

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Το καρδιοηπατικό σύνδρομο

Οι σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ καρδιάς και ήπατος περιγράφονται με τον όρο «καρδιοηπατικό σύνδρομο» (ΚΗΣ). Το όργανο που παρουσιάζει την πρωταρχική βλάβη και ο χρόνος εγκατάστασης αυτής καθορίζουν τους πέντε υποτύπους του συνδρόμου. Πιο αναλυτικά, στο ΚΗΣ τύπου 1 προεξάρχει η οξεία καρδιακή ανεπάρκεια. Η ανεπάρκεια των δεξιών κοιλοτήτων οδηγεί σε αύξηση της υδροστατικής πίεσης του ήπατος, διάταση των κολποειδών και ακολούθως κυτταρική υποξία και απόφραξη των ενδοηπατικών χοληφόρων. Αντίθετα, η αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια οδηγεί σε ισχαιμική ηπατίτιδα στο πλαίσιο της γενικευμένης ιστικής υποάρδευσης. Στο ΚΗΣ τύπου 2, η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύεται από χρόνια συμφόρηση του ήπατος που οδηγεί σε χαρακτηριστικές μόνιμες ιστολογικές αλλοιώσεις. Στο ΚΗΣ τύπου 3 η βασική διαταραχή είναι η οξεία ηπατική ανεπάρκεια. Το συγκεκριμένο σύνδρομο είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με την παρουσία συστηματικής φλεγμονής, άρα και υπερδυναμικής κυκλοφορίας, οδηγώντας τελικά σε αύξηση του καρδιακού έργου. Έτσι, σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστούν συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας, ιδίως επί υποκείμενης λανθάνουσας καρδιοπάθειας. Το ΚΗΣ τύπου 4 περιγράφεται παραδοσιακά με τον όρο «κίρρωτική καρδιομυοπάθεια». Σε αυτή την περίπτωση η χρόνια ηπατική ανεπάρκεια οδηγεί σε δυσλειτουργία του καρδιακού κυττάρου και διαταραχή της ισορροπίας του αδρενεργικού συστήματος. Οι καρδιολογικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν διαστολική αλλά και συστολική καρδιακή ανεπάρκεια, καθώς και ποικίλες μορφές ηλεκτροκαρδιογραφικών διαταραχών. Τέλος, στο ΚΗΣ τύπου 5 υπάγονται νοσήματα με ταυτόχρονη προσβολή καρδιάς-ήπατος, όπως η αμυλοείδωση, η σαρκοείδωση και η αιμοχρωμάτωση, αλλά και καρδιολογικά φάρμακα με ηπατοτοξική δράση όπως η αμιωδαρόνη. Σε όλες τις κλινικές μορφές του συνδρόμου η θεραπεία στοχεύει στην άρση της υποκείμενης αιτίας και στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Διαχρονικά γίνονται προσπάθειες ανάπτυξης παθοφυσιολογικών μοντέλων, με στόχο την περιγραφή και την ερμηνεία πολυσύνθετων αλληλεπιδράσεων μεταξύ βασικών οργάνων σε οξείες και χρόνιες καταστάσεις. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν το ηπατονεφρικό σύνδρομο,<sup>1</sup> δηλαδή η δυσλειτουργία των νεφρών σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήπατος, και το καρδιονεφρικό σύνδρομο.<sup>2,3</sup> Κοινός γνώμονας σε όλα τα μοντέλα είναι η αρχή ότι η δυσλειτουργία του ενός οργάνου οδηγεί σε λειτουργική αλλά όχι απαραίτητα δομική/ιστολογική βλάβη του άλλου, στην αμφίδρομη εξίσωση, οργάνου.

Σύμφωνα με επιδημιολογικά δεδομένα, ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ) παρουσιάζουν συχνά εκδηλώσεις από το ήπαρ.<sup>4</sup> Οι παρατηρούμενες αλληλεπιδράσεις περι-

γράφονται στη βιβλιογραφία με τον όρο «καρδιοηπατικό σύνδρομο» (ΚΗΣ).<sup>5,6</sup>

Το ΚΗΣ διακρίνεται σε πέντε υποκατηγορίες με βάση την πρωτεύουσα οργανική βλάβη και τον χρόνο εγκατάστασης αυτής (πίν. 1).<sup>6</sup> Συγκεκριμένα, ο τύπος 1 αφορά σε ηπατική βλάβη ως αποτέλεσμα οξείας καρδιακής ανεπάρκειας, ο τύπος 2 σε ηπατική δυσλειτουργία σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, οι τύποι 3 και 4 σε καρδιακή δυσλειτουργία σε ασθενείς με οξεία ή χρόνια ηπατική ανεπάρκεια, αντίστοιχα, και ο τύπος 5 σε δυσλειτουργία και των δύο οργάνων ως αποτέλεσμα νοσολογικών οντοτήτων που πλήττουν αμφότερα ή φαρμάκων με δράση και στα δύο όργανα. Δεδομένης της συχνότητας της ΚΑ στον γενικό πληθυσμό αλλά και στους νοσηλευόμενους ασθενείς,<sup>7,8</sup> είναι χρήσιμη η κατανόηση της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου, των κλινικών εκδηλώσεων, αλλά και της βέλτιστης αντιμετώπισής του.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(2):151-165  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(2):151-165

Ι. Δημητρόγλου,  
Η. Μάνη,  
Σ.Π. Ντουράκης

2η Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο  
Εργαστήριο, Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών  
«Ιπποκράτειο», Ιατρική Σχολή, Εθνικό και  
Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
Αθήνα

The cardiohepatic syndrome

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Καρδιακή ανεπάρκεια  
Καρδιακό ήπαρ  
Καρδιοηπατικό σύνδρομο  
Κίρρωση ήπατος  
Κίρρωτική καρδιομυοπάθεια

Υποβλήθηκε 3.1.2018

Εγκρίθηκε 7.1.2018

**Πίνακας 1.** Ταξινόμηση του καρδιοηπατικού συνδρόμου (ΚΗΣ) (από Poetzl et al, τροποποιημένο).<sup>6</sup>

Τύποι ΚΗΣ	
ΚΗΣ τύπου 1	Οξεία καρδιακή ανεπάρκεια που οδηγεί σε οξεία ισχαιμική ηπατίτιδα ή χολόσταση
ΚΗΣ τύπου 2	Χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια που οδηγεί σε ηπατική συμφόρηση
ΚΗΣ τύπου 3	Οξεία επιδείνωση ηπατικής λειτουργίας που οδηγεί σε οξεία καρδιακή ανεπάρκεια
ΚΗΣ τύπου 4	Κιρρωτική καρδιομυοπάθεια
ΚΗΣ τύπου 5	Νόσοι που προσβάλλουν το ήπαρ και την καρδιά

## 2. ΚΑΡΔΙΟΗΠΑΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΥΠΟΥ 1

### 2.1. Παθοφυσιολογία

Η αιμάτωση του ηπατικού παρεγχύματος είναι διμερής, προερχόμενη από την πυλαία φλέβα και την ηπατική αρτηρία ενώ η απαγωγός κυκλοφορία γίνεται μέσω των ηπατικών φλεβών.<sup>9</sup> Η ηπατική αρτηρία, κλάδος της κοιλιακής αορτής (συστηματική κυκλοφορία), αποτελεί την κύρια πηγή οξυγόνωσης του ήπατος, ενώ η πυλαία φλέβα (πυλαία κυκλοφορία) παρέχει το 75% της αιμάτωσης, αλλά μόνο το 40% της οξυγόνωσης.<sup>10</sup>

Σε σημαντική μείωση της ηπατικής αρτηριακής αιμάτωσης (π.χ. λόγω καταπληξίας), το ήπαρ ανταποκρίνεται με αγγειοκινητικούς μηχανισμούς (αυτορρύθμιση) που προκαλούν αύξηση της αιμάτωσης από το πυλαίο σύστημα και αύξηση (μέχρι 95%) της απορρόφησης οξυγόνου. Στον μηχανισμό αυτορρύθμισης, κεντρικό ρόλο διαδραματίζει η αδενοσίνη που παράγεται τοπικά από τα ηπατικά αγγεία.<sup>11-15</sup> Άλλοι παράγοντες που συμμετέχουν στους μηχανισμούς αυτορρύθμισης είναι το μονοξείδιο του αζώτου (nitric oxide, NO), η ακετυλοχολίνη και η ενδοθηλίνη.<sup>10</sup>

Σημαντικός είναι και ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος για την ανάπτυξη των κλινικών και των εργαστηριακών εκδηλώσεων του συνδρόμου. Συγκεκριμένα, επί ισχαιμίας και κυτταρικής υποξίας, το οξειδωτικό stress οδηγεί σε ενεργοποίηση του ανοσιακού συστήματος και κυρίως των κυττάρων Kupffer.<sup>16,17</sup> Τα τελευταία, μέσω έκκρισης κυτταροκινών, όπως η ιντερλευκίνη 1-β και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου α (tumor necrosis factor-α, TNF-α), ασκούν άμεση κυτταροτοξική δράση στα ηπατοκύτταρα.<sup>17</sup>

Η ισχαιμική ηπατίτιδα αφορά ιστολογικά στην κεντρολοβιακή (ζώνη 3) ηπατοκυτταρική νέκρωση σε συνθήκες μειωμένης ηπατικής άρδευσης. Παθοφυσιολογικά, αναφέρεται στη βλάβη που προκαλείται από μειωμένη προσφορά οξυγόνου στα ηπατικά κύτταρα.<sup>18</sup> Η ΚΑ αποτελεί την υποκείμενη αιτία έως και στις μισές περιπτώσεις. Συγκεκριμένα,

ισχαιμική ηπατίτιδα αναπτύσσεται συχνότερα σε έδαφος αριστερής ΚΑ, στεφανιαίας νόσου ή μυοκαρδιοπάθειας όταν, λόγω ενός οξέος συμβάντος (π.χ. καρδιογενής καταπληξία από έμφραγμα μυοκαρδίου ή αρρυθμία), μειωθεί οξέως η καρδιακή παροχή προς το ήδη συμπεφορημένο ήπαρ. Το εκάστοτε οξύ σύμβαμα μπορεί να αναγνωριστεί έως και στο 80% των περιπτώσεων.<sup>18</sup> Η συνύπαρξη φλεβικής συμφόρησης του ήπατος είναι ιδιαίτερα σημαντική στην παθογένεια του συνδρόμου, καθώς αναγνωρίζεται στο 90% των περιπτώσεων.<sup>18</sup> Αντίθετα, καταστάσεις με εκσεσημασμένη υπόταση χωρίς συνύπαρξη καρδιακής νόσου δεν επιπλέκονται συχνά από ισχαιμική ηπατίτιδα (shock liver).<sup>19-22</sup> Η ανωτέρω παρατήρηση επιβεβαιώνεται σε πληθώρα μελετών. Ενδεικτικά, σε συστηματική ανασκόπηση ασθενών με ισχαιμική ηπατίτιδα, στο 80% προηγήθηκε καρδιαγγειακό σύμβαμα, ενώ μόλις στο 25% επεισόδιο σήψης. Επεισόδιο υπότασης αναγνωρίστηκε κλινικά μόνο στο 50%.<sup>19</sup> Επί πλέον ενδείξεις προέρχονται από μελέτη σε ασθενείς που παρουσίασαν ισχαιμική ηπατίτιδα κατά τη νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Στην εν λόγω ομάδα, η μέση αρτηριακή πίεση, έμμεσος δείκτης της ιστικής αιμάτωσης, μετρήθηκε εντός φυσιολογικών ορίων (87 mmHg), ενώ, αντίθετα, δείκτες συμφόρησης της δεξιάς κοιλίας, όπως η μέση κεντρική φλεβική πίεση (17 cmH<sub>2</sub>O) και η μέση πίεση ενσφήνωσης (19,4 mmHg) παρουσίαζαν τιμές ανώτερες των φυσιολογικών.<sup>23</sup> Σε παρόμοια συμπεράσματα καταλήγουν και άλλες μελέτες.<sup>24,25</sup>

Σε περιπτώσεις που υπερέχει η δεξιά ΚΑ, διαπιστώνεται αύξηση της ηπατικής φλεβικής πίεσης που συνοδεύεται από διάταση των κολποειδών (συμφορητική ηπατοπάθεια) και υποξία των ηπατοκυττάρων με εκδηλώσεις ανάλογες της ισχαιμικής ηπατίτιδας.<sup>26</sup> Παράλληλα, όμως, τα διατεταμένα κολποειδή συμπιέζουν τους μικρούς χοληφόρους πόρους προσθέτοντας στο σύνδρομο το στοιχείο της χολόστασης (εικ. 1).<sup>4</sup> Σε πολλές περιπτώσεις συμφορητικής ΚΑ, οι δύο αυτοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί συνυπάρχουν.<sup>27</sup>



**Εικόνα 1.** Μηχανισμοί πρόκλησης ηπατικής βλάβης στο καρδιοηπατικό σύνδρομο τύπου 1 (από Nikolaou et al, τροποποιημένο).<sup>4</sup>

## 2.2. Κλινική και εργαστηριακή εικόνα

Κατά την κλινική εξέταση, ο ασθενής είναι συχνά βαρέως πάσχων με χαμηλή αρτηριακή πίεση και ταχυκαρδία. Όμως, στο 50% των περιπτώσεων η μείωση της αρτηριακής πίεσης είναι πολύ μικρής διάρκειας και δεν γίνεται αντιληπτή.<sup>18,28</sup> Επί ηπατικής συμφόρησης, ο ασθενής μπορεί να παρουσιάζει ναυτία, έμετο και πόνο στο δεξιό υποχόνδριο, οπότε ανευρίσκονται στην αντικειμενική εξέταση ηπατομεγαλία και θετικό ηπατοσφαγιτιδικό σημείο.<sup>18</sup> Η κλινική εικόνα μπορεί να ομοιάζει με εκείνη της ιογενούς ηπατίτιδας ή άλλης αιτιολογίας οξεία ηπατική βλάβη (από φάρμακα ή αυτοάνοση). Νευρολογικά, ο ασθενής μπορεί να παρουσιάζει σύγχυση, λήθαργο ή και κώμα λόγω της εγκεφαλικής ανοξίας και όχι εξ αιτίας ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.<sup>18</sup> Σπάνια, οι εκδηλώσεις από τον εγκέφαλο οφείλονται σε συνυπάρχουσα υπογλυκαιμία.

Εργαστηριακά, το 50% των ασθενών με οξεία ΚΑ παρουσιάζει κάποιο βαθμό διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας. Επί ανάπτυξης ισχαιμικής ηπατίτιδας είναι χαρακτηριστική η μεγάλη αύξηση των τρανσαμινασών σε τετραψήφιο συνήθως αριθμό που συνοδεύεται από αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης. Η αιμοδυναμική σταθεροποίηση οδηγεί σε ταχεία, εντός 3 ημερών, μείωση των τιμών κατά τουλάχιστον 50%.<sup>18,29</sup> Παρατηρείται επίσης αύξηση της χολερυθρίνης<sup>19,24</sup> και διαταραχή των χρόνων πήξης.<sup>30</sup> Επί δεξιάς ΚΑ παρατηρείται επίσης αύξηση των χολοστατικών ενζύμων. Τα ανωτέρω επιβεβαιώνονται και σε μια *post-hoc* ανάλυση της μελέτης SURVIVE, μιας μελέτης που αφορούσε σε ασθενείς με οξεία ΚΑ. Σύμφωνα με αυτή, η υποάρδευση οδηγεί σε αύξηση των τρανσαμινασών ενώ η αυξημένη πίεση των δεξιών κοιλοτήτων σε αύξηση των χολοστατικών ενζύμων.<sup>4</sup>

## 2.3. Πρόγνωση και αντιμετώπιση

Σύμφωνα με μια *post-hoc* ανάλυση της μελέτης PROTECT, οι αυξημένες τιμές των τρανσαμινασών και τα χαμηλά επίπεδα της λευκωματίνης κατά το εξιτήριο, καθώς και ο ρυθμός μεταβολής τους κατά την τρίτη και τέταρτη ημέρα νοσηλείας, αντίστοιχα, συσχετίζονται με δυσμενέστερη πρόγνωση στις 180 ημέρες.<sup>31</sup> Το γεγονός αυτό πιθανόν υποδηλώνει είτε βαρύτερης μορφής καρδιακή νόσο, είτε συνυπάρχουσα υποκείμενη ηπατική νόσο που εκδηλώθηκε κλινικά στο πλαίσιο της οξείας επιδείνωσης της ΚΑ.

Η θεραπεία συνίσταται στην αντιμετώπιση του αιτιολογικού παράγοντα, δηλαδή της ΚΑ. Η αιμοδυναμική σταθεροποίηση οδηγεί σε άμεση κλινική βελτίωση που ακολουθείται από ταχεία μείωση των ηπατικών ενζύμων και ιδίως των τρανσαμινασών.<sup>4</sup>

## 3. ΚΑΡΔΙΟΗΠΑΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΥΠΟΥ 2

### 3.1. Παθοφυσιολογία

Η επιδείνωση της λειτουργίας του ήπατος σε ασθενείς με χρόνια ΚΑ αναφέρεται στη βιβλιογραφία με τον όρο «καρδιακό ήπαρ», «καρδιακή ηπατοπάθεια»,<sup>32</sup> «ήπαρ δίκην μοσχοκάρυδου» ή “nutmeg liver”.<sup>33</sup> Το συμπεφορημένο ήπαρ είναι διογκωμένο και πορφυρού χρώματος, καθώς παρατηρείται εναλλαγή φυσιολογικών περιοχών με συμπεφορημένες-αιμορραγικές.

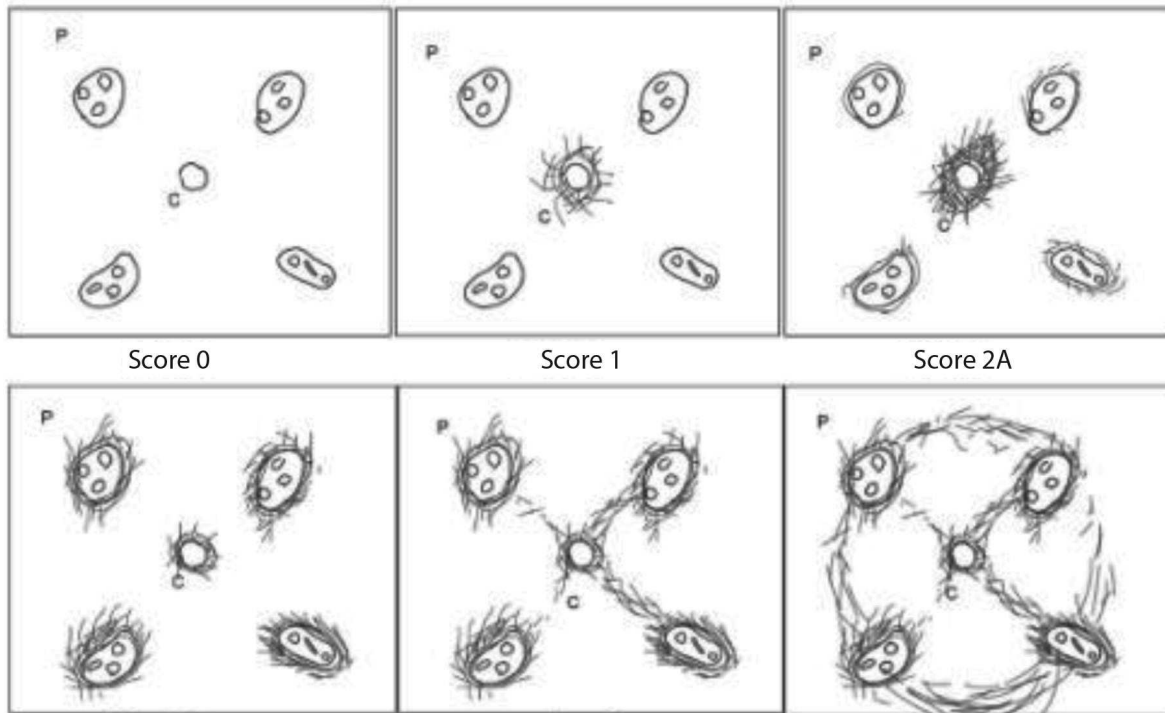
Μικροσκοπικά, η κεντρική φλέβα των ηπατικών λοβίων (ζώνη 3) και τα κολποειδή είναι διατεταμένα. Σε σοβαρότερες περιπτώσεις παρατηρείται αιμορραγία στη ζώνη 3, εναλλαγές ωρών και αιμορραγικών περιοχών και τοπική νέκρωση των ηπατικών κυττάρων, όταν συνυπάρχει ισχαιμική βλάβη. Απουσιάζει η φλεγμονώδης διήθηση. Επίσης, το πυλαίο διάστημα (ζώνη 1) δεν παρουσιάζει αλλοιώσεις και περιβάλλεται από υγιή ηπατικά κύτταρα. Σε προχωρημένα στάδια ΚΑ εμφανίζονται ίνωση γύρω από την κεντρική φλέβα του ηπατικού λοβίου<sup>34,35</sup> και γεφυρώσεις μεταξύ των κεντρικών φλεβών, με αποτέλεσμα τα μη προσβαλλόμενα πυλαία διαστήματα να περιβάλλονται από ινώδη ιστό (καρδιογενές κίρρωτικό ήπαρ).<sup>36</sup> Στα τελικά στάδια της νόσου, στο 50% των ασθενών τα πυλαία διαστήματα θα παρουσιάζουν επίσης ίνωση.<sup>32</sup>

Τα διάφορα πρότυπα ιστολογικών αλλοιώσεων διακρίνουν την κίρρωτική ηπατοπάθεια σε υποκατηγορίες. Κάθε πρότυπο συσχετίζεται με συγκεκριμένα αιμοδυναμικά χαρακτηριστικά και συγκεκριμένη στάθμη πίεσης στον δεξιό κόλπο<sup>37</sup> (εικ. 2).

### 3.2. Κλινική και εργαστηριακή εικόνα

Συχνό κλινικό εύρημα σε ασθενείς με καρδιακό ήπαρ αποτελεί η ηπατομεγαλία, η οποία ανευρίσκεται σε >75% των ασθενών.<sup>32,38</sup> Στους εν λόγω ασθενείς το ήπαρ είναι συνήθως επώδυνο, ενώ χαρακτηριστικό αλλά σπάνιο κλινικό εύρημα συνιστά η ανεύρεση σφυγμικών φλεβικών κυμάτων που δίνουν την εντύπωση παλμού κατά την ψηλάφηση του ήπατος.<sup>39</sup> Σε αντίθεση με την ηπατομεγαλία, η σπληνομεγαλία είναι σπάνια, όπως μη συχνή είναι και η ανεύρεση οισοφαγικών κίρσων.<sup>35</sup> Η ασκτική συλλογή δεν είναι συχνό εύρημα, παρατηρείται ωστόσο στα τελικά στάδια δεξιάς ΚΑ.<sup>35</sup> Το υγρό έχει χαρακτηριστικά πυλαίας υπέρτασης με αυξημένη κλίση πίεσης μεταξύ λευκωματίνης ορού και υγρού, αλλά με χαρακτηριστικά υψηλή τιμή λευκωματίνης σε σύγκριση με τους τυπικούς κίρρωτικούς ασθενείς.<sup>40</sup>

Εργαστηριακά, παρατηρείται συνήθως αύξηση της χολερυθρίνης και της αλκαλικής φωσφατάσης, καθώς και



**Εικόνα 2.** Ιστολογική ταξινόμηση του βαθμού ίνωσης του ηπατικού παρεγχύματος, η οποία συσχετίζεται με τη βαρύτητα του καρδιοηπατικού συνδρόμου τύπου 2 (από Dai et al, τροποποιημένο).<sup>37</sup>

υπολευκωματιναιμία.<sup>36,41</sup> Συγκεκριμένα, σε μελέτη 2.679 ασθενών με χρόνια ΚΑ, το 18% παρουσίαζε υπολευκωματιναιμία ενώ 14% και 13% αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης και της χολερυθρίνης, αντίστοιχα.<sup>42</sup>

Η σκληρότητα του ήπατος μετρούμενη με την ελαστογραφία είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΚΗΣ τύπου 2. Μάλιστα, οι τιμές είναι σαφώς υψηλότερες σε ασθενείς με δεξιά παρά με αριστερή ΚΑ.<sup>43</sup>

### 3.3. Πρόγνωση και αντιμετώπιση

Σε ασθενείς με κλινική σημειολογία δεξιάς ΚΑ παρατηρείται στατιστική συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας αυτής και της αύξησης των χολοστατικών ενζύμων και της χολερυθρίνης.<sup>41,42,44</sup> Σύμφωνα επίσης με διάφορες μελέτες, η αύξηση των χολοστατικών ενζύμων, συγκεκριμένα της γ-GT<sup>44,45</sup> και της χολερυθρίνης,<sup>46</sup> αλλά και τα μειωμένα επίπεδα λευκωματίνης,<sup>47,48</sup> συσχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα σε ασθενείς με ΚΑ. Δεν είναι ωστόσο σαφές κατά πόσο η διαφορετική πρόγνωση που παρατηρείται στις συγκεκριμένες μελέτες έχει δική της αιτιοπαθογένεια και είναι ανεξάρτητη από τις αιμοδυναμικές παραμέτρους ή τη βαρύτητα της ΚΑ.<sup>49</sup>

Η μεταμόσχευση καρδιάς μπορεί να βελτιώσει τις τιμές των ηπατικών ενζύμων,<sup>50</sup> αλλά και να ανακόψει την πορεία

της ιστολογικά διαπιστωμένης ηπατικής ίνωσης σε κίρρωση.<sup>35</sup> Τα δεδομένα αυτά συνηγορούν στο γεγονός ότι η θεραπεία των ασθενών με ΚΗΣ τύπου 2 πρέπει να βασίζεται στην αντιμετώπιση της ΚΑ.

## 4. ΚΑΡΔΙΟΗΠΑΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΥΠΟΥ 3

### 4.1. Παθοφυσιολογία

Το ΚΗΣ τύπου 3 αφορά στην επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας επί εδάφους οξείας ηπατικής ανεπάρκειας (ΟΗΑ). Ο όρος ΟΗΑ περιγράφει την ταχέως εξελισσόμενη (εντός 26 εβδομάδων) ηπατοκυτταρική νέκρωση επί εδάφους φυσιολογικής πρότερης ηπατικής λειτουργίας. Η διάγνωση προϋποθέτει την ύπαρξη ηπατικής εγκεφαλοπάθειας και σημαντικής διαταραχής της πήξης (INR >1,5).<sup>51</sup> Από τον ορισμό εξαιρείται η νόσος Wilson, η αυτοάνοση ηπατίτιδα, καθώς και οι περιπτώσεις αναζωπύρωσης της ηπατίτιδας Β.<sup>51</sup> Πρόκειται για κλινική οντότητα με υπολογιζόμενη θνητότητα 35–50%.<sup>51</sup>

Στις χώρες χαμηλού βιοτικού επιπέδου, οι ιογενείς ηπατίτιδες Α, Β και Ε αποτελούν μακράν τα συχνότερα αίτια. Αντίθετα, στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) αλλά και στη δυτική Ευρώπη κυριαρχεί η φαρμακευτικά επαγόμενη ηπατική βλάβη. Στο 15–20% η εκλυτική αιτία

παραμένει άγνωστη παρά τον ενδελεχή εργαστηριακό έλεγχο.<sup>52</sup>

Παθοφυσιολογικά, η ηπατοκυτταρική βλάβη προκαλείται τόσο μέσω άμεσης βλαπτικής επίδρασης του υποκείμενου αιτίου στο κύτταρο όσο και έμμεσα, μέσω ενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος. Στην ανοσιακή απάντηση συμμετέχουν μακροφάγα, δενδριτικά κύτταρα, πολυμορφοπύρρηνα και κύτταρα-φυσικοί φονείς.<sup>51</sup> Τα εν λόγω κύτταρα φέρουν υποδοχείς που αναγνωρίζουν είτε σχετιζόμενες με παθογόνα μοριακές αλληλουχίες (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs), π.χ. στην περίπτωση λοίμωξης από ιογενή ηπατίτιδα, είτε σχετιζόμενες με βλάβη μοριακές αλληλουχίες (damage-associated molecular patterns, DAMPs), π.χ. στην περίπτωση επαγόμενης από τοξίνες βλάβης.<sup>51</sup> Η επακόλουθη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος οδηγεί σε εκσεσημασμένη απελευθέρωση κυτταροκινών, κατ' αρχάς τοπικά στο ήπαρ και στη συνέχεια και στη συστηματική κυκλοφορία.<sup>51</sup>

Ανεξάρτητα της εκλυτικής αιτίας, σημαντικός αριθμός ασθενών παρουσιάζει βλάβες και εξωηπατικών οργάνων-στόχων, περιλαμβανομένης της καρδιάς.<sup>53</sup> Η εν λόγω συστηματική προσβολή είναι αποτέλεσμα κυρίως της επαγόμενης από τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Σε ορισμένες όμως περιπτώσεις, η βλαπτική επίδραση ασκείται άμεσα από το υποκείμενο αίτιο.

Η προσβολή της καρδιάς είναι πολυπαραγοντική. Βασικός μηχανισμός είναι η αύξηση του καρδιακού έργου ως προσπάθεια αντιρρόπησης της υποογκαιμίας. Η τελευταία μπορεί να είναι πραγματική, ως αποτέλεσμα της μειωμένης πρόσληψης υγρών ή των αυξημένων απωλειών, αλλά και λειτουργική, ως συνέπεια της επαγόμενης από τη φλεγμονή περιφερικής αγγειοδιαστολής που οδηγεί σε μείωση του δραστικού όγκου αίματος. Επί υποκείμενης υποκλινικής καρδιοπάθειας, η αύξηση του έργου οδηγεί σε συμπτωματική ΚΑ.<sup>51</sup> Δεύτερος βασικός μηχανισμός είναι η άμεση επίδραση των κυτταροκινών στα καρδιακά κύτταρα. Σύμφωνα με μελέτες σε μοντέλα σήψης, υπάρχουν ενδείξεις ότι ο TNF-α και η ιντερλευκίνη-1β, δρώντας άμεσα στο μυοκαρδιακό κύτταρο, εμπλέκονται στην εκδήλωση μυοκαρδιοπάθειας, με χαρακτηριστικά αριστερής και δεξιάς ΚΑ και τελική συνέπεια την περαιτέρω μείωση της καρδιακής παροχής.<sup>54</sup>

#### 4.2. Κλινική εικόνα

Στην κλινική εικόνα του ασθενούς με ΚΗΣ τύπου 3 κυριαρχούν οι εκδηλώσεις της ΟΗΑ και της συνακόλουθης συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης. Ο ασθενής είναι βαρέως πάσχων, παρουσιάζοντας συχνά ταχυσφυγμία και

υπόταση. Μπορεί να υπάρχουν σημεία και συμπτώματα ηπατικής εγκεφαλοπάθειας ή και αιμορραγική διάθεση. Ο ίκτερος είναι συνήθης στις υποξείες μορφές του συνδρόμου, όμως μπορεί να ελλείπει στις υπεροξείες.<sup>53</sup> Η εικόνα συμπληρώνεται από τις εκδηλώσεις της προσβολής στα υπόλοιπα όργανα-στόχους, οπότε παρατηρούνται σημεία αναπνευστικής, καρδιακής και νεφρικής ανεπάρκειας.<sup>8,55,56</sup>

#### 4.3. Αντιμετώπιση

Η αιμοδυναμική υποστήριξη των εν λόγω ασθενών διέπεται από τις βασικές αρχές διαχείρισης του βαρέως πάσχοντα. Πρωταρχικός στόχος είναι η αποκατάσταση του δραστικού κυκλοφορούντος όγκου, ώστε να εξασφαλιστεί η ιστική άρδευση.<sup>53</sup> Η ορθή εκτίμηση του ενδαγγειακού όγκου μπορεί να απαιτήσει τη χρήση παρεμβατικών μεθόδων, όπως η τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής προς μέτρηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης. Επί υποογκαιμίας, η αρχική αντιμετώπιση έγκειται στη χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον βέλτιστο παράγοντα, συνήθως όμως χρησιμοποιούνται κρυσταλλοειδή διαλύματα, ιδίως φυσιολογικός ορός.<sup>57</sup> Η χορήγηση λευκωματίνης στην ΟΗΑ δεν έχει μελετηθεί επαρκώς. Πάντως, σύμφωνα με μελέτες σε σηπτικούς ασθενείς, η χρήση της τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με κρυσταλλοειδή διαλύματα δεν βελτιώνει την επιβίωση,<sup>58,59</sup> γι' αυτό και δεν συνιστάται.

Επί μη ανταπόκρισης στα ενδοφλέβια υγρά ή επί ανένδειξης στη χρήση τους, ένδειξη έχει η χορήγηση αγγειοσπαστικών. Η επιλογή πρώτης γραμμής είναι η νορεπινεφρίνη με ή χωρίς την ταυτόχρονη χορήγηση βαζοπρεσίνης ή αναλόγων αυτής.<sup>53</sup> Πρέπει πάντως να σημειωθεί ότι η χρήση βαλοπρεσίνης έχει συσχετιστεί με επιδείνωση του εγκεφαλικού οιδήματος σε ασθενείς με ΟΗΑ και σοβαρή ηπατική εγκεφαλοπάθεια.<sup>60</sup> Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τον βέλτιστο στόχο αρτηριακής πίεσης. Φαίνεται πάντως ότι σε ασθενείς χωρίς προϋπάρχουσα αρτηριακή υπέρταση, μέση αρτηριακή πίεση της τάξης του 60 mmHg είναι επαρκής για τη διατήρηση της ιστικής άρδευσης, ενώ σε προηγουμένως υπερτασικούς ενήλικες ο στόχος είναι τα 75 mmHg.<sup>53</sup>

Η χρήση υδροκορτιζόνης σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στα αγγειοσπαστικά είναι ένα ακόμη αμφιλεγόμενο ζήτημα. Σύμφωνα με μελέτη,<sup>61</sup> ποσοστό >50% των ασθενών με ΟΗΑ παρουσιάζει ενός βαθμού επινεφριδιακή ανεπάρκεια.<sup>53,62</sup> Η χρήση κορτικοστεροειδών στην ΟΗΑ συσχετίστηκε με μείωση των απαιτούμενων δόσεων ινοτρόπων και μικρή παράταση του χρόνου επιβίωσης. Παρ' όλα αυτά, οφείλει να γίνει σωστή στάθμιση κόστους-οφέλους από τη χορήγησή της, λόγω των γνωστών ανεπιθύμητων

ενεργειών, περιλαμβανομένης της αύξησης της ευπάθειας σε λοιμώξεις.<sup>63</sup>

Παρά τη βελτιστοποίηση της υποστηρικτικής αγωγής, η πρόγνωση παραμένει δυσμενέστατη και η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί έως σήμερα τη μόνη επιλογή με τεκμηριωμένο όφελος στην επιβίωση.<sup>63</sup>

Η υψηλή θνητότητα του συνδρόμου επί μη μεταμόσχευσης σε συνδυασμό με τη δυσκολία ανεύρεσης ηπατικών μοσχευμάτων έστρεψε το ενδιαφέρον στην ανάπτυξη προηγμένων τεχνολογικών συστημάτων υποστήριξης της ηπατικής λειτουργίας. Παράδειγμα της κατηγορίας είναι το σύστημα ανακυκλοφορίας μοριακού προσροφητή της λευκωματίνης (molecular adsorbent recirculating system, MARS).<sup>54</sup> Το σύστημα αυτό ωστόσο, όπως και τα υπόλοιπα, αν και βελτιώνει το αιμοδυναμικό προφίλ των ασθενών με ΟΗΑ δεν έχει φανεί να βελτιώνει την επιβίωση, λειτουργώντας έτσι μόνο ως γέφυρα προς την επείγουσα μεταμόσχευση ήπατος.

## 5. ΚΑΡΔΙΟΗΠΑΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΥΠΟΥ 4

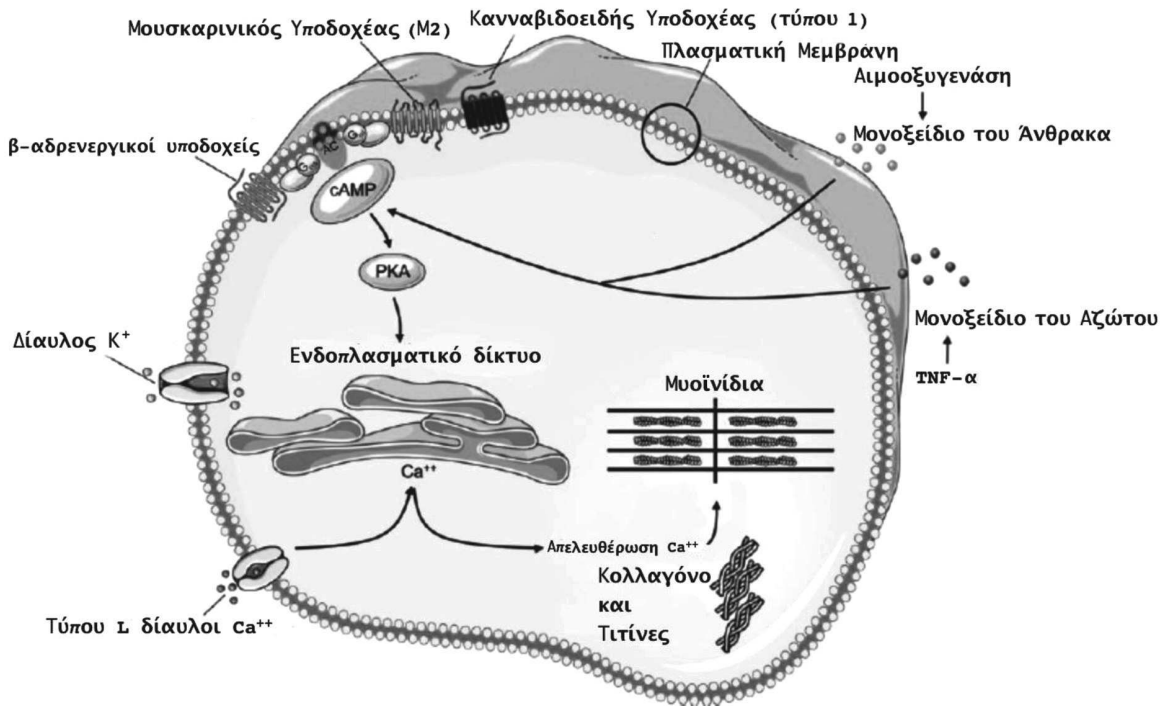
### 5.1. Παθοφυσιολογία

Το ΚΗΣ τύπου 4, γνωστό και ως «κίρρωτική καρδιομυπάθεια», αναφέρεται στο σύνολο των λειτουργικών

και δομικών καρδιαγγειακών μεταβολών στην κίρρωση, συμπεριλαμβάνοντας τη μειωμένη συσπαστικότητα του μυοκαρδίου, τη διαστολική και τη συστολική ΚΑ και τις ηλεκτροφυσιολογικές μεταβολές (εικ. 3).<sup>64</sup>

Η κίρρωση οδηγεί προοδευτικά σε ανεπάρκεια των φυσιολογικών μηχανισμών ομοιοστασίας καρδιάς και αγγείων.<sup>65</sup> Οι πλέον έκδηλες επιδράσεις της είναι: (α) η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ αγγειοδιασταλτικών και αγγειοσυσπαστικών παραγόντων και (β) η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Η βασικότερη αγγειοδιασταλτική ουσία είναι το NO. Στην κίρρωση οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ιδίως ο TNF-α, επάγουν την παραγωγή NO.<sup>66,67</sup> Επί πλέον, ουσίες όπως τα ενδοκανναβινοειδή παράγονται σε αυξημένες ποσότητες και αλληλεπιδρούν άμεσα με το NO, επιτείνοντας την αγγειοδιασταλτική του δράση.<sup>68,69</sup> Η επίδραση του NO στις λείες μυϊκές ίνες και στα ενδοθηλιακά κύτταρα οδηγεί σε σπλαγγχνική αγγειοδιαστολή, μειωμένη φλεβική επιστροφή, μειωμένη καρδιακή παροχή και κατ' επέκταση μείωση του δραστικού όγκου αίματος. Ως απάντηση στα ανωτέρω ενεργοποιείται ο άξονας ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης (ΡΑΑ), με στόχο την κατακράτηση ύδατος και νατρίου. Επί πλέον, ενεργοποιείται το συμπαθητικό νευρικό σύστημα με στόχο την αύξηση της καρδιακής συχνότητας, σε μια προσπάθεια διατήρησης σταθερού όγκου παλμού.

Σε συνθήκες ηρεμίας, ο ανωτέρω αντιρροπιστικός



**Εικόνα 3.** Μηχανισμοί πρόκλησης δυσλειτουργίας του μυοκαρδιακού κυττάρου στην κίρρωτική καρδιομυπάθεια (καρδιοηπατικό σύνδρομο τύπου 4) (από Møller et al, τροποποιημένο).<sup>64</sup> TNF-α: Tumor necrosis factor-α (παράγοντας νέκρωσης όγκου α), cAMP: Cyclic adenosine monophosphate (κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη), PKA: Protein kinase A (πρωτεϊνική κινάση Α), Ca<sup>++</sup>: Calcium (ασβέστιο), K<sup>+</sup>: Potassium (κάλιο).

μηχανισμός είναι επαρκής οπότε δεν υπάρχουν σημεία ΚΑ. Σε συνθήκες stress, φυσιολογικά το αυτόνομο νευρικό σύστημα έχει τον κεντρικό ρόλο στην κάλυψη των αυξημένων αναγκών επάγοντας την περιφερική αγγειοσύσπαση και ασκώντας θετική χρονότροπη και ινότροπη δράση στο μυοκάρδιο. Στους κίρρωτικούς ασθενείς όμως υπάρχουν ενδείξεις ότι η εν λόγω απάντηση υπολείπεται.<sup>70-72</sup> Χαρακτηριστικά, ο βαθμός αγγειοσύσπασης που επιτυγχάνεται από τα λεία μυϊκά κύτταρα του αγγειακού τοιχώματος ως απάντηση στην επίδραση της αγγειοτασίνης II είναι μειωμένος σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό.<sup>67</sup> Επί πλέον, η συστατικότητα του μυοκαρδίου ως απάντηση στα ερεθίσματα του συμπαθητικού νευρικού είναι επίσης μειωμένη.<sup>73,74</sup> Μια πιθανή ερμηνεία είναι η δράση στο μυοκάρδιο ενδογενών ουσιών, οι οποίες σε αυξημένες συγκεντρώσεις δρουν ως ανασταλτές του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Τέτοια επίδραση πιθανολογείται ότι έχουν τα ενδοκανναβιδοειδή, το NO, οι κυτταροκίνες,<sup>75</sup> αλλά και η χολερυθρίνη.<sup>74</sup>

Υπερηχογραφικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η διαστολική δυσλειτουργία αποτελεί το πιο πρώιμο εύρημα της κίρρωτικής καρδιομυοπάθειας. Η βαρύτητά της συσχετίζεται με το στάδιο της κίρρωσης.<sup>76,77</sup> Παθοφυσιολογικά, φαίνεται να οφείλεται σε μείωση της καρδιακής ευενδοτότητας λόγω υπερτροφίας των τοιχωμάτων, ίνωσης και υποενδοθηλιακού οιδήματος.<sup>70,78,79</sup> Τόσο η υπερτροφία όσο και η ίνωση έχουν συσχετιστεί σε σειρά μελετών με την ενεργοποίηση του άξονα ΡΑΑ. Η παρουσία ασκίτη επιδεινώνει τα συμπτώματα καθώς η συνακόλουθη αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης δυσχεραίνει επί πλέον την προσπάθεια διαστολικής χάλασης.<sup>76</sup> Η συστολική δυσλειτουργία εμφανίζεται πιο όψιμα στη διάρκεια της κίρρωσης και είναι περισσότερο εμφανής σε συνθήκες stress.

Οι ηλεκτροφυσιολογικές διαταραχές και ειδικά η παράταση του διαστήματος QT αποτελούν συχνό εύρημα σε κίρρωτικούς ασθενείς.<sup>65,80</sup> Αν και στον γενικό πληθυσμό συνδυάζονται με αυξημένη συχνότητα καρδιαγγειακού θανάτου, στους κίρρωτικούς δεν είναι σαφής η αιτιοπαθογένειά τους ούτε η προγνωστική τους σημασία.<sup>80</sup> Πιθανόν αποτελούν ακόμη μια εκδήλωση της δυσσαυτονομίας στην κίρρωση. Σύμφωνα όμως με άλλους ερευνητές, η βασική διαταραχή εντοπίζεται στη μετάδοση του ηλεκτρικού μηνύματος στα καρδιακά κύτταρα.<sup>73,81,82</sup>

## 5.2. Κλινική εικόνα και διαγνωστική προσέγγιση

Οι ασθενείς με κίρρωτική καρδιομυοπάθεια εμφανίζουν συχνά οιδήματα, ασκίτη και ηπατονεφρικό σύνδρομο τύπου II, που όμως αποδίδονται στην υποκείμενη ηπατική νόσο και στη συνακόλουθη ενεργοποίηση του άξονα ΡΑΑ.<sup>83</sup> Συμπτώματα ΚΑ είναι ασυνήθη. Χαρακτηριστικά, η πνευμονική

συμφορήση είναι σπάνια λόγω της αγγειοδιαστολής και της επακόλουθης μείωσης τόσο του προφορτίου όσο και του μεταφορτίου.<sup>70,84</sup> Ωστόσο, σε καταστάσεις όπου το καρδιακό έργο αυξάνεται, όπως η αιμορραγία πεπτικού ή η σήψη, συχνά ο καρδιακός μυς δεν ανταποκρίνεται, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ΚΑ ή και καταπληξίας.<sup>85</sup> Αντίστοιχη κλινική εικόνα καρδιακής κάμψης εκδηλώνεται μετά από επεμβάσεις πυλαιοσυστηματικών αναστομώνσεων ή στην άμεση μετεγχειρητική περίοδο μετά από μεταμόσχευση ήπατος.<sup>86,87</sup>

Η διάγνωση της κίρρωτικής καρδιομυοπάθειας συνήθως επιτυγχάνεται με τη βοήθεια απεικονιστικών μεθόδων. Η συστολική δυσλειτουργία συνήθως δεν διαπιστώνεται στο απλό υπερηχογράφημα και για τον λόγο αυτόν χρησιμοποιούνται δοκιμασίες, όπως η πρόκληση φαρμακευτικού stress με δοβουταμίνη.<sup>88</sup> Αντίθετα, η διαστολική δυσλειτουργία διαπιστώνεται με τη μέτρηση του όγκου του αριστερού κόλπου, τον λόγο E/A (ο λόγος της μέγιστης ταχύτητας ροής διά μέσου της μιτροειδούς κατά την αρχική φάση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας και κατά το κολπικό λάκτισμα), και τον λόγο E/E' (όπου «E'» η ταχύτητα του δακτυλίου της μιτροειδούς κατά την αρχική φάση πλήρωσης της αριστερής κοιλίας).<sup>85</sup> Ρόλο στη διάγνωση της κίρρωτικής καρδιομυοπάθειας διαδραματίζει επίσης και η μαγνητική τομογραφία καρδιάς, καθώς γίνεται δυνατή η καταγραφή της ίνωσης του καρδιακού μυός και του χρόνου χάλασης της αριστερής κοιλίας.<sup>85</sup>

## 5.3. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Η θεραπεία συνίσταται στη συμπτωματική αντιμετώπιση της ΚΑ και στην προσπάθεια επίσπευσης της μεταμόσχευσης ήπατος. Οι φαρμακευτικές ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί ευρύτερα είναι οι αναστολείς του συστήματος ΡΑΑ και οι αναστολείς των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Έως τώρα, δεν υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες για τον καθορισμό της βέλτιστης προσέγγισης. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι οι αποκλειστές του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, καθώς και οι αναστολείς αγγειοτασίνης II μπορούν να χρησιμοποιηθούν με προσοχή σε ασθενείς με κίρρωση.<sup>89</sup> Επί πλέον των γνωστών ευεργετικών επιδράσεων στην ΚΑ, φαίνεται ότι έχουν επιπρόσθετες δράσεις στη βελτίωση της μικροκυκλοφορίας του ήπατος και στη μείωση της πίεσης στην πυλαία κυκλοφορία.<sup>90,91</sup> Ωστόσο, σε περιπτώσεις ρήξης της αντιρρόπησης υπάρχει κίνδυνος επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας και ως εκ τούτου πρέπει να αποφεύγονται.<sup>92</sup> Αντίθετα, οι ανταγωνιστές αλδοστερόνης φαίνεται ότι ανταγωνίζονται τον δευτεροπαθή υπεραλδοστερονισμό που παρατηρείται στους ασθενείς με κίρρωτική μυοκαρδιοπάθεια και ως εκ τούτου βελτιώνουν

τη νατριούρηση και τη διαχείριση του ενδοκυττάρου όγκου.<sup>93</sup> Χρειάζονται ωστόσο τυχαιοποιημένες μελέτες που να συσχετίσουν τη χρήση τους με την αύξηση της επιβίωσης στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Οι αγωνιστές των β-αναστολέων χρησιμοποιούνται τόσο σε κίρρωτικούς ασθενείς για τη μείωση της πίεσης στην πυλαία κυκλοφορία, όσο και σε ασθενείς με ΚΑ, βελτιώνοντας την επιβίωση των συγκεκριμένων ασθενών.<sup>94-96</sup> Επιπρόσθετα, στους ασθενείς με κίρρωτική καρδιομυοπάθεια μειώνουν το διάστημα QT, εύρημα που δεν έχει ακόμη συγκεκριμένες κλινικές προεκτάσεις.<sup>97</sup> Φαίνεται ωστόσο ότι σε ασθενείς με ρήξη της αντιρρόπησης και ανθεκτικό ασκίτη αυξάνουν τη θνητότητα ενδεχομένως εξ αιτίας της μείωσης της αρτηριακής πίεσης και ως αποτέλεσμα αυξάνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης ηπατονεφρικού συνδρόμου.<sup>95,98</sup>

Οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές δεν έχουν επιφέρει σημαντικά αποτελέσματα στη βελτίωση της ποιότητας ζωής αλλά και του προσδόκιμου επιβίωσης αυτής της ομάδας ασθενών. Η μόνη παρέμβαση με τεκμηριωμένο όφελος επιβίωσης εξακολουθεί να είναι η μεταμόσχευση ήπατος. Πιο συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελέτης σε 86 μεταμοσχευθέντες ασθενείς η καρδιακή λειτουργία επιδεινώνεται στο 7% των ασθενών κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο, για να παρουσιάσει όμως βελτίωση κατά τους επόμενους 6-24 μήνες.<sup>99</sup> Άλλη μελέτη σε 17 μεταμοσχευθέντες ασθενείς κατέδειξε ότι η υπερκινητική κυκλοφορία των κίρρωτικών ασθενών παραμένει αρκετούς μήνες μετά τη μεταμόσχευση ήπατος, πιθανόν λόγω της παραμονής των πυλαιοσυστηματικών αναστομών. Ωστόσο, τόσο η μέση αρτηριακή πίεση όσο και οι περιφερικές αντιστάσεις είναι συγκρίσιμες με εκείνες των μαρτύρων, γεγονός που καταδεικνύει βελτίωση στην καρδιακή λειτουργία,<sup>100</sup> ενώ βελτίωση παρατηρείται και κατά την υπερηχογραφική μελέτη των εν λόγω ασθενών.<sup>101</sup>

## 6. ΚΑΡΔΙΟΗΠΑΤΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΤΥΠΟΥ 5

### 6.1. Ορισμός

Στο ΚΗΣ τύπου 5 υπάγονται νοσολογικές οντότητες οι οποίες προσβάλλουν ταυτόχρονα καρδιά και ήπαρ, καθώς και φάρμακα με εφαρμογή στην Καρδιολογία που παρουσιάζουν ηπατοτοξική δράση.

### 6.2. Αμυλοείδωση

Η αμυλοείδωση ελαφρών αλύσων προσβάλλει τόσο το μυοκάρδιο όσο και το περικάρδιο μέσω της συσσώρευσης εξωκυττάριας πρωτεΐνης.<sup>102</sup> Η διάγνωση συνήθως τίθεται είτε ιστολογικά σε ασθενείς με συμβατή κλινική εικόνα, είτε

υπερηχογραφικά σε ασθενείς με θετική για αμυλοείδωση βιοψία από άλλο όργανο-στόχο.<sup>103</sup> Υπερηχογραφικά, στα αρχικά στάδια της νόσου υπάρχουν ευρήματα συμβατά με διαστολικού τύπου δυσλειτουργία. Με την εξέλιξη της νόσου, τα ευρήματα είναι πλέον συμβατά με περιοριστική μυοκαρδιοπάθεια.<sup>104</sup> Νεότερες απεικονιστικές τεχνικές, όπως η μαγνητική τομογραφία καρδιάς και το σπινθηρογράφημα, χρησιμοποιούνται επίσης, όμως η διαγνωστική και η προγνωστική τους αξία δεν έχουν ακόμη αποσαφηνιστεί.<sup>105,106</sup> Ηλεκτροκαρδιογραφικά, χαρακτηριστικά ευρήματα αποτελούν τα χαμηλά δυναμικά σε όλες τις απαγωγές και η εικόνα ψευδοεμφράγματος με κύματα QS σε περισσότερες από δύο συνεχόμενες απαγωγές.<sup>104</sup>

Η τεκμηρίωση της ηπατικής συμμετοχής στην αμυλοείδωση αποτελεί πρόκληση καθώς στερείται ειδικών κλινικών ή εργαστηριακών χαρακτηριστικών. Η ηπατομεγαλία είναι συχνό αλλά μη ειδικό εύρημα καθώς μπορεί να αποτελεί εκδήλωση της καρδιακής συμμετοχής, δηλαδή ουσιαστικά εκδήλωση ΚΗΣ τύπου 2. Συχνή είναι και η ανεύρεση αυξημένης τιμής αλκαλικής φωσφατάσης, η οποία όμως μπορεί να αποδοθεί στην υποκείμενη βασική νόσο.<sup>103</sup> Τα απεικονιστικά ευρήματα είναι επίσης μη ειδικά.<sup>107</sup> Επομένως, η βιοψία ήπατος είναι απαραίτητη για να τεθεί η διάγνωση.<sup>103</sup>

Η θεραπεία συνίσταται σε χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων, ανάλογων με αυτά που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του πολλαπλού μυελώματος. Σε πρώιμα στάδια της νόσου, η αυτόλογη μεταμόσχευση στελεχιαίων κυττάρων αποτελεί επίσης δόκιμη θεραπευτική επιλογή. Η έγκαιρη αντιμετώπιση είναι καθοριστική για την πρόγνωση καθώς η εγκατάσταση ΚΑ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για δυσμενή έκβαση, ανεξάρτητα από την πορεία της βασικής νόσου.<sup>108</sup>

### 6.3. Σαρκοείδωση

Η σαρκοείδωση επιπλέκεται με καρδιακή προσβολή έως και στο 25% των ασθενών, όμως συμπτώματα παρουσιάζει μόλις το 5% του συνόλου.<sup>109</sup> Οι συχνότερες εκδηλώσεις είναι ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός, οι κοιλιακές αρρυθμίες και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.<sup>110,111</sup> Ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός είναι συχνά τρίτου βαθμού, οπότε μπορεί να συνοδεύεται από συγκοπτικά επεισόδια.<sup>109,112</sup> Τόσο ο κολποκοιλιακός αποκλεισμός όσο και οι κοιλιακές αρρυθμίες αποτελούν αίτια αιφνίδιου θανάτου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με καρδιακή προσβολή.<sup>109</sup>

Καθίσταται λοιπόν εμφανές ότι η προσυμπτωματική διάγνωση είναι καθοριστικής σημασίας για τη βελτίωση της πρόγνωσης. Χρυσό κανόνα για τη διάγνωση συνιστούν οι απεικονιστικές τεχνικές, καθώς η ιστολογική εξέταση



του μυοκαρδίου είναι θετική σε <50% των ασθενών.<sup>110</sup> Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες μέθοδοι είναι η μαγνητική τομογραφία καρδιάς και ο έλεγχος με τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων-αξονική τομογραφία (positron emission tomography-computed tomography, PET-CT).<sup>109</sup> Οι συγκεκριμένες μέθοδοι εκτός από διαγνωστική έχουν και προγνωστική σημασία, καθώς συγκεκριμένα ευρήματα σχετίζονται με δυσμενέστερη έκβαση.<sup>113,114</sup>

Η ηπατική συμμετοχή είναι επίσης συχνή. Ιστολογικά, έως και το 65% των ασθενών με σαρκοείδωση παρουσιάζουν ηπατική προσβολή.<sup>109</sup> Αντίθετα, ο κλινικός και ο εργαστηριακός έλεγχος αναγνωρίζουν ηπατική συμμετοχή μόλις στο 6% των ασθενών. Συνήθως αφορά σε ασυμπτωματική αύξηση των χολοστατικών ενζύμων και ιδίως της αλκαλικής φωσφατάσης, εύρημα που παρατηρείται έως και στο 90% των εν λόγω ασθενών.<sup>109,115</sup> Κίρρωση αναπτύσσεται στο 20% των ασθενών με σαρκοείδωση και διαπιστωμένη ηπατική συμμετοχή και στο 1% του συνολικού δείγματος ασθενών με σαρκοείδωση.<sup>115</sup>

Η θεραπεία συνίσταται συνήθως στη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής για την αντιμετώπιση της υποκείμενης νόσου. Επί πλέον, επί διαπιστωμένης καρδιακής συμμετοχής είναι συχνά αναγκαία η τοποθέτηση απινιδωτή λόγω του κινδύνου κοιλιακών αρρυθμιών και αιφνίδιου θανάτου.<sup>116</sup>

#### 6.4. Αιμοχρωμάτωση

Στην αιμοχρωμάτωση, η εναπόθεση σιδήρου μπορεί να παρατηρηθεί οπουδήποτε στον καρδιακό μυ, περιλαμβανομένου του μυοκαρδίου, του περικαρδίου και του ερεθισματογωγού συστήματος. Συνεπώς, η κλινική εικόνα εξαρτάται από την προεξέχουσα δομική βλάβη.<sup>117</sup> Στα αρχικά στάδια η νόσος είναι ασυμπτωματική, καθώς βασική διαταραχή είναι η διαστολικού τύπου δυσλειτουργία. Κατά την εξέλιξη της νόσου εγκαθίσταται διατακτική μυοκαρδιοπάθεια και ως εκ τούτου συστολική δυσλειτουργία.<sup>117</sup> Οι διαταραχές ρυθμού είναι αρκετά συχνές και πολλοί ασθενείς χρήζουν τελικά τοποθέτησης μόνιμου βηματοδότη.

Διαγνωστικά, το υπερηχογράφημα αποτελεί μη δαπανηρή μέθοδο με σημαντική ευαισθησία επί κλινικής υποψίας, καθώς διακρίνει ακόμη και πρώιμες βλάβες σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με χαμηλό φορτίο σιδήρου.<sup>118</sup> Το υπερηχογράφημα με προκλητό stress αυξάνει περαιτέρω την ευαισθησία, αναδεικνύοντας και τμηματικές υποκινήσεις.<sup>119</sup> Η μαγνητική τομογραφία αποτελεί την εξέταση εκλογής καθώς μετρά αξιόπιστα το καρδιακό φορτίο σιδήρου.<sup>120</sup>

Η προσβολή του ήπατος είναι επίσης συχνή στην αι-

μοχρωμάτωση.<sup>121</sup> Η συσσώρευση σιδήρου οδηγεί στην εμφάνιση ηπατικής ίνωσης και κίρρωσης, ενώ το 5% των κίρρωτικών ασθενών εμφανίζουν ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα.<sup>122</sup> Όπως και στην περίπτωση της προσβολής της καρδιάς, η μαγνητική τομογραφία μπορεί να προσδιορίσει το φορτίο σιδήρου.<sup>123</sup> Θεραπευτικά, η εντατικοποίηση της θεραπείας αποσιδήρωσης και ο έλεγχος των συμπτωμάτων συνιστούν τις μόνες δόκιμες θεραπευτικές επιλογές.

#### 6.5. Φάρμακα

Η επαγόμενη από φάρμακα ηπατική βλάβη (drug induced liver injury, DILI) είναι υπεύθυνη έως και για το 30% των περιπτώσεων οξείας διαταραχής της ηπατικής βιοχημείας,<sup>124</sup> αποτελώντας αναγνωρισμένη επιπλοκή >670 φαρμακευτικών ουσιών σύμφωνα με τις διεθνείς βάσεις δεδομένων (LiverTox database).<sup>125</sup> Πολλά από τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα είναι φάρμακα με εφαρμογή στις καρδιολογικές παθήσεις. Παθοφυσιολογικά, η συχνότερη μορφή ηπατοτοξικότητας οφείλεται σε ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση έναντι κάποιου μεταβολίτη ή εμφανίζεται στο πλαίσιο συνδρόμου υπερευαισθησίας. Ο συγκεκριμένος τύπος εκδηλώνεται σε λίγα σχετικά άτομα που παρουσιάζουν γενετικά καθορισμένη ευαισθησία σε κάποιον από τους μεταβολίτες του φαρμάκου, είναι ανεξάρτητος της δόσης, δεν αναπαράγεται σε ζωικά μοντέλα και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αδύνατο να προβλεφθεί. Για ορισμένες ουσίες έχουν ανευρεθεί ήδη συγκεκριμένες αλληλουχίες του γονιδιώματος που προδιαθέτουν σε ηπατοτοξικότητα.<sup>126,127</sup>

Φάρμακα με εφαρμογή στην Καρδιολογία τα οποία έχουν συνδεθεί με ηπατοτοξικότητα είναι η αμιωδαρόνη, οι στατίνες, οι αδρενεργικοί αποκλειστές, οι αποκλειστές του άξονα PAA και άλλα (πίν. 2).<sup>128</sup>

Στο 15–50% των περιπτώσεων θεραπείας με αμιωδαρόνη, όταν χορηγείται από το στόμα στις συνήθεις δόσεις, παρατηρείται ελαφρά αύξηση των αμινοτρανσφερασών χωρίς ιδιαίτερη κλινική σημασία. Σπανιότερα παρουσιάζονται οξεία ηπατίτιδα, χολόσταση, κοκκιώματα και χρόνια ηπατίτιδα.<sup>129</sup> Επίσης, αναφέρονται σπάνια περιστατικά χολοστατικού ίκτερου, ακόμη και 4 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου και ενώ τα ηπατικά ένζυμα παρουσιάζουν πτωτική τάση.<sup>130</sup> Σε μεγάλες δόσεις κατά την ενδοφλέβια χορήγηση, η αμιωδαρόνη προκαλεί παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων στο 10–20% των ασθενών και σπανιότερα οξεία ηπατίτιδα με ή χωρίς ηπατική ανεπάρκεια.<sup>131</sup> Η ηπατική βλάβη υποχωρεί συνήθως μετά τη διακοπή του φαρμάκου.<sup>132</sup> Σπάνια, μπορεί να υπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις με εμφάνιση ίκτερου, ηπατομεγαλίας, ασκίτη ή και εγκεφαλοπάθειας.<sup>133</sup> Στις περιπτώσεις αυτές, στο κοινό

**Πίνακας 2.** Φάρμακα που συσχετίζονται με ηπατοτοξικότητα (από Suzuki et al, τροποποιημένο).<sup>128</sup>

Κατηγορία	Φαρμακευτική ουσία
Αντιαρρυθμικά	Αμιωδαρόνη Δισοπυραμίδη Κινιδίνη
Αντιυπερτασικά	Εναλαπρίλη Καπτοπρίλη Λισινοπρίλη Υδραλαζίνη
Αντιαμοπεταλιακά	Κλοπιδογρέλη
Αντιπηκτικά	Απιξαμπάνη Βαρφαρίνη Ενοξαπαρίνη Δαβιγατράνη Ριβαροξαμπάνη
Στατίνες	Ατορβαστατίνη Λοβαστατίνη Πραβαστατίνη Ροσουβαστατίνη Σιμβαστατίνη Φλουβαστατίνη
Αδρενεργικοί αποκλειστές	Ατενολόλη Καρβεδιλόλη Λαβηταλόλη Μεθυλντόπα
Λοιπά	Βεραπαμίλη

μικροσκόπιο παρατηρούνται ιστολογικά ψευδοαλκοολικές βλάβες (σωμάτια Mallory, λίπωση, διήθηση από πολυμορφοκύτταρα, ίνωση ή και κίρρωση).<sup>134</sup>

Σε μερικούς ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με στατίνη παρατηρείται αύξηση των τρανσαμινασών σε μια συχνότητα που υπολογίζεται στο 1–5%.<sup>135</sup> Στο 10% αυτών παρατηρείται σοβαρότερης μορφής ηπατοτοξικότητα με αύξηση των τρανσαμινασών >200 U/L ή της αλκαλικής φωσφατάσης >1.200 U/L.<sup>136</sup> Ωστόσο, εξ αιτίας της ευρείας χρήσης τους αποτελούν τα φάρμακα που ευθύνονται συχνότερα για χρόνια ηπατική βλάβη.<sup>137</sup> Η ηπατοκυτταρική βλάβη είναι συχνότερη με τη σιμβαστατίνη, ενώ το μικτό προφίλ είναι πιο συχνό σε ασθενείς που είχαν λάβει ατορβαστατίνη ή

φλουβαστατίνη.<sup>138</sup> Η ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί έναν μήνα έως 10 έτη μετά την έναρξη αγωγής με στατίνες, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί ΟΗΑ.<sup>139</sup> Έχει φανεί ότι η υψηλής έντασης θεραπεία συσχετίζεται συχνότερα με ηπατοτοξικότητα και ειδικότερα κατά τη χορήγηση ατορβαστατίνης.<sup>140</sup> Ο μηχανισμός της τοξικότητας, στις μισές περιπτώσεις, φαίνεται να αφορά σε φαρμακοεπαγόμενη αυτοάνοση ηπατική βλάβη.<sup>135,139</sup>

Τα νεότερα αντιπηκτικά είναι φάρμακα που αναστέλλουν άμεσα τον παράγοντα Χ ή τον παράγοντα ΙΙ (θρομβίνη). Ήδη από το επίπεδο των κλινικών μελετών φάσης ΙΙΙ είχε παρατηρηθεί ηπατοτοξικότητα σε μικρό αριθμό ασθενών. Η συχνότητα κυμαίνεται στο 0,1–1%, η οποία, ωστόσο, σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση δεν ήταν μεγαλύτερη από εκείνη στους ασθενείς που λάμβαναν βαρφαρίνη ή χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη.<sup>141</sup> Σύμφωνα με τα δεδομένα μετά την κυκλοφορία των φαρμάκων, η ριβαροξαμπάνη συνδέεται συχνότερα με ηπατική βλάβη.<sup>142</sup> Οι ασθενείς παρουσιάζουν συνήθως ίκτερο με διάμεση αύξηση της χολερυθρίνης έξι φορές πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά επίπεδα και της ALT οκτώ φορές πάνω από το ανώτερο φυσιολογικό.<sup>143</sup> Τα δεδομένα από βιοψία υποδεικνύουν είτε ηπατοκυτταρική βλάβη (με νέκρωση ηπατοκυττάρων και παρουσία μακροφάγων), είτε χολόσταση (με ballooning των ηπατοκυττάρων και διήθηση από λεμφοκύτταρα και ηωσινόφιλα). Παθοφυσιολογικά φαίνεται ότι συμμετέχουν τόσο μηχανισμοί υπερευαισθησίας, όσο και ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση του οργανισμού.<sup>142</sup>

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αλληλεπίδραση καρδιάς-ήπατος είναι ένα πολυπαραγοντικό φαινόμενο με ποικίλες εκφάνσεις που εξαρτώνται από την πρωταρχική οργανική βλάβη και το χρονικό διάστημα εγκατάστασης αυτής. Η έλλειψη ειδικών απεικονιστικών και εργαστηριακών ευρημάτων οδηγεί συχνά σε καθυστέρηση της διάγνωσης και συνεπώς σε δυσμενέστερη πρόγνωση των εν λόγω ασθενών. Η ορθή προσέγγιση προϋποθέτει βαθιά γνώση της παθοφυσιολογίας με ταυτόχρονη συναξιολόγηση του ατομικού ιστορικού, της κλινικής εικόνας και του εργαστηριακού ελέγχου. Θεραπευτικά, οι προσπάθειες επικεντρώνονται στην αντιμετώπιση της υποκείμενης αιτίας όταν αυτό είναι δυνατό και στη βελτίωση των συμπτωμάτων.

## ABSTRACT

**The cardiohepatic syndrome**

I. DIMITROGLOU, I. MANI, S.P. DOURAKIS

*Second Department of Internal Medicine with Research Laboratory, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens, "Hippokratation" General Hospital, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(2):151–165*

The term cardiohepatic syndrome covers a complex series of interactions between the heart and the liver. It can be divided into five types, according to which organ presents the primary damage, and the time of its establishment. Specifically, type 1 cardiohepatic syndrome is characterized by acute heart failure. Left heart failure leads to ischemic hepatitis in the context of generalized tissue hypoxia. In contrast, deficiency of the right chambers of the heart results in increase in hydrostatic pressure in the liver, leading to congestion of the sinusoids. This finally results in both hepatocellular hypoxia and compression of the intrahepatic bile ducts. In type 2 cardiohepatic syndrome, chronic heart failure is accompanied by chronic congestion of the liver leading to characteristic persistent histological damage. In type 3 cardiohepatic syndrome the primary disorder is acute hepatic failure. This situation is closely related with systematic inflammation, and leads to an increase in cardiac work subsequent to hyperdynamic circulation. Sometimes symptoms of heart failure can be present, especially in case of underlying cardiomyopathy. Type 4 cardiohepatic syndrome is traditionally described as "cirrhotic cardiomyopathy". In this case, chronic hepatic failure leads to dysfunction of the cardiac cells and imbalance of the adrenergic system. The final result is diastolic and systolic heart failure, with a variety of cardiac arrhythmias. Finally, type 5 cardiohepatic syndrome includes conditions that affect the heart and liver simultaneously, including amyloidosis, sarcoidosis and hemochromatosis, as well as certain hepatotoxic drugs used in the treatment of cardiological conditions. For all of the types, the therapeutic approach is focused on treatment of the underlying cause and amelioration of the symptoms.

**Key words:** Cardiac liver, Cardiohepatic syndrome, Cirrhotic cardiomyopathy, Heart failure, Liver cirrhosis

**Βιβλιογραφία**

- GINÈS P, GUEVARA M, ARROYO V, RODÉS J. Hepatorenal syndrome. *Lancet* 2003, 362:1819–1827
- HILLEGEL HL, GIBBS AR, DE KAM PJ, BOOMSMA F, DE ZEEUW D, CHARLESWORTH A ET AL. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000, 102:203–210
- BOCK JS, GOTTLIEB SS. Cardiorenal syndrome: New perspectives. *Circulation* 2010, 121:2592–2600
- NIKOLAOU M, PARISSIS J, YILMAZ MB, SERONDE MF, KIVIKKO M, LARIBI S ET AL. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2013, 34:742–749
- LARIBI S, MEBAZAA A. Cardiohepatic syndrome: Liver injury in decompensated heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2014, 11:236–240
- POELZL G, AUER J. Cardiohepatic syndrome. *Curr Heart Fail Rep* 2015, 12:68–78
- AMBROSY AP, FONAROW GC, BUTLER J, CHIONCEL O, GREENE SJ, VADUQUANATHAN M ET AL. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: Lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014, 63:1123–1133
- BLECKER S, PAUL M, TAKSLER G, OGEDEGBE G, KATZ S. Heart failure-associated hospitalizations in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61:1259–1267
- SHENK WG Jr, McDONALD JC, McDONALD K, DRAPANAS T. Direct measurement of hepatic blood flow in surgical patients: With related observations on hepatic flow dynamics in experimental animals. *Ann Surg* 1962, 156:463–471
- VOLLMAR B, MENGER MD. The hepatic microcirculation: Mechanistic contributions and therapeutic targets in liver injury and repair. *Physiol Rev* 2009, 89:1269–1339
- LAUTT WW. Mechanism and role of intrinsic regulation of hepatic arterial blood flow: Hepatic arterial buffer response. *Am J Physiol* 1985, 249:G549–G556
- EIPEL C, ABSHAGEN K, VOLLMAR B. Regulation of hepatic blood flow: The hepatic arterial buffer response revisited. *World J Gastroenterol* 2010, 16:6046–6057
- RICHTER S, VOLLMAR B, MÜCKE I, POST S, MENGER MD. Hepatic arteriolo-portal venular shunting guarantees maintenance of nutritional microvascular supply in hepatic arterial buffer response of rat livers. *J Physiol* 2001, 531:193–201
- LAUTT WW, LEGARE DJ, D'ALMEIDA MS. Adenosine as putative regulator of hepatic arterial flow (the buffer response). *Am J Physiol* 1985, 248:H331–H338
- SCHNEIDER AR, KALK JF, KLEIN CP. Hepatic arterial pulsatility in-

- dex in cirrhosis: Correlation with portal pressure. *J Hepatol* 1999, 30:876–881
16. PANNEN BH. New insights into the regulation of hepatic blood flow after ischemia and reperfusion. *Anesth Analg* 2002, 94:1448–1457
  17. YANG S, KOO DJ, ZHOU M, CHAUDRY IH, WANG P. Gut-derived nor-epinephrine plays a critical role in producing hepatocellular dysfunction during early sepsis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000, 279:G1274–G1281
  18. HENRION J. Hypoxic hepatitis. *Liver Int* 2012, 32:1039–1052
  19. TAPPER EB, SENGUPTA N, BONDER A. The incidence and outcomes of ischemic hepatitis: A systematic review with meta-analysis. *Am J Med* 2015, 128:1314–1321
  20. HENRION J, SCHAPIRA M, LUWAERT R, COLIN L, DELANNOY A, HELLER FR. Hypoxic hepatitis: Clinical and hemodynamic study in 142 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 2003, 82:392–406
  21. FUHRMANN V, KNEIDINGER N, HERKNER H, HEINZ G, NIKFARDJAM M, BOJIC A ET AL. Hypoxic hepatitis: Underlying conditions and risk factors for mortality in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2009, 35:1397–1405
  22. SEETO RK, FENN B, ROCKEY DC. Ischemic hepatitis: Clinical presentation and pathogenesis. *Am J Med* 2000, 109:109–113
  23. BIRRER R, TAKUDA Y, TAKARA T. Hypoxic hepatopathy: Pathophysiology and prognosis. *Intern Med* 2007, 46:1063–1070
  24. JÄGER B, DROLZ A, MICHL B, SCHELLONGOWSKI P, BOJIC A, NIKFARDJAM M ET AL. Jaundice increases the rate of complications and one-year mortality in patients with hypoxic hepatitis. *Hepatology* 2012, 56:2297–2304
  25. FUHRMANN V, KNEIDINGER N, HERKNER H, HEINZ G, NIKFARDJAM M, BOJIC A ET AL. Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 2011, 37:1302–1310
  26. PENDYAL A, GELOW JM. Cardiohepatic interactions: Implications for management in advanced heart failure. *Heart Fail Clin* 2016, 12:349–361
  27. SAMSKY MD, PATEL CB, DeWALD TA, SMITH AD, FELKER GM, ROGERS JG ET AL. Cardiohepatic interactions in heart failure: An overview and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61:2397–2405
  28. WASEEM N, CHEN PH. Hypoxic hepatitis: A review and clinical update. *J Clin Transl Hepatol* 2016, 4:263–268
  29. CASSIDY WM, REYNOLDS TB. Serum lactic dehydrogenase in the differential diagnosis of acute hepatocellular injury. *J Clin Gastroenterol* 1994, 19:118–121
  30. NASCHITZ JE, SLOBODIN G, LEWIS RJ, ZUCKERMAN E, YESHURUN D. Heart diseases affecting the liver and liver diseases affecting the heart. *Am Heart J* 2000, 140:111–120
  31. BIEGUS J, HILLEGE HL, POSTMUS D, VALENTE MA, BLOOMFIELD DM, CLELAND JG ET AL. Abnormal liver function tests in acute heart failure: Relationship with clinical characteristics and outcome in the PROTECT study. *Eur J Heart Fail* 2016, 18:830–839
  32. MYERS RP, CERINI R, SAYEGH R, MOREAU R, DEGOTT C, LEBREC D ET AL. Cardiac hepatopathy: Clinical, hemodynamic, and histologic characteristics and correlations. *Hepatology* 2003, 37:393–400
  33. BOLAND EW, WILLIUS FA. Changes in the liver produced by chronic passive congestion: With special reference to the problem of cardiac cirrhosis. *Arch Intern Med (Chic)* 1938, 62:723–739
  34. KAWASEY, TAKEMURA G, HAYAKAWA K, KODA M, MARUYAMA R, KANOH M ET AL. Abundant apoptosis in nutmeg liver of cardiomyopathic hamsters. Apoptotic cell death as a possible mechanism of hepatic remodeling by congestion. *Pathol Res Pract* 2002, 198:291–298
  35. LOUIE CY, PHAM MX, DAUGHERTY TJ, KAMBHAM N, HIGGINS JP. The liver in heart failure: A biopsy and explant series of the histopathologic and laboratory findings with a particular focus on pre-cardiac transplant evaluation. *Mod Pathol* 2015, 28:932–943
  36. DEBBAUT C, SEGERS P, CORNILLIE P, CASTELEYN C, DIERICK M, LALEMAN W ET AL. Analyzing the human liver vascular architecture by combining vascular corrosion casting and micro-CT scanning: A feasibility study. *J Anat* 2014, 224:509–517
  37. DAI DF, SWANSON PE, KRIEGER EV, LIU IW, CARITHERS RL, YEH MM. Congestive hepatic fibrosis score: A novel histologic assessment of clinical severity. *Mod Pathol* 2014, 27:1552–1558
  38. CORREALE M, TARANTINO N, PETRUCCI R, TRICARICO L, LAONIGRO I, DI BIASE M ET AL. Liver disease and heart failure: Back and forth. *Eur J Intern Med* 2007; pii: S0953-6205(17)30424-7
  39. CALLEJA HB, ROSENOW OF, CLARK TE. Pulsations of the liver in heart disease. *Am J Med* 1961, 30:202–210
  40. RUNYON BA, MONTANO AA, AKRIVIADIS EA, ANTILLON MR, IRVING MA, McHUTCHISON JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992, 117:215–220
  41. LAU GT, TAN HC, KRITHARIDES L. Type of liver dysfunction in heart failure and its relation to the severity of tricuspid regurgitation. *Am J Cardiol* 2002, 90:1405–1409
  42. ALLEN LA, FELKER GM, POCOCK S, McMURRAY JJ, PFEFFER MA, SWEDBERG K ET AL. Liver function abnormalities and outcome in patients with chronic heart failure: Data from the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program. *Eur J Heart Fail* 2009, 11:170–177
  43. HOPPER I, KEMP W, PORAPAKKHAM P, SATA Y, CONDON E, SKIBA M ET AL. Impact of heart failure and changes to volume status on liver stiffness: Non-invasive assessment using transient elastography. *Eur J Heart Fail* 2012, 14:621–627
  44. POELZL G, EBERL C, ACHRAINER H, DOERLER J, PACHINGER O, FRICK M ET AL. Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2009, 2:294–303
  45. ESS M, MUSSNER-SEEGER C, MARIACHER S, LORSBACH-KOEHLER A, PACHINGER O, FRICK M ET AL.  $\gamma$ -glutamyltransferase rather than total bilirubin predicts outcome in chronic heart failure. *J Card Fail* 2011, 17:577–584
  46. SAMSKY MD, DUNNING A, DeVORE AD, SCHULTE RJ, STARLING RC, TANG WH ET AL. Liver function tests in patients with acute heart failure and associated outcomes: Insights from ASCEND-HF. *Eur J Heart Fail* 2016, 18:424–432
  47. UTHAMALINGAM S, KANDALA J, DALEY M, PATVARDHAN E, CAPODI LUPO R, MOORE SA ET AL. Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure. *Am Heart J* 2010, 160:1149–1155
  48. VAN DEURSEN VM, EDWARDS C, COTTER G, DAVISON BA, DAMMAN K, TEERLINK JR ET AL. Liver function, in-hospital, and post-discharge clinical outcome in patients with acute heart failure–

- results from the relaxin for the treatment of patients with acute heart failure study. *J Card Fail* 2014, 20:407–413
49. VAN DEURSEN VM, DAMMAN K, HILLEGE HL, VAN BEEK AP, VAN VELD-HUISEN DJ, VOORS AA. Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail* 2010, 16:84–90
  50. DICHTL W, VOGEL W, DUNST KM, GRANDER W, ALBER HF, FRICK M ET AL. Cardiac hepatopathy before and after heart transplantation. *Transpl Int* 2005, 18:697–702
  51. PRIVITERA G, AGARWAL B, JALAN R. Acute liver failure: Pathophysiologic basis, and the current and emerging therapies. *EMJ Hepatol* 2014, 1:99–107
  52. ACHARYA SK, BATRA Y, HAZARI S, CHOUDHURY V, PANDA SK, DATTAGUPTA S. Etiopathogenesis of acute hepatic failure: Eastern versus Western countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2002, 17(Suppl 3):S268–S273
  53. EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER; CLINICAL PRACTICE GUIDELINES PANEL, WENDON J; PANEL MEMBERS, CORDOBA J, DHAWAN A, LARSEN FS, MANN S ET AL. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017, 66:1047–1081
  54. BAÑARES R, NEVENS F, LARSEN FS, JALAN R, ALBILLOS A, DOLLINGER M ET AL. Extracorporeal albumin dialysis with the molecular adsorbent recirculating system in acute-on-chronic liver failure: The RELIEF trial. *Hepatology* 2013, 57:1153–1162
  55. ZAMORA NAVA LE, AGUIRRE VALADEZ J, CHÁVEZ-TAPIA NC, TORRE A. Acute-on-chronic liver failure: A review. *Ther Clin Risk Manag* 2014, 10:295–303
  56. BLASCO-ALGORA S, MASEGOSA-ATAZ J, GUTIÉRREZ-GARCÍA ML, ALONSO-LÓPEZ S, FERNÁNDEZ-RODRÍGUEZ CM. Acute-on-chronic liver failure: Pathogenesis, prognostic factors and management. *World J Gastroenterol* 2015, 21:12125–12140
  57. REDDY S, WEINBERG L, YOUNG P. Crystalloid fluid therapy. *Crit Care* 2016, 20:59
  58. CAIRONI P, TOGNONI G, MASSON S, FUMAGALLI R, PESENTI A, ROMERO M ET AL. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014, 370:1412–1421
  59. FINFER S, BELLOMO R, BOYCE N, FRENCH J, MYBURGH J, NORTON R ET AL. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004, 350:2247–2256
  60. SHAWCROSS DL, DAVIES NA, MOOKERJEE RP, HAYES PC, WILLIAMS R, LEE A ET AL. Worsening of cerebral hyperemia by the administration of terlipressin in acute liver failure with severe encephalopathy. *Hepatology* 2004, 39:471–475
  61. HARRY R, AUZINGER G, WENDON J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. *Liver Int* 2003, 23:71–77
  62. HARRY R, AUZINGER G, WENDON J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002, 36:395–402
  63. BERNAL W, WENDON J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013, 369:2525–2534
  64. MØLLER S, HENRIKSEN JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 2010, 53:179–190
  65. KOWALSKI HJ, ABELMANN WH. The cardiac output at rest in Laennec's cirrhosis. *J Clin Invest* 1953, 32:1025–1033
  66. CHU CJ, LEE FY, WANG SS, LU RH, TSAI YT, LIN HC ET AL. Hyperdynamic circulation of cirrhotic rats with ascites: Role of endotoxin, tumour necrosis factor-alpha and nitric oxide. *Clin Sci (Lond)* 1997, 93:219–225
  67. HENNENBERG M, TREBICKA J, SAUERBRUCH T, HELLER J. Mechanisms of extrahepatic vasodilation in portal hypertension. *Gut* 2008, 57:1300–1314
  68. BÁTKAI S, JÁRAI Z, WAGNER JA, GOPARAJU SK, VARGA K, LIU J ET AL. Endocannabinoids acting at vascular CB1 receptors mediate the vasodilated state in advanced liver cirrhosis. *Nat Med* 2001, 7:827–832
  69. RANDALL MD, KENDALL DA, O'SULLIVAN S. The complexities of the cardiovascular actions of cannabinoids. *Br J Pharmacol* 2004, 142:20–26
  70. MA Z, LEE SS. Cirrhotic cardiomyopathy: Getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996, 24:451–459
  71. BERNARDI M, RUBBOLI A, TREVISANI F, CANCELLIERI C, LIGABUE A, BARALDINI M ET AL. Reduced cardiovascular responsiveness to exercise-induced sympathoadrenergic stimulation in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1991, 12:207–216
  72. YOTTI R, RIPOLL C, BENITO Y, CATALINA MV, ELÍZAGA J, RINCÓN D ET AL. Left ventricular systolic function is associated with sympathetic nervous activity and markers of inflammation in cirrhosis. *Hepatology* 2017, 65:2019–2030
  73. MA Z, MIYAMOTO A, LEE SS. Role of altered beta-adrenoceptor signal transduction in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in rats. *Gastroenterology* 1996, 110:1191–1198
  74. MA Z, ZHANG Y, HUET PM, LEE SS. Differential effects of jaundice and cirrhosis on beta-adrenoceptor signaling in three rat models of cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol* 1999, 30:485–491
  75. GASKARI SA, LIU H, MOEZI L, LI Y, BAIK SK, LEE SS. Role of endocannabinoids in the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy in bile duct-ligated rats. *Br J Pharmacol* 2005, 146:315–323
  76. POZZI M, CARUGO S, BOARI G, PECCI V, DE CEGLIA S, MAGGILIONI S ET AL. Evidence of functional and structural cardiac abnormalities in cirrhotic patients with and without ascites. *Hepatology* 1997, 26:1131–1137
  77. DADHICH S, GOSWAMI A, JAIN VK, GAHLOT A, KULAMARVA G, BHARGAVA N. Cardiac dysfunction in cirrhotic portal hypertension with or without ascites. *Ann Gastroenterol* 2014, 27:244–249
  78. LUNSETH JH, OLMSTEAD EG, ABBODD F. A study of heart disease in one hundred eight hospitalized patients dying with portal cirrhosis. *AMA Arch Intern Med* 1958, 102:405–413
  79. WEHMEYER MH, HEUER AJ, BENTEN D, PÜSCHEL K, SYDOW K, LOHSE AW ET AL. High rate of cardiac abnormalities in a postmortem analysis of patients suffering from liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2015, 49:866–872
  80. BERNARDI M, CALANDRA S, COLANTONI A, TREVISANI F, RAIMONDO ML, SICA G ET AL. Q-T interval prolongation in cirrhosis: Prevalence, relationship with severity, and etiology of the disease and possible pathogenetic factors. *Hepatology* 1998, 27:28–34
  81. ZAVECZ JH, BUENO O, MALONEY RE, O'DONNELL JM, ROERIG SC, BATTARBEE HD. Cardiac excitation-contraction coupling in the portal hypertensive rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2000, 279:G28–G39
  82. MØLLER S, BERNARDI M. Interactions of the heart and the liver. *Eur Heart J* 2013, 34:2804–2811

83. RUIZ-DEL-ARBOL L, MONESCILLO A, AROCENA C, VALER P, GINÈS P, MOREIRA V ET AL. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005, 42:439–447
84. GASSANOV N, CAGLAYAN E, SEMMON, MASSENKEIL G, ER F. Cirrhotic cardiomyopathy: A cardiologist's perspective. *World J Gastroenterol* 2014, 20:15492–15498
85. WIESE S, HOVE JD, BENDTSEN F, MØLLER S. Cirrhotic cardiomyopathy: Pathogenesis and clinical relevance. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014, 11:177–186
86. RABIE RN, CAZZANIGA M, SALERNO F, WONG F. The use of E/A ratio as a predictor of outcome in cirrhotic patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Am J Gastroenterol* 2009, 104:2458–2466
87. KOVÁCS A, SCHEPKE M, HELLER J, SCHILD HH, FLACKE S. Short-term effects of transjugular intrahepatic shunt on cardiac function assessed by cardiac MRI: Preliminary results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010, 33:290–296
88. KRAG A, BENDTSEN F, DAHL EK, KJÆR A, PETERSEN CL, MØLLER S. Cardiac function in patients with early cirrhosis during maximal beta-adrenergic drive: A dobutamine stress study. *PLoS One* 2014, 9:e109179
89. TANDON P, ABRALDES JG, BERZIGOTTI A, GARCIA-PAGAN JC, BOSCH J. Renin-angiotensin-aldosterone inhibitors in the reduction of portal pressure: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2010, 53:273–282
90. WANG J, LU W, LI J, ZHANG R, ZHOU Y, YIN Q ET AL. Hemodynamic effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitor and  $\beta$ -blocker combination therapy vs  $\beta$ -blocker monotherapy for portal hypertension in cirrhosis: A meta-analysis. *Exp Ther Med* 2017, 13:1977–1985
91. BATALLER R, GINÈS P, NICOLÁS JM, GÖRBIG MN, GARCIA-RAMALLO E, GASULL X ET AL. Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells. *Gastroenterology* 2000, 118:1149–1156
92. SCHEPKE M, WERNER E, BIECKER E, SCHIEDERMAIER P, HELLER J, NEEF M ET AL. Hemodynamic effects of the angiotensin II receptor antagonist irbesartan in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology* 2001, 121:389–395
93. BANSAL S, LINDENFELD J, SCHRIER RW. Sodium retention in heart failure and cirrhosis: Potential role of natriuretic doses of mineralocorticoid antagonist? *Circ Heart Fail* 2009, 2:370–376
94. FOODY JM, FARRELL MH, KRUMHOLZ HM. Beta-blocker therapy in heart failure: Scientific review. *JAMA* 2002, 287:883–889
95. GE PS, RUNYON BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014, 60:643–653
96. SINHA R, LOCKMAN KA, MALLAWAARACHCHI N, ROBERTSON M, PLEVRIS JN, HAYES PC. Carvedilol use is associated with improved survival in patients with liver cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2017, 67:40–46
97. KARAGIANNAKIS DS, PAPTAEODORIDIS G, VLACHOGIANNAKOS J. Recent advances in cirrhotic cardiomyopathy. *Dig Dis Sci* 2015, 60:1141–1151
98. MOCTEZUMA-VELAZQUEZ C, KALAINY S, ABRALDES JG. Beta-blockers in patients with advanced liver disease: Has the dust settled? *Liver Transplant* 2017, 23:1058–1069
99. EIMER MJ, WRIGHT JM, WANG EC, KULIK L, BLEI A, FLAMM S ET AL. Frequency and significance of acute heart failure following liver transplantation. *Am J Cardiol* 2008, 101:242–244
100. HADENGUE A, LEBREC D, MOREAU R, SOGNI P, DURAND F, GAUDIN C ET AL. Persistence of systemic and splanchnic hyperkinetic circulation in liver transplant patients. *Hepatology* 1993, 17:175–178
101. CHEN Y, CHAN AC, CHAN SC, CHOK SH, SHARR W, FUNG J ET AL. A detailed evaluation of cardiac function in cirrhotic patients and its alteration with or without liver transplantation. *J Cardiol* 2016, 67:140–146
102. YUDA S, HAYASHI T, YASUI K, MURANAKA A, OHNISHI H, HASHIMOTO A ET AL. Pericardial effusion and multiple organ involvement are independent predictors of mortality in patients with systemic light chain amyloidosis. *Intern Med* 2015, 54:1833–1840
103. GERTZ MA, COMENZO R, FALK RH, FERMAND JP, HAZENBERG BP, HAWKINS PN ET AL. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International Symposium on Amyloid and Amyloidosis, Tours, France, 18–22 April 2004. *Am J Hematol* 2005, 79:319–328
104. KAPOOR P, THENAPPAN T, SINGH E, KUMAR S, GREIPP PR. Cardiac amyloidosis: A practical approach to diagnosis and management. *Am J Med* 2011, 124:1006–1015
105. MOHTY D, DAMYT, COSNAY P, ECHAHIDI N, CASSET-SENON D, VIROT P ET AL. Cardiac amyloidosis: Updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis* 2013, 106:528–540
106. POZO E, KANWAR A, DEOCHAND R, CASTELLANO JM, NAIBT, PAZOS-LÓPEZ P ET AL. Cardiac magnetic resonance evaluation of left ventricular remodelling distribution in cardiac amyloidosis. *Heart* 2014, 100:1688–1695
107. SONTHALIA N, JAIN S, PAWAR S, ZANWAR V, SURUDE R, RATHI PM. Primary hepatic amyloidosis: A case report and review of literature. *World J Hepatol* 2016, 8:340–344
108. KRISTEN AV, BROKBALS E, AUS DEM SIEPEN F, BAUER R, HEIN S, AURICH M ET AL. Cardiac amyloid load: A prognostic and predictive biomarker in patients with light-chain amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2016, 68:13–24
109. JUDSON MA. The clinical features of sarcoidosis: A comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015, 49:63–78
110. ADAMSON P, MELTON I, O'DONNELL J, MACDONALD S, CROZIER I. Cardiac sarcoidosis: The Christchurch experience. *Intern Med J* 2014, 44:70–76
111. CHAPELON-ABRIC C, DE ZUTTERE D, DUHAUT P, VEYSSIER P, WECHSLER B, HUONG DL ET AL. Cardiac sarcoidosis: A retrospective study of 41 cases. *Medicine (Baltimore)* 2004, 83:315–334
112. NAGAO S, WATANABE H, SOBUE Y, KODAMA M, TANAKA J, TANABE N ET AL. Electrocardiographic abnormalities and risk of developing cardiac events in extracardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol* 2015, 189:1–5
113. CRAWFORD T, MUELLER G, SARSAM S, PRASITDUMRONG H, CHAIYEN N, GU X ET AL. Magnetic resonance imaging for identifying patients with cardiac sarcoidosis and preserved or mildly reduced left ventricular function at risk of ventricular arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014, 7:1109–1115
114. BLANKSTEIN R, OSBORNE M, NAYA M, WALLER A, KIM CK, MURTHY VL ET AL. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2014, 63:329–336

115. UNGPRASERT P, CROWSON CS, SIMONETTO DA, MATTESON EL. Clinical characteristics and outcome of hepatic sarcoidosis: A population-based study 1976–2013. *Am J Gastroenterol* 2017, 112:1556–1563
116. TAKAYA Y, KUSANO KF, NAKAMURA K, ITO H. Outcomes in patients with high-degree atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2015, 115:505–509
117. GULATI V, HARIKRISHNAN P, PALANISWAMY C, ARONOW WS, JAIN D, FRISHMAN WH. Cardiac involvement in hemochromatosis. *Cardiol Rev* 2014, 22:56–68
118. AGGELI C, FELEKOS I, POULIDAKIS E, AGGELIS A, TOUSOULIS D, STEFANADIS C. Quantitative analysis of left atrial function in asymptomatic patients with  $\beta$ -thalassemia major using real-time three-dimensional echocardiography. *Cardiovasc Ultrasound* 2011, 9:38
119. BILGE AK, ALTINKAYA E, OZBEN B, PEKUN F, ADALET K, YAVUZ S. Early detection of left ventricular dysfunction with strain imaging in thalassemia patients. *Clin Cardiol* 2010, 33:E29–E34
120. PEPE A, POSITANO V, SANTARELLI MF, SORRENTINO F, CRACOLICI E, DE MARCHI D ET AL. Multislice multiecho T2\* cardiovascular magnetic resonance for detection of the heterogeneous distribution of myocardial iron overload. *J Magn Reson Imaging* 2006, 23:662–668
121. BACON BR, ADAMS PC, KOWDLEY KV, POWELL LW, TAVILL AS; AMERICAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF LIVER DISEASES. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011, 54:328–343
122. KANWAR P, KOWDLEY KV. Diagnosis and treatment of hereditary hemochromatosis: An update. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013, 7:517–530
123. RUEFFER A, BAPST C, BENZ R, BREMERICH J, CANTONI N, INFANTI L ET AL. Role of liver magnetic resonance imaging in hyperferritinaemia and the diagnosis of iron overload. *Swiss Med Wkly* 2017, 147:w14550
124. BLEIBEL W, KIM S, D'SILVA K, LEMMERET ER. Drug-induced liver injury: Review article. *Dig Dis Sci* 2007, 52:2463–2471
125. SARGES P, STEINBERG JM, LEWIS JH. Drug-induced liver injury: Highlights from a review of the 2015 literature. *Drug Saf* 2016, 39:801–821
126. LI Y, WANG L, JU L, DENG H, ZHANG Z, HOU Z ET AL. A systematic strategy for screening and application of specific biomarkers in hepatotoxicity using metabolomics combined with ROC curves and SVMs. *Toxicol Sci* 2016, 150:390–399
127. LIN H, EWING LE, KOTURBASH I, GURLEY BJ, MIOUSSE IR. MicroRNAs as biomarkers for liver injury: Current knowledge, challenges and future prospects. *Food Chem Toxicol* 2017, 110:229–239
128. SUZUKI A, ANDRADE RJ, BJORNSSON E, LUCENA MI, LEE WM, YUEN NA ET AL. Drugs associated with hepatotoxicity and their reporting frequency of liver adverse events in VigiBase: Unified list based on international collaborative work. *Drug Saf* 2010, 33:503–522
129. OIKAWA H, MAESAWA C, SATO R, OIKAWA K, YAMADA H, ORISO S ET AL. Liver cirrhosis induced by long-term administration of a daily low dose of amiodarone: A case report. *World J Gastroenterol* 2005, 11:5394–5397
130. CHANG CC, PETRELLI M, TOMASHEFSKI JF Jr, McCULLOUGH AJ. Severe intrahepatic cholestasis caused by amiodarone toxicity after withdrawal of the drug: A case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 1999, 123:251–256
131. CHEN CC, WU CC. Acute hepatotoxicity of intravenous amiodarone: Case report and review of the literature. *Am J Ther* 2016, 23:e260–e263
132. LEWIS JH, RANARD RC, CARUSO A, JACKSON LK, MULLICK F, ISHAK KG ET AL. Amiodarone hepatotoxicity: Prevalence and clinicopathologic correlations among 104 patients. *Hepatology* 1989, 9:679–685
133. CHAN ALF, HSIEH HJ, HSIEH YA, LIN SJ. Fatal amiodarone-induced hepatotoxicity: A case report and literature review. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2008, 46:96–101
134. RIGAS B, ROSENFELD LE, BARWICK KW, ENRIQUEZ R, HELZBERG J, BATS-FORD WP ET AL. Amiodarone hepatotoxicity. A clinicopathologic study of five patients. *Ann Intern Med* 1986, 104:348–351
135. BJÖRNSSON ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver Int* 2017, 37:173–178
136. CLARKE AT, JOHNSON PC, HALL GC, FORD I, MILLS PR. High dose atorvastatin associated with increased risk of significant hepatotoxicity in comparison to simvastatin in UK GPRD cohort. *PLoS One* 2016, 11:e0151587
137. MEDINA-CALIZ I, ROBLES-DIAZ M, GARCIA-MUÑOZ B, STEPHENS C, ORTEGA-ALONSO A, GARCIA-CORTES M ET AL. Definition and risk factors for chronicity following acute idiosyncratic drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2016, 65:532–542
138. PERDICES E V, MEDINA-CÁLIZ I, HERNANDO S, ORTEGA A, MARTÍN-OCAÑA F, NAVARRO JM ET AL. Hepatotoxicity associated with statin use: Analysis of the cases included in the Spanish Hepatotoxicity Registry. *Rev Esp Enferm Dig* 2014, 106:246–254
139. RUSSO MW, HOOFNAGLE JH, GU J, FONTANA RJ, BARNHART H, KLEINER DE ET AL. Spectrum of statin hepatotoxicity: Experience of the drug-induced liver injury network. *Hepatology* 2014, 60:679–686
140. CHANG CH, CHANG YC, LEE YC, LIU YC, CHUANG LM, LIN JW. Severe hepatic injury associated with different statins in patients with chronic liver disease: A nationwide population-based cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015, 30:155–162
141. CALDEIRA D, BARRA M, SANTOS AT, DE ABREU D, PINTO FJ, FERREIRA JJ ET AL. Risk of drug-induced liver injury with the new oral anticoagulants: Systematic review and meta-analysis. *Heart* 2014, 100:550–556
142. LIAKONI E, RÄTZ BRAVO AE, KRÄHENBÜHL S. Hepatotoxicity of new oral anticoagulants (NOACs). *Drug Saf* 2015, 38:711–720
143. RUSSMANN S, NIEDRIG DF, BUDMIGER M, SCHMIDT C, STIEGER B, HÜRLIMANN S ET AL. Rivaroxaban postmarketing risk of liver injury. *J Hepatol* 2014, 61:293–300

Corresponding author:

S.P. Dourakis, 28 Achaia street, 115 23 Athens, Greece  
e-mail: spdour@med.uoa.gr