

Μάθημα « ΗΠΑΤΟΛΟΓΙΑ »

Πρωτοπαθής χολική χολαγγεΐτιδα
(ΠΧΧ)

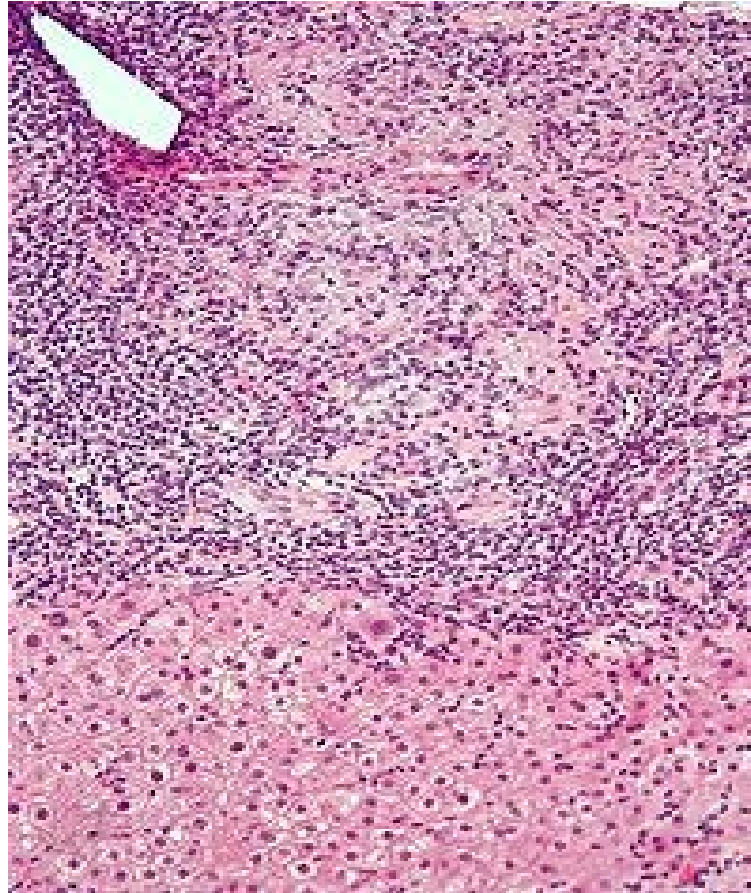
Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ)

- χρόνια, φλεγμονώδης, αυτοάνοση προοδευτικά επιδεινούμενη χολοστατική νόσος
- Χαρακτηρίζεται από «μη πυώδη» λεμφοκυτταρική χολαγγειίτιδα → καταστροφή των μικρών ενδοηπατικών χοληφόρων
- από ασυμπτωματική χολόσταση → κίρρωση, ρήξη της αντιρρόπησης, ΗΚΚ, θάνατος

ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ + ΑΜΑ θετικά – Αύξηση IgM

+ ΒΙΟΨΙΑ ΗΠΑΤΟΣ

1. έντονη φλεγμονή μικρών χολαγγειολίων
2. κοκκιώματα
3. ελάχιστη ίνωση



ΠΧΚ σταδίου 1-2

Γυναίκα 40 ετών, ασυμπτωματική,
με αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης(>3x ULN)

- ALP +/-γGT
- Χολερυθρίνη ??? AST??, ALT??
- Απεικόνιση ??

Ενδοηπατική χολόσταση

U/S : χωρίς διάταση χοληφόρων

ΕΝΔΟΗΠΑΤΙΚΗ ΧΟΛΟΣΤΑΣΗ

Διάχυτες διηθητικές βλάβες

Κοκκιωματώδεις βλάβες

Λοιμώξεις

Σαρκοείδωση

Λέμφωμα Hodgkin

Αμυλοείδωση

Νεοπλασματική διήθηση

Βλάβες μικρών ενδοηπατικών χολαγγείων

Πρωτοπαθής χολική κίρρωση

Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα μικρών χολαγγείων

Νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή

Φάρμακα

Οικογενή σύνδρομα ενδοηπατικής χολόστασης

Σύνδρομα οικογενούς εξελισσόμενης ενδοηπατικής χολόστασης (PFIC)

Σύνδρομο Alagille

Χολόσταση με ελάχιστες ιστολογικές αλλοιώσεις

Καλοήθης υποτροπιάζουσα ενδοηπατική χολόσταση

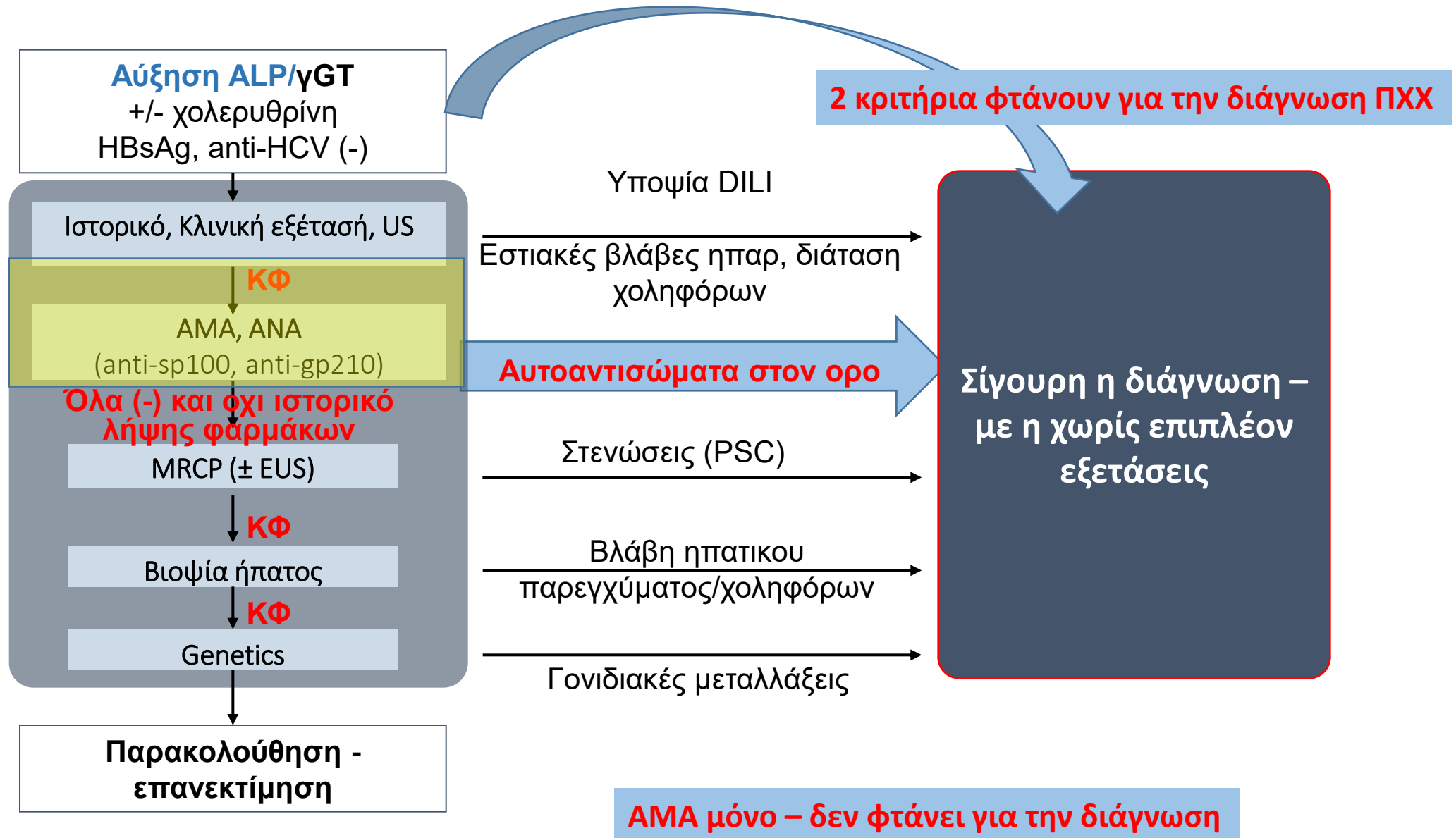
Φάρμακα

Ολική παρεντερική θρέψη

Σήψη

Ενδοηπατική χολόσταση κύησης

Αλγόριθμος αντιμετώπισης χρόνιας (>6μν) χολόστασης



Επιδημιολογία ΠΧΧ

- **1 /1,000 γυναίκες > 40 ετών**
- Πιο συχνή σε συγγενείς 1ου βαθμού
 - 1-6% των ασθενών έχουν 1 τουλάχιστον άτομο προσβεβλημένο στην οικογένεια – (αδελφή-αδελφή ή/και μητέρα-κόρη, μονοζυγωτικοί δίδυμοι στο 63%)
 - Σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης σε συγγενή $1^{\circ} = 100-800 \times \uparrow$
- Αυξανόμενη τάση:
 - $\uparrow$ επιπολασμός ΗΠΑ (12 χρ) –72% στις γυναίκες (33,5-57.8/100000) και 114% άνδρες (7,7-15,4/100000)

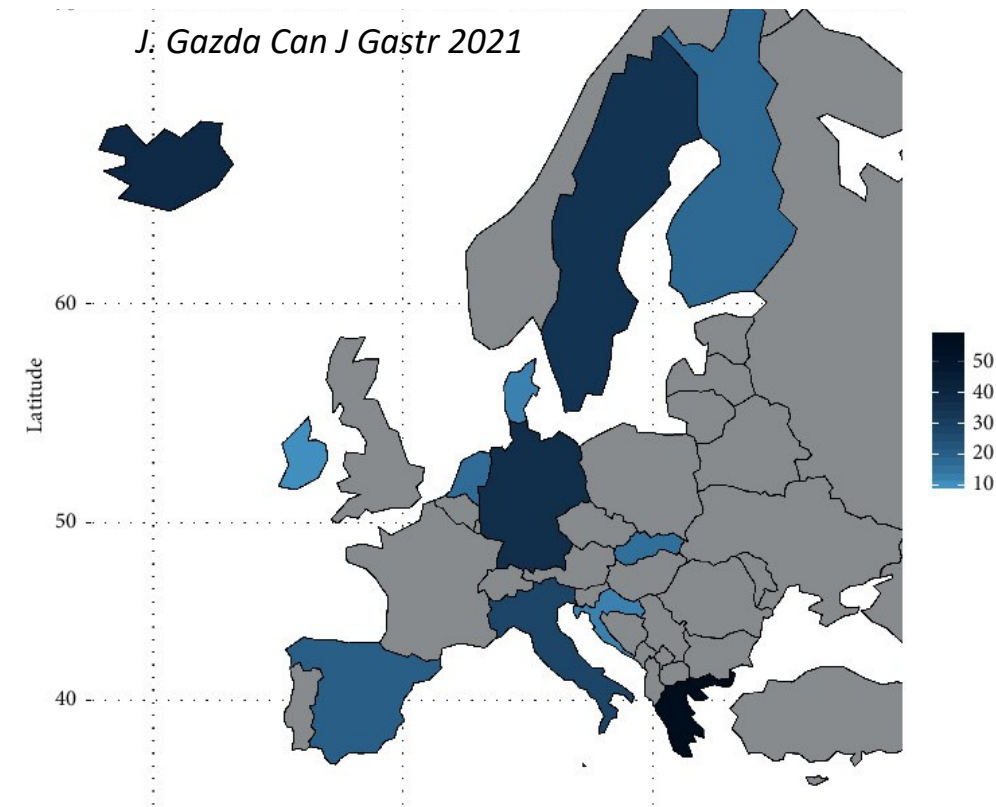
Lu M et al Clin Gastro Hep 2018

EASL CPG PBC. J Hepatol 2017;67:145–72, Sood et al Gastroenterology 2004

Ευρώπη:

Συχνότητα : 1–2 /100,000 άτομα/χρ (0.3–5.8 /100,000)

Επίπτωση : 1.9–40.2 /100,000



Ελλάδα (Θεσσαλία) : 582/εκατομ .

40

Gatselis....Dalekos, Rigopoulou Eur J Int Med 2017

ΠΧΧ- Κλινικά

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

- Ασυμπτωματικοί 50-60%
- Κακουχία 20-80%
- Κνησμός 20-70%
- Βάρος στο ΔΕ υποχόνδριο 10%
- Ίκτερος σε προχωρημένη νόσο



ΣΗΜΕΙΑ

- Δρυφάδες
- Υπέρχρωση δέρματος
- Άλγος ΔΕ υποχονδρίου
- Ξανθέλασμα (10%)
- Ηπατομεγαλία (70%)
- Υπερλιπιδαιμία
- Στεατόρροια
- Ανεπάρκεια των βιτ. ΑΔΕΚ
- Κιρσορραγία
- ΗΚΚ

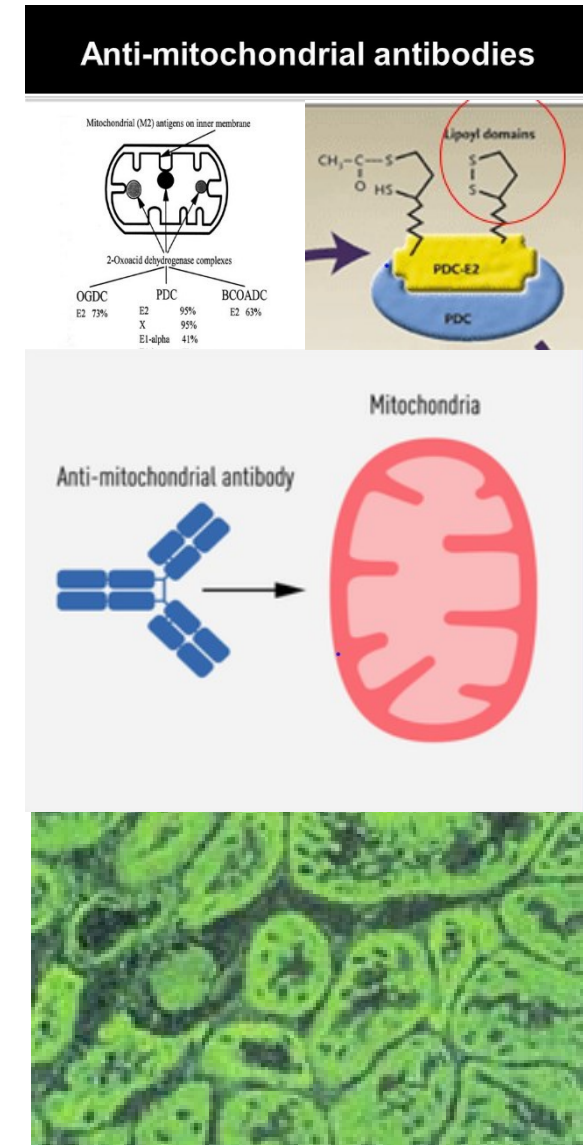


ΣΥΝΟΔΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- Οστεοπόρωση
- Σ. Sicca - Σ. Sjogren
- Σκληρόδερμα/CREST - ΡΑ
- Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
- Σαρκοείδωση
- Πνευμονική ίνωση
- Κοιλιοκάκη
- Αιμολυτική αναιμία
- Νεφρική σωληναριακή οξέωση
- Αυτοάνοση θρομβοπενία

Τι είναι τα AMA ?

- Αντισώματα έναντι του λιποειδικού οξέος του E2 τομέα της πυρουβικής αφυδρογονάσης (PDC-E2)
 - Βρίσκεται στη εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων των επιθηλιακών κυττάρων των χοληφόρων
- Από τα 9 AMA κυρίως το M2 συσχετίζεται με ΠΧΧ
- Τα AMA είναι θετικά στο 95% των ασθενών με ΠΧΧ



**Ανοσοφθορισμός σε
υπόστρωμα από νεφρό
και στομάχι ποντικού**

Αιτιοπαθογένεια ΠΧΧ

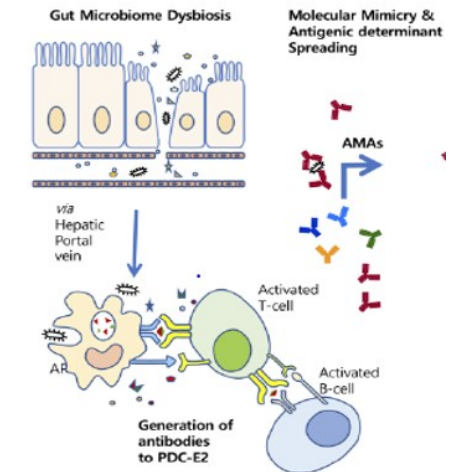
- **Γενετική προδιάθεση** – μελέτες βασιζόμενες στη τεχνολογία γονιδιακών συστοιχιών (GWAS)
 - HLA συσχετίσεις (HLA-DRA, HLA- DRB1)
 - Μη HLA γονίδια που εμπλέκονται σε ανοσολογικά μονοπάτια
 - Πρόσφατη διεθνής genome-wide meta-analysis (GWMA) (n = 10,516 ασθενείς and 20,772 controls)
 - Συσχετίστηκαν με ΠΧΧ 57 γονιδιακοί τόποι με ρόλο κλειδί στη ανοσοπαθολογία (*FCRL3*, *INAVA*, *PRDM1*, [IRF7](#), *CCR6*, *CD226*, *IL12RB1*, μονοπάτια TNF, JAK-STAT, διαφοροποίηση T helper (T_H)1 and T_H17 Ly)

Heather J.Cordell et al J Hepatol 2021

- **Περιβαλλοντικοί παράγοντες**.....Μοριακή μίμηση – διασταυρούμενη αντίδραση
 - **Ουσίες που μοιάζουν με το λιποϊκό οξύ** (μίμοι) πχ LPS των G(-) παράγουν στα πειραματόζωα AMA και ιστολογικές βλάβες παρόμοιες ΠΧΧ

- Βακτηρίδια, ιοί, μύκητες (*E. Coli*, EBV, Λακτοβάκιλλοι, Χλαμύδια, **SARS COV**)
 - Πολλές ουρολοιμώξεις σε άτομα με ΠΧΧ
 - Τα ανθρώπινα AMA αντιδρούν και έναντι της PDC-E2 του *E. coli*
- Ξενοβιοτικά – (βερνίκια νυχιών?)

- **Επιγενετικοί παράγοντες miRsmiR506**



Yao Yang et al Hepatology 2021 in press

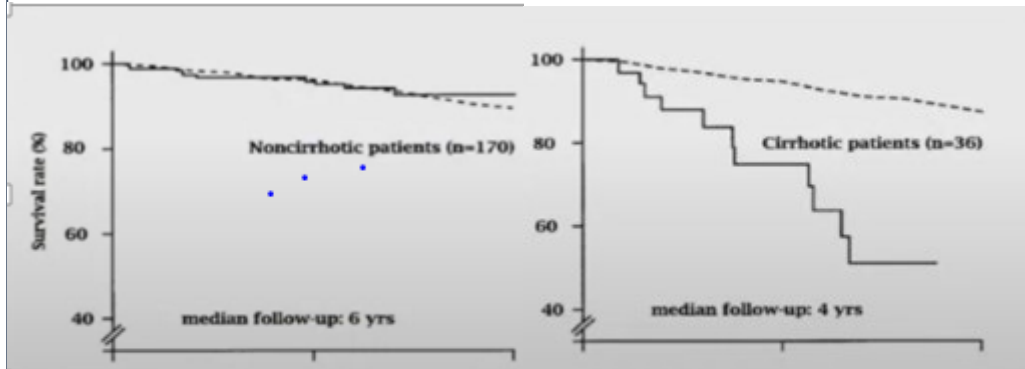
Φυσική ιστορία

AMA(+)

- 16% Επίπτωση PBC στα 5 χρόνια (μακρόχρονη παρακολούθηση 229 ασθενών) *Dahlgvist G, et al Hepatology. 2017*
- Από τα πρώτα (+) AMA μέχρι την βιοχημική διαταραχή – 6 (1-19) χρόνια *Metcalf JV, Mitchiset al Lancet. 1996*

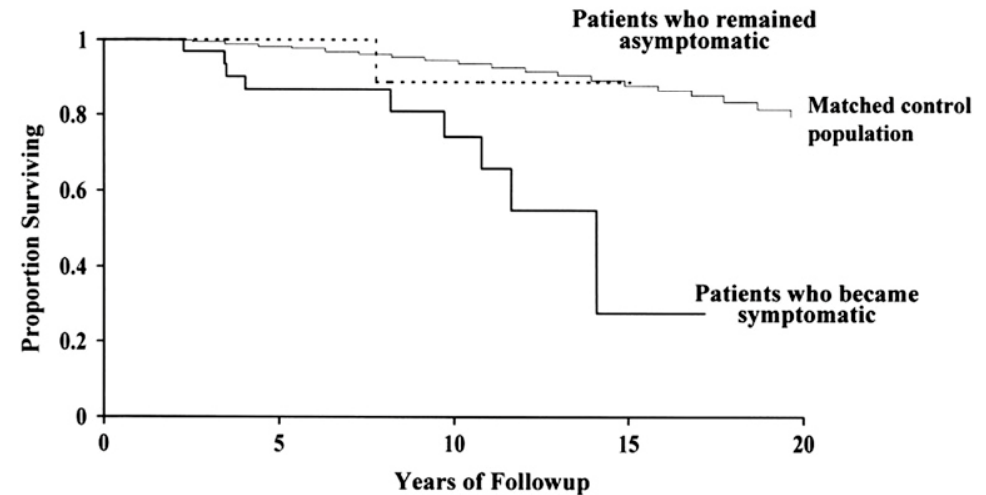
Ασθενείς με ΠΧΧ χωρίς θεραπεία

- Μέση επιβίωση στο παρελθόν 9-10 χρόνια



ΠΧΧ – ασυμπτωματική

- 36-89% εμφανίζουν συμπτώματα στα 2-4.2 χρόνια



M. Mayo Clinics in liver disease 2008

Εκτίμηση του κινδύνου εξέλιξης σε κίρρωση στους ασθενείς με ΠΧΧ

- Ηλικία κατά τη διάγνωση < 40
- Άνδρες
- Στάδιο νόσου κατά τη διάγνωση
- Προγνωστικοί δείκτες πριν και κατά την θεραπεία
 - **Δείκτης Mayo = $0,871 * \log_e(\text{χολερυθρίνη, mg/dl}) + (-2,53 * \log_e(\text{λευκωματίνη, gm/dl}) + 0,039 * (\text{ηλικία, έτη}) + 2,38 * \log_e(\text{χρόνος προθρομβίνης, sec}) + 0,859 * (\text{οίδημα})$**

Dickson E, et al Hepatology 1989;10:1-7

How old is the patient?		(years)
What is the bilirubin?		(mg/dl)
What is the albumin?		(g/dl)
What is the prothrombin time?		(seconds)
Does the patient have peripheral edema?	☐ No ☐ Yes	
Is the patient on diuretic therapy?	☐ No ☐ Yes	

Compute

Risk score:

Estimated Probability of Survival (%)

Time

3 Mos.

6 Mos.

9 Mos.

12 Mos.

15 Mos.

18 Mos.

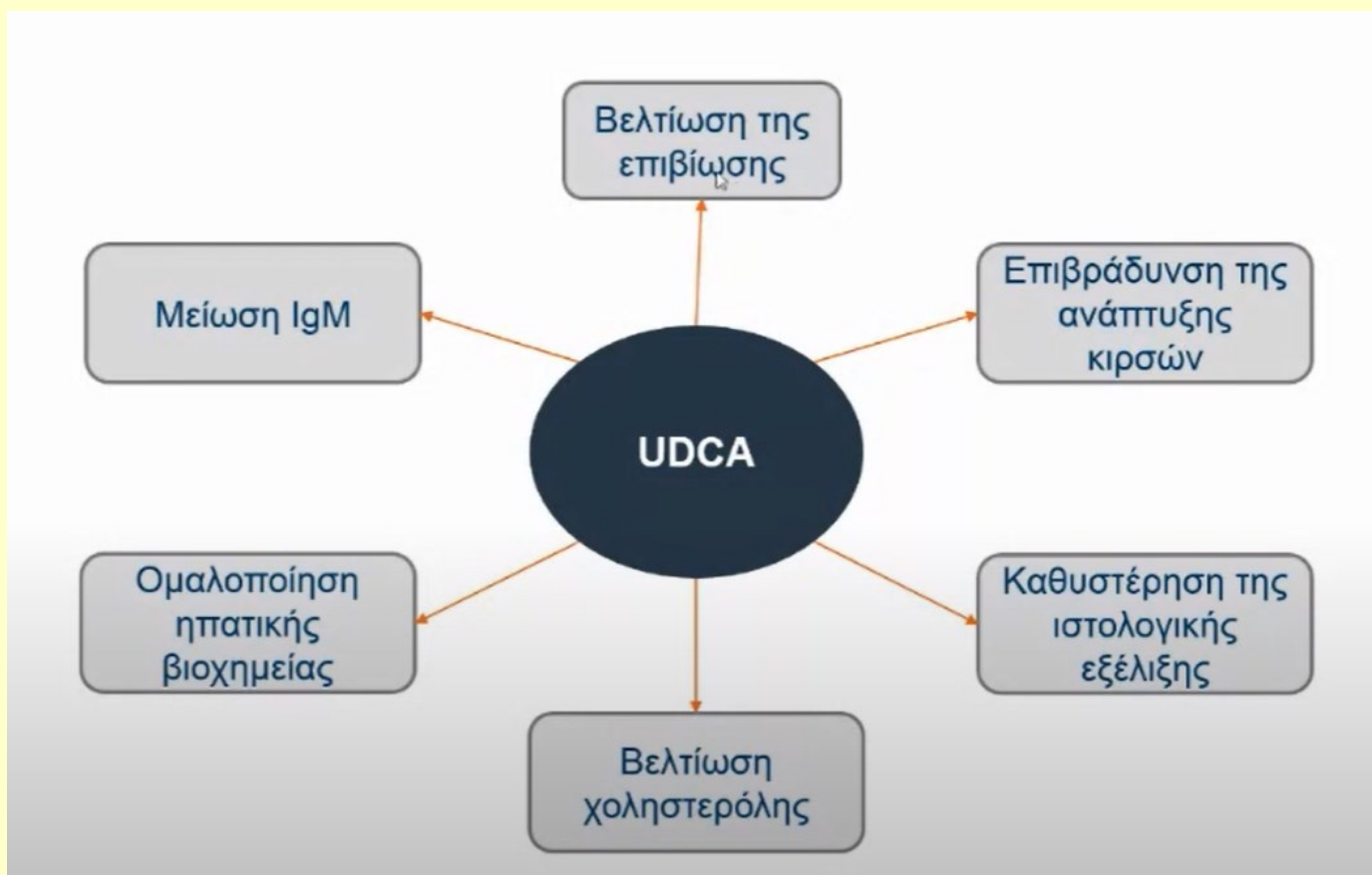
24 Mos.

0

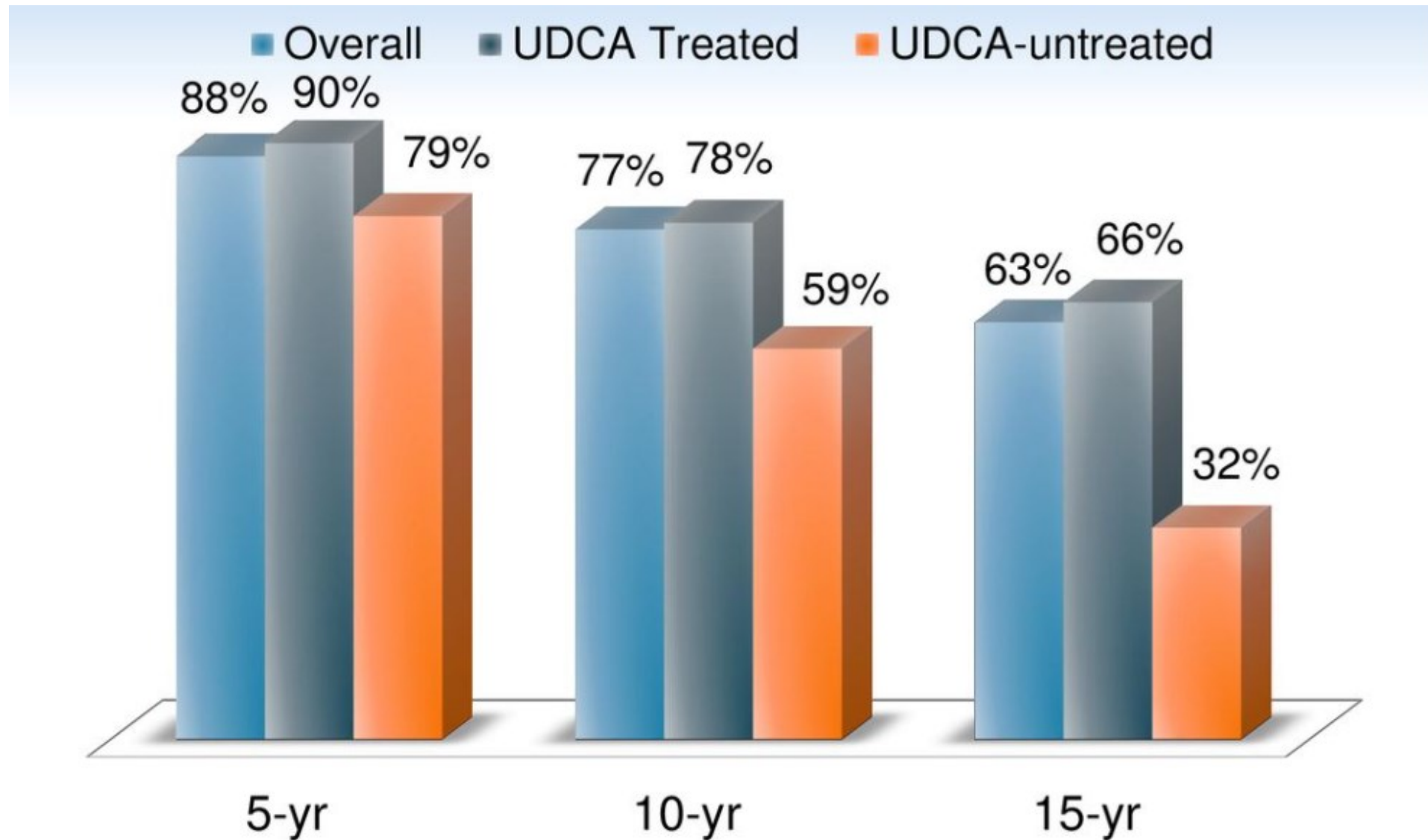
100

ΠΧΚ- Θεραπεία

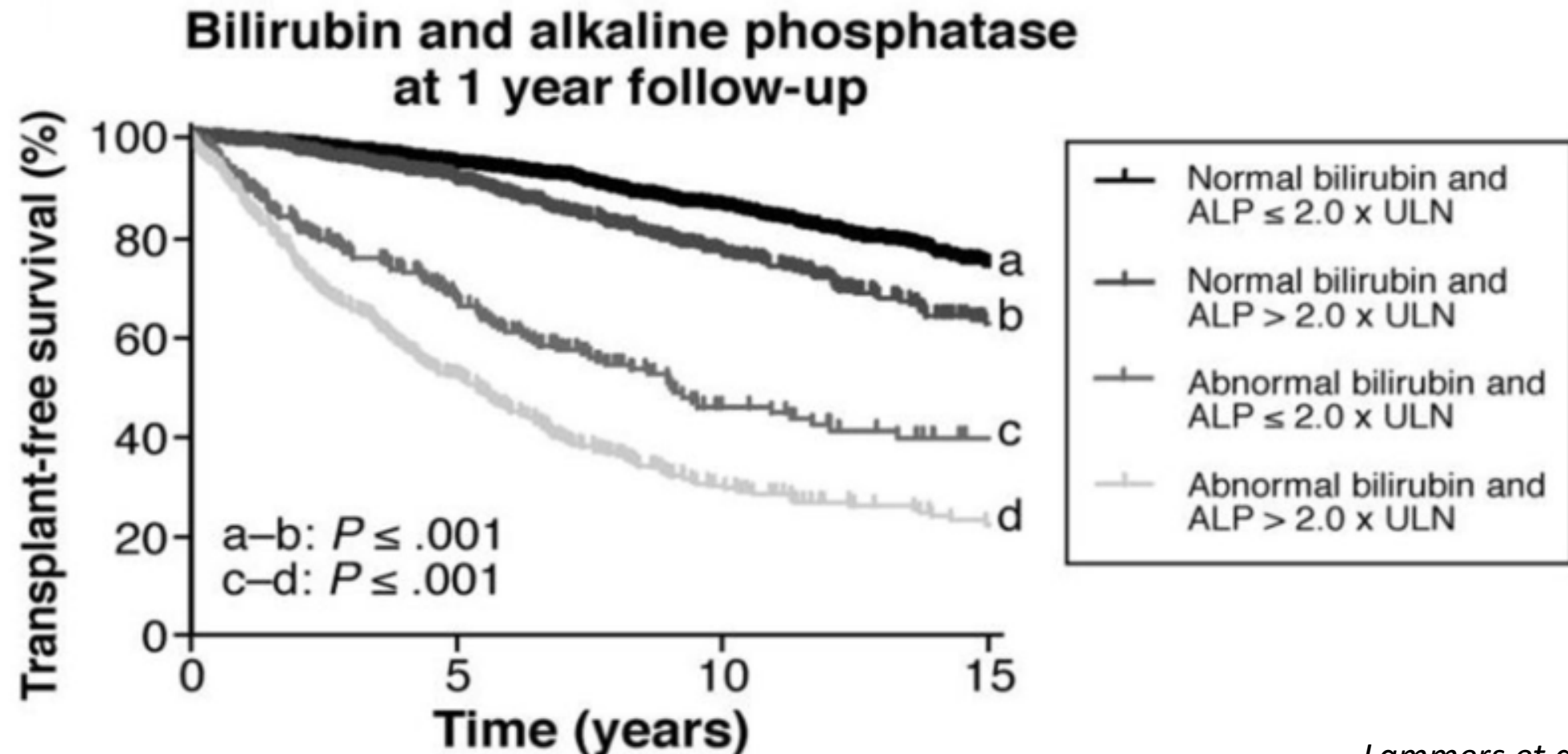
- αρκτοδεοξυχολικό οξύ (UDCA - Ursofalk 250mg) 13-15 mg/kg/ημέρα



Επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση



Φυσιολογική **Αλκαλική Φωσφατάση** και χολερυθρίνη – συσχέτιση με την επιβίωση χωρίς μεταμόσχευση



Εκτίμηση ανταπόκρισης στη θεραπεία

Binary definitions	Time (months)	Treatment failure
Rochester ¹	6	ALP ≥ 2 ULN or Mayo score ≥ 4.5
Barcelona ²	12	Decrease in ALP $\leq 40\%$ and ALP ≥ 1 x ULN
Paris-I ³	12	ALP ≥ 3 x ULN or AST ≥ 2 x ULN or bilirubin > 1 mg/dl
Rotterdam ⁴	12	Bilirubin ≥ 1 x ULN and/or albumin < 1 x ULN
Toronto ⁵	24	ALP > 1.67 x ULN
Paris-II ⁶	12	ALP ≥ 1.5 x ULN or AST ≥ 1.5 x ULN or bilirubin > 1 mg/dl
Ehime ⁷	6	Decrease in GGT $\leq 70\%$ and GGT ≥ 1 ULN
Continuous scoring	Time (months)	Scoring parameters
UK-PBC ⁸	12	12 months: bilirubin, ALP and AST (or ALT); Baseline: albumin and platelets
GLOBE ⁹	12	12 months: bilirubin, ALP, albumin, and platelet count; Baseline: age



GLOBALPBC.COM

THE GLOBAL
PBC STUDY
GROUP



The GLOBE score for patients with Primary Biliary Cholangitis (PBC)

The GLOBE score is an internationally relevant and validated risk assessment tool, able to accurately stratify PBC patients to high and low risk.

Age, years <i>at initiation of UDCA therapy</i>			
Total bilirubin level, $\mu\text{mol/L}$ or mg/dl <i>after one year of UDCA therapy</i>		Upper limit of normal:	
Alkaline phosphatase level, U/L <i>after one year of UDCA therapy</i>		Upper limit of normal:	
Albumin, g/L <i>after one year of UDCA therapy</i>	Specify decimals with comn	Lower limit of normal:	
Platelets, $\times 10^9/\text{L}$ <i>after one year of UDCA therapy</i>			

Ηλικία στη διάγνωση

1 χρόνο UDCA

Επιλογές σε περίπτωση αποτυχίας UDCA

Αποτυχία = ALP > 1,67ULN και/ή αύξηση χολερυθρίνης < 2xULN ή αύξηση ηπατικής ακαμψίας > 2,1 kPa/έτος

Obeticholic acid (OCA)

Ανάλογο χολικών οξέων και **αγωνιστής Farnesoid X Receptor** (πυρηνικός υποδοχέας σχετιζόμενος με την σύνθεση, έκκριση, μεταφορά των χολικών οξέων)

Εγκεκριμένη θεραπεία στη ΠΧΧ

Χορηγείται σε συνδυασμό με UDCA σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση ή μονοθεραπεία σε δυσανεξία στη UDCA

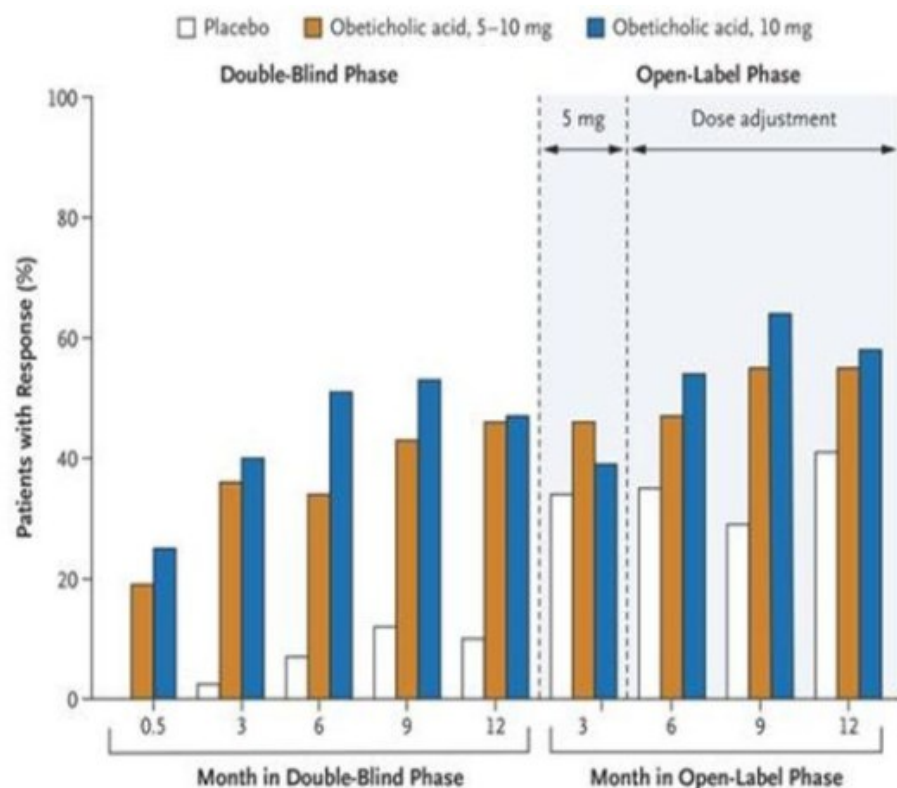
Όχι σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση (πυλαία υπέρταση, ηπατική ανεπάρκεια)

Αρχική δόση 5 mg - Αύξηση στα 10 mg ανάλογα με την ανοχή

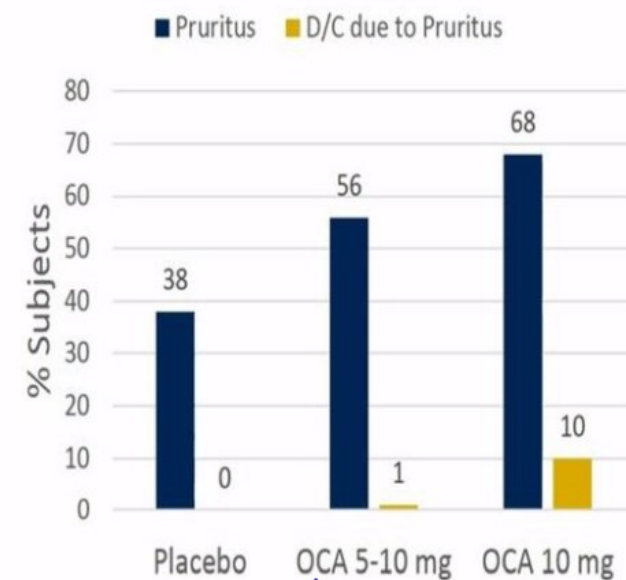


Annual cost >68000 \$

Μελέτη POISE –Obeticholic acid vs Placebo



- Composite Endpoint
 - ALP < 1.67 X ULN
 - >15% Reduction in ALP
 - Normal total bilirubin
- Primary Endpoint at Month 12
 - 5–10-mg group (46%)
 - 10-mg group (47%)
 - Placebo group (10%)
 - P<0.001 for both comparisons



Nevens F et al. N Engl J Med 2016;375:631-643

Είναι οι φιβράτες μια άλλη επιλογή ??? Μελέτη «BezURSO»



- Σε συνδυασμό με UDCA
- Αύξηση κρεατινίνης, ραβδομύολυση, φαρμακευτική ηπατίτιδα

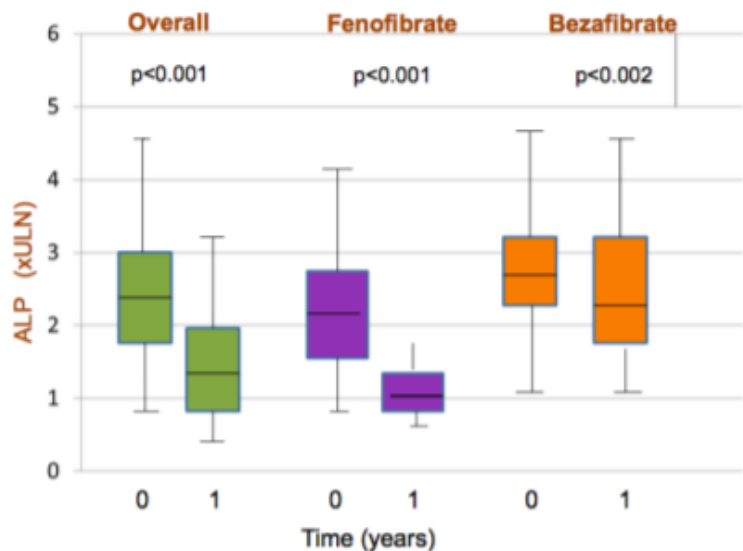
No. at Risk

Placebo	46	41	41	39	41	36	36	36	39
Bezafibrate	47	49	45	41	47	43	45	40	45

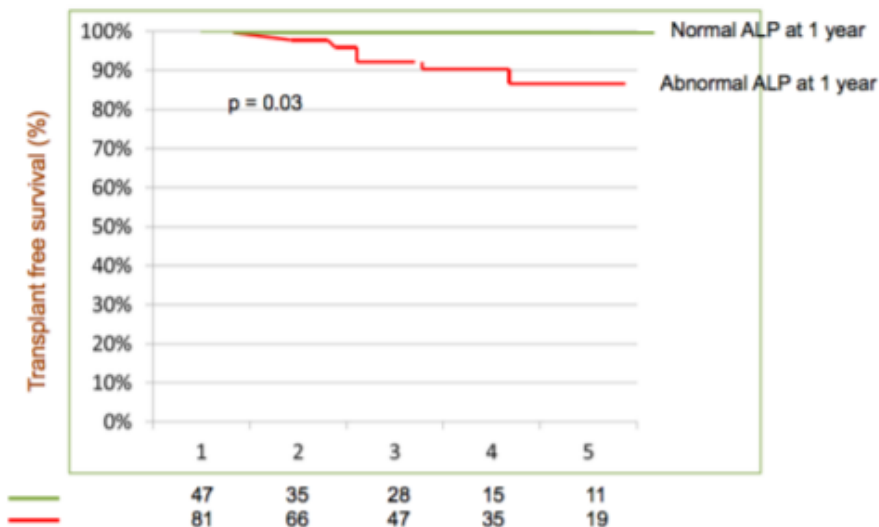
Comparable beneficial effects of Bezafibrate and Fenofibrate in PBC

- 211 patients (retrospectively) received as second line treatment with **fenofibrate** (n=138) or **bezafibrate** (n=73)

ALP decrease with feno- and bezafibrate over time



Survival improvement after normalisation of ALP



Fibrates CAN BE CONSIDERED OFF LABEL , discouraged in decompensated.....

RESEARCH SUMMARY

A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis

Hirschfield GM et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2312100

CLINICAL PROBLEM

Up to 40% of patients with primary biliary cholangitis who are treated with ursodeoxycholic acid, the only approved first-line therapy, have persistently elevated levels of alkaline phosphatase (ALP), bilirubin, or both. Second-line treatments are used off-label or have efficacy and safety limitations; additional approved treatments are needed.

CLINICAL TRIAL

Design: A phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessed the efficacy and safety of the selective PPAR δ agonist seladelpar in patients with primary biliary cholangitis who had had an inadequate response to ursodeoxycholic acid or experienced unacceptable adverse effects.

Intervention: 193 patients were assigned in a 2:1 ratio to receive oral seladelpar (10 mg daily) or placebo. The primary end point was a biochemical response, defined by an ALP level <1.67 times the upper limit of the normal range, with a $\geq 15\%$ decrease from baseline, and a normal total bilirubin level.

RESULTS

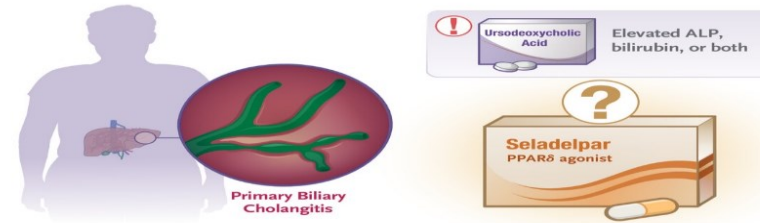
Efficacy: At month 12, the percentage of patients with a biochemical response was significantly greater in the seladelpar group than in the placebo group.

Safety: Abdominal pain and distention, headache, and nausea were more common with seladelpar than with placebo, but the incidence of serious adverse events was similar in the two groups.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

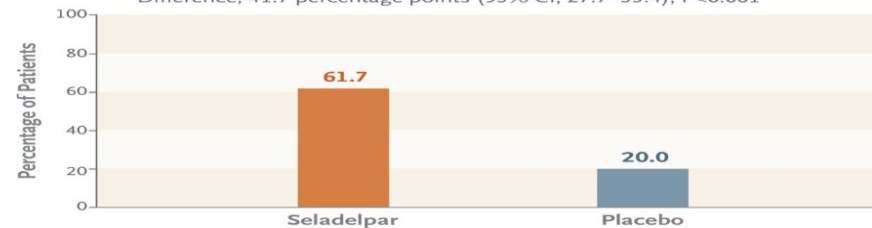
- No patients with advanced primary biliary cholangitis, including hepatic decompensation, participated in the trial; the effects of seladelpar in such patients are unknown.

Links: [Full Article](#) | [NEJM Quick Take](#) | [Editorial](#) | [Science behind the Study](#)

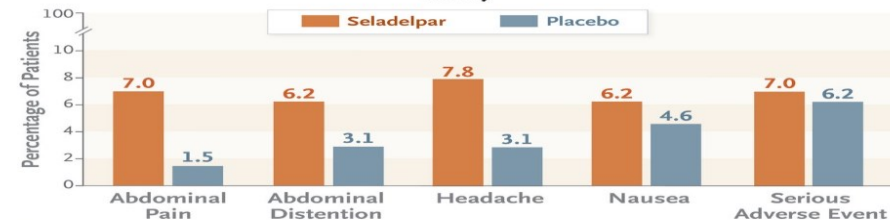


Biochemical Response at 12 Mo

Difference, 41.7 percentage points (95% CI, 27.7–53.4); P<0.001



Safety



CONCLUSIONS

Among patients with primary biliary cholangitis who had had either an inadequate response or unacceptable adverse effects with ursodeoxycholic acid, the percentage of patients who had a biochemical response and alkaline phosphatase normalization was significantly greater with seladelpar than with placebo.

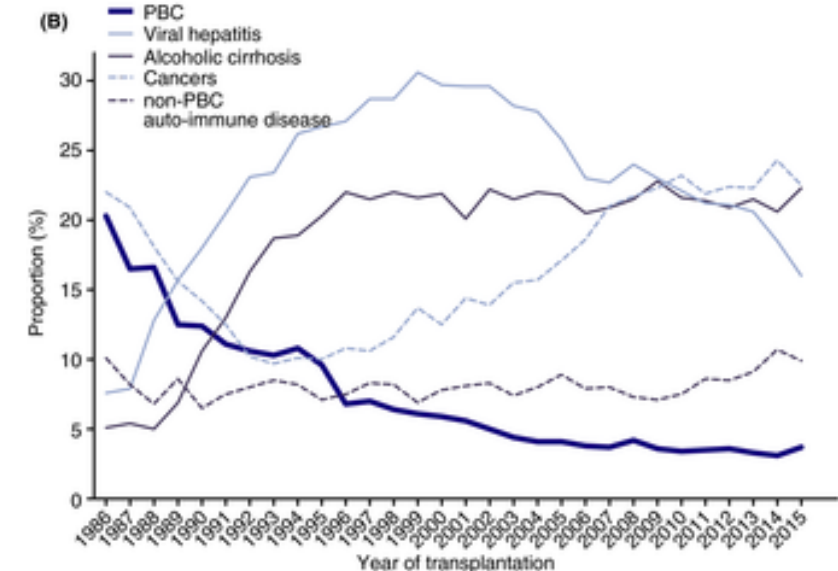
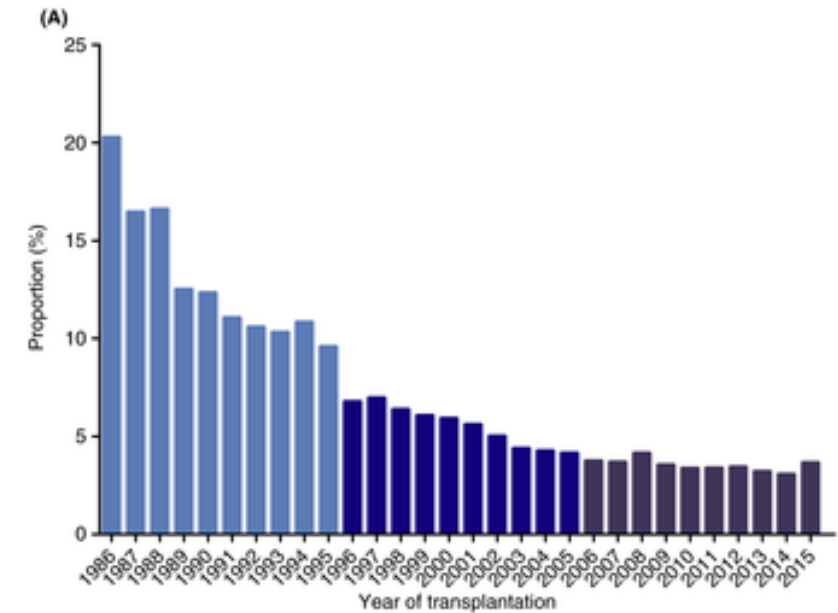
Αντιμετώπιση συμπτωμάτων (↓ποιότητα ζωής)

- **Fatigue** : *Modanifil προάγει την εγρήγορση..... (Modiodal®)- απέτυχε*
- **Κνησμός**
 - *Χολεσθηραμίνη- Ρητίνη ανταλλαγής ανιόντων* : 4 -16 g/ημέρα (διαταραχές κενώσεων, μετεωρισμός)
 - *Ριφαμπικίνη: επαγωγέας ενζύμων* 150 mg/ημέρα (ηπατοτοξικότητα)
 - *Αντιισταμινικά*
 - *Ανταγωνιστές σεροτονίνης*
 - Αντικαταθλιπτικά (SSRI)- Σερταλίνη (75-100 mg)
 - *Ναλτρεξόνη –Ναλμεφαίνη (p.o), Ναλοξόνη (iv)*
 - *Ileal bile acid transporter inhibitor Linerixibat , Maralixibat*
- **Οστεοπόρωση**
 - *Ασβέστιο* 1500 mg/ημ+ *Βιταμίνη D* 1000 IU/ημ
 - *Διφωσφωνικά*
- **Ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών ADEK**
- **S. Sicca: Τεχνητά δάκρυα/σάλια**

*

Μεταμόσχευση ήπατος στη ΠΧΧ

- Ένδειξη : ρήξη αντιρρόπησης, σοβαρή νόσος (χολερ$>3\text{mg/dl}$, MELD>14, Mayo risk score$>7,8$), ανθεκτικός κνησμός
- Μείωση μεταμοσχεύσεων λόγω ΠΧΧ 
- Πρόγνωση μετά την μεταμόσχευση – καλή (5 ετης επιβίωση 80-85%)
- Υποτροπή (22% στη 5 ετία, 36% στη 10ετία)
- UDCA μετά την μεταμόσχευση



ΠΧΧ συμπεράσματα

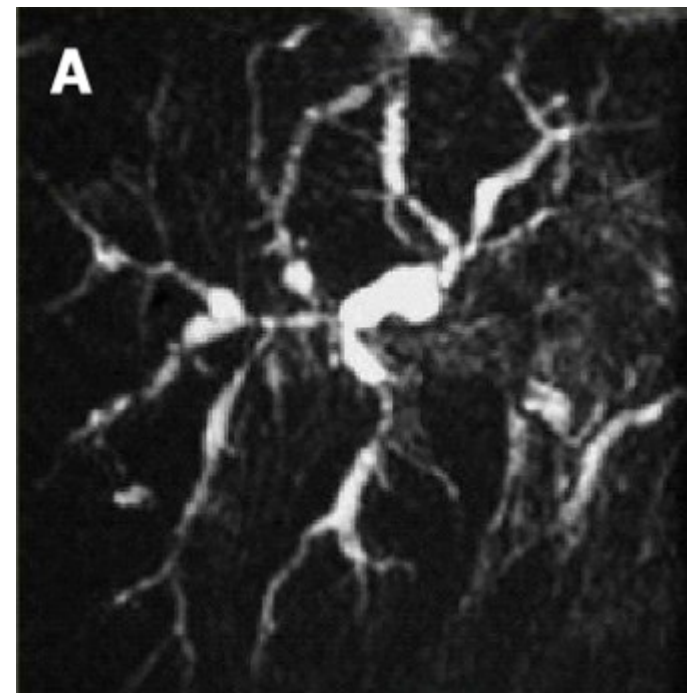
- ΠΧΧ σπάνια νόσος....
- Αυξημένη προσοχή στη διάγνωση- εκτίμηση ασθενούς με ενδοηπατική χολόσταση
- Ακριβής παθοφυσιολογικός μηχανισμός άγνωστος
- Αξιολόγηση κίνδυνου εξέλιξης νόσου προ αλλά και στη διάρκεια της θεραπείας
- **Νέα φάρμακα** σε μη ανταπόκριση στη θεραπεία με UDCA μετά από 1 χρόνο
- Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων

Ανδρας 40 ετών με ιστορικό N. Crohn και αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης(>3x ULN)

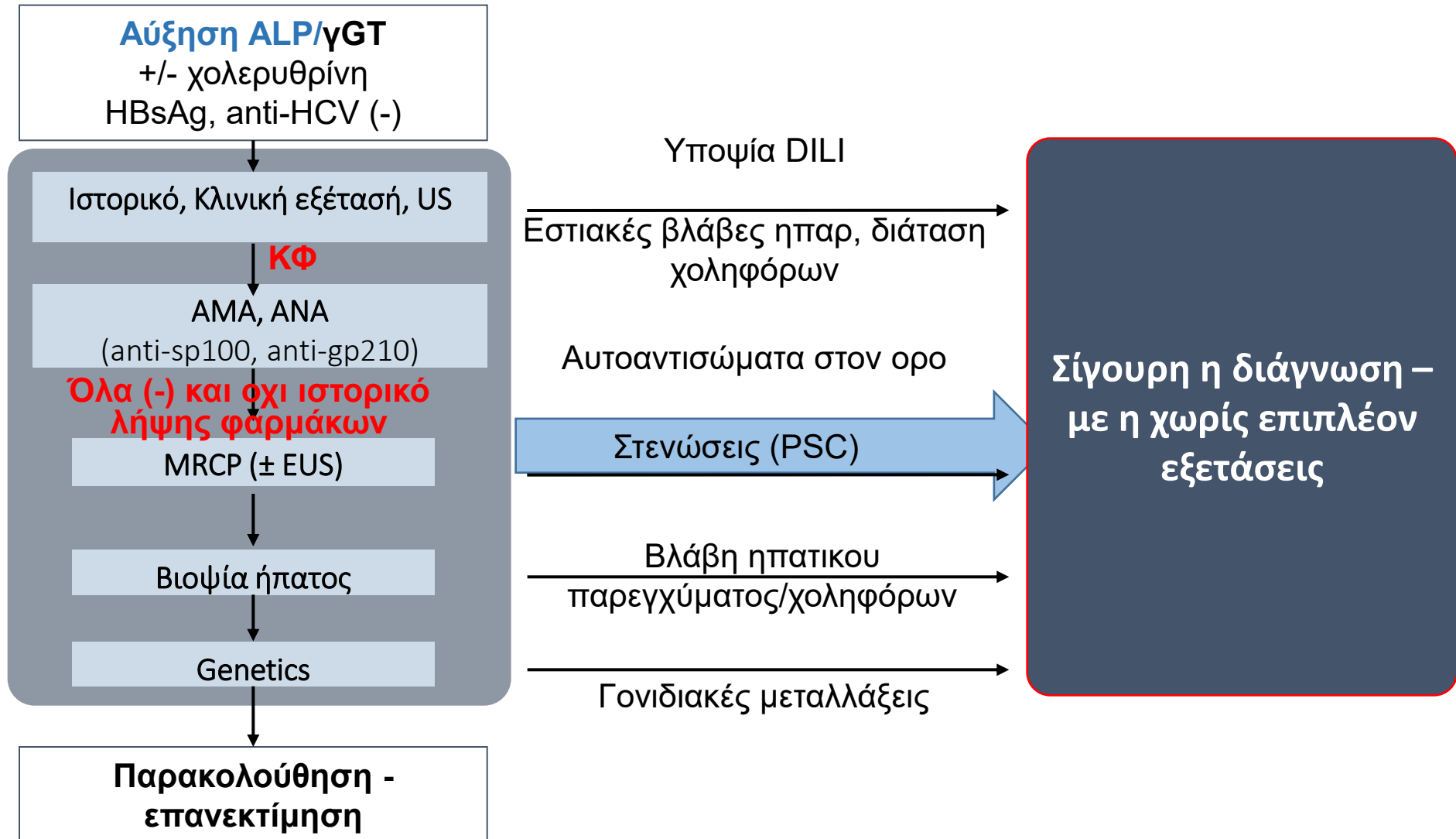
- ALP +/-γGT
- Χολερυθρίνη ??? AST??, ALT??
- Απεικόνιση ??

U/S : χωρίς διάταση χοληφόρων

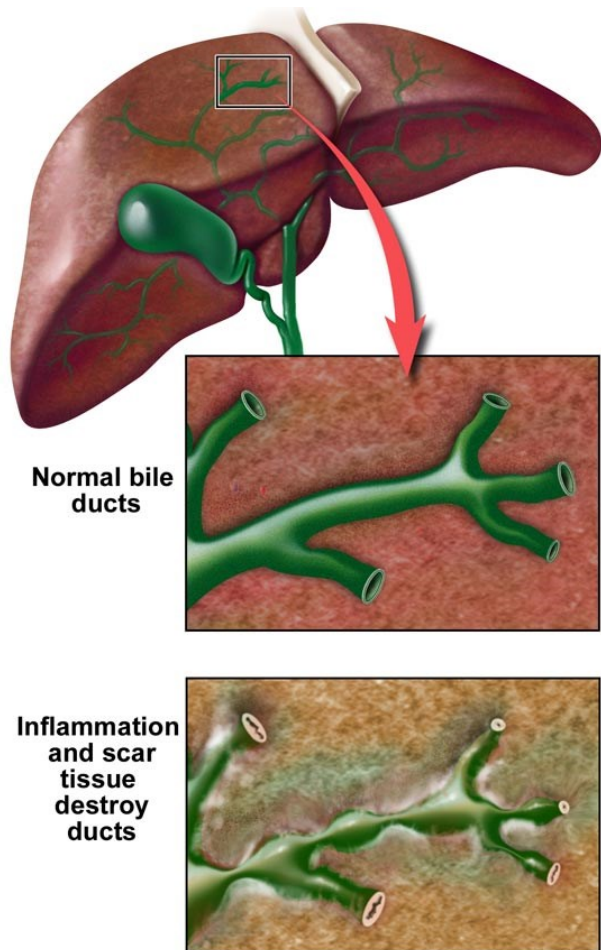
MRCP: 



Αλγόριθμος αντιμετώπισης χρόνιας (>6μν) χολόστασης



ΠΣΧ= “the last black box remaining in hepatology”



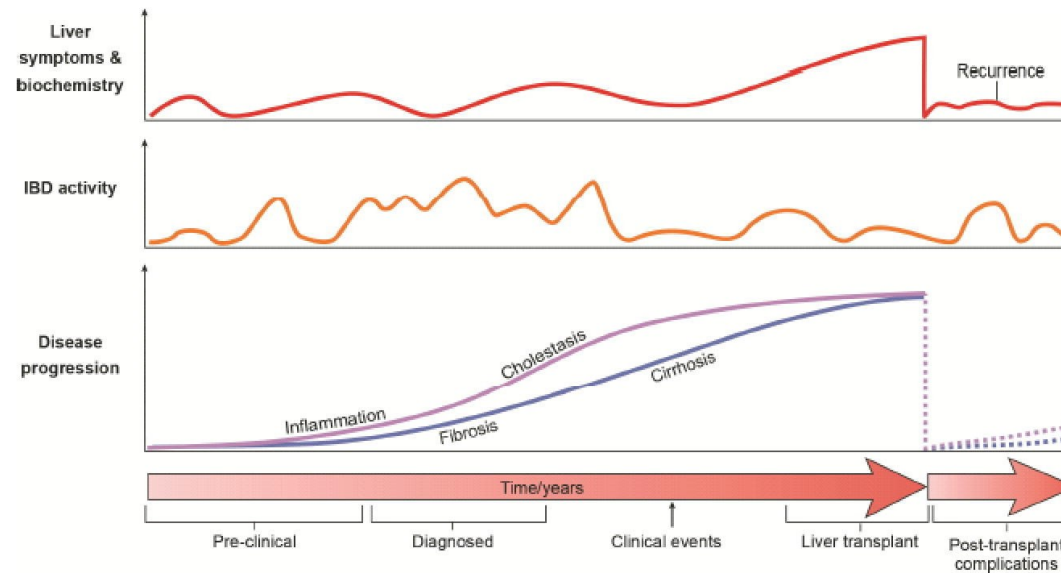
- χρόνια χολοστατικό σύνδρομο άγνωστης αιτιολογίας
- φλεγμονή - ίνωση – στένωση μεσαίων και μεγάλων χολαγγείων
- Άνδρες 70%, Μ.Ο. ηλικίας: 40 έτη
- Συχνότητα: 0.22 /100,000 γενικό πληθυσμό, Βόρεια Ευρώπη
16.2 / 100,000
- ✓ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ: ΙΦΝΕ, Οικογενειακό ιστορικό ΠΣΧ
- ✓ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: Κάπνισμα, Καφές

**ΚΙΡΡΩΣΗ - ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ - ΗΠΑΤΙΚΗ
ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ – ΚΑΡΚΙΝΟΣ**



ΠΟΡΕΙΑ ΠΣΧ

υποτροπιάζοντα επεισόδια χολαγγειϊτιδας με αργή αλλά σταθερή εξέλιξη των βλαβών



12-18 έτη

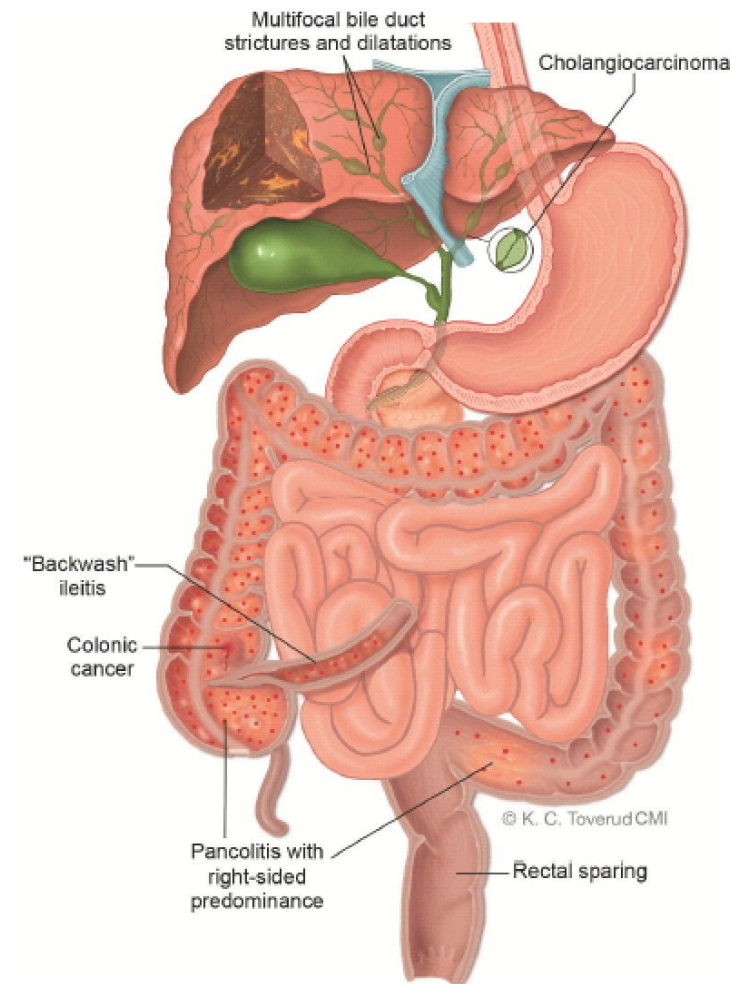
Συχνά απρόβλεπτη κλινική πορεία + ποικιλία σε επιπλοκές

ΠΣΧ ΚΑΙ ΙΦΝΕ

- ΠΣΧ σε ΕΚ: 0,5%- 5,5% [5%], ΝC (κολίτις): 3,4%

ΑΝΤΙΣΤΡΟΦΑ

- 70%-90% ασθενών με ΠΣΧ έχουν ΕΚ, 10-15% ΝC (κολίτις) και 5-10% μη ειδική ΙΦΝΕ



Τα τελευταία χρόνια αναγνωρίζεται σύνδρομο ΠΣΧ/ΙΦΝΕ με διαφορετικό φαινότυπο/γονότυπο σε σχέση με ΙΦΝΕ χωρίς ΠΣΧ

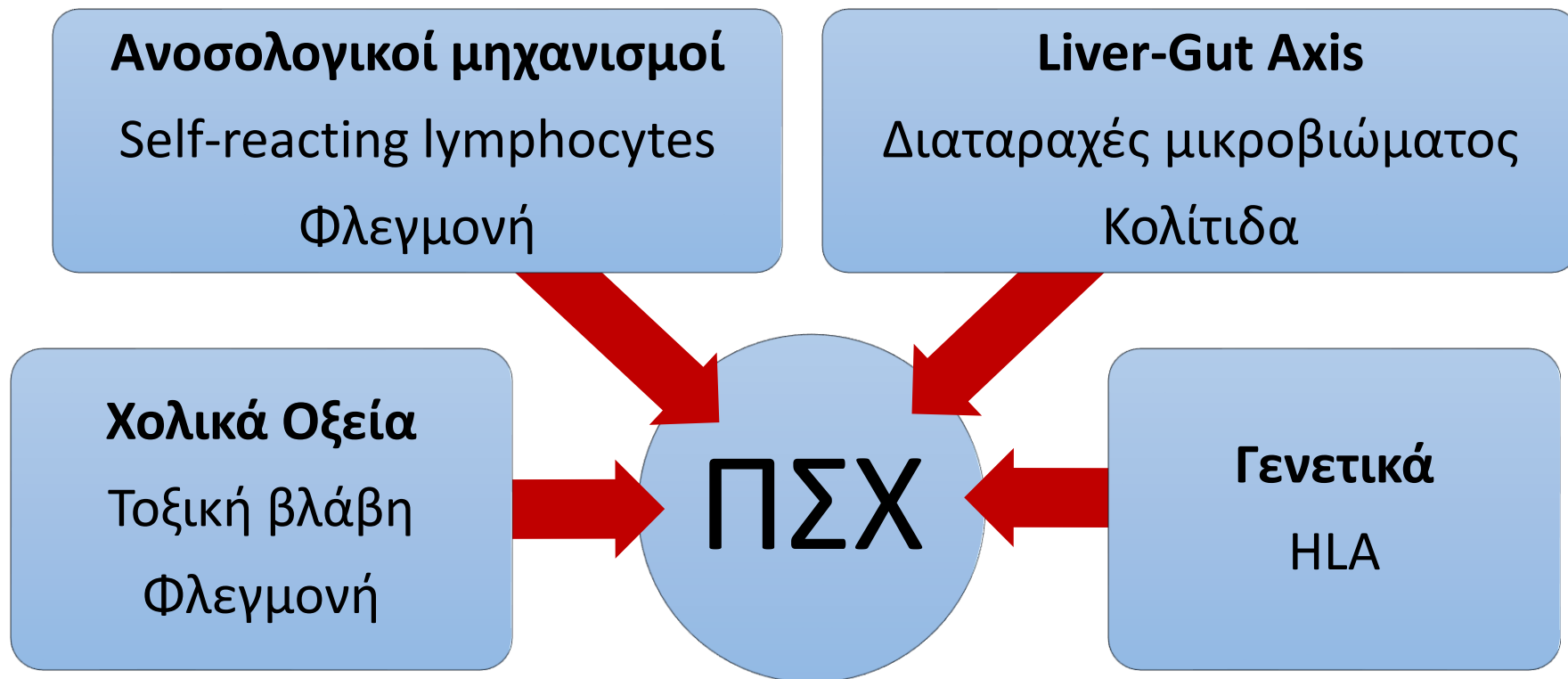
Κλινικά χαρακτηριστικά συνδρόμου ΠΣΧ-ΙΦΝΕ (ΕΚ)

	ΠΣΧ-ΙΦΝΕ (ΕΚ)	ΕΚ μόνο
Άνδρες: γυναίκες	2:1	1:1,1
Πανκολίτιδα	87%	54%
Backwash Ileitis	51%	7%
Μη συμμετοχή ορθού (rectal sparing)	52%	6%
Βαρύτητα νόσου	ηπιότερη πορεία	
Κίνδυνος καρκίνου	+++	+
Σύσταση για κολονοσκόπηση	σε χρόνο +βιοψίες	ποικίλει
Εξωεντερικές εκδηλώσεις	ρευματοειδή αρθρίτιδα- συχνότερα, σπανιότερα συμμετοχή από δέρμα/ οφθαλμούς	Οροαρνητική αρθρίτιδα
pouchitis post colectomy	+++++++	+

+ ειδικά γενετικά χαρακτηριστικά

Παθογένεια ΠΣΧ

- Άγνωστη- πολυπαραγοντική



ΠΣΧ – συσχέτιση με γονιδιακούς παράγοντες -10%

- Αδέλφια ασθενών με ΠΧΚ και ΙΦΝΕ - Αυξημένη επίπτωση ΠΣΧ (11 και 8 φορές)
- Συσχέτιση με τουλάχιστον 20 γονίδια
- MCH αλληλίες (HLA B8, DR2, DR3, DR4)
 - Ισχυρή συσχέτιση με HLA-DR3- Αυτοανοσία ?
 - Έκφραση DR4 : προστασία από την νόσο
- **μελέτη GWAS** : Συσχέτιση με γονίδια εκτός συστήματος HLA (2q35 (*TGR5* , *CXCR1/2*), 10q24 (*NKX2-3*), 19q13 (*FUT2*) and 21q22 (*ICOSLG*).

ΠΣΧ- Συσχέτιση με περιβαλλοντολογικούς παράγοντες – 50%

- Προστατευτικός ρόλος του καπνίσματος και του καφέ
- Ασθενείς με ΠΣΧ – συχνότερα επαφή με οικόσιτα ζώα στη παιδική ηλικία
- Σε γυναίκες συσχέτιση με αντισυλληπτικά
- Διατροφή : λιγότερο ψάρι- συχνότερα χάμπουργκερ και καλά ψημένες μπριζόλες

A comprehensive assessment of environmental exposures among 1000 North American patients with primary sclerosing cholangitis, with and without inflammatory bowel disease. *Eaton JE, Juran BD, Atkinson EJ, Schlicht EM, Xie X, de Andrade M, Lammert CS, Luketic VA, Odin JA, Koteish AA, Kowdley KV, Chopra KB, Hirschfield GM, Chalasani NP, Lazaridis KN Aliment Pharmacol Ther. 2015 May; 41(10):980-90.*

ΠΣΧ και μικροβίωμα - Θεωρία της «leaky gut»

- Διαταραχές σύστασης μικροβιώματος εντέρου-**δυσβίωση**- (σημαντική υπεροχή γένους *Veillonella*)

Kummen M, Gut 2017 Apr;66(4):611-619.

- Αυξημένη διαπερατότητα εντέρου (κυρίως όταν συνυπάρχει ΙΦΝΕ)

- Βακτηρίδια στη χολή – “**τοξική χολή**”

- Έκθεση χολαγγείων σε προφλεγμονώδη βακτηριακά προϊόντα – LPS, ενεργοποίηση- **γήρανση χολαγγειοκυττάρων** – ενεργοποίηση ινωβλάστων

Haruta I, Lab Invest. 2010 Apr; 90(4):577-88.

- “**gut lymphocyte homing**” hypothesis : Μετανάστευση ενεργοποιημένων T-Ly από το έντερο στο ήπαρ – παθολογική έκφραση μορίων προσκόλλησης χαρακτηριστικών του εντέρου (mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1 [MadCAM-1])

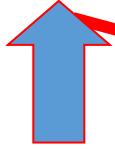
Grant AJ, Lancet. 2002 Jan 12; 359(9301):150-7

- **Μοριακή μίμηση**: Άτυπα p-ANCA στη ΠΣΧ στρέφονται τόσο έναντι «tubulin beta isoform 5» στα ανθρώπινα ουδετερόφιλα όσο και έναντι της πρωτεΐνης FtsZ στα βακτηρίδια

Terjung B, Gut 2010

Αντίλογος : Πρόοδος της ΠΧΚ και μετα από κολεκτομή

ΠΣΧ – αυτοάνοσο νόσημα ?



2:1 άνδρες/γυναίκες

Καμιά ανταπόκριση στη
ανοσοκατασταλτική αγωγή



HLA DR3 DQ2

Συσχέτιση με άλλα
αυτοάνοσα νοσήματα



Χαρακτηριστική βλάβη «δίκην
κρομμίου» – διήθηση από
λεμφοκύτταρα (μονοκλωνικά CD3)

Αυτοαντισώματα στη ΠΣΧ	Συχνότητα
Άτυπα p-ANCA	33-87%
ANA	7-77%
Anti SMA	13-20%
Anti-endothelial cell antibody	35%
Anti-cardiolipin antibody	4-66%
ATPO	7-16%
RF	15%

Άγνωστη η σημασία τους

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- ✓ ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ
 - ERC versus MRC

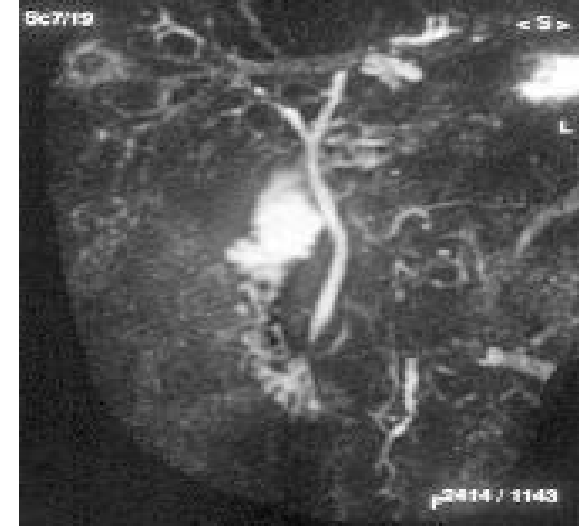
- ✓ ΒΙΟΨΙΑ ΗΠΑΤΟΣ

ERCP



- Στο παρελθόν : Gold Standard για διάγνωση
- Θεραπευτική: Λιθίαση, στενώσεις, κυτταρολογική
- **Επιπλοκές (10-15%)**
σφιγκτηροτομή -ίνωση φύματος, χολαγγειίτιδα
- Ευαισθησία : 89-96%, ειδικότητα : 80-100%

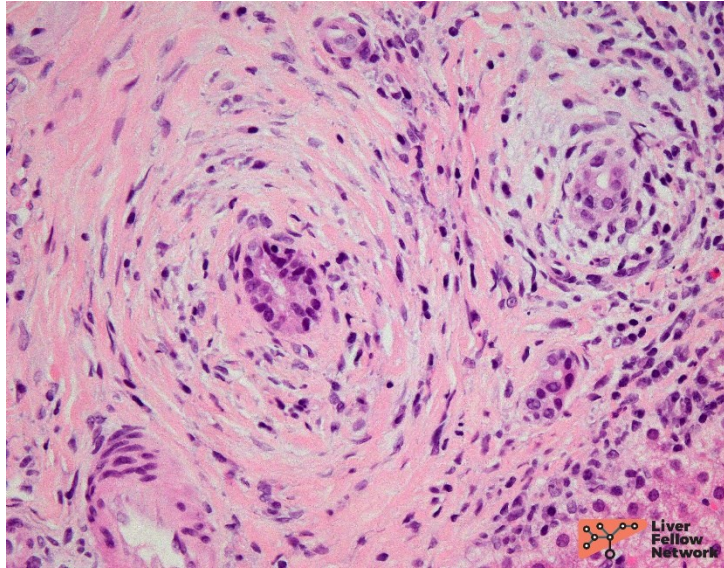
MRCP



- στενώσεις / proximal απεικόνιση, ηπατικό παρέγχυμα
- Ευαισθησία : 80-91%, ειδικότητα : 85-99%
- Λιγότερες επιπλοκές, λιγότερη ακτινοβολία

ESGE/EASL 2017: MRC και όχι ERCP για την διάγνωση

ΒΙΟΨΙΑ ΗΠΑΤΟΣ



περιχολαγγειακή ίνωση και φλεγμονή
ελάττωση και εξαφάνιση φυσιολογικών χολαγγείων
περιπυλαία ίνωση, λεμφοκυτταρικά διηθήματα



Συστήνεται μόνο αν η MRC - κφ
- διάγνωση ΠΣΧ μικρων χολαγγείων

ΑΛΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΠΣΧ

✓ ΠΣΧ των μικρών χοληφόρων (~~περιχολαγγειΐτιδα~~)

- 5 – 15%
- Ιστολογική διάγνωση
- φυσιολογική χολαγγειογραφία
- καλύτερη πρόγνωση

✓ Σύνδρομο επικάλυψης με αυτοάνοση ηπατίτιδα (35% των παιδιών, 5% ενήλικες)

✓ IgG 4 σχετιζόμενη σκληρυντική χολαγγειΐτιδα και αυτοάνοση παγκρεατίτιδα

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΠΣΧ

- ✓ Ειδική **φαρμακευτική** θεραπεία
- ✓ Αντιμετώπιση επιπλοκών χολόστασης – κίρρωσης – πυλαίας υπέρτασης
- ✓ Αντιμετώπιση ειδικών επιπλοκών ΠΣΧ
- ✓ Αντιμετώπιση **κακοήθων επιπλοκών**
- ✓ **Μεταμόσχευση ήπατος**

Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία στην ΠΣΧ άλλη από την **μεταμόσχευση** ήπατος

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΠΣΧ

- ✓ Χολολιθίαση (26%), συνήθως ασυμπτωματική
- ✓ Υποτροπιάζουσες χολαγγειϊτίδες
- ✓ Στένωση κυρίου κλάδου εξωηπατικού χοληφόρου δένδρου
(Σημαντικές στενώσεις - ***dominant strictures***)
- ✓ Χολαγγειοκαρκίνωμα
- ✓ Καρκίνος παχέος εντέρου

ΠΣΧ + ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

- Υποψία σε επιδείνωση χολόστασης, απώλεια βάρους
- $\uparrow$ Ca 19.9 > 130 U/ml (ευαισθησία 79%, ειδικότητα 98%)

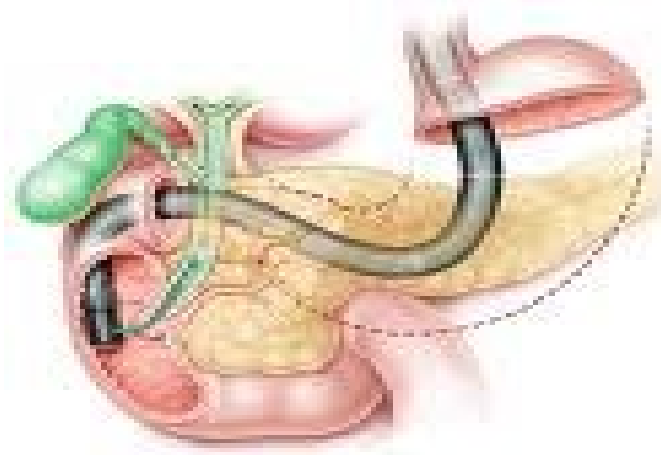
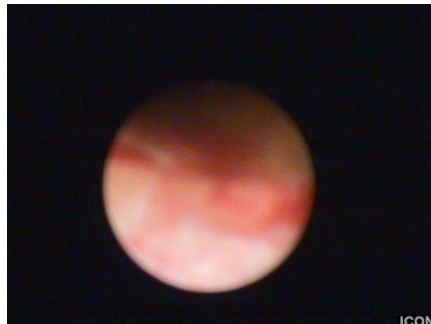
- ERC ????

κυτταρολογική με βούρτσα (ευαισθησία 18-40%, ειδικότητα 100%)

κυτταρολογική + Ca 19.9 + CEA (ευαισθησία 88%, ειδικότητα 80%

.Boonstra K, Hepatology. 2013 Dec; 58(6):2045-55

ERC + Single-operator cholangioscopy (SpyGlass)



Ευαισθησία 33 %, Ειδικότητα 100 %, Θετική προγνωστική αξία 96 %, , Αρνητική προγνωστική αξία 95 %

ΠΣΧ + ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ

✓ Συστήνεται

- κολονοσκόπηση με βιοψίες στην πρωτοδιάγνωση ΠΣΧ
- ΠΣΧ και ΙΦΝΕ: κολονοσκόπηση με βιοψίες **κάθε χρόνο**
- ΠΣΧ χωρίς ΙΦΝΕ : κολονοσκόπηση ανά **5 ετία**

✓ Ενδοσκοπική αφαίρεση κάθε βλάβης και κολεκτομή σε περίπτωση δυσπλασίας στο περιξ βλεννογόνο

ΠΣΧ και νοσήματα χοληδόχου κύστης

- Λιθίαση 25%, πολύποδες 6-14% και καρκίνος (60% των χωροκατακτητικών εξεργασιών)
- Χολοκυστεκτομή σε ΠΣΧ - 37% δυσπλασία και 14% αδενοκαρκίνωμα
- Συνιστάται παρακολούθηση με U/S κάθε χρόνο

Said K, J Hepatol. 2008 Apr; 48(4):598-605.

.Buckles DC, Am J Gastroenterol. 2002 May; 97(5):1138-42.

ΠΣΧ + ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

■ Μόνη θεραπεία για τελικού σταδίου ΠΣΧ

■ Ενδείξεις:

- ✓ Επιπλοκές κίρρωσης
- ✓ Κνησμός
- ✓ Χρόνια ή υποτροπιάζουσα βακτηριακή χολαγγειίτιδα
- ✓ Επίμονη αύξηση χολερυθρίνης

■ Πενταετής επιβίωση: 75-85%

■ Υποτροπή στο μόσχευμα 20 – 25%: 5-10 έτη post - LT

- ✓ Ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου -Ελκώδης κολίτιδα + θεραπεία με στεροειδή για > 3 μήνες post - LT
- ✓ Δυσχερής η διάγνωση - στενώσεις που μιμούνται την ΠΣΧ

- Στένωση ή θρόμβωση της ηπατικής αρτηρίας
- Χρόνια απόρριψη μοσχεύματος
- Στενώσεις αναστομώνσεων

Cholongitas et al, Liver transplantation 2008

Συμπερασματικά - ΠΣΧ

- Μυστηριώδης νόσος με πολλές προκλήσεις
- Αγνώστη αιτιοπαθογένεια / παθοφυσιολογία
- ΔΔ: αυτοάνοση παγκρεατίτιδα
- Δεν υπάρχει φαρμακευτική θεραπεία
- Μείωση επιβίωσης / Κίνδυνος κακοήθειας
- Απαιτητική παρακολούθηση
- Σκέψη για μεταμόσχευση με απλή/μοναδική επιπλοκή
- Προγράμματα επιτήρησης / μελέτη βιολογικού υλικού από ενδοσκόπηση

