

PIERWOTNA ŻÓŁCIOWA MARSKOŚĆ WĄTROBY - NAJCZĘŚCIEJ WYSTĘPUJĄCA CHOROBA AUTOIMMUNIZACYJNA WĄTROBY

PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS THE MOST FREQUENTLY
OCCURRING AUTOIMMUNE LIVER DISEASE

Ewa Dutkiewicz^{1, 2}, Wiesław Kryczka^{2, 3}, Agata Horecka-Lewitowicz⁴

¹ Zakład Profilaktyki i Epidemiologii Nowotworów, Instytut Zdrowia Publicznego

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Sławomir Dutkiewicz

² Oddział Obserwacyjno-Zakaźny, Wojewódzki Szpital Zakaźny

³ Zakład Chorób Wewnętrznych, Kardiologii i Pielęgniarstwa Internistycznego, Instytut Pielęgniarstwa i Położnictwa

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. nadzw. dr hab. n. med. Marianna Janion

⁴ Zakład Profilaktyki Społecznej, Instytut Zdrowia Publicznego

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Humanistyczno-Przyrodniczego Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: dr hab. Monika Szpringer

STRESZCZENIE

Pierwotna żółciowa marskość wątroby (PŻMW; PBC – Primary Biliary Cirrhosis) jest specyficznie narządowo postępującą autoimmunizacyjną chorobą wątroby definiowaną przez krążące autoprzeciwciała przeciwmitchondrialne (AMA-M2), destrukcję małych międzyzrazikowych i płatowych przewodów żółciowych z odczynem zapalnym, progresję w kierunku marskości i niewydolności wątroby. W IV stadium zaawansowania PŻMW obserwowano wzrost zachorowań na raka pierwotnego wątroby – hepatomy (HCC). Aktualne teorie dotyczące etiopatogenezy PŻMW zakładają, że choroba ta rozwija się wskutek niewłaściwie ukierunkowanej reakcji immunologicznej stymulowanej czynnikiem środowiskowym bądź infekcyjnym u osób predysponowanych genetycznie. Najczęściej występuje u kobiet w średnim wieku, które chorują ok. 13-krotnie częściej niż mężczyźni.

Artykuł zawiera informacje na temat patogenezy, diagnostyki i kliniki PŻMW.

Słowa kluczowe: Pierwotna żółciowa marskość wątroby (PŻMW), przeciwciała przeciwmitchondrialne AMA, patogeneza, przebieg kliniczny.

SUMMARY

Primary biliary cirrhosis (PBC) is an organ-specific autoimmune liver disease characterized by the presence of antimitchondrial antibodies (AMA-M2) and the destruction of small intrahepatic bile ducts with portal inflammation, induces liver cirrhosis and failure. PBC in the advanced stage, corresponding to PBC stage IV, was shown in the past to be associated with an increased incidence of hepatocellular carcinoma (HCC). PBC is a progressive chronic disease, develops in subjects genetically predisposed, as a consequence of wrongly oriented immune reaction stimulated by an environmental or infectious factor. Occurs most frequently in middle-aged women who fall ill about 13-fold more often than men. In this article we provide information on the pathogenesis, diagnosis and clinical courses of PBC.

Keys words: Primary Biliary Cirrhosis (PBC), Anti Mitochondrial Antibody (AMA), pathogenesis, clinical course of PBC, complications.

Pierwotna żółciowa marskość wątroby (PŻMW; PBC – Primary Biliary Cirrhosis) jest postępującą chorobą przewlekłą, polegającą na niszczeniu międzyzrazikowych i płatowych przewodów żółciowych,

zmierzającą w kierunku marskości i niewydolności wątroby [1, 2]. Najczęściej występuje u kobiet w średnim wieku, które chorują około 13-krotnie częściej niż mężczyźni [3].

Rozwój medycyny diagnostycznej przyczynił się niewątpliwie do wzrostu wykrywalności chorób z autoagresji, m.in. pierwotnej żółciowej marskości wątroby. Zaawansowane stadium koresponduje ze wzrostem zachorowań na raka pierwotnego wątroby [4, 5], zatem istotne jest wczesne rozpoznawanie i leczenie tej choroby.

PŻMW występuje u wszystkich ras i klas ludności. Chorobowość średnia określana jest na 25-40 przypadków na 100 000 osób, zapadalność 2,7-3,5 przypadków nowo zarejestrowanych na 100 000 ludności. Znacznie większą chorobowość 90/100 000 obserwujemy u kobiet w wieku 35-60 lat. Wbrew wcześniejszym doniesieniom PBC występuje również u dzieci [6].

W 1851 roku Addison i Gull po raz pierwszy opisali związek świądu skóry z chorobą wątroby, a następnie w 1876 Hanot określił obserwowane zmiany jako marskość przerostową z żółtaczką. W 1949 roku MacMahon zastosował termin żółtakowatego zapalenia dróg żółciowych *xanthomatous biliary cirrhosis*. Termin pierwotna żółciowa marskość wątroby został wprowadzony przez Ahrensa i wsp. w roku 1950 [7]. W 1965 roku Rubin i wsp. opisali niszczenie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, towarzyszące temu schorzeniu i zaproponowali nazwę *nonsuppurative destructive cholangitis* (nieropiejące niszczące zapalenie dróg żółciowych) [8].

Charakterystyczne dla PŻMW przeciwciała przeciwmitchondrialne (AMA – Anti Mitochondrial Antibody) po raz pierwszy wykrył w 1965 roku Walker przy pomocy pośredniej immunofluorescencji [9]. Przeciwciała te nie są specyficzne tylko dla tej choroby. Występują także w polekowych uszkodzeniach wątroby toczniu trzewnym, kardiomiopatii, gruźlicy i innych schorzeniach.

Dla PŻMW najbardziej charakterystyczne są przeciwciała przeciwmitchondrialne, anty M2, M4, M8 i M9 [10] [11]. Przeciwciała anty M2 występują u 98% chorych, są najlepiej poznane i wysoce specyficzne. Antygen M2 to podjednostki E1, E2 i E3 kompleksu dehydrogenaz 2-oksy-kwasów, głównie dehydrogenazy pirogronianowej (E1), dehydrogenazy kwasu liponowego (E3) i acetylotransferazy (E2), umiejscowione w wewnętrznej błonie mitochondrialnej, oraz białko X [12] (tab. 1).

W ostatnich latach interesujące spostrzeżenie wysunięto dzięki zastosowanej metodzie Western Blot. Wykazano, że podjednostki E2 i E1 dehydrogenaz 2-oksy-kwasów w kompleksach zapoczątkowują apoptozę komórek poprzez TRAIL (TNF-related apoptosis inducing necrotic) [13].

Inne przeciwciała przeciwmitchondrialne reagują z antygenami zlokalizowanymi na zewnętrznej błonie mitochondrialnej [14]. Należą do nich przeciwciała anty M4 oraz anty M8, które występują łącznie z przeciwciałami anty M2 i mogą mieć związek z ostrzejszym przebiegiem PŻMW. Razem z antygenami M2 mogą także występować przeciwmitchondrialne przeciwciała anty M9, skierowane przeciwko fosforylacji glikogenowej. Oznaczenie przeciwciał przeciwmitchondrialnych anty M9 może być pomocne w rozpoznaniu wczesnego stadium pierwotnej żółciowej marskości wątroby. Jeżeli w PŻMW występują tylko przeciwciała anty M9, rzadko dochodzi do postępu zmian histologicznych, a przebieg choroby jest łagodniejszy [15].

W przebiegu PŻMW stwierdza się także przeciwciała skierowane przeciwko antygenom błony jądrowej, tj. białku kompleksu porowego otoczki jądrowej gp210, gp 62 czy białku blaszki wewnętrznej otoczki jądrowej będącej receptorem dla laminy B (anty-LBR, Lamin B Receptor) [16].

Patogeneza PŻMW

Aktualne teorie dotyczące etiopatogenezy PŻMW zakładają, że choroba ta rozwija się wskutek niewłaściwie ukierunkowanej reakcji immunologicznej stymulowanej czynnikiem środowiskowym bądź infekcyjnym u osób predysponowanych genetycznie [17].

Dowodem na autoimmunologiczną patogenezę przewlekłej żółciowej marskości wątroby są przeciwciała antymitchondrialne, które swoiście reagują ze składową E2 kompleksów enzymatycznych [18]. Antygenami dla AMA są kompleksy enzymatyczne dehydrogenazy pirogronianowej (PDC – Pyruvate Dehydrogenase Complex), dehydrogenazy rozgałęzionych 2-oksy kwasów i dehydrogenazy kwasu 2-oksyglutarowego, które znajdują się w wewnętrznej błonie mitochondrialnej [19]. W zdrowej wątrobie AMA wiążą się głównie z nabłonkiem dróg żółciowych, o wiele rzadziej z hepatocytami, chociaż w hepatocytach

Tabela 1. Przeciwciała przeciwmitchondrialne w PŻMW [13]

Stwierdzone przeciwciała	Antygeny	Korelacja kliniczna
Anty-M2	kompleksu dehydrogenaz 2-oksy-kwasów,	Specyficzny dla PŻMW
Anty-M9	Fosforylaza glikogenowa	Niespecyficzny
Anty-M4	Oksydaza tiolowa	Koreluje z ciężkością przebiegu PŻMW
Anty-M8	nieznany	nieznana

liczba mitochondriów jest wyższa niż w komórkach nabłonka dróg żółciowych [20]. W PŻMW wykazano również, ekspresję antygeny BB1 i B7 oraz międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej typu 1 (ICAM-1= InterCellular Adhesion Molecule) na nabłonkach małych przewodników żółciowych. Ważnym argumentem przemawiającym za immunologicznym tłem choroby jest występowanie u chorych zaburzeń transformacji limfocytów i zahamowanie migracji leukocytów. W naciekach zapalnych w obszarze uszkodzonych przewodników żółciowych wykazano obecność limfocytów Tc z koreceptorami CD8 dla białek kodowanych przez geny MHC I i limfocytów Th z koreceptorami CD4 dla białek kodowanych przez geny MHC II. Aby zaktywować limfocyty Tc lub Th w celu namnożenia i różnicowania w kierunku komórki efektorowej, komórki prezentujące antygen wysyłają równocześnie dwa rodzaje sygnałów. Pierwszym sygnałem jest antygen na powierzchni białka kodowanego przez geny MHC, rozpoznawany przez receptor na powierzchni limfocyty T. Drugi sygnał przesyłają białka kostymulatorowe, głównie B7 (CD80 i CD86), rozpoznawane przez koreceptor CD 28 na powierzchni limfocytów T. Jeżeli limfocyt T otrzyma tylko pierwszy sygnał, ulega apoptozie albo traci zdolność do proliferacji i różnicowania się nawet w przypadku pojawienia się później sygnału drugiego [21]. Ekspresja antygenów BB1 i B7 oraz ICAM-1 stwarza duże prawdopodobieństwo uszkodzenia dróg żółciowych przez cytotoksyczne limfocyty T [22]. Rezultatem odpowiedzi immunologicznej jest niszczenie przewodów żółciowych, apoptoza komórek i postępujące włóknienie tkanki wątrobowej. W destrukcji przewodów żółciowych przypisuje się pewną rolę kompleksom immunologicznym, które odłożone w tkankach uwalniają wazoaktywne aminy z płytek krwi, enzymy lizosomalne z granulocytów obojętnochłonnych i indukują cytotoksyczność limfocytów T [23].

U osób rasy kaukaskiej stwierdzono związek między wystąpieniem PŻMW a haplotypem DR B1* 0801 HLA, w Japonii z haplotypem DR B1*0803, we Włoszech zaś z obecnością haplotypu DR B1*11. Mimo związku PŻMW w różnymi haplotypami, polimorfizmu HLA nie uważa się za główny czynnik wpływający na podatność i kliniczny obraz PŻMW [24].

Już w latach 90. XX wieku zaobserwowano, że zakażenia niektórymi szczepami *Escherichia coli* mogą powodować zaburzenia autoimmunologiczne spotykane u pacjentów z PŻMW. Dowodem na udział *E.coli* w patogenezie PŻMW jest wykrycie tzw. form R *Escherichia coli* w drogach żółciowych tych pacjentów i obecność w ich hepatocytach lipidu A pochodzącego z *E.coli* [25]. W 2003 roku Selmi i wsp. zasugerowali, że *Novosphingobium aromati-*

civorans może mieć udział w ujawnieniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby u ludzi. Wykazali, że ludzka dehydrogenaza PDC-E2 (będąca najsilniejszym antygenem dla przeciwciał mitochondrialnych M2, charakterystycznych dla PŻMW) ma identyczny układ aminokwasów z sekwencją aminokwasów białka występującego w *Novosphingobium aromaticivorans* [26]. Ostatnio doniesiono o wyizolowaniu z grudek limfatycznych pacjentów z PŻMW genu betaretrowirusa komplementarnego do genomu MMTV (Mouse Mammary Tumor Virus) wykrytego u myszy [27].

Rozpoznanie PŻMW

Do rozpoznania PBC niezbędne jest stwierdzenie przynajmniej dwóch z trzech kryteriów:

1. Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, GGTP, bilirubiny i IgM.
2. Stwierdzenie przeciwciał AMA, w tym przeciw kompleksowi dehydrogenaz 2-oksyo kwasów (M2), przeciwko mięśniom gładkim (SMA), przeciwtrazycowych i przeciwjądrowych.
3. Typowy obraz histologiczny wycinka pobranego podczas biopsji wątroby.

W ustaleniu rozpoznania pomocne jest:

- Współistnienie schorzeń o podłożu autoimmunologicznym, takich jak: zespół Sjögrena, reumatoidalne zapalenie stawów, sklerodermia, zapalenie tarczycy, choroba Raynauda, liszaj płaski, toczeń rumieniowaty i pęcherzyca.
- Rodzinne występowanie (wykrywanie krążących przeciwciał u krewnych).

W diagnostyce PŻMW najważniejsze znaczenie mają przeciwciała AMA, szczególnie anty M2, M4, M8 i M9 [28].

U chorych z PŻMW stwierdza się podwyższone aktywności fosfatazy alkalicznej i gammaglutamylotranspeptydazy tzw. wskaźników biochemicznych cholestazy w surowicy krwi. W bardziej zaawansowanych stadiach choroby dochodzi do wzrostu stężenia bilirubiny, co stanowi zły objaw prognostyczny. Wzrostem stężenia enkefalin, wskutek obniżenia aktywności enzymów degradujących w wątrobie [29], próbuje się tłumaczyć powstawanie świądu u pacjentów z cholestatycznymi schorzeniami wątroby.

Pewne znaczenie diagnostyczne przypisuje się zmienionej immunoglobulinie M, która wykazuje zwiększoną zdolność do precypitacji i wiązania składnika C3 dopełniacza niż prawidłowa IgM. W przeciwieństwie do IgM osób zdrowych, która jest pentamerem, IgM u osób z PŻMW jest monomerym [30].

Do rozpoznania choroby nie jest konieczna ocena histopatologiczna bioptatu wątroby, ale ma istotne znaczenie w ocenie stanu zaawansowania schorzenia.

W obowiązującej międzynarodowej klasyfikacji histologicznej wyróżnia się cztery stopnie nasilenia zmian destrukcyjnych [31].

- stadium I (portal hepatitis) – nacieki z komórek jednojądrowych wokół przewodników żółciowych powodujące niszczenie nabłonka;
- stadium II (periportal hepatitis) – zmiany okołowrotne z proliferacją przewodników żółciowych oraz początki włóknienia;
- stadium III (septal/necrosis/fibrosis) – reakcja przewodnikowa; nacieki zapalne w przestrzeniach okołowrotnych; żółciowa martwica kęsowa; zanik przewodników żółciowych; włóknienie;
- stadium IV (cirrhosis) – dokonana marskość wątroby cechy fragmentacji miększu.

Przebieg kliniczny PŻMW

Klasyfikację kliniczną (V stadiów) pierwotnej żółciowej marskości wątroby zaproponowali Schaffner i Popper w 1983 roku. Wyróżnili:

- stadium I (bezobjawowe) – możliwy jest niewielki świąd skóry, nieznaczne powiększenie wątroby, podwyższona aktywność gammaglutamylotranspeptydazy (GGTP) i fosfatazy zasadowej (ALP) oraz przeciwciała przeciwmitochondrialne w surowicy krwi. Chorzy odczuwają przewlekłe zmęczenie;
- stadium II oligosymptomatyczne – dokuczliwym i dominującym objawem u wielu chorych jest świąd skóry z towarzyszącym powiększeniem wątroby, wzrostem aktywności enzymów wątrobowych i obecnością przeciwciał AMA w surowicy krwi. Ponadto stwierdzane jest wysokie stężenie IgM i cholesterolu;
- stadium III objawowe beżółtaczkowe (*Symptomatic anicteric stage*) – nasilenie świądu skóry, ze zmianami w postaci przeczosów, ksantomatów, suchość jamy ustnej i spojówek, pojawienie się rumienia na dłoniach, znamion pajączkowych, jak również hepatomegalia (u 70%) i splenomegalia (u 20%). Obserwowano początki nadciśnienia wrotnego, osteoporozy. W surowicy stwierdza się wyraźny wzrost aktywności enzymów cholestatycznych, wzrost stężenia bilirubiny, IgM i hipercholesterolemię;
- stadium IV żółtaczkowe (*Icteric stage*) – nasilają się zmiany spotykane we wcześniejszych okresach, głównie żółtaczka, bilirubina zwykle powyżej 5 mg/dl, obniżenie stężenia albumin, wskaźnika protrombiny, inne zaburzenia hemostazy i osteoporoza (z konsekwencjami w postaci patologicznych złamań);
- stadium V końcowe (*Final stage*) – wszystkie objawy zrekompensowanej marskości wątroby z cechami nadciśnienia wrotnego i encefalopatii.

Nierzadko u pacjentów z PŻMW stwierdzamy symptomy innych chorób autoimmunizacyjnych, takich jak: Zespół Sjögrena, autoimmunologiczne choroby tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów, ograniczoną twardzinę, niedokrwistość złośliwą, celiakię, toczeń rumieniowaty układowy, bielactwo, zespół Raynauda, włókniejące zapalenie pęcherzyków płucnych, zapalenie tarczycy.

Powikłania PŻMW [32]

- Kamica pęcherzykowa
- Wewnątrzwydzielnicza niedoczynność trzustki
- Zaburzenia okulistyczne – niedobór wit. A
- Nowotwory [33]: HCC częściej u mężczyzn niż u kobiet
- Zaburzenia hemostazy – niedobór wit. K
- Niedokrwistość, małopłytkowość
- Zaburzenia układu kostnego – osteopatia, złamania spontaniczne, osteoporoza, osteomalacja
- Nadciśnienie wrotne – żylaki przełyku, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa
- Kwasica metaboliczna nerkopochodna
- Polineuropatia żółtaczkowa

Leczenie PŻMW

Nie ma skutecznej metody leczenia przyczynowego PŻMW. Leczenie PŻMW jest objawowe i zależy od stonienia zaawansowania choroby.

Pierwszym istotnym problemem terapeutycznym jest uporczywy świąd skóry, nierzadko będący przyczyną zaburzeń nerwicowych. U niektórych chorych skuteczna bywa cholestyramina (max. dawka 8-30 g/dobę), która uśmierza świąd i obniża stężenie kwasów żółciowych w surowicy krwi. Niestety cholestyramina nie łagodzi trwale świądu i wówczas możemy dołączyć małe dawki fenobarbitalu (120-160 mg/dobę). W leczeniu PŻMW nieskutecznie były próby stosowania sterydów, azathiopryny, cyclosporyny, methotrexatu, kolchicyny, penicillaminy i innych.

Lekiem z wyboru w leczeniu chorych z PŻMW jest kwas ursodeoksycholowy (UDCA), stosowany w dawce 13-15 mg/kg/dobę. Poprawia on wskaźniki laboratoryjne cholestazy, ustępują objawy kliniczne i poprawiają się obrazy histologiczne biopsji wątroby [34]. UDCA jest zwykle dobrze tolerowany, co pozwala na wieloletnie leczenie. Hamuje absorpcję w jelicie toksycznych hydrofobowych kwasów żółciowych, stabilizuje błony komórkowe hepatocytów, eliminuje część hepatotoksycznych endogennych kwasów żółciowych, działa żółciopędnie i zapobiega krystalizacji cholesterolu w żółci, a także zmniejsza ekspresję antygenów układu zgodności tkankowej HLA klasy I i II. W badaniach klinicznych były próby leczenia PŻMW przy pomocy UDCA i metotreksatu,

jak również UDCA, prednizolonu i kolchicyny oraz UDCA z metotreksatem i kolchicyną.

Osteoporozę i osteopenię współistniejącą z PŻMW leczy się w zależności od stopnia zaawansowania choroby według powszechnie przyjętych procedur medycznych.

W schyłkowym okresie PŻMW leczeniem z wyboru jest przeszczep wątroby. Rok po transplantacji przeżywa ok. 80% chorych, a 5 lat ponad 60%. Transplantację wątroby wymuszają: pogarszająca się jakość życia, narastająca cholestaza i pogarszająca się zdolność syntetyzująca wątroby. Wskazania do transplantacji wątroby opracowane w Klinice Mayo opierają się na monitorowaniu stężenia bilirubiny, albumin, długości czasu protrombinowego, obecności lub braku obwodowych obręzków oraz wieku chorego [35].

Najważniejszym wskaźnikiem prognostyczno-rozkowicznym u chorych z PŻMW jest stężenie bilirubiny w surowicy krwi [36] [37]. Narastanie jej stężenia jest sygnałem do przygotowania chorego do kwalifikacji do przeszczepu wątroby.

PIŚMIENNICTWO

[1] Balan V, La Russo NF. Pierwotna marskość żółciowa oraz pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. W: Tajemnice hepatologii. Ed. PR McNally. Medical Press, Gdańsk 1999; 42-54.

[2] Vergani D, Bogdanos DP, Baum H. Unusual suspects in primary cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 38-41.

[3] Habiator A. Cholestatyczne choroby wątroby. Ed. Polański J. *Hepatologia kompendium* 2004; 28-30.

[4] Piscaglia F, Sagrini E. Malignancies in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 1: 1-4.

[5] Deutsch M, Papatheodoris GV, Tzakou A, Hadziyannis SJ. Risk of hepatocellular carcinoma and extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20(1): 5-9.

[6] Dahlan Y, Smith L, Simmonds D. Pediatric-onset primary biliary cirrhosis (case report). *Gastroenterology* 2003; 125: 1476-1479.

[7] Ahrens EH, Rayne MA. Primary biliary cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 1950; 29: 299-306.

[8] Rubin EF, Schaffner F, Popper H. Primary biliary cirrhosis. Chronic non suppurative destructive cholangitis. *Am J Pathol* 1965; 46: 387.

[9] Walker JG, Doniach D. Serological tests in diagnosis of primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1965; 1: 827-832.

[10] Mutimer DJ, Fussey SPM, et al. Frequency of IgG and IgM autoantibodies to four specific M2 mito-

chondrial autoantigenes in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1989; 10: 403-407.

[11] Poupon RE, Chretien Y. Serum bile acids in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid therapy. *Hepatology* 1994; 17: 599-605.

[12] Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the liver and biliary tract*. Blackwell Science 1997; 10: 239-252.

[13] Berg CP, Stein GM, Keppeler H et al. Apoptosis-associated antigens recognized by autoantibodies in patients with the autoimmune liver disease primary biliary cirrhosis. *Apoptosis* 2007.

[14] Klein R, Kloppel G et al. Antimitochondrial antibody profiles determined at early stages of primary biliary cirrhosis differentiale between a benign and a progressive course of the disease. *Hepatology* 1991; 12: 21-27.

[15] Penner EH. Demonstration of immune complexes containing the ribonucleoprotein antigen Ro in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1986; 90: 724-727.

[16] Neuberger J, Thomson R. PBC and AMA. What is the connection? *Hepatology* 1999; 29: 271-276.

[17] Bergasa NV, Mason A, Floreani A, Heathcote J. Primary biliary cirrhosis: raport of a focus Study Group. *Hepatology* 2004; 1013-1020.

[18] Klein R, Kloppel G et al. Antimitochondrial antibody profiles determined at early stages of primary biliary cirrhosis differentiale between a benign and a progressive course of the disease. *Hepatology* 1991; 12: 21-27.

[19] Angelo P, Lindor K. Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Ed. *Clinics in liver disease* 1999; 529-570.

[20] Neuberger J, Thomson R. PBC and AMA. What is the connection? *Hepatology* 1999; 29: 271-276.

[21] Alberts B, Johnson A, Lewis J et al. *Molecular Biology of the Cells*. Garland Science 2002; 1244-1248.

[22] Nishio A, Keefe E, Isibashi H, Gershwin E. Diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis. *Med Sci Mon* 2000; 6: 181-193.

[23] Neuberger J, Thomson R. PBC and AMA. What is the connection? *Hepatology* 1999; 29: 271-276.

[24] Nora VB, Mason A, Floreani A, Heathcote J. Primary Biliary Cirrhosis: Raport of a Focus Study Group. *Hepatology* 2004; 10: 1013-1020.

[25] Johnson L, Wirostko N. Primary biliary cirrhosis in the mouse: induction by human mycoplasma – like organism. *Int J Exp Pathol* 1990; 71: 701-712.

[26] Selmi C, Balkwill DL, Invernizzi P et al. Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic metabolizing bacterium. *Hepatology* 2003; 38: 1250-1257.

[27] Vergani D, Bogdanos DP, Baum H. Unusual suspects in primary cirrhosis. *Hepatology* 2004; 39: 38-41.

- [28] Poupon R. Autoimmune overlapping syndromes. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 865-878.
- [29] Janas R. Rola enkefalin i enkefalinaz w patogenezie powikłań cholestazy u dzieci. Instytut „Pomnik-Centrum Zdrowia Dziecka”, Warszawa. Rozprawa habilitacyjna 2002.
- [30] Lindgren, SV, Johnson V. Complement activation in primary biliaris cirrhosis an in vitro model. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 432-435.
- [31] Batts KP, Ludwig J. Histopathology of autoimmune chronic active hepatitis, primary biliary cirrhosis, and primary sclerosing cholangitis. Raven Press, New York 1991.
- [32] Kuntz E, Kuntz HD. Primary biliary cirrhosis 2nd Ed. *Hepatology Principles and Practice* Springer 2006; 643-675.
- [33] Wolke AM, Schaffner F, Kapelan B et al. Malignancy In primary biliary cirrhosis. High incidence of breast cancer in affected women. *Amer J Med.* 1984; 76: 1075-1078.
- [34] Poupon R. Autoimmune overlapping syndromes. *Clin Liver Dis* 2003; 7: 865-878.
- [35] Dickson ER, Ray Kim MD. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989; 10: 1-7.
- [36] Shapiro JM, Smith H et al. Serum bilirubin: a prognostic factor in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1979; 20: 137-140.
- [37] Krzeski PZW, Kraszewska E. Is serum bilirubin concentration the only valid prognostic marker in Primary Biliary Cirrhosis. *Hepatology* 1999; 30: 865-869.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Ewa Dutkiewicz
Instytut Zdrowia Publicznego
Wydziału Nauk o Zdrowiu UJK w Kielcach
25-317 Kielce, Al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: ewa.dutkiewicz@wp.pl