

Gallbladder and pancreatic disease in patients with primary sclerosing cholangitis



Karouk Said

Disputation: 11 juni 2010
vid Karolinska Institutet

Opponent:

Professor Lars Aabakken, Universitetet i Oslo

Huvudhandledare: Docent Annika Bergquist

Biträdande handledare:

Professor Hans Glaumann

Biträdande handledare: Docent Nils Albiin

Primär skleroserande kolangit (PSC) är en kronisk kolestatisk leversjukdom, som kännetecknas av fibros och inflammation av gallgångarna. Diagnosen PSC baseras på förekomsten av kolestatiska leverprover, typiska radiologiska förändringar och histologiska förändringar. Cirka 80% av alla patienter med PSC har inflammatorisk tarmsjukdom (IBD). Kronisk pankreatit anses vara associerat med PSC, men klinisk betydelsefull pankreatit med underfunktion som kräver behandling är ovanligt. Orsaken till PSC är okänd men immunologiska/immunogenetiska mekanismer spelar roll för sjukdomsutveckling. Sjukdomen utvecklas ofta långsamt och effektiv medicinsk behandling som bromsar sjukdomsförloppet saknas. Cirka 13% av patienter med PSC utvecklar hepatobiliär cancer inklusive gallblåsecancer men även pankreascancer och cancer är den vanligaste dödsorsaken vid PSC. Orsaken till den förhöjda cancerrisken vid PSC är inte känd. Det saknas klinisk användbara diagnostiska markörer för tidig cancerutveckling vid PSC.

Övergripande mål för avhandlingen var att evaluera gallblåse- och pankreasförändringar hos patienter med PSC.

I det första arbetet har vi evaluerat förekomsten av gallblåseförändringar, såsom kolecystit, gallsten samt polypösa förändringar hos

Tabell 1. Gallblåseförändringar hos 286 patienter med PSC.

Gallblåseförändringar	Frekvens
Gallsten	25% (72/283)
Kolecystit	25% (71/284)
Polyper	6% (18/286)
Malignitet	3,5% (10/286)
En eller flera förändringar	41% (116/286)

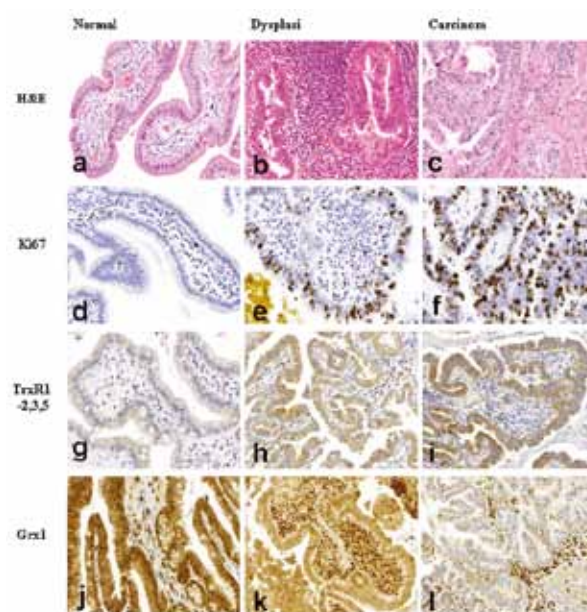


Fig. 1 Hematoxylin och eosin (H&E) och immunohistokemisk färgning av gallblåsan vid primär skleroserande kolangit visar; **a**; H&E-normalt epitel, **b**; H&E-dysplasi, **c**; H&E-carcinom, **d**; Ki67-normalt epitel (negativt uttryck), **e**; Ki67-dysplasi (uttryck \geq 30%), **f**; Ki67-carcinom (uttryck \geq 30%), **g**; TrxR1v2,3,5-normalt epitel (negativ cytoplasmisk saturation), **h**; TrxR1v2,3,5-dysplasi (positiv cytoplasmisk saturation), **i**; TrxR1v2,3,5-carcinom (positiv cytoplasmisk saturation), **j**; Grx1-normalt epitel (stark positiv cytoplasmisk saturation), **k**; Grx1-dysplasi (svag positiv cytoplasmisk saturation), **l**; Grx1-carcinom (negativ cytoplasmisk saturation).

en stor grupp av PSC-patienter ($n=286$). Vi har visat att 41% hade någon typ av gallblåseförändring, 25% hade gallsten, 25% kolecystit och 6% hade makroskopisk gallblåseförändring som hos 56% representerade GBC (10/18) (tabell 1). Hos nio patienter utan makroskopisk gallblåseförändring återfanns dysplasi i epitelet vid histologisk reevaluering. Polypösa förändringar i gallblåsan var inte korrelerade till förekomst av gallsten medan kolecystit var associerad till extrahepatisk utbredning av PSC.

Arbete III är en uppföljning av första arbetet och syftade till att studera den carcinogena processen morfologiskt genom att evaluera histologiskt inflammation, fibros och proliferation hos 53 tillgängliga gallblåsepreparat, tillhörande patienter med PSC. Vi påvisade en stark association mellan förekomst av dysplasi/cancer samt inflamma-

tion och fibros. Gallblåseepitel med adenocarcinom uppvisade separata områden av höggradig dysplasi.

Ett annat syfte var att undersöka om det finns klinisk användbara diagnostiska markörer för dysplasi vid PSC. 19 st utvalda preparat {cancer ($n=sex$), dysplasi ($n=sju$) och varierande inflammationsgrad utan malignitet ($n=sex$)} har färgats immunhistokemiskt med cellcykelreglerande proteiner, epitelmarkörer och tumörmarkörer. Vi har använt även thioredoxinproteiner (Trx1, Grx1, TrxR1, isoform-TrxR1-v.2,3,5) vilka deltar i intracellulär försvar mot oxidativ stress, reglering av cellproliferation och apoptos.

Vi har hittat ett signifikant överuttryck av isoformen TrxR1-v.2,3,5 och nedreglering av Grx1 i dysplastiskt gallblåseepitel (figur 1). Dysplasi och cancer återfanns i gallblåseepitelet hos ungefär 30% patienter med PSC. ↻

Konklusionen av delarbete I och III är att gallblåseförändringar är vanligt vid PSC och att Gallblåsepolyper hos patienter med PSC ofta är maligna. Dysplasi och cancer återfinns ofta i gallblåseepitelet och väcker frågan om att regelbundet undersöka gallblåsan hos dessa patienter och att rekommendera kolecystektomi vid förekomst av gallblåsepolyper oavsett storleken. Våra data stödjer en inflammation – fibros – dysplasi – carcinom-sekvens. Överuttrycket av isoformen TrxR1-v2.3,5 i dysplastiskt gallblåseepitel indikerar att dessa proteiner möjligen kan vara immunohistologiska markörer för tidig diagnostik av biliär malignitet vid PSC.

I arbete II studerade vi gallblåsestorlek vid fasta och gallblåsetömning efter provmåltid med användning av magnetkamera hos 20 patienter med PSC och 10 kontroller för att studera relationen mellan faste gallblåsestorlek, gallblåsetömning och symp-

tom i form av buksmärta och illamående. Gallblåsans median fastevolym var större hos patienter med PSC; 67 ml, (18, 9–347) respektive 32 ml (16–55 ml) hos PSC och kontroller. Den postprandiella volymen var också större hos PSC-patienter. Volymen galla som töms efter måltid skiljde sig inte mellan patienter och friska kontroller. Tömningen verkar således intakt medan volymen i gallblåsan är förhöjd. Vi spekulerar i att detta kan orsakas av en oförmåga i gallblåseepitelet att resorbera vatten och/eller ökad vätskebildning från gallblåseepitelet till följd av en kronisk inflammation orsakad av PSC-sjukdomen. Ingen association mellan buksmärta och gallblåsevolym kunde påvisas.

Målet med arbete IV var att studera förekomst av tidiga förändringar i pankreas som tyder på utveckling av kronisk pankreatit hos patienter med PSC. Vi beskrev pankreasförändringar hos 103 patienter med

PSC som har genomgått magnetkameraundersökning. Pankreasstorleken beräknades genom mätning av anteroposterior (AP) diameter. Vi beräknade även pankreas/mjälte signalintensitetskvot (SIR) och kontrastuppladdning i pankreas i arteriell/tidig portovenös fas (A/V ratio). Förändringar i Pankreasgångar som studerades med MRCP hittades hos 24% av patienterna. Dessa förändringar var associerade med extrahepatitisk distribution och duration av PSC, men inte associerade med andra radiologiska förändringar i pankreas parenkymet som talade för kronisk pankreatit. Pankreasgångsförändringar hos patienter med PSC verkar vara en del av PSC-spektrum och representerar inte kronisk pankreatit utan snarare primär skleroserande pankreatit (PSP). Uttalade förändringar i pankreasgångarna var signifikant associerade med buksmärta, något som delvis kan förklara varför en tredjedel av patienter med PSC klagar över buksmärta.

ANNONS