

Frumkomin trefjunargallgangabólga á Íslandi 1992-2012

DOI: 10.17992/ibl.2019.09.245

Hafsteinn Óli Guðnason¹ læknir
 Jón Örvar Kristinsson¹ læknir
 Óttar Már Bergmann¹ læknir
 Sigurður Ólafsson¹ læknir
 Jón Gunnlaugur Jónasson^{2,3} læknir
 Einar Stefán Björnsson^{1,3} læknir

¹Meltingardeild, ²meinafræðideild Landspítala,

³læknadeild Háskóla Íslands.

Fyrirspurnum svarar Hafsteinn Óli Guðnason, haddiog@gmail.com

Inngangur

Frumkomin trefjunargallgangabólga (*primary sclerosing cholangitis, PSC*) er langvinnur bólgusjúkdómur sem herjar á gallganga innan og utan lifrar. Orsakir sjúkdómsins eru óþekktar. Einkennandi fyrir sjúkdóminn er bólga og bandvefsmyndun í gallgöngum sem getur valdið á víxl þrengingum og víkkunum í gallvegum sem líkjast perlufesti á myndum.¹ Skorpulifur og lifrabilun eru algengar afleiðingar þegar sjúklingur hefur gengið lengi með sjúkdóminn.² Auk þess eru sjúklingar í aukinni áhættu að greinast með krabbamein í gallgöngum og ristli.³ Allt að 50% sjúklinga þurfa lifrarigræðslu eða deyja af völdum sjúkdómsins innan 10-15 ára frá greiningu, ýmist vegna þrálátrar stíflu í gallgöngum vegna endurtekinnar gallgangabólgu, skorpulifrar og/eða vegna krabbameins í gallgöngum og/eða lifur.⁴ Sjúklingar með bólgusjúkdóma í meltingarvegi eru í aukinni áhættu að fá sjúkdóminn og þá sérstaklega sjúklingar með sáraristilbólgu. Þekkt er að 2-7,5% af sjúklingum með sáraristilbólgu greinast með PSC á lífsleiðinni og um 50-80% af sjúklingum með PSC greinast einnig með sáraristilbólgu, eða Crohns-sjúkdóm.⁵⁻¹⁰ Meirihluti sjúklinga eru karlmenn greindir á þritugs- eða fertugsaldri.⁵ Faraldsfræðirannsóknir hafa sýnt nýgengi allt frá 0,41/100.000 til 1,30/100.000 á ári.⁶⁻¹¹ Nýgengi er einna hæst í Skandinavíu (tafla I). Hins vegar er skortur á rannsóknum sem skoða faraldsfræði þessa sjúkdóms í lýðgrunduðu þýði og engin slík rannsókn hefur verið gerð hjá heilli þjóð. Engin rannsókn hefur áður verið gerð á faraldsfræði PSC á Íslandi.

Markmið okkar var því að skoða nýgengi þessa sjúkdóms á Íslandi á árunum 1992-2012 ásamt því hvað einkennir sjúklingahópinn og hvernig þeim farnast.

ÁGRIP

INNGANGUR

Frumkomin trefjunargallgangabólga er langvinnur bólgusjúkdómur í gallvegum innan og/eða utan lifrar sem getur valdið skorpulifur, lokastígs lifrabilun og leitt til lifrarigræðslu. Bólgusjúkdómar í meltingarvegi, fyrst og fremst sáraristilbólga, er algengur áhættuþáttur. Hæsta nýgengi fullorðinna sem hefur verið birt var 1,2-1,3/100.000 í Noregi og Svíþjóð og 60-76% höfðu bólgusjúkdóm í meltingarvegi. Markmið þessarar fyrstu rannsóknar sjúkdómsins á Íslandi var að kanna faraldsfræði hans frá árunum 1992-2012 og afdrif sjúklinganna.

AÐFERÐIR

Leit var framkvæmd í gagnagrunnum Landspítala og Sjúkrahússins á Akureyri að sjúkdómsgreiningunni: K83.0, „Gallgangabólga“, frá 1992 til 2012. Að auki var gerð leit að sjúklingum með yfirferð á öllum gallvegaspjallunum og segulómunum af gallvegum sem framkvæmdar voru á Landspítala 1992-2012. Einnig var gerð textaleit bæði í gagnagrunnum beggja spítalanna og í gagnagrunni meinafræðinnar fyrir lifrarsýni.

NIÐURSTÖÐUR

Alls fundust 42 sjúklingar með sjúkdóminn innan umrædds tímabils. Miðgildi aldurs við greiningu var 34 ára, 67% voru karlkyns og 90% fullorðnir (≥18 ára). Meðalnýgengi á ári var 0,69/100.000 manns á rannsóknartímabilinu. Alls 88% sjúklinga reyndust vera með bólgusjúkdóm í meltingarvegi, þar af 89% sjúklinga með sáraristilbólgu. Sjó sjúklingar hafa verið greindir með krabbamein, þar af fjórir með meinið í gallgöngum og einn í gallblöðru. Innan tímabilsins dóu 5 sjúklingar (12%), 51 mánuði (miðgildi) frá greiningu og þar af þrír úr gallgangakrabbameini 51 mánuðum (miðgildi) frá greiningu. Þrír (7%) þurftu lifrarigræðslu, þar af einn í tvígang.

ÁLYKTANIR

Nýgengi á Íslandi reyndist lægra en í nágrannalöndum okkar í Skandinavíu. Það er óljóst hvort það stafar af vangreiningu tilfella og/eða að sjúkdómurinn sé sjaldgæfari á Íslandi en í Noregi og Svíþjóð. Alls 7% þurftu á lifrarigræðslu að halda og 12% dóu úr sjúkdómnum, aðallega vegna gallgangakrabbameins.

Skammstafanir

ALP = Alkalískur fosfatasi

ERCP = Gallgangaspjallun (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*)

Gamma-GT = Gamma-glútámýl transferasi

MRCP = segulómun af gallgöngum (*magnetic resonance cholangiopancreatography*)

ICD = ICD-10 Alþjóðleg tölfraðiflokkun sjúkdóma (International classification of disease)

IQR = fjórðungsspönn (*interquartile range*)

PBC = Frumkomin gallsorpulifur (*primary biliary cholangitis*).

PSC = Frumkomin trefjunargallgangabólga (*primary sclerosing cholangitis*)

UDCA = Ursodeoxycholic sýra

Tafla I. Nýgengi, kyn, aldur og hlutfall bólgusjúkdóma í görn hjá PSC-sjúklingum samkvæmt fyrri rannsóknunum.

Höfundar, ár	Fjöldi sjúklinga	Nýgengi/100.000	Hlutfall karlar %	Aldur við greiningu	Bólgusjúkdómar í meltingarvegi %	Land
Boberg et al. 1998 ¹¹	17	1,3	x	x	x	Noregur
Bambha et al. 2003 ⁶	22	0,9	68	40 ára (m)	73	Bandaríkin
Kingham et al. 2004 ⁷	53	0,9	62	52 ára (M)	62	Bretland
Kaplan et al. 2007 ⁸	49	0,9	55	41 árs (M)	74	Kanada
Card et al. 2008 ⁹	149	0,4	64	55 ára (m)	48	Bretland
Lindkvist et al, 2010 ¹⁰	199	1,2	71	39 ára (M)	76	Svíþjóð
Guðnason et al, 2019	42	0,7	67	34 ára (M)	88	Ísland

x=vantar tölur, m=meðaltal, M=miðgildi

Efniviður og aðferðir

Um er að ræða lýsandi afturskyggna rannsókn sem náði til allra Íslendinga sem greindust með PSC á 21 árs tímabili frá 1. janúar 1992 til 31. desember 2012. Ekki er til sértækt ICD-10 greiningarnúmer fyrir þennan sjúkdóm, en eins og í fyrri rannsóknum, sem allar hafa verið afturskyggnaðar,^{8,10} var gerð leit að ICD-10 greiningunni K83.0 „gallgangabólga“ í sjúkraskrákerfum Landspítala og Sjúkrahússins á Akureyri. Þennan sjúkdómsgreiningarkóða ætti að nota hjá þessum sjúklingum við útskrift af spítala eða við komu á göngudeild. Ekki er hægt með vissu að gera ráð fyrir að svo hafi verið og að auki tíðkaðist ekki í byrjun rannsóknartímabilsins að setja sjúkdómsgreiningar við komu á göngudeild. Þess vegna var að auki leitað annarra leiða til að finna þessa sjúklinga.

Gerð var textaleit í Sögukerfi Landspítala og Sjúkrahússins á Akureyri. Þar sem íslenska heitið „frumkomin trefjunargallgangabólga“ er ekki notað í daglegu tali né í skráningu gagna þurfti að notast við leitarskilyrðin „primary sclerosing cholangitis“, „sclerosing cholangitis“ og „PSC“. Að auki var gerð textaleit í gagnagrunni meinafræðideildar Landspítala. Að lokum var leit að eftir öllum aðgerðarkóðum fyrir gallgangaspeglanir (ERCP) og segulómunum af gallgöngum (MRCP) frá árunum 1992-2012 í gagnagrunni röntgendeildar og speglunardeild Landspítala. Til að minnka líkur á að missa af sjúklingum sem hafa fengið greiningu utan Landspítala og Sjúkrahússins á Akureyri voru sjálfstætt starfandi sérfræðingar í meltingarfærasjúkdómum spurðir hvort þeir hefðu vitneskju um slíka sjúklinga í þeirri viðleitni að ná til allra. Þegar búið að var að finna einstaklinga með sjúkdóminn var upplýsinga aflað úr sjúkraskrá þeirra. Upplýsinga var aflað um aldur við greiningu, kyn, einkenni við greiningu, blóðprufur við greiningu, meðferð, lifrarigræðslur, aðrar greiningar, lifun og dánarorsök. Skilgreiningarmerki fyrir sjúkdóminn eru vel þekkt og stuðst var við svokölluð Mayo-skilgreiningarmerki, það er 1) blóðprufur sem sýna fram á hækun á lifrarprófum (sérstaklega áhrif á gallgöng), 2) merki um PSC-sjúkdóm á myndrannsóknum eða í lifrarsýni, og 3) engin merki um aðra orsök fyrir trefjunargallgangabólgu (*secondary sclerosing cholangitis*).⁶ Ef þessi gögn vantaði frá greiningu sjúklings var ákveðið að treysta á greiningarhæfni þess meltingarlæknis sem greindi sjúkling. Upplýsingum um sjúklingana var safnað fram til 31. desember 2016 með því markmiði að sjá hvernig sjúklingum vegnaði yfir lengra tímabil,

sérstaklega með tilliti til þeirra sjúklinga sem greindust í lok rannsóknartímabils.

Upplýsingar sem fengust við gagnasöfnun voru skráðar í Microsoft Excel og unnið úr þeim í sama forriti ásamt IBM SPSS Statistics 20. Mannfjöldatölur fyrir hvert ár rannsóknartímabilsins voru fengnar af vefsíðu Hagstofu Íslands.

Öll tilskilin leyfi fyrir rannsókninni voru fengin hjá vísindasíðanefnd, Persónuvernd, Landspítala og Sjúkrahúsinu á Akureyri (leyfi 10-132-V2).

Niðurstöður

Rannsóknarþýði

Könnuð voru gögn 480 sjúklinga sem fengu greininguna K83.0 „gallgangabólga“, 9 sjúklinga í gagnagrunni meinafræðideildarinnar, 19 sjúklinga með jákvæða textaleit og að lokum var farið í gegnum gögn 3961 sjúklings sem hafði farið í ERCP/MRCP-rannsóknir. Alls uppfylltu 42 sjúklingar greiningarskilmærkin fyrir sjúkdóminn og greindust frá byrjun ársins 1992 til ársloka 2012. Af þessum 42 voru einungis fjögur börn (7, 13, 15 og 16 ára). Kynjahlutfall var 67% karlmenn (n=28) og 33% konur (n=14). Miðgildi aldurs við greiningu var 34 ára (fjórðungaspönn (*interquartile range*, spönn 21-44 ára). Miðgildi aldurs karla við greiningu var 32 ár (spönn 21-39 ára) og kvenna 43 ár (spönn 28-58 ára). Að meðaltali greindust tveir á ári en flestir greindust árið 2011 (8 sjúklingar, mynd 1). Meðalnýgengi á rannsóknartímabilinu var 0,69/100.000 miðað við tölur frá Hagstofu Íslands fyrir árin 1992-2012.¹² Nýgengi fullorðinna (≥18 ára) var 0,85/100.000 og nýgengi barna (<18 ára) einungis 0,24/100.000.

Einkenni

Helstu einkenni við greiningu samkvæmt sjúkraskrá voru kviðverkir (29%), kláði (24%), gula (21%), niðurgangur (10%), þreyta (10%) og þyngdartap (5%). Upplýsingar skorti um einkenni við greiningu hjá 15 sjúklingum.

Tafla II. Blóðprufurniðurstöður við greiningu og fjöldi sjúklinga þar sem þær blóðprufur mátti finna.

Blóðprufur	Fjöldi sjúklinga	Miðgildi	Fjórðungaspönn (IQR)	Viðmiðunargildi
ALP	28	256 U/L	143-638 U/L	35-105 U/L
ALAT	30	118 U/L	66-221 U/L	KK 10-70 U/L Kvk 10-45 U/L
ASAT	31	73 U/L	50-108 U/L	KK 10-45 U/L Kvk 10-35 U/L
Gamma-GT	31	310 U/L	198-485 U/L	KK <115 U/L Kvk <75 U/L
Bilirubín	24	29 µmol/L	9-51 µmol/L	5-25 µmol/L
Albúmín	18	38 g/L	35-43 g/L	36-45 g/L
Kreatínín	26	71 µmol/L	60-80 µmol/L	50-100 µmol/L

Blóðprufur við greiningu

Skráð voru lifrarpóf (alkalískur fosfatasi (ALP), alanín amínótransferasi (ALAT), aspartat amínótransferasi (ASAT), gamma-glútamýl transferasi (gamma-GT), bilirubín og albúmín) við greiningu ásamt lípasa og kreatíníni. Ekki fundust blóðpróf við greiningu hjá 9 einstaklingum. Þau gildi sem voru mest áberandi hækkuð hjá sjúklingum voru ALP með miðgildið 256 U/L (spönn 143-638 U/L) og gamma-GT 310 U/L (spönn 198-485 U/L). IgG4var mælt í 9 sjúklingum (21%) og var innan eðlilegra marka hjá þeim öllum (0,02-1,25 g/L) og því ekki grunur um IgG4-orsakaðan gallgangasjúkdóm hjá þeim sjúklingum. Sjá frekari blóðprufuniðurstöður í töflu II.

Bólusjúkdómar í meltingarvegi

Meirihluti sjúklinga reyndist vera með bólusjúkdóm í meltingarvegi, eða 37 sjúklingar (88%), þar af 27 karlmenn (73%). Flestir voru með sáraristilbólgu, 33 sjúklingar (79%), þar af 25 karlmenn (76%). Þrír (7%) voru með Crohns-sjúkdóm, þar af tveir karlmenn. Ein kona var með „ótilgreindan bólusjúkdóm í meltingarvegi“. Dreifing, alvarleiki og meðferð bólusjúkdóms voru ekki skoðuð.

Dreifing sjúkdóms

Sjúkdómnum er oft skipt eftir því hvort hann sé í stærri gallgöngum (sjáanlegur á myndrannsóknnum) eða í smáum gallgöngum, einungis sýnilegur þegar vefsýni úr lifur er skoðað (*small-duct* PSC). Staðfest var að 27 (64%) sjúklinganna höfðu farið í ERCP-rannsókn, 33 (79%) í MRCP-rannsókn og úr 26 (62%) sjúklingum fundust lifrarsýni. Í þessari rannsókn voru 34 (81%) sjúklingar með breytingar í stærri gallgöngum, sjáanlegt í ERCP og/eða MRCP. Fjórðing sjúklinga (10%) voru einungis með sjúkdóm í smærri gallgöngum, staðfest með vefjagreiningu úr lifur. Óvíst var með dreifingu hjá fjórum sjúklingum þar sem gögn skorti.

Meðferð

Algengt er að sjúklingar með sjúkdóminn fái sýkingar og stíflur í gallvegi og þurfi því inngríp þar sem stoðnet er sett í gallvega-

speglun. Alls höfðu 16 sjúklingar (38%) fengið stoðnet eftir greiningu. Meðferð með ursodeoxychol-sýru (UDCA) var reynd hjá 19 sjúklingum (45%) en í byrjun árs 2010 voru einungis 8 sjúklingar (19%) ennþá á lyfinu. Einn þeirra sem er ennþá á lyfinu er með svokallað skörunarheilkenni (*overlap syndrome*), þar sem hann var með bæði PSC og frumkomna gallskorpulífur (*primary biliary cholangitis*, PBC).

Lifrarígræðsla

Í lok rannsóknartímabilsins höfðu einungis þrír sjúklingar (7,1%) farið í lifrarígræðslu. Einn sjúklingur fór í ígræðslu vegna versnandi skorpulifrar, einn vegna versnandi skorpulifrar ásamt endurteknum blæðingum úr bláæðagúlum í vélinda og sá þriðji vegna endurtekinnar gallvegastíflu og vaxandi gulu. Sá síðastnefndi þurfti ígræðslu í tvígang. Miðgildi tíma frá greiningu að aðgerð var 67 mánuðir.

Lifun og afleiðingar sjúkdóms

Á tímabilinu, frá 1. janúar 1992 til 31. desember 2016, hafa 7 sjúklingar verið greindir með krabbamein, fjórir með krabbamein í gallgöngum, einn í gallblöðru, einn með flöguþekjukrabbamein í húð og einn með B-eitilfrumukrabbamein tveimur árum áður en hann greindist með gallgangasjúkdóminn. Af þeim fjórum sjúklingum sem greindust með krabbamein í gallgöngum eru þrír látnir úr krabbameininu en einn talinn læknaður eftir aðgerð og lyfjameðferð í kjölfarið. Fimm sjúklingar (12%) dóu á tímabilinu um 51 mánuði (miðgildi) (spönn 41-125 mánuðir) frá greiningu. Allir 5 dóu úr afleiðingum sjúkdómsins. Dánarorsök þriggja sjúklinga (tveir karlar og ein kona) var gallgangakrabbamein 51 mánuðum (miðgildi) frá greiningu. Einn (karl) lést af völdum lungnabólgu í kjölfar lifrabilunar 170 mánuðum frá greiningu og sá síðasti (kona) úr blæðingu frá bláæðagúl í vélinda 47 mánuðum frá greiningu. Með því að nýta tölur yfir meðalnýgengi gallgangameins samkvæmt Krabbameinsskrá Íslands gátum við reiknað áhættu okkar sjúklingahóps sem er 162 sinnum líklegri til að greinast með gallgangamein en almennt þýði á Íslandi.¹³

Umræður

Nýgengi

Nýgengi PSC á Íslandi (0,69/100.000) reyntist lægra en í Svíþjóð (1,22/100.000) og Noregi (1,31/100.000).^{10,11} Í þeim rannsóknnum voru hins vegar einungis fullorðnir sjúklingar en okkar rannsókn náði til allra aldurhópa. Einungis tvær rannsóknir hafa einnig náð til barna með sjúkdóminn.^{8,9} Nýgengi var talsvert lægri fyrir börn í okkar rannsókn samanborið við fullorðna, sem má einnig sjá í erlendum rannsóknnum (0,24/100.000 hér og 0,23/100.000 erlendis).⁸ Nýgengi fullorðinna (≥ 18 ára) á Íslandi var 0,85/100.000 sem er svipað nýgengi og í Bandaríkjunum, Bretlandi og Kanada (tafla I).⁶⁻⁸ Okkar rannsókn var með aðeins lægri meðalaldur við greiningu (34 ára) en fyrri rannsóknir hafa sýnt aldur við greiningu vera um 39-55 ára.⁶⁻¹⁰ Þegar einungis er tekið tillit til fullorðinna, í okkar rannsókn, hækkar meðalaldur og miðgildi aldurs einungis

upp í 35 ár. Hlutfall karlmanna er þó svipað (67%) samanborið við aðrar rannsóknir (48-71%).⁶⁻¹⁰

Bólgujúkdómur í meltingarvegi

Niðurstöður fyrri rannsókna hafa sýnt að mikill meirihluti sjúklinga hefur sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm þegar þeir greinast.⁶⁻¹⁰ Hátt hlutfall sjúklinga okkar var með bólgujúkdóm í meltingarvegi og er það með því hæsta sem lýst hefur verið og þá sérstaklega varðandi sáraristilbólgu. Erfitt er að túlka hvers vegna, en hugsanlega endurspeglar það gott eftirlit með sjúklingum með sáraristilbólgu eða Crohns-sjúkdóm. Hjá þessum sjúklingahópi er reglulega fylgst með lifrarprófum bæði vegna lyfjameðferðar og vegna hættu á að þróa með sér PSC. Í okkar sjúklingahópi var það yfirleitt hækkun ALP í blóði sem vakti grun um sjúkdóminn og sjúklingur þá sendur í frekari rannsóknir. Áður en segulómum af gallvegum kom til var yfirleitt gert ERCP til greiningar, en nú á síðari árum byggir greiningin á MRCP og stundum á vefjasýnum úr lifur ef myndgreining nægir ekki.¹⁴ Þannig geta sjúklingar greinst með smásæja bólgu (*small-duct* PSC) sem þarfnast lifrarsýnis til greiningar. Okkar niðurstöður leiddu í ljós að 10% sjúklinga voru með smásæja bólgu, sem er svipað og í öðrum rannsóknum.¹⁵ Þær niðurstöður benda til að okkar sjúklingar hafi verið rannsakaðir ítarlega eða að minnsta kosti jafn vel og sjúklingar í öðrum vest-rænum löndum. Hins vegar má einnig koma með þá kenningu að einstaklingar sem eru með PSC án bólgujúkdóms í meltingarvegi séu vangreindir þar sem ekki er reglulega fylgst með lifrarprófum hjá þeim sjúklingahópi fyrir greiningu. Einnig er mögulegt að sá sjúklingahópur sé líklegri til að fá ranga greiningu, til dæmis PBC í stað PSC, þar sem tenging lækna milli PSC og bólgujúkdóma í meltingarvegi er sterk.

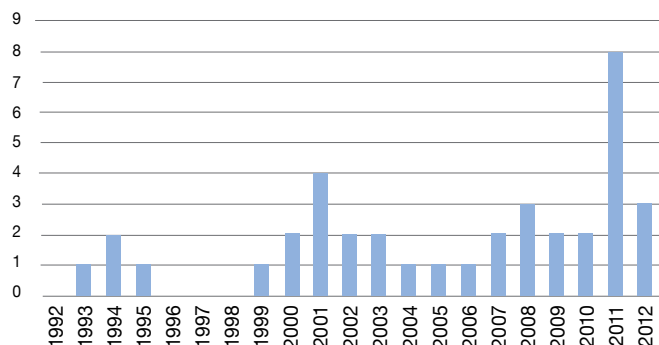
Lyfjameðferð

Lyfjameðferð með UDCA var mikið rannsökuð sem meðferð til að bæta horfur sjúklinganna í lok síðustu aldar og fyrsta áratug þessarar og reyndist lækka lifrarpróf.¹⁶ Stór rannsókn sýndi hins vegar fram á að PSC-sjúklingar á UDCA-meðferð í háum skömmtum hefðu verri horfur en þeir sem fengu lyfleysu og því hefur dregið mjög úr meðferð með þessu lyfi og henni verið hætt í flestum tilfellum.¹⁷ Þessi breytta stefna í lyfjameðferð endurspeglar vel í okkar sjúklingahópi þar sem einungis 8 af þeim 19 sjúklingum sem fengu UDCA-meðferð voru ennþá á lyfinu árið 2010. Auk þess var einn þeirra með skörunarheilkenni og því einnig með PBC þar sem UDCA er kjörmeðferð.¹⁸

Krabbameinsáhætta

Aukin hættu á krabbameini, sérstaklega í gallvegum, er vel þekkt hjá PSC-sjúklingum. Helst er um að ræða gallgangakrabbamein en lifrarkrabbamein er einnig þekkt. Líkt og í okkar rannsókn hafa fyrri rannsóknir sýnt að þessir sjúklingar eru allt að 161-177 sinnum líklegri (162 sinnum líklegri í þessari rannsókn) en almennt þýði til að greinast með krabbamein í lifur og/eða gallgöngum.^{3,19} Mikilvægt er því að skima reglulega fyrir krabbameini í þessum sjúklingum með árlegum myndrannsóknum.²⁰ Sjúklingar með

Greining PSC



Mynd 1. Fjöldi sjúklinga greindir á hverju ári 1992-2012.

sáraristilbólgu eru með aukna áhættu á að fá ristilkrabbamein og eldri rannsóknir hafa sýnt fram á að greining PSC-sjúkdóms auki talsvert á þá áhættu.^{3,21} Nýlegri rannsóknir hafa þó ekki allar náð að sýna fram á þessa auknu áhættu.¹⁹ Við höfum ekki heldur náð að sýna fram á þessa auknu áhættu þar sem enginn af okkar sjúklingum var greindur með ristilkrabbamein. Þar sem við erum ekki með gögn úr ristilspeglunum sjúklinga er óvíst hversu margir sjúklingar hafa verið með ristilsepa sem hafa verið fjarlægðir og þar með komið í veg fyrir ristilkrabbamein síðar meir. Allt að 20% af PSC-sjúklingum erlendis sem þurfa lifrarígræðslu eru vegna krabbameins í lifur og/eða gallgöngum.²² Í okkar rannsókn greindust 10% með krabbamein í gallgöngum (milli 5-20% í öðrum rannsóknum)^{19,23,24} en enginn þeirra gekkst undir lifrarígræðslu.

Lifun og lifrarígræðsla

Lýðgrundaðar rannsóknir hafa sýnt fram á að um 12% PSC-sjúklinga þurfi lifrarígræðslu.¹⁹ Einungis 7% af okkar sjúklingum fengu lifrarígræðslu á rannsóknartímabilinu en taka þarf tillit til þess að einn þeirra þurfti ígræðslu í tvígang. Einnig er tími frá greiningu að lifrarígræðslu lengri hér en erlendis (67 mánuður hjá okkur á móti 24 mánuðum erlendis).¹⁹ Óvíst er hvers vegna færri fá lifrarígræðslu á Íslandi og tími að aðgerð er lengri en hugsanlega er aðgangur að lifrarígræðslu hér erfiðari (lifrarígræðslur eru ekki framkvæmdar á Íslandi). Ekki var sérstaklega skráð hversu margir sjúklingar höfðu fengið lifrabilun og jafnað sig án lifrarígræðslu en enginn var með lifrabilun í lok tímabilsins. Þegar lifun er skoðuð í erlendum rannsóknum eru niðurstöður okkar svipaðar. Sænsk lýðgrunduð rannsókn á PSC-sjúklingum sýndi fram á að 13% sjúklingar dóu 48 mánuðum frá greiningu (12% og 51 mánuður í okkar rannsókn).¹⁹

Styrkleikar og veikleikar

Helstu veikleikar þessarar rannsóknar eru að ekki er til sértækur ICD-kóði fyrir sjúkdóminn. Ekki er hægt að treysta á að sjúklingar sem greinast með PSC hafi fengið greininguna K83.0, „gallgangabólga“. Þetta eykur hættu á að missa af sjúklingum með greiningu sem getur haft talsverð áhrif á nýgengistölur fyrir svona lítið þýði. Til að veða á móti þessu var gerð ítarleg leit með fleiri en einni aðferð, sem verður að teljast styrkleiki fyrir þessa rannsókn.

Einnig geta sjúklingar hafa fengið greiningu utan Landspítala eða Sjúkrahússins á Akureyri. Þar sem við skoðuðum öll vefjasýni með greiningunni og öll ERCP og MRCP sem gerð voru innan tímabilsins, auk þess sem sjálfstætt starfandi sérfræðingar í meltingarfærasjúkdómum voru spurðir, er ólíklegt að við höfum misst af þeim sjúklingum. Þar sem þessi rannsókn var afturskyggn og fyrri hluti rannsóknartímabilsins er áður en rafræn skráning hófst, vantaði ýmis gögn. Fyrst og fremst skorti skráningu á einkennum við greiningu. Rannsóknarþýðið nær yfir alla Íslendinga og því er ekki mikil hætta á að sjúklingar „týnist“ vegna brottflutnings eins og oft er raunin í erlendum faraldsfræðilegum rannsóknum sem eru gerðar í stærri löndum. Ákveðið ööryggi fylgir faraldsfræðilegum rannsóknum á sjaldgæfum sjúkdómum eins og PSC þar sem aukin greining á einu ári (eins og til dæmis árið 2011

samkvæmt mynd 1) getur haft stór áhrif á nýgengtölur. Aftur á móti nær rannsókn okkar yfir langt tímabil sem minnkar áhrif slíkra stórra breytinga.

Samantekt

Þetta er fyrsta faraldsfræðirannsóknin á PSC sem nær til heillar þjóðar samkvæmt okkar vitneskju. Nýgengi á Íslandi reyndist lægra en í nágrannalöndum okkar í Skandinavíu. Það er óljóst hvort það stafar af vangreiningu tilfella og/eða að sjúkdómurinn sé sjaldgæfari hér á landi. Hlutfall PSC-sjúklinga með bólgusjúkdóm í meltingarvegi er með því hæsta sem lýst hefur verið, og þá sérstaklega sáraristilbólgu.

Greinin barst til blaðsins 29. apríl 2019, samþykkt til birtingar 21. júlí 2019.

Heimildir

- Björnsson E, Chapman RW. Sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 270-5.
- Chapman RW, Arborgh BA, Rhodes JM, Summerfield JA, Dick R, Scheuer PJ, et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut* 1980; 21: 870-7.
- Bergquist A, Ekblom A, Olsson R, Kornfeldt D, Loof L, Danielsson A, et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36: 321-7.
- Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382: 1587-99.
- Molodecky NA, Kareemi H, Parab R, Barkema HW, Quan H, Myers RP, et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2011; 53: 1590-9.
- Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, Torgerson H, Benson JT, Therneau TM, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterol* 2003; 125: 1364-9.
- Kingham JG, Kochar N, Gravenor MB. Incidence, clinical patterns, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom. *Gastroenterol* 2004; 126: 1929-30.
- Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D, Urbanski SJ, Lee SS. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1042-9.
- Card TR, Solaymani-Dodaran M, West J. Incidence and mortality of primary sclerosing cholangitis in the UK: a population-based cohort study. *J Hepatol* 2008; 48: 939-44.
- Lindkvist B, Benito de Valle M, Gullberg B, Björnsson E. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology* 2010; 52: 571-7.
- Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 99-103.
- Schrumpf E, Boberg KM, Karlsen TH. Primary sclerosing cholangitis - the Norwegian experience. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 781-96.
- Björnsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterol* 2008; 134: 975-80.
- Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 691-5.
- Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50: 808-14.
- EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67: 145-72.
- de Valle MB, Björnsson E, Lindkvist B. Mortality and cancer risk related to primary sclerosing cholangitis in a Swedish population-based cohort. *Liver Int* 2012; 32: 441-8.
- EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-67.
- Kornfeldt D, Ekblom A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut* 1997; 41: 522-5.
- Brandsaeter B, Isoniemi H, Broome U, Olausson M, Backman L, Hansen B, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis; predictors and consequences of hepatobiliary malignancy. *J Hepatol* 2004; 40: 815-22.
- Broome U, Olsson R, Loof L, Bodemar G, Hulterantz R, Danielsson A, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610-5.
- Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH, Coffey RJ, Jr., LaRusso NF. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 1991; 213: 21-5.

ENGLISH SUMMARY

Primary sclerosing cholangitis in Iceland 1992-2012

Hafsteinn Óli Guðnason¹Jón Örvar Kristinsson¹Óttar Már Bergmann¹Sigurður Ólafsson¹Jón Gunnlaugur Jónasson^{2,3}Einar Stefán Björnsson¹

Background: Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic cholestatic disease affecting the intra- and/or extrahepatic biliary tree with inflammation and progressive stricture formation that can lead to cirrhosis, end stage liver failure and liver transplantation. Known risk factors include inflammatory bowel diseases (IBD), mainly ulcerative colitis (UC). Highest reported incidence in an adult population is 1.2-1.3/100.000 in Norway and Sweden, where 60-76% have IBD. The aim of this study was to investigate epidemiology of PSC in Iceland in the years 1992 to 2012 and the patients outcomes.

Methods: A search for the diagnosis "cholangitis" (ICD-10, K83.0) was performed in the database for hospital records in Landspítali (The National University Hospital of Iceland, LSH) and Akureyri Hospital from 1992 to 2012. We also looked through all ERCP and MRCP imaging done in LSH in the same period along with a text search in both the hospital records and the pathology database for liver biopsies. Data on these patients was collected until the end of 2016.

Results: A total of 42 patient got the diagnosis PSC within the period. Median age at diagnosis was 34 years, 67% were male and 90% adults (≥18 years old). Mean incidence per year was 0.69/100.000. Overall 88% of patients had IBD, thereof 89% UC. Seven patients have been diagnosed with cancer, four with cancer in the bile ducts and one in the gallbladder. Within the study period a total of five patients died (12%), 51 months (median) from diagnosis and three from cholangiocarcinoma, 51 months (median) from diagnosis. Three patients (7%) underwent liver transplantation, one required a transplant two times.

Conclusions: The incidence of PSC in Iceland turned out to be lower than in our neighbouring countries in Scandinavia. It is unclear if this is due to underdiagnosis or, more likely, that PSC is simply more uncommon in Iceland. Overall 7% underwent liver transplantation and 12% died within the study period, main cause of mortality being cholangiocarcinoma.

¹Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, Landspítali University Hospital, Reykjavík, Iceland, ²Department of Pathology, Landspítali University Hospital, Reykjavík, Iceland, ³Faculty of Medicine, University of Iceland, Reykjavík, Iceland.

Key words: PSC, primary sclerosing cholangitis, epidemiology, incidence, sclerosing cholangitis.

Correspondence: Hafsteinn Óli Guðnason, haddiog@gmail.com