

ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΣΚΛΗΡΥΝΤΙΚΗ ΧΟΛΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ ΚΑΙ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

¹Τσουμάνη Ναταλία, ¹Φουσέκης Φ, ¹Ψύχος Ν, ¹Μαστορογιάννη ΙΝ, ¹Μουτζούκης Μ, ^{2,1}Μουσαβερé Ι, ¹Χριστοδούλου Δημήτριος, ¹Μπαλταγιάννης Γεράσιμος
¹Γαστρεντερολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων
²Γαστρεντερολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Άρτας



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

- Η ανοσο-ογκολογία και η ανάπτυξη ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων, έχει οδηγήσει τα τελευταία χρόνια στην ευρεία χρήση τους και στην αξιοποίησή τους σε ολοένα και περισσότερους τύπους νεοπλασμάτων. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν οι αναστολείς CTL-4 και οι αναστολείς της οδού PD-1 (PD-1 / PD-L1 αναστολείς).
- **Ανεπιθύμητες ενέργειες** περιλαμβάνουν δερματολογικές, ηπατογαστρεντερικές, ενδοκρινικές, πνευμονολογικές, καρδιαγγειακές και νευρολογικές εκδηλώσεις.
- Χρόνος εμφάνισης παρενεργειών: αμέσως μετά την έναρξη της θεραπείας αλλά και μετά το πέρας της αγωγής.
- **Παρενέργειες από το γαστρεντερικό**: κολίτιδα, (συχνότερα με αναστολείς CTL-4) εντερίτιδα, ηπατίτιδα, με παρόμοια συχνότητα εμφάνισης ανάμεσα στις δύο κατηγορίες αναστολέων (επίπτωση 3,8% για αναστολείς PD-1 και 3,9% για αναστολείς CTL-4) και σπανιότερα παγκρεατίτιδα (<1%).
- **Σκληρυντική χολαγγειίτιδα**: χρόνια φλεγμονώδης διεργασία των χοληφόρων με ίνωση και πολυεστικές στενώσεις σε ενδοηπατικά και εξωηπατικά χοληφόρα και διακρίνεται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή.
- **Δ/δ**: βακτηριακή χολαγγειίτιδα, λοιμώδης ή ισχαιμική χολαγγειοπάθεια, IgG4-χολαγγειίτιδα, υποτροπιάζουσα πυογόνος χολαγγειίτιδα, χοληδοχολιθίαση, αυτοάνοση ηπατίτιδα, πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα, χολαγγειοκαρκίνωμα και όγκοι της περιοχής του φύματος του Vater, HIV χολαγγειοπάθεια, χρόνια παρασίτωση των χοληφόρων και σαρκοείδωση.
- **Δευτεροπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα**: σπάνια παρενέργεια με ελάχιστες περιπτώσεις δευτεροπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας να έχουν περιγραφεί μετά τη θεραπεία με pembrolizumab, έναν PD-1 αναστολέα.

ΣΚΟΠΟΣ

Σας παρουσιάζουμε μια ενδιαφέρουσα περίπτωση εμφάνισης δευτεροπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας από pembrolizumab, 42 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας.

ΚΛΙΝΙΚΟ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

- Άνδρας 70 ετών, με ιστορικό μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα υπό ανοσοθεραπεία και συγκεκριμένα αναστολέα PD-1 (pembrolizumab).
- παραπέμπεται στη γαστρεντερολογική κλινική για περαιτέρω διερεύνηση υποτροπιαζόντων επεισοδίων οξείας χολαγγειίτιδας.
- Στα πλαίσια ανεύρεσης από απεικονιστικούς ελέγχους διατάσεων χοληφόρων, ως επί πιθανής χοληδοχολιθίασης, πραγματοποιήθηκαν ERCP και εν συνεχεία χολοκυστεκτομή. Ωστόσο, ο ασθενής προσήλθε εκ νέου, λόγω άλγους δεξιού υποχονδρίου και επιδείνωσης ενζύμων ηπατικής βιοχημείας.
- Πραγματοποιήθηκε διερεύνηση με ιολογικό και ανοσολογικό έλεγχο, απεικονιστικό έλεγχο με αξονική και ποζιτρονική υπολογιστική τομογραφία. Τα αποτελέσματα του συνόλου των εξετάσεων ήταν αρνητικά.
- Ο έλεγχος με MRCP και ο επανέλεγχος με ERCP ανέδειξε στενώσεις ενδοηπατικών χοληφόρων με διατάσεις ενδοηπατικών και εξωηπατικών χοληφόρων και ετέθη η διάγνωση της δευτεροπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας, ως παρενέργεια της λήψης pembrolizumab.
- Θεραπεία: ουρσοδεοξυχολικό οξύ και η κλινική και βιοχημική κατάσταση παρουσίασαν σταδιακή βελτίωση.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

- Αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus, ScienceDirect έως το Δεκέμβριο του 2023 για την αναγνώριση μελετών σχετικές με την εμφάνιση δευτεροπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας ως παρενέργεια της λήψης pembrolizumab.
- Τα στοιχεία της αναζήτησης βασίστηκαν στην καθιερωμένη ορολογία και τους σχετικούς όρους για τη σκληρυντική χολαγγειίτιδα και το pembrolizumab.



ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

- Ταυτοποιήθηκαν 230 δημοσιεύσεις. Τελικά 20 άρθρα συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση.
- 18 μελέτες παρουσίαση περιστατικού 2 μελέτες κοορτής, με συνολικά 27 ασθενείς.
 - Ο μέσος όρος της ηλικίας 68 ετών
 - 59% είναι άνδρες
 - Ο χρόνος εμφάνισης των παρενεργειών κυμαινόταν από 2 εβδομάδες έως και 17 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας
 - Διάγνωση: βιοψία, σε 3 περιπτώσεις με απεικονιστικές μεθόδους.
 - Αντιμετώπιση: Το σύνολο των περιστατικών αντιμετωπίστηκε με κορτικοστεροειδή, ενώ ορισμένοι ασθενείς έλαβαν επιπλέον ανοσοκατασταλτική αγωγή με αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολικό οξύ, αλλά και ουρσοδεοξυχολικό οξύ.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εμφάνιση της δευτεροπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας πραγματοποιήθηκε 3 έτη μετά την έναρξη της αγωγής. Η σκληρυντική χολαγγειίτιδα ως επιπλοκή της θεραπείας με αναστολείς PD-1 είναι μία σπάνια νοσολογική οντότητα, με δυσχερή και μη αποτελεσματική συχνά αντιμετώπιση η οποία μπορεί να εμφανιστεί έτη μετά την έναρξη της θεραπείας.