

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**‘Μελέτη της συχνότητας, της φυσικής πορείας και  
θεραπευτικής ανταπόκρισης των επιπλοκών της κίρρωσεως.’**

**ΜΑΡΙΑ ΦΡΑΓΚΑΚΗ**  
**ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΟΣ**

**ΗΡΑΚΛΕΙΟ 2020**

*Στο σύζυγό μου, Μύρωνα & στο γιο μας, Δημήτρη*

*Στους γονείς μου, Γιώργο & Άννα  
με σεβασμό, ευγνωμοσύνη και αγάπη*

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Κουρούμαλης Ηλίας:** Επιβλέπων Καθηγητής

**Παπαδάκης Κωνσταντίνος:** Συν-επιβλέπων καθηγητής

**Κουκουράκη Σοφία:** Συν-επιβλέπων καθηγητής

### **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

**Κουρούμαλης Ηλίας:** Ομότιμος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

**Παπαδάκης Κωνσταντίνος:** Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

**Κουκουράκη Σοφία:** Αναπληρώτρια καθηγήτρια Πυρηνικής Ιατρικής

**Μουζάς Ιωάννης:** Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

**Τζαρδή Μαρία:** Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής

**Νότας Γεώργιος:** Αναπληρωτής Καθηγητής Εργαστηριακής Ενδοκρινολογίας

**Καλαϊτζακης Ευάγγελος:** Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας

## Πίνακας περιεχομένων

I. ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.....	5
II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	11
II.A. Ασκίτης.....	14
II.B. Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα.....	16
II.Γ. Ηπατονεφρικό σύνδρομο.....	18
II.Δ. Κιρσορραγία.....	22
II.E. Ηπατική εγκεφαλοπάθεια.....	24
II.ΣΤ. Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο.....	31
II.Ζ. Προγνωστικοί δείκτες.....	35
III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
III.A. Σκοποί της παρούσας διατριβής.....	36
III.B. Υλικά- μέθοδοι.....	37
III.B.A. Μελέτη της συχνότητας εμφάνισης και της επίπτωσης της κίρρωσης στην Κρήτη.....	37
III.B.A.1. Ασθενείς.....	37
III.B.A.2. Στατιστική ανάλυση.....	38
III.B.B. Κλινική έκβαση και επιβίωση των ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση.....	38
III.B.B.1. Ασθενείς.....	38
III.B.B.2. Στατιστική ανάλυση.....	41
III.B.Γ. Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο σε κίρρωτικούς ασθενείς: Διαγνωστική προσέγγιση (screening) και κλινικές συσχετίσεις.....	41
III.B.Γ.1. Ασθενείς.....	41
III.B.Γ.2. Εργαστηριακές μετρήσεις.....	42
III.B.Γ.3. Στατιστική ανάλυση.....	43
III.B.Δ. Συγκριτική μελέτη των προγνωστικών δεικτών της κίρρωσης: ALBI, MELD και Child-Pugh scores.....	44
III.B.Δ.1. Ασθενείς.....	44
III.B.Δ.2. Εργαστηριακές μετρήσεις.....	44
III.B.Δ.3. Στατιστική ανάλυση.....	45
III.Γ. Αποτελέσματα.....	46
III.Γ.A Μελέτη της συχνότητας εμφάνισης και της επίπτωσης της κίρρωσης στην Κρήτη.....	46
III.Γ.B. Κλινική έκβαση και επιβίωση των ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση.....	50
III.Γ.Γ. Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο σε κίρρωτικούς ασθενείς: Διαγνωστική προσέγγιση (screening) και κλινικές συσχετίσεις.....	59
III.Γ.Δ. Συγκριτική μελέτη των προγνωστικών δεικτών της κίρρωσης: ALBI, PALBI, MELD, MELDNa και Child-Pugh scores.....	70
III.Δ. Συζήτηση- Συμπεράσματα.....	79
IV. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	92
V. SUMMARY.....	94
VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	96
VII. ΑΝΤΙΓΡΑΦΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ.....	110

I. ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

AAA	Aromatic amino acids
ACLF	Acute-on-chronic liver failure
Akt	protein kinase B
ALBI	Albumin-Bilirubin score
AUC	Area under ROC curve
AVP	Arginine vasopressin
BCAA	Branched-chain amino acids
CBDL	Common bile duct ligation
CO	Cardiac output
CO	Carbon monoxide

CPS	Child-Pugh score
CP score I	Child-Pugh score I
CP score II	Child-Pugh score II
CSPH	Clinically significant portal hypertension
CX3CL-1B	Chemokine fractalkine membrane bound
CX3CL-1S	Chemokine fractalkine soluble
CX3CR1	Chemokine fractalkine receptor.
eNOS	endothelial nitric oxide synthase
ERK	extracellular signal-regulated protein kinase
ET-1	endothelin-1
ETB	endothelin B receptor

GABA	Gamma-amino-butyric acid
GLN	Glutamine
HE	Hepatic encephalopathy
HLA-DR	Human leukocyte antigen – antigen D related
HMGB1	High-mobility group box 1
HO-1	heme oxygenase-1
HPS	hepatopulmonary syndrome
HRS	Hepatorenal syndrome
HRS-AKI	Hepatorenal syndrome-Acute kidney injury
HRS-CKD	Hepatorenal syndrome-Chronic kidney disease
HSPs	Heat shock proteins

HVPG	Hepatic Venous Pressure Gradient
IFN	Interferon
IL	Interleukin
iNOS	inducible nitric oxide synthase
IPVD	intrapulmonary vascular dilatations
LSM	Liver stiffness measurement
LPS	Lipopolysaccharide
MELD score	Model of End-stage Liver Disease score
MELDNa score	Model of End-stage Liver Disease score sodium score
MPH	Mild portal hypertension
MPH	Moderate portal hypertension



NAFLD	Non-alcoholic fatty liver disease
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	Ammonia
NO	Nitric oxide
PALBI	Platelet- Albumin-Bilirubin score
PaO <sub>2</sub>	μερική πίεση του οξυγόνου
PaCO <sub>2</sub>	μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακος
P(A-a)O <sub>2</sub>	Alveolar-arterial oxygen gradient, κυψελιδοαρτηριακή διαφορά
PSE	Portosystemic encephalopathy
RAAS	Renin–angiotensin–aldosterone system
SAV	Splanchnic arteriolar vasodilatation
SBP	Spontaneous bacterial peritonitis

SNS	Sympathetic nervous system
TIPS	Transjugular intrahepatic portosystemic shunts
<sup>99m</sup> Tc-MAA	Technetium 99m-macroaggregated albumin perfusion lung scan
TNF	Tumour necrosis factor
VEGF-A,	vascular endothelial growth factor A
VEGFR	vascular endothelial growth factor receptor
ΑΒΠ	Αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα
ΗΚΚ	Ηπατοκυτταρικός καρκίνος
ΗΝΣ	Ηπατονεφρικό σύνδρομο
ΗΠΣ	Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο

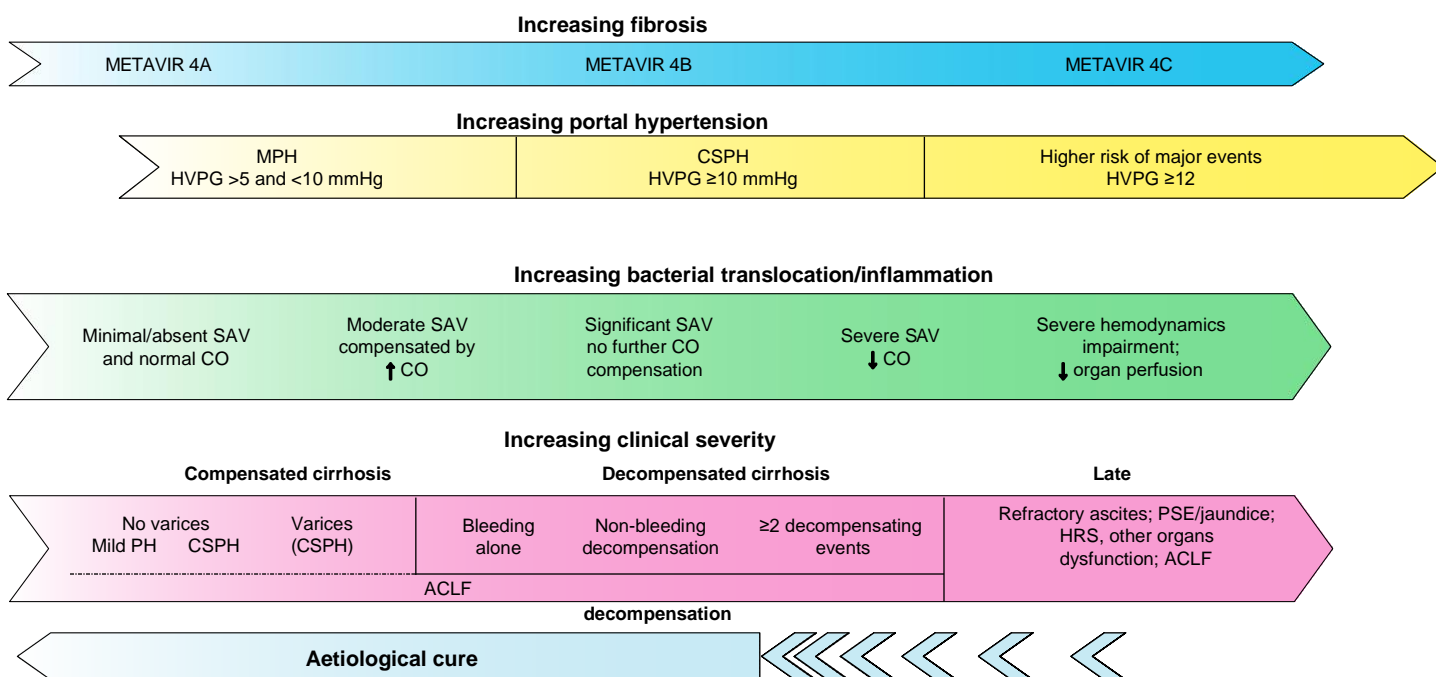
## II. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Η φυσική πορεία της κίρρωσης χαρακτηρίζεται αρχικά από μία ασυμπτωματική, υποκλινική περίοδο πριν την ανάπτυξη του κλινικού φαινοτύπου απότοκου της αύξησης της πυλαίας υπέρτασης και της επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας. Σε αυτήν τη φάση η κίρρωση αναφέρεται ως αντιρροπούμενη με τους ασθενείς να έχουν καλή ποιότητα ζωής (1, 2). Στη μη αντιρροπούμενη κίρρωση, ο ασθενής εμφανίζει τις σοβαρές επιπλοκές της νόσου, δηλαδή τον ασκίτη, τη κίρσορραγία, την ηπατική εγκεφαλοπάθεια, την αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα, το ηπατονεφρικό και το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο (3). Κοινός παρονομαστής και των δύο φάσεων είναι η πυλαία υπέρταση, η οποία ορίζεται ως η αύξηση της πίεσης της πυλαίας φλέβας πάνω από 6 mm Hg και υπολογίζεται εμμέσως από τη διαφορά μεταξύ της πίεσης ενσφήνωσης και της ελεύθερης πίεσης στην ηπατική φλέβα (HVPG, Hepatic Venous Pressure Gradient) (4). Η αυξημένη τιμή της HVPG αποτελεί παράγοντα ρήξης της αντιρρόπησης ανεξαρτήτως της συνθετικής ικανότητας του ήπατος και του MELD score (5, 6). Οι τιμές της HVPG είναι ιδιαίτερα σημαντικές. Απαιτείται τιμή HVPG πάνω από 10 mmHg για το σχηματισμό των κισμών οισοφάγου και πάνω από 12 mmHg αυξάνεται ο κίνδυνος για κίρσορραγία. Σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση μείωση αυτής κατά τουλάχιστον 10% μπορεί να αποτρέψει την ανάπτυξη κισμών (7, 8). Επιπλέον, αν διατηρηθεί η τιμή της HVPG <10 mmHg έχει αρνητική προγνωστική αξία για τη ρήξη της αντιρρόπησης 90% (5). Η αυξημένη τιμή HVPG αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα της επιβίωσης (3% αύξηση της θνητότητας ανά 1 mm Hg αύξηση της HVPG) (9). Μείωση της τιμής της HVPG κάτω του 12 mm Hg ή κατά 20% σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης επιπλοκών και βελτίωση της επιβίωσης (μείωση έως 60% της θνησιμότητας) (10-12).

Παλαιότερα, είχαν προταθεί 4 στάδια της κίρρωσης με βάση την παρουσία ή απουσία ενδείξεων χαρακτηριστικών της πυλαίας υπέρτασης (1). Το στάδιο 1 χαρακτηρίζεται από την απουσία ασκίτη ή κισμών. Το στάδιο 2 χαρακτηρίζεται από την απουσία ασκίτη, αλλά την παρουσία κισμών, οι οποίοι δεν έχουν αιμορραγήσει. Τα στάδια 1 και 2 αφορούν στην αντιρροπούμενη κίρρωση. Το στάδιο 3 χαρακτηρίζεται από την παρουσία ασκίτη με ή χωρίς κισμούς, οι οποίοι

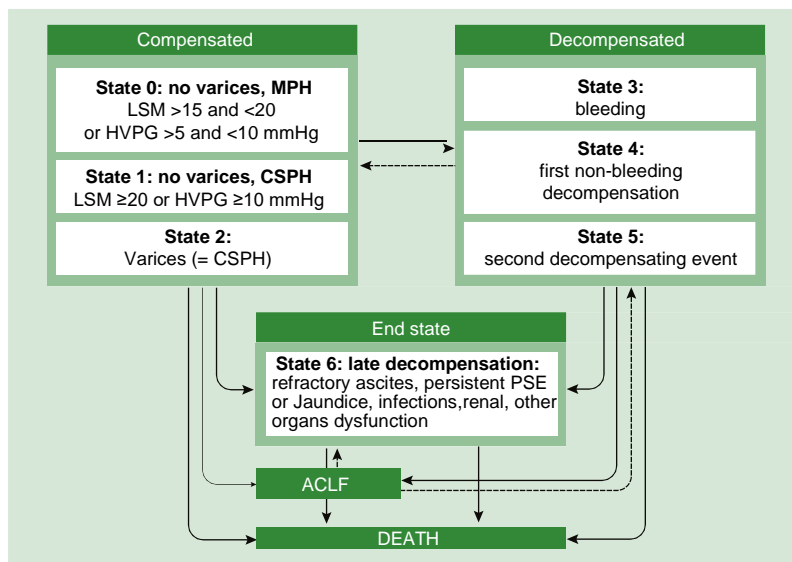
δεν έχουν αιμορραγήσει. Το στάδιο 4 χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση κίρρωσης σε ασθενείς με ή χωρίς ασκίτη. Με βάση την παραπάνω κατάταξη η επιβίωση τον πρώτο χρόνο της διάγνωσης ήταν 99%, 97%, 80% και 43% αντίστοιχα (1). Παρότι, στην πορεία και λόγω της καλύτερης αντιμετώπισης της κίρρωσης, οι ασθενείς σταδίου 3 και 4 είχαν παρόμοια επιβίωση, η ανωτέρω κατάταξη παραμένει σημαντική στην κατανόηση της αντιρροπούμενης και μη κίρρωσης. Στην εικόνα 1 και 2 απεικονίζονται τα στάδια της κίρρωσης με βάση τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και τις αιμοδυναμικές και κλινικές εκδηλώσεις (13).

**Εικόνα 1.** Σχηματική απεικόνιση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών, των αιμοδυναμικών και κλινικών εκδηλώσεων της κίρρωσης από τους D'Amico G, et al. Journal of hepatology. 2018;68(3):563-76 (13).



ACLF, acute-on-chronic liver failure; CO, cardiac output; CSPH, clinically significant portal hypertension; HRS, hepatorenal syndrome; HVPg, hepatic venous pressure gradient; MPH, mild portal hypertension; PSE, portosystemic encephalopathy; SAV, splanchnic arteriolar vasodilatation.

**Εικόνα 2.** Σχηματική απεικόνιση των κλινικών σταδίων της κίρρωσης από τους D'Amico G, et al. Journal of hepatology. 2018;68(3):563-76 (13).



ACLF, acute-on-chronic liver failure; CSPH, clinically significant portal hypertension; HVPG: hepatic venous pressure gradient; LSM, liver stiffness measurement; MPH, moderate portal hypertension; PSE, portosystemic encephalopathy.

Ρήξη της αντιρρόπησης συμβαίνει σε ποσοστό μεταξύ 5-7% ανά έτος με επακόλουθη μείωση της μέσης επιβίωσης των ασθενών από τα 12 έτη της αντιρροπούμενης στα περίπου 2 έτη της μη αντιρροπούμενης κίρρωσης (1). Σε μελέτη από τη Δανία σε κίρρωτικούς ασθενείς με διάστημα παρακολούθησης πάνω από 2 δεκαετίες η συνολική επιβίωση υπολογίζεται στο 66 % το 1ο έτος, 38% στα 5 έτη και 22% στα 10 έτη (14). Μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο 4537 ασθενών με κίρρωση ήπατος καταλήγει ότι η συνολική επιβίωση των ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση είναι 87% έναντι 75% το 1<sup>ο</sup> έτος και 67% έναντι 45 % στα 5 έτη, αντίστοιχα (15). Επιπροσθέτως, η ανάπτυξη της κάθε επιπλοκής της κίρρωσης φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στην επιβίωση. Σε μελέτη στους ασθενείς με κίρρωση ήπατος λόγω κατάχρησης αλκοόλης φάνηκε ότι η επιβίωση τον 1<sup>ο</sup> χρόνο ήταν στο 83% στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση και 36%-80% στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση. Χειρότερη επιβίωση είχαν οι ασθενείς με ηπατική

εγκεφαλοπάθεια (36%), ενώ ακολουθούσαν οι ασθενείς με ασκίτη και επεισόδιο κίρρωσης (51%) και καλύτερη ήταν η επιβίωση στους ασθενείς με επεισόδιο κίρρωσης ανεξαρτήτως της ύπαρξης ή όχι ασκίτη (16).

## **II.A. ΑΣΚΙΤΗΣ**

### ***II.A.1. Ορισμός- Επιδημιολογία***

Ο ασκίτης ορίζεται ως η ύπαρξη ελεύθερου υγρού στην περιτοναϊκή κοιλότητα, ενώ γίνεται έκδηλος μετά από συλλογή τουλάχιστον 1 λίτρου υγρού. Αποτελεί την πιο κοινή αιτία ρήξης αντιρρόπησης της κίρρωσης με συχνότητα εμφάνισης 5-10% ανά χρόνο σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση (17, 18). Η εμφάνισή του επηρεάζει την εργασιακή και κοινωνική ζωή του ασθενούς, διότι απαιτεί χρόνια θεραπεία και συχνά οδηγεί σε νοσηλεία, ενώ σχετίζεται με την εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών, όπως η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα. Η 5ετής επιβίωση των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση πέφτει από το 80% στο 30% στους ασθενείς με ρήξη αυτής και εμφάνιση ασκίτη (1).

### ***II.A.2. Κλινικές εκδηλώσεις***

Ο ασκίτης συνήθως γίνεται αντιληπτός από τον ασθενή λόγω αύξησης της περιμέτρου κοιλίας ή και λόγω επακόλουθης δυσχέρειας στην αναπνοή. Είναι συνήθως ανώδυνος, ενώ αν επιπλακεί με την αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα γίνεται επώδυνος (αλλά όχι πάντοτε).

### ***II.A.3. Παθοφυσιολογία***

Η περιφερική αρτηριακή αγγειοδιαστολή, η οποία ενεργοποιείται από την παραγωγή ουσιών, όπως το μονοξειδίο του αζώτου, μονοξείδιο του άνθρακα και η προστακυκλίνη αποτελεί τη βάση της δημιουργίας του ασκίτη (19). Ωστόσο, φαίνεται ότι η χρόνια φλεγμονή των κίρρωτικών ασθενών με την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών παίζουν σημαντικό ρόλο (20). Η βακτηριακή μετατόπιση (bacterial translocation) και η συσχετιζόμενη με αυτήν παραγωγή των pathogen associated molecular patterns (PAMPs) σε συνδυασμό με την παραγωγή των danger associated molecular patterns (DAMPs) στα πλαίσια της ηπατικής βλάβης/νέκρωσης αποτελούν την

εναρκτήρια δύναμη προ- φλεγμονωδών ουσιών, οι οποίες οδηγούν στη σπλαχνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή και στην καρδιαγγειακή δυσλειτουργία. Αυτή φαίνεται να είναι η νέα θεωρία ανάπτυξης επιπλοκών της κίρρωσης του ήπατος (21).

#### **II.A.4. Διάγνωση**

Ανάλογα με τη βαρύτητά του ο ασκίτης χωρίζεται σε 3 βαθμούς (**Πίνακας 1**).

**Πίνακας 1.** Ταξινόμηση του ασκίτη ανάλογα με τη βαρύτητα

Βαθμός 1, ήπιας βαρύτητας	Μη εμφανής κλινική, διάγνωση με υπερηχογράφημα
Βαθμός 2, μέτριας βαρύτητας	Διάγνωση με κλινική εξέταση με ήπια διάταση του κοιλιακού τοιχώματος
Βαθμός 3, σοβαρής βαρύτητας	Σημαντική περιτοναϊκή συλλογή με διάταση του κοιλιακού τοιχώματος

Διαγνωστική παρακέντηση έχει ένδειξη σε κάθε ασθενή με ασκίτη βαθμού 2 ή 3, αλλά και σε όλους του κίρρωτικούς με ασκίτη που εισάγονται στο νοσοκομείο (22). Μέτρηση των λευκών αιμοσφαιρίων, της ολικής πρωτεΐνης και της αλβουμίνης του ασκίτικου υγρού και καλλιέργεια αυτού είναι απαραίτητα..

#### **II.A.5 Θεραπεία**

Η σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση έγκειται στη λήψη μέτρων που αποβλέπουν στην πρόληψη ή τη βελτίωση της έκβασης της εκάστοτε επιπλοκής της κίρρωσης, δηλαδή την κατακράτηση νατρίου από τους νεφρούς που οδηγεί σε σχηματισμό ασκίτη, τη νεφρική δυσλειτουργία ως απότοκο της ΑΒΠ, την εντερική δυσβίωση ή τη βακτηριακή υπερανάπτυξη σε ασθενείς με προδιάθεση ανάπτυξης λοίμωξης.

Η θεραπεία του ασκίτη έγκειται από την απλή οδηγία του περιορισμού της λήψης νατρίου και τη χρήση διουρητικών έως τη χρήση των εκκενωτικών παρακεντήσεων σε ασθενείς με ανθεκτικό ασκίτη (22). Η δημιουργία ενδοηπατικών πυλαιοσυστηματικών αναστομών με το TIPS (Transjugular

intrahepatic portosystemic shunts) και η αντλία Alfapump® σε επιλεγμένους ασθενείς ίσως αποτελούν θεραπευτική επιλογή (23, 24).

## **II.B. ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΒΑΚΤΗΡΙΑΚΗ ΠΕΡΙΤΟΝΙΤΙΔΑ**

### ***II.B.1. Ορισμός- Επιδημιολογία***

Η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα (ΑΒΠ, spontaneous bacterial peritonitis-SBP), η οποία ορίζεται ως η βακτηριακή λοίμωξη του ασκίτικού υγρού, εν απουσία άλλης ενδοκοιλιακής φλεγμονής, είναι πολύ συχνή σε κίρρωτικούς ασθενείς με ασκίτη (25, 26). Ο επιπολασμός της αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας υπολογίζεται σε 1,5-3% στους εξωτερικούς ασθενείς και 10% στους νοσηλευόμενους (27). Αρχικά εμφάνιζε θνητότητα που έφτανε έως και το 90%, αλλά η πρόωμη διάγνωση σε συνδυασμό με τη θεραπεία οδήγησαν στη μείωση αυτού του ποσοστού στο 20% (28). Όσοι επιβιώσουν μετά από επεισόδιο ΑΒΠ έχουν κακή πρόγνωση. Μετά τη διάγνωση αυτής τα ποσοστά θνησιμότητας στον ένα μήνα, στους 6 μήνες και στο έτος είναι 33%, 50% και 58% αντίστοιχα (29). Νεφρική βλάβη εμφανίζει το 30-40% των ασθενών με ΑΒΠ, η οποία αποτελεί τον καλύτερο προγνωστικό δείκτη θνησιμότητας (30, 31).

### ***II.B.2. Κλινικές εκδηλώσεις***

Η αυτόματη βακτηριακή περιτονίτιδα εκτός από τα τοπικά συμπτώματα περιτονίτιδας μπορεί να εμφανίσει και σημεία συστηματικής φλεγμονής, επιδείνωσης της ηπατικής λειτουργίας, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, νεφρική ανεπάρκεια και αιμορραγία του γαστρεντερικού συστήματος (32). Ωστόσο, μπορεί να παραμείνει και ασυμπτωματική, ιδίως στους εξωτερικούς ασθενείς (27).

### ***II.B.3. Παθοφυσιολογία***

Ο ασκίτης αποτελεί ένα ευνοϊκό περιβάλλον για την ανάπτυξη βακτηριδίων λόγω της χαμηλής οσμωτικής του δραστηριότητας. Σε ένα υγιή άνθρωπο η ποικιλία και η ποσότητα των βακτηρίων αυξάνει εκθετικά από το στομάχι στο κόλον με πάνω από 1000 είδη και ένα τρισεκατομμύριο βακτήρια ανά



γραμμάριο κοπράνων στο τυφλό (33). Συνήθως υπάρχει μία συμβιωτική σχέση. Εντούτοις, στην προχωρημένη ηπατική νόσο η φυσιολογική εντερική χλωρίδα μπορεί να προκαλέσει επιβλαβείς επιδράσεις στον ξενιστή μέσω μίας ποικιλίας μηχανισμών που οδηγούν στην ανάπτυξη της ΑΒΠ. Στους ανωτέρω μηχανισμούς περιλαμβάνεται η βακτηριακή υπερανάπτυξη, η αυξημένη εντερική διαπερατότητα (το επονομαζόμενο 'διαρρέον' έντερο- leaky gut) και η βακτηριακή μετατόπιση (34-37).

#### **II.B.4. Διάγνωση**

Όταν ο απόλυτος αριθμός των ουδετεροφίλων του ασκτικού υγρού είναι πάνω από  $250/\text{mm}^3$  και η καλλιέργεια του ασκτικού υγρού είναι θετική τεκμηριώνεται η διάγνωση της κλασικής αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας (22). Μία παραλλαγή της κλασικής αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας είναι ο πολυμορφοπυρηνικός ασκίτης, ο οποίος χαρακτηρίζεται από αύξηση του απόλυτου αριθμού των ουδετεροφίλων του ασκτικού υγρού πάνω από  $250/\text{mm}^3$  (συνήθως πάνω από  $500/\text{mm}^3$ ) με αρνητική καλλιέργεια ασκτικού υγρού. Ωστόσο, πλέον θεωρείται ο πιο κοινά εμφανιζόμενος φαινότυπος της ΑΒΠ. Πιθανότατα αντιπροσωπεύει την επίλυση της λοίμωξης, την παρουσία μικρής ποσότητας βακτηρίων ή των παραπροϊόντων τους ή κακή λήψη ή επεξεργασία της καλλιέργειας του ασκτικού υγρού (38). Παρά την ορθή τεχνική της παρακέντησης και λήψης της καλλιέργειας, η ανωτέρω παραμένει αρνητική σε ποσοστό τουλάχιστον 40%, ενώ το κριτήριο των αυξημένων ουδετεροφίλων πληρούται (39).

Οι παθογόνοι παράγοντες είναι κατά πλειοψηφία οι Gram- αρνητικοί μικροοργανισμοί με συχνότερο το *Escherichia coli*, ενώ ακολουθούν οι Gram-θετικοί κόκκοι με συχνότερο το στρεπτόκοκκο (40).

#### **II.B.5 Θεραπεία**

Η θεραπεία της αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας έγκειται στη χρήση αντιβιοτικής αγωγής, αρχικά εμπειρικής και έπειτα με βάση το αντιβιογράμμα με ταυτόχρονη έγχυση αλβουμίνης ( $1,5\text{g}/\text{kg}$  στη διάγνωση και  $1\text{g}/\text{kg}$  την 3<sup>η</sup> ημέρα) (22).

## **II.Γ. ΗΠΑΤΟΝΕΦΡΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

### ***II.Γ.1. Ορισμός-Επιδημιολογία***

Το ηπατονεφρικό σύνδρομο (ΗΝΣ, HRS, hepatorenal syndrome) έχει οριστεί ως μία λειτουργική νεφρική ανεπάρκεια χωρίς αναγνωρίσιμη βλάβη στους νεφρούς σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος (41, 42). Παραδοσιακά έχουν οριστεί δύο τύποι του ΗΝΣ με βάση την τιμή της κρεατινίνης ορού: ο τύπος I που χαρακτηρίζεται από ταχεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας με τιμή κρεατινίνης ορού > 2.5mg/dl ή ελάττωση κατά 50% της αρχικής κάθαρσης της κρεατινίνης σε διάστημα 2 εβδομάδων και ο τύπος II που χαρακτηρίζεται από μέτρια και σταθερή ελάττωση της νεφρικής λειτουργίας με κρεατινίνη ορού 1.5-2.5mg/dl, εν απουσία άλλης νεφρικής βλάβης (42). Με τα νέα αναθεωρημένα κριτήρια της νεφρικής δυσλειτουργίας στην κίρρωση του ήπατος, το τύπου I ΗΝΣ αντιστοιχεί στο ΗΝΣ με οξεία νεφρική ανεπάρκεια (HRS-AKI, hepatorenal syndrome-acute kidney injury) και το τύπου II στο ΗΝΣ με χρόνια νεφρική βλάβη (HRS-CKD, hepatorenal syndrome-chronic kidney disease) (43).

### ***II.Γ.2. Κλινικές εκδηλώσεις***

Το ΗΝΣ δεν έχει ειδικά κλινικά ευρήματα. Οι πλειοψηφία των ασθενών με ΗΝΣ είναι ασθενείς με σημεία προχωρημένης ηπατικής νόσου, υπερχοληρυθριναιμία, θρομβοπενία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, υπολευκωματιναιμία και ασκτική συλλογή.

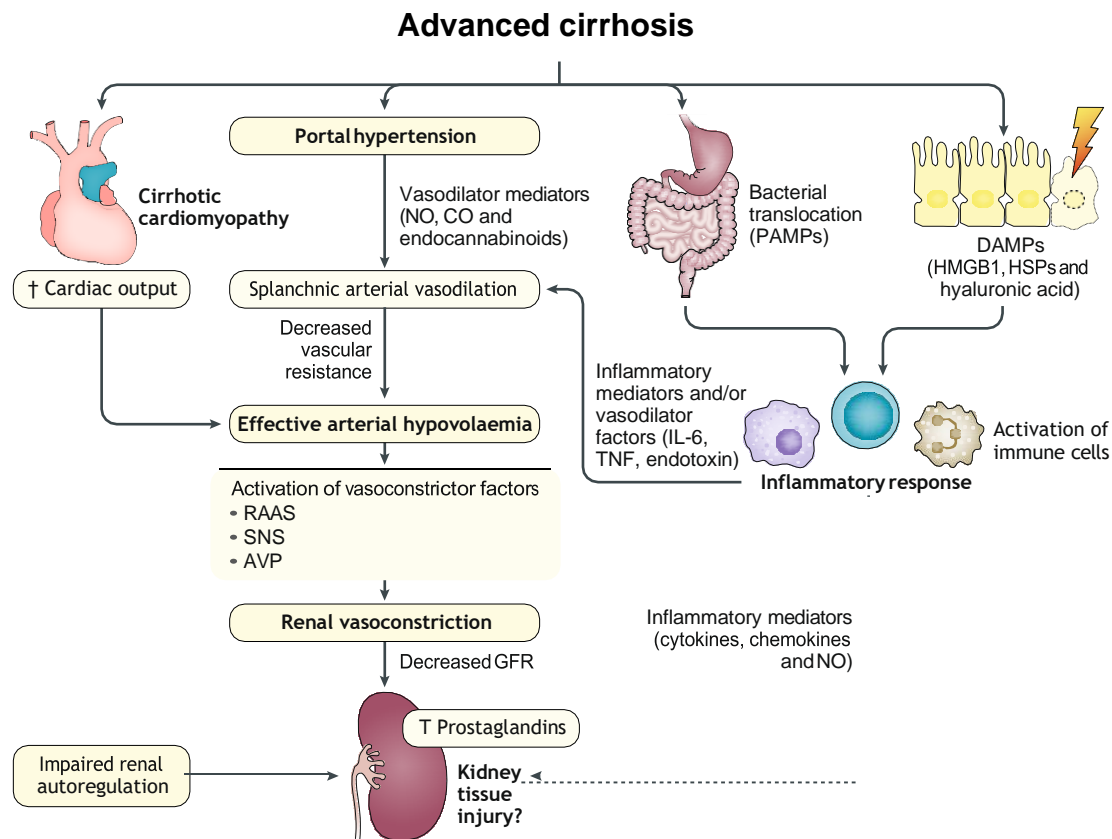
### ***II.Γ.3. Παθοφυσιολογία***

Η παθογένεια του ΗΝΣ είχε έως τώρα αποδοθεί σε αιμοδυναμικές αλλαγές που οδηγούσαν στη νεφρική αγγειοσυστολή λόγω σοβαρής υποογκαιμίας. Αυτό φαίνεται ότι αλλάζει και πλέον εμπλέκονται και οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες και χημειοκίνες (44). Επιπλέον, φαίνεται να αμφισβητείται η έννοια της λειτουργικής διαταραχής με την παρουσία μελετών που επιβεβαιώνουν βλάβες στις βιοψίες νεφρού (45, 46). Πράγματι, τόσο σε κλινικό όσο και σε πειραματικό επίπεδο η λοίμωξη ή η φλεγμονή στην κίρρωση οδηγεί σε ρύθμιση των TLR4 των νεφρικών σωληναρίων σχετιζόμενη με νεφρική βλάβη (47, 48). Ο μηχανισμός πίσω από αυτές τις αλλαγές δεν είναι

απόλυτα γνωστός, αλλά πιθανότατα οφείλεται σε παρατεταμένη έκθεση σε PAMPs. Η βακτηριακή μετατόπιση μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία των TLR4 των νεφρικών σωληναρίων με αποτέλεσμα αυξημένη πιθανότητα να προκληθεί φλεγμονώδης βλάβη στο νεφρό. Η ενεργοποίηση των TLR4 αυξάνει τη μεταγραφή προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών μέσω ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα κB-p65 με τελικό αποτέλεσμα την απόπτωση των κυττάρων του νεφρού. Ως εκ τούτου, η φλεγμονή μπορεί να αποτελεί σημαντικό παθογόνο παράγοντα για την πρόκληση ανεπάρκειας διαφόρων οργάνων συμπεριλαμβανομένου και του νεφρού (21, 49, 50). Συμπληρωματικά, στην παθογένεια του ΗΝΣ εμπλέκεται και η καρδιακή συσταλτική δυσλειτουργία, ένα χαρακτηριστικό της κίρρωτικής καρδιομυοπάθειας, λόγω του ότι υπάρχει ανισορροπία μεταξύ της εκσεσημασμένης αγγειοδιαστολής και του κλάσματος εξωθήσεως (51, 52). Στην εικόνα 3 παρουσιάζονται οι παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του ηπατονεφρικού συνδρόμου (53).

**Εικόνα 3.** Παράγοντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του ηπατονεφρικού συνδρόμου (ΗΝΣ) [Gines P, et al. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4(1):24].

Το κλειδί στην παθοφυσιολογία του ηπατονεφρικού συστήματος είναι οι διαταραχές του κυκλοφορικού συστήματος. Οι ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση λόγω της πυλαίας υπέρτασης παρουσιάζουν σημαντική σπλαχνική αρτηριακή αγγειοδιαστολή. Η σπλαχνική αγγειοδιαστολή οδηγεί σε μειωμένη αντίσταση των αγγείων, η οποία δεν μπορεί να αντισταθμιστεί από την καρδιακή παροχή με αποτέλεσμα την ανάπτυξη της αρτηριακής υποογκαιμίας. Κατά συνέπεια, ακολουθεί ενεργοποίηση των ενδογενών αγγειοσυσπαστικών συστημάτων οδηγώντας σε σημαντική νεφρική αγγειοσύσπασση και μειωμένο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) και την ανάπτυξη του ηπατονεφρικού συνδρόμου. Υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η συστημική φλεγμονή παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία του ΗΝΣ. Τα pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) και τα damage-associated molecular patterns (DAMPs) που προέρχονται από τη βακτηριακή μετατόπιση και από το ήπαρ αντιστοίχως, οδηγούν στην ανάπτυξη μίας αξιοσημείωτης φλεγμονώδους απόκρισης (53).



AVP, arginine vasopressin; CO, carbon monoxide; HMGB1, high-mobility group box 1; HSPs, heat shock proteins; NO, nitric oxide; RAAS, renin–angiotensin–aldosterone system; SNS, sympathetic nervous system; TNF, tumour necrosis factor.

#### II.Γ.4. Διάγνωση

Για τη διάγνωση του ΗΝΣ σε ασθενή με κίρρωση και ασκίτη θα πρέπει εκτός από την αύξηση της κρεατινίνης ή τη χαμηλή τιμή της κάθαρσης κρεατινίνης να αποκλειστεί τυχόν προνεφρικό αίτιο λόγω χαμηλού όγκου, η οξεία σωληναριακή νέκρωση λόγω shock, η χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται τα κριτήρια διάγνωσης του ηπατονεφρικού συνδρόμου (50).

## Πίνακας 2. Κριτήρια διάγνωσης του ηπατονεφρικού συνδρόμου (50)

Κίρρωση και ασκίτης
Διάγνωση οξείας νεφρικής βλάβης, όπως ορίζεται από το ICA (43)
Μη ανταπόκριση μετά από διακοπή της διουρητικής αγωγής για 2 συνεχόμενες ημέρες και διόρθωση του όγκου πλάσματος με έγχυση αλβουμίνης (1 g/kg/d)
Απουσία shock
Χωρίς πρόσφατη ή παρούσα χρήση νεφροτοξικών φαρμάκων (μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα-ΜΣΑΦ, αμινογλυκοσίδες, σκιαγραφικό, κτλ.)
Χωρίς μακροσκοπικά σημεία δομικής βλάβης των νεφρών, η οποία ορίζεται ως: <ol style="list-style-type: none"><li>1. απουσία πρωτεинуρίας (500 mg/d)</li><li>2. απουσία μακροσκοπικής αιματουρίας (50 ερυθρά/κατά οπτικό πεδίο)</li><li>3. φυσιολογικά ευρήματα στο υπερηχογράφημα νεφρών</li></ol>

### II.Γ.5 Θεραπεία

Η θεραπεία του ΗΝΣ έγκειται αρχικά στη χορήγηση αγγειοσυσπαστικών ουσιών και συγκεκριμένα στη χρήση της τερλιπρεσσίνης ή της νοραδρεναλίνης συνδυαστικά με την αλβουμίνη (22). Επιπλέον, έχει προταθεί εν απουσία των ανωτέρω ο συνδυασμός μινοδρίνης και οκρεοτίδης, αλλά με όχι το ίδιο καλά αποτελέσματα (54). Η δημιουργία ενδοηπατικών πυλαιοσυστηματικών αναστομών με το TIPS (Transjugular intrahepatic portosystemic shunts) μπορεί να εφαρμοστεί σε επιλεγμένους ασθενείς με ΗΝΣ, αλλά η μεταμόσχευση ήπατος παραμένει η μόνη θεραπεία εκλογής, ανεξαρτήτως της ανταποκρίσεως στη φαρμακευτική θεραπεία (22, 55-57).

## **II.Δ. ΚΙΡΣΟΡΡΑΓΙΑ**

### ***II.Δ.1. Ορισμός-Επιδημιολογία***

Η κίρσορραγία, δηλαδή η αιμορραγία των κίρσων του οισοφάγου ή του στομάχου αποτελεί τη 2<sup>η</sup> σε συχνότητα εμφάνιση επιπλοκή της κίρρωσης μετά τον ασκίτη, ενώ ευθύνεται για το 70% όλων των αιμορραγιών του πεπτικού σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση (16, 58). Οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση έχουν εξ 'ορισμού κλινικά σημαντική πυλαία υπέρταση και υψηλή πιθανότητα εμφάνισης κίρσων. Ασθενείς με κίρρωση ήπατος Child-Pugh A έχουν 42% πιθανότητα εμφάνισης κίρσων με το ποσοστό στους ασθενείς με Child-Pugh B/C να υπολογίζεται στο 72% (59). Παρά τη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής αντιμετώπισης η θνητότητα μετά από κάθε επεισόδιο κίρσορραγίας παραμένει υψηλή (15-25% στις 6 εβδομάδες) (60). Η συνύπαρξη και άλλων επιπλοκών της κίρρωσης αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα με ιδιαίτερα υψηλή θνητότητα να παρουσιάζουν ασθενείς με κίρσορραγία και συνυπάρχουσα οξεία νεφρική βλάβη και/ή βακτηριακή λοίμωξη (61).

### ***II.Δ.2 Κλινικές εκδηλώσεις***

Η κλινική εικόνα της κίρσορραγίας περιλαμβάνει τις εκδηλώσεις της αιμορραγίας ανωτέρου πεπτικού συστήματος, οι οποίες μπορεί να είναι η αιματέμεση, οι μέλαινες κενώσεις ή και τα δύο, αλλά και η αιματοχεσία.

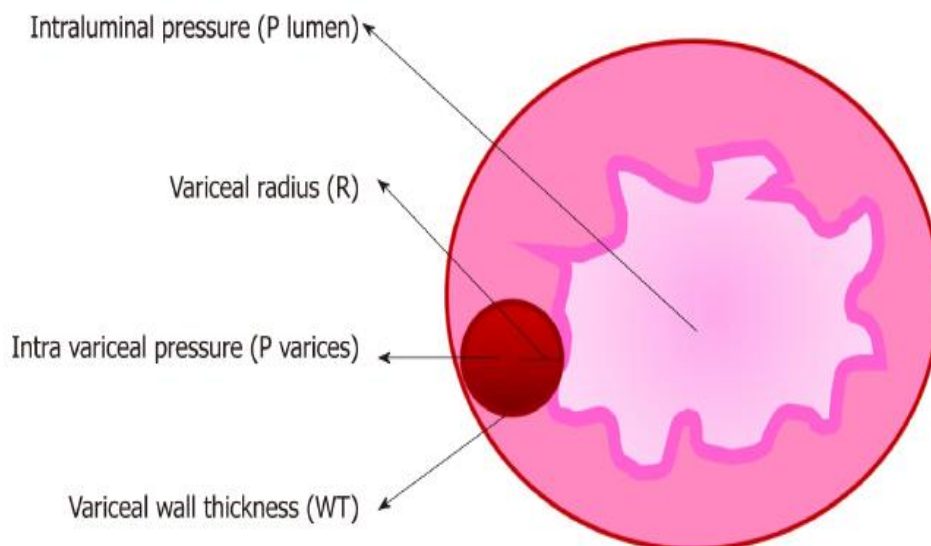
### ***II.Δ.3. Παθοφυσιολογία***

Η κίρσορραγία είναι απότοκος ρήξης του τοιχώματος του κίρσου λόγω της έντονης διάτασής του. Η πίεση του τοιχώματος του κίρσου εξαρτάται από την πίεση της πυλαίας και το μέγεθος του αγγείου. Σημαντικό ρόλο στη μη ρήξη του κίρσου έχει ο περιβάλλον αυτού ιστός, ο οποίος μπορεί να συγκρατήσει το τοίχωμα και να μην οδηγηθεί σε ρήξη (62, 63).

Ο μηχανισμός της ρήξης των κίρσων μπορεί να εξηγηθεί από το νόμο του Frank τροποποιημένο κατά το Laplace, όπως φαίνεται στην **Εικόνα 4** (63):

Wall tension (T) = [Transmural pressure (P varices-P lumen) × variceal radius (R)]/[Variceal wall thickness (WT)].

**Εικόνα 4.** Μηχανισμός ρήξης κισσών [Boregowda U, et al. World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics. 2019;10(1):1-21] (63).



#### **II.Δ.4. Διάγνωση**

Η διάγνωση της κισσορραγίας πραγματοποιείται με την ενδοσκόπηση του ανωτέρου πεπτικού συστήματος, όπου επισκοπείται είτε ενεργός αιμορραγία από τους κισσούς, είτε η παρουσία σημείων πρόσφατης αιμορραγίας, είτε επιβεβαιώνεται η παρουσία αίματος στο στόμαχο χωρίς να αναγνωρίζεται άλλη αιτία αιμορραγίας.

#### **II.Δ.5. Θεραπεία**

Η κισσορραγία αποτελεί ένα επείγον ιατρικό συμβάν με υψηλό ποσοστό επιπλοκών και θνησιμότητας. Ως εκ τούτου απαιτεί εντατική θεραπευτική προσέγγιση, η οποία θα πρέπει να ξεκινά σε όλους τους κίρρωτικούς με υποψία κισσορραγίας πριν ακόμη την ενδοσκοπική διάγνωση (64). Η αντιμετώπιση της κισσορραγίας συνίσταται στη χρήση φαρμακευτικής αγωγής και συγκεκριμένα αγγειοδραστικών παραγόντων (όπως η τερλιπρεσσίνη, η σωματοστατίνη και η οκρεοτίδη) (65, 66), όπως, επίσης,

και στην προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών (64, 67) και στην ενδοσκοπική θεραπεία (σκληροθεραπεία και απολίνωση των κισμών)(67). Σκοπός της θεραπείας είναι ο έλεγχος της αιμορραγίας, η πρόληψη τόσο της επαναιμορραγίας όσο και της θνησιμότητας στις 6 εβδομάδες (68). Επί αποτυχίας της θεραπείας έχει θέση η χρήση του σωλήνα Sengstaken-Blakemore ή των νεότερων πλήρως επικαλυμμένων μεταλλικών ενδοπροθέσεων ως εναλλακτικής λύσης έως ότου δοθεί η οριστική θεραπεία που σε αυτές τις περιπτώσεις είναι το TIPS (69, 70).

## **II.E. ΗΠΑΤΙΚΗ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ**

### ***II.E.1. Ορισμός- Επιδημιολογία***

Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια ορίζεται ως η διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας σε ασθενή με βαρεία ηπατική βλάβη (71). Περιλαμβάνει ολόκληρο το φάσμα των δυνητικά αναστρέψιμων, νευροψυχιατρικών διαταραχών, από την υποκλινική εκδήλωση έως το κώμα. Ο επιπολασμός της τη στιγμή της διάγνωσης της κίρρωσης υπολογίζεται μεταξύ 10-14% στο σύνολο των κίρρωτικών, 16-21% σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση και 10-50% στους ασθενείς με TIPS (16, 72-76). Υποκλινική ηπατική εγκεφαλοπάθεια υπολογίζεται να εμφανίσει το 20-80% των κίρρωτικών (77-82), ενώ 5-25% θα την εμφανίσει εντός των πρώτων 5 ετών από τη διάγνωση της κίρρωσης (83-87).

### ***II.E.2. Κλινικές εκδηλώσεις***

Η κλινική εικόνα της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα μη ειδικών νευρολογικών και ψυχιατρικών εκδηλώσεων (88). Επηρεάζεται το επίπεδο συνείδησης, η διανοητική λειτουργία, η συμπεριφορά και η προσωπικότητα του ασθενούς, ενώ εμφανίζονται και νευρομυικές διαταραχές με τυπικότερη όλων την αστηριξία ή flapping tremor, η εμφάνιση της οποίας ορίζει την κλινικά έκδηλη ηπατική εγκεφαλοπάθεια (89-91).

Η ηπατική εγκεφαλοπάθεια ταξινομείται:

- ανάλογα τον τύπο της υποκείμενης ηπατικής διαταραχής σε:

- τύπου A, που οφείλεται σε οξεία ηπατική ανεπάρκεια



- τύπου Β, που οφείλεται σε παρουσία πυλαιοσυστηματικών αναστομώνσεων
  - τύπου Γ, που οφείλεται στην κίρρωση
- ανάλογα τη σοβαρότητα των εκδηλώσεων σε:
- ελάχιστη (παθολογικές ψυχομετρικές ή νευροφυσιολογικές δοκιμασίες χωρίς κλινική εικόνα)
  - 1<sup>ου</sup> βαθμού (υπνηλία, αυπνία ή διαταραχές ύπνου, ελαφρά μείωση ικανότητας μαθηματικών υπολογισμών, μείωση ικανότητας προσοχής, ευφορία ή άγχος)
  - 2<sup>ου</sup> βαθμού (υπνηλία, βραδυψυχισμός, αποπροσανατολισμός σε χρόνο, έκδηλη αλλοίωση της προσωπικότητας, άρση αναστολών, αταξία, αστηριξία)
  - 3<sup>ου</sup> βαθμού (σύγχυση, λήθαργος, πλήρης αποπροσανατολισμός)
  - 4<sup>ου</sup> βαθμού (κώμα)

Η ελάχιστη και η 1<sup>ου</sup> βαθμού αποτελούν την υποκλινική ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ενώ η 2<sup>ου</sup>, 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού την κλινική.

- ανάλογα με τη διάρκεια των νευρολογικών εκδηλώσεων σε:

- σποραδική
- υποτροπιάζουσα (ένα επεισόδιο ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε διάστημα μικρότερο των 6 μηνών)
- εμμένουσα (μόνιμη παρουσία αλλαγών συμπεριφοράς με υποτροπές κλινικής εγκεφαλοπάθειας)

- ανάλογα με την παρουσία ή όχι προδιαθεσικού παράγοντα (όπως είναι οι λοιμώξεις, η αιμορραγία, οι ηλεκτρολυτικές διαταραχές, η δυσκοιλιότητα και η κατάχρηση διουρητικών) (88).

### **II.E.3. Παθοφυσιολογία**

Η παθογένεια της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας είναι σύνθετη, διότι αποτελεί μια ετερογενή οντότητα. Εμπλέκονται η παρουσία νευροτοξινών, το εγκεφαλικό οίδημα, η φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, η διαταραχή φραγμού αίματος και ΕΝΥ και η διαταραχή εγκεφαλικού μεταβολισμού (92-94). Η καλύτερα αναγνωρισμένη νευροτοξίνη είναι η αμμωνία (95).

Είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ότι η βλάβη των εγκεφαλικών κυττάρων αποτελεί τόσο συνέπεια της ανάπτυξης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, όσο και επιβαρυντικό παράγοντα που συμβάλλει σε αυτήν. Τα αστρογλοϊκά κύτταρα απελευθερώνουν TNF- $\alpha$ , ακολουθούμενο από απελευθέρωση του γλουταμινικού, ενώ ταυτόχρονα ενεργοποιούν τη μικρογλοία (96). Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας ακολουθείται συνήθως από τον πολλαπλασιασμό και την απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως τους TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  και IL-6 (96), ενώ υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι αυτή η φλεγμονώδης κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο των νευρώνων τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* (97, 98). Είναι γνωστό ότι αυτή η φλεγμονώδης κατάσταση μπορεί να προκληθεί από τη συστηματική φλεγμονή λόγω της μεταβολής του άξονα εντέρου-ήπατος-εγκεφάλου, η οποία περιλαμβάνει άμεσες επιδράσεις των συστηματικών προ-φλεγμονωδών μορίων στον εγκέφαλο, την πρόσληψη μονοκυττάρων από την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και αλλοιωμένη διαπερατότητα του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού (99, 100). Υπάρχουν στοιχεία βασιζόμενα σε μελέτες τόσο σε σώα όσο και σε ανθρώπους, οι οποίες δείχνουν ότι η υψηλή τιμή της αμμωνίας προκαλεί ηπατική εγκεφαλοπάθεια, μόνο εάν συνυπάρχει σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απόκρισης (101, 102). Ως εκ τούτου, είναι ευρέως αποδεκτό ότι η σήψη είναι ικανή να πυροδοτήσει την ηπατική εγκεφαλοπάθεια σε κίρρωτικούς ασθενείς ως αποτέλεσμα διαταραχής του μεταβολισμού του αζώτου, αλλά και με την απελευθέρωση προ-φλεγμονωδών ουσιών (103). Επιπλέον, σε ασθενείς με οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια η σήψη αποτελεί σημαντικό παράγοντα ρήξης της αντιρρόπησης και εμφάνισης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας σε προηγουμένως σταθερούς ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, υποδεικνύοντας τη σημασία της φλεγμονής στην παθοφυσιολογία της νόσου (104). Επιπροσθέτως, η μελέτη CANONIC έδειξε τον ξεκάθαρο ρόλο της συστηματικής φλεγμονής σε ασθενείς με προχωρημένη ηπατική εγκεφαλοπάθεια, η οποία συσχετίστηκε και με τη θνητότητα (105). Προσφάτως αποδείχθηκε ότι οι κίρρωτικοί ασθενείς με ηπατική εγκεφαλοπάθεια έχουν υψηλές συγκεντρώσεις χολικών οξέων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (106). Επιπλέον, σε ζωικά μοντέλα έχει βρεθεί σημαντική αύξηση των χολικών οξέων, η οποία μπορεί τουλάχιστον εν μέρει να

επηρεάσει την ακεραιότητα του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού (101). Αύξηση των χολικών οξέων του αίματος έχει, επίσης, παρατηρηθεί στην οξεία ηπατική ανεπάρκεια, στην οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια και στη μη αλκοολικής αιτιολογίας στεατοηπατίτιδα (107, 108). Αποτέλεσμα των ανωτέρω είναι να επανεξετάζεται ο άμεσος ρόλος της χολερυθρίνης και των χολικών οξέων στην ανάπτυξη της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (109). Η συσσώρευση μαγγανίου στα βασικά γάγγλια έχει ενοχοποιηθεί ως παράγοντας ανάπτυξης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας χωρίς, ωστόσο, να έχει σαφώς αποσαφηνιστεί ο υποκείμενος μηχανισμός (109, 110). Στην εικόνα 5 συνοψίζονται οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας (111).

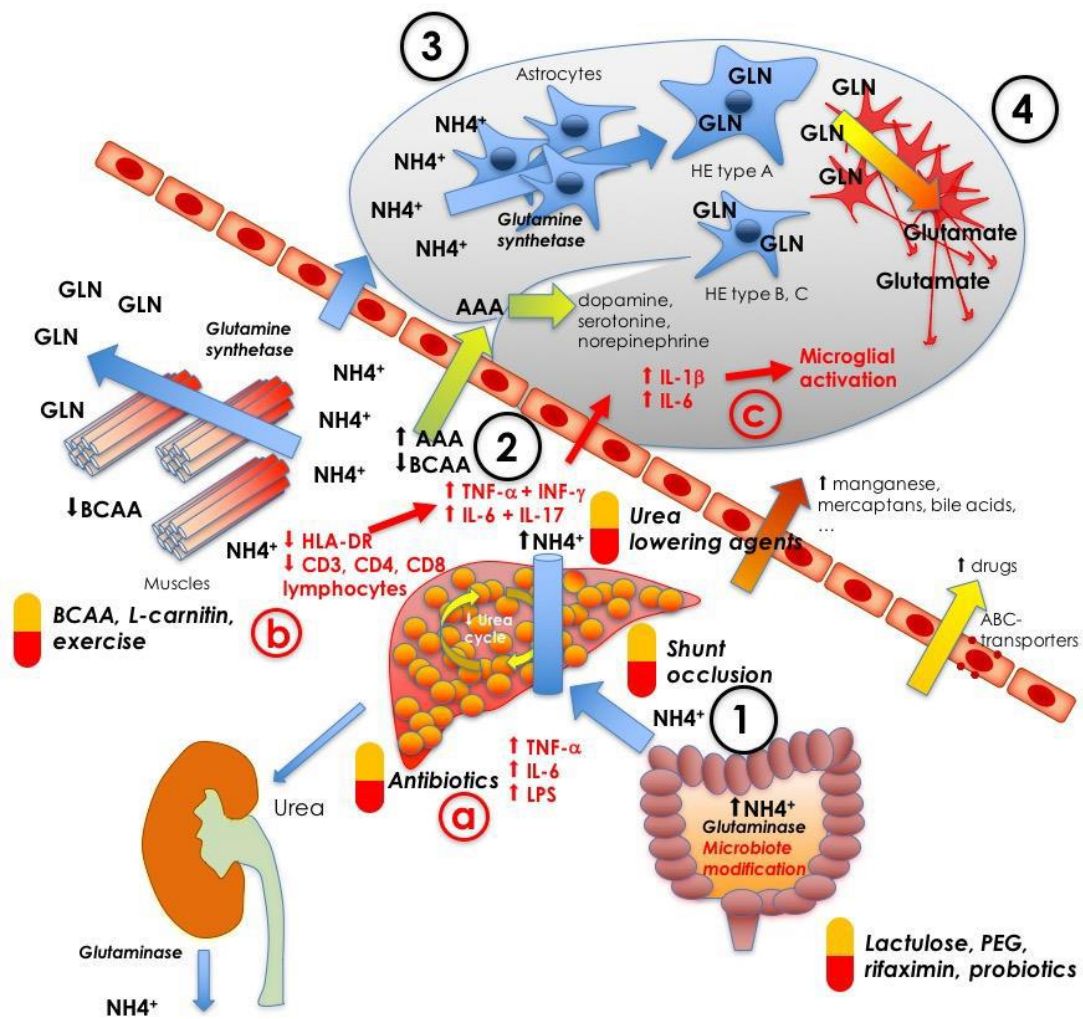
**Εικόνα 5.** Τα χαρακτηριστικά της παθοφυσιολογίας της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας: η αμμωνία (1, 2, 3 και 4) και η φλεγμονή (a, b και c) αποτελούν τους κύριους παράγοντες εμφάνισης εγκεφαλοπάθειας, όπως φαίνονται στην εικόνα των Weiss N, et al. *Intensive care medicine*. 2018;44(2):231-4 (111).

1. Η κύρια πηγή αμμωνίας (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) στην πυλαία κυκλοφορία είναι από τον καταβολισμό της γλουταμίνης στο έντερο. 2. Μόλις αυξηθεί στην πυλαία κυκλοφορία, αυξάνεται η συγκέντρωση της αμμωνίας (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) στη συστηματική κυκλοφορία λόγω ηπατικής ανεπάρκειας και/ή ύπαρξης πυλαιοσυστηματικών αναστομώνσεων. 3. Στην περίπτωση της ηπατικής ανεπάρκειας, η μετατροπή της τοξικής αμμωνίας (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>) σε γλουταμίνη μέσω της συνθετάσης της γλουταμίνης είναι δυνατή μόνο στα μυϊκά κύτταρα και στα αστροκύτταρα. Στα μυϊκά κύτταρα για την πραγματοποίηση αυτής της αντίδρασης απαιτείται η χρήση των αμινοξέων διακλαδισμένης αλύσου (BCAA, branched-chain amino acids), τα οποία είναι μειωμένα στην κίρρωση. Στα αστροκύτταρα, η ταχεία αύξηση της γλουταμίνης μέσω της οσμωτικής της ιδιότητας εξηγεί την εμφάνιση οίδηματος στα αστροκύτταρα. Σε ακόμη πιο προχωρημένη νόσο, οσμωτικές δρώντες ουσίες, όπως η μωινοσιτόλη και η ταυρίνη εξωθούνται εκτός του κυτταροπλάσματος για να αντισταθμίσουν την αύξηση της γλουταμίνης και να αποτρέψουν το οίδημα των αστροκυττάρων. 4. Οι επιδράσεις στους νευρώνες ποικίλλουν. Η υπερδιέγερση και οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να οφείλονται στη συσσώρευση γλουταμίνης στη συναπτική σχισμή, το κώμα στην αύξηση του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA, gamma-amino-butyric acid) στον εγκέφαλο και η ψυχοκινητική διαταραχή σε άλλους νευροδιαβιβαστές.

a. Λόγω της τροποποίησης του μικροβιώματος του εντέρου, η λειτουργία του εντερικού φραγμού μεταβάλλεται και η βακτηριακή μετατόπιση αυξάνει. Το ανωτέρω οδηγεί σε αύξηση των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών στην πυλαία κυκλοφορία. b. Περαιτέρω ανοσολογική διαταραχή λόγω της ηπατικής νόσου ευνοεί την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών. c. Η συστηματική φλεγμονή προκαλεί αλλαγή της διαπερατότητας του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού και οι προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ειδικά η IL-1β και η IL-6, ενεργοποιούν τόσο τα αστροκύτταρα, όσο και τη μικρογλοία.

Αρκετά από τα ανωτέρα στάδια μπορούν να επιδεινωθούν από την αύξηση της αμμωνίας, όπως έχει φανεί *in vitro* σε κυτταρικές καλλιέργειες και *in vivo* σε ζωικά μοντέλα.

Οι διαφορετικές θεραπευτικές στρατηγικές, οι οποίες είτε έχουν επικυρωθεί είτε προταθεί στην ηπατική εγκεφαλοπάθεια παριστάνονται στην εικόνα των Weiss N, et al. *Intensive care medicine*. 2018;44(2):231-4 με το εικονίδιο των καψουλών.



AAA, aromatic amino acids; ABC transporters, ATP-binding cassette transporters; BCAA, branched-chain amino acids; CD, cluster of differentiation; GABA, gamma-aminobutyric acid; GLN, glutamine; HE, hepatic encephalopathy; HLA-DR, human leukocyte antigen – antigen D related; IFN, interferon; IL, interleukin; LPS, lipopolysaccharide; NH<sub>4</sub><sup>+</sup>, ammonia; TNF, tumor necrosis factor.

#### **II.E.4. Διάγνωση**

Στη διάγνωση της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες ψυχομετρικές δοκιμασίες , όπως η δοκιμασία σύνδεσης αριθμών με γραμμές στο χαρτί, η ομάδα 5 δοκιμασιών (PHES, Psychometric Hepatic Encephalopathy Score) (112), νευροφυσιολογικές δοκιμασίες, όπως το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (113) ή η δοκιμασία ικανότητας αντίληψης διαδοχικών φωτεινών αναλαμπών (CFF test, Critical Flicker Frequency test) (77, 114) και μηχανογραφημένες δοκιμασίες, όπως τα CRT (Continuous Reaction Time) (115), ICT (Inhibitory Control Test) (116), SCAN (117) και Stroop test (118). Στις πολυκεντρικές μελέτες έχει συμφωνεί ότι για τη διάγνωση της υποκλινικής εγκεφαλοπάθειας απαιτείται θετική η δοκιμασία PHES και τουλάχιστον μία από τις νευροφυσιολογικές ή τις μηχανογραφημένες δοκιμασίες (119).

Τα επίπεδα της αμμωνίας στον ορό δεν είναι συνήθως χρήσιμα στην διάγνωση ή την παρακολούθηση ασθενών με κλινική ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Η αύξηση των επιπέδων αμμωνίας στον ορό χωρίς κλινικό ισοδύναμο δε συνεισφέρει διαγνωστικά, προγνωστικά ή όσον αφορά στην ταξινόμηση της (120).

#### **II.E.5 Θεραπεία**

Η θεραπεία της ηπατικής εγκεφαλοπάθειας περιλαμβάνει την αναγνώριση και διόρθωση κάποιου προδιαθεσικού παράγοντα, αφού σχεδόν το 90% των ασθενών μπορεί να επανέλθει μόνο με αυτή την παρέμβαση (121). Η λακτουλόζη αποτελεί την πρώτη επιλογή θεραπείας της κλινικής ηπατικής εγκεφαλοπάθειας, με τη ριφαξιμίνη να προστίθεται για την πρόληψη υποτροπής της (122). Εναλλακτικές θεραπείες είναι τα αμινοξέα με διακλαδισμένη αλυσίδα (BCAAs, branched-chain amino acids) χορηγούμενα από του στόματος, η ενδοφλέβια έγχυση LOLA (L-ornithine L-aspartate), η νεομυκίνη και η μετρονιδαζόλη (122).

## **II.ΣΤ. ΗΠΑΤΟΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ**

### ***II.ΣΤ.1. Ορισμός- Επιδημιολογία***

Το Ηπατοπνευμονικό Σύνδρομο (ΗΠΣ) χαρακτηρίζεται από αρτηριακή υποξαιμία λόγω παρουσίας ενδοπνευμονικών αγγειακών διατάσεων (intrapulmonary vascular dilatations - IPVD) σε ασθενείς με ηπατοπάθεια (123, 124). Ανεξαρτήτως αιτιολογίας η κίρρωση του ήπατος αποτελεί την πιο συχνή ηπατοπάθεια σχετιζόμενη με το ΗΠΣ. Ωστόσο, το ΗΠΣ έχει εμφανιστεί και σε ασθενείς με μη κίρρωτικής αιτιολογίας πυλαία υπέρταση και ακόμη και με οξεία ηπατική ανεπάρκεια (125-127). Επιπλέον, μπορεί να επηρεάσει ασθενείς με καρδιοαναπνευστικές παθήσεις οδηγώντας σε έξαρση των συμπτωμάτων τους (128). Για την ανάπτυξη του ΗΠΣ δεν απαιτείται προχωρημένη ηπατική νόσος (123). Το ΗΠΣ επηρεάζει ένα ποσοστό μεταξύ 4-32% των ασθενών με κίρρωση του ήπατος και/ή πυλαία υπέρταση, αλλά συχνά υποδιαγιγνώσκεται (129-131). Συγκεκριμένα, έχουν αναφερθεί ποσοστά έως 10% σε ασθενείς με χρόνια ιογενή ηπατίτιδα, 15-23% σε κίρρωτικούς ασθενείς και 28% σε ασθενείς με Budd-Chiari (123, 132, 133).

### ***II.ΣΤ.2. Κλινικές εκδηλώσεις***

Στις κλινικές εκδηλώσεις του ΗΠΣ περιλαμβάνονται, εκτός από αυτές της ηπατικής νόσου, η δύσπνοια, η πλατύπνοια, η ορθοδοξία, η πληκτροδακτυλία και η κυάνωση (123, 134, 135). Με τον όρο πλατύπνοια ορίζουμε τη δύσπνοια που εμφανίζεται, όταν ο ασθενής βρεθεί σε όρθια ή καθιστή θέση και εξαφανίζεται, όταν ο ασθενής βρεθεί σε ύπτια θέση, ενώ με τον όρο ορθοδοξία εννοούμε την αρτηριακή υποξυγοναιμία που εμφανίζεται, όταν ο ασθενής βρίσκεται σε όρθια θέση και εξαφανίζεται, όταν ο ασθενής βρεθεί σε οριζόντια θέση (123, 134, 135).

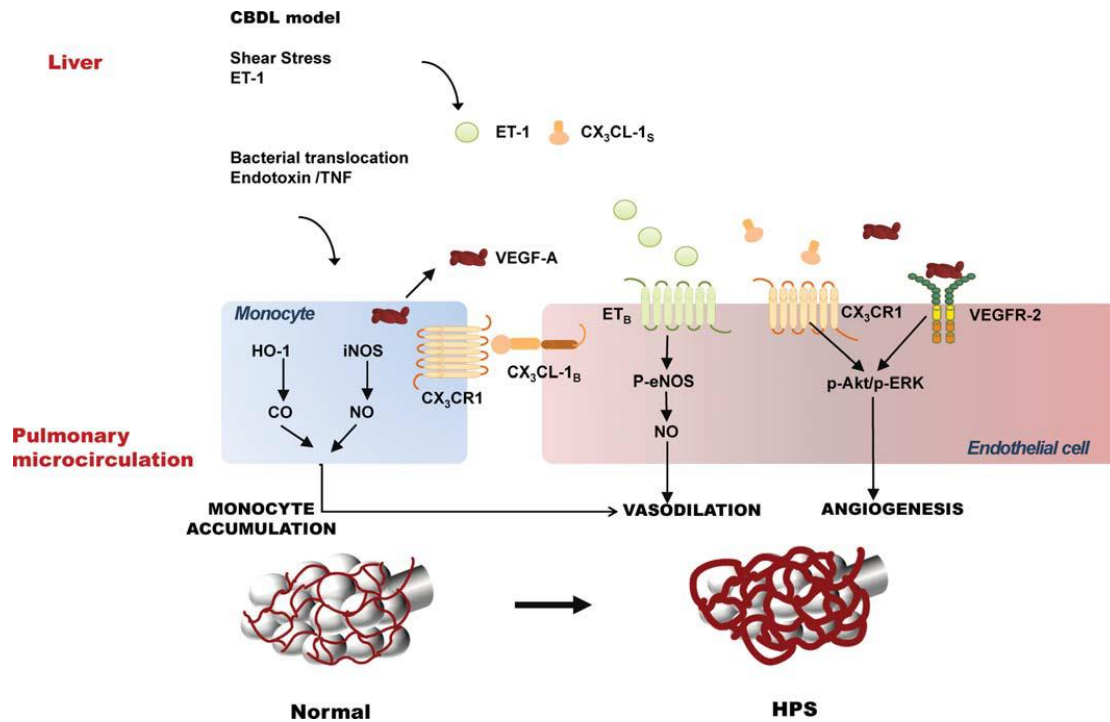
### ***II.ΣΤ.3. Παθοφυσιολογία***

Η παρουσία ενδοπνευμονικών αγγειακών διατάσεων (intrapulmonary vascular dilatations - IPVD), οι οποίες μπορεί να είναι διάχυτες ή εντοπισμένες οδηγούν σε διαταραχές αερισμού- αιμάτωσης εντός της κυψελίδας και ακολούθως αναπτύσσεται ανατομική και λειτουργική παράκαμψη (shunt) οδηγώντας στην

υποξαιμία. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) δρώντας αγγειοδιασταλτικά παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του ΗΠΣ. Επιπλέον, η βακτηριακή μετατόπιση (bacterial translocation) και η συσχετιζόμενη με αυτήν ενδοτοξιναιμία οδηγούν στη συσσώρευση μακροφάγων και στην επακόλουθη αύξηση της παραγωγής του NO (136, 137). Στην παθοφυσιολογία του εμπλέκονται, επίσης, και η πνευμονική αγγειογένεση, καθώς και η αύξηση της ενδοθηλίνης-1 (138). Στην εικόνα 6 παρουσιάζονται οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου, όπως αυτοί έχουν αποδειχθεί σε πειραματικά μοντέλα (138).

**Εικόνα 6.** Παθοφυσιολογία του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου (138). Τα κυριότερα χαρακτηριστικά του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου, όπως αυτά φαίνονται σε πειραματικό μοντέλο κίρρωσης μετά από απολίνωση του χοληδόχου πόρου, όπως παρουσιάζονται από τους Machicao VI, et al. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2014;59(4):1627-37 είναι η μικροαγγειακές αλλοιώσεις των πνευμόνων και συγκεκριμένα η αγγειοδιαστολή, η συσσώρευση μονοκυττάρων ενδοαγγειακά και η αγγειογένεση. Η αγγειοδιαστολή στους πνεύμονες προκαλείται από την υπερβολική παραγωγή του μονοξειδίου του αζώτου μέσω της ενεργοποίησης της συνθετάσης του μονοξειδίου του αζώτου (eNOS, endothelial nitric oxide synthase) από την ενδοθηλίνη και της επαγωγής των iNOS (inducible nitric oxide synthase) στα ενδοαγγειακά μονοκύτταρα. Στα μονοκύτταρα παρατηρείται και αυξημένη παραγωγή μονοξειδίου του άνθρακα. Επιπλέον, τα μονοκύτταρα συνδέονται με αυξητικούς αγγειογενετικούς παράγοντες, όπως ο VEGF-A, συμβάλλοντας στην αγγειογένεση.





Akt, protein kinase B; CBDL, common bile duct ligation; CO, carbon monoxide; eNOS, endothelial nitric oxide synthase; ERK, extracellular signal-regulated protein kinase; ET-1, endothelin-1; ETB, endothelin B receptor; HPS, hepatopulmonary syndrome; HO-1, heme oxygenase-1; iNOS, inducible nitric oxide synthase; NO, nitric oxide; TNF- $\alpha$ , tumor necrosis factor alpha; VEGF-A, vascular endothelial growth factor A; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor; CX3CL-1B, chemokine fractalkine membrane bound; CX3CL-1S, chemokine fractalkine soluble; CX3CR1, Chemokine fractalkine receptor.

#### II.ΣΤ.4. Διάγνωση

Στη διάγνωση του ΗΠΣ χρησιμοποιούνται είτε το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα με φυσιολογικό ορό (διάμετρος μικροφουσαλίδων > 10  $\mu\text{m}$ ) είτε το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης πνευμόνων με μακρομόρια αλβουμίνης σεσημασμένα με ραδιενεργό τεχνητίο ( $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ ) (139). Το σπινθηρογράφημα  $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$  έχει το πλεονέκτημα της ποσοτικής μέτρησης της ενδοπνευμονικής διάτασης και επιπλέον, το αποτέλεσμα του δεν επηρεάζεται από την παρουσία πνευμονικών παθήσεων, όπως συμβαίνει με το υπερηχοκαρδιογράφημα (123, 140, 141).

### **II.ΣΤ.5. Θεραπεία**

Προς το παρόν διαθέσιμη φαρμακευτική θεραπεία για το ΗΠΣ δεν υπάρχει. Οι κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία στους ασθενείς με ΗΠΣ και σοβαρή υποξυγοναιμία (22). Έχουν δοκιμαστεί διάφορες φαρμακευτικές ουσίες με αντικρουόμενα αποτελέσματα, ενώ δεν υπάρχουν μεγάλες προοπτικές μελέτες. Η πεντοξυφυλλίνη είναι μία εξ'αυτών, η οποία δοκιμάστηκε σε παιδιά και ενήλικες με ΗΠΣ με αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά στη βελτίωση της οξυγόνωσης και τις συχνές γαστρεντερικές ανεπιθύμητες ενέργειες (142, 143). Το σκόρδο αναφέρθηκε σε μία μικρή μελέτη να βελτιώνει τη μερική πίεση του οξυγόνου ( $PaO_2$ ) (144), αλλά πρόσφατα αναφέρθηκε περιστατικό ήπιας ηπατοτοξικότητας (145). Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη μόνη θεραπευτική επιλογή στους ασθενείς με ΗΠΣ, ιδιαίτερα σε αυτούς με σοβαρή υποξυγοναιμία, όπου έχουν αναφερθεί ποσοστά βελτίωσης της τάξεως του 80% (22, 146). Όμως, σε ασθενείς με πολύ σοβαρή υποξυγοναιμία της τάξεως του  $PaO_2 < 45-50 \text{ mmHg}$  αναφέρθηκε αυξημένη θνησιμότητα μετά τη μεταμόσχευση και προς το παρόν αποτελεί αντένδειξη αυτής (22, 147).

## **II.Z. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ**

Η ύπαρξη αξιόπιστων προγνωστικών δεικτών είναι πρωταρχικής σημασίας στην κίρρωση. Το Child-Pugh score (CPS) χρησιμοποιείται εδώ και 40 χρόνια. Αρχικά, είχε προταθεί ως δείκτης εκτίμησης κίρρωτικών ασθενών που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση, ενώ σταδιακά απέκτησε ευρεία χρήση (148-150). Επιπλέον, έχουν αξιολογηθεί 2 τροποποιημένοι του Child-Pugh score δείκτες με βάση και την τιμή της κρεατινίνης του ορού (151).

Το MELD score δημιουργήθηκε αρχικά με στόχο την πρόβλεψη της επιβίωσης των ασθενών μετά από διασφαγιτιδική ενδοηπατική πυλαιοσυστηματική αναστόμωση (TIPS) (152), αλλά μετά το 2002 υιοθετήθηκε για την αξιολόγηση των υποψηφίων για μεταμόσχευση ήπατος (153). Το MELDNa, ένα τροποποιημένο του MELD score προγνωστικός δείκτης, ο οποίος περιέλαβε και την τιμή του νατρίου ορού, έχει, επίσης, χρησιμοποιηθεί λόγω της συσχέτισης της υπονατριαιμίας με πρώιμη θνησιμότητα των κίρρωτικών ασθενών (154-156).

Το αλβουμίνη- χολερυθρίνη (ALBI) score αποτελεί ένα πρόσφατα απλό, προτεινόμενο δείκτη, ο οποίος περιλαμβάνει στον υπολογισμό του την εκτίμηση δύο αντικειμενικών εργαστηριακών τιμών που είναι διαθέσιμοι σε κάθε κίρρωτικό ασθενή. Το ALBI score έχει ήδη αξιολογηθεί και προταθεί για την εκτίμηση της ηπατικής δυσλειτουργίας και της πρόγνωσης των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο (ΗΚΚ) (157, 158) , με πρωτοπαθή χολική χολαγγεΐτιδα (159), κίρρωτικών ασθενών με αιμορραγία ανωτέρου πεπτικού συστήματος (160) και στην ιογενή ηπατίτιδα Β (161, 162). Ωστόσο, δεν έχει αξιολογηθεί επαρκώς η ευρεία χρήση του στους ασθενείς με κίρρωση.

Από την προσθήκη της τιμής των αιμοπεταλίων στο ALBI score προέκυψε το αιμοπετάλια-αλβουμίνη- χολερυθρίνη (PALBI) score, το οποίο ξεκίνησε να αξιολογείται στους κίρρωτικούς ασθενείς με καλά αποτελέσματα (163).

### **III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

#### **III.A. Σκοποί της παρούσας διατριβής**

Σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν να μελετήσει προοπτικά κίρρωτικούς ασθενείς καταγράφοντας την αιτιολογία της κίρρωσης, την ύπαρξη ή όχι αντιρρόπησης, την ύπαρξη επιπλοκών και την επιβίωση.

Συγκεκριμένα, μελετήθηκαν οι ασθενείς που είτε νοσηλεύτηκαν είτε επισκέφθηκαν το τακτικό Ηπατολογικό ιατρείο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου μεταξύ 1991 και 2008 (δεδομένα από τη βάση καταγραφής των κίρρωτικών ασθενών, αλλά και προοπτική ένταξη στη μελέτη) με τεκμηριωμένη αντιρροπούμενη ή μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος, ενώ αξιολογήθηκε η αιτιολογία της κίρρωσης, ο χρόνος έως τη ρήξη της αντιρρόπησης, το αίτιο της ρήξης της αντιρρόπησης, η εμφάνιση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου και η επιβίωση.

Επιπροσθέτως, μελετήθηκαν οι κίρρωτικοί ασθενείς με ηπατοπνευμονικό σύνδρομο, η συσχέτιση τους με κλινικές και εργαστηριακές παραμέτρους και η εκτίμηση της επιβίωσης τους σε σχέση με αυτούς χωρίς ηπατοπνευμονικό σύνδρομο.

Επιπλέον, μελετήθηκαν τα εξής προγνωστικά μοντέλα επιβίωσης της κίρρωσης και η ακρίβειά τους : ALBI, PALBI, MELD, MELDNa, Child-Pugh και το διορθωμένο με βάση την κρεατινίνη Child-Pugh score.

### **III.B. Υλικά- μέθοδοι**

#### **III.B.A. Μελέτη της συχνότητας εμφάνισης και της επίπτωσης της κίρρωσης στην Κρήτη**

##### ***III.B.A.1. Ασθενείς***

Πρόκειται για αναδρομική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, οι οποίοι είτε εξετάστηκαν στο εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο είτε νοσηλεύτηκαν στη Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου σε διάστημα 25 ετών. Όλοι οι ασθενείς ανήκαν στην Καυκάσια φυλή. Το πρωτόκολλο της μελέτης ήταν σύμφωνο με τις κατευθυντήριες γραμμές της Διακήρυξης του Ελσίνκι το 1975 και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου.

Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη είτε διαγνώστηκαν με κίρρωση βάσει των συμπτωμάτων τους, είτε αναφέρθηκαν στη μονάδα μας λόγω εργαστηριακών ευρημάτων που σχετίζονται με σημαντική ηπατική νόσο. Ο πληθυσμός της Κρήτης είναι 623.065 κάτοικοι με σχετικά ομοιογενές υπόβαθρο, διότι εξακολουθεί να υπάρχει χαμηλό ποσοστό μετανάστευσης. Οι παράμετροι που καταγράφηκαν ήταν η ηλικία, το φύλο, η ημερομηνία διάγνωσης της κίρρωσης και η αιτιολογία της κίρρωσης. Όλοι οι ασθενείς καταγράφηκαν μόνο μία φορά τη στιγμή της αρχικής τους διάγνωσης.

Η διάγνωση της κίρρωσης τέθηκε με τη βιοψία ήπατος στο 57% των ασθενών (κυρίως αντιρροπούμενη κίρρωση), ενώ σε περίπτωση ρήξης της αντιρρόπησης (στο 62% των περιπτώσεων όταν εισήχθησαν στη βάση δεδομένων) η διάγνωση τέθηκε με βάση την κλινική εικόνα σε συνδυασμό με ενδοσκοπικά και ακτινολογικά ευρήματα. Η διάγνωση της κίρρωσης που σχετίζεται με τη NAFLD βασίστηκε στην απουσία κατανάλωσης αλκοόλ ή θετικών ιολογικών δεικτών και στην παρουσία είτε σακχαρώδη διαβήτη είτε μεταβολικού συνδρόμου. Στο 73% των περιπτώσεων NAFLD, πραγματοποιήθηκε βιοψία ήπατος για την τεκμηρίωση της διάγνωσης.

Όλοι οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε πενταετή περιόδους σύμφωνα με την αιτιολογία της κίρρωσης (ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C, αλκοολικής αιτιολογίας, αλκοολικής και ιογενούς αιτιολογίας και NAFLD).

Ο συνολικός αριθμός των ασθενών με κίρρωση του ήπατος ήταν 812. Η αιτιολογία της κίρρωσης 66 ασθενών ήταν κρυψιγενής, ποσοστό 8% όλων των περιπτώσεων κίρρωσης σε διάστημα 25 ετών. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα, όπως και οι ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα εξαιρέθηκαν από τη μελέτη λόγω της διακριτής κλινικής τους πορείας και στην περίπτωση της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης έχει δημοσιευθεί ήδη η εμπειρία του κέντρου μας (164).

### ***III.B.A.2. Στατιστική ανάλυση***

Όλες οι συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το  $\chi^2$ . Η επίπτωση εκφράστηκε ως αριθμός νέων περιπτώσεων ανά πέντε χρόνια ανά 100.000 πληθυσμούς. Τα δεδομένα του πληθυσμού τα τελευταία 25 χρόνια συλλέχθηκαν από την Ελληνική Στατιστική Αρχή.

### **III.B.B. Κλινική έκβαση και επιβίωση των ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση.**

#### ***III.B.B.1. Ασθενείς***

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ένα κέντρο αναφοράς για νοσήματα του ήπατος στο νησί της Κρήτης, του οποίου ο πληθυσμός είναι ομοιογενής και αριθμεί περίπου 800.000 κάτοικοι. Το πρωτόκολλο της μελέτης ήταν σύμφωνο με τις κατευθυντήριες γραμμές της Διακήρυξης του Ελσίνκι το 1975 και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου. Έγγραφο συγκατάθεση ελήφθη από όλους τους ασθενείς πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη. Πρόκειται για ασθενείς με κίρρωση του ήπατος, οι οποίοι είτε εξετάστηκαν στο εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο είτε νοσηλεύτηκαν στη Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου από τον Ιανουάριο 1991 έως και τον Ιούνιο 2008. Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από τη βάση καταγραφής των κίρρωτικών ασθενών, όπως επίσης εντάχθηκαν προοπτικά όσοι ασθενείς πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης το χρονικό διάστημα διεξαγωγής της μελέτης.

Η διάγνωση της κίρρωσης του ήπατος βασίστηκε είτε στην βιοψία του ηπατικού ιστού (όλοι οι ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση) είτε σε συμβατά

κλινικά, απεικονιστικά και ενδοσκοπικά ευρήματα με μη αντιρροπούμενη κίρρωση (κίρσοι οισοφάγου, ασκίτης, ηπατική εγκεφαλοπάθεια). Κριτήρια αποκλεισμού ήταν: 1. παιδιατρικοί ασθενείς, 2. ασθενείς με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα, 3. ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα και 4. 12 ασθενείς, οι οποίοι δεν επιθυμούσαν να λάβουν μέρος στη μελέτη. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα έχουν μία διαφορετική κλινική πορεία, της οποίας η εμπειρία του κέντρου μας έχει ήδη δημοσιευθεί (164). Όσον αφορά στην αυτοάνοση ηπατίτιδα, κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης λιγότεροι των 20 ασθενών είχαν διαγνωστεί, όλοι με καλή κλινική έκβαση υπό θεραπεία. Λόγω του μικρού αριθμού αποτέλεσαν κριτήριο αποκλεισμού από τη μελέτη. Ως μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος ορίστηκε η εμφάνιση ασκίτη, κίρσοραγίας ή ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

Ως ηπατική ανεπάρκεια ορίστηκε ως η εμφάνιση στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ενός ή περισσότερων εκ των παρακάτω: ηπατονεφρικό σύνδρομο, σταδιακή επιδείνωση της ηπατικής βιοχημείας με παράταση των χρόνων πήξης ή επιδείνωση του ικτέρου (συχνότερα λόγω σήψης), σοβαρή επιδεινούμενη ηπατική εγκεφαλοπάθεια ή ηπατική εγκεφαλοπάθεια μετά από μαζική διήθηση από ηπάτωμα.

Όλοι οι ασθενείς με ηπατίτιδα Β είχαν λάβει αγωγή με αντιικά φάρμακα, αρχικά λαμβουδίνη, αδενοφοβίρη και μετέπειτα εντεκαβίρη ή τενοφοβίρη. Η αντιική αγωγή ξεκίνησε άμεσα με τη διάγνωση της χρόνιας ηπατίτιδας Β και συνεχίστηκε με τη διάγνωση της κίρρωσης έως το τέλος της παρακολούθησης ή το θάνατο. Ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση λόγω ηπατίτιδας C δεν είχαν λάβει θεραπεία με βάση τις θεραπευτικές επιλογές της συγκεκριμένης χρονικής περιόδου, ενώ ο αριθμός των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση, οι οποίοι είχαν λάβει θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη ήταν αρκετά μικρός, ώστε να μπορούν να βγουν συμπεράσματα. Οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση λόγω ηπατίτιδας C έλαβαν μόνο υποστηρικτική αγωγή, όπως ενδείκνυται (διουρητικά, αντιβιοτικά, απολίνωση κίρσων οισοφάγου, παρακέντηση ασκίτη). Ποσοστό 30% των ασθενών με κατάχρηση αλκοόλ διέκοψε τη λήψη του.

Οι ασθενείς αξιολογούνταν σε κάθε επίσκεψη στο τακτικό Ηπατολογικό ιατρείο ή σε κάθε νοσηλεία για τυχόν επεισόδιο ρήξης της αντιρρόπησης. Σε ασθενείς,

οι οποίοι είχαν χαθεί από το Ηπατολογικό Ιατρείο για διάστημα μεγαλύτερο των 3 μηνών ακολουθούσε τηλεφωνική επικοινωνία με τους ίδιους ή με συγγενείς τους.

Οι βιοψίες ήπατος διενεργήθηκαν με υπερηχογραφική καθοδήγηση και αρχικά χρησιμοποιήθηκαν οι βελόνες Menghini και εν συνεχεία οι βελόνες Tru-cut. Μικρός αριθμός βιοψιών ήπατος διενεργήθηκε διεγχειρητικά ή διασφαγιτιδικά. Όλοι οι ασθενείς με αιμορραγία ενδοσκοπήθηκαν εντός 24ωρου. Ο ασκίτης και η ηπατική εγκεφαλοπάθεια διαγνώστηκαν σύμφωνα με τα ισχύοντα κριτήρια, ενώ όλοι οι ασθενείς με ασκίτη προχωρούσαν σε διαγνωστική παρακέντηση για αποκλεισμό αυτόματης βακτηριακής περιτονίτιδας. Η παρακολούθηση των κίρρωτικών ασθενών περιλάμβανε τη διενέργεια υπερηχοτομογραφήματος και α1 εμβρυικής σφαιρίνης κάθε 6 μήνες για τον αποκλεισμό εμφάνισης ΗΚΚ. Τα 3 τελευταία χρόνια της μελέτης στο υπερηχοτομογράφημα γινόταν χρήση σκιαγραφικού (sono vue). Η διάγνωση του ΗΚΚ βασιζόταν είτε στην ιστολογική επιβεβαίωση είτε στα κριτήρια της ευρωπαϊκής μελέτης ήπατος από τη δημοσίευσή τους (165, 166). Στην ιογενή ηπατίτιδα χρησιμοποιήθηκαν δείκτες της Abbott Elisa, ενώ το ιικό φορτίο μετρήθηκε με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης από τη χρονική στιγμή της διάθεσης της μεθόδου.

Η κατάχρηση αλκοόλης ορίστηκε ως η καθημερινή κατανάλωση πάνω από 40 γραμμαρίων για τους άνδρες και πάνω από 20 γραμμαρίων για τις γυναίκες, πληροφορία την οποία λαμβάναμε είτε από τον ίδιο τον ασθενή είτε από την κοινωνική υπηρεσία, όπου εμπλεκόταν. Στη μελέτη εντάχθηκαν ασθενείς, οι οποίοι είτε ήταν ενεργοί πότες είτε απείχαν στην ένταξη. Οι ασθενείς με κίρρωση λόγω στεατοηπατίτιδας ή με κρυψιγενή κίρρωση εκτιμήθηκαν ως μία ομάδα.

Τα καταληκτικά σημεία της μελέτης ήταν: η ρήξη της αντιρρόπησης, ο θάνατος (ή η μεταμόσχευση ήπατος) και η εμφάνιση ΗΚΚ. Λίγοι ασθενείς προχώρησαν σε μεταμόσχευση ήπατος το συγκεκριμένο χρονικό διάστημα λόγω προβλημάτων των μεταμοσχευτικών κέντρων στη χώρα μας.



### **III.B.B.2. Στατιστική ανάλυση**

Η σύγκριση των συνεχών μεταβλητών έγινε με το Student's t-test, ενώ μεταξύ διαφορετικών ομάδων με το Mann-Whitney U-test και το One-way Anova. Όταν η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική στο One-way Anova, προχωρούσε η αξιολόγηση με Bonferroni post-hoc comparisons.

Η ανάλυση της συνολικής επιβίωσης και του χρονικού διαστήματος έως τη ρήξη της αντιρρόπησης πραγματοποιήθηκε με τις καμπύλες Kaplan-Meier ( $p=0.05$ ). Τα μοντέλα αναλογικού κινδύνου Cox (Cox proportion hazard regression) χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμηθεί η επίδραση ανεξάρτητων μεταβλητών στο χρόνο επιβίωσης των διαφορετικών ομάδων των ασθενών ( $p=0.05$ ). Όλοι οι υπολογισμοί έγιναν χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS 17.0. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως  $p=0.05$ .

### **III.B.Γ. Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο σε κίρρωτικούς ασθενείς: Διαγνωστική προσέγγιση (screening) και κλινικές συσχετίσεις.**

#### **III.B.Γ.1. Ασθενείς**

Πρόκειται για προοπτική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν 102 ασθενείς, οι οποίοι είτε εξετάστηκαν στο εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο είτε νοσηλεύτηκαν στη Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου σε διάστημα 1 έτους. Όλοι οι ασθενείς ανήκαν στην Καυκάσια φυλή. Το πρωτόκολλο της μελέτης ήταν σύμφωνο με τις κατευθυντήριες γραμμές της Διακήρυξης του Ελσίνκι το 1975 και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου. Έγγραφο συγκατάθεση ελήφθη από όλους τους ασθενείς πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Η διάγνωση της κίρρωσεως του ήπατος βασίστηκε είτε στην βιοψία του ηπατικού ιστού είτε σε συμβατά κλινικά, απεικονιστικά και ενδοσκοπικά ευρήματα (κίρσοι οισοφάγου, ασκίτης). Ως μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος ορίστηκε η εμφάνιση ασκίτη, κίρσορραγίας ή ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

### **III.B.Γ.2. Εργαστηριακές μετρήσεις**

Καταγράφηκαν η ηλικία, το φύλο, η αιτιολογία της κίρρωσης, η άρση της αντιρρόπησης και το αίτιο αυτής, η παρουσία ηπατοκυτταρικού καρκίνου, όπως και εργαστηριακές παράμετροι του ορού ολικού αίματος (κρεατινίνη, ολική χολερυθρίνη, αλβουμίνη, INR, χρόνος προθρομβίνης, νάτριο, κάλιο, αλκαλική φωσφατάση, γGt, τρανσαμινάσες).

Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για ένα διάμεσο διάστημα 12.6 μήνες (IQR: 18.2; 95%CI: 8.96-17.05). Η σοβαρότητα της ηπατικής νόσου εκτιμήθηκε με τη χρήση των ακόλουθων προγνωστικών δεικτών: Child-Pugh score (CP), MELD score, MELDNa score. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν 2 τροποποιημένοι του Child-Pugh score δείκτες με βάση και την τιμή της κρεατινίνης του ορού: το CP score-I (εύρος: 5-19), όπου προσθέτεις στο CP score 0 βαθμούς, αν η τιμή της κρεατινίνης <1.3 mg/dL και 4 βαθμούς, αν η τιμή της κρεατινίνης ≥1.3 mg/dL και το CP score-II (εύρος: 5-19), όπου προσθέτεις στο CP score 0 βαθμούς, αν η τιμή της κρεατινίνης <1.3 mg/dL, 2 βαθμούς, αν η τιμή της κρεατινίνης είναι 1.3-1.8 και 4 βαθμούς, αν η τιμή της κρεατινίνης ≥1.8 mg/dL (150).

Σε όλους τους ασθενείς έγινε λήψη αρτηριακού αίματος, ενώ βρίσκονταν σε ανάπαυση σε καθιστή θέση σε ατμοσφαιρικό αέρα και μετρήθηκαν: η μερική πίεση του οξυγόνου (PaO<sub>2</sub>), του διοξειδίου του άνθρακος (PaCO<sub>2</sub>), το αρτηριακό pH, ενώ υπολογίστηκε και η κυψελιδοαρτηριακή διαφορά του οξυγόνου [P(A-a)O<sub>2</sub>].

Όλοι οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε σπινθηρογράφημα αιμάτωσης πνευμόνων με μακρομόρια αλβουμίνης σεσημασμένα με ραδιενεργό τεχνητό (<sup>99m</sup>Tc-MAA) χωρίς να προηγηθεί ιδιαίτερη προετοιμασία. Τη στιγμή της διενέργειας του σπινθηρογραφήματος όλοι οι ασθενείς ήταν σταθεροί (χωρίς σημεία ενεργού αιμορραγίας ή ηπατικής εγκεφαλοπάθειας). Οι ασθενείς τοποθετήθηκαν σε ύπτια θέση και τους χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως σε περιφερική φλέβα 1-2mCi μακρομόρια αλβουμίνης σεσημασμένα με ραδιενεργό τεχνητό (<sup>99m</sup>Tc-MAA) (GE Healthcare). Ακολούθως, ελήφθησαν επίπεδες στατικές εικόνες των 5 λεπτών με τη χρήση μίας γ-κάμερας Philips Forte Jet stream με χαμηλό ενεργειακό σκοπευτή στην περιοχή του εγκεφάλου (δεξιά και αριστερή

πλευρική εικόνα) και στους πνεύμονες (πρόσθια και οπίσθια). Όλα τα δεδομένα καταγράφηκαν σε ειδικό λογισμικό ανακατασκευής εικόνων (Xeleris 3.1 Workstation 5420400-XX, Israel) και όλες οι μετρήσεις έγιναν από τους δύο ίδιους πυρηνικούς ιατρούς. Οι εικόνες αξιολογήθηκαν ημιποσοτικώς. Οι περιοχές ενδιαφέροντος (ROI) σχεδιάστηκαν γύρω από τον εγκέφαλο και τους πνεύμονες προκειμένου να υπολογιστούν οι ραδιενεργοί αριθμοί στις περιοχές αυτές ως γεωμετρικός μέσος όρος. Όποτε παρατηρήθηκε καμία ή ελάχιστη εξωπνευμονική πρόσληψη, ακολουθούσε λήψη της περιοχής ενδιαφέροντος του εγκεφάλου με αυξημένη αντίθεση.

Η αξιολόγηση της πρόσληψης του ραδιοισοτόπου από τον εγκέφαλο (shunt index, SI) υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας το γεωμετρικό μέσο όρο (GMT) των μετρήσεων του τεχνητίου στον εγκέφαλο και στους πνεύμονες σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

$$\text{GMT εγκεφάλου} = \text{GMT εγκεφάλου} / (\text{GMT εγκεφάλου} + 0.13 + \text{GMT πνευμόνων}).$$

Η διάγνωση του ΗΠΣ βασίστηκε στην μέτρηση του ποσοτικού shunt index  $\geq 6\%$  και της  $[P(A-a)O_2] \geq 15\text{mmHg}$  ( $\geq 20\text{mmHg}$  για ασθενείς ηλικίας  $>64$  ετών).

Η βαρύτητα του ΗΠΣ καθορίστηκε ως εξής: ήπιο ( $PaO_2 \geq 80\text{mmHg}$ ), μέτριο ( $PaO_2 < 80\text{mmHg}$  αλλά και  $\geq 60\text{mmHg}$ ), σοβαρό ( $PaO_2 < 60\text{mmHg}$  αλλά και  $\geq 50\text{mmHg}$ ) και πολύ σοβαρό ( $PaO_2 < 50\text{mmHg}$ )(123).

### **III.B.Γ.3. Στατιστική ανάλυση**

Όλοι οι υπολογισμοί έγιναν χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS 24.0.

Για ποσοτικά δεδομένα κατεγράφησαν οι μέσες τιμές  $\pm$  εύρος απόκλισης (SD) ή οι διάμεσες τιμές και τα διατεταρτημοριακά διαστήματα (IQR). Η σύγκριση των συνεχών μεταβλητών έγινε με το Student's t-test, ενώ μεταξύ διαφορετικών ομάδων με το Mann-Whitney U-test και το One-way Anova. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως  $p=0.05$ . Η ανάλυση της επιβίωσης πραγματοποιήθηκε με τις καμπύλες Kaplan-Meier ( $p=0.05$ ). Τα μοντέλα αναλογικού κινδύνου Cox (Cox proportion hazard regression) χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμηθεί η επίδραση ανεξάρτητων μεταβλητών στο χρόνο επιβίωσης των διαφορετικών ομάδων των ασθενών ( $p=0.05$ ).

### **III.B.Δ. Συγκριτική μελέτη των προγνωστικών δεικτών της κίρρωσης: ALBI, PALBI, MELD, MELDNa και Child-Pugh scores.**

#### **III.B.Δ.1. Ασθενείς**

Πρόκειται για προοπτική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν 195 ασθενείς, οι οποίοι είτε εξετάστηκαν στο εξωτερικό Ηπατολογικό Ιατρείο είτε νοσηλεύτηκαν στη Γαστρεντερολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ηρακλείου. Όλοι οι ασθενείς ανήκαν στην Καυκάσια φυλή. Το πρωτόκολλο της μελέτης ήταν σύμφωνο με τις κατευθυντήριες γραμμές της Διακήρυξης του Ελσίνκι το 1975 και εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του νοσοκομείου. Έγγραφο συγκατάθεση ελήφθη από όλους τους ασθενείς πριν τη συμμετοχή τους στη μελέτη.

Η διάγνωση της κίρρωσης του ήπατος βασίστηκε είτε στην βιοψία του ηπατικού ιστού είτε σε συμβατά κλινικά, απεικονιστικά και ενδοσκοπικά ευρήματα (κίρσοι οισοφάγου, ασκίτης). Ως μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος ορίστηκε η εμφάνιση ασκίτη, κίρσορραγίας ή ηπατικής εγκεφαλοπάθειας.

#### **III.B.Δ.2. Εργαστηριακές μετρήσεις**

Καταγράφηκαν η ηλικία, το φύλο, η αιτιολογία της κίρρωσης, η άρση της αντιρρόπησης και το αίτιο αυτής, η παρουσία ηπατοκυτταρικού καρκίνου, όπως και εργαστηριακές παράμετροι του ορού ολικού αίματος (κρεατινίνη, ολική χολερυθρίνη, αλβουμίνη, INR, χρόνος προθρομβίνης, νάτριο, κάλιο, αλκαλική φωσφατάση, γGt, τρανσαμινάσες).

Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για ένα διάμεσο διάστημα 27.2 μήνες (IQR: 46.9; 95%CI: 0-105.6). Τρεις ασθενείς χάθηκαν από την παρακολούθηση. Η σοβαρότητα της ηπατικής νόσου εκτιμήθηκε με τη χρήση των ακόλουθων προγνωστικών δεικτών: Child-Pugh score (CP), MELD score, MELDNa score ALBI και PALBI score.

Για το Child-Pugh score μετρήθηκαν οι εξής 5 παράμετροι: χολερυθρίνη και αλβουμίνη ορού, INR, ο βαθμός του ασκίτη και της εγκεφαλοπάθειας (149, 150) Ακολουθούν οι τύποι που χρησιμοποιήθηκαν για τους λοιπούς προγνωστικούς δείκτες:

**MELD**=  $0.378 \times \ln[\text{χολερυθρίνη} (\mu\text{mol/L})] + 1.12 \times \ln(\text{INR}) + 0.957 \times \ln[\text{κρεατινίνη}(\text{mg/dl})] + 0.643$  (167).

**MELDNa** = MELD score- Νάτριο –  $0.025 \times (140 - \text{Νάτριο}) + 140$  (168)

**ALBI** =  $[\log_{10} \text{χολερυθρίνη} (\mu\text{mol/L}) \times 0.66] + [\text{αλβουμίνη}(\text{g/L}) \times [-0.085]]$  (158).

**PALBI** =  $(2.02 \times \text{Log}_{10} \text{χολερυθρίνη}) + (-0.37 \times (\text{Log}_{10} \text{χολερυθρίνη})^2) + (-0.04 \times \text{αλβουμίνη}) + (-3.48 \times \text{Log}_{10} \text{αιμοπετάλια}) + (1.01 \times (\text{Log}_{10} \text{αιμοπετάλια})^2)$  (163, 169)

Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκαν 2 τροποποιημένοι του Child-Pugh score δείκτες με βάση και την τιμή της κρεατινίνης του ορού: το CP score-I (εύρος: 5-19), όπου προσθέτεις στο CP score 0 βαθμούς, αν η τιμή της κρεατινίνης <1.3 mg/dL και 4 βαθμούς, αν η τιμή της κρεατινίνης  $\geq 1.3$  mg/dL και το CP score-II (εύρος: 5-19), όπου προσθέτεις στο CP score 0 βαθμούς, αν η τιμή της κρεατινίνης <1.3 mg/dL, 2 βαθμούς, αν η τιμή της κρεατινίνης είναι 1.3-1.8 και 4 βαθμούς, αν η τιμή της κρεατινίνης  $\geq 1.8$  mg/dL (150).

Τόσο στο ALBI όσο και στο PALBI score έγινε κατηγοριοποίηση των ασθενών ακολουθώντας τα παρακάτω όρια:

- για το ALBI: grade 1 (score  $\leq -2.60$ ), grade 2 (more than  $-2.60$  to  $-1.39$ ) και grade 3 ( $> -1.39$ ) (158).
- για το PALBI score: grade 1 (score  $\leq -2.53$ ), grade 2 (more than  $-2.52$  to  $-2.09$ ) και grade 3 ( $> -2.09$ ) (163, 169).

### **III.B.Δ.3. Στατιστική ανάλυση**

Όλοι οι υπολογισμοί έγιναν χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS 24.0. Η στατιστική σημαντικότητα ορίστηκε ως  $p=0.05$ . Για ποσοτικά δεδομένα κατεγράφησαν οι μέσες τιμές  $\pm$  εύρος απόκλισης (SD) ή οι διάμεσες τιμές και τα διατεταρτημοριακά διαστήματα (IQR). Η αξιολόγηση της κανονικότητας της κατανομής των τιμών των μεταβλητών έγινε με το δείκτη Kolmogorov-Smirnov και το διωνυμικό έλεγχο (bio-nomial test). Η σύγκριση των συνεχών

μεταβλητών έγινε με το Student's t-test, ενώ μεταξύ διαφορετικών ομάδων με το Mann-Whitney U-test και το One-way Anova.

Η ανάλυση της επιβίωσης πραγματοποιήθηκε με τις καμπύλες Kaplan-Meier ( $p=0.05$ ). Επιπλέον, η ανάλυση ROC με τον υπολογισμό της Area Under the Curve (AUC) αξιολόγησαν τα 6 προγνωστικά μοντέλα. Τα μοντέλα αναλογικού κινδύνου Cox (Cox proportion hazard regression) χρησιμοποιήθηκαν για να εκτιμηθεί η επίδραση ανεξάρτητων μεταβλητών στο χρόνο επιβίωσης (1, 6, 12, 24 μήνες) των διαφορετικών ομάδων των ασθενών, ελέγχοντας για συγχυτικούς παράγοντες.

### III.Γ. Αποτελέσματα

#### III.Γ.Α. Μελέτη της συχνότητας εμφάνισης και της επίπτωσης της κίρρωσης στην Κρήτη

Στη μελέτη εντάχθηκαν συνολικά 812 ασθενείς με κίρρωση του ήπατος [561 άνδρες (69.1%), διάμεση ηλικία 69 έτη, εύρος 33-86]. Σε 66 ασθενείς δεν υπήρχαν επαρκή δεδομένα (π.χ. απώλεια παρακολούθησης, θάνατος, μη διαγνωστικά αποτελέσματα κ.λπ.) και δε συμπεριλήφθηκαν σε περαιτέρω ανάλυση. Τα δημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον **Πίνακα 3**.

**Πίνακας 3.** Κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα των 812 κίρρωτικών ασθενών

Ηλικία (έτη), διάμεση τιμή (εύρος)	69 (33-86)
Άνδρες, αριθμός (%)	561 (69.1)
ALT (IU/L), μέση τιμή $\pm$ SD	53 $\pm$ 17
Χολερυθρίνη (mg/dl) $\pm$ SD	2.5 $\pm$ 1.8
$\gamma$ -GT $\pm$ SD	38 $\pm$ 22
Αλκαλική φωσφατάση $\pm$ SD	108 $\pm$ 36
Child Pugh score, αριθμός (%)	
A	23
B	32
C	45

Τα δεδομένα ταξινομήθηκαν σε περιόδους 5 ετών σύμφωνα με την αιτιολογία. Τελικά 746 ασθενείς με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας Β, C, κατάχρησης αλκοόλ, συνύπαρξης κατάχρησης αλκοόλ και ιογενούς λοίμωξης και NAFLD αναλύθηκαν.

Όσον αφορά στην επίπτωση της κίρρωσης παρατηρήθηκε σχετική ομοιομορφία με μία ιδιαίτερη αύξηση της κίρρωσης ιογενούς αιτιολογίας κατά τη διάρκεια του 1995-99 λόγω της αυξημένης ανίχνευσης (**Πίνακας 4 και Εικόνα 7Α**). Η συχνότητα κίρρωσης που σχετίζεται με την ηπατίτιδα Β παρέμεινε σχετικά σταθερή, εκτός από την περίοδο 1995-99 (**Εικόνα 7Β, 8Α**). Υπήρξε σημαντική μείωση της επίπτωσης της κίρρωσης που σχετίζεται με την ηπατίτιδα C, η οποία ήταν τέσσερις φορές χαμηλότερη τα τελευταία πέντε

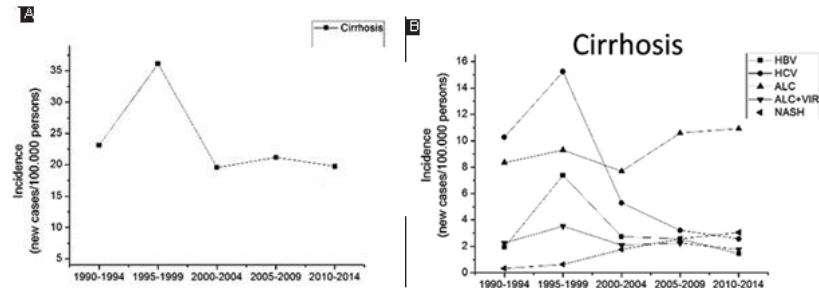
χρόνια της μελέτης σε σύγκριση με την αρχική περίοδο. Η επίπτωση της κίρρωσης αλκοολικής αιτιολογίας και της κίρρωσης που σχετίζεται με τη στεατοηπατίτιδα (NAFLD) αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης μας, με την επίπτωση της κίρρωσης που σχετίζεται με την NAFLD την τελευταία περίοδο της μελέτης να είναι έξι φορές μεγαλύτερη από την αρχική τιμή (**Πίνακας 4, Εικόνα 7B**). Όταν η αιτιολογία εκτιμήθηκε ως ποσοστό των συνολικών περιπτώσεων, παρατηρήθηκαν σημαντικές αλλαγές κατά την περίοδο των 25 ετών (**Πίνακας 4, Εικόνα 8B**). Οι περιπτώσεις που σχετίζονται με ηπατίτιδα Β ήταν σχετικά σταθερές (1990-1994: 8,3%, 1995-1999: 20,4%, 2000-2004: 13,9%, 2005-2009: 12,1%, 2010-2014: 7,3%), ενώ με την ηπατίτιδα C μειώθηκε από 44,4% το 1990-1994 σε 13,0% το 2010-2014 ( $P < 0,001$ , 95% CI 8-22%). Από την άλλη πλευρά, η κίρρωση που σχετίζεται με το αλκοόλ αυξήθηκε με την πάροδο των ετών (1990-1994: 36,1%, 2010-2014: 52,3%  $P < 0,001$ , 95% CI 11-35%) με ταυτόχρονη αύξηση σε περιπτώσεις κίρρωσης που σχετίζεται με την NAFLD (1990-1994: 1,4%, 2010-2014: 15,5%,  $P < 0,001$ , 95% CI 9-21%).

**Πίνακας 4.** Επίπτωση, αριθμός και αιτιολογία των νέων περιπτώσεων κίρρωσης του ήπατος τη χρονική περίοδο μεταξύ 1990 έως και 2014.

Αιτιολογία	Επίπτωση της κίρρωσης, αριθμός (%)				
	1990-1994	1995-1999	2000-2004	2005-2009	2010-2014
Ηπατίτιδα Β	2 (12-8.3)	7.5 (46-20.4)	2.8 (17-13.9)	2.6 (16-12.1)	1.5 (9-7.3)
Ηπατίτιδα C	10.6 (64-44.5)	15.8 (95-42.2)	5.4 (33-27.1)	3.3 (20-15.1)	2.6 (16-13)
Αλκοόλ	8.6 (52-36.1)	9.7 (58-25.6)	7.9 (48-39.3)	10.8 (66-50)	11 (68-52.3)
Αλκοόλ+ιογενής λοίμωξη	2.3 (14-9.8)	3.7 (22-9.8)	2.2 (13-10.6)	2.3 (14-10.6)	1.8 (11-8.9)
NAFLD	0.4 (2-1.4)	0.7 (4-1.8)	1.8 (11-13.1)	2.6 (16-14.4)	3.1 (19-15.5)
Σύνολο	24 (144-100)	37.5 (225-100)	20 (122-100)	21.6 (132-100)	19.9 (123-100)

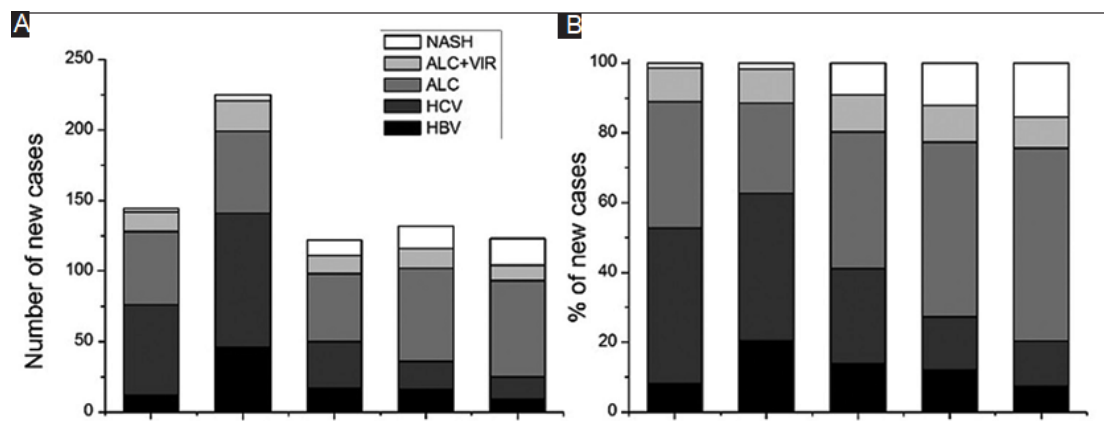


**Εικόνα 7. Α.** Συνολική επίπτωση της κίρρωσης του ήπατος για διάστημα 25 ετών, **Β.** Σύγκριση με βάση την αιτιολογία της κίρρωσης των νέων κρουσμάτων για διάστημα 25 ετών.



ALC, αλκοόλ; ALC+VIR, Αλκοόλ+ιογενής λοίμωξη; HBV, ηπατίτιδα Β; HCV, ηπατίτιδα C; NASH, non-alcoholic steatohepatitis.

**Εικόνα 8. Α.** Ράβδοι του αριθμού των νέων περιπτώσεων κίρρωσης του ήπατος σε διάστημα 25 ετών, **Β.** Ράβδοι με ποσοστά % των νέων περιπτώσεων κίρρωσης του ήπατος σε διάστημα 25 ετών.



ALC, αλκοόλ; ALC+VIR, Αλκοόλ+ιογενής λοίμωξη; HBV, ηπατίτιδα Β; HCV, ηπατίτιδα C; NASH, non-alcoholic steatohepatitis.

### **III.Γ.Β. Κλινική έκβαση και επιβίωση των ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση.**

#### ***III.Γ.Β.1. Χαρακτηριστικά ασθενών και μελετηθείσες παράμετροι***

Συνολικά εντάχθηκαν στην μελέτη 522 κίρρωτικοί ασθενείς, των οποίων τα κλινικά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στον Πίνακα 5. Αντιρροπούμενη κίρρωση είχε στην αρχή της μελέτης είχε η πλειοψηφία των ασθενών (αριθμός: 358, 69%), ενώ ρήξη της αντιρρόπηση κατά την παρακολούθηση εμφάνισαν 185 ασθενείς (35.4% του συνόλου και 51.3% των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση στην ένταξη στη μελέτη). Το διάμεσο διάστημα παρακολούθησης ήταν 9 χρόνια και 10 μήνες (εύρος: 1-17 έτη). 78 ασθενείς (15%) χάθηκαν από την παρακολούθηση. Η κατανομή της αιτιολογίας της κίρρωσης σε αυτούς τους ασθενείς ήταν ίδια με τους υπόλοιπους (αριθμός= 444).

Κύριες αιτίες θανάτου ήταν η ηπατική ανεπάρκεια [ θάνατοι: 55 (23.8%) ], το ηπατονεφρικό σύνδρομο [ θάνατοι: 50 (21.6%) ], η σήψη [ θάνατοι: 25 (10.8%) ], μαζική αιμορραγία λόγω της πυλαίας υπέρτασης [ θάνατοι: 15 (6.5%) ], ενώ ακολουθούν ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος, ο καρκίνος πλην του ήπατος, τα καρδιακά συμβάτα. Σε 21 ασθενείς δεν αναγνωρίστηκε αιτία θανάτου.

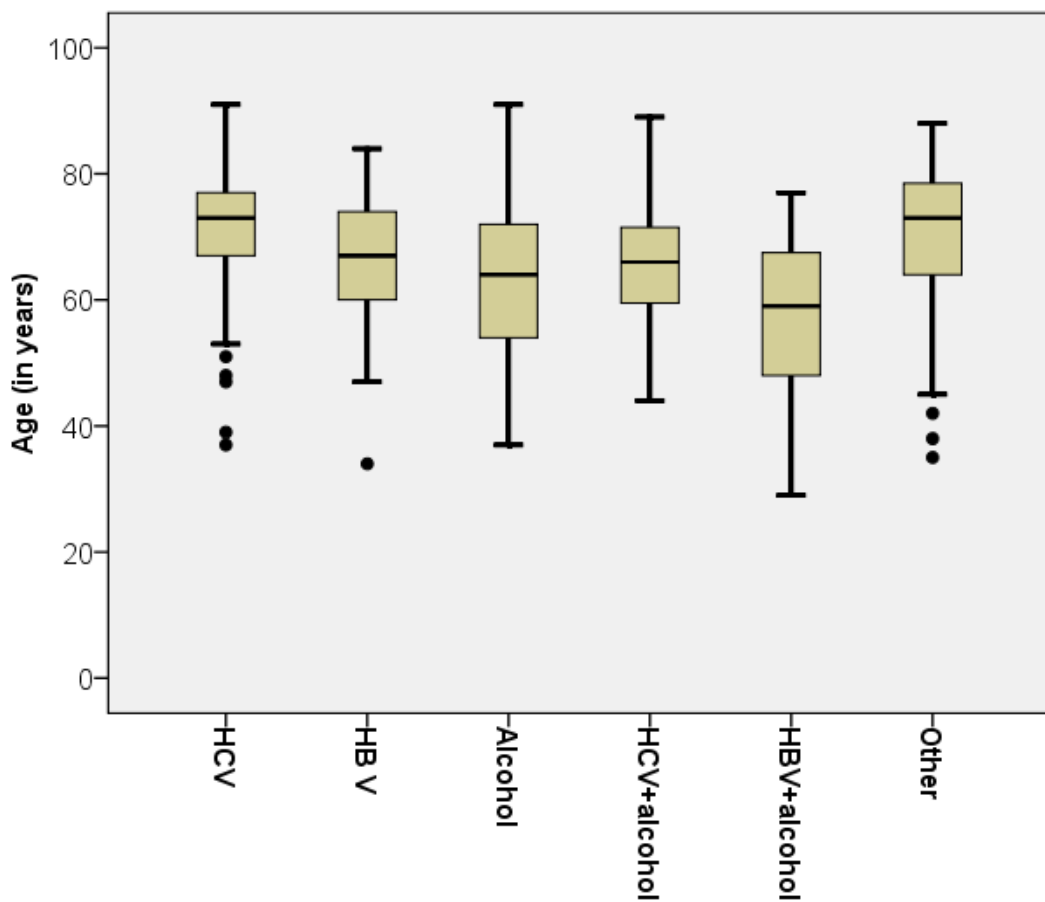
**Πίνακας 5.** Κλινικά χαρακτηριστικά των 522 κίρρωτικών ασθενών

Άνδρες, αριθμός (%)	342 (66)
<b>Αιτιολογία κίρρωσης, αριθμός (%)</b>	
Ηπατίτιδα C	180 (34)
Ηπατίτιδα C & Αλκοόλ	35 (7)
Ηπατίτιδα B	67 (13)
Ηπατίτιδα B & Αλκοόλ	15 (3)
Αλκοόλ	162 (31)
NAFLD & λοιπές	63 (12)
Ηπατοκυτταρικός καρκίνος, αριθμός (%)	88 (17)
Ζώντες ασθενείς, αριθμός (%)	213 (41)
Θανόντες ασθενείς, αριθμός (%)	231 (44)
Χωρίς παρακολούθηση, αριθμός (%)	78 (15)
Αντιρροπούμενη κίρρωση στην εισαγωγή στη μελέτη, αριθμός (%)	358 (69)
Μη αντιρροπούμενη κίρρωση στην εισαγωγή στη μελέτη, αριθμός (%)	164 (31)
Ρήξη της αντιρρόπησης στην παρακολούθηση, αριθμός (%)	185 (35)
<b>Αιτιολογία ρήξης της αντιρρόπησης, αριθμός (%)</b>	
Δοκίτης	256 (73)
Κιρσορραγία	37 (11)
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια	10 (3)
Περισσότερα του ενός	22 (6)
Άγνωστη αιτιολογία	24 (7)

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease

Η μέση (mean) ηλικία των ασθενών ήταν τα 67 έτη (εύρος 29-91 έτη). Η συχνότερη αιτιολογία της κίρρωσης ήταν η ηπατίτιδα C (215 ασθενείς, 25%), ενώ ακολουθούσε η κατάχρηση αλκόολ (162 ασθενείς, 31%). Η κατανομή των ηλικιών με βάση την αιτιολογία της κίρρωσης φαίνεται στην **Εικόνα 9**.

**Εικόνα 9.** Κατανομή των ηλικιών με βάση την αιτιολογία της κίρρωσης



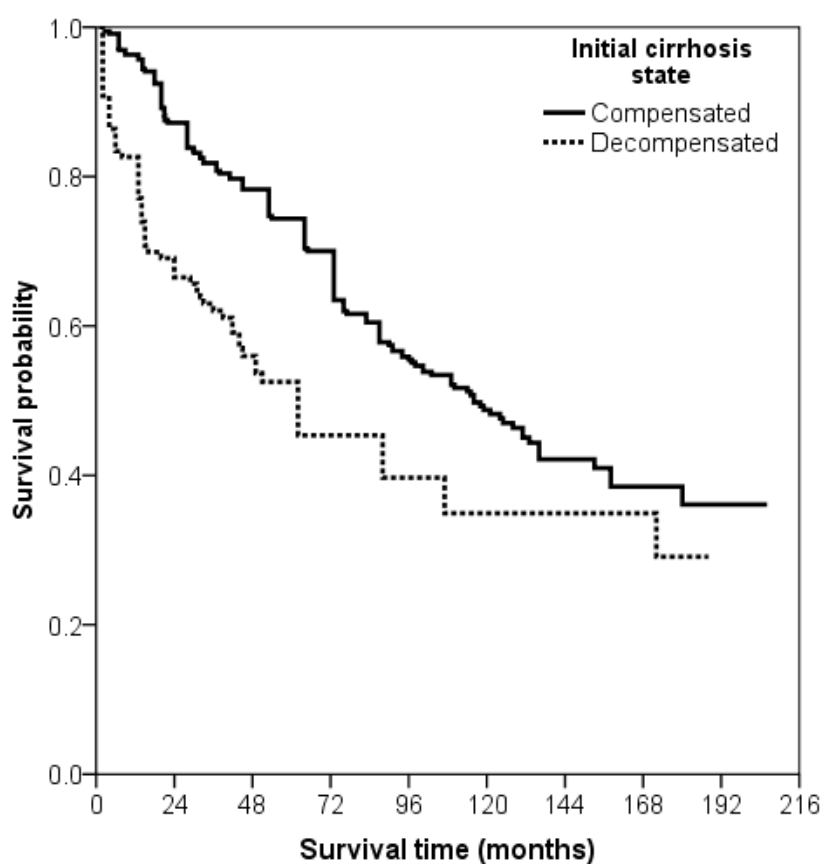
HCV: hepatitis C, HBV: hepatitis B.

Η μέση ηλικία των ασθενών με κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας ήταν τα 62 έτη (SD  $\pm$  12), των ασθενών με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας B τα 67 έτη (SD  $\pm$  10), των ασθενών με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας B και αλκοόλ τα 56 έτη (SD  $\pm$  15), των ασθενών με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας C τα 71 έτη (SD  $\pm$  9), των ασθενών με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας C και αλκοόλ τα 65 έτη (SD  $\pm$  11) και των ασθενών με κίρρωση λόγω στεατοηπατίτιδας ή κρυψιγενής τα 70 έτη (SD  $\pm$  13). Η μέση ηλικία ανάμεσα στις ομάδες εμφάνισε στατιστική διαφορά ( $p < 0.0001$ ). Οι κίρρωτικοί ασθενείς με ηπατίτιδα C και στεατοηπατίτιδα ή κρυψιγενής ήταν μεγαλύτεροι ηλικιακά σε σχέση με τους κίρρωτικούς ασθενείς λόγω κατάχρησης αλκοόλ ή λόγω συνύπαρξης ηπατίτιδας B και κατάχρησης αλκοόλ ( $p < 0.0001$ ). Οι ασθενείς με κίρρωση λόγω συνύπαρξης ηπατίτιδας B και κατάχρησης αλκοόλ ήταν νεότεροι σε σχέση με αυτούς λόγω μόνο ηπατίτιδας B ( $p = 0.035$ ). 5 ασθενείς είχαν συλλοίμωση με ηπατίτιδα D, ενώ 3 ασθενείς με συλλοίμωση B/C/D είχαν ιστορικό χρήσης ενδοφλέβιων ουσιών. 6 ασθενείς είχαν συλλοίμωση ηπατίτιδας B και C.

### III.Γ.Β.2. Καμπύλες επιβίωσης

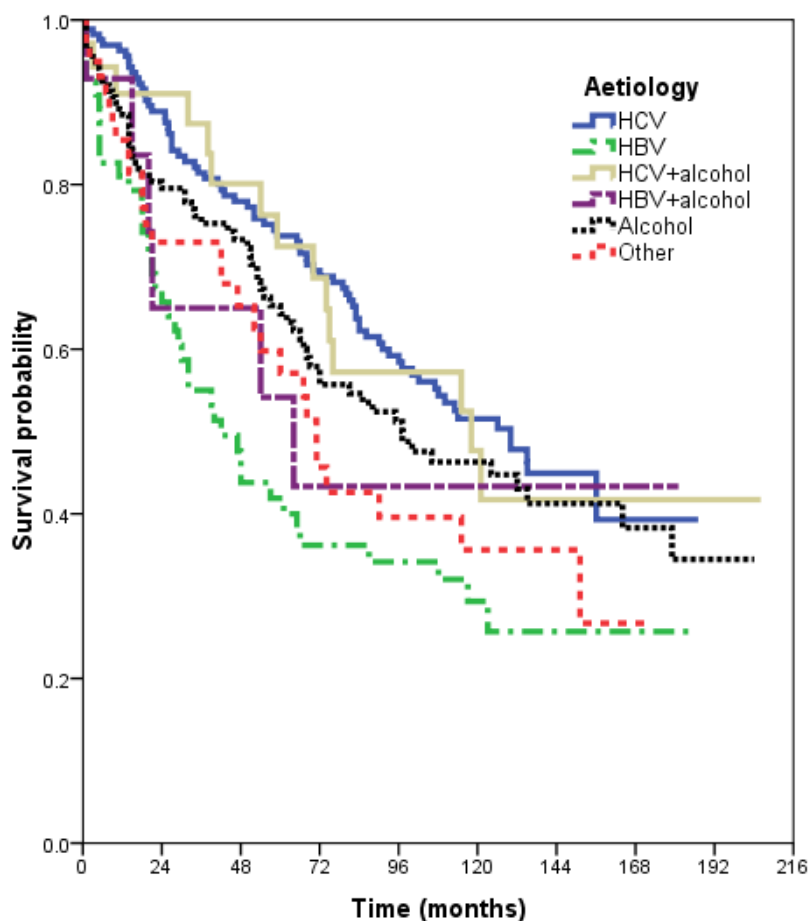
Το διάμεσο (median) διάστημα επιβίωσης των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση ήταν οι 115 μήνες (95%CI: 95-135), ενώ των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήταν οι 55 μήνες (95%CI: 36-75). Οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier έδειξαν ότι οι ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση είχαν χειρότερη πρόγνωση ( $p < 0.0001$ ) (**Εικόνα 10**).

**Εικόνα 10.** Καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier των ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση στην ένταξη της μελέτης.



Η επιβίωση με βάση την αιτιολογία της κίρρωσης φαίνεται στην **Εικόνα 11**, όπου οι ασθενείς με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας Β, εκ των οποίων το 90% ήταν e-αντιγόνο αρνητικό, είχαν χειρότερη επιβίωση ( $p = 0.004$ ).

**Εικόνα 11.** Καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier των ασθενών με βάση την αιτιολογία της κίρρωσης.

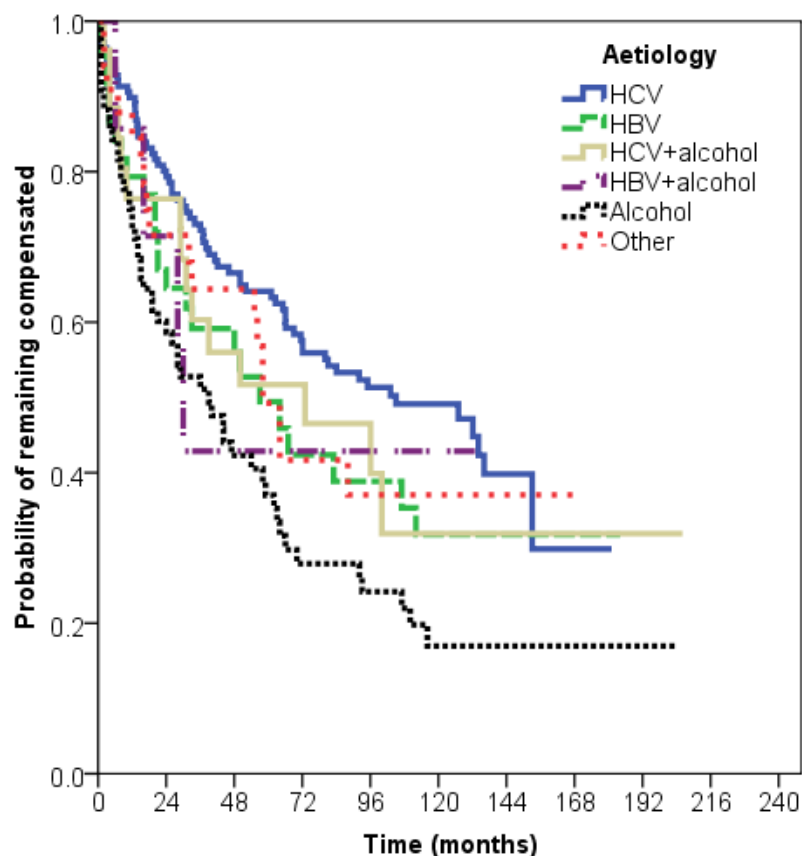


Η μονοπαράγοντική ανάλυση ανέδειξε ότι οι ασθενείς με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας Β είχαν διπλάσιο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με τους ασθενείς με ηπατίτιδα C (RR = 2.1,  $p < 0.0001$ ), ενώ ο αντίστοιχος κίνδυνος στην ομάδα των ασθενών με στεατοηπατίτιδα ή κρυψιγενή κίρρωση ήταν 1.6 ( $p = 0.042$ ) σε σχέση με τους ασθενείς με ηπατίτιδα C.

Η πολυπαράγοντική ανάλυση ανέδειξε ότι η αιτιολογία της κίρρωσης και η ύπαρξη μη αντιρροπούμενης κίρρωσης ήταν στατιστικά σημαντικοί στην πρόβλεψη του θανάτου ( $p = 0.007$  και  $< 0.0001$  αντίστοιχα).

Το διάμεσο (median) διάστημα έως τη ρήξη της αντιρρόπησης ήταν 65 μήνες (95%CI: 51-79 μήνες) και ποίκιλλε αναλόγως της αιτιολογίας. Οι καμπύλες επιβίωσης αναλόγως της αιτιολογίας και της αντιρρόπησης παρουσιάζονται στην **εικόνα 12** ( $p = 0.003$ ).

**Εικόνα 12.** Καμπύλη Kaplan-Meier των ασθενών με βάση την αιτιολογία της κίρρωσης και την ρήξη της αντιρρόπησης.



Όσον αφορά το χρονικό διάστημα έως τη ρήξη της αντιρρόπησης το μεγαλύτερο παρατηρήθηκε στους ασθενείς με ηπατίτιδα C (διάμεση τιμή: 105 μήνες, 95%CI: 60-150) και το μικρότερο στους ασθενείς με στεατοηπατίτιδα ή κρυψιγενή κίρρωση (διάμεση τιμή: 58 μήνες, 95%CI: 48-68) και στους ασθενείς με ηπατίτιδα B (διάμεση τιμή: 57μήνες, 95%CI: 35-79).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε ότι η αιτιολογία της κίρρωσης ήταν στατιστικά σημαντικός παράγοντας στην πρόβλεψη της ρήξης της αντιρρόπησης ( $p=0.026$ ). Οι ασθενείς με κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας είχαν το μεγαλύτερο κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης ( $RR=2.1$ , 95%CI: 1.3-3.2).

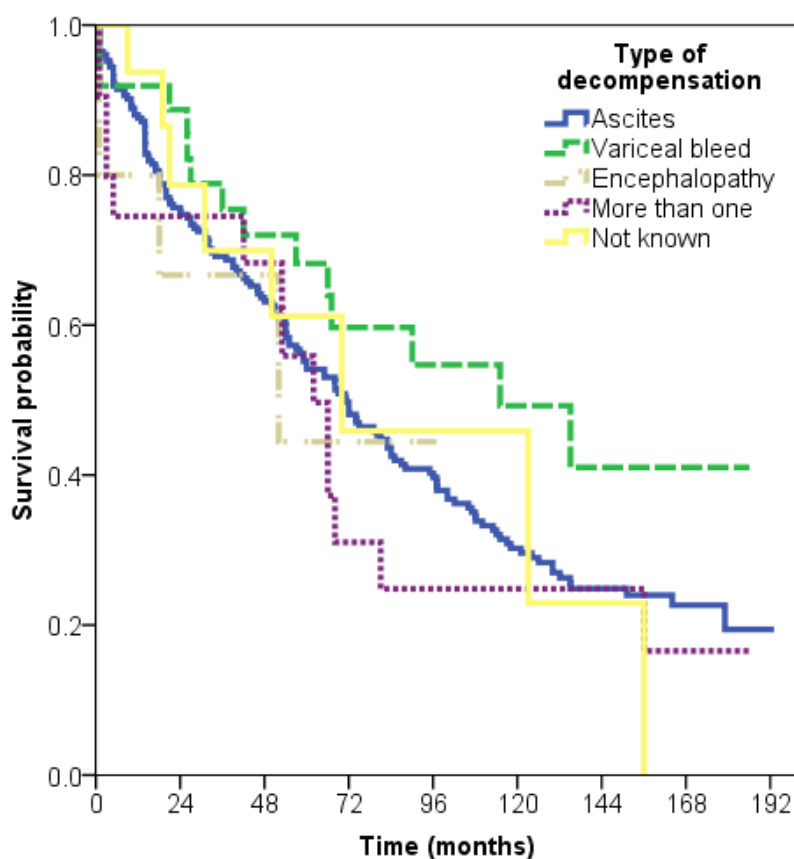
Η πιο συχνή αιτία ρήξης της αντιρρόπησης ήταν η εμφάνιση ασκίτη (73%, 256 ασθενείς), ενώ πάνω από 2 αίτια είχαν το 6% (22 ασθενείς) με τους 15 να εμφανίζουν ταυτόχρονα ασκίτη και ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών εμφάνισε αυξημένη θνητότητα με τους 14 στους 22 (64%) να



πεθαίνουν κατά την παρακολούθηση. Κιρσορραγία εμφάνισαν 37 ασθενείς, από τους οποίους 19 (51%) είχαν κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας, 10 (27%) σκίρρωση λόγω στεατοηπατίτιδας ή κρυψιγενής και 7 (19%) κίρρωση λόγω ηπατίτιδας C.

Οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Meier ανέδειξαν ότι οι ασθενείς με ρήξη αντιρρόπησης λόγω εμφάνισης κιρσορραγίας είχαν την καλύτερη επιβίωση, ενώ ακολουθούν οι ασθενείς με ρήξη αντιρρόπησης λόγω εμφάνισης ασκίτη. Τη χειρότερη επιβίωση είχαν οι κιρρωτικοί ασθενείς με 2 αίτια ρήξης αντιρρόπησης (**Εικόνα 13**). Οι ανωτέρω διαφορές δεν αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές ( $p = 0.354$ ).

**Εικόνα 13.** Καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier των ασθενών με βάση το αίτιο ρήξης της αντιρρόπησης.



Στην ένταξη της μελέτης 10 ασθενείς είχαν ήδη διαγνωστεί με ηπατοκυτταρικό καρκίνο ενώ 78 ασθενείς εμφάνισαν στην παρακολούθηση. Το μέσο διάστημα έως την εμφάνιση ΗΚΚ ήταν 164 μήνες (95%CI: 156-172μήνες). Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε ότι η αιτιολογία της κίρρωσης ήταν στατιστικά σημαντικός παράγοντας στην επίπτωση του ΗΚΚ ( $p = 0.003$ ). Οι ασθενείς με κίρρωση αλκοολικής αιτιολογίας είχαν κατά 0.3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ σε σχέση με τους ασθενείς με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας Β (95%CI: 0.15-0.60,  $p = 0.001$ ). Επιπλέον, οι γυναίκες είχαν κατά 0.38 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ σε σχέση με τους άνδρες (95%CI: 0.20-0.71). Η ηλικία δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντικός παράγοντας ( $P = 0.205$ ), ενώ η αιτιολογία της κίρρωσης ήταν οριακά στατιστικά σημαντική στην πρόβλεψη της επιβίωσης των ασθενών με ΗΚΚ ( $p = 0.064$ ).

### **III.Γ.Γ. Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο σε κίρρωτικούς ασθενείς: Διαγνωστική προσέγγιση (screening) και κλινικές συσχετίσεις.**

#### ***III.Γ.Γ.1. Χαρακτηριστικά ασθενών και μελετηθείσες παράμετροι***

Συνολικά εντάχθηκαν στην μελέτη 102 κίρρωτικοί ασθενείς, των οποίων τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στον **Πίνακα 6**.

61 ασθενείς (59.8%) ήταν άνδρες. Διάμεση ηλικία ήταν τα 61 έτη. Η συχνότερη αιτιολογία της κίρρωσης ήταν το αλκοόλ (33.3%) και ακολούθως η ιογενής ηπατίτιδα (29.4%). Εξήντα-έξι ασθενείς (64.7%) είχαν μη αντιρροπούμενη κίρρωση και 10 ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Η διάμεση τιμή του MELD ήταν 11 (IQR 5.25, εύρος 5-29). Οι διάμεσες τιμές των pH, PaCO<sub>2</sub>, P(A-a)O<sub>2</sub> και PaO<sub>2</sub> ήταν 7.42 (IQR 0.04, εύρος 7.34-7.51), 35.05 (IQR 6.63, εύρος 20.8-46.5), 24 (IQR 18.25, εύρος 0.6-66.5) και 81.25 (IQR 18.4, εύρος 49.7-100) mmHg αντίστοιχα. Η διάμεση P(A-a)O<sub>2</sub> με βάση την ηλικία ήταν 16.5 (IQR 2.9, εύρος 9-20.1) mmHg. Κάθε τιμή PaO<sub>2</sub> μεταξύ 60-80 mmHg είχε και παθολογική P(A-a)O<sub>2</sub>.

**Πίνακας 6.** Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των 102 κίρρωτικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε σπινθηρογράφημα (<sup>99m</sup>Tc-MAA).

Ηλικία (έτη), διάμεση τιμή(IQR)	61 (50)
Άνδρες, αριθμός (%)	61 (59.8)
<b>Αιτιολογία κίρρωσης, αριθμός (%)</b>	
Αλκοόλ	34 (33,3)
Ιογενής	30 (29,4)
Αλκοόλ & ιογενής	1 (1)
NAFLD	16 (15.7)
Πρωτοπαθής Χολική χολαγγειίτιδα	14 (13.7)
Κρυσπιγενής	7 (6.9)
Μη αντιροπούμενη κίρρωση, αριθμός (%)	66 (64.7)
Ηπατοκυτταρικός καρκίνος, αριθμός (%)	10 (9.8)
<b>Εργαστηριακά αποτελέσματα, μέση τιμή ±SD</b>	
Κρεατινίνη (mg/dL)	1.06±0.18
Αλβουμίνη ορού (g/dL)	3.54±0.69
Ολική χολερυθρίνη (mg/dL)	1.91±1.91
International normalized ratio (INR)	1.36±0.46
Ασκίτης, αριθμός (%)	41 (40.2)
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια, αριθμός (%)	7(6.9)
pH, διάμεση τιμή (IQR)	7.42 (0.04)
PaCO <sub>2</sub> (mmHg), διάμεση τιμή (IQR)	35.05 (6.63)
PaO <sub>2</sub> (mmHg), διάμεση τιμή (IQR)	81.25 (18.4)
P(A-a)O <sub>2</sub> (mmHg), διάμεση τιμή (IQR)	24 (18.25)
Expected P( A-a)O <sub>2</sub> for age, διάμεση τιμή (IQR)	16.5 (2.85)
MELD score, διάμεση τιμή (IQR)	10.8 (5.58)
MELDNa score, διάμεση τιμή (IQR)	12.97 (9.49)
Child-Pugh score, διάμεση τιμή (IQR)	6 (3)
CP score I, διάμεση τιμή (IQR)	6 (3)
CP score II, διάμεση τιμή (IQR)	6 (3)

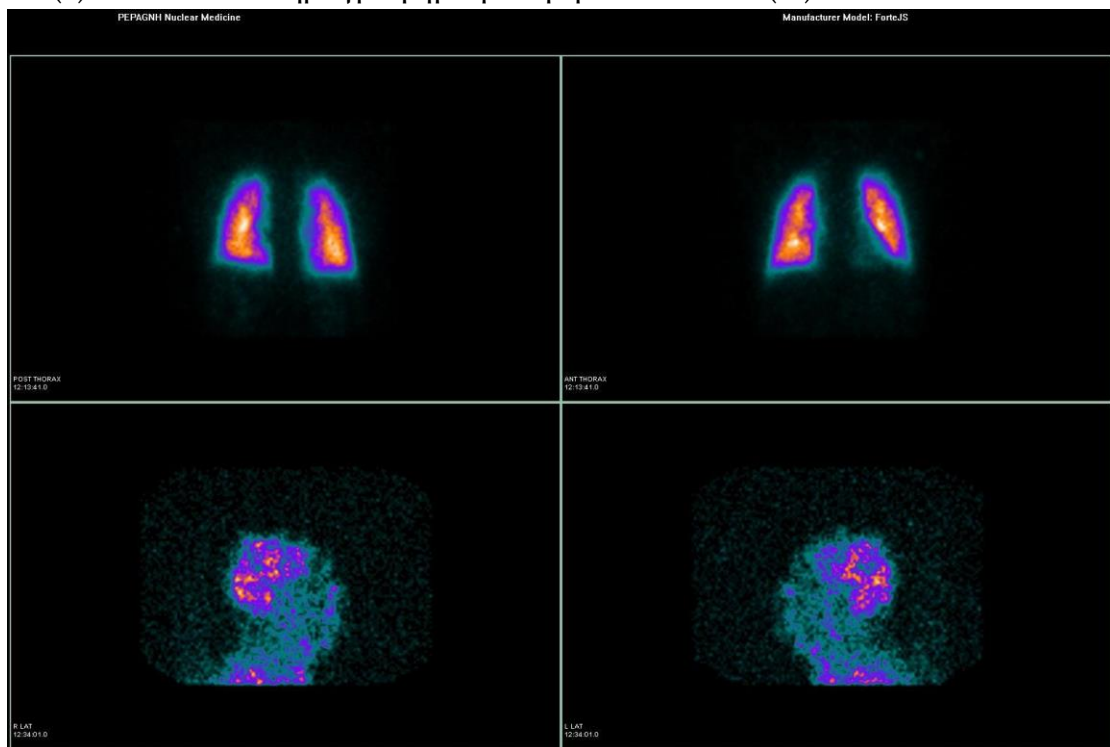
NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease, MELD score: Model of End-stage Liver Disease score, CP score I: Child-Pugh score I, CP score II: Child-Pugh score II.

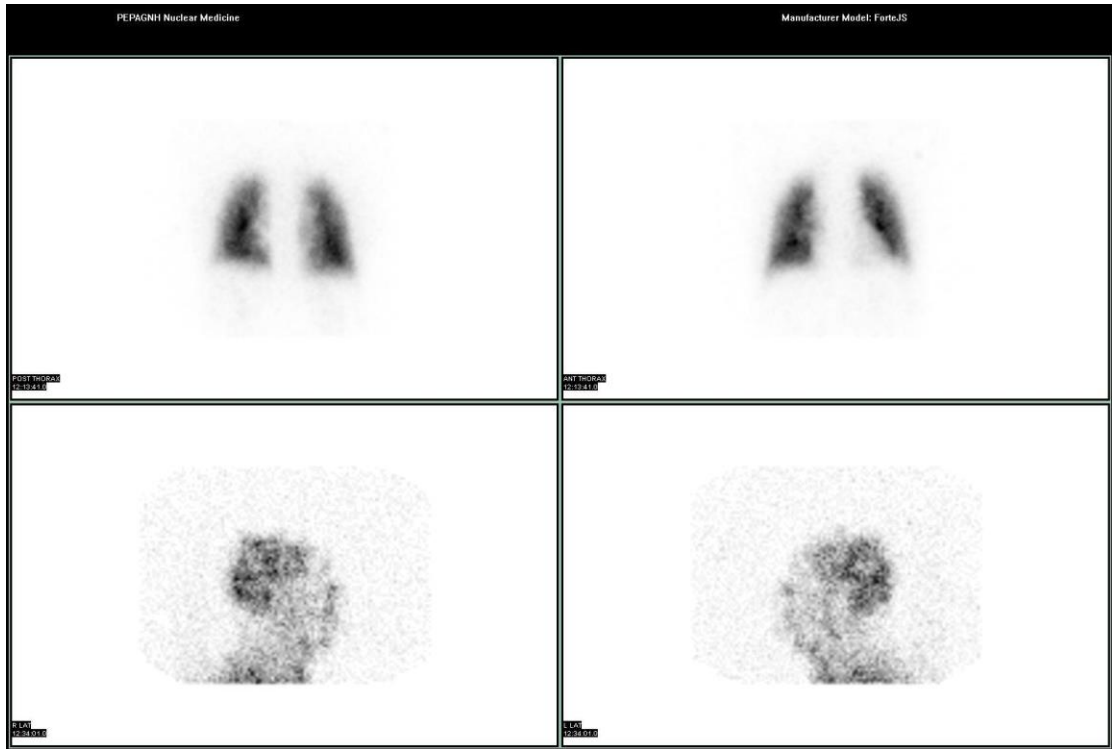
Η διάμεση τιμή του ποσοτικού shunt index στο  $^{99m}\text{Tc}$ -MAA ήταν 5% (εύρος, 1-17). 35 ασθενείς (34.3%) είχαν θετικό ποσοτικό shunt index στην ανάλυση του σπινθηρογραφήματος.

Η διάγνωση του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου τέθηκε σε 24/94 (26%) ασθενείς (**Εικόνα 14**). Σε 8 ασθενείς το σπινθηρογράφημα δεν μπορούσε να αξιολογηθεί. 61/94 (24.6%) ασθενείς είχαν μη αντιρροπούμενη κίρρωση και 33/94 (27.3%) αντιρροπούμενη κίρρωση. Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά την αντιρρόπηση μεταξύ των 2 ομάδων.

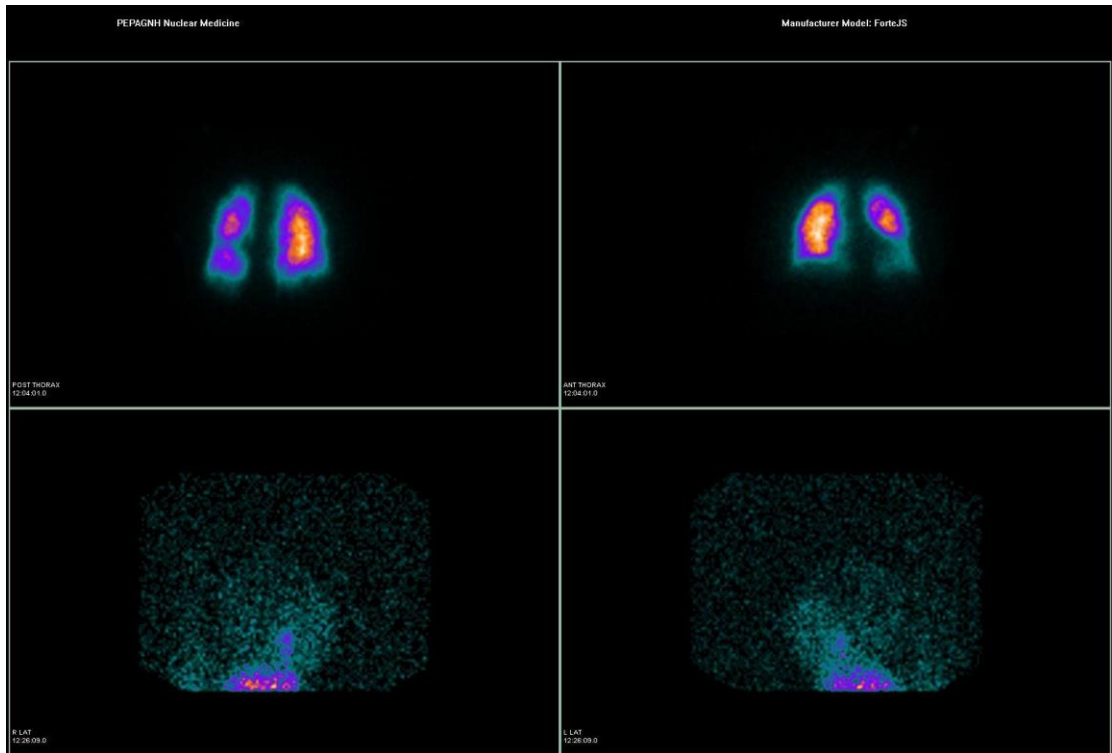
### Εικόνα 14.

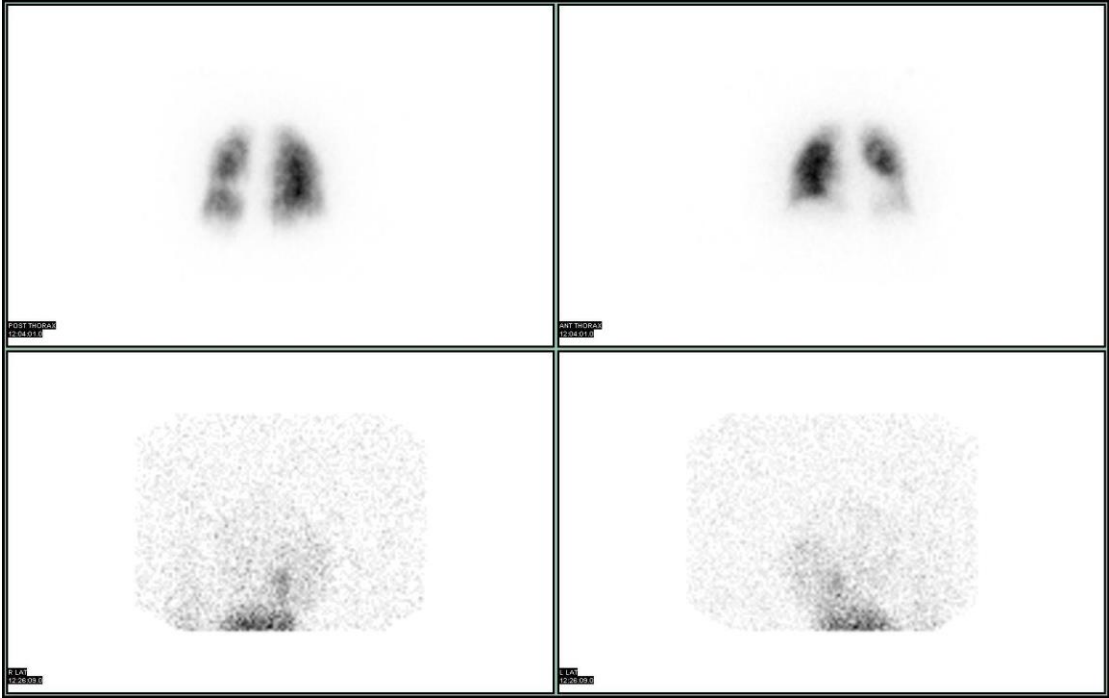
(a) Θετικό σπινθηρογράφημα με τιμή shunt index (SI) 11%





(b) Αρνητικό σπινθηρογράφημα με τιμή SI 2,9%





Το ΗΠΣ ήταν ήπιο στο 50% (12/24) των ασθενών, μέτριο στο 45.83% (11/24) και σοβαρό μόνο σε έναν ασθενή. Οι ασθενείς με ΗΠΣ είχαν παρόμοια ηλικία, αιτιολογία και σοβαρότητα της κίρρωσης και σε σχέση με την ομάδα που δεν είχαν (Πίνακας 7).

**Πίνακας 7.** Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των 94 κίρρωτικών ασθενών των οποίων αξιολογήθηκε το σπινθηρογράφημα (<sup>99m</sup>Tc-ΜΑΑ).

Παράμετρος	Αριθμός=94	Με ΗΠΣ (αριθμός=24)	Χωρίς ΗΠΣ (αριθμός =70)	P value
Ηλικία (έτη), διάμεση τιμή, (IQR)		64 (33)	61 (50)	0.9
<b>Φύλο</b>				0.7
Ανδρες, αριθμός (%)		15 (62.5)	41 (58.6)	
Γυναίκες, αριθμός (%)		9 (37.5)	29 (41.4)	
<b>Αιτιολογία κίρρωσης, αριθμός (%)</b>				0.67
Αλκοόλ		7 (29.1)	24 (34.3)	
Ιογενής		8 (33.3)	19 (27.1)	
Αλκοόλ& Ιογενής		1 (4.2)	0	
NAFLD		3 (12.5)	13 (18.6)	
Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα		3 (12.5)	10 (14.3)	
Κρυφιγενής		3 (12.5)	3 (4.3)	
<b>Αντιρρόπηση</b>				0.77
Μη αντιρροπούμενη κίρρωση, αριθμός (%)		15 (62.5)	46 (65.7)	
Αντιρροπούμενη κίρρωση, αριθμός (%)		9 (37.5)	24 (34.3)	
Ασκίτης, αριθμός (%)		9 (37.5)	29 (41.4)	0.735
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια, αριθμός (%)		1 (4.2)	5 (7.1)	0.607
Ηπατοκυτταρικός καρκίνος, αριθμός (%)		2 (8.3)	7 (10)	0.79
<b>Εργαστηριακά ευρήματα, μέση τιμή ±SD</b>				
Κρεατινίνη (mg/dL)		1.08 (0.1)	1.06 (0.2)	0.5
Αλβουμίνη ορού (g/dL)		3.4 (0.7)	3.5 (0.7)	0.5



Ολική χολερυθρίνη (mg/dL)		1.7 (1.0)	2.0 (2.2)	0.4
International normalized ratio (INR)		1.3 (0.2)	1.4 (0.5)	0.3
MELD score, διάμεση τιμή (IQR)		11.02 (5.77)	10.84 (6.16)	0.8
MELDNa score, διάμεση τιμή (IQR)		12.11 (9.07)	13.14 (9.9)	0.7
Child-Pugh score, διάμεση τιμή (IQR)		5.5 (2)	6 (3)	0.4
CP score I, διάμεση τιμή (IQR)		6.5 (4)	6 (3)	0.8
CP score II, διάμεση τιμή (IQR)		6.5 (4)	6 (3)	0.6
<b>Αέρια αίματος</b>				
pH, διάμεση τιμή (IQR)		7.43 (0.04)	7.42 (0.05)	0.2
PaCO <sub>2</sub> (mmHg), διάμεση τιμή (IQR)		35.5 (6)	35 (6)	0.02
PaO <sub>2</sub> (mmHg), διάμεση τιμή (IQR)		77 (12)	83 (19)	0.1
P(A-a)O <sub>2</sub> (mmHg), διάμεση τιμή (IQR)		28.5 (14)	22 (19)	0.005
Αναμενόμενη P( A-a)O <sub>2</sub> με βάση την ηλικία, διάμεση τιμή (IQR)		17 (5)	16.5 (3)	0.6
Ποσοτικό shunt index <sup>99m</sup> Tc-MAA ≥ 6%, αριθμός (%)		24 (25.5)	11(11.7)	0.0
Θάνατος, αριθμός (%)		7 (29.1)	21 (30)	0.93
<b>Κατάσταση ασθενών</b>				0.5
Νοσηλεύόμενοι ασθενείς	38	11 (45.8)	27 (38.6)	
Εξωτερικοί ασθενείς	56	13 (54.2)	43 (61.4)	

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease, MELD score: Model of End-stage Liver Disease score, CP score I: Child-Pugh score I, CP score II: Child-Pugh score II, P(A-a)O<sub>2</sub>: alveolar-arterial oxygen gradient, <sup>99m</sup>Tc-MAA: Technetium <sup>99m</sup>-macroaggregated albumin perfusion lung scan.

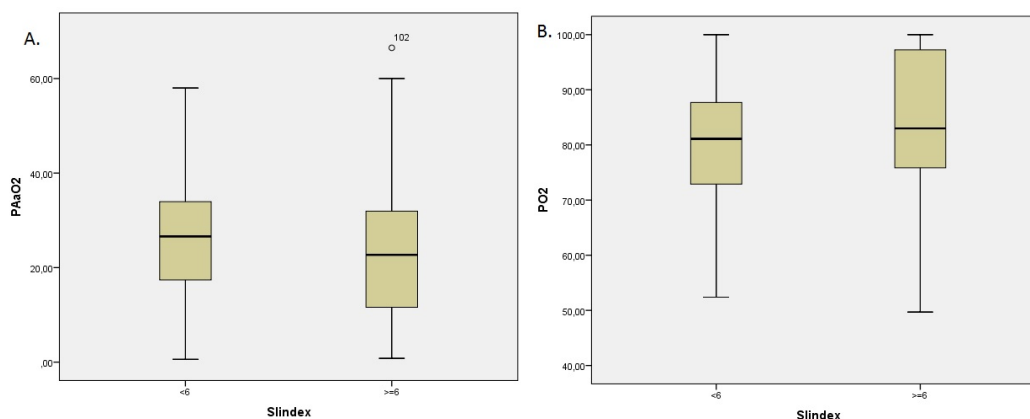
Οι διάμεσες τιμές των PaCO<sub>2</sub>, P (A-a) O<sub>2</sub> και του ποσοτικού shunt index του σπινθηρογραφήματος μεταξύ των δύο ομάδων δεν εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά. Επιπλέον, διενεργήσαμε ανάλυση συσχέτισης μεταξύ της P(A-a)O<sub>2</sub> και του ποσοτικού shunt index και μεταξύ του PO<sub>2</sub> και του ποσοτικού shunt index και δεν ανευρέθη σημαντική συσχέτιση (Πίνακας 8).

**Πίνακας 8.** Ανάλυση συσχέτισης μεταξύ P(A-a)O<sub>2</sub> και του ποσοτικού shunt index (SI index) και μεταξύ PO<sub>2</sub> και SI index.

		P(A-a)O <sub>2</sub>	PO <sub>2</sub>	SI index
P(A-a)O <sub>2</sub>	Pearson Correlation	1	-.865	0.038
	Sig. (2-tailed)		0.000	0.728
PO <sub>2</sub>	Pearson Correlation	-.865	1	0.036
	Sig. (2-tailed)	0.000		0.741
SI index	Pearson Correlation	0.038	0.036	1
	Sig. (2-tailed)	0.728	0.741	

Επιπλέον, διερευνήθηκαν τα όρια και στις δύο περιπτώσεις χρησιμοποιώντας τα box-plots (Εικόνα 15).

**Εικόνα 15. Α.** Box-plot P(A-a)O<sub>2</sub> και του ποσοτικού shunt index (SI index). Ο ασθενής “102” ήταν ο μόνος που διεγνώσθη με σοβαρό ΗΠΣ. **Β.** Box-plot μεταξύ PO<sub>2</sub> και SI index.



### III.Γ.Γ.2. Μονοπαραγοντική ανάλυση

Η μονοπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε ότι η  $P(A-a)O_2$  αυξάνει κατά 1.060 την πιθανότητα διάγνωσης του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου (ΗΠΣ) ( 95% CI: 1.015-1.108,  $p= 0.009$  ) και ο ποσοτικός shunt index του σπινθηρογραφήματος κατά 3.576 (95% CI: 1.977-6.468,  $p< 0.001$ ). Το  $PaO_2$  παρουσιάζει μία χαμηλότερη πιθανότητα (OR=0.953; 95% CI: 0.912-0.996,  $p= 0.032$ ) (Πίνακας 9).

**Πίνακας 9.** Μονοπαραγοντική ανάλυση εκτίμησης των παραμέτρων που σχετίζονται με την παρουσία του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου (ΗΠΣ) στους 94 κίρρωτικούς ασθενείς.

Παράμετρος	OR	95% CI	p-value
Ηλικία	1.002	0.961-1.044	0.93
Αιτιολογία κίρρωσης			
αλκοόλ	0.33	0.056-1.995	0.22
ιογενής	0.35	0.057-2.154	0.25
NAFLD	0.23	0.03-1.764	0.15
Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα	0.3	0.038-2.344	0.25
κρυπτιγενής	1	-	
$PaO_2$	0.953	0.912-0.996	<b>0.032</b>
$PaCO_2$	0.924	0.832-1.027	0.143
$P(A-a)O_2$	1.060	1.015-1.108	<b>0.009</b>
Κρεατινίνη	3.091	0.411-23.255	0.273
Αλβουμίνη	0.857	0.481-1.526	0.6
Ολική χολερυθρίνη	0.9	0.667-1.216	0.493
INR	0.666	0.254-1.75	0.41
Νάτριο ορού	1.009	0.884-1.152	0.892
Child-Pugh score	0.914	0.715-1.168	0.471
CP score I	0.976	0.798-1.195	0.816
CP score II	0.941	0.749-1.181	0.597
MELD	0.984	0.891-1.087	0.756
MELDNa	0.985	0.908-1.070	0.726
Ποσοτικός shunt index $^{99m}Tc$ -MAA	3.576	1.977-6.468	<b>&lt;0.001</b>
Νοσηλεύόμενοι ασθενείς	1.348	0.528-3.436	0.532

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease,  $P(A-a)O_2$ : alveolar-arterial oxygen gradient, MELD score: Model of End-stage Liver Disease score , CP score I: Child-Pugh score I, CP score II: Child-Pugh score II,  $^{99m}Tc$ -MAA: Technetium  $^{99m}$ -macroaggregated albumin perfusion lung scan.

### III.Γ.Γ.3. Πολυπαραγοντική ανάλυση

Η πολυπαραγοντική ανάλυση συμπεριέλαβε όλες τις στατιστικά σημαντικές στη μονοπαραγοντική ανάλυση παραμέτρους που συσχετίστηκαν με την παρουσία του ΗΠΣ. Οι μόνοι παράμετροι που συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με το ΗΠΣ ήταν η  $P(A-a)O_2$  (OR= 1.158; 95% CI: 1.042-1.288,  $p= 0.007$ ) και ο ποσοτικός shunt index  $^{99m}Tc$ -MAA (OR= 5.743; 95% CI: 2.070-15.936,  $p< 0.001$ ) (Πίνακας 10).

**Πίνακας 10.** Πολυπαραγοντική ανάλυση εκτίμησης των ανεξάρτητων παραμέτρων που σχετίζονται με την παρουσία του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου (ΗΠΣ) στους 94 κίρρωτικούς ασθενείς.

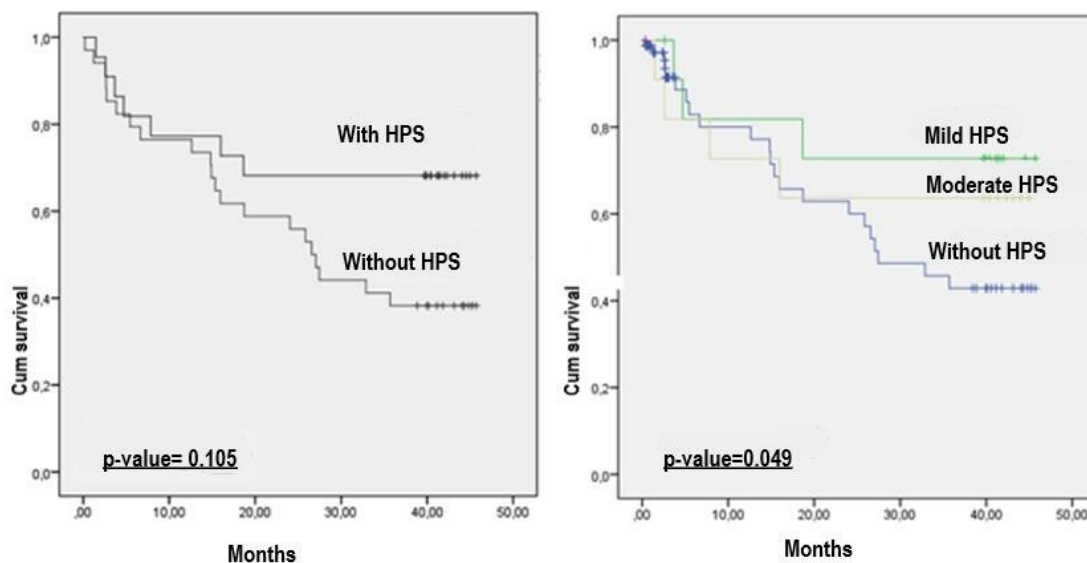
Παράμετρος	OR	95% CI	p-value
$P(A-a)O_2$	1.158	1.042-1.288	0.007
Ποσοτικός shunt index $^{99m}Tc$ -MAA	5.743	2.070-15.936	<0.001

$P(A-a)O_2$ : alveolar-arterial oxygen gradient,  $^{99m}Tc$ -MAA: Technetium  $^{99m}$ -macroaggregated albumin perfusion lung scan.

### III.Γ.Γ.4. Καμπύλες επιβίωσης

Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για ένα διάμεσο διάστημα 12.6 μήνες (IQR: 18.2; 95%CI: 8.96-17.05). Κατά τη διάρκεια αυτού του διαστήματος 28 ασθενείς πέθαναν. Όλοι οι θάνατοι σχετίστηκαν με την ηπατική νόσο. Η θνησιμότητα στους ασθενείς με ηπατοπνευμονικό σύνδρομο (ΗΠΣ) ήταν 29.1% (7/24) και 30% (21/70) στους ασθενείς χωρίς ΗΠΣ ( $p=0.93$ ). Η καμπύλη επιβίωσης Kaplan- Meier ανέδειξε μία συνολική παρόμοια πρόγνωση για τους ασθενείς με και χωρίς ΗΠΣ (Εικόνα 16, αριστερά) ( $p\text{-value}=0.105$ ). Το ήπιας βαρύτητας ΗΠΣ παρουσίασε καλύτερη επιβίωση σε σχέση με το μέτριας βαρύτητας ΗΠΣ (Εικόνα 16, δεξιά) ( $p\text{-value}=0.049$ ).

**Εικόνα 16.** Καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier των κίρρωτικών ασθενών με και χωρίς ηπατοπνευμονικό σύνδρομο (ΗΠΣ) (αριστερά) και με βάση τη σοβαρότητα του ΗΠΣ (δεξιά).



### **III.Γ.Δ. Συγκριτική μελέτη των προγνωστικών δεικτών της κίρρωσης: ALBI, PALBI, MELD, MELDNa και Child-Pugh scores**

#### ***III.Γ.Δ.1. Χαρακτηριστικά ασθενών και μελετηθείσες παράμετροι***

Συνολικά εντάχθηκαν στην μελέτη 195 κίρρωτικοί ασθενείς, των οποίων τα κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται στον **Πίνακα 11**. 127 ασθενείς (65.1%) ήταν άνδρες. Διάμεση ηλικία ήταν τα 66 έτη. Η συχνότερη αιτιολογία της κίρρωσης ήταν το αλκοόλ (36.4%) και ακολούθως η ιογενής ηπατίτιδα (28.7%). 142 ασθενείς (72.8%) είχαν μη αντιρροπούμενη κίρρωση στην ένταξή τους στη μελέτη. Οι διάμεσες τιμές των MELD, MELDNa, Child-Pugh score, CP-score I, CP-score II, ALBI και PALBI score ήταν 12 (IQR 9, εύρος 6-30), 15 (IQR 11, εύρος 3-33), 7 (IQR 4, εύρος 5-13), 8 (IQR 5, εύρος 5-17), 7 (IQR 5, εύρος 5-15), -2.68 (IQR 1.23, εύρος -4.25- -0.64) και -2.55 (IQR 0.91, range -3.17- -0.21) αντίστοιχα.

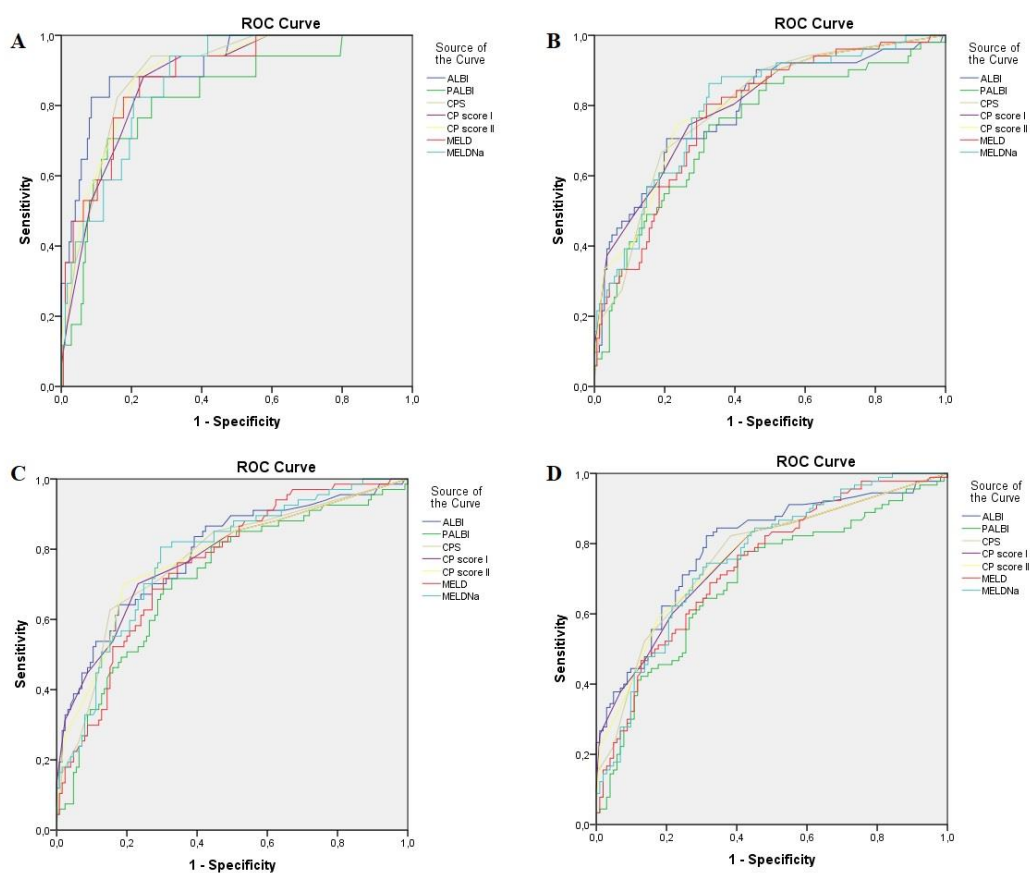
**Πίνακας 11.** Κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά των 195 κίρρωτικών ασθενών

Ηλικία (έτη), διάμεση τιμή(IQR, εύρος)	66 (18, 31-95)
Άνδρες, αριθμός (%)	127 (65.1)
<b>Αιτιολογία κίρρωσης, αριθμός (%)</b>	
Αλκοόλ	71 (36.4)
Ιογενής	56 (28.7)
Αλκοόλ & ιογενής	16 (8.2)
NAFLD	21 (10.8)
Πρωτοπαθής Χολική χολαγγειίτιδα	18 (9.2)
Κρυστιγενής	4 (2.1)
Μη αντιροπούμενη κίρρωση, αριθμός (%)	142 (72.8)
<b>Εργαστηριακά αποτελέσματα, μέση τιμή ±SD</b>	
Κρεατινίνη (mg/dL)	1.09 (0.27)
Αλβουμίνη ορού (g/dL)	3.3 (0.72)
Ολική χολερυθρίνη (mg/dL)	2.8 (3.49)
International normalized ratio (INR)	1.39 (0.38)
Ασκίτης, αριθμός (%)	99 (50.8)
Ηπατική εγκεφαλοπάθεια, αριθμός (%)	33 (16.9)
MELD score, διάμεση τιμή (IQR, εύρος)	12 (9, 6-30)
MELDNa score, διάμεση τιμή (IQR, εύρος)	15 (11, 3-33)
Child-Pugh score, διάμεση τιμή (IQR, εύρος)	7 (4, 5-13)
CP score I, διάμεση τιμή (IQR, εύρος)	8 (5, 5-17)
CP score II, διάμεση τιμή (IQR, εύρος)	7 (5, 5-15)
ALBI, διάμεση τιμή (IQR, εύρος)	-2.68 (1.23, -4.25 – 0.64)
PALBI, διάμεση τιμή (IQR, εύρος)	-2.55 (0.91, -3,17 – 0.21)

NAFLD: Non-alcoholic fatty liver disease, MELD score: Model of End-stage Liver Disease score, MELDNa, Model of End-stage Liver Disease score sodium score, CP score I: Child-Pugh score I, CP score II: Child-Pugh score II, ALBI: Albumin-Bilirubin score, PALBI: Platelet-Albumin-Bilirubin score.

Οι καμπύλες ROC και των επτά προγνωστικών μοντέλων για τα χρονικά διαστήματα των 1-, 6-, 12-, και 24-μηνών παρουσιάζονται στην **Εικόνα 17**. Όλα τα προγνωστικά μοντέλα βρέθηκε ότι είχαν διαγνωστική ακρίβεια στην πρόβλεψη της επιβίωσης ( $p < 0.001$ ). Το ALBI score είχε την καλύτερη ισορροπία μεταξύ ευαισθησίας και (AUC = 0.704, 95% CI = 0.630-0.778).

**Εικόνα 17.** Καμπύλες ROC των Child-Pugh score (CPS), τροποποιημένο Child-Pugh score I (CPSI), τροποποιημένο Child-Pugh score II (CPSII), MELD, MELDNa, ALBI και PALBI score στους 1- (**A**), 6- (**B**), 12- (**C**), και 24- (**D**) μήνες.





Όλα τα προγνωστικά μοντέλα είχαν μία εξαιρετική προγνωστική ακρίβεια (AUC >0.80) στον πρώτο μήνα επιβίωσης. Το ALBI score εμφάνισε πλεονέκτημα σε σχέση με τα υπόλοιπα στους 1-, 12-, και 24- μήνες επιβίωσης (AUC= 0.912, 0.781, 0.780 αντίστοιχα) (Πίνακας 12). Το CP score I και το MELDNa score υπερέιχαν ελαφρώς στους 6 μήνες επιβίωσης (AUC= 0.796 και 0.795, αντίστοιχα).

**Πίνακας 12.** Σύγκριση των περιοχών κάτω από την καμπύλη ROC για το Child-Pugh, το CP score-I, το CP score-II, το MELD, το MELDNa, το ALBI και PALBI score στους 1, 6, 12 και 24 μήνες επιβίωσης.

Επιβίωση (μήνες)	Score	Area under ROC curve	95%CI	P-value
<b>1</b>	Child-Pugh score	0.889	0.82-0.95	<0.001
	CP score - I	0.874	0.80-0.94	<0.001
	CP score - II	0.889	0.82-0.95	<0.001
	MELD	0.874	0.79-0.95	<0.001
	MELDNa score	0.874	0.80-0.94	<0.001
	ALBI	0.912	0.84-0.98	<0.001
	PALBI	0.823	0.71-0.92	<0.001
<b>6</b>	Child-Pugh score	0.786	0.71-0.85	<0.001
	CP score - I	0.796	0.72-0.86	<0.001
	CP score - II	0.793	0.72-0.86	<0.001
	MELD	0.767	0.69-0.84	<0.001
	MELDNa score	0.795	0.724-0.86	<0.001
	ALBI	0.785	0.70-0.86	<0.001
	PALBI	0.737	0.65-0.82	<0.001
<b>12</b>	Child-Pugh score	0.763	0.69-0.83	<0.001
	CP score - I	0.770	0.69-0.84	<0.001
	CP score - II	0.769	0.69-0.84	<0.001
	MELD	0.748	0.67-0.81	<0.001
	MELDNa score	0.780	0.71-0.84	<0.001
	ALBI	0.781	0.71-0.85	<0.001
	PALBI	0.717	0.64-0.79	<0.001
<b>24</b>	Child-Pugh score	0.751	0.68-0.82	<0.001
	CP score - I	0.753	0.68-0.82	<0.001
	CP score - II	0.754	0.68-0.82	<0.001
	MELD	0.732	0.66-0.80	<0.001

	MELDNa score	0.755	0.68-0.82	<0.001
	ALBI	0.780	0.71-0.84	<0.001
	PALBI	0.694	0.62-0.77	<0.001

CP score I: Child-Pugh score I, CP score II: Child-Pugh score II, MELD score: Model of End-stage Liver Disease score, MELDNa, Model of End-stage Liver Disease score sodium score, ALBI: Albumin-Bilirubin score, PALBI: Platelet-Albumin-Bilirubin score.

Στην αξιολόγηση των προγνωστικών μοντέλων με βάση την αντιρρόπηση φάνηκε ότι κανένα μοντέλο δεν είναι ικανοποιητικό στην αντιρροπούμενη κίρρωση, πιθανώς λόγω του μικρού δείγματος. Στη μη αντιρροπούμενη κίρρωση το ALBI score είναι τουλάχιστον ίδιο ή και καλύτερο σε σχέση με τα υπόλοιπα προγνωστικά μοντέλα στους 1, 6, 12 και 24 μήνες επιβίωσης, όπως φαίνεται και στον **Πίνακα 13**.

**Πίνακας 13.** Σύγκριση των περιοχών κάτω από την καμπύλη ROC του Child-Pugh, CP score-I, CP score-II, MELD, MELDNa, ALBI και PALBI score στους 1, 6, 12 και 24 μήνες επιβίωσης με βάση την κατάσταση της αντιρρόπησης της κίρρωσης.

Επιβίωση (μήνες)	Score	Area under ROC curve		95%CI		P-value	
		Αντιρροπούμενη	Μη αντιρροπούμενη	Αντιρροπούμενη	Μη αντιρροπούμενη	Αντιρροπούμενη	Μη αντιρροπούμενη
<b>1</b>	Child-Pugh score	-	0.846	-	0.76-0.93	-	<0.001
	CP score - I	-	0.827	-	0.73-0.92	-	<0.001
	CP score - II	-	0.851	-	0.76-0.94	-	<0.001
	MELD	-	0.32	-	0.73-0.93	-	<0.001
	MELDNa score	-	0.26	-	0.73-0.91	-	<0.001
	ALBI	-	0.879	-	0.78-0.97	-	<0.001

	PALBI	-	0.780	-	0.66-0.89	-	<0.001
<b>6</b>	Child-Pugh score	0.536	0.755	0.23-0.83	0.67-0.83	0.81	<0.001
	CP score - I	0.495	0.784	0.21-0.77	0.70-0.86	0.97	<0.001
	CP score - II	0.495	0.780	0.21-0.77	0.70-0.85	0.97	<0.001
	MELD	0.566	0.730	0.24-0.89	0.64-0.81	0.66	<0.001
	MELDNa score	0.561	0.770	0.28-0.83	0.69-0.84	0.68	<0.001
	ALBI	0.393	0.769	0.06-0.71	0.68-0.85	0.48	<0.001
	PALBI	0.449	0.712	0.04-0.85	0.62-0.80	0.73	<0.001
<b>12</b>	Child-Pugh score	0.469	0.764	0.26-0.67	0.68-0.84	0.78	<0.001
	CP score - I	0.431	0.792	0.23-0.62	0.71-0.86	0.53	<0.001
	CP score - II	0.431	0.791	0.23-0.62	0.71-0.86	0.53	<0.001
	MELD	0.683	0.716	0.48-0.88	0.63-0.80	0.10	<0.001
	MELDNa	0.617	0.772	0.44-0.79	0.69-0.84	0.29	<0.001
	ALBI	0.517	0.782	0.27-0.75	0.70-0.85	0.88	<0.001
	PALBI	0.494	0.702	0.22-0.76	0.61-0.78	0.96	<0.001
<b>24</b>	Child-Pugh score	0.441	0.749	0.26-0.61	0.66-0.83	0.53	<0.001
	CP score - I	0.458	0.760	0.27-0.63	0.68-0.83	0.66	<0.001
	CP score - II	0.455	0.768	0.27-0.63	0.69-0.84	0.64	<0.001
	MELD	0.636	0.698	0.45-0.81	0.61-0.78	0.15	<0.001
	MELDNa	0.608	0.735	0.45-0.76	0.65-0.81	0.26	<0.001
	ALBI	0.477	0.786	0.27-0.67	0.71-0.86	0.80	<0.001
	PALBI	0.374	0.697	0.16-0.58	0.61-0.78	0.18	<0.001

CP score I: Child-Pugh score I, CP score II: Child-Pugh score II, MELD score: Model of End-stage Liver Disease score, MELDNa, Model of End-stage Liver Disease score sodium score, ALBI: Albumin-Bilirubin score, PALBI: Platelet-Albumin-Bilirubin score.

### **III.Γ.Δ.2. Μονοπαραγοντική & Πολυπαραγοντική ανάλυση**

Στη μονοπαραγοντική ανάλυση το ALBI, το PALBI και το MELDNa score, όπως, επίσης και η ηλικία φάνηκε να παρουσιάζουν σημαντικά μεγαλύτερο κίνδυνο για θνητότητα. Παρομοίως ο βαθμός 3 των ALBI και PALBI score παρουσίασε υψηλότερο κίνδυνο τουλάχιστον κατά 14.83 και 2.89 φορές, αντίστοιχα. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση οι μόνες μεταβλητές που εμφάνισαν ανεξάρτητη συσχέτιση με την επιβίωση ήταν το ALBI score (HR= 2.51; 95% CI: 1.69-3.73,  $p<0.001$ ), το MELDNa score (HR=1.04; 95% CI: 1.00-1.09,  $p=0.045$ ) και η ηλικία (HR= 1.05; 95% CI: 1.03-1.07,  $p<0.001$ ) (Πίνακας 14).

**Πίνακας 14.** Crude and adjusted εκτίμηση κινδύνου θανάτου και εκτίμηση του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95%CI) τα ALBI and MELDNa scores.

Μεταβλητές	Unadjusted			Adjusted <sup>a</sup>		
	HR (95%CI)	c- statisticsHR	p-value	HR (95%CI)	c- statisticsHR	p-value
<b>ALBI</b>	2.78 (2.11- 3.67)	0.704	<0.001	2.51 (1.69- 3.73)	0.704	<0.001
<b>PALBI</b>	2.16 (1.62- 2.89)	0.695	<0.001	-	-	-
<b>MELDNa</b>	1.11 (1.07- 1.14)	0.683	<0.001	1.04 (1.00- 1.09)	0.683	0.045
<b>Ηλικία</b>	1.03 (1.01- 1.05)	0.641	<0.001	1.05 (1.03- 1.07)	0.641	<0.001
<b>ALBI grade</b>						
<b>1</b>	1	-	-	-	-	-
<b>2</b>	2.42 (1.65- 3.53)	0.701	<0.001	-	-	-
<b>3</b>	14.83 (7.67- 28.78)	0.942	<0.001	-	-	-
<b>PALBI grade</b>						
<b>1</b>	1	-	-	-	-	-
<b>2</b>	1.40 (0.86- 2.26)	0.686	0.16	-	-	-
<b>3</b>	2.89 (1.93- 4.32)	0.811	<0.001	-	-	-

<sup>a</sup> Multivariate model adjusted to sex.

Στην αξιολόγηση μόνο των ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ανεξάρτητη συσχέτιση με την επιβίωση το ALBI score (HR= 3.03; 95% CI: 1.92-4.78,  $p < 0.001$ ) και η ηλικία (HR= 1.05; 95% CI: 1.03-1.07,  $p < 0.001$ ) (Πίνακας 15).

**Πίνακας 15.** Crude and adjusted εκτίμηση κινδύνου θανάτου και εκτίμηση του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης (95%CI) για το ALBI score στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση.

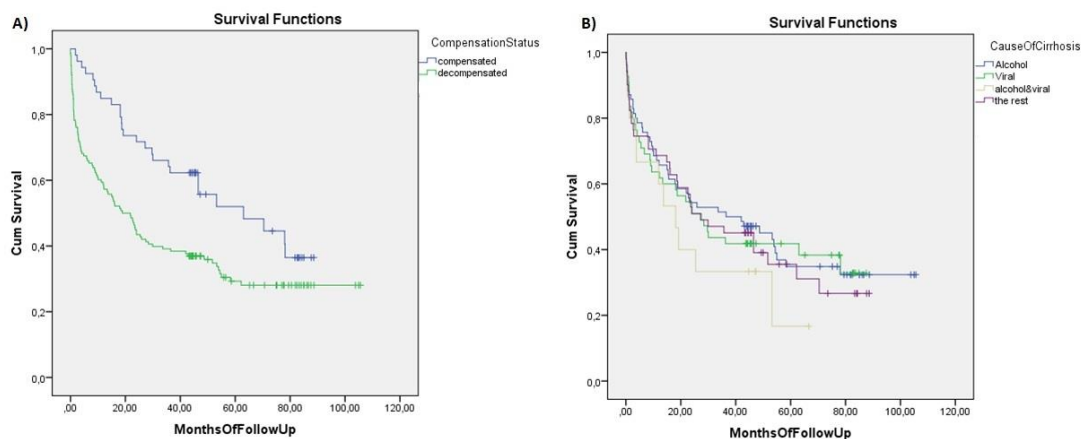
Μεταβλητές	Unadjusted			Adjusted <sup>a</sup>		
	HR (95%CI)	c-statisticsHR	p-value	HR (95%CI)	c-statisticsHR	p-value
<b>ALBI</b>	3.33 (2.32-4.77)	0.704	<0.001	3.03 (1.92-4.78)	0.704	<0.001
<b>Ηλικία</b>	1.04 (1.02-1.06)	0.641	<0.001	1.05 (1.03-1.07)	0.641	<0.001

<sup>a</sup> Πολυπαραγοντικό μοντέλο με βάση το φύλο.

### III.Γ.Δ.3. Καμπύλες επιβίωσης

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης 124 ασθενείς πέθαναν. Το αίτιο συσχετιζόταν με την ηπατική νόσο. Οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan- Meier έδειξαν χειρότερη πρόγνωση στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ( $p$ -value=0.03) και στους ασθενείς με κίρρωση λόγω κατάχρησης αλκοόλ και λόγω ιογενούς ηπατίτιδας ( $p$ -value=0.04) (**Εικόνα 16**).

**Εικόνα 16.** Καμπύλη επιβίωσης Kaplan-Meier στους κίρρωτικούς ασθενείς με βάση την κατάσταση της αντιρρόπησης (**A**) και με βάση την αιτιολογία της κίρρωσης (**B**).



### **III.Δ. Συζήτηση- Συμπεράσματα**

#### **III.Δ.Α. Μελέτη της συχνότητας εμφάνισης και της επίπτωσης της κίρρωσης στην Κρήτη.**

Η κίρρωση του ήπατος αποτελεί μία σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως με τους παράγοντες κινδύνου αυτής να έχουν μελετηθεί εκτενώς (170, 171). Αιτιολογικοί παράγοντες είναι η χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα Β ή C, η κατανάλωση αλκοόλ, μεταβολικές παθήσεις του ήπατος, όπως η NAFLD, η αιμοχρωμάτωση, η νόσος Wilson, η ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης, η πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα και η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (172, 173).

Στη μελέτη μας, η επίπτωση της κίρρωσης παρέμεινε σχετικά σταθερή με την πάροδο των ετών. Η χρόνια ηπατίτιδα Β ανευρίσκεται σε ποσοστό 5% του παγκόσμιου πληθυσμού, ενώ η ηπατίτιδα C σε ποσοστό 2% με μεγάλη διακύμανση ανάλογα τη γεωγραφική περιοχή (174). Στην Κρήτη έχει ήδη αναφερθεί ότι η ηπατίτιδα C είναι πιο διαδεδομένη από την ηπατίτιδα Β, αλλά σε 2 μελέτες που διεξήχθησαν σε 2 περιοχές του νησιού (αγροτική και αστική) με διαφορά 15 ετών η μία από την άλλη, ενώ η ηπατίτιδα C παρέμεινε σχεδόν σταθερή, ο επιπολασμός της ηπατίτιδας Β σχεδόν τριπλασιάστηκε (175, 176). Παρά την ανωτέρω αύξηση, στη μελέτη μας η κίρρωση που σχετίζεται με την ηπατίτιδα Β στην Κρήτη παρέμεινε σταθερή με την πάροδο των ετών. Αυτό πιθανότατα αντικατοπτρίζει την αποτελεσματικότητα των τρεχουσών θεραπειών στον έλεγχο της εξέλιξης της νόσου σε κίρρωση. Επιπλέον, η ηπατίτιδα Β συνολικά, αλλά και συγκεκριμένα ως παράγοντας προδιάθεσης για κίρρωση πιθανότατα θα μειωθεί κατά τις επόμενες δεκαετίες, λόγω της ευρείας χρήσης του αντίστοιχου εμβολίου σε νεογέννητα στην Ελλάδα (177). Κατά την 25ετή περίοδο της μελέτης μας η κίρρωση λόγω ηπατίτιδας C έχει σημειώσει μείωση. Σε μελέτη από τις Ηνωμένες Πολιτείες φαίνεται ότι ο αριθμός των ασθενών με ηπατίτιδα C μειώθηκε από 3,2 εκατομμύρια το 2001 σε 2,3 εκατομμύρια το 2013 (178). Αυτό αποδόθηκε στην εκτεταμένη εφαρμογή ελέγχου του γενικού πληθυσμού και στην κατάλληλη θεραπεία, η οποία πλέον έχει στόχο την πλήρη ίαση.

Η κατανάλωση αλκοόλ αποτελεί ένα πολύ σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα στην παθογένεια χρόνιων ηπατικών παθήσεων παγκοσμίως (179). Σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, αυτό δεν παρατηρήθηκε στην Κρήτη στις αρχές της δεκαετίας του '90. Ωστόσο, εντός της περιόδου μελέτης η επίπτωση της κίρρωσης αλκοολικής αιτιολογίας έχει αυξηθεί σημαντικά και το αλκοόλ να αποτελεί τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα πλέον. Αυτό θα μπορούσε να αντικατοπτρίζει τον αυξανόμενο ρόλο της κατανάλωσης αλκοόλ ως αιτιολογία για ηπατικές παθήσεις όπως έχει αναφερθεί και σε άλλα μέρη του κόσμου (180). Αν και δεν υπάρχουν συστηματικά δεδομένα σχετικά με την κατανάλωση αλκοόλ στην Κρήτη, η κλινική μας εντύπωση είναι ότι η αύξηση της κατανάλωσης αλκοόλ είναι μόνο ένας από τους λόγους αυτής της αλλαγής. Ένας άλλος λόγος θα μπορούσε να είναι ότι, κατά τα τελευταία είκοσι χρόνια, υπήρξε μια αλλαγή στις συνήθειες κατανάλωσης αλκοόλ με τις παλαιότερες γενιές να καταναλώνουν αλκοόλ μόνο με την τροφή, ενώ τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερο άνευ τροφής.

Η NAFLD έχει αναδειχθεί ως σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη κίρρωσης σε πολλά μέρη του κόσμου. Πρόκειται για μια ετερογενή νόσο που αποτελείται από ένα ευρύ φάσμα διαφορετικών ιστολογικών προτύπων που χαρακτηρίζονται από μικρο- ή μακροφουσαλιδώδη ηπατική στεάτωση και το χαρακτηριστικό 'ballooning' των ηπατοκυττάρων. Η NAFLD αναγνωρίζεται πλέον ως ηπατική εκδήλωση του μεταβολικού συνδρόμου και είναι μια κύρια αιτία της σχετιζόμενης με το ήπαρ νοσηρότητας και θνησιμότητας (181). Η NAFLD και η μη αλκοολική στεατοπαπατίτιδα (NASH) φαίνεται να έχουν υποδιαγνωσθεί στις αρχές της δεκαετίας του '90 και αυτό πιθανώς αντικατοπτρίζεται σε κάποιο βαθμό στα δεδομένα μας. Σήμερα, η NASH πιστεύεται ότι αντιπροσωπεύει την πλειονότητα των περιπτώσεων κίρρωσης, που προηγουμένως θεωρήθηκαν κρυψιγενής (182). Παρόλο που οι προσπάθειες διάγνωσης της NAFLD / NASH στον γενικό πληθυσμό περιορίζονται από την ανακρίβεια των υπαρχόντων μη επεμβατικών εργαλείων και τους περιορισμούς του ιστορικού κατανάλωσης αιθανόλης (183), μια πρόσφατη μελέτη στις Ηνωμένες Πολιτείες διαπίστωσε ένα σταθερό ποσοστό επίπτωσης του NAFLD (2,2 - 3,2%), ενώ ο επιπολασμός αυξήθηκε από 6,3% το 2003 σε 17,6% το 2011 (182). Τόσο η συχνότητα όσο και ο επιπολασμός



αυξάνονται σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 45 ετών σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους ασθενείς (182). Παρά τους περιορισμούς, ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι το 20-30% των ατόμων στις Δυτικές χώρες έχουν NAFLD (184). Τα ευρήματά μας δείχνουν μια ανησυχητική αύξηση της κίρρωσης που σχετίζεται με την NAFLD στον πληθυσμό της Κρήτης τα τελευταία 25 χρόνια, κάτι που συμβαδίζει με τα αναφερόμενα δεδομένα. Δεδομένης της αυξανόμενης επικράτησης της NAFLD στις δυτικές κοινωνίες μπορεί να αποτελέσει την κύρια αιτία κίρρωσης στον πληθυσμό της μελέτης μας τα επόμενα χρόνια.

Περιορισμός της μελέτης είναι ότι αφορά ασθενείς ενός κέντρου αναφοράς. Ασθενείς με κίρρωση του ήπατος θα έχουν διαγνωσθεί και παρακολουθεί και στα υπόλοιπα νοσοκομεία της Κρήτης. Ως εκ τούτου τα δεδομένα μας να μην δείχνουν μία επιδημιολογικά τάση, αλλά δεν είναι πλήρως αντιπροσωπευτικά του κρητικού πληθυσμού. Δεδομένου, όμως, του ότι το κέντρο μας είναι κέντρο αναφοράς για τα νοσήματα του ήπατος, είναι πιθανό η πλειοψηφία των ασθενών να έχουν παραπεμφθεί για εκτίμηση.

Συμπερασματικά, λοιπόν, οι αιτιολογικοί παράγοντες της κίρρωσης έχουν αλλάξει σημαντικά τα τελευταία 25 χρόνια στην Κρήτη. Η αρχική αυξημένη συχνότητα της ηπατίτιδας C έχει μειωθεί σημαντικά, με το αλκοόλ να είναι τώρα ο κύριος παράγοντας κινδύνου για κίρρωση, ενώ η NAFLD έχει εμφανιστεί ως ένας συνεχώς αυξανόμενος παράγοντας που οδηγεί σε κίρρωση του ήπατος.

### **III.Δ.Β. Κλινική έκβαση και επιβίωση των ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση: μακροχρόνια μελέτη.**

Η παρούσα μελέτη διενεργήθηκε σε ένα κέντρο αναφοράς για ένα σχετικά εκτεταμένο διάστημα παρακολούθησης των κίρρωτικών ασθενών. Η πιο συχνή αιτία κίρρωσης στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών ήταν η ηπατίτιδα C, το οποίο συμφωνεί με παλαιότερες μελέτες από το κέντρο, αλλά και άλλα ελληνικά κέντρα (185, 186). Ωστόσο, φαίνεται ότι η κατανάλωση αλκοόλ ως αιτία της κίρρωσης φαίνεται να έχει μία αυξανόμενη πορεία, το οποίο επιβεβαιώνεται από επόμενες μελέτες (187, 188).

Οι ασθενείς με ηπατίτιδα C ήταν οι μεγαλύτεροι ηλικιακά, ενώ ακολουθούσαν οι ασθενείς με στεατοηπατίτιδα ή κρυψιγενή κίρρωση, ενώ οι ασθενείς με ηπατίτιδα B φαίνεται να διαγνώστηκαν σε νεαρότερη ηλικία στη μελέτη μας. Η μεγαλύτερη ηλικία διάγνωσης των κίρρωτικών ασθενών λόγω ηπατίτιδας C οφείλεται, πιθανότατα, στην ασυμπτωματική περίοδο της νόσησης στην πλειοψηφία των ασθενών, η οποία οδηγεί αργά στην εγκατάσταση της κίρρωσης (172). Στους ασθενείς με ηπατίτιδα C η συνύπαρξη κατάχρησης αλκοόλ αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα, ο οποίος δικαιολογεί τη μικρότερη ηλικία διάγνωσης της συγκεκριμένης ομάδας κίρρωτικών ασθενών σε σχέση με την ομάδα της ιογενούς ηπατίτιδας. Το ίδιο συμβαίνει και με τους κίρρωτικούς ασθενείς λόγω ηπατίτιδας B και κατάχρησης αλκοόλ. Στη μελέτη μας, η ηλικία φαίνεται να επηρεάζει την επιβίωση μετά τη ρήξη της αντιρρόπησης, ενώ συννοσηρότητες, όπως ο διαβήτης ή οι καρδιαγγειακοί νόσοι φαίνεται να επηρεάζουν τους ασθενείς με κίρρωση λόγω στεατοηπατίτιδας.

Η στεατοηπατίτιδα, ως αίτιο κίρρωσης αναγνωρίζεται ολοένα και περισσότερο, οπότε ένα ποσοστό που παλαιότερα είχαν διαγνωστεί ως κρυψιγενής πιθανότατα με σημερινά κριτήρια να ήταν λόγω στεατοηπατίτιδας (189). Επιπλέον, στους περισσότερους ασθενείς συνυπήρχε σακχαρώδης διαβήτης. Ο σχετικά μικρός αριθμός στεατοηπατίτιδας στη μελέτη μας οφείλεται στο μεγάλο χρονικό διάστημα που απαιτείται έως την εξέλιξη της σε κίρρωση. Πάντως αυτό αναμένεται να αλλάξει τις επόμενες δεκαετίες. Επιπλέον, σε μία μελέτη 2000 βιοψιών ήπατος της κλινικής μας διαπιστώθηκε ότι η στεατοηπατίτιδα αποτελούσε το 22.5% των βιοψιών την χρονική περίοδο 2003-2006, εν αντιθέσει με το ποσοστό του 5% τη χρονική περίοδο 1990-1995 (190).

Η πλειοψηφία των ασθενών μας διαγνώστηκε με αντιρροπούμενη κίρρωση και ένας σημαντικός αριθμός προχώρησε σε ρήξη της αντιρρόπησης. Οι ασθενείς, οι οποίοι διαγνώστηκαν με αντιρροπούμενη κίρρωση είχαν καλύτερη επιβίωση σε σχέση με αυτούς με μη αντιρροπούμενη. Σε μία ενδιαφέρουσα μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο φάνηκε ότι καλύτερη επιβίωση είχαν οι κίρρωτικοί ασθενείς, οι οποίοι διαγνώστηκαν και παρακολουθήθηκαν σε εξωτερική βάση σε σχέση με αυτούς που η διάγνωση έγινε κατά τη διάρκεια νοσηλείας (191). Στην ανωτέρω μελέτη από το Ηνωμένο Βασίλειο η αιτιολογία της κίρρωσης

φάνηκε να επηρεάζει την πρόγνωση των ηλικιακά νεότερων ασθενών (191). Στη δική μας ομάδα ασθενών, οι ασθενείς με ηπατίτιδα C παρέμειναν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στη φάση της αντιρροπούμενης κίρρωσης, ενώ οι κίρρωτικοί λόγω κατάχρησης αλκοόλης είχαν το μεγαλύτερο κίνδυνο ρήξης της αντιρρόπησης. Αυτά τα ευρήματα είναι συμβατά και με άλλες ελληνικές μελέτες (186), αλλά και με μία μελέτη 4537 κίρρωτικών ασθενών του Ηνωμένου Βασιλείου (192). Στην εν λόγω μελέτη οι κίρρωτικοί λόγω κατάχρησης αλκοόλης είχαν το μεγαλύτερο κίνδυνο ρήξης της αντιρρόπησης τον πρώτο χρόνο διάγνωσης (192).

Ο ασκίτης ήταν η πιο συχνή αιτία ρήξης της αντιρρόπησης, ενώ οι ασθενείς με πολλαπλές αιτίες ρήξης (για παράδειγμα συνδυασμός ασκίτη, κίρρωσης και ηπατικής εγκεφαλοπάθειας) είχαν τη χειρότερη πρόγνωση. Σε μία μελέτη για την οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια από τους Moreau *et al* (3), ο ασκίτης ήταν παράγοντας κινδύνου εμφάνισης αυτής όντας ένας ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας της νεφρικής ανεπάρκειας μετά από βακτηριακή λοίμωξη. Οι Benvegnù *et al* (86), αξιολογώντας μία μεγάλη ομάδα ασθενών με κίρρωση ιογενούς αιτιολογίας (κυρίως ηπατίτιδα C), ανέφεραν ότι η πιο συχνή επιπλοκή ήταν το ΗΚΚ και ακολουθούσε ο ασκίτης. Το ανωτέρω ήταν το συμπέρασμα και των Sangiovanni *et al* (193). Οι Gomez *et al* (194) έδειξαν ότι οι ασθενείς με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας C με κίρρωσης είχαν μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης ΗΚΚ.

Στην παρούσα μελέτη, οι κίρρωτικοί ασθενείς αλκοολικής αιτιολογίας εμφάνισαν σημαντικά περισσότερα επεισόδια κίρρωσης. Οι ασθενείς με ρήξη αντιρρόπησης λόγω εμφάνισης κίρρωσης είχαν απροσδόκητα καλύτερη επιβίωση σε σχέση με τους ασθενείς με τις άλλες αιτίες ρήξης αντιρρόπησης. Πιθανότατα η επακόλουθη αποχή από το αλκοόλ επηρέασε θετικά την πρόγνωση. Επιπροσθέτως, ο συνδυασμός φαρμακευτικής και ενδοσκοπικής θεραπείας αποτελεί παράγοντα που βελτίωσε την επιβίωση (195). Επιπλέον, η πρωτογενής και η δευτερογενής προφύλαξη της κίρρωσης μείωσαν τη συχνότητα εμφάνισης αυτής, το οποίο αποτυπώνεται στα τελευταία χρόνια της μελέτης σε σχέση με την αρχική περίοδο.

Η επιβίωση των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση (10 χρόνια) ήταν σχεδόν ίδια με αυτήν που ανέφεραν οι D'Amico *et al* (1), ενώ η επιβίωση των

ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ελαφρώς καλύτερη (4.5 χρόνια). Αυτό πιθανότατα οφείλεται στο ότι η μελέτη μας ήταν πιο πρόσφατη, οπότε και υπήρξαν εξελίξεις τόσο στη φαρμακευτική όσο και στην ενδοσκοπική θεραπεία, αλλά και στην ανάπτυξη αλκοολογικού ιατρείου που βοήθησε στην επίτευξη αποχής από το αλκοόλ.

Η επιβίωση των ασθενών με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας Β ήταν η μικρότερη, πιθανότατα λόγω της αυξημένης επίπτωσης ΗΚΚ σε αυτή την ομάδα, όπως επίσης και λόγω του ότι πάνω από το 90% ήταν αντιγόνο e αρνητικοί. Πράγματι τόσο στην Ευρώπη, όσο και την Ασία η επίπτωση της κίρρωσης και των επακόλουθων επιπλοκών της είναι πολύ πιο συχνές στους ασθενείς με αντιγόνο e αρνητικό σε σχέση με τους αντιγόνο e θετικούς (196). Επιπλέον, η αντιική θεραπεία που παλαιότερα δεν ήταν το ίδιο αποτελεσματική. Η κακή πρόγνωση των ασθενών με ηπατίτιδα Β και κατάχρηση αλκοόλ είναι αναμενόμενη, αφού η κατάχρηση αλκοόλης μπορεί να επιταχύνει τη φυσική πορεία της ιογενούς ηπατίτιδας σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο της λοίμωξης (196, 197).

Στη μελέτη μας οι ασθενείς με κίρρωση λόγω κατάχρησης αλκοόλης παρά τον αυξημένο κίνδυνο ρήξης της αντιρρόπησης είχαν υψηλό ποσοστό επιβίωσης, το οποίο πιθανότατα οφείλεται στη επιτυχή διακοπή ή τη μείωση λήψης αλκοόλης. Το 30% των ασθενών μας που διέκοψε το αλκοόλ παρακολουθούνταν από το ιατρείο διακοπής αλκοόλ του νοσοκομείου μας. Η μελέτη των Toshikuni *et al* (198) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας C είχαν παρόμοια επιβίωση με τους ασθενείς με κίρρωση λόγω κατάχρησης αλκοόλ και ίδιο κίνδυνο ρήξης αντιρρόπησης και ίδια θνητότητα. Μία μελέτη από τη Δανία έδειξε ότι στη διάγνωση οι κίρρωτικοί λόγω κατάχρησης αλκοόλ είχαν μεγαλύτερο ποσοστό επιπλοκών, το οποίο αποτελούσε παράγοντα πρόβλεψης της θνησιμότητας του πρώτου έτους (16). Στην παραπάνω μελέτη η πιο συχνή αιτία ρήξης της αντιρρόπησης ήταν ο ασκίτης, ενώ ήταν υψηλός και ο κίνδυνος εμφάνισης κίρρωσης, αλλά και εμφάνισης ηπατικής εγκεφαλοπάθειας. Όπως επιβεβαιώνεται και στη δική μας μελέτη, χειρότερη πρόγνωση είχαν οι ασθενείς με πάνω από μία επιπλοκές. Στους ασθενείς μας, ΗΚΚ εμφάνισαν κυρίως ασθενείς με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας C και Β, ενώ οι ασθενείς με κίρρωση λόγω στεατοηπατίτιδας είχαν

τη μικρότερη συχνότητα εμφάνισης. Παρόμοια με τη μελέτη των Fattovich *et al* (173) οι ασθενείς με κίρρωση λόγω μόνο κατάχρησης αλκοόλης και εν απουσία ιογενούς ηπατίτιδας είχαν μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης ΗΚΚ. Ωστόσο, μελέτη από την Ταιβάν επιβεβαιώνει την αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης ΗΚΚ σε ασθενείς με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας Β με ταυτόχρονη κατάχρηση αλκοόλης (199).

Στη μελέτη μας η επιβίωση μετά την ανάπτυξη του ΗΚΚ σχετίζεται οριακά με την αιτιολογία της κίρρωσης, εύρημα που έρχεται σε συμφωνία με τη μελέτη των Trevisani *et al* (200). Επιπλέον, η ανάπτυξη ΗΚΚ αποτελεί ένα καταστροφικό σύμβαμα στη φυσική πορεία της κίρρωσης (86, 193). Η κακή πρόγνωση των ασθενών με ΗΚΚ επηρεάστηκε από το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς παραπέμπονταν από περιφερειακά νοσοκομεία για παρακολούθηση μετά τη διάγνωση μη εξαιρεσιμίου ΗΚΚ. Επιπλέον, σε συνδυασμό με μία ετερογενή προσέγγιση των παραπάνω νοσοκομείων στον έλεγχο των ασθενών για το ΗΚΚ φαίνεται να επηρεάστηκε τόσο η επιβίωση όσο και η έκβαση αυτών των ασθενών.

Οι επιπλοκές της κίρρωσης και/ή η ανάπτυξη ΗΚΚ αποτέλεσαν τις συχνότερες αιτίες θανάτου και λιγότερο η παρουσία συννοσηροτήτων, εύρημα το οποίο αναφέρεται και σε άλλες μελέτες (18). Εξαίρεση στα ανωτέρω αποτελεί η ομάδα των ασθενών με κίρρωση λόγω στεατοηπατίτιδας ή κρυψιγενής, όπου κύρια αιτία θανάτου ήταν τα καρδιαγγειακά συμβάματα. Είναι πλέον αποδεκτό ότι η καρδιαγγειακή νόσος προσβάλλει εξίσου τους ασθενείς με κίρρωση του ήπατος και έρχεται σε αντίθεση με την παλαιότερη άποψη ότι η κίρρωση ήταν προστατευτικός παράγοντας έναντι αυτής (201). Επιπλέον, σε μία πρόσφατη μετανάλυση ο επιπολασμός της καρδιαγγειακής νόσου στους κίρρωτικούς ασθενείς εκτιμάται στο 12.6%, ποσοστό παρόμοιο με αυτό των ασθενών χωρίς κίρρωση του ήπατος (202).

Περιορισμός της μελέτης είναι ότι λόγω του αρχικού της σχεδιασμού είναι τόσο αναδρομική όσο και προοπτική, αφού εντάχθηκαν και προοπτικά ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια. Επιπροσθέτως, λείπουν τα δεδομένα της επιβίωσης ορισμένων ασθενών, οι οποίοι χάθηκαν από την παρακολούθηση μετά από την επιτυχή αντιμετώπιση ενός οξέος επεισοδίου. Το MELD score δεν μπορούσε

να αξιολογεί στη μελέτη, διότι εντάχθηκε μετά το 2002. Ακολούθησε νεότερη μελέτη του κέντρου μας που αξιολογεί τους προγνωστικούς δείκτες της κίρρωσης (188).

Εν κατακλείδι, στη μελέτη μας που αφορά μία ομάδα κίρρωτικών ασθενών με μεγάλο χρόνο παρακολούθησης, η αιτιολογία της κίρρωσης και η ρήξη της αντιρρόπησης στην διάγνωση των ασθενών αποτελούν παράγοντες που μπορούν να προβλέψουν την επιβίωση. Οι κίρρωτικοί λόγω κατάχρησης αλκοόλης διατρέχουν το μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ, ενώ οι ασθενείς με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας C βρίσκονταν για μεγαλύτερο διάστημα στη φάση της αντιρρόπησης. Η βελτιστοποίηση στη διαχείριση των επιπλοκών της κίρρωσης, οι πρόσφατες εξελίξεις στη θεραπεία της ιογενούς ηπατίτιδας και η ανάπτυξη εξειδικευμένων κέντρων αντιμετώπισης των ασθενών με κατάχρηση αλκοόλης θα επηρεάσουν την δυνητική ανάπτυξη επιπλοκών και τελικά την επιβίωση των κίρρωτικών ασθενών.

### **III.Δ.Γ. Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο σε κίρρωτικούς ασθενείς: Διαγνωστική προσέγγιση (screening) και κλινικές συσχετίσεις**

Το Ηπατοπνευμονικό σύνδρομο (ΗΠΣ) αποτελεί μία συχνή επιπλοκή της κίρρωσης. Ωστόσο, δεν υπάρχουν μεγάλες προοπτικές μελέτες και πολλές πτυχές αυτού εξακολουθούν να είναι αμφιλεγόμενες. Επιπλέον, υπάρχουν περιορισμοί που προκύπτουν από την ένταξη διαφορετικών εθνοτήτων στις δημοσιευμένες μελέτες, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα λόγω του διαφορετικού γενετικού πλαισίου. Η μελέτη μας διεξήχθη σε ένα γενετικά ομοιογενή πληθυσμό, καθώς η Κρήτη είναι ένα νησί με σταθερό πληθυσμό ακόμη και σήμερα.

Το σπινθηρογράφημα αιμάτωσης πνευμόνων με μακρομόρια αλβουμίνης σεσημασμένα με ραδιενεργό τεχνήτιο ( $^{99m}\text{Tc-MAA}$ ) αποτελεί ένα χρήσιμο εργαλείο διαλογής ασθενών με αρτηριακή υποξαιμία για τον εντοπισμό επιπλοκών από τους πνεύμονες, όπως είναι το ΗΠΣ και οι ενδοπνευμονικές διατάσεις (IPVD) (203). Ανιχνεύει την ύπαρξη μίας αρτηριο-φλεβικής επικοινωνίας (shunt), αλλά δεν διαφοροποιεί αν είναι ενδοκαρδιακή ή ενδοπνευμονική. Ωστόσο, είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς με

συνυπάρχουσα αναπνευστική νόσο, καθώς μπορεί να διακρίνει την προέλευση της αρτηριο-φλεβικής επικοινωνίας (shunt). Ένα shunt πάνω από 6% αποδεικνύει ότι το ΗΠΣ αποτελεί τον κύριο παράγοντα που συμβάλλει στην υποξαιμία. (140, 204).

Στη μελέτη μας εντοπίστηκαν με το σπινθηρογράφημα ενδοπνευμονικές αγγειακές διατάσεις (intrapulmonary vascular dilatations - IPVD) σε 35 από τους 94 κίρρωτικούς ασθενείς, εκ των οποίων 24 είχαν παθολογική κυψελιδοαρτηριακή διαφορά ( $P(A-a)O_2$ ) και 11 φυσιολογική. Μελέτη από τους Kalambokis *et al* (205) διαπίστωσαν IPVD σε ποσοστό 20% νορμοξαιμικών κίρρωτικών ασθενών χρησιμοποιώντας το σπινθηρογράφημα, ενώ μελέτη από τους Mimidis *et al* (206) ανέφερε ποσοστό 14.3% χρησιμοποιώντας το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα με φυσιολογικό ορό. Παρότι το διαθωρακικό υπερηχοκαρδιογράφημα με φυσιολογικό ορό φαίνεται να έχει μεγαλύτερη ευαισθησία στην ανίχνευση των ενδοπνευμονικών διατάσεων (123, 139, 206, 207), μία πρόσφατη μελέτη από τους El-Shabrawi *et al* (208) κατέληξε στο αντίθετο συμπέρασμα. Στη μελέτη μας ο επιπολασμός του ΗΠΣ σε κίρρωτικούς ασθενείς ήταν 26%, ποσοστό σύμφωνο με άλλες δημοσιευμένες μελέτες, όπου αναφέρεται μεταξύ 15 και 30% (129-131, 209).

Στη μελέτη μας δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ φύλου ή αιτιολογίας της ηπατικής νόσου και παρουσίας ΗΠΣ, εύρημα που επιβεβαιώνεται και στη βιβλιογραφία (129-131, 210, 211). Επιπλέον, παρότι χρησιμοποιήσαμε διάφορους δείκτες εκτίμησης ηπατικής νόσου δεν ανευρέθη συσχέτιση μεταξύ του ΗΠΣ και της σοβαρότητας της ηπατικής νόσου, κάτι που έχει αναφερθεί και σε άλλες μελέτες (129-131, 210, 211). Οι μόνες σημαντικές συσχετίσεις ήταν μεταξύ του ΗΠΣ και της μερικής πίεσης του οξυγόνου ( $PaO_2$ ) και της κυψελιδοαρτηριακής διαφοράς [ $P(A-a)O_2$ ].

Μία αμφιλεγόμενη πτυχή του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου είναι η επίδραση της παρουσίας του στη θνησιμότητα των κίρρωτικών. Σε μία πρόσφατη μεγάλη, προοπτική, πολυκεντρική μελέτη με κίρρωτικούς ασθενείς με ΗΠΣ ανέδειξαν αυξημένη θνησιμότητα σε σχέση με αυτούς χωρίς ΗΠΣ (129). Ωστόσο, οι παραπάνω ασθενείς ήταν προς μεταμόσχευση με πιο προχωρημένη ηπατική νόσο.

Στη μελέτη μας η συνολική επιβίωση ήταν παρόμοια στους ασθενείς με ΗΠΣ ανεξαρτήτως νοσηλείας ή σοβαρότητας κίρρωσης. Ένας σημαντικός παράγοντας σε πολλές δημοσιοποιημένες εργασίες είναι ότι η πλειοψηφία των ασθενών πάσχει από ήπιας ή μέτριας βαρύτητας ΗΠΣ, το οποίο φαίνεται να μην επηρεάζει την επιβίωσή τους, όπως και στη δική μας μελέτη. Η ύπαρξη του ΗΠΣ φαίνεται, επίσης, να μην επιδρά σημαντικά και στην επιβίωση των κίρρωτικών ασθενών με προχωρημένη ηπατική νόσο στην λίστα μεταμόσχευσης (131, 139, 209). Η σοβαρότητα του ΗΠΣ στους ασθενείς μας ήταν στην πλειοψηφία τους ήπιο και μέτριο (95.83%). Θα πρέπει να τονιστεί ότι ακόμη και ήπιας βαρύτητας ΗΠΣ, που στο σύνολο των ασθενών μας ήταν το 50%, μπορεί να έχουν θετικά ευρήματα στο σπινθηρογράφημα με παθολογική πρόσληψη. Ένας ασθενής μας είχε σοβαρής βαρύτητας ΗΠΣ με ποσοτικό shunt index 11%, όπως φαίνεται στην εικόνα 6a.

Δύο αναδρομικές μελέτες από τους Al-Harbi *et al.* (212) και τους Deberaldini *et al.* (213) ανέλυσαν τη σοβαρότητα του ΗΠΣ σε κίρρωτικούς ασθενείς που αναφέρονται για πιθανή μεταμόσχευση ήπατος. Στην πρώτη το 88% είχε ήπιας προς μέτριας ΗΠΣ, ενώ στη δεύτερη το 84%. Σε μία άλλη προοπτική μελέτη από τους Pascacio *et al.* (211) εκ των 316 κίρρωτικών ασθενών στη λίστα για μεταμόσχευση ήπατος 81 διαγνώστηκαν με ΗΠΣ με το 92.6% αυτών να έχει ήπιας ή μέτριας βαρύτητας σύνδρομο. Όταν εξετάσαμε χωριστά τους ασθενείς με ήπιας ή μέτριας βαρύτητας ΗΠΣ, ήταν προφανές ότι η βαρύτητα του συνδρόμου είναι σημαντικός παράγοντας επιβίωσης. Επιπλέον, οι ασθενείς εμφανίζουν μία παρόμοια συνολική επιβίωση στη μελέτη μας. Μία πιθανή εξήγηση θα μπορούσε να είναι η καλύτερη λειτουργικότητα του ήπατος αυτής της ομάδας. Είναι σαφές, άλλωστε, ότι όλα τα υπάρχοντα προγνωστικά μοντέλα δεν αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια τη λειτουργικότητα του ήπατος.

Περιορισμός της μελέτης μας θα μπορούσε να είναι το μικρό χρονικό διάστημα παρακολούθησης, το οποίο, όμως, είναι παρόμοιο με τις λοιπές δημοσιευμένες εργασίες. Ειδικότερα, στη μελέτη που κατέδειξε αυξημένη θνησιμότητα των ασθενών με ΗΠΣ, η διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων έγινε εμφανής μετά τα πρώτα δύο χρόνια (129). Μόνο μία μεγαλύτερη ομάδα ασθενών με μακρά χρονική περίοδο παρακολούθησης θα μπορούσε να απαντήσει στα παραπάνω ερωτήματα. Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί ότι δεν περιλαμβάνονται



μεταμοσχευμένοι ασθενείς στη μελέτη μας. Ωστόσο, σύμφωνα με τα ευρήματά μας οι ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ΗΠΣ πρέπει να αξιολογούνται για πιθανή μεταμόσχευση ήπατος, σύμφωνα και με προηγούμενη δημοσιευμένη μελέτη (134). Ένας, ακόμη, περιορισμός της μελέτης μας είναι η διεξαγωγή της σε ένα μόνο τριτοβάθμιο κέντρο, το οποίο μπορεί να έχει υπερεκτιμήσει τον πραγματικό επιπολασμό του συνδρόμου στους κίρρωτικούς ασθενείς. Επιπλέον, θεωρούμε ότι πριν καταλήξουμε τελειωτικά στο συμπέρασμα ότι το ΗΠΣ δεν συνδέεται με την αιτιολογία της κίρρωσης, θα πρέπει να μελετηθεί μία μεγαλύτερη ομάδα κίρρωτικών ασθενών με καλύτερη διαστρωμάτωση των διαφόρων αιτιολογιών της ηπατικής νόσου.

Παρόλα αυτά, η μελέτη μας έδειξε ότι το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο αποτελεί μία συχνή επιπλοκή της κίρρωσης και η παρουσία του θα πρέπει να αναγνωρίζεται, καθώς μπορεί να επηρεαστεί η απόφαση για μεταμόσχευση ήπατος.

### **III.Δ.Δ. Συγκριτική μελέτη των προγνωστικών δεικτών της κίρρωσης: ALBI, PALBI, MELD, MELDNa και Child-Pugh scores**

Η μελέτη μας υποστηρίζει ότι το ALBI score είναι παρόμοιας προγνωστικής αξίας με τα υπόλοιπα προγνωστικά μοντέλα της κίρρωσης, το οποίο, αν επιβεβαιωθεί σε μεγαλύτερες μελέτες, μπορεί να αποτελέσει σημαντικό εργαλείο της κλινικής πράξης εξαιτίας της απλότητας του υπολογισμού του.

Το Child-Pugh score έχει προταθεί από πολλές μελέτες ως ένα αξιόπιστο προγνωστικό μοντέλο της κίρρωσης (1, 214, 215), αλλά έχει αμφισβητηθεί η υποκειμενική εκτίμηση 2 παραμέτρων του (ασκίτης και εγκεφαλοπάθεια). Μία συστηματική ανασκόπηση 118 μελετών για τους προγνωστικούς δείκτες της κίρρωσης κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι τιμές της αλβουμίνης ορού και της χολερυθρίνης ορού είναι οι σημαντικότερες εκτιμητές της πρόγνωσης της επιβίωσης (1).

Οι Chen *et al.* (161) μελέτησαν την ακρίβεια του ALBI score στην πρόγνωση της θνητότητας σε 1, 2 και 3 χρόνια σε ασθενείς με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας Β και οι καμπύλες ROC έδειξαν ότι το ALBI score (AUC= 0.787, 0.830 and

0.833) ήταν ανώτερο του MELD (0.693,  $P=0.003$ ; 0.717,  $P<0.001$ ; 0.744,  $P<0.001$ ) και του Child-Pugh score (0.641,  $P<0.001$ ; 0.649,  $P<0.001$ ; 0.657,  $P<0.001$ ). Στη μελέτη μας, σε συμφωνία με τη μελέτη των Chen *et al* οι καμπύλες ROC έδειξαν ότι το ALBI score ήταν καλύτερο των MELD, MELDNa, Child-Pugh, CP-I και CP-II score (161). Επιπροσθέτως, στην παραπάνω μελέτη (161) η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι το ALBI score και η ηλικία σχετίζονται ανεξάρτητα με την επιβίωση, ενώ σε μία άλλη μελέτη ασθενών με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (159) η πολυπαραγοντική ανάλυση κατέληξε, επίσης, στο ίδιο συμπέρασμα όσον αφορά το ALBI score. Αυτά τα ευρήματα συμφωνούν και με τη δική μας μελέτη, όπου τόσο το ALBI και το MELDNa score, όσο και η ηλικία αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες στο σύνολο των κίρρωτικών ασθενών, ενώ στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση μόνο το ALBI score. Μελέτη των Zou *et al.* (160) εκτίμησε την ενδοσκομοειδική θνητότητα με βάση τα ALBI, CPS και MELD score σε σύνολο 631 ασθενών και κατέληξε ότι ALBI score είχε την καλύτερη AUC (AUC= 0.808, 0.785, 0.787 αντίστοιχα). Φαίνεται, λοιπόν, ότι το ALBI μπορεί να αποτελέσει δείκτη εκτίμησης της βραχυπρόθεσμης πρόγνωσης, όπως και στη μελέτη μας όπου η επιβίωση σε διάστημα ενός μήνα εκτιμάται καλύτερα από το ALBI (AUC=0.912).

Ωστόσο, μία ακόμη μελέτη σύγκρινε τα Child-Pugh score, MELD και ALBI στην πρόβλεψη της θνητότητας στους 3 μήνες σε ασθενείς με οξεία επί χρόνιας ηπατική ανεπάρκεια και κατέληξε ότι τόσο το MELD και ALBI score είναι ανεξάρτητοι παράγοντες ( $P<.001$ ), αλλά οι καμπύλες ROC δείχνουν μία υπεροχή του MELD score (AUC= 0.837, 0.784 αντίστοιχα) (162). Επιπλέον, μελέτη 242 ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση από την Ταιβάν καταλήγει στο ότι τόσο το ALBI και το MELD score αποτελούν καλούς δείκτες στην εκτίμηση της θνητότητας στους 3 και 6 μήνες (AUC = 0.773, 0.691 vs 0.813, 0.740 αντίστοιχα) (216).

Μία πρόσφατη, προοπτική μελέτη επικύρωσε το ALBI score ως δείκτη της ηπατικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση και πρότεινε ένα νέο δείκτη, το ALBI-FIB4, για εκτίμηση του ρίσκου πιθανής μελλοντικής ρήξης της ηπατικής αντιρρόπησης (217). Επιπροσθέτως, το ALBI score έχει

εκτιμηθεί και ως δείκτης πρόβλεψης της κλινικά σημαντικής και της σοβαρής πυλαίας υπέρτασης (216).

Μελέτη των Οικονομου *et al.* (163) σε ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση βρήκε ότι τόσο το ALBI και PALBI grade 3 είχε τουλάχιστον διπλάσιο κίνδυνο θανάτου ή μεταμόσχευσης ήπατος. Το παραπάνω εύρημα είναι σύμφωνο με τα δικά μας αποτελέσματα, όπου ασθενείς με ALBI grade 3 είχαν 14 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με το ALBI grade 2 που είχε 2.42.

Περιορισμός της μελέτης αποτελεί ότι διεξήχθη σε ένα μόνο κέντρο με σχετικά μικρό αριθμό ασθενών. Για αυτό το λόγο θα πρέπει να μελετηθεί μία μεγαλύτερη ομάδα κίρρωτικών ασθενών διαφόρων αιτιολογιών, ώστε να επιβεβαιώσει τα ευρήματά μας. Επιπλέον περιορισμό αποτελεί η διαφορά στον αριθμό των ασθενών με αντιρροπούμενη και μη αντιρροπούμενη κίρρωση του ήπατος με πάνω από 70% να ανήκει στη δεύτερη κατηγορία.

Πάρα ταύτα, η μελέτη μας δείχνει ότι το ALBI αποτελεί έναν ακριβή και αξιόπιστο δείκτη της πρόγνωσης ασθενών με μη αντιρροπούμενη κίρρωση, ανεξαρτήτως αιτιολογίας και λόγω της απλότητας του υπολογισμού του θα μπορούσε να αντικαταστήσει τους λοιπούς δείκτες.

#### IV. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Αυτή η διατριβή είχε ως στόχο: (1) τη μελέτη των χαρακτηριστικών και των προγνωστικών παραγόντων σε έναν ελληνικό πληθυσμό κίρρωτικών ασθενών, (2) την προοπτική μελέτη των κίρρωτικών ασθενών με αέρια αρτηριακού αίματος και σπινθηρογράφηματος αιμάτωσης πνευμόνων με μακρομόρια αλβουμίνης σεσημασμένα με ραδιενεργό τεχνητόιο ( $^{99m}\text{Tc-MAA}$ ), ώστε να διαγνωστούν όσοι πληρούν τα κριτήρια του ηπατοπνευμονικού συνδρόμου (HPS) και να γίνουν συσχετίσεις με κλινικές παραμέτρους και μελέτη της επιβίωσης των ασθενών με HPS σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν, (3) τη σύγκριση των προγνωστικών μοντέλων επιβίωσης ALBI, MELD, MELDNa, Child-Pugh και τα τροποποιημένα με βάση την κρεατινίνη ορού Child-Pugh score.

Η πιο συχνή αιτιολογία της κίρρωσης ήταν ο ιός της ηπατίτιδας C (HCV, 41%) ακολουθούμενος από το αλκοόλ (31%). Ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης στους ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση ήταν 115 μήνες (95% CI: 95-133), ενώ στους ασθενείς με μη αντιρροπούμενη κίρρωση ήταν 55 μήνες (95% CI: 36-75). Οι κίρρωτικοί ασθενείς με ηπατίτιδα C επέζησαν περισσότερο, ενώ οι ασθενείς με ηπατίτιδα B είχαν πάνω από το διπλάσιο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με αυτούς με ηπατίτιδα C. Ο διάμεσος χρόνος για τη ρήξη της αντιρρόπησης ήταν 65 μήνες (95% CI: 51-79), με τους αλκοολικούς να έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο (RR = 2,1 έναντι ασθενών με ηπατίτιδα C). Οι ασθενείς με κίρρωση λόγω της ηπατίτιδας B είχαν τον υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου και οι αλκοολικοί το χαμηλότερο. Κυριότερες αιτίες θανάτου ήταν η ηπατική ανεπάρκεια, το ηπατονεφρικό σύνδρομο, η σηψαιμία και η εξέλιξη του ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

Όσον αφορά το ηπατοπνευμονικό σύνδρομο δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ασθενών με αντιρροπούμενη (24,6%) και μη αντιρροπούμενη κίρρωση (27,3%). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση μόνο ο ποσοτικός δείκτης του σπινθηρογράφηματος ήταν σημαντικός για τη διάγνωση του HPS ( $p = 0,001$ , OR, 95% CI: 7,05, 2,27-21,87). Οι καμπύλες επιβίωσης Kaplan-Mayer έδειξαν παρόμοια συνολική πρόγνωση για ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με HPS (τιμή  $p = 0,105$ ).

Το ALBI είχε τη βέλτιστη ισορροπία μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας (AUC = 0,704, 95% CI = 0,630-0,778) σε σύγκριση με τα υπόλοιπα αποτελέσματα. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, οι μόνοι παράγοντες που σχετίζονται ανεξάρτητα με το θάνατο ήταν η τιμή του ALBI (HR = 2,51, 95% CI: 1,69-3,73,  $p < 0,001$ ), η τιμή του MELDNa (HR = 1,04, 95% CI: 1,00-1,09,  $p = 0,045$ ) και η ηλικία (HR = 1,05, 95% CI: 1,03-1,07,  $p < 0,001$ ). Όταν αξιολογήθηκε μόνο η αντιρροπούμενη κίρρωση, η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η τιμή του ALBI (HR = 3,03, 95% CI: 1,92-4,78,  $p < 0,001$ ) και η ηλικία (HR = 1,05, 95% CI: 1,03-1,07,  $p < 0,001$ ) συνδέονταν ανεξάρτητα με το θάνατο.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι η αιτιολογία της κίρρωσης και η ρήξη της αντιρρόπησης στη διάγνωση είναι προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης. Οι αλκοολικοί έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο ρήξης της αντιρρόπησης, οι ασθενείς με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας B τον υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ και οι ασθενείς με κίρρωση λόγω ηπατίτιδας C το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα έως τη ρήξη της αντιρρόπησης. Το HPS είναι μια συχνή επιπλοκή της κίρρωσης. Το ήπιο έως μέτριο HPS δεν έχει σημαντική επίδραση στην επιβίωση των κίρρωτικών ασθενών. Ο ποσοτικός δείκτης του σπινθηρογραφήματος αιμάτωσης πνευμόνων με μακρομόρια αλβουμίνης σεσημασμένα με ραδιενεργό τεχνήτιο ( $^{99m}Tc-MAA$ ) είναι ένα αξιόπιστο εργαλείο για τη διάγνωση. Η βαθμολογία ALBI μπορεί να είναι ένας καλύτερος προγνωστικός δείκτης της θνησιμότητας στην κίρρωση και λόγω της απλότητάς του μπορεί να αντικαταστήσει τις βαθμολογίες Child-Pugh, MELD και MELD Na.

## V. SUMMARY

This thesis aimed: (1) to study the characteristics and prognostic patterns in a Greek cirrhotic patient population, (2) to prospectively screen cirrhotics with arterial blood gases and albumin perfusion scan, identify those fulfilling the classic hepatopulmonary syndrome (HPS) criteria, correlate with clinical parameters and evaluate the survival of patients with HPS compared to those without HPS, (3) to compare the prognostic accuracy of ALBI, MELD, MELDNa, Child-Pugh and the corrected for Creatinine Child-Pugh score in a genetically homogeneous Cretan cirrhotic population.

Commonest aetiology was hepatitis C virus (HCV, 41%) followed by alcohol (31%). The median survival time in compensated cirrhotics was 115 months (95%CI: 95-133), whereas in decompensated patients was 55 months (95%CI: 36-75). HCV patients survived longer while HBV patients had over twice the risk of death of HCV patients. The median time to decompensation was 65 months (95%CI: 51-79), with alcoholics having the highest risk (RR = 2.1 vs HCV patients). Hepatitis B virus patients had the highest risk of hepatocellular carcinoma and alcoholics the lowest. Leading causes of death: liver failure, hepatorenal syndrome, sepsis and HCC progression.

There was no difference in HPS between decompensated (24.6%) and compensated cirrhosis (27.3%). In the multivariate analysis only the quantitative index was significant for the diagnosis of HPS ( $p=0.001$ , OR; 95% CI: 7.05; 2.27-21.87). Kaplan- Mayer survival curves indicated a similar overall prognosis for patients diagnosed with HPS ( $p\text{-value}=0.105$ ).

ALBI had an optimum balance between sensitivity and specificity (AUC =0.704, 95% CI= 0.630-0.778) compared to the others scores. In the multivariate analysis, the only factors independently associated with death were the ALBI score (HR= 2.51; 95% CI: 1.69-3.73,  $p<0.001$ ), the MELDNa score (HR=1.04; 95% CI: 1.00-1.09,  $p=0.045$ ) and age (HR= 1.05; 95% CI: 1.03-1.07,  $p<0.001$ ). When only decompensated cirrhosis was evaluated, the multivariate analysis showed that the ALBI score (HR= 3.03; 95% CI: 1.92-4.78,  $p<0.001$ ) and age (HR= 1.05; 95% CI: 1.03-1.07,  $p<0.001$ ) were independently associated with death.

The results of this study indicate that cirrhosis aetiology and decompensation at presentation are predictors of survival. Alcoholics have the highest decompensation risk, HBV cirrhotics the highest risk of HCC and HCV cirrhotics the highest decompensation-free time. HPS is a frequent complication of cirrhosis. Mild to moderate HPS has no significant effect on survival of cirrhotic patients. The quantitative Tc-MAA test is a reliable tool for diagnosis. ALBI score might be a better prognostic indicator of mortality in cirrhosis and due to its simplicity may substitute for the Child-Pugh scores, MELD and MELD Na score.

## VI. BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol.* 2006;44(1):217-31.
2. D'Amico G. The clinical course of cirrhosis. Population based studies and the need of personalized medicine. *J Hepatol.* 2014;60(2):241-2.
3. Moreau R, Jalan R, Gines P, Pavesi M, Angeli P, Cordoba J, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology.* 2013;144(7):1426-37, 37.e1-9.
4. Albillos A, Garcia-Tsao G. Classification of cirrhosis: the clinical use of HVPG measurements. *Disease markers.* 2011;31(3):121-8.
5. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;133(2):481-8.
6. Ripoll C, Lastra P, Rincon D, Catalina V, Banares R. Comparison of MELD, HVPG, and their changes to predict clinically relevant endpoints in cirrhosis. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47(2):204-11.
7. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *The New England journal of medicine.* 2005;353(21):2254-61.
8. Poca M, Puente A, Graupera I, Villanueva C. Prognostic markers in patients with cirrhosis and portal hypertension who have not bled. *Disease markers.* 2011;31(3):147-54.
9. Ripoll C, Banares R, Rincon D, Catalina MV, Lo Iacono O, Salcedo M, et al. Influence of hepatic venous pressure gradient on the prediction of survival of patients with cirrhosis in the MELD Era. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2005;42(4):793-801.
10. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology.* 2006;131(5):1611-24.
11. Abraldes JG, Tarantino I, Turnes J, Garcia-Pagan JC, Rodes J, Bosch J. Hemodynamic response to pharmacological treatment of portal hypertension and long-term prognosis of cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2003;37(4):902-8.
12. Albillos A, Banares R, Gonzalez M, Ripoll C, Gonzalez R, Catalina MV, et al. Value of the hepatic venous pressure gradient to monitor drug therapy for portal hypertension: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology.* 2007;102(5):1116-26.
13. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, Pasta L, Malizia G, Rebora P, et al. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *Journal of hepatology.* 2018;68(3):563-76.
14. Jepsen P, Vilstrup H, Andersen PK, Lash TL, Sorensen HT. Comorbidity and survival of Danish cirrhosis patients: a nationwide population-based cohort study. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2008;48(1):214-20.
15. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2012;32(1):79-84.
16. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2010;51(5):1675-82.



17. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1987;7(1):122-8.
18. Asrani SK, Kamath PS. Natural history of cirrhosis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013;15(2):308.
19. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: from the patient to the molecule. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2006;43(2 Suppl 1):S121-31.
20. Claria J, Stauber RE, Coenraad MJ, Moreau R, Jalan R, Pavesi M, et al. Systemic inflammation in decompensated cirrhosis: Characterization and role in acute-on-chronic liver failure. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2016;64(4):1249-64.
21. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: From peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015;63(5):1272-84.
22. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-60.
23. Bai M, Qi XS, Yang ZP, Yang M, Fan DM, Han GH. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(10):2704-14.
24. Stirnimann G, Berg T, Spahr L, Zeuzem S, McPherson S, Lammert F, et al. Treatment of refractory ascites with an automated low-flow ascites pump in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017;46(10):981-91.
25. Fernandez J, Navasa M, Gomez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2002;35(1):140-8.
26. Fasolato S, Angeli P, Dallagnese L, Maresio G, Zola E, Mazza E, et al. Renal failure and bacterial infections in patients with cirrhosis: epidemiology and clinical features. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;45(1):223-9.
27. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003;37(4):897-901.
28. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: Results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2016;63(4):1299-309.
29. Khan J, Pikkarainen P, Karvonen AL, Makela T, Peraaho M, Pehkonen E, et al. Ascites: aetiology, mortality and the prevalence of spontaneous bacterial peritonitis. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(8):970-4.
30. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forns X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1994;20(6):1495-501.
31. Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(3):260-5.
32. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol*. 2000;32(1):142-53.

33. Marchesi J, Shanahan F. The normal intestinal microbiota. *Current opinion in infectious diseases*. 2007;20(5):508-13.
34. Guarner C, Runyon BA, Young S, Heck M, Sheikh MY. Intestinal bacterial overgrowth and bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Journal of hepatology*. 1997;26(6):1372-8.
35. Bauer TM, Steinbruckner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Schwacha H, Aponte JJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with cirrhosis: prevalence and relation with spontaneous bacterial peritonitis. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(10):2962-7.
36. Scarpellini E, Valenza V, Gabrielli M, Lauritano EC, Perotti G, Merra G, et al. Intestinal permeability in cirrhotic patients with and without spontaneous bacterial peritonitis: is the ring closed? *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(2):323-7.
37. Runyon BA, Squier S, Borzio M. Translocation of gut bacteria in rats with cirrhosis to mesenteric lymph nodes partially explains the pathogenesis of spontaneous bacterial peritonitis. *Journal of hepatology*. 1994;21(5):792-6.
38. Runyon BA, Hoefs JC. Culture-negative neutrocytic ascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1984;4(6):1209-11.
39. Runyon BA, Canawati HN, Akriviadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology*. 1988;95(5):1351-5.
40. Dever JB, Sheikh MY. Review article: spontaneous bacterial peritonitis--bacteriology, diagnosis, treatment, risk factors and prevention. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(11):1116-31.
41. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut*. 2007;56(9):1310-8.
42. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology (Baltimore, Md)*. 1996;23(1):164-76.
43. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut*. 2015;64(4):531-7.
44. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2014;60(1):197-209.
45. Trawale JM, Paradis V, Rautou PE, Francoz C, Escolano S, Sallee M, et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int*. 2010;30(5):725-32.
46. Wadei HM, Geiger XJ, Cortese C, Mai ML, Kramer DJ, Rosser BG, et al. Kidney allocation to liver transplant candidates with renal failure of undetermined etiology: role of percutaneous renal biopsy. *Am J Transplant*. 2008;8(12):2618-26.
47. Shah N, Mohamed FE, Jover-Cobos M, Macnaughtan J, Davies N, Moreau R, et al. Increased renal expression and urinary excretion of TLR4 in acute kidney injury associated with cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2013;33(3):398-409.
48. Shah N, Dhar D, El Zahraa Mohammed F, Habtesion A, Davies NA, Jover-Cobos M, et al. Prevention of acute kidney injury in a rodent model of cirrhosis following selective gut decontamination is associated with reduced renal TLR4 expression. *Journal of hepatology*. 2012;56(5):1047-53.

49. Amin AA, Alabsawy EI, Jalan R, Davenport A. Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Hepatorenal Syndrome. *Seminars in nephrology*. 2019;39(1):17-30.
50. Durand F, Graupera I, Gines P, Olson JC, Nadim MK. Pathogenesis of Hepatorenal Syndrome: Implications for Therapy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2016;67(2):318-28.
51. Moller S, Bernardi M. Interactions of the heart and the liver. *European heart journal*. 2013;34(36):2804-11.
52. Nazar A, Guevara M, Sitges M, Terra C, Sola E, Guigou C, et al. LEFT ventricular function assessed by echocardiography in cirrhosis: relationship to systemic hemodynamics and renal dysfunction. *Journal of hepatology*. 2013;58(1):51-7.
53. Gines P, Sola E, Angeli P, Wong F, Nadim MK, Kamath P. Hepatorenal syndrome. *Nature reviews Disease primers*. 2018;4(1):24.
54. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/Midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52(3):742-8.
55. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut*. 2000;47(2):288-95.
56. Guevara M, Gines P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jimenez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1998;28(2):416-22.
57. Testino G, Ferro C, Sumberaz A, Messa P, Morelli N, Guadagni B, et al. Type-2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2003;50(54):1753-5.
58. D'Amico G, De Franchis R. Upper digestive bleeding in cirrhosis. Post-therapeutic outcome and prognostic indicators. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2003;38(3):599-612.
59. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. *Gastrointestinal endoscopy*. 2007;65(1):82-8.
60. D'Amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39(10):1180-93.
61. Augustin S, Muntaner L, Altamirano JT, Gonzalez A, Saperas E, Dot J, et al. Predicting early mortality after acute variceal hemorrhage based on classification and regression tree analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(12):1347-54.
62. Bosch J, Groszmann RJ, Shah VH. Evolution in the understanding of the pathophysiological basis of portal hypertension: How changes in paradigm are leading to successful new treatments. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S121-30.
63. Boregowda U, Umapathy C, Halim N, Desai M, Nanjappa A, Arekapudi S, et al. Update on the management of gastrointestinal varices. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 2019;10(1):1-21.

64. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2010;362(9):823-32.
65. Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet*. 1997;350(9090):1495-9.
66. Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet*. 1995;346(8979):865-8.
67. Zanetto A, Garcia-Tsao G. Management of acute variceal hemorrhage. *F1000Res*. 2019;8.
68. Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2017;65(1):310-35.
69. de Franchis R. Expanding consensus in portal hypertension: Report of the Baveno VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol*. 2015;63(3):743-52.
70. Escorsell A, Pavel O, Cardenas A, Morillas R, Llop E, Villanueva C, et al. Esophageal balloon tamponade versus esophageal stent in controlling acute refractory variceal bleeding: A multicenter randomized, controlled trial. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2016;63(6):1957-67.
71. Cordoba J. Hepatic Encephalopathy: From the Pathogenesis to the New Treatments. *ISRN Hepatol*. 2014;2014:236268.
72. D'Amico G, Morabito A, Pagliaro L, Marubini E. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*. 1986;31(5):468-75.
73. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1981;282(6260):263-6.
74. Romero-Gomez M, Boza F, Garcia-Valdecasas MS, Garcia E, Aguilar-Reina J. Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. *The American journal of gastroenterology*. 2001;96(9):2718-23.
75. Coltorti M, Del Vecchio-Blanco C, Caporaso N, Gallo C, Castellano L. Liver cirrhosis in Italy. A multicentre study on presenting modalities and the impact on health care resources. National Project on Liver Cirrhosis Group. *Ital J Gastroenterol*. 1991;23(1):42-8.
76. Papatheodoridis GV, Goulis J, Leandro G, Patch D, Burroughs AK. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt compared with endoscopic treatment for prevention of variceal rebleeding: A meta-analysis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1999;30(3):612-22.
77. Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2007;45(4):879-85.
78. Groeneweg M, Moerland W, Quero JC, Hop WC, Krabbe PF, Schalm SW. Screening of subclinical hepatic encephalopathy. *J Hepatol*. 2000;32(5):748-53.
79. Saxena N, Bhatia M, Joshi YK, Garg PK, Tandon RK. Auditory P300 event-related potentials and number connection test for evaluation of subclinical hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of the liver: a follow-up study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2001;16(3):322-7.

80. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2001;16(1-2):37-41.
81. Sharma P, Sharma BC, Puri V, Sarin SK. Critical flicker frequency: diagnostic tool for minimal hepatic encephalopathy. *J Hepatol.* 2007;47(1):67-73.
82. Bajaj JS. Management options for minimal hepatic encephalopathy. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008;2(6):785-90.
83. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 1999;30(5):890-5.
84. Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *The American journal of gastroenterology.* 2000;95(8):2029-34.
85. Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Romanelli RG, Buzzelli G, Casini-Raggi V, et al. Long course and prognostic factors of virus-induced cirrhosis of the liver. *The American journal of gastroenterology.* 1997;92(1):66-72.
86. Benvegna L, Gios M, Boccato S, Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. *Gut.* 2004;53(5):744-9.
87. Watson H, Jepsen P, Wong F, Gines P, Cordoba J, Vilstrup H. Satavaptan treatment for ascites in patients with cirrhosis: a meta-analysis of effect on hepatic encephalopathy development. *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):301-5.
88. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2002;35(3):716-21.
89. Amodio P, Montagnese S, Gatta A, Morgan MY. Characteristics of minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2004;19(3-4):253-67.
90. McCrea M, Cordoba J, Vessey G, Blei AT, Randolph C. Neuropsychological characterization and detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Arch Neurol.* 1996;53(8):758-63.
91. Bajaj JS, Wade JB, Sanyal AJ. Spectrum of neurocognitive impairment in cirrhosis: Implications for the assessment of hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2009;50(6):2014-21.
92. Jalan R, Olde Damink SW, Hayes PC, Deutz NE, Lee A. Pathogenesis of intracranial hypertension in acute liver failure: inflammation, ammonia and cerebral blood flow. *J Hepatol.* 2004;41(4):613-20.
93. Bosoi CR, Rose CF. Oxidative stress: a systemic factor implicated in the pathogenesis of hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):175-8.
94. Rama Rao KV, Norenberg MD. Brain energy metabolism and mitochondrial dysfunction in acute and chronic hepatic encephalopathy. *Neurochem Int.* 2012;60(7):697-706.
95. Hadjihambi A, Rose CF, Jalan R. Novel insights into ammonia-mediated neurotoxicity pointing to potential new therapeutic strategies. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2014;60(3):1101-3.
96. Bezzi P, Domercq M, Vesce S, Volterra A. Neuron-astrocyte cross-talk during synaptic transmission: physiological and neuropathological implications. *Progress in brain research.* 2001;132:255-65.
97. Glass CK, Saijo K, Winner B, Marchetto MC, Gage FH. Mechanisms underlying inflammation in neurodegeneration. *Cell.* 2010;140(6):918-34.

98. McCoy MK, Tansey MG. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease. *Journal of neuroinflammation*. 2008;5:45.
99. Butterworth RF. The liver-brain axis in liver failure: neuroinflammation and encephalopathy. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013;10(9):522-8.
100. Ochoa-Sanchez R, Rose CF. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2018;8(3):262-71.
101. Shawcross DL, Shabbir SS, Taylor NJ, Hughes RD. Ammonia and the neutrophil in the pathogenesis of hepatic encephalopathy in cirrhosis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2010;51(3):1062-9.
102. Shawcross DL, Wright G, Olde Damink SW, Jalan R. Role of ammonia and inflammation in minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 2007;22(1):125-38.
103. Coltart I, Tranah TH, Shawcross DL. Inflammation and hepatic encephalopathy. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2013;536(2):189-96.
104. Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2010;7(9):515-25.
105. Hung TH, Lay CJ, Chang CM, Tsai JJ, Tsai CC, Tsai CC. The effect of infections on the mortality of cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *Epidemiology and infection*. 2013;141(12):2671-8.
106. Weiss N, Barbier Saint Hilaire P, Colsch B, Isnard F, Attala S, Schaefer A, et al. Cerebrospinal fluid metabolomics highlights dysregulation of energy metabolism in overt hepatic encephalopathy. *Journal of hepatology*. 2016;65(6):1120-30.
107. Benyoub K, Muller M, Bonnet A, Simon R, Gazon M, Duperret S, et al. Amounts of bile acids and bilirubin removed during single-pass albumin dialysis in patients with liver failure. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*. 2011;15(5):504-6.
108. Tanaka N, Matsubara T, Krausz KW, Patterson AD, Gonzalez FJ. Disruption of phospholipid and bile acid homeostasis in mice with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2012;56(1):118-29.
109. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, Jalan R. Hepatic encephalopathy: a critical current review. *Hepatology international*. 2018;12(Suppl 1):135-47.
110. Cordoba J, Alonso J, Rovira A, Jacas C, Sanpedro F, Castells L, et al. The development of low-grade cerebral edema in cirrhosis is supported by the evolution of (1)H-magnetic resonance abnormalities after liver transplantation. *Journal of hepatology*. 2001;35(5):598-604.
111. Weiss N, Jalan R, Thabut D. Understanding hepatic encephalopathy. *Intensive care medicine*. 2018;44(2):231-4.
112. Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. Figure connection test: a universal test for assessment of mental state. *J Gastroenterol Hepatol*. 1995;10(1):14-23.
113. Guerit JM, Amantini A, Fischer C, Kaplan PW, Mecarelli O, Schnitzler A, et al. Neurophysiological investigations of hepatic encephalopathy: ISHEN practice guidelines. *Liver Int*. 2009;29(6):789-96.
114. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2002;35(2):357-66.

115. Lauridsen MM, Thiele M, Kimer N, Vilstrup H. The continuous reaction times method for diagnosing, grading, and monitoring minimal/covert hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2013;28(2):231-4.
116. Bajaj JS, Hafeezullah M, Franco J, Varma RR, Hoffmann RG, Knox JF, et al. Inhibitory control test for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy. *Gastroenterology.* 2008;135(5):1591-600.e1.
117. Amodio P, Del Piccolo F, Marchetti P, Angeli P, Iemmolo R, Caregaro L, et al. Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations detected by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology (Baltimore, Md).* 1999;29(6):1662-7.
118. Bajaj JS, Thacker LR, Heuman DM, Fuchs M, Sterling RK, Sanyal AJ, et al. The Stroop smartphone application is a short and valid method to screen for minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2013;58(3):1122-32.
119. Bajaj JS, Cordoba J, Mullen KD, Amodio P, Shawcross DL, Butterworth RF, et al. Review article: the design of clinical trials in hepatic encephalopathy--an International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(7):739-47.
120. Lockwood AH. Blood ammonia levels and hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2004;19(3-4):345-9.
121. Strauss E, Tramote R, Silva EP, Caly WR, Honain NZ, Maffei RA, et al. Double-blind randomized clinical trial comparing neomycin and placebo in the treatment of exogenous hepatic encephalopathy. *Hepatogastroenterology.* 1992;39(6):542-5.
122. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, Cordoba J, Ferenci P, Mullen KD, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2014;60(2):715-35.
123. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-Hepatic vascular Disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004;24(5):861-80.
124. Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, Fuhrmann V, Heimbach JK, Ramsay MA, et al. International Liver Transplant Society Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension. *Transplantation.* 2016;100(7):1440-52.
125. Teuber G, Teupe C, Dietrich CF, Caspary WF, Buhl R, Zeuzem S. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med.* 2002;13(5):311-8.
126. De BK, Sen S, Biswas PK, Mandal SK, Das D, Das U, et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology.* 2002;122(4):897-903.
127. Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, Demir K, Cakaloglu Y, Adalet I, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Digestive diseases and sciences.* 2003;48(3):556-60.
128. Martinez G, Barbera JA, Navasa M, Roca J, Visa J, Rodriguez-Roisin R. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol.* 1999;30(5):882-9.
129. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, Trotter JF, Zacks S, Roberts KE, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology.* 2008;135(4):1168-75.
130. Tumgor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20(10):2586-94.

131. Grilo-Bensusan I, Pascasio-Acevedo JM. Hepatopulmonary syndrome: What we know and what we would like to know. *World J Gastroenterol.* 2016;22(25):5728-41.
132. Fallon MB, Abrams GA. Pulmonary dysfunction in chronic liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2000;32(4 Pt 1):859-65.
133. Voiosu AM, Daha IC, Voiosu TA, Mateescu BR, Dan GA, Baicus CR, et al. Prevalence and impact on survival of hepatopulmonary syndrome and cirrhotic cardiomyopathy in a cohort of cirrhotic patients. *Liver Int.* 2015;35(12):2547-55.
134. Schenk P, Schoniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Muller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology.* 2003;125(4):1042-52.
135. Rodriguez-Roisin R, Agusti AG, Roca J. The hepatopulmonary syndrome: new name, old complexities. *Thorax.* 1992;47(11):897-902.
136. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, Tazi KA, Wartski M, Dulmet E, et al. Prevention of gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(4):514-7.
137. Zhang J, Yang W, Luo B, Hu B, Maheshwari A, Fallon MB. The role of CX(3)CL1/CX(3)CR1 in pulmonary angiogenesis and intravascular monocyte accumulation in rat experimental hepatopulmonary syndrome. *J Hepatol.* 2012;57(4):752-8.
138. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2014;59(4):1627-37.
139. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 1995;109(4):1283-8.
140. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK, et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO<sub>2</sub> response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest.* 2000;118(3):615-24.
141. Porres-Aguilar M, Altamirano JT, Torre-Delgadillo A, Charlton MR, Duarte-Rojo A. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *Eur Respir Rev.* 2012;21(125):223-33.
142. Tanikella R, Philips GM, Faulk DK, Kawut SM, Fallon MB. Pilot study of pentoxifylline in hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl.* 2008;14(8):1199-203.
143. Gupta LB, Kumar A, Jaiswal AK, Yusuf J, Mehta V, Tyagi S, et al. Pentoxifylline therapy for hepatopulmonary syndrome: a pilot study. *Arch Intern Med.* 2008;168(16):1820-3.
144. De BK, Dutta D, Pal SK, Gangopadhyay S, Das Bakshi S, Pani A. The role of garlic in hepatopulmonary syndrome: a randomized controlled trial. *Can J Gastroenterol.* 2010;24(3):183-8.
145. Shaikh SA, Tischer S, Choi EK, Fontana RJ. Good for the lung but bad for the liver? Garlic-induced hepatotoxicity following liver transplantation. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(5):646-8.
146. Krowka MJ, Mandell MS, Ramsay MA, Kawut SM, Fallon MB, Manzarbeitia C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: a report of the multicenter liver transplant database. *Liver Transpl.* 2004;10(2):174-82.
147. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2003;37(1):192-7.



148. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1-85.
149. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9.
150. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *The liver and portal hypertension.* :50-64 Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders (1964).
151. Angermayr B, Koenig F, Cejna M, et al. Creatinine-modifies Child-Pugh score (CPSC) compared with MELD-score to predict survival in patients undergoing TIPS. *Hepatology* 2002; 36: 378A.
152. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2000;31(4):864-71.
153. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124(1):91-6.
154. Londoño M-C, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, de Las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut.* 2007;56(9):1283-90.
155. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2005;41(1):32-9.
156. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1652-60.
157. Toyoda H, Lai PB, O'Beirne J, Chong CC, Berhane S, Reeves H, et al. Long-term impact of liver function on curative therapy for hepatocellular carcinoma: application of the ALBI grade. *Br J Cancer.* 2016;114(7):744-50.
158. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol.* 2015;33(6):550-8.
159. Chan AW, Chan RC, Wong GL, Wong VW, Choi PC, Chan HL, et al. New simple prognostic score for primary biliary cirrhosis: Albumin-bilirubin score. *J Gastroenterol Hepatol.* 2015;30(9):1391-6.
160. Zou D, Qi X, Zhu C, Ning Z, Hou F, Zhao J, et al. Albumin-bilirubin score for predicting the in-hospital mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis: A retrospective study. *Turk J Gastroenterol.* 2016;27(2):180-6.
161. Chen RC, Cai YJ, Wu JM, Wang XD, Song M, Wang YQ, et al. Usefulness of albumin-bilirubin grade for evaluation of long-term prognosis for hepatitis B-related cirrhosis. *J Viral Hepat.* 2017;24(3):238-45.
162. Chen B, Lin S. Albumin-bilirubin (ALBI) score at admission predicts possible outcomes in patients with acute-on-chronic liver failure. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(24):e7142.
163. Oikonomou T, Goulis L, Doumstis P, Tzoumari T, Akriviadis E, Cholongitas E. ALBI and PALBI Grades Are Associated with the Outcome of Patients with Stable Decompensated Cirrhosis. *Ann Hepatol.* 2019;18(1):126-36.
164. Koulentaki M, Moscandrea J, Dimoulios P, Chatzicostas C, Kouroumalis EA. Survival of anti-mitochondrial antibody-positive and -negative primary biliary cirrhosis patients on ursodeoxycholic acid treatment. *Digestive diseases and sciences.* 2004;49(7-8):1190-5.

165. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *Journal of hepatology*. 2001;35(3):421-30.
166. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2005;42(5):1208-36.
167. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *J Hepatol*. 2005;42 Suppl(1):S100-7.
168. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359(10):1018-26.
169. Chedid MF, Picon RV, Chedid AD. ALBI and PALBI: Novel Scores for Outcome Prediction of Cirrhotic Outpatients Awaiting Liver Transplantation. *Ann Hepatol*. 2018;17(6):906-7.
170. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *Journal of hepatology*. 2014;60(2):392-420.
171. Fleming KM, Aithal GP, Solaymani-Dodaran M, Card TR, West J. Incidence and prevalence of cirrhosis in the United Kingdom, 1992-2001: a general population-based study. *Journal of hepatology*. 2008;49(5):732-8.
172. Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *The American journal of gastroenterology*. 2002;97(11):2886-95.
173. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S35-50.
174. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2012;142(6):1264-73.e1.
175. Lionis C, Koulentaki M, Biziagos E, Kouroumalis E. Current prevalence of hepatitis A, B and C in a well-defined area in rural Crete, Greece. *Journal of viral hepatitis*. 1997;4(1):55-61.
176. Drositis I, Bertias A, Lionis C, Kouroumalis E. Epidemiology and molecular analysis of hepatitis A, B and C in a semi-urban and rural area of Crete. *European journal of internal medicine*. 2013;24(8):839-45.
177. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*. 2010;42 Suppl 3:S206-14.
178. Kabiri M, Jazwinski AB, Roberts MS, Schaefer AJ, Chhatwal J. The changing burden of hepatitis C virus infection in the United States: model-based predictions. *Annals of internal medicine*. 2014;161(3):170-80.
179. Ceni E, Mello T, Galli A. Pathogenesis of alcoholic liver disease: role of oxidative metabolism. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(47):17756-72.
180. Santi V, Buccione D, Di Micoli A, Fatti G, Frigerio M, Farinati F, et al. The changing scenario of hepatocellular carcinoma over the last two decades in Italy. *Journal of hepatology*. 2012;56(2):397-405.
181. Hjelkrem MC, Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease. *Minerva medica*. 2008;99(6):583-93.
182. Kanwal F, Kramer JR, Duan Z, Yu X, White D, El-Serag HB. Trends in the Burden of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a United States Cohort of Veterans.

- Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2016;14(2):301-8.e1-2.
183. Lidofsky SD. Nonalcoholic fatty liver disease: diagnosis and relation to metabolic syndrome and approach to treatment. *Current diabetes reports*. 2008;8(1):25-30.
184. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2005;42(1):44-52.
185. Kouroumalis EA, Skordilis PG, Moschandrea J, Alexandrakis G, Charoulakis N, Tzardi M, et al. Natural history of advanced hepatocellular carcinoma in Crete. Association with hepatitis C virus. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 1997;9(10):981-8.
186. Giannousis IP, Papatheodoridis GV, Deutsch MJ, Manolakopoulos SG, Manesis EK, Koskinas JS, et al. The burden and recent epidemiological changes of the main chronic liver diseases in a Greek referral tertiary centre. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2010;22(2):172-9.
187. Karageorgos SA, Stratakou S, Koulentaki M, Voumvouraki A, Mantaka A, Samonakis D, et al. Long-term change in incidence and risk factors of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in Crete, Greece: a 25-year study. *Annals of gastroenterology*. 2017;30(3):357-63.
188. Fragaki M, Sifaki-Pistolla D, Orfanoudaki E, Kouroumalis E. Comparative evaluation of ALBI, MELD, and Child-Pugh scores in prognosis of cirrhosis: is ALBI the new alternative? *Annals of gastroenterology*. 2019;32(6):626-32.
189. Liou I, Kowdley KV. Natural history of nonalcoholic steatohepatitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2006;40 Suppl 1:S11-6.
190. Avgerinos A, Koulentaki M, Tzardi M, Samonakis D, Matrella E, Kouroumalis EA. Increased incidence of steatohepatitis during the last sixteen years in Crete. *EASL special conference on NASH/NAFLD*. Bologna, Italy, 2009.
191. Ratib S, Fleming KM, Crooks CJ, Aithal GP, West J. 1 and 5 year survival estimates for people with cirrhosis of the liver in England, 1998-2009: a large population study. *Journal of hepatology*. 2014;60(2):282-9.
192. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32(11-12):1343-50.
193. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, et al. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2006;43(6):1303-10.
194. Gomez EV, Rodriguez YS, Bertot LC, Gonzalez AT, Perez YM, Soler EA, et al. The natural history of compensated HCV-related cirrhosis: a prospective long-term study. *Journal of hepatology*. 2013;58(3):434-44.
195. Samonakis DN, Triantos CK, Thalheimer U, Patch DW, Burroughs AK. Management of portal hypertension. *Postgraduate medical journal*. 2004;80(949):634-41.
196. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *Journal of hepatology*. 2008;48(2):335-52.
197. Massard J, Ratziu V, Thabut D, Moussalli J, Lebray P, Benhamou Y, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. *Journal of hepatology*. 2006;44(1 Suppl):S19-24.

198. Toshikuni N, Izumi A, Nishino K, Inada N, Sakanoue R, Yamato R, et al. Comparison of outcomes between patients with alcoholic cirrhosis and those with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2009;24(7):1276-83.
199. Lin CW, Lin CC, Mo LR, Chang CY, Perng DS, Hsu CC, et al. Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2013;58(4):730-5.
200. Trevisani F, Magini G, Santi V, Morselli-Labate AM, Cantarini MC, Di Nolfo MA, et al. Impact of etiology of cirrhosis on the survival of patients diagnosed with hepatocellular carcinoma during surveillance. *The American journal of gastroenterology*. 2007;102(5):1022-31.
201. Kalaitzakis E, Rosengren A, Skommevik T, Bjornsson E. Coronary artery disease in patients with liver cirrhosis. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(2):467-75.
202. Zhao J, Li N, Sun H, Liang C. The prevalence of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2018;30(1):118-20.
203. de Queiros AS, Brandao SC, Macedo LG, Ourem MS, Mota VG, Leite LA, et al. Evaluation of normality and reproducibility parameters of scintigraphy with (99m)Tc-MAA in the diagnosis of intrapulmonary vascular dilatations. *Ann Nucl Med*. 2015;29(1):46-51.
204. Aldenkortt F, Aldenkortt M, Caviezel L, Waeber JL, Weber A, Schiffer E. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol*. 2014;20(25):8072-81.
205. Kalambokis G, Baltayiannis G, Tsiouris S, Pappas K, Kokkinou P, Fotopoulos A, et al. Scintigraphic evaluation of intrapulmonary shunt in normoxemic cirrhotic patients and effects of terlipressin. *Hepatol Res*. 2010;40(10):1015-21.
206. Mimidis KP, Vassilakos PI, Mastorakou AN, Spiropoulos KV, Lambropoulou-Karatza CA, Thomopoulos KC, et al. Evaluation of contrast echocardiography and lung perfusion scan in detecting intrapulmonary vascular dilatation in normoxemic patients with early liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 1998;45(24):2303-7.
207. Lv Y, Fan D. Hepatopulmonary Syndrome. *Digestive diseases and sciences*. 2015;60(7):1914-23.
208. El-Shabrawi MH, Omran S, Wageeh S, Isa M, Okasha S, Mohsen NA, et al. (99m)Technetium-macroaggregated albumin perfusion lung scan versus contrast enhanced echocardiography in the diagnosis of the hepatopulmonary syndrome in children with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2010;22(8):1006-12.
209. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2007;5(6):749-54.
210. Raevens S, Geerts A, Van Steenkiste C, Verhelst X, Van Vlierberghe H, Colle I. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment. *Liver Int*. 2015;35(6):1646-60.
211. Pascasio JM, Grilo I, Lopez-Pardo FJ, Ortega-Ruiz F, Tirado JL, Sousa JM, et al. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14(6):1391-9.

212. Al-Harbi A, Abdullah K, Al-Abdulkareem A, Alghamdi A, Al-Jahdali H. Prevalence, Severity, and Prognostic Effect of Hepatopulmonary Syndrome in Liver Transplant Candidates. *Ann Transplant*. 2016;21:180-4.
213. Deberaldini M, Arcanjo AB, Melo E, da Silva RF, Felicio HC, Arroyo PC, Jr., et al. Hepatopulmonary syndrome: morbidity and survival after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40(10):3512-6.
214. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease--should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22(11-12):1079-89.
215. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12(7):1049-61.
216. Hsieh YC, Lee KC, Wang YW, Yang YY, Hou MC, Huo TI, et al. Correlation and prognostic accuracy between noninvasive liver fibrosis markers and portal pressure in cirrhosis: Role of ALBI score. *PLoS One*. 2018;13(12):e0208903.
217. Guha IN, Harris R, Berhane S, Dillon A, Coffey L, James MW, et al. Validation of a Model for Identification of Patients With Compensated Cirrhosis at High Risk of Decompensation. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2019.

**VII. ΑΝΤΙΓΡΑΦΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ**

# Screening for Hepatopulmonary Syndrome in Cirrhotic Patients Using Technetium 99m-macroaggregated Albumin Perfusion Lung Scan (Tc-MAA)

## Diagnostic Approach and Clinical Correlations

Maria Fragaki, MD, PhD,\* Dimitra Sifaki-Pistolla, PhD,†  
Dimitrios N. Samonakis, MD, PhD,\* Mairi Koulentaki, MD, PhD,\*  
Sofia Koukouraki, MD, PhD,‡ Maria Stathaki, MD, PhD,‡  
and Elias Kouroumalis, MD, PhD\*

**Background and Aims:** The aims of this study were to prospectively screen cirrhotic patients with arterial blood gas test and albumin perfusion scan, identify those fulfilling the classic hepatopulmonary syndrome (HPS) criteria, correlate with clinical parameters, and evaluate the survival of patients with HPS compared with those without HPS in a genetically homogenous Cretan cirrhotic population.

**Materials and Methods:** Data on consecutive 102 patients within 1 year were collected and analyzed. All patients underwent a technetium 99m-macroaggregated albumin perfusion lung scan (Tc-MAA). Diagnosis of HPS was based on the presence of the quantitative index  $Tc\text{-MAA} \geq 6\%$  and a  $[P(A-a)O_2] \geq 15$  mm Hg ( $\geq 20$  mm Hg for patients over  $> 64$  y).

**Results:** In 94/102 patients, complete scintigraphic data were available. In total, 24 (26%) patients fulfilled the diagnostic criteria of HPS; 95.8% of them had mild-to-moderate HPS. In 8 patients the Tc-MAA scintigraphy could not be interpreted. There was no difference in HPS between decompensated (24.6%) and compensated cirrhosis (27.3%). In the multivariate analysis only the quantitative index was significant for the diagnosis of HPS ( $P = 0.001$ , odds ratio; 95% confidence interval, 7.05; 2.27-21.87). Kaplan-Meier survival curves indicated a similar overall prognosis for patients diagnosed with HPS ( $P = 0.105$ ).

**Conclusions:** HPS is a frequent complication of cirrhosis. Mild-to-moderate HPS has no significant effect on survival of cirrhotic patients. The quantitative Tc-MAA test is a reliable tool for diagnosis.

**Key Words:** cirrhosis, hepatopulmonary syndrome, technetium 99m-macroaggregated albumin perfusion lung scan

(*J Clin Gastroenterol* 2018;52:828-834)

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is characterized by arterial hypoxemia induced by intrapulmonary vascular dilatations (IPVD) associated with liver disease.<sup>1,2</sup> The most common hepatic condition leading to HPS is liver

cirrhosis, irrespective of etiology, although HPS has also been observed in noncirrhotic portal hypertension and even in acute hepatic disorders.<sup>3-5</sup> HPS may also affect patients with concomitant cardiopulmonary diseases exacerbating those symptoms.<sup>6</sup> Circulating vasodilators, such as nitric oxide, intravascular monocyte accumulation, and pulmonary angiogenesis are the most important pathogenetic mechanisms leading to IPVD and thus to HPS.<sup>7</sup>

Contrast-enhanced transthoracic echocardiography with saline (microbubbles  $> 10$   $\mu\text{m}$  in diameter) and technetium 99m-macroaggregated albumin perfusion lung scan (<sup>99m</sup>Tc-MAA) are the 2 most well-accepted screening methods for diagnosing HPS.<sup>8</sup> <sup>99m</sup>Tc-MAA has the advantage of measuring the degree of intrapulmonary vasodilation and does not give false-positive results in patients with concomitant lung diseases as contrast-enhanced transthoracic echocardiography might do.<sup>1,9,10</sup>

HPS affects 4% to 32% of patients with cirrhosis and/or portal hypertension,<sup>11-13</sup> but is frequently underdiagnosed.

The aims of the study therefore were to prospectively screen cirrhotic patients with arterial blood gas test and albumin perfusion scan, identify those fulfilling the classic HPS criteria, correlate with clinical parameters, and evaluate the survival of patients with HPS compared with those without HPS in a genetically homogenous Cretan cirrhotic population.

### MATERIALS AND METHODS

Data on 102 consecutive cirrhotic patients either attending the liver outpatient or hospitalized in the Gastroenterology wards within 1 year were analyzed. The study was approved by the Institution Ethics Review Board of our Hospital, and a written consent was provided by all patients. Cirrhosis was established either by liver biopsy (52%) or by compatible imaging and clinical and endoscopic findings (esophageal varices, ascites). Cirrhosis was classified as decompensated when ascites, variceal hemorrhage, or portosystemic encephalopathy were recorded. At the time of scintigraphy, all patients were stable (no active bleeding or hepatic encephalopathy).

The age, sex, cause of cirrhosis, compensation status, age of diagnosis of cirrhosis, first complications of decompensated cirrhosis, the existence or appearance of hepatocellular cancer, as well as biochemical variables (creatinine, total bilirubin, albumin, International normalized ratio, prothrombin time, sodium, potassium, alkaline phosphatase,  $\gamma\text{Gt}$ , transaminases) were recorded for all patients.

Received for publication February 19, 2017; accepted August 2, 2017. From the Departments of \*Gastroenterology and Hepatology; †Nuclear Medicine, Medical School, University Hospital of Heraklion and University of Crete; and ‡Department of Social Medicine, Medical School, University of Crete, Crete, Greece.

The authors declare that they have nothing to disclose.

Address correspondence to: Maria Fragaki, MD, PhD, Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Heraklion, Building A-4th Floor, Voutes, Heraklion 71110, Crete, Greece (e-mail: mgfragaki@yahoo.gr).

Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/MCG.0000000000000926

Patients were followed-up for a median of 12.6 months [Interquartile range (IQR), 18.2; 95% confidence interval (CI), 8.96-17.05]. There were no patients lost to follow-up. Severity of the liver disease was assessed by the Child-Pugh score (CP), and the MELD (model of end-stage liver disease) and Model for End-Stage Liver Disease with sodium scores. In addition, 2 types of modified CP score (CP score I and CP score II) with serum creatinine as the sixth variable were also calculated: CP score I (range, 5 to 19) derived from the original CP score by adding 0 points for creatinine <1.3 mg/dL and 4 points for creatinine ≥ 1.3 mg/dL, according to Angermayr et al,<sup>14</sup> whereas CP score II (range, 5 to 19) derived from the original CP score by adding 0 points for creatinine <1.3 mg/dL, 2 points for creatinine 1.3 to 1.8 mg/dL, and 4 points for creatinine > 1.8 mg/dL.

Arterial blood gas samples were obtained from a single radial artery puncture with the patient breathing room air in a sitting position at rest. PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, and pH were recorded and alveolar-arterial oxygen gradient [P(A-a)O<sub>2</sub>] was measured.

All patients underwent a lung perfusion scintigraphy without specific preparation. Patients were placed in a supine position and 1 to 2 mCi of <sup>99m</sup>Tc-MAA (GE Healthcare) was given intravenously in a peripheral vein. A γ camera Philips Forte Jet stream with a low-energy general-purpose collimator was used for static images. Immediately after the radiotracer injection, static planar images of 5 minutes were obtained in the region of the brain (right, left lateral images) and lungs (anterior, posterior). Data were recorded in a dedicated workstation for image reconstruction (Xeleris 3.1 Workstation 5420400-XX, Israel).

All scanning interpretations were made by the same 2 readers. Images were evaluated semiquantitatively. Regions of interest were drawn around the brain and lungs to calculate the radioactive counts within these regions as a geometric mean (GMT). When no or minimal extrapulmonary uptake was observed, regions of interest of the brain were drawn in a contrast-enhanced image. The evaluation of the brain uptake of the radiotracer [shunt index (SI)] was calculated using the GMT of technetium counts in the brain and lungs according to the following formula:

$$GMT_{\text{brain}} = GMT_{\text{brain}} / (GMT_{\text{brain}} + 0.13 + GMT_{\text{lung}}).$$

The diagnosis of HPS was based on the presence of the quantitative index Tc-MAA ≥ 6% and a [P(A-a)O<sub>2</sub>] ≥ 15 mm Hg (≥ 20 mm Hg for patients over > 64 y). The severity of HPS was determined as mild (PaO<sub>2</sub> ≥ 80 mm Hg), moderate (PaO<sub>2</sub> < 80 mm Hg but ≥ 60 mm Hg), severe (PaO<sub>2</sub> < 60 mm Hg but ≥ 50 mm Hg), and very severe (< 50 mm Hg).<sup>1</sup>

### Statistical Analysis

Data were reported as mean ± SD, median, and IQR. Continuous variables were compared by the Student *t* test, whereas those between different groups by the Mann-Whitney *U*-test and the 1-way Anova. Statistical significance was defined at *P* = 0.05. Survival analysis was conducted by performing the Kaplan-Meier estimate (*P* = 0.05). Cox proportion hazard regression was performed to test the effect of other independent variables on survival times of different groups of patients (*P* = 0.05).

## RESULTS

The baseline clinical and laboratory characteristics of the 102 cirrhotic patients included in the study are summarized in Table 1. In total, 61 patients (59.8%) were male

individuals; the median age was 61 years. The most common cause of cirrhosis was alcohol (33.3%) followed by viral hepatitis (29.4%).

In total, 66 patients (64.7%) presented with decompensated cirrhosis and 10 with HCC. Median MELD was 11 (IQR, 5.25; range, 5 to 29). The median pH, PaCO<sub>2</sub>, P(A-a)O<sub>2</sub>, and PaO<sub>2</sub> were 7.42 (IQR, 0.04; range, 7.34 to 7.51), 35.05 (IQR, 6.63; range, 20.8 to 46.5), 24 (IQR, 18.25; range, 0.6 to 66.5), and 81.25 (IQR, 18.4; range, 49.7 to 100) mm Hg, respectively. The median expected P(A-a)O<sub>2</sub> for age was 16.5 (IQR, 2.9; range, 9 to 20.1) mm Hg. Every PaO<sub>2</sub> between 60 to 80 mm Hg had an abnormal Aa gradient.

Quantitative median index in the Tc-MAA was 5% (range, 1 to 17). In total, 35 patients (34.3%) had a positive quantitative analysis of the Tc-MAA scintigraphy.

Diagnosis of HPS was made in 24/94 (26%) patients (Fig. 1). In 8 patients, the Tc-MAA scintigraphy could not be interpreted. In total, 61 of them (24.6%) had decompensated cirrhosis, and 33 (27.3%) had compensated cirrhosis. No significant difference in compensation status existed between the 2 groups. HPS was mild in 50% (12/24) of the patients, moderate in 45.83% (11/24), and severe in only 1 patient. Patients with HPS had similar age, etiologies, and severity of liver disease, compared with those without HPS (Table 2). Median PaCO<sub>2</sub>, median P(A-a) O<sub>2</sub>, and quantitative analysis of the Tc-MAA scintigraphy were statistically significant between the 2 groups. We tested the correlation between P(A-a)O<sub>2</sub> and SI and between PO<sub>2</sub> and SI, and no significant correlations were identified, as shown

**TABLE 1.** Baseline Clinical and Laboratory Characteristics in 102 Cirrhotic Patients Who Underwent <sup>99m</sup>Tc-MAA

Age (y) [median(IQR)]	61 (50)
Male sex [n (%)]	61 (59.8)
Etiology of cirrhosis [n (%)]	
Alcohol	34 (33.3)
Viral	30 (29.4)
Alcohol and viral [n (%)]	1 (1)
NAFLD	16 (15.7)
PBC	14 (13.7)
Cryptogenic	7 (6.9)
Decompensated cirrhosis [n (%)]	66 (64.7)
Hepatocellular carcinoma [n (%)]	10 (9.8)
Laboratory results (mean ± SD)	
Creatinine (mg/dL)	1.06 ± 0.18
Serum albumin (g/dL)	3.54 ± 0.69
Total serum bilirubin (mg/dL)	1.91 ± 1.91
International normalized ratio	1.36 ± 0.46
Ascites [n (%)]	41 (40.2)
Hepatic encephalopathy [n (%)]	7 (6.9)
pH [median (IQR)]	7.42 (0.04)
PaCO <sub>2</sub> [median (IQR)] (mm Hg)	35.05 (6.63)
PaO <sub>2</sub> [median (IQR)] (mm Hg)	81.25 (18.4)
P(A-a)O <sub>2</sub> [median (IQR)] (mm Hg)	24 (18.25)
Expected P(A-a)O <sub>2</sub> for age [median (IQR)]	16.5 (2.85)
MELD score [median (IQR)]	10.8 (5.58)
MELDNa score [median (IQR)]	12.97 (9.49)
CP score [median (IQR)]	6 (3)
CP score I [median (IQR)]	6 (3)
CP score II [median (IQR)]	6 (3)

CP score I indicates Child-Pugh score I; CP score II, Child-Pugh score II; IQR, Interquartile range; MELD score, Model of End-stage Liver Disease score; MELDNa, Model for End-Stage Liver Disease with sodium; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; P(A-a)O<sub>2</sub>, alveolar-arterial oxygen gradient; PBC, primary biliary cholangitis; <sup>99m</sup>Tc-MAA, technetium 99m-macroaggregated albumin perfusion lung scan.



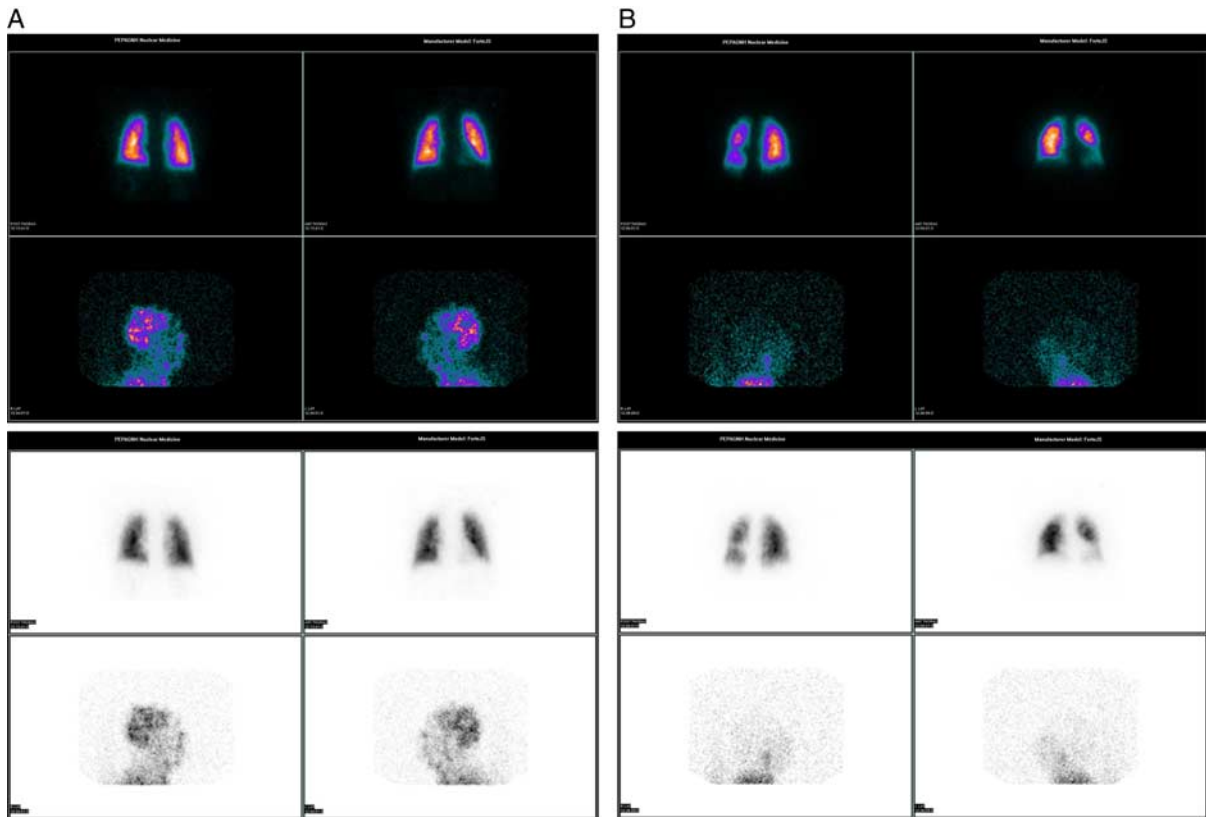


FIGURE 1. A, Positive scan with a SI of 11%. B, Negative scan with a SI of 2.9%. SI indicates Shunt Index.

in Table 3. Moreover, we identified the outliers in both cases as box plots (Fig. 2).

In the univariate analysis,  $P(A-a)O_2$  increases by 1.060 the probability of having HPS (95% CI, 1.015-1.108;  $P=0.009$ ), and the quantitative index increases by 3.576 the probability of having HPS (95% CI, 1.977-6.468;  $P<0.001$ ).  $PaO_2$  presents a lower probability of having HPS [odds ratio (OR), 0.953; 95% CI, 0.912-0.996;  $P=0.032$ ] (Table 4).

In the multivariate analysis, we included only the variables significantly associated with HPS in the univariate analysis. The only factors independently associated with HPS were the  $P(A-a)O_2$  (OR, 1.158; 95% CI, 1.042-1.288;  $P=0.007$ ) and the quantitative index (OR, 5.743; 95% CI, 2.070-15.936;  $P<0.001$ ) (Table 5).

During the follow-up period 28 patients died. All deaths were liver related. The mortality rates were 29.1% (7/24) in patients with HPS and 30% (21/70) in patients without HPS ( $P=0.93$ ). The Kaplan-Meier survival curve indicated a similar overall prognosis for patients diagnosed with HPS compared with those without HPS (Fig. 3, left) ( $P=0.105$ ). Mild HPS had a better survival than moderate HPS (Fig. 3, right) ( $P=0.049$ ).

## DISCUSSION

HPS is a frequent complication of cirrhosis. However, there are no large prospective studies, and many aspects are still controversial. Moreover, there are limitations arising from the different ethnicities included in the published papers that, in theory, might affect the results because of a

different genetic background. Our study was conducted in a genetically homogenous population, as Crete is an island with a stable population even today.

Tc-MAA is a useful, independent screening tool in patients with arterial hypoxemia to identify pulmonary complications such as HPS or IPVD.<sup>15</sup> It detects the existence of a shunt but does not differentiate an intracardiac from an intrapulmonary shunt. However, it is useful in patients with concomitant respiratory disease, as it can determine whether hypoxemia results from a shunt or a pulmonary pathology. A shunt fraction over 6% establishes that HPS is the main contributing factor to hypoxemia.<sup>9,16</sup> We have chosen to use the MAA test, as previous reports<sup>17,18</sup> have indicated that contrast echocardiography is influenced by other intrinsic lung diseases. Moreover, we feel that the MAA test is more objective as pictures are permanent and can be studied by independent assessors later.

IPVD measured by Tc-MAA was evident in 35 of our 94 cirrhotic patients (37.23%), 24 with gas abnormality [ $P(A-a)O_2 \geq 15$  mm Hg ( $\geq 20$  mm Hg for patients over  $> 64$  y)] and 11 (11.7%) without gas abnormality. Kalambokis et al<sup>19</sup> found IPVD in 20% of normoxemic cirrhotic patients using Tc-MAA, whereas Mimidis et al<sup>20</sup> reported IPVD in 14.3% normoxemic patients using contrast-enhanced transthoracic echocardiography. Although contrast-enhanced transthoracic echocardiography seems to have a higher sensitivity in detecting IPVD,<sup>1,8,20,21</sup> a recent study by El-Shabrawi et al<sup>22</sup> came to the opposite conclusion. The presence of lung positivity is an interesting finding in the 11 non-HPS patients for which we do not have explanation, as none of these patients had any concomitant lung disease that could

**TABLE 2.** Baseline Clinical and Laboratory Characteristics in 94 Cirrhotic Patients Whose <sup>99m</sup>Tc-MAA was Interpreted

Variables	N = 94	HPS (n = 24)	No HPS (n = 70)	P
Age [median (IQR)] (y)		64 (33)	61 (50)	0.9
Gender [n (%)]				0.7
Male sex		15 (62.5)	41 (58.6)	
Female sex		9 (37.5)	29 (41.4)	
Etiology of cirrhosis [n (%)]				0.67
Alcohol		7 (29.1)	24 (34.3)	
Viral		8 (33.3)	19 (27.1)	
Alcohol and viral [n (%)]		1 (4.2)	0	—
NAFLD		3 (12.5)	13 (18.6)	
PBC		3 (12.5)	10 (14.3)	
Cryptogenic		3 (12.5)	3 (4.3)	
Compensation status [n (%)]				0.77
Decompensated cirrhosis		15 (62.5)	46 (65.7)	—
Compensated cirrhosis		9 (37.5)	24 (34.3)	—
Ascites		9 (37.5)	29 (41.4)	0.735
Hepatic encephalopathy		1 (4.2)	5 (7.1)	0.607
Hepatocellular carcinoma		2 (8.3)	7 (10)	0.79
Laboratory results (mean ± SD)				
Creatinine (mg/dL)		1.08 (0.1)	1.06 (0.2)	0.5
Serum albumin (g/dL)		3.4 (0.7)	3.5 (0.7)	0.5
Total serum bilirubin (mg/dL)		1.7 (1.0)	2.0 (2.2)	0.4
International normalized ratio		1.3 (0.2)	1.4 (0.5)	0.3
MELD score [median (IQR)]		11.02 (5.77)	10.84 (6.16)	0.8
MELDNa score [median (IQR)]		12.11 (9.07)	13.14 (9.9)	0.7
Child-Pugh score [median (IQR)]		5.5 (2)	6 (3)	0.4
CP score I [median (IQR)]		6.5 (4)	6 (3)	0.8
CP score II [median (IQR)]		6.5 (4)	6 (3)	0.6
Arterial blood gas [median (IQR)]				
pH		7.43 (0.04)	7.42 (0.05)	0.2
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)		35.5 (6)	35 (6)	0.02
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)		77 (12)	83 (19)	0.1
P(A-a)O <sub>2</sub> (mm Hg)		28.5 (14)	22 (19)	0.005
Expected P(A-a)O <sub>2</sub> for age		17 (5)	16.5 (3)	0.6
Quantitative index <sup>99m</sup> Tc-MAA ≥ 6% [n (%)]		24 (25.5)	11 (11.7)	0.0
Death [n (%)]		7 (29.1)	21 (30)	0.93
Hospitalization status [n (%)]				0.5
Hospitalized patients	38	11 (45.8)	27 (38.6)	
Outpatients	56	13 (54.2)	43 (61.4)	

CP score I indicates Child-Pugh score I; CP score II, Child-Pugh score II; HPS, hepatopulmonary syndrome; IQR, Interquartile range; MELD score, model of end-stage liver disease score; MELDNa, Model for End-Stage Liver Disease with sodium; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; P(A-a)O<sub>2</sub>, alveolar-arterial oxygen gradient; PBC, primary biliary cholangitis; <sup>99m</sup>Tc-MAA, technetium 99m-macroaggregated albumin perfusion lung scan.

account for the abnormal lung scanning. We follow-up these patients to see if they will develop HPS in the near future. The prevalence of HPS in our cohort of cirrhotic patients was 26%, in accordance with previously published studies in which a 15% to 30% prevalence has been reported.<sup>11–13,23,24</sup>

**TABLE 3.** Correlation Between PAaO<sub>2</sub> and SI and Between PO<sub>2</sub> and SI

Variable	P(A-a)O <sub>2</sub>	PO <sub>2</sub>	SI
P(A-a)O <sub>2</sub>			
Pearson Correlation	1	−0.865	0.038
Sig. (2-tailed)	—	0.000	0.728
PO <sub>2</sub>			
Pearson correlation	−0.865	1	0.036
Sig. (2-tailed)	0.000	—	0.741
SI index			
Pearson correlation	0.038	0.036	1
Sig. (2-tailed)	0.728	0.741	—

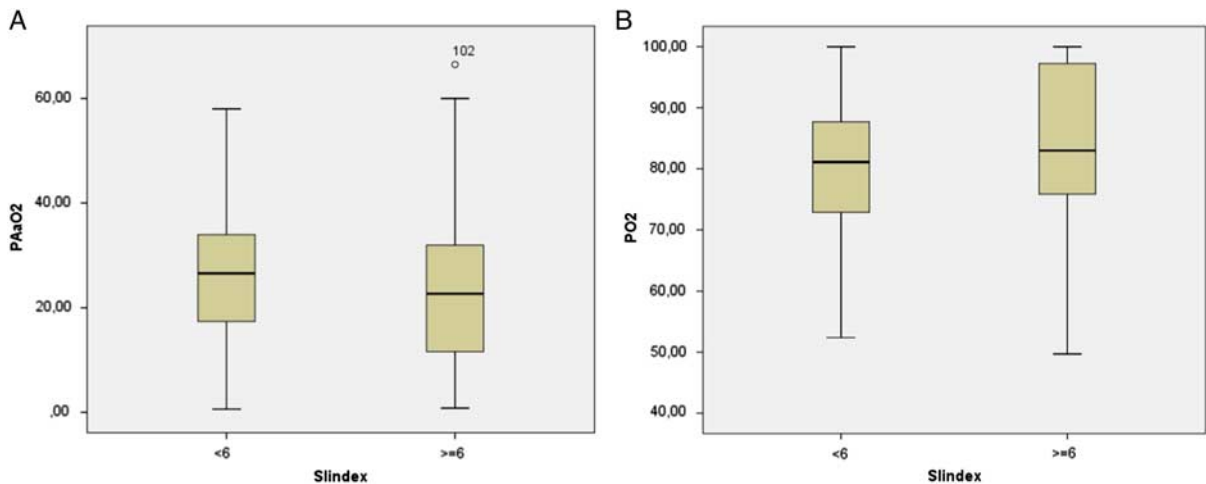
P(A-a)O<sub>2</sub> indicates alveolar-arterial oxygen gradient; SI, Shunt Index; sig., significant.

In our study there was no correlation between sex, gender, or etiologies of liver disease in accordance with previous studies.<sup>11–13,25,28</sup>

We also found no correlation of HPS with the severity of liver disease, as judged by the various scores we used. This has been reported in other studies as well.<sup>11–13,25,28</sup> In our study, the only significant correlation was between HPS and P(CO<sub>2</sub>) and P(A-a)O<sub>2</sub>.

One of the controversial aspects of HPS is its influence on the mortality of cirrhotic patients. In a recently published multicenter large prospective study, patients with HPS had a significantly increased mortality compared with cirrhotic patients without HPS.<sup>11</sup> However, this study was based on patients referred to for transplantation, and it is logical that all their patients had advanced cirrhosis.

In our study, the overall survival was similar in patients with HPS, irrespective of hospitalization or the severity of cirrhosis. One important point is that in many papers most patients have mild or moderate HPS. In most papers, these patients are collectively reported, and survival seems not to be influenced, as in our study. Recent reports also showed that the existence of HPS has no significant effect on survival of cirrhotic patients



**FIGURE 2.** A, Box-plot P(A-a)O<sub>2</sub> and SI with outliers. The “102” case was the only patient who was diagnosed with severe HPS. B, Box-plot PO<sub>2</sub> and SI index with outliers. HPS indicates hepatopulmonary syndrome; P(A-a)O<sub>2</sub>, alveolar-arterial oxygen gradient; SI, Shunt Index. full color  
online

with advanced liver disease on the transplantation list.<sup>8,13,23</sup> The severity of the syndrome was mild and moderate in the majority of our patients (95.83%) with HPS. It should be noted that even mild cases of HPS, which in our study was 50%, can be diagnosed with a positive brain scan. The index in the patient with severe HPS was 11%, and Figure 1 shows his picture. He died 4.5 months after diagnosis. Two retrospective studies by Al-Harbi et al<sup>26</sup> and by Deberaldini et al<sup>27</sup> analyzed the HPS severity in cirrhotic patients who were referred for potential liver transplantation. In the first study, 88% of the patients with HPS had mild-to-moderate HPS, whereas, in the second study, the

percentage was 84%. Another study, by Pascasio et al<sup>28</sup> analyzed prospectively 316 cirrhotic candidates for liver transplantation, and HPS was diagnosed in 81. An overall 92.6% of the patients with HPS had, also, mild or moderate syndrome.

However, when we separately tested those with mild or moderate survival, it was evident that the severity of HPS is the decisive factor in survival. We believe that a possible explanation for the similar overall survival in our cohort might in fact represent a better liver functional status in this group. It is well known that all current prognostic models do not accurately reflect the functional capacity of the liver. In addition, it may be argued that the follow-up period was relatively short, although it was comparable with most published reports. Notably, in the study that demonstrated increased mortality in HPS, the difference between the 2 groups only became evident after the first 2 years.<sup>11</sup> Only a much larger cohort with an extended follow-up period could answer these probabilities. It should be noted that no transplanted patients were included in the study. However, our findings (Fig. 3) suggest that patients with moderate HPS should be considered for transplantation in agreement with a previous report<sup>29</sup> and recent evidence that long-term survival was similar in transplanted HPS patients irrespective of the initial PaO<sub>2</sub> severity.<sup>18,30</sup>

This above mentioned point is a limitation of the present study. Another limitation is that it was conducted in a single tertiary center. This might have overestimated the true prevalence of the syndrome in the cirrhotic population. Moreover, we feel that a larger cohort of well-stratified cirrhotic patients with different etiologies of the disease should be studied before a firm conclusion can be reached that HPS is not associated with etiology.

**TABLE 4.** Univariate Analysis to Evaluate the Factors Associated With the Presence of HPS in 94 Cirrhotic Patients

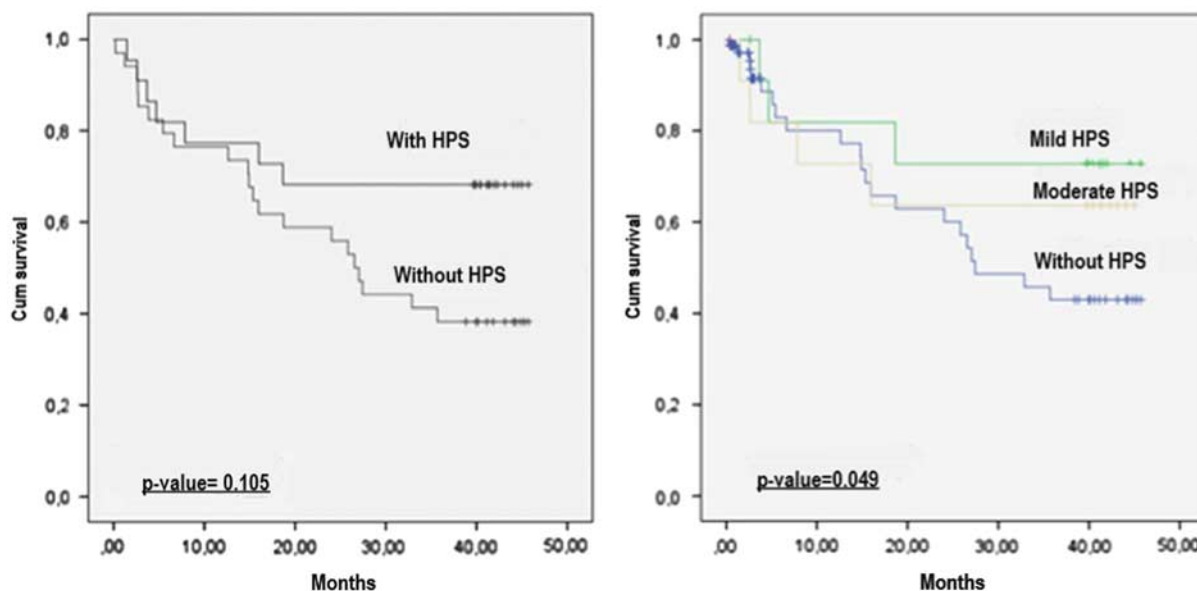
Factors	OR	95% CI	P
Age (y)	1.002	0.961-1.044	0.93
Etiology of cirrhosis			
Alcohol	0.33	0.056-1.995	0.22
Viral	0.35	0.057-2.154	0.25
NAFLD	0.23	0.03-1.764	0.15
PBC	0.3	0.038-2.344	0.25
Cryptogenic	1	—	
PaO <sub>2</sub>	0.953	0.912-0.996	0.032
PaCO <sub>2</sub>	0.924	0.832-1.027	0.143
P(A-a)O <sub>2</sub>	1.060	1.015-1.108	0.009
Creatinine	3.091	0.411-23.255	0.273
Albumin	0.857	0.481-1.526	0.6
Total bilirubin	0.9	0.667-1.216	0.493
INR	0.666	0.254-1.75	0.41
Na	1.009	0.884-1.152	0.892
CP score	0.914	0.715-1.168	0.471
CP score I	0.976	0.798-1.195	0.816
CP score II	0.941	0.749-1.181	0.597
MELD	0.984	0.891-1.087	0.756
MELDNa	0.985	0.908-1.070	0.726
Quantitative index <sup>99m</sup> Tc-MAA	3.576	1.977-6.468	<0.001
Hospitalized patients	1.348	0.528-3.436	0.532

CI indicates confidence interval; CP score I, Child-Pugh score I; CP score II, Child-Pugh score II; HPS, hepatopulmonary syndrome; INR, International normalized ratio; MELD score, Model of End-stage Liver Disease score; MELDNa, Model for End-Stage Liver Disease with sodium; NAFLD, nonalcoholic fatty liver disease; OR, odds ratio; P(A-a)O<sub>2</sub>, alveolar-arterial oxygen gradient; PBC, primary biliary cholangitis; <sup>99m</sup>Tc-MAA, technetium 99m-macroaggregated albumin perfusion lung scan.

**TABLE 5.** Multivariate Analysis to Identify the Independent Factors Associated With the HPS in 94 Cirrhotic Patients

Factors	OR	95% CI	P
P(A-a)O <sub>2</sub>	1.158	1.042-1.288	0.007
Quantitative index <sup>99m</sup> Tc-MAA	5.743	2.070-15.936	<0.001

CI indicates confidence interval; HPS, hepatopulmonary syndrome; OR, odds ratio; P(A-a)O<sub>2</sub>, alveolar-arterial oxygen gradient; <sup>99m</sup>Tc-MAA, technetium 99m-macroaggregated albumin perfusion lung scan.



**FIGURE 3.** Kaplan-Meier survival curve for cirrhotic patients with and without HPS (left) and according to the severity of HPS (right). HPS indicates hepatopulmonary syndrome.

Nonetheless, our study has demonstrated that HPS is a frequent complication of cirrhosis, and its presence should always be identified, as it might influence the decision for liver transplantation.

**REFERENCES**

- Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve Ph, et al. On behalf of the ERS Task Force Pulmonary-Hepatic Vascular Disorders Scientific Committee. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J.* 2004;24:861–880.
- Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International liver transplant society practice guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplantation.* 2016;100:1440–1452.
- Teuber G, Teupe C, Dietrich CF, et al. Pulmonary dysfunction in non-cirrhotic patients with chronic viral hepatitis. *Eur J Intern Med.* 2002;13:311–318.
- De BK, Sen S, Biswas PK, et al. Occurrence of hepatopulmonary syndrome in Budd-Chiari syndrome and the role of venous decompression. *Gastroenterology.* 2002;122:897–903.
- Kaymakoglu S, Kahraman T, Kudat H, et al. Hepatopulmonary syndrome in noncirrhotic portal hypertensive patients. *Dig Dis Sci.* 2003;48:556–560.
- Martinez G, Barberà JA, Navasa M, et al. Hepatopulmonary syndrome associated with cardiorespiratory disease. *J Hepatol.* 1999;30:882–889.
- Machicao V, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology.* 2014;59:1627–1637.
- Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 1995;109:1283–1288.
- Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO<sub>2</sub> response to 100% oxygen, and brain uptake after (99m)Tc MAA lung scanning. *Chest.* 2000;118:615–624.
- Porres-Aguilar M, Altamirano JT, Torre-Delgadillo A, et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome: a clinician-oriented overview. *Eur Respir Rev.* 2012;21:223–233.
- Fallon M, Krowka MJ, Brown RS, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology.* 2008;135:1168–1175.
- Tumgor G. Cirrhosis and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20:2586–2594.
- Grilo-Bensusan I, Pascasio-Acevedo JM. Hepatopulmonary syndrome: what we know and what we would like to know. *World J Gastroenterol.* 2016;22:5728–5741.
- Angermayr B, Koenig F, Cejna M, et al. Creatinine-modifies Child-Pugh score (CPSC) compared with MELD-score to predict survival in patients undergoing TIPS. *Hepatology.* 2002;36:378A.
- de Queirós AS, Brandão SC, Macedo LG, et al. Evaluation of normality and reproducibility parameters of scintigraphy with (99m)Tc-MAA in the diagnosis of intrapulmonary vascular dilatations. *Ann Nucl Med.* 2015;29:46–51.
- Aldenkort F, Aldenkort M, Caviezel L, et al. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *World J Gastroenterol.* 2014;20:8072–8081.
- Abrams GA, Nanda NC, Dubovsky EV, et al. Use of macroaggregated albumin lung perfusion scan to diagnose hepatopulmonary syndrome: a new approach. *Gastroenterology.* 1998;114:305–310.
- Iyer VN, Swanson KL, Cartin-Ceba R, et al. Hepatopulmonary syndrome: favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology.* 2013;57:2427–2435.
- Kalambokis G, Baltayiannis G, Tsiouris S, et al. Scintigraphic evaluation of intrapulmonary shunt in normoxemic cirrhotic patients and effects of terlipressin. *Hepatol Res.* 2010;40:1015–1021.
- Mimidis KP, Vassilakos PI, Mastorakou AN, et al. Evaluation of contrast echocardiography and lung perfusion scan in detecting intrapulmonary vascular dilatation in normoxemic patients with early liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 1998;45:2303–2307.
- Ly Y, Fan D. Hepatopulmonary syndrome. *Dig Dis Sci.* 2015;60:1914–1923.
- El-Shabrawi MH, Omran S, Wageeh S, et al. (99 M) Technetium-macroaggregated albumin perfusion lung scan versus contrast enhanced echocardiography in the diagnosis of the hepatopulmonary syndrome in children with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:1006–1012.

23. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, et al. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:749–754.
24. Fallon MB, Krowka MJ, Brown RS, et al. Impact of hepatopulmonary syndrome on quality of life and survival in liver transplant candidates. *Gastroenterology*. 2008;135:1168–1175.
25. Raevens S, Geerts A, Van Steenkiste C, et al. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: recent knowledge in pathogenesis and overview of clinical assessment. *Liver Int*. 2015;35:1646–1660.
26. Al-Harbi A, Abdullah K, Al-Abdulkareem A, et al. Prevalence, severity, and prognostic effect of hepatopulmonary syndrome in liver transplant candidates. *Ann Transplant*. 2016;21:180–184.
27. Deberaldini M, Arcanjo ABB, Melo E, et al. Hepatopulmonary syndrome: morbidity and survival after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008;40:3512–3516.
28. Pascasio JM, Grilo I, López-Pardo FJ, et al. Prevalence and severity of hepatopulmonary syndrome and its influence on survival in cirrhotic patients evaluated for liver transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14:1391–1399.
29. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, et al. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003;125:1042–1052.
30. Gupta S, Castel H, Rao RV, et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant*. 2010;10:354–363.

# Comparative evaluation of ALBI, MELD, and Child-Pugh scores in prognosis of cirrhosis: is ALBI the new alternative?

Maria Fragaki<sup>a</sup>, Dimitra Sifaki-Pistolla<sup>b</sup>, Eleni Orfanoudaki<sup>a</sup>, Elias Kouroumalis<sup>a</sup>

University Hospital of Heraklion and University of Crete, Medical School; University of Crete, Medical School, Crete, Greece

## Abstract

**Background** The existence of reliable prognostic indices is of paramount importance in the management of cirrhosis. Both the model for end-stage liver disease (MELD) score and the older Child-Pugh (CP) scores are widely used. The albumin-bilirubin (ALBI) score, initially used in hepatocellular carcinoma, has not been thoroughly investigated in cirrhosis. The aim of this study was to compare the prognostic accuracy of ALBI, MELD, MELD with sodium (MELD-Na), CP, and the corrected for creatinine CP scores in a genetically homogeneous Cretan cirrhotic population.

**Methods** One hundred ninety-five outpatients or hospitalized cirrhotics (127 male, median age 66 years) were studied over a period of 2 years and ALBI, platelet-albumin-bilirubin, MELD, MELD-Na, CP score, and 2 types of modified CP score (CP-I and CP-II) with serum creatinine were calculated and correlated with survival.

**Results** ALBI had an optimum balance between sensitivity and specificity (area under the curve 0.704, 95% confidence interval [CI] 0.630-0.778) compared to the other scores. In the multivariate analysis, the only factors independently associated with death were the ALBI score (hazard ratio [HR] 2.51, 95%CI 1.69-3.73;  $P < 0.001$ ), the MELD-Na score (HR 1.04, 95%CI 1.00-1.09;  $P = 0.045$ ), and age (HR 1.05, 95%CI 1.03-1.07;  $P < 0.001$ ). When only decompensated cirrhosis was evaluated, the multivariate analysis showed that the ALBI score (HR 3.03; 95%CI 1.92-4.78;  $P < 0.001$ ), and age (HR 1.05, 95%CI 1.03-1.07;  $P < 0.001$ ) were independently associated with death.

**Conclusion** ALBI score might be a better prognostic indicator of mortality in cirrhosis and given its simplicity could substitute for the CP, MELD, and MELD-Na scores.

**Keywords** Cirrhosis, model for end-stage liver disease, Child-Pugh, albumin-bilirubin score

*Ann Gastroenterol* 2019; 32 (6): 626-632

## Introduction

The existence of reliable prognostic indices is of paramount importance in the management of cirrhosis. The Child-Pugh (CP) score has been used for more than 40 years. It was initially

proposed to assess the outcomes of cirrhotic patients after surgery for portal hypertension and gradually gained wider acceptance [1-3]. Two modified types of CP score encompassing serum creatinine have also been evaluated [4]. The model for end-stage liver disease (MELD) score was first applied to patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts [5], but since 2002 it has been used for assessing candidates for liver transplantation [6]. MELD-Na, a modified MELD score incorporating serum sodium, has been used for survival prediction, taking account of the significance of hyponatremia in early mortality from cirrhosis [7-9].

The albumin-bilirubin (ALBI) score is a recently proposed and very simple score that evaluates only 2 objective parameters that are readily available for every cirrhotic patient. The ALBI score has been reported to assess liver dysfunction and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma [10,11], in patients with primary biliary cholangitis [12], in cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding [13], and in various hepatitis-B virus-related liver diseases [14,15]. However, its usefulness in assessing a cirrhotic cohort of patients has not been adequately evaluated.

<sup>a</sup>Department of Gastroenterology and Hepatology, University Hospital of Heraklion and University of Crete, Medical School (Maria Fragaki, Eleni Orfanoudaki, Elias Kouroumalis); <sup>b</sup>Clinic of Social and Family Medicine, University of Crete, Medical School (Dimitra Sifaki-Pistolla), Crete, Greece

Conflict of Interest: None

Correspondence to: Maria Fragaki, MD, Department of Gastroenterology & Hepatology, University Hospital of Heraklion, Building A-4<sup>th</sup> Floor, Voutes, Heraklion 71110, Crete, Greece, e-mail: mgfragaki@yahoo.gr

Received 9 April 2019; accepted 31 July 2019; published online 26 September 2019

DOI: <https://doi.org/10.20524/aog.2019.0417>

The aim of this study was to compare the prognostic accuracy of ALBI, platelet-albumin-bilirubin (PALBI), MELD, MELD-Na, CP, and CP corrected for creatinine scores in a genetically homogeneous Cretan cirrhotic population.

## Patients and methods

Data on 195 consecutive cirrhotic patients either attending the liver outpatient clinic or hospitalized in the gastroenterology wards within a 2-year period were retrospectively analyzed. The study was approved by the Institutional Ethics Review Board of the Hospital and written consent was provided by all patients. Cirrhosis was determined either by liver biopsy (52%) or by compatible imaging and clinical and endoscopic findings (esophageal varices, ascites). Cirrhosis was classified as decompensated when ascites, variceal hemorrhage or hepatic encephalopathy were recorded.

Age, sex, cause of cirrhosis, compensation status, age at diagnosis of cirrhosis, first complications of decompensated cirrhosis, existence or appearance of hepatocellular cancer, as well as biochemical variables (creatinine, total bilirubin,

albumin, international normalized ratio, prothrombin time, sodium, potassium, alkaline phosphatase,  $\gamma$ -glutamyl transferase, transaminases) were recorded for all patients.

Patients were followed-up for a median of 27.2 months (interquartile range [IQR] 46.9, 95% confidence interval [CI] 0-105.6). Three patients were lost to follow up. Every cirrhotic patient was followed-up in our screening program for hepatocellular carcinoma, which involves undergoing an ultrasound examination every 6 months with  $\alpha$ -fetoprotein levels and contrast-enhanced ultrasound with SonoVue every year. The CP, MELD, MELD-Na, ALBI, and PALBI scores were assessed for every patient at first examination [1,2,11,16]. The PALBI score was calculated as:

$$\text{PALBI} = (2.02 \times \log_{10} \text{bilirubin}) + (-0.37 \times (\log_{10} \text{bilirubin})^2) + (-0.04 \times \text{albumin}) + (-3.48 \times \log_{10} \text{platelets}) + (1.01 \times (\log_{10} \text{platelets})^2) [17].$$

In addition, 2 types of modified CP score (CP-I and CP-II) with serum creatinine as the sixth variable were also calculated:

**Table 2** Comparisons of the areas under the ROC curve for CP, CP-I, CP-II, MELD, MELD-Na, ALBI and PALBI scores in relation to 1-, 6-, 12-, and 24-month survival

Survival (months)	Score	Area under ROC curve	95%CI	P-value
1	CP score	0.889	0.82-0.95	<0.001
	CP-I	0.874	0.80-0.94	<0.001
	CP-II	0.889	0.82-0.95	<0.001
	MELD	0.874	0.79-0.95	<0.001
	MELD-Na score	0.874	0.80-0.94	<0.001
	ALBI	0.912	0.84-0.98	<0.001
6	PALBI	0.823	0.71-0.92	<0.001
	CP score	0.786	0.71-0.85	<0.001
	CP-I	0.796	0.72-0.86	<0.001
	CP-II	0.793	0.72-0.86	<0.001
	MELD	0.767	0.69-0.84	<0.001
	MELD-Na score	0.795	0.724-0.86	<0.001
12	ALBI	0.785	0.70-0.86	<0.001
	PALBI	0.737	0.65-0.82	<0.001
	CP score	0.763	0.69-0.83	<0.001
	CP-I	0.770	0.69-0.84	<0.001
	CP-II	0.769	0.69-0.84	<0.001
	MELD	0.748	0.67-0.81	<0.001
24	MELD-Na score	0.780	0.71-0.84	<0.001
	ALBI	0.781	0.71-0.85	<0.001
	PALBI	0.717	0.64-0.79	<0.001
	CP score	0.751	0.68-0.82	<0.001
	CP-I	0.753	0.68-0.82	<0.001
	CP-II	0.754	0.68-0.82	<0.001
	MELD	0.732	0.66-0.80	<0.001
	MELD-Na score	0.755	0.68-0.82	<0.001
	ALBI	0.780	0.71-0.84	<0.001
	PALBI	0.694	0.62-0.77	<0.001

**Table 1** Baseline clinical and laboratory characteristics in 195 cirrhotic patients

Characteristics	Value
Age (years), median (IQR, range)	66 (18, 31-95)
Male sex, n (%)	127 (65.1)
Etiology of cirrhosis, n (%)	
Alcohol	71 (36.4)
Viral	56 (28.7)
Alcohol & viral	16 (8.2)
NAFLD	21 (10.8)
PBC	18 (9.2)
Cryptogenic	4 (2.1)
Decompensated cirrhosis, n (%)	142 (72.8)
Laboratory results (mean $\pm$ SD)	
Creatinine (mg/dL)	1.09 (0.27)
Serum albumin (g/dL)	3.3 (0.72)
Total serum bilirubin (mg/dL)	2.8 (3.49)
International normalized ratio	1.39 (0.38)
Ascites, n (%)	99 (50.8)
Hepatic encephalopathy, n (%)	33 (16.9)
MELD score, median (IQR, range)	12 (9, 6-30)
MELD-Na score, median (IQR, range)	15 (11, 3-33)
CP score, median (IQR, range)	7 (4, 5-13)
CP score I, median (IQR, range)	8 (5, 5-17)
CP score II, median (IQR, range)	7 (5, 5-15)
ALBI, median (IQR, range)	-2.68 (1.23, -4.25 to -0.64)
PALBI, median (IQR, range)	-2.55 (0.91, -3.17 to -0.21)

NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease; PBC, primary biliary cholangitis; IQR, interquartile range; MELD, model for end-stage liver disease; MELD-Na, model for end-stage liver disease with sodium; CP Child-Pugh; ALBI, albumin-bilirubin score; PALBI, platelet-albumin-bilirubin score

ROC, receiver operating characteristic; CI, confidence interval; CP, Child-Pugh; MELD, model for end-stage liver disease; MELD-Na, model for end-stage liver disease with sodium; ALBI, albumin-bilirubin score; PALBI, platelet-albumin-bilirubin score

CP-I (range: 5-19) was derived from the original CP score by adding 0 points for creatinine <1.3 mg/dL and 4 points for creatinine  $\geq$ 1.3 mg/dL, according to Angermayr *et al* [4], while CP-II (range: 5-19) was derived from the original CP score by adding 0 points for creatinine <1.3 mg/dL, 2 points for creatinine 1.3-1.8 mg/dL, and 4 points for creatinine >1.8 mg/dL. According to the proposed cutoff points for ALBI and PALBI scores, we stratified our patients into 3 groups. For ALBI score: grade 1 (score  $\leq$ -2.60), grade 2 (>-2.60 to -1.39), and grade 3 (>-1.39) [11]. For PALBI score: grade 1 (score  $\leq$ -2.53), grade 2 (>-2.52 to -2.09), and grade 3 (>-2.09) [17,18].

### Statistical analysis

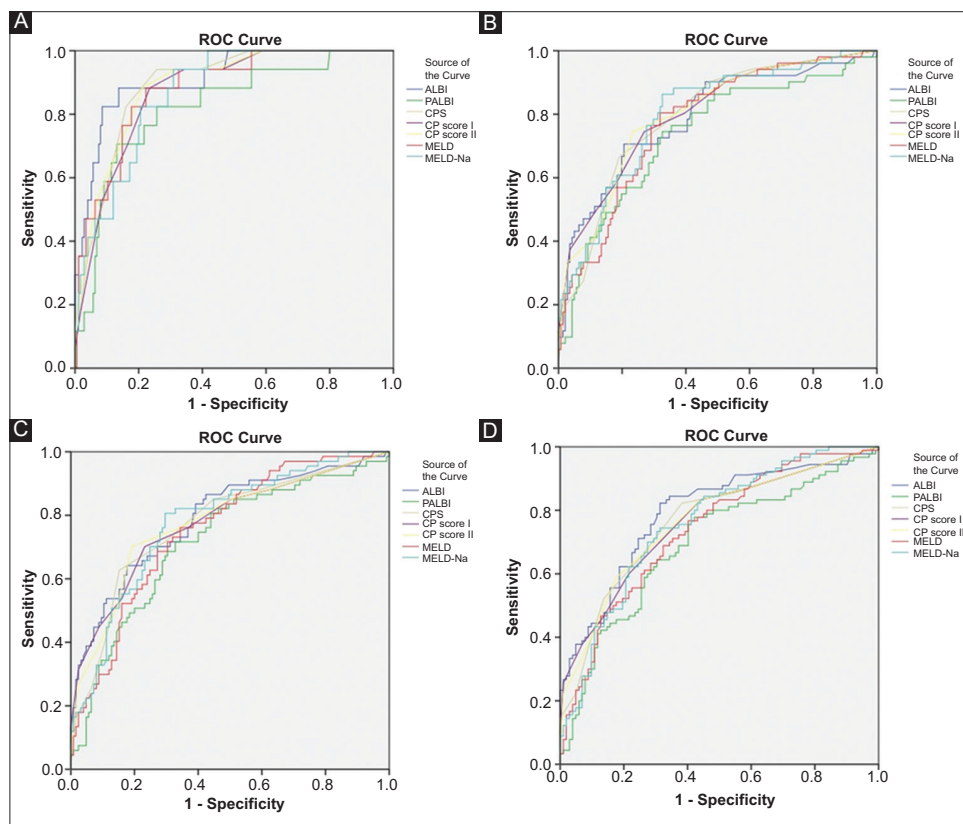
Analysis was performed using the IBM SPSS 14.0 software, with statistical significance defined at  $\alpha=0.05$ . All variables were checked for normality of distributions by the Kolmogorov-Smirnov test and the binomial test. Data were reported as mean  $\pm$  standard deviation and median, IQR. Continuous variables were compared using Student's *t*-test, the Mann-Whitney *U*-test or one-way analysis of variance, as appropriate. Furthermore, receiver operating characteristic (ROC) analysis was performed and the area under the curve (AUC) was calculated to assess the 6 scoring systems. Survival analysis was conducted by performing a Kaplan-Meier estimate,

testing for several selected parameters. Cox proportional hazard regression was performed to test the effect of other independent variables on survival times (1, 6, 12, 24 months) of different groups of patients, controlling for confounders and interaction terms.

### Results

The baseline clinical and laboratory characteristics of the 195 cirrhotic patients included in the study are summarized in Table 1: 127 patients (65.1%) were male; the median age was 66 years. The most common cause of cirrhosis was alcohol (36.4%), followed by viral hepatitis (28.7%). One hundred forty-two patients (72.8%) presented with decompensated cirrhosis. Median MELD, MELD-Na, CP, CP-I, CP-II, ALBI, and PALBI scores were 12 (IQR 9, range 6-30), 15 (IQR 11, range 3-33), 7 (IQR 4, range 5-13), 8 (IQR 5, range 5-17), 7 (IQR 5, range 5-15), -2.68 (IQR 1.23, range -4.25 to -0.64), and -2.55 (IQR 0.91, range -3.17 to -0.21), respectively.

The ROC curves of all 7 scoring systems for 1-, 6-, 12-, and 24-month survival are shown in Fig. 1. All scoring systems were found to have diagnostic accuracy in predicting survival ( $P<0.001$ ). ALBI had the optimum balance between sensitivity and specificity (AUC 0.704, 95%CI 0.630-0.778) compared with



**Figure 1** ROC curves CP, modified CP-I, modified CPS-II, MELD, MELD-Na, PALBI and ALBI scores for 1- (A), 6- (B), 12- (C), and 24- (D) months ROC, receiver operating characteristic; CI, confidence interval; CP, Child-Pugh; MELD, model for end-stage liver disease; MELD-Na, model for end-stage liver disease with sodium; ALBI, albumin-bilirubin score; PALBI, platelet-albumin-bilirubin score



the other scores. All scoring systems appeared to have excellent prognostic accuracy (AUC>0.80) for 1-month survival. The ALBI score appeared to have an advantage in predicting 1-, 12-, and 24-month survival (AUC 0.912, 0.781, 0.780, respectively) (Table 2). CP-I and MELD-Na were slightly better in predicting 6-month survival (AUC 0.796 and 0.795, respectively).

When compensated and decompensated cirrhotics were evaluated, none of the scores was satisfactory for survival prognosis; however, the number of compensated cirrhotics at first examination was relatively small and that might have influenced the results. In decompensated cirrhosis the ALBI score was at least similar to, or even better than all the other scores in predicting 1-, 6-, 12- and 24-month survival, as shown in Table 3.

In the univariate analysis, the ALBI, PALBI and MELD-Na scores and age were found to be significantly associated with mortality. Similarly, ALBI and PALBI grade 3 presented at least 14.83 and 2.89 times higher risk, respectively. In the multivariate analysis, the only factors independently associated with death were the ALBI score (hazard ratio [HR] 2.51, 95% CI 1.69-3.73; P<0.001), the MELD-Na score (HR 1.04,

95% CI 1.00-1.09; P=0.045), and age (HR 1.05; 95%CI 1.03-1.07; P<0.001) (Table 4).

In decompensated cirrhotic patients, the multivariate analysis showed that the ALBI score (HR 3.03, 95%CI 1.92-4.78; P<0.001), and age (HR 1.05, 95%CI 1.03-1.07; P<0.001) were independently associated with death (Table 5).

During the follow-up period 124 patients died. All deaths were liver related. The Kaplan-Meier survival curve indicated a worse prognosis for patients with decompensated cirrhosis (P=0.03) and for patients with cirrhosis due to alcohol abuse or viral hepatitis (P=0.04) (Fig. 2).

## Discussion

This study suggests that the ALBI score has a prognostic accuracy similar to that of other established scores for mortality prediction in cirrhosis. These data, if validated in larger studies, may be of significant clinical importance in view of the simplicity of this score.

**Table 3** Comparisons of the areas under the ROC curve of CP, CP-I, CP-II, MELD, MELD-Na, ALBI, and PALBI scores for 1-, 6-, 12-, and 24-month survival based on the compensation status

Survival (months)	Score	Area under ROC curve		95%CI		P-value	
		Compensated	Decompensated	Compensated	Decompensated	Compensated	Decompensated
1	CP score	-	0.846	-	0.76-0.93	-	<0.001
	CP-I	-	0.827	-	0.73-0.92	-	<0.001
	CP-II	-	0.851	-	0.76-0.94	-	<0.001
	MELD	-	0.32	-	0.73-0.93	-	<0.001
	MELD-Na score	-	0.26	-	0.73-0.91	-	<0.001
	ALBI	-	0.879	-	0.78-0.97	-	<0.001
	PALBI	-	0.780	-	0.66-0.89	-	<0.001
	6	CP score	0.536	0.755	0.23-0.83	0.67-0.83	0.81
CP-I		0.495	0.784	0.21-0.77	0.70-0.86	0.97	<0.001
CP-II		0.495	0.780	0.21-0.77	0.70-0.85	0.97	<0.001
MELD		0.566	0.730	0.24-0.89	0.64-0.81	0.66	<0.001
MELD-Na score		0.561	0.770	0.28-0.83	0.69-0.84	0.68	<0.001
ALBI		0.393	0.769	0.06-0.71	0.68-0.85	0.48	<0.001
PALBI		0.449	0.712	0.04-0.85	0.62-0.80	0.73	<0.001
12		CP score	0.469	0.764	0.26-0.67	0.68-0.84	0.78
	CP-I	0.431	0.792	0.23-0.62	0.71-0.86	0.53	<0.001
	CP-II	0.431	0.791	0.23-0.62	0.71-0.86	0.53	<0.001
	MELD	0.683	0.716	0.48-0.88	0.63-0.80	0.10	<0.001
	MELD-Na score	0.617	0.772	0.44-0.79	0.69-0.84	0.29	<0.001
	ALBI	0.517	0.782	0.27-0.75	0.70-0.85	0.88	<0.001
	PALBI	0.494	0.702	0.22-0.76	0.61-0.78	0.96	<0.001
	24	CP score	0.441	0.749	0.26-0.61	0.66-0.83	0.53
CP-I		0.458	0.760	0.27-0.63	0.68-0.83	0.66	<0.001
CP-II		0.455	0.768	0.27-0.63	0.69-0.84	0.64	<0.001
MELD		0.636	0.698	0.45-0.81	0.61-0.78	0.15	<0.001
MELD-Na score		0.608	0.735	0.45-0.76	0.65-0.81	0.26	<0.001
ALBI		0.477	0.786	0.27-0.67	0.71-0.86	0.80	<0.001
PALBI		0.374	0.697	0.16-0.58	0.61-0.78	0.18	<0.001

ROC, receiver operating characteristic; CI, confidence interval; CP, Child-Pugh; MELD, model for end-stage liver disease; MELD-Na, model for end-stage liver disease with sodium; ALBI, albumin-bilirubin score; PALBI, platelet-albumin-bilirubin score

**Table 4** Crude and adjusted HR for death and 95%CI for ALBI, PALBI and MELD-Na scores

Covariates	Unadjusted			Adjusted <sup>a</sup>		
	HR (95%CI)	c-statistics HR	P-value	HR (95%CI)	c-statistics HR	P-value
ALBI	2.78 (2.11-3.67)	0.704	<0.001	2.51 (1.69-3.73)	0.704	<0.001
PALBI	2.16 (1.62-2.89)	0.695	<0.001	-	-	-
MELD-Na	1.11 (1.07-1.14)	0.683	<0.001	1.04 (1.00-1.09)	0.683	0.045
Age	1.03 (1.01-1.05)	0.641	<0.001	1.05 (1.03-1.07)	0.641	<0.001
ALBI grade						
1	1	-	-	-	-	-
2	2.42 (1.65-3.53)	0.701	<0.001	-	-	-
3	14.83 (7.67-28.78)	0.942	<0.001	-	-	-
PALBI grade						
1	1	-	-	-	-	-
2	1.40 (0.86-2.26)	0.686	0.16	-	-	-
3	2.89 (1.93-4.32)	0.811	<0.001	-	-	-

<sup>a</sup>Multivariate model adjusted for sex

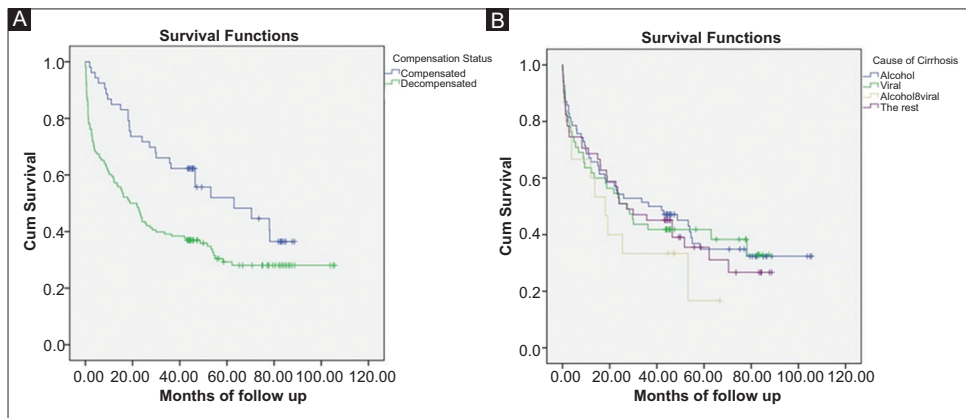
HR, hazard ratio; CI, confidence interval; MELD, model for end-stage liver disease; MELD-Na, model for end-stage liver disease with sodium; ALBI, albumin-bilirubin score; PALBI, platelet-albumin-bilirubin score

**Table 5** Crude and adjusted HR for death and 95%CI for ALBI score in decompensated cirrhotic patients

Covariates	Unadjusted			Adjusted <sup>a</sup>		
	HR (95%CI)	c-statistics HR	P-value	HR (95%CI)	c-statistics HR	P-value
ALBI	3.33 (2.32-4.77)	0.704	<0.001	3.03 (1.92-4.78)	0.704	<0.001
Age	1.04 (1.02-1.06)	0.641	<0.001	1.05 (1.03-1.07)	0.641	<0.001

<sup>a</sup>Multivariate model adjusted to sex

ALBI, albumin-bilirubin score; MELD-Na, model of end-stage liver disease with sodium score



**Figure 2** Kaplan-Meier survival curve for patients according to their compensation status (A) and the etiology of cirrhosis (B)

The CP score has been proposed as a reliable prognostic score in cirrhosis in many systematic reviews [19-21], but its subjective components (ascites and encephalopathy) still remain a matter of doubt. A systematic review of prognostic indicators in cirrhosis in 118 studies showed that serum albumin and bilirubin were the 2 most significant prognostic variables for survival [21].

A study by Chen *et al* [14] assessed the accuracy of ALBI in predicting 1-, 2-, and 3- year mortality in patients with hepatitis B-related cirrhosis, and ROC curves showed that the ALBI score (AUC 0.787, 0.830, and 0.833) was superior to the MELD (0.693,  $P=0.003$ ; 0.717,  $P<0.001$ ; 0.744,  $P<0.001$ ) and CP (0.641,  $P<0.001$ ; 0.649,  $P<0.001$ ; 0.657,  $P<0.001$ ) scores. In our study, in agreement with Chen *et al* [14], ROC analysis showed that the ALBI score was better at predicting mortality compared to MELD, MELD-Na, CP, CP-I and CP-II scores. Moreover, in the aforementioned study [14] the multivariate analysis found ALBI score and age to be independent factors associated with mortality, in accordance with our study, while in another study that included only patients with primary biliary cholangitis [12] the multivariate analysis also indicated that the ALBI score was the only independent prognostic factor, with an adjusted HR for developing a hepatic event of 27.8 ( $P<0.001$ ). These findings agree with our study, where ALBI, MELD-Na score, and age were all independent variables, whereas in decompensated cirrhosis only the ALBI score was an independent prognostic factor. A study by Zou *et al* [13] evaluated the in-hospital mortality in relation to ALBI, CP, and MELD scores in 631 cirrhotic patients and found that the ALBI score had the best AUC (0.808, 0.785, 0.787, respectively). These studies suggest that ALBI is a good indicator of short-term prognosis, in agreement with our study, where 1-month survival was best assessed by ALBI (AUC 0.912).

Another study evaluated CP score, MELD, and ALBI in predicting 3-month mortality in patients with acute-on-chronic liver failure and reported that both ALBI and MELD scores were independent predictors ( $P<0.001$ ); however, the ROC curves indicated that the MELD score was better than the ALBI score (AUC 0.837 and 0.784, respectively) [15]. Furthermore, a study from Taiwan in 242 patients with both compensated and decompensated cirrhosis concluded that both ALBI and MELD scores significantly predicted 3-month and 6-month mortality (AUC 0.773, 0.691 vs. 0.813, 0.740, respectively) [22].

Moreover, a recent, prospective study validated the ALBI score as a measure of liver dysfunction in patients with compensated cirrhosis and proposed a new score, ALBI-FIB4, to stratify these patients for the risk of future liver decompensation [23]. In addition, the ALBI score has been found to significantly predict portal hypertension (both clinically significant and severe) [22].

A study by Oikonomou *et al* [17] assessed the grades of both ALBI and PALBI scores in patients with decompensated cirrhosis and found that both ALBI and PALBI grade 3 patients had at least double the risk of death or transplantation. Our results are in accordance with the aforementioned study and outline the importance of ALBI grade 3, as it showed a 14 times higher risk of death compared with a 2.42 times higher risk for ALBI grade 2.

## Summary Box

### What is already known:

- The existence of reliable prognostic indices is of paramount importance in the management of cirrhosis
- The albumin-bilirubin (ALBI) score is a recently reported very simple score, initially used in hepatocellular carcinoma, which has not been thoroughly investigated in cirrhosis

### What the new findings are:

- The ALBI score is an overall accurate and reliable score in decompensated cirrhosis, irrespective of etiology, equal to or better than the other predictive scores in predicting mortality
- Given its simplicity, the ALBI score can confidently replace the other more complex scores in addition to hepatocellular carcinoma prognosis

Our study has the limitation that it was conducted in a single tertiary institute with a relative small number of cases. Therefore, a larger cohort of well stratified cirrhotics of different etiologies should be studied in order to confirm our findings. Moreover, there was an imbalance in the compensation status of our patients, as more than 70% already had decompensated cirrhosis when they were enrolled in our study.

Nonetheless, our study has demonstrated that ALBI is an overall accurate and reliable score in decompensated cirrhosis, irrespective of etiology, equal to or better than the other predictive scores in predicting mortality. Therefore, in view of its simplicity, it can confidently replace the other more complex scores.

## References

1. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1:1-85.
2. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973;60:646-649.
3. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: Child CG (editor): The liver and portal hypertension. Saunders: Philadelphia; 1964, pp. 50-64.
4. Angermayr B, Koenig F, Cejna M, et al. Creatinine-modified Child-Pugh score (CPSC) compared with MELD-score to predict survival in patients undergoing TIPS. *Hepatology* 2002;36:378A.
5. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-871.
6. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al; United Network for

- Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;**124**:91-96.
7. Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut* 2007;**56**:1283-1290.
  8. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;**41**:32-39.
  9. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006;**130**:1652-1660.
  10. Toyoda H, Lai PB, O'Beirne J, et al. Long-term impact of liver function on curative therapy for hepatocellular carcinoma: application of the ALBI grade. *Br J Cancer* 2016;**114**:744-750.
  11. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *J Clin Oncol* 2015;**33**:550-558.
  12. Chan AW, Chan RC, Wong GL, et al. New simple prognostic score for primary biliary cirrhosis: Albumin-bilirubin score. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;**30**:1391-1396.
  13. Zou D, Qi X, Zhu C, et al. Albumin-bilirubin score for predicting the in-hospital mortality of acute upper gastrointestinal bleeding in liver cirrhosis: A retrospective study. *Turk J Gastroenterol* 2016;**27**:180-186.
  14. Chen RC, Cai YJ, Wu JM, et al. Usefulness of albumin-bilirubin grade for evaluation of long-term prognosis for hepatitis B-related cirrhosis. *J Viral Hepat* 2017;**24**:238-245.
  15. Chen B, Lin S. Albumin-bilirubin (ALBI) score at admission predicts possible outcomes in patients with acute-on-chronic liver failure. *Medicine (Baltimore)* 2017;**96**:e7142.
  16. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;**33**:464-470.
  17. Oikonomou T, Goulis L, Doumstis P, Tzoumari T, Akriviadis E, Cholongitas E. ALBI and PALBI Grades Are Associated with the Outcome of Patients with Stable Decompensated Cirrhosis. *Ann Hepatol* 2019;**18**:126-136.
  18. Chedid MF, Picon RV, Chedid AD. ALBI and PALBI: Novel Scores for Outcome Prediction of Cirrhotic Outpatients Awaiting Liver Transplantation. *Ann Hepatol* 2018;**17**:906-907.
  19. Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs AK. Systematic review: The model for end-stage liver disease—should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Aliment Pharmacol Ther* 2005;**22**:1079-1089.
  20. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;**12**:1049-1061.
  21. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;**44**:217-231.
  22. Hsieh YC, Lee KC, Wang YW, et al. Correlation and prognostic accuracy between noninvasive liver fibrosis markers and portal pressure in cirrhosis: Role of ALBI score. *PLoS One* 2018;**13**:e0208903.
  23. Guha IN, Harris R, Berhane S, et al. Validation of a model for identification of patients with compensated cirrhosis at high risk of decompensation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;**17**:2330-2338.e1.