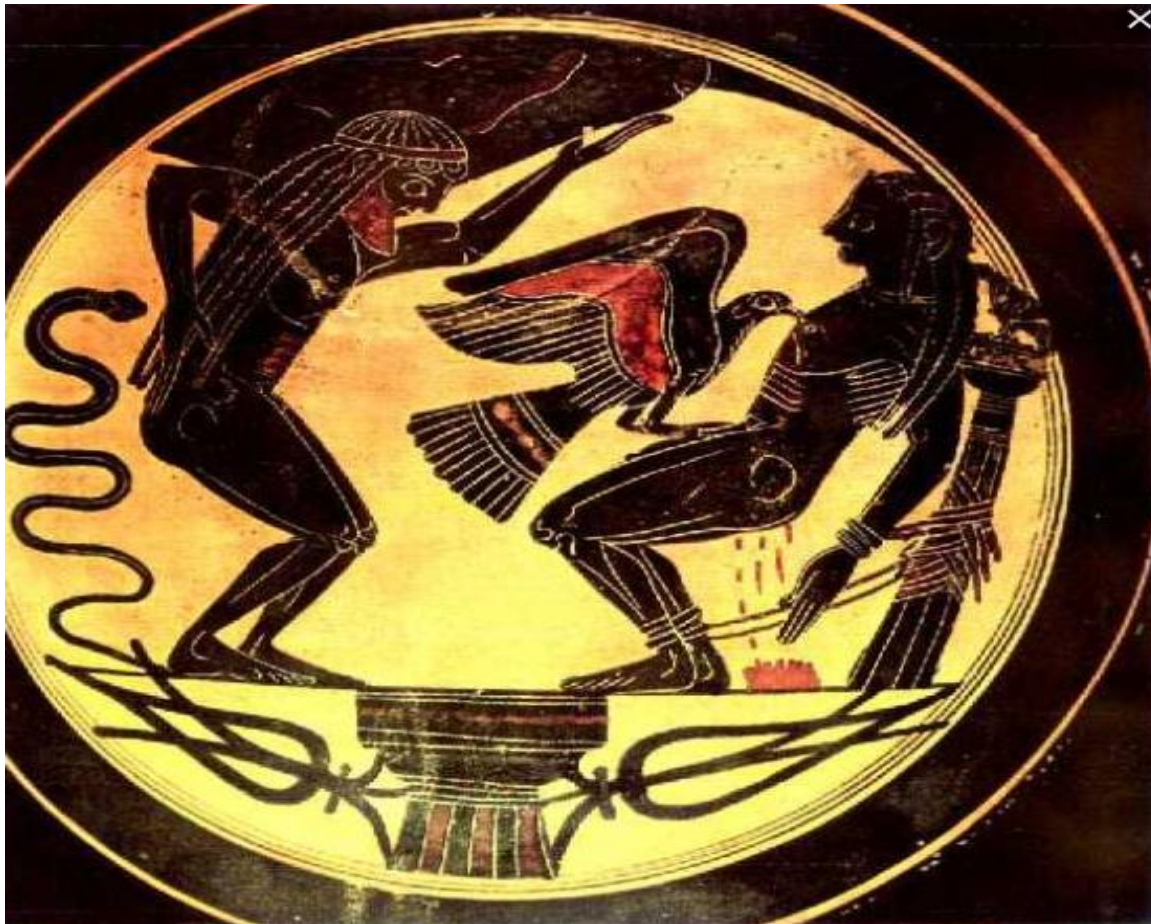




Τελικού Σταδίου Ηπατική Νόσος (End-Stage Liver Disease, ESLD)



Φοιτητές:

Ραούλ-Γεώργιος Καλαϊτζής
Παναγιώτης Παπαδόπουλος
Κωνσταντίνος Πελεκούδας

Υπεύθυνη εργασίας:
Κωνσταντίνα Βασιλάκη,

Παιδίατρος
Παιδογαστρεντερολόγος
Επιμελήτρια Α Ε.Σ.Υ.

Ορισμός



- Χρόνια ηπατική ανεπάρκεια
- **Μη φυσιολογική λειτουργία ήπατος + ρήξη αντιρρόπησης κίρρωσης** (κίρρωση, ασκίτη, ηπατική εγκεφαλοπάθεια ή νεφρική δυσλειτουργία)
- **INR > 1,5**
- Κοινά συμπτώματα: ανορεξία, ναυτία, έμετοι, αδυναμία, κοιλιακός πόνος

Επιπλοκές ESLD

- Κακή Θρέψη (**Malnutrition**)
- Διαταραχές Πηκτικότητας
- **Ασκίτης**
- **Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα**
- **Ηπατονεφρικό σύνδρομο**
- Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο
- **Ηπατική εγκεφαλοπάθεια**
- ΗΚΚ



Διαχείριση Θρέψης

- Η υποθρεψία αποτελεί κοινό πρόβλημα στα παιδιά με ESLD
- 60-80% εμφανίζουν μέτρια υποθρεψία
- Συνδέεται με μειωμένα ποσοστά επιβίωσης

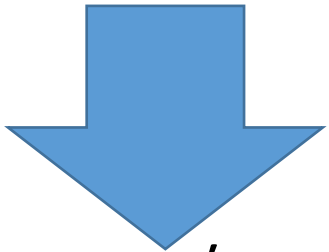
Υποθρεψία

Οφείλεται :

1. Ενεργειακό Ισοζύγιο
2. Μεταβολικές διαταραχές
3. Γαστρεντερική δυσλειτουργία

1.Ενεργειακό Ισοζύγιο

- Οι θερμιδικές ανάγκες είναι ιδιαίτερα αυξημένες ➡ 130% φυσιολογικών
- Αυξημένος καταβολισμός
- Δυσανορρόφηση
- Απώλειες



Για την επίτευξη του στόχου χρειάζεται **θερμιδική πρόσληψη 150% των φυσιολογικών**

2. Μεταβολικές Διαταραχές

Το ήπαρ αδυνατεί να διατηρήσει την μεταβολική ομοιόσταση:

1. Υδατάνθρακες
2. Πρωτεΐνες
3. Λίπη
4. Ιχνοστοιχεία - Βιταμίνες

3.Γαστρεντερική δυσλειτουργία

Πολυπαραγοντικής αιτιολογίας

1. Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
2. Γαστροπάρεση
3. Οξεία και Χρόνια γαστρεντερίτιδα
4. Αύξηση μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου

Πρακτική Εφαρμογή

Ενεργειακή Πρόσληψη	150 % της φυσιολογικής ημερήσιας πρόσληψης
Υδατάνθρακες	15-20 g /kg /H
Λίπη	8 g/kg/H (μεσαίας αλύσου τριγλυκερίδια, μακράς αλύσου τριγλυκερίδια)
Πρωτεΐνη	2-3 g/kg/H
Λιποδιαλυτές Βιταμίνες	A: 5-15000 IU/H D: 50ng/kg/H E: 50-200 mg/H K: 2,5 – 5 mg /H

Μέθοδος Σίτισης

- Πρακτική Εφαρμογή

1. Αύξηση φυσιολογικής σίτισης



2. Ρινογαστρικός καθετήρας



3. Ρινονηστιδικός καθετήρας

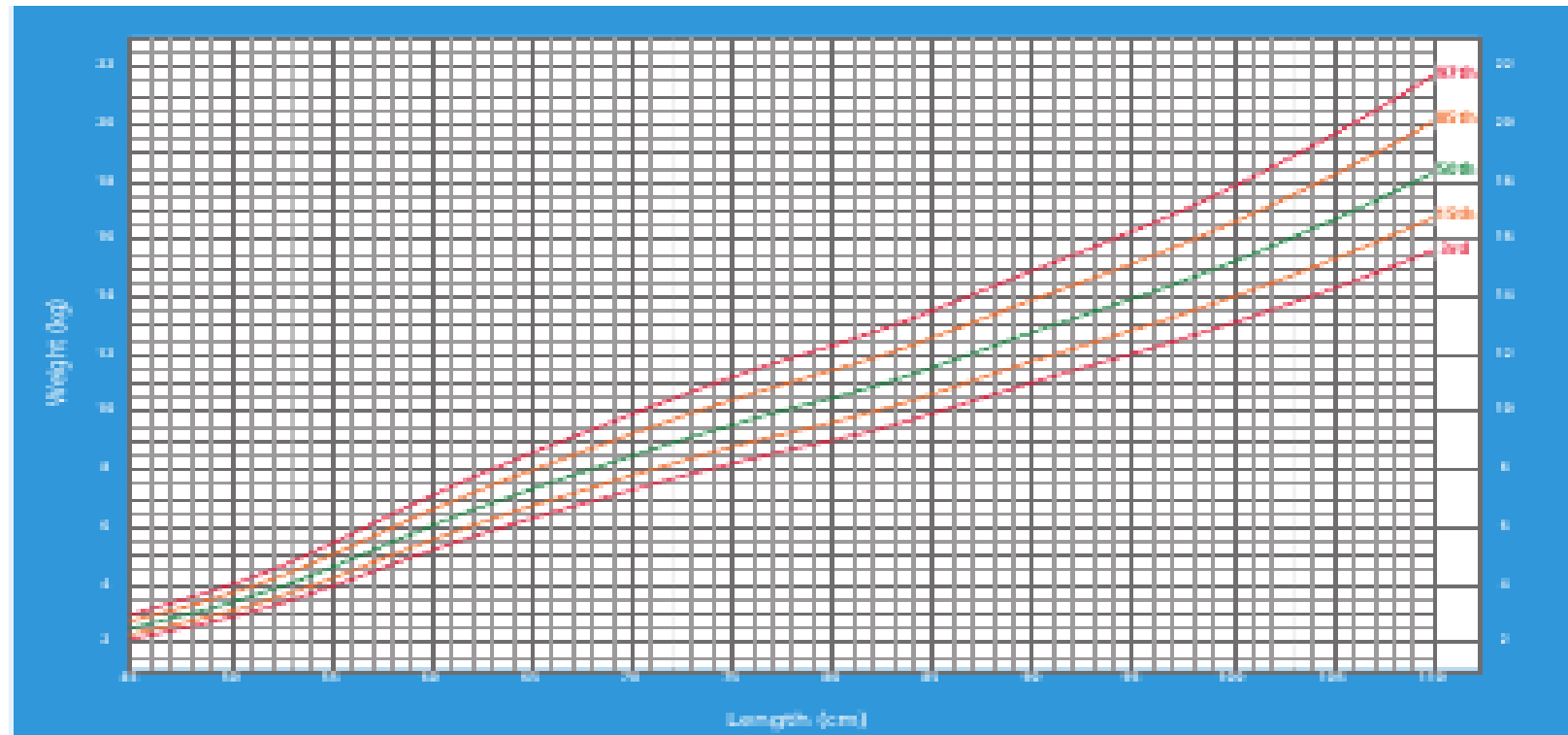


4. Παρεντερική σίτιση

Weight-for-length z score (0-5 έτη)

Weight-for-length BOYS

Birth to 2 years (percentiles)

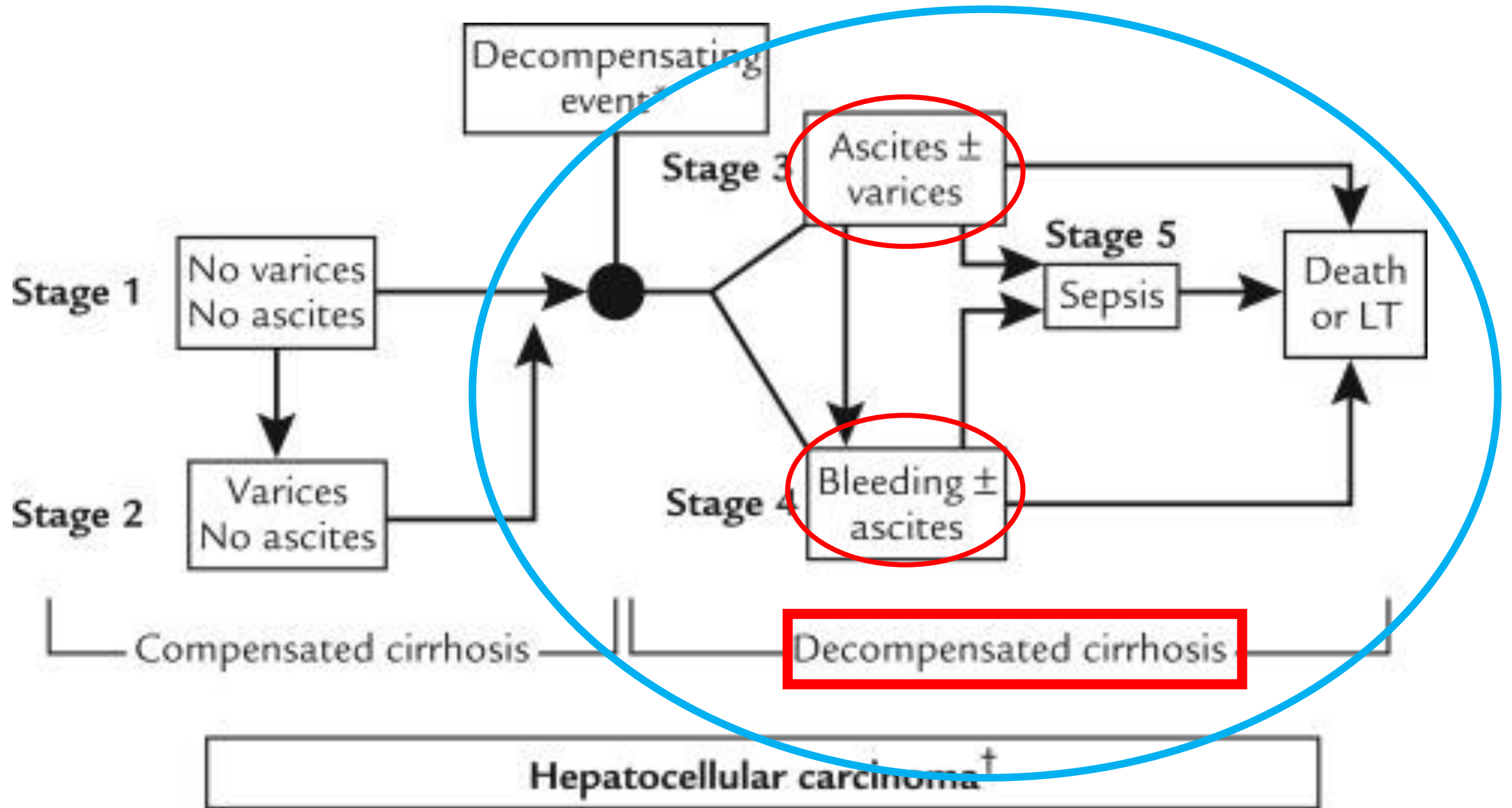


WHO child growth standards

Ασκίτης

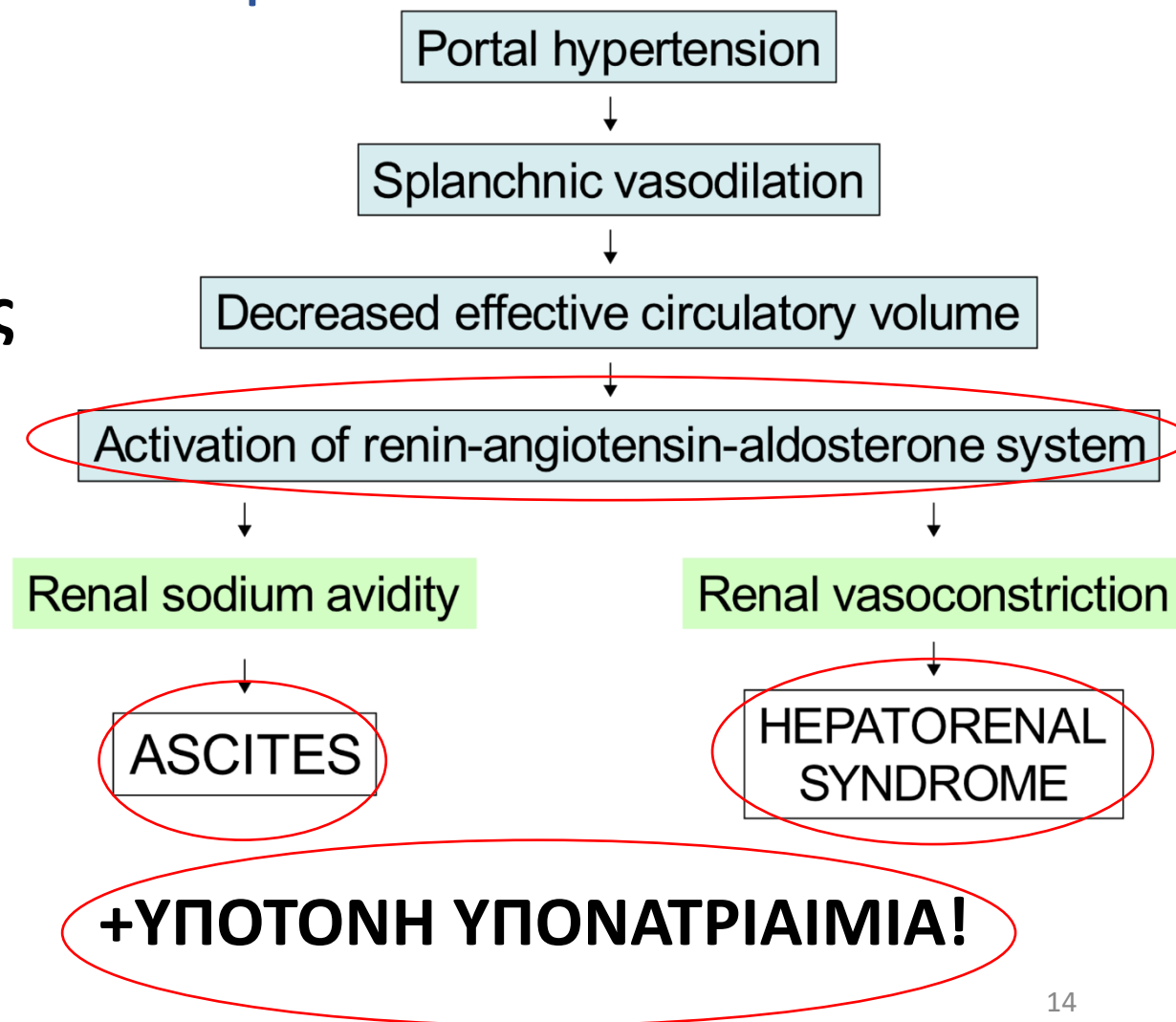
- Τι σηματοδοτεί η εμφάνισή του;
- Ποιοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί τον διέπουν;
- **Διαχείριση του ασκίτη και η σημασία της**





Παθοφυσιολογία του ασκίτη στην πυλαία υπέρταση

1. Ενεργοποίηση του Συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης-Αλδοστερόνης (ΣΡΑΑ)
2. Μη-οσμωτική έκκριση ADH



Διαχείριση του ασκίτη

1. Περιορισμός ύδατος και νατρίου
2. Διουρητικά
3. Ενδοφλέβια αλβουμίνη
4. Παρακέντηση
5. Χειρουργική παρέμβαση
6. Αντιμετώπιση λοίμωξης [Αυτόματη Βακτηριακή Περιτονίτιδα, (SBP)]

1. Περιορισμός ύδατος και νατρίου



- **Γιατί;**
Υπονατριαιμία στην κίρρωση = αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα
- **Στόχος: Αρνητικό ισοζύγιο νατρίου**



1. Περιορισμός ύδατος και νατρίου (συν.)

Περιορισμός Ύδατος

- **Μόνο όταν $\text{Na}^+ < 125\text{-}130 \text{ mEq/L}$**
- **Εντερική χορήγηση υγρών**
 - i. Βρέφη σε φόρμουλα: συμπύκνωση φόρμουλας
 - ii. Μεγαλύτερα παιδιά: περιορισμός σε $<1,5 \text{ L/ημέρα}$
- **Αποφυγή υπέρτονων διαλυμάτων.**
Χορήγηση μόνο σε $\text{Na}^+ < 120 \text{ mEq/L}$.



1. Περιορισμός ύδατος και νατρίου (συν.)

Περιορισμός Νατρίου

- Περιορισμός **Na** σε **1-2 mEq/kg/ημέρα**
 - I. Θηλάζοντα βρέφη: καμία παρέμβαση, μητρικό γάλα χαμηλή περιεκτικότητα σε Na
 - II. Βρέφη σε φόρμουλα: επιλογή φόρμουλας με χαμηλή περιεκτικότητα σε Na
 - III. Μεγαλύτερα παιδιά: περιορισμός προσθήκης άλατος στην τροφή
- ***Η μονοθεραπεία με περιορισμό νατρίου συνήθως δεν επαρκεί.**



2. Διουρητικά

- **Σπιρονολακτόνη (Aldactone) 1-3 mg/kg/ημέρα σε 1 δόση** (ηπατικός μεταβολισμός)
- Αποτυχία μονοθεραπείας;

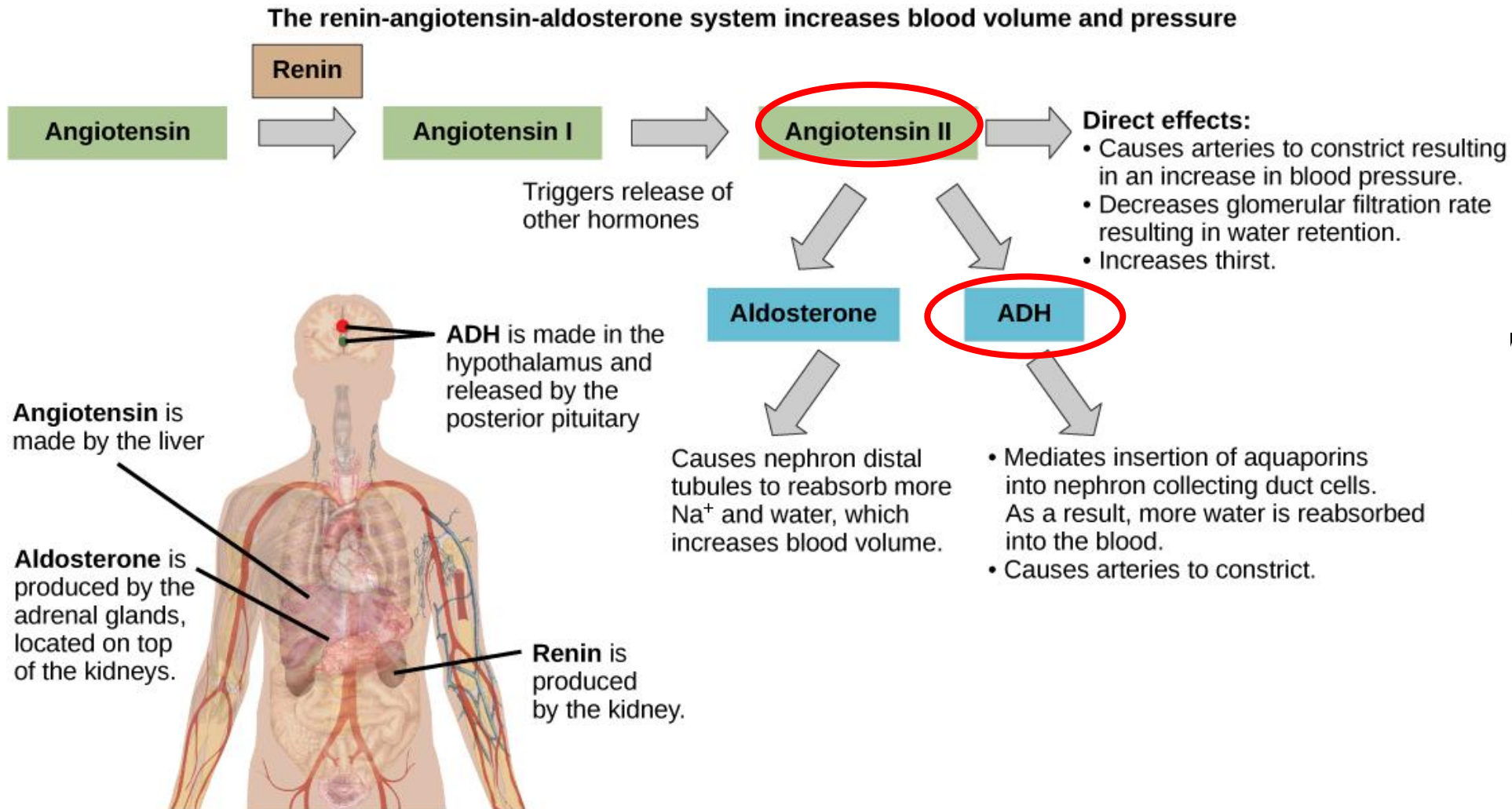


+Φουροσεμίδη (Lasix) 0,5-2 mg/kg/ημέρα (max. 40 mg) σε 2-4 δόσεις

- Πιθανές επιπλοκές θεραπείας;
 1. **Προνεφρική αζωθαιμία**
 2. **Υπερκαλιαιμία**
 3. **Μεταβολική αλκάλωση**



Μη-οσμωτική έκκριση ADH



3. Ενδοφλέβια αλβουμίνη

- Αύξηση επιβίωσης σε αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (SBP)
- Βελτίωση διούρησης
- Αλβουμίνη 0,5-1 g/kg + Φουροσεμίδα ➡ μέγιστη διούρηση



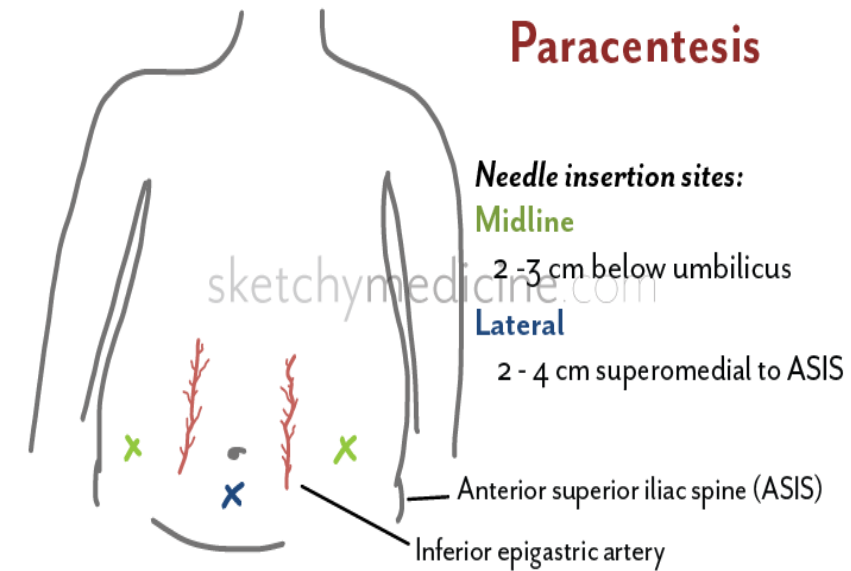
4. Παρακέντηση

- Πότε;

➔ **Ανθεκτικός στα διουρητικά ασκίτης**

- Ασφαλής και αποτελεσματική
- Χορήγηση FFP;
- Κίνδυνος αιμορραγίας κirsch κίρσων μεσεντερίου

➔ **70% θνησιμότητα σε ενήλικες**



5. Χειρουργική παρέμβαση

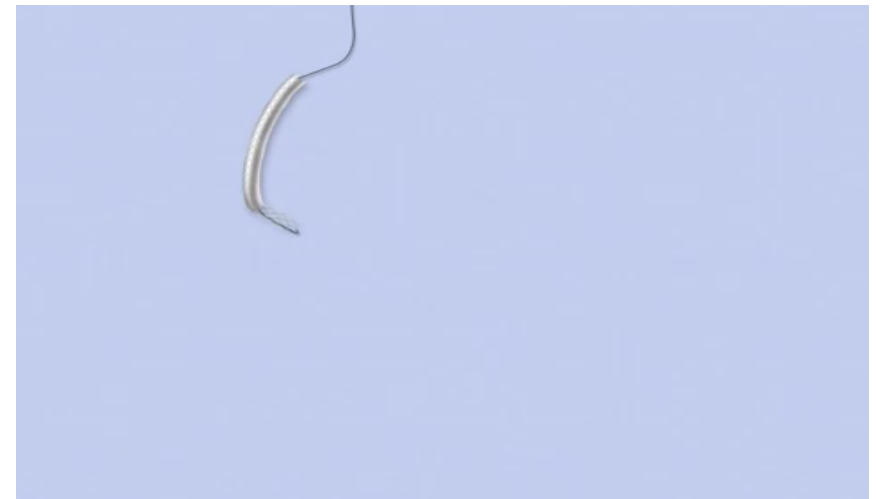
TIPSS: Transjugular Intrahepatic Porto-Systemic Shunting

- Πλεονεκτήματα TIPSS

1. Παράταση της επιβίωσης πριν τη μεταμόσχευση
 2. Παράταση της επιβίωσης του μοσχεύματος 1 έτος μετά
- Δυστυχώς, **δεν αυξάνει τη μακρόχρονη επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση**

- Μειονεκτήματα TIPSS

1. Υψηλό κόστος
2. Αυξημένος κίνδυνος
3. Περιορισμένη διαθεσιμότητα



5. Χειρουργική παρέμβαση (συν.)

Επιπλοκές TIPSS

1. Στένωση του shunt
2. Θρόμβωση πυλαίας φλέβας
3. Αιμορραγία
4. Εγκεφαλοπάθεια
5. Προοδευτική ηπατική ανεπάρκεια

6. Αντιμετώπιση λοίμωξης

Αυτόματη Βακτηριακή Περιτονίτιδα (SBP)

- Επίπτωση: 10-30%
- Υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα!  ΣΗΨΗ
- Κλινική υποψία σε:
 1. Πυρετό
 2. Ογκώδη ασκίτη
 3. Εγκεφαλοπάθεια

6. Αντιμετώπιση λοίμωξης (συν.)

- Εργαστηριακά ευρήματα:

>250 πολυμορφοπύρρηνα/mm³ ασκитικού υγρού!

- Συχνότερα παθογόνα:

Gram-αρνητικά (*E.Coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus Influenzae* κ.ά.)

- **Άμεση αναγνώριση + Εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία** ΑΚΟΜΗ ΚΑΙ ΕΠΙ ΑΡΝΗΤΙΚΩΝ ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΩΝ

☐ Κεφαλοσπορίνες β' γενιάς ή

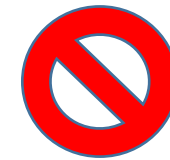
☐ Πενικιλλίνες + αναστολείς β-λακταμασών

Ηπατονεφρικό σύνδρομο

- ✓ Ολιγουρία
- ✓ Αζωθαιμία
- ✓ Χαμηλό νάτριο ούρων
- ✓ Κρεατινίνη ορού υψηλή ή ελαττωμένη κάθαρση κρεατινίνης ούρων



Ιστολογική βλάβη & πρωτεинуρία



- Φτωχή πρόγνωση

Τύποι ΗΝΣ

Τύπου I	Τύπου II
Οξύ (εντός 2 βδομάδων)	Χρόνιο (1-6 μήνες)
Κρεατινίνη: >2,5 mg/dl	Κρεατινίνη: 1.5 – 2.5 mg/dl
Υψηλή θνητότητα	Καλύτερη πρόγνωση συγκριτικά από τον τύπο I
-	Ασκίτης ανθεκτικός στα διουρητικά

Θεραπεία ΗΝΣ



A) Νεφρικά αγγειοδιασταλτικά:

-προσταγλανδίνες + αγωνιστές ενδοθηλίνης

B) Συστηματικά αγγειοσυσπαστικά:

-Ανάλογα βαζοπρεσίνης (ορνιπρεσίνη, τερλιπρεσίνη)

-Ανάλογο σωματοστατίνης (οκτρεοτίδη)

-α1-αδρενεργικοί αγωνιστές (μιντοντρίνη, νορεπινεφρίνη)

- **Φάρμακο εκλογής** → **Τερλιπρεσίνη**
- Συνδυαστικό σχήμα : μιντοντρίνης + οκτρεοτίδης → εναλλακτική λύση
- TIPSS
- **Μεταμόσχευση ήπατος** → ιδανική θεραπεία
- Αιμοκάθαρση
- IV αλβουμίνη
- Αποφυγή εκκενωτικής παρακέντησης ασκίτη
- Αποφυγή νεφροτοξικών φαρμάκων (ΜΣΑΦ, Αμινογλυκοσίδες)

Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο

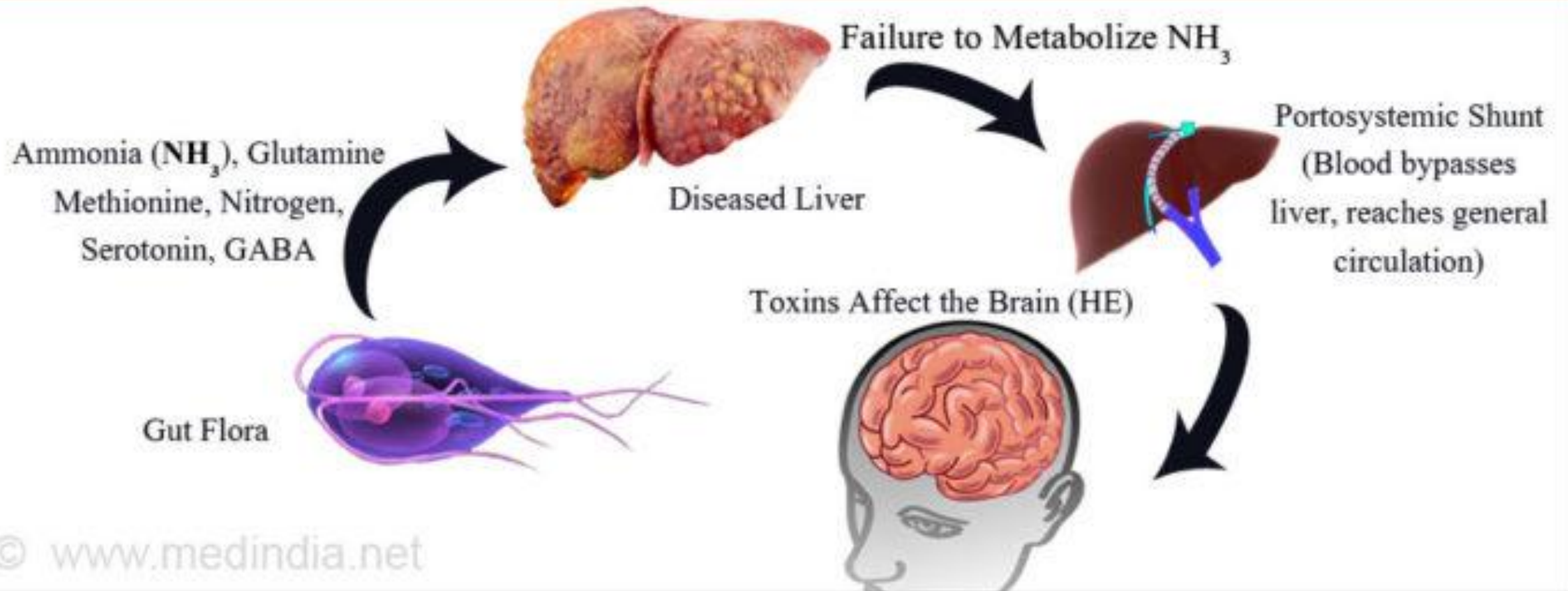
- Συχνότητα: 4-32%
- Παθογένεση:
 - ❖ Διάταση των προ- και μετα-τριχοειδικών πνευμονικών αγγείων
 - ❖ Αύξηση του πνευμονικού shunt
- Κλινική εμφάνιση:
 - Δύσπνοια
 - Πλατύπνοια
- Υποξαιμία με **Alveolar-arterial gradient (AaO₂) ≥ 15mmHg**
- Μοναδική αποτελεσματική θεραπεία η **ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ**

Ηπατική Εγκεφαλοπάθεια (ΗΕ)

- Δύσκολο να αναγνωριστεί στα παιδιά και ειδικά σε βρέφη
- **ΟΡΙΣΜΟΣ:**
Δυνητικά αναστρέψιμες νευροψυχιατρικές διαταραχές σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία και αποκλεισμό άλλων αιτιών
- Το 30% των ασθενών με τελικού σταδίου ηπατική ανεπάρκεια παρουσιάζουν σημαντική ΗΕ μέχρι και κώμα
- Συνήθως υποδηλώνει προχωρημένη ηπατική νόσο & κακό προγνωστικό σημείο



Hepatic Encephalopathy (HE)



Εκλυτικοί Παράγοντες

1) Αιμορραγία από το πεπτικό

2) Λοίμωξη ή φλεγμονή

3) Νεφρική ανεπάρκεια

4) Ηλεκτρολυτικές διαταραχές

5) Υπογλυκαιμία

6) Υποξία

7) Αφυδάτωση

8) Δυσκοιλιότητα

Διάγνωση ΗΕ



ΚΛΙΝΙΚΗ ΥΠΟΨΙΑ: Διαταραχή στην ημερήσια κirkάδια
διακύμανση ύπνου

ΔΙΑΓΝΩΣΗ: κλινική εξέταση + μέτρηση NH_3 ορού

Απεικονιστικά ευρήματα

- HEG : βραδέα τριφασικά κύματα στον μετωπιαίο λοβό
- CT : ενδείκνυται σε ασθενείς με Δ/δ πρόβλημα πχ υποσκληρίδιο αιμάτωμα από τραύμα
- MRI: μπορεί να δείξει αυξημένη πρόσληψη παραμαγνητικής ουσίας στην ωχρά σφαίρα στις T1-ακολουθίες (χαρακτηριστικές οιδηματώδεις βλάβες υπεραμμωνιαιμίας στην εγκεφαλική ουσία)

Στάδια Ηπατικής Εγκεφαλοπάθειας

- Στάδιο I
 - ✓ διαταραχές ύπνου
 - ✓ Ανησυχία
 - ✓ Διαταραχές θυμικού
 - ✓ Ελαττωμένη συγκέντρωση
- Στάδιο II
 - ✓ Πτερυγοειδής τρόμος
 - ✓ Αστηριξία
 - ✓ Αταξία
 - ✓ Δυσαρθρία
- Στάδιο III
 - ✓ Υπνηλία
 - ✓ Αποπροσανατολισμός
 - ✓ Πυραμидικά συμπτώματα
- Στάδιο IV
 - ✓ Κώμα

Διαχείριση ΗΕ



Στόχος : Μείωση επιπέδων αμμωνίας αίματος

- **Λακτουλόζη ή λακτιτόλη** (1^{ης} γραμμής): 1-2 ml/kg/ημέρα
- **ΡΙφαξιμίνη ή νεομυκίνη** (2^{ης} γραμμής) → μείωση των αμμωνιογόνων βακτηριδίων στο έντερο
- **L-ορνιθίνη & L-ασπαραγινικό (LOLA)**
- **Μηχανικός αερισμός** εάν στάδιο III ή IV
- **Αποφυγή ηρεμιστικών/κατασταλτικών**

PELD score

- Εκτίμηση πρόγνωσης παιδιατρικών ασθενών (<12 ετών) με ESLD
- Χρησιμοποιείται για την **προτεραιότητα σε αποδέκτες μεταμοσχεύσης** από United Network for Organ Sharing
- Παιδιά > 12 ετών → MELD score
- Συνεχής αξιολόγηση του σκορ ασθενών στην λίστα αναμονής



PELD Score (Pediatric End-Stage Liver Disease) (younger than 12) ☆

Calculates the pediatric version of the MELD score for liver cirrhosis severity and transplant planning.

When to Use ^

Similar to the MELD score, but for pediatrics: determines prognosis and prioritizes receipt of liver transplantation.

Age		years
Bilirubin	Norm: 5,13 - 32,49	μmol/L ⇌
Albumin	Norm: 35 - 55	g/L ⇌
INR	Norm: 1 - 2	
History of growth failure UNOS Growth Failure Chart	No 0	Yes +1

FORMULA

PELD Score = $10 * (0.480 * \ln(\text{bilirubin}) + 1.857 * \ln(\text{INR}) - 0.687 * \ln(\text{albumin}) + 0.436$ (if patient < 1 year: scores for patients listed for liver transplantation before the patient's first birthday continue to include the value assigned for age (< 1 Year) until the patient reaches the age of 24 months) + 0.667 (if patient has growth failure (<-2 Standard deviation))

Συμπεράσματα

- **Γεφύρωση του χάσματος ως τη μεταμόσχευση απαραίτητη για τη βελτίωση της έκβασης**
- Παρακολούθηση από ομάδα ειδικών
- Οι μηχανισμοί βλάβης-επούλωσης που οδηγούν σε ηπατική ανεπάρκεια παραμένουν μη πλήρως κατανοητοί
- Προτεραιότητα προς μεταμόσχευση: PELD score
- Σχετική έλλειψη ηπατικών μοσχευμάτων ➡ Ανάγκη διαχείρισης των παιδιών με ESLD πριν τη μεταμόσχευση ήπατος
- Ανάγκη για **θέσπιση κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαχείριση της παιδιατρικής ESLD.**

Βιβλιογραφία

- Erin R Lane, Evelyn K Hsu & Karen F Murray (2015): Management of ascites in children, Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 9:10, 1281-1292
- Allah B. Haafiz (2017): A mechanism based approach to management of children with end-stage liver disease, Expert Review of Gastroenterology & Hepatology
- Κλεομένης Σπύρογλου, Γεώργιος Ίμβριος (2011): Παθήσεις ήπατος και χοληφόρων στα παιδιά
- Israel Grilo-Bensusan & Juan Manuel Pascasio-Acevedo (2016): Hepatopulmonary syndrome: What we know and what we would like to know, World J Gastroenterol. 2016 Jul 7; 22(25): 5728–5741
- Heyman MB, LaBerge JM, Somberg KA, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts (TIPS) in children. J Pediatr 1997;131(6):914-19

Βιβλιογραφία

- Gine`s P, Tito L, Arroyo V, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. Gastroenterology 1988;94:1493-502
- Kramer R, Sokol R, Yerushalmi B, et al. Large-Volume Paracentesis in Management of Ascites in Children. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2001;33(3):245-9
- Santos J, Planas R, Pardo A, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. J Hepatol 2003;39:187-92
- Vieira S, Matte U, Kieling C, et al. Infected and Noninfected Ascites in Pediatric Patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2005; 40(3):289-94
- Ashish Bavdekar & Nitin Thakur. Ascites in Children. Indian J Pediatr 2016 Nov;83(11):1334-1340.

Ευχαριστούμε για την προσοχή σας!

