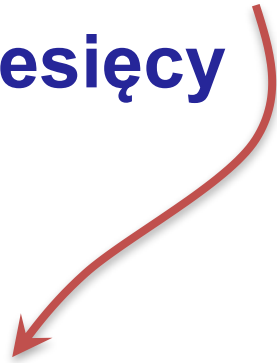
Ostry zastój żylny, zapalenie / *cholangitis*

Czas utrzymywania się biochemicznych nieprawidłowości



Zapalenie wątroby

> 6 miesięcy



Przewlekłe

??

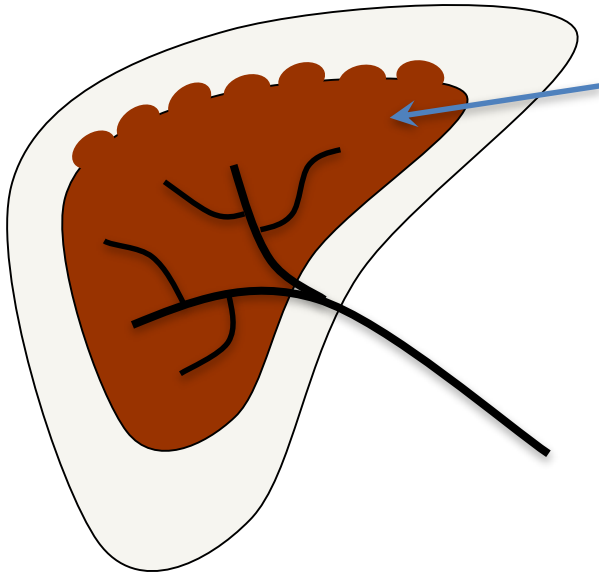
*Badanie fizykalne?
Usg?
Biopsja?*



Ostre? Przewlekłe?

Testy wątrobowe albumina

Marskość wątroby



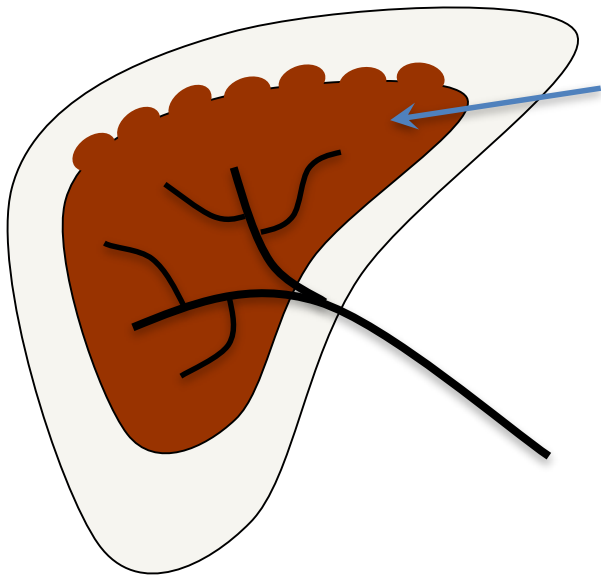
*Zmniejszona masa
czynnych hepatocytów*

Produkcja < 150 mg/kg/24 hr

Hipoalbuminemia (< 3.5 g/dl)

Testy wątrobowe protrombina

Marskość wątroby



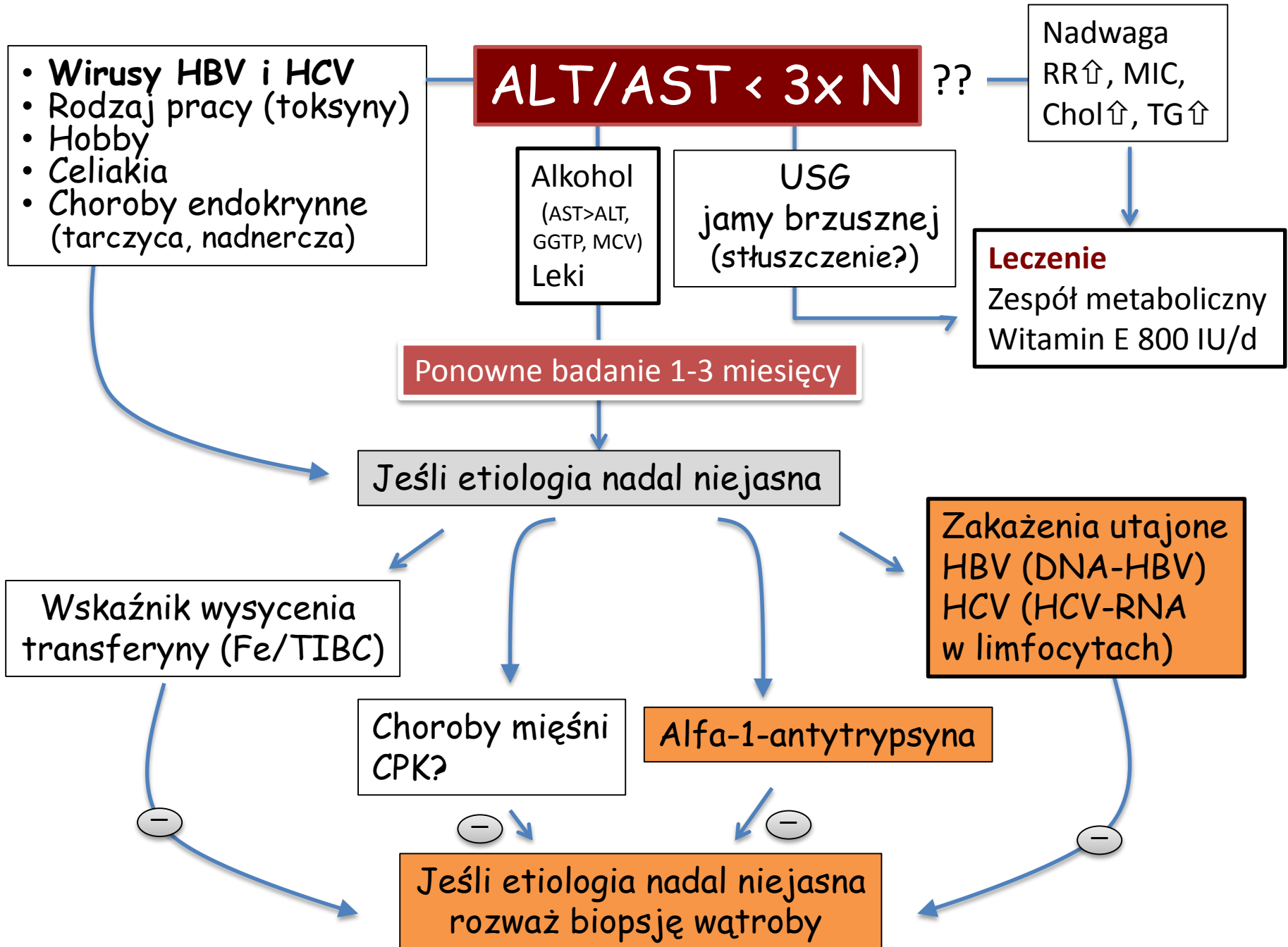
*Zmniejszona masa
czynnych hepatocytów*

↑ Czas protrombinowy
↓ Wskaźnik protrombinowy
↑ INR

Hipoprotrombinemia (dgn różnicowa)

Niedobór witaminy K

- Cholestaza
- Choroba trzewna
- Antybiotyki



ALT/AST >> 3x N

- Acetaminofen
- Zażywane leki?
- Panel badań wirusowych A/B/C

USG
jamy brzusznej
(stłuszczenie?)

Wywiad

- Spadek ciśnienia krwi
- Poważna choroba serca
- POCHP
- Leki

Jeśli etiologia nadal niejasna

Alfa-1-antytrypsyna

Ceruloplazmina

ANA/ASMA/LKM-1

Jeśli etiologia nadal niejasna
rozważ biopsję wątroby

Enzymy wątrobowe

ALT
AST



wskaźniki uszkodzenia
mięszowego
(apoptoza, martwica
hepatocytów)

Fosfataza zasadowa
GGTP

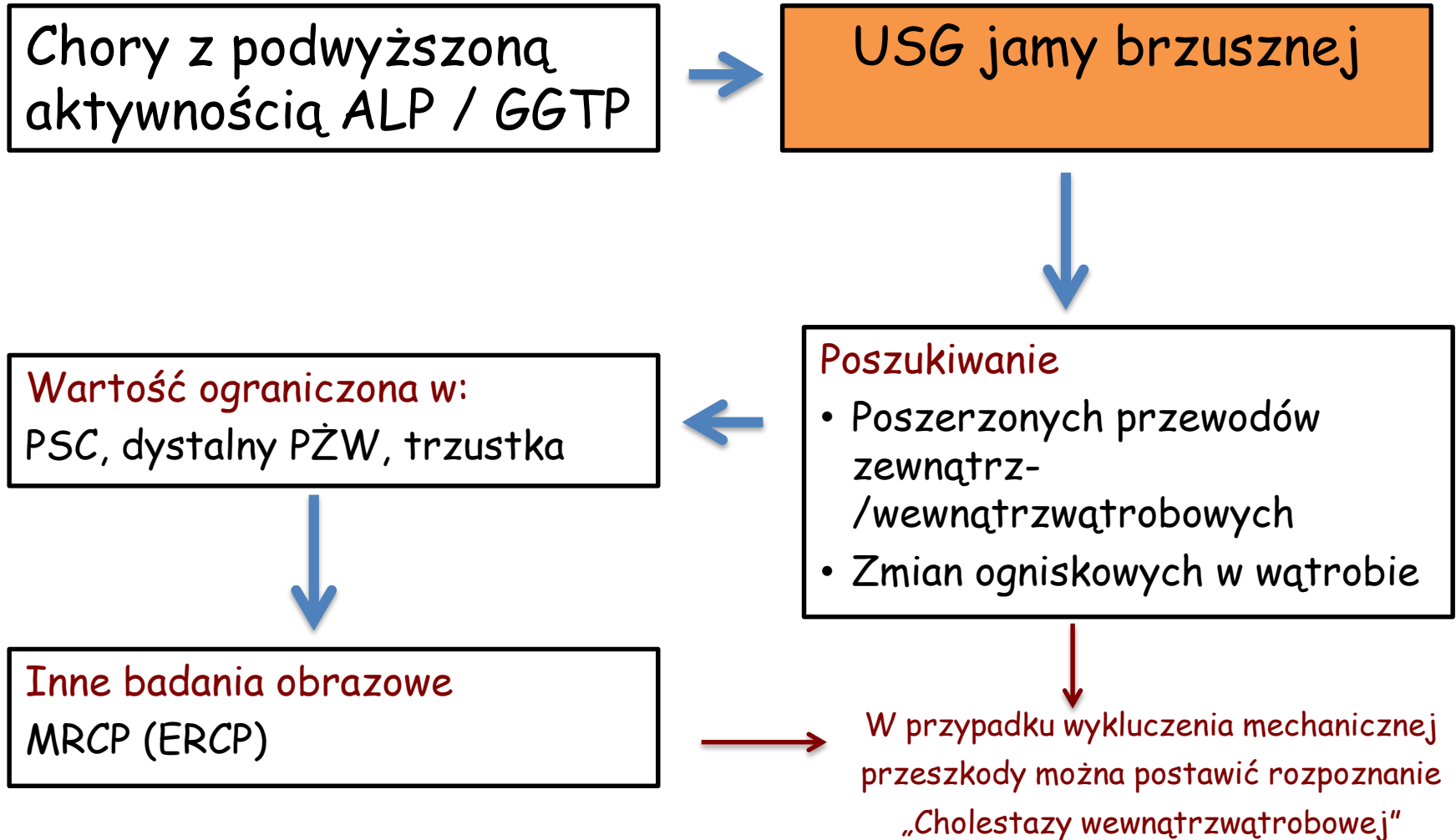


wskaźniki cholestazy
(zaburzenia produkcji
lub transportu żółci)

Przyczyny izolowanego wzrostu aktywności GGTP

- Alkohol
- Leki (np. karbamazepina, amiodaron, MTX)
- Otyłość
- Cukrzyca
- Hiperlipidemia
- Nadczynność tarczycy

Diagnostyka podwyższonej aktywności fosfatazy zasadowej/GGTP



CHOLESTAZA

Zewnątrz
wątrobowa

przewlekła
Wewnątrz
wątrobowa

- **Ból w nadbrzuszu**
- Wyczuwalny pęcherzyk żółciowy/guz
- Cechy ostrego zap. dróg żółciowych
Dreszcze/gorączka, ↑ CRP, leukocytoza
- Przebyta operacja na drogach żółciowych

- Świąd skóry
- Astenia
- Osteoporoza
- Powiększona wątroba
- Żółtaki na powiekach (PBC, PSC)
- Spadek masy ciała

Przyczyny cholestazy zewnątrzwątrobowej

Przeszkoda na poziomie bańki wątrobowo-dwunastniczej

Zaklinowany zółg

Nowotwory brodawki Vatera:

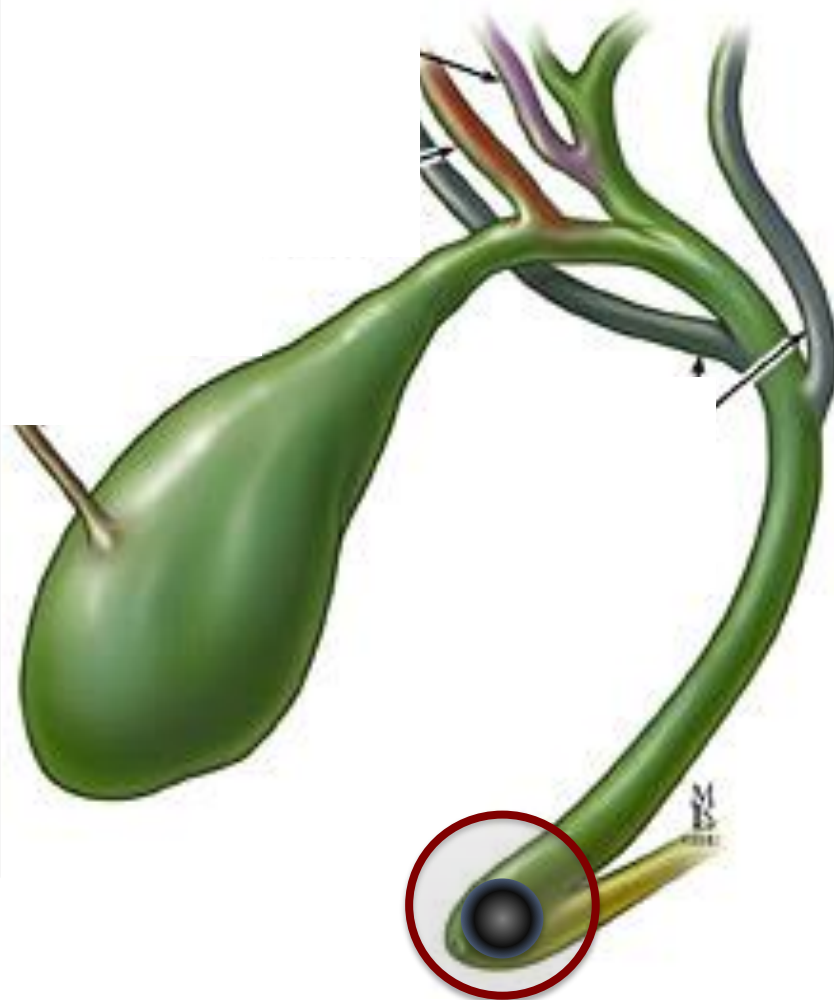
- gruczolak
- gruczolakorak

Proces zapalny (*papillitis*)

Torbiel okołobrodawkowa

Uchyłek dwunastniczy

Pasożyty (np. glista)



Przyczyny cholestazy zewnątrzwątrobowej

Przeszkoda na wyższym poziomie dróg żółciowych

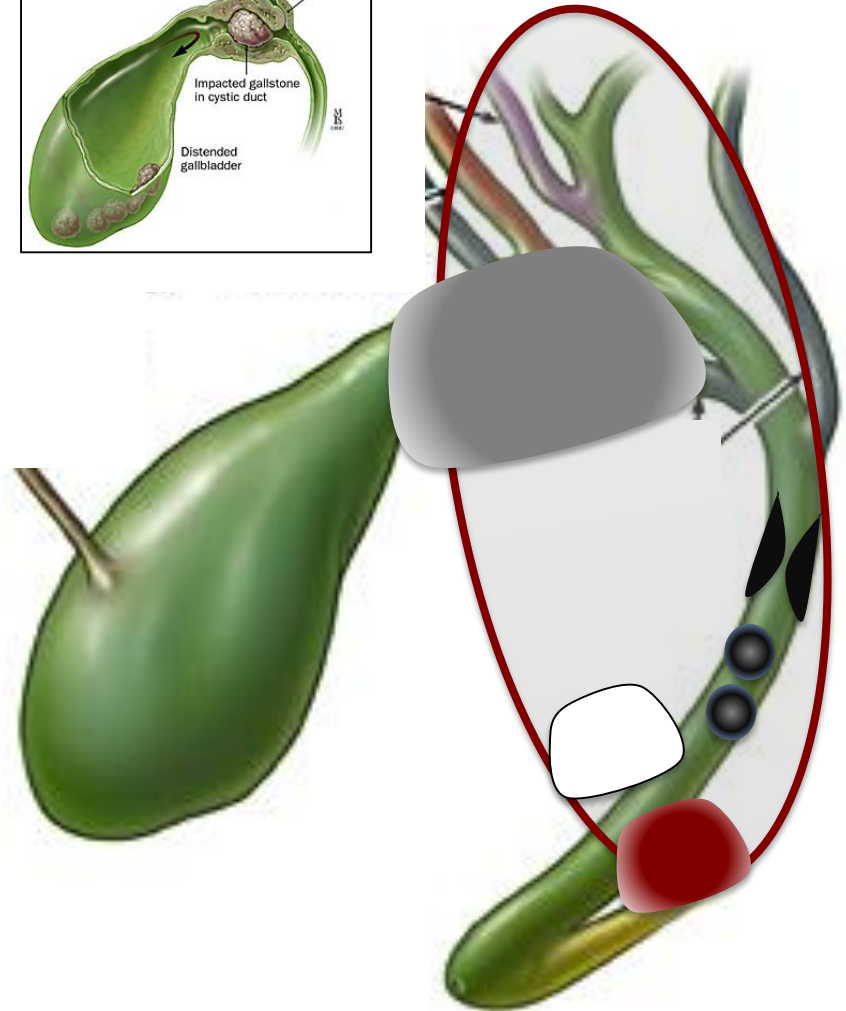
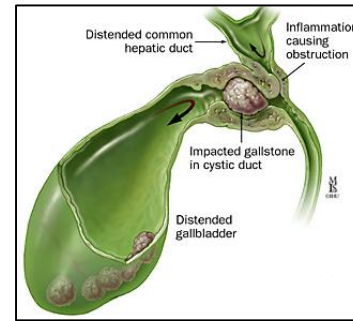
Kamica

Zwężenia nowotworowe

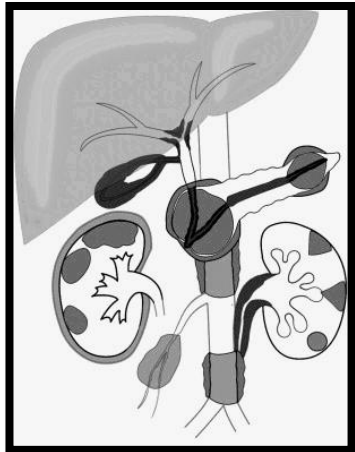
- CCA
- Rak głowy trzustki
- Rak pęcherzyka żółciowego

Zwężenia nienowotworowe

- PZT, torbiele trzustki
- zapalne (PSC, SC-IgG4, eozynofilowe)
- jatrogenne (po chole-)
- infekcyjne (HIV?)
- niedokrwienne (po LT)
- zespół Mirizzi
- torbiel PŻW



Choroba IgG4 zależna



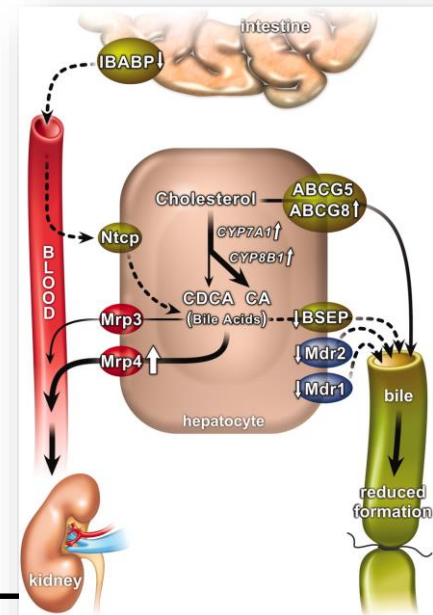
Lokalizacja brzuszna	Lokalizacja pozabrzuszną
Trzustka (AIP)	Gruczoły łzowe, ślinianki
Drogi żółciowe , pęcherzyk, wątroba (PBC-like)	Oko
Żołądek, jelito, <i>pouch</i>	Tarczycyca
Przestrzeń zaotrzewnowa	Płuca
Nerka	Układ limfatyczny (wnęki)
Guz rzkomy	Naczynia (aortitis)
Gruczoł krokowy	Skóra

IgG4 we krwi ↑

Tkanka: nacieki limfo-plazmocytowe

Przyczyny cholestazy wewnątrzwątrobowej

- **Uszkodzenie małych przewodów wątrobowych**
PBC, PSC, choroba graft vs. host, idiopatyczna duktopenia dorosłych
- **Choroby depozytowe, infiltracyjne, ziarniakowe**
Amyloidoza, wątroba przerzutowa, chłoniak, sarkoidoza
- **Cholestaza wewnątrzkomórkowa**
 - Mutacje białek transportowych ABCB4/ABCB11 (dzieci)
 - Cholestaza ciężarnych
 - Układowe infekcje
 - Leki
- **Niewydolność wątroby**
WZW, zapalenie alkoholowe



Leki w oczekiwaniu na konsultację specjalistyczną

UDCA

- rekomendowany w PBC > PSC
- pomocny w każdej wewnątrzwątrobowej chorobie cholestatycznej

Tzw. leki hepatoprotekcyjne

- ***L-asparaginian L-ornityny*** (synteza mocznika, eliminacja amoniaku) w encefalopatii duże dawki i.v.
- ***Fosfolipidy*** – poprawa jakości błon komórkowych (enzymy, rec.) lek pomocniczy w toksycznych uszkodzeniach wątroby
- ***Kwas tiazolidynokarboksylowy (tymonacyk)*** – aktywna cysteina (-SH), właściwości detoksykacyjne (słabo przebadany)
- ***Wyciąg z ostropestu plamistego (np. sylimaryna)***
detoksykacja, stabilizacja błon, działanie p-zapalne hamuje aktywność CYP 2D6, 3A4, C29 (toksyczność innych leków!!)

Podsumowanie

- W pierwszej kolejności należy odróżnić uszkodzenie wątroby miąższowe od cholestatycznego oraz ostre od przewlekłego
- Dla rozpoznania choroby ważny jest wiek chorego, profil badań enzymatycznych oraz kontekst kliniczny
- Przyczyną żółtaczki obturacyjnej są złoże, zwężenia lub pasożyty
- Różnicowanie między złośliwym i łagodnym zwężeniem może być dużym wyzwaniem
- Istnieje wiele metod diagnostycznych (testy lab., obrazowanie, histologia), które są stosowane w sposób komplementarny

KONIEC

Malformacje płytki przewodowej

Przewody

Dystalne



Pośrednie



Proksymalne

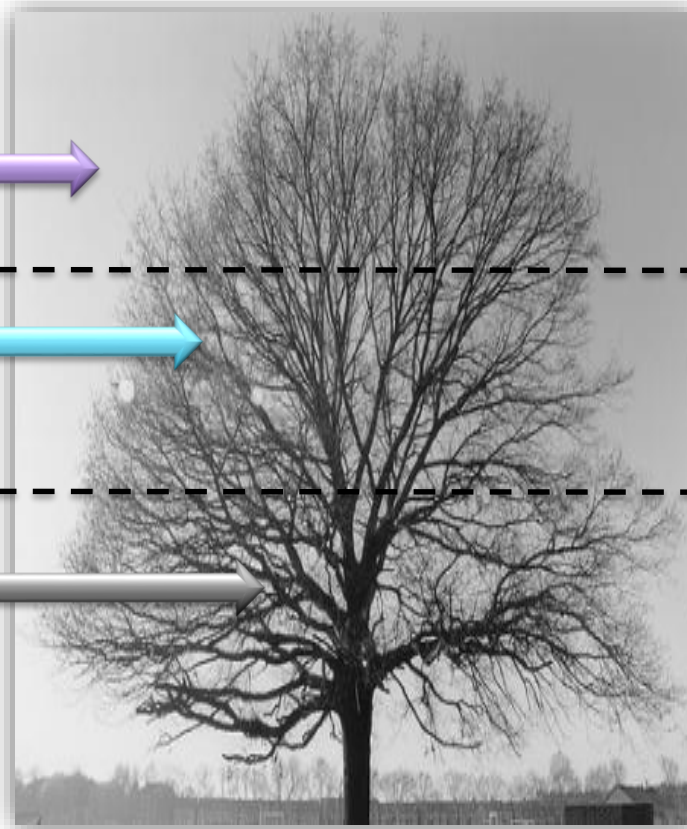


Malformacje

Kompleksy von Meyenbarga
Zwyrodnienie torbielowate

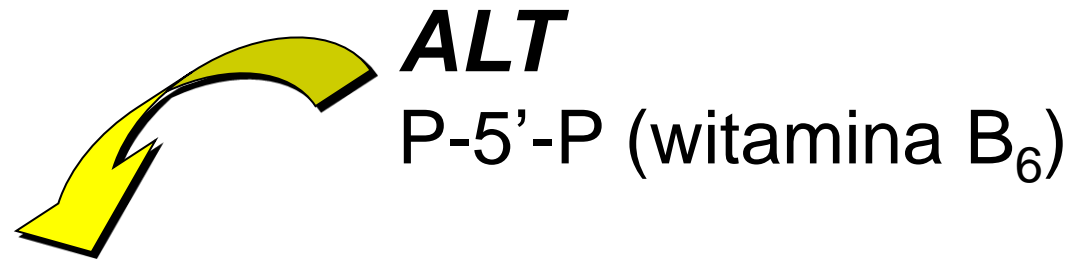
Wrodzone
włóknienie wątroby

Choroba Caroliego
Torbiele pżw





Zasada pomiaru ALT



POMIAR
340 nm

NAD⁺

LDH

mleczan



Zwężenia PŻW/PWW

wydolność diagnostyczna

Autor/rok	N	Wymaz szczoteczkowy	Biopsja	Wymaz & Biopsja
Ponchon, 1995	204	33%	26%	35%
Pugliese, 1995	52	53%	53%	61%
Howell, 1996	28	58%	31%	65%
Sugiyama, 1996	43	48%	81%	81%
Jaiwala, 2000	133	26%	37%	48%
Kitajima, 2007	60	72%	65%	74%
Weher, 2008	58	41%	53%	60%
Sasaki. 2014	76	Kombinacja = aspiracja żółci, cytologia/histologia Sn 67%		

Dumonceou JM. Gastrointest Endosc Clin N Am, 2012
Sasaki Dig Dis Scie 2014

IgG4- zależne zap. przewodów żółciowych /autoimmunologiczne zap. trzustki

HISORt Criteria

- **H**istology IgG4+ plazmocyty, włóknienie
 - **I**maging Obrzęk narządów, **cholangiopatia**
 - **S**erology IgG4 ↑↑
 - **O**ther organ involvement Gruczoły, inne
 - **R**esponse to **t**reatment Kortykosteroidy
-



Przyczyny hipertransaminazemii

Szybki wzrost aktywności



Niedokrwienie wątroby

Zakrzepica żył wątrobowych
(zespół Budda-Chiariego)

Ostre wirusowe zapalenie (A/B)

Leki/toksyny

Alkoholowe zap. wątroby

Autoimmunologiczne zap. wątroby

Choroba Wilsona (ONW)

Zwężenia przewodów żółciowych

Rola badań obrazowych

- Potwierdzenia zwężenia (przeszkody)
- Poziom zwężenia (wewnątrz lub zewnątrz wątroby)
- Pojedyncze/mnogie
- Długość zwężenia
- Charakter (łagodny/złośliwy)
- „Mapa drogowa” dla leczenia endoskopowego
- Powikłania
 - złogi
 - zapalenie
 - marskość żółciowa

Żółtaczka obturacyjna

- Po cholecystektomii

- PSC
- Cholangiopatia IgG4
- Zespół Mirizzi
- Niedokrwienne zapalenie
- Eozynofilowe zapalenie
- Cholangiopatia HIV

Złogi

Łagodne
zwężenia

PZT
Jatrogenne
Zapalenie

Pasożyty

Złośliwe
zwężenia

CCA & b. Vatera
pęcherzyk żółciowego
Rak trzustki

Zwężenia PŻW/PWW

Łagodne zwężenie

- Gładkie brzegi
- Symetryczne
- Wielogniskowe
- Zbiegające się kontury
- Wygląd „klepsydry”
- Widoczne światło

Złośliwe zwężenie

- Nieregularne
 - Asymetryczne
 - Postrzępione brzegi
 - Zanikające,
nitkowane światło
-

Diagnostic cholangioscopy

- Criteria for discrimination of lesions

Malignant

irregular dilated and tortuous vessels

easy oozing

irregular surface

Benign

smooth surface without neovascularization

homogenous surface without mass

Przyczyny wzrostu stężenia „wolnej” bilirubiny

- Zespół Gilberta
- Zaburzenia wychwytu (np. rifampicyna)
- Nieefektywna erytropoeza
- Zespoły hemolityczne
- Zespoły hemolityczne towarzyszące chorobom wątroby
 - Choroba Wilsona
 - Autoimmunologiczne zapalenie wątroby
 - Alkoholowe zapalenie wątroby (zespół Zieve'go)
 - Zespół HELLP

Grupy ryzyka

- **Rolnicy** (dodatki do pasz, pestycydy, herbicydy, fungicydy, nawozy sztuczne)
- **Malarze, lakiernicy** (*spray*), **płytkarze, drukarze** (org. rozpuszczalniki, utwardzacze, pestycydy, fungicydy)
- **Pracownicy warsztatów samochodowych**
- **Pracownicy pralni chemicznych** (aminy aromatyczne)
- **Pracownicy przemysłu elektrycznego** (perchloronaftalen, bifenyle)
- **Technicy w pracowniach histopatologicznych** (ksylen)
- **Nocni stróże w magazynach produktów chemicznych**
- **Hobbyści** - „*do-it-yourself*”
- **Korzystanie z wody studziennej** (metale ciężkie)

Utajone zakażenia wirusowe

Utajone zakażenie HBV

ALT ↑↑, HBs (-), HBV-DNA w osoczu (+)

Utajone zakażenie HCV

- ALT ↑↑, anty-HCV (-), HCV-RNA w osoczu (-)
- HCV-RNA w wątrobie (+), HCV-RNA w pełnej krwi (+)

Zwężenia PŻW/PWW

Łagodne

- Uszkodzenie jatrogenne (po cholecystektomii)
- PSC
- Cholangiopatia IgG4
- Przewlekłe zapalenie trzustki (PZT)
- Zespół Mirizzi
- Cholangiopatia HIV
- Niedokrwienne zapalenie (chemoterapia)
- Eozynofilowe zapalenie

Złośliwe

Rak

- Pęcherzyka żółciowego
 - Przewodów żółciowych (CCA)
 - Trzustki
 - Przerzuty
-

CHOLESTAZA

Cechy histologiczne

Bilirubinostaza

- wątrobowokomórkowa, kanalikowa, komórek Kupffera, przewodowa

Cholestaza (Cholate stasis)

- Retencja soli kwasów żółciowych
- Komórki piankowe
- Zawały żółciowe

Żółtaczką obturacyjną

MR/MRCP

- Nieinwazyjna ocena przewodów żółciowych i trzustkowych
- Obrazy uzyskuje się w warunkach „fizjologicznych” lub „patofizjologicznych”
- Dobra zgodność z ERCP (warianty anatomiczne, przeszkody w pżw, pww)
- Dostarcza informacji jasnych dla
- Morfologia & czynność

