

Primer biliyer kolanjit (Primer biliyer siroz)

**3. Türkiye-Azerbaycan Ortak Hepatoloji Kursu,
İstanbul**

**Dr. Nihat Akbayır
29 eylül 2017**

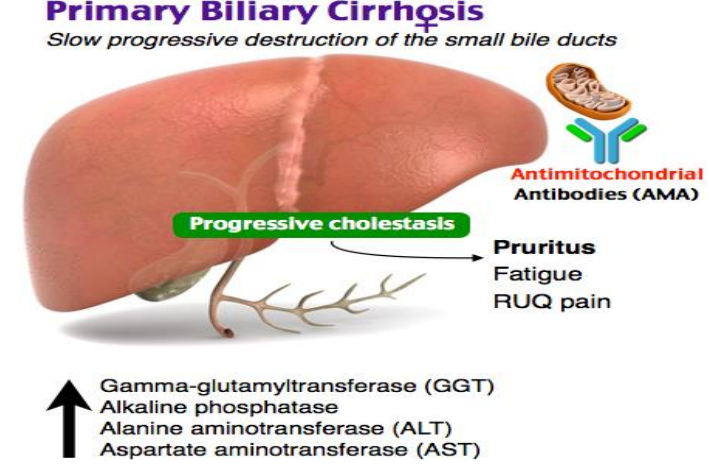
Sunum planı

- PBC tanım
- Epidemiyoloji
- Patogenez
- Semptomlar ve fizik muayene bulguları
- Laboratuvar bulguları
- Jürgen Ludwig'den histopatoloji
- Tanı kriterleri
- Ayırıcı tanı
- Tedavi
- Prognoz ve prognostik faktörler
- Son 1-2 slayt

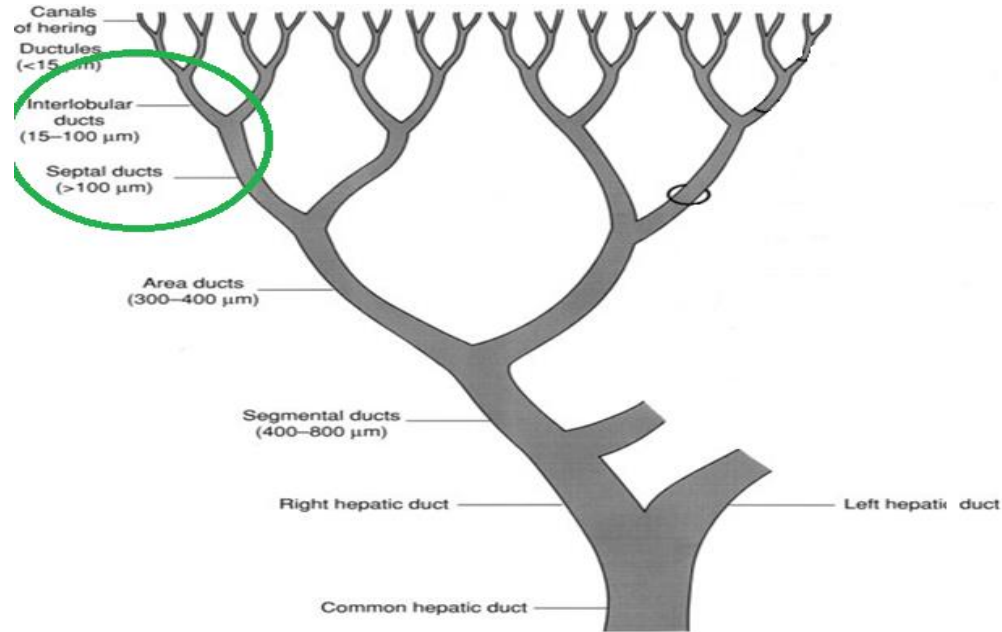
Tanım

Primer biliyer kolanjit (eski adı primer biliyer siroz)

- Otoimmün zeminde kronik kolestatik karaciğer hastalığı
- İnterlobuler ve septal safra kanallarına lenfositik infiltrasyon
- Progresif kolestaz ve fibrozis
- Siroz, HCC gelişimi



İnterlobuler ve septal safra kanalları



Epidemiyoloji

Primer biliyer kolanjit kuzey Avrupa'da (İngiltere ve İskandinavya) daha yaygın, Afrika'da en az

İnsidens:0.33-5.8/100.000

Prevalans:1.9-40 /100.000 (ülseratif kolit:200/100.000)

Kadın/Erkek:9/1

30-65 yaş aralığı
ort. Yaş:39

Fizyopatoloji



GENETICS

Risk alleles in MHC, *IL12A*, and *IL12RB2* loci, innate immunity (IgM hyper-responsiveness)



ENVIRONMENT

Bacterial mimics (*Novosphingobium aromaticivorans*), xenobiotic chemicals



IMMUNE RESPONSE

Defective regulatory T cells, production of AMAs, autoreactive CD4/CD8T cells to PDC-E2



BILE DUCT DAMAGE

Moleküler benzerlik

Bakteriyel veya viral proteinlerin E2 subünite benzerliği?

Biliyer epitel hücrelere immün saldırı

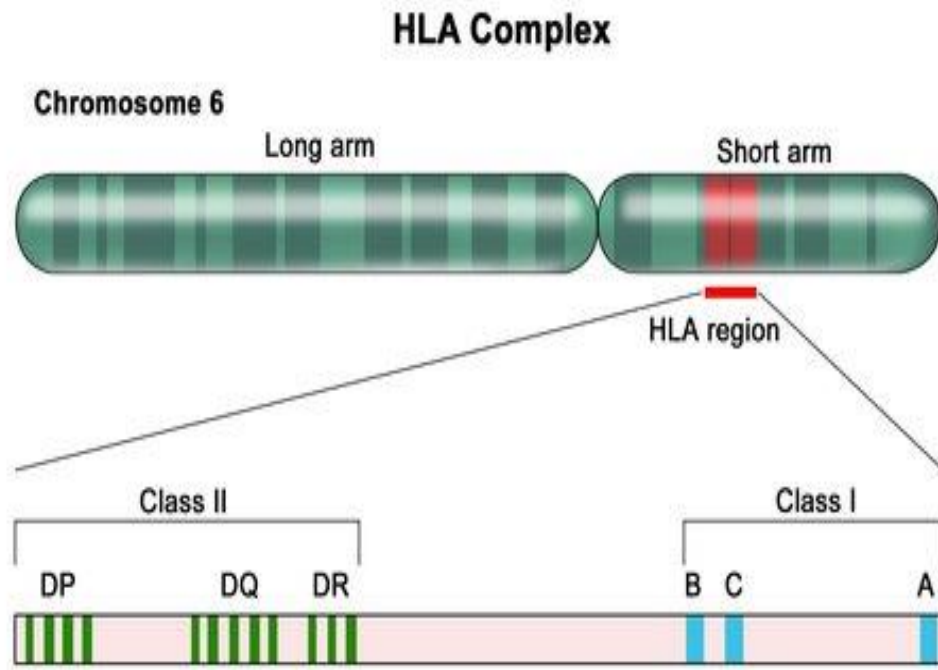
E2 subünite otoreaktif CD4 and CD8 T lenfositleri

Aberran olarak MHC class I ve class II eksprese eder

Antigens on inner mitochondrial membrane

- Oxoacid dehydrogenase complex
- Autoreactivity to E2 subunit of this complex

Kromozom 6, otoimmün hastalıkların kaynağı?



© 2012 Terese Winslow LLC
U.S. Govt. has certain rights



HLA-DR8 ve bazı popülasyonlarda HLA-DPB1 ile PBC ile birliktelik ileri sürülmüştür.



Karaciğerde HLA Class II antijenlerin artmış ekspresyonu → hepatositleri ve safra kanalı epitel hücrelerini aktive T lenfositlerinin saldırısına, immünolojik yolla sitoksisiteye duyarlı hale getirir.



İntrahepatik safra kanallarının kaybı → Safra akışı bozulur ve normalde safra ile atılan toksik maddelerin retansiyonu ve birikimi



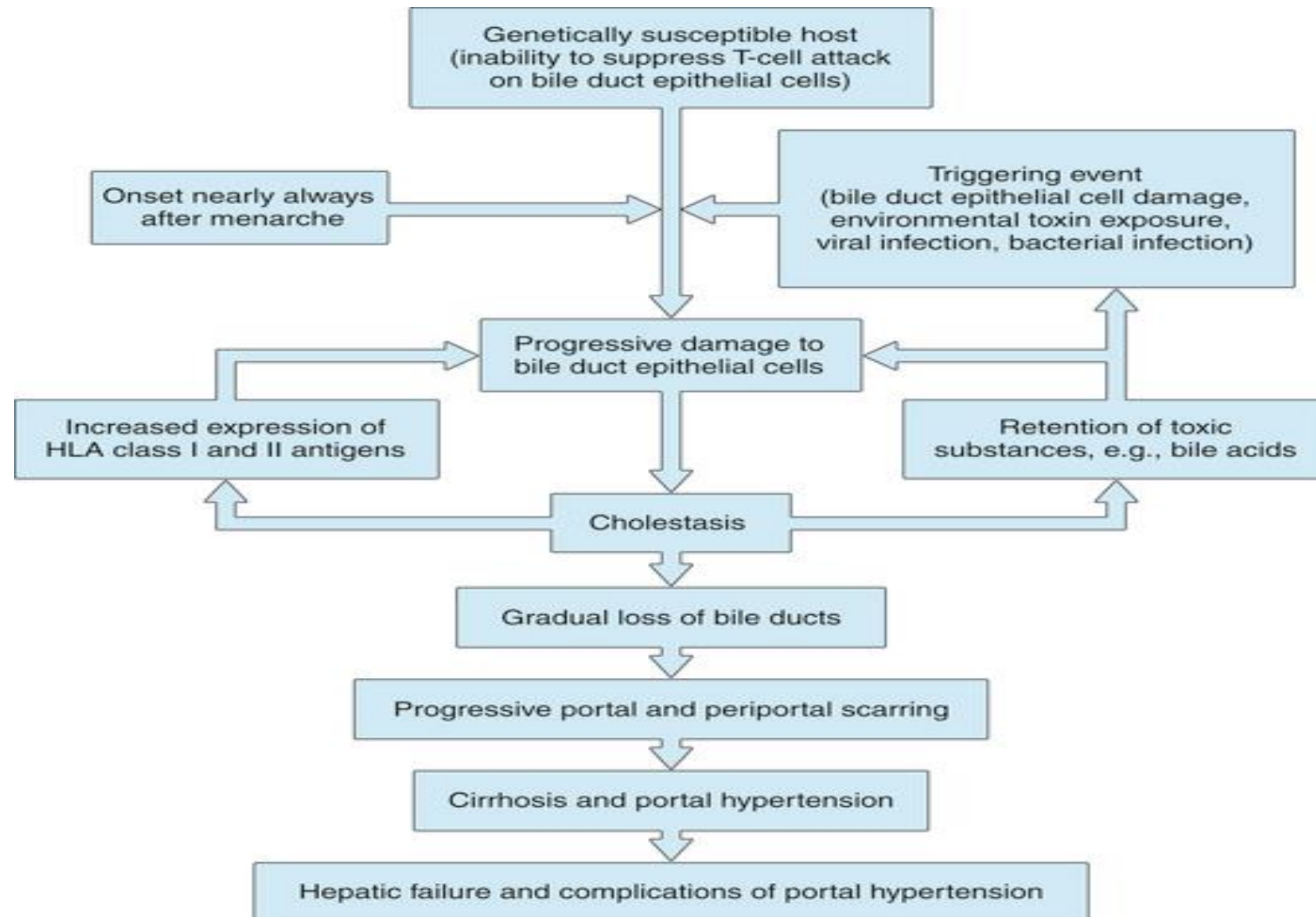
safra kanalları ve hepatositlerin sekonder hasarı

Fizyopatoloji

Tüm
otoimmün
hastalıklarda
olduğu gibi

- Genetik duyarlı bir zeminin üzerine egzojen tetikleyici bir etken
 - Sigara
 - İnfeksiyöz etkenler (PBC de sık üriner infeksiyonlar)
 - Egzojen östrojenler (% 90 kadınlarda görülür)

Patogeneez



Etyoloji

- **Genetik faktörler:** PBC li hastaların 1.derece yakınlarında bu hastalığın gelişme riski → 100 kat artmıştır
- **Moleküler benzerlik:**
- Enterobakter:bakteri duvarı üzerindeki antijenlerle mitokondri arasında çarpaz reaksiyon postüle edilmekte
- **PBC li hastalarda gram (-) üriner infeksiyon sıklığı artmıştır**
- Retrovirüsler
- Propionibacterium acnes
- Chlamidia pneumonia
- **Novosphingobium aromaticivorans**
- Lactobasillus

Semptom ve bulgular

- Tanı sırasında hastaların % 50-60 ı asemptomatik
- Bulguların % 25 i rutin kan testlerinde insidental olarak saptanır
- Yorgunluk (65%): Çoğunlukla ilk semptom; günboyu somnolansla birlikte; kaslardaki mitokondrial disfonksiyonuyla ilişkili (egzersiz sonrası artan asidoz), otonom disfonksiyon
- Pruritus (55%); Gebelikle başlayabilir, gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz sanılabilir (post partum devam eder). Gece artar, sert dar giysilerle artar
- Sağ üst kadranda ağrı/rahatsızlık hissi (%8-17)

FM bulguları hastalığın evresine bağlı, erken evrede bulgular normal, hastalık ilerledikçe aşağıdaki bulgular eklenmekte

- Hepatomegali (25%)
- Splenomegali (15%)
- Deri bulguları: **Hiperpigmentasyon** (melanin ↑), ekskoriyasyonlar, kserozis (kuru deri) ksantelasma, ksantoma, sarılık, dermatografizm, ayak ve tırnaklarda fungal infeksi.
- Sarılık: İleri evre
- Sikka semptomları (50-75%): Kseroftalmi (kuru gözler), kserostomi (kuru ağız), vaginal kuruluk
- Kayser-Fleischer halkası (son derece nadir)

Eşlik eden otoimmün hastalıklar

- En sık Sjögren sendr ve Hashimoto tiroiditi
 - Sjögren sendr % 40-55 inde var, keratokonjonktivit (göz kuruluğu) ve kserostomi (ağız kuruluğu) primer Sjögren sendr da ise PBC nadir
 - Hashimoto, otoantikör pozitifliği ile birlikte asemptomatik veya hipotiroidi ile prezente, %10-15 sıklıkta
- Kütanöz skleroderma (%5-15)
 - CREST sendr (calcinosis cutis, Raynaud phenomenon, esophageal dysmotility, sclerodactyly, telangiectasia)
 - Olguların yarısında skleroderma semptomları PBC den önce başlar
- Romatoid artrit PBC olgularının % 5-10'unda görülür,
- Hiperkolesterolemik artropati de benzer bulgular gösterir (PBC de görülebilir)

komplikasyonlar

- Siroz, diğer siroz formlarına benzer, fark olarak özofagus varisleri sirozdan önce gelişebilir (presinüzoidal intrahepatik PHT→portal alanda granülom ve fibrozis gelişimine bağlı)
- HCC %3→ 9 yıllık gözlemde, erkek cinsiyet risk faktörü
- Metabolik kemik hastalığı (osteopeni ve osteoporoz): Kolestazda retansiyona uğrayan toksinlerin osteoblastlar üzerinde inhibitör etkileri
- Uzun süren ikterde yağ malabsorbsiyonuna bağlı malabsorbsiyon, steatore ve yağda eriyen vitamin eksiklikleri

Xanthoma palpebrarum, tüberöz ksantoma



Yellow plaques are present bilaterally.



Tuberous xanthomas on the elbow of a woman with primary biliary cholangitis and a marked elevation in the serum cholesterol concentration (1400 mg/dL [36.4 mmol/L]).

Planar ksantoma



Bilateral planar xanthomas in the palms of a 35-year-old woman with primary biliary cholangitis. Xanthomas started in the creases and expanded. At the time that the xanthomas began to form, the serum bilirubin level was 18.6 mg/dL and serum cholesterol concentration was 970 mg/dL (25.2 mmol/l).

Dermatografizm, onikomikoz



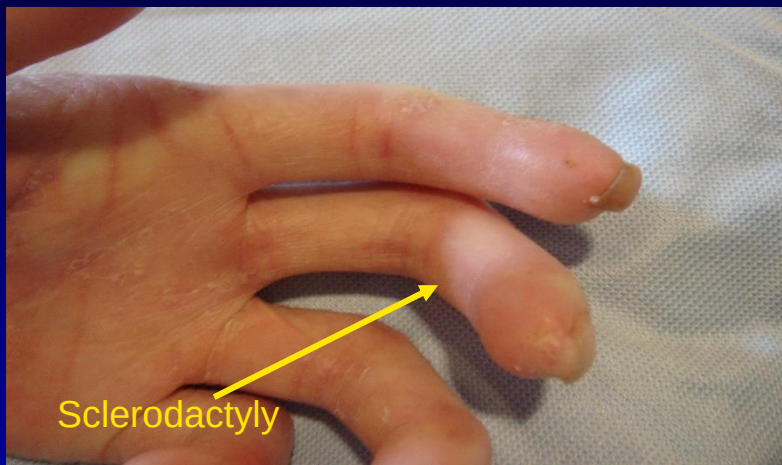
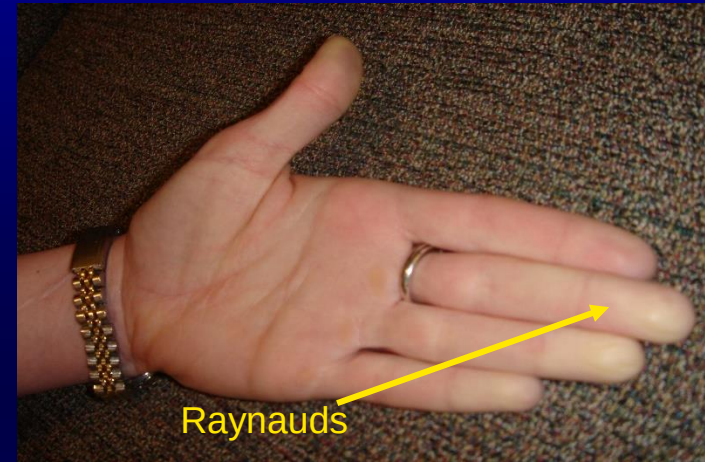
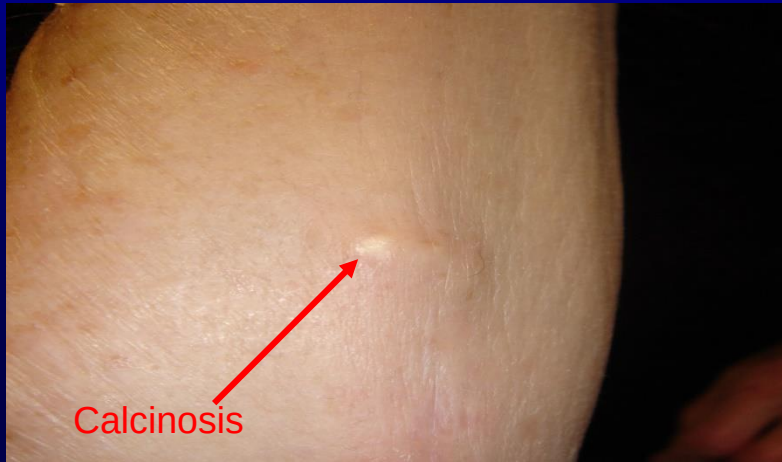
These lesions occurred three minutes after stroking with the wooden tip of a cotton swab.



White superficial onychomycosis caused by *Trichophyton mentagrophytes*.

PBC

CREST Syndrome



Laboratuvar testleri

- Alkalen fosfataz hemen daima yüksek, hastalığın erken döneminde %20 lik fluktuasyonlarla plato çizer. **Duktopeni & Progresyon göstergesi!!!**
- GGT ve 5-nükleotidaz da paralel olarak yüksek
- Transaminazlar normal veya hafif yüksek, eğer $5 \times N$ veya üzerindeyse → overlap sendr (PBC + otoimmün hepatit) (Paris kriterleri)
- Bilirubin düzeyleri erken dönemde N, hastalık ilerledikçe yükselir (kötü prognostik gösterge)

Laboratuvar testleri

- Bilirubin ↑ + uzamış protrombin zamanı + albumin ↓ : siroza progresyon
- Trombositopeni, lökopeni (portal HT), Serum IgM, seruloplazmin, serum safra asitleri, hyaluronat yüksek, hyaluronat düzeyleri bilirubin ve histolojik kötüleşme ile korele (2-51)
- Olguların en az yarısında serum kolesterol ↑, ksantomalı olgularda >1000 mg/dl, HDL ↑ (bu nedenle ateroskleroza bağlı mortalite artmış değil)
- ESR ↑
- Kolestaz → ADEK eksikliği → PZ ↑, D vit ↓

Poupon R, UpToDate 2017

Poupon R, Hepatology 1994

Seroloji

- AMA (anti mitokondrial antikor, piruvat dehidrogenaz E2 sub üniti) pozitifliği karakteristik %90-95 oranında duyarlılık , normal popülasyonda % 1den az, Cheyenne lerde % 15

Ong J, Autoimmune Dis 2014)

- AMA negatif → otoimmün kolanjit = AMA negatif PBC
- Bazen tek başına AMA (+). Histoloji ve biyokimya N, olguların çoğunda sonunda PBC gelişecektir

PBC spesifik ANA

- % 30 pozitif
- İki immünofloresan boyanma paterni PBC için spesifik
 - Multiple nükleer dots pattern (hedef antijen Sp 100)
 - Rim like / membranous pattern (hedef antijenler gp 210)
 - ANA pozitifliğinin 2 klinik önemi var: otoimmün hepatit veya overlap sendr ile karışabilir, diğeri de ANA pozitiflerde daha hızlı progresyon ve daha kötü seyir
- Ayrıca PBC de diğr antikorlar da pozitif olabilir
 - Anti-sentromer antikor (pHT fenotipi)
 - Anti SSA/Ro
 - Anti -dsDNA

Görüntüleme testleri

- Abdominal US, BT, MRI, MRCP biliyer obstrüksiyonun dışlanmasını sağlar. Karaciğer parenkim ekojenitesinde artış ve portal HT ile uyumlu bulgular görülebilir
- **Portal hilusta lenfadenopati olguların %15'inde görülür**

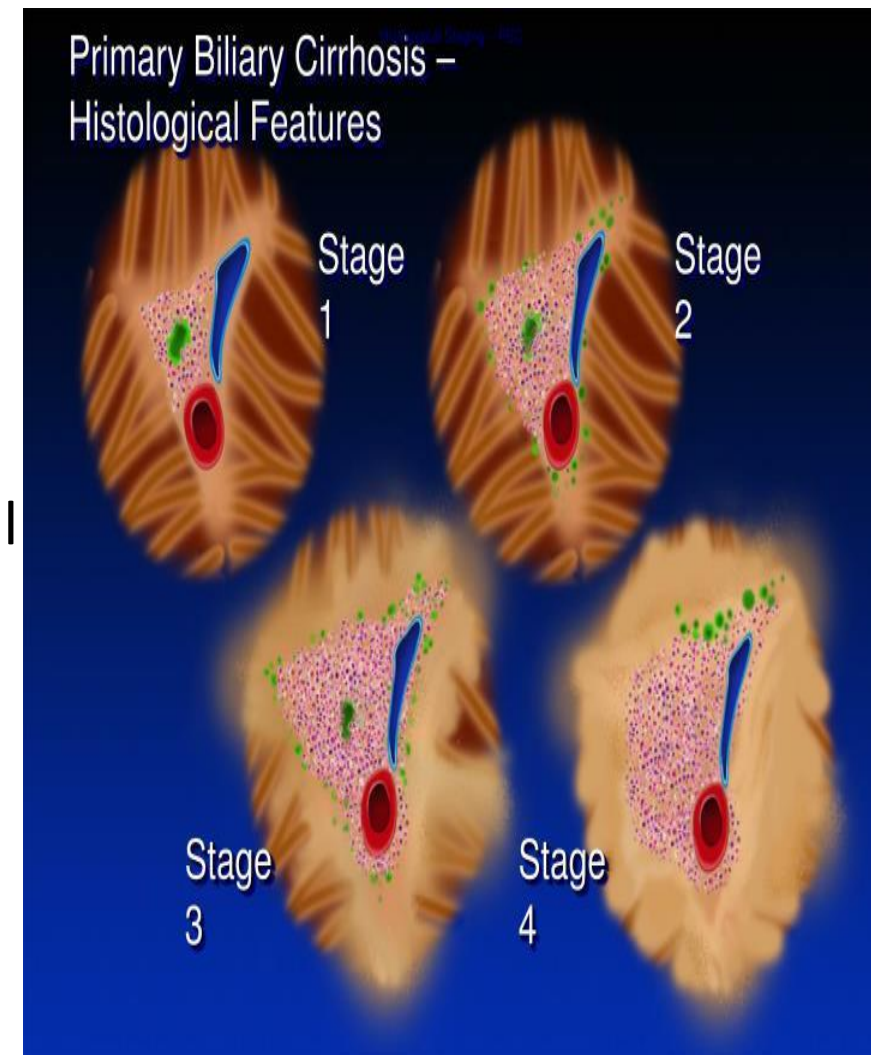
Histopatoloji (Jürgen Ludwig)

- Kc bx sıklıkla gerekli değil, evreleme ve prognozda yararlı
- Ayrıca tanıda şüphe varsa (otoimmün hepatit düşündüren ASMA +, yüksek ALT) ya da UDCA tedavisine yanıt yoksa
- Patognomonik «florid duct» lezyon sık görülmez, granulom görülebilir, görülen portal triad sayısına bağlı (min. 11 portal triad)

PBC

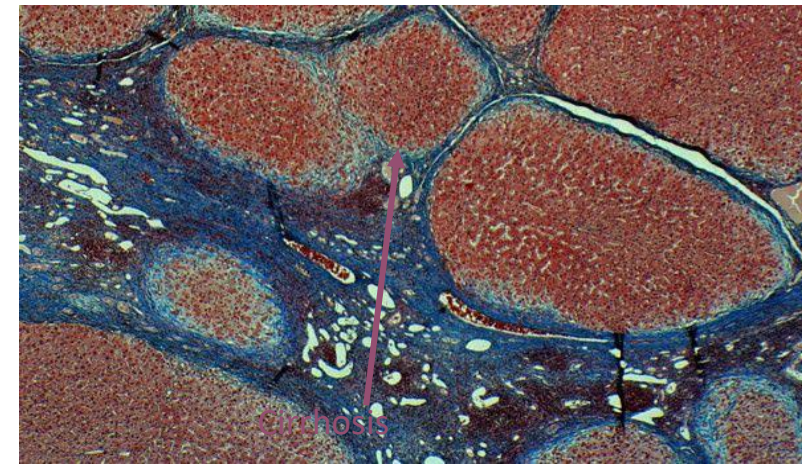
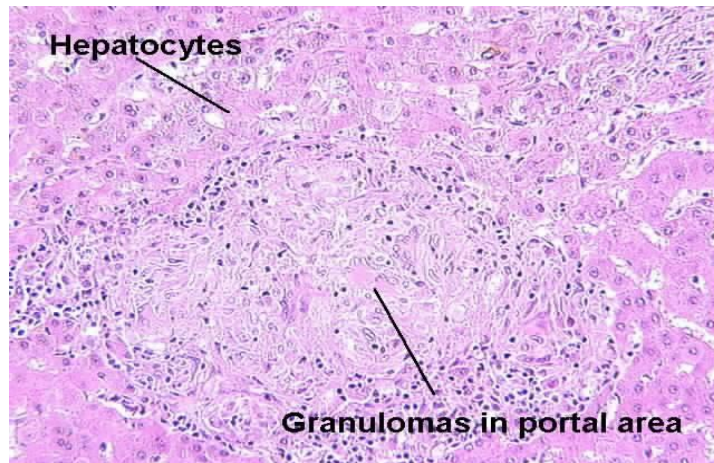
Histoloji

- **Evre I (portal)**
 - interlobuler and septal safra kanallarının inflamasyonu
 - Granülomatöz (florid duct) lezyon
- **Evre II (periportal)**
 - interlobuler and septal safra kanallarının inflamasyonu
 - Duktuler proliferasyon
- **Evre III (septal)**
 - interlobuler and septal safra kanallarının inflamasyonu
 - Fibrozis
 - Duktopeni
 - Kolestaz
 - Porto-portal fibröz septalar
- **Evre IV (sirotik)**
 - Yerleşmiş siroz



PBC

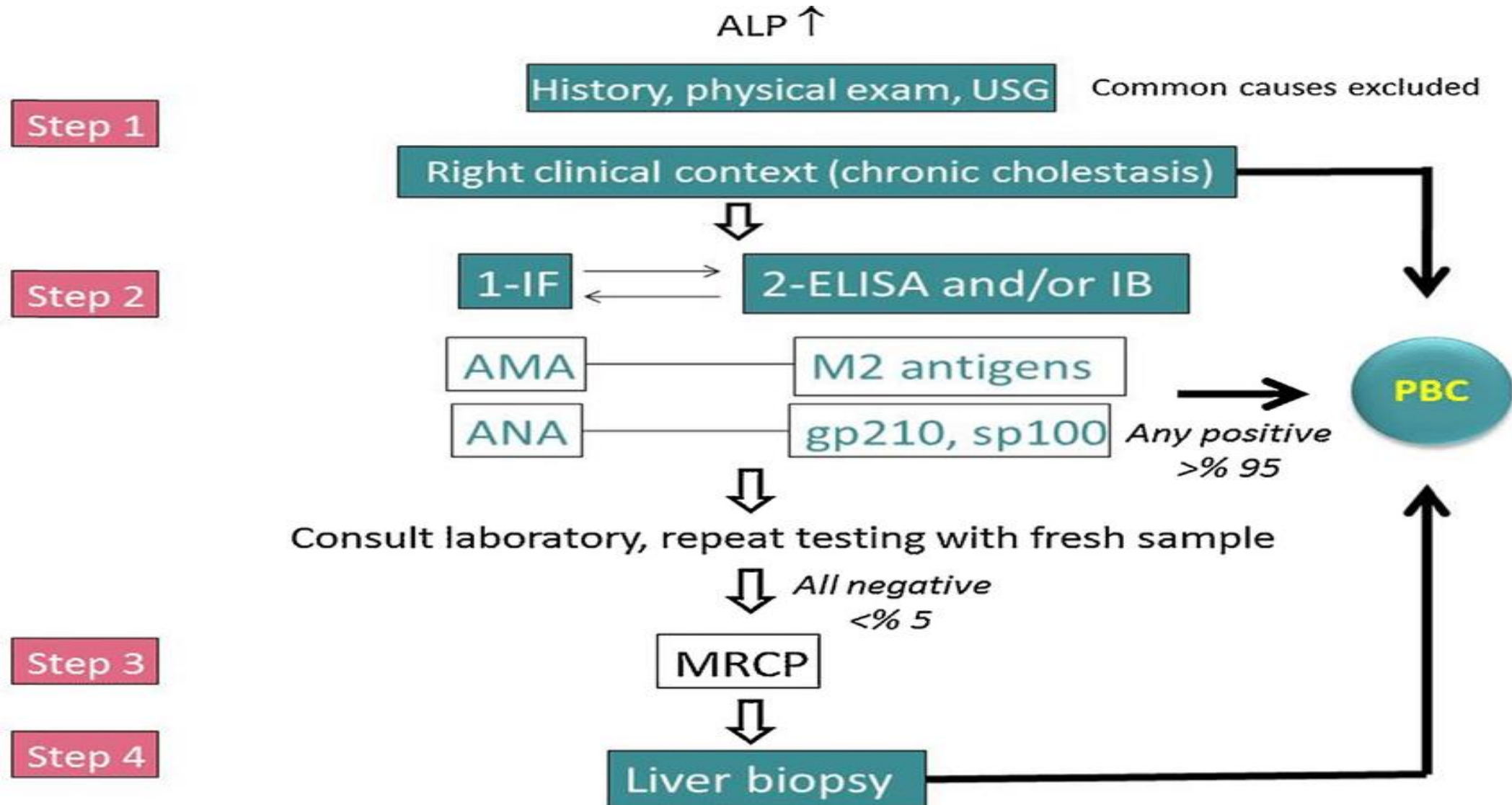
Pathology



tanı

- ALP yüksekliği, ekstrahepatik safra yollarında obstrüksiyonu olmayan kaşıntı, yorgunluk semptomları olan bir kadın hastada PBC düşünülmeli, eşlik eden otoimmün hast da varsa özellikle (Sjögren sendr)
- Aşağıdakilerden en az ikisi tanı için yeterli
 - **Normalin üst sınırını 1.5 kat aşan ALP değerleri (>6ay), US da normal biliyer traktus**
 - **AMA pozitif 1/40 veya üzeri veya anti-sp100 ve anti-gp210 ANA subtipleri**
 - **PBC nin histopatolojik bulguları (non-supuratif obstrüktif kolanjit ve interlobuler safra yollarının destrüksiyonu)**

Tanalsal algoritim



Ayırıcı tanı

- Kolestaz; diğer kolestaz nedenleri ekarte edilmeli
 - Hiperpigmentasyon, pruritus, AMA (+) hiperkolesterolemi PBC düşündürür, Erkek hasta veya yaş <30 veya >65 ise diğer tanılar
- Diğer kolestaz nedenleri
 - Taş veya malignite nedenli biliyer obstrüks.
 - **PSC (small duct), IgG4 kolanjit**
 - **İlaç orjinli kolestaz**
 - Sarkoidoz
 - Bakteri, fungal ve viral infeksiyonlar
 - Hepatik amiloidoz
 - Lenfoma ve solid organ maligniteleri
 - Endokrin disfonksiyon
 - Kalp hastalıkları
 - Gebeliğe bağlı intrahepatik kolestaz
 - TPN
 - Viral hepatitler

ilaç orjinli kolestaz;PBC ye benzer kolestaz yapabilir, kc bx gerekebilir

- Fenotiazinler
- Androjenik steroidler
- Trimetoprim-sulfametoxazol
- Tolbutamid
- Diclofenac
- Oxacilin
- ampicilin

Tedavi

1. komplikasyonların tedavisi.
2. Primer hastalığın tedavisi

tedavi

- Pruritus, ciddi düzeylerde kc tx endikasyonu, UDCA ve antihistaminikler etkisiz
 - Kolestamin (4-16 gr/gün), kolesevelam
 - Rifampisin 300-600 mg/gün (%10 hepatotoksisite!)
 - Naltrekson (50 mg/gün)
 - Sertralin (50-100 mg/gün) %40 hastada farklı etyolojili kolestazda etkili
 - Gabapentin
 - Dronabinol
 - Plazmaferez
 - MARS
 - Nazobiliyer drenaj
 - UV
- Yorgunluk; tedavi edilebilir nedenler dışlanmalı(anemi, hipotiroidi, depresyon, psikiyatrik ilaç kullanımı),PBC lerde %80 yorgunluk, bunların çoğunda uyku bozuklukları ve ortostatik hipoTA
 - Modafinil % 70 etkili (günboyu somnolansta etkili)

Kronik kolestaz

- **Malabsorbsiyon, steatore:** İkter gelişen olgularda ortaya çıkabilir, safranin kritik miçel konsantrasyonunun altında kalmasıyla yağ emilimi bozulabilir
- Ayrıca Sicca sendr da pankreas yetersizliği de bulunabilir, lipaz verilebilir
- Diyetteki yağın sınırlandırılması, orta uzunlukta trigliserdiler eklenir (MCT), 1ml/7.5 cal, 60 ml/gün tolere edilebilir
- D vit 1000 Ü/gün, Ca 1000-1500 mg/gün

Kronik kolestaz

- Yağda eriyen vitamin eksikliği
 - Tx bekleyen ileri evre kc yet dışında E vit eksikliği nadir
 - A Vit eksikliği asemptomatik ve %30 olguda, serum retinol bağlayıcı protein ile korele, 15.000 Ü/gün
 - D vit eksikliği , olguların % 30 unda osteoporoz (zaten perimenapozal kadın),
 - Non- sirotik osteopenik hastalarda ibandronat (150 mg aylık), alendronat 70 mg haftalık)
 - K vit eksikliği tx bekleyen ileri evre kc hastalığında ve kolestramin kullananlardai parenteral replasman
- Hiperlipidemi ve ksantoma: HDL de yüksek olduğu için ateroskleroz riski artmamış, ksantomalar en az 3 ay süreyle kolesterol >600 mg/dl de derin ikterli tx bekleyen hastalarda
 - Planar ksantomalarda büyük volümlü plazmaferez

Demir eksikliği anemisi

- Bx de siroz olmayan, alb ve bil N bir alt grup erken evre PBC hastalarında persistan anemi olabilir
 - Beklenmedik şekilde ciddi PHT, masif varis kanaması yerine PHG ye veya özofagus varislerine bağlı intermittan gizli kanama → kc de nodüler hiperplazi
- Eşlik edebilecek Gluten enteropatisi

PBC tedavisi- UDCA

The liver synthesizes two primary bile acids, cholic acid and chenodeoxycholic acid from cholesterol. The primary bile acids are converted to the secondary bile acids, deoxycholic acid and lithocholic acid, by intestinal bacteria. A fraction of chenodeoxycholic acid is also transformed into tertiary bile acid, ursodeoxycholic acid, in the liver.

- UDCA (ursodeoksikolik asit, endojen tersiyer safra asiti)
- Etki mekanizmaları
 - SA havuzu içindeki hidrofilik indeksi arttırır
 - Hepatosellüler ve duktuler sekresyonu arttırır (Koleretik etki)
 - SA ve sitokinlere karşı sitoprotektif etki
 - Reaktif Oksjen metabolitlerini süpürücü etki
 - İmmunomodülatuar ve anti-inflamatuar etki; MHC class I ekspresyonu ↓ *in vivo*, MHC class II ekspresyonu ↓ *in vitro*
 - Hepatosit membran stabilizasyonu

UDCA

- Uluslararası kılavuzlarda 1. basamak tedavi olarak kabul edilmekte; 13-15 mg/kg/gün
 - ALP, bilirubin, GGT, kolesterol ve IgM düzeyinde belirgin azalma
 - Hastalığın progresyonunda yavaşlama
- **Ancak UDCA % 40 olguda inkomplet biyokimyasal yanıt; ‘add-on’ terapi gerektirmekte**
- Biyokimyasal yanıtın tanımı: ALP < 2x NÜS 10 yıllık sağkalım % **84** x %**62** 10 yıllık sağkalım ALP>2xNÜS (p<0.0001)
- ALP dahil tüm enzimlerin normalleşmesi → Tx free sağkalım için nihai hedef
- **% 3-5 UDCA intoleransı; UDCA yerine obetikolik asit, fibrat türevleri**

Obetikolik asit

Obeticholic acid may be considered in combination with UDCA in adults with an inadequate response to UDCA for at least 1 year or as monotherapy in adults unable to tolerate UDCA

FDA onayı: MAYIS 2016

EMA onayı: ARALIK 2016

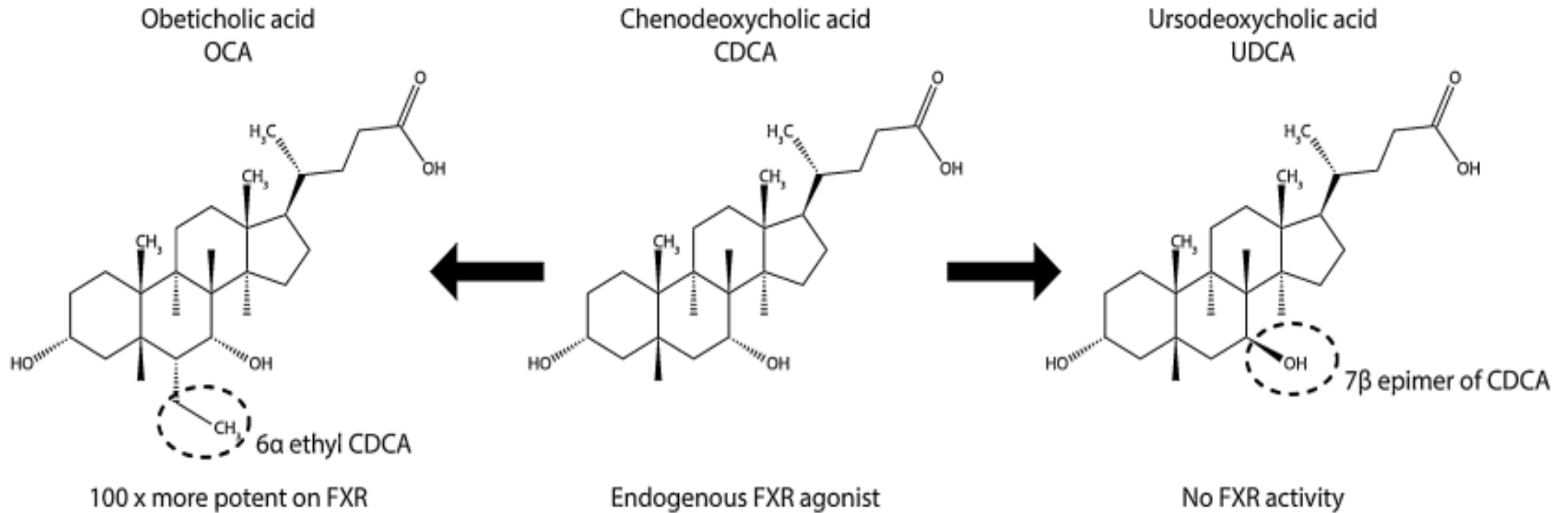


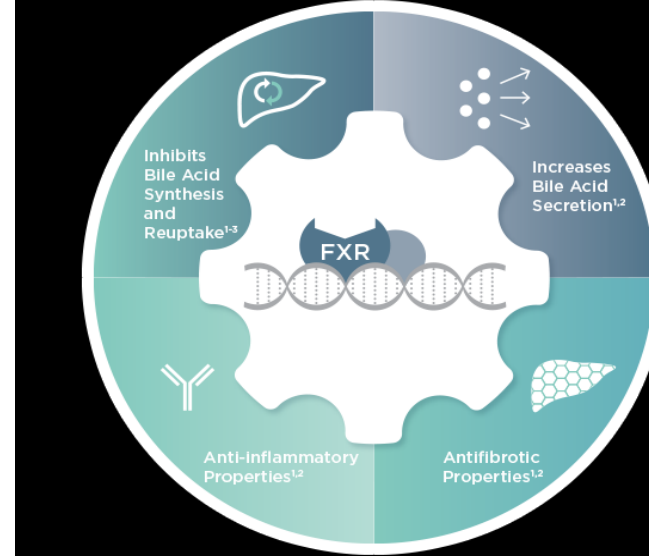
Figure 1 Chemical structure of obeticholic acid, chenodeoxycholic acid and ursodeoxycholic acid.

FXR (Farnesoid X Reseptör)

- FXR nükleer reseptör karaciğer, barsaklar, adrenal bezler ve böbreklerde eksprese edilir
- Safra asitlerinin sentezi ve enterohepatik sirkülasyonunda önemli rol oynar
- FXR aktivasyonu kc de kolesterolün safra asitlerine dönüşümünü azaltır (CYP7A1 ve CYP8B1 down-regülasyonu), aynı yolla FGF ekspresyonunu arttır
- Bilirubin exporter pompaların ekspresyonunu ↑
- İleumdan safra asitlerinin geri emilimini önler (Na bağımlı safra asit transporter down-regülasyonu)
- Sonuçlar: OCA kolestazda safra akımını arttırır ve hepatositleri retansiyona uğrayan safra asitlerinin toksik etkilerinden korur, ileumdan emilini azaltır, hepatik sekresyonlarını arttırır
- OCA anti-inflamatuar ve antifibrotik etki de gösterir

Obetikolik asit (OCA)

- Kenodeoksikolik asitin semi sentetik analogu
- Farnesoid X Reseptör aktivatörü
- OCA üzerindeki 6 etil eki FXR affinitesini arttırır (100 x kenodeoksi)
- FXR SA homestazisinde ve enterohepatik sirkülasyonda anahtar rol oynar
 - SA üretimini inhibe eder (CYP7A1 ve CYP8A1 inhibisyonu ile)
 - Hepatik ekskresyonu arttırır
 - Kc ve intestinal reabsorbsiyonu azaltır
- Bu reseptörün aktivasyonu → FGF-19 (fibroblast growth factor) ekspresyonunu arttırır



OICALIVA^{1,2}

Binds to FXR to:

- Inhibit bile acid synthesis, reducing the bile acid pool
- Increase bile acid secretion, promoting choleresis

When used in combination, OICALIVA and UDCA have been shown to reduce alkaline phosphatase levels beyond UDCA alone¹

UDCA^{3,4}

Dilutes the bile acid pool by replacing/displacing toxic concentrations of bile acids

Obetikolik asit

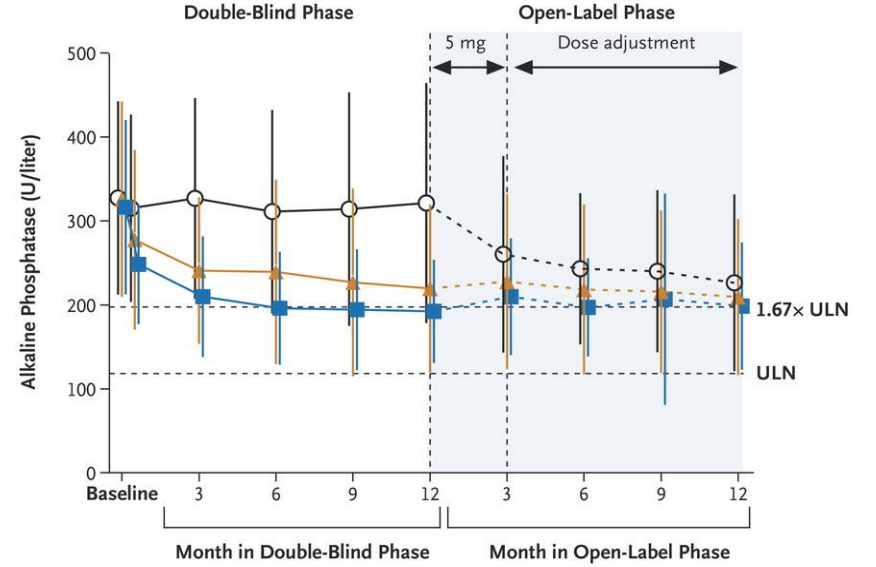
- UDCA ya yanıtızsız hastalarda 'add on' veya intolerant hastalarda mono terapi
- Doz. 5 mg/gün ile başlanıp 3 ayda 10 mg/gün
- En ciddi YE: pruritus (Plaseboda yüksek)

POISE Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2016 Aug 18;375(7):631-43.



○ Placebo ▲ Obeticholic acid, 5–10 mg ■ Obeticholic acid, 10 mg

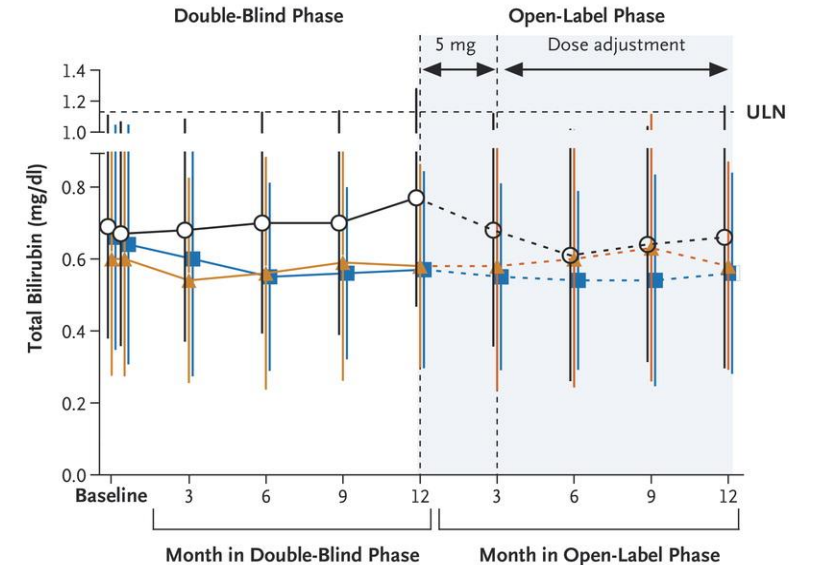
A Alkaline Phosphatase



No. of Patients

Placebo	73	69	71	69	70	64	60	59	59
Obeticholic acid, 5–10 mg	70	69	69	66	64	63	62	62	60
Obeticholic acid, 10 mg	73	66	64	64	62	64	59	61	59

B Total Bilirubin



budesonid

- Sağlıklı bireylerde karaciğerden first- pass metabolizması %90
- Prednisolona oranla glukokortikoid reseptörüne bağlanma oranı 15-20 kat fazla
- IBH ve otoimmün hepatit tedavisinde daha az sistemik YE
- İki randomize çalışmada 6-9 mg/gün budesonid + UDCA > tek başına UDCA ; evre I-III PBC li hastalarda kc biyokimyasında ve histolojide düzelme
- ***Poupon R, UpToDate 2017***

Fibratlar

- Fenofibrat; PPAR (peroksizom proliferatör aktive reseptör) alfa agonist
- Bezafibrat; pan PPAR agonisti: hepatosit içinde PPAR aktivasyonu → hepatosit safra asit sentezi ve uptake inhibisyonu(CYP1A1 inhibisyonu)
- Yine PPAR alfa stimulasyonu kanaliküler SA transporter ↑ →hidrofobik safra asitlerinin hepatik sekresyonu artar
- Tedavi deneyimsiz hastalarda ve UDCA inkomplet biyokimyasal yanıtı hastalarda kc biyokimyasında düzelme ve IgM düzeylerinde azalma
- UDCA + fenofibrat; 120 inkomplet UDCA yanıtı hastada hepatik dekompanseasyon ve kc tx gereksiniminde azalma
- Bezafibrat + UDCA faz 3 çalışma (**BEZURSO**) 100 Paris II UDCA yanıtızsız RKÇK
- UDCA+Bezafibrat X UDCA + plasebo: 2 yıl sonunda ALP, bil. kaşıntıda anlamlı azalma

Corpechot c, J. Hepatol 2017

Poupon R, UpToDate 2017

Kolşisin, mtx : Etkisiz

- Kolşisin x UDCA: duktuler proliferasyonda azalma, serum ALT, ALP da azalmada UDCA üstün
- UDCA + kolşisin X UDCA + MTX: 10 yıllık randomize çalışma sonuçlarında → tx-free sağkalımda olumlu etki yok
- En geniş kontrollü PUMPS çalışması: UDCA + MTX **X** UDCA + plasebo
kc tx free sağkalım üzerinde olumlu etki yok

Üçlü kombinasyon

- UDCA + budesonid + mikofenolat mofetil: UDCA ya suboptimal yanıtı 15 hastanın 13 ünde biyokimyasal ve histolojik düzelme; ciddi seyirli progresif PBC de düşünüebilir
- Anti retroviral ted: lam ve zidovudin ile biyokimyasal düzelme, hipotez: PBC gelişiminde retroviral orjin

Lytvyak E, World J Gastroenterol 2016

Rabahi N, Gastroenterol Clin Biol 2010

Moleküler tedavi

- Anti CD 20 (rituximab)
- CD 80
- CXCL10
- Mezenkimal stem cell
- Sitotoksik T lenfosit antijen 4 (abatacept)
- Anti interlökin/interlökin faz II-III çalışmaları devam etmekte

Kc tx

- Erken ted. ile endikasyonda azalma
- Serum bilirubin > 6 mg/dl, MELD>15
- Dekompansasyon ile 1 yıl içinde mortalite beklentisi
 - Tedaviye dirençli asit
 - SBP
 - Rekürren varis kanaması
 - HA
 - HCC
- Post-tx 1 yıllık sağkalım %90, 5 yıl:%80-85
- Post-tx PBC rekürrensi 10 yılda %30 (tacrolimus etkisi?)

Prognoz 1

- Erkeklerde ve <45 yaş kadınlarda → UDCA tedavisine yetersiz yanıt ve yüksek progresyon riski
- Tanıda semptomların varlığı, ALP ve bil yüksekliği, ileri histolojik evre, ANA pozitifliği, sigara, bazı genetik polimorfizmler kötü prognozla ilişkili
- ALP ve bilirubin düzeyleri: 4845 hastalık 15 çalışmanın meta-analizinde
- ALP >2xNÜS **% 62** <---> ALP < 2xNÜS **% 84**; 10 yıllık Tx free sağkalım, bil >1 mg **%41** <---> bil ≤1 mg **% 86** Tx free 10 yıl sağkalım

Prognoz 2

- siroz varlığı kötü prognoz
- İlk bx de duktopeni varlığı UDCA tedavisine rağmen histolojik progresyonu öngörmekte
- ANA varlığı (özellikle anti –Sp100, anti –gp210 ve anti-sentromer) progresif seyir, anti-sentromer antikor ile portal hipertansif fenotip)
- AMA pozitiflerle negatifler arasında benzer klinik seyir, tedaviye yanıtta fark yok
- AMA titresiyile hastalığın derecesi arasında ilişki yok
- Sigara içimi ile daha ileri fibrozis düzeyi
- Fibroscan >9.6 kPa: 5 kat fazla dekompanasyon

Olmasaydın... Olmazdık!

193∞