

## **Rate of Spleen Length Progression Is a Marker of Outcome in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis.**

Jung F, Cazzagon N, Vettorazzi E, Corpechot C, Chazouilleres O, Arrivé L, Lohse AW, Schramm C, Ehlken H.

### **Περίληψη άρθρου**

Οι ασθενείς με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC) τείνουν να αναπτύσσουν προοδευτικά ίνωση στο ήπαρ και νόσο τελικού σταδίου εντός 10-20 ετών. Η Διεθνής Ομάδα Μελέτης της PSC δήλωσε ότι η έρευνα για τα υποκατάστατα τελικά σημεία (surrogate endpoints) είναι ένα έργο υψηλής προτεραιότητας, και όχι μόνο για τις διεξαγόμενες κλινικές δοκιμές για τις νέες θεραπευτικές επιλογές. Συχνά, ο σπλήνας σε ασθενείς με PSC διογκώνεται ακόμη και πριν αναπτυχθεί κίρρωση. Η παροδική ελαστογραφία (TE) έχει διερευνηθεί ως ένας δυναμικός και προγνωστικός δείκτης στην PSC. Ωστόσο, γενικά η TE δεν είναι ευρέως προσβάσιμη, μετρά μόνο ένα μικρό μέρος του δεξιού λοβού του ήπατος και είναι επιρρεπής σε σφάλμα σε παχύσαρκους ασθενείς, ενώ και η ακαμψία του ήπατος επηρεάζεται μετά το γεύμα, σε φλεγμονή του ηπατικού ιστού και σε απόφραξη των χοληφόρων. Πρόσφατα, δείξαμε ότι η μέτρηση του μήκους του σπλήνα σε ένα στιγμιότυπο (SL) έχει προγνωστική απόδοση παρόμοια με την μετρώμενη με TE ακαμψία του ήπατος. Η SL μέτρηση είναι μια γρήγορη, απλή και εύκολα προσβάσιμη μέθοδος. Ωστόσο, το απόλυτο μέγεθος του σπληνός εξαρτάται από το ύψος και το φύλο του ασθενή και η μέτρηση της SL σε ένα στιγμιότυπο δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της επίδρασης των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Για να ξεπεραστούν αυτά τα θέματα, αξιολογήσαμε την δια-ατομική εξέλιξη του μεγέθους του σπλήνα στην πάροδο του χρόνου (δέλτα μήκους σπληνός:  $dSL = SL2 - SL1$ ) για να αξιολογήσουμε το ρόλο της ως ένα νέο υποκατάστατο δείκτη, ο οποίος αντιστοιχεί στη δυναμική φύση της εξέλιξης της PSC.

## Σχόλιο άρθρου

Η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα (PSC) είναι ένα ασυμπτωματικό, χρόνια προοδευτικό νόσημα των χοληφόρων με επιπολασμό 1-16 ανά 100000. Θα πρέπει να αναζητείται σε όλους τους ασθενείς με ΙΦΝΕ και διαταραχή ηπατικής βιοχημείας (κυρίως σε εκείνους με συνοδό αύξηση των χολοστατικών ενζύμων), αλλά και σε ασθενείς με απουσία ΙΦΝΕ και χολόσταση. Προκαλεί φλεγμονή των ενδο- και εξω-ηπατικών χοληφόρων και σταδιακά οδηγεί σε σκλήρυνση, απόφραξη και καταστροφή του χοληφόρου δένδρου με χρόνια χολόσταση, ίνωση των χοληφόρων και τελικά κίρρωση με επιπλοκές και ΗΚΚ. Δεν υπάρχουν ακόμη διαθέσιμες θεραπείες που να τροποποιούν την φυσική πορεία της νόσου πλην της μεταμόσχευσης ήπατος. Το πιο γνωστό προγνωστικό μοντέλο για την PSC είναι εκείνο της Mayo Clinic (ηλικία, χολερυθρίνη, AST, κίρρωση, αλβουμίνη) το οποίο έχει ορίζοντα 4ετίας.

Η πρόσφατη μελέτη παρατήρησης των Jung και συνεργατών στο Clinical Gastroenterology and Hepatology στο τεύχος του Νοεμβρίου 2019 διερευνά εάν η αλλαγή του μεγέθους του σπλήνα κατά την διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης ασθενών με PSC μπορεί να αποτελέσει ένα μη επεμβατικό προγνωστικό δείκτη της εξέλιξης της νόσου σε μια προσπάθεια περισσότερο έγκαιρης αντιμετώπισης. Τα κύρια τελικά σημεία της μελέτης ήταν η μεταμόσχευση ήπατος και η σχετιζόμενη με το ήπαρ θνητότητα.

Η ομάδα των ερευνητών συμπεριέλαβε δεδομένα 251 ασθενών με διεγνωσμένη PSC που παρακολουθούνται σε δύο κέντρα (Γερμανία, Γαλλία) οι οποίοι υποβλήθηκαν σε τουλάχιστον 2 απεικονίσεις με διάστημα 6 μηνών μεταξύ τους (U/S ή MRI). Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 11,5 έτη. Οι ασθενείς στην πλειονότητά τους ήταν άνδρες (62,5%), λάμβαναν ουρσοδεοξυχολικό οξύ (97%) και είχαν επίσης διάγνωση ΙΦΝΕ (65,7%). Μέση ηλικία διάγνωσης ήταν τα 48 έτη. Κατά την διάγνωση, η μέση τιμή της αλκαλικής φωσφατάσης ήταν 230 U/L, της ολικής χολερυθρίνης 1,7 mg/dl, της αλβουμίνης 41 g/l και των αιμοπεταλίων  $289 \cdot 10^9/L$ . Η κίρρωση ορίσθηκε ως: fibroscan >14 kPa, παρουσία ή ιστορικό ασκίτη/ κίρρωσης, ιστολογικά ή απεικονιστικά ευρήματα κίρρωσης. Στην μελέτη υπήρχε μικρός αριθμός κίρρωτικών ασθενών (22/251).

Διαπιστώθηκε ότι ρυθμός αύξησης του μήκους του σπλήνα  $\{(SL_2-SL_1)/(SL_1*100)\}$  ίσος τουλάχιστον με 9%/κατ' έτος (δηλαδή 1 εκ/κατ' έτος) διέκρινε τον πληθυσμό της μελέτης σε δύο ομάδες (22/229). Αυτό σημαίνει ότι για κάθε 1 εκατοστό μεγαλύτερο μήκος σπλήνα, υπάρχει αύξηση κατά 15% του κινδύνου για τα κύρια τελικά σημεία της μελέτης. Η ομάδα υψηλού κινδύνου (22 άτομα) είχε 40 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για μεταμόσχευση ήπατος ή θάνατο λόγω της PSC και είχε σημαντικά χαμηλότερη διάμεση επιβίωση σε σχέση με την δεύτερη. Επίσης, επιβεβαιώθηκε ότι η αρχική τιμή του μήκους του σπλήνα έχει σημαντικό προγνωστικό ρόλο για την κλινική έκβαση. Η δέλτα μέτρηση του μήκους του σπλήνα παρέμεινε ένα ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας τόσο μετά την προσαρμογή για το μήκος του σπλήνα κατά την χρονική στιγμή της διάγνωσης (HR, 1,53 διάστημα εμπιστοσύνης 1,36-1,73,  $P<0,0001$ ) όσο και μετά την προσαρμογή για το πρόσφατα δημοσιευμένο Amsterdam-Oxford Score (τύπος ΙΦΝΕ, ηλικία κατά την διάγνωση, αλβουμίνη, αιμοπετάλια, AST, ALP, ολική χολερυθρίνη). Είναι σημαντικό ότι η αναλογία των ασθενών με κίρρωση δεν διέφερε στις δύο ομάδες δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στον αριθμό των ασθενών με κίρρωση.

Στα πλεονεκτήματα της μελέτης προσμετράται το ότι η επαναλαμβανόμενη μέτρηση του σπλήνα στην πορεία του χρόνου εξαλείφει την υποκειμενικότητα και αυξάνει την αξιοπιστία μεταξύ διαφορετικών παρατηρητών (inter-observer variability). Επίσης μελετήθηκαν ασθενείς σε πρωιμότερο σημείο της φυσικής ιστορίας και όχι με προσωρημένη νόσο όπως εκείνοι της μελέτης της Mayo clinic.

Το μήκος του σπλήνα και η εξέλιξή του στην πορεία του χρόνου με το σκεπτικό ότι αποτελεί ένα έμμεσο τρόπο πρωιμότερης ανίχνευσης της εξέλιξης της PSC σε κίρρωση μπορεί να είναι χρήσιμο για την συμβουλευτική στους ασθενείς και τη διασύνδεση, την διαστρωμάτωση του κινδύνου και ενδεχομένως για την αξιολόγηση των υπό έρευνα νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων. Θα πρέπει όμως να διερευνηθεί περισσότερο σε μεγαλύτερο αριθμό ατόμων και ίσως και σχέση με τους υπότυπους της ΙΦΝΕ.

**Link άρθρου:** <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.12.033/>

## **Βιβλιογραφία**

1. Kim WR<sup>1</sup>, Therneau TM, Wiesner RH, Poterucha JJ, Benson JT, Malinchoc M, LaRusso NF, Lindor KD, Dickson ER A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. Mayo Clin Proc. 2000 Jul;75(7):688-94.
2. de Vries EM, Wang J, Williamson KD, et al. A novel prognostic model for transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. Gut 2018;67:1864–1868

**Μπέλλου Αριστέα**

**Παθολόγος-Ηπατολόγος**

**Επιστημονικός Συνεργάτης**

**Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου**

**Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας**