

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

### Ασυνήθεις αγγειακές παθήσεις του ήπατος

Η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας και των ηπατικών φλεβών (σύνδρομο Budd Chiari) αποτελούν τις ευρύτερα γνωστές αγγειακές παθήσεις του ήπατος. Εκτός όμως από αυτές, αναγνωρίζονται και άλλα αγγειακά νοσήματα με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Οι εν λόγω παθήσεις αποτελούν ετερόκλητη ομάδα με έκδηλη ανομοιογένεια στην παθογενετική τους βάση, στην κλινική τους έκφραση, στην πρόγνωση και στην ενδεδειγμένη αντιμετώπιση. Η ιδιοπαθής μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση είναι σπάνια νόσος άγνωστης αιτιολογίας που οδηγεί σε κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση. Η ηπατική λειτουργία συνήθως διατηρείται και η νόσος διατρέχει καλοήγη πορεία. Η παρεμπόδιση της ροής στην ηπατική αρτηρία εκδηλώνεται με το σύνδρομο της ισχαιμικής χολαγγειοπάθειας. Κυμαίνεται από ασυμπτωματική έως απειλητική για τη ζωή κατάσταση, η οποία στα τελικά της στάδια ενδέχεται να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα που καθιστά επιτακτική τη μεταμόσχευση ήπατος. Το σύνδρομο απόφραξης των ηπατικών κολποειδών αποτελεί επιπλοκή κυρίως των εντατικών χημειοθεραπευτικών σχημάτων που χρησιμοποιούνται ως προετοιμασία για τη μεταμόσχευση πολυδύναμων προγονικών κυττάρων. Η χορήγηση πιο συμβατικών δόσεων και η αποφυγή ηπατοτοξικών παραγόντων μειώνει την επίπτωσή του. Η ηπατική πελίωση χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών κυστικών σχηματισμών με αιματηρό περιεχόμενο στα παρεγχυματικά όργανα, περιλαμβανομένου του ήπατος. Έχει συσχετιστεί με τοξικούς, ανοσολογικούς και λοιμώδεις παράγοντες. Η ενδεδειγμένη αντιμετώπιση είναι η αναγνώριση και η άρση της υποκείμενης αιτίας. Η κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειεκτασία προσβάλλει το ήπαρ σε ποσοστό 8–31% των περιπτώσεων, οδηγώντας στον σχηματισμό ποικίλου μεγέθους αγγειακών αναστομών. Σε προχωρημένη ηπατική νόσο, η μεταμόσχευση αποτελεί τη μόνη οριστική θεραπεία, ενώ νεότεροι φαρμακευτικοί παράγοντες ενδέχεται να βελτιώσουν την έκβαση.

#### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ήπαρ είναι το μεγαλύτερο από τα παρεγχυματικά όργανα του ανθρώπινου σώματος, ζυγίζοντας κατά μέσο όρο 1,5 kg. Αρδεύεται με αρτηριακό αίμα μέσω της ηπατικής αρτηρίας, κλάδου της κοιλιακής αορτής (συστηματική κυκλοφορία) και με φλεβικό αίμα μέσω της πυλαίας φλέβας (πυλαία κυκλοφορία).<sup>1</sup> Η παροχέτευση του αίματος από το ήπαρ συντελείται μέσω των ηπατικών φλεβών που απολήγουν στην άνω κοίλη φλέβα.<sup>1</sup> Το ήπαρ διαχωρίζεται σε 8 τμήματα, καθένα από τα οποία έχει ανεξάρτητη των υπολοίπων αιματική παροχή και απορροή. Οι τμηματικοί κλάδοι της ηπατικής αρτηρίας και της πυλαίας φλέβας εδράζονται στο κέντρο κάθε τμήματος, ενώ οι ηπατικές φλέβες στην περιφέρεια αυτών.

Η πυλαία φλέβα και η ηπατική αρτηρία διακλαδίζονται σε αριστερούς και δεξιούς λοβιαίους κλάδους, ακολούθως στους τμηματικούς τους κλάδους και, τέλος, στους λοβιδια-

κούς.<sup>1</sup> Οι τελευταίοι εδράζονται στις γωνίες των εξαγωνικών ηπατικών λόβιων, που αντιπροσωπεύουν τις μικρότερες διακριτές λειτουργικές μονάδες του ήπατος.

Κάθε ηπατικό λόβιο αποτελείται από ακτινωτά διατεταγμένα ηπατοκύτταρα που περιβάλλουν διατάσεις των τριχοειδών, γνωστές ως ηπατικά κολποειδή.<sup>1</sup> Στα κολποειδή, το αίμα υφίσταται επεξεργασία από τα περιβάλλοντα ηπατοκύτταρα, που απορροφούν ή εκκρίνουν θρεπτικές ουσίες και μεταβολίζουν τους τοξικούς παράγοντες.<sup>1</sup> Στη συνέχεια, το αποοξυγονωμένο αίμα μέσω των ηπατικών φλεβιδίων καταλήγει στις ηπατικές φλέβες, στην άνω κοίλη φλέβα και, τελικά, στον δεξιό κόλπο.<sup>1</sup>

Οι αγγειακές παθήσεις του ήπατος αποτελούν ετερογενή ομάδα ενδοηπατικών και εξωηπατικών νοσημάτων που προκαλούνται από δυσλειτουργία σε οποιοδήποτε σημείο του περίπλοκου αυτού δικτύου (πίν. 1).<sup>2</sup> Αν και διαφέρουν σημαντικά ως προς την αιτιοπαθογένεια, την πρόγνωση και

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2018, 35(6):729–740  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2018, 35(6):729–740

Η. Μάνη,  
Λ. Βασιλιεβα,  
Σ.Π. Ντουράκης

Β΄ Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο  
Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό  
και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο  
Αθηνών, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών  
«Ιπποκράτειο», Αθήνα

Uncommon vascular liver diseases

Abstract at the end of the article

#### Λέξεις ευρετηρίου

Αγγειακές παθήσεις ήπατος  
Ηπατική πελίωση  
Ιδιοπαθής μη κίρρωτική  
πυλαία υπέρταση  
Κληρονομική αιμορραγική  
τηλαγγειεκτασία  
Οξώδης αναγεννητική  
υπερπλασία  
Πυλαία υπέρταση  
Σύνδρομο απόφραξης  
των ηπατικών κολποειδών

Υποβλήθηκε 14.10.2017  
Εγκρίθηκε 4.11.2017

**Πίνακας 1.** Αγγειακές παθήσεις του ήπατος (από Deleve et al, τροποποιημένο).<sup>12</sup>

---

Θρόμβωση πυλαίας φλέβας  
 Θρόμβωση ηπατικών φλεβών  
 Ιδιοπαθής μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση/οζώδης αναγεννητική υπερπλασία  
 Ισχαιμική χολαγγειοπάθεια  
 Σύνδρομο απόφραξης ηπατικών κολποειδών  
 Ηπατική πελίωση  
 Κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειεκτασία

---

την ενδεδειγμένη αντιμετώπιση, παρουσιάζουν σημαντική αλληλοεπικάλυψη στα κλινικά και στα εργαστηριακά τους χαρακτηριστικά μεταξύ τους, καθώς και με άλλες οξείες και χρόνιες ηπατικές παθήσεις.

Κοινό τους γνώρισμα είναι η εκδήλωση μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης, σπάνιας κλινικής οντότητας υπεύθυνη για <10% των περιπτώσεων πυλαίας υπέρτασης στη Δύση και 20% στην Ανατολή (πίν. 2).<sup>3</sup>

Η καθυστέρηση στη διάγνωση και κατ' επέκταση στη στοχευμένη θεραπεία αποτελεί τη βασικότερη αιτία για τη σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα των εν λόγω νοσημάτων.

## 2. ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΜΗ ΚΙΡΡΩΤΙΚΗ ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Η ιδιοπαθής μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση αποτελεί σπάνιο αίτιο ενδοηπατικής πυλαίας υπέρτασης με απουσία χρόνιας ηπατικής νόσου ή υποκείμενων αιτιών σπλαγχνικών θρομβώσεων.<sup>4</sup> Φέρεται και ως αποφρακτική πυλαία φλεβοπάθεια (obliterative portal venopathy) ή ηπατοπυλαία σκλήρωση, ή ιδιοπαθής πυλαία υπέρταση, ή μη κίρρωτική πυλαία ίνωση ή οζώδης αναγεννητική υπερπλασία, ή μερική οζώδης μεταμόρφωση και αποτελεί τη συχνότερη ιστοπαθολογική αλλοίωση της μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης. Η ονοματολογία προκαλεί σύγχυση. Παθολογοανατομικά, χαρακτηρίζεται από εξάλειψη των μικρών πυλαίων φλεβών ή σημαντική μείωση της διαμέτρου τους, με ίνωση ή πάχυνση των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματός τους. Παράλληλα, αναγνωρίζονται έκτοπα αγγεία, ιδίως περιπυλαία στο ηπατικό λόβιο αλλά και πέριξ της πορείας των πυλαίων αγγείων.<sup>5</sup> Οι απεικονιστικές εξετάσεις μπορεί να παραπλανήσουν τη διάγνωση, δείχνοντας οζώδη μεταμόρφωση του ήπατος.

Ο όρος οζώδης αναγεννητική υπερπλασία (nodular regenerative hyperplasia, NRH) αναφέρεται στην ανάπτυξη αναγεννητικών όζων διάχυτα στο ηπατικό παρέγχυμα, σε απουσία σημαντικής περιπυλαίας ή περικολλοειδικής

**Πίνακας 2.** Αίτια μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης (από Rajekar et al, τροποποιημένο).<sup>3</sup>

### Προηπατικά

Εξωηπατική θρόμβωση της πυλαίας  
 Κληρονομική στένωση της πυλαίας φλέβας  
 Εξωγενής πίεση της πυλαίας φλέβας  
 Θρόμβωση σπληνικής φλέβας  
 Αρτηριοφλεβώδης επικοινωνία

### Ενδοηπατικά

*Προκολλοειδικά*  
 Ιδιοπαθής πυλαία υπέρταση  
 Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία  
 Αποφρακτική πυλαία φλεβοπάθεια  
 Κληρονομική ηπατική ίνωση  
 Κοκκιωματώδεις νόσοι (σχιστοσωμίαση, σαρκοείδωση, φυματίωση, πρωτοπαθής χολική κίρρωση)  
 Ηπατική πελίωση  
 Πολυκυστική νόσος  
 Υπερβιταμίνωση Α  
 Δηλητηρίαση από αρσενικό, χαλκό, βινυλοχλωρίδιο  
 Αμυλοείδωση  
 Σύνδρομο Rendu-Osler-Weber  
 Οξύ λιπώδες ήπαρ της κύησης  
 Σοβαρή οξεία ηπατίτιδα αλκοολική ή ιογενής, χρόνια ηπατίτιδα

*Μετακολλοειδικά*  
 Σύνδρομο απόφραξης των ηπατικών κολποειδών

### Μεθηπατικά

Σύνδρομο Budd-Chiari  
 Κληρονομικές διαταραχές διάπλασης και θρόμβωση της άνω κοίλης φλέβας  
 Συμπίεστική περικαρδίτιδα, παθήσεις της τριγλώχινας βαλβίδας

---

ίνωσης.<sup>6</sup> Τα αναγεννητικά ηπατοκύτταρα περιβάλλονται από περιοχές ατροφίας. Η παθογενετική βάση της νόσου θεωρείται ότι είναι η διαταραχή της μικροκυκλοφορίας του ήπατος, με πρόκληση σχετικής ισχαιμίας και ατροφίας ανά περιοχές, που ακολούθως οδηγεί σε αντιρροπιστική υπερτροφία των γειτονικών κυττάρων.<sup>3</sup> Ο συγκεκριμένος ιστολογικός τύπος έχει περιγραφεί στο πλαίσιο συνδρόμου Budd Chiari, συνδρόμου απόφραξης των ηπατικών κολποειδών και ως μεμονωμένο ιστολογικό εύρημα. Στην τελευταία περίπτωση, έχει σχετιστεί με μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα όπως η αληθής πολυκυτταραιμία και η χρόνια μυελογενής λευχαιμία, λεμφοϋπερπλαστικά, όπως τα Hodgkin και non Hodgkin λεμφώματα, και αυτοάνοσα νοσήματα.<sup>7</sup>

Στην ιδιοπαθή πυλαία υπέρταση, η βασική διαταραχή εντοπίζεται στις ενδοηπατικές αγγειακές δομές.<sup>5</sup> Οι μηχανισμοί πρόκλησής της δεν έχουν αποσαφηνιστεί. Ίσως να

υπάρχει συσχέτιση με το χαμηλό βιοτικό επίπεδο. Είναι συχνότερη στην Ασία, όπου διαγιγνώσκεται σε άτομα νεαρής ηλικίας,<sup>8,9</sup> σε συσχέτιση με λοιμώξεις όπως από *Schistosoma mansoni* ή *japonicum*. Θρομβοφιλικές διαταραχές παρατηρούνται στο 50% των ασθενών. Αυτοάνοσα νοσήματα όπως θυρεοειδίτιδα, συστηματικός ερυθρεματώδης λύκος, σύνδρομο Sjögren και αυτοάνοση ηπατίτιδα συνυπάρχουν στο 12–17% των περιπτώσεων. Συχνά, ανιχνεύονται και θετικά αυτοαντισώματα, όπως τα αντιπυρηνικά (24%) αλλά και τα αντιμικροσωματικά (21,5%).<sup>3</sup> Επίσης, μπορεί να διαγνωστεί στο πλαίσιο γενετικών συνδρόμων (Turner, Adams Olivier). Τέλος, στα πιθανά αίτια της περιλαμβάνονται πλήθος φαρμάκων (αζαθειοπρίνη) και τοξινών (αρσενικό, χαλκός, βινυλοχλωρίδιο).<sup>4,6</sup>

Η νόσος εκδηλώνεται με σημεία και συμπτώματα πυλαίας υπέρτασης, με διατηρημένη την ηπατική λειτουργία. Η συχνότερη εκδήλωση είναι ένα ή περισσότερα επεισόδια καλά ανεκτή κίρρωση. <sup>10</sup> Οι οισοφαγικοί κίρσοι είναι οι συνηθέστεροι, αν και δεν αποκλείεται η αιμορραγία από γαστρικούς κίρσους ή πυλαία γαστροπάθεια. Κοινό εύρημα, συχνότερο απ' ό,τι σε άλλα αίτια πυλαίας υπέρτασης, είναι η σπληνομεγαλία. Ασκίτης αναπτύσσεται σπάνια, συνήθως μετά από γαστρεντερική αιμορραγία και ενδέχεται να αποτελεί δείκτη δυσμενούς πρόγνωσης.<sup>5</sup> Καθώς η ηπατική λειτουργία είναι φυσιολογική ή ήπια επηρεασμένη, η ηπατική εγκεφαλοπάθεια, στις σπάνιες περιπτώσεις που παρατηρείται, αποδίδεται στην ύπαρξη σημαντικών πυλαίοσυστηματικών αναστομώνσεων.<sup>6,10</sup> Επίσης, σπάνια είναι η εμφάνιση ίκτερου. Στο 20% η νόσος είναι ασυμπτωματική.<sup>6</sup>

Η διαφορική διάγνωση από την κίρρωση είναι συχνά δυσχερής λόγω της αλληλοεπικάλυψης της κλινικής τους εικόνας, αλλά και της οζώδους και δαντελωτής απεικόνισης του ήπατος. Η διενέργεια ελαστογραφίας μπορεί να βοηθήσει, καθώς η ηπατική σκληρία μετράται <12 kPa.<sup>5</sup> Ουσιαστικά, η διάγνωση της νόσου γίνεται εξ αποκλεισμού λόγω της έλλειψης ειδικών για τη νόσο χαρακτηριστικών και για να εξασφαλιστεί ότι άλλα νοσήματα με ειδική αντιμετώπιση και δυσμενέστερη πρόγνωση δεν θα διαφύγουν της προσοχής των θεραπόντων ιατρών (πίν. 3).<sup>5</sup>

Η αντιμετώπιση είναι συντηρητική και στοχεύει στον έλεγχο των επιπλοκών της πυλαίας υπέρτασης. Η πρόληψη και η αντιμετώπιση της κίρρωσης είναι η ίδια όπως και στην κίρρωση: βήτα αποκλειστές ή και ενδοσκοπική θεραπεία για την πρόληψη και ενδοσκοπική θεραπεία σε συνδυασμό με αγγειοδραστικούς παράγοντες για την αντιμετώπιση. Σε υποκείμενη θρομβοφιλική κατάσταση, η αγωγή με αντιπηκτικά ωφελεί.<sup>10</sup> Όταν ο έλεγχος της νόσου δεν είναι εφικτός με τις φαρμακευτικές ή τις ενδοσκοπικές παρεμβάσεις, έχει ένδειξη η τοποθέτηση διασφαγτιδικής ενδοηπατικής πυλαίοσυστηματικής αναστόμωσης (tran-

**Πίνακας 3.** Απαραίτητα κριτήρια διάγνωσης ιδιοπαθούς μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης (από Garcia-Pagan et al, τροποποιημένο).<sup>5</sup>

*Κλινικά σημεία πυλαίας υπέρτασης (οποιοδήποτε από τα πιο κάτω)*

Σπληνομεγαλία/υπερσπληνισμός

Οισοφαγικοί κίρσοι

Ασκίτης

Πυλαίοφλεβικές αναστομώσεις

Ήπια αύξηση της κλίσης πίεσης στην ηπατική φλέβα

*Αποκλεισμός κίρρωσης με βιοψία ήπατος*

*Αποκλεισμός χρόνιας ηπατικής νόσου που οδηγεί σε κίρρωση ή μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση*

Χρόνια ιογενής ηπατίτιδα Β ή C

Μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα/αλκοολική στεατοηπατίτιδα

Αυτοάνοση ηπατίτιδα

Κληρονομική αιμοχρωμάτωση

Νόσος Wilson

Πρωτοπαθής χολική κίρρωση

*Αποκλεισμός άλλων αιτιών μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης*

Κληρονομική ηπατική ίνωση

Σχιστοσωμίαση

Σαρκοειδωση

*Βατή πυλαία φλέβα και ηπατικές φλέβες (από υπερηχογράφημα Doppler ή αξονική τομογραφία)*

sjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS) και σε πιο προχωρημένα στάδια συνιστάται μεταμόσχευση ήπατος.

Σε αντίθεση με την κίρρωση και αρκετά από τα υπόλοιπα αίτια μη κίρρωτικής πυλαίας υπέρτασης, η ιδιοπαθής μη κίρρωτική πυλαία υπέρταση διατρέχει κατά κύριο λόγο καλοήγη πορεία, με διαιτη και πενταετή επιβίωση της τάξης του 100%.<sup>3</sup>

### 3. ΙΣΧΑΙΜΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΠΑΘΕΙΑ

Η ισχαιμική χολαγγειοπάθεια αναφέρεται στην εστιακή ή στην εκτεταμένη βλάβη των χοληφόρων ως αποτέλεσμα της διαταραχής της αιματικής τους ροής. Ουσιαστικά, αποτελεί επιπλοκή παρακώλυσης της αιματικής ροής στην ηπατική αρτηρία και στους κλάδους της.<sup>11</sup> Πιο αναλυτικά, η αιμάτωση των χοληφόρων προέρχεται αποκλειστικά από την ηπατική αρτηρία. Οι τελικοί της κλάδοι σχηματίζουν δίκτυο αγγείων, γνωστό ως περιχολαγγειακό πλέγμα, που διατρέχει την πορεία των χοληφόρων και παρέχει σε αυτά το 50% της συνολικής ροής της ηπατικής αρτηρίας.<sup>12,13</sup> Παρά-δόξως, η βαρύτητα της βλάβης των χοληφόρων αυξάνεται όσο μειώνεται η διάμετρος των προσβεβλημένων αγγείων και μεγιστοποιείται σε απόφραξη αγγείων διαμέτρου <200

μη. Αντίθετα, παρακώλυση της ροής στους εγγύς, ευρείας διαμέτρου κλάδους της ηπατικής αρτηρίας ακολουθείται από ταχεία ανάπτυξη παράπλευρου δικτύου, 12–15 ώρες από το σύμβαμα, με αποτέλεσμα άμβλυση των κλινικών εκδηλώσεων.<sup>13</sup>

Παθοφυσιολογικά, κατά τα πρώτα στάδια της νόσου, εκμαγεία νεκρωμένου επιθηλίου αποφράσσουν τα χοληφόρα, προκαλώντας διάτασή τους. Σε πιο προχωρημένα στάδια παρατηρούνται ολικού πάχους νεκρώσεις του τοιχώματος των χοληφόρων, με αποτέλεσμα τη διαφυγή χολής στο ηπατικό παρέγχυμα και τον σχηματισμό συλλογών, γνωστών ως «χολώματα», και ινώδη μετασχηματισμό του τοιχώματος που οδηγεί σε μόνιμες στενώσεις.<sup>11</sup>

Επιβεβαιωμένη είναι η αιτιολογική συσχέτιση της νόσου με την ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία, τον χημειοεμβολισμό, την ακτινοβολία του ήπατος, το σύνδρομο της επίκτητης ανοσοανεπάρκειας, την οζώδη πολυαρτηρίτιδα, την αθηροσκληρώση και τα έμβολα χοληστερόλης μετά από επεμβατικούς χειρισμούς και, τέλος, τη μεταμόσχευση του ήπατος. Επί πλέον, το σύνδρομο επιπλέκει την πορεία συστηματικών νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από προσβολή των αγγείων μικρής διαμέτρου. Σε αυτές υπάγονται το αντιφωσfolιπιδικό σύνδρομο, η πορφύρα Henoch-Schönlein, η νόσος Kawasaki και αιματολογικές παθήσεις, όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία, η παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία και τα υπερηωσινοφιλικά σύνδρομα.<sup>11</sup>

Η κλινική και η εργαστηριακή εικόνα διαφέρουν ανάλογα με τον χρόνο εγκατάστασης της αγγειακής απόφραξης και την έκτασή της. Έτσι, σε οξείες, εκτεταμένες βλάβες η νόσος εκδηλώνεται ως οξεία χολαγγειίτιδα με πυρετό, κοιλιακό άλγος και ίκτερο, με ή χωρίς βακτηριακή επιμόλυνση. Από τον εργαστηριακό έλεγχο, παρατηρείται αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-γλουταμυλικής τρανσφεράσης και ήπια έως μέτρια τρανσαμινασαιμία. Ο απεικονιστικός έλεγχος αναδεικνύει διατάσεις των χοληφόρων και ενίοτε σχηματισμό χολωμάτων.<sup>14</sup> Σε μη άρση της υποκείμενης αιτίας, η νόσος εξελίσσεται στη χρόνια μορφή της, με κλινικά, εργαστηριακά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά που προσομοιάζουν με αυτά της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας. Εδώ προεξάρχουν ο προοδευτικά επιδεινούμενος ή διαλείπων ίκτερος και οι υποτροπιάζουσες βακτηριακές χολαγγειίτιδες. Στο τελικό στάδιο αναπτύσσεται πυλαία υπέρταση και σπανιότερα κίρρωση ήπατος με ηπατική ανεπάρκεια.

Η διάγνωση βασίζεται στον συνδυασμό συμβατού ατομικού αναμνηστικού με άμεσα ή έμμεσα απεικονιστικά ευρήματα ισχαιμίας των χοληφόρων. Στην οξεία φάση, η μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP) αποτελεί την εξέταση

εκλογής, αναδεικνύοντας εκμαγεία επιθηλίου εντός του αυλού των χοληφόρων και ενδοηπατικά χολώματα. Περαιτέρω ενδείξεις παρέχει το υπερηχογράφημα Doppler, με βασικό εύρημα την αυξημένη αντίσταση στη ροή της ηπατικής αρτηρίας.

Η αντιμετώπιση στοχεύει στην αποκατάσταση της αιματικής ροής και στην άρση των αποφράξεων των χοληφόρων.<sup>11</sup> Σε απόφραξη κεντρικού κλάδου της ηπατικής αρτηρίας, κατάσταση που παρατηρείται μόνο μετά από μεταμόσχευση ήπατος, οι προσεγγίσεις περιλαμβάνουν θρομβόλυση, θρομβεκτομή ή τοποθέτηση ενδοπρόθεσης με συνοδό χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις η βλάβη αφορά σε αγγεία μικρής διαμέτρου, οπότε οι παρεμβατικές και οι φαρμακευτικές προσεγγίσεις είναι αναποτελεσματικές.<sup>15</sup> Σε οξεία χολαγγειίτιδα, η διενέργεια ενδοσκοπικής παλινδρομής χολαγγειοπαγκρεατογραφίας (endoscopic retrograde cholangio-pancreatogram, ERCP) επιτρέπει την άρση της απόφραξης με απομάκρυνση των ενδοαυλικών συγκριμάτων ή τοποθέτηση ενδοπρόθεσης επί των στενώσεων. Τέλος, σε περιπτώσεις χρόνιας νόσου με προσβολή χοληφόρων ικανοποιητικού εύρους, όπου επαπειλείται εξέλιξη σε ίνωση και δευτεροπαθή χολική κίρρωση, έχουν επιχειρηθεί χειρουργικές προσεγγίσεις με στόχο τη δημιουργία διαφόρων τύπων ηπατοδωδεκαδακτυλικών αναστομώνσεων. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση τέτοιων παρεμβάσεων στη μακροχρόνια επιβίωση. Επί πλέον, πρότεροι χειρουργικοί χειρισμοί μπορούν να καταστήσουν δύσκολη ή ανέφικτη τη μεταμόσχευση ήπατος σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Συμπερασματικά, οι μόνες παρεμβάσεις με τεκμηριωμένο όφελος είναι η άρση της υποκείμενης αιτίας και, σε τελικά στάδια της νόσου, η μεταμόσχευση ήπατος.<sup>11</sup>

#### 4. ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΑΠΟΦΡΑΞΗΣ ΗΠΑΤΙΚΩΝ ΚΟΛΠΟΕΙΔΩΝ

Το σύνδρομο απόφραξης ηπατικών κολποειδών (sinusoidal obstruction syndrome, SOS) ή ηπατική φλεβοαποφρακτική νόσος (hepatic veno-occlusive disease, VOD) αναφέρεται στην υπερπλαστική ενδοφλεβίτιδα των τελικών φλεβιδίων του ηπατικού λόβιου.<sup>16</sup>

Η νόσος αποτελεί, στις περισσότερες περιπτώσεις, επιπλοκή της θεραπείας αναφορικά με την προετοιμασία ασθενών για μεταμόσχευση μυελού/πολυδύναμων κυττάρων (human stem cells transplantation, HSCT), συνήθως όταν ένδειξη διενέργειάς της είναι υποκείμενη νεοπλασία.<sup>12</sup> Οι εν λόγω θεραπείες περιλαμβάνουν υψηλές δόσεις χημειοθεραπευτικών φαρμάκων ή, εναλλακτικά, συνδυασμό χημειοθεραπείας με ολόσωμη ακτινοβολία. Άλλα αίτια SOS είναι χημειοθεραπευτικά σκευάσματα όπως η οξαλιπλάτινα, η δακαρβαζίνη και η ουρεθάνη σε συνήθεις δόσεις, η χρόνια ανοσοκαταστολή



με αζαθειοπρίνη, η 6-θειογουανίνη, η κυκλοσπορίνη (όχι το τακρόλιμους), το σιρόλιμους και η μεθοτρεξάτη, καθώς και φυτικά σκευάσματα με αλκαλοειδή πυρρολιζιδίνης, όπως το *Symphytum officinale* και η *Echinacea*.<sup>12,16</sup> Η επαγόμενη από ακτινοβολία ηπατική νόσος (radiation induced liver disease, RILD) υπάγεται επίσης στα αίτια SOS και αποτελεί σοβαρή επιπλοκή της ακτινοθεραπείας ήπατος, με μόνιμες ιστολογικές αλλοιώσεις, ακόμη και όταν η ηπατική λειτουργία επιστρέψει στο φυσιολογικό, μετά από μήνες.<sup>16</sup>

Τέλος, ειδική μνεία γίνεται στη φλεβοαποφρακτική νόσο με ανοσοκαταστολή (veno-occlusive disease with immunodeficiency, VODI). Πρόκειται για νόσο που μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο πρότυπο και συνδυάζει διαταραχή της Β- και της Τ-κυτταρικής ανοσίας με εκδήλωση SOS. Η μοριακή της βάση δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως. Καθοριστικής σημασίας είναι οι μεταλλάξεις του γονιδίου της ανοσορρυθμιστικής πρωτεΐνης *Sr110*.<sup>16</sup> Η θνητότητα υπολογίζεται στο 85% σε μη έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση. Η θεραπεία είναι υποστηρικτική και συνίσταται σε χορήγηση γ-σφαιρίνης και προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή. Η μεταμόσχευση πολυδύναμων προγονικών κυττάρων μπορεί να είναι θεραπευτική αν διενεργηθεί πριν από την κλινική εκδήλωση του συνδρόμου.<sup>16</sup>

Η παθοφυσιολογία του SOS δεν είναι καλώς κατανοητή. Σε περιπτώσεις φαρμακευτικά επαγόμενου SOS, πειραματικά μοντέλα της νόσου σε ποντίκια καταδεικνύουν ως αφετηρία του συνδρόμου την καταστροφή των ενδοθηλιακών κυττάρων των κολποειδών και των ηπατοκυττάρων ως αποτέλεσμα της επίδρασης περιβαλλοντικών τοξικών παραγόντων.<sup>17</sup> Ο ηπατικός μεταβολισμός συγκεκριμένων ουσιών (π.χ. κυκλοφωσφαμίδης) από το κυτόχρωμα P450 οδηγεί στην παραγωγή πληθώρας τοξικών μεταβολιτών (π.χ. ακρολεϊνης).<sup>18</sup> Οι εν λόγω μεταβολίτες αδρανοποιούνται σε μη τοξικά παράγωγά τους μέσω των εξαρτώμενων από τη γλουταθειόνη ενζυμικών συστημάτων. Στην περίπτωση που τα επίπεδα γλουταθειόνης είναι μειωμένα, είτε λόγω υποκείμενης ηπατικής βλάβης είτε λόγω κατανάλωσής τους από παράγοντες όπως η βουσουλφάνη, το ανωτέρω μεταβολικό μονοπάτι λειτουργεί ανεπαρκώς, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση τοξικών παραγόντων.<sup>18</sup> Οι βλάβες του ηπατικού παρεγχύματος είναι περισσότερο έκδηλες στη ζώνη 3, περίεξ δηλαδή των κεντρολοβιδιακών φλεβών, όπου υπάρχει αυξημένη συγκέντρωση P450 και μειωμένα επίπεδα γλουταθειόνης.<sup>18</sup> Επί πλέον παράγοντες που λειτουργούν ως αφετηρία της κυτταρικής καταστροφής είναι η βακτηριακή ενδοτοξιναιμία και η διαταραχή της Τ-κυτταρικής ανοσίας στο πλαίσιο αντίδρασης μοσχεύματος έναντι ξενιστή.<sup>19</sup>

Η αρχική κυτταρική καταστροφή πυροδοτεί αλληλουχία γεγονότων με τελικό αποτέλεσμα την επιδείνωση της αρχικής βλάβης. Η αύξηση των επιπέδων των προφλεγμονωδών

κυτταροκινών ασκεί άμεση βλαπτική επίδραση στα υγιή κύτταρα. Παράλληλα, η ενδοθηλιακή βλάβη οδηγεί σε ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης και συνακόλουθες μικροθρομβώσεις, μέσω αύξησης της παραγωγής και έκκρισης παραγόντων όπως ο παράγοντας von Willebrand, η θρομβομοντουλίνη και ο αναστολέας-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου.<sup>20</sup> Ως τελικό αποτέλεσμα, παρατηρείται απόφραξη των ηπατικών φλεβιδίων από κατακερματισμένα ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς και ηπατοκύτταρα και μικροθρόμβους, με συνέπεια τη μείωση της φλεβικής αιματικής απορροής και την εκδήλωση μετακολποειδικής πυλαίας υπέρτασης.<sup>18</sup>

Η επίπτωση της νόσου ποικίλλει ευρέως στη βιβλιογραφία, λόγω του διαφορετικού πληθυσμού μελέτης. Στο πλαίσιο θεραπείας για HSCT εκτιμάται στο 14% (διακύμανση μεταξύ 0–40%).<sup>17</sup> Τα τελευταία έτη η συχνότητα του συνδρόμου παραμένει σταθερή, παρά την καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας του και την εισαγωγή λιγότερο τοξικών σχημάτων στην κλινική πράξη.

Ως παράγοντες κινδύνου εκδήλωσης SOS έχουν αναγνωριστεί η ηλικία του λήπτη (η νεαρή ηλικία στα παιδιά και η προχωρημένη στους ενήλικες), η κακή γενική κατάσταση (Karnofsky performance score <90) και οι σοβαρές συννοσηρότητες (χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες, ακτινοβολία του ήπατος ή υπερφόρτωση σιδήρου).<sup>21</sup> Η πιθανότητα ανάπτυξης SOS αυξάνεται περαιτέρω από προηγηθέντες ογκολογικούς χειρισμούς, όπως η θεραπεία με το anti-CD33 μονοκλωνικό αντίσωμα gemtuzumab-ozogamicin, η ετερόλογη HSCT, καθώς και οι επαναλαμβανόμενες αυτόλογες HSCT, π.χ. στο πλαίσιο αντιμετώπισης νευροβλαστώματος.<sup>17,21</sup> Επίσης, εντατικοποιημένα θεραπευτικά πρωτόκολλα, ιδίως όσα περιλαμβάνουν βουσουλφάνη σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη, συσχετίζονται με αυξημένη επίπτωση SOS.<sup>17</sup>

Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν κατακράτηση ύδατος με αύξηση του σωματικού βάρους με ή χωρίς ανάπτυξη ασκίτικης συλλογής, επώδυνη ηπατομεγαλία και ίκτερο.<sup>12</sup> Σε πιο ήπιες περιπτώσεις και στα παιδιά η εν λόγω τριάδα συχνά δεν είναι πλήρης ή η εμφάνισή της καθυστερεί.<sup>17</sup> Η έναρξη της νόσου παρατηρείται 10–20 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας για τα σχήματα που περιλαμβάνουν κυκλοφωσφαμίδη. Στις υπόλοιπες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθεί ακόμη και μετά από 30 ημέρες.<sup>12</sup>

Η διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει τον χολοστατικό ίκτερο της σήψης, τη φαρμακευτικής αιτιολογίας χολόσταση, τα λοιμώδη αίτια όπως συστηματικές μυκητιάσεις και ιογενείς λοιμώξεις, καθώς και την υπεροξεία απόρριψη μοσχεύματος.<sup>12</sup>

Η διάγνωση είναι κλινική και βασίζεται σε κριτήρια που

προέκυψαν από αναδρομικές μελέτες. Τα πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενα είναι τα κριτήρια Baltimore που αναγνωρίζουν ασθενείς με βαρύτερη νόσο και τα τροποποιημένα κριτήρια Seattle, τα οποία έχουν υψηλότερη ευαισθησία (πίν. 4).<sup>17</sup> Η αξιοπιστία των κριτηρίων δεν έχει μελετηθεί επαρκώς, καθώς η βιοψία ήπατος προς επιβεβαίωση της διάγνωσης, λόγω του υψηλού κινδύνου επιπλοκών, διενεργείται μόνο στους ασθενείς που ήδη πληρούν τα κριτήρια Seattle. Αξίζει πάντως να σημειωθεί ότι σε μελέτη ασθενών που υποβλήθηκαν σε HSCT και απεβίωσαν έως την 100ή ημέρα της παρακολούθησης, το 50% των ασθενών με ηπατική δυσλειτουργία οι οποίοι δεν πληρούσαν τα κριτήρια Seattle είχαν ευρήματα συμβατά με SOS κατά την ιστολογική εξέταση του ήπατος. Τα ανωτέρω υποδηλώνουν ότι η ιστολογική νόσος δεν συνοδεύεται πάντοτε από ανάλογες κλινικές εκδηλώσεις.<sup>12</sup>

Ο εργαστηριακός έλεγχος είναι μη ειδικός και περιλαμβάνει τρανσαμινασαιμία, υπερχολερυθριναιμία άμεσου τύπου, παράταση του χρόνου προθρομβίνης και χαμηλά επίπεδα λευκωματίνης.<sup>17</sup> Στο υπερηχογράφημα Doppler διαπιστώνονται αναστροφή της αιματικής ροής, ανώμαλη κυματοειδής ροή στην πυλαία φλέβα, μειωμένη ροή στις ηπατικές φλέβες, οίδημα του τοιχώματος της χοληδόχου κύστης, δείκτης αντίστασης ροής στην ηπατική αρτηρία με τιμή  $\geq 0,75$  και ανίχνευση ροής στις παρομφαλικές φλέβες.<sup>17</sup> Λόγω του μη ειδικού χαρακτήρα των ανωτέρω ευρημάτων, το υπερηχογράφημα δεν υπερτερεί των κλινικών κριτηρίων στη διάγνωση SOS.<sup>17</sup>

Η διαδερμική βιοψία συχνά αντενδείκνυται λόγω της

ασκίτικης συλλογής ή των διαταραχών της πήξης που συχνά συνυπάρχουν. Για την τεκμηρίωση της διάγνωσης διενεργείται διασφαγιτιδική ηπατική βιοψία με μέτρηση της κλίσης πίεσης στην ηπατική φλέβα.<sup>12</sup> Κλίση πίεσης  $>10$  mmHg έχει ειδικότητα  $>90\%$  και θετική προγνωστική αξία  $>85\%$ .<sup>12</sup> Επιπλοκές της μεθόδου παρατηρούνται στο 7–18% των ασθενών και η σχετιζόμενη θνητότητα εκτιμάται στο 0–3%,<sup>12</sup> περιορίζοντας τη βιοψία στις περιπτώσεις όπου η διάγνωση είναι πραγματικά αμφίβολη.

Για τον καθορισμό της πρόγνωσης, η νόσος χαρακτηρίζεται περαιτέρω ως ήπια, μέτρια ή σοβαρή, ανάλογα με τον βαθμό ηπατικής δυσλειτουργίας και την ανάγκη θεραπείας (πίν. 5).<sup>17</sup> Η ήπια νόσος, που δεν χρήζει αναλγητικής ή διουρητικής αγωγής, συνήθως είναι αυτοπεριοριζόμενη και η θνητότητά της εκτιμάται στο 9%.<sup>17</sup> Η θνητότητα για τη μέτριας βαρύτητας νόσο η οποία χρήζει αγωγής αλλά αποδράμει πλήρως, υπολογίζεται στο 23%, ενώ της σοβαρής, που ορίζεται ως νόσος που οδηγεί στον θάνατο ή δεν αποδράμει στις 100 ημέρες, στο 98%.<sup>12,17</sup> Η συνολική θνητότητα εκτιμάται στο 15–20%.<sup>12</sup> Τα περισσότερα μοντέλα διαβάθμισης της βαρύτητας της νόσου ενέχουν στους παράγοντες που συυπολογίζονται τη χρονική διάρκεια της εργαστηριακής διαταραχής ή την ταχύτητα μεταβολής αυτής, γεγονός που καταδεικνύει ότι η ταξινόμηση βαρύτητας και η ανάλογη προβλεπόμενη θνητότητα μπορεί να μεταβληθούν τάχιιστα στην πορεία της νόσου. Επί πλέον, ακόμη και ασθενείς με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας SOS παρουσιάζουν συχνά διαταραχές όπως οίδημα ανασάρκα ( $\leq 70\%$ ), νεφρική ανεπάρκεια ( $\leq 38\%$ ), πνευμονική συμφόρηση ( $\leq 36\%$ ) με ( $\leq 31\%$ ) ή χωρίς

**Πίνακας 4.** Κλινικά κριτήρια για τη διάγνωση του συνδρόμου απόφραξης ηπατικών κολλοειδών (από Dalle et al, τροποποιημένο).<sup>17</sup>

Τροποποιημένα κριτήρια Seattle*	Κριτήρια Baltimore
Εντός 20 ημερών από την HSCT, $\geq 2$ από τα εξής: Χολερυθρίνη $>2$ mg/dL Ηπατομεγαλία ή άλγος δεξιού υποχονδρίου Αύξηση σωματικού βάρους $>2\%$ αρχικού	Εντός 21 ημερών από την HSCT, χολερυθρίνη $>2$ mg/dL και $\geq 2$ από τα εξής: Επώδυνη ηπατομεγαλία Ασκίτης Αύξηση σωματικού βάρους $>5\%$ του αρχικού

\*Σε ορισμένα κέντρα, κριτήριο η ανεξήγητη αύξηση του σωματικού βάρους  $>5\%$

HSCT: Human stem cells transplantation (μεταμόσχευση ανθρωπίνων στελεχειαίων κυττάρων)

**Πίνακας 5.** Διαβάθμιση βαρύτητας στο σύνδρομο απόφραξης ηπατικών κολλοειδών (από Dalle et al, τροποποιημένο).<sup>17</sup>

	Ήπιο	Μέτριο*	Σοβαρό*
Χολερυθρίνη (mg/dL)	2–3	3,1–5,0	$>5$
Τρανσαμινάσες	$<3\times$ φυσιολογικής τιμής	3–8 $\times$ φυσιολογικής τιμής	$>8\times$ φυσιολογικής τιμής
Αύξηση βάρους	$<2\%$	2–5%	$>5\%$
Κρεατινίνη	Φυσιολογική	$<2\times$ φυσιολογικής τιμής	$>2\times$ φυσιολογικής τιμής ή κάθαρση κρεατινίνης $\leq 50\%$
Ρυθμός παρατηρούμενων μεταβολών	Βραδύς (εντός 6–7 ημερών)	Μέτριος (εντός 4–5 ημερών)	Ταχύς (εντός 2–3 ημερών)

\* Περισσότερα από δύο κριτήρια

ανάγκη οξυγονοθεραπείας, που επιδρούν ανεξάρτητα στην τελική δυσμενή έκβαση.<sup>17</sup> Ως δείκτες για την εκτίμηση της έκβασης έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί τα υψηλά επίπεδα αλανίνης αμινοτρανσφεράσης, η πολυοργανική ανεπάρκεια και η κλίση πίεσης στην ηπατική φλέβα.<sup>12</sup> Ειδικά για το SOS μετά από θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη, η πρόγνωση μπορεί να εκτιμηθεί με μαθηματικά μοντέλα βασισμένα στις καμπύλες μεταβολής της χολερυθρίνης και του σωματικού βάρους στην πορεία του χρόνου.<sup>12</sup> Μέχρι στιγμής, κανένα από τα μοντέλα πρόγνωσης δεν έχει επαρκή αξιοπιστία στην εκτίμηση της έκβασης και στη λήψη αποφάσεων για πιο επιθετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις.

Ως γενική αρχή, η ηπατική προσβολή δεν αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου, καθώς σαφή σημεία ηπατικής ανεπάρκειας όπως ηπατική εγκεφαλοπάθεια ή εκσεσημασμένη διαταραχή της πήξης είναι σπάνια. Η συχνότερα διαπιστούμενη αιτία θανάτου είναι η πολυοργανική ανεπάρκεια με συμμετοχή των νεφρών και του αναπνευστικού συστήματος. Η αντιμετώπιση είναι κατά κύριο λόγο υποστηρικτική, με διατήρηση του ισοζυγίου ύδατος και αποκατάσταση των ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Έτσι, τα διουρητικά είναι τα πλέον χρησιμοποιούμενα σκευάσματα, ενώ επί ενδείξεων οι ασθενείς υποβάλλονται σε αιμοδιήθηση/αιμοκάθαρση.<sup>12</sup> Προς το παρόν, οι φαρμακευτικοί παράγοντες που διατίθενται για την προφύλαξη και την αντιμετώπιση του SOS είναι περιορισμένοι, με τα δεδομένα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους να προέρχονται από μικρές σειρές ασθενών. Στην Ευρώπη, η ντεφιμπροτίδη είναι η μόνη ουσία που έχει λάβει έγκριση για την αντιμετώπιση του σοβαρού SOS, ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής οι ασθενείς έχουν προς το παρόν πρόσβαση στο φάρμακο μόνο μέσω ένταξης σε ερευνητικά πρωτόκολλα.<sup>17</sup> Η ντεφιμπροτίδη αποτελεί συνδυασμό ολιγονουκλεοτιδίων μονής έλικας, προερχόμενων από τον αποπολυμερισμό του DNA του εντερικού βλεννογόνου χοίρων.<sup>17</sup> Ο μηχανισμός δράσης της δεν έχει αποσαφηνιστεί. Είναι πιθανόν να μειώνει την ενδοθηλιακή βλάβη και να συμβάλλει στην αποκατάσταση της ισορροπίας θρόμβωσης-ινωδύλωσης.<sup>17</sup> Άλλοι μηχανισμοί δράσης που έχουν κατά καιρούς προταθεί είναι η αύξηση της παραγωγής εικοσανοειδών, μονοξειδίου του αζώτου και ενεργοποιητή του ιστικού πλασμινογόνου (tissue plasminogen activator, tPA) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, η καταστολή της απελευθέρωσης αναστολέα-1 του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, καθώς και η μείωση της προσκόλλησης αιμοπεταλίων, πολυμορφοπύρηνων λευκοκυττάρων και μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο.<sup>12</sup> Στη μελέτη φάσης III του φαρμάκου, μελετήθηκαν 102 παιδιατρικοί και ενήλικες ασθενείς με σοβαρό SOS σε σύγκριση με 32 ασθενείς από παλαιότερες βάσεις δεδομένων. Η ομάδα της ντεφιμπροτίδης παρουσίασε υψηλότερα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης κατά την 100ή ημέρα παρακολούθησης (26% έναντι 12,5%,

$p=0,016$ ) και στατιστικώς σημαντικά υψηλότερη επιβίωση (38% έναντι 25%,  $p=0,0109$ ).<sup>22</sup> Επίσης, οι δύο ομάδες δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην εμφάνιση αιμορραγικών επιπλοκών. Ενθαρρυντικά είναι και τα πρώιμα αποτελέσματα άλλης μελέτης<sup>23</sup> σε 641 ασθενείς με σοβαρό και μη SOS. Στην εν λόγω έρευνα, η επιβίωση των ασθενών με σοβαρό SOS που έλαβαν αγωγή με ντεφιμπροτίδη ήταν 45% κατά την 100ή ημέρα παρακολούθησης.

Άλλη θεραπευτική προσέγγιση που μελετήθηκε σε μικρές σειρές ασθενών είναι η χρήση tPA με ή χωρίς ταυτόχρονη χορήγηση ηπαρίνης. Στη μεγαλύτερη έως τώρα μελέτη,<sup>24</sup> χορηγήθηκε σε 42 ασθενείς με SOS μετά από HSCT. Ανταπόκριση παρουσίασε το 29% των ασθενών, όμως οι αιμορραγικές επιπλοκές ήταν συχνές καθώς παρατηρήθηκαν στο 88% των ασθενών, με το 28% αυτών να χαρακτηρίζονται ως σοβαρές. Σε ανάλογα αποτελέσματα κατέληξε και μεταγενέστερη μελέτη, σε μικρότερο αριθμό ασθενών, στην οποία πλήρη ανταπόκριση παρουσίασαν 7 από τους 9 ασθενείς. Όμως, καταγράφηκαν δύο θάνατοι ως συνέπεια αιμορραγικών επιπλοκών.<sup>25</sup> Έτσι, παρά την ενδεχόμενη αποτελεσματικότητά του, ο συγκεκριμένος παράγοντας δεν έχει πλέον ένδειξη για τη θεραπεία του SOS.<sup>17</sup>

Τέλος, σε μικρές μέχρι στιγμής σειρές ασθενών με SOS μετά από HSCT έχει δοκιμαστεί η χορήγηση υψηλών δόσεων μεθυλπρεδνιζολόνης, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα.<sup>26,27</sup> Αναφορικά με τις πιο επεμβατικές τεχνικές, η διενέργεια TIPS, αν και συσχετίζεται με μείωση της ασκτικής συλλογής, δεν αποφέρει όφελος στην τελική επιβίωση και δεν έχει ένδειξη ως μέθοδος αντιμετώπισης του SOS.<sup>12</sup> Η μεταμόσχευση ήπατος στις περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας μπορεί να είναι αποτελεσματική, όμως η ένδειξη διενέργειάς της περιορίζεται σε περιπτώσεις SOS στις οποίες η υποκείμενη βασική νόσος έχει ευνοϊκή πρόγνωση.<sup>12</sup>

Για την πρόληψη του SOS ακολουθούνται δύο βασικές προσεγγίσεις: η τροποποίηση των παραγόντων κινδύνου και η χρήση φαρμακευτικών προϊόντων. Οι περισσότεροι σχετιζόμενοι με τον ασθενή παράγοντες, καθώς και η προϋπάρχουσα ηπατική βλάβη, είναι κατά πλειοψηφία αδύνατο να εξαλειφθούν. Στις σπάνιες περιπτώσεις αναστρέψιμης ηπατικής βλάβης, όπως η οξεία ηπατίτιδα ή η ενεργός ιογενής λοίμωξη, η χορήγηση χημειοθεραπείας ή η διενέργεια HSCT πρέπει να αναβάλλονται μέχρι τη βελτίωση της ηπατικής λειτουργίας. Στο ίδιο πλαίσιο, ασθενείς με επίπεδα φερριτίνης 1.000–3.000 mg/dL υποβάλλονται σε βιοψία ήπατος ή ελαστογραφία προς εκτίμηση της ίνωσης και σε ηπατική βλάβη λαμβάνουν προφύλαξη για το σύνδρομο SOS. Σε επίπεδα φερριτίνης >3.000 mg/dL, συνιστάται η εντατική θεραπεία αποσιδήρωσης πριν από τη βιοψία ήπατος και τη διενέργεια HSCT.

Από τους φαρμακευτικούς παράγοντες, το αρκτο-δε-



οξυχολικό οξύ είναι η μόνη ουσία με σαφή ένδειξη στην πρόληψη SOS. Σύμφωνα με αρκετές μικρές μελέτες αλλά και μετα-ανάλυση 3 μελετών, η χρήση αρκτο-δεοξυχολικού είναι αποτελεσματική στην πρόληψη SOS μετά από HSCT,<sup>17,28</sup> ως μονοθεραπεία ή και σε συνδυασμό με ντεφιμπροτιδίη. Επίσης συσχετίζεται με μείωση της επίπτωσης ηπατοτοξικότητας, μείωση της συχνότητας εμφάνισης συνδρόμου μοσχεύματος έναντι ξενιστή, καθώς και βελτίωση της ολικής επιβίωσης.<sup>29</sup> Για την προφυλακτική χρήση ντεφιμπροτιδής, τα δεδομένα προέρχονται από μελέτη φάσης III σε παιδιά.<sup>30</sup> Στις ομάδες υψηλού κινδύνου, η ντεφιμπροτιδίη προλαμβάνει την εμφάνιση SOS και παράλληλα συσχετίζεται με μείωση της επίπτωσης συνδρόμου μοσχεύματος έναντι ξενιστή και μειωμένη βαρύτητά του. Βασικός περιορισμός της μελέτης είναι η μη αξιολόγηση της επίδρασής της στην τελική επιβίωση. Η χρήση της ηπαρίνης οδήγησε σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μετα-ανάλυση 12 μελετών σε δείγμα 2.782 ασθενών για την προφυλακτική χορήγηση κλασικής ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης ανέδειξε μη στατιστικά σημαντική μείωση της επίπτωσης SOS.<sup>31</sup> Πρέπει να σημειωθεί ότι σε όλες τις μελέτες δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών μεταξύ των ομάδων ηπαρίνης και των ομάδων ελέγχου. Αν και η ανομοιογένεια των πληθυσμών μελέτης αλλά και της μεθοδολογίας έρευνας δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, ορισμένα κέντρα μεταμοσχεύσεων την εντάσσουν ακόμη στη στρατηγική πρόληψης SOS.<sup>32</sup> Άλλοι παράγοντες που μελετήθηκαν και αξιολογήθηκαν ως αποτελεσματικοί είναι η προσταγλανδίνη E1, η πεντοξυφυλλίνη και η N-ακετυλοκυστεΐνη.<sup>12</sup> Στην πλειοψηφία των ασθενών, οι προσπάθειες επικεντρώνονται στην τροποποίηση των σχετιζόμενων με τη θεραπεία παραγόντων κινδύνου, π.χ. με τη χρήση των μικρότερων αποτελεσματικών δόσεων και την επιλογή των λιγότερο ηπατοτοξικών παραγόντων.

## 5. ΗΠΑΤΙΚΗ ΠΕΛΙΩΣΗ

Η ηπατική πελίωση αποτελεί ασυνήθη κλινική οντότητα, που χαρακτηρίζεται από την παρουσία μικρών, ακανόνιστου περιγράμματος, κυστικών σχηματισμών με αιματηρό περιεχόμενο.<sup>33</sup> Εντοπίζονται συχνότερα στο ήπαρ, συνήθως με τη μορφή διάσπαρτων αλλοιώσεων, αν και μπορεί να παρατηρηθούν και σε άλλα όργανα όπως στον σπλήνα, στον μυελό των οστών, στους λεμφαδένες και σπανιότερα στον στόμαχο, στο έντερο, στο πάγκρεας, στους νεφρούς, στους παραθυρεοειδείς αδένες και στην υπόφυση.<sup>33</sup> Η νόσος είναι συχνότερη στους ενήλικες και η επίπτωσή της δεν παρουσιάζει διαφορά μεταξύ των δύο φύλων.<sup>34</sup> Η παθογενετική της βάση αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Ως πιθανοί μηχανισμοί έχουν προταθεί η αυξημένη πίεση εντός των κολλοειδών και η συνακόλουθη βλάβη του

τοιχώματός τους ως αποτέλεσμα της παρεμπόδισης της αιματικής απορροής από το ήπαρ, η εξάλειψη του ηπατικού παρεγχύματος στο πλαίσιο ηπατοκυτταρικής βλάβης και η πρωτοπαθής διαταραχή του αγγειακού τοιχώματος των κολλοειδών.<sup>35</sup> Οι παράγοντες που έχουν έως τώρα συσχετιστεί με τη νόσο είναι φάρμακα και τοξίνες, αυτοάνοσα νοσήματα και λοιμώδη αίτια.<sup>33</sup>

Φαρμακευτικές ουσίες που έχουν ενοχοποιηθεί είναι τα στεροειδή, τα από του στόματος αντισυλληπτικά, η μεθοτρεξάτη, οι θειοπουρίνες, η αζαθειοπρίνη και οι χηλικές ενώσεις σιδήρου, ενώ από τις τοξίνες το αρσενικό.<sup>33</sup> Επί πλέον, η κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης αποτελεί πιθανή αιτία, καθώς ελαττώνει τα επίπεδα της γλουταθειόνης, ουσίας με προστατευτική δράση στο τοίχωμα των κολλοειδών.<sup>33,36</sup> Η νόσος έχει επίσης συσχετιστεί με πληθώρα νοσημάτων, όπως τα νεοπλασμάτα, ιδίως τα λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα,<sup>33</sup> η αρτηρίτιδα Takayasu, η κληρονομική τηλαγγειεκτασία, η πρωτοπαθής εντερική λεμφαγγειεκτασία, η κυστική ίνωση και η κοιλιοκάκη.<sup>33</sup> Αναφορικά με τα λοιμώδη αίτια, η πελίωση έχει περιγραφεί στο πλαίσιο λέπρας, φυματίωσης, σύφιλης, λοίμωξης από τα είδη *Rochalimaea henselae* και *Rickettsia quintana*, καθώς και λοίμωξης με τον ιό της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας.<sup>33</sup> Σε ποσοστό 20–50% δεν αναγνωρίζεται σαφής εκλυτική αιτία.<sup>33</sup>

Η ηπατική πελίωση παρουσιάζει κλινική πορεία που κυμαίνεται από ασυμπτωματική έως απειλητική για τη ζωή.<sup>33</sup> Κατά κύριο λόγο διατρέχει ασυμπτωματικά και αποτελεί τυχαίο εύρημα σε απεικονιστικό έλεγχο. Στις κλινικές εκδηλώσεις της περιλαμβάνονται η ηπατομεγαλία, που μπορεί να προκαλεί συμπτώματα εκ πίεσεως στις γειτονικές δομές, ο ασκίτης, η χολόσταση και σπάνια η ρήξη του ήπατος<sup>37</sup> ή κύστεων με πρόκληση αιμοπεριτόναιου.<sup>33</sup> Τέλος, έχουν καταγραφεί και περιπτώσεις ηπατικής ανεπάρκειας.<sup>38</sup>

Η διάγνωση της νόσου αποτελεί πρόκληση, καθώς οι απεικονιστικοί της χαρακτήρες είναι μη ειδικοί. Οι κύστες παρουσιάζουν διάμετρο από λίγα χιλιοστά έως >4 cm. Το υπερηχογράφημα αναδεικνύει συνήθως την ύπαρξη ψευδοκυστικών σχηματισμών, η πυκνότητα των οποίων καθορίζεται βάσει της πυκνότητας του γειτονικού παρεγχύματος. Έτσι, σε στεάτωση του ήπατος είναι υπερηχογενείς, ενώ σε υγιές παρέγχυμα η ηχογένειά τους είναι μειωμένη. Η εξέταση Doppler είναι δυνατόν να αναδείξει την εσωτερική και πέριξ της βλάβης αγγείωση που όμως δεν αρκεί για τη διάγνωση. Η χρήση σκιαγραφικού προσδίδει στις βλάβες τον χαρακτήρα στόχου, λόγω της κεντρικής πρόσληψης αυτού.<sup>38</sup> Στην αξονική τομογραφία, η νόσος απεικονίζεται ως πολλαπλές εστίες χαμηλού σήματος. Τα επί μέρους χαρακτηριστικά των βλαβών εξαρτώνται από τον βαθμό θρόμβωσης του αίματος και η πυκνότητά τους ποικίλλει. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρούνται και αποτιτανώσεις.



Η χρήση της αγγειογραφίας δεν συμβάλλει στη διάγνωση, καθώς αναδεικνύει την ύπαρξη πολλαπλών υπεραγγειούμενων όζων κατά την καθυστερημένη αρτηριακή φάση, που ενισχύονται στην παρεγχυματική φάση και διατηρούν την ενίσχυση και κατά τη φλεβική.

Η διαγνωστική εξέταση εκλογής είναι η μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging, MRI) με ενδοφλέβιο σκιαγραφικό. Ο βαθμός θρόμβωσης καθορίζει τα χαρακτηριστικά. Στις T2 ακολουθίες, απεικονίζονται ως εστίες αυξημένης πυκνότητας. Αντίθετα, στις T1 μπορεί να είναι υπό-, ισό- ή υπέρ-πυκνες σε σχέση με το υγιές ήπαρ. Όπως και στην αξονική έτσι και εδώ, η κατανομή του σκιαγραφικού γίνεται από το κέντρο προς την περιφέρεια, αν και έχουν καταγραφεί και περιπτώσεις κατά τις οποίες συμβαίνει το αντίθετο.<sup>38</sup>

Η διαφορική διάγνωση είναι ευρεία και περιλαμβάνει τα ηπατικά αδενώματα, τα αιμαγγειώματα (διαφορική διάγνωση βάσει της κατανομής του σκιαγραφικού), την εστιακή οζώδη υπερπλασία (χαρακτηριστικό πρότυπο σκιαγράφησης), τα ηπατικά αποστήματα (το περιεχόμενό τους δεν προσλαμβάνει το σκιαγραφικό), τις υπεραγγειούμενες μεταστατικές εστίες και το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (χαρακτηριστικό πρότυπο σκιαγράφησης).<sup>38</sup> Συχνά, οριστική διάγνωση τίθεται μόνο με την ιστολογική εξέταση, η οποία όμως ενέχει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Μακροσκοπικά (π.χ. σε λαπαροσκόπηση) αναγνωρίζονται αιμορραγικές κύστες ποικίλης διαμέτρου που προσδίδουν στο ήπαρ χαρακτήρα «ελβετικού τυριού». Μικροσκοπικά, αναγνωρίζονται δύο τύποι: η παρεγχυματική πελίωση, κατά την οποία οι κυστικοί σχηματισμοί δεν περιβάλλονται από κολποειδικά κύτταρα ή ενδοθήλιο, και η φλεβεκτασική πελίωση, όπου οι κοιλότητες καλύπτονται από ενδοθήλιο ή ινώδη ιστό.<sup>38</sup>

Τα αμβληχρά και μη ειδικά συμπτώματα της νόσου οδηγούν συχνά σε καθυστέρηση στη διάγνωση. Έτσι, η νόσος μπορεί να προσβάλλει καθολικά το ηπατικό παρέγχυμα, οδηγώντας σε ηπατική ανεπάρκεια. Σε τέτοιες περιπτώσεις έχει εφαρμοστεί με επιτυχία η μεταμόσχευση ήπατος.<sup>39</sup> Η συνήθης θεραπεία είναι η ταυτοποίηση του εκλυτικού παράγοντα και η απομάκρυνσή του.<sup>34</sup> Επί επιμονής ή ρήξης των κοιλοτήτων η θεραπεία συνίσταται σε εκλεκτικό εμβολισμό ή χειρουργική αιμόσταση.<sup>33,34</sup>

## 6. ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΗ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΚΗ ΤΗΛΑΓΓΕΙΕΚΤΑΣΙΑ

Η κληρονομική αιμορραγική τηλαγγειεκτασία ή σύνδρομο Osler-Rendu-Weber είναι σπάνια διαταραχή με επιπολασμό 1/10.000 και αυτοσωμικό επικρατούν πρότυπο γενετικής μεταβίβασης.<sup>12</sup> Η γενετική της βάση είναι μεταλλάξεις των γονιδίων διαμεμβρανικών πρωτεϊνών που συμμετέχουν στο μονοπάτι σηματοδότησης του μετατρεπτικού

αυξητικού παράγοντα-β (transforming growth factor-β, TGF-β) και εκφράζονται κυρίως στο αγγειακό ενδοθήλιο.<sup>12</sup>

Η νόσος χαρακτηρίζεται από αγγειακές διαμαρτίες πληθώρας οργάνων.<sup>40</sup> Οι διαταραχές στη δομή των αγγείων περιλαμβάνουν τηλαγγειεκτασίες με τη μορφή διατάσεων των μετατριχοειδικών φλεβιδίων, καθώς και ποικίλου μεγέθους αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις. Οι βλάβες εντοπίζονται στο δέρμα και στους βλεννογόνους, στους πνεύμονες, στον εγκέφαλο, στον γαστρεντερικό σωλήνα και στο ήπαρ.<sup>41</sup> Ο κλινικός φαινότυπος εξαρτάται από την εντόπιση των αγγειακών βλαβών και την ευπάθεια του αγγειακού τους τοιχώματος, που καθορίζει τη ροπή τους προς αιμορραγία. Η συνηθέστερη κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από πολλαπλές τηλαγγειεκτασίες στο δέρμα και στους βλεννογόνους με συνοδό περιστασιακή ρινική επίσταση στο 90% των περιπτώσεων. Παρατηρούνται επίσης γαστρεντερικές αιμορραγίες στο 20% και προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος σε επί πλέον 20% των ασθενών.<sup>41</sup>

Ηπατική προσβολή αναγνωρίζεται στο 8–31% των περιπτώσεων, αν και το ποσοστό μπορεί να προσεγγίζει το 41–78%.<sup>40</sup> Οι αγγειακές βλάβες του ήπατος κυμαίνονται από μικροσκοπικές τηλαγγειεκτασίες έως ευμεγέθεις αγγειακές αναστομώσεις. Λειτουργικά, οι τελευταίες διακρίνονται σε αρτηριοφλεβικές, αρτηριοπυλαίες και πυλαιοφλεβικές.<sup>40</sup> Συμπτώματα εμφανίζει το 8% των ασθενών με ηπατική προσβολή, συχνότερα οι γυναίκες, κατά μέσο όρο στην ηλικία των 30 ετών.<sup>12</sup> Ο τύπος των εκδηλώσεων καθορίζεται από το επικρατούν πρότυπο αγγειακών αναστομώσεων και την επίπτωσή τους στη συνολική ηπατική αιματική παροχή. Αδρά, διακρίνονται τρία κλινικά σύνδρομα: καρδιακή ανεπάρκεια με αυξημένο κλάσμα εξώθησης, πυλαία υπέρταση και οι επιπλοκές της, καθώς και διαταραχές των χοληφόρων.<sup>41</sup>

Η καρδιακή ανεπάρκεια είναι το αποτέλεσμα αναστομώσεων μεταξύ ηπατικής αρτηρίας και φλεβών, που οδηγεί τελικά σε αυξημένη φλεβική επιστροφή και αύξηση του προφορτίου της δεξιάς κοιλίας. Σε αυτή την περίπτωση, στην κλινική εικόνα κυριαρχούν σημεία και συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας (δύσπνοια κόπωσης, ασκίτης και περιφερικά οίδημα).<sup>40</sup>

Η εκδήλωση πυλαίας υπέρτασης είναι το αποτέλεσμα αύξησης του κυκλοφορούντος όγκου αίματος στην πυλαία φλέβα, η οποία δέχεται μέρος της αιματικής ροής της ηπατικής αρτηρίας διά μέσου ευμεγέθων αρτηριοπυλαίων αναστομώσεων. Η σημαντική διαφυγή από την ηπατική αρτηρία ή την πυλαία προς τις ηπατικές φλέβες οδηγεί επί πλέον σε χρόνια ηπατική ισχαιμία και ανάπτυξη οζώδους αναγεννητικής υπερπλασίας, συμβάλλοντας περαιτέρω στην εμφάνιση πυλαίας υπέρτασης. Συχνότερα εκδηλώνεται με την ανάπτυξη ασκίτικης συλλογής και πιο σπάνια με κίρσους και κίρσορραγία.<sup>40</sup>

Η ισχαιμία είναι ο βασικός παθογενετικός μηχανισμός και στην προσβολή των χοληφόρων, η αιματική παροχή των οποίων ελαττώνεται σημαντικά μέσω «υποκλοπής» αίματος από την αρτηριακή κυκλοφορία προς τις ηπατικές φλέβες.<sup>40</sup> Οι βλάβες εντοπίζονται στα ενδο- και στα εξω-ηπατικά χοληφόρα. Χαρακτηριστικά ευρήματα αποτελούν ο συνδυασμός στενώσεων/διατάσεων των χοληφόρων και ο σχηματισμός κύστεων χολής. Η κλινική εικόνα κυμαίνεται από την ασυμπτωματική αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης έως την εμφάνιση χολόστασης με ή χωρίς χολαγγειίτιδα.<sup>40</sup> Σπάνια αλλά καταστροφική επιπλοκή είναι το σύνδρομο της «ηπατικής διάσπασης» (hepatic disintegration), κατά το οποίο η νέκρωση του κοινού χοληδόχου πόρου συνοδεύεται από ηπατική ισχαιμία και νέκρωση. Το σύνδρομο εκδηλώνεται με οξύ άλγος δεξιού υποχονδρίου με συνοδό χολαγγειίτιδα ή και ηπατική αιμορραγία.<sup>12</sup>

Η τεκμηρίωση της ηπατικής προσβολής βασίζεται στο ιστορικό αλλά και στις απεικονιστικές τεχνικές. Σημαντικότερη όλων είναι η ελικοειδής αξονική τομογραφία, που αναδεικνύει τις αρτηριοφλεβικές αναστομώσεις, καθώς και βλάβες των χοληφόρων που προσομοιάζουν με αυτές της νόσου Caroli ή της πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας.<sup>42,43</sup>

Τα σημεία και τα συμπτώματα της ηπατικής νόσου ακολουθούν πορεία με εξάρσεις και υφέσεις, υπό την επίδραση αναστρέψιμων παραγόντων επιδείνωσης της ηπατικής κυκλοφορίας, όπως συνυπάρχουσα λοίμωξη ή εκδήλωση ταχυκαρδίας. Τελικά, η θνητότητα επί ηπατικής προσβολής υπολογίζεται στο 8–10%.<sup>44</sup>

Η αντιμετώπιση είναι κατά κύριο λόγο συντηρητική/συμπτωματική. Για την καρδιακή ανεπάρκεια εφαρμόζεται περιορισμός στην πρόσληψη ύδατος, χρήση διουρητικών και αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης και αντιαρρυθμική αγωγή επί ενδείξεων. Για την πυλαία υπέρταση, οι αρχές αντιμετώπισης είναι ίδιες όπως στους κιρρωτικούς ασθενείς. Πλήρη ανταπόκριση στην εν λόγω προσέγγιση παρουσιάζει το 63% των ασθενών, ενώ σε ένα επί πλέον 21% επιτυγχάνεται μερικός έλεγχος της νόσου. Σε οξεία συμβάματα, όπως σοβαρή γαστρεντερική

αιμορραγία, μπορεί να εφαρμοστεί εμβολισμός ή περιδεση της ηπατικής αρτηρίας, όμως ο κίνδυνος νέκρωσης του ηπατικού παρεγχύματος ή των χοληφόρων είναι υψηλός. Ενδεικτικά, η θνητότητα της συγκεκριμένης μεθόδου ανέρχεται στο 10%.<sup>40,45</sup> Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη μόνη θεραπευτική επιλογή σε περιπτώσεις εκτεταμένης ηπατικής προσβολής, επιτυγχάνοντας μακροπρόθεσμη επιβίωση της τάξης του 82–92%.<sup>40</sup> Και σε αυτή την περίπτωση, η μετεγχειρητική θνητότητα είναι υψηλή, προσεγγίζοντας το 10%.<sup>46</sup> Μελλοντικά, θέση στη θεραπεία ενδέχεται να αποκτήσουν νεότεροι στοχευτικοί παράγοντες, με κύριους εκπροσώπους τους αναστολείς της αγγειογένεσης. Έως τώρα, τα δεδομένα από τη χρήση της μπεβασιζουμάμπης (bevasizumab), αναστολέα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor inhibitor, VEGF inhibitor), σε μικρές σειρές ασθενών με ηπατική προσβολή και καρδιακή ανεπάρκεια με αυξημένο κλάσμα εξώθησης καταδεικνύουν βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας έως και στο 70% των ασθενών.<sup>47,48</sup> Αναμένονται μεγαλύτερες μελέτες για τη στάθμιση του κόστους/οφέλους από τη χρήση των εν λόγω παραγόντων.

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι ασυνήθεις αγγειακές παθήσεις του ήπατος αποτελούν διαγνωστική και θεραπευτική πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. Οι μη ειδικές κλινικές και εργαστηριακές τους εικόνες καθιστούν την ταυτοποίηση της εκάστοτε αγγειακής νόσου δυσχερή. Εξ ίσου δύσκολη είναι η αποσαφήνιση της υποκείμενης αιτίας, καθώς οι αγγειακές νόσοι μπορεί να αποτελούν έκφραση νοσολογικών οντοτήτων που εκτείνονται σε ευρύ φάσμα της Παθολογίας. Επί πλέον, τα δεδομένα για τον σχεδιασμό της βέλτιστης θεραπευτικής προσέγγισης παραμένουν ελλιπή, καθώς προέρχονται από μικρό αριθμό μελετών, σε λίγους ασθενείς. Για τη βελτιστοποίηση λοιπόν της πρόγνωσης απαιτείται αρχικά η εξοικείωση της ιατρικής κοινότητας με τα εν λόγω νοσήματα. Επιβάλλεται επίσης η διενέργεια περισσότερων μελετών, σε μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, με στόχο την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων για την ενδεδειγμένη αντιμετώπιση.

## ABSTRACT

### Uncommon vascular liver diseases

I. MANI, L. VASILIEVA, S.P. DOURAKIS

*Second Department of Internal Medicine and Research Laboratory, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Hippokraton" General Hospital, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2018, 35(6):729–740*

Portal vein thrombosis and Budd Chiari syndrome are the most widely known vascular diseases of the liver. Over time, however, a number of rarer vascular diseases with significant morbidity and mortality have been identified,

which form a heterogeneous group with variability in pathophysiology, clinical presentation, prognosis and indicated treatment. Idiopathic portal hypertension is a rare disease of unknown origin, leading to clinically significant portal hypertension. Liver function is usually preserved, its natural course is benign, and the treatment is primarily symptomatic. Obstruction of the hepatic artery is manifest as ischemic cholangiopathy syndrome, which ranges from an asymptomatic disorder to a life-threatening condition that may require liver transplantation in its final stages. Sinusoidal obstruction syndrome is caused mainly by intensive chemotherapeutic regimens administered in preparation for stem cell transplantation. Use of more conventional dosage and the avoidance of hepatotoxic agents reduce its incidence. Hepatic peliosis is characterized by the presence of diffuse blood-filled cystic spaces in the parenchymal organs, including the liver. It has been associated with toxic, immunological and infectious factors, and the most appropriate therapeutic approach is identification and treatment of the underlying cause. Hereditary hemorrhagic telangiectasia is associated with hepatic involvement in 8–31% of patients, in whom it gives rise to vascular malformations of varying size. In the case of advanced liver involvement, transplantation is the only definitive treatment. In the future, new forms of treatment may improve the outcome of these conditions.

**Key words:** Hepatic peliosis, Hereditary hemorrhagic telangiectasia, Hyperplasia, Nodular regenerative non-cirrhotic portal hypertension, Portal hypertension, Sinusoidal obstruction syndrome, Vascular liver diseases

## Βιβλιογραφία

1. ELSAYES KM, SHAABAN AM, ROTHAN SM, JAVADI S, MADRAZO BL, CASTILLO RP ET AL. A comprehensive approach to hepatic vascular disease. *Radiographics* 2017, 37:813–836
2. AGGARWAL S, FIEL MI, SCHIANO TD. Obliterative portal venopathy: A clinical and histopathological review. *Dig Dis Sci* 2013, 58:2767–2776
3. RAJEKAR H, VASISHTA RK, CHAWLA YK, DHIMAN RK. Noncirrhotic portal hypertension. *J Clin Exp Hepatol* 2011, 1:94–108
4. GUIDO M, SARCOGNATO S, SONZOGNI A, LUCÀ MG, SENZOLO M, FAGIOLI S ET AL. Obliterative portal venopathy without portal hypertension: An underestimated condition. *Liver Int* 2016, 36:454–460
5. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. EASL clinical practice guidelines: Vascular diseases of the liver. *J Hepatol* 2016, 64:179–202
6. PLESSIER A, RAUTOU PE, VALLA DC. Management of hepatic vascular diseases. *J Hepatol* 2012, 56:25–38
7. LEE M, IZZY M, AKKI A, TANAKA K, KALIA H. Nodular regenerative hyperplasia: A case of rare prognosis. *J Investig Med High Impact Case Rep* 2017, 5:2324709617690742
8. SCHOUTEN JN, VERHEIJ J, SEIJO S. Idiopathic non-cirrhotic portal hypertension: A review. *Orphanet J Rare Dis* 2015, 10:67
9. OKUDAIRA M, OHBU M, OKUDA K. Idiopathic portal hypertension and its pathology. *Semin Liver Dis* 2002, 22:59–72
10. CHAWLA Y, DHIMAN RK. Intrahepatic portal venopathy and related disorders of the liver. *Semin Liver Dis* 2008, 28:270–281
11. DELTENRE P, VALLA DC. Ischemic cholangiopathy. *Semin Liver Dis* 2008, 28:235–246
12. DeLEVE LD, VALLA DC, GARCIA-TSAO G; AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY LIVER DISEASES. Vascular disorders of the liver. *Hepatology* 2009, 49:1729–1764
13. BENGMARK S, ROSENGREN K. Angiographic study of the collateral circulation to the liver after ligation of the hepatic artery in man. *Am J Surg* 1970, 119:620–624
14. BLEWITT RW, BROWN CM, WYATT JI. The pathology of acute hepatic disintegration in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Histopathology* 2003, 42:265–269
15. HSIAO CY, HO CM, WU YM, HO MC, HU RH, LEE PH. Management of early hepatic artery occlusion after liver transplantation with failed rescue. *World J Gastroenterol* 2015, 21:12729–12734
16. FAN CQ, CRAWFORD JM. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol* 2014, 4:332–346
17. DALLE JH, GIRALT SA. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: Risk factors and stratification, prophylaxis, and treatment. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016, 22:400–409
18. CARRERAS E. Early complications after HSCT. In: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (eds) *The EBMT handbook: Haematopoietic stem cell transplantation*. 6th ed. European School of Hematology Handbooks, Paris, 2012:176–195
19. CORBACIOGLU S, CARRERAS E, ANSARI M, BALDUZZI A, CESARO S, DALLE JH ET AL. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: A new classification from the European society for blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2017; doi: 10.1038/bmt.2017.161 [Epub ahead of print]
20. CUTLER C, KIM HT, AYANIAN S, BRADWIN G, REVTA C, ALDRIDGE J ET AL. Prediction of veno-occlusive disease using biomarkers of endothelial injury. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010, 16:1180–1185
21. AL JEFRI AH, ABUJAZAR H, AL-AHMARI A, AL RAWAS A, AL ZAHRANI Z, ALHEJAZI A ET AL. Veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome after hematopoietic stem cell transplantation: Middle East/North Africa regional consensus on prevention, diagnosis and management. *Bone Marrow Transplant* 2017, 52:588–591
22. RICHARDSON PG, RICHES ML, KERNAN NA, BROCHSTEIN JA, MINEISHI S, TERMUHLEN AM ET AL. Phase 3 trial of defibrotide for the treatment of severe veno-occlusive disease and multi-organ failure. *Blood* 2016, 127:1656–1665



23. RICHARDSON PG, SMITH AR, TRIPLETT BM, KERNAN NA, GRUPP SA, ANTIN JH ET AL; DEFIBROTIDE STUDY GROUP. Defibrotide for patients with hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome: Interim results from a treatment IND study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2017, 23:997–1004
24. BEARMAN SI, LEE JL, BARÓN AE, McDONALD GB. Treatment of hepatic venoocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. *Blood* 1997, 89:1501–1506
25. YOSHIMI A, KATO K, MAEDA N, MATSUYAMA T, KOJIMA S. Treatment of hepatic veno-occlusive disease after bone marrow transplantation with recombinant human tissue plasminogen activator (rh-tPA). *Rinsho Ketsueki* 2000, 41:103–108
26. AL BEIHANY A, AL OMAR H, SAHOVIC E, CHAUDHRI N, AL MOHAREB F, AL SHARIF F ET AL. Successful treatment of hepatic veno-occlusive disease after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation by early administration of a short course of methylprednisolone. *Bone Marrow Transplant* 2008, 41:287–291
27. MYERS KC, LAWRENCE J, MARSH RA, DAVIES SM, JODELE S. High-dose methylprednisolone for veno-occlusive disease of the liver in pediatric hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013, 19:500–503
28. TAY J, TINMOUTH A, FERGUSSON D, HUEBSCH L, ALLAN DS. Systematic review of controlled clinical trials on the use of ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic veno-occlusive disease in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007, 13:206–217
29. RUUTU T, ERIKSSON B, REMES K, JUVONEN E, VOLIN L, REMBERGER M ET AL. Ursodeoxycholic acid for the prevention of hepatic complications in allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002, 100:1977–1983
30. CORBACIOGLU S, CESARO S, FARACI M, VALTEAU-COUANET D, GRUHN B, ROVELLI A ET AL. Defibrotide for prophylaxis of hepatic veno-occlusive disease in paediatric haemopoietic stem-cell transplantation: an open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2012, 379:1301–1309
31. IMRAN H, TLEYJEH IM, ZIRAKZADEH A, RODRIGUEZ V, KHAN SP. Use of prophylactic anticoagulation and the risk of hepatic veno-occlusive disease in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2006, 37:677–686
32. MOHTY M, MALARD F, ABECASSIS M, AERTS E, ALASKAR AS, ALJURF M ET AL. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives – a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 2015, 50:781–789
33. CROCETTI D, PALMIERI A, PEDULLÀ G, PASTA V, D'ORAZI V, GRAZI GL. Peliosis hepatitis: Personal experience and literature review. *World J Gastroenterol* 2015, 21:13188–13194
34. PAN W, HONG HJ, CHEN YL, HAN SH, ZHENG CY. Surgical treatment of a patient with peliosis hepatitis: A case report. *World J Gastroenterol* 2013, 19:2578–2582
35. MUNGAN Z, PINARBASI B, BAKIR B, GULLUOGLU M, BARAN B, AKY-UZ F ET AL. Congenital portal vein aneurysm associated with peliosis hepatitis and intestinal lymphangiectasia. *Gastroenterol Res Pract* 2009, 2009:479264
36. ELSING C, PLACKE J, HERRMANN T. Alcohol binge causes peliosis hepatitis during azathioprine therapy in Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2007, 13:4646–4648
37. BUELOW B, OTJEN J, SABATH AP, HARRUFF RC. Peliosis hepatitis presenting as liver rupture in a vulnerable adult: A case report. *Am J Forensic Med Pathol* 2012, 33:307–310
38. IANNACCONE R, FEDERLE MP, BRANCATELLI G, MATSUI O, FISHMAN EK, NARRA V ET AL. Peliosis hepatitis: Spectrum of imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2006, 187:W43–W52
39. HYODO M, MOGENSEN AM, LARSEN PN, WETTERGREN A, RASMUSSEN A, KIRKEGAARD P ET AL. Idiopathic extensive peliosis hepatitis treated with liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004, 11:371–374
40. GARCIA-TSAO G, KORZENIK JR, YOUNG L, HENDERSON KJ, JAIN D, BYRD B ET AL. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 2000, 343:931–936
41. CHUAN-QIANG Q, SHOU-GANG G, YAN H, YU-XIN C. PCT manifestations of Osler-Weber-Rendu syndrome in liver: Report of three cases. *J Clin Imaging Sci* 2012, 2:26
42. BERNARD G, MION F, HENRY L, PLAUCHU H, PALIARD P. Hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Clinical, radiological, and hemodynamic studies of 11 cases. *Gastroenterology* 1993, 105:482–487
43. QUIROGA S, SEBASTIÀ C, PALLISA E, CASTELLÀ E, PÉREZ-LAFUENTE M, ALVAREZ-CASTELLS A. Improved diagnosis of hepatic perfusion disorders: Value of hepatic arterial phase imaging during helical CT. *Radiographics* 2001, 21:65–81
44. PIANTANIDA M, BUSCARINI E, DELLAVECCHIA C, MINELLI A, ROSSI A, BUSCARINI L ET AL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia with extensive liver involvement is not caused by either HHT1 or HHT2. *J Med Genet* 1996, 33:441–443
45. BUSCARINI E, PLAUCHU H, GARCIA TSAO G, WHITE RI Jr, SABBÀ C, MILLER F ET AL. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: Consensus recommendations. *Liver Int* 2006, 26:1040–1046
46. LERUT J, ORLANDO G, ADAM R, SABBÀ C, PFITZMANN R, KLEMPNAUER J ET AL. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: Report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 2006, 244:854–862
47. DUPUIS-GIRODS S, GINON I, SAURIN JC, MARION D, GUILLOT E, DECULLIER E ET AL. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 2012, 307:948–955
48. CHAVAN A, SCHUMANN-BINARSCH S, LUTHE L, NICKAU B, ELSÄSSER A, KÜHNEL T ET AL. Systemic therapy with bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). *Vasa* 2013, 42:106–110

Corresponding author:

S.P. Dourakis, 28 Achaia street, 113 23 Athens, Greece  
e-mail: spdour@med.uoa.gr