

Primer Sklerozan Kolanjit: Patogenez, Tanı (ESGE, EASL Kriterleri) ve Tedavi

Vedat GÖRAL

Istanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

GİRİŞ

Primer sklerozan kolanjit (PSK), sıklığı 1-16/10.000 arasında değişen, bölgesel farklılıklar gösteren, kronik safra kanalı hastalığıdır. Ülseratif kolitli hastalarda, prevalans artmaktadır. İlk defa 1850'li yılların ortalarında tanımlanan, heterojen yapıları bir hastalıktır. Kronik inflamasyon, karaciğer parankiminde fibrozis oluşumuna, sonuçta karaciğer sirozu ve kanser oluşumuna neden olabilmektedir. PSK prevalansı, kuzey Amerika ve Avrupa'da 6-16/100.000 arasında değişmektedir. Toplum temelli çalışmalarda kuzey Amerika'da yaşayanlarda insidans, 1/100.000 civarındadır. İnsidans ve prevalans dünyanın değişik yerlerinde farklı olup, en düşük olduğu yerler; Asya ve Güney Avrupa'dır. PSK, sık olmayan bir hastalık olsa da insidansı giderek artmaktadır. Magnetik rezonans kolanjiyopankreatografi (MRCP) çalışmaları, ülseratif kolitte PSK sıklığını, klinik tanıya göre 4 kat daha fazla tanı koydurucudur. Özellikle pankolit vakalarında daha fazla PSK görülmektedir. PSK mevcudiyetinde, biliyer ve kolonik malignite riski artmaktadır (1-4).

PSK, doğurganlık yaşlarında da bulunabilir, hastalığın gebelikte ilerleme gösterdiği ve fütüsü nasıl etkilediği ile ilgili çok az bilgiler mevcuttur. Bir seride, PSK'lı kadınlarda, normal popülasyona göre doğurganlığın azalmadığı ve yüksek fetal kayıp olmadığı belirtilmektedir. PSK'lı hastalarda % 20 oranında karaciğer enzimlerinde artış olduğu görülebilmektedir (5).

PSK gelişimi için major risk faktörü, iltihabi barsak hastalığıdır (İBH). Hastaların %60-80'inde ülseratif kolitis (ÜK) bulunmaktadır. Ülseratif kolitli hastaların %4'ünde PSK mevcuttur. PSK'lı hastaların çoğu erkek olup, nadiren de aile öyküsü olabilir. Sigara içiminin, PSK'ya karşı koruyucu etkisi vardır.

Birçok prognostik skor mevcuttur. Revize Mayo skorlaması; hastanın yaşı, bilirübin, AST ve albümin seviyesi ile varis kanaması varlığına göre yapılmaktadır. Bu faktörler, karaciğer biyopsisi yapmaksızın yaşam süresini belirleyebilmektedir.

PSK komplikasyonları, aralıklı kolanjit atakları gibi, yaklaşık hastaların %10-15'inde görülebilmektedir. Portal hipertansiyon ve siroz, metabolik kemik hastalığı, eşlik eden maligniteler ve İBH'da klinik tablonun ağırlaşması, önemli komplikasyonlardandır.

PSK PATOGENEZİ

PSK'nın patogenetik mekanizması tam olarak anlaşılmamıştır, ancak patogenez multifaktöriyeldir. Birçok hipotez ileri sürülmüştür. PSK, genetik olarak yatkın kişilerde, çevresel faktörlere maruziyet sonrası ortaya çıkmaktadır. Burada immün sistem devreye girerek, lenfosit migrasyonu, kolanjiyosit hasarı, progresif fibrozis gelişir. Hastalığın belirli insan lökosit antijenleri (HLA) haplotipleri ile kuvvetli ilişkisi ve eşzamanlı

ekstrahepatik otoimmün hastalıkların sıklığı, PSK'nın, immün aracılı bir fenomen olduğu konseptini desteklemektedir (3,5,6).

Genetik Predispozisyon

PSK'lı hastaların 1. derece akrabalarında, 9-39 kat daha fazla hastalık gelişme riski vardır. Son 20 yılda, HLA ile ilişkili aday gen çalışmalarına göre, HLA-DRB1*1501-DQB1*0602, HLA-DRB1*1301-DQB1*0603, ve HLA-A1-B8-DRB1*0301-DQB1*0201 en sık rastlanan haplotiplerdir. Yapılan çalışmalar göstermektedir ki, HLA doku antijenleri ile hastalık arasında kuvvetli ilişki vardır (4,7,8).

Bakteri, Moleküler Patern ve Doğal İmmün Sistem

PSK gelişmesinde mikrobiyal floranın rolü üzerinde de durulmuştur. İnflame barsaktan geçirgenliğin artması sonucu, biliyer traktusda inflamasyon oluşabilmektedir. İnce barsakta bakteriyel overgrowth ve bakteriyel antijenlerin portal dolaşıma geçmesi, hayvan modellerinde perikolanjitise neden olmaktadır. Ancak, insanlarda yapılan çalışmalarda ülseratif kolitisi hastalarda kanda portal venöz baktereminin sık olmadığı yönündedir. PSK'lı hastalarda, kan örneklerinde atipik perinükleer anti-nötrofilik sitoplazmik antikörlerin, diğer vaskülitlerden farklı olduğunu göstermektedir. Atipik anti-nötrofil sitoplazmik antikörler insan β -tubulin izotip 5 ve intestinal flora tarafından eksprese edilen protein FtZ ile cross reaksiyon meydana getirir. PSK'lı hastalar bu yüzden, intestinal mikroplara karşı bir aberant immün cevap oluşturur (8).

Her ne kadar bazı antibiyotikler alkalen fosfataz ve Mayo risk skorunu azaltsa da, uzun dönemde antibiyotiklerin PSK progresyonuna etkisi net değildir.

Normalde, safra yolu epitel hücreleri lipopolisakkarid ve lipoteikoik asit gibi barsak patojen ile ilişkili moleküler paternlere karşı maruz kalmaktadırlar. Bununla birlikte, lipopolisakkaridlere maruziyet, kolonik ve safra yolu epitel hücrelerinde tight junctionları, Toll-like receptor (TLR) 4-bağlı mekanizmalar aracılığıyla harap eder. Bu bariyerlerdeki değişimler, kolanjiositte safra asidi gibi maddelere karşı maruziyeti artırır. Hayvan modellerinde, kolanjiositteki tight junctionlardaki harabiyet, PSK gelişimi için önemli bir basamaktır. Örneğin farelerde, tight junctiondaki harabiyet portal trakta safra asidi göllenmesine, bu da, CD8+, CD4+ T hücelere inflamatuvar cevaba, tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- α), transforming growth faktör β 1 ve interlökin (IL)-1 β 'de up-regülasyonu

neden olur. Bu iltihabi infiltratlar, myofibroblast aktivasyonuna ve fibrozise neden olur. PSK'lı karaciğer örneklerinde, PSK'lı olmayan karaciğer örneklerine göre, biliyer epitelyal hücreler yüksek miktarda toll benzeri reseptörler [toll like receptors (TLR)], nükleotid bağlayan oligomerizasyon domain, MyD88/IRAK kompleks, TNF- α , interferon (IFN) gamma, IL-8 düzeyleri eksprese etmektedir. Erken evre PSK'da, geç evre PSK'ya göre, daha düşük IL-8, TNF- α ve TLR eksprese etmektedir. Endotoksine tekrar maruziyetlerde, PSK'lı hastalarda biliyer epitel hücrelerde devamlı yüksek miktarda IL-8 sekrete edilmesi, devamlı endotoksinlere maruziyeti gösterir. Bu aşırı cevap, IFN-gamma ve TNF-alfa seviyelerinde artış ile olmaktadır (biliyer epitelyal hücrelerden endotoksin aracılığı ile). Ayrıca, patojenler, T-helper (Th) 17'yi indükleyerek, TLR5 veya TLR7'yi stimüle eder ve IL-17 salınımına neden olur. Bu bulgulara göre, PSK'da, intestinal endotoksinlere karşı artmış immün cevap vardır. Bakteri ve dominant biliyer daralma arasındaki ilişki, ileri dönemlerde hastalığın ilerlemesine neden olur (7,8).

Adezyon Molekülleri ve Lenfosit Etkileşimi

Adezyon molekülleri ile lenfosit arasındaki ilişki, PSK patogenezinde önemli bir basamaktır. PSK gelişimi esnasında inflamatuvar mediatörler, değişik adezyon moleküllerini (intersellüler adezyon molekülleri, vasküler hücre adezyon molekül 1, mukozal addressin hücrel adezyon molekül 1 (MAdCAM-1) up-regüle ederler. Tipik olarak, MAdCAM-1 barsaktaki mukozal damarlarda eksprese edilirler. Bununla birlikte, inflamasyon durumlarında karaciğer endoteliumu tarafında eksprese edilirler. PSK'lı hastalarda, bazı kemokinlerde; CCL25, CCL28, CXCL12, CXCL16 değişik ekspresyonlar tesbit edilmektedir. CCL25 ve CCL28 up-regülasyonu, α 4 β 1 integrinleri aktive eder, bu da MAdCAM-1'e lenfosit bağlanmasını artırır. CCL28, α 4 β 1 integrini aktive eder ve onun vasküler hücre adezyon molekül 1'e adezyonunu (karaciğerde portal ve sinüzoidal endotelial hücrelerde) artırır. Lenfositler portal alana girince, CXCL12 ve CXCL16, safra kanalı epiteline lenfosit bağlanmasını kolaylaştırır (4,5,9,10).

Kolektomi, iltihabi barsak hastalıkları ve karaciğer transplantasyonu sonrası PSK gelişmesi, bunun, barsak ile karaciğer arasında lenfositler aracılığı ile ilişki olabileceğini düşündürmektedir. Aktive intestinal lenfositler, enterohepatik sirkülasyona geçmekte ve karaciğerde inflamasyona neden olmaktadır. Kemokin ve adezyon molekülleri devreye girer. Vasküler

endotelial protein 1(VAP-1), karaciğerin vasküler endotelial hücrelerinde ve mukozal damarlarında bulunmaktadır. İBH'lı hastalarda, intestinal venüllerde VAP-1 ekspresyonu up-regüle olmaktadır. VAP-1 aktivasyonu, hepatik venüllerde MDaCAM-1 ekspresyonunu arttırmaktadır. Bununla birlikte, hepatik MDaCAM-1 up-regülasyonu, diğer bazı karaciğer hastalıklarında da bulunmakta olduğundan, bu PSK'ya spesifik bir özellik değildir (8).

Antikorlar ve T Hücreleri

PSK'lı hastaların büyük bir kısmında biliyer epitelyal hücrelere bağlanan otoantikorlar bulunmaktadır. Bu otoantikorlar, biliyer epitelyal hücrelere bağlanarak, ERK1/2 transkripsiyonunda ekspresyon ve TLR'da up-regülasyon yolu ile, immün sistemi aktive etmektedirler. Bu antikorlar, IL-6 ekspresyonunda artışa, CD44 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artışa yol açmaktadır. PSK'lı hastalarda lenfositlerin, özellikle T lenfositlerin, portal trakta geçişi gösterilmiştir. Bu lenfositler, inflamasyonda rol oynamaktadır. PSK-ÜK'li hastalarda, sadece ÜK bulunan kişilere göre daha fazla, yüksek CD4+CD25+ regulatuvar T hücre oranı bulunmaktadır (5,8).

Taşıyıcı Defektleri

MDR3 (Multidrug resistance protein), fosfatidilkolinin biliyer ekspresyonu için gerekli bir proteindir. MDR3 defekti, bazı kolestatik sendromlarda ve ilaca bağlı kolestatik sendromlarda da bulunmaktadır. Fosfatidilkolinin biliyer konsantrasyonunun azalması, diğer safra asitlerinin toksisitesini artırmaktadır. Benzer şekilde, kistik fibrozis hastalığında bulunan CFTR mutasyonu, PSK'lı hastalarda da bulunmaktadır. Buna rağmen, MDR3 ve CFTR'nin PSK'ya nasıl yol açtığı, hastaların çoğunda bilinmemektedir (5,8).

KLİNİK BULGULAR

Hastalığın ortalama görülme yaşı, 40 yaş olup, erkeklerde daha sık görülmektedir. Hastalarda tanı genelde tesadüfen saptanır ve %50 vaka asemptomatiktir. Teşhis anında hasta asemptomatik olmasına rağmen, normal popülasyona göre daha kısa yaşam süresine sahiptirler. Asemptomatik PSK'lı hastalarda; 5 yıl sonra %22'sinde klinik semptomlar, 6 yıl sonra %76'sında hastalığın ilerlediğine ait kanıtlar (biyokimyasal, semptomatik veya radyografik) bulunmaktadır. Halsizlik, teşhis anında en sık görülen semptomdur. Diğer semptom ve bulgular ise; karın ağrısı (%37), sarılık (%30), ateş (%17)'dir.

Hasta tanı esnasında semptomatik ise, karaciğer transplantasyonu veya ölüme kadar geçen süre, ortalama 9 yıldır (semptomlara göre 12-18 yıl arasında olabilir).

PSK'lı hastaların erken döneminde, dominant biliyer striktürler asemptomatiktir. Sarılık nükesince, kaşıntıda kötüleşme, ateş atakları ve üşüme olması kolanjiti işaret eder ve brush sitoloji ve striktürlerin tedavisi için endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) yapılmalıdır. Sağ üst kadranda ağrı, halsizlik, kilo kaybı varsa, bu durum dikkatlice araştırılmalıdır.

TEŞHİS

PSK tanısı, klinik, laboratuvar, radyolojik görüntüleme ve histolojik bulgulara göre yapılmaktadır. Ülseratif kolitli bir hastada, alkalen fosfataz ve gama glutamil transpeptidaz (GGT) yüksekliği saptandığında, mutlaka PSK araştırılmalıdır.

Laboratuvar Bulguları

Serum laboratuvar bulguları, PSK tanısında çok anlamlı olmayıp, serum bilirübin seviyeleri ve/veya kolestatik enzimlerde artış varsa, özellikle klinik olarak anlamlı hiler veya ekstrahepatik striktür varlığında, ERCP yapılmalıdır. Kanser antijeni (CA) 19-9 yüksekliği saptanırsa, kolanjiyokarsinoma tanısı için pozitif prediktif değer (PPV) %67, sensitivitesi %14 düzeyindedir. PSK'lı hastalarda en sık rastlanan laboratuvar bulgusu, alkalen fosfataz yüksekliğidir. Bazı vakalarda, saptanan tek laboratuvar bulgudur. Fakat, alkalen fosfataz seviyesi hastalığın seyri esnasında değişken olup, normal de olabilir. Serum aminotransferaz seviyeleri her ne kadar normal olsa da, bazı vakalarda 2-3 kat yüksek olabilir. Yüksek değerler, akut biliyer tıkanıklığı ve otoimmün hepatit ile overlap sendromu gösterir. Serum bilirübin seviyesi normal olup, sadece önemli biliyer obstrüksiyon varsa oluşabilir. Karaciğer sirozu ve portal hipertansiyon gelişmedikçe, serum albümin düzeyi ve trombosit değerleri normal düzeylerde dir.

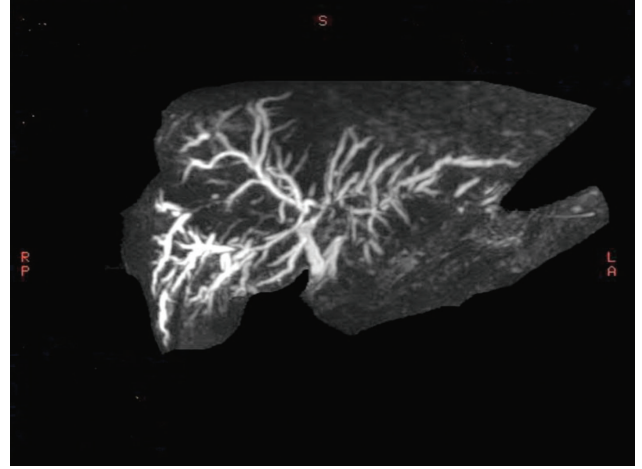
İBH'lı hastalarda artmış karaciğer testleri saptandığında, altta yatan PSK akla gelmelidir. Bazı nadir vakalarda, İBH'lı hastalarda magnetik rezonans (MR) enterografi çekildiğinde, intrahepatik dilatasyon gözlenebilir. Bu hastalarda MRCP, PSK varlığı ile ilgili bilgiler verebilir.

PSK, yüksek oranda nonspesifik otoantikorlar ile birlikte dir. Serolojik testler, otoimmün pankreatitis, otoimmün pankreatit ile ilişkili immünglobulin (Ig) G4 kolanjitis vakalarında bakılmalıdır (11).

Görüntüleme

Kolanjiyografi tanıda en iyi yöntemdir (3,12-14). İntrahepatik ve/veya ekstrahepatik safra kanallarında multifokal annüler daralma, normal veya hafif dilate segmentler, klasik bulgudur (Resim 1). Tipik olarak diffüz tutulum vardır. Bununla birlikte, %25'den fazla hastada, sadece intrahepatik hastalık vardır. Her ne kadar ERCP şüpheli biliyer obstrüksiyon veya kolanjiokarsinomada yararlı ise de, MRCP teknolojisindeki gelişmelerden dolayı, ERCP'den önce yapılmalıdır. MRCP, noninvaziv olup, ERCP'den daha ucuz olması ve radyasyon içermemesi bir avantajdır.

MRCP ve ERCP'de duktografik özellikler, biliyer sistemin diğer bazı hastalıklarında da görülebilir (Tablo 1,3). Bu nedenle



Resim 1. Magnetik rezonans kolanjiyopankreatografide primer sklerozan kolanjit bulguları.

Tablo 1. Sekonder kolanjit sebepleri

Enfeksiyon	Bakteriyel/parazitik kolanjit Rekürren piyojenik kolanjit
İmmün yetmezlik (Enfeksiyon)	Konjenital immün yetmezlik Akkiz immün yetmezlik (HIV v.s) Kombine immün yetmezlik Anjioimmünoblastik lenfadenopati
Mekanik/Toksik	Kolelitiazis/koledokolitiazis Cerrahi safra kanalı travması İntraarteryel kemoterapi İlacı bağlı sklerozan kolanjit
İskemik	Vasküler travma Hepatik allograft arteryel yetmezlik Paroksizmal nokturnal hemoglobüni
Diğer pankreatobiliyer hastalıklar	Kistik fibrozis Kritik hastalarda sklerozan kolanjit ABCB4 ilişkili kolanjiyopati Kronik pankreatit
Sistemik inflamatuvar hastalıklar	IgG4 ilişkili sistemik hastalık Hipereozinofilik sendrom Sarkoidozis Graft-versus-host hastalığı
Kolanjiyografide potansiyel taklit eden durumlar	Langerhans hücre histiozisi Sistemik mastositozis Caroli hastalığı Konjenital hepatik fibrozis Diğer tip duktal anomaliler Hodgkin hastalığı Kolanjitis glandularis proliferans Neoplastik/metastatik hastalık Amilodozis Hepatik allograft rejeksiyon

PSK tansı, klinik ve laboratuvar bulgular ile desteklenmelidir. ERCP, riskleri de göz önüne alındığında, özellikle, MRCP ve karaciğer biyopsisi kontrendike olan vakalarda, veya karaciğer biyopsisi ve MRCP ile tanı konulamayan PSK olgularında planlanmalıdır. Düşük klinik ihtimalli PSK olgularında, ERCP önerilmemekte, MRCP'de orta veya yüksek klinik şüpheli PSK vakalarında önerilmektedir.

PSK'da Duktografik Kriterler

PSK'da ilk ERCP kriterleri, 1984 yılında Li-Yeng&Goldberg tarafından tanımlanmıştır (14). Tipik değişiklikler, safra kanalının kenarında minör düzensizlikler ve prestenotik dilatasyon ile birlikte lokal daralma (tip 1), normal çaplı safra kanalından iplik benzeri daralmaya kadar değişen veya hafif dilatasyon (tip 2), multipl striktürlü sakküler dilatasyonlar (tip 3), periferik safra kanallarında ileri darlıklar ve dolum eksiklikleri (tip 4) saptanır. Bu klasifikasyon, daha sonra Majojie ve Ponsioen tarafından modifiye edilmiştir. Ponsioen klasifikasyonu, daha sonraları doğrulanmış ve Amsterdam kriterleri olarak kabul görmüştür (Tablo 2).

Olağan Dışı Kriterler

Bazı PSK hastalarında, Caroli hastalığı gibi intrahepatik safra kanallarında kistik dilatasyonlar bulunabilir. Konjenital hepatik fibrozis ve otozomal resesif polikistik böbrek hastalığında, intrahepatik safra kanallarında fusiform ve küçük kistik dilatasyonlar olabileceği unutulmamalıdır. ABCB4/MDR3 eksikliğinin adult formunda da, geniş unifokal veya multifokal iç şeklinde intrahepatik safra kanalı dilatasyonları (görünür safra kanalı stenozu olsun veya olmasızın) bulunabilir. Bu teşhis, ailesel safra taşı hastalığı olanlarda ve 40 yaş altı kolelizektomi geçirenlerde, gebelikte intrahepatik kolestazi geçirenlerde düşünülmeli, bu nedenle ABCB4 genotip araştırılması yapılmalıdır.

PSK'lı hastalarda, ERCP ötesinde, diğer endoskopik tetkikler [fırça biyopsi, duktal biyopsi, kolanjiyoskopi, endoskopik ultrasonografi (EUS), konfokal lazer endoskopi] önerilmemektedir. Bazı seçilmiş vakalarda, ekstrahepatik hastalık şüphesi veya sonuçsuz MRCP bulgularında, EUS [özellikle intraduktal ultrasonografi (IDUS)] ve elastografi, koledokta striktürler, duvar kalınlaşması ve karaciğer fibrozisini evrelemede yarar

Tablo 2. PSK'da kolanjiyografik değişiklikler- Amsterdam kriterleri

Tip	İntrahepatik	Ekstrahepatik
0	Belirgin anomali yok	Belirgin anomali yok
1	Multipl çap değişiklikleri; minimal dilatasyon	Safra kanalı konturlarında hafif irregülarite; striktür yok
2	Multipl striktürler; sakküler dilatasyon, ağaç formasyonunda azalma	Segmental striktürler
3	Yeterli doluş basıncına rağmen sadece sentral dallarda dolma; şiddetli budama görüntüsü	Safra kanalı uzunluğunda daimi striktür
4	-	Aşırı irregüler kenarlar; divertikül benzeri dışa doğru keseciklenme

Tablo 3. PSK ve diğer kolanjiyopatilerde karakteristik kolanjiyografi bulguları

Tanı	Ana Kolanjiyografik Özellikler
PSK	Multi-fokal intrahepatik ve intrahepatik safra kanalında striktürler (boncuk görünümü), hafif biliyer dilatasyon, safra kanalında divertikül benzeri çıkıntılar
Ascendan kolanjit	Multipl intrahepatik safra kanalı striktürleri, taş, biliyer apse
İskemik kolanjit	Proksimal intrahepatik safra kanalında striktürler, safra kanalı nekrozu, bilioma, apse
Kaustik kolanjit	Lokale intrahepatik safra kanalı striktürleri, safra kanalı duvarında düzensizlik
AIDS-ilişkili kolanjit	Distal koledokta striktür, papillitis, alkalkülöz kolesistit
IgG4 ilişkili kolanjit	Multi-fokal sentral safra kanalı striktürleri, safra kanalı duvarında vizible lümen ile birlikte kalınlaşma, otoimmün pankreatitte görülen anomalilerin olması
Portal biliopati	Santral ve ekstrahepatik safra kanalında düzensizlikler

sağlar. Eğer hastada; klinik olarak kötüleşme varsa (sarılık, kolanjit, kaşıntı), kolestatik enzimlerde artış varsa, veya MRCP'de yeni dominant striktür veya mevcut dominant striktürde ilerleme varsa, fırça sitoloji, endobilyer biyopsiler alınmalıdır.

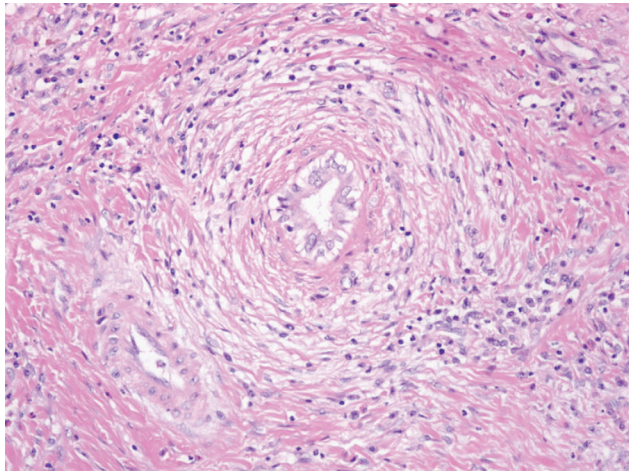
PSK'nın Saptanmasında ERCP

Dominant striktür ERCP'de; koledokta ≤ 1.5 mm çapında olmalı, ve/veya hepatik kanalda ≤ 1.0 mm, ve/veya ≤ 2 cm içinde stenoz olarak kabul edilmelidir. Multipl dominant striktürler, aynı hastada bulunabilir. PSK'lı hastanın seyrinde değişiklik (klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgular) varsa, tekrar ERCP endikasyonu olabilir. Bu şekilde, displazi veya kolanjiyokarsinoma riski araştırılmış olur (15).

Progresyon/yeni başlangıçlı MRCP'de önemli striktür varlığında; ultrasonografi (USG) veya MRCP'de progresif intrahepatik veya ekstrahepatik safra kanalı dilatasyonu varsa, duktal örnekleme ile birlikte ERCP yapılmalıdır (14,15). Yeni başlayan dominant striktürlü PSK'lı olgularda, kolanjiyokarsinoma riski olabilmektedir. Eşlik eden safra kanalı dolum defektleri, önemli biliyer dilatasyon (koledokta ≥ 2 cm, sağ veya sol intrahepatik dallarda ≥ 1 cm, diğer hepatik dallarda ≥ 5 mm) olması, kolanjiyokarsinoma'yı hatırlatmalıdır. Anormal sitolojik bulgular, ör: şüpheli malignite veya anöploid DNA bulguları, ERCP ile ve tekrar örnekleme ile, karaciğer transplantasyonu düşünülmüyor ise yakın takip edilmelidir.

Karaciğer Biyopsisi

Genelde, eğer küçük kanal PSK tutulumu yoksa ve otoimmün hepatit varsa, karaciğer biyopsisi gerekmez. PSK'nın histolojik bulgusu nonspesifik olup, biliyer sistemin tutulumu-



Resim 2. Primer sklerozan kolanjitte histolojik özellikler (konsantrik duktal fibrozis)

nun heterojen olması nedeniyle, değişkendir. Ancak, klasik tanımlama olan portal alandaki safra kanallarında konsantrik duktal fibrozis (soğan kabuğu), nadiren klinik pratikte göz önüne alınmaktadır (Resim 2). Karaciğer fibrozisini belirlemede, Batts-Ludwig skorlama sistemi kullanılmaktadır. Ayrıca, elastografi gibi noninvaziv yöntemler, fibrozisi ve sirozu belirlemede yarar sağlamaktadır (16).

PSK SUBTİPLERİ

- 1. Küçük kanal PSK:** PSK düşünülen vakalarda, normal kolanjiyografi saptanmışsa, karaciğer biyopsisi yapılarak küçük kanal PSK araştırılmalıdır. Kronik kolestatik yaklaşık %6 vakada, normal kolanjiogram ve İBH, eşzamanlı küçük kanal PSK mevcuttur. Küçük kanal PSK vakaları, klasik PSK vakalarındaki laboratuvar ve semptomlara sahiptir. Bununla birlikte, küçük kanal PSK vakaları, geniş kanal PSK vakalarına göre, daha uzun yaşam ve daha düşük kolanjiokarsinoma riskine sahiptir. Küçük kanal PSK vakalarının yaklaşık %20'si, 7-10 yıl içinde geniş kanal PSK vakalarına dönüşür.
- 2. Otoimmün hepatit ve PSK Overlap'i:** PSK vakalarında ≤ 6 oranında, bu overlap bulunmakta, ancak gerçek prevalans bilinmemektedir. Klasik PSK'ya benzer olarak, İBH sık olarak otoimmün hepatit + PSK birliktedir. "Uluslararası Otoimmün Hepatit Grup Skorlama Sistemi", otoimmün hepatit tanısına yardım eder, ancak otoimmün hepatit ve PSK overlap'inde önerilmez. Otoimmün hepatit ve PSK overlap'ı, anormal kolanjiyogram bulguları olan, biyokimyasal bulguları otoimmün hepatite benzeyen (artmış transaminaz seviyeleri ve artmış antikor titreleri), lenfoplazmositik portal alanda infiltrasyon veya tedaviye refrakter otoimmün hepatit vakalarında düşünülmelidir. Otoimmün hepatit + PSK overlap tablosu bulunan kişiler, otomün hepatit tablosu yalnız bulunan kişilere veya diğer overlap tablosuna (otoimmün hepatit ve primer biliyer siroz) sahip kişilere göre, daha kısa yaşam süresine (veya kısa karaciğer transplantasyon zamanına) sahiptir.

PSK'da KANSER GELİŞİMİ

Primer Sklerozan Kolanjit ve Kolanjiyosellüler Karsinom İlişkisi

PSK hastalığında; kolanjiyosellüler karsinom (KK), hepatosellüler karsinom (HCC), kolorektal, gastrik, pankreatik kanser,

safra kesesi malign polip birlikteliği görülebilmektedir. PSK vakalarının %10'u, KK ile birliktedir. PSK'de KK gelişme prevalansı, %30-42 civarında olup, PSK süresi ile KK insidansı arasında korelasyon yoktur. Genel popülasyona göre, PSK vakalarında, 1500 kat daha fazla KK görülme riski vardır. KK'nın %50'sinden fazlası, PSK gelişen vakalarda teşhisten itibaren 2 yıl içinde gelişir. PSK'da KK taraması, genelde yararlı olmamaktadır. Eğer tarama yapılacaksa, tarama için; karaciğer fonksiyon testleri, tümör belirteçleri ve klinik muayene 6 ay ara ile, USG ve MRCP 6-12 ay ara ile yapılmalıdır. PSK vakalarında, ursodeoksikolik asit (UDCA) kullanımının KK gelişme riskini azaltması ile ilgili olarak, Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği (AASLD) kesin bir öneride bulunmamaktadır.

PSK'da ileri yaş, sigara ve alkol kullanımı, eşlik eden uzun süreli İBH olması, kolorektal kanser varlığı, ülseratif kolitiste displazi olması, yüksek bilirübin seviyesi, proktokolektomi yapılmış olması, biliyer taşlar ve NKG2D (Natural killer group 2, member D)'de belli gen polimorfizmi varsa, KK gelişme riski artmıştır (3-5).

PSK tanısından sonra, yılda %1-2 oranında kolanjiokarsinoma görülme ihtimali vardır, yaşam boyu risk ise %5-10 civarındadır. Kolanjiyokarsinoma, PSK tanısından sonraki ilk 1-3 yılda daha siktir. İleri fibrozis varlığı, kolanjiokarsinoma gelişmesi için gerekmez. Artmış bilirübin seviyesi, İBH süresi, İBH-ilişkili kolorektal neoplazi öyküsü, kolanjiyokarsinoma için risk faktörüdür.

Kolanjiyokarsinoma tanısı, güçtür, özellikle benign dominant striktürden ayırımı zordur. PSK'da kolanjiyokarsinoma taramasında, yıllık MR ve MRCP, ultrason incelemesi, serum CA 19-9 düzeyi araştırılması yapılmalıdır. CA 19-9 seviyesi kesin belirleyici olmayıp, asemptomatik veya erken dönem kolanjiokarsinomada etkinliği ispatlanmamıştır. Ayrıca, CA 19-9 ile görüntü yöntemlerinin birlikte kullanılması, kolanjiyokarsinoma tanı olasılığını artırmaktadır. Dominant striktür ile birlikte normal CA 19-9 seviyesi, kolanjiokarsinoma şüphesi uyandırmalıdır.

Sitoloji ve FISH (Fluorescence In Situ Hybridization)

Rutin fırça sitolojisi analizi, tek başına kolanjiyokarsinoma tanısında sensitivitesi %40 veya daha az, ancak spesivitesi %100 civarındadır. FISH, klasik fırça yöntemine göre daha sensitiftir.

PSK ve KANSER TARAMASI

- 1. Safra kesesi kanseri:** PSK'lı hastalarda safra kesesi taşı sık olarak görülmektedir. Ayrıca, PSK'lı hastalarda artmış safra kesesi kanser insidansı mevcuttur. Her ne kadar gerçek prevalans bilinmese de, bir seride, PSK'lı hastalarda yapılan kolesistektomide %14 oranında safra kesesinde kitle, bunların da %57'sinde kanser saptanmıştır. Bu nedenle USG ile safra kesesi, yıllık takiplerde taranmalıdır.
- 2. Kolorektal kanser:** PSK ve ülseratif kolitis birlikteliğinde, 4 kat fazla artmış kolorektal karsinoma riski mevcuttur. Crohn hastalığı ile birlikte olan PSK'da da, artmış kolorektal kanser riski vardır.

Kolonoskopik Tarama

İBH ile birlikte PSK tanısı alan hastalarda, hemen ve yıllık kolonoskopik inceleme yapılmalıdır. Karaciğer transplantasyonu ile risk azalmamaktadır, bu yüzden yıllık taramaya devam edilmelidir. Biyopsi taramada sınırlı inceleme imkanı sağladığından, yeterli olamamakta olup, bu yüzden kromoendoskopi, tümörü saptamada daha faydalı olmaktadır. İleo-anal poş anastomozu (IAPA) uygulanan vakalarda, poş hala kanser için risk oluşturmaktadır. Bu yüzden, yıllık aralarla poş, kanser açısından incelenmelidir.

Kolektomi Endikasyonu

PSK-İBH varlığında, kanser, yüksek dereceli displazi ve unrezektabl düşük dereceli-displazi mevcutsa, kolektomi yapılmalıdır. PSK-İBH vakalarında sporadik adenomalar mevcutsa, endoskopik olarak takip önerilir.

TEDAVİ

- 1. Ursodeoksikolik asit (UDCA):** Tedavide en sık kullanılan ajandır. Doz, 17-23 mgr/kg/gün olup, yüksek dozlar toksik etkili olabilmektedir (17-19).
- 2. İmmünoşüpresif tedaviler:** Kortikosteroid, etanercept, tacrolimus, cyclosporine, azathiopurin, methotrexate ve infliximab, PSK tedavisinde yararlı olamamaktadır. Bu nedenle, immünoşüpresifler, PSK'da tedavide önerilmemektedir. Otoimmün hepatit-PSK'lı hastalar, otoimmün hepatit gibi immünoşüpresif ilaçlarla tedavi edilebilir. Tedavi süresi ve dozaj, otoimmün hepatit te-

davisi gibidir. Otoimmün hepatit-PSK'lı hastalarda UDCA tedavisinin yeri net olarak belli değildir (19-21).

- 3. Endoskopik tedavi:** Yeni veya kötüleşiren semptomlar varlığında, PSK'da ekstrahepatik biliyer dominant striktür varlığı düşünülmelidir. Dominant striktür tanımı, ana safra kanalında stenoz ≤ 1 mm ve hepatik kanalda ≤ 1.5 mm olduğu durumlar için kullanılır. Dominant striktür mevcutsa, kolanjiyokarsinoma varlığı araştırılmalıdır. Her ne kadar tam olarak bilinmese de, PSK'da dominant striktür varlığı %50 civarındadır. Semptomatik dominant striktür varlığı az olup, bakteri dominant striktürler de sık olarak (%40) bulunmaktadır. (14)

Dominant striktürlerin, dilatasyon ve dilatasyon + stent takılması ile genişletilmesi, uzun dönem biliyer drenaj ve semptomlarda azalmaya neden olur. Ancak, dilatasyon ve stent yerleştirilmesi, tek başına dilatasyon yapılan olgulara göre daha fazla komplikasyon oranına sahiptir. Stentler, kolanjitten sakınmak için, ortalama, 6-8 hafta tutulmalı, sonra değiştirilmelidir. Bazen darlığın düzelmesi için, stentlerin düzenli değiştirilmesi işlemleri, 6-12 aya kadar uzayabilir.

Oral antibiyotiklerin, dilatasyon ve/veya stent takılmasından sonra, minimum 5 gün verilmesi, kolanjit riskini azaltır. Fırça sitoloji ve/veya biyopsi örnekleme, kolanjiyokarsinoma açısından yapılmalıdır. Vakalarda, % 5-7 oranında post-ERCP pankreatit ve %1 kolanjit olasılığı mevcuttur. Post-ERCP komplikasyonları sıklığı, siroz varlığı, Crohn hastalığı, otoimmün hepatit, işlemi yapan kişinin deneyimi, sfinkterotomi veya biliyer dilatasyon işlemine göre değişmektedir. Her ne kadar terapötik endoskopi, semptomlarda azalma ve önleme, kolanjitisde tedavi imkanı sağlarsa da, hastalığın ilerlemesini modifiye edici etkisi belli değildir.

- 4. Karaciğer transplantasyonu:** Bazı İskandinav ülkelerinde PSK, karaciğer transplantasyonu için endikasyon oluşturur. Karaciğer transplantasyonu sonrası, PSK'lı hastalarda yüksek oranda başarı elde edilmektedir. Karaciğer transplantasyonu esnasında Roux-en-Y koledokojunotomi yapılarak biliyer rekonstrüksiyon sağlanır. Tedaviye refrakter hastalık, portal hipertansiyon gelişmesi, tedaviye refrakter kaşıntı olması, rekküran bakteriyel kolanjit, kolanjiyokarsinoma gelişmiş olması, bu hastalarda karaciğer transplantasyonu nedenidir (20).

Bu hastalarda karaciğer transplantasyonu sonrası ilk 30 gün içinde, akut hücresel erken rejeksiyon gelişebilir ve steroidlere tipik olarak cevap verir. Kronik duktopenik rejeksiyon, hepatik arter trombozu, anastomatik biliyer striktür ve rekkürant hastalık, gelişen diğer komplikasyonlardır.

- 5. Tekrarlayan PSK'da teşhis ve tedavi:** PSK, karaciğer transplantasyonundan 10 yıl sonra, %20-25 oranında nüks eder. Rekürrens PSK'nın ayırıcı tanısında; nonanastomatik biliyer striktürler, sitomegalovirüs (CMV) enfeksiyonu, hepatik arter trombozu gibi durumlar düşünülmelidir. Tipik olarak, PSK nüksü; karaciğer transplantasyonundan 90 günden sonra ortaya çıkar. Artmış serum alkalen fosfataz seviyesi, PSK rekürrensini gösterir ve kolanjiyografide tipik PSK özellikleri bulunur. Reküran PSK'yı önleyecek veya durduracak herhangi bir ilaç tedavisi yoktur. Karaciğer transplantasyonu başarı sağlar ancak tekrar PSK rekürrensi görülebilir.

GELECEK TEDAVİLER

Yeni Farmakolojik Tedaviler

Anti-tümör nekrozis faktör (TNF) antikorlar, PSK tedavisinde etkisizdir. Ustekinumab ve vedolizumab gibi biyolojik ajanların rolü ile ilgili çalışmalar devam etmektedir (21-23). JAK (Janus kinase), bir çok sitokinin sinyal yolağındaki bir trozin kinazdır. Tofacitinib, JAK inhibitörü olup, inflamatuvar sitokinleri T-hücre farklılaşmasını ve lipopolisakkarid ile indüklenmiş immün cevabı etkiliyerek, sinyal yolunu inhibe eder. Tofacitinib, ülseratif kolit tedavisinde de araştırılmaktadır. Imatinib, trozin kinaz inhibitörü olup, hayvan deneylerinde antifibrotik etkileri gösterilmiştir. PSK'da etkisi bilinmemektedir. Kolşisin ve pentoksifilin, PSK'da etkisi gösterilememiştir. Farnesoid X reseptör (FXR), bir nükleer reseptör olup safra asit hemostazını düzenler. Obetikolik asit, FXR aganosti olup, PSK ve primer biliyer biliyer siroz için etkisini araştırma çalışmaları devam etmektedir (24).

24-norUDCA, UDCA derivesidir. PSK hayvan modellerinde, karaciğer testlerinde ve histolojik özelliklerde düzelleme sağlamaktadır. PSK'da etkinliği ile ilgili çalışmalar devam etmektedir.

Sonuç olarak, PSK, nadir görülen ancak önemli bir kolestatik hastalıktır. Hastanın yaşam süresini ve kalitesini, olumsuz etkilemektedir. Erken tanı her zaman yarar sağlamaktadır. Etkili bir ilaç tedavisi olmadığından, günümüzde endoskopik tedaviler ve karaciğer transplantasyonu önem arz etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Lindkvist B, Benito de Valle M, Gullberg B, Bjornsson E. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology*. 2010;52:571–7.
2. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, Loftus EV, Jr, Yawn BP, Dickson ER, Melton LJ, 3rd. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology*. 2003;125:1364–9.
3. Chapman R, Fevery J, Kallou A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 2010;51:660–78.
4. Olsson R, Danielsson A, Jarnerot G, Lindstrom E, Loof L, Rolny P, Ryden BO, Tysk C, Wallerstedt S. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1991;100:1319–23.
5. John E. Eaton, Jayant A. Talwalkar, Konstantinos N. Lazaridis, Gregory J. Gores, Keith D. Lindor. Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis and Advances in Diagnosis and Management. *Gastroenterology* 2013 September; 145(3): 10.1053/j.gastro.2013.06.052.
6. Rossi RE, Conte D, Massironi S. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease: an update. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;28(2):123-31.
7. Spurkland A, Saarinen S, Boberg KM, Mitchell S, Broome U, Caballeria L, Ciusani E, Chapman R, Ercilla G, Fausa O, Knutsen I, Pares A, Rosina F, Olerup O, Thorsby E, Schrumpf E. HLA class II haplotypes in primary sclerosing cholangitis patients from five European populations. *Tissue antigens*. 1999;53:459–69.
8. O'Mahony CA, Vierling JM. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Seminars in liver disease*. 2006;26:3–21.
9. Borchers AT, Shimoda S, Bowlus C, Keen CL, Gershwin ME. Lymphocyte recruitment and homing to the liver in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Seminars in immunopathology*. 2009;31:309–22.
10. Kekilli M, Tunc B, Beyazit Y, Kurt M, Onal IK, Ulker A, Haznedaroglu IC. Circulating CD4+CD25+ regulatory T cells in the pathobiology of ulcerative colitis and concurrent primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2013 May;58(5):1250-5.
11. Angulo P, Peter JB, Gershwin ME, DeSotel CK, Shoenfeld Y, Ahmed AE, Lindor KD. Serum autoantibodies in patients with primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology*. 2000;32:182–7.
12. 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 Oct;151(4):660-669.
13. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA, Higgins PD. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology*. 2010;256:387–96.
14. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J, Arvanitakis M, et al. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *J Hepatol*. 2017 Jun;66(6):1265-1281.
15. Alkhatib AA, Hilden K, Adler DG. Comorbidities, sphincterotomy, and balloon dilation predict post-ERCP adverse events in PSC patients: operator experience is protective. *Dig Dis Sci* 2011 Dec;56(12):3685-8.
16. Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;98:1155–8.
17. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *The New England journal of medicine*. 1997;336:691–5.
18. Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology*. 2001;121:900–7.
19. Fickert P, Wagner M, Marschall HU, Fuchsichler A, et al. 24-nor Ursodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology*. 2006;130:465–81.
20. Welsh FK, Wigmore SJ. Roux-en-Y Choledochojejunostomy is the method of choice for biliary reconstruction in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation*. 2004;77:602–4.
21. Epstein MP, Kaplan MM. A pilot study of etanercept in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Digestive diseases and sciences*. 2004;49:1–4.
22. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, Blank MA, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *The New England journal of medicine*. 2012;367:1519–28.
23. Hommes DW, Erkelens W, Ponsioen C, Stokkers P, Rauws E, van der Spek M, ten Kate F, van Deventer SJ. A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *Journal of clinical gastroenterology*. 2008;42:522–6.
24. Lindor KD. Farnesoid X receptor agonists for primary biliary cirrhosis. *Current opinion in gastroenterology*. 2011;27:285–8.