

Factors Associated With Progression and Outcomes of Early Stage Primary Biliary Cholangitis.

Gatselis NK, Goet JC, Zachou K, Lammers WJ, Janssen HLA, Hirschfield G, Corpechot C, Lindor KD, Invernizzi P, Mayo MJ, Battezzati PM, Floreani A, Pares A, Lygoura V, Nevens F, Mason AL, Kowdley KV, Ponsioen CY, Bruns T, Thorburn D, Verhelst X, Harms MH, van Buuren HR, Hansen BE, Dalekos GN; Global Primary Biliary Cholangitis Study Group.

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (PBC) συνήθως διαγιγνώσκονται σε πρώιμο στάδιο, με βάση τις βιοχημικές εξετάσεις. Διερευνήσαμε το ποσοστό των ασθενών που εξελίσσονται σε μέτρια ή προχωρημένη PBC και τους παράγοντες που σχετίζονται με την πρόοδο και την επιβίωση των ασθενών.

Μέθοδοι

Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα 1615 ασθενών (διάμεση ηλικία 55,4 έτη) με πρώιμη PBC (βάσει φυσιολογικών επιπέδων λευκωματίνης και χολερυθρίνης) που συλλέχθηκαν κατά τη διάρκεια της αρχικής αξιολόγησης ή έναρξης θεραπείας από τη βάση δεδομένων της Global PBC Study Group (ασθενείς από 19 ηπατολογικά κέντρα σε χώρες της Βόρειας Αμερικής και της Ευρώπης). Συγκεντρώσαμε δεδομένα από τις αξιολογήσεις επαγγελματιών υγείας για την εξέλιξη σε μέτρια (παθολογική τιμή χολερυθρίνης ή λευκωματίνης) ή προχωρημένη PBC (παθολογική τιμή και των δύο). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 7,9 έτη. Το σύνθετο τελικό καταληκτικό σημείο ήταν η άρση αντιρρόπησης, η εμφάνιση ΗΚΚ, η μεταμόσχευση ήπατος ή ο θάνατος.

Αποτελέσματα

Από τους 1615 ασθενείς με διάγνωση PBC πρώιμου σταδίου, οι 904 ανέπτυξαν PBC μετρίου σταδίου και οι 201 προχωρημένη νόσο κατά την διάρκεια της μελέτης. Τα ποσοστά των ασθενών που εξελίχθηκαν σε μέτρια PBC στα 1, 3 και 5 έτη ήταν 12,9%, 30,2% και 45,8% αντίστοιχα. Τα ποσοστά αυτών των ασθενών που στη συνέχεια εξελίχθηκαν σε προχωρημένη PBC σε 1, 3 και 5 έτη αργότερα ήταν 3,4%, 12,5% και 16,0% αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης, 236 ασθενείς παρουσίασαν ένα κλινικό συμβάν. Τα ποσοστά των ασθενών με μέτρια PBC και επιβίωση χωρίς συμβάν ήταν 97,9%, 95,1% και 91,5% στα 1, 3 και 5 έτη αντίστοιχα και τα ποσοστά των ασθενών με προχωρημένη PBC και επιβίωση χωρίς την εμφάνιση κλινικού συμβάντος ήταν 90,6%, 71,2% και 58,3% σε 1, 3 και 5 έτη αργότερα, αντίστοιχα. Οι μεταβλητές που συσχετίστηκαν με τη εξέλιξη από την πρώιμη σε μέτρια PBC περιελάμβαναν την τιμή χολερυθρίνης, αλβουμίνης και αλκαλικής φωσφατάσης κατά την έναρξη/ διάγνωση, την αναλογία ασπαρτικής προς αλανινικής αμινοτρανσφεράσης, τον αριθμό των αιμοπεταλίων και η θεραπεία με ουρσοδεοξυχολικό οξύ. Η εξέλιξη από την πρώιμη σε μέτρια PBC και από την μέτρια σε προχωρημένη PBC συσχετίστηκε με υψηλότερες πιθανότητες κλινικού συμβάντος (αναλογίες κινδύνου εξαρτώμενες από το χρόνο: 3,0 με διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 2,0-4,5 και 4,6 με διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 3,5-6,2).

Συμπέρασμα

Περίπου οι μισοί ασθενείς με PBC αρχικού σταδίου εξελίσσονται σε ένα πιο σοβαρό στάδιο μέσα σε 5 έτη. Η εξέλιξη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κλινικού συμβάντος, επομένως η παρακολούθηση είναι σημαντική για τους ασθενείς με PBC αρχικού σταδίου.

Σχόλιο άρθρου

Η PBC είναι ένα σπάνιο χολοστατικό νόσημα το οποίο πλέον διαγιγνώσκεται σε ασυμπτωματικά και πρώιμα στάδια επειδή γίνεται συχνότερα έλεγχος της ηπατικής βιοχημείας ως ρουτίνα, υπάρχει αυξημένη επίγνωση του νοσήματος από τους ιατρούς και βελτιωμένες μέθοδοι ανίχνευσης των αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων. Πρόκειται για

νόσημα το οποίο εάν διαγνωσθεί νωρίς και αντιμετωπιστεί με UDCA, δεν επηρεάζει το προσδόκιμο του ασθενή.

Οι Gatselis και συνεργάτες στο τεύχος Μαρτίου 2020 του *Clinical Gastroenterology & Hepatology* δημοσιεύουν τα αποτελέσματα μιας υποανάλυσης ασθενών με πρώιμη νόσο κατά τη διάγνωση (σύμφωνα με τα κριτήρια του Rotterdam) με καταληκτικά σημεία την εξέλιξη σε μέτρια ή προχωρημένη PBC και την εξέλιξη σε σκληρό καταληκτικό σημείο (μεταμόσχευση, ασκίτης, κίρσοραγία, ηπατική εγκεφαλοπάθεια, ΗΚΚ, θάνατος) ώστε να βρεθούν τα χαρακτηριστικά των ασθενών που έχουν κίνδυνο εξέλιξης της νόσου. Συνολικά, αξιολογήθηκαν 1615 ασθενείς του Global PBC Study Group (GPBCSG) από 19 ηπατολογικά κέντρα, όσον αφορά στην εξέλιξη της νόσου από πρώιμη σε βιοχημικά μέτρια και/ή προχωρημένη νόσο σε διάμεσο χρονικό διάστημα παρακολούθησης τα 7,9 έτη (IQR 4,3-12,5). Η μελέτη αφορά κατά κύριο λόγο γυναίκες (1480/1614, 91.6%), 55,4 ετών (11,9) που διαγνώστηκαν σε ηλικία 53,4 ετών (12) με ήπια διαταραχή AST, ALT, TBIL και έλαβαν UDCA (1415/1615, 87.6%). 798 ασθενείς είχαν υποβληθεί σε βιοψία ήπατος (στάδιο I 47,7%, στάδιο II 30,3%, στάδιο III 14,9%, στάδιο IV 7%, κατά Ludwig και Scheuer)

Οι μεταβλητές που συσχετίστηκαν με τη εξέλιξη από την πρώιμη σε μέτρια PBC ήταν οι τιμές της TBIL, αλβουμίνης και ALP κατά την έναρξη/ διάγνωση, την αναλογία AST/ALT, τον αριθμό των αιμοπεταλίων και η θεραπεία με UDCA. Αναμενόμενο εύρημα ήταν ότι η εξέλιξη από την πρώιμη σε μέτρια PBC και από την μέτρια σε προχωρημένη PBC συσχετίστηκε με υψηλότερες πιθανότητες κλινικού συμβάντος. Ειδικότερα, το ποσοστό των ασθενών πρώιμη βιοχημικά PBC που εξελίχθηκαν σε μέτρια PBC ήταν 12,9%, 30,2% και **45,8%** στα 1, 3 και 5 έτη αντίστοιχα. Το ποσοστό αυτών των ασθενών που στη συνέχεια εξελίχθηκαν σε προχωρημένη PBC ήταν 3,4%, 12,5% και 16,0% σε 1, 3 και 5 έτη αργότερα αντίστοιχα. Η μελέτη προσεγγίζει τρόπον τινά και τη φυσική ιστορία της νόσου καθώς το ποσοστό των ασθενών με μέτρια PBC και επιβίωση χωρίς συμβάν ήταν 97,9%, 95,1% και 91,5% στα 1, 3 και 5 έτη αντίστοιχα και το ποσοστό των ασθενών με προχωρημένη PBC και επιβίωση χωρίς την εμφάνιση κλινικού συμβάντος ήταν 90,6% 71,2% και 58,3% σε 1, 3 και 5 έτη αργότερα, αντίστοιχα.

Συμπερασματικά, περίπου οι μισοί ασθενείς με PBC αρχικού σταδίου εξελίσσονται σε ένα πιο σοβαρό στάδιο μέσα σε 5 έτη. Η εξέλιξη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο κλινικού συμβάντος, επομένως η παρακολούθηση και η έγκαιρη έναρξη αγωγής με UDCA σε δόση 13-

15 mg/kg ΒΣ ημερησίως (σε δύο διαιρεμένες δόσεις) από τη στιγμή της διάγνωσης είναι σημαντική για τους ασθενείς με PBC αρχικού σταδίου.

Κριτήρια Rotterdam, PBC

Πρώιμη: φυσιολογική χολερυθρίνη και αλβουμίνη κατά την έναρξη της αγωγής,

Μέτρια: ένα από τα δυο παθολογικό,

Προχωρημένη: παθολογικά και τα δύο,

βιοχημική απόκριση= ομαλοποίηση της χολερυθρίνης και/ή της αλβουμίνης

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2019.08.013/>

Βιβλιογραφία

1. Lammers WJ, Hirschfield GM, Corpechot C, Nevens F, Lindor KD, Janssen HL, Floreani A, Ponsioen CY, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Parés A, Burroughs AK, Mason AL, Kowdley KV, Kumagi T, Harms MH, Trivedi PJ, Poupon R, Cheung A, Lleo A, Caballeria L, Hansen BE, van Buuren HR; Global PBC Study Group. Development and Validation of a Scoring System to Predict Outcomes of Patients With Primary Biliary Cirrhosis Receiving Ursodeoxycholic Acid Therapy. *Gastroenterology*. 2015 Dec;149(7):1804-1812.e4. (GLOBE score)

<https://doi:10.1053/j.gastro.2015.07.061/>

2. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1568-1594. <https://doi:10.1136/gutjnl-2017-315259/>

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονική Συνεργασία

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο

Κέντρο Εμπειρογνωμοσύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας