

KOLESTATİK KARACİĞER HASTALIKLARI

Ali TÜREYEN¹

PRİMER BİLİYER KOLANJİT

Primer Biliyer Kolanjit (PBK; daha önce primer biliyer siroz olarak anılır), küçük intralobuler safra kanallarında T-lenfosit aracılı sürekli bir saldırı ile, yavaş yavaş yok olmalarına ve sonunda kaybolmalarına ve karaciğer yetmezliğine yol açan otoimmün bir hastalıktır. Terminoloji, bozukluğu ve doğal geçmişi daha doğru bir şekilde tanımlamak için primer biliyer sirozdan primer biliyer kolanjite değiştirilmiştir (1,2). İntralobuler safra kanallarının sürekli kaybı kolestaz semptomlarına neden olur ve hepatosit hasarına bağlı olarak siroz ile sonuçlanabilir. Hastaların büyük çoğunluğu kadındır ve orta yaşta teşhis edilme oranı yüksektir (3). Fizik muayene bulguları çoğunluğu normal olmakla birlikte, en çok sarılık ve kaşıntı şikayetleri ile başvururlar. Laboratuvar testlerinde kolestaz bulguları ve %95 oranında antimitokondrial antikörlerin pozitifliği izlenir (3,4). Primer Biliyer Kolanjit'li hastaların prognozu son 20 yılda erken evrelerde teşhis edilebilmesi ve tedavi olarak ursodeoksikolik asitin (UDKA) yaygın kullanılması nedeniyle büyük ölçüde iyileşmiştir. Sonuç olarak, karaciğer nakli çok daha az gerekir ve evre 1 ve evre 2'de PBK'de normal yaşam beklentisi vardır(2).

EPİDEMİYOLOJİSİ

Hastaların %90-95'i kadındır ve 30-65 yaş arasındadır, ortalama teşhis yaşı 39'dur. Bununla birlikte gençlerde ve yaşlılarda da hastalar teşhis edilmiştir (3). Primer Biliyer Kolanjit'in insidansı toplumlara göre değişmekle beraber 100000 kişide kadınlarda 4,5, erkeklerde ise 0,7 olduğu tahmin edilmektedir. Kuzey Avrupa ve Kuzey Amerika'da prevalansı daha yüksek bulunmuştur (4).

PATOGENEZ

Primer Biliyer Kolanjit'in kesin nedeni bilinmemektedir ancak diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi genetik duyarlılık ve çevresel faktörlerle ilişkilidir (5). Primer Biliyer Kolanjit'de cevaplanmamış soru, küçük safra kanalı epitelyum hücrelerinde T hücre saldırısına neden olan veya tetikleyen nedir? Güncel veriler PBK'in otoimmün bir hastalık olduğunu göstermektedir (6). Etkilenen bir üyesi olan ailelerde PBK prevalansının genel popülasyona göre 100 kat daha fazla olduğu tahmin edilmektedir (6). Bununla birlikte herhangi bir basit resesif veya baskın kalıpta kalıtsal bozukluk değildir.

Primer Biliyer Kolanjit'i tetiklemek için viral enfeksiöz birçok etyolojiden şüphelenirse de belir-

¹ Uzm. Dr. Ali TÜREYEN, Eskişehir Şehir Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü, alitureyen26@hotmail.com

Penisilamin ve Anti-TNF ajanlarında PSK tedavisinde etkili bulunmamıştır (51).

ENDOSKOPİK TEDAVİ

Baskın safra yolları darlığı olan hastalarda kaşıntı, kolanjit atakları da varsa ERCP ile darlık olan safra yolunu balonla genişletmek ve gerekirse stentlemek gerekir. Terapotik ERCP sadece deneyimli endoskopistlerin bulunduğu merkezlerde yapılmalıdır. Bu sayede ERCP'nin komplikasyonlarından kaçınmak, stent veya balon dilatasyonu yapılacak safra yollarında daha etkili bir tedavi sağlanacaktır (52). Safra yollarında baskın bir darlık olarak görülebilen kolanjiokarsinomun dışlanması için çaba gösterilmelidir. Biliyer ağacın fırça sitolojisi, endobiliyer biopsi, floresans insitu hidrasyon fırçaları ile baskın darlık olan safra yolları malignensi yönünden değerlendirilmelidir (53). Kolanjioskopi ile alınan biopsiler tanı açısından daha değerli bulunmuştur (54).

Potansiyel karaciğer nakli adaylarında perkütan iğne biyopsileri tümör tohumlanmasını artırabileceklerinden önerilmemektedir (53).

Primer Sklerozan Kolanjit'li hastalarda safra yolları manüplasyonlarından önce antibiyotik profilaksisi kolanjit insidansını azaltacağından önerilmektedir.

CERRAHİ TEDAVİ

PSC için cerrahi seçenekler arasında biliyer rekonstrüksiyon operasyonları, ülseratif kolitli hastalarda, proktokolektomi ve karaciğer transplantasyonu bulunur.

Biliyer Rekonstrüksiyon: Operasyonla safra striktürlerinin düzeltilmesi, intraoperatif stent yerleştirme, bilier-enterik drenaj ameliyatları kısa sürede iyi sonuçlar versede postoperatif enfeksiyon ve porta hepatiste skar oluşumu ile karaciğer naklini ileri aşamada zorlaştırmaktadır (55). Ayrıca sirozlu PSK hastalarında önemli mortalite ve morbidite olabilir. Bu nedenle PSK hastalarında transplantasyon dışındaki cerrahi tedavilerden genellikle kaçınılmalıdır. Bunun tek istisnası izole fokal ekstrahepatik darlıkları ve erken histolojik evre hastalığı olan hastalar olabilir (52).

Proktokolektomi: Hem PSK hem de kronik ülseratif kolit hastalarında sadece kolit nedeniyle

endike ise yapılmalıdır. Sadece PSK tedavisi için ülseratif kolit hastalarında sağ kalımı düzeltmediği gösterilmiştir (54).

Karaciğer Nakli: Primer Sklerozan Kolanjit'e bağlı ileri karaciğer hastalığı olan hastalar için tercih edilen tedavi seçeneğidir ve hastalar son evre karaciğer hastalığı olduğunda karaciğer nakil programına alınmalıdır (26). Primer Sklerozan Kolanjit'de karaciğer transplantasyon sonuçları diğer endikasyonlar için transplantasyonlarla karşılaştırıldığında, beş yıllık sağ kalım oranları %85'e kadar çıkmaktadır (51).

Primer Sklerozan Kolanjit, karaciğer transplantasyonundan sonra mükemmel sonuçlara sahiptir ancak hastaların üçte birinde tekrarlayan hastalık görülebilir (44). Ayrıca PSK'de kolanjiokarsinom oluşması da karaciğer transplantasyon sonuçlarını olumsuz yönde etkileyeceği açıktır.

Sonuç

Karaciğer safra akımında yavaşlama ve duraklama ile seyreden hastalıklara, kolestatik karaciğer hastalıkları denir. Safra atılımı, hepatosit sitoplazmasından duodenum papillasına kadar, herhangi bir seviyede engellenebilir. Bu nedenle, kolestatik karaciğer hastalıklarının ayırıcı tanısı, büyük çapta safra duktuslarının taş veya tümörle tıkanmasından, kolestatik tablonun ön planda olduğu karaciğerin kronik parankimal hastalıklarına kadar, çok geniş bir spektrumdur. Bu durum, klinisyen ve patoloğun tanısal yaklaşımı açısından zorluk yaratabilir. Primer biliyer kolanjit ve primer sklerozan kolanjit patolojik, klinik ve biyokimyasal özellikleri ile kronik kolestatik karaciğer hastalıklarının en tipik iki örneğini oluştururlar.

KAYNAKLAR

1. Beverus V, Gershwin ME, Gish RG. et al. Changing nomenclature for PBC from cirrhosis to cholangitis Hepatology 2015;62:1620
2. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis N Engl J Med 1996;335:1570
3. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL, Primary biliary cirrhosis Lancet 2011;7:626
4. Liew A, Bottezzat: PM et al. Is autoimmunity a matter of sex? Autoimmun Rev 2008;7:626
5. Jones DE, Pathogenesis of primary biliary cirrhosis. J Hepatol 2003;39:639
6. Back N, Schaffer F. Familial primary biliary cirrhosis. J Hepatol 1994;20:698
7. Miyakawa H, Tanaka A, et al. Detection of antimitochondrial

- rial autoantibodies in immunofluorescent AMA-negative patients with PBC *Hepatology* 2001;34:243
8. Kita H, Naidenko OV, et al. Quantitation and phenotypic analysis of natural killer T cells in PBC using a human CD1 d tetramer. *Gastroenterology* 2002;123:1031
 9. Protmann B, Popper H, Neuberger J, Sequential and diagnostic features in primary biliary cirrhosis based on serial histologic study in 209 patients. *Gastroenterology* 2008;88:1777
 10. Newton JL, Hallingsworth KG et al. Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: Symptom impact and potential etiology. *Hepatology* 2008;48:541
 11. Invernizzi P, Crosignani A et al. Comparison of the clinical features and clinical course of antimitochondrial antibody positive and negative primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1997;25:1090
 12. Van de Waters, Cooper A, Surh CD, et al. Detection of autoantibodies to recombinant mitochondrial proteins in patients with primary biliary cirrhosis *N Engl J Med* 1989;320:1377
 13. Leung PS, Park o ET AL. Induction of primary biliary cirrhosis in guinea pigs following chemical xenobiotic immunization, *J Immunol* 2007;179:2651
 14. Nishio A, Coppel R, Ishibashi H et al. The pyruvate dehydrogenase complex as a target autoantigen in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol* 2000;14:535
 15. Shigematsu H, Shimoda S, Nakamura M et al. Fine specificity of T cells reactive to human PDC-E2 163-176 peptide: the immunodominant autoantigen in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000;32:901
 16. Lanspa SJ, Chan AT et al. Pathogenesis of steatosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1985;5:837
 17. Philips SR, Angulo P et al. Fat-soluble vitamin in patients with PBC. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2745
 18. Elta GH, Sepersky RA, et al. Increased incidence of hypothyroidism in PBC. *Dig Dis Sc*: 1983;28:971
 19. Pells G, Mells GF, Carbone M. The impact of liver transplantation on the phenotype of PBC patients in the UK-PBC cohort. *J Hepatol* 2013;59:67
 20. Corpechot C, Abenavoli L et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in PBC. *Hepatology* 2008;48:871
 21. Nevens F, Anreone P et al. A Placebo-controlled Trial of Obeticholic Acid in PBC. *N Engl J Med* 2016;375:631
 22. Leung J, Bonis PA, Kaplan MM. Colchicine or methotrexate, with ursodiol, are effective after 20 years in a subset of patients with PBC *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:776
 23. Kurihara T, Niimi A et al. Bezafibrate in the treatment of PBC: comparison with ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2990
 24. European Association for the study of the Liver EASL Clinical Practice Guidelines. Management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237
 25. Angulo P, Lindor KD. Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology* 1999;30:325
 26. Lee YM, Kaplan MM. Primary Sclerosing Cholangitis. *N Engl J Med* 1995;332:924
 27. Brosme U, Asson R et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis- *Gut* 1996;38:0610
 28. Weisner RH, Grambsch PM et al. Primer sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989;10:430
 29. Liang H, Mannes et al. Incidence, prevalence and natural history of primary sclerosing cholangitis in the United Kingdom *Medicine* 2017;96:7116
 30. Kaplan MM, Medical approaches to primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 1991;11:56
 31. Björnsson E, Olsson et al. The natural history of small duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008;134:975
 32. Borkje B, Vetkikk et al. Chronic pancreatitis in patients with cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 1995;20:215
 33. Tischendorf JJ, Hecker H, Krüger M et al. Cholecystectomy, outcome and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis. A single study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:107
 34. Mendes FD, Levy C et al. Abnormal hepatic biochemistries in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2007;102:344
 35. Bergasa NV, Jones EA. The pruritus of cholestasis: potential pathogenic and therapeutic implications of opioids. *Gastroenterology* 1995;108:1582
 36. Zetterquist H, Broome U et al. HLA class II genes in primary sclerosing cholangitis and chronic inflammatory bowel disease *Gut* 1992;33:942
 37. Lindor KD, Kowdley KU, Harrison ME. American College of Gastroenterology, ACG Clinical Guideline: Primer Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646
 38. Chapman R, Fevery J et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010;51:660
 39. Said K, Glaumann H. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2008;48:598
 40. Khosroshahi A, Stone JH. A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011;23:57
 41. Burak KW, Angulo P et al. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis *Am J Gastroenterology* 2003;98:1155
 42. Brandt DJ, Mac Carty RL et al. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis *AJR Am J Roentgenol* 1988;150:571
 43. Rossen CB, Nagorney DM et al. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis, *Ann Surg* 1991;213:21
 44. Boberg KM, Jepsen P et al. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2006;45:568
 45. Calne R, Yamanni A, Oura S. Liver transplantation for hepatocarcinoma. *Surg Today* 1993;23:1
 46. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2011;54:1842
 47. Fickert P, Hirschfield GM, Denk G. Ursodeoxycholic acid improves cholestasis in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:549
 48. Triantos CK, Koukias NM et al. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:901

49. Muir AJ, Levy C, Javssen HLA. Simtuzumab for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2019;69:684
50. Angulo P, Batts KP et al. Oral budesonide in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2333
51. Epstein MP, Kaplan MM. A pilot study of etanercept in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *DigDis SCI* 2004;49:1
52. Bjornsson E, Lindquist Ottosson J. Dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:502
53. Zamore-Valdes D, Heimbach JK. Liver Transplant for cholangiocarcinoma. *Gastroenterol Clin Nort Am* 2018;47:267
54. Tabibian JH, Bowlus CL. Primary Sclerosing Cholangitis. A review and update. *Live Res* 2017;1:221