

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

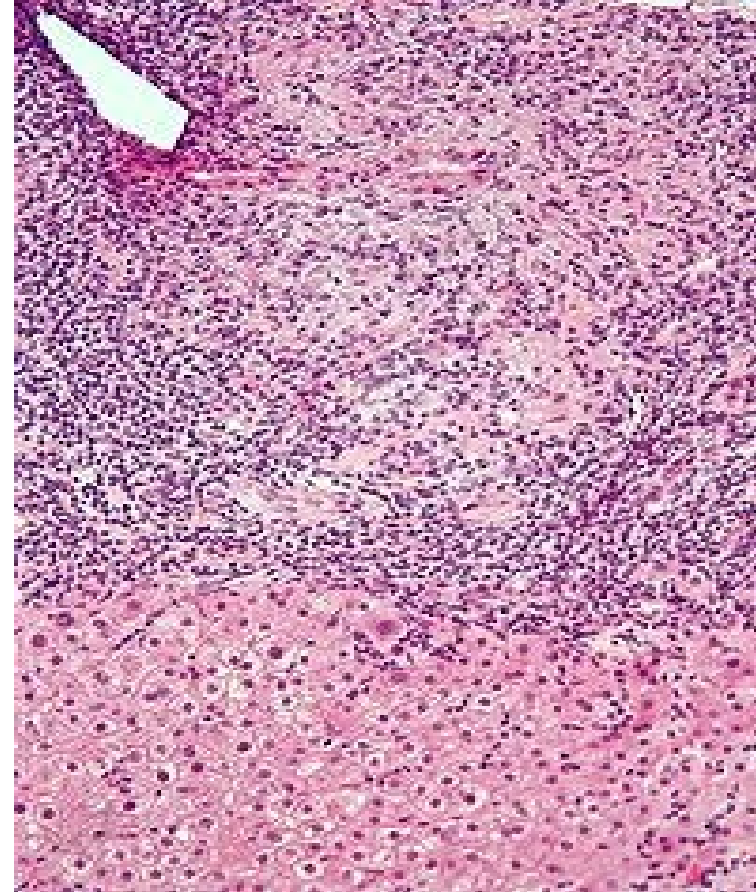
Σήψη

Ενδοηπατική χολόσταση κύησης

ΑΜΑ Θετικά – Αύξηση IgM

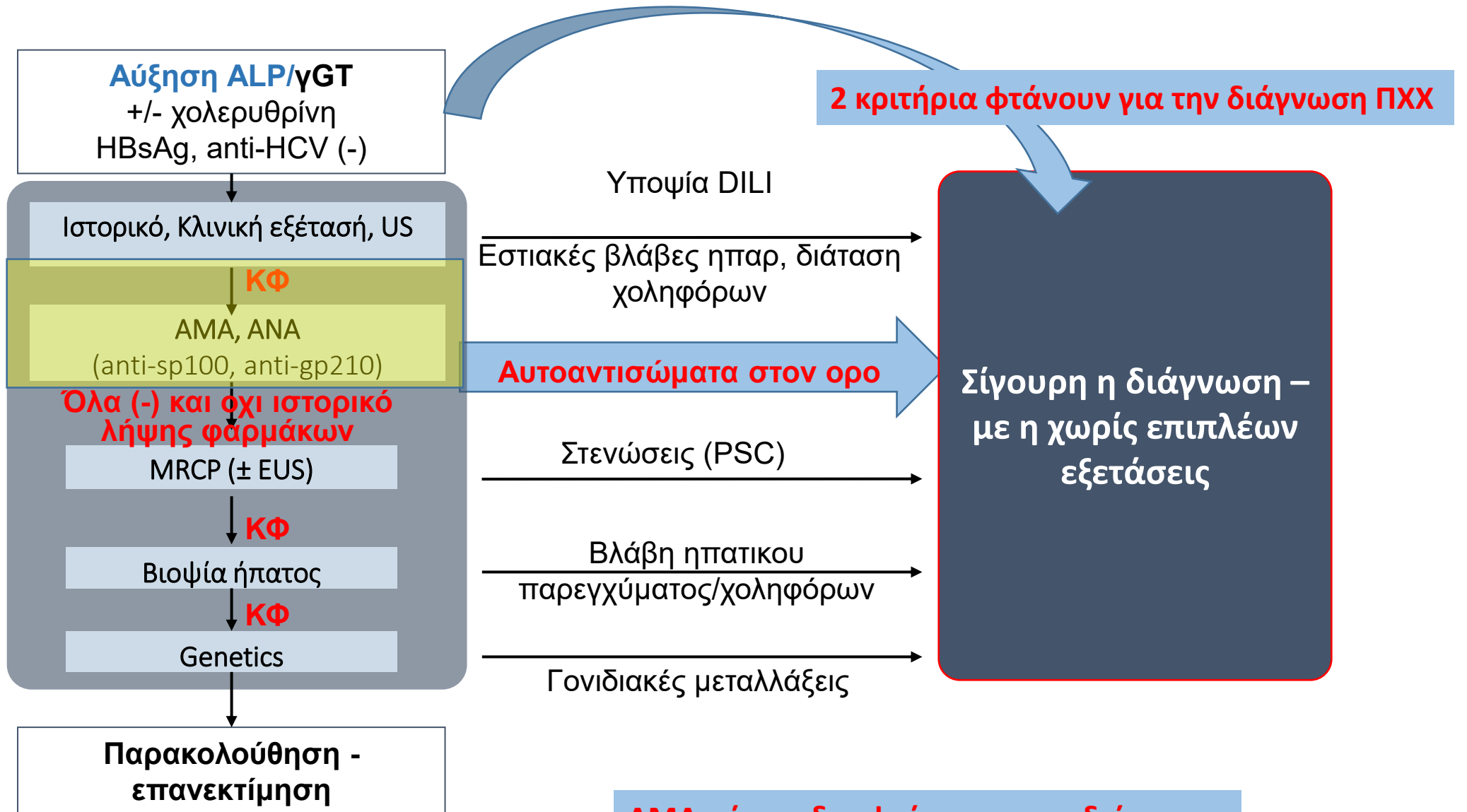
- Βιοψία ήπατος

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



ΠΧΚ σταδίου 1-2

Αλγόριθμος αντιμετώπισης χρόνιας (>6μν) χολόστασης



AMA μόνο – δεν φτάνει για την διάγνωση

Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα (ΠΧΧ)

- χρόνια, φλεγμονώδη, 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

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^ο = 100-800 x↑
- Αυξανόμενη τάση:
 - ↑επιπολασμός ΗΠΑ (12 χρ) –72% στις γυναίκες (33,5-57.8/100000) και 114% άνδρες (7,7-15,4/100000)

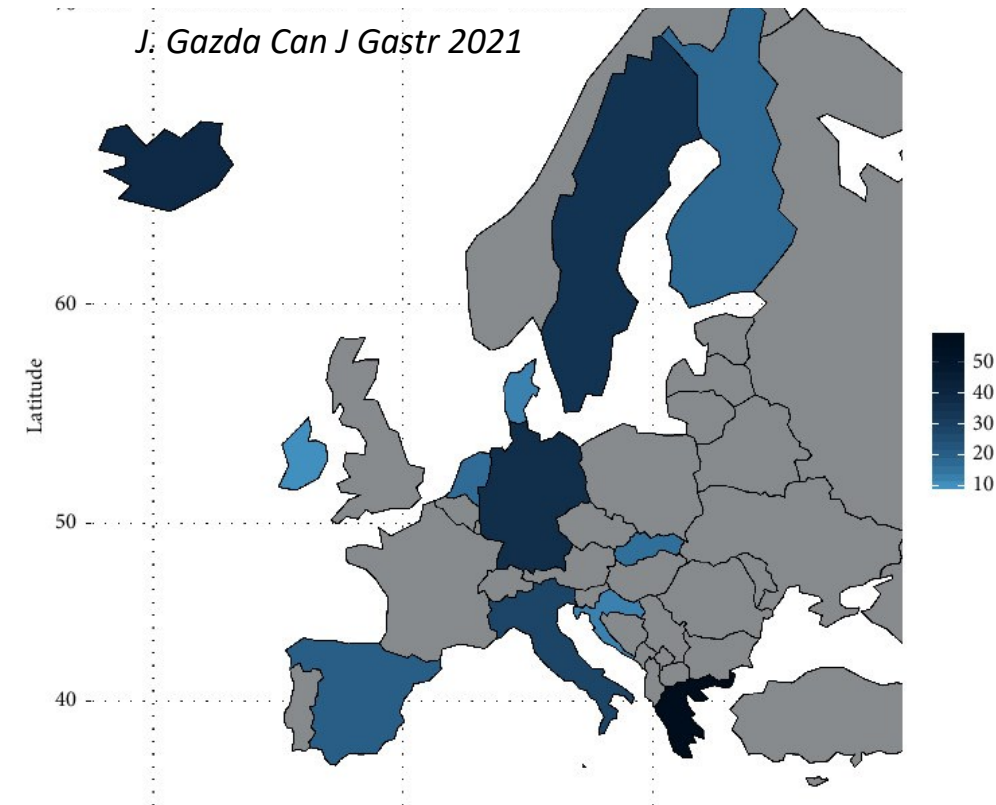
Lu M et al Clin Gastro Hep 2018

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
- Κιρσοραγία
- ΗΚΚ

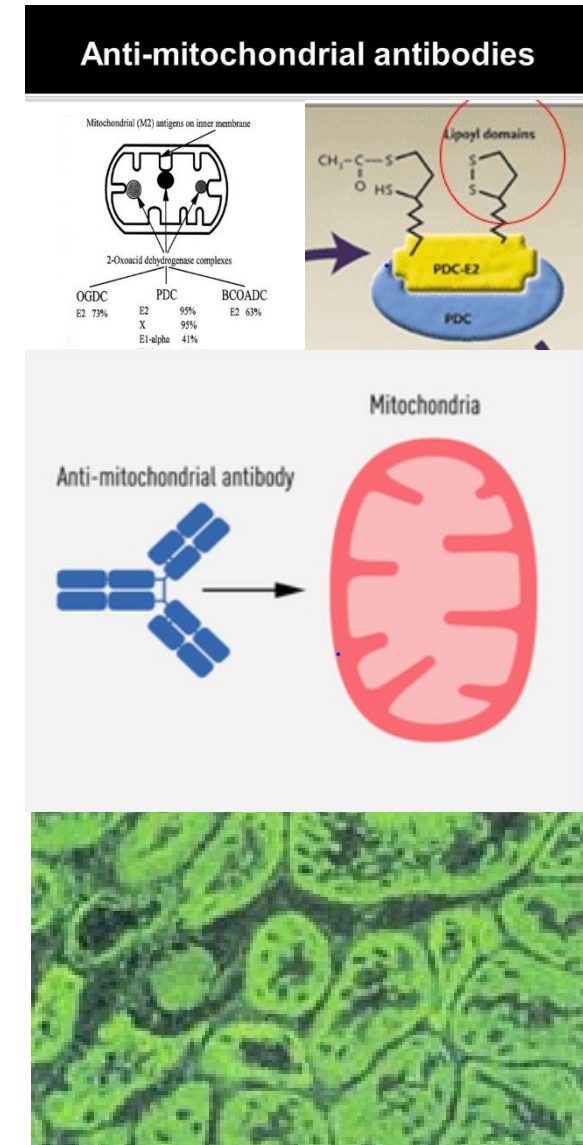


ΣΥΝΟΔΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

- Οστεοπόρωση
- Σ. Sicca - Σ. Sjogren
- Σκληρόδερμα/CREST - ΡΑ
- Αυτοάνοση θυροειδίτιδα
- 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**

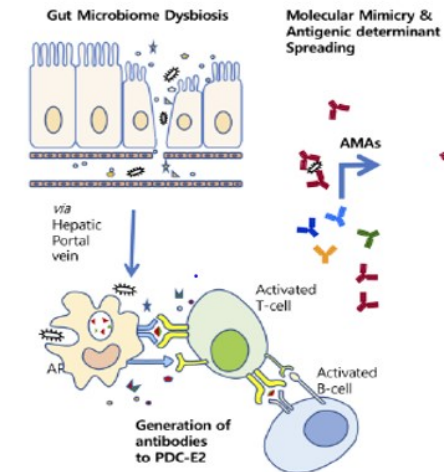
Αιτιοπαθογένεια ΠΧΧ

- **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

Παθογένεση ΠΧΧ – πολυπαραγοντική – άγνωστη.....

Επιγενετική υπερέκφραση miR-506

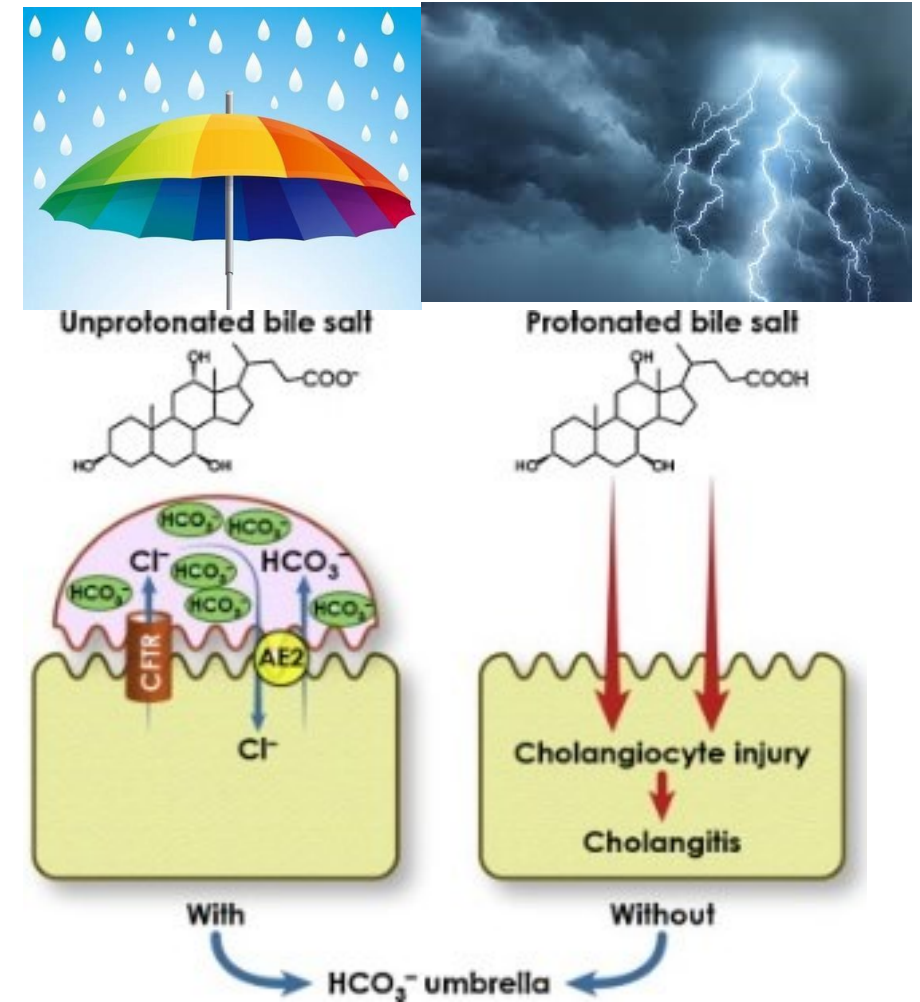
Βλάβη αντλίας anion exchanger AE2 (Cl/HCO₃) =

προστατευτική αλκαλική ομπρέλα επιθηλιακών
κυττάρων χολαγγειων

- επιτρέπει την είσοδο υδρόφοβων μονομερών των χολικών οξέων
- ↑↑ Απόπτωση, Παραγωγή ενεργών ριζών οξυγόνου
- Εμφάνιση **PDC-E2** στη εξωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων αποπτωτικών κυττάρων

- **ΠΥΡΟΔΟΤΗΣΗ ΚΑΤΑΡΑΚΤΗ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ**

ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ Ανοσολογική θύελλα



NO UMBRELLA ????? – NO PROTECTION

Primary biliary cholangitis: a multifaceted pathogenesis with potential therapeutic targets

Marco Carbone¹, Chiara Milani¹, Alessio Gerussi¹, Vincenzo Bonci¹, Laura Cristofari¹, Pietro Invernizzi^{1,2*}

¹Division of Gastroenterology, Center for Autoimmune Liver Diseases
²European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RA) *Corresponding author. Address: Centre for Autoimmune Liver Disease

Italy; Tel.: +39039.2334515; E-mail address: Pietro.invernizzi@unimib.it (P. Invernizzi).

1. Autoimmunity

- Genetic susceptibility
- Microbial mimicry
- Xenobiotics

• Ανοσολογική επίθεση έναντι **PDC-E2**

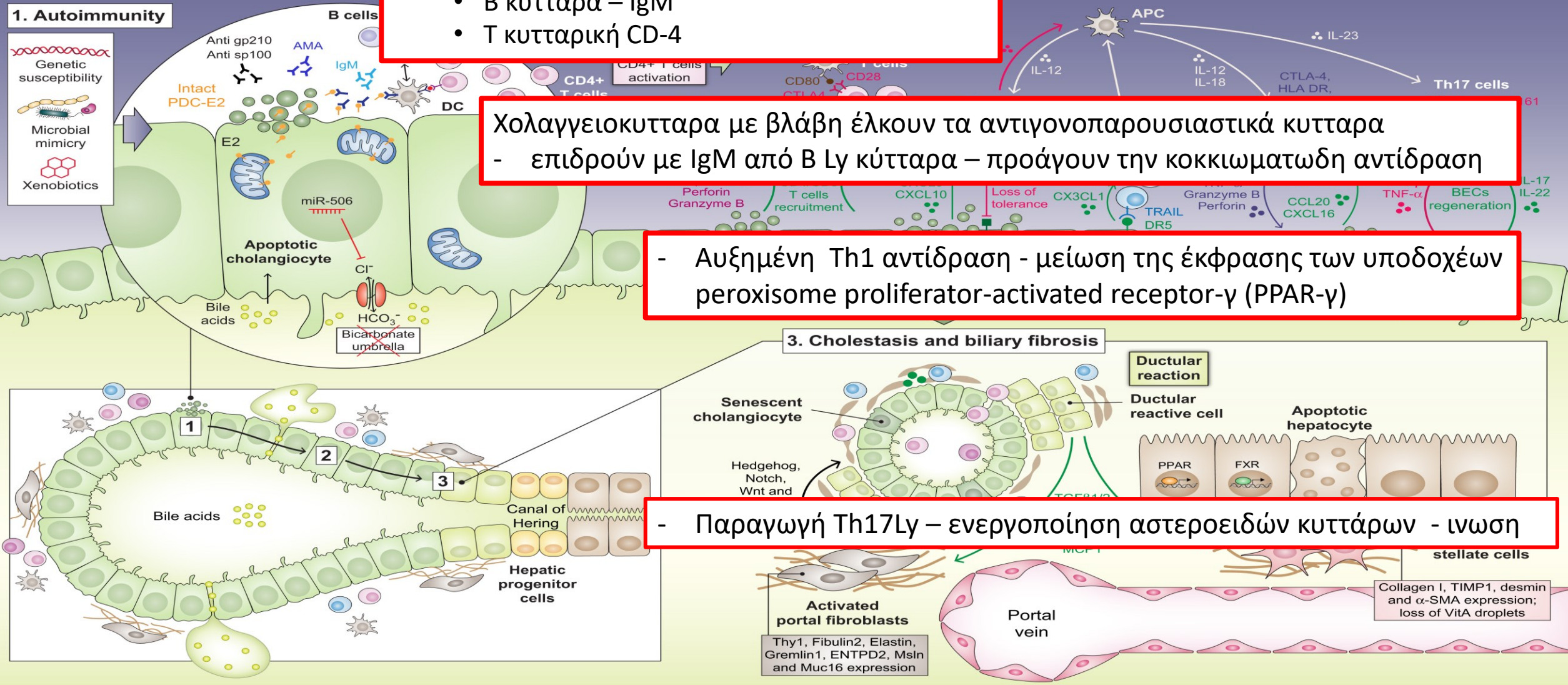
- Β κύτταρα – IgM
- Τ κυτταρική CD-4

Χολαγγειοκύτταρα με βλάβη έλκουν τα αντιγονοπαρουσιαστικά κυτταρα
- επιδρούν με IgM από Β Ly κύτταρα – προάγουν την κοκκιωματωδη αντίδραση

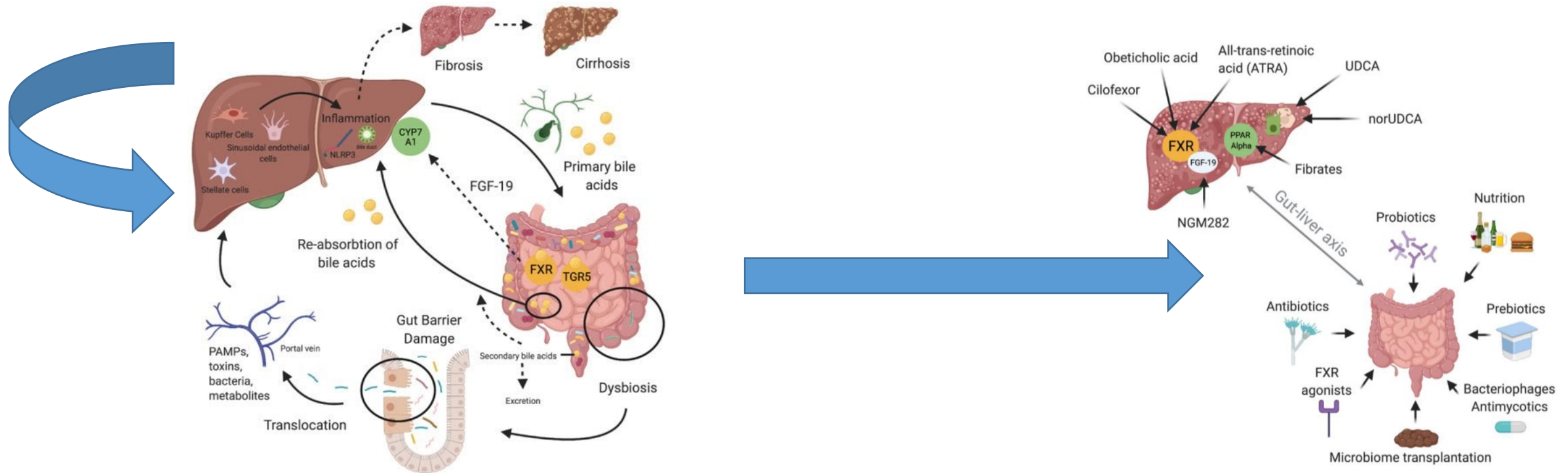
- Αυξημένη Th1 αντίδραση - μείωση της έκφρασης των υποδοχέων peroxisome proliferator-activated receptor-γ (PPAR-γ)

3. Cholestasis and biliary fibrosis

- Παραγωγή Th17Ly – ενεργοποίηση αστεροειδών κυττάρων - ινώση



Δυσβίωση, άξονας «έντερο – ήπαρ», χολικά οξέα.....



- Τα **χολικά οξέα** παράγονται στο ήπαρ από χοληστερίνη- στο έντερο συμμετέχουν στη πέψη των λιπιδίων και αλληλοεπιδρούν με το μικροβίωμα και τους κυτταρικούς υποδοχείς Takeda G-protein-coupled receptor 5 (TGR5) και farnesoid X receptor (FXR) - ενεργοποίηση των αυξητικών παραγόντων ινωβλαστών -19 (FGF-19) = feed back ρύθμιση της σύνθεσης τους στο ήπαρ
- Στην PBC – διαταραχές μικροβιωματος- **δυσβίωση** – διαταραχή στην έκφραση των υποδοχέων (FXR,

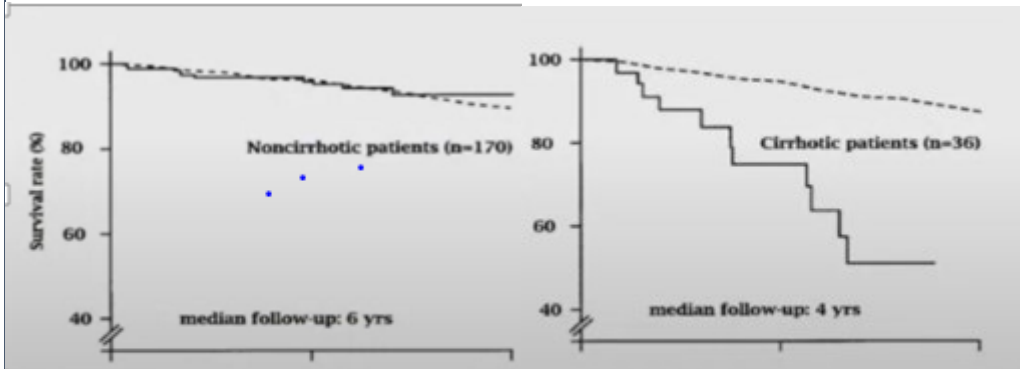
Φυσική ιστορία

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*

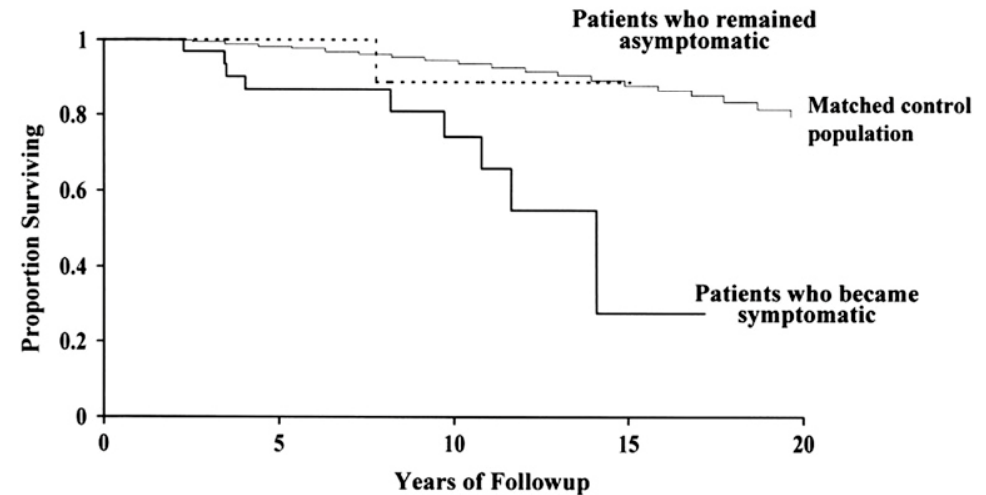
Ασθενείς με ΠΧΧ χωρίς θεραπεία

- Μέση επιβίωση στο παρελθόν 9-10 χρόνια



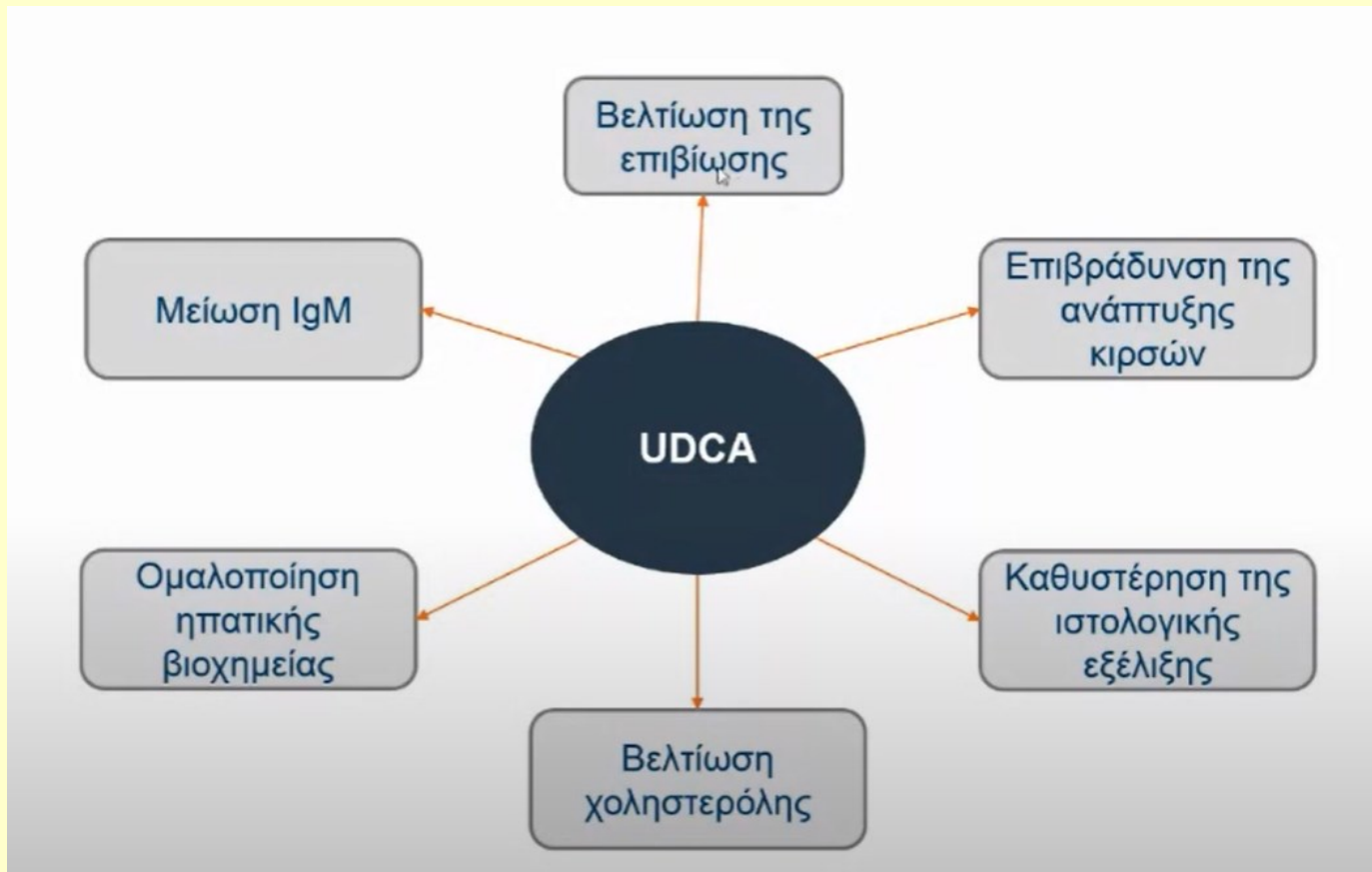
ΠΧΧ – ασυμπτωματική

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

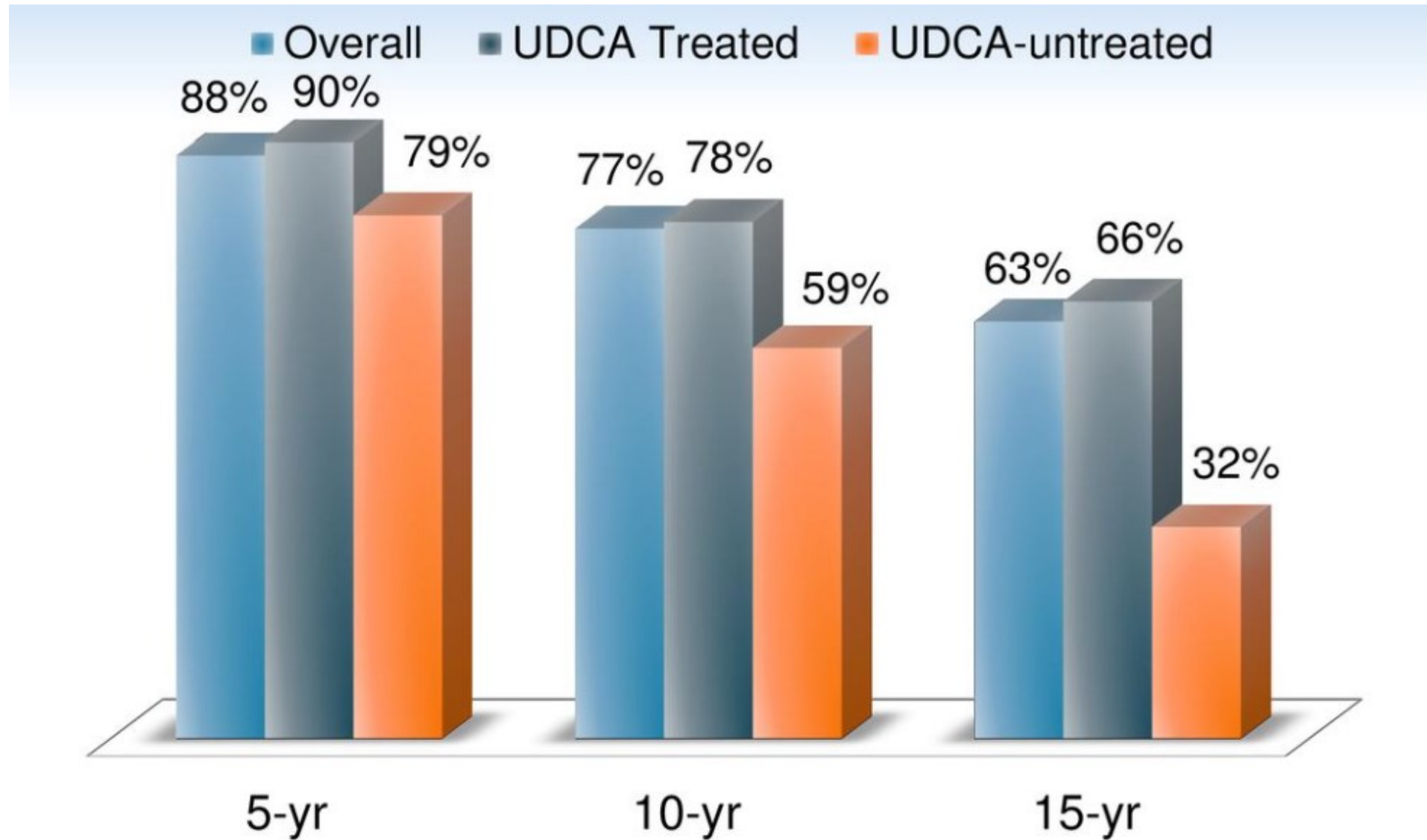


ΠΧΚ- Θεραπεία

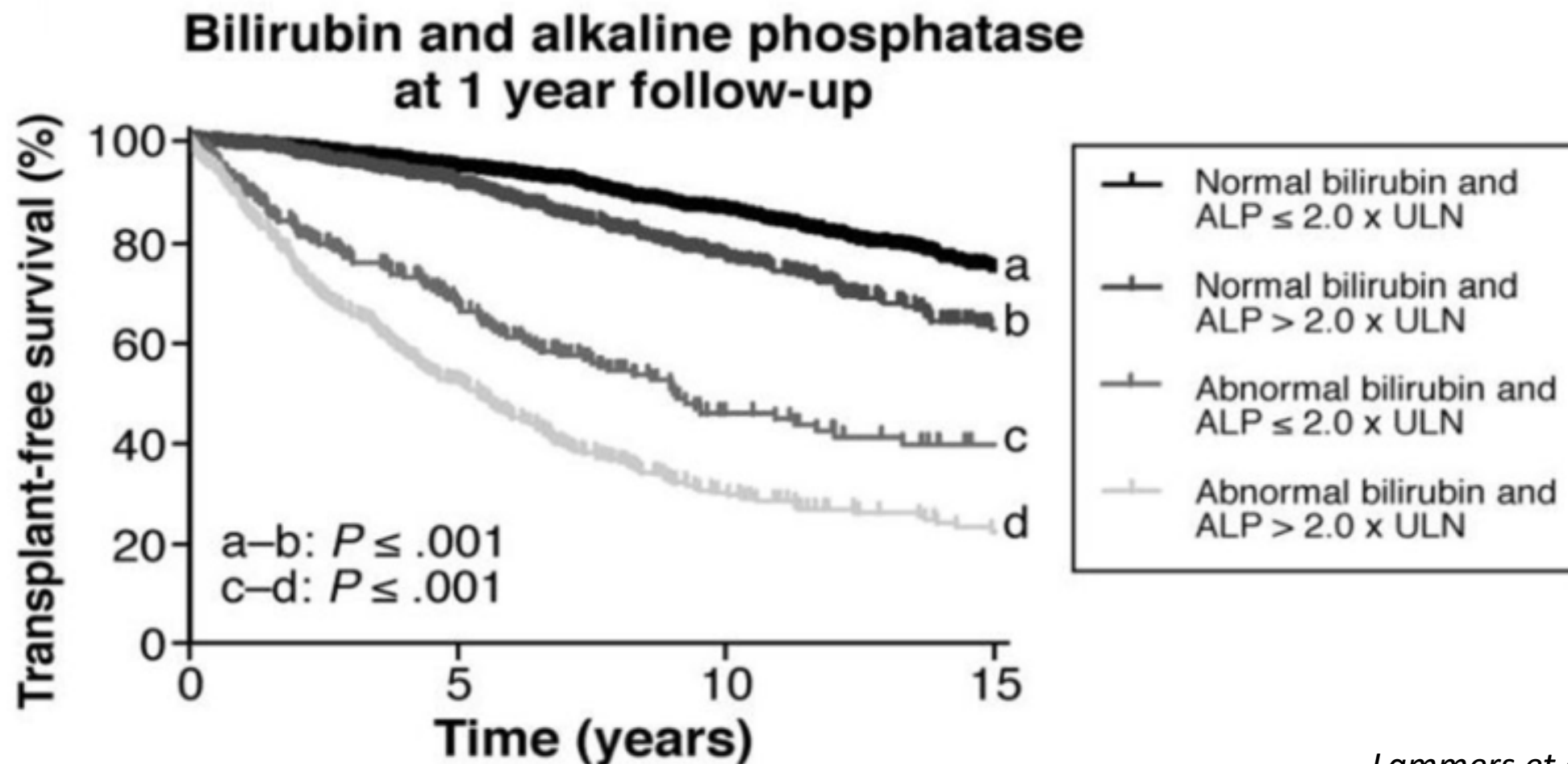
- αρκτοδεοξυχολικό οξύ (UDCA - Ursofalk 250mg) 13-15 mg/kg/ημέρα



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 $\geq 1x$ ULN
Paris-I ³	12	ALP $\geq 3x$ ULN or AST $\geq 2x$ ULN or bilirubin >1 mg/dl
Rotterdam ⁴	12	Bilirubin $\geq 1x$ ULN and/or albumin $<1x$ ULN
Toronto ⁵	24	ALP $>1.67x$ ULN
Paris-II ⁶	12	ALP $\geq 1.5x$ ULN or AST $\geq 1.5x$ 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>	<input type="text"/>		
Total bilirubin level, $\mu\text{mol/L}$ or mg/dl <i>after one year of UDCA therapy</i>	<input type="text"/>	Upper limit of normal:	<input type="text"/>
Alkaline phosphatase level, U/L <i>after one year of UDCA therapy</i>	<input type="text"/>	Upper limit of normal:	<input type="text"/>
Albumin, g/L <i>after one year of UDCA therapy</i>	<input type="text" value="Specify decimals with comn"/>	Lower limit of normal:	<input type="text"/>
Platelets, $\times 10^9/\text{L}$ <i>after one year of UDCA therapy</i>	<input type="text"/>		

Ηλικία στη διάγνωση

1 χρόνο UDCA

Επιλογές σε περίπτωση αποτυχίας UDCA

Αποτυχία = ALP > 1,67 ULN και/ή αύξηση χολερυθρίνης < 2x ULN 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 η μονοθεραπεία σε δυσανεξία στη UDCA

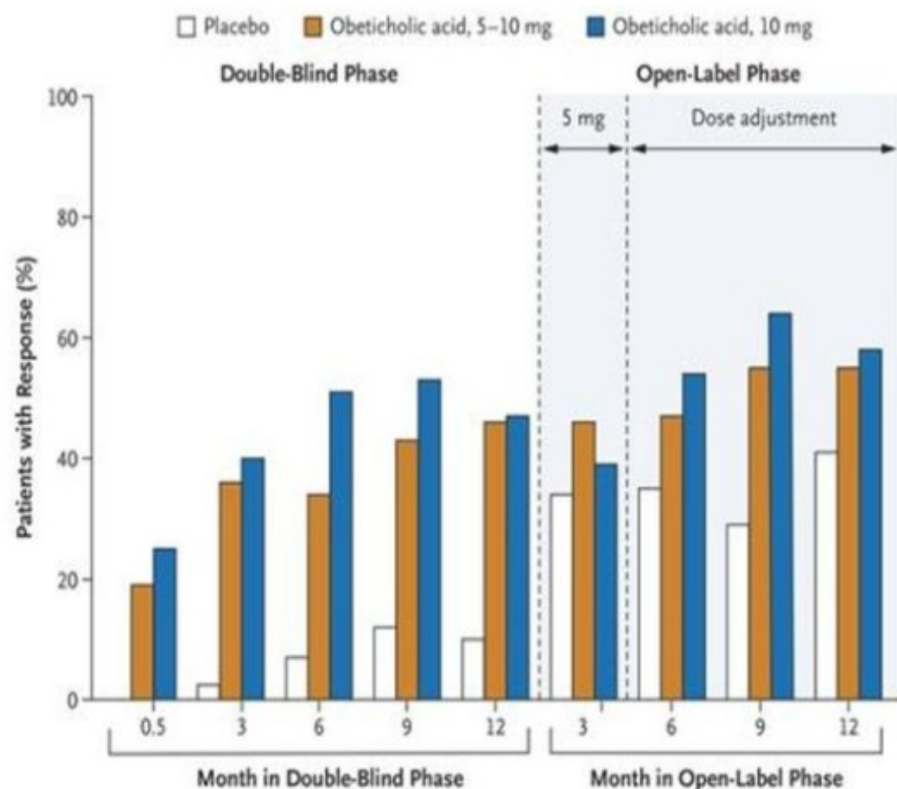
Όχι σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση (πυλαία υπέρταση, ηπατική ανεπάρκεια)

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

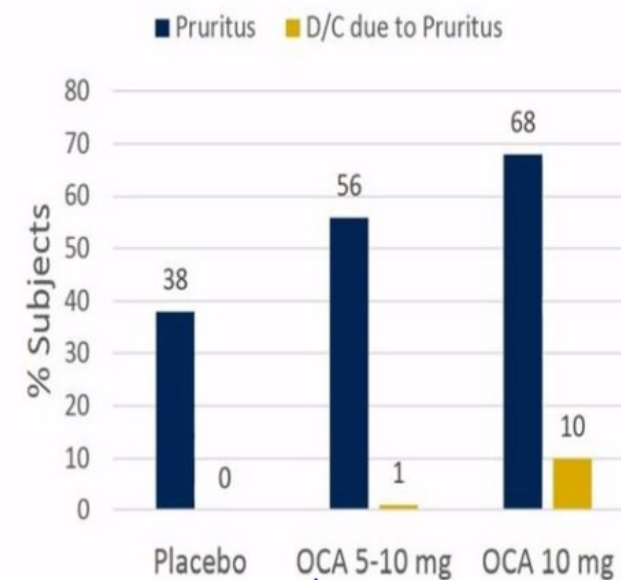


Annual cost >68000 \$

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»

• **Bezafibrate 400mg**



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

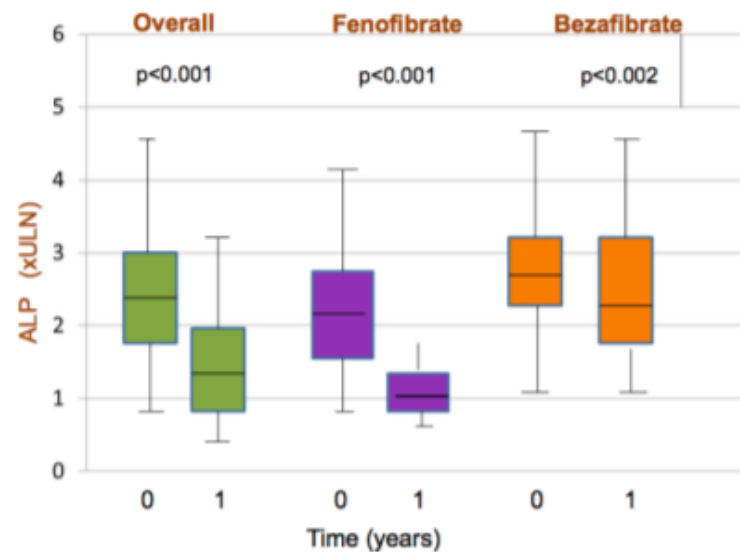
No. at Risk

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

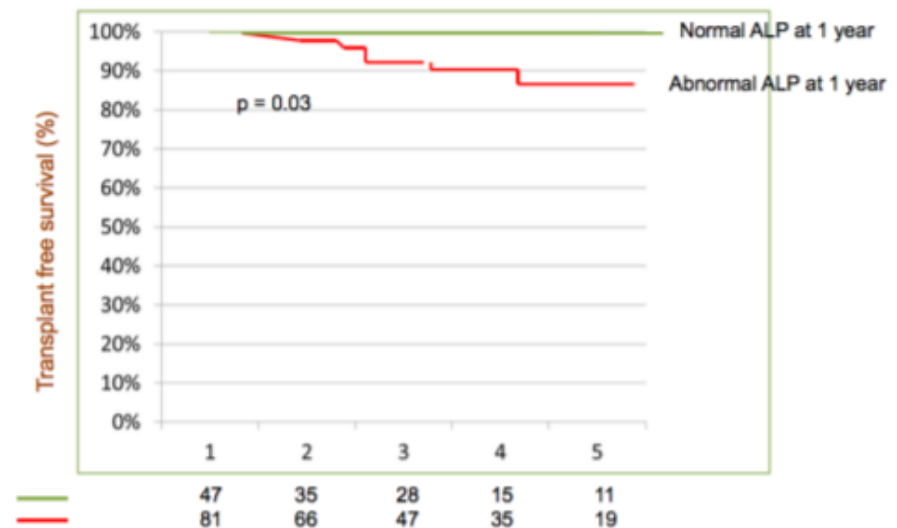
Comparable beneficial effects of Bezafibrate and Fenofibrate in PBC

- 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.....

PXX Pipeline


Clinical trial	Phase	Molecule	Indication	Consumption	Company/sponsor
SPRING Study	Phase 2	CM-101	PBC	intravenous	Chemolab
SARO.16.004.02	Phase 2	Zydus -Saroglitazar(Saroglitazar Magnesium)	PBC/NASH	tablet	Zydus Discovery
RhuDex vs placebo in PBC	Phase 2	Rhudex granules	PBC	granules	DR. FALK PHARMA GMBH
RESPONSE study	Phase 3	Seladelpar (MBX-8025)	PBC	capsule	Cymbay therapeutics
NUC-5/PSC	Phase 3	Nor-UDCA	PBC/PSC	capsule	DR. FALK PHARMA GMBH
NGM282	Phase 2	analogue of FGF19	PBC	subcutaneous	NGM Biopharmaceuticals
NCT04604652	Phase 2	HTD1801 (BUDCA)	PBC	tablet	Hightide Biopharma Pty
NCT04278820	Phase 2	TQA3526	PBC	tablet	Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd.
NCT04047160	Phase 1	OP-724	PBC	intravenous	OHARA Pharmaceutical co .ltd
NCT03995212	Phase 2	CR845 (Difelikefalin)	Moderate-to-Severe Pruritus in primary biliary cholangitis (PBC)	tablet	Cara Therapeutics, Inc
NCT03954327	Phase 2	Emtricitabine (FTC)/Tenofovir Disoproxil (TDF)	PBC	tablet	Merck Sharp & Dohme Corp
NCT03633227	Phase 4	OCA	PBC	tablet	Intercept Pharmaceuticals, Inc
NCT02943447	Phase 2	Cilofexor	PBC	tablet	Gilead
NCT02078882	Phase 4	Abatacept (Orencia)	PBC	subcutaneous	Bristol-Myers squibb
NCT01473524(POISE)	Phase 3	OCA	PBC	tablet	Intercept Pharmaceuticals, Inc
NCT00746486	Phase 3	UDCA+Budesonide	PBC	capsule	DR. FALK PHARMA GMBH
LY3009104	Phase 2	Baricitinib (LY3009104)	PBC	tablet	Eli Lilly and Company
INTREPID STUDY	Phase 2	EDP-305, a Farnesoid X receptor (FXR)	PBC	tablet	Enanta Pharmaceuticals
GLIMMER study	Phase 2b	linerixibat	Cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis (PBC)	tablet	GSK
GKT831-LIVER FIBROSIS	Phase 2	NOX-1/4 INHIBITOR	PBC	capsule	Genkyotex
CLJN452X2201	Phase 2	Tropifexor (LJN452)	PBC	capsule	Novartis Pharma AG
ChiCTR2000037244	Pre clinical	UDCA+Tiaomian I	PBC	N/A	Longhua Hospital ShangHai University of Traditional Chinese Medicine
BEZURSO	Phase 3	Bezafibrate	PBC	tablet	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
2018-002575-17	Phase 2	OCA+Bezafibrate	PBC	tablet	Intercept Pharmaceuticals, Inc.
NCT03521297	Phase 2	Probiotic	PBC	pack	Sun-Yet Sen University
ELATIVE™	Phase 3	Elafibranor	PBC	tablet	Genfit

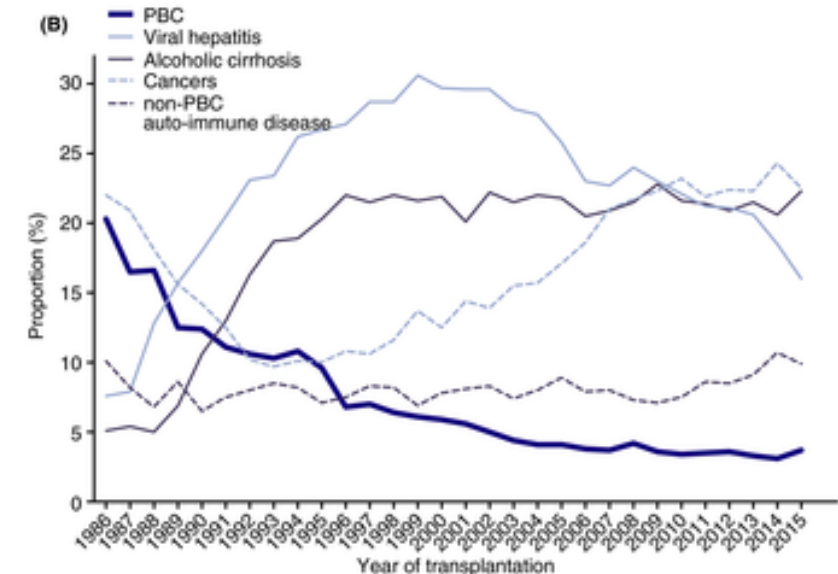
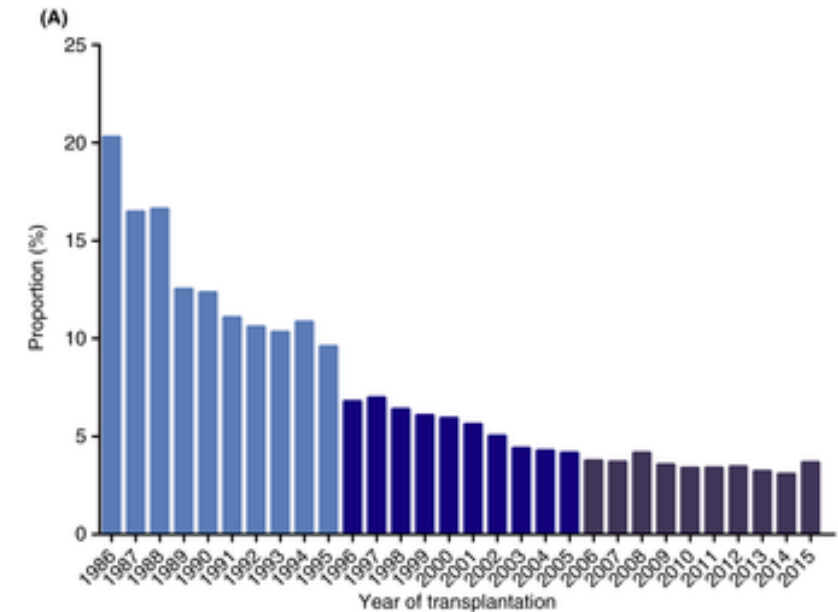
Αντιμετώπιση συμπτωμάτων (↓ποιότητα ζωής)

- **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 Lincosibat , 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 μετα την μεταμόσχευση – καλή (5 ετης επιβίωση 80-85%)
- Υποτροπή (22% στη 5 ετία, 36% στη 10ετία)
- UDCA μετα την μεταμόσχευση



ΠΧΧ συμπεράσματα

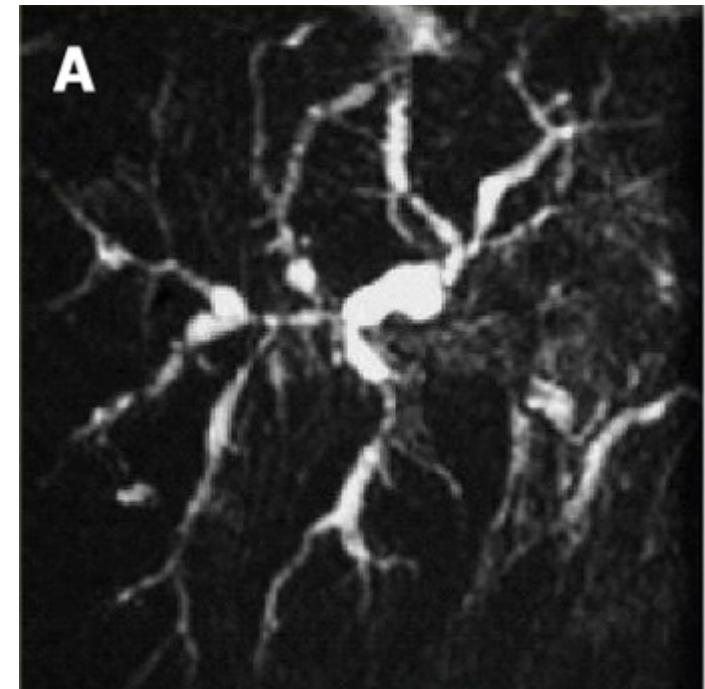
- ΠΧΧ **δεν** είναι και τόσο σπάνια νόσος....
- Αυξημένη προσοχή στη διάγνωση- εκτίμηση ασθενούς με ενδοηπατική χολόσταση
- Ακόμα **«θολερός»** ο ακριβός παθοφυσιολογικός μηχανισμός
- Αξιολόγηση κίνδυνου εξέλιξης νόσου προ αλλά και στη διάρκεια της θεραπείας
- **OCA, (BEZ ?)** σε μη ανταπόκριση στη θεραπεία με UDCA μετα από 1 χρόνο
- Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων

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

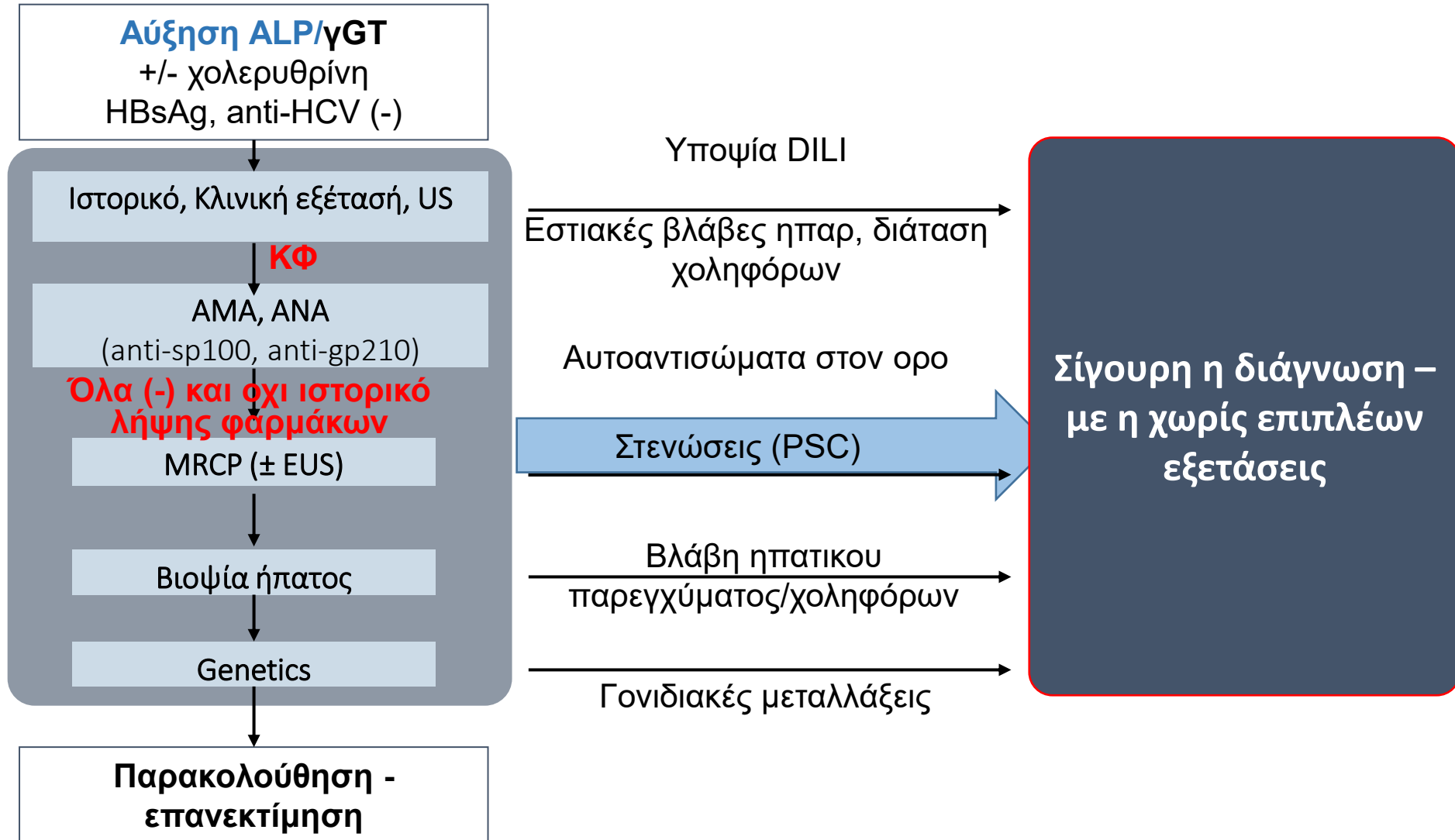
- ALP +/-γGT
- Χολερυθρίνη ??? AST??, ALT??
- Απεικόνιση ??

U/S : χωρίς διάταση χοληφόρων

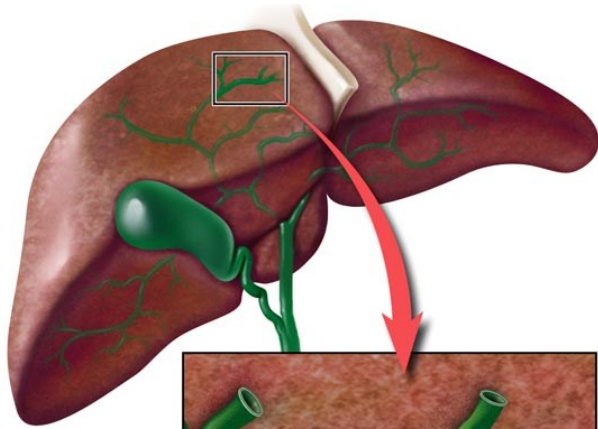
MRCP: 



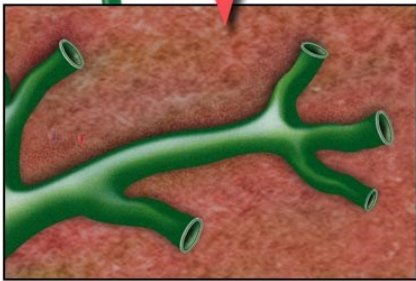
Αλγόριθμος αντιμετώπισης χρόνιας (>6μν) χολόστασης



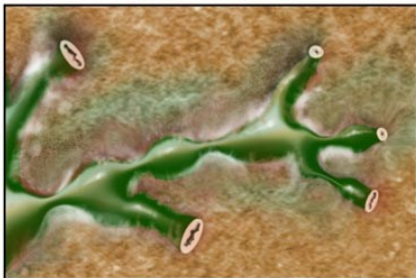
ΠΣΧ= “the last black box remaining in hepatology”



Normal bile ducts

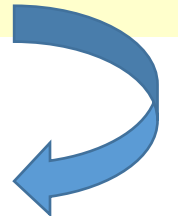


Inflammation and scar tissue destroy ducts



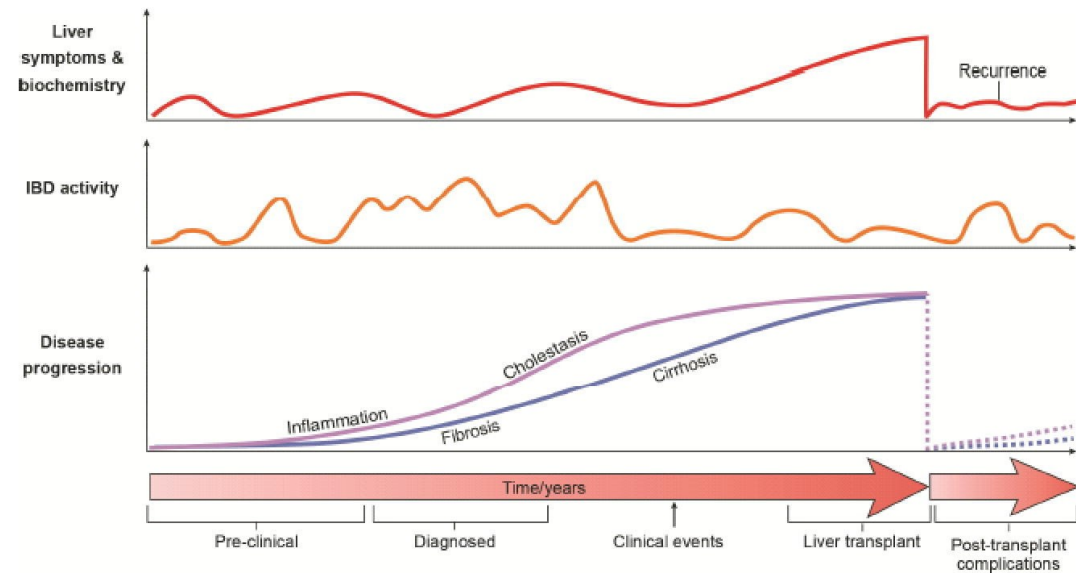
- χρόνια χολοστατικό σύνδρομο άγνωστης αιτιολογίας
- φλεγμονή - ίνωση – στένωση μεσαίων και μεγάλων χολαγγείων
- Άνδρες 70%, Μ.Ο. ηλικίας: 40 έτη
- Συχνότητα: 0.22 /100,000 γενικό πληθυσμό, Βόρεια Ευρώπη 16.2 / 100,000
- ✓ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ: ΙΦΝΕ, Οικογενειακό ιστορικό ΠΣΧ
- ✓ ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ: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

ΚΙΡΡΩΣΗ - ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ - ΗΠΑΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ – ΚΑΡΚΙΝΟΣ



ΠΟΡΕΙΑ ΠΣΧ

υποτροπιάζοντα επεισόδια χολαγγειϊτιδας με αργή αλλά σταθερή εξέλιξη των βλαβών



12-18 έτη

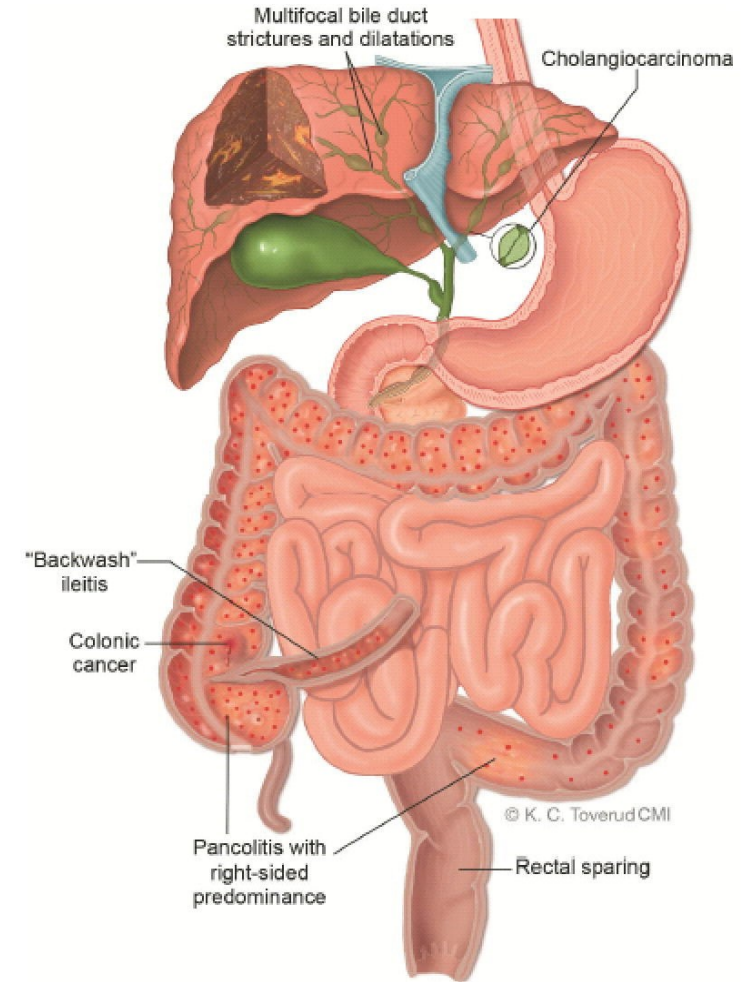
Συχνά απρόβλεπτη κλινική πορεία + ποικίλη επιπλοκές

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 αναγνωρίζετε ξεχωριστό σύνδρομο ΠΣΧ/ΙΦΝΕ με διαφορετικό φαινότυπο/γονότυπο σε σχέση με ΙΦΝΕ χωρίς ΠΣΧ

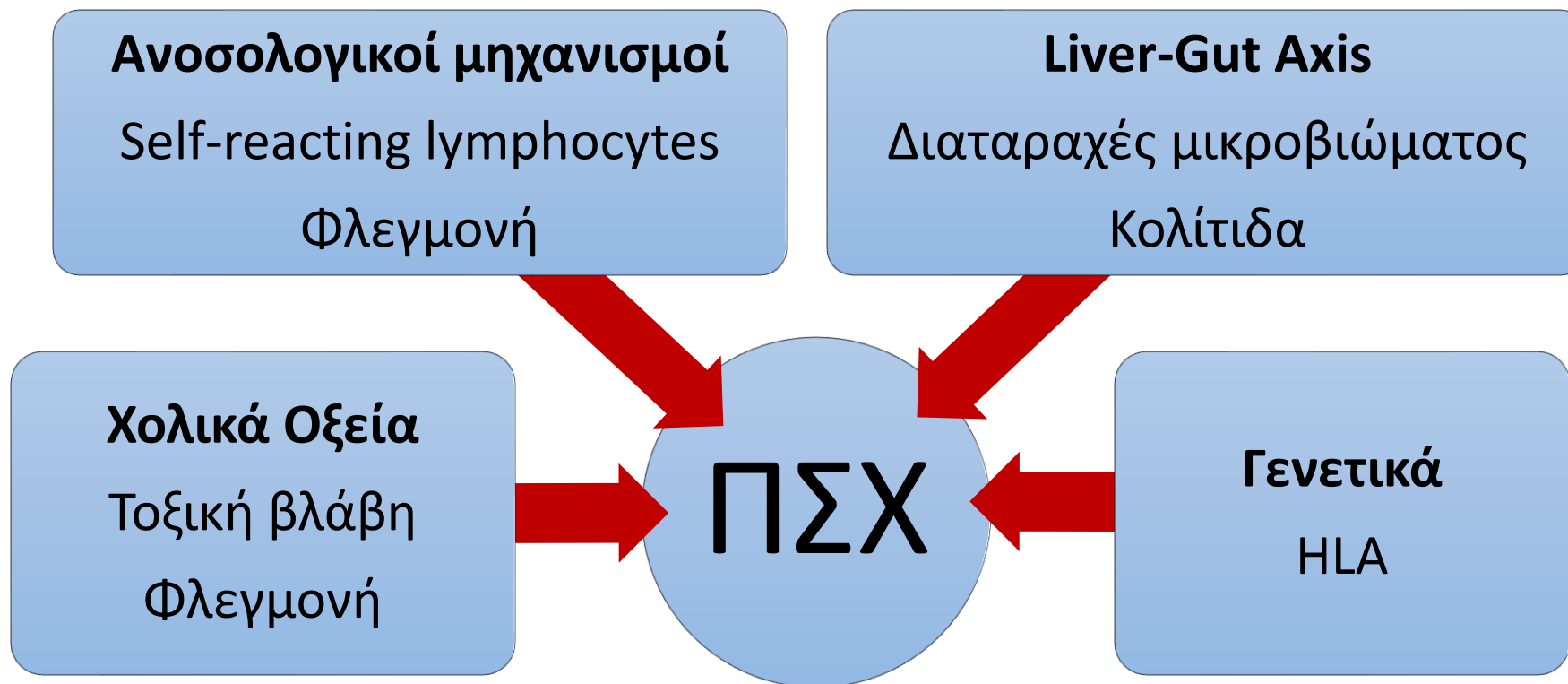
Κλινικά χαρακτηριστικά συνδρόμου ΠΣΧ-ΙΦΝΕ (ΕΚ)

	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	Οροαρνιτική αρθρίτιδα
Proctitis 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 αλληλία (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 χολλαγειοκυττάρων** – 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 χαρακτηρίστηκα του εντέρου (mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1 [MadCAM-1] μαζί με έκκριση χημοτακτικής πρωτεΐνης Chemokine C-C motif ligand 25 [CCL25])

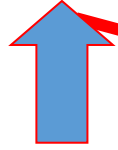
Grant AJ, Lancet. 2002 Jan 12; 359(9301):150-7

- **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 κολεκτομη

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%

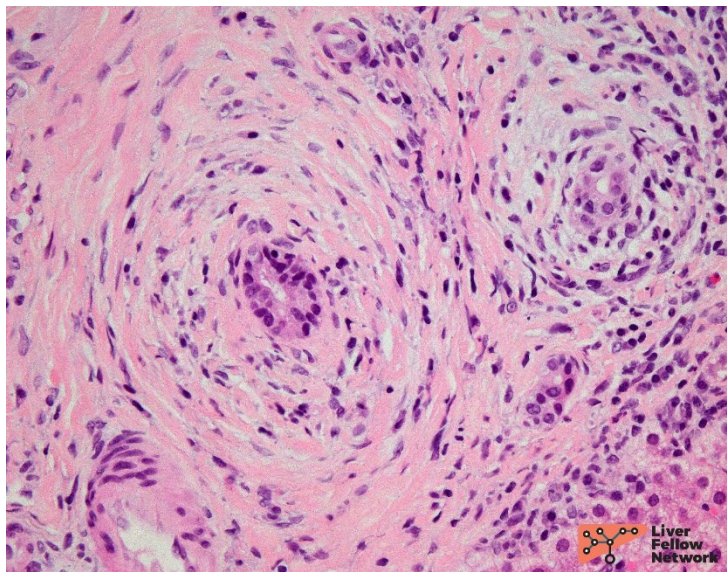
MRCP



- 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 (~~περιχολαγγειίτιδα~~)

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

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

✓ IgG 4 σχετιζόμενη σκληρυντική χολαγγειίτιδα 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

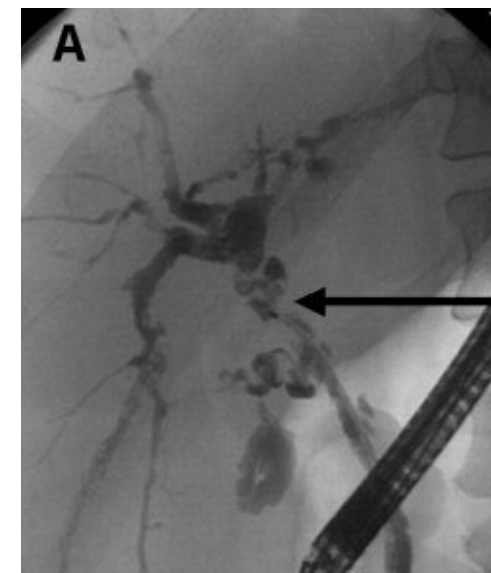
- ✓ Χολολιθίαση (26%), συνήθως ασυμπτωματική
- ✓ Υποτροπιάζουσες χολαγγειϊτίδες
- ✓ Στένωση κυρίου κλάδου εξωηπατικού χοληφόρου δένδρου
(Σημαντικές στενώσεις - ***dominant strictures***)
- ✓ Χολαγγειοκαρκίνωμα
- ✓ Καρκίνος παχέος εντέρου

ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΣΤΕΝΩΣΕΙΣ (DS)

- ✓ Στενώσεις $\leq 1.5\text{mm}$ στον κοινό χοληδόχο πόρο ή $\leq 1\text{mm}$ στον ηπατικό πόρο (45 – 58%)
 - ✓ Μειωμένη επιβίωση

Chapman R Curr Hepatol Rep 2017;16(2):124-129

- ✓ Συμπτωματικοί ασθενείς
 - **ERCP**
 - ✓ σφιγκτηροτομή, διαστολή με μπαλόνι, τοποθέτηση Stent
 - ✓ Απαραίτητή η χορήγηση αντιβιοτικών πριν από την επέμβαση
 - **Χειρουργική αντιμετώπιση**
- ✓ **ΔΔ: Χολαγγειοκαρκίνωμα (10-15 %)**
 - ✓ Κυτταρολογική με βούρτσα
 - ✓ FISH (=fluorescence in situ hybridization)



ΠΣΧ + ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

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

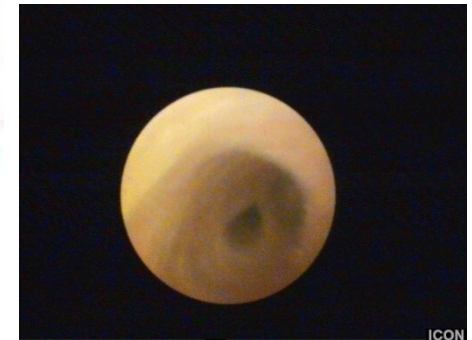
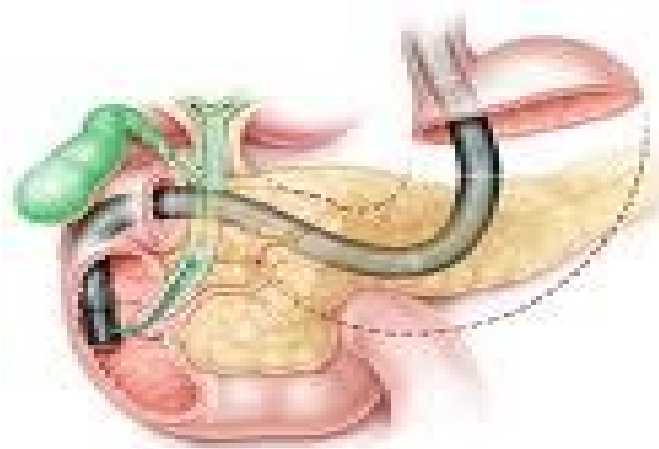
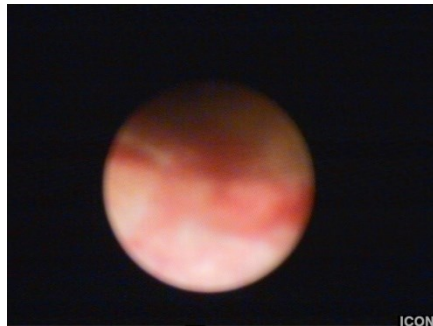
- ERC ????

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 στα **5 χρόνια**

✓ Ενδοσκοπική αφαίρεση κάθε βλάβης και κολέκτομη σε περίπτωση δυσπλασίας στο περίγυρο 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