

ПРИМАРНА БИЛИЈАРНА ЦИРОЗА

Бранка ФИЛИПОВИЋ¹, Мирослав ОПРИЋ², Анка МИЛИЧИЋ¹,
Светлана ПАРАНОС¹

1. Одељење за алергологију и клиничку имунологију Клиничко-болничког центра „Бежанијска коса”, Београд; 2. Одељење за клиничку патологију Клиничко-болничког центра „Бежанијска коса”, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ: Примарна билијарна цироза је хронично запаљење јетре с холестазом, које се одликује променама на интрахепатичним жучним каналићима у раним стадијумима и на паренхиму јетре када је већ болест напредовала. Обољење постепено прогредује у клиничку слику билијарне цирозе. Примарна билијарна цироза првенствено захвата особе женског пола свих раса и социјалног статуса, старости између 35 и 60 година. Наша болесница, жена старости 78 година, хоспитализована је ради лечења хипертрофичне кардиомиопатије. У току рутинског испитивања лабораторијских анализа, регистровани су знаци холестазе: високи нивои алкалне фосфатазе и гама-глутамил-трансферазе, комбиновани с тромбоцитопенијом, вероватно аутоимунског порекла. У серуму је утврђена хиперхолестеролемија (7,8 mmol/L), удружена с нормалним нивоима триглицерида. Главна дијагностичко мерило за примарну билијарну цирозу био је висок титар антимиохондријских антитела у серуму, који је код наше болеснице износио 1:640. Лек избора у терапији примарне билијарне цирозе јесте урсодеокихолна киселина, који смо применили код наше болеснице. Наша болесница с примарном билијарном цирозом интересантна је због коморбидитета с обољењем срца, које је прикривало обољење јетре.

Кључне речи: примарна билијарна цироза, антимиохондријска антитела. (СРП АРХ ЦЕЛОК ЛЕК).

УВОД

Примарна билијарна цироза, односно хронични не-супуративни деструкциони холангитис, јесте хронично, прогресивно запаљење јетре с холестазом, које представља најиспољенији синдром једног мултисистемског обољења. Ово обољење захвата интерлобуларне и жучне каналиће септума у виду грануломатозног деструкционог холангитиса, који на крају прогредује у цирозу [1]. Обољење се јавља 6 до 10 пута чешће код жена него код мушкараца, најчешће између 35. и 60. године. Епидемиолошке студије у Енглеској су утврдиле годишњу инциденцију од 5,8–10,6 на милион становника, а у Сједињеним Америчким Државама се годишње региструје 10 000 оболелих особа, уз стопу морталитета око 4,1 на милион становника [2]. Јавља се самостално или у склопу неког другог аутоимунског обољења: склеродермије, Хашимотовог тиреоидитиса, реуматоидног артритиса, системског еритемског лупуса или улцерозног колитиса [3, 4]. Свраб коже необјашњене природе, повишена алкална фосфатаза, блага хиперхолестеролемија чести су у раној фази болести и неретко погрешно протумачени или превиђени.

Приказ болесника

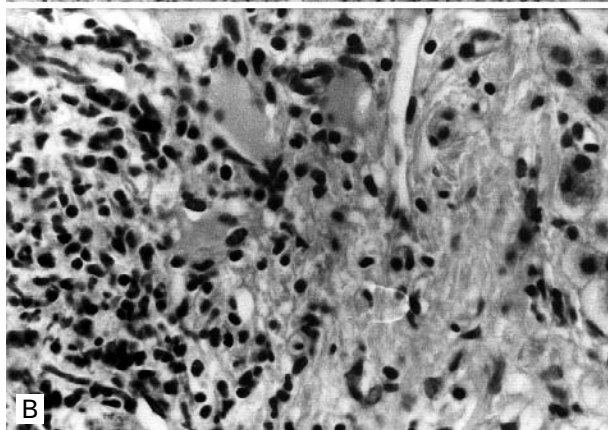
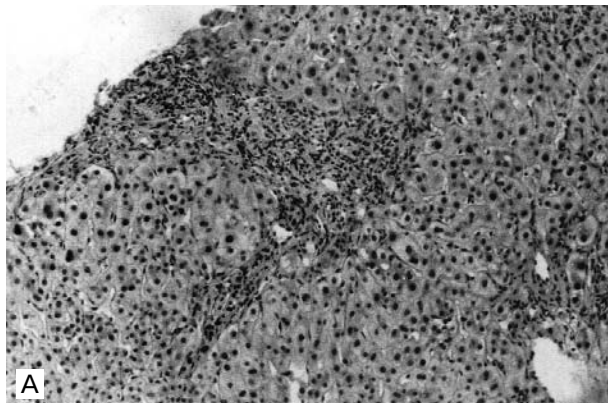
Болесница, стара 78 година, примљена је у КБЦ „Бежанијска коса” под клиничком сликом декомпензоване кардиомиопатије. Од главних тегоба наводи гушење, изражену малаксалост и општу слабост, замарање при физичком напрезању и отоке ногу, што је почело месец дана пре пријема у болницу. Болесница више од 10 година болује од артеријске хипертензије.

Приликом пријема у болницу, болесница је астеничне грађе, ортопноична, жућкасто пребојене коже и видљивих слузница. Аускултаторно: над десним плућним крилом нечујан дисајни шум од средњих плућних поља до база, а лево базално, ослабљен дисајни шум, уз обилан налаз касно-

инспиријумских пукота. Рад срца аритмичан, фреквенције око 140/min, уз груб систолни ејекциони шум над прекордијумом, с пунктумом максимумом над аортним ушћем; нормотензивна. Јетра се палпира за око 10 cm испод десног ребарног лука, без спленомегалије. На потколеницама тастасти едеми. У електрокардиограму: знаци фибрилације преткомора с апсолутном аритмијом комора, фреквенције око 150/min, комплекси QS од V₁ до V₄, уз знаке хипертрофије и систолног оптерећења леве коморе.

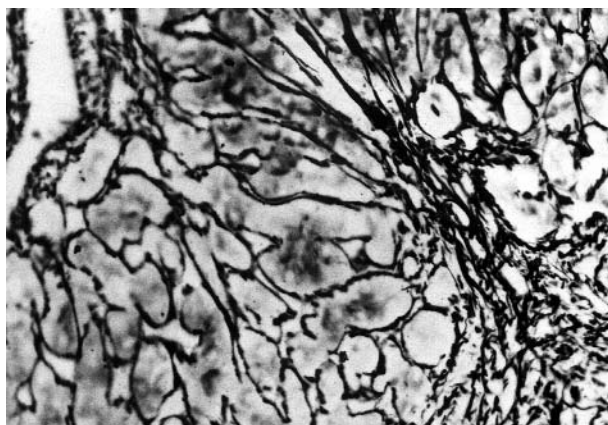
У основним лабораторијским анализама: тромбоцитопенија ранга 70–105 × 10³, без промена у броју еритроцита и леукоцита, уз благу конјуговану хипербилирубинемију (46,8 μmol/L пре терапије, и 19,5 μmol/L после терапије). У серуму: знатно високи нивои ензима холестазе (алкална фосфатаза: 845–1023 mmol/L; GT: 250–263 mmol/L), уз слабо изражене знаке некрозе ћелија јетре (AST: 70–84 U/L и ALT: 42–56 U/L). Електрофорезом протеина утврђена блага хипоалбуминемија, уз лаку хиперглобулинемију, преважно фракције гама и глобулинске фракције P. У липидограму је регистрована само хиперхолестеролемија (7,8 mmol/L), без промене у концентрацији триглицерида. Маркери хепатотропних вируса нису откривени, а коагулациони профил је био у границама референтних опсега. У седименту урина знаци уринарне инфекције изазване грам-негативним бактеријама (*E. coli*). На рендгенограму грудног коша уочава се излив у простор плеуре, десно, до предњег краја IV ребра, и хипостатска бронхопнеумонија, десно, паракардијално. Сенка срца миопатске конфигурације. Ехокардиографским прегледом нађени су знаци концентричне хипертрофије миокарда леве коморе и плућне хипертензије (48 mmHg), умерено тешка стеноза аортног ушћа и снижена ејекциона фракција (66 посто). На ултрасонографском прегледу трбуха запажена је хепатомегалија (170 mm), знаци калкулозе жучне кесе, без дилатације интрахепатичних и екстрахепатичних жучних путева, без спленомегалије (величина слезине 115 × 60 mm). Наведени налаз је потврђен прегледом абдомена компјутеризованом томографијом, чиме је искључена неоплазма јетре и панкреаса. Езофагодуоденоскопски налаз указује на дис-

тални езофагитис првог степена, каскадни желудац и хронични гастродуоденитис, без знакова компресије и неопроцеса на Фатеровој папили. Због тромбоцитопеније урађена је стернална пункција и добијен је нормалан налаз лозе мегакариоцита. Због упорне тромбоцитопеније, налаза жучних путева ултразвуком и повишених ензима холестазе



СЛИКА 1. а) Грађа јетре нарушена, портни простори инфилтрирани лимфоцитима и ретким хистиоцитима с разарањем ламина јетре. Хепатоцити показују знаке регенерације. (Хематоксилин-еозин, 200×); б) Увећан претходни приказ (HE, 400×).

FIGURE 1. a) Destruction of the liver tissue, portal areas are infiltrated by lymphocytes and rare histiocytes with apparently destroyed hepatic lamination. Some of hepatocytes are presenting signs of regeneration (Hematoxylin and eosin staining, 200×); b) Enlarged view of the previous description (HE, 400×).



СЛИКА 2. Ретикулинска мрежа нарушена пољем колапсне фиброзе (бојење на ретикулин, 400×).

FIGURE 2. The reticulin network is destructed by the field of collapsed fibrosis, (Reticulin staining, 400×).

обављене су имунолошке анализе. Утврђен је висок титар антимиохондријских антитела (1:640), без антинуклеарних антитела (методом индиректне имунофлуоресценције) у серуму, криоглобулина, реуматоидног фактора, имунских комплекса (методом полиетилен-гликол) и антинеутофилних антитела цитоплазме.

Дијагноза примарне билијарне цирозе хистолошки је потврђена слепом перкутаном биопсијом јетре (Слике 1 и 2). У току хоспитализације почета је терапија примарне билијарне цирозе урсоексихолном киселином и мањим дозама кортикостероидних лекова, уз пероралну надокнаду витамина AD (хепатопротективно) и одређеним хигијенско-дијететским режимом. Због знакова декомпензоване кардиомиопатије болесница је додатно лечена интензивном диуретском терапијом, инхибиторима ACE, коронарним дилататорима, антиаритмицима, антибиотицима. После примењене терапије настаје субјективно побољшање и пораст броја тромбоцита ($120 \times 10^3/L$).

ДИСКУСИЈА

Описана болесница с примарном билијарном цирозом, стара 78 година, неуобичајена је због три чињенице: релативно касног животног доба у коме је болест откривена, дугог асимптомског периода и изостанка коморбидитета с неком другом аутоимунском болешћу. С друге стране, знаци глобалног попуштања рада срца, кардијална хепатомегалија и калкулоза жучне кесе прикривали су основну болест.

Према нама доступним подацима из литературе обољење је претежно код особа женског пола, између 35 и 60 година живота [1], мада су описани и болесници старији од 65 година [5]. Према истим ауторима, дијагноза примарне билијарне цирозе после 65. године живота носи са собом и већу опасност од бржег развоја цирозе јетре и краћег интервала између постављене дијагнозе и леталног исхода [5, 6]. Примарна билијарна цироза се често открива у току других аутоимунских обољења, као што су: Сјогренов синдром, морбус Рејно, саркоидоза [3, 7]. Кихл (Kiechl) и сарадници [8], у свом приказу 43-годишње болеснице, описују удруженост примарне билијарне цирозе с миастенијом гравис, тврдећи да постоји облигатна повезаност оба обољења. Код наше болеснице постоје декомпензована хипертрофична кардиомиопатија и плућна хипертензија, чији су симптоми, бар у почетку, највероватније прикривали пресимптомски стадијум болести.

Примарна билијарна цироза одликује се повишеном концентрацијом алкалне фосфатазе, гама-глутамил-фосфатазе, 5-нуклеотидазе и леуцин-аминопептидазе у серуму. Главно дијагностичко мерило за примарну билијарну цирозу јесте налаз антимиохондријских антитела (AMA, титар већи од 1:40) у серуму, са специфичношћу за антиген M_2 унутрашње мембране митохондрија хепатоцита [9]. Берг и његови сарадници су у серуму особа оболелих од примарне билијарне цирозе открили још неколико специфичних антимиохондријских антитела, и то антитела специфична за антиген M_4 и антитела специфична за антиген M_8 , а 1984. године откривена су и антитела специфична за антиген M_9 , која су позитивна у раним стадијумима примарне билијарне цирозе и код око 50 посто рођака оболелих од примарне билијар-

не цирозе који не поседују антитела специфична за антиген M_2 [10, 11]. На основу специфичности антитела, болесници се класификују у три велике групе. Прва група поседује само антитела специфична за M_2 и прогноза њиховог обољења је најбоља. Друга група, која поседује антитела специфична за антигене M_2 и M_8 , с лошијом је прогнозом, док је трећа група, с антителима у серуму специфичним за антигене M_4 и M_8 , с најлошијом прогнозом обољења. Код извесног броја болесника у серуму не налазимо позитиван титар антитела специфичних за антиген M_2 , али се може установити значајан титар антиглаткомисајних антитела, уз негативан налаз антинуклеарних антитела [12]. Антинуклеарна антитела су иначе клинички значајна за дијагнозу примарне билијарне цирозе код око 30 посто болесника. Већи проценат позитивности се среће код болесника с екстрахепатичним манифестацијама примарне билијарне цирозе, као што су синдром сика (*sicca*), дифузна склеродермија. Нивои АМА код наше болеснице били су значајно повишени (1:640), али нисмо регистровали антинуклеарна антитела, што је корелисало с изостанком екстрахепатичних манифестација.

Групу аутоантитела значајних за дијагностику примарне билијарне цирозе чине и аутоантитела против пируват-дехидрогеназног комплекса унутрашње мембране митохондрија, и то на субјединицу E_2 [13], чиме се евентуално може објаснити да је молекуларна „мимикрија” један од имунопатогенетских механизма у примарној билијарној цирози. У настанку обољења битну улогу играју бактериолошки фактори који обухватају појаву облика *R. E. coli* у столицу и већу учесталост уринарних инфекција изазваних грам-негативним бактеријама [14], као што је случај и код наше болеснице. У липидограму код око 60–70 посто болесника описана је изразита хиперхолестеролемија, без промена у концентрацији триглицерида (слично као код наше болеснице), као и појава у серуму ненормалног липопротеина алфа и икс (који највероватније бива уграђен у мембрану лимфоцита Т и „задужен” је за њихове цитотоксичне ефекте).

У постављању дијагнозе примарне билијарне цирозе многобројни дијагностички поступци (ултрасонографија и компјутеризована томографија абдомена, ендоскопска ретроградна холангиопанкреатографија, лапароскопија) играју улогу у искључивању секундарних узрока билијарне цирозе, док патохистолошки преглед ткива јетре служи само као метод за верификацију дијагнозе. Иако не постоји специфич-

на терапија за примарну билијарну цирозу, примена урсодеооксихолне киселине према нама доступним подацима [15] доводи до делимичног побољшања клиничке слике, али се први терапијски ефекти уочавају тек 6 месеци од почетка примене терапије. Бројни покушаји примене кортикостероидних лекова као основне терапије нису се показали ефикасним, јер само тренутно делују ка смањењу степена инфламације паренхиме јетре, али не спречавају развој цирозе. Најважнији терапијски поступак јесте ортотопска трансплантација јетре код које је учесталост рецидива врло мала [16].

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ćvorić M. Primarna bilijarna ciroza. U: Teodorović J (Ured). Gastroenterologija. III deo. Excelsior, Beograd 1999;312-7.
2. Jorge AD, Leuschner U. Primary biliary cirrhosis. Aetiology, diagnosis, clinical manifestations, treatment, mechanisms of action. 6th edition. Falk Foundation, Freiburg 2000.
3. Akimoto S, Ishikawa O, Takagi H, Miyachi Y. Immunological features of patients with primary biliary cirrhosis (PBC) overlapping systemic sclerosis: a comparison with patients with PBC alone. J Gastroenterol Hepatol 1998;13:897-901.
4. Koulentaki M, Koutroubakis IE, Petinaki E, Tzardi M, Oekonomaki H, Mouzas I et al. Ulcerative colitis associated with primary biliary cirrhosis. Dig Dis Sci 1999 44:1953-6.
5. Newton JL, Jones DE, Metcalf JV, Park JB, Burt AD, Bassendine MF et al. Presentation and mortality of primary biliary cirrhosis in older patients. Age Ageing 2000;29:305-9.
6. Tsuji K, Watanabe Y, Van De Water J, Nakanishi T, Kajiyama G, Parikh-Patel A et al. Familial primary biliary cirrhosis in Hiroshima. J Autoimmun 1999;13:171-82.
7. Maddrey WC. Sarcoidosis and primary biliary cirrhosis. Associated disorders? N. Engl J. Med 1983;308:588-90.
8. Kiechl S, Kohlendorfer U, Willeit J, Pohl P, Vogel W. Myasthenia gravis and primary biliary cirrhosis. Common immunological features and rare coincidence. Acta Neurol Scand 1996;93:263-5.
9. Strassburg CP, Jaeckel E, Manns MP. Anti-mitochondrial antibodies and other immunological tests in primary biliary cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1999;11:595-601.
10. Klein R, Berg PA. Organ specific antibodies against liver mitochondria in patients with primary biliary cirrhosis (PBC) and their relatives. Hepatology 1984;4:750.
11. Klatskin G, Kantor FS. Mitochondrial antibody in primary biliary cirrhosis and other disease. Ann Intern Med 1972;77:553.
12. Kitami N, Komada T, Ishii H, Shimizu H, Adachi H, Yamaguchi et al. Immunological study of anti-M2 in antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis. Intern Med 1995 34:496-501.
13. Potter KN, Thomson RK, Hamblin A, Richards SD, Lindsay JG, Stevenson FK. Immunogenetic analysis reveals that epitope shifting occurs during B-cell affinity maturation in primary biliary cirrhosis. J Mol Biol 2001;306(1):37-46.
14. O'Donohue J, Workman MR, Rolando N, Yates M, Philpott-Howard JW. Urinary tract infections in primary biliary cirrhosis and other chronic liver diseases Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1997;16:743-46.
15. Ikeda T, Sato C, Noguchi O, Kobayashi F, Tozuka S, Sakamoto S et al. Improvement of peripheral blood lymphocyte subsets in primary biliary cirrhosis after ursodeoxycholic acid therapy. J Gastroenterol Hepatol 1996;11:366-72.
16. Nozaki H. Experimental study on the effect of ursodeoxycholic acid in liver transplantation. J Jpn Surg Soc 1992;93:1481-8.

PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS: REPORT

B. FILIPOVITSH¹, M. OPRITSH², A. MILICHITSH¹, S. PARANOS¹

1. Department of Alergology and Clinical Immunology, Bezhanijska Kosa Clinical and Hospital Centre, Belgrade

2. Department of Clinical Pathology, Bezhanijska Kosa Clinical and Hospital Centre, Belgrade

Chronic non-suppurative destructive cholangitis, the so-called primary biliary cirrhosis, is characterised by changes, which occur in intrahepatic bile ducts in early stages and in hepatic parenchyma as the disease progresses. The disease gradually evolves into the full-blown picture of biliary cirrhosis. Primary biliary cirrhosis predominantly affects women between 35 and 60 years of age in all social classes and in all races. Our patient was a woman, old 78 years old who admitted for treatment of hypertrophic cardiomyopathy. During the routine laboratory exploration, signs of cholestasis were noted: higher values of alkaline phosphatase and gamma glutamyl transferase, combined with low level of platelets, probably of autoimmune origin. Hypercholesterolaemia (7.8 mmol/L) associated with normal values of triglycerides was observed. The main criterion for establishing the diagnosis of primary biliary cirrhosis was the titer of antimitochondrial antibodies in the serum, which was 1:640. At the same time, she had a urinary infection, caused by Escheri-

chia coli, which confirmed possible relationship between primary biliary cirrhosis and occurrence of some Gram negative bacteria, reported elsewhere. On the other hand, biopsy of the liver was just an auxiliary method, serving for the confirmation of diagnosis. Ursodeoxycholic acid was used as the main drug in the therapy of primary biliary cirrhosis. This case of primary biliary cirrhosis is a worth report because of the comorbidity with cardiac symptoms, which were covering symptoms of hepatic disorder.

Key words: Primary biliary cirrhosis, antimitochondrial antibodies. (SRP ARH CELOK LEK).

BRANKA FILIPOVIĆ
11000 Beograd, Janka Veselinovića 21
Tel.: 011-4445279
e-mail: branka_filipovic@yahoo.com