Primer Biliyer Siroz

Ömer ŞENTÜRK

Primer Biliyer Siroz

- İntrahepatik safra kanallarının progressif harabiyeti, ety.bilinmeyen bir hastalık
- Supressör T h.lerinin sayı ve fonksiyonunda↓, sitotoksik T h.lerinin safra kanal epitel h.lerini infiltre etmesi → aktive olan T h.lerinden salınan sitokinlerin kc hasarı oluşturmaları
- HLA Class I antijenlerinin sunumunda upregülasyon ve HLA Class II antijenlerinin de novo ekspresyonu sonucu immun aracılıklı safra kanal hasarı ile uyumlu bir tablo

Primer Biliyer Siroz

- Tetiği çeken immunopatolojik olay ? (viral, bakteriyel…)
- Birçok açıdan PBS "greft versus host sendromuna" benzer
- Epiteloid granulomlar gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunu gösterir

Mitokondriyal Antijenler ve Antikorlar

- PBS'lu hastaların hemen tamamında mitokondriye karşı dolaşımda antikorlar bulunur
- Bu ab'lar spesifik ve de organa özgü değildir
- Antijenler mitokondri iç membranında bulunur, PBS tanısı için M2 komponenti kullanılır
- Dört tane M2 antijenik polipeptid belirlenmiş olup, tümü mitokondriyal bir enzim olan "pyruvate dehidrogenaz kompleks"inin komponentidir
- Diğer mitokondriyal antijenler (M3-M9)

Klinik Özellikler

- Hastaların %90'ı kadın
- 20-80 yaş arası
- Sinsi başlar (sarılıksız kaşıntı)
- Sarılık bazen hiç görülmez
- Genelde kaşıntıdan 6 ay-2 yıl sonra görülür
- %25 hastada sarılık ve kaşıntı birlikte başlar
- Kronik sağ üst kadran ağrısı hastaların %20'sinde var
- Yorgunluk en sık olan yakınma

Klinik Özellikler

- Fizik muayenede;
  - İyi görünümlü
  - Pigmente bir kadın
  - Sarılık hafif veya yok
  - Kc genellikle büyümüş ve sert
  - Dalak palpable

PBS Klinik Bulguları

- PBS'a spesifik;
  - Yorgunluk
  - Kaşıntı
  - Portal hipertansiyon
  - Metabolik kemik hastalığı
  - Xsantoma
  - Yağda eriyen vit. malabs.
  - Üriner sistem enfeksiyonu
- Birlikte olan hastalıklar;
  - Tiroid disfonksiyonu
  - Sicca sendromu
  - CREST
  - Raynaud sendr.
  - Romatoid artrit
  - Çölyak hastalığı
  - İBH

Klinik Özellikler

- **Laboratuvar**
  - Biyokimyasal testlerin yaygın kullanılmasıyla hastaların bir kısmı daha semptom ortaya çıkmadan (örn.AF yüksekliği) asemptomatik evrede yakalanabilir
  - 1/40 ve üzerinde **AMA pozitifliği** gösteren hasta asemptomatik ve AF normal olsa dahi kc biyopsisinde PBS ile uyumlu histopatolojik bulgular gözlenir

Klinik Özellikler

- **Laboratuvar**
  - AF, GGT, B, serum kolesterol, total serum globulin ve IgM ↑
  - Albumin değerleri başlangıçta genellikle normal

Karaciğer Biyopsisi

Stage I.	Florid safra kanal lezyonları
Stage II.	Duktuler proliferasyon
Stage III.	Septal fibrozis ve köprüleşme
Stage IV.	Siroz

Lezyonların kc'de fokal olması nedeniyle bu evreleme kısıtlı değere sahiptir

Klinik Seyir

- Steatoreye bağlı diyare, kilo kaybı ve yorgunluk
- Deride xsantomalar ve kalınlaşma
- Parmaklarda ağrı
- Derin sarılıklı olgularda kronik kolestaza bağlı kemik değişiklikleri
- Duodenal ülser ve kanama
- Özofagus varis kanaması
- HCC nadir (nodüler sirozun çok geç gelişmesi nedeniyle)
- Asemptomatik olgularda ortalama yaşam 10 yıl
- Semptomatik olgularda ortalama yaşam 7 yıl

PBS Tedavisiz Doğal Seyir

Faz	*Özellikleri*	*Süre*
Preklinik	Semptom yok **Normal** kc testleri **AMA pozitif**	Tam bilinmiyor Muhtemelen 2-10 yıl
Asemptomatik	Semptom yok **Anormal** kc testleri **AMA pozitif**	Muhtemelen 2-20 yıl
Semptomatik	Semptom var Anormal kc testleri **AMA pozitif**	3-11 yıl
İleri evre	Semptom var Siroz ve kc yetm. Anormal kc testleri **AMA pozitif**	Kc Tx yapılmazsa 0-2 yıl

Birlikte Olan Hastalıklar

- RA, dermatomiyozit, SLE
- Skleroderma, Sjögren send.
- Liken planus
- Otoimmun tiroidit, Graves hastalığı
- Ülseratif kolit
- İTP
- Membranöz glomerulonefrit
- Selektif IgA eksikliği
- Meme CA
- Transvers myelit
- Pankreas yetmezliği
- Pigmente safra taşları
- Pulmoner interstisyel fibrozis, CREST send.

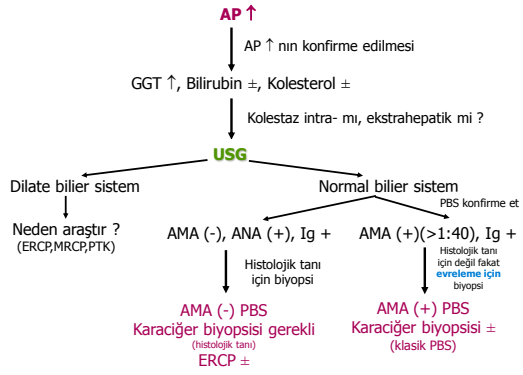
Ayırıcı Tanı

- Sarkoidoz
- Otoimmun hepatit
- PSK
- Kolestatik ilaçlar
- Kronik HCV enfeksiyonu
- İdiopatik adult duktopeni
- Otoimmun kolanjit

Tanı Kriterleri

- Kolestatik kc testleri (AST ve ALT'den daha fazla AF ve GGT artışı)
- AMA pozitifliği (≥1:40)
- PBS'a uygun kc biyopsi bulguları

PBS'da Tanısal Algoritma



Prognoz

- Asemtomatik hastada prognoz ?
- Semptomatik hastalarda;
  - Bilirubin düzeyi
  - Hepatomegali
  - Asit
  - İleri yaş
  - Histolojik olarak
    - Piecemeal nekroz
    - Kolestaz
    - Bridging fibroz ve
    - Siroz

    KÖTÜ PROGNOZU gösterir
    Ayrıca birlikte otoimmun hastalığın bulunması da kötü prognoz

Prognoz

Prognozun belirlenmesinde "Mayo Clinic Model" ;

- Yaş
- Serum B ve albümin
- Protrombin zamanı ve
- Ödem

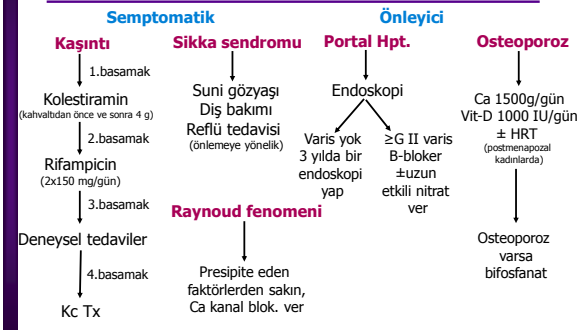
PBS'da Kullanılan Prognostik İndeksler

Yale	Avrupa	Mayo	Avustrulya	Glasgow	Oslo
Yaş	Yaş	Yaş	Yaş	Yaş	Varis kanam.
Bilirubin	Bilirubin	Bilirubin	Bilirubin	Bilirubin	Bilirubin
Hepatomegali	Albumin	Albumin	Albumin	Asit	
Fibrozis	Siroz	PT		Varis kanaması	
Siroz	Kolestaz	Ödem		Fibrozis	
				Kolestazis	
				Mallory cisimleri	

Tedavi

- Genel önlemler
  - Kolestaza bağlı kaşıntı ve steatorenin tedavisi
  - D-vit ve Ca^{++} ile tedavi (safra eksikliğine ikincil vit-D ve Ca kaybı)
  - Osteoporoz tedavisi ?
- İmmunosupressif tedavi
  - Kortikosteroidler
  - Azathiopurine
  - D-penicillamine
  - Chlorambucil
  - Siklosporin
  - Methoteraxate
  - Kolşisin

Tedavi

- Ursodeoksikolik asit
  - Diyeter ve biliyer kolesterolun intestinal absorpsiyonunu inhibe etmek suretiyle **safranın kolesterol içeriğini azaltır**
  - Toksik hidrofobik safra asitlerini azaltır
  - Kc hücre membranının stabilizasyonu ile sitoprotektif etki yapar
  - Hiperkolorezisi indükler (safra asit sentezini inh.etmez)
  - İmmunomodülatör etki yapar
  - Antiapoptotik etki
  - 13-15 mg/kg/gün dozunda kullanılır
- Karaciğer Tx → B 9 mg/dl'ye ulaştığında

PBS Tedavi Algoritması