

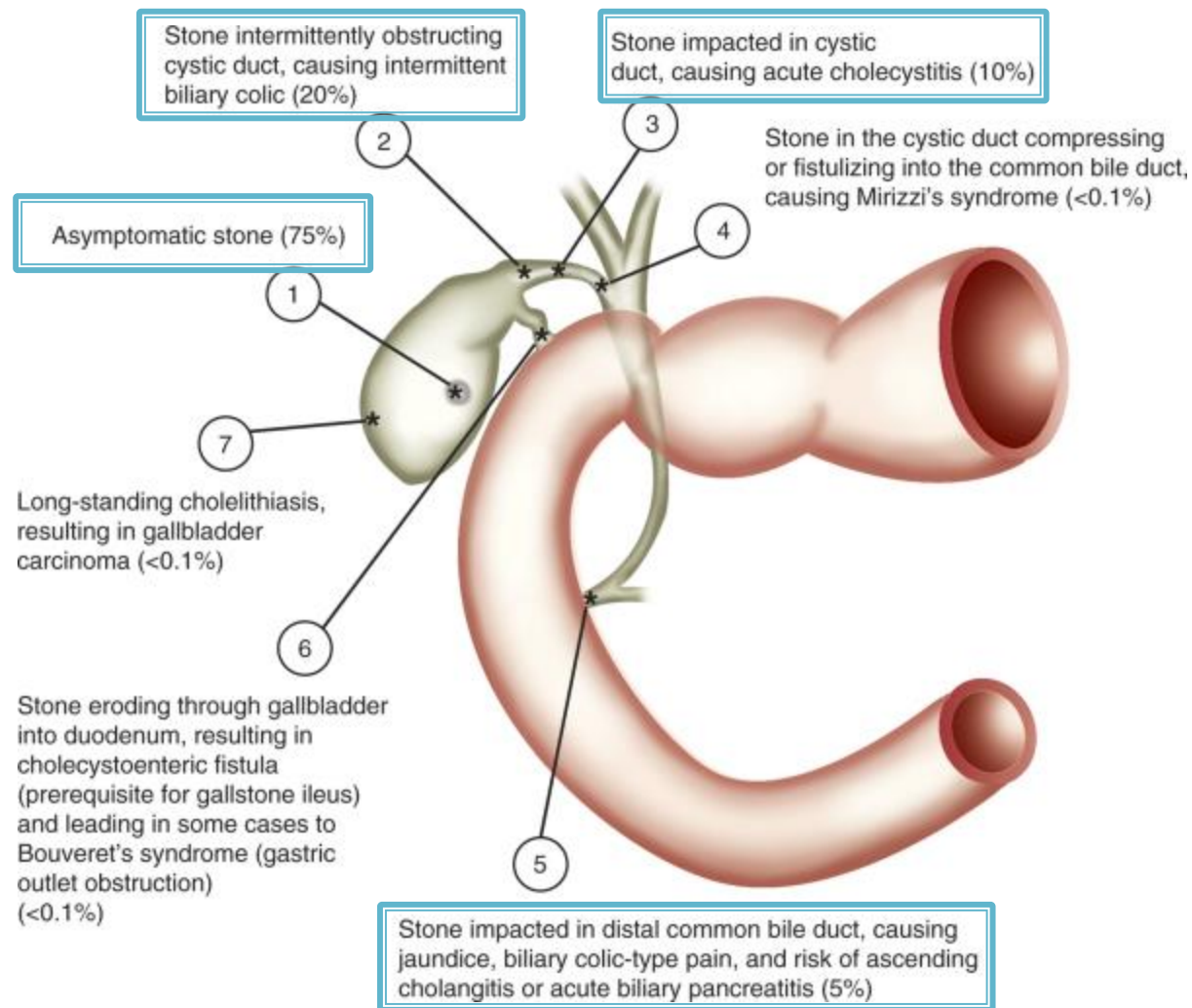
Az epeutak betegségei

Dr. Vincze Áron

egyetemi docens

PTE KK I.sz. Belgyógyászati Klinika, Gasztroenterológiai Tanszék

Belgyógyászat Kötelező Szintentartó Tanfolyam – Pécs, 2019. október 10-12.



Epekövesség kezelése

- Tünetmentes epekövesség
 - elektív cholecystectomy nem indokolt, kivéve
 - amerikai indiánok – nagy rák rizikó
 - tüdő- vagy szívtranszplantáció előtt
 - morbid obesitas
 - gyermekkor, fiatal felnőtt kor
- Epekólika
 - szövődményes epekő betegség gyakoribb, mint tünetmentes betegekben
 - elektív cholecystectomy indikált

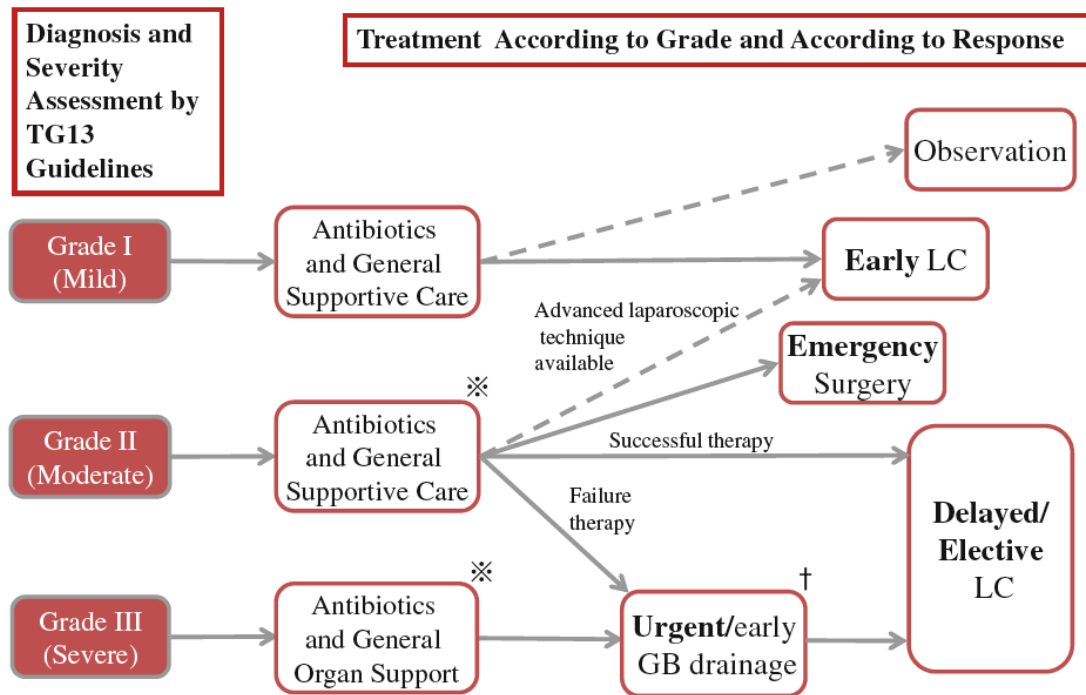
Acut cholecystitis stádiumai és súlyossága

- Ödemás cholecystitis
 - 1. stádium – 2-4 nap
- Nekrotizáló cholecystitis
 - 2. stádium – 3-5 nap
 - felületes nekrozis, nem érinti a teljes falvastagságot
- Szuppuratív cholecystitis
 - 3. stádium – 7-10 nap
 - Szövődmények: pericholecysticus tályog, perforáció, biliaris peritonitis
- Enyhe
- Közepesúlyos
 - Fvs > 18 G/l
 - 72 órát meghaladó tünetek
 - Tapintható fájdalmas rezisztencia az epehólyagnak megfelelően
 - Szuppuratív cholecystitis
- Súlyos
 - Szervelégtelenség is jelen van

Acut cholecystitis kezelése

- Antibiotikum
 - enterococcus, Gram negativ aerob
 - amoxicillin – klavulánsav
 - cefuroxim + metronidazol
 - β -laktám allergia esetén flurokinolon + nitroimidazol
- Parenteralis folyadékpótlás, elektrolit korrekció
- Éhezés, NG szonda hányás esetén
- Analgetikum, spasmolyticum
- Sebészeti konzultáció

Acut cholecystitis kezelése



LC: laparoscopic cholecystectomy, GB: gallbladder

※ Performance of a blood culture should be taken into consideration before initiation of administration of antibiotics.

† A bile culture should be performed during GB drainage.

Cholecystectomy időzítése

- Korai sebészet (7 napon belüli)
 - csökkenti a kórházi ápolás hosszát
 - 1-5 nappal
 - egészséggel kapcsolatos életminőséget javítja
 - nem növeli a konverzió gyakoriságát
 - nem befolyásolja a mortalitást, morbiditást
- Halasztott cholecystectomy
 - konzervatív kezelést követően **19-36%-ban sürgős ismételt felvétel** a tervezett elektív cholecystectomy előtt
 - a betegek **18-23%-ánál** a tervezettnél **korábbi műtét**, ezen betegek **45%-ánál konverzió** volt szükséges

Epeúti kövesség gyanúja: UH, májenzimek

■ Közepes valószínűség

- Epeút tágulat normál laborokkal
- Kóros laborok normál epeúttal

■ MRCP, EUH

- Ha pozitív, ERCP

■ Nagy valószínűség

- Epeúti kő az UH-on
- Cholangitis
- Fájdalom, epeúttágulat, icterus
epéköves előzmény esetén

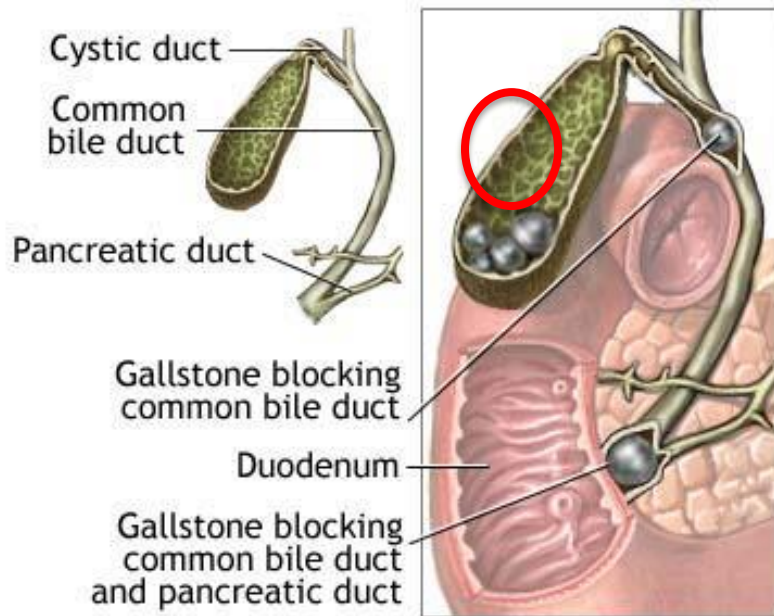
■ ERCP

Choledocholithiasis kezelése

- Endoscopos kőextrakció
- Cholecystectomy
 - in situ cholecysta mellett a betegek kb. 40%-a 5 éven belül panaszossá válik
- Nehezen kezelhető epeúti kövek
 - nagyság, alak, mennyiség
 - epeúti szűkület feletti kő
 - epeúti stent – a definitív megoldásig
 - mechanikus lithotrypsia
 - ESWL
 - elektrohidraulikus lithotrypsia
 - percutan transhepaticus drainage – sohasem elsővonalbeli
 - kőoldó terápia (NBD – methyl-tert-butyl-ether, UDCA)

Akut cholangitis

- Esetek 85%-ában az epevezetékbe impaktálódott kő okozza
 - Baktériumokat tartalmazó epe
 - *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Enterococcus*, *Proteus*
 - Gyorsan bacteraemia alakul ki
- Charcot triász – 70%-ban
 - Jobb bordaív alatti fájdalom, láz, icterus
 - Reynolds pentád: hypotensio, confusio
 - *Idős betegeknél gyakran csak lethargia, confusio, delirium !!!*



Akut cholangitis diagnózisa

- A – Szisztémás gyulladás
 - Láz, hidegrázás ($>38\text{ C}$)
 - Labor eltérés ($\text{Fvs} < 4, > 10; \text{CRP} \geq 10 \text{ mg/l}$)
- B – cholestasis
 - Icterus ($\text{Bi} \geq 34,2 \mu\text{mol/l}$)
 - Kóros májenzimek ($> 1,5\text{x}$)
- C – Képalkotók
 - Epeút tágulat
 - Etiológiát jelző eltérés – kő, stent, szűkület

- Feltételezhető a diagnózis
 - A-ból 1 és
 - B-ből vagy C-ből 1 jelenléte

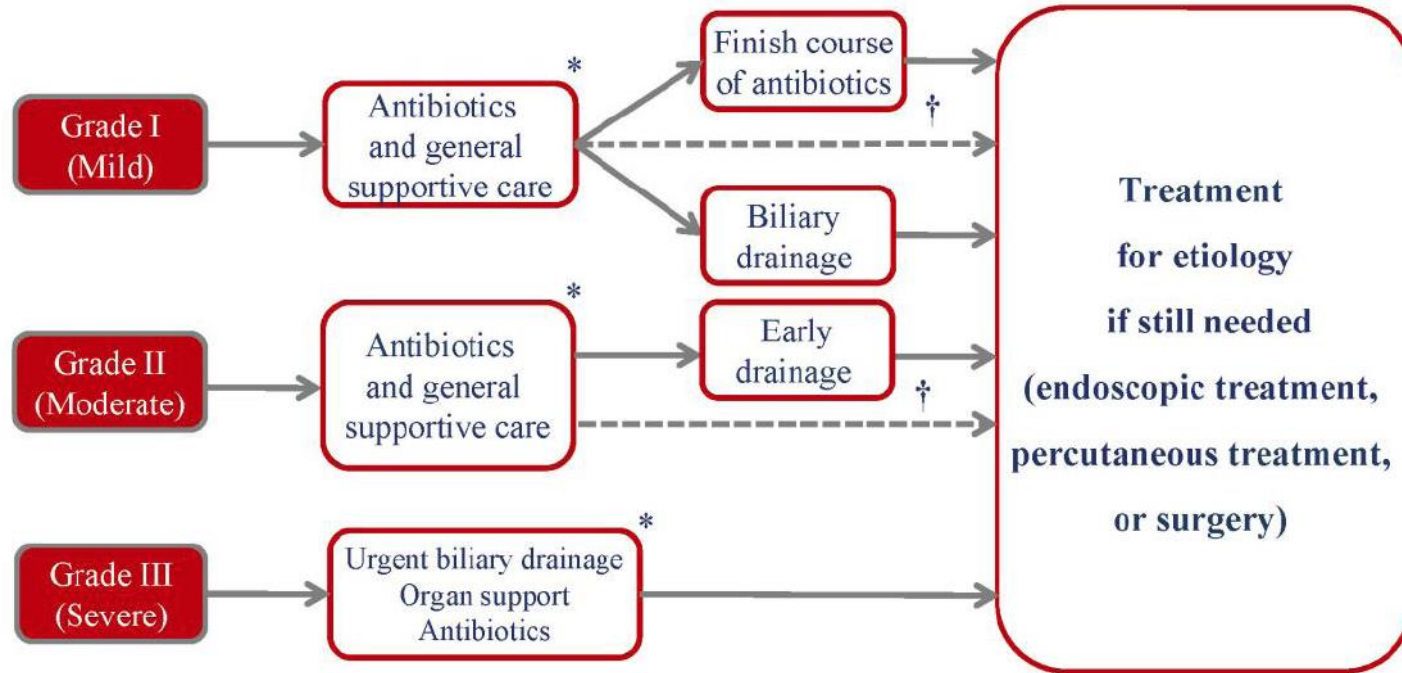
- Biztos diagnózis
 - Mindháromból 1 jelenléte

	Charcot's triad (%)	TG07 (%)	The first draft criteria (with abdominal pain and history of biliary disease) (%)	TG13 (%)
Sensitivity	26.4	82.6	95.1	91.8
Specificity	95.9	79.8	66.3	77.7
[Positive rate]				
Acute cholecystitis	11.9	15.5	38.8	5.9

Cholangitis súlyossága a Tokyo Guideline alapján

- Grade I – enyhe
- Grade II – közép súlyos
 - Kóros Fvs szám
 - > 39 C
 - > 75 év
 - Bi > 85 $\mu\text{mol/l}$
 - Albumin < 25 g/l
- Grade III – súlyos, szervelegtelenség jelenléte
 - Cardiovascularis rendszer – hypotensio, inotrop igény
 - Idegrendszer – zavartság
 - Légzési elégtelenség
 - Veseelégtelenség
 - Máj működés zavara – INR > 1,5
 - Hematológiai eltérés – TCT < 100.000

Cholangitis kezelése a Tokyo Guideline alapján (TG18)



* Hemokultúra az antibiotikus kezelés előtt, epeleoltás epeúti drenázs során

Középsúlyos cholangitisben sürgős (<24 óra) vagy korai (24-48 óra) epeúti drenázs csökkenti a mortalitást

30-day mortality according to the timing or absence of biliary drainage

Severity grade	Urgent biliary drainage			Urgent or early biliary drainage		
	Within 24 hours (n=2,709)	After 24 hours or absence (n=3,354)	P value	Within 48 hours (n=3,730)	After 48 hours or absence (n=2,333)	P value
Grade III (n=1,521)	5.4% (42/781)	4.9% (36/740)	0.727	4.9% (50/1,017)	5.6% (28/504)	0.622
Grade II (n=2,019)	1.7% (16/939)	3.4% (37/1,080)	<0.05	2.0% (25/1,272)	3.7% (28/747)	<0.05
Grade I (n=2,523)	1.3% (13/989)	1.2% (18/1,534)	0.853	1.1% (16/1,441)	1.4% (15/1,082)	0.586
Total (n=6,063)	2.6% (71/2,709)	2.7% (91/3,354)	0.873	2.4% (91/3,730)	3.0% (71/2,333)	0.164

Epeút szűkület okai

■ Benignus

- Krónikus pancreatitis
- Postoperatív
 - LC, OLT
- Primer sclerotizáló cholangitis
- Autoimmun cholangiopathia, IgG₄ betegség
- Mirizzi szindróma
- Vasculitis, ischaemia, trauma
- Infekció (TBC, histoplasmosis, HIV, parazita)

■ Malignus

- Külső kompresszió
 - Pancreas fej
 - Nyirokcsomó
- Cholangiocellularis carcinoma
- Vater papilla carcinoma

Epeúti obstrukció következményei

- Életminőség jelentős romlása
- Nagyobb morbiditás, mortalitás
 - Vízketés
 - Felszívódási zavar
 - Koagulopátia
 - Humorális és celluláris immunitás károsodása
 - Infekciók, endotoxaemia, sebfertőzés, elhúzódó sebgyógyulás
 - Veseelégtelenség

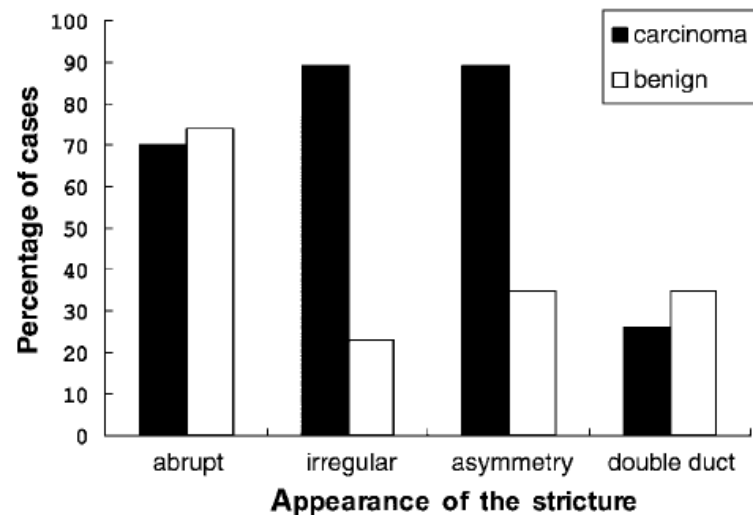
Benignus és malignus epeútszűkületek elkülönítése

■ Morfológia

- Szimmetrikus, fokozatos elkeskenyedés
- Szabálytalan, éles szélű, hosszabb (> 10 mm)
 - MRCP és ERCP azonos szenzitivitású, specificitású

Performance of MRCP and ERCP
for Differentiation of
Cholangiocarcinoma from Benign
Causes of Biliary Stricture

Criterion of Performance	MRCP	ERCP
Sensitivity (%)	81	74
Specificity (%)	70	70
Accuracy (%)	76	72



Benignus és malignus epeútszűkületek elkülönítése

- Citológia, biopszia
 - Alacsony szenzitivitás (27-56%)
 - Endobiliaris biopszia szenzitivitása kissé jobb (44-89%)
 - Kromoszóma abnormalitások kimutatása növeli az érzékenységet
- Tumor markerek a pancreasnedvben / epében
 - CA19.9, K-ras, telomerase, p53
- Cholangioscopia
 - SpyGlass – 84%-os szenzitivitás
 - Chromocholangioscopia
 - Confocalis laser endomicroscopia
- EUS-FNA
 - Legtöbb közlemény > 70%-os szenzitivitás (43-89%)
 - Proximalis léziók esetén kisebb a szenzitivitás (59% vs. 81%)
 - Más módszerrel nem látszó epeúti térfoglalás, falmegvastagodás, nyirokcsomó metastasis
- Intraductalis US
 - 20 MHz-es miniprobe
 - Növeli az érzékenységet, stagingben plusz információk
 - Korábban nem stenttel betegeknél
 - Proximalis lézióknál

Epeúti obstrukció krónikus pancreatitisben

- Krónikus pancreatitises betegek kevesebb, mint negyedénél
- Kezelendő, ha
 - Tüneteket okoz
 - Epeúti kövesség, secunder biliaris cirrhosis
 - Bi, ALP emelkedés több mint 1 hónapon át
- Sebészi vagy endoszkópos kezelés
 - Társbetegségek
 - Compliance
 - Gyakorlott endoszkópos / sebész elérhetősége

Epeúti obstrukció kezelése krónikus pancreatitisben

- Standard epeúti stentek
 - 2 vagy több 10 Fr-es stent, > 1 évig, időszakos stent csere
 - >90%-os korai siker
 - >60%-ban érhető el tartós eredmény (> 1 éves utánkövetés)
- Fém stentek
 - fedetlen SEMS
 - hosszútávú eredmények nem jók, nem ajánlott
 - elzáródás 1 év után
 - 40%-ban szövődmények
 - fedett SEMS
 - gyakoribb migráció, eltávolítható
 - hydrops, cholecystitis
 - 4%-10%, epehólyag kövesség, d. cysticus tumoros érintettsége a két fő rizikófaktor
 - 50-80%-ban tartós eredmény
- Biodegradációs stentek
 - 6 hónap alatt desintegrálódnak (poly-L-lactid – hidrolízis)

LC utáni epecsorgás, epeúti szűkületek

- Perifériás epecsorgás – Type A
 - cysticus csontból vagy perifériás hepaticus ágakból
 - EST, epeúti stent +/- EST, NBD (?)
- Közös epevezeték sérülés – Type B
 - clip / stenosis
 - ERCP, stent 75%-ban sikeres
 - stent megelőzi a későbbi stenosis kialakulását is
 - PTC – ERCP randevú
 - ha a proximalis epeutakba nem juttatható vezetődrót
- Postoperatív epeútszűkület – Type C
 - endoscopos stent behelyezés +/- ballon tágítás
- Choledochus transsectio – Type D
 - sebészi rekonstrukció

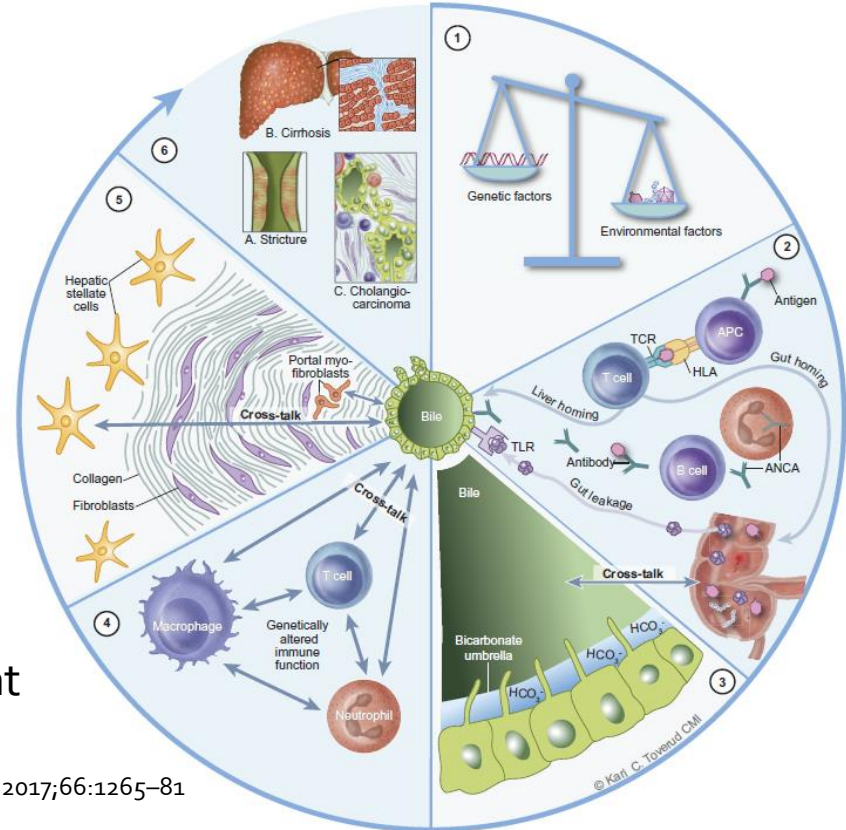
Primer sclerotizáló cholangitis

PSC

- Krónikus kolesztatikus májbetegség
- Progresszív, végstádiumú májbetegségbe progrediál, cholangiocarcinoma gyakori
- Gyulladás, az intra- és extrahepaticus epeutak fibrosisa (diffúz, multifokális)
- Férfiakban 2-3x gyakoribb, mint nőkben
 - Incidencia 0,5 – 1,25 / 100.000
 - Prevalencia 6,3 – 20,9 / 100.000
 - IBD (CU) az esetek 73%-ban
 - PSC CU-s betegek 2,4-4%-ában, Crohn betegek 1,4-3,4%-ában

PSC pathogenezeise

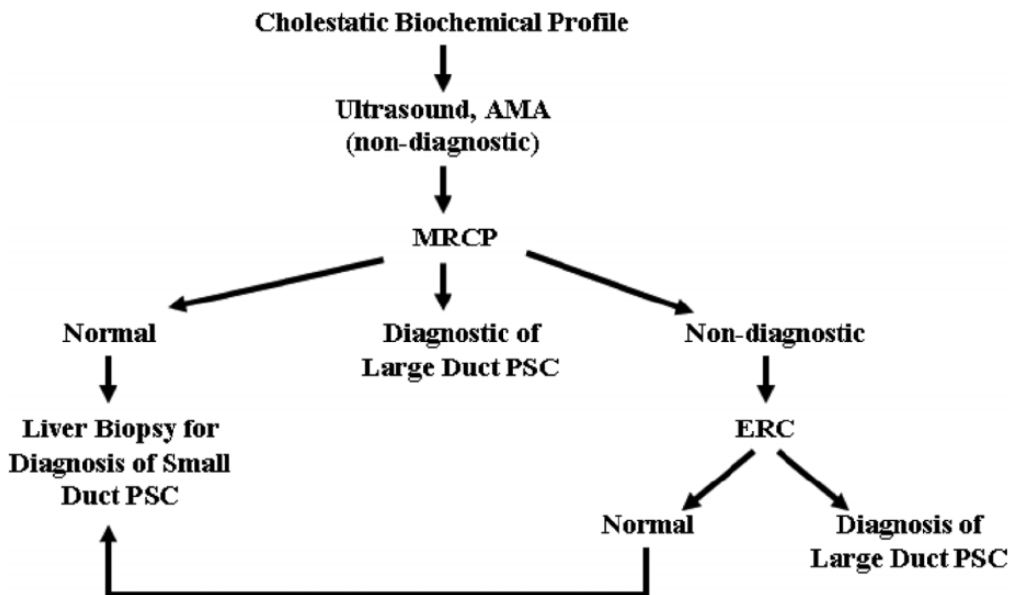
- Multifaktoriális
- Genetikai predispozíció
 - HLA-B8 (60-80%), -DR3, -DRw52a
- Epeutak gyulladását indukálják:
 - portális keringésbe jutó bél baktériumok
 - bélbaktériumok által metabolizált toxikus epesavak
- Autoimmun mechanizmusok
- Krónikus gyulladás fibrosist, epeútszűkületet, cirrhosist és kolangiokarcinómát okoz



PSC diagnózisa

- Elsődleges diagnosztikus modalitás az MRCP
 - Perifériás intrahepatikus epeutak és a közös epevezeték distalis szakaszának ábrázolása suboptimális
 - Perifériás epeutak ábrázolására azonban jobb, mint az ERCP
 - pontosság 87% vs. 63%!
 - Elzárt, izolált epeutak is ábrázolódnak MRCP során
 - Költséghatékony
- PSC klinikai gyanúja esetén
 - Válogatott esetekben MRCP után ERCP
 - MRCP és májbiopszia eredménye nem egyértelmű
 - Ha a májbiopszia kontraindikált
 - ERCP ha az MRCP kontraindikált
 - MRCP nem mindig látja a kezdeti eltéréseket
 - Epeútak folyadékkal feltöltése, nagyobb intraductalis nyomás szükséges lehet az enyhe eltérések kimutatására

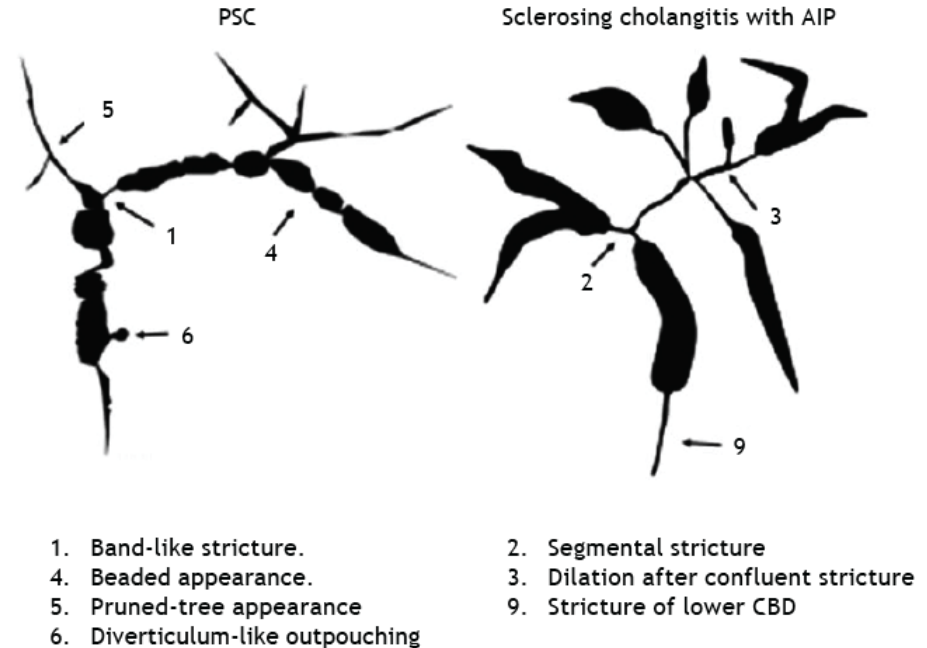
Primer sclerotizáló cholangitis



- Rutin diagnosztikában az autoantitesteknek nincs szerepe
 - ANCA 50-80%-ban pozitív
- Minden IBD esetében PSC-t vizsgálni kell, ha a májenzimek (GGT, ALP) emelkedettek
- Típusos cholangiographia esetén májbiopszia nem szükséges
 - Aminotranszferáz emelkedés esetén májbiopszia (overlap sy.)
- IgG4 szint meghatározás javasolt
 - IgG4 asszociált sclerotizáló cholangitis kizárására

IgG4 asszociált sclerotizáló cholangitis

- T lymphocyták, IgG4-pozitív plasmasejtek okozta infiltráció fibrózissal
- Autoimmun pancreatitisszel vagy anélkül
- Klinikai jellemzők
 - Idősebb életkor szemben a PSC-vel
 - Serum IgG4 emelkedett
 - Jó prognózis
 - Steroidra javul
 - Társul más sclerotizáló betegséggel
 - AIP, cholecystitis, retroperitonealis fibrosis, inflammatorikus pseudotumor, interstitialis pneumonia, stb.



PSC-t utánzó másodlagos sclerotizáló cholangitisek

Infekciók	Bakteriális és parazita okozta; Rekurrens pyogen cholangitis
Immundeficienciák	Kongenitális; Szerzett – HIV; Kombinált immundeficienciák; Angioimmunoblasztos lymphadenopathia
Mechanikus / toxikus	Epeúti kő; Sebészeti sérülés; Intraarteriális kemoterápia; Gyógyszer okozta sclerotizáló cholangitis
Ischaemiás	Vaszkuláris trauma; Máj allograft artériás elégtelensége; Paroxysmalis nocturnalis hemoglobinuria
Más pancreatobiliaris betegségek	Cisztás fibrózis; Sclerotizáló cholangitis kritikus betegségben; ABCB4-asszociált cholangiopathia; Krónikus pancreatitis
Szisztémás gyulladásos betegségek	IgG4 asszociált betegségek; Hypereosinophil sy.; Sarcoidosis; GVHD
Potenciálisan cholangiopathiát utánzó betegségek	Langerhans sejtes histiocytosis; Szisztémás mastocytosis; Caroli betegség; Kongenitális májfibrosis; Hodgkin kór; Cholangitis glandularis proliferans, Daganatos / áttétes betegségek; Amiloidosis; Allograft kilöledés

Prognózis

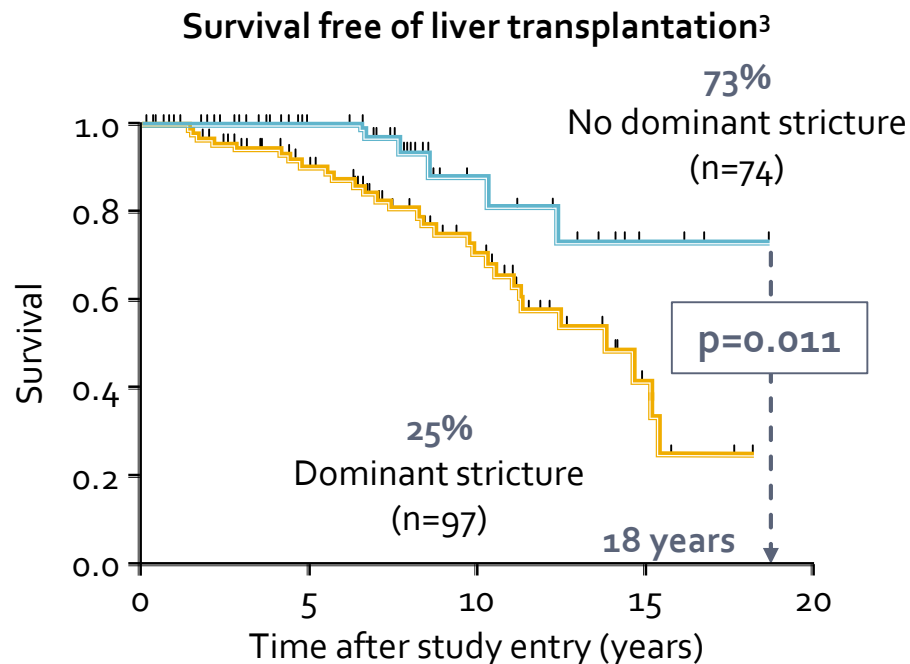
- Progresszív betegség, májtranszplantáció nélkül 10-12 éves túlélés a diagnózist követően
- Szövődmények
 - Cholestasis
 - Pruritus
 - Steatorrhea, ADEK vitamin hiány
 - Metabolikus csontbetegség – osteopenia
 - A legtöbb esetben nem D vitamin hiány miatt
 - Corticosteroidok
 - Osteoblastot gátló toxinok (Bi, epesavak, ...)
 - Cholangitis, cholelithiasis, domináns epeúti stenosis
 - Cholangiocarcinoma (6-11%), colon carcinoma (5-10%-ban 20 év után)
 - Májelégtelenség

Primer sclerotizáló cholangitis gyógyszeres kezelése

- UDCA – nem javasolt
 - 13-15 mg/kg
 - Cholestaticus paraméterek javulnak
 - Cirrhosis kialakulása, dekompenzálódása, transzplantáció szükségessége nem változik
 - 28-30 mg/kg
 - 150 beteg prospectiv vizsgálatát leállították
 - A kezelt csoportban rosszabb lefolyás
 - gyakoribb volt a májtranszplantáció, súlyos mellékhatások, halál
- PSC és overlap sy
 - Steroidok, immunszuppresszív szerek
- Calcium, D-vitamin
 - Csontdenzitás vizsgálata a diagnóziskor és 2-3 évente

Domináns szűkületek jelentősége

- $\text{CBD} \leq 1,5 \text{ mm}$, centrális hepatikus ágak $\leq 1 \text{ mm}$
- Tünetek: pruritus, sárgaság, rekurrens cholangitis
- Előrehaladottabb szövettan
- Nagyobb a cholangiocarcinoma kockázata
- Nagyobb az epehólyag és a kolorektális rák kockázata (IBD asszociáció esetén)
- Májtranszplantáció nélkül rosszabb túlélés

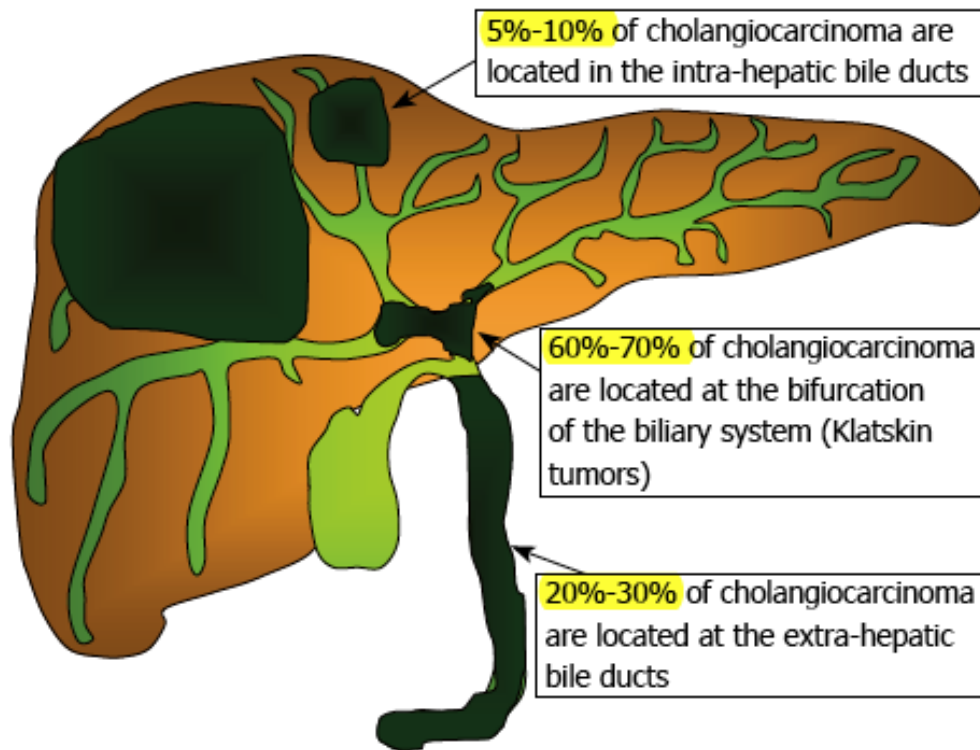


Domináns epeúti sztenózis endoszkópos kezelése

- Kiket kell kezelni?
 - Icterus fokozódása
 - Láz, hidegrázás, cholangitis jelei
 - Vízketés romlása
 - Fájdalom, kimerültség, TS csökkenés
 - Bi, kolesztatikus paraméterek gyors romlása (májelégtelenség kizárandó)
 - Klinikailag jelentős (domináns) szűkületek, tárgulatok megjelenése, romlása
- Lehetőségek
 - EST, stentelés ± ballon dilatáció
 - kefecitológia és/vagy biopszia az intervenció előtt
 - profilaktikus antibiotikum!
 - PTCD, ha az ERCP sikertelen
- Gyakran többszöri intervenció szükséges
- Szövődmény 7-20%-ban
- Csak tapasztalt ERCP-s végezze!

Cholangiocarcinoma

- GI tumorok 3%-a
- HCC után a 2. leggyakoribb primér máj malignitás
- Incidencia
 - ICC: 0,8 / 100.000
 - ECC: 0,8 – 1,2 /100.000
 - Ffi : nő = 1,5 : 1
 - 70 év körüli átlagéletkor
 - ICC incidencia nő, ECC csökken



Cholangiocarcinoma rizikófaktorai

- PSC
 - 10 évvel a diagnózis után a betegek 9%-ában CC
 - IBD + PSC: 10 év – 14%, 20 év – 31%
 - 30-50 év közötti életkorban
- Parazita fertőzés
 - Dél-Kelet Ázsia
- Intrahepatikus epekövek
 - Orientalis cholangiohepatitis
- Congenitalis epeúti cysták
- Májcirrrosis
 - 10x rizikó
- Virus fertőzések
 - HBV, HCV, HIV
- Kémiai ágensek
 - Thorium dioxid (rtg kontraszt), azbeszt, vinyl chlorid, nitrozaminok
 - Isoniacid, első generációs kontraceptívumok

Cholangiocarcinoma operabilitását meghatározó tényezők

- Társbetegségek és a beteg életkora
- Betegség stádiuma
 - Epeutak menti és perineuralis terjedés miatt nehéz a preoperatív staging – intraoperatív szövettan
 - Operabilisnak vélt betegek 25%-ánál a műtét alatt derül ki az inoperabilis stádium
 - Inoperabilis, ha
 - Mindkét oldali d. hepaticus érintettség a 2. elágazásig
 - V. portae, a. hepatica érintettség
 - Egyoldali terjedés a 2. d. hepaticus elágazásig, ellenoldali a. hepatica vagy v. portae ág érintettségével, ellenoldali atrophias lebennyel
- Preoperatív epeúti drainage ellentmondásos
 - Perioperatív infekciók kockázata nagyobb
 - Elhúzódó preoperatív epeúti elzáródás is növeli a postoperatív morbiditást, mortalitást

Cholangiocellularis carcinoma palliációja

- Epeúti drainage
 - Cholestaticus májelégtelenség megelőzése
 - Életminőség javítása (pruritus, cholangitis)
 - A májállomány 25%-ának drainálása elegendő, ha nincs cholangitis
 - Hilaris tumoroknál nincs különbség az egyoldali vagy bilaterális drainage között
- Radioterápia – nem rutin, vannak előnyei, de nő a szövődmények száma
 - 30-50 Gy külső besugárzás
 - 10-20 Gy brachyterápia
- Fotodinámiás terápia
 - Fotoszenzitizáló adása – hematoporphyrin
 - Laser katéter transzpapillárisan vagy percutan úton – tumor necrosis 4-6 mm-es mélységben
 - Növeli a túlélést, neoadjuváns terápiaként is szóba jön

Malignus hilusi szűkületek

- PTCD jobb mint az endoszkópos drainage
 - Kevesebb infektív komplikáció
 - Kis forgalmú centrumokban gyakoribb az eredménytelen endoszkópos beavatkozás
 - ERCP csak nagy forgalmú centrumokban, ha multidisziplináris együttműködés biztosítható
- Technikai sikertelenség ERCP során 20% is lehet
- Bilateralis kontrasztanyag töltés után bilateralis stentelés szükséges
- A máj volumen több, mint 50%-ának drainálása jobb túlélést biztosít
- Profilaktikus antibiotikus kezelés az ábrázolt vezetékrendszer komplett drainálásáig
- Műanyag és fedetlen fémstent rövid távú sikeressége azonos, hosszú távon jobb a fémstent
 - Fémstent, ha a várható túlélés több, mint 3-4 hónap
 - Műanyag stent amíg az operabilitás kérdése nem eldöntött

Potenciálisan reszekálható malignus choledochus szűkület

- Preoperatív stentelés növeli a morbiditást a korai sebészethez képest
- Preoperatív stentelés szükséges
 - Ha neoadjuváns kezelés szóba jön
 - Akut cholangitis esetén
 - Későn kerül a beteg műtétre
 - Jelentős icterus, pruritus esetén
- Milyen stent?
 - Bizonytalan diagnózis esetén műanyag stent
 - Biztosan malignus folyamat esetén a fémstent költséghatékonyasága egyezik a műanyag stentével
 - A betegek többsége nem kerül műtétre
 - Műtétet nem befolyásolja a megfelelő méretű fémstent
 - Fémstent esetén a szövődmények aránya kisebb

Nem reszekálható epeúti szűkület kezelése – milyen stent?, hogyan?

- Műanyag vagy SEMS?
 - SEMS, ha a várható túlélés 4-5 hónapnál hosszabb
- Fedett vagy fedetlen?
 - Distalis szűkületbe inkább fedett stent
 - Kevesebb a reintervenció?
 - Gyakoribb migráció?
- Kell-e EST?
 - Intakt pancreasvezeték esetén EST nélkül nagyobb a pancreatitis aránya? – retrospektív analízisekben
- Suprapapillaris vagy transpapillaris?
 - Suprapapillaris SEMS esetén kevesebb cholangitis
 - Suprapapillaris műanyag stent esetén gyakoribb migráció

Epeúti szűkületek diagnosztikája, terápiája – mit hoz a jövő?

- Intervenciós endoszkópos számára nagy kihívás
- Diagnosztikában nagy szükség lenne az MR, MRCP elérhetőségének javítására
- Endoszkópos UH fontos
 - Diagnosztikában
 - Epeúti drainálás megváltozott anatómia, vagy más okból sikertelen ERCP esetén
- A stent technológia folyamatos fejlődése révén
 - Javulnak a kezelési lehetőségek
 - Változnak az indikációk
- Palliatív endoszkópos tumor abláció fejlődése

Köszönöm a figyelmet!

