

# Posebnosti slovenskih bolnikov s primarno biliarno cirozo. Analiza 169 bolnikov med letoma 1984 in 2010

Characteristics of primary biliary cirrhosis in Slovenian patients. Analysis of 169 patients in the period from 1984 to 2010

Katja Novak, Srečko Štepec, Matjaž Hafner, Marija Ribnikar, Saša Markovič

*Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana*

## Korespondenca/

### Correspondence:

Katja Novak dr. med.,  
KO za gastroenterologijo,  
UKC Ljubljana,  
Japljeva 2,  
1000 Ljubljana.  
katja.novak@kclj.si

## Ključne besede:

primarna biliarna ciroza, klinični potek, avtoimunske bolezni, presaditev jeter

## Key words:

primary biliary cirrhosis, clinical course, autoimmune diseases, liver transplantation

## Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;  
81: 372–82

Prispelo: 30. sept. 2011,  
Sprejeto: 18. jan. 2012

## Izvleček

**Izhodišča:** Namen naše raziskave je bil opredeliti klinične in laboratorijske značilnosti primarne biliarne ciroze (PBC) ter potek bolezni pri slovenskih bolnikih.

**Metode:** Pregledali smo bolnišnične in ambulantne popise bolnikov s PBC, ki smo jih zdravili na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani med letoma 1984 in 2010. Za postavitve diagnoze PBC smo uporabili splošno veljavna pravila, ki so bila v skladu s priporočili Evropskega združenja za jetrne študije (EASL), objavljenimi v l. 2000. Poleg demografskih značilnosti smo beležili pojav simptomov in znakov jetrne ciroze ter spremljevalne bolezni, kot so kostna bolezen, pridružene avtoimunske bolezni in maligne bolezni. Podatke smo obdelali s pomočjo metode deskriptivne statistike.

**Rezultati:** V skupini 169 bolnikov s PBC je bilo 96,5 % žensk, povprečno starih ob diagnozi 53 let. Petinosemdeset (50 %) bolnikov je bilo ob postavitvi diagnoze brez simptomov, pri 6 % pa je bila bolezen odkrita šele v fazi jetrne ciroze. Bolezen je potekala pri večini bolnikov počasi, saj je do konca opazovanja v 8,03 letih bolezen napredovala v jetrno cirozo le pri 21 % bolnikov. Pri 8 % bolnikov je bila zaradi napredovanja bolezni potrebna presaditev jeter. Ob koncu opazovanja smo ugotovili, da je 54 % bolnikov brez simptomov. Pri 42 % bolnikov so bile pridružene druge avtoimunske bolezni, med katerimi sta bili najpogostejši avtoimunska bolezen ščitnice in Sjogrenov sindrom, ter osteopenija/osteoporoz.

**Zaključki:** S prvo raziskavo značilnosti PBC pri slovenskih bolnikih smo ugotovili, da se narava in potek bolezni nekoliko razlikujeta od drugih populacijah bolnikov v zahodnih državah. Posebnost v naši skupini bolnikov je zelo nizek odstotek moških in visok odstotek bolnikov brez

simptomov ob koncu opazovanja. Malo moških bolnikov lahko razložimo s tem, da se verjetno pri moških v Sloveniji PBC pogosto spregleda, kar bi veljalo spremeniti. Visok odstotek bolnikov s PBC brez simptomov ob koncu opazovanja pa bi bil lahko rezultat doslednega zdravljenja z ursodeoksiholno kislino.

## Abstract

**Background:** The aim of our study was to determine clinical and laboratory features, symptom progression and outcome of the disease in Slovenian patients with primary biliary cirrhosis (PBC).

**Methods:** We reviewed medical records of patients with PBC treated at the Clinical Department of Gastroenterology of the University Medical Centre Ljubljana in the period from 1984 to 2010. The diagnosis of PBC was based on the clinical criteria, which were compliant with recent recommendations of the European Association for the Study of the Liver (EASL). Apart from patients' demographic characteristics, we examined the outcome of the disease, occurrence of symptoms and signs of cirrhosis, as well as concomitant diseases, such as metabolic bone disease, autoimmune diseases and cancer. For data collection we used methods of descriptive statistics.

**Results:** In the group of 169 patients with PBC we found that 96.5 % of patients were females at an average age of 53 years at the time of diagnosis. While 50 % of the patients were asymptomatic, 6 % of patients had liver cirrhosis at the time of diagnosis. In the majority of patients PBC had a slow progression rate. By the end of the follow-up period, after 8.03 years on average, 21 % of patients developed liver cirrhosis. Liver transplantation was performed in 8 % of the patients. At the end of the observation period, 54 % were still asymptomatic. Concomitant autoim-

mune diseases and osteopenia/osteoporosis were found in 42 % of our PBC patients. Most frequent autoimmune diseases were autoimmune thyroid disease and Sjogrens' syndrome.

**Conclusions:** In this first investigation of PBC in Slovenian patients we found that the features and course of PBC differ in some aspects from other patients' populations in the western countries. The difference in our group of patients was

an exceptionally low number of males and the high proportion of asymptomatic patients at the end of the observation period. We speculate that the aetiology of liver diseases in male patients in Slovenia is to frequently assigned to excessive alcohol consumption and that this attitude needs to be changed. The high number of asymptomatic PBC patients at the end of the observation period could be due to the consistent treatment with ursodeoxycholic acid.

## Uvod

Primarna biliarna ciroza (PBC) je redka avtoimunska, kronična in napredujoča holestatična jetrna bolezen. Pojavlja se z incidenco 1,9–2,5 bolnikov na 100.000 prebivalcev.<sup>1</sup> Incidenca in prevalenca bolezni variirata glede na geografsko regijo. Ženske zbolevajo 10-krat pogosteje kot moški z vrhom zbolevnosti po 50. letu starosti. Vzrok za nastanek PBC ni znan, najverjetneje pa gre za moten imunski odziv na dejavnike okolja pri genetsko preobčutljivih ljudeh, ki povzročijo postopen nastanek jetrne ciroze.<sup>2</sup>

Klinično lahko poteka bolezen v treh oblikah.<sup>3</sup> Klasična in značilna PBC je počasi potekajoča bolezen, ki v 10–20 letih povzroči cirozo. Druga oblika PBC poteka kot sindrom prekrivanja z avtoimunskim hepatitisom. Ta oblika bolezni ima hitrejši potek in zgodnejši razvoj ciroze. Pri 5–10 % bolnikov pa je potek PBC izjemno hiter. V klinični sliki prevladuje huda holestaza z zlatenico in nastop ciroze v manj kot 5 letih.<sup>3</sup>

Diagnoza PBC temelji na treh značilnih najdbah. Biokemično jo označuje zvišanje holestatskih encimov (alkalne fosfataze – AF in gama glutamilne transpeptidaze – GGT), imunološko prisotnost protiteles proti mitohondrijem (AMA – tipa anti PDH) in zvišanje IgM imuglobulinov, histološko pa značilne spremembe postopnega propadanja žolčevodov (duktopenije) in razvoj ciroze. Jetrna biopsija je pomembna za opredelitev stadija bolezni in napoved izida bolezni, ni pa nujna za postavitev diagnoze.<sup>4,5</sup>

Pri 5–10 % bolnikov s PBC AMA ne odkrijemo in takrat govorimo o AMA negativni PBC ali avtoimunske holangiopatiji. Ti bolniki imajo pogosto povišan titer protiteles (ANA). PBC se pri nekate-

rih bolnikov prekriva s sliko avtoimunskega hepatitisa, redkeje s sliko primarnega sklerozantnega holangitisa. V teh primerih govorimo o sindromih prekrivanja in diagnozo postavimo s histološkim pregledom vzorca jetrnega tkiva.<sup>6</sup>

Klinična slika je odvisna od stopnje bolezni. Prva simptoma sta običajno srbež kože in utrujenost. Skoraj polovica bolnikov je ob postavitvi diagnoze brez simptomov in bolezen odkrijemo naključno pri pregledu krvi. PBC se zelo redko prvič klinično pokaže s sliko razvite jetrne ciroze.<sup>7</sup>

Pogoste spremljevalke bolezni so osteopenija/osteoporoza in avtoimunske bolezni.<sup>7</sup>

Učinkovitega vzročnega zdravljenja PBC še vedno ne poznamo. Edino zdravilo, ki delno vpliva na potek bolezni, je ursodeoksiholna kislina (UDCA). Z UDCA lahko ublažimo simptome bolezni, izboljšamo laboratorijske izvide ter upočasnimo napredovanje bolezni in podaljšamo čas do transplantacije.<sup>8</sup> Napredovala jetrna ciroza je indikacija za presaditev jeter.<sup>9</sup>

S kakšnimi bolniki s PBC se srečujemo v Sloveniji, doslej nismo vedeli. Zato je bil namen naše raziskave opredeliti klinične in laboratorijske značilnosti primarne biliarne ciroze ter potek bolezni pri slovenskih bolnikih, ki se zdravijo v največjem terciarnem centru v državi. Kolikor nam je znano, gre za prvi opis PBC pri slovenskih bolnikih.

## Bolniki in metode

Pregledali smo bolnišnične in ambulantne popise bolnikov s PBC, ki smo jih zdravili na Kliničnem oddelku za gastroenterologijo Univerzitetnega kliničnega centra v Ljubljani med letoma 1984 in 2010. Čas opa-

zovanja je bil časovni interval od postavitve diagnoze do kontrolnega pregleda leta 2010 oz. do smrti. Bolnike z zadnjim datumom pregleda pred koncem l. 2008 smo šteli za izgubljene iz evidence; v teh primerih smo datum zadnjega obiska opredelili kot konec opazovanja.

Za postavitev diagnoze PBC smo uporabili splošno veljavna pravila, ki so bila v l. 2000 povzeta v priporočilih Evropskega združenja za jetrne študije<sup>5</sup> in temeljijo na v serumu bolnikov s povišanimi vrednostmi holestatskih jetrnih encimov (AF in GGT) ter prisotnosti AMA. Kolikor so AMA odsotna, je za potrditev diagnoze potrebno opraviti jetrno biopsijo.<sup>4,5,6</sup> Pri bolnikih smo izključili druge jetrne bolezni in zunajjetrno zaporo žolčevodov z laboratorijskim pregledom krvi bolnikov (serologija za viruse hepatitisa, raven alfa 1 antitripsina, telesne zaloge železa) in s slikovnimi preiskavami (ultrazvok trebuha, endoskopsko kontrastno slikanje žolčevodov). Bolnike s sindromom prekrivanja PBC z avtoimunskim hepatitisom in primarnim sklerozirajočim holangitisom smo izključili.

Bolniki s simptomi so bili tisti, ki so tožili zaradi srbeža kože, utrujenosti ali bolečin pod desnim rebrnim lokom, ki jih nismo uspeli opredeliti z nobeno drugo boleznijo, in bolniki z jetrno cirozo. Bolnike, ki niso navajali nobenega od naštetih simptomov in niso imeli jetrne ciroze, smo šteli za bolnike brez simptomov.

Vse bolnike smo redno ambulantno spremljali na eno leto ali dve leti, če so bili brez simptomov, in na 3 mesece, ko so se pojavljali simptomi ali so se slabšali laboratorijski izvidi. Kontrolne klinične in laboratorijske preglede so izvajali specialisti gastroenterologi KO za gastroenterologijo UKC Ljubljana.

Kot nov pojav simptomov smo v času opazovanja šteli zapis pojava srbeža ali utrujenosti v ambulantnem kartonu, kot napredovanje bolezni pa pojav kliničnih, laboratorijskih in/ali ultrazvočnih znakov jetrne ciroze. Stadij jetrne ciroze smo opredelili z upoštevanjem klasifikacije Child-Turcotte-Pugh (CTP) s popravkom za bolnike s PBC.<sup>10</sup>

Za diagnozo pridruženih avtoimunskih bolezni smo uporabili mednarodno uveljavljena merila klinične slike in ustreznih specifičnih preiskav ter krvnih imunskih testov. Biokemične preiskave krvi so bile napravljene v laboratorijih na Kliničnem inštitutu za klinično kemijo in biokemijo, imunske preiskave pa v Laboratoriju za imunologijo revmatizma KO za revmatologijo UKC Ljubljana. Vsi bolniki s pridruženimi avtoimunskimi boleznimi so imeli potrjene diagnoze pri ustreznih specialistih UKC Ljubljana – revmatologu, tirologu in hematologu.

V redno spremljanje bolnikov smo v skladu s priporočili vključili tudi kontrolno meritev kostne gostote, ki smo jo izvajali na dve do tri leta. Prizadetost kosti smo opredeljevali z meritvijo mineralne kostne gostote (DXA) ter upoštevali definicijo Svetovne zdravstvene organizacije.<sup>11</sup>

V okvir spremljanja bolnikov s PBC sodi tudi zgodnje odkrivanje hepatoceličnega karcinoma. Bolezen smo diagnosticirali s klinično uveljavljenimi preiskavami (povišana serumska raven tumorskega označevalca alfa fetoproteina – AFP), ultrazvok trebuha oz. računalniška tomografija trebuha s kontrastom).

Od postavitve diagnoze so vsi bolniki prejeli ursodeoksiholno kislino (UDCA) v odmerku 13–15mg/kg telesne teže na dan. Ob pojavu jetrne ciroze ali njenih zapletov smo jih zdravili po ustaljenih klinični praksi. Bolniki s srbežom kože so prejeli holestiramin, po potrebi pa še antihistaminike. Bolniki s spremljajočimi avtoimunskimi boleznimi so se zdravili po ustaljenih načinih zdravljenja za posamezno bolezen, kadar je bilo to potrebno.

Za obdelavo podatkov smo uporabili metode deskriptivne statistike.

## Rezultati

V retrospektivno analizo smo vključili 169 bolnikov, ki so se zdravili na KO za gastroenterologijo UKC Ljubljana med letoma 1984 in 2010. Med njimi je bilo 163 žensk (96,5 %) in 6 moških (3,5 %). Povprečna starost bolnikov ob postavitvi diagnoze je bila pri ženskah 53 let, pri moških pa 65 let (Tabela 1).

Bolnike smo v povprečju spremljali 7,8 leta (94,4 mesecev; od 5 do 273 mesecev). Ob koncu leta 2010 je na redne kontrolne preglede prihajalo še 116 (68 %) bolnikov, 13 (8 %) bolnikov je bilo transplantiranih, 13 (8 %) jih je umrlo zaradi zapletov jetrne ciroze, 40 (24 %) bolnikov se je iz evidence do konca opazovanja izgubilo.

### Značilnosti bolnikov ob prvem pregledu

Ob prvem pregledu je bilo 85 (50 %) bolnikov brez simptomov, 84 bolnikov (50 %) pa jih je imelo. Med njimi je 43 bolnikov navajalo srbež kože, 34 bolnikov utrujenost in 27 bolečine pod desnim rebrnim lokom (Tabela 3). Simptome in znake jetrne ciroze smo ob prvem pregledu ugotovili pri 10 bolnikih (Tabela 2).

Zvišano koncentracijo alkalne fosfataze (AF) je imelo 149 (88 %), gama glutamilne transpeptidaze (GGT) pa 141 (83 %) bolnikov.

Pozitivna protitelesa proti mitohondrijem AMA (antiPDH) v serumu je imelo 153 (91 %), negativna pa 16 (9 %) bolnikov. Zvi-

šan titer protijedrnih protiteles (ANA) smo ugotovili pri 53 (31 %) bolnikih, med njimi pri 12 (7 %) bolnikih z negativnimi AMA protitelesi.

Pri 96 (57 %) bolnikov je bila napravljena biopsija jeter. Pri 81 (84 %) bolnikih je bil ugotovljen zgodnji, pri 15 (16 %) bolnikih pa napredovali histološki stadij bolezni (Tabela 1).

Osteoporozo smo ugotovili pri 18 (11 %) bolnikih in osteopenijo pri 3 (2 %) bolnikih (Tabela 3).

Vsaj eno pridruženo avtoimunsko bolezen je ob postavitvi diagnoze PBC imelo 49 (29 %) bolnikov, med njimi jih je 15 (9 %) imelo 2 ali več pridruženih avtoimunskih bolezni. Pri štiriindvajsetih (14 %) bolnikih smo ugotovili Sjogrenov sindrom, pri 8 (5 %) sindrom CREST, pri 13 (8 %) avtoimunsko bolezen ščitnice, pri 5 (3 %) krioglobulinemijo, pri 5 (3 %) revmatoidni artritis in pri 4 (2 %) bolnikih izolirani Raynaudov fenomen. Po 2 (1 %) bolnika sta imela pridruženo idiopatsko trombocitopenično purpuro, neopredeljeno sistemsko vezivnotkivno bolezen, perniciozno anemijo in sistemsko sklerozo. Po 1 bolnik (0,6 %) pa je imel pri-

**Tabela 1:** Značilnosti bolnikov s primarno biliarno cirozo (N = 169).

spol	163 Ž / 6 M
povprečna starost starost ob diagnozi	63 let 53 let SD 11,42
povprečni čas spremljave bolnikov	94,41 mesecev SD 64,64
bolniki ob koncu opazovanja umrli zaradi zapletov jetrne bolezni izgubljeni iz evidence	116 (68 %) 13 (8 %) 40 (24 %)
pozitivna AMA negativna AMA	153 (91 %) 16 (9 %)
zvišana AF	149 (88 %)
zvišana GGT	141 (83 %)
biopsija jeter histološki stadij 1 histološki stadij 2 histološki stadij 3 histološki stadij 4	96 (57 %) 57 (59 %) 24 (25 %) 10 (11 %) 5 (5 %)

*Legenda kratic:* SD – standardna deviacija, AMA – antimitohondrijska avtoprotitelesa, AF – alkalna fosfataza, GGT – gama glutamilna transpeptidaza.

*Opombe:* pozitivna AMA je titer > 1: 40, patološka AF je > 1,74 kat/l za ženske in > 2,15 kat/l za moške, patološka GGT je > 0,63  $\mu$ kat/l za ženske in > 0,92  $\mu$ kat/l za moške.

druženo avtoimunsko hemolitično anemijo in antifosfolipidni sindrom (Tabela 4).

Pri dveh bolnikih je bil že ob postavitvi diagnoze PBC ugotovljen rak dojke in rak na danki (Tabela 3).

### Značilnosti bolnikov ob koncu opazovanja

Do konca opazovalnega obdobja je bolezen napredovala do jetrne ciroze še pri 35 (21 %) bolnikih. (Tabela 2) Tako je bilo skupno število bolnikov z jetrno cirozo 45 (27 %). Pri 11 (24 %) izmed njih smo opravili presaditev jeter, 12 bolnikov (27 %) je umrlo zaradi zapletov jetrne ciroze, 6 bolnikov (13 %) z jetrno cirozo pa smo izgubili iz evidence. Od postavitve diagnoze PBC do pojava kliničnih znakov jetrne ciroze je v povprečju minilo 8,03 let (od 1 do 19 let).

Ob koncu opazovanja je bilo 91 (54 %) bolnikov še vedno brez simptomov. Pri 9 (5 %) bolnikih, ki so imeli ob postavitvi diagnoze simptome, pa so ti izginili. Tako je srbež kože navajalo še 19 (11 %) bolnikov, utrujenost 19 (11 %) in bolečine pod desnim rebrihim lokom pa 6 (3 %) bolnikov (Tabela 3).

Osteoporozo smo do konca opazovanja ugotovili še pri 32 (19 %) in osteopenijo še pri 18 (11 %) bolnikih (Tabela 3).

Pridruženo avtoimunsko bolezen smo ob koncu opazovanja ugotavljali pri 71 (42 %) bolnikih, po dve ali več pa pri 17 (10 %) bolnikih. V času spremljave bolnikov smo ugotovili pojav Sjogrenovega sindroma pri 13 (8 %) bolnikih, avtoimunsko bolezen ščitnice pri 28 (16 %) bolnikih, CREST pri 3 (1 %) bolnikih, revmatoidni artritis pri 2 (1 %) bolnikih, posamezni bolniki pa so imeli izolirani Raynaudov fenomen, neopredeljeno sistemsko vezivnotkivno bolezen,

krioglobulinemijo, avtoimunski gastritis ali celiakijo (Tabela 4).

Za rakom je v času opazovanja zbolelo še 7 bolnikov; 5 bolnic za rakom na dojki, 1 bolnica za rakom mehurja, pri 1 bolnici z jetrno cirozo se je razvil hepatocelični karcinom (HCC). Ob koncu opazovanja je opravilo kontrolni pregled 5 bolnikov z rakom od skupno 9 bolnikov. Bolnica s HCC je umrla. 2 bolnici z rakom dojke in 1 bolnico z rakom mehurja pa smo izgubili iz evidence.

Trinajst bolnikov (8 %) je zaradi napredovanja jetrne bolezni potrebovalo presaditev jeter. Med njimi 2 bolnici do presaditve jeter nista razvili kliničnih znakov ciroze jeter, a je bil poseg potreben zaradi hudega in neobvladljivega srbeža kože. Presaditev jeter je bila napravljena v povprečju po 8,81 (od 1 do 21) letih od postavitve diagnoze primarne biliarne ciroze. 1 bolnica pa je umrla zaradi zapletov po presaditvi jeter.

### Razpravljanje

Primarna biliarna ciroza je redka bolezen jeter. Sodi med t.i. bolezni sirote, zato se večinoma ti bolniki obravnavajo v terciarnih centrih. PBC je v različnih etničnih skupinah različno zastopana in naj bi tudi drugače potekala.<sup>12</sup> Zato smo z našo raziskavo želeli opredeliti značilnosti bolezni pri slovenskih bolnikih, zdravljenih v UKC Ljubljana. V skupini 169 slovenskih bolnikov s PBC smo ugotovili, da je 96,5 % žensk povprečne starosti 53 let. Polovica bolnikov je bila ob postavitvi diagnoze brez simptomov. Pri 42 % bolnikov smo ugotavljali spremljajoče druge avtoimunske bolezni in pri enakem odstotku bolnikov tudi spremembo mineralne gostote kosti. Napredovanje bolezni v cirozo smo opazovali pri 21 % bolnikov. Ciroza se je razvila v povprečju v 8 letih po postavitvi diagnoze. Pri 8 % je bila potrebna presaditev jeter.

V naši skupini 169 bolnikov s PBC je bilo le 6 (3,5 %) moških. Tako je bila PBC pri ženskah ugotovljena kar 28-krat pogosteje. Rezultat se bistveno razlikuje od doslej objavljenih študij, v katerih je razmerje med spoloma 10 : 1<sup>13</sup> v prid ženskam, v Kanadi 5:1,<sup>14</sup> na Japonskem pa celo ni razlik med spoloma.<sup>15</sup> Čeprav tudi v drugih študijah navajajo,

**Tabela 2:** Število bolnikov s cirozo jeter in ocena po Child-Turcotte- Pugh (CTP).

Stadij jetrne ciroze	ob diagnozi	ob koncu opazovanja
CTP A	9	16
CTP B	1	10
CTP C		8
Skupaj	10 (6 %)	34 (20 %)

da se PBC pri moških pogosto spregleda ali prekrije z drugimi boleznimi jeter, pa tako visoko razmerje preseneča. Prav mogoče je, da v Sloveniji cirozo pri moškem prehitro pripišemo čezmernemu uživanju alkohola in drugih vzrokov niti ne iščemo. Zato bi kazalo pristop v prihodnje spremeniti.<sup>16</sup>

Srednja starost naših bolnikov z ugotovljeno PBC je 53 let. Povprečna starost bolnikov je bila v preteklosti višja, obenem pa tudi bolezen bolj razvita. Višja povprečna starost bolnikov s PBC ob postavitvi diagnoze je v Grčiji 59 let,<sup>17</sup> na Japonskem 60,5 let,<sup>15</sup> v Veliki Britaniji pa 61 let.<sup>18</sup> Starost naših bolnikov je podobna kot jo v zadnjem desetletju opazujejo na Švedskem, Italiji, ZDA in Kanadi.<sup>19-21,14</sup>

V naši skupini 169 bolnikov s PBC smo ugotovili, da je bilo ob postavitvi diagnoze polovica bolnikov (50 %) brez simptomov.

Odstotek bolnikov brez simptomov s PBC se je z leti zviševal. Nedavno objavljena študija iz Italije<sup>20</sup> je pokazala, kakšno je bilo odkrivanje bolezni v različnih obdobjih. Medtem ko je bilo v letih 1973–1980 le 25 % bolnikov odkritih v stadiju bolezni brez simptomov, pa se je odstotek bolnikov brez simptomov v obdobju 2001–2007 povečal na 46 %. V študiji iz Združenega kraljestva, ki je zajela 770 bolnikov s PBC iz različnih centrov so ugotovili 61 % bolnikov brez simptomov.<sup>22</sup> Tudi v tem pogledu se naše ugotovitve ne razlikujejo bistveno od drugih študij, objavljenih v zadnjih letih (14,18). V nasprotju s tem pa na Japonskem kljub višji starosti bolnikov ugotavljalo 86 % bolnikov brez simptomov.<sup>15</sup> Zgodnje od-

krivanje bolezni v stadiju brez simptomov je pomembno, saj lahko s pravočasnim zdravljenjem in spremljanjem upočasnimo napredovanje bolezni.<sup>23</sup> Visoko število bolnikov brez simptomov in njihova nižja starost v zadnjem desetletju govori o večjem zavedanju zdravnikov o pogostnosti jetrnih bolezni med prebivalstvom in dostopnosti biokemičnih preiskav krvi pri rutinskih zdravstvenih pregledih.

Najpogostejša zgodnja simptoma pri bolnikih s PBC sta nadležen srbež kože in huda utrujenost. Oba simptoma navaja kar 20–70 % bolnikov s PBC,<sup>4,24</sup> številni že kar nekaj let pred postavitvijo diagnoze PBC. Simptoma, ki sta sicer nespecifična, močno poslabšata kakovost življenja in v nekaterih skrajnih primerih predstavljata celo indikacijo za presaditev jeter. V naši skupini bolnikov je ob postavitvi diagnoze PBC srbež navajala četrtna bolnikov, petina pa utrujenost. Kar pri polovici bolnikov, ki so bili v začetku brez simptomov, pa so se ti pojavili v času opazovanja. Podobne rezultate najdemo tudi v drugih opazovalnih študijah. Tako navaja Prince<sup>22</sup> pri angleških bolnikih pojav simptomov pri 51 % po 5 letih, Florenani pa pri 62,3 % italijanskih bolnikov.<sup>20</sup> Po 20 letih opazovanja je bilo brez simptomov samo še 5 % angleških bolnikov s PBC.<sup>22</sup> Podobni so rezultati opazovanja švedskih bolnikov.<sup>19</sup> Ponovno odstopa potek bolezni pri Japoncih,<sup>15</sup> kjer je v 4,5-letnem opazovanju razvilo simptome bolezni le 15 % bolnikov s PBC. Tako lahko ugotovimo, da so rezultati naše študije glede pojava simptomov pri bolnikih, ki ob postavitvi diagnoze niso ime-

**Tabela 3:** Klinične značilnosti bolnikov s PBC.

	ob diagnozi (N = 169)	ob koncu opazovanja (N = 169)
simptomi bolezni		
srbež kože	43 (25 %)	19 (11 %)
utrujenost	34 (20 %)	19 (11 %)
bolečine pod DRL	27 (16 %)	6 (3 %)
asimptomatski	85 (50 %)	91 (54 %)
osteoporoza	18 (11 %)	50 (30 %)
osteopenija	3 (2 %)	21 (12 %)
pridružena avtoimunska bolezen	49 (29 %)	71 (42 %)
malignomi	2 (1 %)	7 (4 %)

li simptomov, podobni večini drugih študij, objavljenih v zadnjem obdobju v Evropi in ZDA.

Pri naši skupini bolnikov s PBC pa izstopa visok odstotek bolnikov, kar 54 %, ki so bili ob koncu opazovanja brez simptomov bolezni. V skupini švedskih bolnikov so ugotovili 40 %<sup>19</sup> ter v skupini kitajskih bolnikov 35,5 %. Verjetno lahko visok odstotek bolnikov brez simptomov pojasnimo z dejstvom, da je 91 % naših bolnikov prejelo ursodeoksiholno kislino (UDCA) v terapevtskem odmerku, medtem ko švedski in kitajski bolniki v omenjenih študijah tega zdravila niso prejeli.

Pozitivna protitelesa AMA (antiPDH) v serumu so eden pglavitnih pogojev za postavitev diagnoze PBC. V različnih serijah bolnikov poročajo o približno enakem odstotku bolnikov s pozitivnimi AMA, ki se gibljejo med 78 % v Kanadi,<sup>14</sup> 87 % v Grčiji,<sup>17</sup> 90 % v Veliki Britaniji<sup>18</sup> in 97 % bolnikov s PBC<sup>19</sup> na Švedskem. Pri 5–10 % bolnikov s PBC pa so AMA negativna. Pri teh bolnikih so najpogosteje prisotna ANA, ki so jih raziskovalci ugotovili pri 30–70 % bolnikov.<sup>7,25</sup> Ti bolniki potrebujejo za potrditev diagnoze PBC jetrno biopsijo.<sup>4,5</sup> V naši skupini bolnikov je imelo 91 % bolnikov pozitivna AMA ter 31 % pozitivna ANA, vsi ti bolniki pa so imeli diagnozo PBC potrjeno z jetrno biopsijo. Tudi ti rezultati naše študije so podobni drugim.

Spremenjena mineralna gostota kosti, osteopenija in osteoporoza pogosto spremlja kronične jetrne bolezni. Čeprav naj bi bila kostna bolezen pri bolnikih s PBC pogostejša kot pri kontrolni populaciji, usklajeni po spolu in starosti,<sup>26,27</sup> pa nekatere raziskave tega ne potrjujejo (28,29). Osteoporozo so ugotavljali pri 20–37 % bolnikov.<sup>26,27</sup> Vzroki za nastanek kostne bolezni pri bolnikih s PBC so zapleteni in še ne popolnoma pojasnjeni. Poglavitni vzrok naj bi bila pomanjkljiva absorpcija vitamina D zaradi holestaze. Vendar se bolezen pojavi že pri bolnikih z začetnimi stadiji PBC, ko metabolizem vitamina D še ni moten.<sup>3</sup> Zaradi preprečevanja zapletov in pravočasnega zdravljenja je po priporočilih<sup>4,5</sup> potrebno bolnikom s PBC na 2 leti do 4 leta opravljati meritve kostne gostote. V naši skupini bolnikov je imelo

ugotovljeno osteoporozo in osteopenijo že ob postavitvi diagnoze 12 % bolnikov, v času opazovanja pa smo ju ugotovili še pri 30 % bolnikov, skupaj tako pri 42 % vseh bolnikov s PBC. Pri vseh bolnikih je bila bolezen pravočasno odkrita in zdravljena, tako da patoloških zlomov nismo opazovali.

Zunajjetrne avtoimunske bolezni se pojavljajo pri bolnikih s PBC 3- do 15-krat pogosteje kot v splošni populaciji. Pri nekaterih bolnikih se te bolezni pojavijo pred PBC in so bolniki najprej v obravnavi pri revmatologih.

Najpogosteje je PBC pridružen Sjögrenov sindrom, sledi Raynaudov fenomen in avtoimunska bolezen ščitnice,<sup>19-21,30</sup> druge bolezni pa redkeje. Kombinacija skleroderrije požiralnika z motnjami požiranja, kalcinoza kože, Raynaudovega fenomena, sklerodaktilije in teleangiektazije sestavljajo za PBC značilen sindrom CREST.<sup>31</sup>

V naši skupini opazovanih bolnikov je imela že ob postavitvi diagnoze primarne biliarne ciroze skoraj tretjina bolnikov (29 %) ugotovljeno vsaj eno pridruženo avtoimunsko bolezen, po dve ali več pa 9 % bolnikov. Večina teh bolnikov je bila napotena iz revmatoloških ambulant, kjer so jim ob preiskavah opravljenih zaradi avtoimunskih bolezni ugotovili patološke jetrne teste ali pa pozitivna AMA. Delež bolnikov s pridruženim avtoimunsko boleznijo se je do konca opazovanja povečal na 42 %, delež bolnikov s pridruženima vsaj dvema avtoimunskima boleznima pa na 10 %. Naše ugotovitve o pogostnosti pridruženih avtoimunskih bolezni so podobne kot pri drugih raziskovalcih. Vsaj eno pridruženo avtoimunsko bolezen opisujejo pri 43–84 % bolnikov, dve ali več pa pri 10 % in celo 41 % bolnikov.<sup>20, 32-35</sup> V nasprotju s tem je podatek, da je bil pri naši skupini bolnikov s pridruženo avtoimunsko boleznijo najpogosteje pridružen avtoimunski tiroiditis (58 %), Sjögrenov sindrom (52 %) pa je šele na drugem mestu. V drugih objavljenih študijah je na prvem mestu Sjögrenov sindrom, na drugem Raynaudov fenomen in šele na tretjem mestu avtoimunska bolezen ščitnice. Pri bolnikih s PBC, ki tožijo zaradi utrujenosti, je potrebno izključiti hipotirozo, saj z nadomestnim zdravljenjem s ščitničnimi hormoni simptom lahko

odpravimo. Tako smo večino bolnikov testirali za avtoimuno bolezen ščitnice, ostale bolezni pa smo potrjevali takrat, ko so se pri bolnikih pojavili izraziti simptomi. Rezultati naše raziskave, v kateri smo ugotovili avtoimunske bolezni ščitnice pri več kot polovici bolnikov, govorijo v prid temu, da jo je potrebno pri vsakem bolniku s PBC izključiti.

V skupini naših bolnikov s PBC smo ugotovili le 1 primer celiakije. Poročila o pogostosti celiakije med bolniki s PBC so različna. Celiakijo so ugotovili pri 3–6 % angleških in skandinavskih bolnikov s PBC,<sup>36,37</sup> v skupini 173 italijanskih in španskih bolnikov pa pri 3,5 % bolnikov.<sup>38</sup> V nasprotju s tem pa Watt pri 160 angleških bolnikov s PBC ni ugotovil nobenega primera celiakije.<sup>35</sup> V vseh omenjenih raziskavah so pri bolnikih s PBC celiakijo ciljano iskali. V naši raziskavi smo preiskave za celiakijo opravili le ob kliničnem sumu na malabsorpcijo, zato je število odkritih celiakij izredno nizko.

Čeprav pridružene avtoimunske bolezni ne vplivajo na potek jetrne bolezni, pa močno vplivajo na kakovost bolnikovega življe-

nja in zahtevajo tudi dodatno zdravljenje.<sup>33</sup> Med avtoimunskimi boleznimi, ki so pridružene PBC, so še posebej neugodne tiste, ki zahtevajo zdravljenje s kortikosteroidi, predvsem zaradi stranskega učinka na metabolizem kosti in s tem pojava osteoporoze. V teh primerih je potrebno dosledno preprečevati osteoporozo z zdravili ter pogosteje meriti kostno gostoto.

Kar 45 naših bolnikov (27 %) je imelo jetrno cirozo. Med njimi je bila pri 22 % bolnikov ciroza ugotovljena že ob postavitvi diagnoze. Tretjina bolnikov še živi z jetrno cirozo, četrtnina (29 %) je umrla zaradi zapletov jetrne ciroze, drugi četrtnini pa smo opravili presaditev jeter. Od postavitve diagnoze do pojava kliničnih znakov jetrne ciroze je v povprečju minilo 8,03 let, do presaditve jeter pa 8,81 let. Tudi ta čas je podoben, kot ga navajajo drugi avtorji. Francoska študija<sup>34</sup> navaja 7 % vseh bolnikov s PBC, zdravljenih s presaditvijo jeter, angleška 7,3 % bolnikov, ki so bili ob diagnozi brez simptomov,<sup>22</sup> ter kanadska študija 4,4 % vseh bolnikov s PBC.<sup>14</sup>

**Tabela 4:** Pridružene avtoimunske bolezni pri bolnikih s primarno biliarno cirozo.

	ob diagnozi (N=169)	v času spremljave	konec opazovanja (N=169)
Sjogrenov sindrom	24(14 %)	+13	37 (22 %)
AI tiroiditis	13 (8 %)	+28	41 (24 %)
CREST sindrom	8(5 %)	+ 3	11 (6 %)
Raynaudov fenomen	4 (2 %)	+ 1	5 (3 %)
revmatoidni artritis	5 (3 %)	+2	7 (4 %)
AI HA	1 (0,6 %)	0	1 (0,6 %)
ITP	2 (1 %)	0	2 (1 %)
krioglobulinemija	5 (3 %)	+1	6 (3,5 %)
perniciozna anemija	2 (1 %)	0	2 (1 %)
sistemska skleroza	2 (1 %)	0	2 (1 %)
sistemska bolezen veziva	2 (1 %)	+1	3 (2 %)
avtoimunski gastritis	0	+1	1
celiakija	0	+1	1 (0,6 %)
antifosfolipidni sindrom	1 (0,6 %)	0	1 (0,6 %)

*Legenda kratic:* AI – avtoimunski. AIHA – avtoimunska hemolitična anemija. CREST – kalcinoza, Raynaudov fenomen, motena motiliteta požiralnika, sklerodaktilija, teleangiektazije. ITP – idiopatska trombocitopenična purpura.



Pri nas smo s presaditvijo jeter zdravili 8 % bolnikov s PBC.

Pri bolnikih s PBC se v končnem stadiju bolezni kot pri bolnikih z jetrno cirozo druge etiologije lahko pojavi hepatocelčni karcinom (HCC), ki je na 3. mestu po pogostosti med vzroki za smrt zaradi raka v svetu. Do sedaj opravljene epidemiološke študije so pokazale zelo različne rezultate glede prevalence HCC pri bolnikih s PBC. HCC so ugotovili pri 2,4 % od 667 angleških bolnikov,<sup>39</sup> pri 1,6 % od 559 švedskih<sup>40</sup> in pri 0,7 % ameriških bolnikov s PBC na kliniki Mayo,<sup>41</sup> če omenimo le nekaj raziskav. Po nekaterih študijah naj bil bil HCC pri bolnikih s PBC redkejši kot pri bolnikih z jetrno cirozo druge etiologije. Kljub vsemu je jetrna ciroza ne glede na etiologijo tako pomemben dejavnik tveganja za razvoj HCC, da je presejanje nujno potrebno. Po evropskih priporočilih tudi pri nas vsem bolnikom z jetrno cirozo napravimo ultrazvočno preiskavo jeter in določimo tumorski označevalec alfa fetoprotein (AFP) vsakih 6 mesecev.<sup>5,42</sup> Kljub doslednemu presejanju smo v naši skupini odkrili 1 primer HCC (0,6 %).

Bolniki s PBC pa naj bi pogosteje zbolevali tudi za zunajjetrnimi malignomi. Starejše raziskave iz sedemdesetih in osemdesetih let so pokazale povečano tveganje zlasti za raka dojke.<sup>43,44</sup> Vendar pa novejše raziskave tega niso potrdile. V skupini 175 italijanskih,<sup>45</sup> 222 francoskih,<sup>34</sup> 559 švedskih<sup>40</sup> in 212 grških bolnikov<sup>42</sup> raziskave niso pokazale večje pogostosti malignih bolezni kot pri kontrolni skupini, ustrezni po spolu in starosti. Tudi pri naših bolnikih s PBC smo ugotovili podobno: 8 zunajjetrnih malignih bolezni, 5 malignomov dojke, 1 malignom danke in malignom mehurja, kar ni pogosteje od sicer pričakovanega zbolevanja. Tako po evropskih in ameriških priporočilih<sup>4,5</sup> pri bolnikih s PBC opravljamo presejanje za zunajjetrne malignome kot pri splošni populaciji.

## Zaključki

Z raziskavo smo opredelili značilnosti poteka primarne biliarne ciroze pri slovenskih bolnikih, zdravljenih v terciarnem centru. Ugotovili smo, da se narava in potek bolezni v Sloveniji nekoliko razlikujeta od tistega v drugih populacijah bolnikov v zahodnih državah. Posebnost slovenskih bolnikov s PBC je zelo nizek odstotek moških, le 3,5 %, in visok odstotek bolnikov brez simptomov ob koncu opazovanja, tj. kar 54 %. Nizko število moških bolnikov lahko razložimo s tem, da je pri moških v Sloveniji PBC verjetno pogosto spregledana. S tem prispevkom tako želimo opozoriti, da je tudi pri moških potrebno iskati druge vzroke za jetrno cirozo in bolezni ne smemo prehitro pripisati čezmernemu pitju alkohola. Visok odstotek bolnikov s PBC brez simptomov ob koncu opazovanja pa je lahko rezultat doslednega zdravljenja z ursodeoksiholno kislino.

## Literatura

- James OF, Bhopal R, Howel D, Gray J, Burt AD, Metcalf JV. Primary biliary cirrhosis once rare, now common in the United Kingdom? *Hepatology* 1999; 30: 390–4.
- Markovič S. Bolezni trebušne slinavke, jeter in žolčnika. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina. Založba Littera picta doo*, 2005; 617–9.
- Poupon R. Primary biliary cirrhosis: A 2010 update. *J Hepatol* 2010; 52: 745–58.
- Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. AASLD practice guidelines: Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291–308.
- EASL Clinical practice guidelines: management of cholestatic liver disease. *J Hepatol* 2009; 51: 237–67.
- Manns MP, Schruppf E, on behalf of the International Autoimmune Hepatitis Group: Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2010; 54: 374–85.
- Kaplan MM, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1261–73.
- Crosignani A, Battezzati PM, Invernizzi P, Selmi C, Prina E, Podda M. Clinical features and management of primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3313–27.
- Štepec S. Presaditev jeter s stališča gastroenterologa. *Zdrav Vestn* 1996; 65: 247–51.
- Markovič S. Bolezni trebušne slinavke, jeter in žolčnika. In: Kocijančič A, Mrevlje F, Štajer D. *Interna medicina. Založba Littera picta doo*; 2005. p.595.
- Czerwiński E, Badurski JE, Marcinowska-Suchowierska E, Osieleniec J. Current understanding of osteoporosis according to the position of the World Health Organization (WHO) and International Osteoporosis Foundation. *Ortop Traumatol Rehabil.* 2007; 9: 337–56.
- Peters MG, Di Bisceglie AM, Kowdley KV, Flye NL, Luketic VA, Munoz SJ et al. Differences Between Caucasian, African American, and Hispanic Patients with Primary Biliary Cirrhosis in the United States. *Hepatology* 2007; 46: 769–75.
- Siegel SM, Selmi C, Dottorini L, Antelmi M, Zuin M, Lanfredini M, Gershwin ME. Late-onset autoimmunity: the paradigm of primary biliary cirrhosis—a mini-review. *Gerontology* 2008; 54: 193–201.
- Myers RP, Shaheen AAM, Fong A, Burak KW, Wan A, Swain MG et al. Epidemiology and Natural History of Primary Biliary Cirrhosis in a Canadian Health Region: A Population-Based Study. *Hepatology* 2009; 50: 1884–92.
- Azemoto N, Abe M, Murata Y, Murakami H, Matsuura B, Hiasa Y, Onji M. Clinical Profile of Primary Biliary Cirrhosis that was Diagnosed as Symptomatic Primary Biliary Cirrhosis according to the Revised Diagnostic Criteria in Japan. *Inter Med* 2010; 49: 1073–8.
- Albrecht T. Alkohol kot eden ključnih javnozdravstvenih problemov – od zavedanja o njegovi pomembnosti do pravih poti rešitve. *Zdrav Vestn* 2001; 80: 227–9.
- Sfakianaki O, Koulentaki M, Tzardi M, Tsangaridou E, Theodoropoulos PA, Castanas E, et al. Peri-nuclear antibodies correlate with survival in Greek primary biliary cirrhosis patients. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4938–43.
- Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OFW. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow-up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002; 123: 1044–51.
- Uddenfeldt P, Danielsson A. Primary biliary cirrhosis: survival of a cohort followed for 10 years. *J Intern Med* 2000; 248: 292–8.
- Floreani A, Caroli D, Variola A, Rizzotto ER, Antoniazzi S, Chiaramonte M et al. A 35-year follow-up of a large cohort of patients with primary biliary cirrhosis seen at a single centre. *Liver Int* 2011; 31: 361–8.
- Parikh-Patel A, Gold EB, Worman H, Krivy KE, Gershwin ME. Risk factors for primary biliary cirrhosis in a cohort of patients from the united states. *Hepatology* 2001; 33: 16–21.
- Prince MI, Chetwynd A, Craig WL, Metcalf JV, James OFW. Asymptomatic primary biliary cirrhosis: clinical features, prognosis, and symptom progression in a large population based cohort. *Gut* 2004; 53: 865–70.
- Corpechot C, Carrat F, Bahr A, Chretien Y, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on the natural course of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005; 128: 297–303.
- N.V. Bergasa, The pruritus of cholestasis, *J Hepatol* 2005; 43: 1078–88.
- Invernizzi P, Selmi C, Ranftler C, Podda M, Wiesierska-Gadek J. Antinuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis.* 2005; 25: 298–310.
- Menon KV, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol.* 2001; 35: 316–23.
- Guañabens N, Cerdá D, Monegal A, Pons F, Caballería L, Peris P, Parés A. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 2010; 138: 2348–56.
- Newton J, Francis R, Prince M, James O, Bassendine M, Rawlings D, et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut* 2001; 49: 282–87.
- Floreani A, Mega A, Camozzi V, Baldo V, Plebani M, Burra P, et al. Is osteoporosis a peculiar association with primary biliary cirrhosis? *World J Gastroenterol.* 2005; 11: 5347–50.
- Al-Harthi N, Kumagi T, Coltescu C, Hirschfield GM. The specificity of fatigue in primary biliary cirrhosis: Evaluation of a large clinic practice. *Hepatology* 2010; 52: 562–70.
- Jones DEJ. Pathogenesis of primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 39: 639–48.
- Watt FE, James OF, Jones DE. Patterns of autoimmunity in primary biliary cirrhosis patients and their families: a population-based cohort study. *QJM* 2004; 97: 397–406.
- Zukowski TH, Jorgensen RA, Dickson MD, Lindor KD. Autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis: Response to ursode-

- oxycholic acid therapy. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 958–61
34. Corpechot C, Chrétien Y, Chazouillères O, Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 2010; 53: 162–9.
  35. Culp KS, Fleming CR, Duffy J, Baldus WP, Dickson ER. Autoimmune associations in primary biliary cirrhosis. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 365–70.
  36. Kingham JG, Parker DR. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: a study of relative prevalences. *Gut* 1998; 42: 120–2.
  37. Sorensen HT, Thulstrup AM, Blomqvist P, Nørgaard B, Fonager K, Ekblom A. Risk of primary biliary liver cirrhosis in patients with coeliac disease: Danish and Swedish cohort data. *Gut* 1999; 44: 736–8.
  38. Volta U, Rodrigo L, Granito A, Petrolini N, Muratori P, Muratori L, et al. Celiac disease in autoimmune cholestatic liver disorders. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2609–13.
  39. D Howel, J V Metcalf, J Gray, W L Newman, D E J Jones, O F W James. Cancer risk in primary biliary cirrhosis: a study in northern England. *Gut* 1999; 45: 756–60.
  40. Lööf L, Adami HO, Sparén P, Danielsson A, Eriksson LS, Hultcrantz R, et al. Cancer risk in primary biliary cirrhosis: a population-based study from Sweden. *Hepatology.* 1994; 20: 101–4.
  41. Nijhawan PK, Therneau TM, Dickson ER, Boynton J, Lindor KD. Incidence of Cancer in Primary Biliary Cirrhosis: The Mayo Experience. *Hepatology* 1999; 29: 1396–98.
  42. Deutsch M, Papatheodoridis GV, Tzakou A, Hadziyannis SJ. Risk of hepatocellular carcinoma and extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20: 5–9.
  43. Wolke AM, Schaffner F, Kapelman B, Sacks HS. Malignancy in primary biliary cirrhosis. High incidence of breast cancer in affected women. *Am J Med* 1984; 76: 1075–8.
  44. Goudie BM, Burt AD, Boyle P, Macfarlane G, Birnie GG, Mills PR, et al. Breast cancer in women with primary biliary cirrhosis. *Br Med J* 1985; 291: 1597–8.
  45. Piscaglia F, Sagrini E. Malignancies in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20: 1–4.