



OTOİMMÜN KOLANJİT

Dr. Gökhan Tümgör
Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD
Çocuk Gastroenteroloji BD

Otoimmün Hepatit

PBK

AMA (+)
ALP > 2xN veya GGT > 5xN
Safra yolu hasarı

Otoimmün Kolanjit

AMA (-)
Normal kolanjiyografi
Safra yolu hasarı/kaybı

PSK

AMA (-)
Anormal Kolanjiyografi

AMA (-) PBK

Small Duct PBK

Otoimmün sklerozan
kolanjit

IgG4 ilişkili kolanjit

Tarihçe

- Sarılık ve HSM (Hanot, 1876, Hanot sirozu)
- Ksantamatoz biliyer siroz (1938, Thannhauser ve Magendantz)
- Perikolanjiolitik biliyer siroz (MacMahon, 1948)



Dr. Victor Charles Hanot

The Canadian Medical Association Journal



Vol. 61

JULY, 1949

No. 1

PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS*

**James A. Dauphinee, M.D., F.R.C.P.[C.] and
Jonathan C. Sinclair, M.D., F.R.C.P.[C.]†**

Toronto, Ont.

In this communication it is not proposed to discuss the first group nor to enter into the argument about whether or not simple obstruction of the common duct, with or without infection, can lead to cirrhosis of the liver. The cases

PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS

10 CASES

<i>Clinical Manifestations</i>	<i>Cases</i>
Jaundice.....	10
Pruritus.....	10
Colicky pain.....	1
Fever.....	5
Xanthoma.....	4
Telangiectases.....	2
Clubbing of fingers.....	0
Large liver.....	10
Large spleen.....	10
Ascites.....	4
Hæmatemesis.....	2
<i>Biochemical Abnormalities</i>	<i>Cases</i>
Direct reacting V.D.B.....	10
Urobilinogenuria.....	9
Hypercholesterolæmia.....	7
Hyperphosphatasæmia.....	10
Hypoalbuminæmia.....	4
Hyperglobulinæmia.....	5
13½% globulin.....	5
Positive galactose tolerance test.....	2

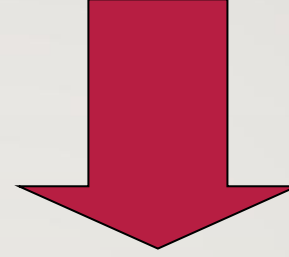
TABLE II.

PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS

SUMMARY OF CASES

<i>No.</i>	<i>Pt.</i>	<i>Sex</i>	<i>Age at onset</i>	<i>Present status</i>	<i>Duration of jaundice</i>	<i>Pathological diagnosis</i>	<i>Remarks</i>
					<i>months</i>		
1	R.G.	M.	50	D	42	Biliary cirrhosis	Gradual onset. Surgical biopsy. Autopsy.
2	A.D.	F.	39	A	31+	Early biliary cirrhosis	Gradual onset. Marked Xanthomatosis. Surgical biopsy.
3	A.S.	M.	40	A	32+	Early biliary cirrhosis	Gradual onset. Initial symptom itching. Surgical biopsy.
4	H.L.	F.	41	D	60	Biliary cirrhosis	Onset with colicky pain. Surgical biopsy. Autopsy.
5	S.W.	M.	40	D	168	Biliary cirrhosis	Ulcerative colitis 28 yrs. Mild jaundice 14 yrs. Xanthomatosis. Autopsy.
6	P.I.	M.	28	A	36+	Biliary cirrhosis	Initial illness diagnosed acute infectious hepatitis. Surgical biopsy.
7	R.S.	M.	46	D	10	Sudden onset deep jaundice. Marked xanthomatosis. No autopsy.
8	J.B.	F.	27	D	13	Ulcerative colitis 18 yrs. Jaundice and large liver 1 yr. No autopsy.
9	S.H.	F.	50	D	18	Gradual onset jaundice. No autopsy.
10	S.E.	F.	38	D	60	Biliary cirrhosis with multilobular cirrhosis	Onset with itching. Moderate xanthomatosis. Surgical biopsy.

Primer Biliyer Siroz



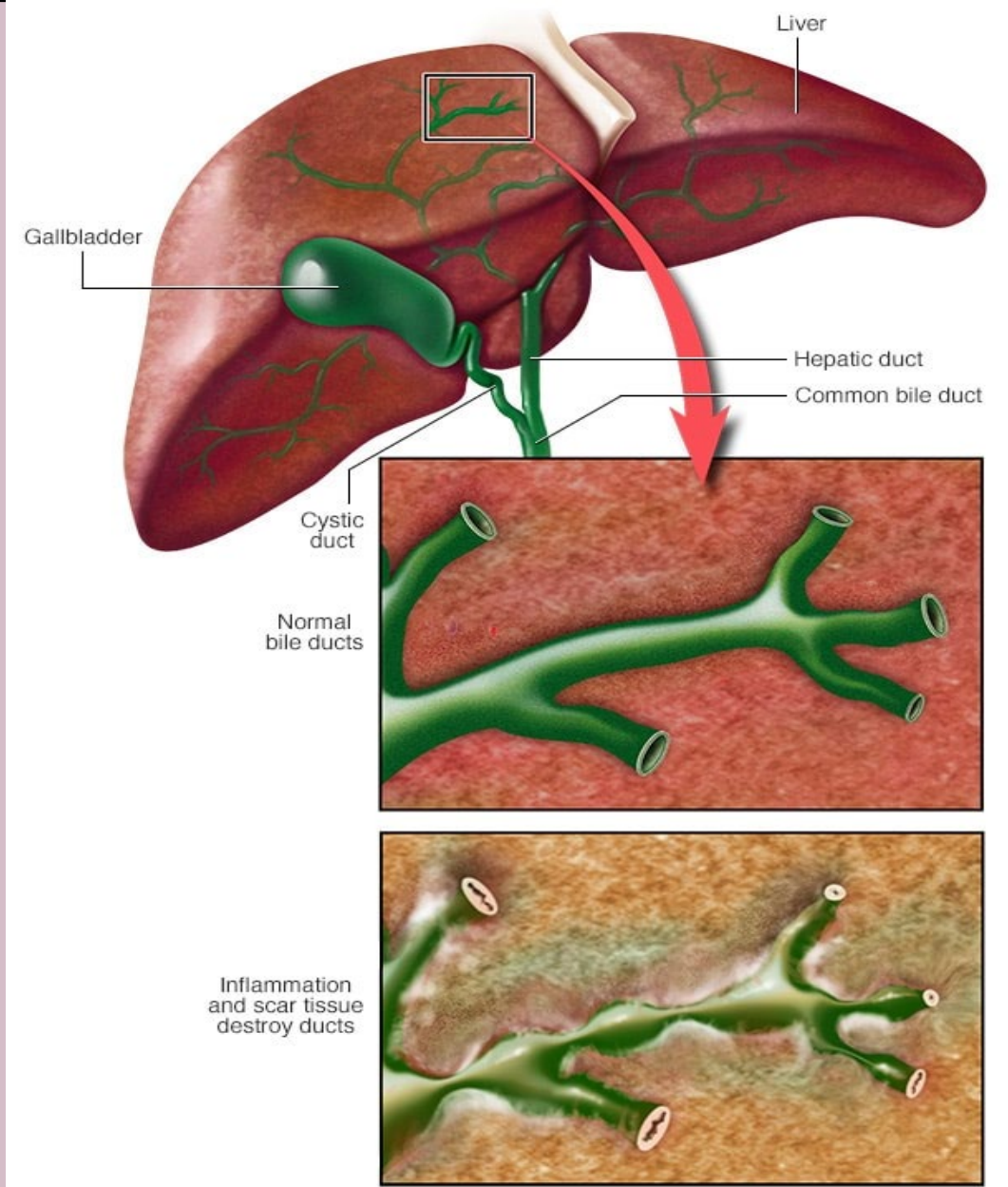
2016

Primer Biliyer Kolanjit

30 yaşından önce nadir

Tanım

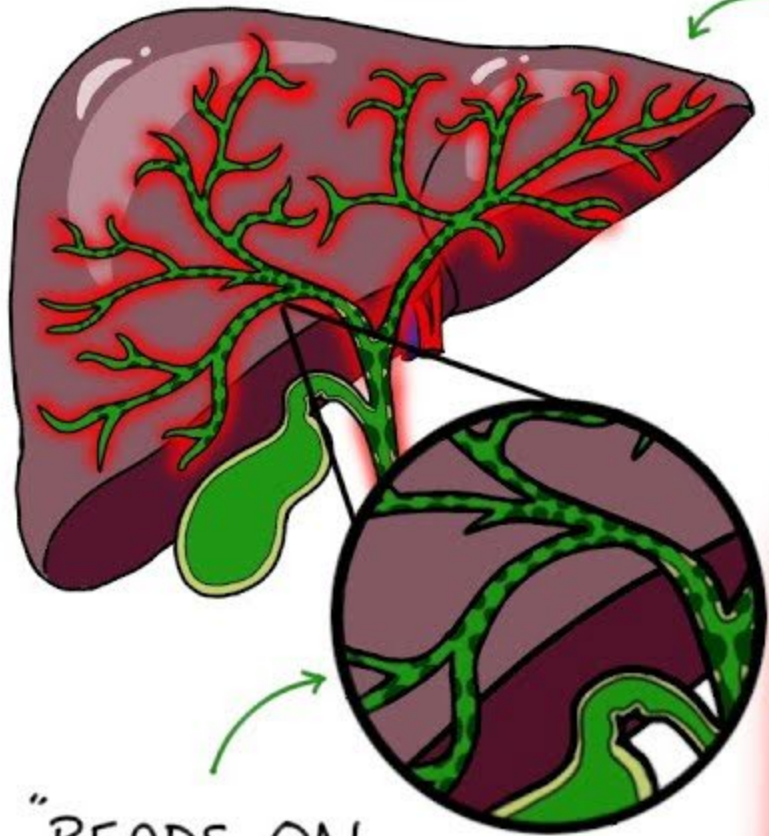
- İntrahepatik safra yollarının ilerleyici yıkımı
 - periportal inflamasyon ve kolestaz ile sonuçlanan otoimmün bir hastalık
- Siroz ve PHT
- Amerika da orta yaş kadınlarda en sık görülen kolestatik hastalık



PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS

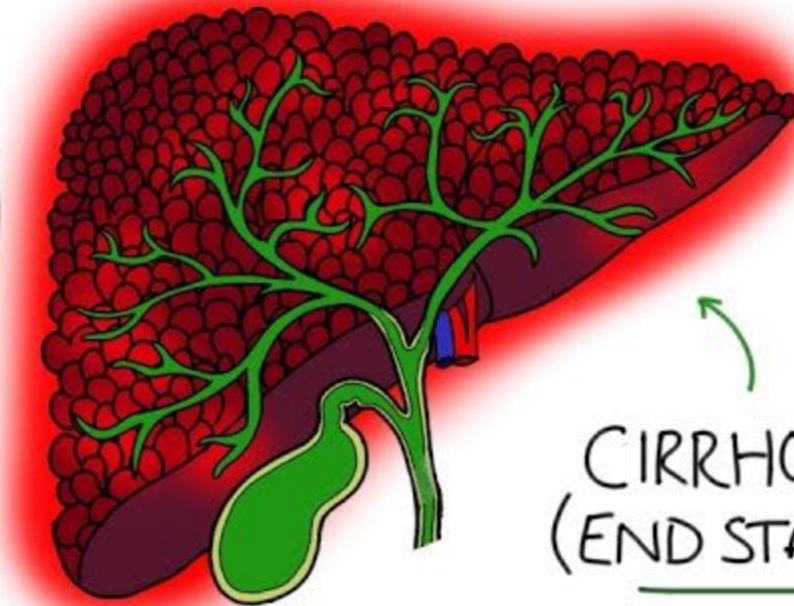
VS

PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS

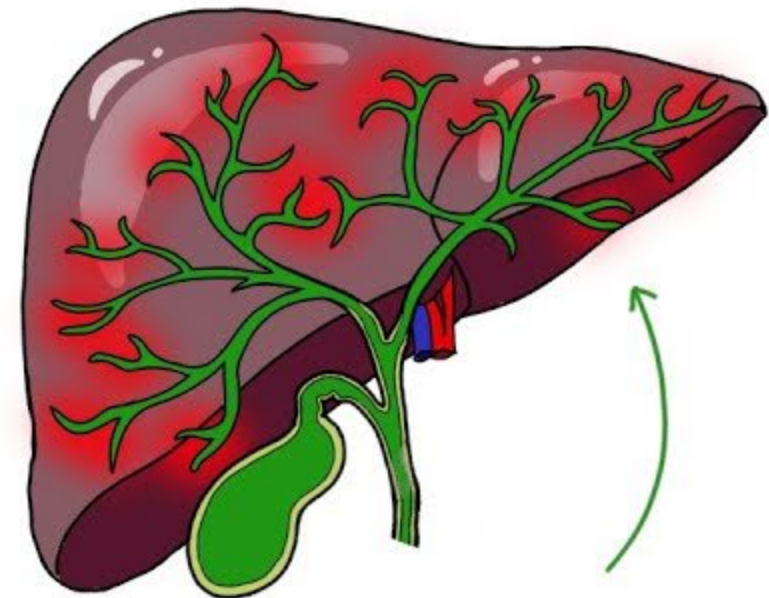


"BEADS ON A STRING"

INTRAHEPATIC AND EXTRAHEPATIC



CIRRHOSIS (END STAGE)



INTRAHEPATIC DUCTS ONLY

Sıklık

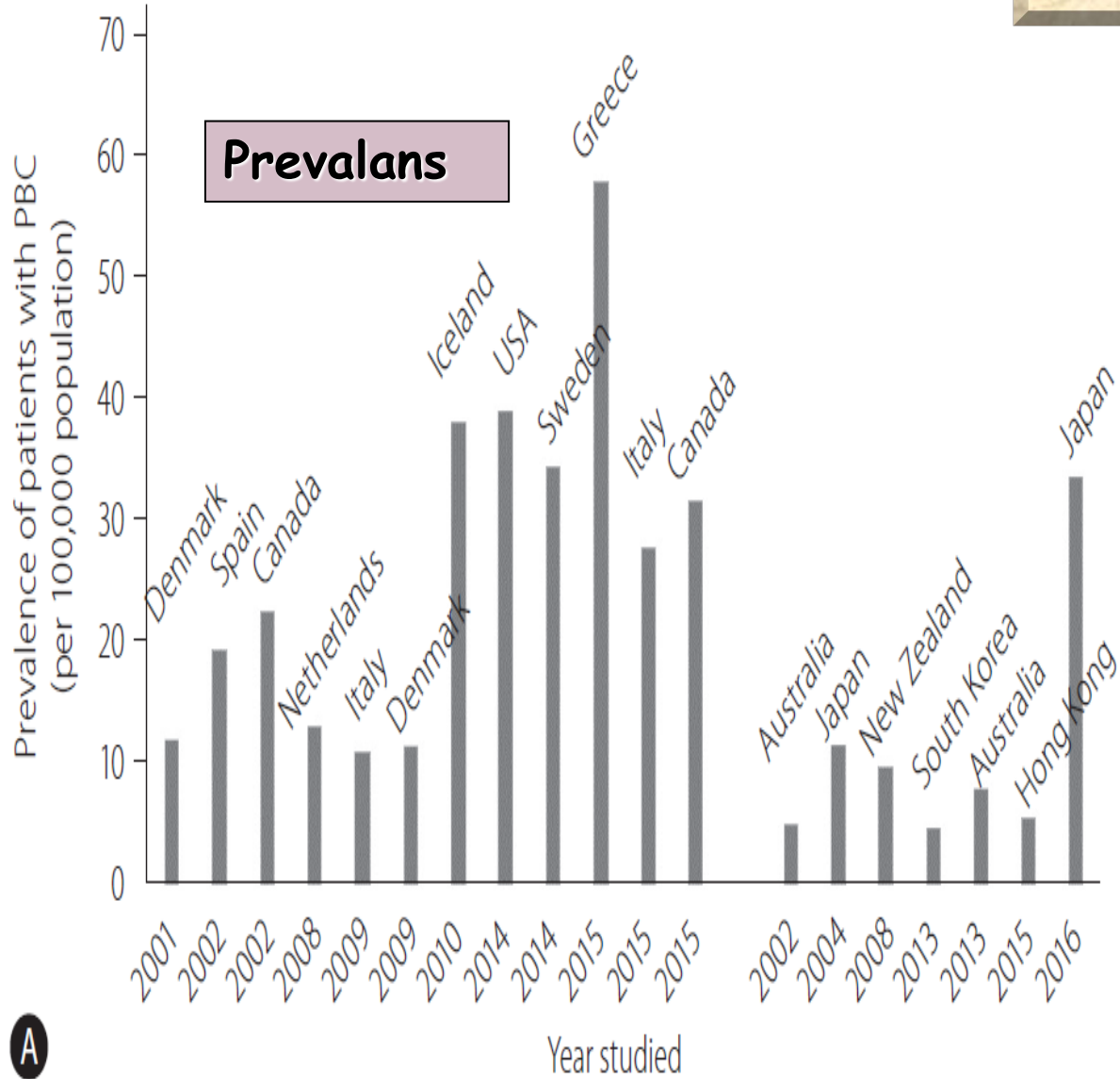
Europe and North America

Asia-Pacific

Europe and North America

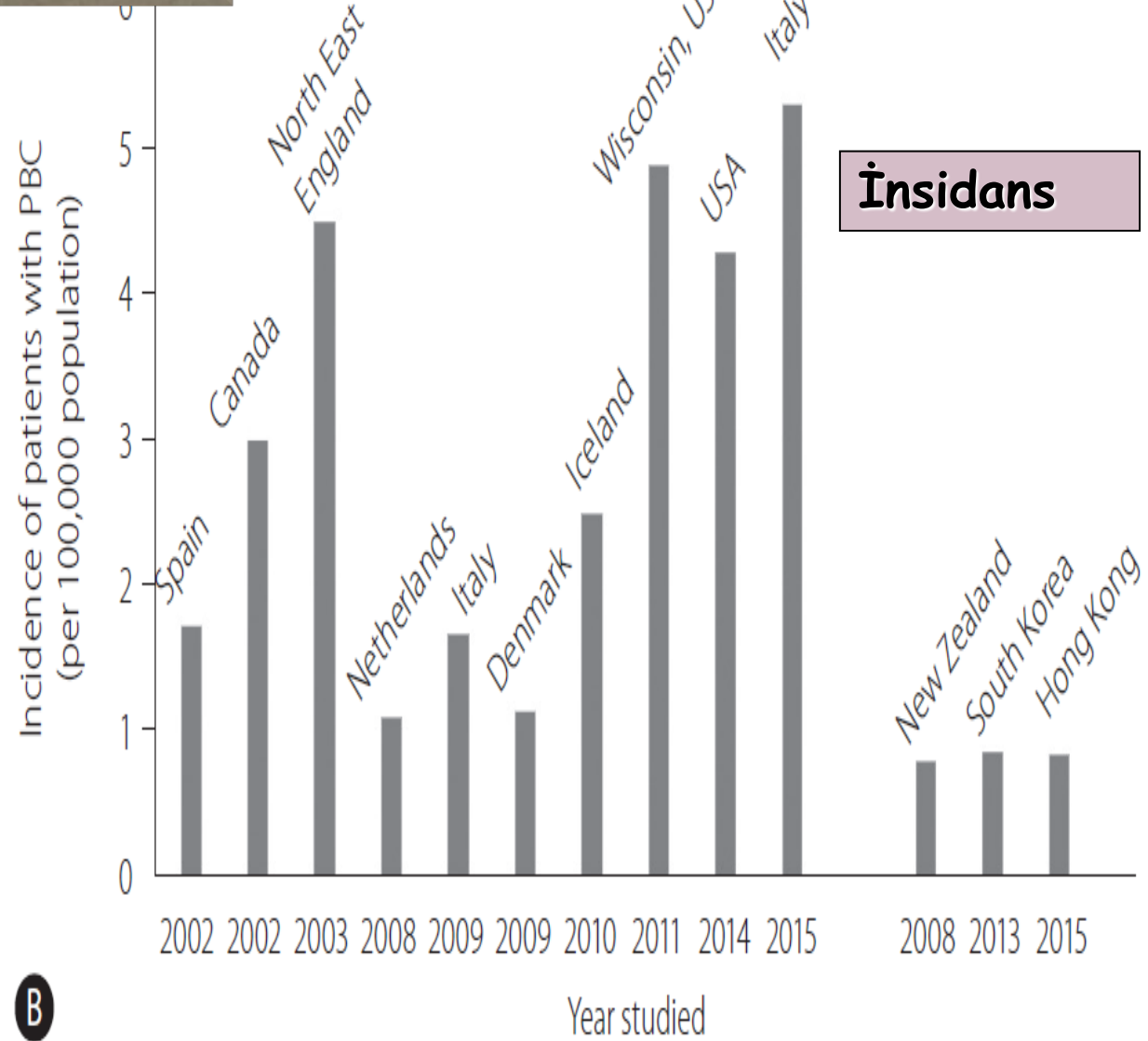
Asia-Pacific

Prevalans



Incidence of patients with PBC (per 100,000 population)

İnsidans



Sıklık

- Çocuklarda çok nadir (6 olgu bildirilmiş)
- Invernizzi, 3y, AMA (+) PBK kız hasta
- Kitic, 12 yaşında yine kız çocuk

P. Invernizzi, Autoimmune hepatitis type 2 associated with an unexpected and transient presence of primary biliary cirrhosis-specific antimitochondrial antibodies: a case study and review of the literature, BMC Gastroenterol. (2012)
I. Kitic, Twelve-year-old girl with primary biliary cirrhosis, in: Case Reports in Pediatrics 2012

Yenidoğan bir bebek AMA (+) ile izlenilmiş ve 6y, KC histolojisinin PBK ile uyumlu olduğu rapor edilmiş

B. Melegh "Autoantibodies against subunits of pyruvate dehydrogenase and citrate synthase in a case of paediatric biliary cirrhosis" Gut, 1998.

Epidemiyoloji

- Orta yaş kadınlarda daha sık
- K/E : 9/1
- Tanı genellikle 30-60 yaş arası konulmakta
- Sıklıkla Avrupa ve Kuzey Amerika da gözlenmekte
- Amerika da
 - İnsidans 1 milyon kişide 45 kadın, 7 erkek
 - Prevalans 1 milyon kişide 654 kadın 121 erkek

Etiyoloji

Çevresel

- Coğrafik lokalizasyon
- Sigara
- Mikrobiyal tetikleyiciler
- ksenobiyotikler
- idrar yolu enf.
- Üreme hormon replasmanı
- Oje

Epigenetik

MiRNA profilleri

Östrojen (kadın dominant)

DNA metilasyon

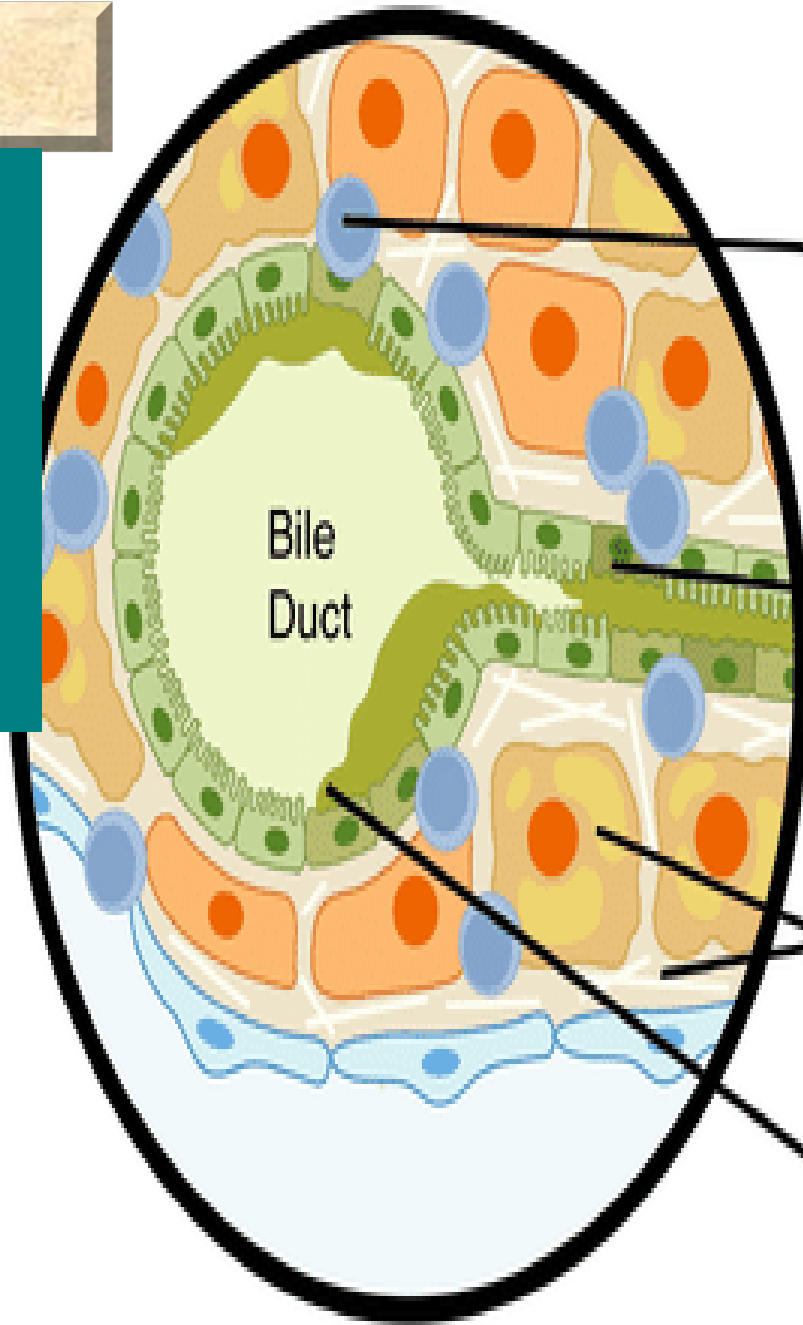
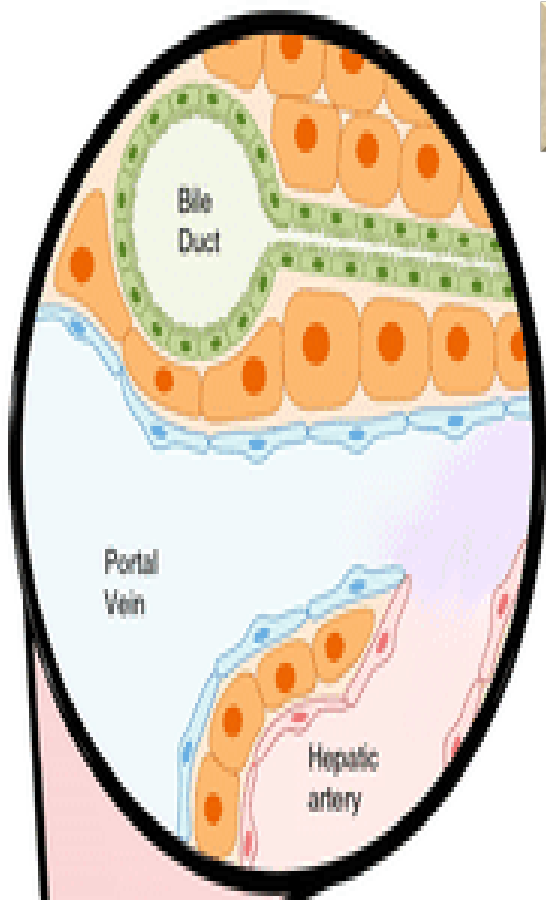
Genetik

- HLA grupları
- Non-HLA varyant (immün regülatör gen)
- Ailede veya kişide otoimmün hast. öyküsü
- PBK'li 1. derece akraba

HLA DRB1, DR3, DPB1, DQA1, and DQB1. HLA-DRB1*08

HLA-DRB1*11 koruyucu

Kristel K. Leung , Review article:pathophysiology and management of primary bilier cholangitis. AlimentaryPharmacology&Therapeutics



Koordine T&B hücre ilişkili otoimmünite

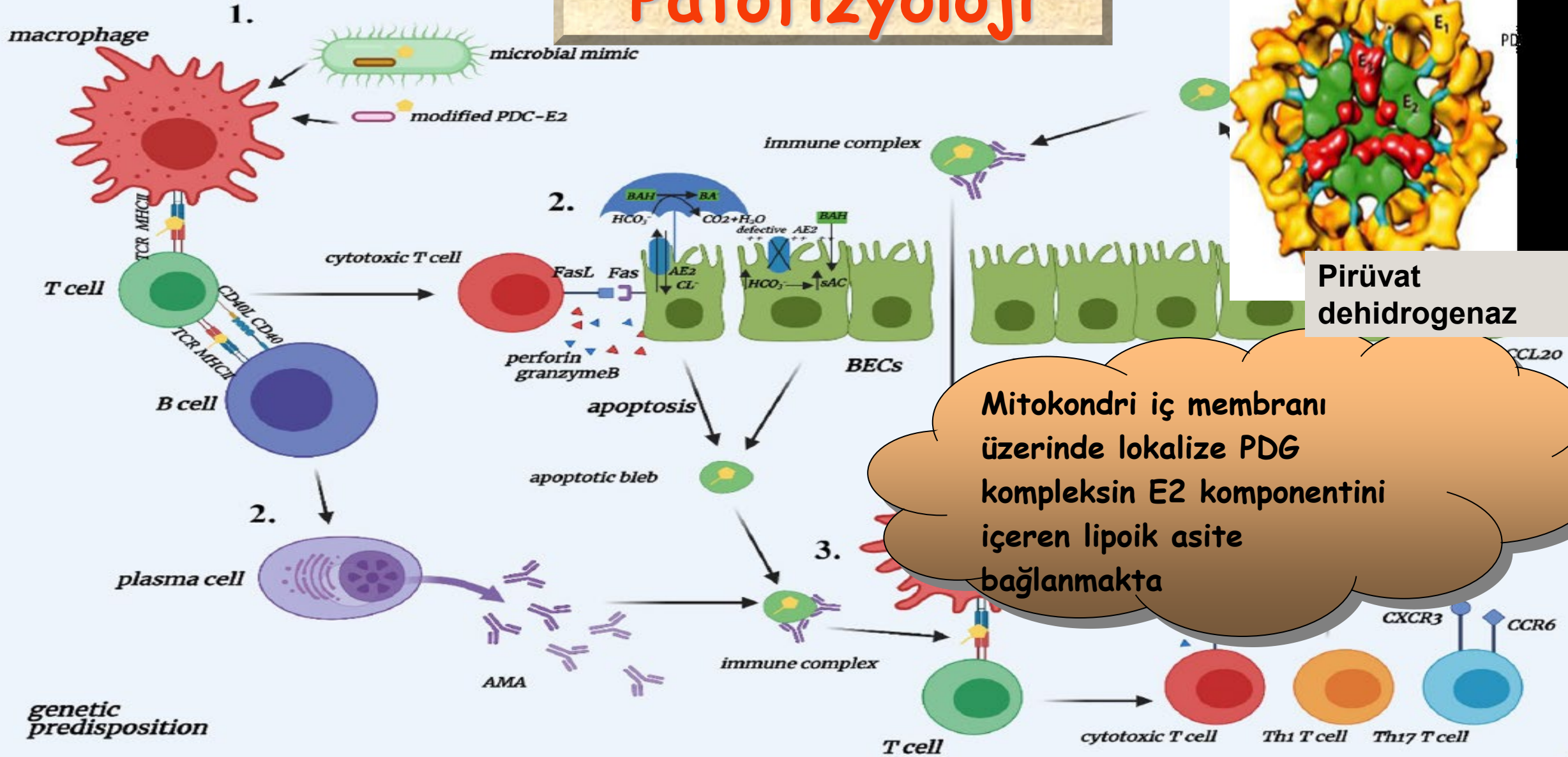
T hücre ilişkili Safra YE hasarı

Safra YE hücreleri etrafındaki koruyucu bikarbonat şemsiyesinin kaybı ve safra yolu hasarı artışı

İlerleyici inflamasyon ve siroz

Kolestaz

Patofizyoloji



AMA (+) %85-95

MİDE

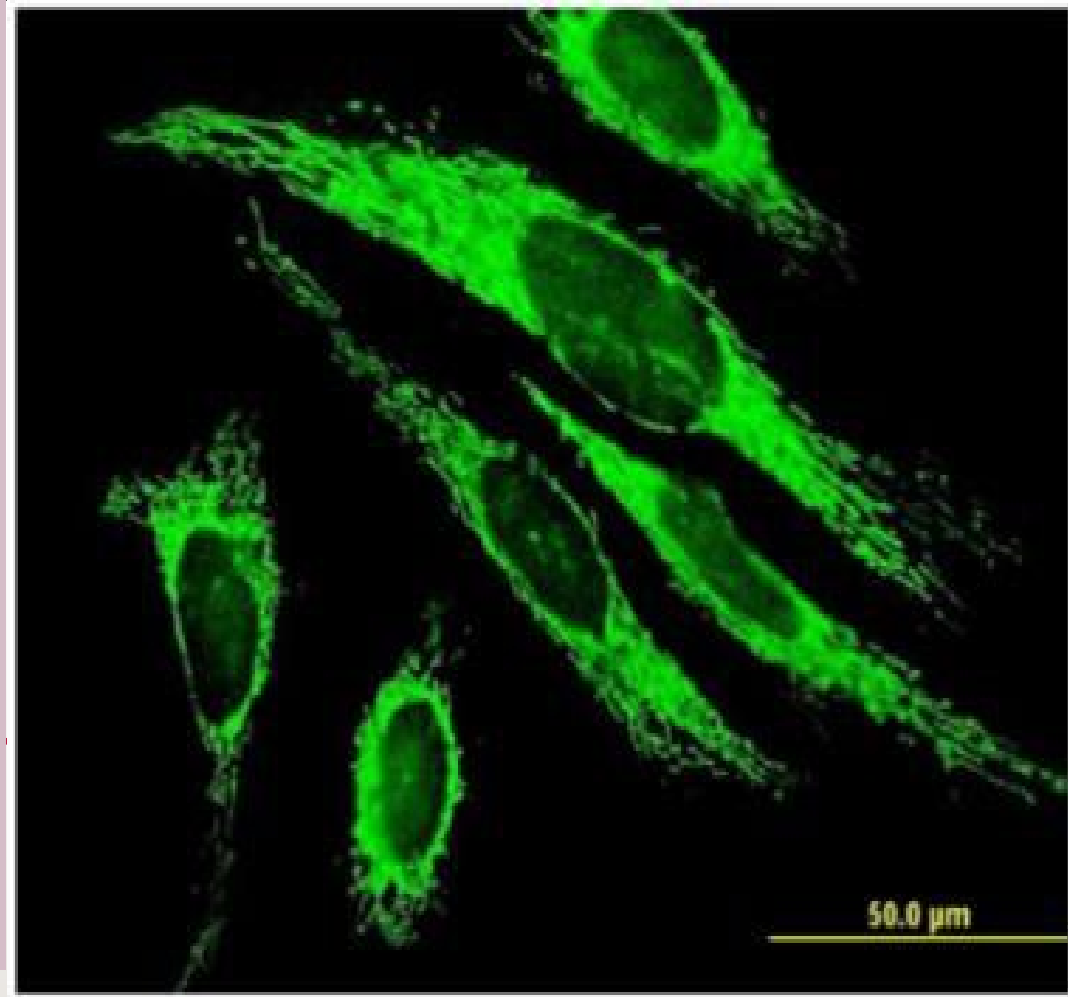
KARACİĞER

BÖBREK

HEP 20-10 HÜCRELER

Anti Mitokondrial Antikor

- M1 - kardiolipin
- M2 - dallı zincirli alfa ketoasit dehidrogenaz kompleks
- M3 - dış mitokondri membranı
- M4 - sülfid oksidaz
- M5 - dış mitokondri membranı
- M6 - dış mitokondri membranı
- M7 - sarkozin dehidrogenaz
- M8 - dış mitokondri membranı
- M9 - glikojen fosforilaz



M2, M4, M8 ve M9: PBK

M2: OİH

M1: Sifiliz

M6: İlacın tetiklediği hepatit

Akut KC yetmezlikli olguların %40'ında AMA pozitifliği - ksenobiyotik kaynaklı veya oksidasyon mitokondri antijenlerine tolerans kaybı?
Hepatology, 2013

Patofizyoloji

- Diğer ilişkili antikörler
 - Antinükleer antikor (ANA)
 - Anti-gp210
 - Anti-sp100 antikörlerine
- Özellikle ANA ve diğer antikörler AMA(-) PBK'de vekil belirteçler olarak kabul edilmekte

Otoimmün Kolanjit

- AMA (-) PBK'li olguları tanımlamak için kullanılmakta
- OİK ve PBK farklı hastalık grubu mu?
 - Küçük interlobüler safra yollarında yıkım
 - Kanaliküler safra tıkaçları
 - Kolestaz ve hepatosit yıkımı
 - Sonuçta ilerleyici fibrozis ve siroz

ÖYKÜ

Kaşıntı en karakteristik semptom

Kaşıntı %20-70 olguda safra tuzlarının birikimi ile nörokütanöz etki

Son teori lizofosfatidik asit artışı (dolaşımdaki fosfolipaz ve ototaksin bir ürünü olarak oluşur) kolestazlı olgularda yükselmiştir

Kaşıntı tipik olarak geceleri, nemli havalarda, sıcakta ve cilt kurduğunda artmakta

- Asemptomatik
- Sarılık, kaşıntı ve halsizlik
- Belirsiz sağ üst kadranda ağrı, hafif bilişsel bozukluk
- Malabsorbsiyon ve steatore
- Yağda eriyen vitamin eksikliklerine bağlı semptomlar

Fizik Bakı

- %40 olguda kuru cilt, hiperpigmentasyon, ksantelazma, ksantom, sarılık, dermatografizm ve ayaklarda mantar enfeksiyonu
- Hepatomegali
- Splenomegali (hastalığın geç evrelerinde)
- Kr. KC hast. işaretleri spider nevi, asit, ödem



Ksantelazma

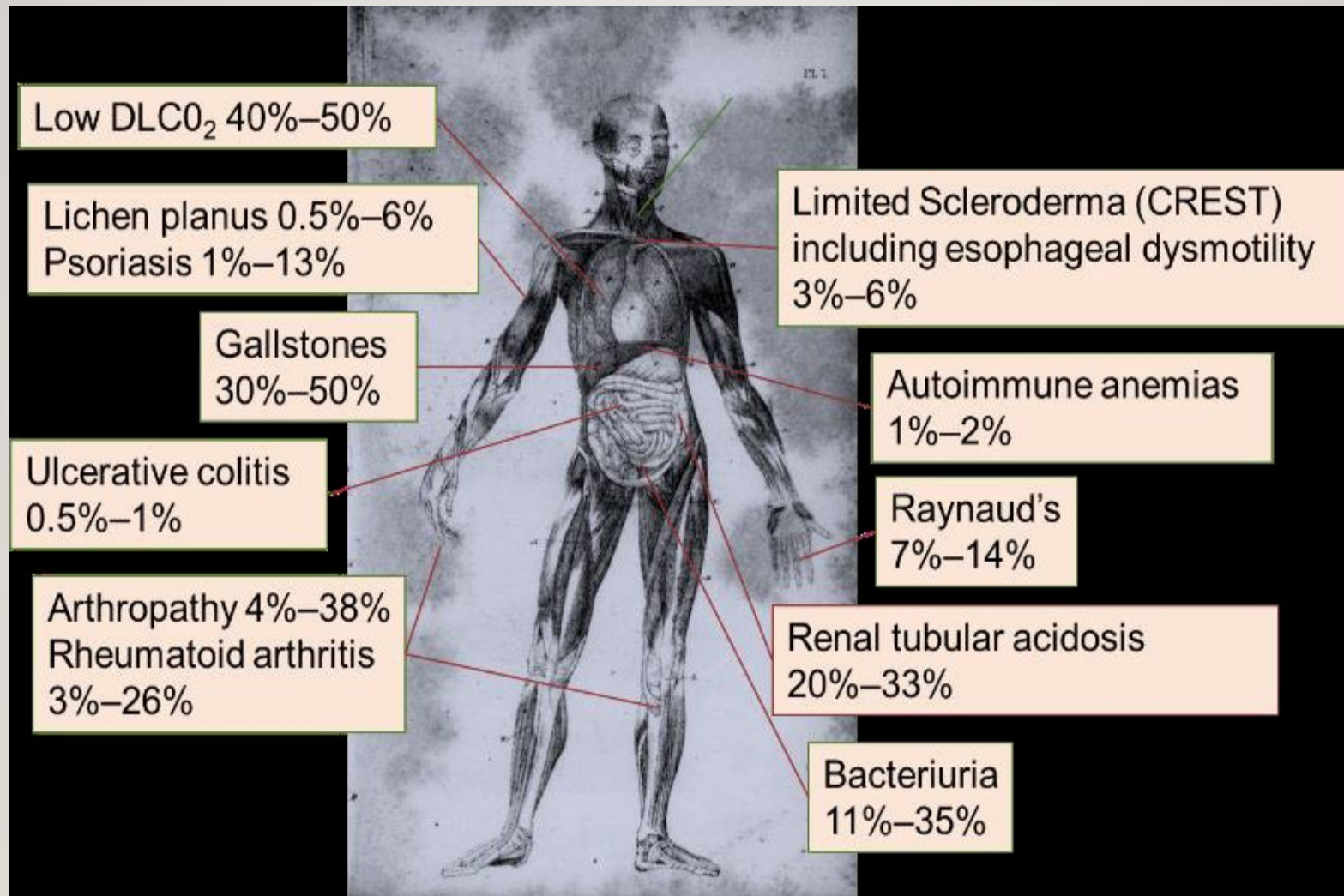


Hiperpigmantasyon



Ksantom

Diğer Hastalıklarla Birliktelik



PBK Tanısal Yaklaşım

Persistan kolestaz
ALP ve/veya GGT yüksekliği

Destekleyen belirtiler, bulgular ve ilişkili öykü

Belirtiler

Halsizlik
Kaşıntı
Sağ üst kadranda
rahatsızlık

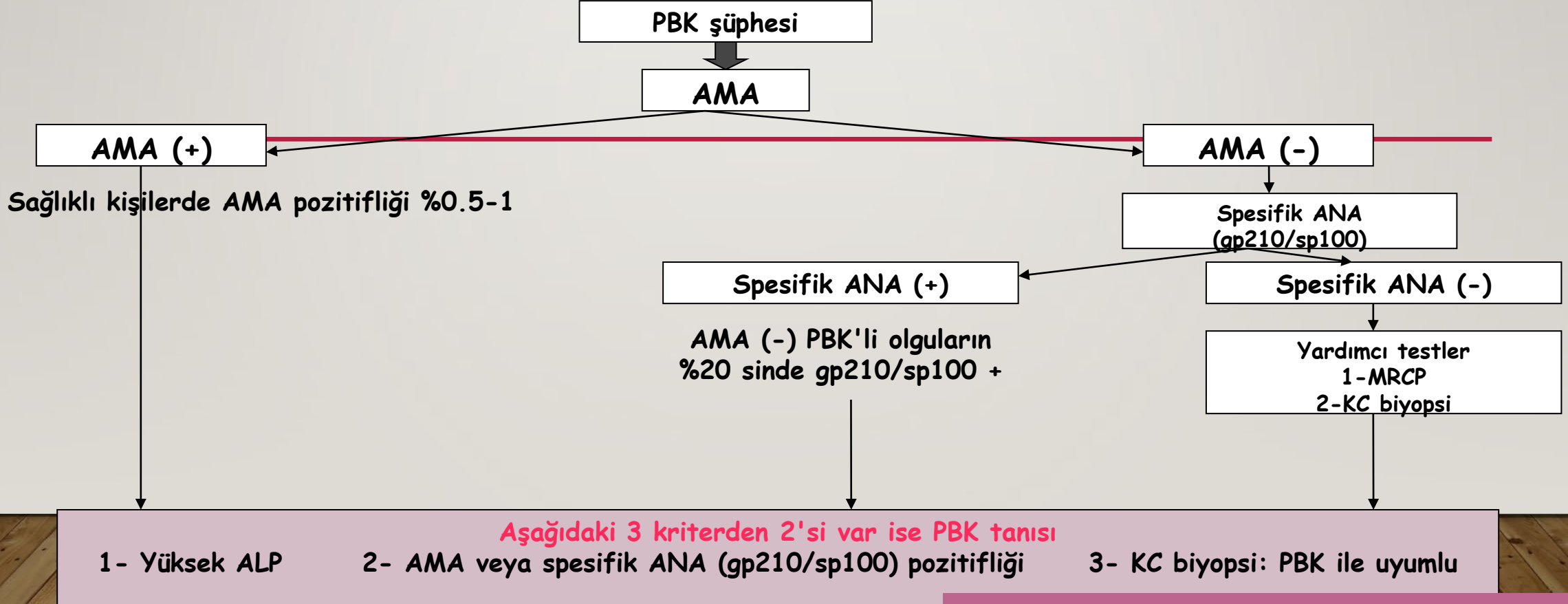
Bulgular

Sarılık
Ksantelezma
Hepatomegali

İlişkili öykü

Otoimmün Hast ile ilişkili öykü
Kişide ve/veya ailesinde OİH

Diğer kolestaz nedenlerini dışla
Karın USG (Ör: ekstrahepatik biliyer patoloji?)
Kolestazla ilişkili ilaçlar



OTOANTİKORLAR

- AMA spesifitesi %90-95
- ANA pozitifliği %25
 - AMA (-) olgularda \geq %50
- Serum IgM, poliklonal artış var (1/3 olguda gözlenmez)
- Anti-gp210, anti-sp100 antikorlarına göre daha spesifik
- Son zamanlarda keşfedilen Antiheksokinaz1 (HK1) ve anti-kelch-like 12 (KLHL12)

Norman GL, Anti-kelch-like 12 and anti-hexokinase 1: novel autoantibodies in primary biliary cirrhosis. Liver Int 2015

GÖRÜNTÜLEME

- Karın USG obstrüktif kolestazi dışlamak için önemli
 - Normal, Kr. KC hast bulguları, PHT, periportal LAP
- MR kolanjiyografi - ERCP
 - Serumda serolojik belirteçlerin (AMA, anti-gp210 veya antisp100 antikörları) negatif olması durumunda

PBK'in deęerlendirilmesinde non invaziv yöntemler

Kaşıntı değerlendirilmesi için vizüel analog skala

Visual Analogue Scale (VAS)

VAS for itch intensity

No itch ⁰ _____ ¹⁰ Worst imaginable itch

VAS for sleep disturbance (nocturnal itch)

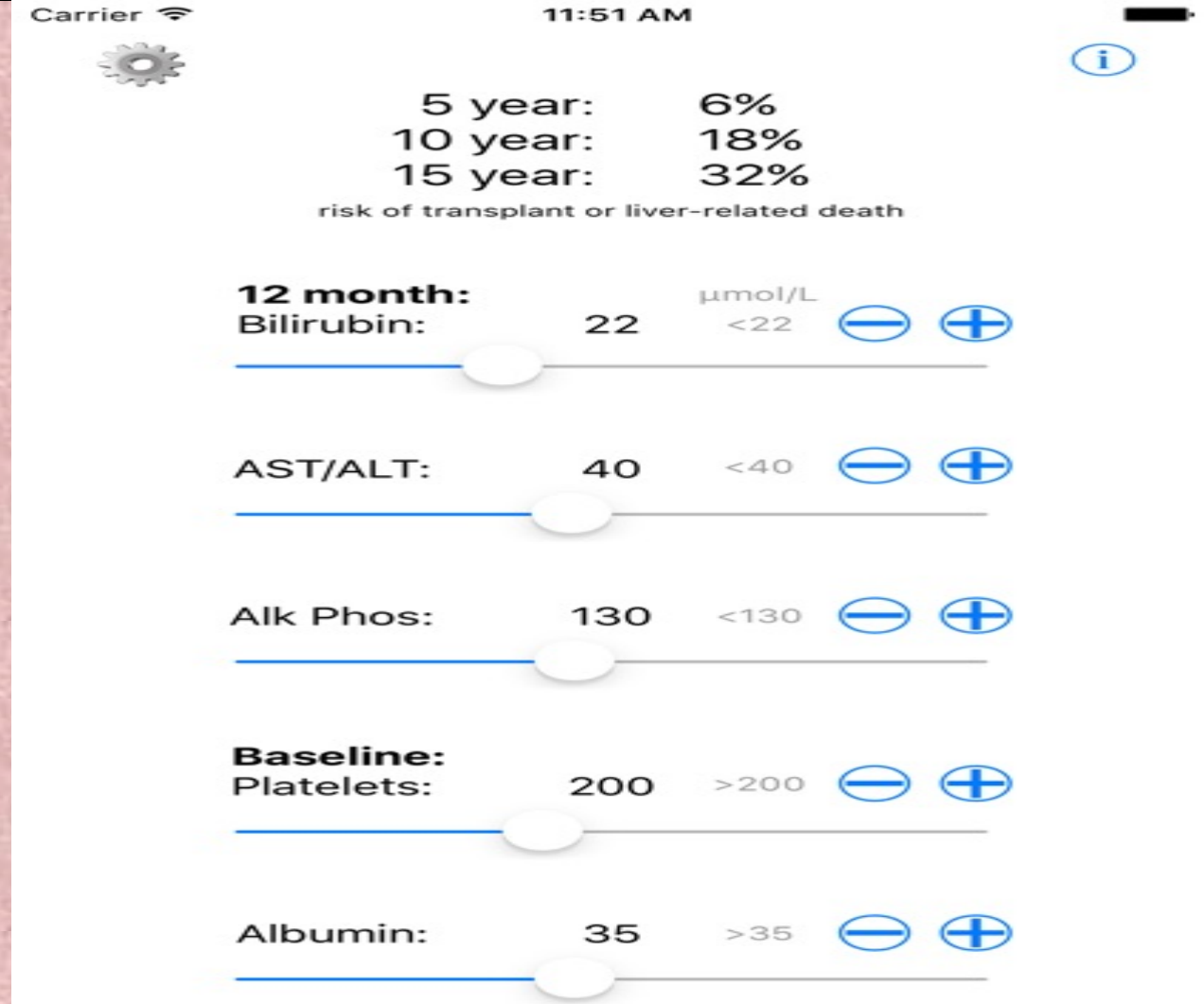
No sleep loss ⁰ _____ ¹⁰ I cannot sleep at all

KAŞINTI

- VAS'ta kaşıntı 4/10 düzeyi anlamlı kabul edilir
- Hastalık ciddiyeti ve UDKA'ya kötü yanıtla ilişkili
- Genellikle akşamları ve geceleri
- Ciddiyetini gösteren ve genel sağlığı etkileyebilen (uyku bozuklukları, depresyon, kilo kaybı) cilt yaralarına neden olabilir

Quarneti C, Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis. Liver Int, 2015.

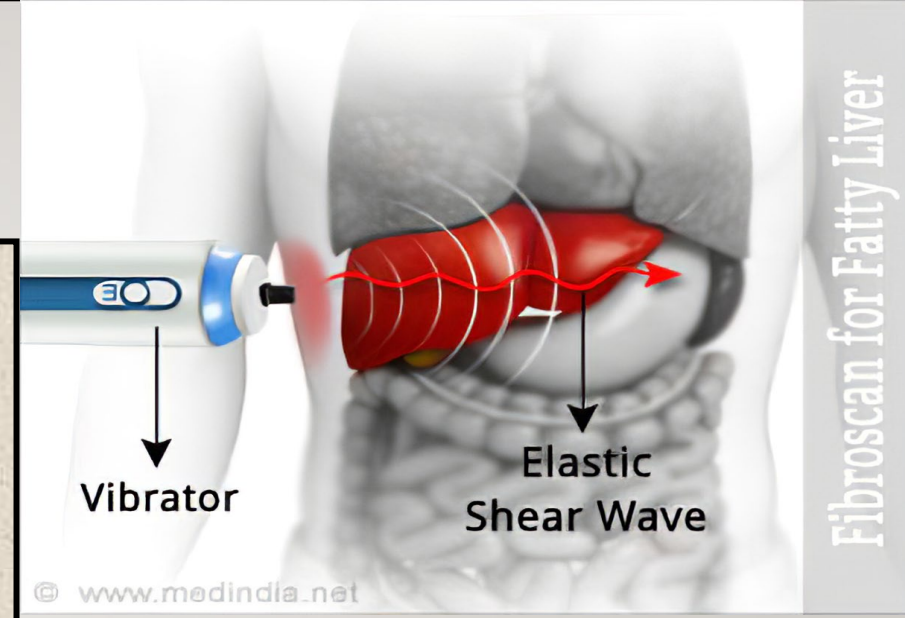
- Çok yüksek ALP düzeyi (>5kat) hastalık ciddiyeti ve semptomatik hastalıkla ilişkili
- AST/PLT oranı (APRI skor) >0.54 hastalık komplikasyonlarının yüksek riski ile ilişkili
- UK-PBK risk skoru UDKA tedavisi alan olguların 5-10-15 yıllık KC nakli riski



Carbone M, The UK-PBC risk scores: derivation and validation of a scoring system for long-term prediction of end-stage liver disease in primary biliary cholangitis. Hepatology 2016

Fibroskan test

KC fibrozisi ve histolojik stage ile ilişkili
Ciddi fibrozis tespiti için karaciğer yoğunluğu (>10.7kPa) veya
siroz (16.9kPa)
Fibrotest ve Fibrometer, PBK'de doğrulanmamış

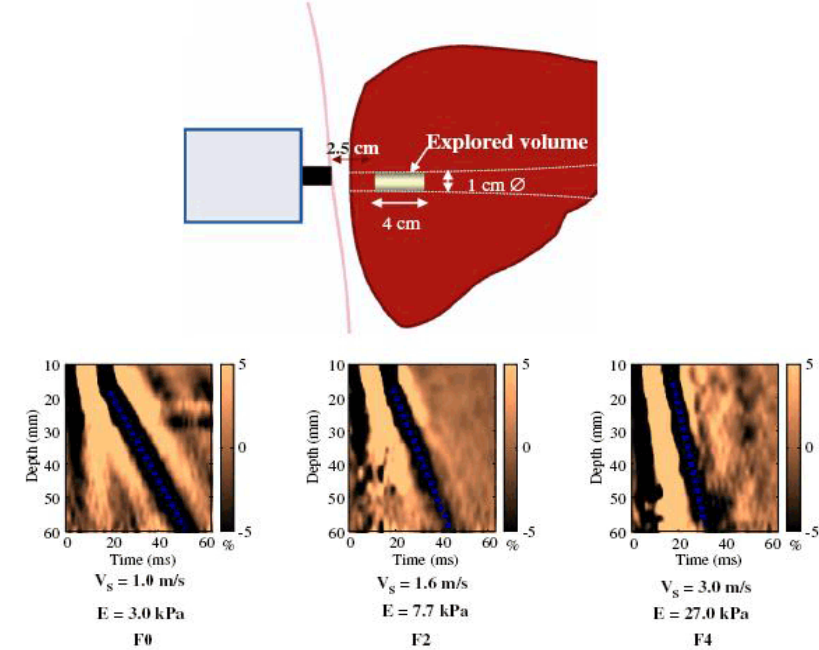


Gelişmiş Karaciğer Fibrozisi (ELF) test skoru

Serum hiyaluronik asit

Doku metalloproteinaz 1 inhibitörü

Prokollajen tip III N-terminal propeptid



KC BIYOPSİSİ

Tanıda önerilme

- Spesifik antikor testleri (AMA, antigp210 ve antisp100) negatif olması
- Tedaviyi etkileyecek hepatik komorbidite (NASH, overlap S. şüphesi)

İzlemlerde önerileme

- Overlap sendromu dışlanmasına rağmen tedaviye yetersiz yanıt
- KC yoğunluğu ölçümü ile gösterilmiş hastalığın ilerlemesinde sitokeratin 7 işaretli safra yollarının ve sayısının tanımlanması

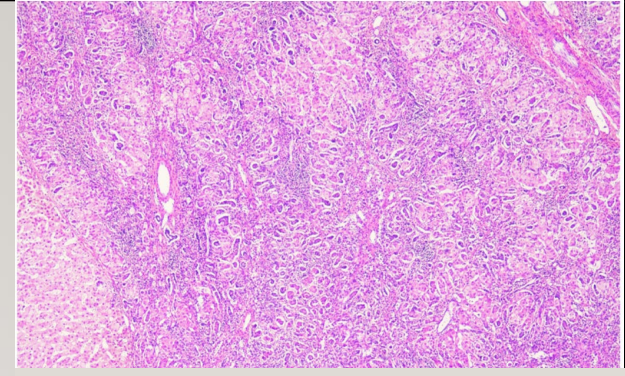
KC BIYOPSİSİ

- En karakteristik ancak spesifik olmayan lezyon süpüratif olmayan granümatöz yıkıcı kolanjit (bazal laminanın yırtılması)(sarkoidoz veya bazı lenfomalar)
- Portal ve periportal epitelooid granülomlar ve duktopeni

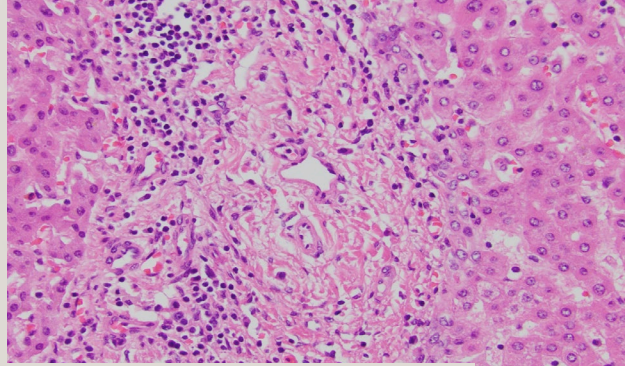
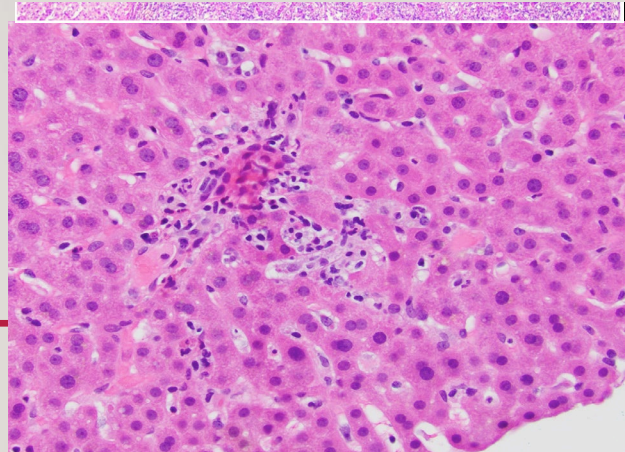
PBK için skorlama sistemleri Scheuer, Ludwig, ve Nakanuma sınıflamaları, FBI score

Scheuer sınıflaması

- Stage 1: Portal stage: safra kanal değişiklikleri ve/veya portal inflamasyon ile ilişkili
- Stage 2: Genişlemiş fakat sağlam portal alan ile periportal fibrozis ve/veya inflamasyon
- Stage 3: Septal stage: Aktif inflamasyon ve/veya pausisellüler septa
- Stage 4: Siroz



Portal alan ve safra yolları inflamasyonu



Geç dönemde safra yolları kaybı

TEDAVI

	Mechanism of action	Current situation	NCT number
Approved treatments			
UDCA [11,69]	Alter BA pool	First-line drugs	...
OCA [76-79]	FXR agonist	Second-line	

Ursodeoksikolik asit (UDKA) PBK tedavisi için FDA tarafından onaylanmış ilaç

- Önerilen doz 13-15mg/kg/gün
- Hastalık ilerleyişini ve siroz gelişimini geciktirmekte
- Histolojik düzelmeyi sağlamakta

Mesenchymal stem cells [121,122] LUM001	microenvironment Inhibit T cells proliferation ASBT inhibitor	planned Phase 2 trial recruiting Phase 2 trial completed	NCT03668145 NCT01904058
--	---	--	----------------------------

TEDAVİ

- **Obetikolik asit**
 - UDKA ya yanıtızsız olgularda UDKA ile birlikte verilebilir
- **Farnesoid X reseptör agonisti, antifibrotik ve koleretik etkili**
- **ALP, GGT ve transaminaz düzeylerinde azalma**
- **Sağkalım ve hastalıkla ilişkili semptomları düzeltmemekte**

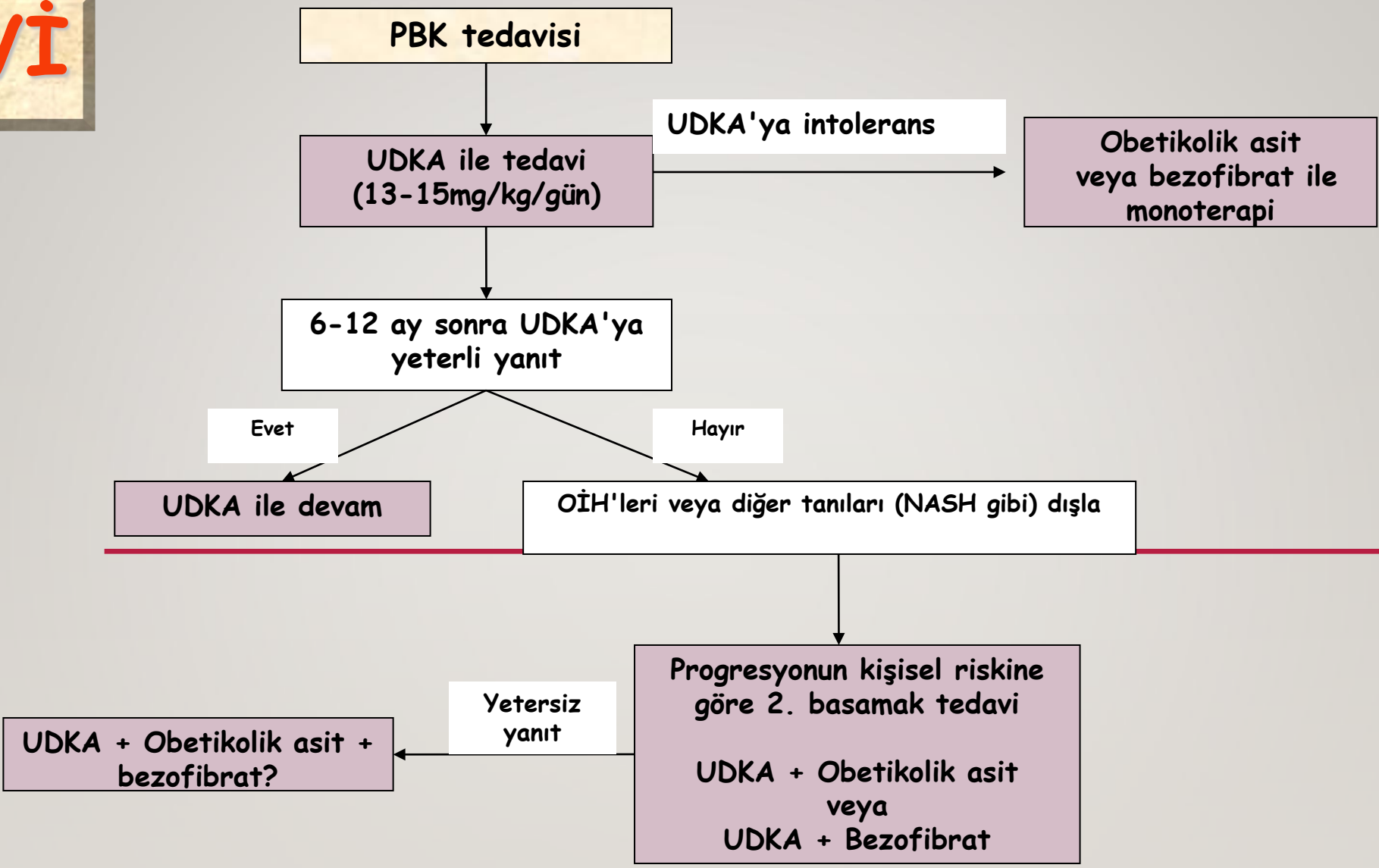
TEDAVİ

- **Osteoporoz:** Devit-kalsiyum ve günlük egzersiz
- **Yağda eriyen vitamin destekleri**
- **Hiperlipidemi:** statinler
 - %85 olguda lipid profili bozulmuş
- **Kaşıntı:** kolestiramin, rifampin, UDKA, naltrekson ve difenhidramin ve hidroksizin

TEDAVİ

- **Steatore:** PBK'te safra asit düzeylerinin azalması
 - Diyetle MCT kullanılmalı ve toplam yağ alımı azaltılmalı
- **Bakteriyel overgrowth,** aralıklı geniş spektrumlu antibiyotikler

TEDAVİ



KC nakil Merkezine Refere Etme

- Total bilirubin ≥ 80 mmol/L (>6ay)
- Tıbbi tedaviye dirençli şiddetli kaşıntı
- Fransa'da KC nakli endikasyonları içerisinde %1-3
- ÇOCUKLARDA??

KC nakli

- Tedavide altın standart
- Sirozla ilişkili komplikasyonlar
- HCC yokluğunda yorgunluk, inatçı kaşıntı ve ciddi derecede bozulmuş serum bilirubin
- KC nakli sonrası rekürens %0-35
- Nakilden 3-6 yıl sonra
- Rekürrens için en önemli risk faktörü takrolimus temelli immünsüpresyon
- AMA pozitifliği nakil sonrası devam edebilir

PROGNOZ

MAYO RİSK SKORU

- Bilirübin ≥ 2 ortalama sağkalım 4 yıl
- Bilirübin ≥ 6 ortalama sağkalım 2 yıl
- Bilirübin ≥ 10 ortalama sağkalım 1.4 yıl
- Halsizlik önemli bir prognostik faktör
- Albümin düşüklüğü ortalama sağkalım 3-6yıl

PROGNOZ

- Erkek cinsiyet
 - Tanı anında daha ciddi tablo
 - Tedaviye yanıt daha düşük
 - HCC gelişme riski ↑
- IgM and IgG prognostik değil
- AMA titresi prognoz veya hastalığın ciddiyeti ile korele değil
- Anti-gp210 ve antisp100 antikorları daha ileri safha hastalık göstergesi

ÖZET

- PBK ve OİK çocukluk çağında çok nadir görülmekle birlikte ciddi morbidite ve mortalite nedeni
- Tanıda AMA (+) önemli ancak AMA (-) PBK'li olgularda olabileceği unutulmamalı
- Tedavide UDKA ilk seçenek ancak radikal tedavisi karaciğer nakli