

ΑΥΤΟΑΝΟΣΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΗΠΑΤΟΣ

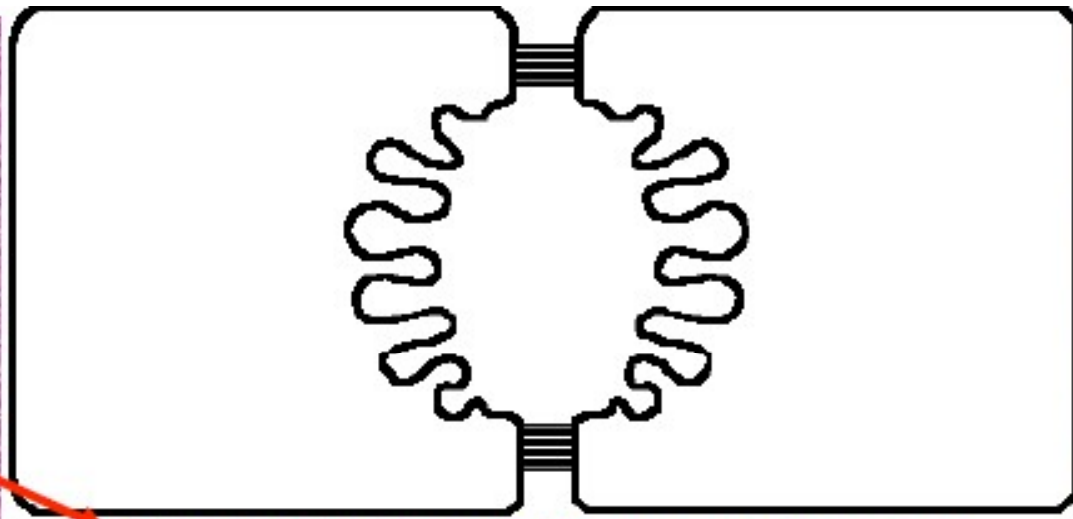
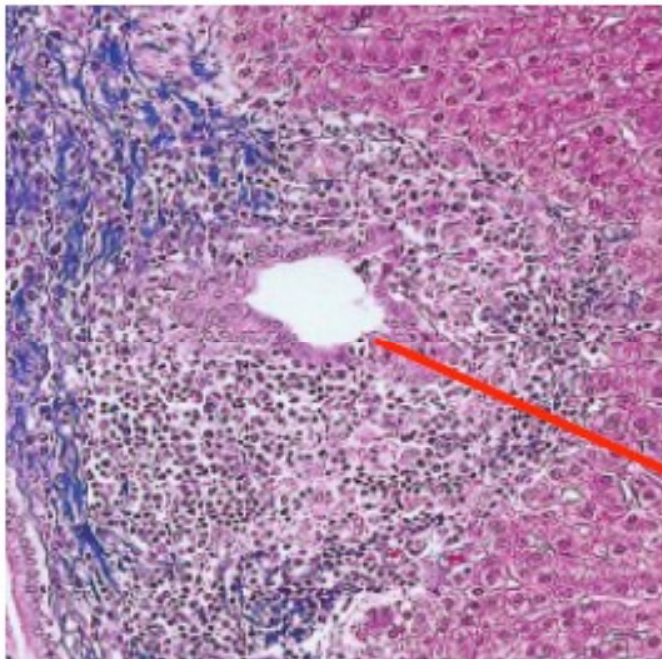
ΙΙ. χολοστατικά

Ιωάννης Κοσκίνας
Καθηγητής Παθολογίας-Ηπατολογίας

Β' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο, Αθήνα



ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ



Sex (f:m)

9 : 1

Age

40 - 60

Survival without treatm.

7.5-16 years

Cholestatic enzyme

Sym

- Fat
- Itch



ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΤΙΔΑ

- **Genetic predisposition**

Monozygotic twins:

>60% PBC Selmi C, et al. *Gastroenterology*

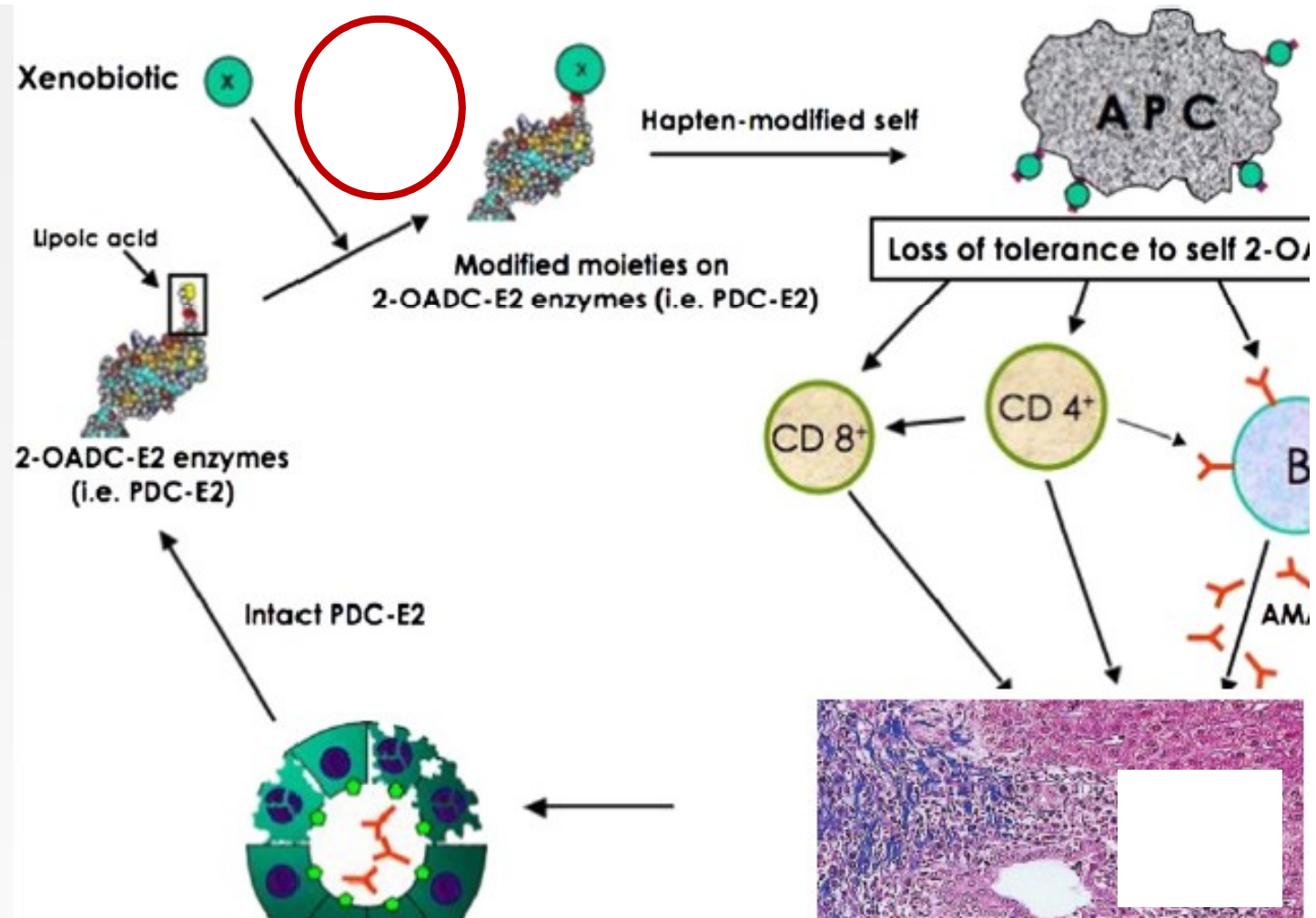
Family members:

6% PBC

GWAS*:

HLA-DQ-B1, II12A, II12B2,

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΤΙΔΑ



ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ

Διάγνωση

- $\Gamma/A = 9/1$
- **χολοστατικού τύπου βιοχημική εικόνα**
- συνήθως ατομικό ή κληρονομικό ιστορικό αυτοανοσίας
- αντιμιτοχονδριακά αντισώματα (**AMA**) **>1/160** (95%)
- συμβατή ή διαγνωστική ιστολογική εικόνα (όχι απαραίτητη)

- ασυμπτωματική η συμπτωματική (χολόσταση – κίρρωση)
- ο ίκτερος αποτελεί εύρημα προχωρημένης νόσου





ΠΧΧ - εργαστηριακά ευρήματα

- **χολοστατική βιοχημική εικόνα:** αλκ. φωσφατάση/γGT >2x N
- μικρή αύξηση AST/ALT
- αύξηση χολερυθρίνης σε προχωρημένα στάδια
- αύξηση **χοληστερίνη** (υψηλότερη HDL από LDL)
- πολυκλωνική υπεργασφαιριναιμία (**αύξηση IgM**)
- **αυξημένη ΤΚΕ** (70%)
- ενδεχόμενα **ηωσινοφιλία**



ΠΧΧ - Συσχετιζόμενα νοσήματα

- Sicca/Sjogren (up to 70%)
- σκληρόδερμα (2-3%)
- σύνδρομο CREST (1-20%)
- ΣΕΛ (1-2%)
- ρευματοειδής αρθρίτιδα 2-6%

- θυροειδίτιδα (5-20%)
- σύνδρομο Raynaud (12%)
- αρθρίτιδα (10%)
- πνευμονική ίνωση,...(5-13%)
 - **πιο συχνά (SSc, SS, ..)**
- νεφρική σωλ/κή οξέωση
- κοιλιοκάκη (1-2%)
- ελκώδης κολίτις (1%)

- καρκίνος μαστού

ΠΧΧ: AMA και ειδικά ANA αντισώματα

Εμφάνιση πριν από τις βιοχημικές ανωμαλίες
και πολύ πιο πριν από τα συμπτώματα

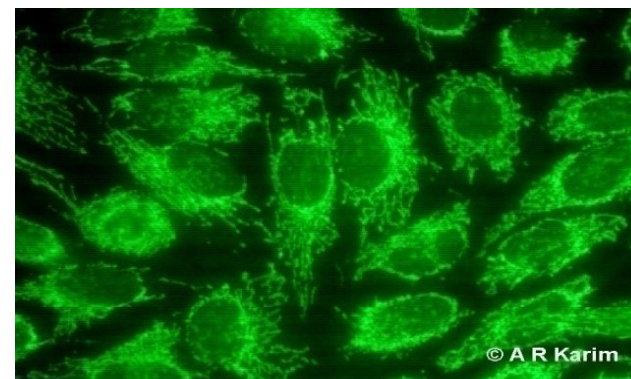
AMA(+) > 1/160 = παθογνωμονικά για ΠΧΧ
σε ασθενή με χολοστατική συνδρομή

Antibodies against E 2 - component of
Keto-acid-dehydrogenase-complexes:

- Pyruvate dehydrogenase (PDH) 95%
- Ketoglutarate dehydrogenase (OADC) 40-90%
- branched chain – ketoacid dehydrogenase (BCKD) 55%

ANA (+) : Sp100 (nuclear body) και gp210
(nuclear membrane): ειδικά για PBC
- χρήσιμα στην AMA(-) PBC

ευαισθησία (95%)



αντι-M2 (ELISA)

ευαισθησία (98%)
ειδικότητα (96%)

Yeaman SJ, Lancet 1988;1:1067-70

Bassedine MF, Semin Liv Dis 1997;17:49-60



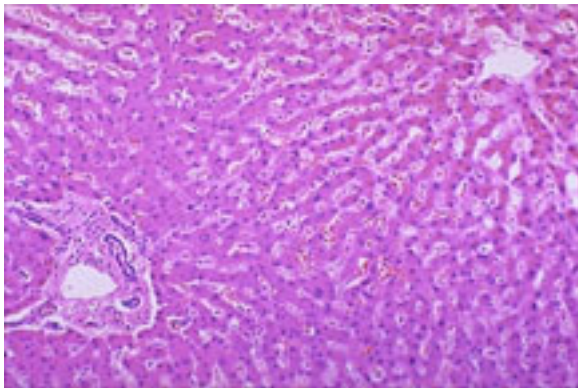
Παθογένεια ΠΧΧ

Τα AMA αντισώματα

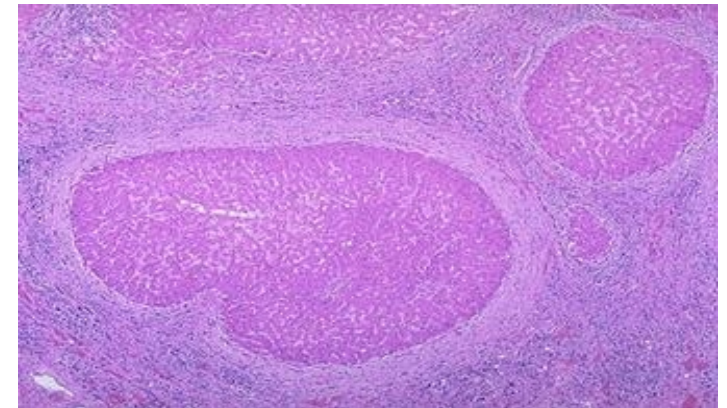
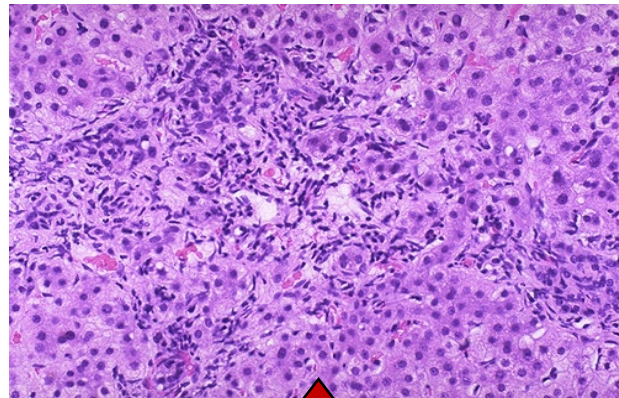
- δύναται να προηγούνται της κλινικής και ιστολογικής εικόνας
- ο τίτλος δεν συσχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου ή την ανταπόκριση στην θεραπεία
- δεν συσχετίζονται με την υποτροπή στο ηπατικό μόσχευμα
- δεν προκαλούν νόσο στα πειραματόζωα
- αρνητικά σε ποσοστό 5-10% των ασθενών με ΠΧΚ

ΠΧΧ- βιοψία ήπατος

- **διάγνωση και χωρίς τη βιοψία ήπατος**
- **κοκκιωματώδης νόσος** , καταστροφή μικρών/μεσαίων ενδοηπατικών χοληφόρων
- **απαραίτητη για τη σταδιοποίηση της νόσου**
- **τέσσερα στάδια βαρύτητας** κατά Ludwig /Scheuer (στάδιο IV = χολική κίρρωση)

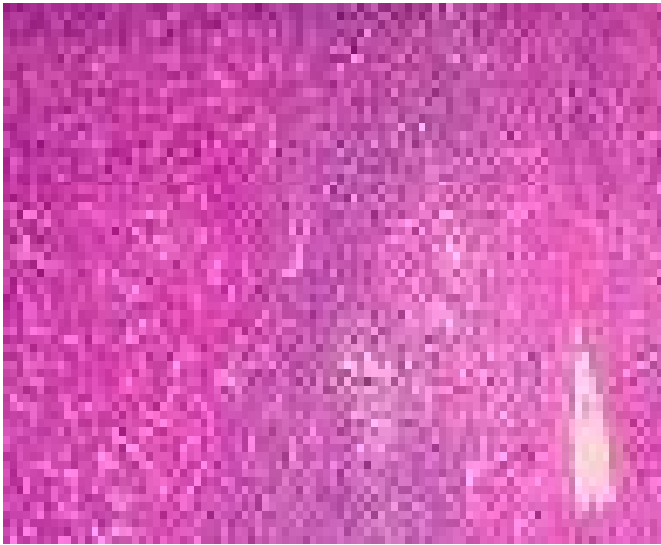


Normal Liver Biopsy

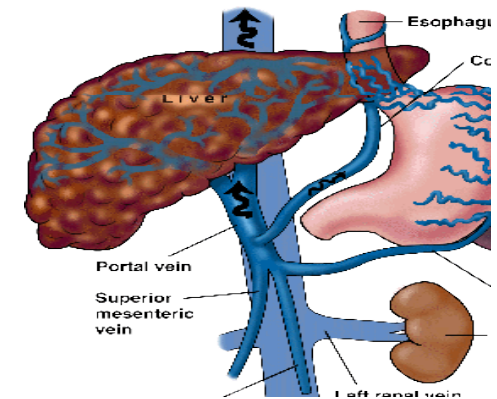


↑
Πυλαίο διάστημα με φλεγμονώδη διήθηση, εξαφάνιση χοληφόρων , μικροζώδης κίρρωση

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ



- Ανάπτυξη κίρσων & αιμορραγία χωρίς κίρρωση
- προ-κολποειδική πυλαία υπέρταση





ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ

Κλινική εικόνα

- **Ασυμπτωματική** (συνήθως σήμερα)
- **Συμπτωματική**
 - κνησμός – κόπωση
 - ίκτερος
 - επιπλοκές πυλαίας υπέρτασης
 - συμπτώματα άλλων αυτοανόσων νοσημάτων
 - συμπτώματα οστεοπόρωσης

«εξελικτική» πορεία χωρίς αυτόματες υφέσεις

Μοντέλα επιβίωσης στην ΠΧΧ

στοιχεία του ασθενούς σε μια συγκεκριμένη στιγμή – προβλέπουν τον κίνδυνο θανάτου για τα επόμενα χρόνια

YALE	EUROPEAN	MAYO	OSLO	GLASGOW
Ηλικία	Ηλικία	Ηλικία	Κιρσοραγία	Ηλικία
Χολερυθρίνη	Χολερυθρίνη	Χολερυθρίνη	Χολερυθρίνη	Χολερυθρίνη
Ηπατομεγαλία	Λευκωματίνη	Λευκωματίνη		Ασκίτης
Ίνωση	Κίρρωση	Χρόνος Quick		Ίνωση
	Χολόσταση	Οίδημα		Χολόσταση
				Σωμ. Mallory

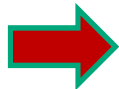
Δείκτης Mayo = $0,871 * \log_e(\text{χολερυθρίνη, mg/dl}) + (-2,53 * \log_e(\text{λευκωματίνη, gm/dl}) + 0,039 * (\text{ηλικία, έτη}) + 2,38 * \log_e(\text{χρόνος προθρομβίνης, sec}) + 0,859 * (\text{οίδημα})$

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

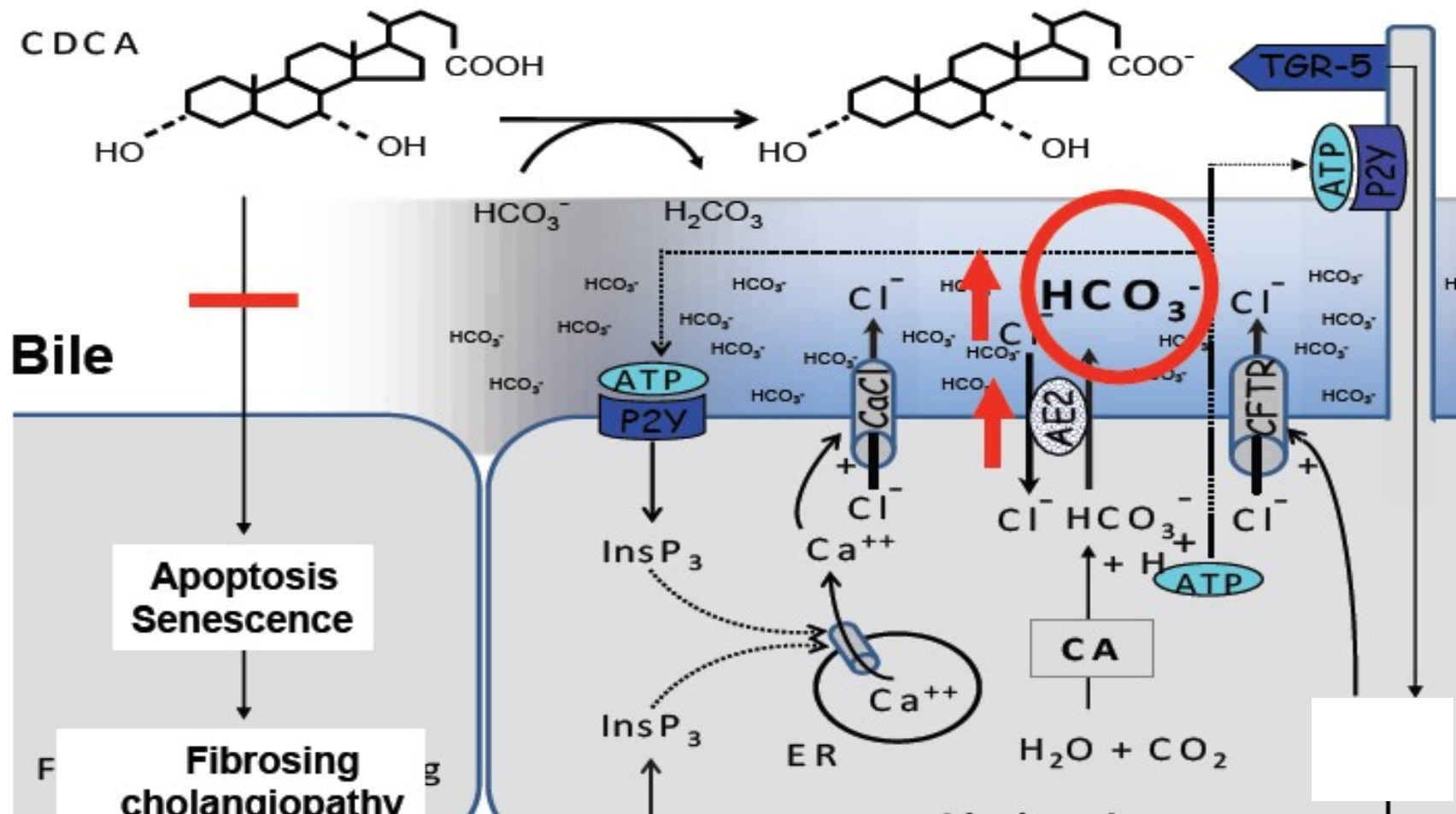
Murtaugh PA et al Hepatology 1994;20:126-34

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΧΧ

Agent	Efficacy	Safety	Reference
D-penicillamine	Removes copper	Dysgeusia, thrombocytopenia	Bodenheimer HC Jr, et al. <i>Hepatology</i> 1988;8:1139-1142.
Azathioprine	Possible survival	—	Christensen E, et al. <i>Gastroenterology</i> 1989;96:1089-1091.
Chlorambucil	Biochemical	Bone marrow suppression	Hoofnagle JH, et al. <i>Gastroenterology</i> 1988;94:1327-1334.
Prednisolone	Histologic	Osteoporosis, Cushing's syndrome	Leuschner M, et al. <i>J Hepatol</i> 1988;7:333-337.
Cyclosporine	Survival	↓ Renal function and ↑ hypertension	Wiesner RH, et al. <i>N Engl J Med</i> 1990;322:1419-1424. Lombard M, et al. <i>Gastroenterology</i> 1993;104:519-526.
Colchicine	Biochemical	Diarrhea	Bodenheimer H Jr, et al. <i>Gastroenterology</i> 1988;94:124-129.
Methotrexate	None	Bone marrow suppression, fatigue, pulmonary fibrosis	Bach N, et al. <i>Am J Gastroenterology</i> 2003;98:187-193. Combes B, et al. <i>Hepatology</i> 1988;8:1139-1142.

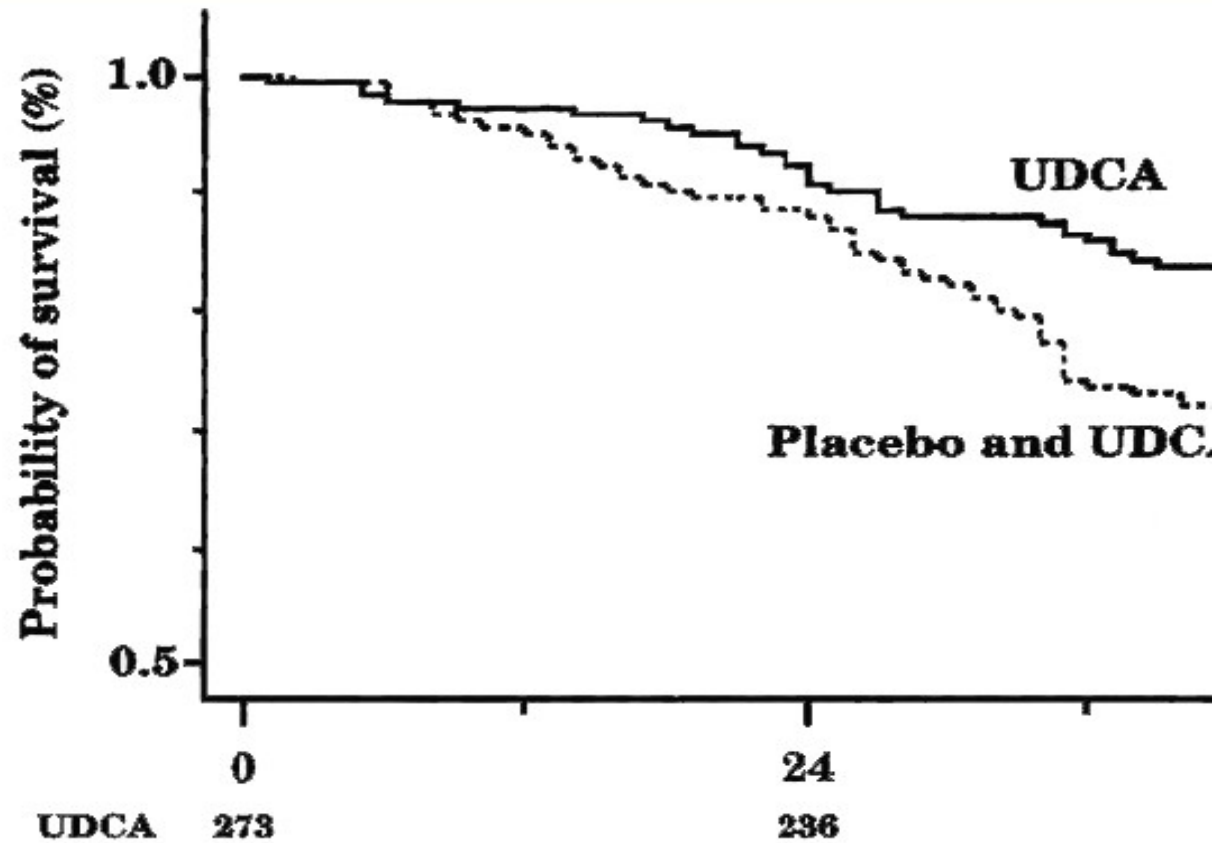


ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΤΙΔΑ



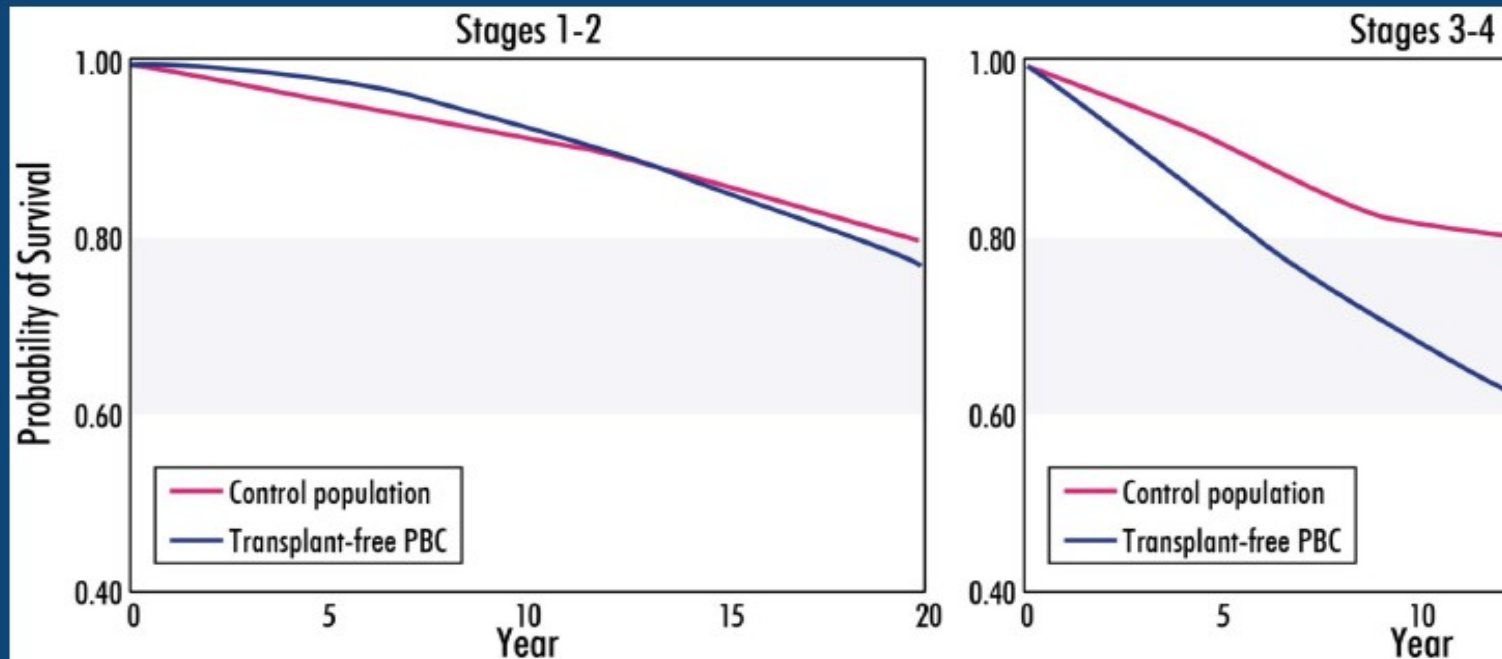
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΧΧ

UDCA Is an Effective Therapy



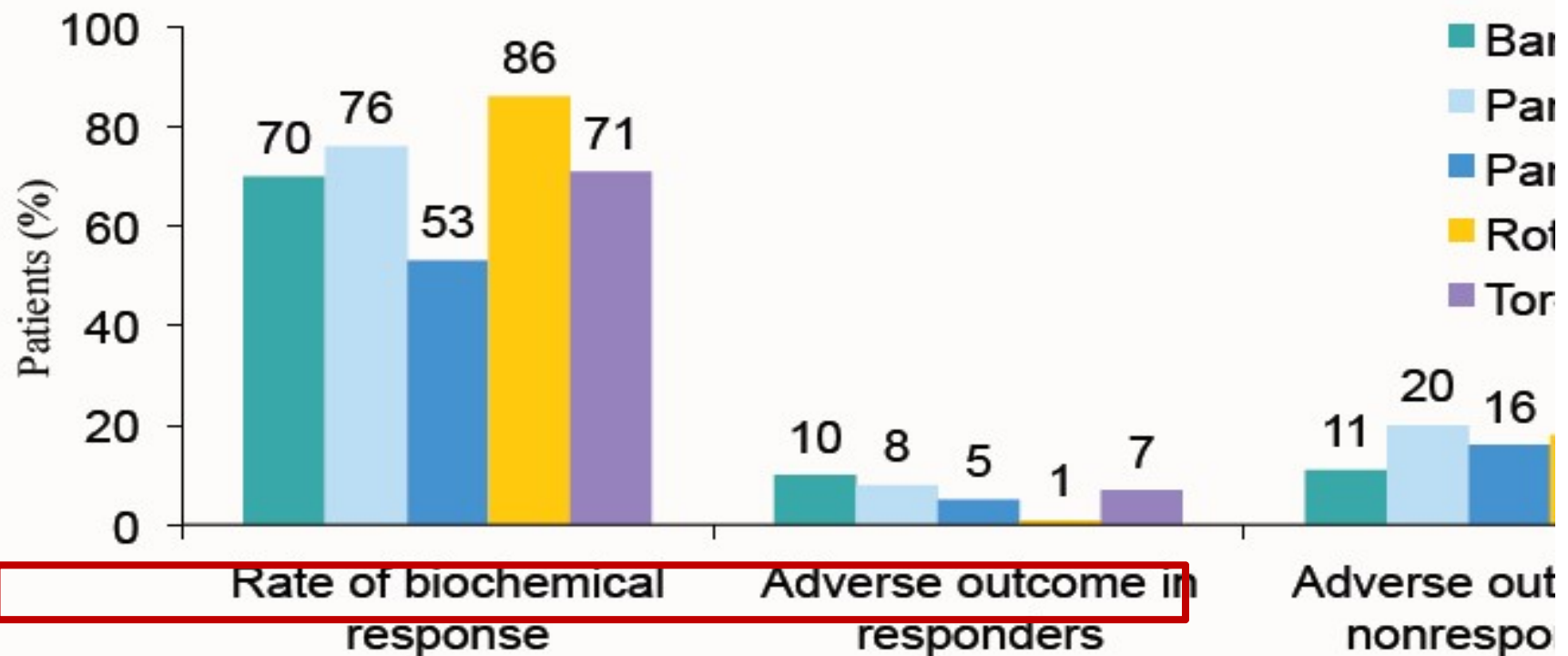
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΧΧ

PBC Prognosis by Stage on Ursodeoxycholic Acid



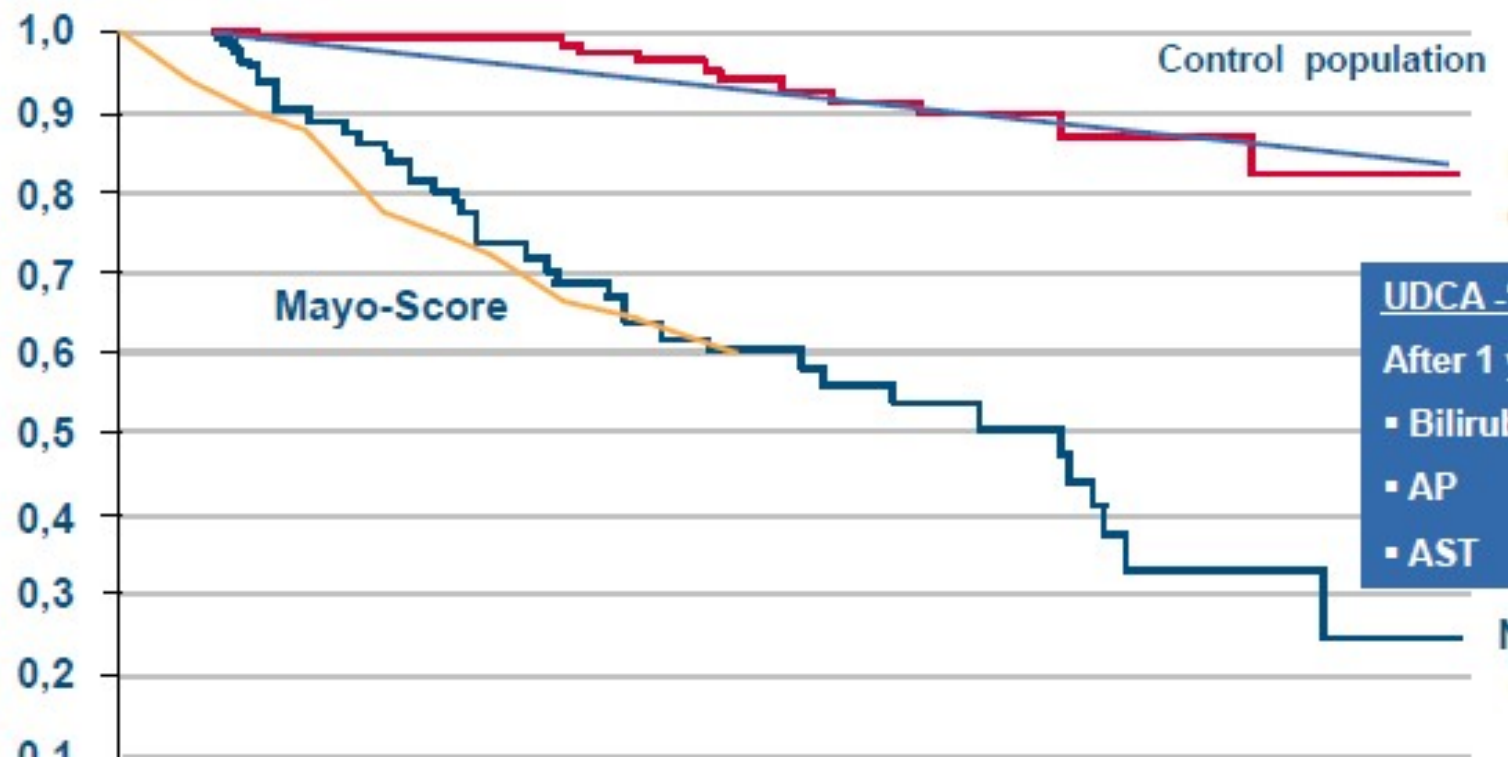
ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΧΟΛΙΚΗ ΚΙΡΡΩΣΗ

Criteria for “Response” to UDCA in *Early-Stage Patients*



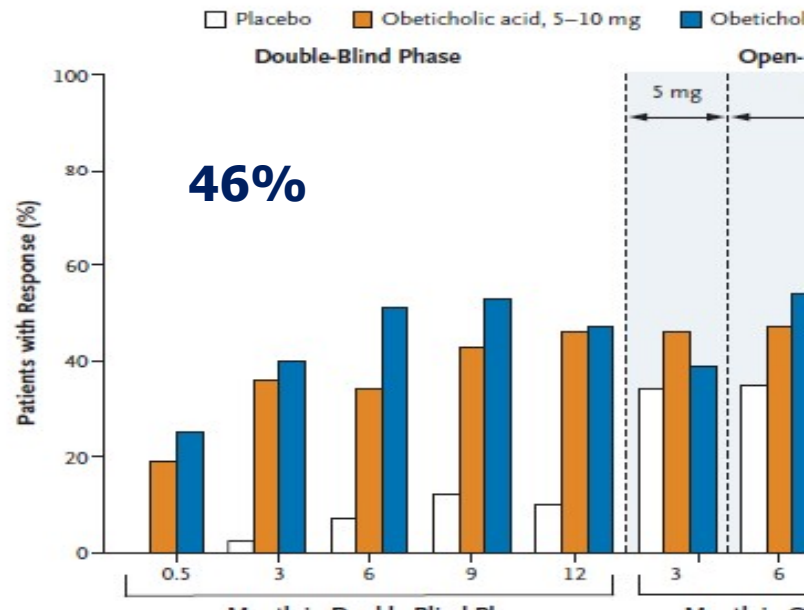
UDCA in PBC: Prognosis of „Responde „Non-Responders“

transplant free survival



Obeti-Cholic Acid στην ΠΧΚ

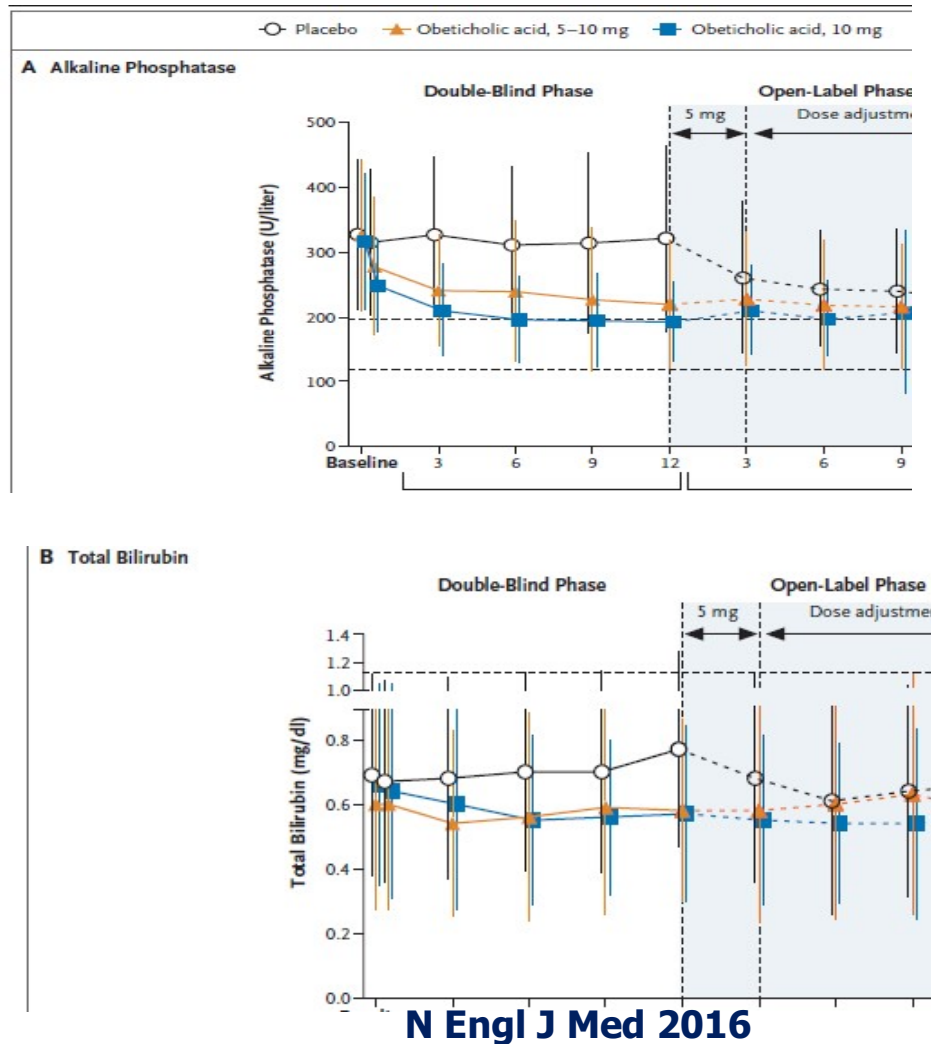
SAP <1.67 xUNL and 15% reduction from baseline and bilirubin <UNL



Event

↓ 50-70%

Event	Placebo (N=73)	Obeticholic Acid, 5-10 mg (N=70)	Obeticholic Acid, 10 mg (N=73)
Number of patients (percent)			



A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis

Patients who did not meet the Paris II criteria under URSO

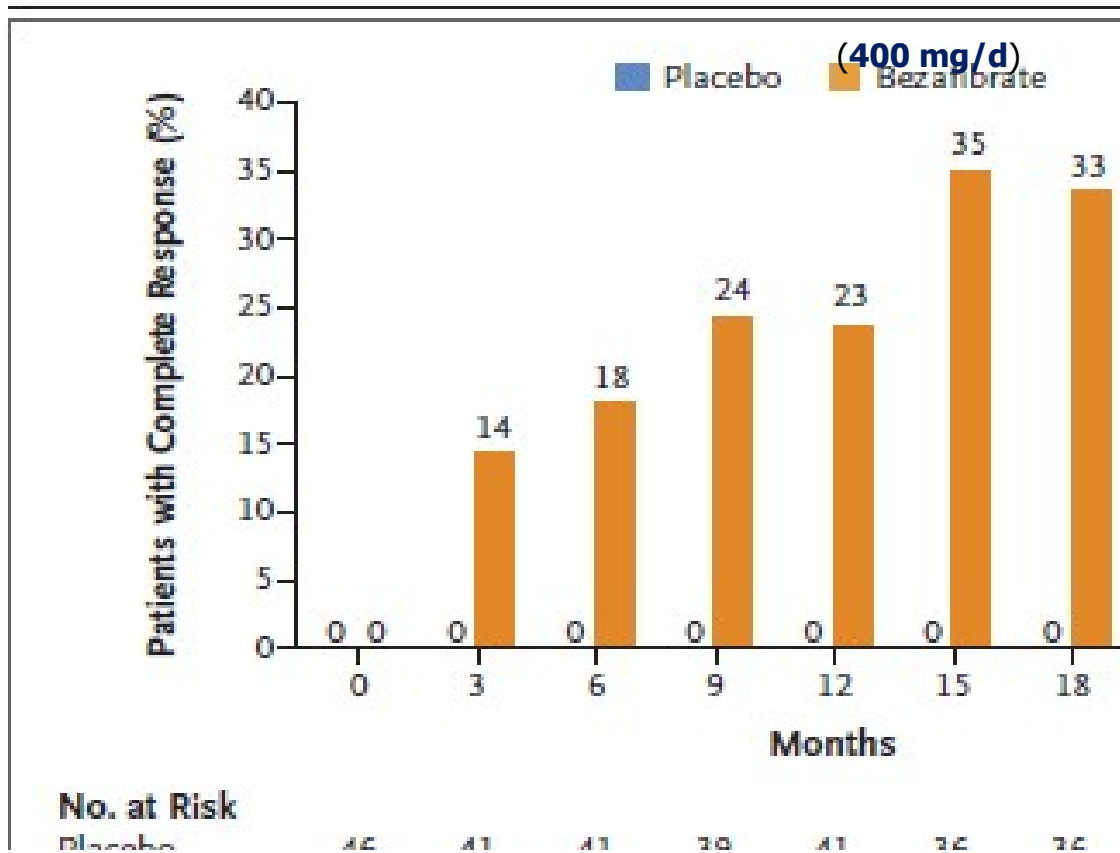
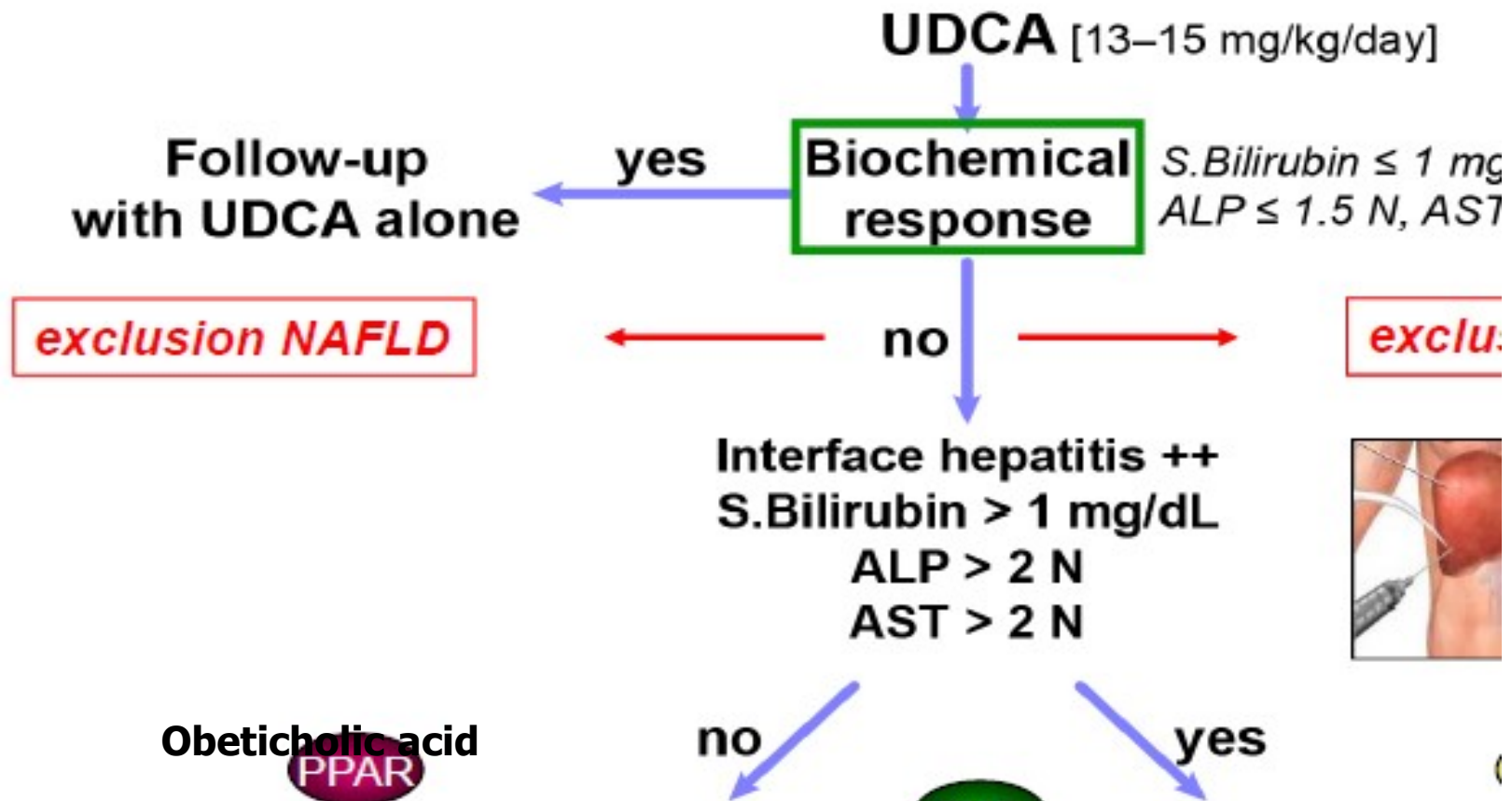


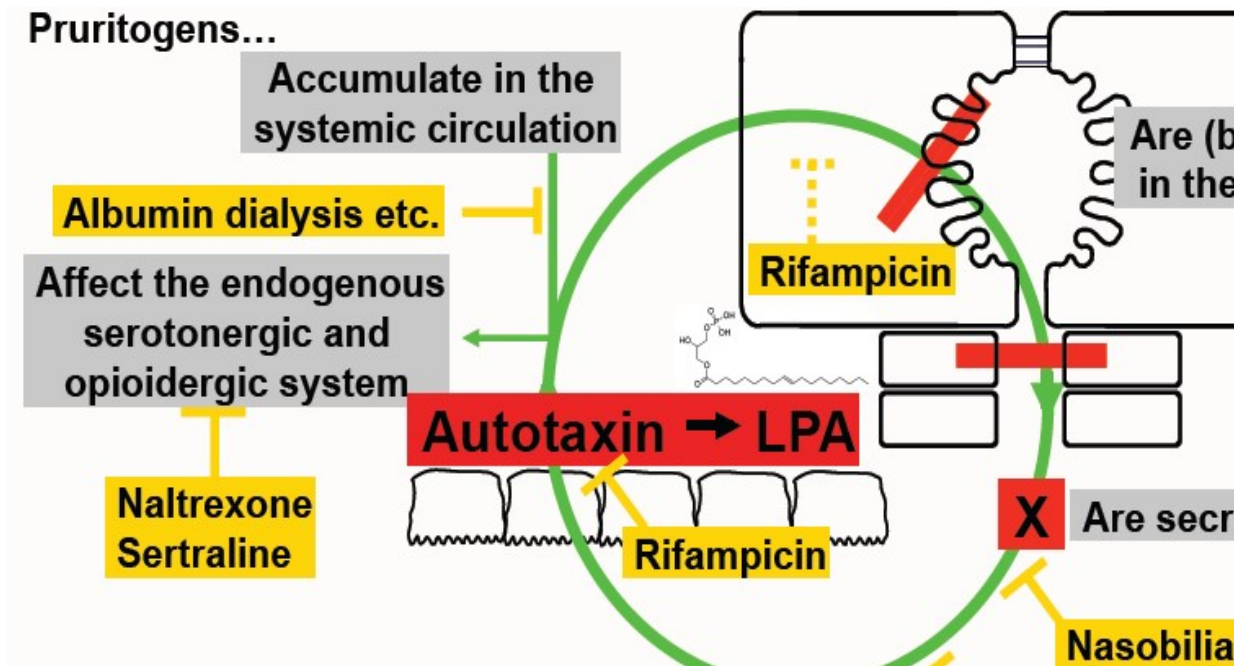
Table 3. Incidence of Adverse Events Occurring in 10% or More and All Serious Adverse Events.*

Event	Bezafibrate Group (N=50) no. of patients with
Any adverse event	43 (86)
Arthralgia	7 (14)
Myalgia	10 (20)
Nasopharyngitis	9 (18)
Bronchitis	4 (8)
Depressive mood	7 (14)
Abdominal pain	7 (14)
Pruritus	4 (8)
Diarrhea	1 (2)
Flulike syndrome	5 (10)
Any serious adverse event	14 (28)

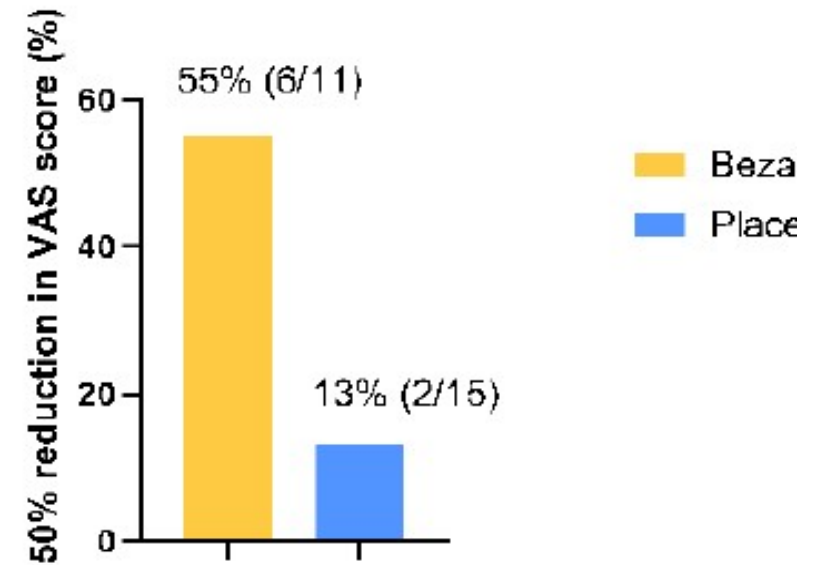
Θεραπευτικός αλγόριθμος ΠΧΚ



ΠΧΧ – ΚΝΗΣΜΟΣ



Bezafibrate 40 mg X 21 d



Gastroenterology 2020



ΠΧΧ- θεραπεία

Μεταμόσχευση όταν:

- Επιπλοκές κίρρωσης (χολερυθρίνη >6)
- Επίμονος κνησμός
- Επιδεινούμενο αίσθημα εξάντλησης



Proposed clinical care standards for PBC

Exclude alternate aetiologies for cholestasis: Undertake abdominal US in all patients with suspected PBC as part of baseline assessment

1st line treatment: UDCA at 13–15 mg/kg/day in all patients with PBC

Identify patients at risk of progressive disease: Document risk using biochemical response indices after 1 year of UDCA therapy

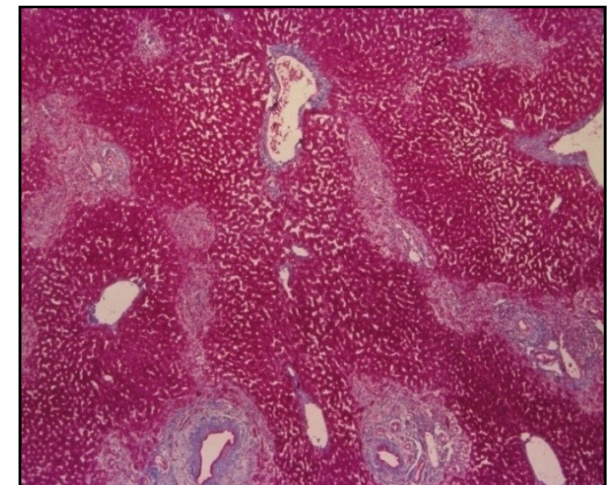
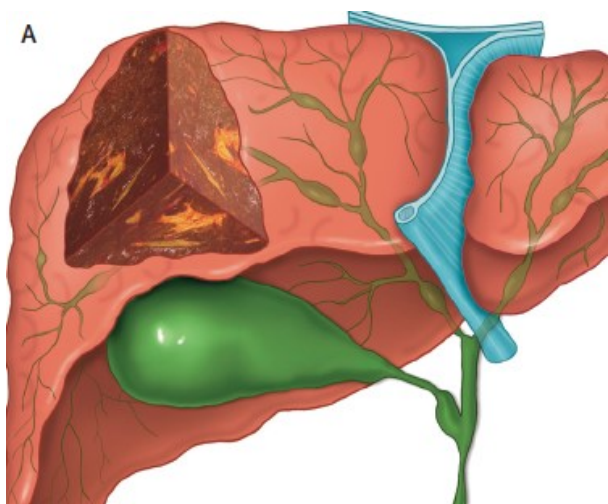
Recognize impact on QoL: Ensure appropriate investigation and treatment of symptoms (particularly pruritus, sicca complex, fatigue)

Maximise opportunity for timely LTx: Discuss all established patients with bilirubin >50 $\mu\text{mol/L}$ (3 mg/dl) or evidence of decompensated liver disease* with a hepatologist linked to a transplant programme

Optimize prevention of osteoporotic bone fractures: Assess risk of osteoporosis in all patients. Treat/follow-up in line with national guidelines

Diagnose and treat of PBC with features of AIH promptly: Recognize as rare and when suspected, perform liver biopsy with expert clinicopathological assessment

Πρωτογενής Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα



Ανδρες 70%, μέση ηλικίας 40 ετών

Σε έδαφος ΙΦΝΕ (5-7%)

Χολοστατική βιοχημική εικόνα (Δ.Δ φάρμακα)

ANCA (+) 70%, +/- IgM αύξηση

Πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

Εντόπιση

- **87% εξω+ενδο-ηπατικά χοληφόρα**
- 11% ενδοηπατικά χοληφόρα
- 2% εξωηπατικά
- ? μικρά χολαγγεία (MRCP/ERCP-)
 - βιοψία

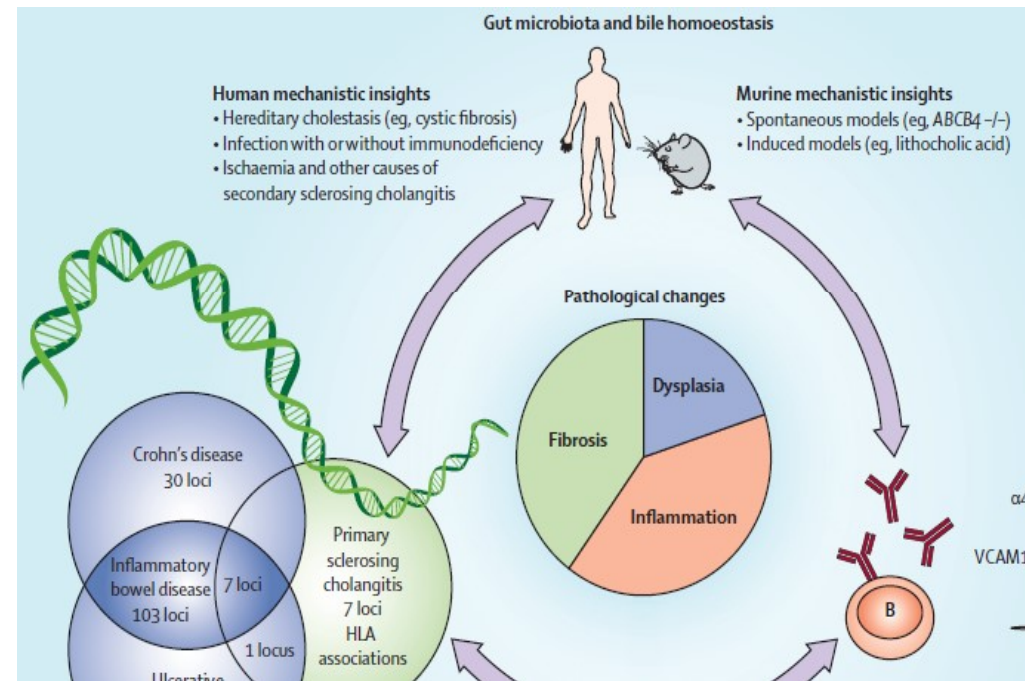
- 15% προσβολή του κυστικού πόρου



Πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

Ανοσολογικά

- HLA DRw52a >70%
- HLA-B8, DR3, DR4
- **High IgM 40-50%**
- **ANCA(+) 60-70%**
- ANA, SMA (+) 6-30%
- αύξηση γ-σφαιρινών 30%





Πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

- Pathogenesis poorly understood
 - Main reason for lack of effective medical therapy
- Immune-mediated disease?
 - Immunosuppressants ineffective (exc.: IgG4, AIH)
- Gut-derived factors (LPS, lymphocytes)?
 - No firm correlation with IBD activity (liver transp
 - Antibiotics, microbiome, new biologicals?
- Ischemia?



Πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

- ♂/♀: **2 / 1**
- Μέση ηλικία διάγνωσης **40έτη**

Κλινικά στοιχεία

- Ασυμπτωματική 20%
- Συμπτωματική 80%
 - χρόνια χολόσταση
 - χολαγγειίτιδα **10-15%**
 - κίρρωση-πυλαία υπέρταση

Θάνατος / OLTx **50%, 8έτη**

Χολάγγειο-CA: **10%-13%**

80% συνυπάρχει ΙΦΝΕ:

- συνήθως η ΙΦΝΕ εμφανίζεται πριν την PSC
- **ελκώδης κολίτιδα (80%)** (παν-κολίτιδα)
- Crohn με προσβολή παχέος εντέρου-10%

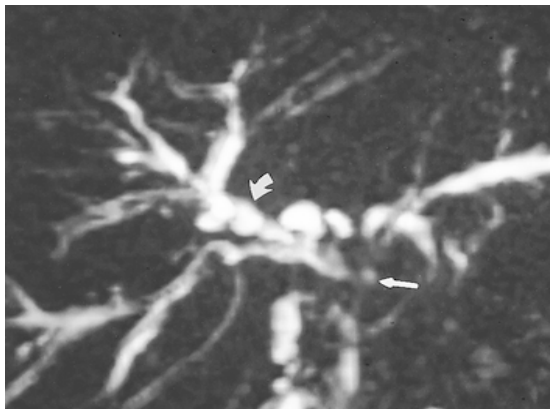
– **Αυξημένος κίνδυνος δυσπλασίας και CA παχέος εντέρου**

- **2%-10% των ΙΦΝΕ συνδυάζεται με PSC**

Πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

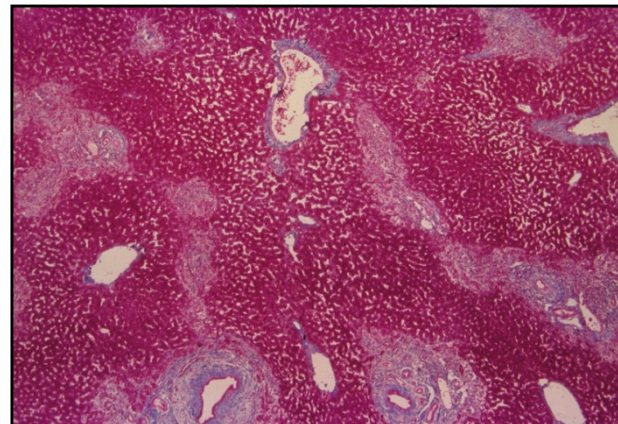
MRCP:

- ευαισθησία **80%-90%**
- ειδικότητα **87%-88%**
- **Μειονεκτήματα**
 - ήπια PSC (όχι διάταση χοληφόρων)
 - small duct PSC



Βιοψία

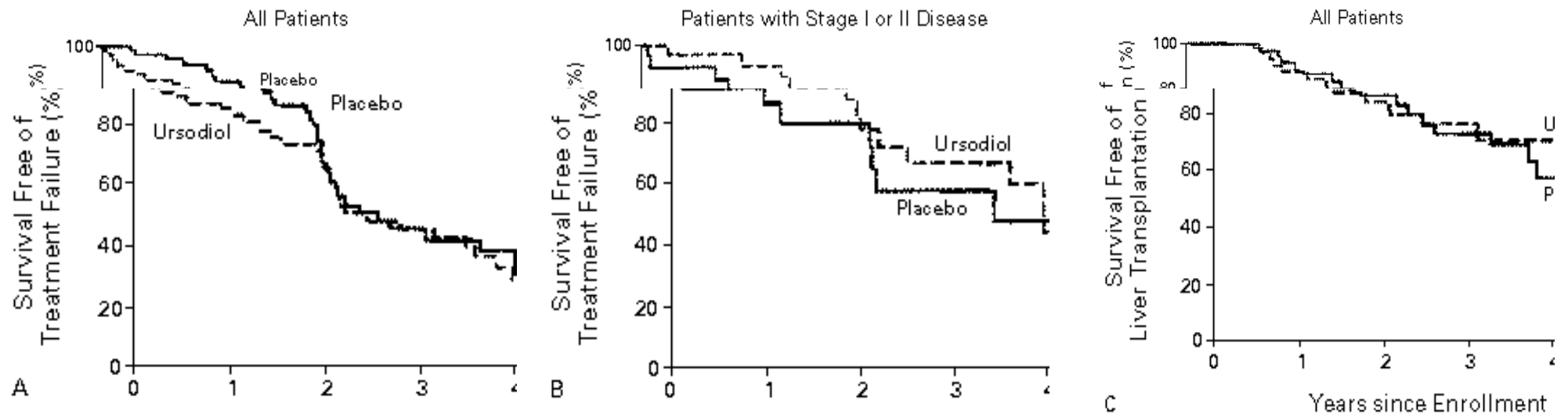
- όχι απαραίτητη στη διάγνωση της PSC
- εκτίμηση της ίνωσης
- σημαντική στη διάγνωση **small-duct PSC** (φυσιολογική MRCP)
- συνύπαρξη με ΑΙΗ



ΠΣΧ και UDCA

102 ασθενείς - UDCA:13-15mg/kg/day (n=51) ή placebo (n=51)

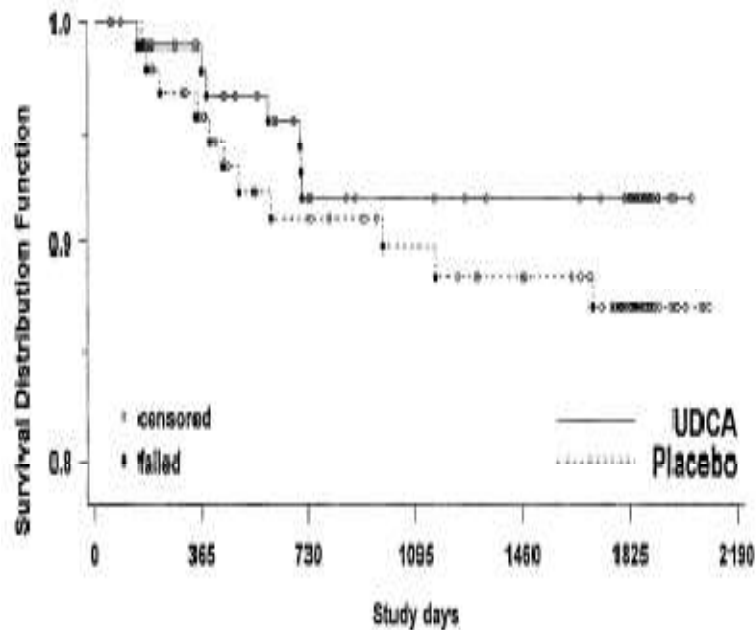
Μέσος χρόνος παρακολούθησης: 2.2 χρόνια



Επιβίωση χωρίς θεραπευτική αποτυχία ή ανάγκη για μεταμόσχευση

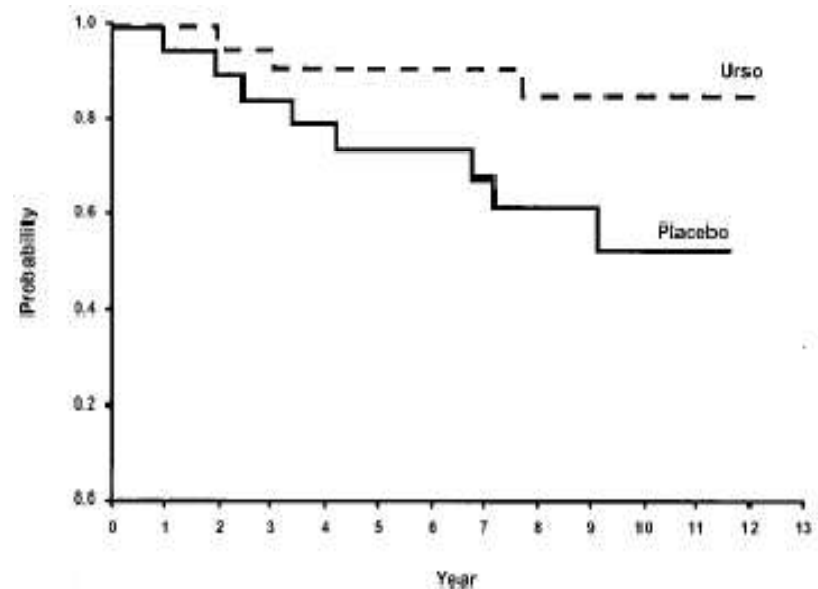
Lindor et al, NEJM, 1997

UDCA στην ΠΣΧ



UDCA **17-23mg/kg**:
τάση αυξημένης επιβίωσης
(n=219, 5yrs)

Olsson R et al, Gastroenterol 2005



Μείωση δυσπλασίας - καρκίνου παχέος
εντέρου με τη χρήση UDCA
μείωση 74%!!

Ann Intern Med 2001, Gastroenterol 2003

ΠΣΧ-θεραπεία



AMERICAN ASSOCIATION FOR
THE STUDY OF LIVER DISEASES

Recommendations:

*28. In adult patients with PSC, we
recommend
against the use of UDCA as
medical therapy (1A).*



*1. The limited data base does not yet
recommendation for the general use of
2. Currently there is suggestive but limited
for the use of UDCA for chemoprevention
cancer in PSC (II-2/C2). UDCA may be
considered in high-risk groups such as
strong family history of colorectal cancer
colorectal neoplasia or longstanding cirrhosis
(III/C2).*

Πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

- No established medical therapy

A1 C2 UDCA (15–20 mg/kg/d), avoid higher dose

B1 Endoscopic therapy (ERC) of dominant strictures

A1 Liver transplant (end-stage liver disease; recurrent bacterial cholangitis, pruritus, biliary dysplasia)



Πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

Νέα φάρμακα

Steroidal FXR agonist *Obeticholic acid*

AESOP (phase 2)²⁴¹: In patients with PSC, ALP was significantly reduced by 5–10 mg OCA but not by 1.5–3 mg OCA for 4 weeks.

Non-steroidal FXR *Cilofexor*

- ▶ PSC (phase 2)¹⁰³: 12 weeks of cilofexor improved serum levels of γGT, AST, ALT, bile acid and C4 levels. No pruritus (effect on pruritus for improvement).
- ▶ PRIMIS (NCT03890120): ongoing phase 3 evaluation of cilofexor. Preliminary results suggest that cilofexor reduces the risk of fibrosis progression in PSC.

FGF19 mimetic *Aldafermin/NGM282*:

PSC (phase 2)¹³⁵: at 12 weeks improved non-invasive markers of hepatic fibrosis, but not ALP. Side effects: gastroenteric symptoms.

Πρωτογενής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

Νέα φάρμακα

Norucholic acid
(norUDCA; nor-
ursodeoxycholic acid)

- ▶ PSC (phase 2)²¹²: dose-dependent improvement in bile acid levels and other liver enzymes over 12 weeks of previous response to UDCA; good safety profile; no aggravation of pruritus.
- ▶ Phase 3 study (NCT03872921) in PSC with bi

CCR2/CCR5 antagonist

Cenicriviroc:

- ▶ PERSEUS (phase 2)²⁴⁷: 24 weeks of CVC treatment; patients with PSC achieved a modest (but not significant) reduction in ALP; CVC was well tolerated

LOXL2 inhibitor

Simtuzumab:

- ▶ PSC (phase 2)²²⁸: treatment for 96 weeks did not reduce liver fibrosis (hepatic collagen content, Ishak fibrosis score); frequency of PSC-related clinical events comparable to placebo.



Επιπλοκές ΠΣΧ

- Κόπωση
- **Κνησμός**
- **υποτροπιάζοντα επεισόδια χολαγγειίτιδας (30%)**
- μείζονες στενώσεις ΧΠ (10-50%)
- **Χολάγγειο-CA (15%)**
- CA παχέος σε ασθενείς με ΙΦΝΕ (14%/5ετία)
- Μεταβολική οστική νόσος (9%)
- Κίρρωση
- Λιθίαση χοληφόρου δένδρου

Κνησμός

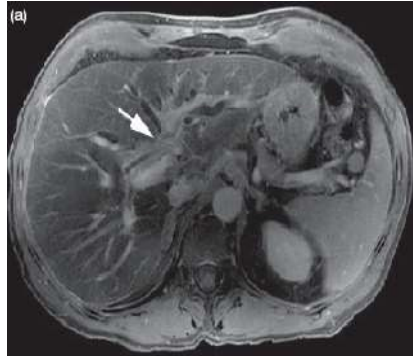
- ένταση σχετίζεται με βαρύτητα PSC
- μπορεί να είναι ιδιαίτερα έντονος

Αγωγή

- Χολεστυραμίνη (4-16gr)
- ? UDCA (15-20 mg/kg BΣ)
- ριφαμπικίνη (150-600mg)
- ανταγωνιστές οπιοειδών
 - ναλτρεξονη

ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

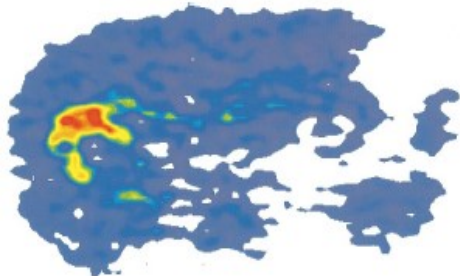
MRI-scan



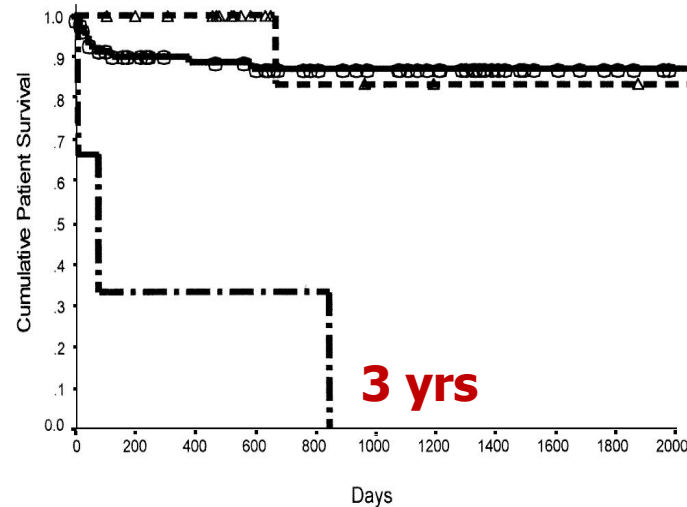
MRCP



PET scan

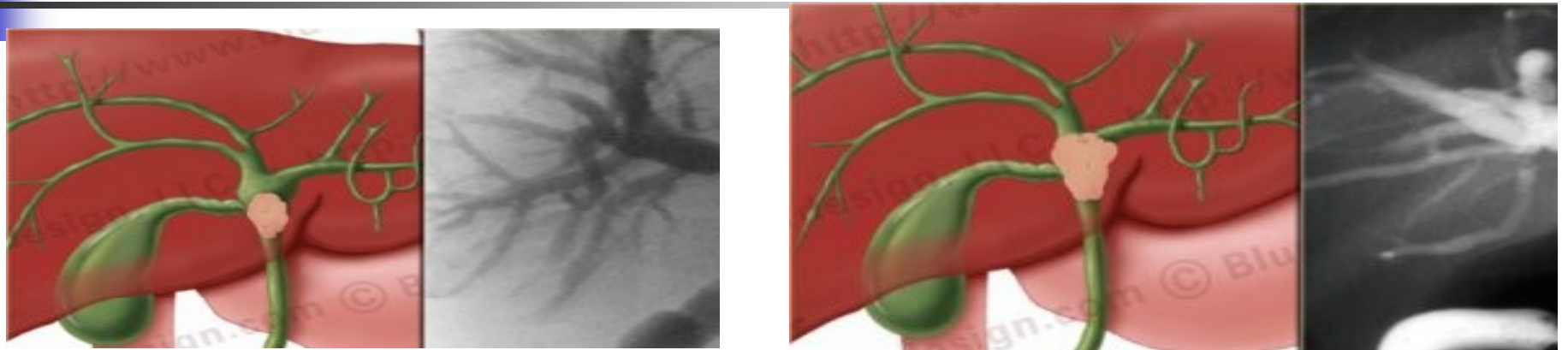


- ❖ 6-20% των ασθενών με ΠΣΧ
- ❖ Συνήθως ανεγχείρητο κατά τη διάγνωση
- ❖ Πτωχή πρόγνωση
- ❖ Αποκλείει μεταμόσχευση (early stage ?)
- ❖ Αιφνίδια αύξηση SAP/γGT, +/- CEA, CA19.9
- MRCP- ERCP/cytology.....



ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Απεικονιστικά χαρακτηριστικά (ERCP)



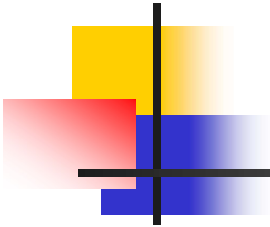
Ευαισθησία: 75-85%, Ειδικότητα: 70-75%, Ακρίβεια: 95%



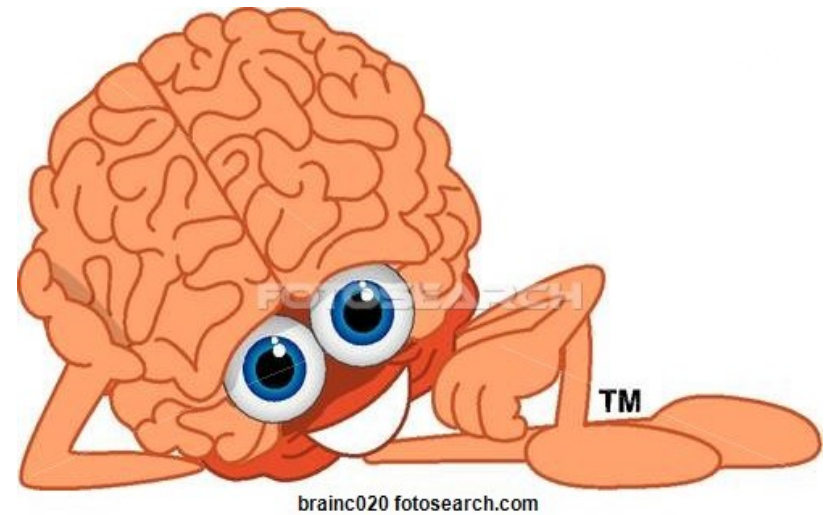
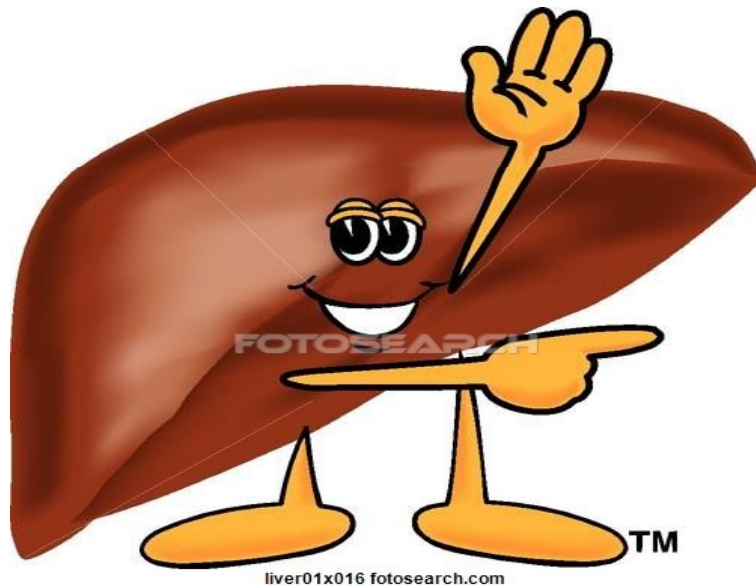
ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΗΠΑΤΟΣ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- ❖ Επιπλοκές κίρρωσης
- ❖ Επίμονος κνησμός / κόπωση
- ❖ Υποτροπιάζουσα χολαγγειίτις
- ❖ Επίμονη αύξηση χολερυθρίνης
- ❖ χολαγγειο- CA



Αρκετά ...!!!!



Ευχαριστώ