

Σύγχρονες απόψεις στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση



Ε. Γκαμπρέλα

Ε. Γκαμπρέλα, Β. Παπαδημητρόπουλος, Σ.Π. Ντουράκης

Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών

Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Γκαμπρέλα Ελεάνα

Β' Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική
Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών "Ιπποκράτειο"

Βασ. Σοφίας 114, 11527

Τηλ. 213 2088129

FAX 213 2088639

e-mail: gkamprela.el@gmail.com

Περίληψη

Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση (ΠΧΚ), ή «πρωτοπαθής χολαγγειίτιδα» σύμφωνα με την πρόσφατη μετονομασία της, είναι χρόνια φλεγμονώδης χολοστατική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από καταστροφή των μικρών ενδοπατικών χοληφόρων με προοδευτική ανάπτυξη ίνωσης στο ήπαρ και σε όψιμα στάδια κίρρωσης. Χαρακτηριστικό ορολογικό εύρημα της νόσου είναι τα αντιμιτοχονδριακά αντισώματα, τα οποία ανευρίσκονται σε περίπου 95% των ασθενών. Οι ασθενείς εμφανίζουν συνήθως κόπωση και κνησμό, συμπτώματα τα οποία μπορούν να παρουσιαστούν ανεξάρτητα με τη σοβαρότητα της νόσου. Η φυσική πορεία της ΠΧΚ έχει αλλάξει σημαντικά με τη χρήση του αρκτοδεοξυχολικού οξέος αλλά και την εξέλιξη των διαγνωστικών μεθόδων, με αποτέλεσμα η επιβίωση των ασθενών που έχουν καλή ανταπόκριση στο φάρμακο να πλησιάζει αυτή του γενικού πληθυσμού. Όμως, περίπου 40% των ασθενών με ΠΧΚ δεν απαντά στη θεραπεία με αρκτοδεοξυχολικό οξύ, ενώ μπορεί να ανταποκριθεί σε νέες θεραπείες δεύτερης γραμμής. Η σύγχρονη έρευνα που διεξάγεται στους ορμονικούς πυρηνικούς υποδοχείς των ηπατοκυττάρων έχει δημιουργήσει νέους ορίζοντες στη στοχευμένη θεραπεία της ΠΧΚ. Για τους ασθενείς με μη-αντιρροπούμενη κίρρωση η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί τη θεραπεία εκλογής με εξαιρετικά αποτελέσματα. Στόχος της ανασκόπησης αυτής είναι η κατανόηση της επιδημιολογίας, της παθογένεσης, της κλινικής εικόνας και της διάγνωσης της νόσου καθώς και η επισήμανση των σύγχρονων θεραπευτικών επιλογών.

Λέξεις ευρετηρίου: πρωτοπαθής χολική κίρρωση, πρωτοπαθής χολαγγειίτιδα, χολόσταση, αρκτοδεοξυχολικό οξύ

Current aspects of primary biliary cholangitis

E. Gkamprela, V. Papadimitropoulos, S. P. Dourakis

Second Department of Internal Medicine and Homonymous Laboratory, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, "Hippokraton" General Hospital of Athens

Summary

Primary biliary cirrhosis or primary biliary cholangitis (PBC), according to the recent change of its nomenclature, is a chronic inflammatory cholestatic disease which is characterised by the destruction of the small intrahepatic bile ducts and the gradual development of liver fibrosis and potential cirrhosis at a later stage. The serological hallmark of the disease is the antimitochondrial antibody (AMA), which is identified in about 95% of patients with PBC. These patients have usually fatigue and pruritus but both of them occur independently of the severity of the disease. The natural history of PBC has changed dramatically after the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) and the development of new diagnostic methods and has resulted, in patients with good response to UDCA, in an increase of the survival which is similar to general population. However, about 40% of patients with PBC, do not respond well to UDCA and would probably benefit from the new second line therapies. The current research, which is focused on nuclear receptor hormones in hepatocytes, has created new horizons in the targeted therapy of PBC. Liver transplant though remains the therapy of choice for the decompensated cirrhosis with excellent results. The aim of this review is the understanding of the epidemiology, the pathogenesis, the clinical picture and the diagnosis of PBC, as well as the introduction of the current therapeutic choices.

Key words: Primary biliary cirrhosis, primary biliary cholangitis, cholestasis, ursodeoxycholic acid

Εισαγωγή

Η πρωτοπαθής χολική κίρρωση (Primary Biliary Cholangitis-PBC) είναι προοδευτική αυτοάνοση ηπατική νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνια κοκκιωματώδη λεμφοκυτταρική φλεγμονή και καταστροφή των μικρών ενδοηπατικών χοληφόρων και οδηγεί σε περιπυλαία φλεγμονή, ίνωση και σε όψιμα στάδια κίρρωση (1). Ο πρώτος ασθενής με πρωτοπαθή χολική κίρρωση (ΠΧΚ) περιγράφηκε το 1851 από τους Addison και Gull. Παρουσία-

ζε εικόνα χρόνιας ενδοηπατικής χολόστασης, χωρίς εμφανή μηχανική απόφραξη από τα μεγάλα χοληφόρα, ενώ ο όρος πρωτοπαθής χολική κίρρωση χρησιμοποιήθηκε πρώτη φορά 100 χρόνια μετά, το 1950 από τον Ahrens για να περιγράψει ομάδα ασθενών, καθ' υπερκοχήν γυναίκες μέσης ηλικίας, με χρόνια ενδοηπατική χολόσταση και συνοδό ηπατοσπληνομεγαλία, ίκτερο, κνησμό, υπερλιπιδαιμία και ξανθώματα (2). Όμως, από το 1959, η πατριάριχης της Ηπατολογίας Dame Sheila Sherlock ήταν αντίθετη με τον όρο «κίρρωση», αφού παρατήρησε

ότι κατά τη διάγνωση αρκετοί από τους ασθενείς δεν είχαν εικόνα κίρρωσης, ούτε κλινικά και ούτε στην ιστολογική εξέταση του ήπατος (3). Πρότεινε μάλιστα τον όρο "μη πυώδης καταστρεπτική χολαγγειίτιδα" (Primary non suppurative destructive cholangitis) που όμως δεν έγινε ευρέως αποδεκτός. Ειδικά από το 1965 και μετά, η ανεύρεση ειδικών αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων (AMA) στον ορό βελτίωσε τη δυνατότητα διάγνωσης σε πολύ πρώιμα στάδια, ενώ μετά τη χρήση του αρκτοδεοξυχολικού οξέος η πρόγνωση στα δύο τρίτα των ασθενών, πλησιάζει την επιβίωση του γενικού πληθυσμού. Επιπλέον, η λέξη «κίρρωση» αποτελεί είδος στίγματος για τους ασθενείς αυτούς. Έτσι, προτάθηκε το 2014 από την Ευρωπαϊκή Ηπατολογική Εταιρεία (European Association of Study of the Liver-EASL) και τις αντίστοιχες εταιρείες σε Αμερική και Ασία, η μετονομασία της λέξης «κίρρωσης» σε «χολαγγειίτιδα» (primary biliary cholangitis) (4). Παρόλο που ο όρος αυτός δεν είναι αντιπροσωπευτικός της παθοφυσιολογίας της νόσου, επιλέχθηκε λόγω της απλότητάς του και της δυνατότητας διατήρησης του ακρωνυμίου PBC για να αποφευχθούν οι συγχύσεις στη διεθνή βιβλιογραφία. όμως, στην Ελληνική γλώσσα, η ακριβής μετάφραση του όρου («πρωτοπαθής χολαγγειίτιδα των χοληφόρων») δεν είναι δόκιμος. Έτσι, επίσημα δεν έχει ανακοινωθεί ακόμα το νέο όνομα της νόσου. Όροι όπως «πρωτοπαθής χολαγγειίτιδα» και «πρωτοπαθής ενδοπατική χολαγγειίτιδα» μάλλον προκαλούν σύγχυση στον κλινικό ιατρό με την πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα καθώς και τη λοιμώδη χολαγγειίτιδα. Ίσως ο όρος «πρωτοπαθής κοκκιωματώδης χολαγγειίτιδα» που προτάθηκε από τους Kamath και συνεργάτες να είναι πιο ακριβής και εύχρηστος, αν και σε προχωρημένα ιστολογικά στάδια της νόσου δε διαπιστώνονται κοκκίωματα (4, 5).

2. Επιδημιολογία

Η ΠΧΚ προσβάλλει κυρίως γυναίκες μέσης ηλικίας μεταξύ 40 με 59 ετών (γυναίκες: άνδρες = 10:1) (6-8). Σε συστηματική ανασκόπηση επιδημιολογικών μελετών από την Ευρώπη, Βόρειο Αμερική, Ασία και Αυστραλία οι Boonstra και συνεργάτες έδειξαν ότι η επίπτωση της νόσου κυμαίνεται από 0,33 έως 5,8/ 100.000 πληθυσμό, με το 92% να αφορά σε γυναίκες, ενώ ο επιπολασμός βρίσκεται μεταξύ 1,91- 40,20 ανά 100.000 άτομα. Τόσο

η επίπτωση όσο κι ο επιπολασμός της ΠΧΚ αυξάνονται τα τελευταία χρόνια, αν και δεν είναι ακόμα σαφές αν αυτό αντανακλά αληθινή αύξηση των ασθενών ή καλύτερες τεχνικές στη διάγνωση και στην καταγραφή των ασθενών (9). Επίσης, έχουν παρατηρηθεί σημαντικές γεωγραφικές διαφορές στη συχνότητα εμφάνισης της νόσου, με τη μεγαλύτερη να παρατηρείται στις Ηνωμένες Πολιτείες και στη Βόρειο Ευρώπη, γεγονός που ενισχύει τη σημασία των περιβαλλοντικών συνθηκών στην παθογένεση της ΠΧΚ. Ταυτόχρονα, πρέπει να ληφθούν υπόψη και άλλοι παράγοντες όπως οι καλύτερες διαγνωστικές τεχνικές και η πρόσβαση σε ειδικές μονάδες υγείας που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τις μεγάλες γεωγραφικές διαφορές που παρατηρούνται στις επιδημιολογικές μελέτες (10-12).

Η νόσος έχει αυξημένη συχνότητα σε οικογένειες γεγονός που υποδεικνύει το σημαντικό ρόλο των γενετικών παραγόντων. Το ποσοστό αντιστοιχίας στους μονοζυγωτικούς διδύμους είναι 63% (13), ενώ οι αδερφές γυναίκες με PBC έχουν 14 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (14).

Επίσης, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν διάφοροι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως τοξίνες, το κάπνισμα, βακτήρια, ιοί, βαφές νυχιών και μαλλιών. Η ΠΧΚ σε διάφορες μελέτες έχει συσχετιστεί με ιστορικό υποτροπιαζουσών ουρολοιμώξεων, με πιο συχνό παθογόνο το *E.coli* (14-17). Άλλα μικρόβια που επίσης έχουν συσχετιστεί με την ΠΧΚ είναι τα *Mycobacterium gordonae* και *Novosphingobium aromaticivorans*.

Έχει εκφραστεί η υπόθεση ότι αντιγονικοί επίτοποι των βακτηριδίων θα μπορούσαν μέσω «μοριακής μίμησης» να προκαλούν διασταυρούμενη αντίδραση με τον επίτοπο των ειδικών την ΠΧΚ, AMA αντισωμάτων. Αντίθετα η νόσος έχει αρνητική συσχέτιση με την κατανάλωση αλκοόλ και τη χρήση αντισυλληπτικού χαπιού (14, 18).

Διάφορες αυτοάνοσες διαταραχές, όπως οι αυτοάνοσες θυρεοειδοπάθειες, το σύνδρομο Raynaud και το σύνδρομο Sjogren, παρατηρούνται πιο συχνά στους ασθενείς με ΠΧΚ. Συνήθως αλλά όχι πάντα, προηγούνται της έναρξης της ΠΧΚ. Επίσης, σε αρκετές μελέτες έχει αποδειχθεί ισχυρή συσχέτιση με τα αντιγόνα του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (HLA) και ειδικά τα DR 7 και DR 8 (19, 20).

3. Παθογένεση

Η παθοφυσιολογία της νόσου δεν έχει κατανοηθεί πλήρως. Από διάφορες μελέτες έχει υποστηριχθεί η άποψη ότι λαμβάνει χώρα σαφής ενεργοποίηση της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας εναντίον των ενδολοβιακών χοληφόρων. Ειδικά τα CD4+ και CD8+ T κύτταρα ανευρίσκονται αυξημένα στον ιστό και στο αίμα των ασθενών με ΠΧΚ, εναντίον διαφόρων μιτοχοδριακών και πυρηνικών αντιγόνων, συμπεριλαμβανομένου του συμπλέγματος E2 component of pyruvate dehydrogenase complex (PDC-E2) που είναι και ο κύριος στόχος των AMA αντισωμάτων (21, 22). Η συνεχής ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος προκαλεί χρόνια φλεγμονή των επιθηλιακών κυττάρων των χοληφόρων η οποία οδηγεί σε καταστροφή και απώλεια των μικρών χοληφόρων και χολόσταση. Έτσι, τα υδρόφοβα και κυτταροτοξικά χολικά οξέα συσσωρεύονται στο ήπαρ προκαλώντας ηπατοκυτταρική βλάβη και απόπτωση, ενώ ταυτόχρονα ενεργοποιούν άμεσα το ηπατοκύτταρο να εκκρίνει προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι οποίες προκαλούν περαιτέρω φλεγμονή και ίνωση των γύρω ιστών (7).

Βασικό ρόλο στο μεταβολισμό των χολικών οξέων, και κατ' επέκταση στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών για την ΠΧΚ, διαδραματίζουν ο υποδοχέας Farnesoid X Receptor (FXR) και ο ινωδοδοβλαστικός αυξητικός παράγοντας - 19 (Fibroblast Growth Factor- 19, FGF-19). Ο FXR

αποτελεί ορμονικό πυρηνικό υποδοχέα, όπου προσδένονται τα χολικά οξέα με αποτέλεσμα την καταστολή της σύνθεσής τους. Σε καταστολή της σύνθεσης των χολικών οξέων επίσης καταλήγει και η έκκριση της ρυθμιστικής πρωτεΐνης FGF-19 από τα εντεροκύτταρα του τελικού ειλεού (7).

4. Κλινική εικόνα

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της ΠΧΚ φαίνονται στον Πίνακα 1 (23, 24). Τα πιο συχνά συμπτώματα αποτελούν η κόπωση και ο κνησμός, ενώ η εμφάνιση των συμπτωμάτων αυτών κατά τη διάγνωση έχει συσχετιστεί με χειρότερη εξέλιξη της νόσου και με μεγαλύτερο ποσοστό μη ανταπόκρισης στη θεραπεία με αρκτοδεοξυχολικό οξύ (urso-deoxycholic acid -UDCA (25).

Πολλές φορές, οι ασθενείς επισκέπτονται πρώτα το δερματολόγο λόγω του έντονου κνησμού που εντοπίζεται κυρίως στις παλάμες και στα πέλματα, είναι πιο έντονος κατά τις νυχτερινές ώρες και αποδίδεται στην αυξημένη συγκέντρωση της autotaxin. Το δέρμα τους μπορεί να έχει εκδορές (δρυφάδες) και υπέρχρωση.

Ο ίκτερος εκδηλώνεται στα όψιμα στάδια της νόσου, ενώ η τιμή της χολερυθρίνης αποτελεί βασικό προγνωστικό δείκτη ανταπόκρισης στη θεραπεία και επιβίωσης. Άλλα ευρήματα μπορεί να είναι η υπερλιπιδαιμία, η οποία όμως δεν αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο και η αύξηση της ανοσοσφαιρίνης IgM.

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης

Κλινικά Χαρακτηριστικά	Επίπτωση	Μηχανισμός
Κόπωση	20-85%	Εναπόθεση μαγγανίου σε εγκέφαλο, ↑κυταροκινών
Κνησμός	20-75%	Χολόσταση, autotaxin ↑
Ίκτερος	10-60%	Χολόσταση
Ξανθώματα	15-50%	Υπερχοληστερολαιμία
Οστεοπόρωση	35%	Διαταραχή οστικής αναδιαμόρφωσης λόγω μεταβολικών αλλαγών ΠΧΚ
Δυσλιπιδαιμία	>75%	↓χολικής έκκρισης χοληστερόλης, τοξικές επιδράσεις χολερυθρίνης

5. Διάγνωση

Συνήθως, η διάγνωση της ΠΧΚ ακολουθεί τη διαπίστωση στον εργαστηριακό έλεγχο ασυμπτωματικών ατόμων αύξησης της αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και της γ-γλουταμυλ-τρανσπεπτιδάσης (γGT). Η αύξηση των χολοστατικών αυτών ενζύμων είναι απαραίτητη για τη διάγνωση. Οι αμινοτρανσφεράσες του ορού μπορεί να είναι φυσιολογικές ή και λίγο αυξημένες, αν και αυτό δεν αποτελεί χαρακτηριστικό της νόσου.

Η χολερυθρίνη είναι φυσιολογική στα πρώιμα στάδια, ενώ αυξημένη τιμή πρέπει να εγείρει υποψίες για προχωρημένη νόσο ή για άλλη αιτιολογία.

Η παρουσία των AMA σε ασθενή με αυξημένη ALP και γGT είναι διαγνωστική της ΠΧΚ. Τα αντισώματα αυτά είναι θετικά στο 95% ασθενών με ΠΧΚ, ενώ ανευρίσκονται σε ποσοστό <1% στο γενικό πληθυσμό (26).

Στόχο των AMA αποτελεί οικογένεια μιτοχονδριακών ενζύμων, τα 2-oxo-acid dehydrogenase complexes, συμπεριλαμβανομένου και του PDC-E2, που ανευρίσκονται στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων και ρόλος τους είναι η κατάλυση της οξειδωτικής αποκαρβοξυλίωσης των κετοξέων. Τίτλος AMA > 1/40 θεωρείται θετικός, όμως το ποσοστό θετικότητας των AMA δε σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου. Αντιθέτως, τα AMA παραμένουν θετικά και μετά τη μεταμόσχευση ήπατος, σε απουσία της νόσου (27, 28).

Άλλα αυτοαντισώματα που επίσης ανευρίσκονται στην ΠΧΚ είναι τα αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA). Συγκεκριμένα τα anti -Sp100 και anti-grp210 έχουν μεγάλη ειδικότητα για την ΠΧΚ και μπορεί να είναι βοηθητικά όταν τα AMA είναι αρνητικά. Η παρουσία τους σχετίζεται με πιο επιθετική νόσο (29, 30).

Σύμφωνα με τις οδηγίες του EASL, η διάγνωση της ΠΧΚ προϋποθέτει δύο από τα παρακάτω κριτήρια: 1) Τίτλο AMA >1:40 2) Αλκαλική φωσφατάση (ALP) >1.5 φορές της ανώτερης φυσιολογικής τιμής (ΑΦΤ) για περισσότερο από 24 εβδομάδες και 3) συμβατά ιστολογικά ευρήματα στη βιοψία ήπατος, όπως μη πυώδης χολαγγειίτιδα και καταστροφή των μικρών και μεσαίων ενδοηπατικών χοληφόρων (31).

Η βιοψία δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση της ΠΧΚ και μπορεί να αποφευχθεί στις περιπτώσεις χολοστατικού συνδρόμου με θετικά AMA.

Όμως είναι πολύ βοηθητική όταν τα AMA είναι αρνητικά, όταν υπάρχει μικτή εικόνα χολόστασης και ηπατοκυτταρικής βλάβης (για τον αποκλεισμό συνδρόμου αλληλοεπικάλυψης με αυτοάνοση ηπατίτιδα) ή στα πλαίσια άλλων συννοσηροτήτων όπως είναι η μη-αλκοολική στεατοηπατίτιδα.

Η χαρακτηριστική για τη νόσο έντονη φλεγμονώδη διήθηση από λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα, μακροφάγα και πολυμορφοπύρνα γύρω από τα χοληφόρα που σχηματίζουν κοκκίωμα, δεν απαντάται σε μεγάλο ποσοστό ασθενών. Κατά καιρούς έχουν προταθεί διάφορα ιστολογικά συστήματα ταξινόμησης.

Το πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενο είναι το σύστημα κατά Ludwig : στάδιο 1=πυλαία φλεγμονή, επιθηλιακά κοκκίωμα 2=επέκταση σε περιπυλαία διαστήματα 3=πυλαίο-πυλαίο διαφραγμάτια 4=κίρρωση (32). Οι απεικονιστικές μέθοδοι του ήπατος στόχο έχουν να αποκλείσουν την εξωηπατική χολόσταση και να αξιολογήσουν την παρουσία προχωρημένης ίνωσης και πυλαίας υπέρτασης. Ειδικά, η μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP) απαιτείται ώστε να αποκλειστεί η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (ΠΣΧ), όταν υπάρχει κλινική υποψία (1).

6. Θεραπεία

Στόχο της θεραπείας της ΠΧΚ αποτελεί η αναστροφή της βλάβης, η υποχώρηση των συμπτωμάτων, η βιοχημική και ιστολογική βελτίωση, η αποφυγή προόδου της νόσου σε ηπατική ίνωση και η πρόληψη των επιπλοκών της χρόνιας χολόστασης, συμπεριλαμβανομένου του κνησμού, της κόπωσης, της οστεοπόρωσης και της δυσαπορρόφησης των λιποδιαλυτών βιταμινών.

Το UDCA αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής και έως πρόσφατα αποτελούσε το μόνο εγκεκριμένο φάρμακο για την ΠΧΚ. Τα διαθέσιμα φάρμακα πρώτης και δεύτερης γραμμής συνοψίζονται στον Πίνακα 2.

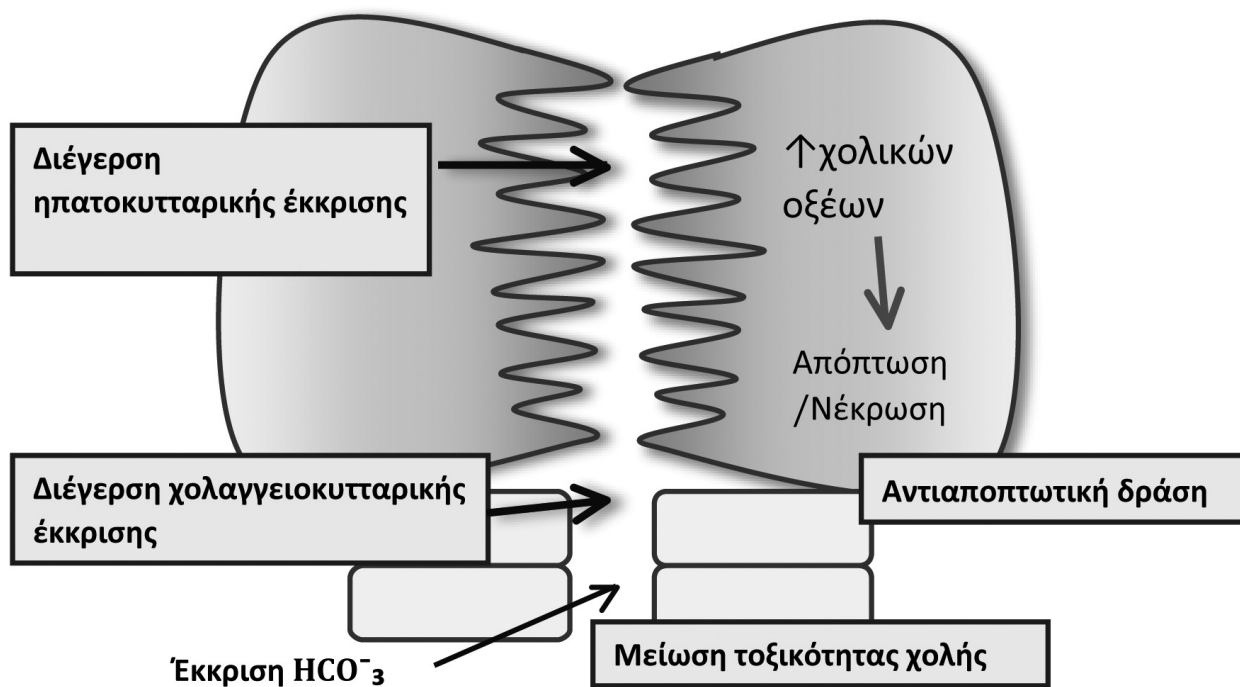
6.1 Αρκτοδεοξυχολικό οξύ

Το UDCA είναι φυσικό συστατικό της ανθρώπινης χολής αποτελώντας το 1-3% του συνόλου των ενδογενών χολικών οξέων του οργανισμού. Τα άτομα που λαμβάνουν εξωγενώς UDCA σε θεραπευτικές δόσεις (13-15mg/Kg/ημ) μπορούν να αυξήσουν την περιεκτικότητά του στη χολή στο 40%

Πίνακας 2. Φαρμακευτική θεραπεία για την πρωτοπαθή χολική κίρρωση		
Φάρμακο	Μηχανισμός δράσης	Ανεπιθύμητες ενέργειες
Αρκτοδεοξυχολικό Οξύ	Προστασία χολαγγειοκυττάρων, χολοεκκριτική δράση	Διάρροια, κεφαλαλγία, ναυτία
Βουδεσονίδη	Αντιφλεγμονώδης δράση, ειδικά σε ηπατίτιδα +/- σύνδρομο αλληλεπικάλυσης	Ναυτία, δυσπεψία, μικρότερη συστηματική τοξικότητα από άλλα κορτικοστεροειδή, όχι στην κίρρωση
Φιμπράτες	Ενεργοποίηση PPARα	Μυαλγία, ραβδομύλυση, αύξηση ηπατικών ενζύμων
Obeticholic acid	Ψύνθεσης και εντερικής απορρόφησης χολικών οξέων	Κνησμός

των συνολικών χολικών οξέων. Το γεγονός αυτό συνοδεύεται από σημαντικές ευεργετικές επιδράσεις σε χολοστατικά σύνδρομα δρώντας με κάποιον απ τους ακόλουθους μηχανισμούς: 1) αναστολή εντερικής απορρόφησης χολικών οξέων 2) αύξηση της έκκρισης χολικών οξέων με τη χολή,

3) εξουδετέρωση τοξικών ουσιών από τα ηπατοκύτταρα, 4) αντιφλεγμονώδης δράση και 5) διέγερση έκκρισης υγρού πλούσιου σε διττανθρακικά από τα χολαγγειοκύτταρα που προστατεύει τα κύτταρα από τα τοξικά υδρόφοβα χολικά οξέα (33). (Σχήμα 1)



Σχήμα 1. Δράσεις αρκτοδεοξυχολικού οξέος στο ηπατοκύτταρο και το χολαγγειοκύτταρο (34) (από Beuers et al. τροποποιημένο)

Το UDCA αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής για όλους τους ασθενείς με ΠΧΚ εφόρου ζωής, εκτός αν αναπτυχθεί δυσανεξία στο φάρμακο η οποία είναι σπάνια. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που συνοδεύουν το φάρμακο είναι μαλακές κενώσεις (2-9%), κεφαλαλγία και ήπια αύξηση σωματικού βάρους και γενικά σπάνια οδηγούν σε διακοπή του φαρμάκου (35).

Τα οφέλη του UDCA συνίστανται στη βελτίωση της ηπατικής βιοχημείας, την καθυστέρηση της ιστολογικής εξέλιξης της νόσου και της ανάπτυξης πυλαίας υπέρτασης, καθώς και τη βελτίωση του χρόνου επιβίωσης στη χωρίς μόσχευμα περίοδο αλλά και στη συνολική επιβίωση, εάν η έναρξη του φαρμάκου γίνει σε πρώιμα στάδια (36-39). Όμως, το UDCA δεν επιδρά στα συμπτώματα της νόσου όπως ο κνησμός και η κόπωση.

Από τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες στην εξέλιξη της ΠΧΚ είναι η βιοχημική ανταπόκριση στο UDCA.

Από διάφορες μελέτες συνάγεται το συμπέρασμα ότι το 40% περίπου των ασθενών δε θα έχει επαρκή απάντηση στο UDCA (40). Κατά καιρούς έχουν αναπτυχθεί διάφορα κριτήρια ανταπόκρισης που περιλαμβάνουν την ALP με ή χωρίς την τιμή της χολερυθρίνης, της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και της λευκωματίνης (Πίνακας 3) (40-45).

Όποιος και αν είναι όμως ο ορισμός της ανταπόκρισης στη θεραπεία, είναι εμφανές ότι η πτώση των τιμών των βιοχημικών εξετάσεων στα φυσιολογικά επίπεδα είναι αναμφισβήτητος παράγοντας επιβίωσης χωρίς την ανάγκη ηπατικής μεταμόσχευσης.

Πίνακας 3. Κριτήρια ανταπόκρισης στη θεραπεία με UDCA

Προέλευση	Βιοχημική ανταπόκριση	Χρόνος αξιολόγησης
Barcelona (40)	↓ALP κατά 40% ή ΦΤ	1 χρόνος
Mayo Clinic (41)	ALP < 2 x ΑΦΤ και/ή Mayo score < 4.5	2 χρόνια
Paris I (42)	ALP < 3 ΑΦΤ και ALT < 2 x ΑΦΤ, και χολερυθρίνη < 1 mg/dl	1 χρόνος
Paris II (43)	ALP < 1 x ΑΦΤ και ALT < 1,5 x ΑΦΤ, και χολερυθρίνη < 1 mg/dl	1 χρόνος
Rotterdam (44)	ΦΤ χολερυθρίνης και αλβουμίνης	χρόνος
Toronto (45)	ALP < 1,67 x ΑΦΤ	2 χρόνια

ALP: αλκαλική φωσφατάση, ALT: αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης, ΑΦΤ: ανώτερη φυσιολογική τιμή, Mayo score The Mayo Risk score = 0.04 (Age) + 10.87 Loge (Bilirubin) - 22.53 Loge (Albumin) + 12.38 Loge (Prothrombin time) + 10.86 (Edema score). An edema score of 0=no edema without diuretics, 1 = edema with diuretics and 0.5 = otherwise.

6.2 Σύγχρονες επιλογές για δεύτερης γραμμής θεραπεία

Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται ή δεν μπορούν να ανεχτούν το UDCA πρέπει είτε να παραπέμπονται σε ειδικά κέντρα για τη συμμετοχή τους σε κλινικά πρωτόκολλα είτε να αντιμετωπίζο-

νται με τις δεύτερης γραμμής θεραπείες με ή χωρίς το συνδυασμό με UDCA, που είναι η βουδεσονίδη, οι φιμπράτες και το obeticholic acid (OCA). Τα δύο πρώτα υπάρχουν στην αγορά εδώ και χρόνια αλλά δεν έχουν πάρει ειδική έγκριση για την ΠΧΚ, ενώ το τελευταίο έλαβε πρόσφατα έγκριση από τον

Food and Drug Administration (FDA) και κυκλοφορεί στις ΗΠΑ.

6.2.1 Βουδεσονίδη

Η βουδεσονίδη είναι στεροειδές που δρα ως ισχυρός αγωνιστής των γλυκοκορτικοειδικών και των πυρηνικών υποδοχέων xenobiotic pregnane X (PXR), το οποίο μεταβολίζεται κυρίως μέσω του ήπατος, ενώ έχει περιορισμένη συστηματική δράση, γεγονός που μειώνει τις συστηματικές παρενέργειες των κορτικοστεροειδών, όπως η επιδείνωση ή πρόκληση οστεοπόρωσης. Σε μικρές μελέτες, η βουδεσονίδη βοηθά στη βιοχημική και ιστολογική βελτίωση, όταν συγχρησιμοποιείται με UDCA (46, 47), αλλά αντενδείκνυται στους ασθενείς με κίρρωση λόγω διαταραχής του ηπατικού μεταβολισμού της. Το διάστημα διεξάγεται μελέτη φάσης III μελέτη (BUC- 56 study) η οποία θα διαφωτίσει καλύτερα το ρόλο της στην ΠΧΚ.

6.2.2 Φιμπράτες

Οι φιμπράτες ενεργοποιώντας τους ειδικούς πυρηνικούς υποδοχείς peroxisome proliferators-activated receptor-α (PPARα), που τροποποιούν την έκφραση ενζύμων σημαντικών στο μεταβολισμό των λιπιδίων, είναι ασφαλή και καλά ανεκτά φάρμακα σε μικρές μελέτες ασθενών με ΠΧΚ (48). Σε προοπτική πολυκεντρική μελέτη των μακροχρόνιων αποτελεσμάτων του συνδυασμού UDCA και μπεζαφιμπράτης, διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση της ALP και του Mayo risk score αλλά χωρίς σημαντική διαφορά στην επιβίωση των ασθενών (49). Επίσης, είναι πιθανό οι φιμπράτες να σχετίζονται και με βελτίωση του κνησμού, κάτι που δε συναντάται στις υπόλοιπες κατηγορίες φαρμάκων της ΠΧΚ (48).

6.2.3 Obeticholic acid (OCA)

Το Obeticholic acid (OCA) αποτελεί ημισυνθετικό ανάλογο του χηνοδεοξυχολικού οξέος (CDCA), το οποίο συνδέεται με τον υποδοχέα FXR (πυρηνικός υποδοχέας που εκφράζεται σε ήπαρ, έντερο, νεφρούς και επινεφρίδια) 100 φορές πιο ισχυρά από ότι το CDCA, με αποτέλεσμα τη μείωση της σύνθεσης των χολικών οξέων. Επίσης, το φάρμακο έχει και αντιφλεγμονώδεις καθώς και αντιινωτικές ιδιότητες. Πρόσφατα, το OCA εγκρίθηκε από τον FDA, μετά τα ευεργετικά αποτελέσματα που έδει-

ξε σε φάσης III μελέτη και αποτελεί πλέον φάρμακο δεύτερης γραμμής για την ΠΧΚ σε ασθενείς χωρίς ανταπόκριση ή ανοχή στο UDCA. Βασική ανεπιθύμητη ενέργεια αποτελεί ο κνησμός, που όμως φαίνεται να περιορίζεται με μικρότερες δόσεις του φαρμάκου (50, 51).

Κατά καιρούς, έχουν δοκιμαστεί διάφοροι άλλοι παράγοντες με μικρή ή καμία αποτελεσματικότητα, όπως η μεθοτρεξάτη, η αζαθειοπρίνη, η κυκλοσπορίνη A, η μυκοφеноλόλη, η κολχικίνη, η d- πενικιλλαμίνη, η θαλιδομίδη και η λαμβουδίνη (7).

6.3 Αντιμετώπιση συμπτωμάτων

Η κόπωση και ο έντονος κνησμός αποτελούν τα βασικά συμπτώματα που επιδρούν αρνητικά στην ποιότητα ζωής των ασθενών με ΠΧΚ. Η θεραπεία με UDCA δεν είναι αποτελεσματική ακόμα και στα άτομα που παρουσιάζουν βιοχημική ανταπόκριση. Η κόπωση εμφανίζεται αρκετά συχνά, σε ποσοστό που φθάνει το 70%, και περιορίζει τη δυνατότητα των ατόμων να εργαστούν, προκαλεί κατάθλιψη και αυξημένη θνητότητα (52-54). Η αιτία της κόπωσης δεν είναι σαφής αλλά πιθανολογείται ότι η χρόνια χολόσταση έχει ως αποτέλεσμα τη συσσώρευση ουσιών, ικανές να διέλθουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να προκαλέσουν εκφυλιστικές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο. Οι νευρολογικές επιπλοκές της ΠΧΚ είναι η μειωμένη συγκέντρωση και μνήμη και οι διαταραχές του ύπνου και του αυτόνομου συστήματος με υπόταση και μυϊκή δυσλειτουργία. Η μοδαφινίλη, η οποία έχει πάρει έγκριση για τις διαταραχές του ύπνου, βοηθάει στην αντιμετώπιση της κόπωσης αλλά όχι για μεγάλο χρονικό διάστημα (55). Επίσης, το υποστηρικτικό περιβάλλον και οι ομάδες υποστήριξης συμβάλλουν σημαντικά στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Ο κνησμός αποτελεί το δεύτερο πιο συχνό σύμπτωμα στην ΠΧΚ και η σοβαρότητά του μπορεί να κυμαίνεται από ήπιο κνησμό έως έντονο και εξουθενωτικό, που μπορεί να οδηγήσει σε αϋπνία, κατάθλιψη έως και αυτοκτονικό ιδεασμό. Όπως και με την κόπωση, η εμφάνιση του κνησμού μπορεί να εμφανιστεί σε οποιοδήποτε στάδιο της νόσου και δε σχετίζεται με την ενεργότητά της. Όμως, οι ασθενείς που εμφανίζονται με κνησμό κατά τη διάγνωση έχουν πιο επιθετική νόσο και χειρότερη επιβίωση από αυτούς που ο κνησμός εμφανίζεται σε όψιμα στάδια (56, 57). Η αιτία του κνησμού είναι ακόμα

άγνωστη. Διάφοροι μηχανισμοί που έχουν προταθεί είναι η συσσώρευση και εναπόθεση των χολικών οξέων στο δέρμα και η έκκριση ισταμίνης, ουσίας P, λυσοφωσφατιδικού οξέος ή/και autotoxin (57).

Οι θεραπευτικές επιλογές που υπάρχουν για την αντιμετώπιση του κνησμού έχουν διαφορετική αποτελεσματικότητα. Όπως προαναφέρθηκε, το UDCA δεν ανακουφίζει τον κνησμό και γι' αυτό κάθε θεραπεία δίνεται παράλληλα με αυτό. Πρώτης γραμμής φάρμακο για την αντιμετώπιση του κνησμού είναι η χολεστυραμίνη, ανιοντική ανταλλακτική ρητίνη που δεσμεύει τα αρνητικά φορτισμένα χολικά οξέα και αυξάνει την απέκκρισή τους με τα κόπρανα, βελτιώνοντας τον κνησμό στους περισσότερους ασθενείς (58). Λόγω των δεσμευτικών της ικανοτήτων η χολεστυραμίνη πρέπει να χορηγείται μακριά από τα άλλα φάρμακα, σε δόση 4 g, έως τέσσερις φορές τη μέρα, ενώ προκαλεί συχνά δυσκολιότητα. Επίσης, το αντιβιοτικό ριφαμπικίνη σε δόση 150-600 mg/ημ. Μπορεί να είναι αποτελεσματικό για την ανακούφιση του κνησμού στην ΠΧΚ (58). Στις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου έχουν αναφερθεί η χολοστατική ηπατίτιδα, η νεφροτοξικότητα και η αιμολυτική αναιμία.

Η μπεζαφιμπράτη στα 400mg/ ημ και η ονδασετρόνη έχουν δείξει κάποια καλά αποτελέσματα σε μικρές μελέτες. Οι ανταγωνιστές των οπιοειδών ναλοξόνη και ναλτρεξόνη και η σερτραλίνη (75-100mg) έχουν επίσης δείξει κάποια αποτελεσματικότητα (59). Τα αντιισταμινικά που συχνά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του κνησμού, δε βοηθούν στην ΠΧΚ. Τέλος η πλάσμαφαίρεση και η ρινοχολική παροχέτευση είναι αποτελεσματικές για τον ανθεκτικό στη φαρμακευτική θεραπεία κνησμό, αλλά αποτελούν επεμβατικές και ακριβές μέθοδοι που δε χρησιμοποιούνται ευρέως (60).

6.4 Αντιμετώπιση επιπλοκών

6.4.1 Οστεοπόρωση

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΠΧΚ παρουσιάζουν οστεοπενία, ενώ το 20-44% έχουν οστεοπόρωση και κατ' επέκταση μεγαλύτερο κίνδυνο απ' ότι ο γενικός πληθυσμός για παθολογικά κατάγματα (61). Οι παράγοντες κινδύνου είναι το θήλυ φύλο, η μεγάλη ηλικία και η προχωρημένη χολοστατική νόσος (62). Η δυσαπορρόφηση της βιταμίνης D που προκαλείται από τη χολόσταση, μπορεί να συμβάλλει στην οστεοπενία αλλά οι μηχανισμοί της μειωμένης

οστικής πυκνότητας στην ΠΧΚ είναι πιο περίπλοκοι, συμπεριλαμβάνοντας αυξημένη απορρόφηση του οστού και μειωμένη οστεοβλαστική δραστηριότητα. Η διάγνωση, όπως και στο γενικό πληθυσμό, πρέπει να γίνεται με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας (DEXA) κατά τη διάγνωση της ΠΧΚ και ακολούθως κάθε έτος (κατά το EASL) ή κάθε 2-4 έτη (κατά την Αμερικάνικη Εταιρεία Μελέτης Ήπατος) (1, 31, 63). Η θεραπεία περιλαμβάνει τη συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου 1000-1500 mg/ημ. και βιταμίνης D 400-800 IU/ημ. σε όλους τους ασθενείς με χολοστατική νόσο. Οι ασθενείς με οστική πυκνότητα < -2,5 ή παθολογικό κατάγμα και οστεοπενία πρέπει να αξιολογούνται για τη χρήση διφωσφονικών, ενώ συνιστάται η αποφυγή τους σε ασθενείς με οισοφαγικούς ή γαστρικούς κισσούς (31, 64).

6.4.2 Υπερλιπιδαιμία

Οι ασθενείς με ΠΧΚ εμφανίζουν υπερλιπιδαιμία σε ποσοστό >75% (24), ως αποτέλεσμα διάφορων πολύπλοκων διεργασιών εξαιτίας της χολόστασης. Παρότι η χοληστερόλη μπορεί να είναι αρκετά υψηλή, δε σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών συμβαμάτων και γι' αυτό δε χρειάζεται φαρμακευτική αντιμετώπιση (65, 66). Η υπερχοληστερολαιμία που απαντάται στη χολόσταση οφείλεται σε αύξηση της λιποπρωτεΐνης-X, η οποία ίσως έχει αντιθηρωματογόνες ιδιότητες (67). Όμως, η χορήγηση στατινών είναι ασφαλής σε ασθενείς με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο όπως είναι οι πάσχοντες από μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδη διαβήτη, η αρτηριακή υπέρταση κτλ. (68). Το UDCA, οι φιβράτες και το OCA έχουν συσχετιστεί με μικρή αύξηση των λιπιδίων του πλάσματος.

6.4.3 Δυσαπορρόφηση βιταμινών

Οι ασθενείς με ΠΧΚ μπορεί να έχουν μειωμένη έκκριση χολικών οξέων, γεγονός που οδηγεί σε δυσαπορρόφηση των λιπών και των λιποδιαλυτών βιταμινών. Ανεπάρκεια βιταμίνης A, που είναι απαραίτητη για τη νυχτερινή όραση, υπάρχει στο 1/3 των ασθενών με προχωρημένη νόσο, ενώ ανεπάρκεια της βιταμίνης D υπάρχει στο 13-33% και συμβάλλει στη διαταραχή του οστικού μεταβολισμού. Ανεπάρκεια της βιταμίνης K αναφέρεται στο 8-23% των ασθενών και έχει ως αποτέλεσμα την διαταραχή παραγωγής των παραγόντων πήξης. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης E απαντάται σε πολύ λίγους ασθενείς (69).

7. Πρόγνωση - Παρακολούθηση

Πριν από την ευρεία χρήση των βιοχημικών και ανοσολογικών δεικτών της ΠΧΚ καθώς και την ανακάλυψη του UDCA, η διάγνωση της νόσου γινόταν συνήθως σε πολύ προχωρημένο στάδιο και η μέση επιβίωση ήταν 6-10 χρόνια. Με την χρήση του UDCA όμως σε πρώιμα στάδια, οι ασθενείς που έχουν καλή ανταπόκριση (Πίνακας 3) αναμένεται να έχουν επιβίωση παρόμοια με του γενικού πληθυσμού (70). Το άρρεν φύλο, η μικρή ηλικία και η προχωρημένη ίνωση είναι κακοί δείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία με UDCA. Οι ασθενείς, που δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία και η ηπατική νόσος εξελίσσεται σε μη αντιρροπούμενη κίρρωση, πρέπει να αξιολογούνται για μεταμόσχευση ήπατος. Το Mayo risk score, που διατίθεται στο διαδίκτυο, αποτελεί το πλέον διαδεδομένο εργαλείο πρόγνωσης της νόσου, συνδυάζοντας την ηλικία, τη χολερυθρίνη τη λευκωματίνη, το χρόνο προθρομβίνης και το βαθμό των οιδημάτων υπολογίζοντας την επιβίωση σε διάστημα 7 ετών. Τιμή του score $\geq 7,8$ θεωρείται ο κατάλληλος χρόνος για την παραπομπή του ασθενούς σε μεταμοσχευτικό κέντρο

για αξιολόγηση (71). Επίσης, σε πρόσφατη μελέτη, συστήνεται η ελαστογραφία ως σημαντικός δείκτης για τη διάγνωση της σοβαρής ίνωσης και κίρρωσης. Επιπλέον, απόλυτη τιμή της ηπατικής δυσκαμψίας $>9,6$ KPa και προοδευτική αύξησή της >2.1 KPa είναι παράγοντες κακής πρόγνωσης (72).

8. Συμπέρασμα

Η ΠΧΚ είναι χρόνια χολοστατική νόσος που μπορεί να καταλήξει προοδευτικά σε ηπατική ίνωση. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι η κόπωση και ο κνησμός, ενώ τα συμπτώματα της μη αντιρροπούμενης ηπατικής κίρρωσης εμφανίζονται σε όψιμα στάδια. Το UDCA αποτελεί την πρώτη γραμμής θεραπεία και η πρόγνωση στους ασθενείς που ανταποκρίνονται στο φάρμακο είναι πολύ καλή. Οι σύγχρονες ανακαλύψεις της αλληλεπίδρασης των χολικών οξέων με τους διάφορους πυρηνικούς υποδοχείς έχουν οδηγήσει σε πολλά υποσχόμενες στοχευμένες θεραπείες. Οι μελλοντικές έρευνες θα εστιάζουν πάνω σ' αυτόν τον τομέα, στον έλεγχο της κόπωσης και του κνησμού κ και στις μη επεμβατικές τεχνικές παρακολούθησης της νόσου.

Βιβλιογραφία

1. Purohit T, Cappell MS. Primary biliary cirrhosis: Pathophysiology, clinical presentation and therapy. *World J Hepatol.* 2015;7(7):926-41.
2. Ahrens EH, Jr., Payne MA, Kunkel HG, Eisenmenger WJ, Blondheim SH. Primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore).* 1950;29(4):299-364.
3. Sherlock S. Primary billiary cirrhosis (chronic intrahepatic obstructive jaundice). *Gastroenterology.* 1959;37:574-86.
4. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DE, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Hepatology.* 2015;62(5):1620-2.
5. Kamath PS, Poterucha JJ, Ludwig J. Primary biliary cirrhosis by another name is still PBC. *J Hepatol.* 2015;63(5):1066-7.
6. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009;50(1):291-308.
7. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet.* 2015;386(10003):1565-75.
8. Kaplan MM. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;335(21):1570-80.
9. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol.* 2012;56(5):1181-8.
10. Griffiths L, Dyson JK, Jones DE. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2014;34(3):318-28.
11. Watson RG, Angus PW, Dewar M, Goss B, Sewell RB, Smallwood RA. Low prevalence of primary biliary cirrhosis in Victoria, Australia. *Melbourne Liver Group. Gut.* 1995;36(6):927-30.
12. Gershwin ME, Selmi C, Worman HJ, Gold EB, Watnik M, Utts J, et al. Risk factors and comorbidities in primary biliary cirrhosis: a controlled interview-based study of 1032 patients. *Hepatology.* 2005;42(5):1194-202.
13. Selmi C, Mayo MJ, Bach N, Ishibashi H, Invernizzi P, Gish RG, et al. Primary biliary cirrhosis in monozygotic and dizygotic twins: genetics, epigenetics, and environment. *Gastroenterology.* 2004;127(2):485-92.
14. Corpechot C, Chretien Y, Chazouilleres O, Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors

- associated with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;53(1):162-9.
15. Morreale M, Tsigotis M, Hughes MD, Brumfitt W, McIntyre N, Burroughs AK. Significant bacteriuria has prognostic significance in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 1989;9(2):149-58.
 16. Juran BD, Lazaridis KN. Environmental factors in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014;34(3):265-72.
 17. Smyk DS, Rigopoulou EI, Bogdanos DP. Potential Roles for Infectious Agents in the Pathophysiology of Primary Biliary Cirrhosis: What's New? *Curr Infect Dis Rep*. 2013;15(1):14-24.
 18. Prince MI, Ducker SJ, James OF. Case-control studies of risk factors for primary biliary cirrhosis in two United Kingdom populations. *Gut*. 2010;59(4):508-12.
 19. Li M, Zheng H, Tian QB, Rui MN, Liu DW. HLA-DR polymorphism and primary biliary cirrhosis: evidence from a meta-analysis. *Arch Med Res*. 2014;45(3):270-9.
 20. Mullarkey ME, Stevens AM, McDonnell WM, Loubiere LS, Brackensick JA, Pang JM, et al. Human leukocyte antigen class II alleles in Caucasian women with primary biliary cirrhosis. *Tissue Antigens*. 2005;65(2):199-205.
 21. Hirschfield GM, Gershwin ME. The immunobiology and pathophysiology of primary biliary cirrhosis. *Annu Rev Pathol*. 2013;8:303-30.
 22. Patel A, Seetharam A. Primary Biliary Cholangitis: Disease Pathogenesis and Implications for Established and Novel Therapeutics. *J Clin Exp Hepatol*. 2016;6(4):311-8.
 23. Leuschner U. Primary biliary cirrhosis--presentation and diagnosis. *Clin Liver Dis*. 2003;7(4):741-58.
 24. Longo M, Crosignani A, Battezzati PM, Squarcia Giusani C, Invernizzi P, Zuin M, et al. Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2002;51(2):265-9.
 25. Quarneri C, Muratori P, Lalanne C, Fabbri A, Menichella R, Granito A, et al. Fatigue and pruritus at onset identify a more aggressive subset of primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2015;35(2):636-41.
 26. Frazer IH, Mackay IR, Jordan TW, Whittingham S, Marzuki S. Reactivity of anti-mitochondrial autoantibodies in primary biliary cirrhosis: definition of two novel mitochondrial polypeptide autoantigens. *J Immunol*. 1985;135(3):1739-45.
 27. Nakamura M. Clinical significance of autoantibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014;34(3):334-40.
 28. Dubel L, Farges O, Bismuth H, Sebah M, Homberg JC, Johanet C. Kinetics of anti-M2 antibodies after liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 1995;23(6):674-80.
 29. Nakamura M, Kondo H, Mori T, Komori A, Matsuyama M, Ito M, et al. Anti-gp210 and anti-centromere antibodies are different risk factors for the progression of primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45(1):118-27.
 30. Gatselis NK, Zachou K, Norman GL, Gabeta S, Papamichalis P, Koukoulis GK, et al. Clinical significance of the fluctuation of primary biliary cirrhosis-related autoantibodies during the course of the disease. *Autoimmunity*. 2013;46(7):471-9.
 31. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol*. 2009;51(2):237-67.
 32. Ludwig J, Dickson ER, McDonald GS. Staging of chronic nonsuppurative destructive cholangitis (syndrome of primary biliary cirrhosis). *Virchows Arch A Pathol Anat Histol*. 1978;379(2):103-12.
 33. Poupon R. Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012;36 Suppl 1:S3-12.
 34. Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol*. 2015;62(1 Suppl):S25-37.
 35. Hempfling W, Dilger K, Beuers U. Systematic review: ursodeoxycholic acid--adverse effects and drug interactions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(10):963-72.
 36. Angulo P, Batts KP, Therneau TM, Jorgensen RA, Dickson ER, Lindor KD. Long-term ursodeoxycholic acid delays histological progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1999;29(3):644-7.
 37. Combes B, Carithers RL, Jr., Maddrey WC, Lin D, McDonald MF, Wheeler DE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1995;22(3):759-66.
 38. Corpechot C, Carrat F, Bonnand AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2000;32(6):1196-9.
 39. Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med*. 1991;324(22):1548-54.
 40. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology*. 2006;130(3):715-20.
 41. Momah N, Silveira MG, Jorgensen R, Sinakos E, Lindor KD. Optimizing biochemical markers as endpoints for clinical trials in primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32(5):790-5.
 42. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chretien Y, Andreani T, Johanet C, et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2008;48(3):871-7.
 43. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol*. 2011;55(6):1361-7.
 44. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA, den Ouden-Muller JW, van Ditzhuijsen TJ, Haagsma EB, et al. Improved

- prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology*. 2009;136(4):1281-7.
45. Kumagi T, Guindi M, Fischer SE, Arenovich T, Abdalian R, Coltescu C, et al. Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(10):2186-94.
 46. Rautiainen H, Karkkainen P, Karvonen AL, Nurmi H, Pikkarainen P, Nuutinen H, et al. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology*. 2005;41(4):747-52.
 47. Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, Strahl S, Herrmann G, Dahm HH, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology*. 1999;117(4):918-25.
 48. Lens S, Leoz M, Nazal L, Bruguera M, Pares A. Bezafibrate normalizes alkaline phosphatase in primary biliary cirrhosis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Liver Int*. 2014;34(2):197-203.
 49. Hosonuma K, Sato K, Yamazaki Y, Yanagisawa M, Hashizume H, Horiguchi N, et al. A prospective randomized controlled study of long-term combination therapy using ursodeoxycholic acid and bezafibrate in patients with primary biliary cirrhosis and dyslipidemia. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(3):423-31.
 50. Nevens F, Andreone P, Mazzella G, Strasser SI, Bowlus C, Invernizzi P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):631-43.
 51. de Vries E, Beuers U. Management of cholestatic disease in 2017. *Liver Int*. 2017;37 Suppl 1:123-9.
 52. Newton JL, Gibson GJ, Tomlinson M, Wilton K, Jones D. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology*. 2006;44(1):91-8.
 53. Bjornsson E, Kalaitzakis E, Neuhauser M, Enders F, Maetzel H, Chapman RW, et al. Fatigue measurements in patients with primary biliary cirrhosis and the risk of mortality during follow-up. *Liver Int*. 2010;30(2):251-8.
 54. Cauch-Dudek K, Abbey S, Stewart DE, Heathcote EJ. Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 1998;43(5):705-10.
 55. Ian Gan S, de Jongh M, Kaplan MM. Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience. *Dig Dis Sci*. 2009;54(10):2242-6.
 56. Talwalkar JA, Souto E, Jorgensen RA, Lindor KD. Natural history of pruritus in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2003;1(4):297-302.
 57. Beuers U, Kremer AE, Bolier R, Elferink RP. Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology*. 2014;60(1):399-407.
 58. Tandon P, Rowe BH, Vandermeer B, Bain VG. The efficacy and safety of bile Acid binding agents, opioid antagonists, or rifampin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am J Gastroenterol*. 2007;102(7):1528-36.
 59. Browning J, Combes B, Mayo MJ. Long-term efficacy of sertraline as a treatment for cholestatic pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(12):2736-41.
 60. Pusl T, Denk GU, Parhofer KG, Beuers U. Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2006;45(6):887-91.
 61. Raszeja-Wyszomirska J, Miazgowski T. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis of the liver. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(2):82-7.
 62. Guanabens N, Pares A, Ros I, Caballeria L, Pons F, Vidal S, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2005;42(4):573-7.
 63. Pares A, Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin Liver Dis*. 2008;12(2):407-24; x.
 64. Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, Wenger DE, Keach JC, Angulo P, et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*. 2005;42(4):762-71.
 65. Allocca M, Crosignani A, Gritti A, Ghilardi G, Gobatti D, Caruso D, et al. Hypercholesterolaemia is not associated with early atherosclerotic lesions in primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2006;55(12):1795-800.
 66. Solaymani-Dodaran M, Aithal GP, Card T, West J. Risk of cardiovascular and cerebrovascular events in primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103(11):2784-8.
 67. Sorokin A, Brown JL, Thompson PD. Primary biliary cirrhosis, hyperlipidemia, and atherosclerotic risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2007;194(2):293-9.
 68. Cash WJ, O'Neill S, O'Donnell ME, McCance DR, Young IS, McEneny J, et al. Randomized controlled trial assessing the effect of simvastatin in primary biliary cirrhosis. *Liver Int*. 2013;33(8):1166-74.
 69. Phillips JR, Angulo P, Petterson T, Lindor KD. Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(9):2745-50.
 70. Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2005;128(2):297-303.
 71. Kim WR, Wiesner RH, Therneau TM, Poterucha JJ, Porayko MK, Evans RW, et al. Optimal timing of liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 1998;28(1):33-8.
 72. Corpechot C, Carrat F, Poujol-Robert A, Gaouar F, Wendum D, Chazouilleres O, et al. Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2012;56(1):198-208.