

Milder disease stage in patients with primary biliary cholangitis over a 44-year period: A changing natural history.

Murillo Perez F, Goet JC, Lammers WJ, Gulamhusein A, van Buuren HR, Ponsioen CY, Carbone M, Mason A, Corpechot C, Invernizzi P, Mayo MJ, Battezzati PM, Floreani A, Pares A, Nevens F, Kowdley KV, Bruns T, Dalekos GN, Thorburn D, Hirschfield G, LaRusso NF, Lindor KD, Zachou K, Poupon R, Trivedi PJ, Verhelst X, Janssen HLA, Hansen BE; GLOBAL PBC Study Group.

Περίληψη άρθρου:

Οι μεταβολές στο χρόνο των εκδηλώσεων και της κλινικής πορείας ασθενών με πρωτοπαθή χολική χολαγγειίτιδα (PBC) δεν έχουν περιγραφεί επαρκώς. Επιδιώξαμε να περιγράψουμε τις μεταβολές στο χρόνο των χαρακτηριστικών των ασθενών και της νόσου κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 44 ετών, σε μια μεγάλη διεθνή PBC ομάδα 4805 ασθενών που διαγνώστηκαν με PBC την περίοδο 1970 έως 2014, σε 17 κέντρα της Ευρώπης και της Βορείου Αμερικής. Οι ασθενείς διαιρέθηκαν σε 5 υποομάδες βάσει του έτους διάγνωσής τους: 1970-1979 (n=143), 1980-1989 (n=858), 1990-1999 (n=1754), 2000-2009 (n=1815), >2010 (n=235). Έγινε σύγκριση της ηλικίας διάγνωσης, του σταδίου της νόσου, της ανταπόκρισης στο ουρσοδεοξυχολικό οξύ (Ursodeoxycholic acid, UDCA) και της κλινικής έκβασης μεταξύ των ομάδων. Η μέση ηλικία διάγνωσης αυξήθηκε σταδιακά κατά 2-3 χρόνια ανά δεκαετία από 46.9 ± 10.1 έτη στη δεκαετία του 1970, στα 57 ± 12.1 έτη μετά το 2010 ($p < 0.001$). Η αναλογία γυναικών ανδρών (9:1) και η θετικότητα αντιμιτοχονδριακών αντισωμάτων (90%) δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των υποομάδων. Η αναλογία ασθενών που παρουσιάστηκαν με ήπια βιοχημική νόσο (σύμφωνα με τη σταδιοποίηση του Rotterdam) αυξήθηκε από 41.3% τη δεκαετία του 1970, στο 72.2% στο τη δεκαετία του 1990 ($p < 0.001$) και παρέμεινε σταθερή στη συνέχεια. Οι ασθενείς με ήπια ιστολογικά νόσο κατά τη διάγνωση αυξήθηκαν από 60.4% (1970-1989) στο 76.5% (1990-2014) ($p < 0.001$). Αντιστοίχως η ανταπόκριση στο UDCA σύμφωνα με τα κριτήρια Paris 1 αυξήθηκε: από 51.7% τη δεκαετία του 1970 στο 70.5% τη δεκαετία του 1990 ($p < 0.001$). Οι πιο πρόσφατες δεκαετίες χαρακτηρίζονταν επίσης από χαμηλότερα ποσοστά μη αντιρροπούμενης

νόσου (18.5% την περίοδο 1970-1979, 5.8% τη δεκαετία του 2000, $p < 0.001$) υψηλότερη συχνότητα 10ετούς επιβίωσης χωρίς ανάγκη μεταμόσχευσης (48.4%, 68.7%, 79.7% και 80.1% για κάθε αντίστοιχη υποομάδα, $p < 0.001$).

Συμπέρασμα: Κατά τις τελευταίες δεκαετίες, υπάρχει ένα πρότυπο εμφάνισης της PBC χαρακτηριζόμενο από μεγαλύτερη ηλικία κατά τη διάγνωση σε συνδυασμό με μειωμένη βαρύτητα της νόσου. Οι παρατηρούμενες τάσεις μπορούν να αποδοθούν στην αύξηση των εξετάσεων ρουτίνας της ηπατικής λειτουργίας και/ή σε μεταβολές των περιβαλλοντικών πυροδοτικών παραγόντων.

Σχόλιο άρθρου

Στη μεγάλη, διεθνή, πολυκεντρική μελέτη τους οι Perez και συν. αναδεικνύουν τις μεταβολές στο πέρασμα του χρόνου των χαρακτηριστικών ασθενών και νόσου στην PBC. Διαπιστώνουν μια αύξηση της μέσης ηλικίας διάγνωσης της νόσου τις τελευταίες δεκαετίες η οποία όμως χαρακτηρίζεται από ηπιότερη βιοχημική δραστηριότητα, πρωιμότερο ιστολογικό στάδιο και υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης στο UDCA.

Η αύξηση της μέσης ηλικίας διάγνωσης έρχεται σε συμφωνία με ευρήματα προηγούμενων μελετών (1-3) που επίσης αναδεικνύουν αύξηση της μέσης ηλικίας διάγνωσης με το πέρασμα του χρόνου και σημαντική αύξηση της συχνότητας διάγνωσης της PBC σε ηλικίες μεγαλύτερες των 50 ετών. Η αύξηση αυτή αποδίδεται από τους ερευνητές στη γενική γήρανση του πληθυσμού, στη διάγνωση μεγαλύτερης ηλικίας ασθενών στα πλαίσια προληπτικών εξετάσεων του ήπατος οι οποίες συνηθίζονται σε μεγαλύτερες ηλικίες, αλλά και ενδεχομένως σε μια ειδική για τη νόσο μεταβολή της φυσικής ιστορίας της νόσου.

Παρά τη μεγαλύτερη αυτή ηλικία, οι διαγνώσεις PBC τις τελευταίες δεκαετίες σύμφωνα με την παρούσα μελέτη, χαρακτηρίζονται από ηπιότερη βιοχημική δραστηριότητα και πρωιμότερο ιστολογικό στάδιο σε σχέση με τον παρελθόν. Η μεταβολή αυτή στη βαρύτητα της νόσου κατά τη διάγνωση εν πολλοίς αποδίδεται στη βελτιωμένη γνώση και ευαισθητοποίηση των ιατρών πάνω στο νόσημα, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την έγκαιρη διενέργεια εξετάσεων ηπατικής λειτουργίας και στη συνέχεια ειδικών ανοσολογικών εξετάσεων.

Τόσο η μεγαλύτερη ηλικία όσο και το πρωιμότερο στάδιο της νόσου ερμηνεύουν την περιγραφείσα καλύτερη ανταπόκριση των ασθενών στο UDCA τις τελευταίες δεκαετίες καθώς και οι δυο αυτές παράμετροι αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες θεραπευτικής ανταπόκρισης. Η βελτιωμένη αυτή ανταπόκριση μπορεί ωστόσο να οφείλεται και στη λήψη του UDCA σε επαρκή δόση (13-15mg/kg ΣΒ) τα τελευταία χρόνια, καθώς σύμφωνα με παλαιότερη μελέτη σχεδόν το 40% των μη ανταποκριθέντων ασθενών στο UDCA ανταποκρίθηκαν στην αύξηση του φαρμάκου σε επαρκή επίπεδα (4).

Η μελέτη, τέλος, περιγράφει για πρώτη φορά βελτίωση της επιβίωσης χωρίς ανάγκη μεταμόσχευσης στις περιπτώσεις PBC οι οποίες διεγνώσθησαν τις τελευταίες δεκαετίες, εύρημα το οποίο αποδίδεται τόσο στο πρωιμότερο στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση όσο και στη βελτίωση της ανταπόκρισης στο UDCA το διάστημα αυτό.

Σχετική βιβλιογραφία:

1. Myers RP, Shaheen AA, Fong A, Burak KW, Wan A, Swain MG, et al. Epidemiology and natural history of primary biliary cirrhosis in a Canadian health region: A population-based study. *Hepatology* 2009;50:1884-1892.
2. Carbone M, Mells GF, Pells G, Dawwas MF, Newton JL, Heneghan MA, et al. Sex and age are determinants of the clinical phenotype of primary biliary cirrhosis and response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2013;144:560-569.
3. Gatselis NK, Zachou K, Lygoura V, Azariadis K, Arvaniti P, Spyrou E, Papadamou G, Koukoulis GK, Dalekos GN, Rigopoulou EI. Geoepidemiology, clinical manifestations and outcome of primary biliary cholangitis in Greece. *Eur J Intern Med* 2017;42:81-88.
4. Angulo P, Dickson ER, Therneau TM, Jorgensen RA, Smith C, DeSotel CK, et al. Comparison of three doses of ursodeoxycholic acid in the treatment of primary biliary cirrhosis: a randomized trial. *J Hepatol* 1999;30:830-835.

Link άρθρου: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29220537>

Παθολόγος
Υποψήφιος Διδάκτωρ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας