

## Πρωτοπαθής χολική κίρρωση

Κωνσταντίνος Χ. Κατσάνος  
Ειδικευόμενος Γαστρεντερολόγος

Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος  
Καθηγητής Παθολογίας  
Ιατρικής Σχολής Ιωαννίνων

### Περίληψη

Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση (ΠΧΚ) προσβάλλει συνήθως μέσης ηλικίας γυναίκες με ακραίες ηλικίες τα 20-80 έτη. Ο επιπολασμός της νόσου ευρύτατα ποικίλλει, αναλόγως της περιοχής και κυμαίνεται μεταξύ 20-50 περιπτώσεων ανά 1.000.000. Έχει παρατηρηθεί ότι πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών έχουν 4-6% επιπολασμό ανάπτυξης ΠΧΚ και γενικά οι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΠΧΚ έχουν 100 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ΠΧΚ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Το 22% των ασθενών με ΠΧΚ προσέρχεται χωρίς ειδικά συμπτώματα. Αρκετοί ασθενείς αναφέρουν κυρίως αδυναμία, κόπωση και βάρος στο δεξιό υποχόνδριο. Τέλος υπάρχουν ασθενείς που σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο έχουν θετικά αντιμυοχονδριακά αντισώματα, φυσιολογική ή αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, φυσιολογικές τρανσαμινάσες και βιοψία ήπατος συμβατή με πρωτοπαθή χολική κίρρωση. Στην κλινική εξέταση το 50% των ασθενών έχει ηπατομεγαλία και είναι δυνατόν να υπάρχουν υπέρχρωση δέρματος, ξανθώματα και δερματικές αλλοιώσεις κνησμού. Για την εργαστηριακή διάγνωση της ΠΧΚ είναι σημαντικό να ληφθούν υπ' όψιν η παρουσία των AMA, ANA, άλλων αντισωμάτων καθώς και ορολογικών δεικτών. Παθολογοανατομικά η ΠΧΚ είναι το πρότυπο των παθήσεων των μικρών χολαγγείων όπου υπάρχει καταστροφή των διαλοβικών και των εγγύς διαφραγματικών χολαγγείων.

Η θεραπεία της ΠΧΚ πρέπει να έχει στόχο τη μείωση της εξέλιξης της νόσου και αυτό φαίνεται να γίνεται επιτυχημένα προς το παρόν με το αρκτο - δεοξυχολικό οξύ (UCDA). Κατά δεύτερο λόγο πρέπει να γίνεται προσπάθεια αντιμετώπισης των επιπλοκών της που είναι η χρόνια χολόσταση, η κίρρωση και η ηπατική ανεπάρκεια, για τα οποία, προς το παρόν, η ΟΜΗ είναι η μόνη αξιόπιστη λύση.

**Λέξεις ευρητηριασμού:** πρωτοπαθής χολική κίρρωση, αυτοαντισώματα, ηπατική κίρρωση, αντιμυοχονδριακά αντισώματα, αρκτο-δεοξυχολικό οξύ, μεταμόσχευση ήπατος

Συγγραφέας υπεύθυνος για αλληλογραφία  
και αντίγραφα:

Επαμεινώνδας Β. Τσιάνος  
Καθηγητής Παθολογίας  
Τομέας Παθολογίας  
Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων  
Λεωφόρος Πανεπιστημίου  
451 10 Ιωάννινα  
τηλ. 26510 97501  
fax. 26510 97016  
e-mail: etsianos@cc.uoi.gr

### Primary biliary cirrhosis

K.H. Katsanos, E.V. Tsianos  
Hepato - Gastroenterology Unit, Department of  
Internal Medicine,  
Medical School of Ioannina, 451 10 Ioannina,  
Greece

**ABSTRACT**

Primary biliary cirrhosis (PBC) mainly affects middle aged women (range of 20 up to 80 years old). The PBC prevalence ranges across the world and has been estimated at between 20 and 50 cases per million on the general population. It has been proposed that first degree relatives have a 4-6% prevalence of developing PBC. As a general rule first degree relatives of PBC patients have 100 times greater risk of developing PBC comparing with the general population. Twenty-two percent of PBC patients are symptomless at diagnosis. Finally there is a large group of patients which have been diagnosed with PBC during a regular check up showing antimitochondrial antibodies (AMA), normally or elevated alkaline phosphatase, normal transaminase levels and liver biopsy, subsequently is showing findings compatible with PBC. At clinical examination 50% of patients has hepatomegaly, coloured skin, xanthomas and scratches due to cholestasis. For the laboratory diagnosis of PBC it is of great importance to take into account the presence of AMA, ANA, other autoantibodies as well as several specific serological markers. PBC is the prototype of small bile duct destruction which are located at the intra-lobular and proximal septal bile ducts.

PBC therapy with UDCA is targeting to the prevention of cirrhosis and disease chronic complications including chronic cholestasis, cirrhosis and hepatic failure which, finally, can only be treated with orthotopic liver transplantation.

**Key words:** primary biliary cirrhosis, liver transplantation, ursodeoxycholic acid, autoantibodies, antimitochondrial antibodies.

**Συνομογραφίες στο κείμενο**

**ΠΧΚ**= Πρωτοπαθής Χολική Κίρρωση

**ΑΗ**= Αυτοάνοση ηπατίτιδα

**ΠΣΧ**= Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

**AMA**= Anti-mitochondrial antibodies

**ANA**= anti-nuclear antibodies

**PDC**= pyruvic dehydrogenase complex

**UDCA**= αρκτο (ουρσο)-δεοξυχολικό οξύ

**MHC**= Major histocompatibility complex

**ΟΜΗ**= Ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος

**IgA**= Ανοσοσφαιρίνη Α τάξεως

**ΠΣΧ**= πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα

**1. Επιδημιολογικά στοιχεία**

Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση (ΠΧΚ) προσβάλλει συνήθως μέσης ηλικίας γυναίκες με ακραίες ηλικίες τα 20-80 έτη. Ο επιπολασμός της νόσου ευρύτατα ποικίλλει, αναλόγως της περιοχής και κυμαίνεται μεταξύ 20-50 περιπτώσεων ανά 1.000.000'. Στη Βόρειο Ευρώπη είναι σαφώς

μεγαλύτερος (150 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο), ενώ είναι ελάχιστος (5 περιπτώσεις / εκατομμύριο) σε χώρες όπως οι Ινδίες και η Νότιος Αφρική. Η επίπτωση επίσης ποικίλλει ανά διάφορες περιοχές παγκοσμίως, κυμαινόμενη από 3.2 έως 13.3 νέα περιστατικά ανά εκατομμύριο πληθυσμού ανά έτος<sup>2,4</sup>.

Έχει παρατηρηθεί ότι πρώτου βαθμού συγγενείς ασθενών έχουν 4-6% επιπολασμό ανάπτυξης ΠΧΚ και γενικά οι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΠΧΚ έχουν 100 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για ΠΧΚ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

Αυτός ο κίνδυνος για τους συγγενείς ασθενών με ΠΧΚ είναι συγκρινόμενος, ακόμα και υψηλότερος, σε σχέση με εκείνον συγγενών ασθενών με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα και υποστηρίζει τη γενετική προδιάθεση της νόσου<sup>5,6</sup>. Σε μελέτες ασθενών για την αναζήτηση παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης ΠΧΚ διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση με το φύλο (γυναίκες/άνδρες=10/1), τη φυλή (Καυκάσια) και την ηλικία (μέση ηλικία 53). Συνύπαρξη συνδρόμου Sjogren και φαινομένου Raynaud είναι συχνή. Αυξημένη πιθανότητα για ΠΧΚ διαπιστώθηκε σε καπνιστές, αμυγδαλεκτομηθέντες και γυναίκες με συχνές λοιμώξεις του ουρογεννητικού συστήματος<sup>7-10</sup>.

**2. Κλινική εικόνα πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης (ΠΧΚ)**

Η ΠΧΚ πρόκειται για νόσο αγνώστου αιτιολογίας που χαρακτηρίζεται από προοδευτική καταστροφή με ανοσολογικό μηχανισμό των μικρών ενδοηπατικών χοληφόρων και κοκκιωμάτωση σε αντιδιαστολή με τη χολόσταση του τρίτου τριμήνου της εγκυμοσύνης η οποία επιμένει και μετά τον τοκετό. Ο κνησμός της χολόστασης υπάρχει στο 80% περίπου των ασθενών και φαίνεται πως, κατά ένα σημαντικό τμήμα, ελέγχεται από ενδογενή οπιοειδή. Ένας κεντρικός μηχανισμός ελέγχου έχει προταθεί τόσο για τον κνησμό όσο και για το αίσθημα κόπωσης των ασθενών το οποίο είναι επίσης ιδιαίτερα συχνό" [Πίνακας 1].

Δεν φαίνεται να υπάρχουν φαινοτυπικές διαφορές μεταξύ AMA (-) και AMA (+) ασθενών. Σε μελέτη οικογενειών με ΠΧΚ στη Hiroshima (Ιαπωνία) δείχθηκε ότι ο μέσος όρος έναρξης της νό-

**Πίνακας 1.** Συμπτώματα και κλινικά ευρήματα στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση

Συμπτώματα/Κλινικό σημείο	Επίπτωση%
Κόπωση	60-70
Κνησμός	50-60
Ασυμπτωματική	30-40
Ίκτερος	16
Αιμορραγία κισρών	2
Ασκίτης	3

σου στους ασθενείς δεύτερης γενιάς ήταν μικρότερος από τους αρχικούς ασθενείς (πρώτης γενιάς) ενώ το πρότυπο των AMA ήταν το ίδιο. Όμοιοι HLA τύποι βρέθηκαν σε μια οικογένεια ασθενών χωρίς όμως δυνατότητα σύγκρισης με άλλες οικογένειες ή το γενικό πληθυσμό. Ως πιθανή παθογενετική θεωρία προτείνεται ένας άγνωστος περιβαλλοντικός παράγοντας που επιδρά σε γενετικά προδιατεθειμένα άτομα<sup>12-13</sup>.

Το 22% των ασθενών με ΠΧΚ προσέρχεται χωρίς ειδικά συμπτώματα. Αρκετοί ασθενείς αναφέρουν κυρίως αδυναμία, κόπωση και βάρος στο δεξιό υποχόνδριο. Τέλος υπάρχουν ασθενείς που σε τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο έχουν θετικά αντιμιτοχονδριακά αντισώματα, φυσιολογική ή αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, φυσιολογικές τρανσαμινάσες και βιοψία ήπατος συμβατή με πρωτοπαθή χολική κίρρωση. Στην κλινική εξέταση το 50% των ασθενών έχει ηπατομεγαλία και είναι δυνατόν να υπάρχουν υπέρχρωση δέρματος, ξανθώματα και δερματικές αλλοιώσεις κνησμού<sup>14</sup>. Η ανεύρεση κισμών οισοφάγου, στοιχείο πυλαίας υπέρτασης δεν προϋποθέτει την ύπαρξη κίρρωσης. Σπάνια είναι η εμφάνιση κισσορραγίας ως πρώτη εκδήλωση πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης. Εξωηπατικά νοσήματα ανευρίσκονται σε συνδυασμό με τη νόσο στο εξαιρετικά υψηλό ποσοστό του 69%<sup>15</sup>.

Ενδιαφέρον επίσης είναι το φαινόμενο της κλινικής συσχέτισης της ΠΧΚ με διάφορα νοσήματα, τα οποία χαρακτηρίζονται ως αυτοάνοσα ή πάντως έχουν ισχυρό ανοσολογικό χαρακτήρα. Οι συχνότεροι συνδυασμοί παρατηρούνται με διάφορα ρευματικά νοσήματα, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο δερματικός και συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η μικτή νόσος του συνδετικού ιστού και η δερματομυοσίτιδα [Πίνακας 2]<sup>16</sup>.

**Πίνακας 2.** Νοσήματα που συσχετίζονται με την πρωτοπαθή χολική κίρρωση

Νόσος	Επίπτωση%
Ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα	50
Θυροειδοπάθεια	15
Αρθρίτιδα	10
Φαινόμενο Raynaud	9
Σκληρόδεμα	2
Νεφρολιθίαση	3
Ca Μαστού	2

Σκληρόδερμα παρατηρείται στο 4% των ασθενών με ΠΧΚ, σύνδρομο Sjogren ή απλώς σύνδρομο Sicca στο 75%, σύνδρομο CREST στο 4% και αυτοάνοση θυροειδίτιδα στο 20%. Σπάνια είναι η συνύπαρξη ΠΧΚ με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, ενώ δευτεροπαθής οστεομαλακία λόγω νεφροσωληναριακής οξέωσης υποδιόμενης ΠΧΚ έχει επίσης περιγραφεί [Πίνακας 3]<sup>17</sup>. Ομοίως έχει παρουσιασθεί ατροφία λαχνών του εντέρου που ομοιάζει με κοιλιοκάκη και νεφρική σωληναριακή

οξέωση και πρέπει να γίνει διαφορική διάγνωση. Από τον πνεύμονα, περιγράφονται ανωμαλίες διάχυσης αερίων, διάμεση ίνωση και γιγαντοκυτταρικά κοκκιώματα. Συχνή είναι επίσης η διόγκωση των πυλαίων και των μεσεντερίων αδένων. Στο 40% περίπου των ασθενών έχει περιγραφεί περιοδική ηωσινοφιλία, κυρίως στα πρώιμα στάδια της νόσου που συνδυάζεται με την καταστροφή των ενδοηπατικών χολαγγείων<sup>14</sup>.

**Πίνακας 3.** Διαφορική διάγνωση της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης

1. Εξωηπατική απόφραξη χοληφόρων
2. Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα
3. Φαρμακευτική χολόσταση
4. Συνύπαρξη αυτοάνοσης ηπατίτιδας
5. Σαρκοείδωση
6. Ιδιοπαθής χολαγγειοπενία ενηλίκων
7. Αυτοάνοση χολαγγειίτιδα

### 3. Παθογένεια

Η αιτιολογία της ΠΧΚ παραμένει άγνωστη αλλά υπάρχουν αρκετά δεδομένα που ενισχύουν την ανοσολογικού τύπου βλάβη, όπως το γεγονός ότι κυτταροτοξικά T λεμφοκύτταρα διηθούν το επιθήλιο των χοληφόρων, αντιμιτοχονδριακά αντισώματα ανιχνεύονται στο 95% των ασθενών και ο κύριος αντιγονικός επίτοπος εκφράζεται στην επιφάνεια των χολαγγειοκυττάρων, υπάρχει αυξημένη έκφραση των HLA I, II στο επιθήλιο των χοληφόρων, η λειτουργία των κατασταλτικών κυττάρων είναι ελαττωμένη, άλλα επιθήλια πόρων που εκφράζουν HLA προσβάλλονται στην ΠΧΚ και, τέλος, η όλη ιστολογική εικόνα μοιάζει με τη νόσο του μοσχεύματος κατά του ξενιστή και τη χρόνια απόρριψη του ηπατικού μοσχεύματος, καταστάσεις που η βλάβη των χοληφόρων είναι σαφώς ανοσολογικής αντίδρασης<sup>18</sup>.

Τα AMA (IgA ισότυπος) εκκρίνονται στα ούρα, προερχόμενα από το ουροεπιθήλιο ασθενών με ΠΧΚ στηρίζοντας έτσι την υπόθεση πως η ΠΧΚ προέρχεται είτε από βλεννογονικό ερεθισμό, είτε από απώλεια της βλεννογονικής ανθεκτικότητας<sup>19</sup>. Επίσης αντισώματα έναντι του συμπλέγματος της πυρουβικής διυδρογονάσης (αντι-PDC IgA) βρίσκονται σε υψηλούς τίτλους στο σίελο μεταμοσχευθέντων λόγω ΠΧΚ ασθενών<sup>20</sup>.

Η ανάπτυξη των AMA στην ΠΧΚ δεν φαίνεται να οφείλεται απλά στην καταστροφή των χολαγγείων. Ενδείξεις κατά μιας τέτοια θεωρίας αποτελούν: α) η αυξημένη ειδικότητα των AMA κατά μιτοχονδριακής πρωτεΐνης 74 kDa (ΠΑΓ-E2), β) η απουσία παρόμοιων αντισωμάτων σε ασθενείς ή πειραματόζωα με χρόνια αποφρακτική νόσο των χοληφόρων καθώς και λοιμωδών χολαγγειίτιδων,

γ) η επικράτηση T-κυττάρων στις βλάβες, η παρουσία ανοσοσυμπλεγμάτων και η πρωτοπαθής πρσβολή των χολαγγειολίων καθώς και in-vitro μελέτες παραγωγής των AMA (υποδεικνύουν ότι πρέπει να εμπλέκεται ειδικό αυτοαντιγόνο στόχος) και δ) οι ομοιότητες της ιστοπαθολογίας της ΠΧΚ με τη χρόνια μορφή της νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή, που υποδεικνύουν ότι οι βλάβες είναι ανοσολογικά εξαρτώμενες<sup>21,22</sup>.

Υπεροξειδωση λιπιδίων στο ηπατικό παρέγχυμα μπορεί να συμβεί και να αποτελεί ένα πρώιμο γεγονός στην καταστροφή των ενδοηπατικών χολαγγειών<sup>23</sup>. Στα πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, αυτή η υπεροξειδωση μπορεί να παίζει ρόλο στην ηπατική βλάβη κατά τη διάρκεια της χολόστασης. Ο εμβρυϊκός μικροχιμαρισμός έχει δεχθεί πως δεν συσχετίζεται με την έναρξη ή την εξέλιξη της νόσου (μελέτη σε κυκλοφορούντα εμβρυϊκά κύτταρα από γυναίκες με προηγηθείσα εγκυμοσύνη)<sup>24</sup>.

Η χολόσταση προκύπτει λόγω διαταραχής της ροής της χολής είτε από την μειωμένη μεταφορά στο επίπεδο των χολαγγειολίων ή λόγω της διαταραχής της ροής στα ηπατικά ενδολοβιακά χοληφόρα. Όποια και να είναι η διαδικασία οι ηπατοκυτταρικές πρωτεΐνες μεταφοράς επηρεάζονται. Σε ποντίκια με χολόσταση η αντλία των χολικών αλάτων είναι ATP εξαρτώμενη και ρυθμίζει την περιεκτικότητα του ηπατοκυττάρου σε γλυκουρονίδια και χολικά άλατα. Η παθοφυσιολογία της χολόστασης από την ΠΧΚ στον άνθρωπο δεν είναι ακόμα επακριβώς γνωστή. Παρ'όλα αυτά, το σύστημα Fas για την απόπτωση, τα μόρια ICAM-1 και VCAM-1, τα λεμφοκύτταρα, η ιντεγκρίνη A4 και η ινοκεκτίνη φαίνεται πως διαδραματίζουν σημαντικούς ρόλους. Αυξημένη έκφραση των κασπασών 3 και 8 με τον παράγοντα τμηματοποίησης του DNA ίσως αντικατοπτρίζουν μοριακά φαινόμενα κατά τη διάρκεια της απόπτωσης με την μειωμένη ρύθμιση του bcl-2 και της ιντεγκρί-

νης 6 (συνδέτης της λαμινίνης) σταχολαγγειόλια [Πίνακας 4]<sup>25</sup>.

#### Πίνακας 4. Επιπλοκές χολόστασης λόγω πρωτοπαθούς κίρρωσης

- A. Σχετιζόμενες με χρόνια ηπατική νόσο
- Πυλαία υπέρταση
  - Κίρρωση
  - Ασκίτης
  - Ηπατικής εγκεφαλοπάθεια
- B. Σχετιζόμενη με τη χολόσταση
- Οστεοπόρωση (οστεομαλακία)
  - Ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E, K)\*
  - Υπερχοληστερολαιμία

\* Προτεινόμενη δοσολογία υποκατάστασης λιποδιαλυτών βιταμινών στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση είναι:  
 Βιταμίνη A: 50.000-150.000 μονάδες/εβδομάδα D2  
 Βιταμίνη D: 50.000-15.000 μονάδες/εβδομάδα (εργοκαλσιφερόλη)  
 Βιταμίνη E: 100 mg p. 05 δύο φορές την ημέρα  
 Βιταμίνη K: 5 mg / ημέρα

Η ανοσολογική αρχή καταστροφή των χολαγγειολίων φαίνεται να εμπλέκει T-κυτταρικής αρχής (CD4) τοξικότητα και ενδοκυτταρική αλληλεπίδραση IgA τάξεως αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων με μιτοχονδριακά αυτοαντιγόνα. Επίσης υποστηρίζεται ο ρόλος του MHC II αντιγόνου και του HLA DR8 μορίου<sup>26</sup>.

Η επικράτηση του γυναικείου φύλου, η απουσία της νόσου στα παιδιά καθώς και η σχετική αναποτελεσματικότητα των ανοσοκατασταλτικών στον ΠΧΚ δεν έχουν εξηγηθεί ακόμη παθοφυσιολογικά.

#### 4. Εργαστηριακή εικόνα - διάγνωση

Για την εργαστηριακή διάγνωση της ΠΧΚ είναι σημαντικό να ληφθούν υπ' όψιν η παρουσία των AMA, ANA, άλλων αντισωμάτων καθώς και ορολογικών δεικτών.

##### 4.1. Αντιμιτοχονδριακά αντισώματα (AMA)

Τα αντιμιτοχονδριακά αντισώματα είναι θετικά

Πίνακας 5. Μιτοχονδριακά αυτοαντιγόνα των AMA: μοριακή ταυτοποίηση, προηγούμενη ονοματολογία, μοριακό βάρος, λειτουργία και συχνότητα των αντιστοιχών αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με ΠΧΚ

Μοριακή ταυτοποίηση	Υποομάδες του συμπλέγματος της 2-κετοξικής δεϋδρογονάσης		
	M.B. (KDa)	Λειτουργία ονοματολογία	Συχνότητα (%) αυτοαντισώματος
ΠΑΓ-E1-α αποκαρβοξυλάση	41	Αποκαρβοξυλίωση πυροσταφυλικού με πυροφωσφορική θειαμίνη (TPP) σαν συμπάραγοντα	66
E1-β αποκαρβοξυλάση	36	Αποκαρβοξυλίωση πυροσταφυλικού με TPP σαν συμπάραγοντα	1-7
E2 ακετυλοτρανσφεράση	74	Μεταφορά ακετυλομάδων από E1 στο συνένζυμο A (CoA)	92
Πρωτεΐνη X ΚΔΓ ΔΑ	56	Άγνωστη	Άγνωστη
E2 ακυλοτρανσφεράση	52	Μεταφορά ακυλο-ομάδων από E1 στο CoA	54
ΚΓΔΓ E2 ηλεκτρική τρανσφεράση	48	Μεταφορά ηλεκτρολο-ομάδων από E1 στο CoA	66

στο 95% των ασθενών με ΠΧΚ, αλλά δεν είναι οργανοειδικά και επίσης ανιχνεύονται σε μικρότερους τίτλους σε άλλες αυτοάνοσες ηπατοπάθειες [Πίνακες 5,6]<sup>27</sup>.

**Πίνακας 6. Συχνότητα αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς με ΠΧΚ**

Αυτοαντισώματα	Συχνότητα (%)
AMA	90-95
AKA 3,17	12
ANA κατά συστατικών πυρηνικής μεμβρανικής 14,15 gp 210 p62	10-41
Υποδοχέας της Β-λαμίνης	22
Κατά ρυθμιστικών πρωτεϊνών του πυρήνα 13, 16 Sp 100, PML	1
Sp 100	20 (AMA+), 60 (AMA-)
Sp 100	10-30
Sp 100	25,5-41 (AMA+), 48,3 (AMA-)
Κυκλίνη Α	8
Αντιαιμοπεταλικά 18	40

Υπάρχουν πολλές ομάδες μιτοχονδριακών αντιγόνων. Υπάρχουν τρεις μέθοδοι ανιχνεύσεως των αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων: ο έμμεσος ανοσοφθορισμός (ΕΑΦ), η μέθοδος ELISA (αντιγόνο M2) και η ανοσοκαθήλωση.

Στη δεκαετία του '80 έγινε αντιληπτικό ότι οροί ασθενών με διάφορες παθολογικές καταστάσεις (διαφορετικές από την ΠΧΚ ή που συνόδευαν την ΠΧΚ) είχαν θετική αντιδραστικότητα κατά μιτοχονδριακών συστατικών η οποία όμως, ήταν διαφορετικού πρότυπου από αυτήν που σχετίζεται με την παρουσία ΠΧΚ. Έτσι, το 1981 οι Baum και Berg αναγνώρισαν το πρώτο μιτοχονδριακό αντιγόνο των AMA, την καρδιολιπίνη, που δεν σχετίζονταν με την ΠΧΚ (ονοματολογία: M1), ενώ το σχετιζόμενο με την ΠΧΚ ονομάστηκε M2<sup>28</sup>. Στη συνέχεια και άλλα μιτοχονδριακά αντιγόνα ανακινώθηκαν (M3-M9). Αυτά που συσχετίστηκαν με διάφορες παραλλαγές της ΠΧΚ αναφέρθηκαν σαν M4, M8 και M9, ενώ εκείνα που συσχετιζόνταν με άλλα νοσήματα σαν M3, M5, M6 και M7. Παρόλα αυτά, ενώ τα M1 και M2 αντιγόνα έχουν ταυτοποιηθεί (καρδιολιπίνη και σύμπλεγμα πυροσταφυλικής δεϋδρογονάσης, αντίστοιχα), η ταυτότητα των άλλων μιτοχονδριακών αυτοαντισωμάτων είναι αμφιλεγόμενη<sup>29</sup>.

Το 1987 οι Gershwin και συν. απομόνωσαν τα μιτοχονδριακά αυτοαντιγόνα στόχους των AMA στην ΠΧΚ. Αυτά αποτελούν συστατικά (ενζυμικές υποομάδες) του συμπλέγματος της 2-κετοξικής δεϋδρογονάσης που εντοπίζονται στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων των θηλαστικών και περιλαμβάνουν το σύμπλεγμα της πυροσταφυλικής δεϋδρογονάσης (ΠΔΓ), το σύμπλεγμα της 2-κετοξικής δεϋδρογονάσης με διακλαδούμενη άλυσσο (ΚΔΓΔΑ) και το σύμπλεγμα της κετογλουταρικής δεϋδρογονάσης (ΚΓΔΓ)<sup>30</sup>.

Παρόλ' αυτά τα AMA δεν έχουν ηπατικά αντιγόνα - στόχους. Τυπικά ANA (+) ασθενείς είναι AMA (+). Τα AMA ανιχνεύονται με την τεχνική του έμμεσου ανοσοφθορισμού (ΕΑΦ) περίπου στο 95% των ασθενών με ΠΧΚ αποτελώντας ένα ισχυρό (ίσως τον ισχυρότερο) εργαστηριακό διαγνωστικό δείκτη της νόσου. Η ειδικότητά τους στη διάγνωση της ΠΧΚ αγγίζει το 100% όταν οι τίτλοι είναι υψηλοί (> 1:160).

Μία περίληψη των διαφορετικών μιτοχονδριακών αυτοαντιγόνων των AMA, συμπεριλαμβάνοντας το μοριακό τους βάρος, τη λειτουργία τους και τη συχνότητα των αυτοαντισωμάτων αυτών στην ΠΧΚ, φαίνεται στον Πίνακα 1. Τα AMA στην ΠΧΚ είναι κυρίως IgM και IgG τύπου (ιδίως IgG3)<sup>31</sup>.

Εκτός της τεχνικής του ΕΑΦ χρησιμοποιούνται μέθοδοι ανοσοκαθήλωσης και ELISA με στόχο την επιπρόσθετη διαφοροποίηση και ταυτοποίηση των AMA.

Σαν υπόστρωμα χρησιμοποιούνται ανασυνδυασμένα ΠΔΓ - 32, ΚΔΓΔΑ - E2 και ΚΓΔΓ - E2 αντιγόνα ή καθαρά (απομονωμένα) αντίστοιχα αυτοαντισώματα για τεχνική ELISA και τα ίδια γενετικά ανασυνδυασμένα μιτοχονδριακά αντιγόνα ή εκχύλισμα μιτοχονδρίων αρουραίου ή ανθρώπου για την ανοσοκαθήλωση. Παρόλ' αυτά θα πρέπει αν επισημανθεί ότι AMA δεν υπάρχουν στο 5% ασθενών με ΠΧΚ<sup>32</sup>.

#### 4.2. Αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA)

Τα ANA αντιδρούν με 3 πυρηνικά συστατικά, κεντρομεριδιακές πρωτεΐνες, μεμονωμένες πυρηνικές πρωτεΐνες και σύμπλεγμα της πυρηνικής μεμβράνης. Οι μεμονωμένες πυρηνικές πρωτεΐνες (nuclear dot proteins) περιλαμβάνουν το Sp-100, το αντιγόνο της προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας και το αντιγόνο S/X13. Αυτές είναι DNA-συνδεδετικές πρωτεΐνες με ρυθμιστική μεταγραφική δραστηριότητα<sup>33</sup>.

Τα ANA αναγνωρίζονται με ανοσοφθορισμό στα Hep2 κύτταρα αν και Kits ELISA έχουν αναπτυχθεί για το σκοπό αυτό. Περιλαμβάνουν την ανίχνευση αντικεντρομεριδιακών αντισωμάτων (AKA), αντισωμάτων κατά πρωτεϊνών της πυρηνικής μεμβράνης και αντισωμάτων κατά ρυθμιστικών πρωτεϊνών του πυρήνα. Αν και το σκληρόδεμα συνδυάζεται ορισμένες φορές με την ΠΧΚ εντούτοις, δεν παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς με ΠΧΚ η ύπαρξη και AKA. Τα ANA κατά πρωτεϊνών της πυρηνικής μεμβράνης δίδουν χαρακτηριστικό δακτυλιοειδή φθορισμό (nuclear ring), ο οποίος μπορεί να είναι λείος (smooth pattern) ή διάστικτος (punctate pattern) ανάλογα με το αυτοαντιγόνο που αναγνωρίζεται (υποδοχέας της Β

- λαμινίνης και ιστοσυμπλέγματα πόρων του πυρηνοκαψιδίου gp210 ή p62, αντίστοιχα)<sup>34</sup>.

Το πρότυπο των ANA κατά ρυθμιστικών πρωτεϊνών του πυρήνα χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών πυρηνικών κηλίδων (multiple nuclear dots). Ορισμένα από τα ANA όπως τα αντι-gp210, τα αντισώματα κατά υποδοχέα της Β-λαμινίνης και τα αντι-Sp100 ανιχνεύονται μόνο στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση.

#### 4.3. Άλλα αυτοαντισώματα

Τα αντισώματα έναντι καρβονικής αντίδραση II (CA II) έχουν αναφερθεί πως είναι ειδικά στους AMA (-) ασθενείς αν και αυτό δεν φαίνεται να ισχύει διότι αυτά υπάρχουν και σε άλλες ηπατικές και μη αυτοάνοσες νόσους. Πρόσφατα ανιχνεύθηκαν και αντισώματα κατά αιμοπεταλίων. Το ποσοστό ανίχνευσης τους σε μια μελέτη ήταν 40%. Μπορεί να σχετίζονται με την θρομβοπενία που παρατηρείται σε ασθενείς με ΠΧΚ αν και δεν είναι ειδικά για τη νόσο<sup>35</sup>. Τα αντισώματα κατά της πρωτεΐνης CLpP της E.coli (EclpP) δείχνουν πως μπορεί να είναι ιδιαίτερα βοηθητικά καθώς ανιχνεύονται με τη μέθοδο της ανοσοκαθήλωσης στο 1/3 περίπου των ασθενών με πρωτοπαθή χολική κίρρωση<sup>36</sup>.

#### 4.4 Άλλοι ορολογικοί δείκτες

Εκτός των ιστολογικών και βιοχημικών παραμέτρων οι ορολογικές δοκιμασίες ανίχνευσης ανοσολογικών δεικτών αποτελούν επιπρόσθετη πολύτιμη βοήθεια στη διάγνωση και διαφορική διάγνωση των αυτοάνοσων νοσημάτων του ήπατος (ANH) καθώς τα νοσήματα αυτά χαρακτηρίζονται από αξιοσημείωτη κλινική, ορολογική και μορφολογική ετερογένεια.

Ο διαλυτός υποδοχέας Fas είναι αυξημένος στον ορό των ασθενών με ΠΧΚ αλλά δεν είναι χρήσιμος δείκτης ενεργότητας της νόσου<sup>37</sup>.

Η λακτοφερρίνη, η IgA και η β2-μικροσφαιρίνη από παρωτιδικό σίελο ασθενών με δευτεροπαθές σύνδρομο Sjogren είναι σε παρόμοια επίπεδα είτε το σύνδρομο συνυπάρχει με ΠΧΚ είτε με άλλα νοσήματα του συνδετικού ιστού όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα.

Η χολερυθρίνη σπανίως είναι υψηλή στα αρχικά στάδια της νόσου. Οι IgM ανοσοσφαιρίνες είναι υψηλές στο 75% των ασθενών και αποτελούν διαγνωστικό στοιχείο.

Στα πρώιμα στάδια της νόσου παρατηρείται μεγάλη αύξηση της HDL και μικρή μόνον της LDL και VLDL, ενώ στα τελευταία στάδια πτώση της HDL και μεγάλη αύξηση της LDL, κυρίως λόγω νόσου της λιποπρωτεΐνης X<sup>12</sup>.

#### 4.5 Η σημασία των αυτοαντισωμάτων στην παθογένεια και διάγνωση της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης

Ερωτηματικά υπάρχουν σχετικά με την πιθανότητα άμεσου ρόλου των διαφόρων αυτοαντισωμάτων στην παθογένεια της ΠΧΚ. Αυτό οφείλεται κυρίως στην απουσία συσχέτισης της έκφρασης και της σταδιοποίησης της νόσου με τον τίτλο των αυτοαντισωμάτων που ανιχνεύονται στην ΠΧΚ. Παρόλα αυτά η παθογένεια μιας νόσου μπορεί να μην σχετίζεται με τον τίτλο αλλά με άλλες ιδιότητες των αυτοαντισωμάτων όπως η συγγένεια, ο ισότυπος, η υποομάδα και η ειδικότητα για συγκεκριμένο επίτοπο ή επίτοπους. Ειδικά για τα AMA είναι πλέον σαφές ότι εκείνα που στρέφονται κατά της ΠΔΓ-E2, είναι ειδικά για τη νόσο (disease-specific). Επιπρόσθετα, μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι AMA κατά της ΠΔΓ-E1a μπορεί να αποτελούν πρώιμο δείκτη ανάπτυξης ΠΧΚ. Στην ίδια μελέτη, η ανίχνευση αντισωμάτων κατά ΠΔΓ-E1a συσχετιζόταν με την παρουσία βιοχημικών διαταραχών τυπικών για ΠΧΚ σε ασθενείς με σκληρόδερμα<sup>32</sup>.

Ένα άλλο ενδιαφέρον σημείο προκύπτει από το γεγονός ότι τα αυτοαντισώματα στην ΠΧΚ στρέφονται κυρίως κατά μιτοχονδριακών αντιγόνων τα οποία φυσιολογικά ούτε εκφράζονται στην εξωτερική μεμβράνη του κυττάρου ούτε βρίσκονται σε διαλυτή μορφή εκτός κυττάρου. Μια πιθανότητα αφορά στη θεωρία της μοριακής μίμησης μεταξύ ιδίων και ξένων T-λεμφοκυτταρικών επιτόπων (π.χ. μεταξύ ανθρώπινης ΠΔΓ-E2, ΠΔΓ-E2 της E.coli και ενός τμήματος HLA-DR ή μεταξύ μιτοχονδριακών αντιγόνων και συστατικών μυκοβακτηριδίων)<sup>38</sup>. Μια άλλη πιθανότητα εξέγησης της ανάπτυξης αυτοαντισωμάτων κατά αυτών των μιτοχονδριακών ακυλοτρανσφερασών αποτελεί η δυνατότητα έκφρασης της ΠΔΓ-E2 ή ενός άλλου μορίου που δίνει διασταυρούμενη αντίδραση στο επιθήλιο των χοληφόρων ασθενών με ΠΧΚ<sup>39</sup>.

#### 4.6 Παθολογοανατομικά στοιχεία

Παθολογοανατομικά η ΠΧΚ είναι το πρότυπο των παθήσεων των μικρών χολαγγείων όπου υπάρχει καταστροφή των διαλοβικών και των εγγύς διαφραγματικών χολαγγείων<sup>40-41</sup>. Η αυτοάνοση χολαγγειίτιδα διαφέρει ορολογικά μόνο από την ΠΧΚ διότι κατόπιν συμφωνίας των παθολογοανατόμων έχει παρόμοια ιστολογικά χαρακτηριστικά και ίδια κριτήρια σταδιοποίησης<sup>42</sup>.

Το αντίσωμα για την κυτοκερατίνη 7 (CK7) βοηθά στην ανίχνευση, αρίθμηση και καταγραφή των χαρακτηριστικών των χοληδόχων πόρων και στη διαφορική διάγνωση της ΠΧΚ και της χρόνιας ηπατίτιδας σε σχέση με άλλες ηπατικές νόσους<sup>43</sup>.

Η έλλειψη βασικής μεμβράνης στους κεντρικούς χοληφόρους πόρους όπως επίσης και η απουσία κεντρικών ή περιφερειακών χοληδόχων πόρων σε CK7 χρωματισμένες τομές βιοψιών ήπατος φαίνεται πως είναι βοηθητικός παράγοντας διάκρισης μεταξύ ΠΧΚ και χρόνιας ηπατίτιδας<sup>44</sup>. Δεν υπάρχουν συσχετίσεις του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας με την ΠΧΚ. Θα πρέπει να τονιστεί πως υπερπλαστικά ηπατικά οζία στην πρώιμη ΠΧΚ μπορούν να μιμηθούν ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα<sup>45</sup>.

#### 4.7 Σύνθεση διαγνωστικών στοιχείων

Η διάγνωση της ΠΧΚ είναι εύκολη σε γυναίκες μέσης ηλικίας με κνησμό, ηπατοσπληνομεγαλία και ίκτερο και στις οποίες ο βιοχημικός έλεγχος είναι ενδεικτικός χολόστασης. Οι τιμές της αλκαλικής φωσφατάσης και της γ-γλουταμυλικής τρανσφεράσης είναι συνήθως πολύ αυξημένες. Οι τιμές της χολερυθρίνης είναι φυσιολογικές ή ελαφρά αυξημένες στην αρχική (ασυμπτωματική) φάση της νόσου αλλά αυξάνονται σημαντικά καθώς η νόσος προοδεύει αποτελώντας προγνωστικό δείκτη ανάγκης επικείμενης ορθοτοπικής μεταμόσχευσης ήπατος όταν οι τιμές υπερβούν τα 10mg/dl.

Συμπερασματικά, στην καθημερινή κλινική πρακτική, η διάγνωση της ΠΧΚ τίθεται, με την παρουσία χολοστατικού τύπου βιοχημικών δεικτών, την ανίχνευση αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων (AMA) σε τίτλο > 1/160 στον έμμεσο ανοσοφθορισμό και τη συμβατή ιστολογική εικόνα που προκύπτει από τη βιοψία ήπατος.

#### 5. Φυσική εξέλιξη και πρόγνωση

Στην πλειονότητα των ασθενών η νόσος ακολουθεί μια εξελικτική πορεία χωρίς αυτόματες υφέσεις. Ο μέσος όρος επιβίωσης ασθενών με συμπτώματα και προχωρημένο ιστολογικό στάδιο είναι περίπου 8 χρόνια σε αντίθεση με τους ασυμπτωματικούς ασθενείς που είναι πάνω από 10 έτη<sup>46</sup>.

Ασθενείς με ΠΧΚ δείχνουν να έχουν τα ίδια χαρακτηριστικά κατά την εμφάνιση της νόσου τους ανεξάρτητα αν είναι άνω ή κάτω των 60 ετών. Ο ετήσιος κίνδυνος θανάτου είναι 2.4 φορές υψηλότερος στους ασθενείς άνω των 65 ετών οι οποίοι πεθαίνουν από αιτίες σχετιζόμενες με ηπατική ανεπάρκεια<sup>47</sup>.

Σε μελέτη 86 ασθενών από τη Σουηδία που παρακολουθήθηκαν για 10 χρόνια (1983-1993, με επιτυχία παρακολούθησης 97%) χωρίς να λαμβάνουν UDCA, δείχθηκε πως 34 ασθενείς πέθαναν. Ο ρυθμός επιβίωσης υπολογίστηκε στο 50% για τους ασθενείς με συμπτωματική νόσο από την έ-

ναρξή της και σημαντικότερο προγνωστικό δείκτη τα επίπεδα της χολερυθρίνης του ορού<sup>48</sup>. Ο ρυθμός επιβίωσης των ασυμπτωματικών ασθενών ήταν ίδιος με το γενικό πληθυσμό. Η πρόβλεψη της πορείας της νόσου, του κατάλληλου χρόνου μεταμόσχευσης καθώς και της υποτροπής της νόσου στο μόσχευμα με τη παρακολούθηση μό- νου του τίτλου των AMA είναι επισφαλής<sup>49</sup>.

#### 6. Η θεραπεία της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης

Η θεραπεία της ΠΧΚ πρέπει να έχει στόχο τη μείωση της εξέλιξης της νόσου και αυτό φαίνεται να γίνεται επιτυχημένα προς το παρόν με το αρκτο-δεοξυχολικό οξύ (UDCA)<sup>50</sup>. Κατά δεύτερο λόγο πρέπει να γίνεται προσπάθεια αντιμετώπισης των επιπλοκών της που είναι η χρόνια χολόσταση, η κίρρωση και η ηπατική ανεπάρκεια, για τα οποία, προς το παρόν, η ΟΜΗ είναι η μόνη αξιόπιστη λύση<sup>51</sup>.

Το άρκτο-δεοξυ-χολικό οξύ (UDCA) είναι σχετικά αποτελεσματικό φάρμακο στη δόση των 13-15 mg/Kg/d και συνιστάται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς και κυρίως στους ευρισκόμενους στα αρχικά στάδια της νόσου<sup>52</sup>. Η μέτρηση των επιπέδων της αλκαλικής φωσφατάσης στους 6 μήνες δύναται να χρησιμοποιηθεί σαν δείκτης ανταπόκρισης. Εναλλακτικές θεραπευτικές λύσεις όπως η μεθο- τρεξάτη, η κολχικίνη<sup>53</sup> και τα κορτικοστεροειδή δεν έχουν ακόμα αξιολογηθεί και πρέπει να χορηγούνται στα πλαίσια πρωτοκόλλου<sup>54</sup>.

Η χρήση της μεθοτρεξάτης (15mg/εβδομάδα) δεν έχει υποστηριχθεί επαρκώς ότι μπορεί να αποτελέσει αποδοτική μονοθεραπεία για την ΠΧΚ<sup>55</sup>. Αν και έχει δοκιμαστεί, η χρήση της bezafibrate δεν έχει γίνει αποδεκτή στην ΠΧΚ ούτε ακόμη και ως συνδυασμό με το αρκτο-δεοξυ-χολικό οξύ (UDCA) διότι αν και ήταν καλά ανεκτή και δεν προσέφερε τίποτε παραπάνω σε ασθενείς που δεν είχαν ήδη ωφεληθεί από τη λήψη UDCA<sup>56</sup>. Η χρήση ιντερφερόνης σε ασθενή με χρόνια ηπατίτιδα C και ΠΧΚ μπορεί να προκαλέσει σπάνια οζώδη πολυαρτηρίτιδα<sup>57</sup> αλλά και να επιδεινώσει την ΠΧΚ<sup>58</sup>.

Η σχέση ΠΧΚ και κοιλιοκάκης έχει μεμονωμένα περιγραφεί και έχει βρεθεί αυξημένος επιπολασμός IgA αντισωμάτων για ενδομύσιο (endomysium) και ιστική τρανσγλουταμινάση σε ασθενείς με ΠΧΚ οι οποίοι ίσως πρέπει να θεωρηθούν αυξημένου κινδύνου για κοιλιοκάκη<sup>59-60</sup>. Παρόλ' αυτά η διαίτα ελεύθερης γλουτένης δεν έχει βελτιώσει την ηπατική βιοχημεία στην ΠΧΚ.

Η ανάλυση του γονιδίου του υποδοχέα της βιταμίνης D στην ΠΧΚ έχει προσφέρει χρήσιμη πληροφορία<sup>61</sup>. Η οστεοπόρωση δεν είναι σημαντικό πρόβλημα στην ΠΧΚ. Παρόλ' αυτά μπορεί να γίνει προβληματική σε προχωρημένη νόσο και

κορτιζονοεξαρτώμενη μεταμόσχευση ήπατος. Η αιτιολογία και η παθοφυσιολογία της οστεοπόρωσης στην ΠΧΚ δεν είναι γνωστή αλλά η θεραπεία της πρέπει να ακολουθεί τις αρχές της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης. Η χορήγηση ετιδρονάτης με ασβέστιο δεν βελτίωσε σημαντικά την οστική πυκνότητα των ασθενών με ΠΧΚ ενώ η βιταμίνη D και τα διφωστρονικά μοιάζουν να αποτελούν καλή λύση τόσο για την προ όσο και την μετά-μεταμοσχευτική οστεοπόρωση<sup>62-64</sup>.

Η προσθήκη κολχικίνης στο UCDA σε ασθενείς με συμπτωματική λόγω της νόσου ηπατική κίρρωση οδηγεί σε μικρό αλλά σημαντικό όφελος καθυστέρησης της νόσου όπως τονίζεται σε μελέτη 90 ασθενών. Η μη ανταποκρινόμενη στο UCDA ΠΧΚ πρέπει να εξετασθεί μήπως συνυπάρχει με αυτοάνοση ηπατίτιδα οπότε η συγχορήγηση κορτικοειδών είναι ωφέλιμη. Επίσης η πιθανή συνύπαρξη πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειτίτιδας (ΠΣΧ) δεν πρέπει να παραβλεφθεί. Στην περίπτωση αυτή, η κολχικίνη, η σιλυμαρίνη<sup>65</sup> και η μεθοτρεξάτη έδειξαν μικρή ή καθόλου ωφέλεια ενώ για τα κορτικοειδή αναμένονται πολλά υποσχόμενες μελέτες<sup>66</sup>.

## 7. Μεταμόσχευση ήπατος για την ΠΧΚ

Για τους ασθενείς που βρίσκονται στο τελικό στάδιο της νόσου η μόνη θεραπεία είναι η μεταμόσχευση ήπατος. Το πιο εύχρηστο μοντέλο επιβίωσης για την επιλογή του καταλληλότερου χρόνου για μεταμόσχευση είναι αυτό της Mayo Clinic<sup>67</sup> και περιλαμβάνει την ηλικία [χρόνια], την ολική χολερυθρίνη [mg/dl], τη λευκωματίνη [gr/dl], το χρόνο προθρομβίνης [ΧΠ, sec] και την παρουσία οίδηματος [0= όχι οίδημα, 0.5= οίδημα ανταποκρινόμενο στα διουρητικά, 1= οίδημα μη ανταποκρινόμενο στα διουρητικά]. Δείκτης πρόγνωσης ΠΧΚ=  $0.871 \log [\text{χολερυθρίνη}] - 2.53 \log [\text{λευκωματίνη}] + 0.039 [\text{ηλικία}] + 2.38 \log [\text{ΧΠ}] + 0.859 [\text{οίδημα}]$ .

Σε μελέτη 400 ασθενών με ΠΧΚ οι οποίοι μεταμοσχεύτηκαν μεταξύ του 1983 και 1999 διαπιστώθηκε πτώση του αριθμού των ασθενών με ΠΧΚ που οδηγήθηκαν σε ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος (ΟΜΗ), αύξηση του μέσου όρου ηλικίας των δεκτών από 53 σε 56 έτη και πτώση της μέσης τιμής χολερυθρίνης με την οποία οι ασθενείς εισέρχονταν στο χειρουργείο<sup>68</sup>.

Το κέρδος επιβίωσης από την ΟΜΗ έπεσε από 37% στο 16% ενώ ανεπάρκεια πολλαπλών οργάνων (16.1%) και σήψη (9.1%) ήταν οι βασικές αιτίες πρώιμων θανάτων (πριν τους 6 μήνες). Υποτροπή της ΠΧΚ στο μόσχευμα διαπιστώθηκε στο 17% των ασθενών με μέσο χρόνο παρακολούθησης 36 μήνες χωρίς να καταστεί δυνατό να βρεθούν παράγοντες κινδύνου υποτροπής της ΠΧΚ στο μόσχευμα αν και φάνηκε πως συνέβαινε συχνότερα

και γρηγορότερα σε ασθενείς υπό tacrolimus ( $p=0.04$ ). Η ηλικία προς ΟΜΗ των ασθενών αυξήθηκε αν και η ΟΜΗ αποφασίζεται πλέον νωρίτερα για τους ασθενείς αυτούς. Οι ρυθμοί επιβίωσης αυξήθηκαν αν και διαπιστώθηκε μείωση στο όφελος επιβίωσης. Η υποτροπής της ΠΧΚ στο μόσχευμα αν και συχνή (10% στα πρώτα χρόνια) δεν φαίνεται να επηρεάζει το μέσο χρόνο επιβίωσης του μοσχεύματος. Η εκτίμηση της υποτροπής είναι ιδιαίτερα δύσκολη καθώς η κάκωση των χοληφόρων λόγω περιματομοσχευτικών αιτιών δεν είναι σπάνια. Από την άλλη πλευρά AMA και gp210 υπάρχουν και μετά τη μεταμόσχευση και έχει επίσης αναφερθεί και ύπαρξη E2 αντιγόνου στο αλλομόσχευμα με ή χωρίς την ιστολογική επιβεβαίωση ύπαρξης ΠΧΚ στο μόσχευμα<sup>69</sup>.

Οι περισσότερες μελέτες πλέον δέχονται πως τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της ΠΧΚ όπως η κοκκιωματώδης βλάβη των χοληφόρων, η πενία χοληφόρων και η χολικού τύπου κίρρωση μπορεί να βρεθούν στο αλλομόσχευμα χωρίς αυτό να σημαίνει πάντα νόσο και χωρίς να αντανάκλα τις ηπατικές δοκιμασίες.

Ο ρυθμός υποτροπής ποικίλλει και στη δεκαετία είναι εμφανής σε 30-50% των βιοψιών. Δεν υπάρχουν προγνωστικοί δείκτες υποτροπής αν και ο τύπος και ο βαθμός της ανοσοκαταστολής ίσως διαδραματίζουν κάποιο ρόλο<sup>70</sup>. Σπάνια αναφέρεται κίρρωση στο μόσχευμα ενώ η υποτροπή ΠΧΚ στο μόσχευμα φαίνεται να έχει μικρό κλινικό αντίκτυπο. Το γεγονός επιβεβαιώνεται και από τη μικρή ωφέλεια χρήσης του UCDA σε παρόμοιες περιπτώσεις υποτροπής. Το Mayo Clinic score βοηθά στην πρόβλεψη του πιο ευδόκиму χρόνου για την επίτευξη και την επιλογή της ΟΜΗ<sup>71</sup>. Σε μελέτη διαπιστώθηκε θετική συσχέτιση του Mayo risk score και 4 παραμέτρων κατά την μεταμόσχευση (ανάγκες αίματος, χρόνος παραμονής στον αναπνευστήρα, διάρκεια παραμονής σε εντατική θεραπεία και διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο). Έτσι ασθενείς με Mayo risk score μεγαλύτερο του 7.8 χρησιμοποίησαν σε διπλάσιο ρυθμό τις 4 προαναφερθείσες παραμέτρους σε σχέση με ασθενείς που είχαν score μικρότερο του 7.8. Θετική επίσης συσχέτιση διαπιστώθηκε μεταξύ του Child-Pugh score και της διάρκειας νοσηλείας το οποίο ήταν σημαντικά υψηλότερο σε ασθενείς που πέθαναν σε σχέση με εκείνους που επιβίωσαν ( $P=0.03$ ). Η τελικού σταδίου ΠΧΚ αποτελεί απόλυτη ένδειξη για ΟΜΗ και ιδίως σε μείζονες επιπλοκές όπως η πυλαία υπέρταση, η ηπατική ανεπάρκεια και η χαμηλή ποιότητα ζωής.

## Βιβλιογραφία

1. Parikh-Patel A, Gold E, Mackay IR, Gershwin ME. The geoeidemiology of primary biliary cirrhosis: contrasts and comparisons with the spectrum of autoimmune diseases. Clin Immunol 1999 May; 91: 206-18.



2. Myszor M, James OF. The epidemiology of primary biliary cirrhosis in northeast England: an increasingly common disease? *Q.J. Med* 1990; 75: 377-385.
3. Ifren J, Jarnerot G, Danielson A, Hemdal I. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis in a defined population in Sweden. *Scand J Gastroenterol.* 1985; 20: 647-650.
4. Danielson A, Boqvist L, Uddenfeldt P. Epidemiology of primary biliary cirrhosis in a defined rural population in the northern part of Sweden. *Hepatology*, 1990; 11: 458-464.
5. Brind AM, Bray GP, Portmann BC, Williams R. Prevalence and pattern of familial disease in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1995; 36: 615-7.
6. Tanaka A, Borchers AT, Ishibashi H, Ansari AA, Keen CL, Gershwin ME. Genetic and familial considerations of primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 8-15.
7. Watson R, Angus PW, Dewar M, Goss B, Sewell RB, Smallwood RA. Low prevalence of primary biliary cirrhosis in Victoria. *Australia. Gut* 1995; 36: 927-930.
8. Metcalf JV, Howel D, James OFW, Bhopal R. Primary biliary cirrhosis: epidemiology helping the clinical. *British Medical Journal* 1996; 312: 1181-1182.
9. Triger DR. Primary biliary cirrhosis is there any environmental contribution? *J Gastroenterol Hepatol* 1991; 6: 568-569.
10. Parikh - Patel A, Gold EB, Worman H, Krivy KE, Gershwin ME. Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the United States. *Hepatology* 2001; 33: 16-21.
11. Jones ED. Autoantigens in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol* 2000; 53: 813-21.
12. Tsuji K, Watanabe Y, Van De Water J, Nakanishi T, Kajiyama G, Parikh-Patel A, et al. Familial primary biliary cirrhosis in Hiroshima. *J Autoimmun* 1999; 13: 171-8.
13. Agarwal K, Jones DE, Bassendine MF. Genetic susceptibility to primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 603-6.
14. Bergasa NV, Mehlman JK, Jones EA. Pruritus and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 643-55.
15. Nakasone H, Sakugawa H, Fukuchi J, Miyagi T, Sugama R, Hokama A, et al. A patient with primary biliary cirrhosis associated with autoimmune hemolytic anemia. *J Gastroenterol* 2000; 35: 245-9.
16. Islam S, Riordan JW, McDonald JA. Case report: a rare association of primary biliary cirrhosis and systemic lupus erythematosus and review of the literature. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 431-5.
17. Davidson BK, Haslock I. Osteomalakia secondary to renal tubular acidosis masquerading as primary biliary cirrhosis. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 1428-9.
18. Joplin RE, Neuberger JM. Immunopathology of primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 587-93.
19. Tanaka A, Nalbandian G, Leung PS, Benson GD, Munoz S, Findor JA, Branch AD, Coppel RL, Ansari AA, Gershwin ME. Mucosal immunity and primary biliary cirrhosis: presence of antimitochondrial antibodies in urine. *Hepatology* 2000; 32: 910-5.
20. Carpenter GH, Proctor GB, Panhurst CL, O' Donohue J, Scott D, Hunnablen MP. Sialochemical markers of salivary gland involvement with Sjogren's Syndrome secondary to rheumatoid arthritis and primary biliary cirrhosis. *J Oral Pathol Med* 2000; 29: 452-9.
21. Shigematsu H, Shimoda S, Nakamura M, Nishimura Y, Sakamoto N, Ichiki Y, et al. Fine specificity of T cells reactive to human PDC-E2 163-176 peptide, the immunodominant autoantigen in primary biliary cirrhosis: implications for molecular mimicry and cross-recognition among autoantigens. *Hepatology* 2000; 32: 901-9.
22. Hazama H, Omagari K, Masuda J, Kinoshita H, Ohba K, Sakimura K, et al. Serial changes in enzyme inhibitory antibody to pyruvate dehydrogenase complex during the course of primary biliary cirrhosis. *J Clin Lab Anal* 2000; 14: 208-13.
23. Kawamura K, Kabayashi Y, Kageyama F, Kawasaki T, Nagasawa M, Toyokuni S, et al. Enhanced hepatic lipid peroxidation in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3596-601.
24. Invernizzi P, De Andreis C, Sirchia SM, Battezzati PM, Zuin M, Rossella F, et al. Blood fetal microchimerism in primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 2000; 122: 418-22.
25. Quaranta S, Van de Water J, Ishibashi H, Rosina F, Coppel R, Uibo R, et al. The immunopathogenesis of primary biliary cirrhosis. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 3041-7.
26. Yamano T, Higashi T, Nousi K, Nakatsukasa H, Kariyama K, Yomoto E, et al. Serum interferon - gamma - inducing factor/IL-18 levels in primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol* 2000; 122: 227-31.
27. Heathcote J. Update on primary biliary cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 43-8.
28. Klein R., Wiebel M, Englehart S, Berg PA. Sera from patients with tuberculosis recognize the ME-a-epitope (E2 of dehydrogenase) specific for primary biliary cirrhosis. *Clin Exp Immunol.* 1993; 92: 308-16.
29. Strassburg CP, Manns MP. Autoimmune tests in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Pres Clin Gastroenterol* 2000; 14: 585-99.
30. Sasaki M, Ansari AA, Nakanuma Y, Coppel RL, Keefe EB, Gershwin ME. The immunopathology of primary biliary cirrhosis: thoughts for the millennium. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 2000; 48: 1-10.
31. Nishio A, Coppel R, Ishibashi H, Gershwin ME. The pyruvate dehydrogenase complex as a target autoantigen in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 535-47.
32. Mackay IR. Autoimmunity and primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 519-33.
33. Mackay IR, Whittingham S, Fida S, Myers M, Ikuno N, Gershwin ME, et al. The peculiar autoimmunity of primary biliary cirrhosis. *Immunol Rev* 2000; 174: 226-37.
34. Gershwin ME, Ansari AA, Mackay IR, Nakanuma Y, Nishio A, Rowley MJ, et al. Primary biliary cirrhosis: an orchestrated immune response against epithelial cells. *Immunol Rev* 2000; 174: 210-25.
35. Comay D, Cauch - Dudek K, Hemphill D, Diamantis E, Wanless I, Heathcote EJ. Are antibodies to carbonic anhydrase II specific for anti-mitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis? *Dig Dis Sci* 2000; 45: 2018-21.
36. Mayo I, Arizti P, Pares A, Oliva J, Doforno RA, deSagarra MR, et al. Antibodies against the COOH-terminal region of E. coli ClpP protease in patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2000; 33: 528-36.
37. Gozlan J, Nion I, Chazouilleres O, Chretien Y, Poupon

- R. Soluble Fas is increased in serum of patients with primary biliary cirrhosis, but is not a useful marker for disease activity. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3328-9.
38. Manns MP, Bremm A, Scheider PA, HLA DRW8 and complement deficiency as risk factors in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1991; 101: 1367-1373.
  39. Jansen PL. The pathophysiology of cholestasis with special reference to primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 571-83.
  40. Ludwig J. The pathology of primary biliary cirrhosis and autoimmune cholangitis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 601-13.
  41. Nakanuma Y, Tsuneyama K, Sasaki M, Harada K. Destruction of bile ducts in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 549-70.
  42. Wiesner RH, LaRusso NF, Ludwig J, Dickson ER. Comparison of the clinicopathologic features of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1985; 88: 108-114.
  43. Matsumoto T, Kobayashi S, Shimizu H, Nakajima M, Watanabe S, Kitami N, et al. The liver in collagen diseases: pathologic study of 160 cases with particular references to hepatic arteritis, primary biliary cirrhosis, autoimmune hepatitis and nodular regenerative hyperplasia of the liver. *Liver* 2000; 20: 366-73.
  44. Rubio CA. Qualitative and quantitative differences between bile ducts in chronic hepatitis and in primary biliary cirrhosis. *J Clin Pathol* 2000; 53: 765-9.
  45. Abe M, Masumoto T, Ninomiya T, Iuchi H, Michitaka K, Horiike N, et al. Hyperplastic liver nodules associated with early - stage primary biliary cirrhosis mimicking hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1563-7.
  46. Balasubramaniam K, Grambsch PM, Wiesner RH, Lindor KD, Dickson ER. Diminished survival in asymptomatic primary biliary cirrhosis: a prospective study. *Gastroenterology* 1990; 98: 1567-1571.
  47. Newton JL, Jones DE, Metcalf JV, Park JB, Burt AD, Bassendie MF, et al. Presentation and mortality of primary biliary cirrhosis in older patients. *Age Ageing* 2000; 29: 305-9.
  48. Uddenfeldt P, Danielsson A. Primary biliary cirrhosis: survival of a cohort followed for 10 years. *J Intern Med* 2000; 248: 292-8.
  49. Dickson ER, Grambsch PM, Flemming TR, Fischer LD, Langorth A. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology*. 1989; 10: 1-7.
  50. Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32: 1196-9.
  51. Lazaridis KN, Lindor KD. Management of primary biliary cirrhosis: from diagnosis to end-stage disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2000; 2: 94-8.
  52. Lee YM, Kaplan MM. Treatment of biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: use of ursodeoxycholic acid. *Curr Gastroenterol Rep* 1999; 1: 38-41.
  53. Almasio PL, Floreani A, Chiaramonte M, Provenzano G, Battezzati P, Crosignani A, et al. Multicentre randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with or without colchicine in symptomatic primary biliary cirrhosis. *Alimen Pharmacol Ther* 2000; 14: 1645-52.
  54. Miyaguchi S, Ebinuma H, Imaeda Y, Nitta Y, Watanabe T, Saito H, et al. A novel treatment for refractory primary biliary cirrhosis? *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1518-21.
  55. Sorda J, Findor J. Methotrexate therapy in primary biliary cirrhosis. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2000; 30: 221-5.
  56. Kurihara T, Niimi A, Maeda A, Shigemoto M, Yamashita K. Bezafibrate in the treatment of biliary cirrhosis: comparison with ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2990-2.
  57. Dohmen K, Miyamoto Y, Irie K, Takeshita T, Ishibashi H. Manifestation of cutaneous polyarteritis nodosa during interferon therapy for chronic hepatitis C associated with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2000; 35: 789-93.
  58. Yoshikawa M, Mimura M, Shiroy A, Kojima H, Fukui H, Sugimoto Y, et al. Primary biliary cirrhosis exacerbated by a course of acute hepatitis C and subsequent interferon therapy. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2396-7.
  59. Gillett HR, Cauch-Dudek K, Jenny E, Heathcote EJ, Freeman HJ. Prevalence of IgA antibodies to endomysium and tissue transglutaminase in primary biliary cirrhosis. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 672-5.
  60. Palmer JM, Doshi M, Kirby JA, Yeaman SJ, Bassenine MF, Jones DE. Secretory autoantibodies in primary biliary cirrhosis (PBC). *Clin Exp Immunol* 2000; 122: 423-8.
  61. Resnick RH, Chopra S. Vitamin D receptor gene analysis in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2000; 119: 1805.
  62. Lindor KD, Jorgensen RA, Tegs RD, Khosla S, Dickson ER. Edidronate for osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 2000; 33: 878-82.
  63. Wolfhagen FH, Van Buuren HR, Vleggaar FP, Schalm SW. Management of osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 629-41.
  64. Poupon R, Poupon RE. Treatment of primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 615-28.
  65. Vleggaar FP, Van Buuren HR, Wolfhagen FH, Schalm SW, Pols HA. Prevention and treatment of osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 617-21.
  66. Angulo P, Patel T, Jorgensen RA, Therneau TM, Lindor KD. Silymarin in the treatment of patients with primary biliary cirrhosis with a suboptimal response to ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 2000; 32: 897-900.
  67. Gilroy RK, Lynch SV, Strong RW, Kerlin P, Balderson GA, Stuart KA, et al. Confirmation of the role of the Mayo Risk Score as a predictor of resource utilization after orthotopic liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Liver Transpl*. 2000; 6: 749-52.
  68. Lierman Garcia RF, Evangelista Garcia C, Mc Master P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001; 33: 22-7.
  69. Neuberger J. Recurrent primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 669-80.
  70. Haagsma EB. Clinical relevance of recurrence of primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 639-42.
  71. Angulo P, Dickson ER. The timing of liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Baillieres Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2000; 14: 657-68.