

Οξείες εκδηλώσεις στην χρόνια ηπατική νόσο

Τσιάκας Ηλίας
Σάκκου Σίσσυ-Φωτεινή

Οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια(ACLF)

- Με τον όρο ACLF αναφερόμαστε σε μια οξεία και απειλητική για την ζωή επιδείνωση της κλινικής κατάστασης σε ασθενείς με κίρρωση ή χρόνια ηπατική νόσο
- Δεν υπάρχει κοινώς αποδεκτός ορισμός ή διαγνωστικά/προγνωστικά κριτήρια (σημαντικές διαφορές μεταξύ των 4 εταιρειών)
- Προδιαθεσικοί παράγοντες αποτελούν συνηθέστερα λοιμώξεις και η ενεργός ηπατίτιδα(ιογενής ή αλκοολική) που οδηγούν σε συστηματική φλεγμονώδη αντίδραση σχετιζόμενη με κυκλοφορούντα PAMP's και DAMP's
- Κλινικά χαρακτηρίζεται από την συνηθισμένη εικόνα ρήξης αντιρρόπησης και την ανεπάρκεια ενός ή πολλαπλών οργάνων
 - Θεραπεία αποτελείται από την αντίστοιχη της ρήξης αντιρρόπησης και την υποστηρικτική αντιμετώπιση της οξείας ανεπάρκειας οργάνου
 - Κακός προγνωστικός δείκτης, η μεταμόσχευση ήπατος φαίνεται να ωφελεί σε επιλεγμένους ασθενείς

Child Pugh Classification

Child-Turcotte-Pugh Classification for Severity of Cirrhosis			
Clinical and Lab Criteria	Points*		
	1	2	3
Encephalopathy	None	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4
Ascites	None	Mild to moderate (diuretic responsive)	Severe (diuretic refractory)
Bilirubin (mg/dL)	< 2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	> 3.5	2.8-3.5	<2.8
Prothrombin time Seconds prolonged or International normalized ratio	<4 <1.7	4-6 1.7-2.3	>6 >2.3
*Child-Turcotte-Pugh Class obtained by adding score for each parameter (total points)			
Class A = 5 to 6 points			
Class B = 7 to 9 points			
Class C = 10 to 15 points			

Score:5-15
Class: A,B,C

Child-Pugh Score for Cirrhosis Mortality

Estimates cirrhosis severity.

Pearls/Pitfalls 

Bilirubin (Total)	<2 mg/dL (<34.2 µmol/L)	+1
	2-3 mg/dL (34.2-51.3 µmol/L)	+2
	>3 mg/dL (>51.3 µmol/L)	+3
Albumin	>3.5 g/dL (>35 g/L)	+1
	2.8-3.5 g/dL (28-35 g/L)	+2
	<2.8 g/dL (<28 g/L)	+3
INR	<1.7	+1
	1.7-2.2	+2
	>2.2	+3
Ascites	Absent	+1
	Slight	+2
	Moderate	+3

8 points

Child Class B

Model for end Stage Liver Disease (MELD score)

$$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e \text{ serum bilirubin (mg/dL)} + 11.20 \times \log_e \text{ INR} + 9.57 \times \log_e \text{ serum creatinine (mg/dL)} + 6.43 \text{ (constant for liver disease etiology)}$$

NOTES:

If the patient has been dialyzed twice within the last 7 days, then the value for serum creatinine used should be 4.0

Any value less than one is given a value of 1 (i.e. if bilirubin is 0.8, a value of 1.0 is used) to prevent the occurrence of scores below 0 (the natural logarithm of 1 is 0, and any value below 1 would yield a negative result)

Score: 6-40

Προμεταμοσχευτικός έλεγχος Meld score ≥ 15 και ρήξη αντιρρόπησης

MELD Score (Model For End-Stage Liver Disease) (12 and older) ☆

Stratifies severity of end-stage liver disease, for transplant planning.

INSTRUCTIONS

Use in patients ≥ 12 years old. Note: As of January 2016, calculation of the MELD has changed. It now includes serum sodium level. See [OPTN's announcement](#).

When to Use ▾

Pearls/Pitfalls ▾

Why Use ▾

Dialysis at least twice in the past week
Or [CVVHD](#) for ≥ 24 hours in the past week

No

Yes

Creatinine
Cr > 4.0 mg/dL is automatically assigned a value of 4.0

Norm: 62 - 115

$\mu\text{mol/L}$ ↔

Bilirubin

Norm: 5,13 - 32,49

$\mu\text{mol/L}$ ↔

INR

Norm: 0,8 - 1,2

Sodium

Norm: 136 - 145

mmol/L ↔

Result:

Please fill out required fields.

Model for end Stage Liver Disease (MELD score)

Dialysis at least twice in the past week Or CVVHD for ≥ 24 hours in the past week	<input checked="" type="radio"/> No	<input type="radio"/> Yes
Creatinine Cr >4.0 mg/dL is automatically assigned a value of 4.0	<input type="text" value="1.5"/>	mg/dL ↔
Bilirubin	<input type="text" value="3"/>	mg/dL ↔
INR	<input type="text" value="1.5"/>	
Sodium	<input type="text" value="128"/>	mEq/L ↔

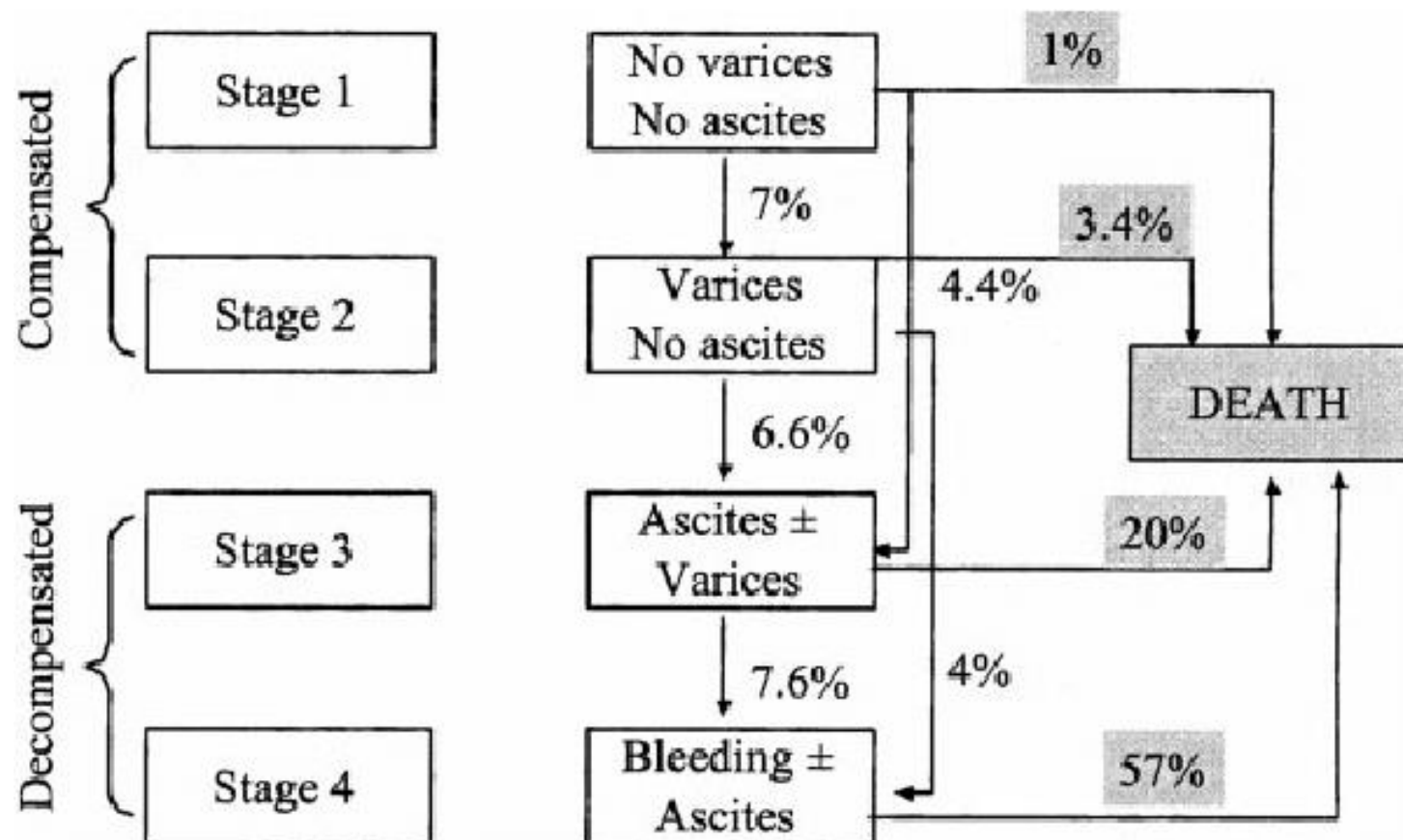
25 points

MELD Score (2016)*

19.6%

Estimated 3-Month Mortality

Clinical stages of Cirrhosis



Στάδιο 1: όχι κίρσοι, όχι ασκίτης

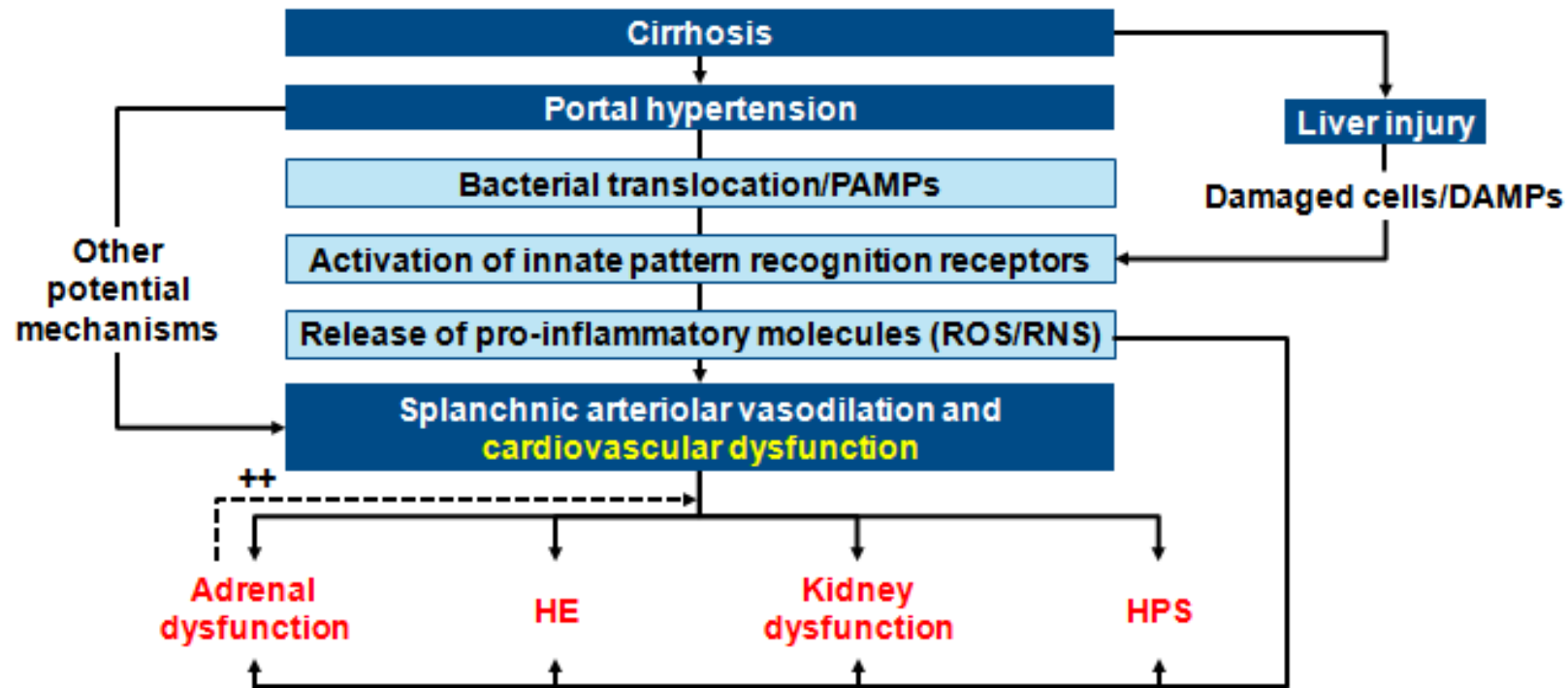
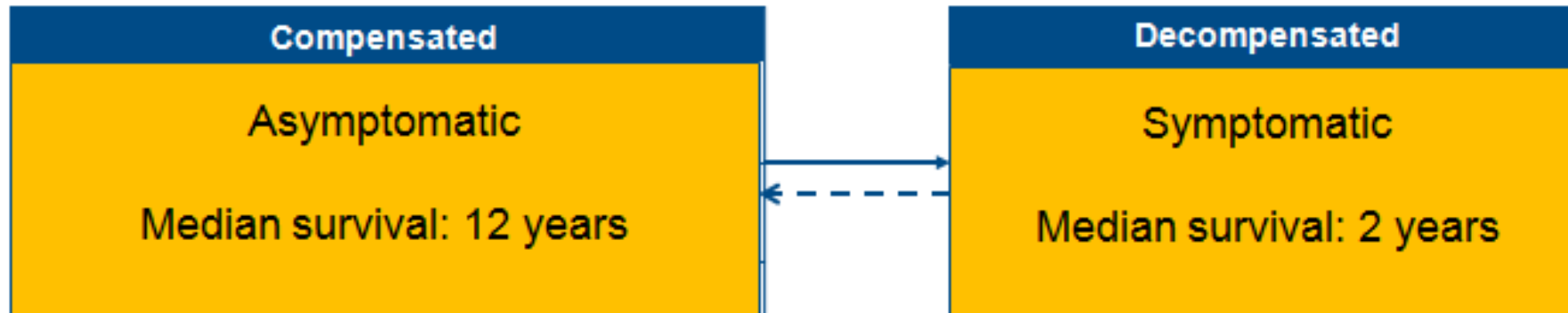
Στάδιο 2: κίρσοι

Στάδιο 3: ασκίτης

Στάδιο 4: κίρσοραγία

Η παρουσία κίρσων δεν σημαίνει ρήξη αντιρρόπησης

Decompensated Cirrhosis



Decompensated Cirrhosis

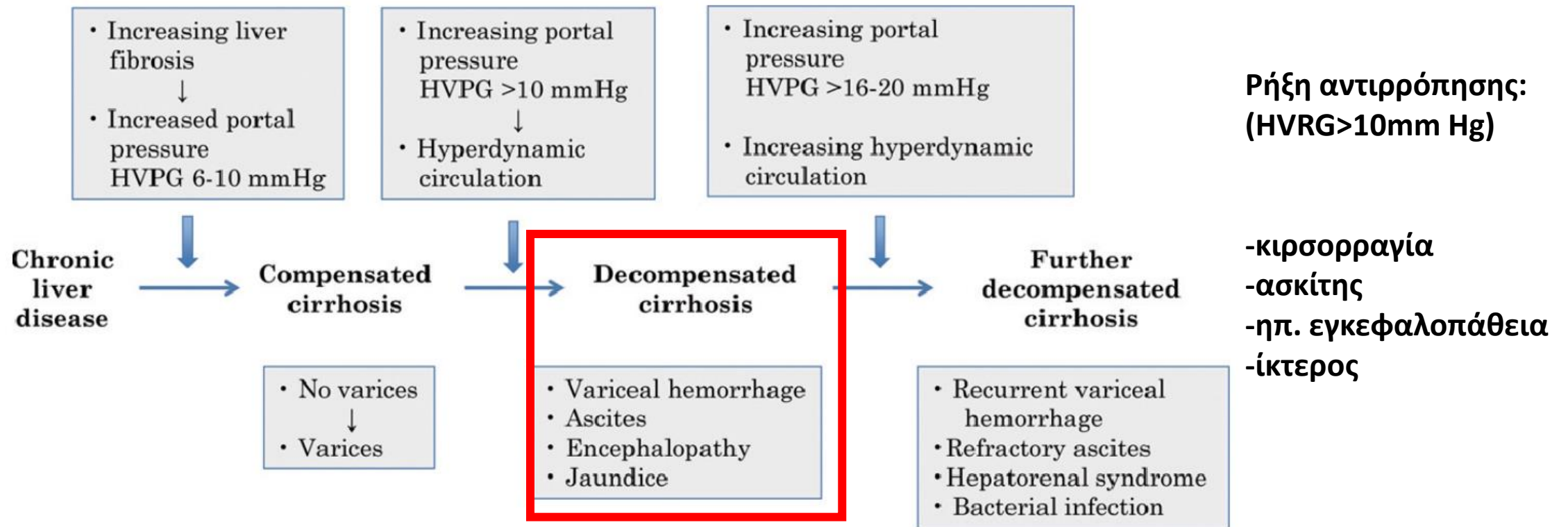
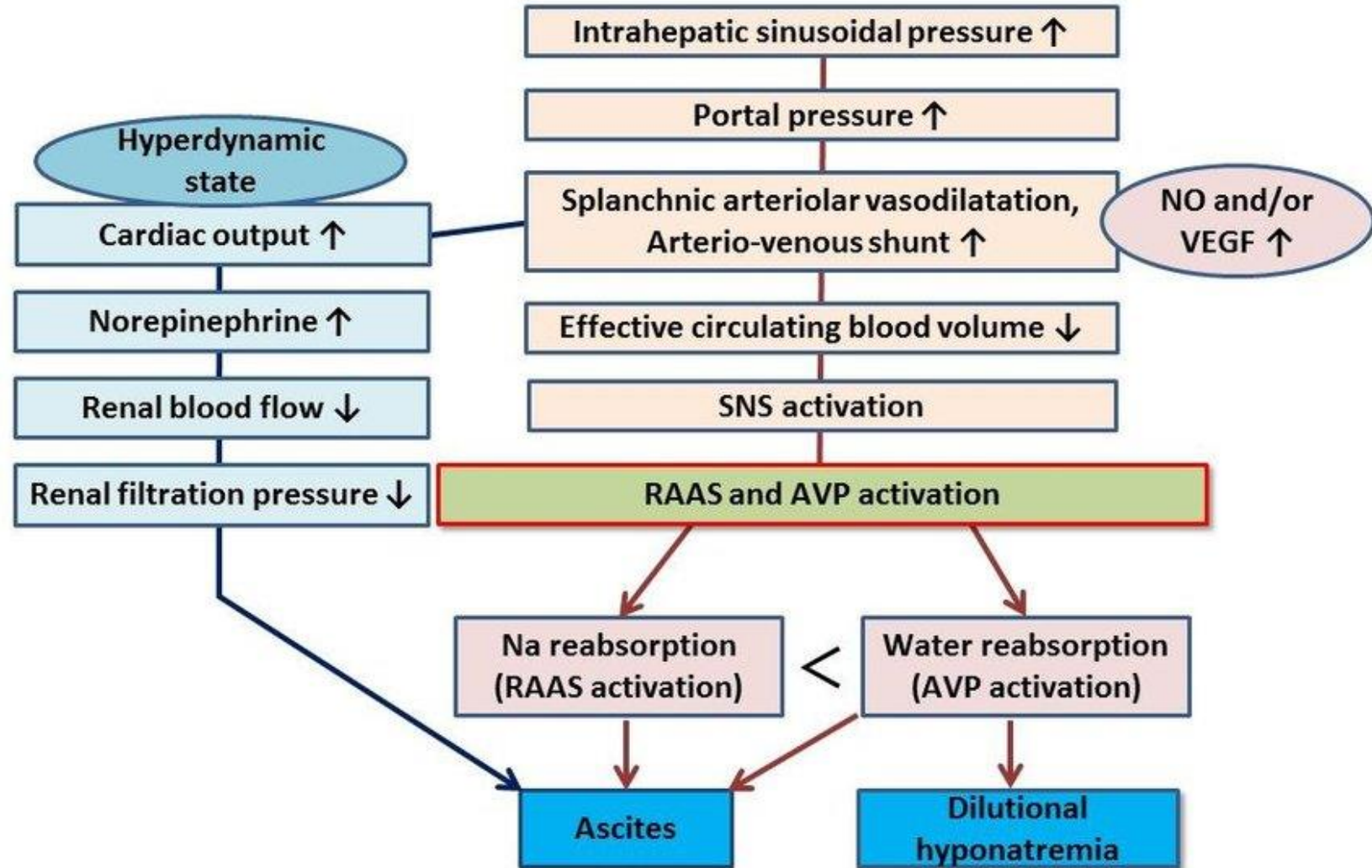


Fig. 1. Natural history of cirrhosis: relationship with increasing portal pressure.

Ascites

- ρήξη αντιρρόπησης
- HVPG > 10-12 mm Hg
- κλινικά εμφανής ≥ 1500 ml



Ascites

- 1^{ου} βαθμού: μόνο με U/S
- 2^{ου} βαθμού: συμμετρική διάταση μετρίου βαθμού
- 3^{ου} βαθμού: υπό τάση

Grading of ascites*

Grade 1	Mild ascites: only detectable by ultrasound examination
Grade 2	Moderate ascites: manifest by moderate symmetrical distension of abdomen
Grade 3	Large or gross ascites: provokes marked abdominal distension

Ascites



Stage I Demonstrable by ultrasonography



Stage II Demonstration of a fluid wave



Stage IV Tense, painful distension with marked wasting



Stage III Marked distension, spider nevi, caput medusae, and emaciation

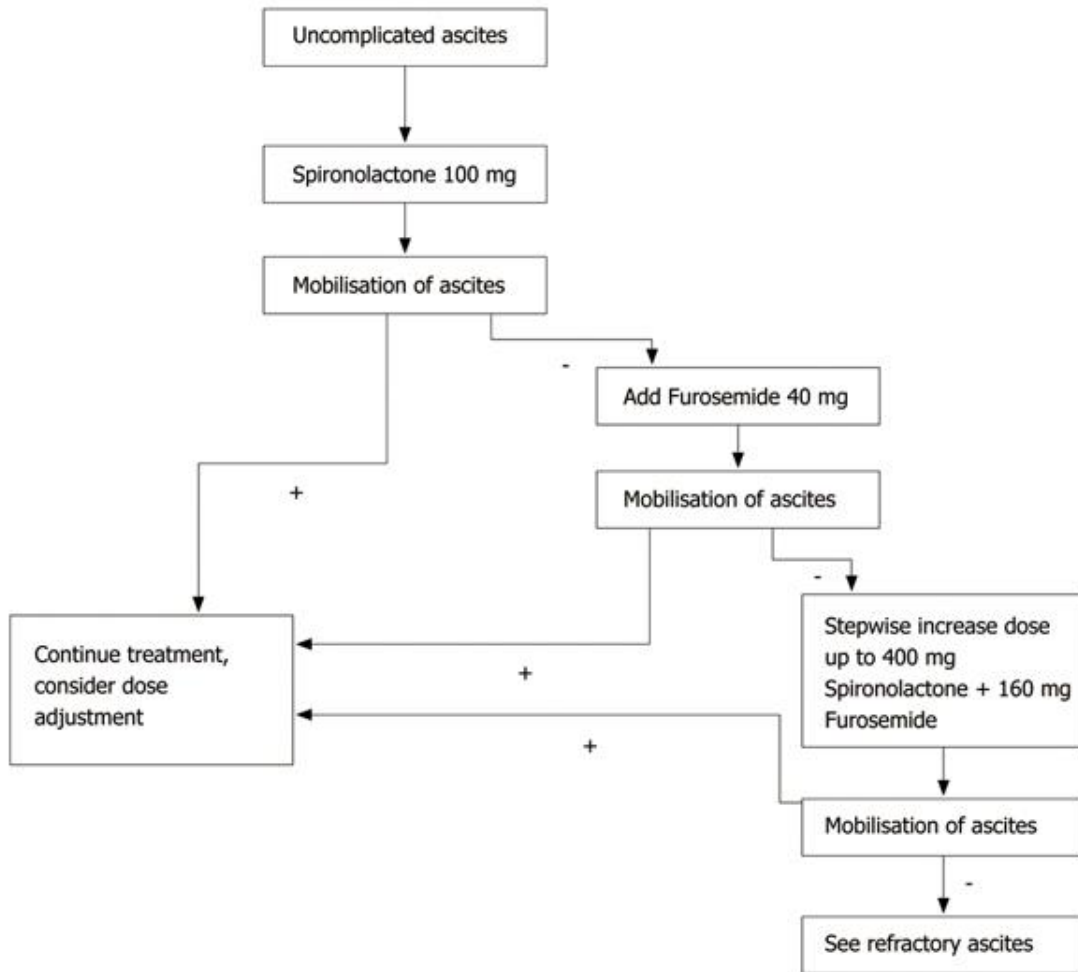
F. Netter
M.D.

Ascites

1 ^ο βαθμού	2 ^ο βαθμού	3 ^ο βαθμού
Άναλος δίαιτα (<2gr ή 90mmol/ημέρα)	Άναλος δίαιτα και διουρητικά	Παρακεντήσεις μεγάλου όγκου (LVP> 5L) , (έπειτα αλβουμίνη 8gr/L)
	tb Aldactone 100-400mg tb Lasix 40- 160mg ή tb tormis 5-10 mg (max 40mg)	Άναλος δίαιτα Διουρητικά

Recommendation	Grade of evidence	Grade of recommendation
Moderate restriction of sodium intake (80–120 mmol/day, corresponding to 4.6–6.9 g of salt) is recommended	I	1
Generally equivalent to a no added salt diet with avoidance of pre-prepared meals. Adequate nutritional education of patients on how to manage dietary sodium is also recommended	II-2	1
Very low sodium diets (<40 mmol/day) should be avoided	II-2	1

Ascites



Αν ο ασκίτης υποχωρήσει, μειώνω τα διουρητικά στην ελάχιστη δυνατή δόση.

- EASL: μονοθεραπεία με σπειρονολακτόνη, προσθήκη φουροσεμίδης (ή τορασεμίδης) σε μη ανταπόκριση ή υπερΚ
- AASLD: εξαρχής συνδυασμός σπειρονολακτόνης και φουροσεμίδης (λιγότερες ηλ/κες δ/χές και πιο γρήγορη κινητοποίηση)
- ποτέ μονοθεραπεία με φουροσεμίδα
- ξεκινάω με συνδυασμό σε 3^{ου} βαθμού
- 100mg Aldactone (έως max 400mg)
- 40mg Lasix (έως max 160mg) ή 5-10mg Tormis
- αυξάνω κάθε 72 ώρες
- Στόχος: -1kg /ημέρα (περιφερικά οιδήματα) και -0,5kg/ημέρα, >2kg /εβδ.

-επώδυνη γυναικομαστεία : αντικαθιστώ την σπειρονολακτόνη με επλερερόνη

Recommendation	Grade of evidence	Grade of recommendation
First episode of grade 2 ascites <ul style="list-style-type: none"> Anti-mineralocorticoid drug alone (from 100 mg/day with 100 mg stepwise increased every 72 hours to a maximum of 400 mg/day if no response to lower doses) 	I	1
In patients who do not respond to anti-mineralocorticoids[†] or who develop hyperkalaemia, furosemide should be added (from 40 mg/day with 40 mg stepwise increases to a maximum of 160 mg/day)	I	1
Long-standing or recurrent ascites <ul style="list-style-type: none"> Combination of an anti-mineralocorticoid drug and furosemide (dose increased sequentially according to response) 	I	1
Torsemide can be given in patients exhibiting a weak response to furosemide	I	2

Ascites-Diuretics

Πότε δεν ξεκινάω διουρητικά??

- cre>2mg/dl
- Na<120mmol/L
- λοίμωξη
- HA

Πότε διακόπτω

- Na<125mmol/L
- ONB
- εμμένουσα HA
- HS

Επιπλοκές

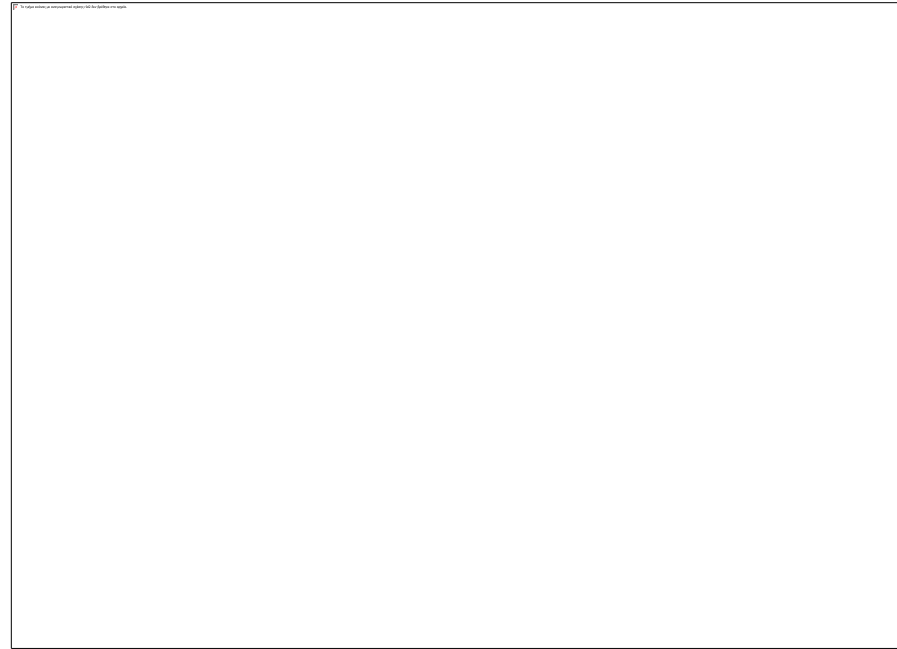
- ONB
- ηλεκρ/κές δ/χές(υποNa, υποK, υπερK)
- ηπατ. εγκεφαλοπάθεια

Recommendation	Grade of evidence	Grade of recommendation
Frequent clinical and biochemical monitoring during the first weeks of treatment (particularly on first presentation)	I	1
Recommended maximum weight loss : 0.5 kg/day in patients without oedema, 1 kg/day in patients with oedema	II-2	1
Once ascites have largely resolved, the dose of diuretics should be reduced to the lowest effective dose	III	1
Discontinue diuretics in case of severe hyponatraemia,* AKI, worsening hepatic encephalopathy, or incapacitating muscle cramps	III	1
Discontinue furosemide for severe hypokalaemia (<3 mmol/L) Discontinue anti-mineralocorticoids for hyperkalaemia (>6 mmol/L)	III	1
Albumin infusion or baclofen administration† are recommended in patients with muscle cramps	I	1

*Serum sodium <125 mmol/L; †10 mg/day, with a weekly increase of 10 mg/day up to 30 mg/day

Ascites-Diuretics

- Καλή ανταπόκριση:
 - απώλεια ΒΣ 0,5-1kg /ημέρα
 - Na/K (δείγμα ούρων): >1
 - Naούρων>30mmol/L



Ascites

3^{ου} βαθμού: υπό τάση

- παρακεντήσεις μεγάλου όγκου >5L LVP (one tap)
- άναλος δίαιτα
- διουρητικά

LVP:

-θεραπεία εκλογής για 3^{ου} βαθμού ασκίτη

-8gr αλβουμίνης /1L ασκίτικού υγρού που αφαιρέθηκε (>3-5L) → πρόληψη PPCD

Human 100=20gr αλβουμίνης

-δεν αντενδείκνυται σε ONB ή ΑΒΠ!!!

-μετά συνεχίζουμε την ελάχιστη δόση διουρητικών ή διακοπή μετά από 6-12 μήνες

Recommendation	Grade of evidence	Grade of recommendation
Frequent clinical and biochemical monitoring during the first weeks of treatment (particularly on first presentation)	I	1
Recommended maximum weight loss : 0.5 kg/day in patients without oedema, 1 kg/day in patients with oedema	II-2	1
Once ascites have largely resolved, the dose of diuretics should be reduced to the lowest effective dose	III	1
Discontinue diuretics in case of severe hyponatraemia,* AKI, worsening hepatic encephalopathy, or incapacitating muscle cramps	III	1
Discontinue furosemide for severe hypokalaemia (<3 mmol/L) Discontinue anti-mineralocorticoids for hyperkalaemia (>6 mmol/L)	III	1
Albumin infusion or baclofen administration† are recommended in patients with muscle cramps	I	1



Refractory Ascites

Diuretic Resistant

μη κινητοποίηση με μέγιστες δόσεις διουρητικών και άναλο δίαιτα (<90mmol) για τουλ. 1 εβδ.

Diuretic-intractable

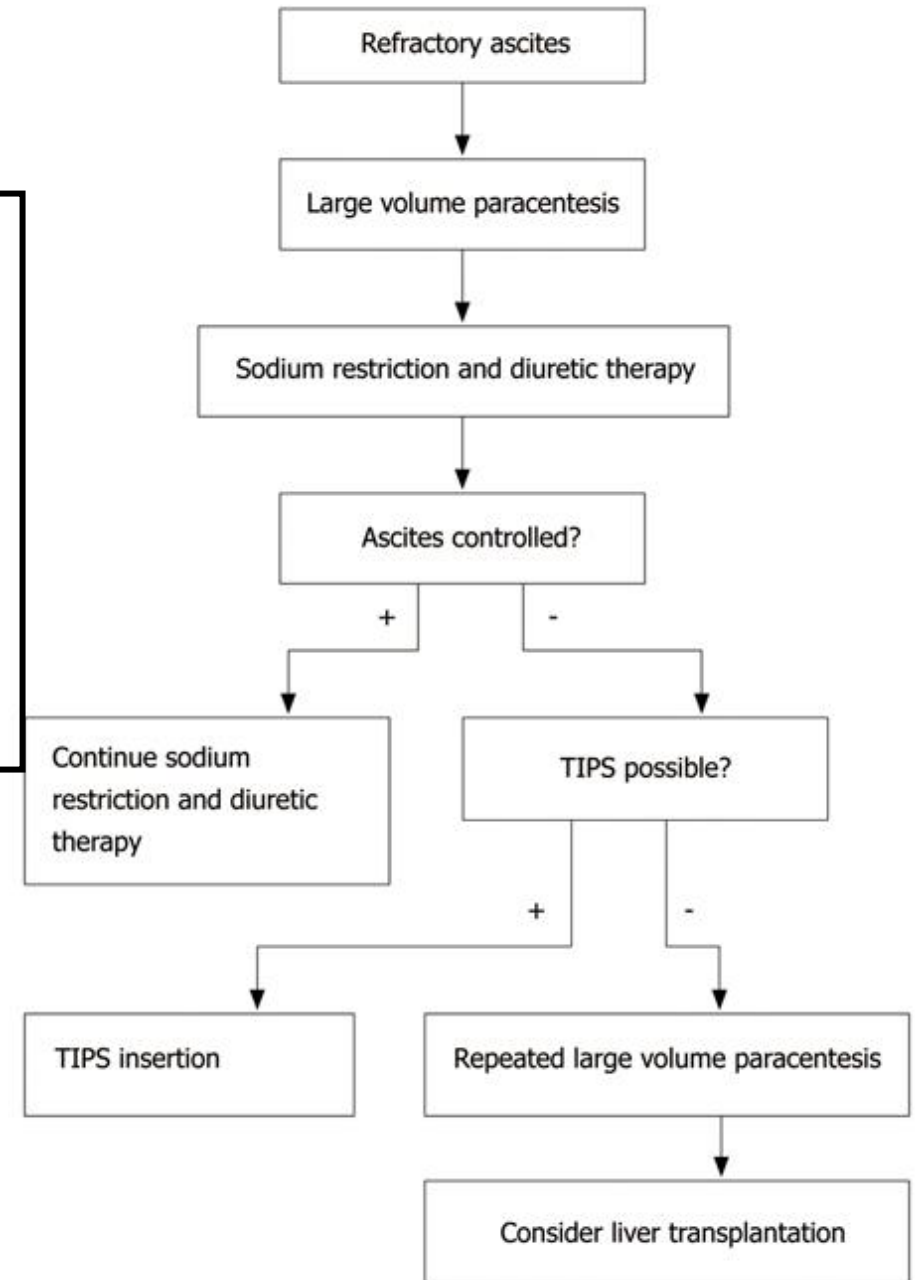
μη κινητοποίηση λόγω επιπλοκών πριν φτάσουμε στην αποτελεσματική δόση

Αποκλείω:

- κατανάλωση αλκοόλ
- θρόμβωση πυλαίας φλέβας
- λήψη ΜΣΑΦ, α ΜΕΑ,σαρτάνες
- συμμόρφωση

πτωχή πρόγνωση

U/S κάθε 6 μήνες για έλεγχο θρόμβωσης πυλαίας φλέβας



Refractory Ascites

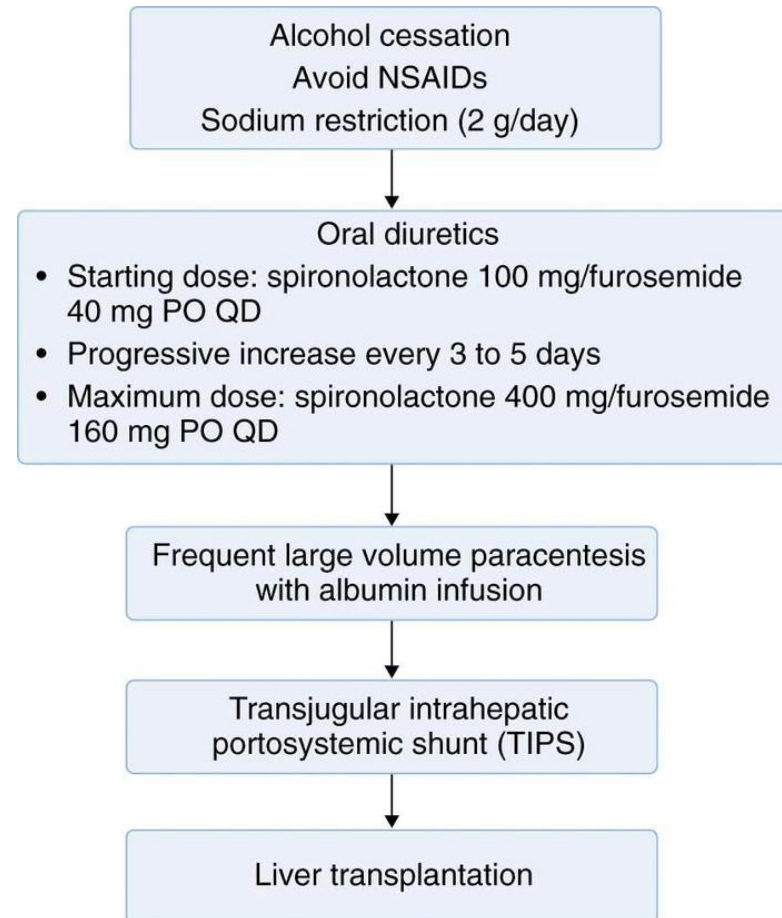
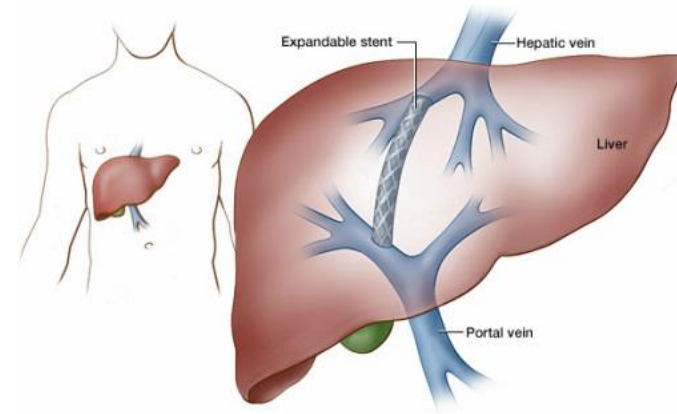
TIPS:

- >2-3 παρακεντήσεις/ μήνα
- Child Pugh A,B
- όχι συστολική ή διαστολική δυσλειτουργία

-νατριούρηση, αύξηση του δραστικού ενδαγγειακού όγκου, βελτίωση νεφρικής λειτουργίας
 -Επιπλοκή: ηπατική εγκεφαλοπάθεια(50%)

Μεταμόσχευση ήπατος

Recommendation	Grade of evidence	Grade of recommendation
The diagnosis of refractory ascites relies on the assessment of the response of ascites to diuretic therapy and salt restriction		
<ul style="list-style-type: none"> • Evaluation should be done in stable patients without associated complications, such as bleeding or infection, after ascertaining patient compliance to treatment 	III	1
Patients with refractory ascites should be evaluated for LT	III	1



Spontaneous Bacterial Peritonitis(SBP)

-Βακτηριακή λοίμωξη του ασκτικού υγρού χωρίς ενδοκοιλιακή

χειρουργικά αντιμετωπίσιμη πηγή λοίμωξης

-διάγνωση: διαγνωστική παρακέντηση

-εξέταση εκλογής: μικροσκόπηση ασκτικού υγρού→

PMN $\geq 250/mm^3$ (\pm τα PMN να είναι η πλειοψηφία των κυττάρων)

-κ/ες αίματος και ασκτικού υγρού

-50% Κοινότητας: E.Coli, Klebsiella, S. pneumoniae

-50% ενδονοσοκομειακή: εντερόκοκκος, σταφυλόκοκκος, ψευδομόναδα

-διαγνωστική παρακέντηση σε όλους τους ασθενείς που

προσέρχονται με κίρρωση και ασκίτη για το ενδεχόμενο SBP

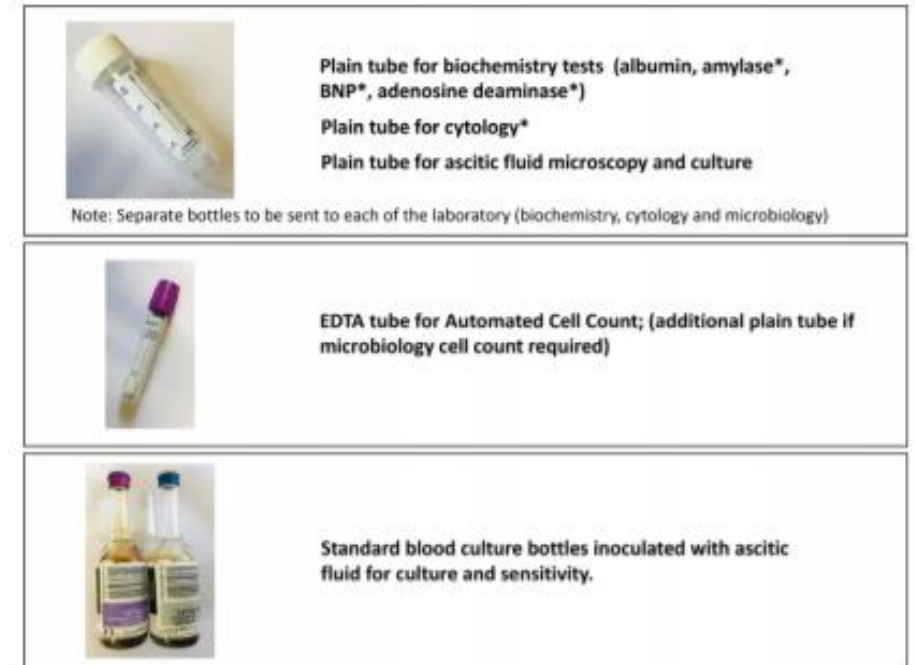
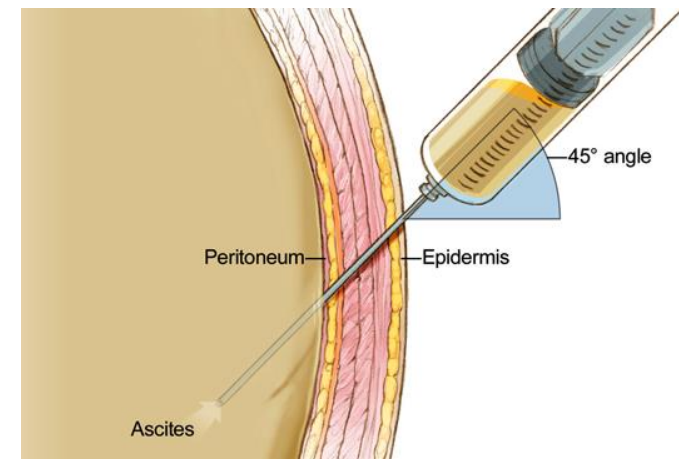


Figure 2 The ascitic fluid samples required from diagnostic paracentesis. *These investigations should be considered based on pretest probability of specific diagnosis. BNP, brain natriuretic peptide.

Spontaneous Bacterial Peritonitis(SBP)

- τοπικά συμπτώματα(κοιλιακό άλγος, διάταση , έμετοι, διάρροιες, ειλεός)
μπορεί να λείπουν
- συστηματικά συμπτώματα και σημεία: υπερθερμία/υποθερμία, ταχυκαρδία ή ταχύπνοια
- ηπατική εγκεφαλοπάθεια
- σηπτικό σοκ
- αιμορραγία πεπτικού
- οξεία νεφρική βλάβη
- ασυμπτωματικοί

Διαγνωστική παρακέντηση σε όλους τους κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη που μπαίνουν εισαγωγή!!!



Spontaneous Bacterial Peritonitis(SBP)

Recommendation	Grade of evidence	Grade of recommendation
<p>Third-generation cephalosporins are recommended as first-line antibiotic treatment for community-acquired SBP in countries with low rates of antibiotic resistance</p> <ul style="list-style-type: none"> In countries with high rates of antibiotic resistance piperacillin/tazobactam or carbapenem should be considered 	I	1
<p>Antibiotic resistance is more likely in healthcare-associated and nosocomial SBP</p> <ul style="list-style-type: none"> Piperacillin/tazobactam: in areas with low prevalence of MDR bacteria Carbapenem: in areas with high prevalence of ESBL-producing <i>Enterobacteriaceae</i> Carbapenem + glycopeptides, daptomycin linezolid in areas with high prevalence of gram-positive MDR bacteria 	I	1
<p>De-escalation according to bacterial susceptibility based on positive cultures is recommended to minimize resistance selection pressure</p>	II-2	1
<p>Antibiotic efficacy should be checked with a second paracentesis at 48 hours from starting treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> Suspect failure of first-line antibiotic if worsening clinical signs and symptoms and/or increase, or no marked reduction in leucocyte count (at least 25%) in 48 hours 	II-2	1
<p>The duration of treatment should be at least 5–7 days</p>	III	1

- Θεραπεία εκλογής: **κεφαλοσπορίνες 3ης γενεάς** (κεφτριαξόνη, κεφοταξίμη) ή πιπερακιλλίνη/ταλζοβακτάμη ή μεροπεμένη
- Αποκλιμάκωση με βάση το αντιβιογράμμα
- **αλβουμίνη 1-1,5gr/kg/ημέρα για 3 ημέρες**

Spontaneous Bacterial Peritonitis(SBP)

-PPI αυξάνουν τον κίνδυνο SBP: όχι σε πυλαία γαστροπάθεια ή παρουσία κισμών

-ΓΕΣ αιμορραγία: αυξάνει τον κίνδυνο SBP

- **Δευτερογενής προφύλαξη:** νορφλοξασίνη 400mg 1x1 ή σιπροφλαξασίνη 750mg/εβδ. ανεξαρτήτως TRP ασκίτικου υγρού

-αν υποχωρήσει ο ασκίτης, διακόπτω τα αντιβιοτικά

- **Πρωτογενής προφύλαξη:** νορφλοξασίνη 400mg 1x1 ή σιπροφλοξασίνη 500mg 1x1 σε TPR<1,5g/Dl KAI Child Pugh ≥9 , TB>3mg/dL, cre> 1,2mg/dL, Na<130mmol/L

Recommendation	Grade of evidence	Grade of recommendation
Primary prophylaxis with norfloxacin (400 mg/day) is recommended in patients with: <ul style="list-style-type: none"> • Child–Pugh score ≥9 and serum bilirubin level ≥3 mg/dl, and • Either impaired renal function or hyponatraemia, and • Ascitic fluid protein lower than 15 g/L 	I	1
Norfloxacin prophylaxis should be stopped in patients with long-lasting improvement of their clinical condition and disappearance of ascites	III	1

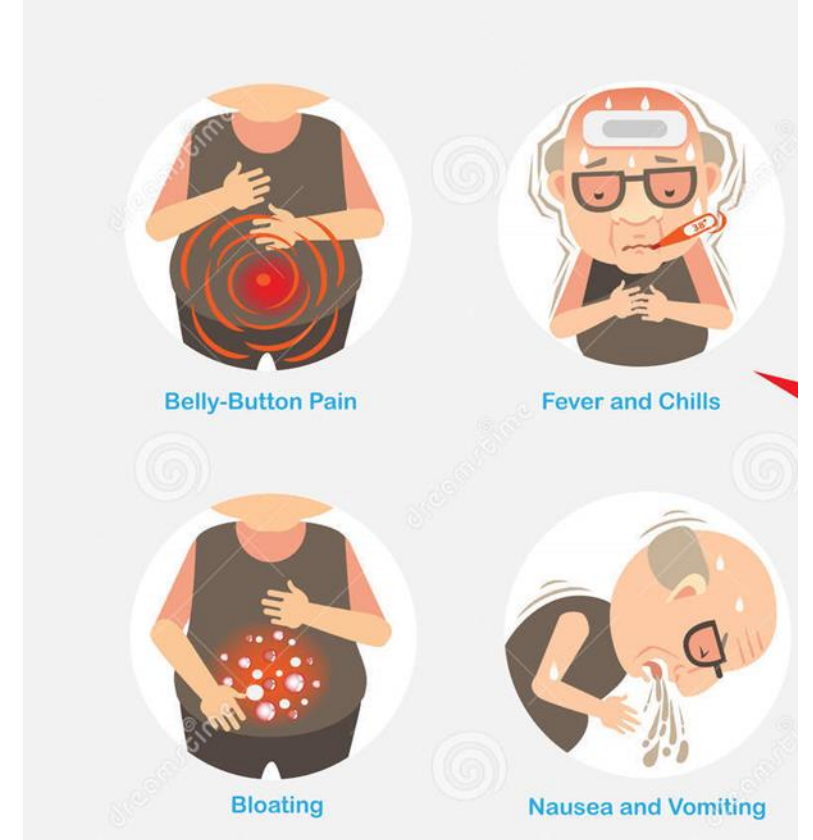
Recommendation	Grade of evidence	Grade of recommendation
Prophylactic norfloxacin (400 mg/day, orally) is recommended in patients who recover from an episode of SBP	I	1
At present, rifaximin cannot be recommended as an alternative to norfloxacin for secondary prophylaxis of SBP <ul style="list-style-type: none"> • At present, no recommendation can be given to guide prophylaxis of SBP among patients already on rifaximin for the prevention of recurrent HE 	I	2
Patients who recover from SBP have a poor long-term survival and should be considered for LT	II-2	1
PPIs may increase the risk for the development of SBP, their use should be restricted to those with a clear indication	II-2	1

Acute Bacterial Peritonitis

- 5% κίρρωτικών
- φλεγμονή ή διάτρηση ενδοκοιλιακού οργάνου
- τοπικά συμπτώματα
- πολύ αυξημένα PMN ή/και πρωτ. Ασκιτικού υγρού
- κ/α: > 1 μικροοργανισμούς
- CT scanning

Άλλες λοιμώξεις:

- γενικά αυξημένη επιρρέπεια σε λοιμώξεις
- επί υποψίας λοίμωξης, πρέπει να θεραπεύονται
- αυξημένη θνητότητα
- όχι αλβουμίνη



Variceal Hemorrhage

-μετάγγιση αν Hb<7gr/dl με στόχο Hb=7-9gr/dl

-amp PPI 80mg άπαξ και έπειτα 40mg 1x4

(ή 8mg/ώρα) για 3 ημέρες

-αγγειοδραστικά φάρμακα (τερλιπρεσσίνη, σωματοστατίνη ή οκτρεοτίδη) για 3-5 ημέρες

*οκτρεοτίδη 0,25-100μg bolus και έπειτα 25-50μg /ώρα →

½ - 1 amp Sandostatin 0,1mg bolus και έπειτα 1-2 amp 0,5mg

σε 250 N/S 0,9% το 24ωρο (σε αντλία με ροή 10ml/ώρα) για 3-5 ημέρες

-γαστροσκόπηση μέσα σε 12 ώρες από την στιγμή της αιμοδυναμικής

σταθεροποίησης και ενδοσκοπική αιμόσταση(σε κίρσορραγία

περίδεση κίρσων στον ίδιο χρόνο)

-προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή

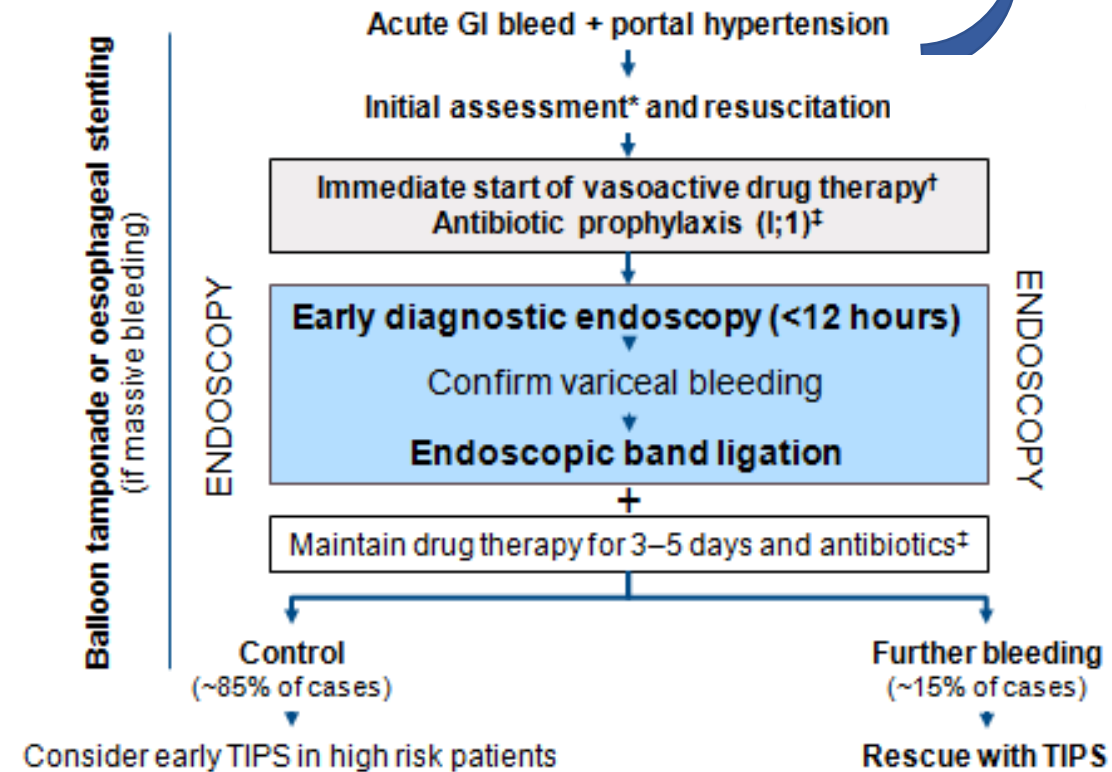
-λακτουλόζη για πρόληψη ηπατικής εγκεφαλοπάθειας

-2^η υποτροπή: TIPS σε 24-72 ώρες (υψηλού κινδύνου ασθενείς Child-Pugh C)

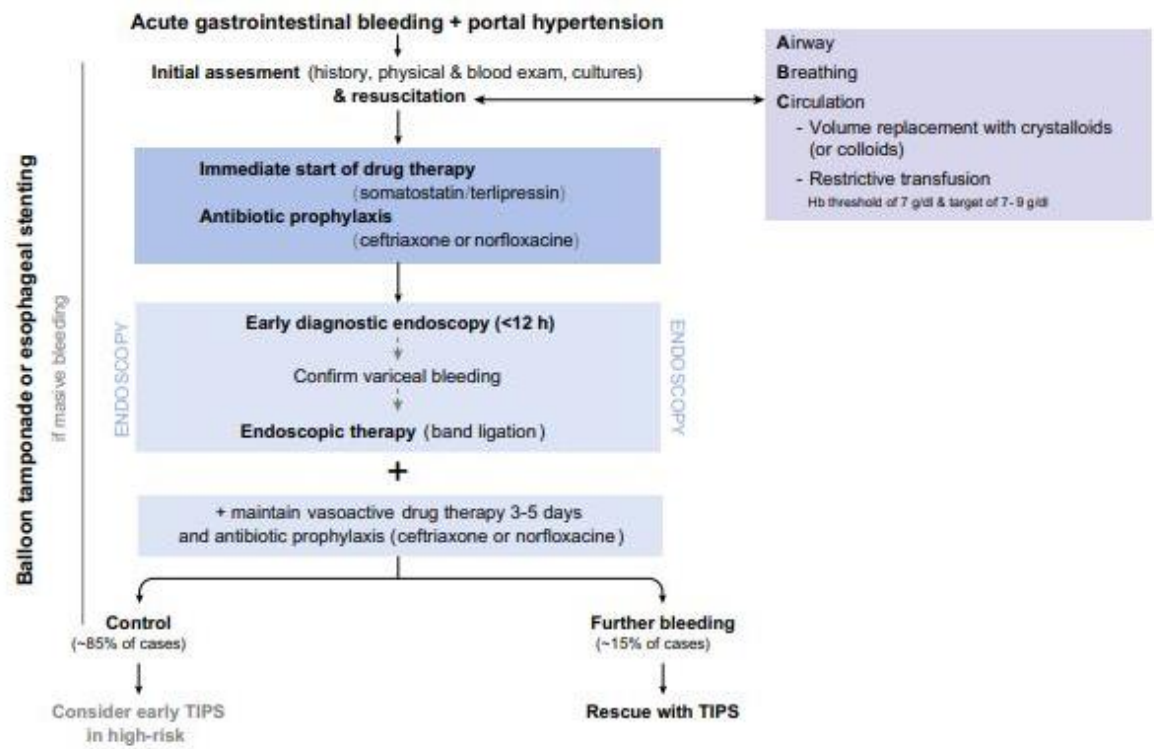
-διακόπτω διουρητικά, b-blockers

Airway
Breathing
Circulation

- **Volume replacement** with colloids and/or crystalloids should be initiated promptly (III;1)
Starch should not be used (I;1)
- **Restrictive transfusion** is recommended in most patients (Hb threshold, 7 g/dl; target range 7–9 g/dl) (I;1)



Variceal Hemorrhage



Recommendation ■ Grade of evidence ■ Grade of recommendation

The combination of vasoactive drugs and ligation is recommended as the first therapeutic option in acute variceal bleeding	I	1
<p>Early pre-emptive covered TIPS (placed within 24–72 hours) can be suggested in selected high-risk patients, such as those with Child–Pugh class C with score <14</p> <ul style="list-style-type: none"> However, the criteria for high-risk patients, particularly Child–Pugh B with active bleeding, remains debatable and needs further study 	I	2

Fig. 2. Algorithm for the management of acute gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis (adapted from Ref. 168). TIPS, transjugular portosystemic shunts.

Variceal Hemorrhage

- αν στην ελαστογραφία LSM<20kPa και PLT>150.000, δεν χρειάζεται γαστροσκόπηση
- Απουσία κιρσών : γαστροσκόπηση ανά 3 ή 1 χρόνια(αντιρροπούμενη ή μη)

Πρωτογενής προφύλαξη	
Μικροί κιρσοί	παρακολούθηση ερυθρά στίγματα: b-blockers
Μεσαίου/μεγάλου μεγέθους	B-blockers ή ενδοσκοπική απολίνωση
	προπρανολόλη 20mg 1x2(max 160mg)
	καρβεδιλόλη 6,25mg 1x1 (max 12,5mg)

B-blockers: αυξάνω κάθε 2-3 ημέρες (εως HR=55-60, SBP>90mm Hg)
Καρβεδιλόλη>προπρανολόλη

Variceal Hemorrhage

Δευτερογενής προφύλαξη

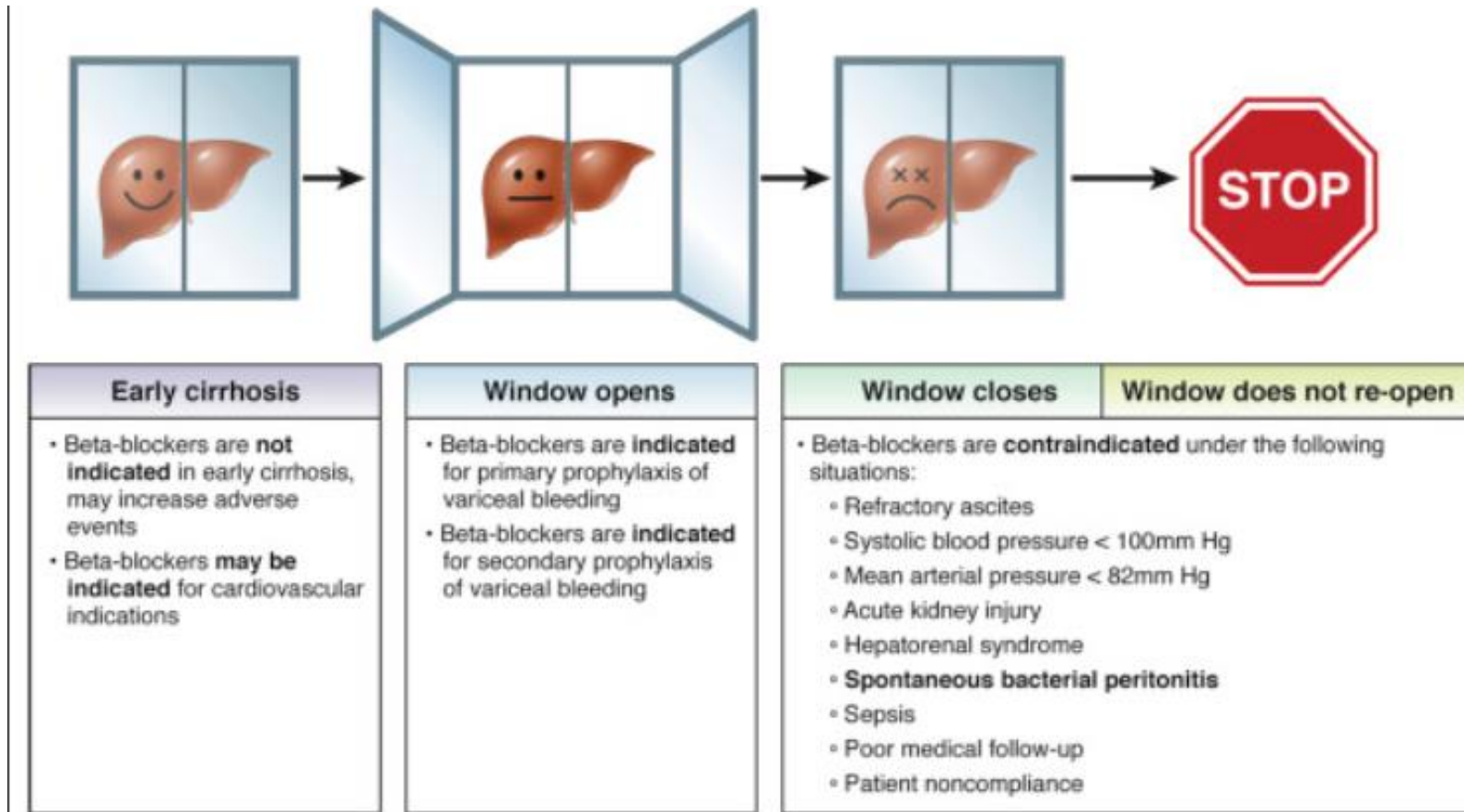
Ενδοσκοπική απολίνωση + b-blockers

Ενδοσκοπική απολίνωση κάθε 2-4 εβδ. μέχρι την εξάλειξη των κισμών και έπειτα κάθε 6-12 μήνες

Επί αποτυχίας, τοποθέτηση TIPS

Recommendation		
Combination therapy of NSBBs + EBL is recommended	I	1
Covered TIPS placement is recommended in patients who continue to be intolerant to NSBBs*	III	1

The window hypothesis for b-blockers in Cirrhosis



Hepatic Encephalopathy

WHC	Symptoms	Clinical findings
Minimal Covert	Psychometric or neuropsychological alterations of tests exploring psychomotor speed/executive functions or neurophysiological alterations without clinical evidence of mental change	Nil
Grade I	Trivial lack of awareness Euphoria or anxiety Shortened attention span Impairment of addition or subtraction Altered sleep rhythm	Mild asterixis or tremor
Grade II Overt	Lethargy or apathy Disorientation for time Obvious personality change Inappropriate behavior	Obvious asterixis, dyspraxia, slurred speech
Grade III	Somnolence to semistupor Responsive to stimuli Confused Gross disorientation Bizarre behavior	Muscular rigidity, clonus, hyperreflexia
Grade IV	Coma	Decerebrate posturing

Covert

Minimal: υποκλινική (ειδικά test)
 Στάδιο 1: δ/χές συμπεριφοράς και ύπνου
 Στάδιο 2: λήθαργος, σύγχυση, αστηριξία, αποπροσανατολισμός στο χρόνο
 Στάδιο 3: σύγχυση, αποκρίνεται στα ερεθίσματα, αποπροσανατολισμός στο χώρο
 Στάδιο 4: κώμα

Overt

Hepatic Encephalopathy

- Λοιμώξεις
- Δυσκοιλιότητα
- Κιρσορραγία
- Διουρητικά
- ΥποΚ, ΥποΝα
- Βενζοδιαζεπίνες, νευροληπτικά, οπιοειδή
- Σακχαρώδης Διαβήτης

Hepatic Encephalopathy

Therapies for Overt Episodic Hepatic Encephalopathy (HE)
1. Supportive care, airway protection
2. Identification and treatment of precipitating causes
3. Lactulose: 10 to 30 g (15-45 mL) orally (per nasogastric tube) every 1 to 2 hours until bowel movement, then 10 to 30 g orally 2 to 4 times daily, titrated to 2 to 3 soft stools daily; or lactulose enema (300 mL in 1 L water) every 6 to 8 hours until able to take oral form of medication
4. Rifaximin: 550 mg PO twice daily
5. Do not limit protein intake
6. Consider need for long term management of HE and liver transplant evaluation

- Θεραπεύω υποκείμενα αίτια
- sir Duphalac έως 160ml (υψηλοί υποκλυσμοί και levin)
- επί μη ανταπόκρισης, tb rifacol 2x3 (1200mg/ημ.)
- δεν περιορίζω τις πρωτεΐνες
- προβιοτικά

- ριφαξιμίνη καθημερινά
- οι διαβητικοί μπορούν να επωφεληθούν από την μετφορμίνη

Hepatic Encephalopathy

Metabolic encephalopathies	Toxic encephalopathies	Intracranial events
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> Hypoglycemia	<input type="checkbox"/> Alcohol	<input type="checkbox"/> Infection
<input type="checkbox"/> Hypoxia	<input type="checkbox"/> Drugs, eg, opioids, barbiturates	<input type="checkbox"/> Encephalitis
<input type="checkbox"/> Electrolyte abnormalities	<input type="checkbox"/> Heavy metals	<input type="checkbox"/> Tumors
<input type="checkbox"/> Uremia		<input type="checkbox"/> Vascular events

Acute Kidney Injury in Cirrhosis

- Ορισμός: αύξηση της $cre \geq 0,3 \text{mg/dl}$ σε 48 ώρες ή $\geq 50\%$ από το baseline της τελευταίας εβδομάδας
- 20% των κίρρωτικών
- 1/3 έχει ηπατονεφρικό σύνδρομο
- baseline: η μικρότερη το τελευταίο 3μηνο (ή cre εισαγωγής)

Definition of AKI	
Increase in SCr $\geq 0.3 \text{ mg/dL}$ within 48 hours compared to baseline*; or	
Increase in SCr $\geq 50\%$ (known or presumed to have occurred during the previous 7 days)	
Staging of AKI	
Stage 1	Increase in SCr $\geq 0.3 \text{mg/dL}$; or
	Increase $\geq 1.5\text{x} - 2.0\text{x}$ from baseline.
Stage 2	Increase in SCr $>2.0\text{x} - 3.0\text{x}$ from baseline.
Stage 3	Increase in SCr $>3.0\text{x}$ from baseline; or
	SCr $\geq 4.0 \text{mg/dL}$ with an acute increase $\geq 0.3 \text{mg/dL}$; or
	AKI with indication of renal replacement therapy.

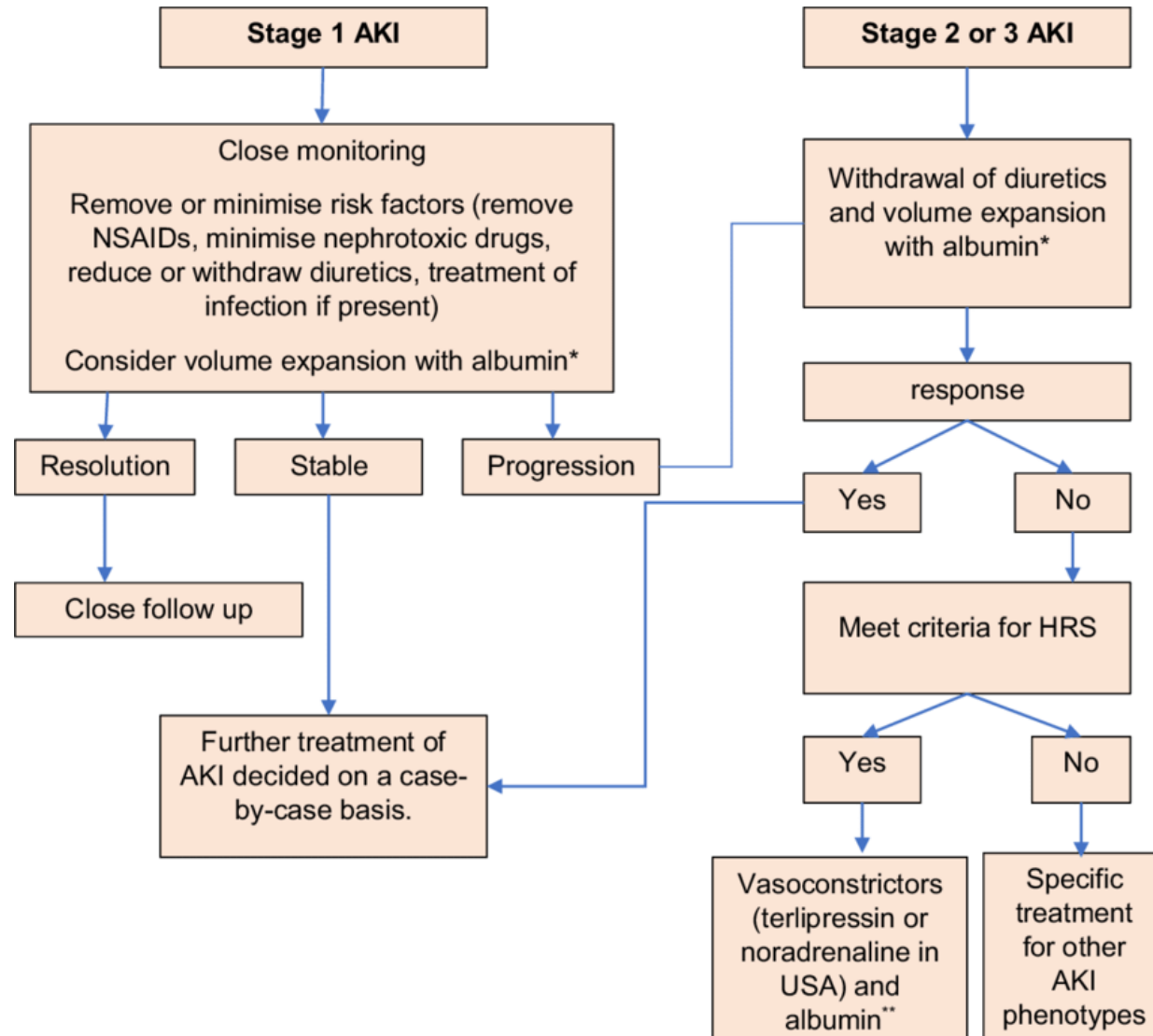
AKI in Cirrhosis

- Στάδιο Ια: cre<1,5mg/dl συνήθως υπογκαιμία
- Στάδιο Ιβ: cre>1,5mg/dl (HS, ΟΣΝ)

Stage 1	Increase in SCr ≥ 0.3 mg/dL; or
	Increase ≥ 1.5 x - 2.0x from baseline.
Staging of AKI	Stage 1A (sCr <1.5mg/dl)*
	Stage 1B (sCr ≥ 1.5 mg/dl)*
	<ul style="list-style-type: none"> • Stage 2: increase in sCr >2-fold to 3-fold from baseline • Stage 3: increase of sCr >3-fold from baseline or sCr ≥ 4.0 mg/dl (353.6 μmol/L) with acute increase ≥ 0.3 mg/dl (≥ 26.5 μmol/L) or initiation of renal replacement therapy

- διακόπτω διουρητικά και b-blockers
- διακόπτω νεφροτοξικά φάρμακα
- αντιμετωπίζω λοιμώξεις που μπορεί να συνυπάρχουν
- έκπτυξη ενδαγγειακού όγκου: χορηγώ N/S 0,9% (ή αλβουμίνη 1gr/kg μέχρι max 100gr)

AKI in Cirrhosis



Στάδιο Ιβ: $cre > 1,5 \text{ mg/dl}$ χορηγώ αλβουμίνη 1gr/kg για 2 ημέρες (max 100gr)



Αν δεν αποκριθεί ελέγχω για κριτήρια ηπατονεφρικού συνδρόμου

Hepatorenal Syndrome

Diagnostic criteria of hepatorenal syndrome

Presence of cirrhosis and ascites

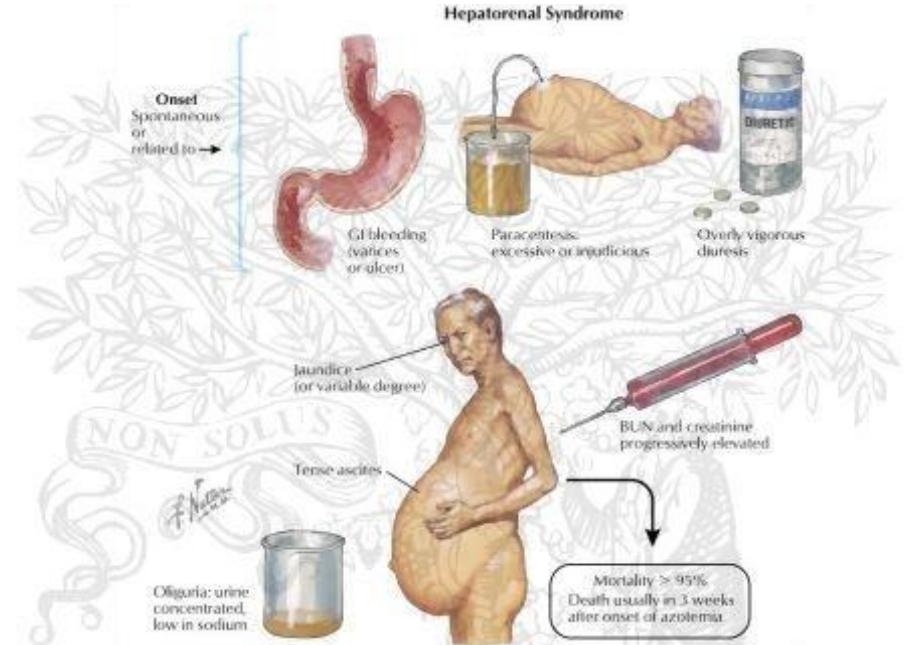
No improvement in serum creatinine after 2 consecutive days of withdrawal of diuretics and plasma volume expansion with albumin (1 g per kg of body weight, maximum 100 g/day)

Absence of shock

Exclusion of recurrent or recent use of nephrotoxic agents (e.g. NSAIDs, aminoglycosides, contrast media)

Exclusion of parenchymal kidney disease:

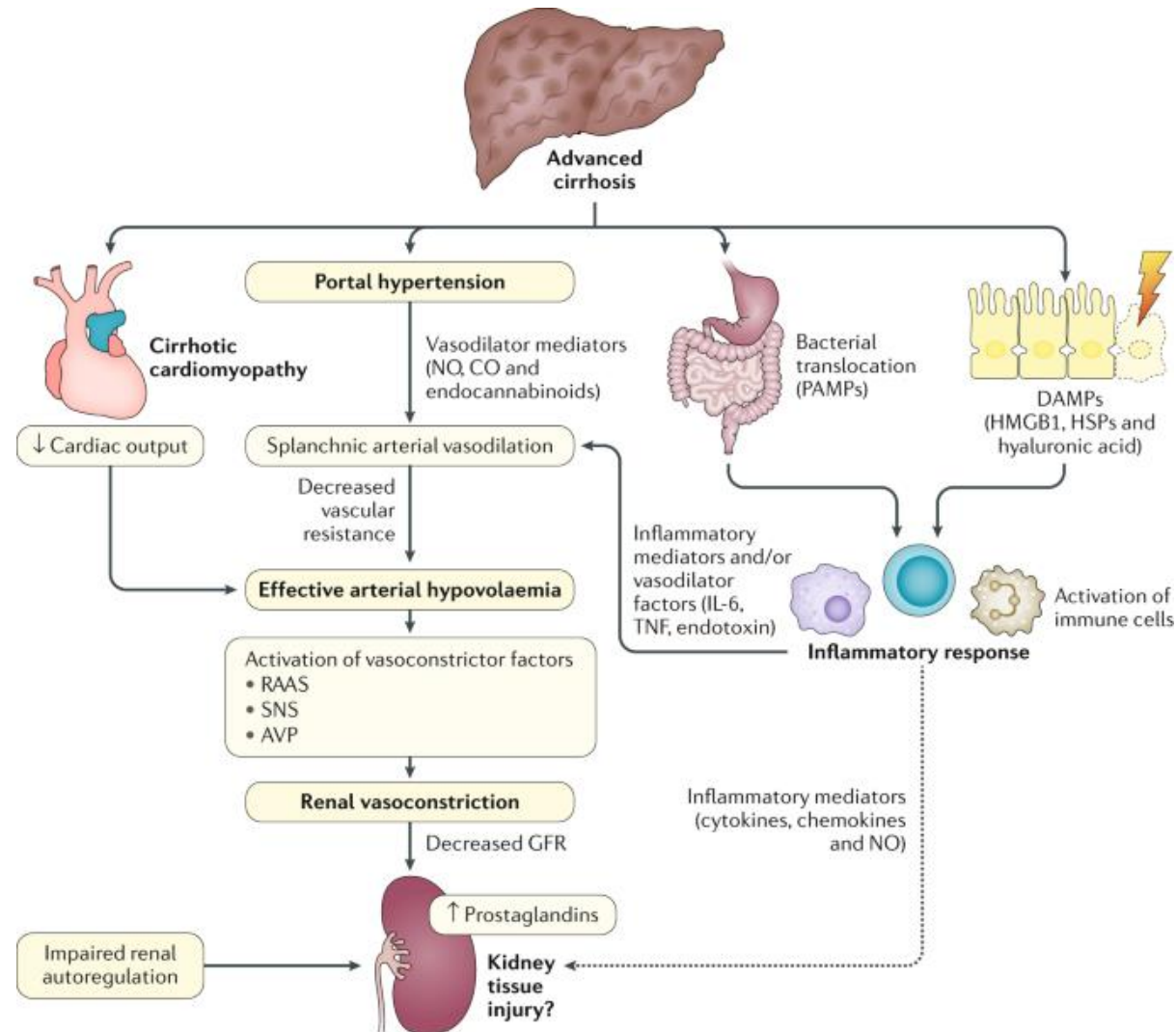
- absence of proteinuria (>500 mg/day)
- absence of microhematuria (>50 RBCs per high-power field)
- normal renal ultrasonography



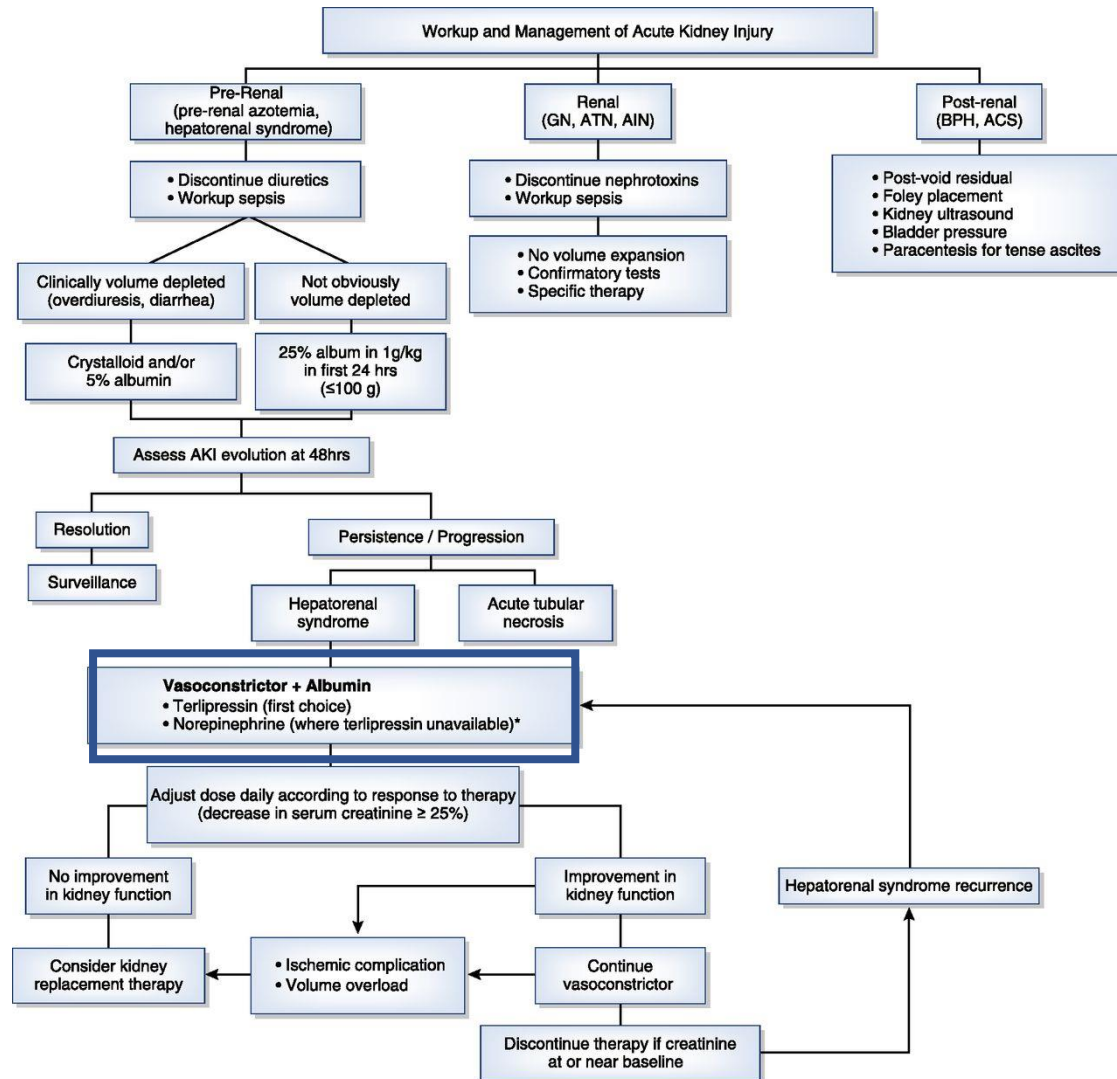
	Differential Diagnosis			
	Urine/plasma osmolality	Urine sodium concentration	Urine/plasma creatinine ratio	Urine sediment
Hepatorenal syndrome	Urine osmolality at least 100 mOsm > plasma osmolality (U/P Osm > 1)	< 10 mEq Na/liter	> 30/1	Usually normal
Acute tubular necrosis (ATN)	Urine osmolality = plasma osmolality	> 30 mEq Na/liter	< 20/1	Casts, cellular debris
Prerenal azotemia (cardiac, etc)	Urine osmolality at least 100 mOsm > plasma osmolality	< 10 mEq Na/liter	> 30/1	Usually normal

Μη αναστροφή με χορήγηση αλβουμίνης 1gr/kg για 2 ημέρες

Hepatorenal Syndrome



Hepatorenal Syndrome



Classification of Hepatorenal Syndrome ⁸	
Type I	Serum creatinine doubling to >2.5mg/dL in <2 weeks, often with a precipitating event and without diuretic-resistant ascites
Type II	Gradual, progressive renal impairment without precipitating event but with diuretic-resistant ascites

-iv αλβουμίνη 1gr/kg (max 100gr)

+

-αγγειοσυσπαστικά

-φάρμακο εκλογής: τερλιπρεσσίνη(όχι στην Ελλάδα)

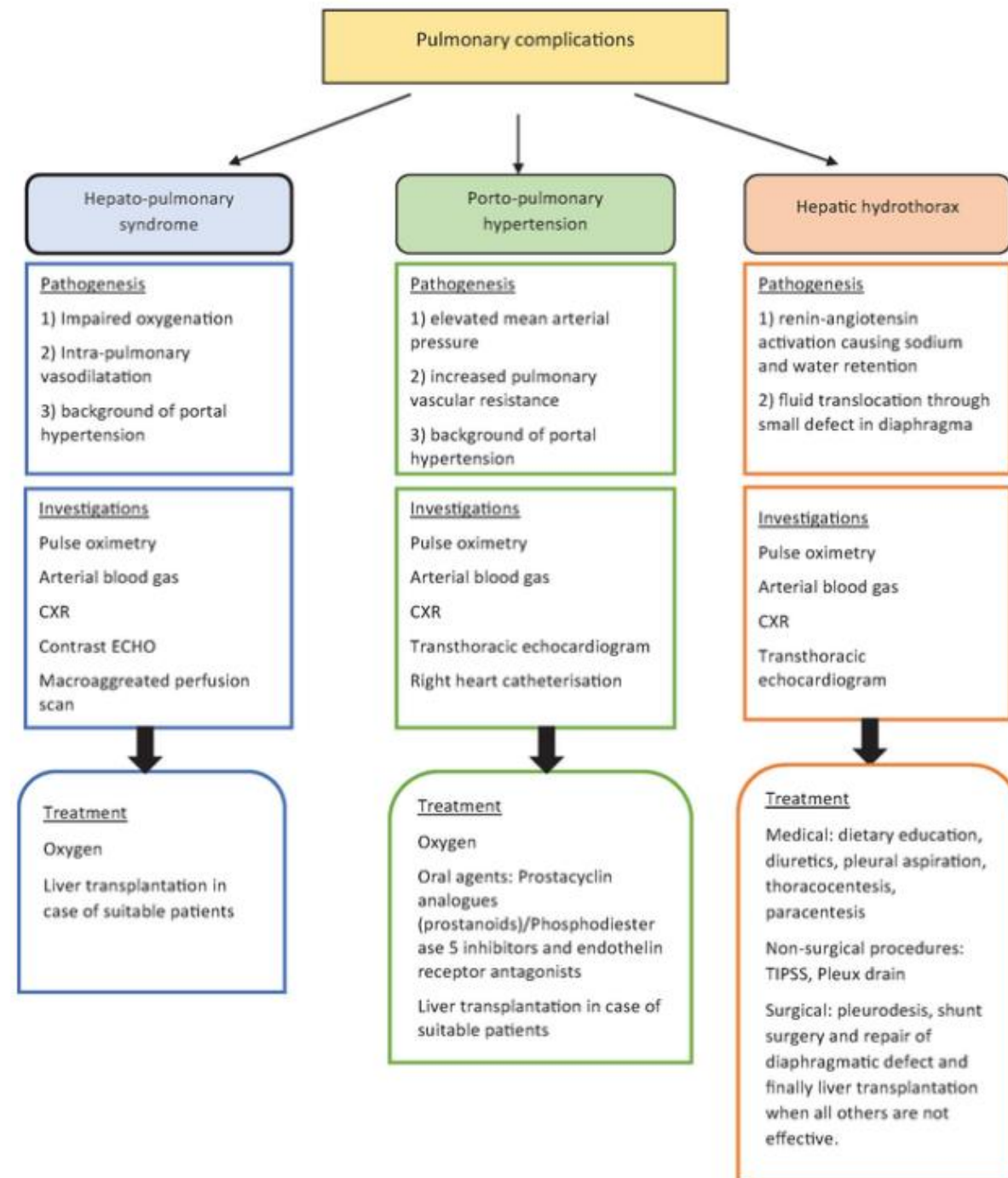
-iv νοραδρεναλίνη 0,5-3mg/h

-στόχος: μείωση της cre κατά 25%

-αυξάνω κάθε 4 ώρες ώστε MAP να αυξηθεί κατά 10mmHg

Pulmonary Complications

- Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο
- Πυλαιοπνευμονική Υπέρταση
- Κιρρωτικός υδροθώρακας



Hepatopulmonary Syndrome

- Υποψία: αν SpO₂<96% , P0₂<80mmHg ή δύσπνοια
- Κιρρωτικοί(15-23%)
- Προηπατική πυλαία υπέρταση χωρίς κίρρωση
- Χρόνια ή οξεία ηπατίτιδα(10%)

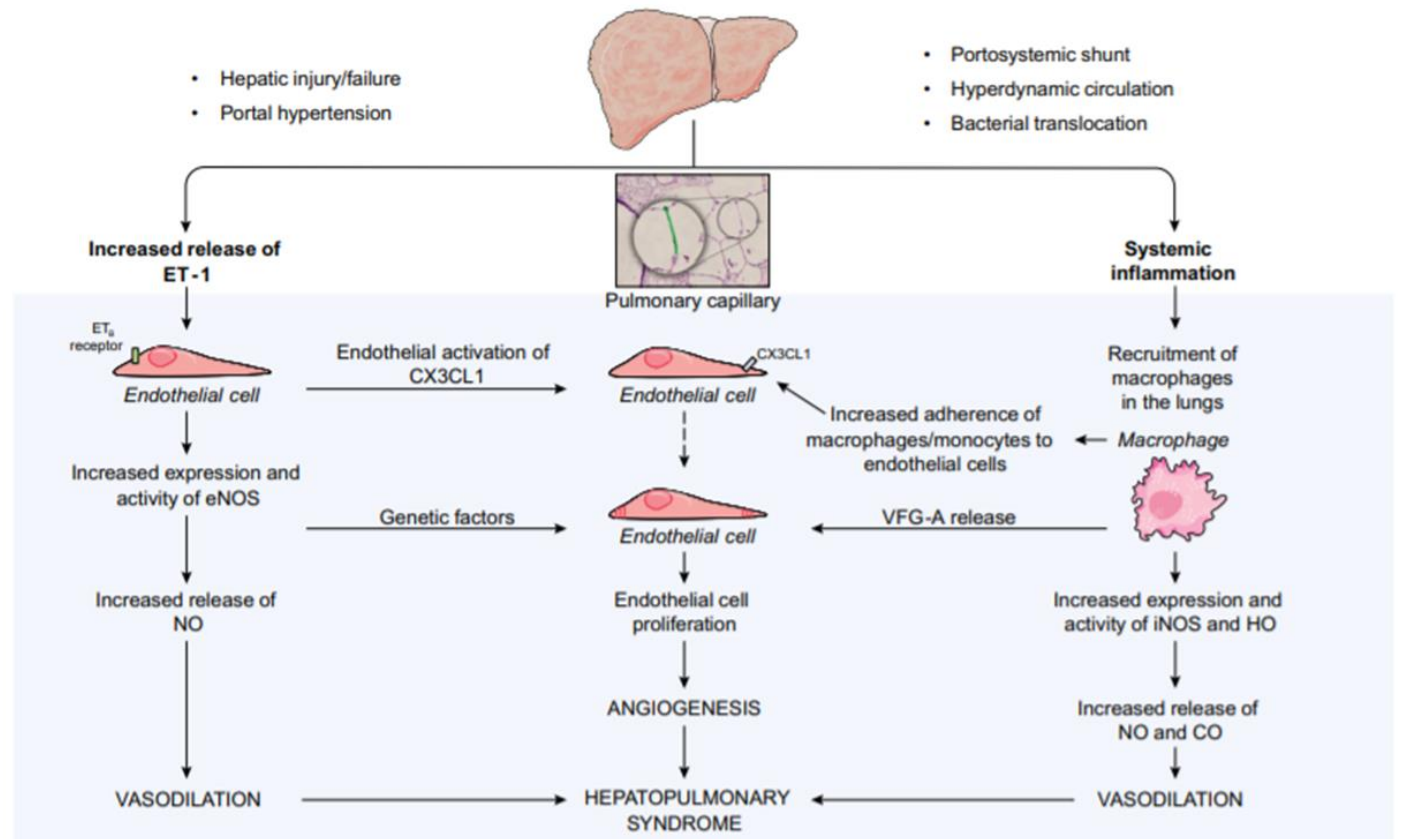
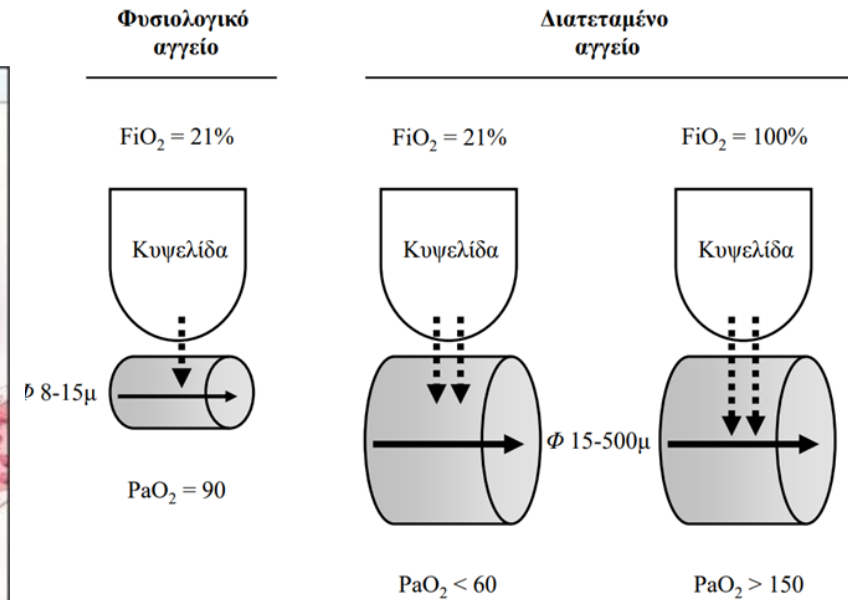
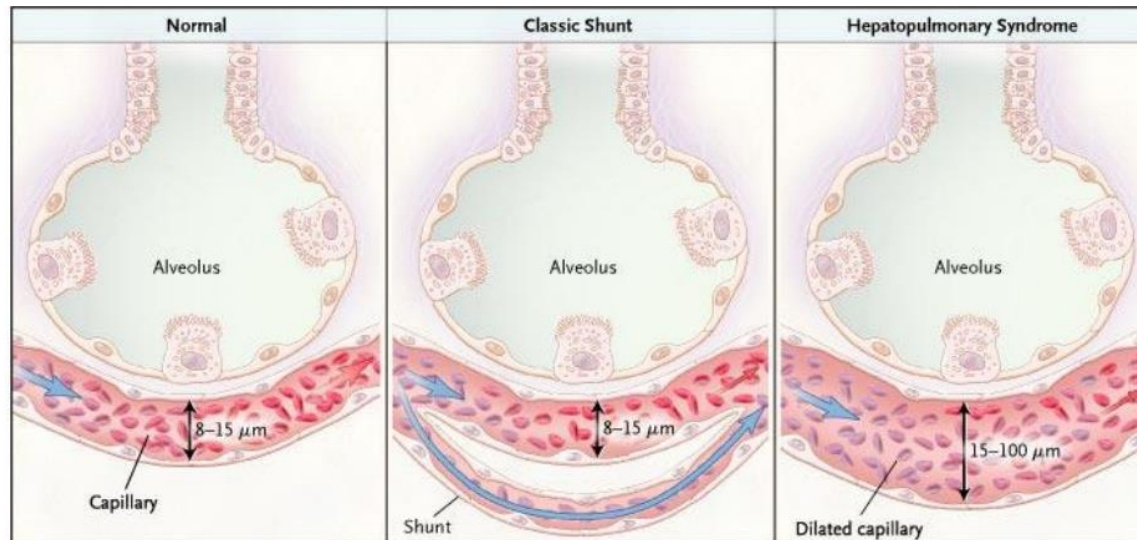


Fig. 11. The pathogenesis of hepatopulmonary syndrome. ET, endothelin; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; iNOS, inducible nitric oxide synthase; NO, nitric oxide; HO, Heme oxygenase-1; CO, carbon monoxide; CX3CL1, fractalkine; VEGF-A, vascular endothelial growth factor A.

Hepatopulmonary Syndrome



- Πνευμονική αρτηριακή αγγειοδιαστολή στο επίπεδο των προτριχοειδών και τριχοειδών $\delta=15-160\mu\text{m}$ (7-17 μm)
- Αγγειοδιασταλτικές ουσίες > αγγειοσπαστικές (NO, κυτταροκίνες, ενδοτοξιναιμία)
- Αγγειογένεση (VEGF-A)
- Αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες
- Αυξημένη καρδιακή παροχή \rightarrow μείωση του χρόνου διάβασης \rightarrow λειτουργική διαφυγή
- Ανατομική και λειτουργική ενδοπνευμονική διαφυγή, $\delta/\epsilon\varsigma$ αερισμού-αιμάτωσης και $\delta/\chi\eta$ της διάχυσης O_2

Hepatopulmonary Syndrome

Συμπτώματα	Σημεία
Δύσπνοια	Ταχύπνοια
Πλατύπνοια (αύξηση της αιμάτωσης στις βάσεις και της λειτ. διαφυγής)	Ορθοδεοξία (μείωση της PO ₂ >5% ή >4mmHg)
13% υποκλινικό	Υπόταση
	Ταχυκαρδία
	Πληκτροδακτυλία
	Κυάνωση
	Αραχνοειδή αιμαγγειώματα

ABG σε ύπτια και όρθια θέση:ΥποO₂, υποCO₂

Αν SpO₂<96% και πληκτροδακτυλία ή αραχνοειδή αιμαγγειώματα → υψηλή κλινική υποψία

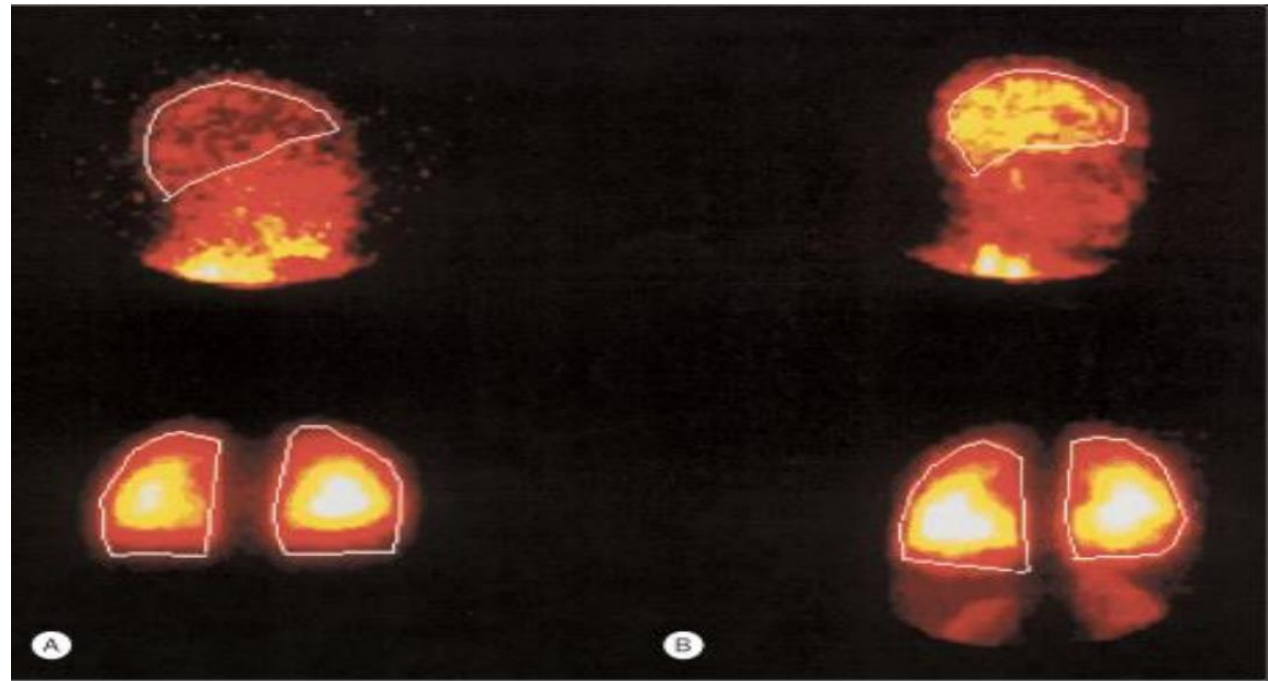
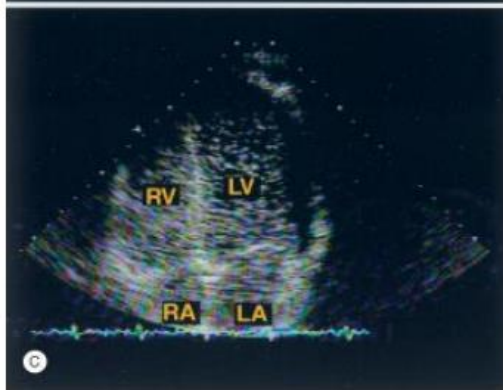
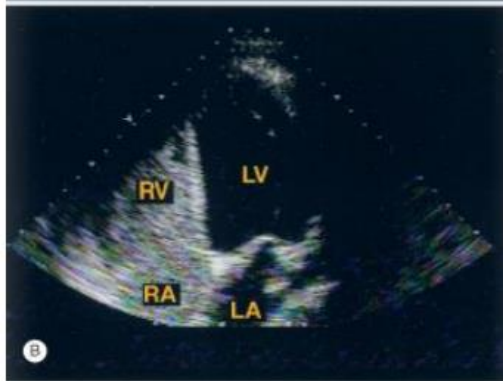
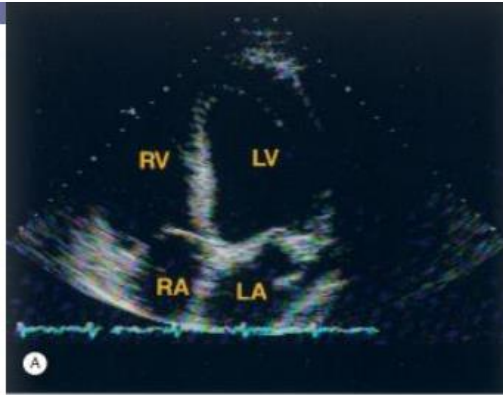
Hepatopulmonary Syndrome

Διάγνωση:

Screening methods	Findings
Pulse oximetry	Oxygen saturation <96%
Chest radiograph	Increased vascular markings
Lung function tests	Normal or reduction FVC or FEV ₁ Reduction in diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide (DLCO-co)
Diagnostic tests	Findings
Arterial blood gas analysis	AaO ₂ ≥ 15 mmHg or AaO ₂ ≥ 20 mmHg (in patients above 64 years of age)
Contrast echocardiography	Bubbles in the left cavities between the fourth and sixth beat
99 m Tc-MAA	Cerebral uptake ≥6%

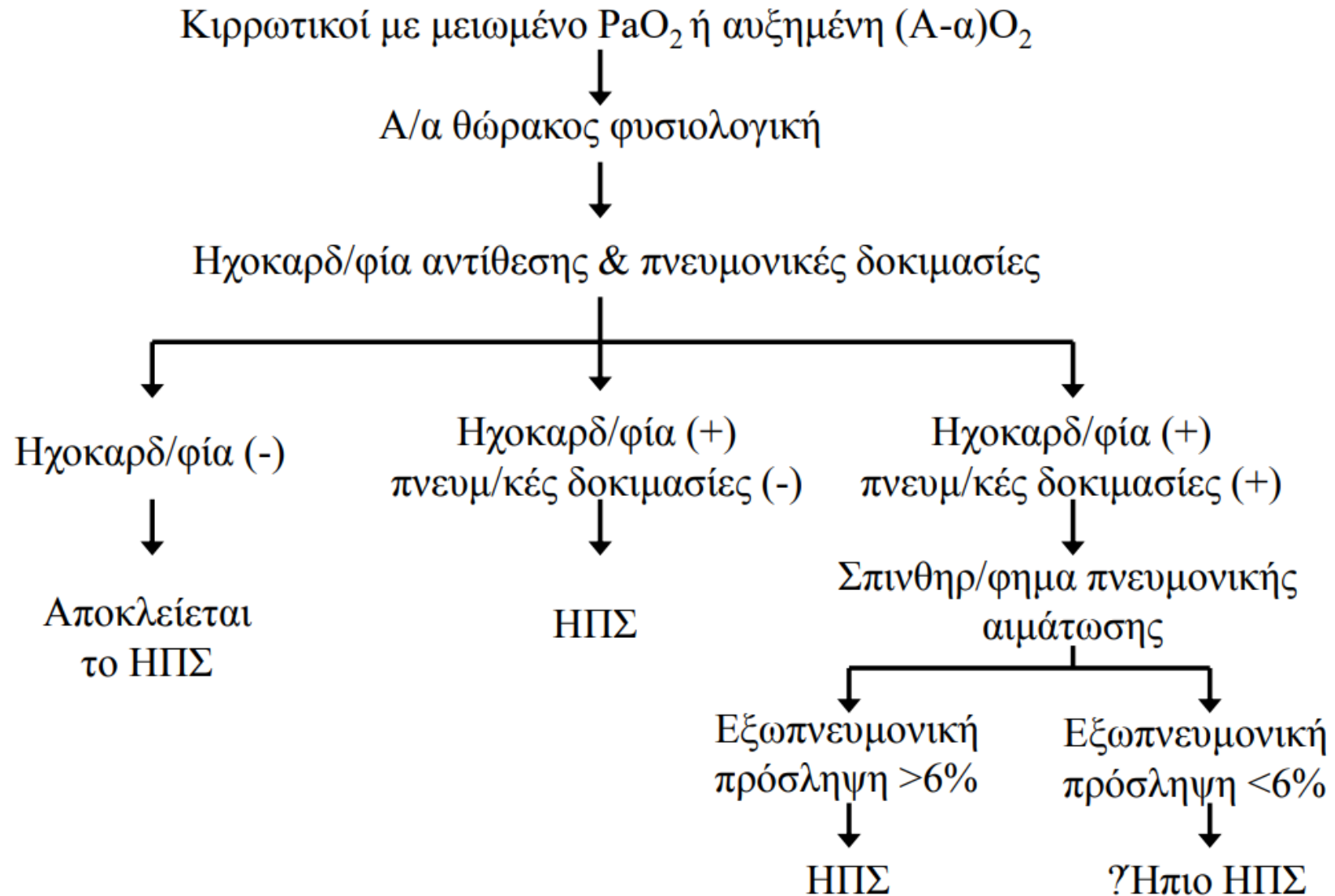
- **Θεραπεία:** οξυγονοθεραπεία, μεταμόσχευση ήπατος (PO₂<60mmHg , >45-50mmHg, 85% υποστρέφει)

Hepatopulmonary Syndrome



Copyright 2006 by Elsevier Inc.

Hepatopulmonary Syndrome



Portopulmonary Hypertension

Ορισμός

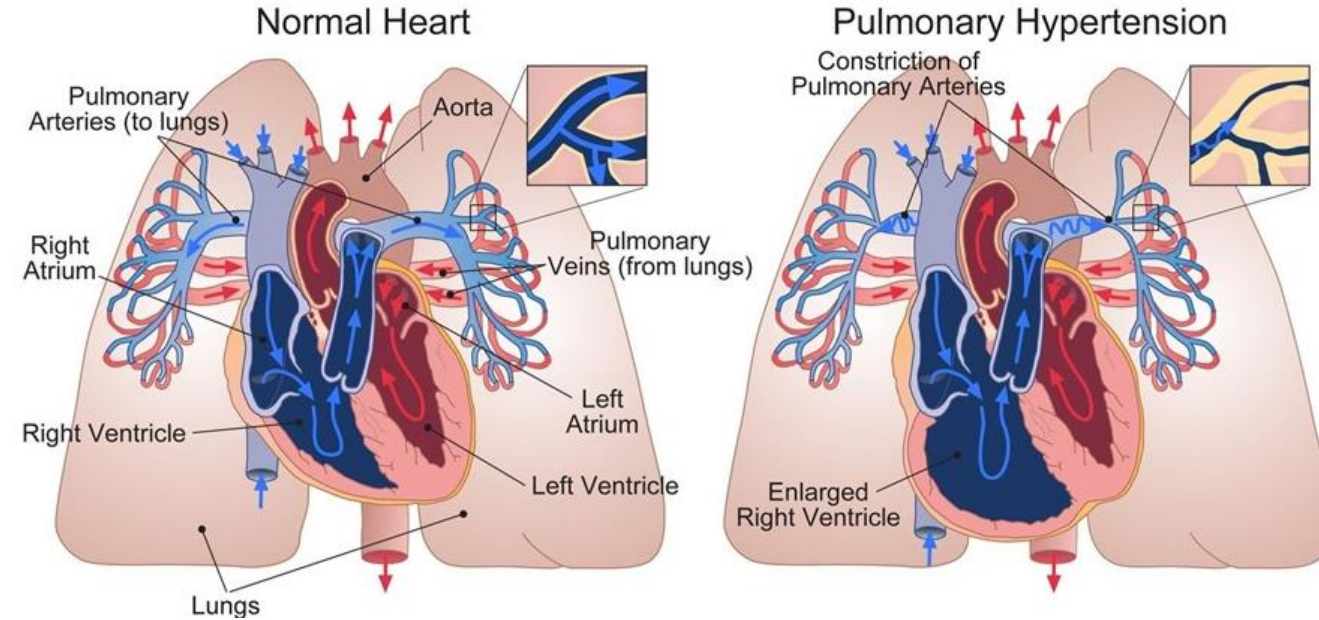
Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση σχετιζόμενη με πυλαία υπέρταση με ή χωρίς ηπατική νόσο

- 2% των νοσηλευόμενων ασθενών με πυλαία υπέρταση
- 3-10% των κίρρωτικών
- 6% των ασθενών που βρίσκονται με λίστα μεταμόσχευσης
- γυναικείο φύλο και αυτοανοσία ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου

Βασίζεται στην παρουσία των ακόλουθων αιμοδυναμικών παραμέτρων:

- αυξημένη μέση πίεση στην πνευμονική αρτηρία >25-30mmHg
- αυξημένες αντιστάσεις στα πνευμονικά αγγεία
- φυσιολογική πίεση ενσφήνωσης στα πνευμονικά τριχοειδή

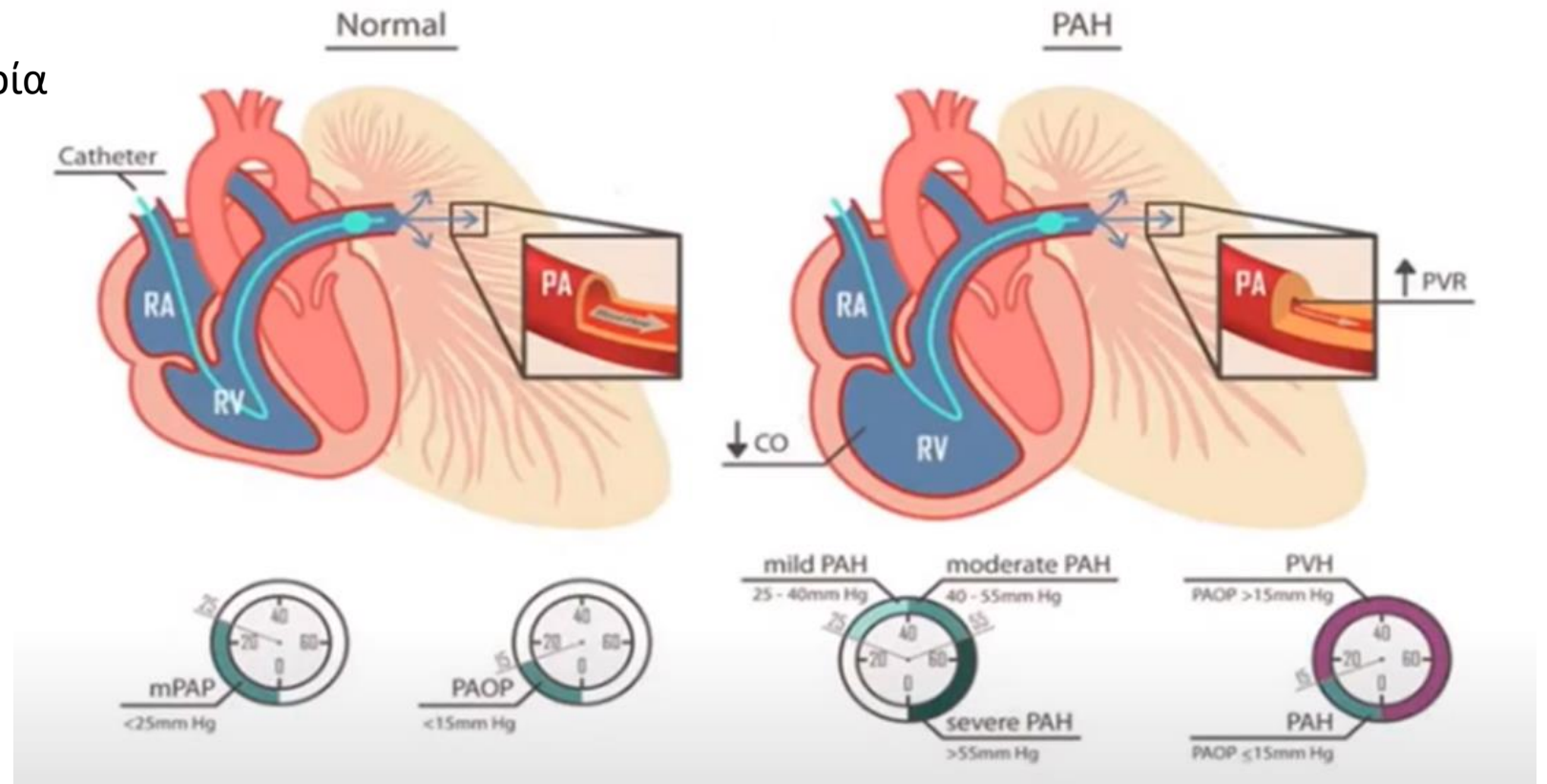
Περιγραφή 1^{ης} ασθενούς: 1951 Manz και Craige



Definition	Characteristics*	Clinical group(s) ^b
PH	PAPm \geq 25 mmHg	All
Pre-capillary PH	PAPm \geq 25 mmHg PAWP \leq 15 mmHg	1. Pulmonary arterial hypertension 3. PH due to lung diseases 4. Chronic thromboembolic PH 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Post-capillary PH	PAPm \geq 25 mmHg PAWP $>$ 15 mmHg	2. PH due to left heart disease 5. PH with unclear and/or multifactorial mechanisms
Isolated post-capillary PH (Ipc-PH)	DPG $<$ 7 mmHg and/or PVR \leq 3 WU ^c	
Combined post-capillary and pre-capillary PH (Cpc-PH)	DPG \geq 7 mmHg and/or PVR $>$ 3 WU ^c	

Remodeling

Αυξημένες αντιστάσεις στα πνευμονικά αγγεία
Διάταση ΔΕ κοιλοτήτων
Αυξημένη πίεση στην πνευμονική αρτηρία
Δεξιά Καρδιακή Ανεπάρκεια



Portopulmonary Hypertension

Μηχανισμοί:

Ιστοπαθολογικά δεν διαφοροποιείται από την Ιδιοπαθή Πνευμονική Υπέρταση → ίνωση του έσω χιτώνα, υπερτροφία λείων μυικών ινών και παρουσία ινοβλαστών

- Πνευμονική αγγειοσύσπαση: ↑ ενδοθηλίνη-1 (υποδ. α), ↓ συνθάσης της προστακυκλίνης
- Ενδοτοξιναιμία λόγω βακτηριακής αλλομετάθεσης
- Υπεδυναμική κυκλοφορία, αυξημένη καρδιακή παροχή

Ενδοθηλιακή βλάβη, πνευμονική αγγειοσύσπαση, remodeling αγγείων, μικροθρομβώσεις

Portopulmonary Hypertension

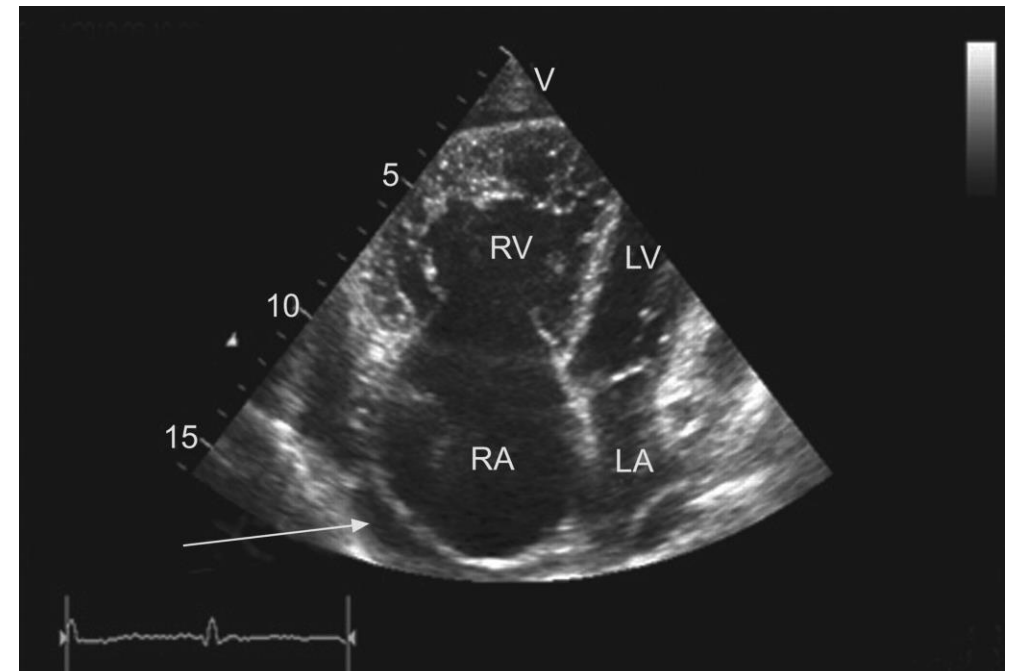
- Ασυμπτωματικοί
- 64% Δύσπνοια προσπαθείας ή ηρεμίας
- Ορθόπνοια
- Κόπωση, ταχυκαρδία
- Συγκοπτικά επεισόδια
- Σημεία ΔΕ καρδιακής ανεπάρκειας:

οιδήματα κάτω άκρων, διατεταμένες σφαγίτιδες, 3^{ος} καρδιακός τόνος, αύξηση του 2^{ου} καρδιακού τόνου, ολοσυστολικό φύσημα ανεπάρκειας τριγλώχινας ή πνευμονικής Graham Steele



Portopulmonary Hypertension

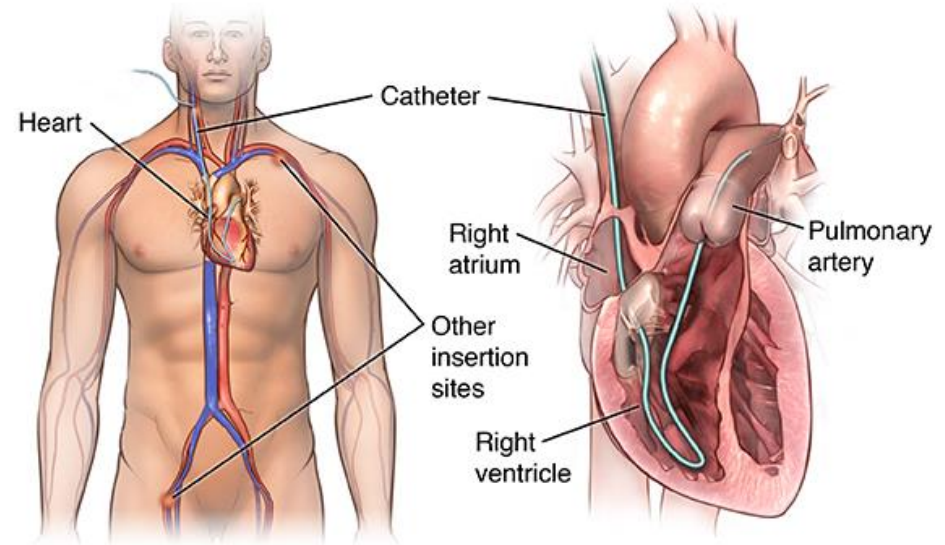
- ΗΚΓ : strain ΔΕ κοιλίας, RBBB, ΔΕ στροφή του άξονα
- α/α θώρακος: διάταση ΔΕ κοιλοτήτων, διάταση πνευμονικής αρτηρίας
- Διάγνωση: υψηλή κλινική υποψία
- Εξέταση εκλογής: Διαθωρακικός υπέρηχος καρδιάς→ αυξημένη πίεση στην πνευμονική αρτηρία, ανεπάρκεια πνευμονικής βαλβίδας, διάταση/υπερτροφία ΔΕ κοιλίας, διάταση ΔΕ κόλπου
- Αν mPAP >37mmHg, απαιτείται καθετηριασμός ΔΕ κοιλοτήτων (πριν την τοποθέτηση TIPS ή από LT)



Portopulmonary Hypertension

Κριτήρια διάγνωσης:

- 1) Πυλαία υπέρταση
- 2) mPAP > 25 mmHg σε ηρεμία (> 30 mmHg σε προσπάθεια)
- 3) Πίεση ενσφήνωσης PCWP < 15 mmHg
- 4) πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις PVR > 240 dynes



Diagnostic Criteria for Portopulmonary Hypertension

Portal hypertension with or without cirrhosis

Pulmonary arterial hypertension defined at right heart catheterization

Increased mean pulmonary artery pressure (mPAP > 25 mmHg at rest, > 30 mmHg with exercise)

Increased pulmonary vascular resistance (PVR > 240 dynes·sec·cm⁻⁵)

Normal pulmonary artery occlusion pressure (PAOP < 15 mmHg)

The value used to define an abnormal elevation in PVR consistent with POPH has varied over time. Although some patients with POPH may have lower values, a PVR greater than 240 dynes·sec·cm⁻⁵ is definitively abnormal and usually clinically significant.

Treatment

- Εξατομίκευση, δύσκολη η θεραπεία
- Φάρμακα:
 - 1) Αναστολείς υποδοχέων A ενδοθηλίνης (bosentan, ambisentan)
 - 2) Αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-5 (sildenafil)
 - 3) Αγωνιστές προστακυκλίνης (Epoprostenol, Treprostinil, Iliprost)

Μεταμόσχευση

-σε μέτρια ή σοβαρή ΠΠΥ

-Ξεκινάω με αγγειοδιασταλτικά φάρμακα: αν $mPAP > 50 \text{ mmHg}$, αποτελεί αντένδειξη

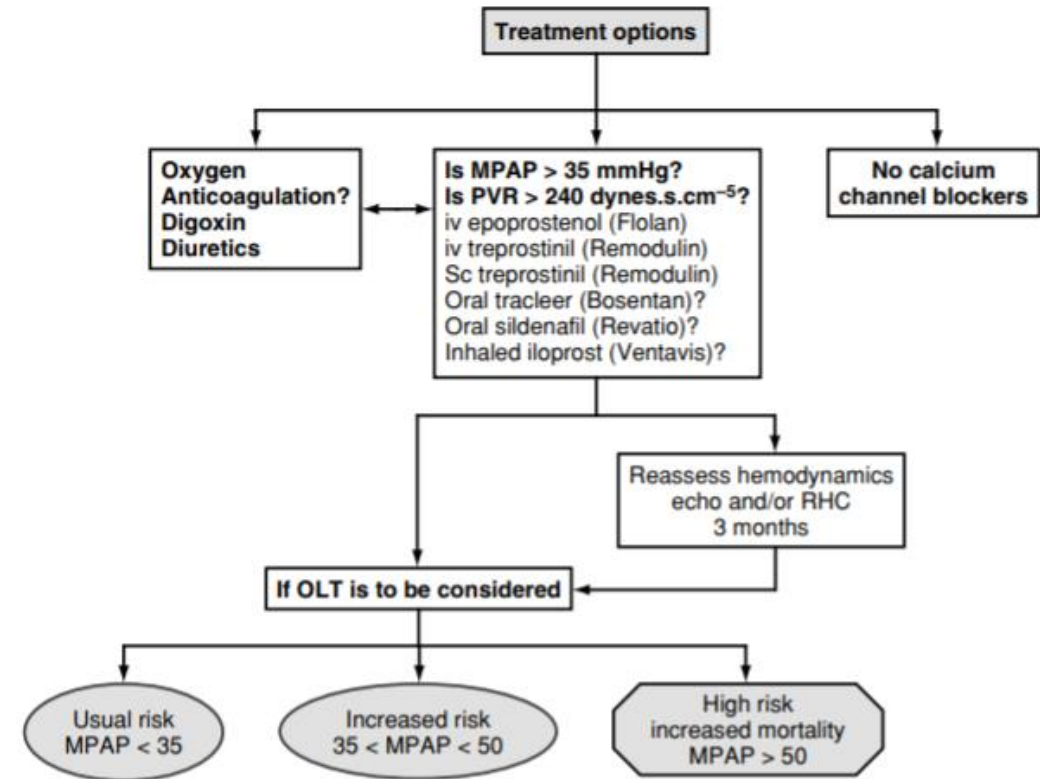
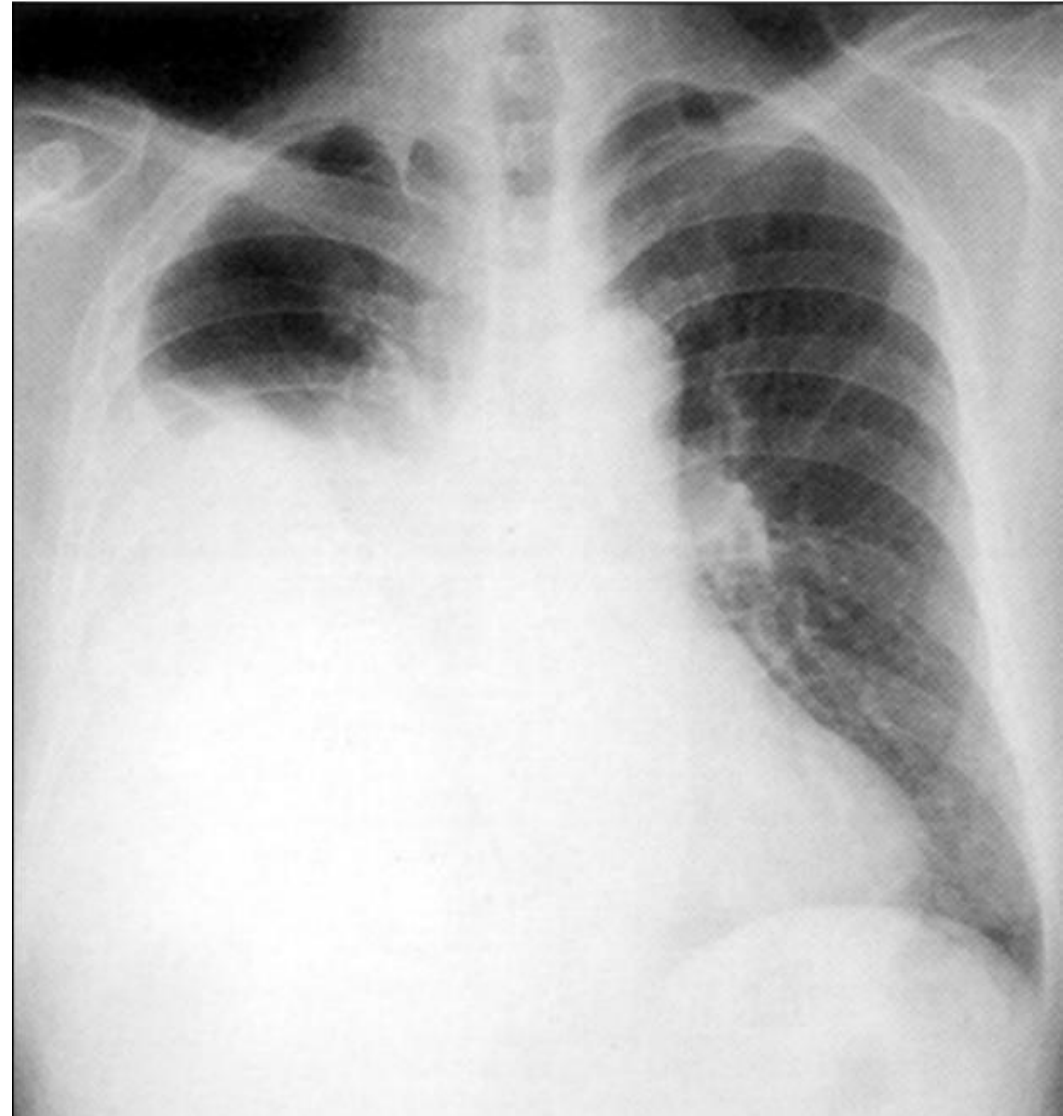


Figure 9-3. Management Algorithm for Portopulmonary Hypertension.

- Όχι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, b-blockers, TIPS (επιδείνωση)

Hepatic Hydrothorax

- 6% των κίρρωτικών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση
 - Με ή χωρίς ασκίτη
 - 85% ΔΕ πλευριτική συλλογή, 13% ΑΡ, 2% άμφω
 - Ελλείματα του διαφράγματος συχνότερα στο ΔΕ ήμισυ, αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, αρνητική ενδοθωρακική πίεση κατά την εισπνοή, μόνιμες επικοινωνίες μεταξύ περιτοναϊκής και υπεζωκοτικής κοιλότητας
- Μέση επιβίωση: 8-12 μήνες
- Επιπλοκές: εμπύημα



Hepatic Hydrothorax

Διάγνωση:

1)θωρακοκέντηση

-**δίδρομα** (αποκλεισμός καρδιοπνευμονικής νόσου, πνευμονικής λοίμωξης και κακοήθειας)

-**SPAG $\geq 1,1\text{gr/dl}$** (μη ειδικό)

-**Μικροσκόπηση, κ/α και gram χρώση**

2) U/S Doppler ή MRI

Θεραπεία:

1) Αντιμετώπιση ασκίτη με διουρητικά ή/και LVP

2) Επί δύσπνοιας: θωρακοκέντηση

3) Ανθεκτικός υδροθώρακος: μεταμόσχευση ήπατος, τοποθέτηση TIPS

4) Πλευροδεσία (επιτυχία 72%)

5) Χειρουργική αποκατάσταση ελλειμάτων του διαφράγματος

TABLE 2. Clinical Presentation and Imaging Results

	n	No. of Reported Symptoms (% of Patients) or No. of Patients (%)
Presenting symptom		
Dyspnea at rest		58 (34%)
Cough		38 (22%)
Nausea		19 (11%)
Pleuritic chest pain		14 (8%)
Dyspnea with exercise		12 (7%)
Fatigue		12 (7%)
Orthopnea		7 (4%)
Abdominal pain		6 (3%)
Other		6 (3%)
Wheezing		1 (1%)
Pleural effusion	77	
Laterality		
Right-sided only		56 (73%)
Left-sided only		13 (17%)
Bilateral		8 (10%)
Size	77	
Small		2 (3%)
Moderate		19 (25%)
Large		55 (71%)
Not reported		1 (1%)
Other characteristic features	77	
Compression atelectasis		37 (48%)
Trachea shift (mass effect)		12 (16%)
Ascites	77	
Minimal-small		38 (49%)
Moderate		22 (29%)
Large		10 (13%)
None		7 (9%)



That's all Folks!