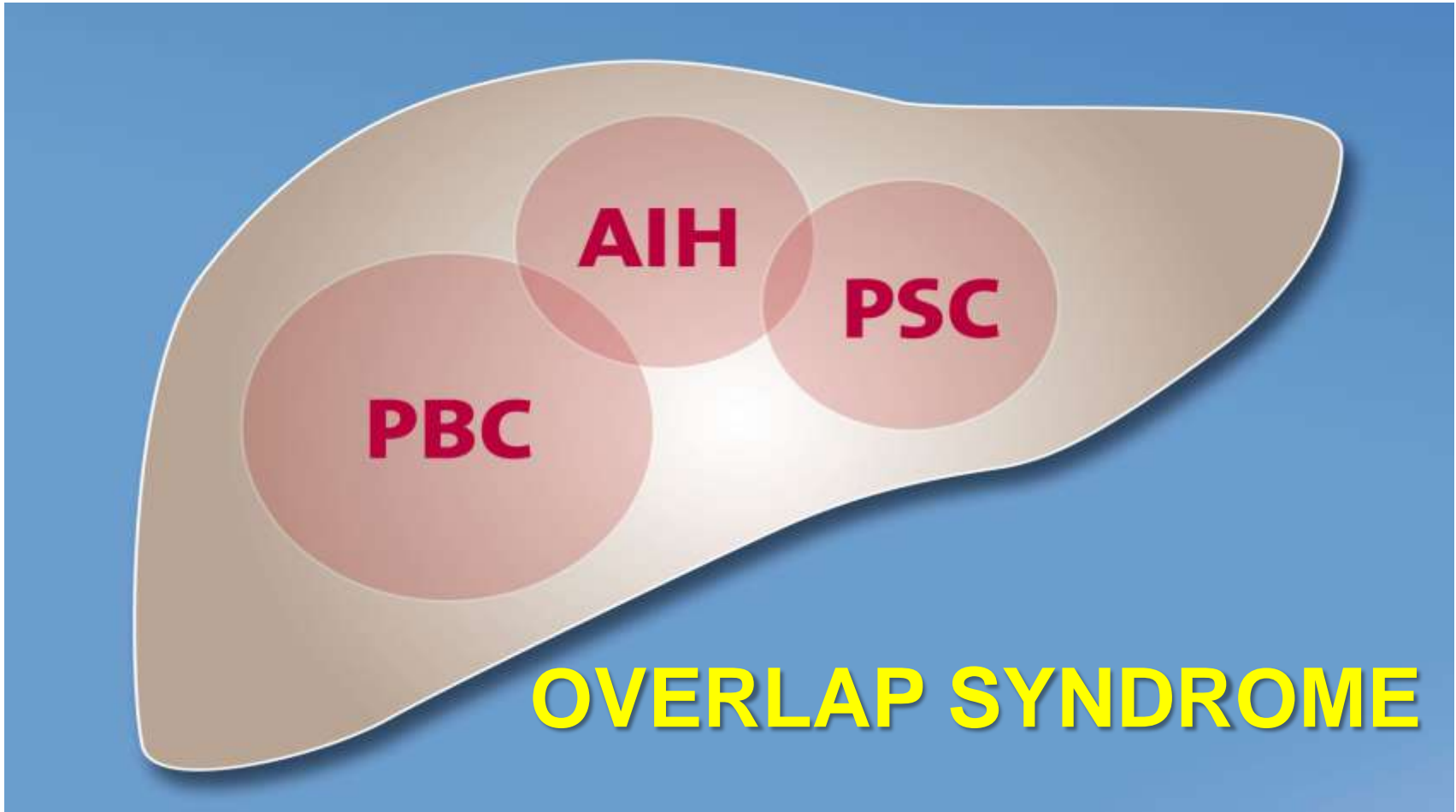


PBC và PSC có gì khác nhau?



PGS.TS.BS BÙI HỮU HOÀNG
Phó Chủ tịch – Hội Gan mật TpHCM
Trưởng Khoa Tiêu hóa
BV ĐH YD TpHCM



PBC: Primary Biliary Cirrhosis
PSC: Primary Sclerosing Cholangitis

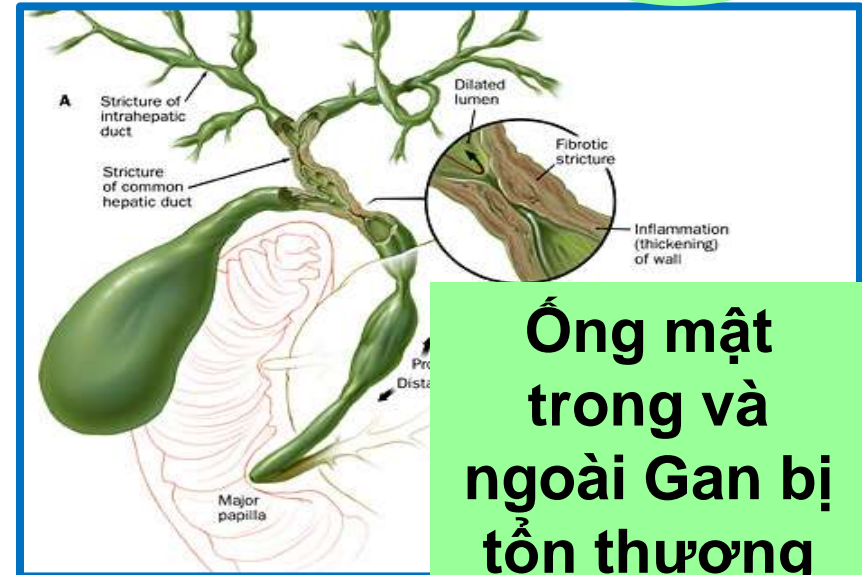
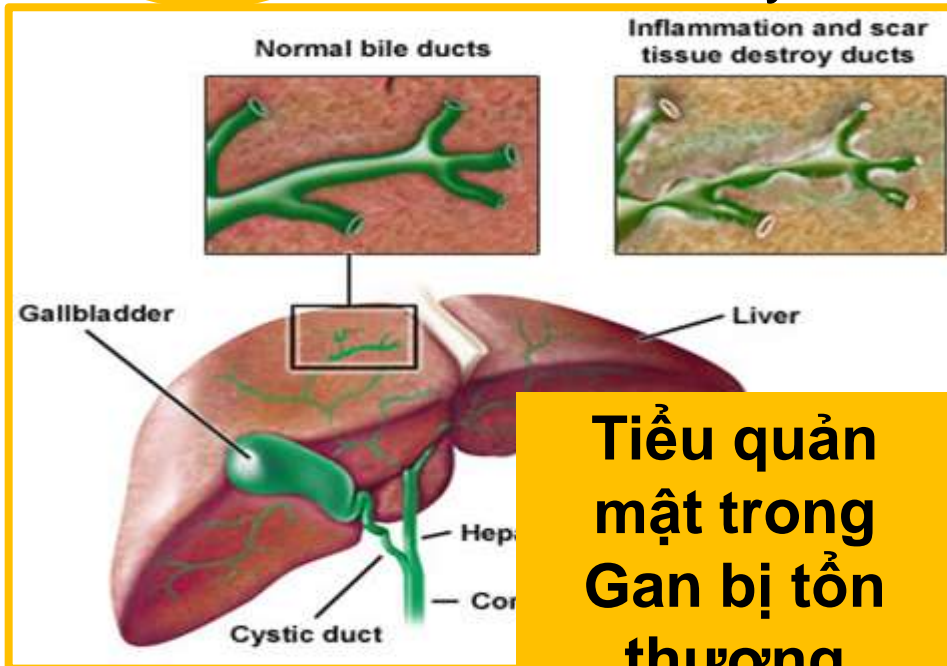
Bệnh gan tự miễn

PBC

PBC: Primary Biliary Cirrhosis →
Primary Biliary **Cholangitis** (09/2015)

PSC

PSC: Primary Sclerosing **Cholangitis**



Beuers et al. Jour Hepatol - 11/2015

Tần suất của PBC và PSC

Tần suất mới mắc	
PBC	PSC
<i>trên 100,000 dân</i>	
1.9 - 40.2	16.2

* Do tần suất phát hiện được của mỗi bệnh

Tuổi trung bình khi chẩn đoán	
PBC	PSC
15 - 50 tuổi	40 tuổi

Tỷ lệ Nữ : Nam	
PBC	PSC
Nữ (F)	Nam (M)
F:M (9:1)	F:M (1:2)

Tần suất mới mắc của bệnh tùy thuộc vào các xét nghiệm chẩn đoán sẵn có và kiến thức của BS về bệnh gan tự miễn.

PBC thường được biết nhiều hơn PSC vì có chỉ dấu chuyên biệt để chẩn đoán (AMA)

Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm	PBC	PSC
Triệu chứng thường gặp ở giai đoạn sớm	<ul style="list-style-type: none">- Không triệu chứng,- Nếu có: mệt mỏi, ngứa, sicca syndrome- Tăng ALP đơn độc	<ul style="list-style-type: none">- 50% không triệu chứng,- Nếu có: mệt mỏi, ngứa
Triệu chứng thường gặp ở giai đoạn muộn	<ul style="list-style-type: none">- Đau hạ sườn phải- Tăng áp TMC + suy gan (lách to, cổ trướng phù chân)- Xanthoma, xanthelasma, tăng cholesterol máu- Vàng da, vàng mắt xuất hiện muộn hơn PSC- Đau cơ, xương khớp- Loãng xương (osteoporosis)- Tiêu chảy, tiêu phân mỡ- Sụt cân- Bệnh tự miễn khác đi kèm	<ul style="list-style-type: none">- Đau hạ sườn phải- Viêm đường mật (sốt, lạnh run, đổ mồ hôi ban đêm...)- Vàng da, vàng mắt xuất hiện sớm hơn PBC- Gan to, lách to- Sụt cân- Thường đi kèm vi IBD, đặc biệt Viêm loét đại tràng (80%) → cần nội soi đại tràng, sinh thiết



Medscape®

www.medscape.com

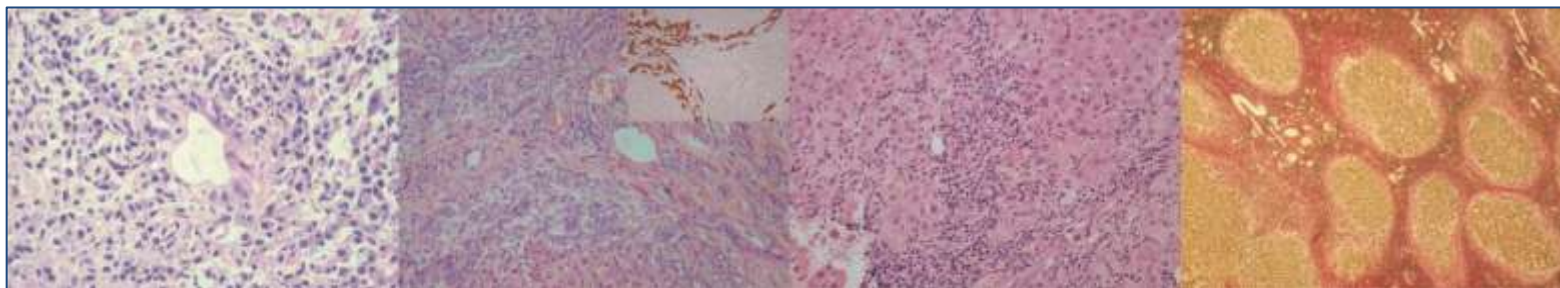


Chẩn đoán

Đặc điểm	PBC	PSC
Lâm sàng	<ul style="list-style-type: none">• Không triệu chứng• Mệt, ngứa• 50% kết hợp bệnh tự miễn khác	<ul style="list-style-type: none">• Ngứa• Viêm đường mật• Kết hợp IBD (80% viêm loét đại tràng)
Xét nghiệm	<ul style="list-style-type: none">• Tăng ALP• > 90% AMA (+) \geq 1:40 (AMA-M2 đặc hiệu hơn)	<ul style="list-style-type: none">• Tăng ALP (hầu hết)• P-ANCA (+) vài tr.hợp• IgG4 tăng (10%)
Hình ảnh học	<ul style="list-style-type: none">• Không giúp chẩn đoán	<ul style="list-style-type: none">• MRCP hoặc ERCP: Hẹp đường mật
Sinh thiết gan	<ul style="list-style-type: none">• Viêm đường mật phá hủy không mưng mủ và giảm ống mật	<ul style="list-style-type: none">• Không cần, ngoại trừ Overlap syndrome hoặc Small duct PSC
Yếu tố di truyền	<ul style="list-style-type: none">• Không liên quan rõ ràng	<ul style="list-style-type: none">• Liên quan NST 6, đặc biệt HLA-B8 và HLA-DR3

Mô bệnh học trong PBC

- Sinh thiết gan thường không bắt buộc
- Cần thiết khi:
 - Các kháng thể chuyên biệt âm tính
 - Nghi có kết hợp với AIH hoặc NASH
 - Có kết hợp với bệnh toàn thân/ngoài gan



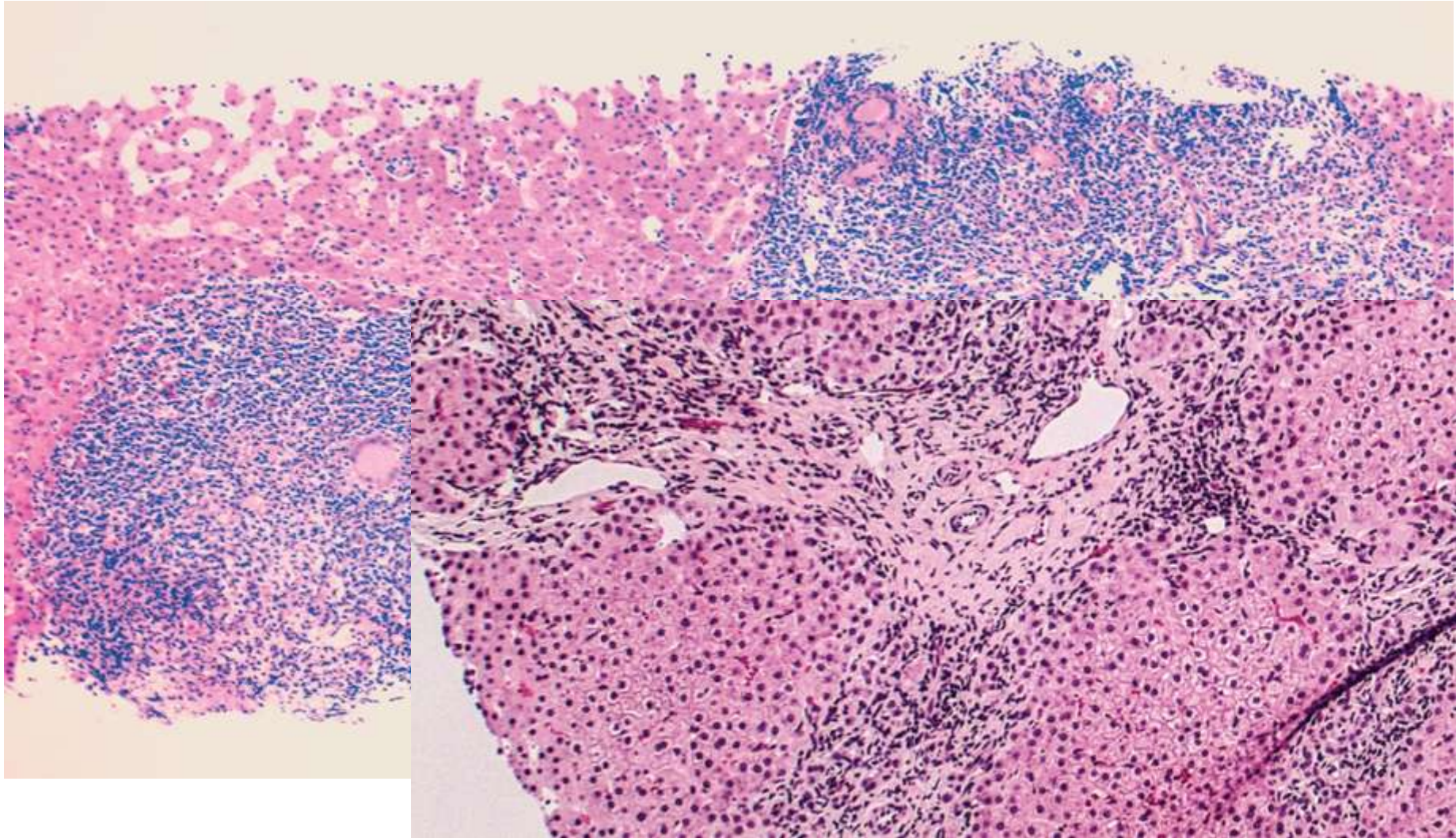
Lymphocytic cholangitis

Bile duct loss and
ductular reaction

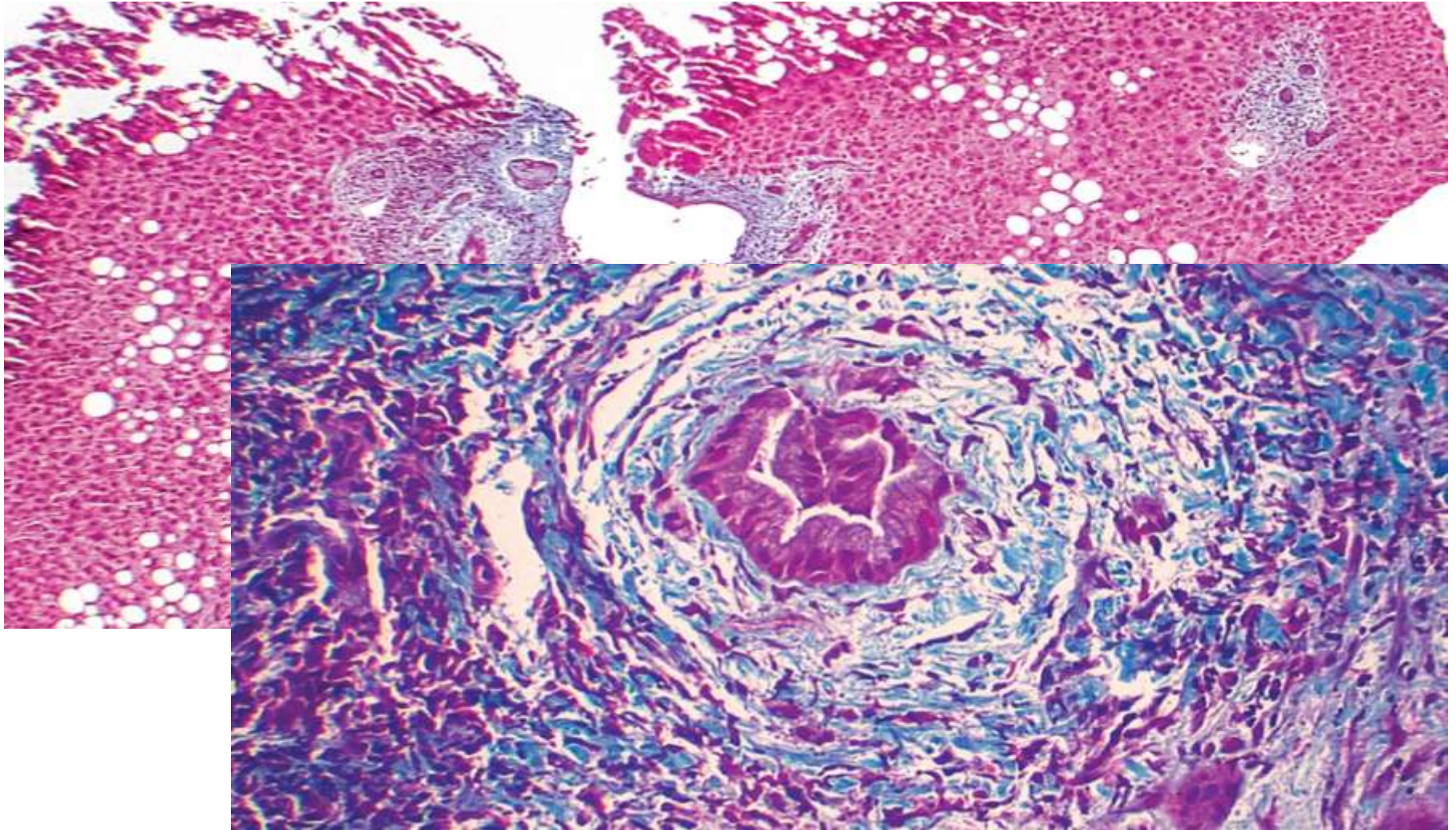
Interface hepatitis

Cirrhosis

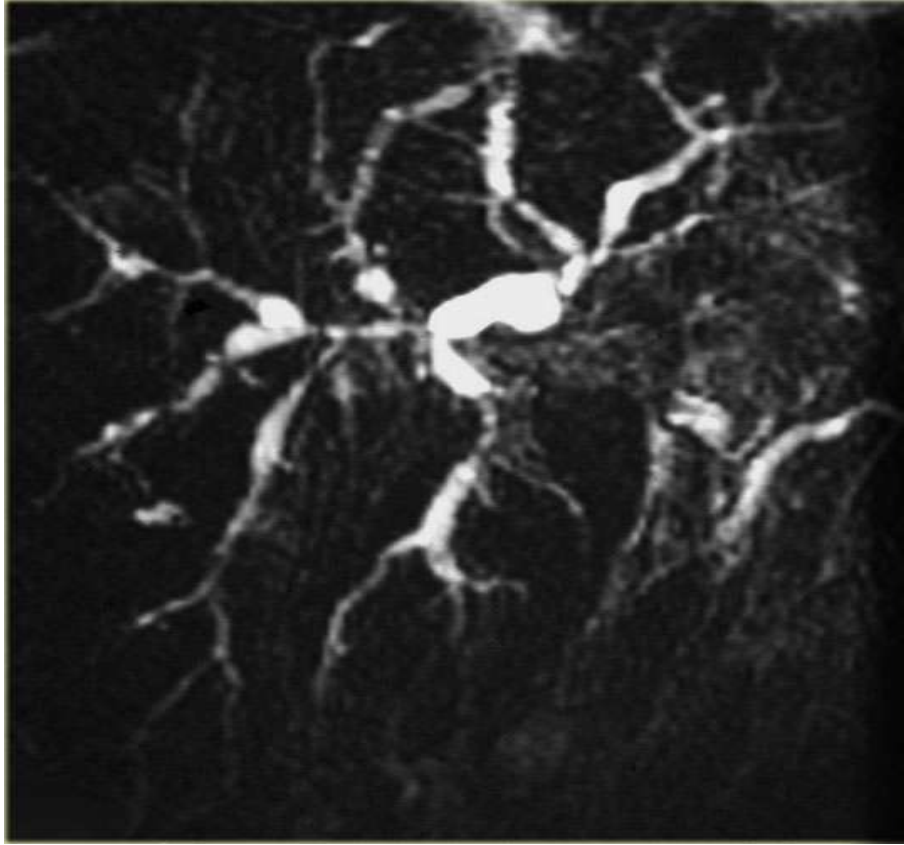
Mô bệnh học trong PBC



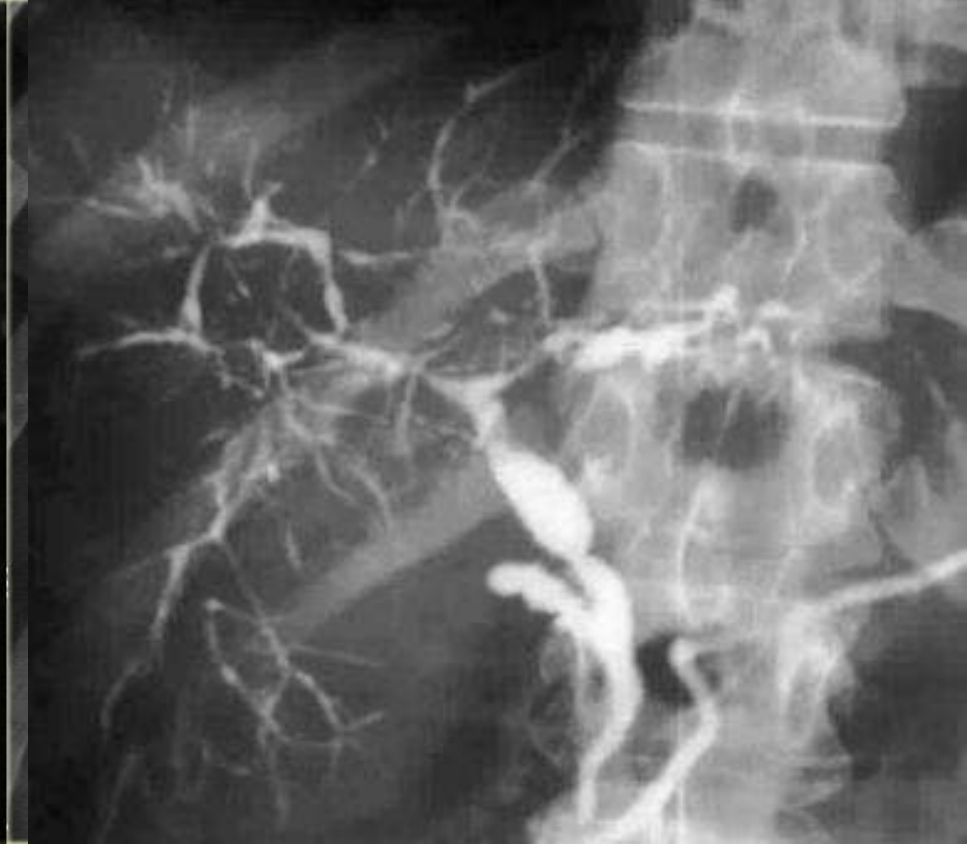
Mô bệnh học trong PSC



Hình ảnh học trong PSC



MRC



ERCP

Các bệnh tự miễn thường đi kèm với PBC



Journal of Autoimmunity
Volume 64, November 2015, Pages 42-52



Review article

The immunogenetics of primary biliary cirrhosis: A comprehensive review

G.J. Webb ^a, K.A. Siminovitch ^b, G.M. Hirschfield ^a✉

Table 1

Coincidence of other autoimmune disease with PBC.

Probable or definite co-incident condition	Number (%); n = 160
Sjögren syndrome	40 (25)
Autoimmune thyroid disease	37 (23)
Rheumatoid arthritis	27 (17)
Scleroderma	12 (8)
Raynaud's phenomenon	38 (24)
Systemic lupus erythematosus	2 (1)
Autoimmune thrombocytopenic purpura	2 (1)
Pernicious anemia	6 (4)
All conditions	84 (53)

Adapted from Watt et al. [3].



Các bệnh ác tính thường đi kèm với PSC



Malignancy in Primary Sclerosing Cholangitis: Bile Duct, Liver, and Colon

Roger W. Chapman, M.D., F.R.C.P.

Cancer	Observed	Expected	Standard incidence ratio	95% CI
Colorectal	12	1.2	10.3	5.3 - 18.1
Hepatobiliary	53	0.3	160.6	120 - 210
Pancreatic	5	0.3	9.7	4.7 - 33.4
Other	16	11.8	1.4	0.8 - 2.2

Figure 1 Standard incidence ratio for first cancer after diagnosis in 604 patients with PSC. Reprinted with permission from *Journal of Hepatology*.⁴ Copyright 2002, Elsevier.

Chẩn đoán ban đầu của PBC

- PBC should be suspected in patients with persistent cholestatic serum liver tests or symptoms
 - Including pruritus and fatigue

Recommendations*	Grade of evidence	Grade of recommendation
In adults with cholestasis and no likelihood of systemic disease, an elevated ALP plus AMA at a titre >1:40 is diagnostic	III	1
In the correct context, a diagnosis of AMA-negative PBC can be made in patients with cholestasis and specific ANA immunofluorescence (nuclear dots or perinuclear rims) or ELISA results (sp100, gp210)	III	1
Liver biopsy not required for diagnosis of PBC, unless PBC-specific antibodies absent, coexistent AIH or NASH suspected, or other (usually systemic) comorbidities are present	III	1
AMA reactivity alone is not sufficient to diagnose PBC. Follow up patients with normal serum liver tests who are AMA positive with annual biochemical reassessment for the presence of liver disease	III	1

*Statements 7–10

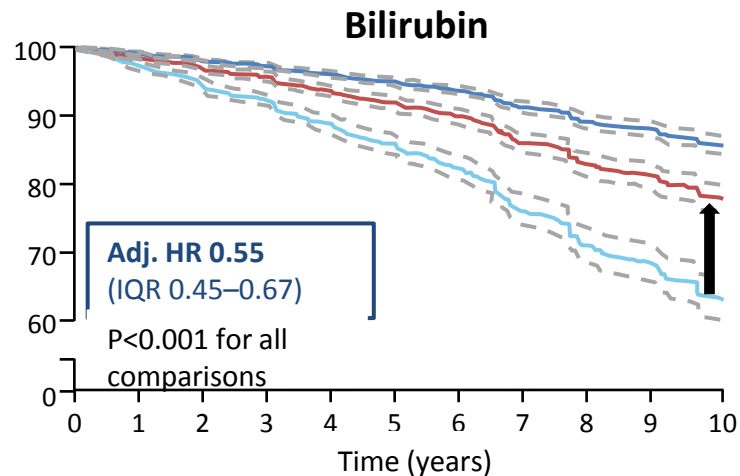
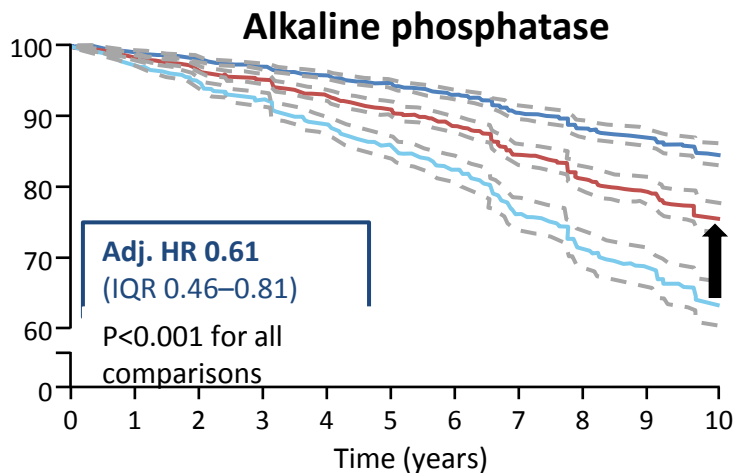
PBC: Điều trị

- **1st line: UDCA 13 -15 mg/kg/ngày**
 - Cải thiện xét nghiệm chức năng gan
 - Làm chậm tiến trình xơ hóa gan
 - Giảm nhu cầu ghép gan
- Điều trị triệu chứng (ngứa)
 - Cholestyramine, sertraline, naltrexone, rifampin
- Bổ sung vitamin
 - Calcium 1500mg/ngày
 - Vitamin D 800 IU/ngày

UDCA is associated with prolonged transplant-free survival of PBC patients: even in the absence of biochemical improvements

- **Global PBC study**, n=3902 patients, 90% **UDCA-treated**
- IPTW-inverse probability of treatment weighted adjusted Cox regression analyses
- Overall IPTW-adjusted **HR of UDCA: 0.46** (IQR 0.40–0.52, p<0.001)

— Reduction in dose after 1-year UDCA — No reduction after 1-year UDCA — No treatment



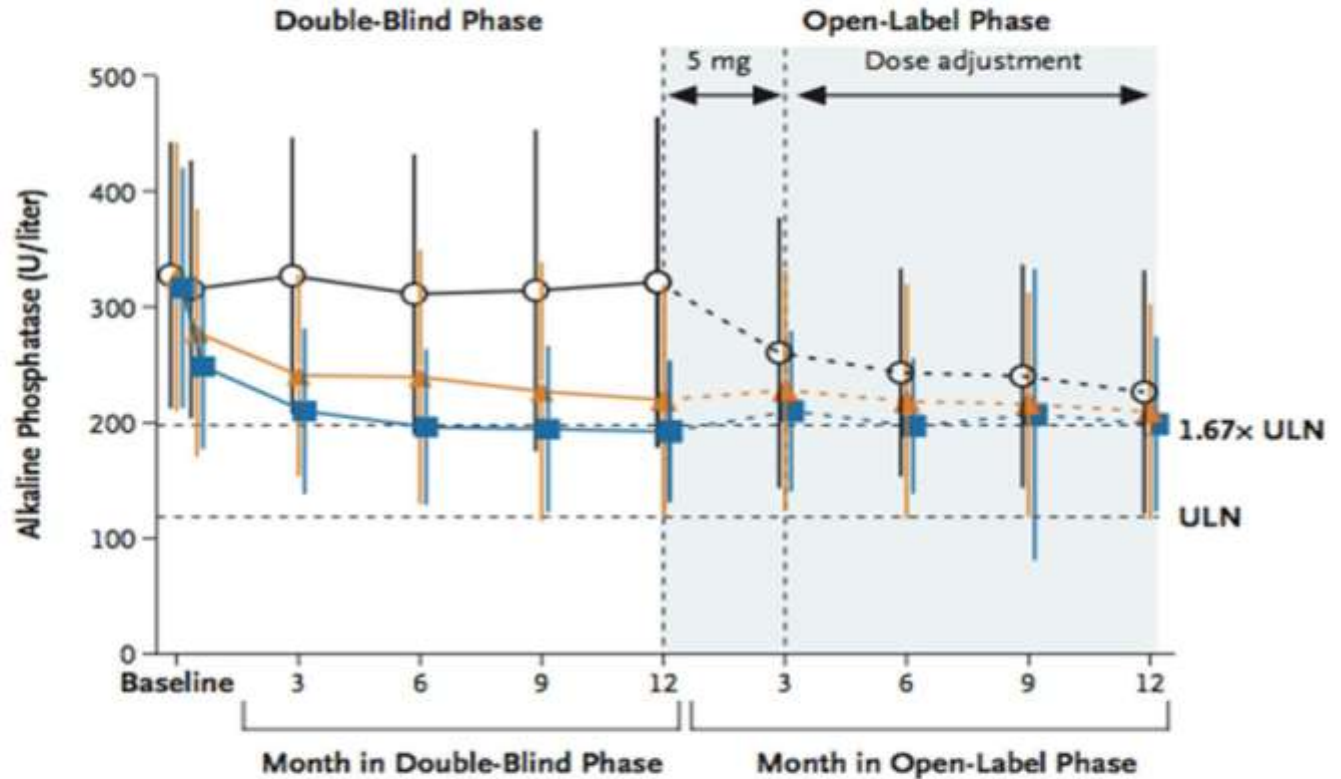
- **Conclusion: UDCA** independently associated with prolonged transplant-free survival

PBC: Điều trị

- 40% không đáp ứng thích hợp với UDCA
 - Không dung nạp UDCA
 - Đáp ứng không hoàn toàn với UDCA trong 1 năm
- **Obeticholic Acid (OCA)** được FDA chấp thuận (05/2016)

○ Placebo ▲ Obeticholic acid, 5–10 mg ■ Obeticholic acid, 10 mg

A Alkaline Phosphatase



No. of Patients

Placebo	73	69	71	69	70	64	60	59	59
Obeticholic acid, 5–10 mg	70	69	69	66	64	63	62	62	60
Obeticholic acid, 10 mg	73	66	64	64	62	64	59	61	59

PBC: Điều trị

- OCA bắt đầu với liều 5mg/ngày
- Tác dụng phụ chính: ngứa
 - Tùy thuộc liều
 - 19% ở liều 5 mg
 - 7% ở liều placebo
 - Giảm HDL
 - Thận trọng ở BN xơ gan Child-Pugh B và C

UDCA/ Bezafibrate

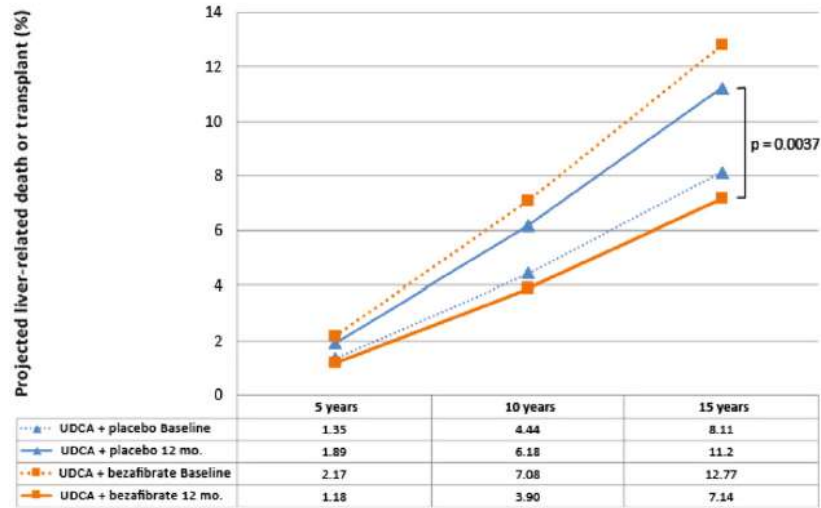
PS-001

Estimated risk reduction of mortality and transplantation with bezafibrate in patients with PBC and inadequate response to UDCA: application of the UK-PBC and Global PBC risk scores to the BEZURSO trial

C. Corpechot^{1,2}, A. Rousseau³, O. Chazouillères^{1,2}, L.G. Antonia⁴,

Conclusion: Compared to placebo and UDCA, BZF and UDCA combined treatment was associated with a significant reduction in estimated risk of LT and (liver-related vs. all-cause) mortality with both UK-PBC and Global PBC risk scores.

A) UK-PBC predicted outcomes:



B) Global PBC predicted outcomes:

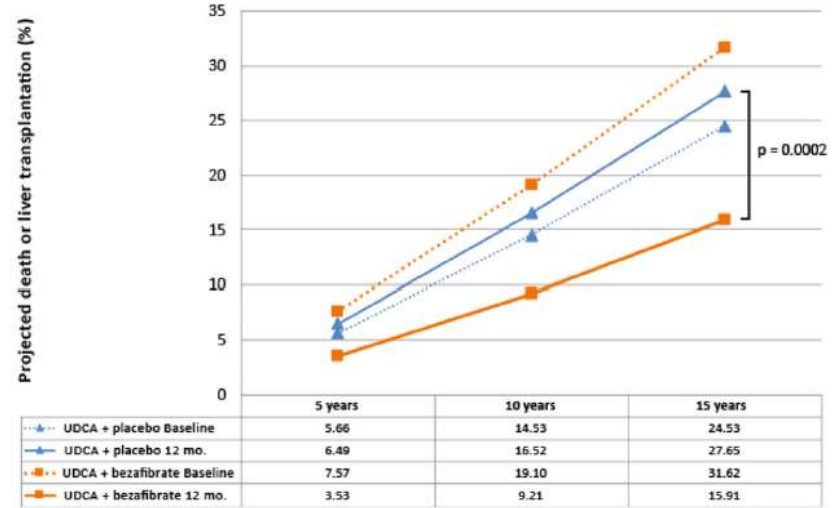


Figure 1: Estimated percent risk of events with UK-PBC and Global PBC prognostic models.

PSC: Điều trị

- Statins hiện nay được đưa vào chỉ định điều trị
- Vai trò của UDCA

Liều UDCA 13-15 mg/kg/ngày	17-23 mg/kg/ngày	25-30 mg/kg/ngày
Xét nghiệm chức năng gan cải thiện Không thay đổi tỷ lệ sống còn	Xét nghiệm chức năng gan cải thiện Xu hướng cải thiện tỷ lệ sống còn	Thất bại điều trị nhiều hơn Tử vong, ghép gan, XHTH do vỡ dẫn TMTQ, tỷ lệ K đại trực tràng cao hơn

PSC: Điều trị UDCA

- Không khuyến cáo dùng UDCA liều cao
- Nếu ALP > 1.5 ULN, xem xét UDCA liều 20mg/kg/day
 - Mặc dù không có dữ liệu từ các nghiên cứu đối chứng tốt
- Đánh giá lại trong 6 tháng
- Từng trường hợp

PSC: Theo dõi điều trị

- Hình ảnh học mỗi 6-12 tháng cho cả CCA và HCC
- CA 19-9 huyết thanh mỗi 6-12 tháng
- Cholecystectomy nếu có polyps túi mật > 8 mm
 - Tăng nguy cơ K túi mật
- Nội soi đại tràng hàng năm nếu có IBD

Statins are associated with reduced mortality and morbidity in primary sclerosing cholangitis

Knut Stokkeland

Department of Medicine, Visby Hospital, Department of Medicine Huddinge, Unit of Gastroenterology and Rheumatology*

Jonas Höijer, Matteo Bottai

Unit of Biostatistics, IMM*

Karin Söderberg-Löfdal

Division of Clinical Pharmacology, Department of Laboratory Medicine*

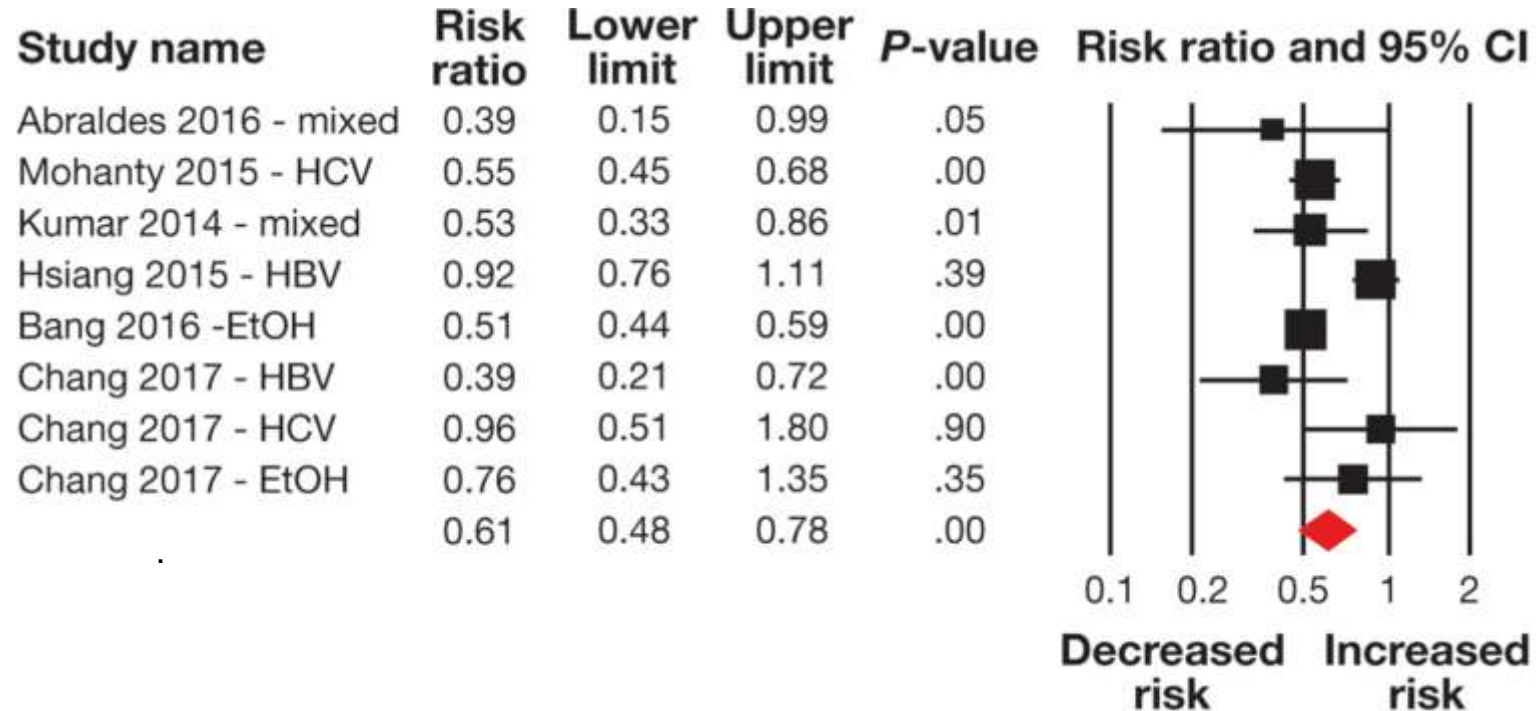
Annika Bergquist

Department of Medicine Huddinge, Unit of Gastroenterology and Rheumatology*

*Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

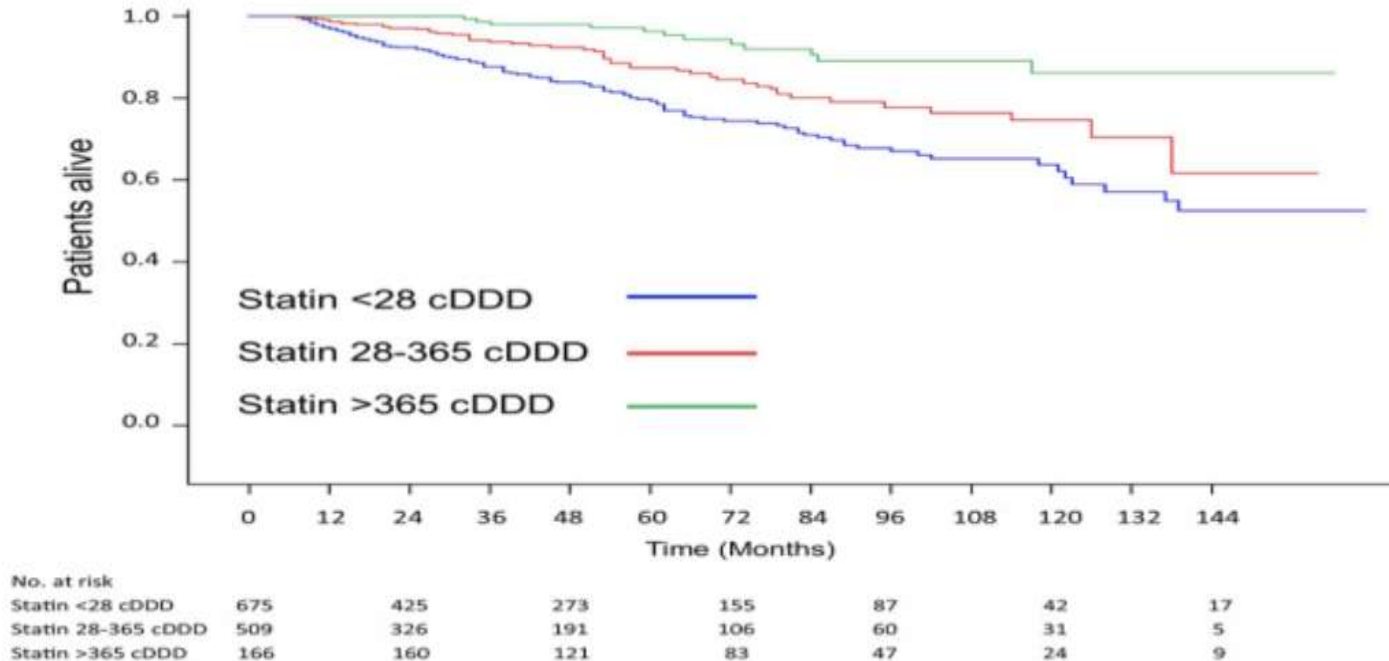


Tác dụng của statins trong bệnh gan



(Kim RG et al, Statin Use and Risk of Cirrhosis and Related Complications in Patients With Chronic Liver Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2017)

Tác dụng của statins trong bệnh gan



(Chang FM et al, Statins decrease the risk of decompensation in hepatitis B virus- and hepatitis C virus-related cirrhosis: A population-based study, *Hepatology* 2017)

Statins có liên quan làm giảm tỷ lệ tử vong và bệnh tật trong PSC

- Swedish, register-based cohort study of PSC patients with IBD (n=2914) diagnosed between 2005 and 2016
- Cox regression used to analyze associations between different drugs and: death, LTx, CCA, and bleeding oesophageal varices
- Statin exposure: 13.9% (n=404) **Hazard ratios (95% CIs)**

Drug	All-cause mortality (n=2914)	Mortality and liver transplantation (n=2794)	Adverse liver events* (n=2740)
UDCA	1.04 (0.87, 1.25)	1.34 (1.12, 1.62)	3.10 (2.36, 4.07)
Statins	0.68 (0.54, 0.88)	0.50 (0.28, 0.66)	0.53 (0.36, 0.80)
NSAIDs	0.86 (0.72, 1.02)	0.82 (0.68, 0.99)	0.87 (0.68, 1.62)
ASA	0.99 (0.80, 1.21)	2.16 (1.72, 2.70)	3.35 (2.46, 4.55)
Antibiotics	1.70 (1.27, 2.29)	2.27 (1.70, 3.05)	3.03 (2.09, 4.41)
Antimycotics	2.78 (2.24, 3.44)	3.13 (2.48, 3.94)	1.74 (1.20, 2.51)
Metronidazole	1.27 (1.06, 1.53)	1.20 (0.99, 1.47)	1.58 (1.23, 2.03)
AZA/mercaptopurines	0.66 (0.52, 0.84)	0.65 (0.50, 0.83)	0.80 (0.60, 1.08)
Steroids	1.94 (1.60, 2.34)	2.14 (1.75, 2.60)	1.28 (1.00, 1.65)

Conclusions: statin use associated with decreased risk of death and LTx in PSC

*Liver-related death, LTx, CCA or variceal bleeding

Stokkeland K, et al. ILC 2018, #PS-128

Statins có liên quan làm giảm tỷ lệ tử vong và bệnh tật trong PSC

	All-cause mortality N=2 914	Mortality and liver transplantation N= 2 794	Adverse liver events N=2 809
UDCA	1.04 (0.87-1.25)	1.34 (1.12-1.62)	3.10 (2.36-4.07)
Statins	0.68 (0.54-0.88)	0.50 (0.28-0.66)	0.53 (0.36-0.80)
NSAIDs	0.86 (0.72-1.02)	0.82 (0.68-0.99)	0.87 (0.68-1.62)
ASA	0.99 (0.80-1.21)	2.16 (1.72-2.70)	3.35 (2.46-4.55)
Antibiotics	1.70 (1.27-2.29)	2.27 (1.70-3.05)	3.03 (2.09-4.41)
Antimycotics	2.78 (2.24-3.44)	3.13 (2.48-3.94)	1.74 (1.20-2.51)
Metronidazole	1.27 (1.06-1.53)	1.20 (0.99-1.47)	1.58 (1.23-2.03)
Azathioprine	0.66 (0.52-0.84)	0.65 (0.50-0.83)	0.80 (0.60-1.08)
Steroids	1.94 (1.60-2.34)	2.14 (1.75-2.60)	1.28 (1.00-1.65)

*Liver-related death, LTx, CCA or variceal bleeding 36

Statin-users

	Statin - users N=404	Statin non-users N=2 510
Mean age at PSC diagnosis (IQR)	59.0 (49.1-67.2)	36.0 (24.0-51.9)
Male sex (%)	66.1	65.7
Diagnosis of ulcerative colitis (UC)	250 (61.9)	1 450 (57.8)
Diagnosis of Crohn's disease (CD)	66 (16.3)	296 (11.8)
Mixed diagnoses (both UC and CD)	88 (21.8)	764 (30.4)
Mean age (SD) at IBD diagnosis	49.0 (34.6-61.3)	26.7 (17.3-41.6)
Liver transplantation, n (%)	7 (2.0)	181 (7.1)
Liver cancer, n (%)	7 (1.9)	109 (4.3)
Bleeding esophageal varices, n (%)	2 (0.5)	35 (1.4)

PSC: Biến chứng

- Hẹp đường mật
 - 25% chuyển sang ác tính
 - Loại trừ K đường mật (brush cytology, FISH)
 - Nội soi can thiệp
 - Nong
 - Đặt stent ngắn hạn (< 2 tuần khi hẹp nặng)
- Viêm đường mật nhiễm khuẩn
 - Kháng sinh
 - Giải áp
- Ung thư



OVERLAP SYNDROME
HỘI CHỨNG TRÙNG LẤP

PBC với bệnh cảnh viêm gan tự miễn

- ~8–10% BN PBC có đặc điểm lâm sàng của AIH
 - ‘**AIH–PBC overlap syndrome**’, ‘**hepatitic form of PBC**’, or ‘**PBC with secondary AIH**’
- Đối với các BN không đáp ứng với UDCA sau 6–12 tháng, đi kèm bệnh cảnh AIH cần được khảo sát thêm
 - Tiêu chuẩn Paris thường được sử dụng †

Recommendations*	Grade of evidence	Grade of recommendation
Liver biopsy is mandatory in confirming the features of AIH, and should be considered in patients with disproportionate elevations in ALT and/or IgG	III	1
Patients with PBC and typical features of AIH may benefit from immunosuppressive treatment in addition to UDCA <ul style="list-style-type: none">• Use immunosuppressive treatment in patients with severe interface hepatitis, and consider in patients with moderate interface hepatitis• Counsel patients about immunosuppressive treatment side effects	III	2

*Statements 24, 25;

†According to these criteria, a diagnosis can be made in a patient with PBC with at least two of the following: 1. ALP >2x ULN or GGT >5x ULN. 2. AMA >1:40. 3. Florid bile duct lesion on histology **AND** two of the following three features: 1. ALT >5x ULN. 2. IgG serum levels >2x ULN or smooth muscle autoantibody positive. 3. Moderate or severe interface hepatitis on histology
EASL CPG PBC. J Hepatol 2017;67:145–72



Review Article

Primary sclerosing cholangitis: A review and update ☆

James H. Tabibian ^{a, b}, Christopher L. Bowlus ^a  

PSC-AIH overlap syndrome is seen in up to 35% of pediatric patients and 5% of adult patients with PSC and may develop years after the initial PSC diagnosis.^{114,132,133} PSC-AIH overlap syndrome cases typically fulfill criteria (serologic, histologic, and cholangiographic) for both diseases. A clinical scenario suggesting this syndrome would be: (i) a patient with AIH who does not respond entirely to immunosuppressive therapy and subsequently develops a cholestatic serum liver profile or (ii) a patient with features of PSC but also aminotransferase levels that are elevated >3-fold the upper limit of normal. Patients with suspected PSC-AIH overlap syndrome, particularly those in whom AIH seems to be the “dominant” disease, should be treated with immunosuppressive therapy.⁶

Cảm ơn sự chú ý của quý đồng nghiệp...

