

ΙΦΝΕ και ήπαρ

**Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα και ΙΦΝΕ.
Ποια η ενδεδειγμένη θεραπεία - παρακολούθηση;**

Χ. Τριάντος

ΠΠΓΝ ΠΑΤΡΩΝ

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Ομιλητής, χρηματοδότηση έρευνας/συνεδρίων από MSD, Roche, Abbvie, Bristol-Myers Squibb, Bayer and Gilead Sciences.

Περίγραμμα παρουσίασης

Ασθενείς με ΙΦΝΕ και ΠΣΧ

- Επιδημιολογία
- Διάγνωση
- Θεραπεία
- Παρακολούθηση

ΠΣΧ και ΙΦΝΕ

- The association of primary sclerosing cholangitis (PSC) and ulcerative colitis (UC) was first reported by Smith and Loe in 1965 (Smith&Loe, 1965).
- The association of PSC and Crohn's disease was first described by Atkinson and Carroll in 1964 (Atkinson & Carroll, 1964)

PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis

E V Loftus Jr, G C Harewood, C G Loftus, W J Tremaine, W S Harmsen, A R Zinsmeister, D A Jewell, W J Sandborn

Gut 2005;54:91–96. doi: 10.1136/gut.2004.046615

Table 2 Clinical features and outcomes of PSC-IBD (cases) and controls with CUC

	PSC-IBD (n = 71)	Comparison CUC (n = 142)
Demographics and clinical features		
Males (n (%))	46 (65%)	92 (65%)
Age at IBD diagnosis (y) (median (range))	32 (9–73)	28 (6–80)
Age at PSC diagnosis (y) (median (range))	42 (10–71)	NA
Pancolitis (n (%))	62 (87%)	76 (54%)
Rectal sparing (n (%))	37 (52%)	8 (6%)
Ileitis (n (%))	23/45 (51%)	10 (7%)
Outcomes		
CRN total (n (%))	18 (25%)	15 (11%)
Low grade dysplasia (n (%))	8 (11%)	7 (5%)
High grade dysplasia (n (%))	3 (4%)	4 (3%)
Colorectal cancer (n (%))	7 (10%)	4 (3%)
IBD diagnosis to CRN (y) (median (range) interval)	12.7 (0.3–41)	12.1 (1 day–5.8)
PSC diagnosis to CRN (y) (median (range) interval)	4.9 (0.03–20)	NA
Surgery (n (%))	31 (28%)	66 (46%)
IPAA (n (%))	14 (13%)	43 (30%)
Brooke ileostomy (n (%))	5 (7%)	21 (15%)
Ileorectal anastomosis (n (%))	7 (6%)	0 (0%)
Pouchitis (n (%))	10/14 (71%)	13/30 (30%)
Stomal varices (n (%))	2/5 (40%)	0 (0%)

PSC-IBD, inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis; CUC, chronic ulcerative colitis; CRN, colorectal neoplasia; IPAA, ileal pouch-anal anastomosis; NA, not applicable.

ΠΣΧ και ΙΦΝΕ - Επιδημιολογία

- Σε σειρές στη Β.Αμερική και Β.Ευρώπη ο επιπολασμός ΙΦΝΕ σε ΠΣΧ, 60%-80%.

Broome U, Gut 1996, Chapman RW, Gut 1980, Wiesner RH, HEPATOLOGY 1989

Fausa O, Semin Liver Dis 1991, Karlsen TH, Dig Liver Dis 2010

- Ο πιο συχνός τύπος ΙΦΝΕ σε ΠΣΧ είναι η ΕΚ
- ✓ 13% Crohn disease (CD) που συνήθως περιλαμβάνει το π.έντερο.

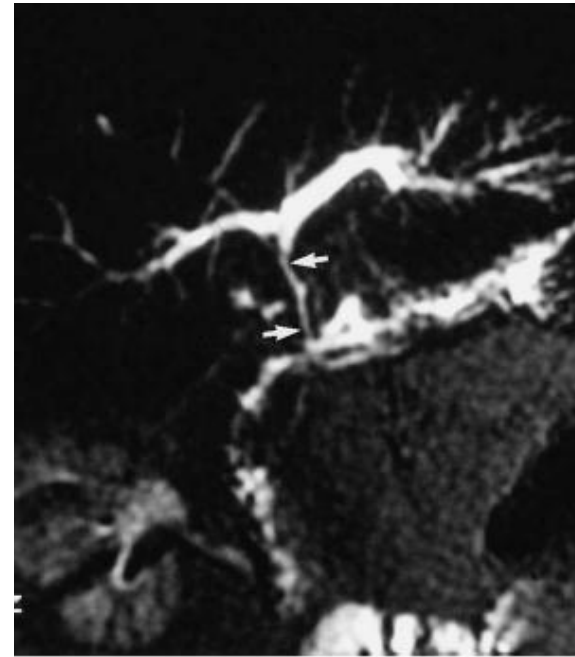
Fausa O, Semin Liver Dis 1991, Loftus EV Jr, Gut 2005, Boonstra K, J Hepatol 2012

- ΠΣΧ , 2.4% - 7.5% ασθενών με ΕΚ και 3.4% σε ΝC ασθενείς

Rasmussen HH, Scand J Gastroenterol 1997

- Ο πραγματικός επιπολασμός της ΠΣΧ σε ΙΦΝΕ ασθενείς είναι δύσκολο να εκτιμηθεί (χολαγγειογραφία)

ΠΣΧ και ΙΦΝΕ - Διάγνωση



ΠΣΧ και ΙΦΝΕ - Διάγνωση

ECCO Statement 7A

- MRC σε ανεξήγητη μόνιμη ή υποτροπιάζουσα χολόσταση ανεξάρτητα από τη συμπτωματολογία. Αποκλεισμός ΔΣΧ

ECCO Statement 7B

- Εάν η MRC είναι φυσιολογική σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και υπάρχει η υποψία ΠΣΧ, βιοψία για τη διάγνωση small-duct PSC

ΠΣΧ και ΙΦΝΕ - Διάγνωση

- **ECCO Statement 7C**
- Βιοψία ήπατος σε ασθενείς με ΠΣΧ και χαρακτηριστικά AIH [αυξημένες τρανσαμινάσες και IgG και αυτοαντισώματα)
- Αυξημένες τιμές IgG4 ή/και αυξημένος λόγος IgG4/IgG1, IgG4-associated sclerosing cholangitis

Χρόνος εμφάνισης ΠΣΧ σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

- Στις περισσότερες περιπτώσεις η διάγνωση ΙΦΝΕ προηγείται της ΠΣΧ αρκετά έτη
Aadland Scand J Gastroenterol 1987, Loftus EV Jr. Gut 2005
- Μερικές φορές ταυτόχρονα
Schrumpf E, Scand J Gastroenterol 1980
- ΙΦΝΕ μερικές φορές αρκετά έτη μετά ΠΣΧ και de novo ΙΦΝΕ μπορεί μετά τη μεταμόσχευση ήπατος λόγω ΠΣΧ
Verdonk RC, Am J Transplant 2006
- ΠΣΧ μπορεί να διαγνωσθεί σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή κατά τη διάρκεια της πορείας της ΙΦΝΕ και μπορεί να παρουσιαστεί αρκετά έτη μετά την πρωκτοκολεκτομή
Chapman RW, Gut 1980

Κολίτιδα σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και ΠΣΧ

- Η κολίτιδα σε ασθενείς με ΠΣΧ συχνά παρουσιάζεται σε μικρότερη ηλικία σε σχέση με ασθενείς με ΙΦΝΕ χωρίς ΠΣΧ
Joo M, Am J Surg Pathol 2009
- Η κολίτιδα συχνά έχει ήπια πορεία
de Vries AB, World J Gastroenterol 2015
- Μετά κολεκτομή οι ασθενείς μπορεί να έχουν αιμορραγία από κίρσους στην αναστόμωση λόγω πυλαίας υπέρτασης
- Αυξημένος κίνδυνος pouchitis
Lundqvist K, Dis Colon Rectum 1997, Penna C, Gut 1996
- Η πορεία της κολίτιδας μετά μεταμόσχευση για ΠΣΧ ποικίλει. Σε κάποιους ήπια σε άλλους σοβαρά συμπτώματα
Dvorchik I, Hepatology 2002, Jørgensen KK, Clin Gastroenterol Hepatol 2013, Silverberg MS, Can J Gastroenterol 2005; 19 Suppl A:5A.

Ασθενείς με ΙΦΝΕ και ΠΣΧ - Εργαστηριακά ευρήματα

- Αυξημένες τιμές ALP, υποψία ΠΣΧ (ΦΤ σε 10% ασθενών με ΠΣΧ)

Balasubramaniam K., Gastroenterology 1988

- Συνήθως ALT/AST < 300 IU/l.
- Υπεργαμμασφαιραιμία σε 30% ΠΣΧ και θέτουν την ΑΙΗ (10% σε ΠΣΧ)
(Εαν υποψία ΑΙΗ - ANA, SMA, LKM)
- p-ANCA σε 30–80% ΠΣΧ αλλά επίσης και σε ΑΙΗ και σε ΙΦΝΕ χωρίς ΠΣΧ

Hov JR, World J Gastroenterol 2008

- IgG4-associated sclerosing cholangitis (αυξημένα επίπεδα IgG4). Διάγνωση, HISORt [histology, imaging, serology, other organ involvement, and response to therapy]

O'Toole A., Clin Gastroenterol Hepatol 2012

- IgG4 [up to 5 g/l] μπορεί σε ΠΣΧ που δεν πληρεί τα κριτήρια για IgG4-associated sclerosing cholangitis. Αυτοί οι ασθενείς μπορεί πιο σοβαρή πάθηση

Burak KW, Am J Gastroenterol 2003

ΠΣΧ και ΙΦΝΕ – Ενδοσκοπικά ευρήματα

- Εκτεταμένη κολίτιδα, 55–95%
- Backwash ileitis, 20–51%,
- Rectal sparing, 18–65%,
- Καρκίνος π.εντέρου 10–15%.

Loftus EV, Jr., Gut 2005

Joo M, Am J Surg Pathol 2009

Jorgensen KK, Inflamm Bowel Dis 2012

- Χωρίς την τυπική ‘distal-to-proximal’ κατανομή καθώς φλεγμονή ΔΕ και ειλεό.
- Καρκίνος π.εντέρου κυρίως ΔΕ

Broome U, Semin Liver Dis 2006

Claessen MM, Inflamm Bowel Dis 2009

Αντιμετώπιση

- Η αντιμετώπιση των ασθενών με ΙΦΝΕ και ΠΣΧ ίδια όπως σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

AASLD, Chapman R Hepatology 2010

- Ασθενείς που θα υποβληθούν σε κολεκτομή πρέπει να ενημερωθούν για υψηλότερο κίνδυνο ροιχίτις και κίρσων στην αναστόμωση
- Απαιτείται στενή παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας μετά το χειρουργείο

Meta-analysis: ursodeoxycholic acid και ΠΣΧ

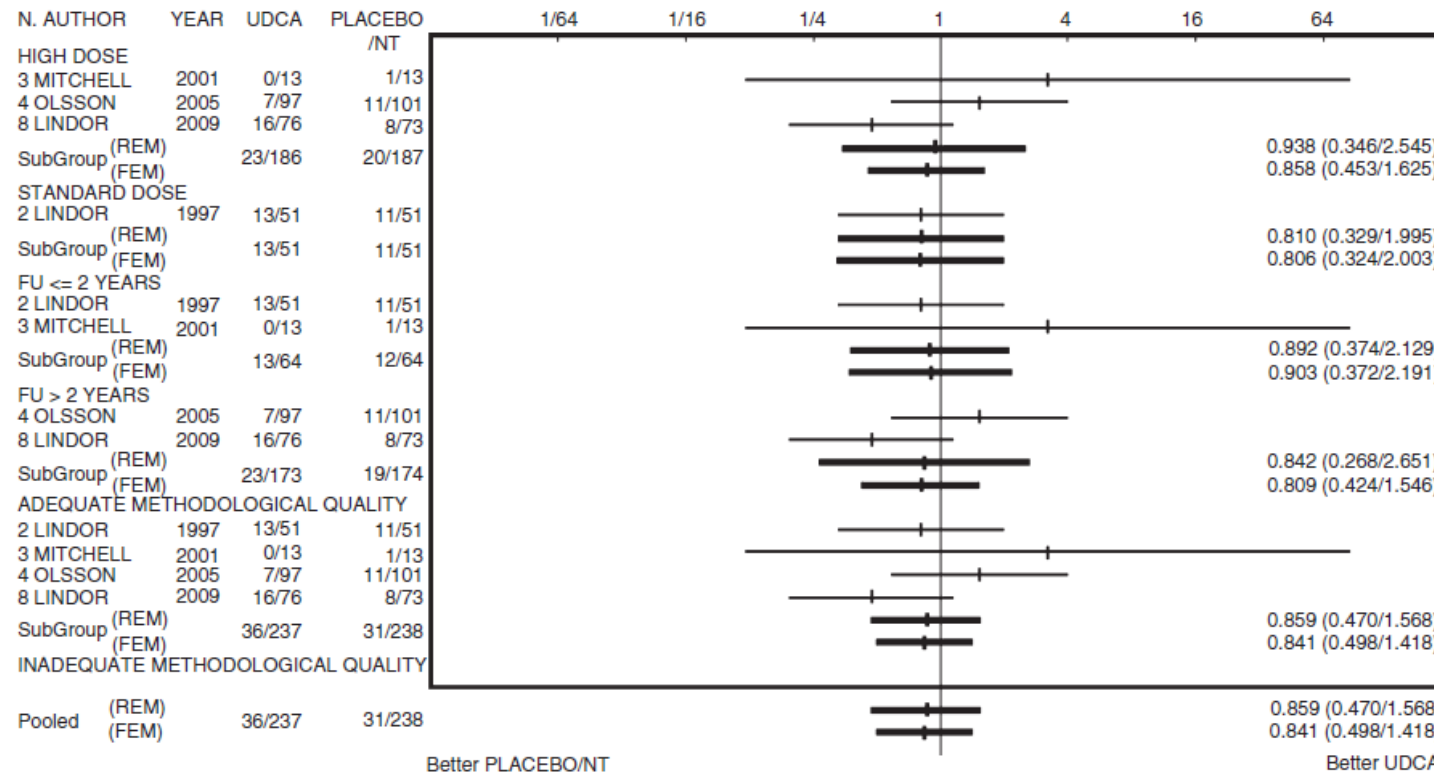


Figure 3 | Mortality or Liver Transplantation. Subgroup meta-analysis of trials of UDCA vs. placebo or no treatment. Data were expressed as OR (95% CI) in a log scale. NT, no treatment; UDCA, ursodeoxycholic acid.

Θεραπεία ασθενών με ΠΣΧ και ΙΦΝΕ

ECCO Statement 7D

- Καμμία φαρμακευτική αγωγή δεν μειώνει το χρόνο μέχρι τη μεταμόσχευση, το χολαγγειοκαρκίνωμα ή το θάνατο σε ασθενείς με ΠΣΧ ή small-duct PSC
- Παρόλο που το ursodeoxycholic acid [15–20 mg/kg/d] βελτιώνει την ηπατική βιοχημεία υψηλότερες δόσεις πρέπει να αποφεύγονται
- Κορτικοστεροειδή ή/και ανοσοκατασταλτικά σε ασθενείς με χαρακτηριστικά AIH

Θεραπεία ασθενών με ΠΣΧ και ΙΦΝΕ

- Prophylactic antibiotics reduce bacteraemia and seem to prevent cholangitis and septicaemia in patients undergoing elective ERCP

Brand M, Cochrane Database Syst Rev 2010:CD007345.

- Metzger J, Negm AA, Plentz RR, et al. Urine proteomic analysis differentiates cholangiocarcinoma from primary sclerosing cholangitis and other benign biliary disorders. Gut 2013;62:122-30.

Θεραπεία ασθενών με ΠΣΧ και ΙΦΝΕ

ECCO Statement 7E

- Σε ασθενείς με κλινική ή ακτινολογική υποψία στένωσης χοληφόρων ή χολαγγειοκαρκινώματος, ERC και ενδοσκοπική διαστολή (με ή χωρίς ενδοπρόσθεση) και κυτταρολογική
- Συστήνεται προφυλακτική θεραπεία με αντιβιοτικά

Θεραπεία ασθενών με ΠΣΧ και ΙΦΝΕ

- Μεταμόσχευση για ΠΣΧ. 5ετης επιβίωση 85%.

Bjoro K, Semin Liver Dis 2006

Sinakos E, Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2010

Rectal NSAIDs and post-ERCP pancreatitis

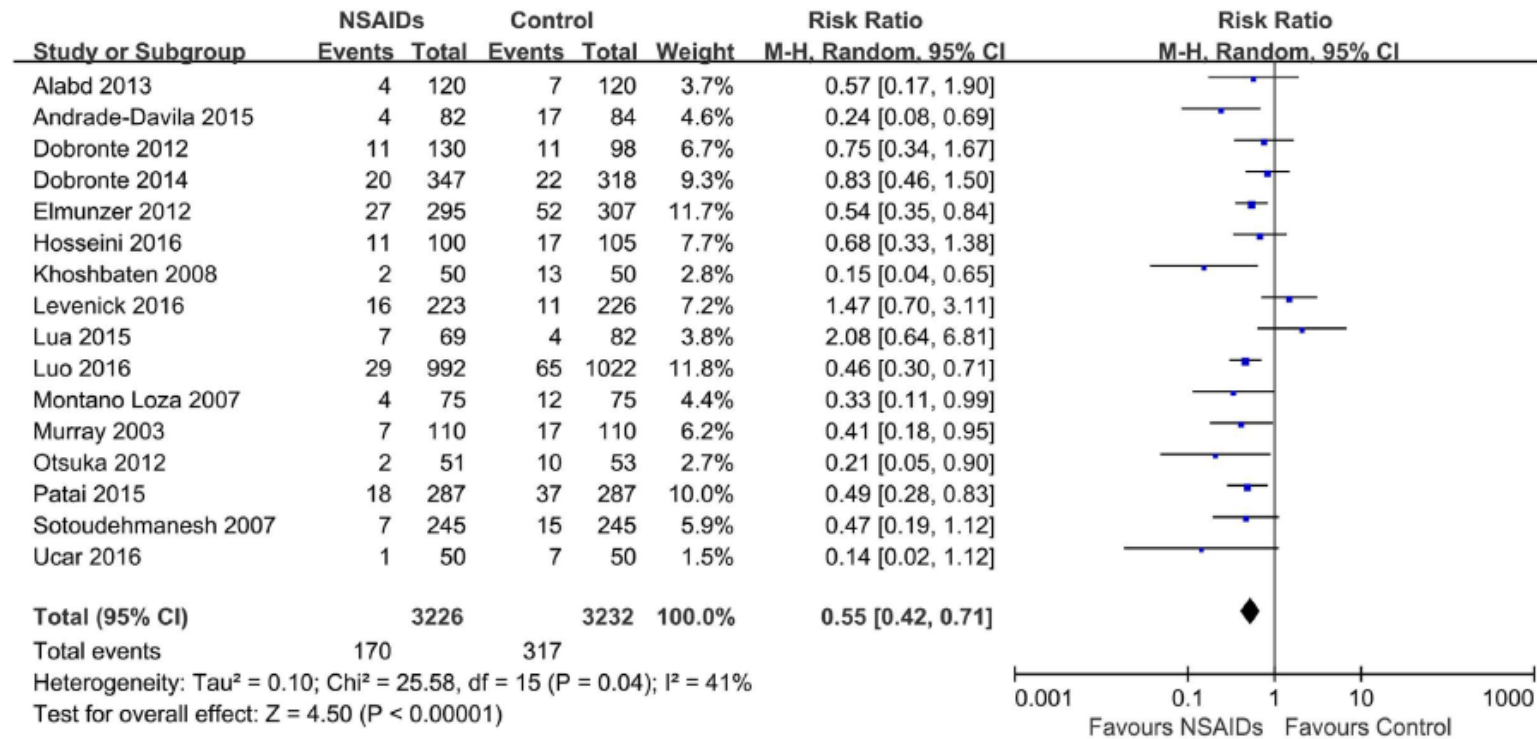


Figure 2. Forest plot showing a significant reduction in the risk of any post-ERCP pancreatitis with rectal NSAIDs therapy. CI, confidence interval; M-H, Mantel-Haenszel; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; ERCP, endoscopic retrograde cholangiopancreatography.

Θεραπεία ασθενών με ΠΣΧ και ΙΦΝΕ

- **ECCO Statement 7F**

- Ασθενείς με ηπατοπάθεια τελικού σταδίου ή σοβαρά συμπτώματα χολόστασης θα πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για ηπατική μεταμόσχευση
- Μεταμόσχευση ήπατος πιθανώς σε επιλεγμένους ασθενείς με δυσπλασία σε κυτταρολογική χοληφόρων

- Σε ασθενείς με ΠΣΧ indomethacin πιθανώς σαν προφύλαξη για post-ERCP παγκρεατίτιδα

ΠΣΧ και ΙΦΝΕ - Παρακολούθηση

4 φορές αυξημένος κίνδυνος νεοπλασίας π.εντέρου (δυσπλασία/καρκίνος) σε ασθενείς με ΙΦΝΕ, πριν και μετά τη μεταμόσχευση

Jorgensen KK, Scand J Gastroenterol 2012

- Επιπλοκές χοληφόρων

ΠΣΧ και ΙΦΝΕ

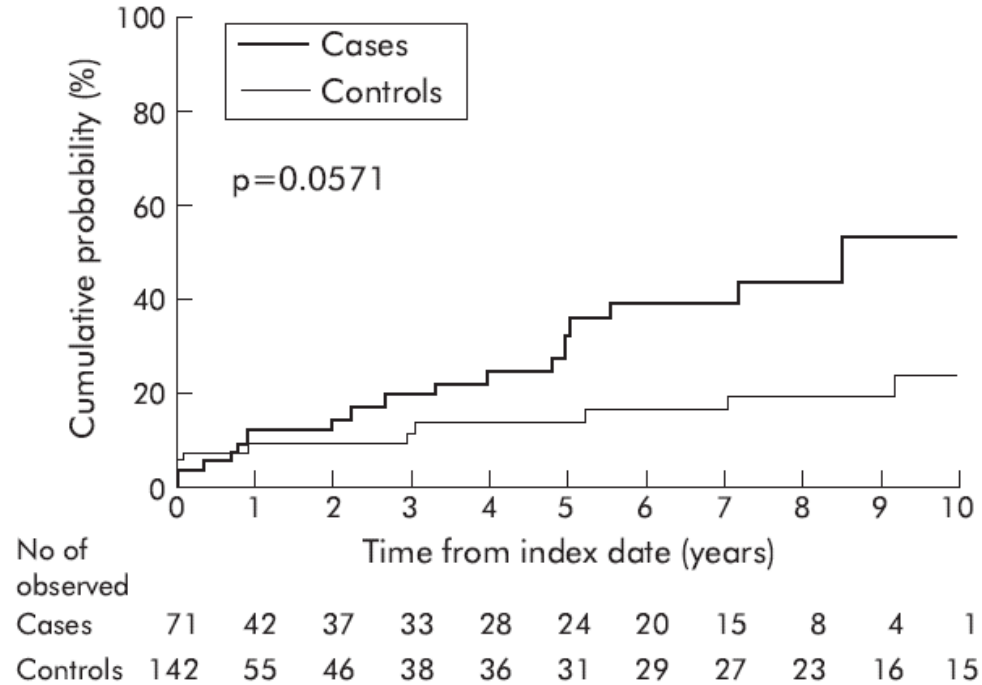


Figure 1 Cumulative probability (1 – survival free) of colorectal cancer or dysplasia from the observational start date in cases (those with inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis) versus controls (those with chronic ulcerative colitis).

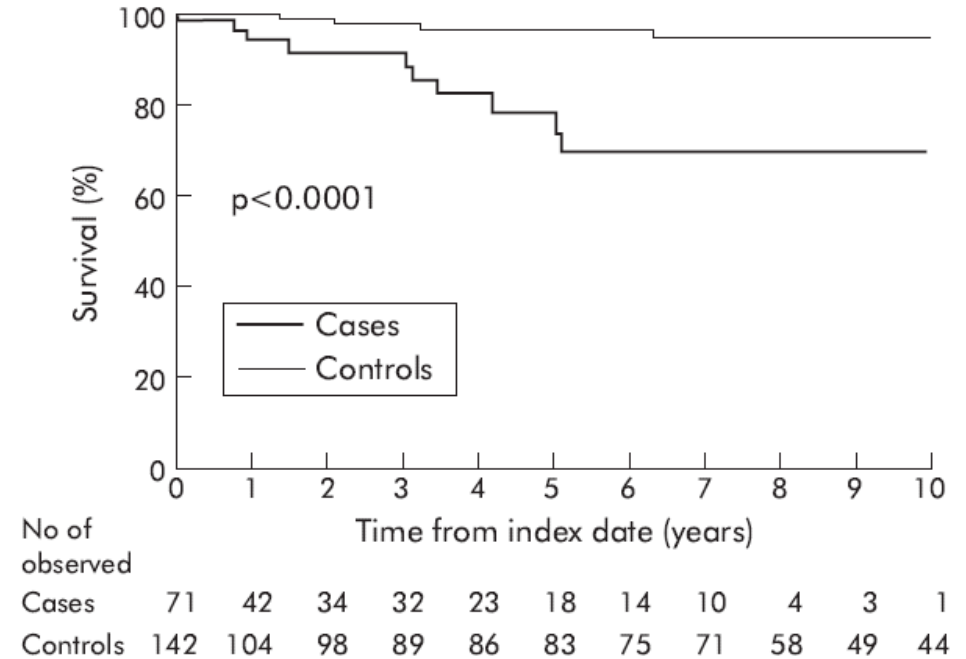


Figure 2 Overall survival from observational start date in cases (those with inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis) versus controls (those with chronic ulcerative colitis). (Follow up was censored for those who underwent orthotopic liver transplantation.)

Η ΠΣΧ είναι παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης νεοπλασίας π.εντέρου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Table 2 Summary of studies evaluating primary sclerosing cholangitis as a risk factor for colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis

Ref.	UC case group (No)	Centre	End point (No)	Matched controls	Colectomy rate	Is PSC a risk factor?
Broomé <i>et al</i> ^[45]	Dys (17)	Hudding, Sweden	PSC (5)	Yes	0%	Yes
D'Haens <i>et al</i> ^[46]	Dys (29)	Chicago, United States	Cholestasis/PSC (10)	Yes	0%	Yes
Broomé <i>et al</i> ^[47]	PSC (40)	Hudding, Sweden	CRC/Dys (15)	Yes	30%	Yes
Brentnall <i>et al</i> ^[48]	PSC (20)	Seattle, United States	Dys (9)	No	0%	Yes
Leidenius <i>et al</i> ^[49]	PSC (45)	Helsinki, Finland	CRC/Dys (13)	Yes	29%	Yes
Marchesa <i>et al</i> ^[50]	PSC (27)	Cleveland, United States	CRC (4)/Dys (14)	Yes	All postop	Yes
Shetty <i>et al</i> ^[51]	PSC (132)	Cleveland, United States	CRC (17)/Dys (16)	No	0%	Yes
Loftus <i>et al</i> ^[52]	PSC (143)	Mayo Clinic, United States	CRC (8)	No	37%	No
Nuako <i>et al</i> ^[53]	CRC (171)	Mayo Clinic, United States	PSC (30)	Yes	14%	No

ΠΣΧ και Νεοπλασία του π.εντέρου σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

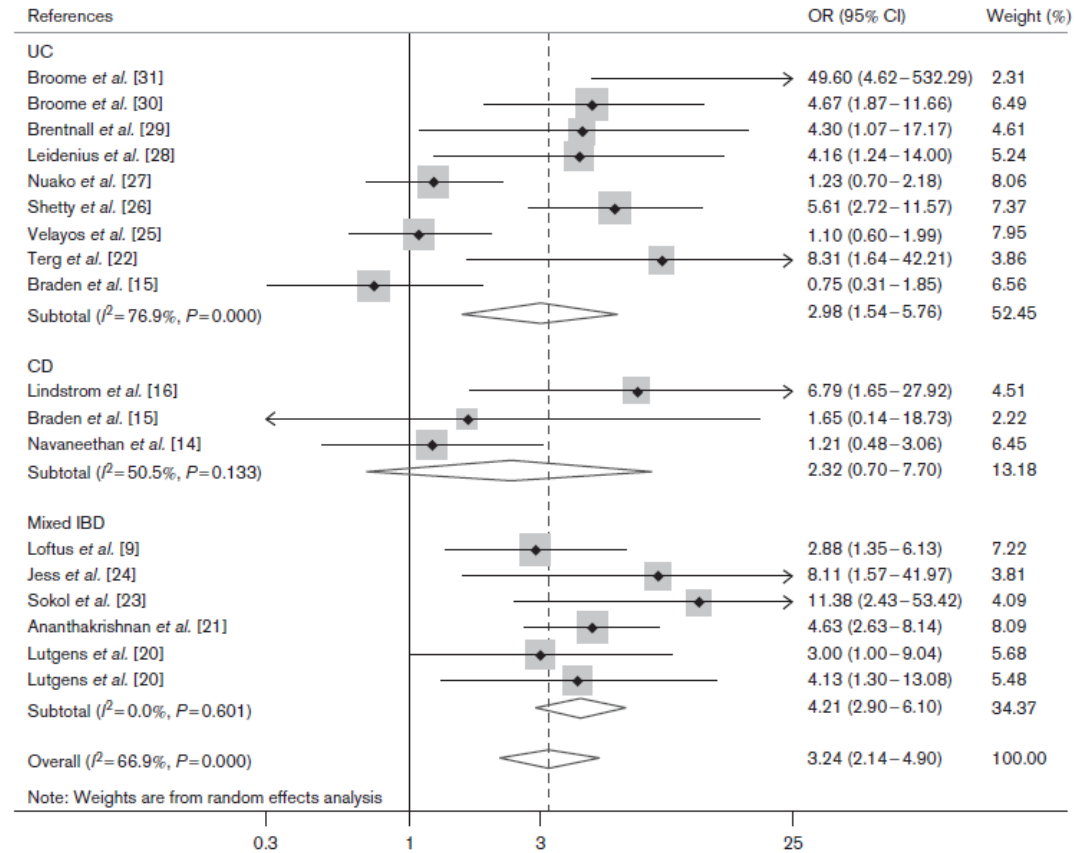


Fig. 2. Effect of PSC on the risk of development of colorectal neoplasia in patients with IBD. CD, Crohn's disease; CI, confidence interval; IBD, inflammatory bowel disease; OR, odds ratio; PSC, primary sclerosing cholangitis; UC, ulcerative colitis.

Καρκίνος π.εντέρου μετά μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς με ΠΣΧ και ΙΦΝΕ

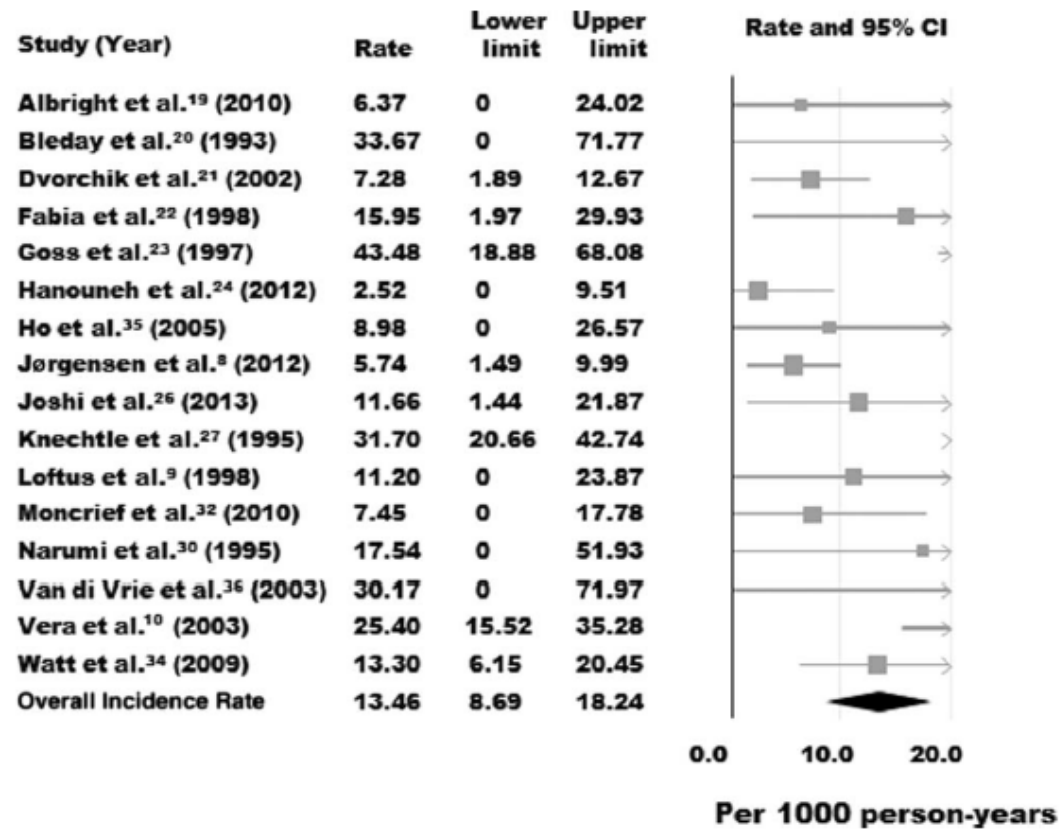


Figure 3. Incidence of de novo CRC after LT for PSC-IBD with an intact colon.



Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders

ECCO statement 8I

Surveillance colonoscopy should take into account local expertise. Chromoendoscopy with targeted biopsies has been shown to increase dysplasia detection rate [EL2]. Alternatively, random biopsies [quadrantic biopsies every 10 cm] and targeted biopsies of any visible lesion should be performed if white light endoscopy is used [EL3]. High-definition endoscopy should be used if available

Ασθενείς με ΠΣΧ και ΙΦΝΕ Ολική κολονοσκόπηση με πολλαπλές βιοψίες

Table 1 Endoscopic characteristics of inflammatory bowel disease among PSC-IBD cases

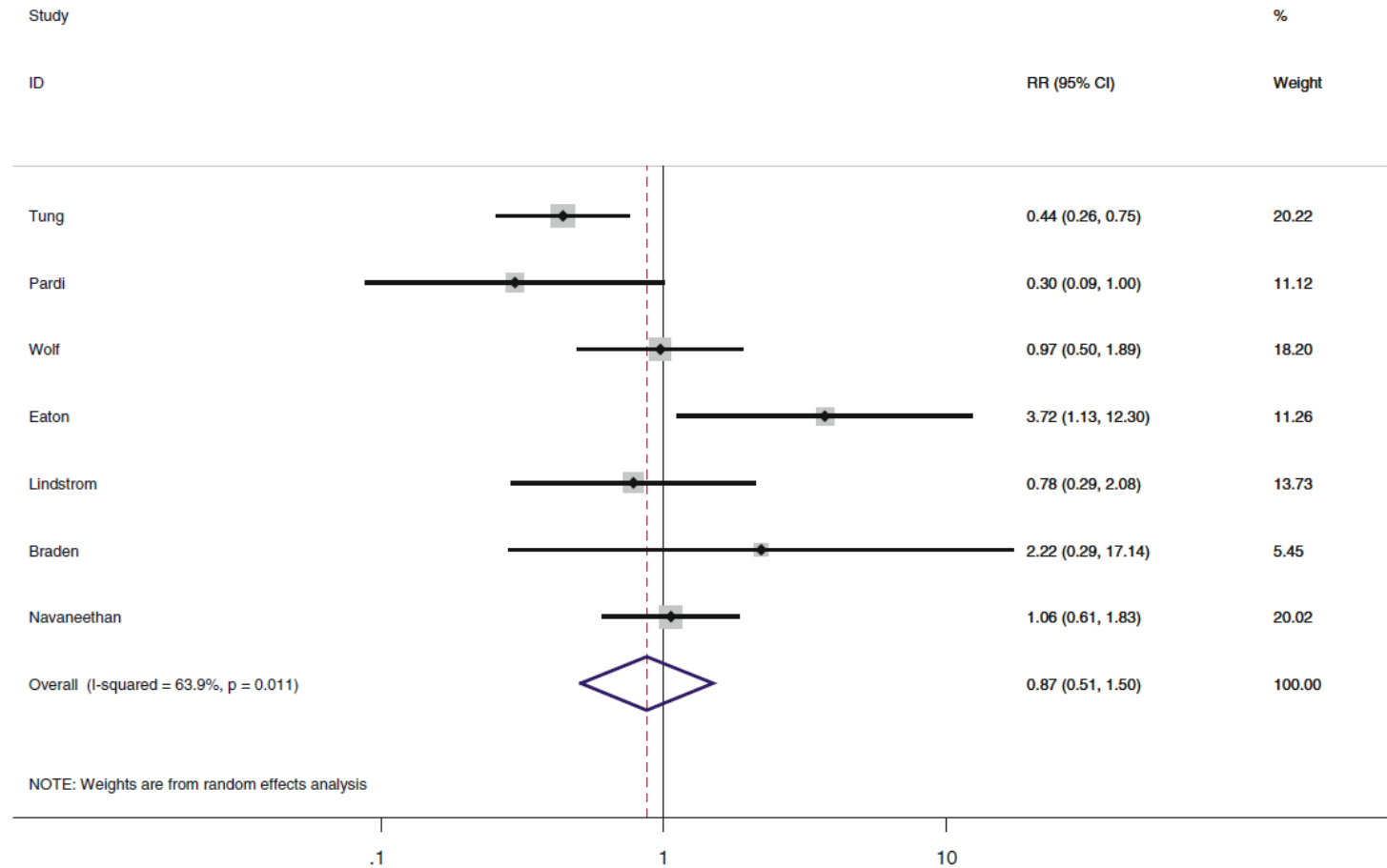
	PSC-UC (n = 61)	PSC-CD* (n = 5)	PSC-IC† (n = 5)	Total (n = 71)
Pancolitis	56 (92%)	2 (40%)	4 (80%)	62 (87 %)
Rectal sparing	32 (52%)	3 (60%)	2 (40%)	37 (52%)
Ileitis	19/37 (51%)	3/4 (75%)	1/4 (25%)	23/45 (51%)

*These patients were found to have: (1) colonic stricture requiring right hemicolectomy, later with ulcers at anastomosis; (2) perianal fistula, ileal stricture, and contracted caecum; (3) aphthous ulcers in the distal colon; (4) pancolitis which was patchy on biopsy; and (5) linear ulcers on one colonoscopy but pancolitis on four subsequent procedures.

†These patients were found to have: (1) aphthous ulcers throughout the colon; (2) linear ulcers on one colonoscopy but pancolitis seen subsequently; (3) focal inflammation endoscopically in the descending colon and hepatic flexure but diffuse inflammation on biopsy; (4) proximal colitis elsewhere but pancolitis here; and (5) patchy histological inflammation with a single granuloma, diffuse pancolitis on subsequent examinations.

PSC-IBD, inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis; CD, Crohn's disease; IC, indeterminate colitis; UC, ulcerative colitis.

Σχετικός κίνδυνος καρκίνου π.εντέρου ή δυσπλασίας σε ασθενείς με ΠΣΧ και ΙΦΝΕ Ο ρόλος του UDCA - Forest plot (random effects model)



ΠΣΧ και Νεοπλάσματα χοληδόχου κύστης

Νεοπλάσματα χολ.κύστης σε ΠΣΧ

- N=286, πολύποδας χ.κ με μέσο μέγεθος (+/-9) mm (S.D.) σε 18 (6%).
- σε 56% (10/18) καρκίνος χοληδόχου κύστης

Said K, J Hepatol 2008;48:598-605.

✓ετησίως u/s έχει προταθεί

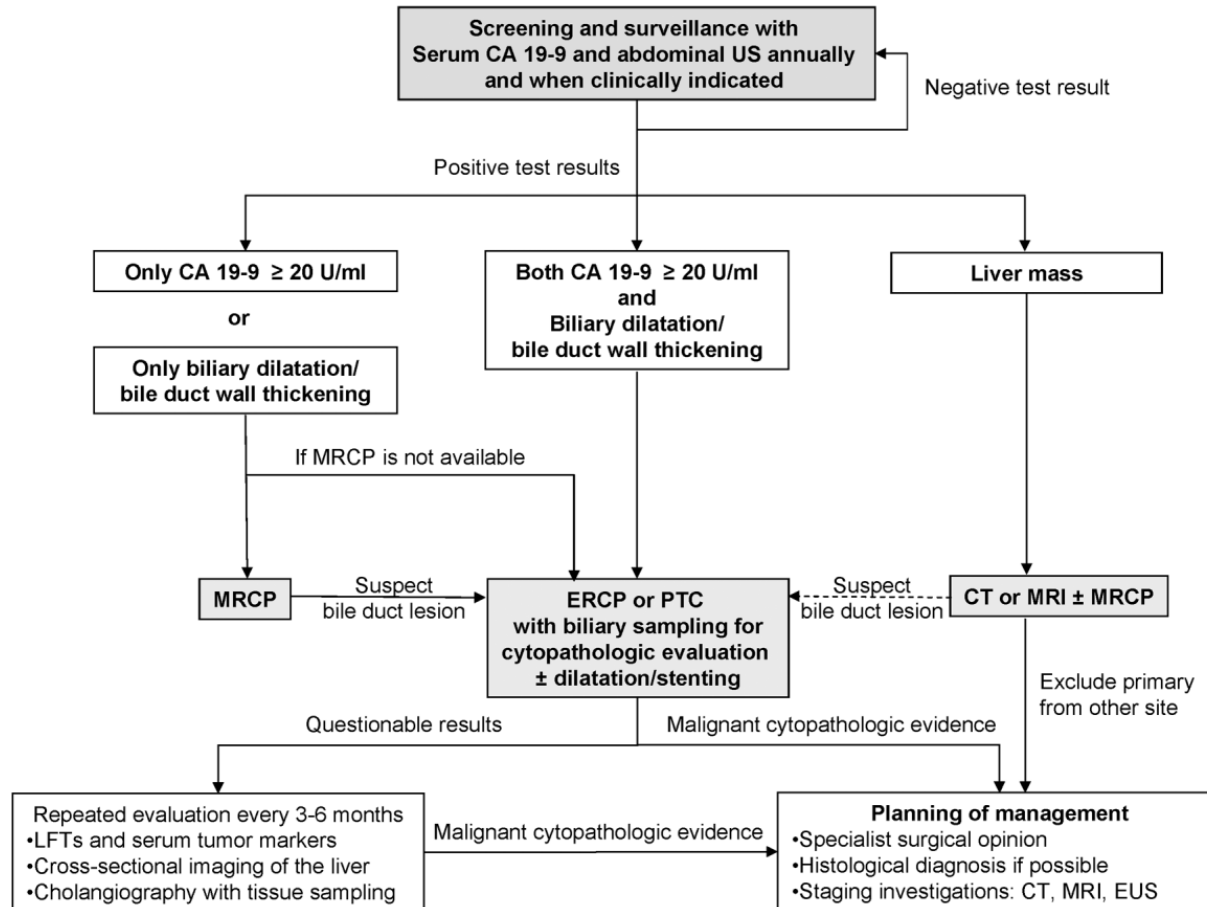
Chapman R, Hepatology 2010;51:660-78.

✓ ή έχει συζητηθεί

EASL Clinical Practice Guidelines 2009

✓Not validated

Παρακολούθηση – Χολαγγειοκαρκίνωμα Προτεινόμενος αλγόριθμος



ΠΣΧ και ΙΦΝΕ - Παρακολούθηση

Ενδοσκόπηση

- Συνιστάται κολonosκόπηση με βιοψίες σε ασθενείς με νέα διάγνωση ΠΣΧ και χωρίς προηγούμενο ιστορικό ή συμπτώματα ΙΦΝΕ
AASLD, ESGE/EASL
- Κολonosκόπηση ετησίως. Αντιμετώπιση δυσπλασίας όπως συνήθως σε ασθενείς με ΙΦΝΕ
ESGE/EASL
- Σε ασθενείς με ΙΦΝΕ και ΠΣΧ συστήνεται ενδοσκοπική επιτήρηση με κολonosκόπηση με βιοψίες κάθε 1-2 έτη από τη διάγνωση της ΠΣΧ για το αποκλεισμό νεοπλασίας π.εντέρου
AASLD, ECCO Statement 7G
- Συστήνεται χρωμοενδοσκόπηση με στοχευμένες βιοψίες
ECCO Statement 7G
- ΠΣΧ χωρίς ΙΦΝΕ. Κολonosκόπηση κάθε 5 έτη
ASG, ACG, BSG, ECCO, ESGE/EASL

ΠΣΧ και ΙΦΝΕ - Παρακολούθηση

- Εύρεση δυσπλασίας, ειλεοκολονοσκόπηση (χρωμοενδοσκόπηση με στοχευμένες βιοψίες)
- Ενδοσκοπική αφαίρεση όλων των ορατών βλαβών και εκτίμηση του παρακείμενου βλεννογόνου
- Χειρουργική αντιμετώπιση σε περίπτωση δυσπλασίας του παρακείμενου βλεννογόνου όταν η βλάβη δεν μπορεί να εξαιρεθεί πλήρως. Αλλιώς επανάληψη της ενδοσκόπησης και στενή παρακολούθηση
- Σε περίπτωση μη ορατής και υψηλού βαθμού δυσπλασία επιβεβαιωμένης από δύο εξειδικευμένους παθολογοανατόμους, χειρουργική αντιμετώπιση
- Σε περίπτωση μη ορατής βλάβης και χαμηλού βαθμού δυσπλασία επιβεβαιωμένης από δύο εξειδικευμένους παθολογοανατόμους, κολονοσκόπηση μετά 3 μήνες με χρωμοενδοσκόπηση.

ΠΣΧ και ΙΦΝΕ - Παρακολούθηση

- *Δεν συστήνεται η χορήγηση UDCA σαν χημειοπροφύλαξη για καρκίνο π.εντέρου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και ΠΣΧ*

ASG, ACG, BSG, AASLD

(AASLD συστήνει κατά, EASL δεν συστήνει υπέρ ή κατά)

ECCO Statement 7H

- Δεν υπάρχει μέθοδος πρώιμης ανίχνευσης νεοπλασίας χοληφόρων σε ΠΣΧ. Ετησίως u/s για την ανίχνευση νεοπλάσματος χοληδόχου κύστης.
- MRI/MRC, CT, ERC εάν υποψία χολαγγειοκαρκινώματος

