

Prevalence and long-term outcome of sub-clinical primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis

Emma L. Culver, Helen K. Bungay, Margaret Betts, Colm Forde, Otto Buchel, Charis Manganis, Bryan F. Warren, Fraser R. Cummings, Satish Keshav, Simon P. L. Travis, Roger W. Chapman

Περίληψη

Εισαγωγή και σκοποί

Η Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα (Primary sclerosing cholangitis -PSC) συνδέεται στενά με τη φλεγμονώδη νόσου του εντέρου, ιδιαίτερα την ελκώδη κολίτιδα (ulcerative colitis -UC), έχοντας έναν αυξημένο κίνδυνο νεοπλασίας των χοληφόρων και του παχέος εντέρου. Επιδιώξαμε να ξεκαθαρίσουμε τη συχνότητα, τα χαρακτηριστικά, και τη μακροχρόνια έκβαση της υποκλινικής PSC, όπως διαγνώσθηκε με μαγνητική χολαγγειογραφία (magnetic resonance cholangiogram - MRC) σε ασθενείς με UC και φυσιολογική ηπατική βιοχημεία, με ή χωρίς δυσπλασία παχέος εντέρου- ορθού (colorectal dysplasia -CRD).

Μέθοδοι

Σε αυτή την προοπτική case-control μελέτη, 70 ασθενείς με UC και φυσιολογική ηπατική λειτουργία (51 ασθενείς με εκτεταμένη UC, 19 με CRD), 28 υγιείς εθελοντές (αρνητική ομάδα ελέγχου controls) και 28 ασθενείς με PSC και χολόσταση (θετική ομάδα ελέγχου) υπεβλήθησαν σε MRC και εργαστηριακό έλεγχο. Οι MRC εξετάσεις ερμηνεύτηκαν τυφλά από δύο ακτινολόγους που διαβάθμισαν την εξέταση ως βέβαιη PSC, ως πιθανή PSC ή φυσιολογική. Οι κλινικές εκβάσεις εκτιμήθηκαν με παρακολούθηση εξετάσεων αίματος, απεικόνιση κοιλίας και ενδοσκοπική επιτήρηση.

Αποτελέσματα

7/51 (14%) με εκτεταμένη UC και 4/19 (21%) με CRD είχαν διαταραχές των χοληφόρων στην MRC συμβατές με PSC. 7/11 (64%) με υποκλινική PSC είχαν μεμονωμένη συμμετοχή των ενδοηπατικών χοληφόρων. Η υποκλινική PSC συσχετίστηκε με μεγαλύτερη ηλικία ($P = .04$), απουσία καπνίσματος ($P = .03$), παρουσία pANCA ($P = .04$), αδρανή κολίτιδα ($P = .02$), μη λήψη αζαθειοπρίνης ($P = .04$) και με υψηλού βαθμού CRD ($P = .03$). Η συμφωνία στην ερμηνεία της MRC μεταξύ των παρατηρητών ($\kappa = 0.88$) και στον ίδιο τον παρατηρητή ($\kappa = 0.96$) ήταν υψηλή. Στην αρνητική ομάδα ελέγχου, κανένα από τα άτομα δε θεωρήθηκε ως βέβαιη PSC, ενώ 4/28 θεωρήθηκαν κατά την τυφλή εκτίμηση ως πιθανή PSC. Κατά τη διάρκεια παρακολούθησης της υποκλινικής PSC (διάμεση 10.1(3.1-11.9) έτη), τέσσερις ασθενείς ανέπτυξαν παθολογική ηπατική βιοχημεία, δυο εμφάνισαν ακτινολογική επιδείνωση της PSC και επτά ανέπτυξαν νεοπλασία, συμπεριλαμβανομένων δύο περιπτώσεων χολαγγειοκαρκινώματος και ενός ορθοκολικού καρκινώματος.

Συμπεράσματα

Ο επιπολασμός της υποκλινικής PSC φαίνεται να είναι υψηλός σε ασθενείς με εκτεταμένη UC και φυσιολογική ηπατική βιοχημεία, με ή χωρίς CRD. Πρόσδος της νόσου και νεοπλασία αναγνωρίστηκαν στη μακροχρόνια παρακολούθηση. Η MRC θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν σε όλους τους ασθενείς με εκτεταμένη UC ή CRD, στη διαστρωμάτωση της επιτήρησης.

Σχόλιο Άρθρου

Στην προοπτική case-control μελέτη των Culver et al. διαπιστώνεται υψηλός επιπολασμός της υποκλινικής PSC σε ασθενείς με εκτεταμένη UC ή UC και ορθοκολική δυσπλασία (14% και 24% αντίστοιχα), όπως ανιχνεύθηκε με τη μαγνητική απεικόνιση των χοληφόρων (MRC). Πρόκειται για ευρήματα σημαντικά

αυξημένα σε σχέση με μία σχετικά πρόσφατη μελέτη στον Νορβηγικό πληθυσμό UC ασθενών ¹, στην οποία υπολογίσθηκε μια συχνότητα PSC 8% (2% κλινικής και 6% υποκλινικής). Η απόκλιση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στο διαφορετικό δείγμα ασθενών των δύο μελετών καθώς, σε αντίθεση με την παρούσα, η Νορβηγική μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς με νόσο Crohn ή μη εκτεταμένη UC που χαρακτηρίζονται από χαμηλότερη επίπτωση UC.

Περιορισμοί της μελέτης είναι το μικρό της μέγεθος, η απουσία ιστολογικής επιβεβαίωσης της υποκλινικής PSC, η χωρική ανάλυση των μαγνητικών απεικονίσεων κατά τη διάρκεια της μελέτης (2007-2020) με τις εγγενείς προκλήσεις διάκρισης λεπτών μεταβολών των μικρών χολαγγείων. Η προοπτική φύση της μελέτης, η μακροχρόνια διάρκεια παρακολούθησης και ύπαρξη ομάδων ελέγχου (αρνητικών και θετικών) αποτελούν τα δυνατά της σημεία.

Η μελέτη τονίζει τη σημασία της διενέργειας MRC στους ασθενείς με εκτεταμένη UC, με ή χωρίς διαταραχή της ηπατικής βιοχημείας, για την ανίχνευση υποκλινικής νόσου των χοληφόρων. Η διάγνωση υποκλινικής PSC σε UC ασθενείς έχει σημασία ως προς την παρακολούθηση της προόδου της νόσου των χοληφόρων, καθώς όπως αποδεικνύεται στη προοπτική μελέτη, ένα ποσοστό αυτών εμφανίζει ακτινολογική επιδείνωση. Είναι ενδεχομένως ακόμα σημαντικότερη ως προς το σχεδιασμό στρατηγικών επιτήρησης των ασθενών αυτών για τυχόν εμφάνιση νεοπλασιών είτε του παχέος εντέρου είτε των χοληφόρων. Είναι γνωστό, για παράδειγμα ότι η συνύπαρξη UC με PSC, τετραπλασιάζει τον κίνδυνο εμφάνισης νεοπλασιών του παχέος εντέρου^{2,3}, καθιστώντας απαραίτητη την ετήσια διενέργεια ενδοσκόπησης και λήψης βιοψιών στην ομάδα αυτή ασθενών. Τέλος, η διάγνωση υποκλινικής PSC εγείρει ζητήματα πρώιμης θεραπείας της νόσου των χοληφόρων ή και χημειοπροφύλαξης για ορθοκολική δυσπλασία, με τον ρόλο του UDCA να παραμένει διφορούμενος^{4,5}.

Απομένει να απαντηθεί σε επόμενες μελέτες ο κατάλληλος χρόνος διενέργειας της μαγνητικής απεικόνισης στους UC ασθενείς, καθώς και η επίδραση της πρώιμης διάγνωσης και θεραπείας της PSC στην έκβαση των UC ασθενών.

Σχετική βιβλιογραφία

1. Lunder AK, Hov JR, Borthne A, et al. Prevalence of Sclerosing Cholangitis, Detected by Magnetic Resonance Cholangiography, in Patients with Long-term Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2016;0(0). doi:10.1053/j.gastro.2016.06.021.
2. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease Over 30 Years. *Gastroenterology*. 2012;143(2):375-381.e1. doi:10.1053/j.gastro.2012.04.016.
3. Zheng H-H, Jiang X-L. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28:1.
4. Pardi DS, Loftus E V., Kremers WK, Keach J, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2003;124(4):889-893. doi:10.1053/gast.2003.50156.
5. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS, et al. High-Dose Ursodeoxycholic Acid Is Associated With the Development of Colorectal Neoplasia in Patients With Ulcerative Colitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(9):1638- 1645. doi:10.1038/ajg.2011.156.

Link άρθρου: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/liv.14645>

Αστέριος Ι. Σαΐτης
Παθολόγος
Υποψήφιος Διδάκτωρ
Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

