

UN CAZ DE COLANGITĂ BILIARĂ PRIMARĂ – ABORDĂRI DIAGNOSTICE ȘI DE TRATAMENT

CZU: 616.361-002-07-08

DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.23.1-68.05>**Ana FIȚA¹**E-mail: chiorascu9@gmail.comORCID ID: <https://orcid.org/0009-0001-2821-2967>Doctor în științe medicale, conferențiar universitar **Elina BERLIBA¹**E-mail: elina.berliba@usmf.mdORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3142-5218>Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Eugen TCACIUC¹**E-mail: eugen.tcaciuc@usmf.mdORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2362-1788>Doctor în științe medicale, conferențiar universitar **Angela PELTEC¹**E-mail: angela.peltec@usmf.mdORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2616-634>**Tatiana BURDA², medic**E-mail: burdatatiana07@gmail.comORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1274-4002>¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”²IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”**A CASE OF PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS – DIAGNOSTIC AND TREATMENT APPROACHES**

Summary. Primary biliary cholangitis (PBC) is a chronic, autoimmune, slowly progressive liver disease, characterized by the presence of antimitochondrial antibodies (AMA), cholestatic syndrome, and histological lesions of the interlobular bile ducts, with the potential progression to liver fibrosis and cirrhosis. AMA or AMA-M2 are specific markers for diagnosis of PBC, detected in about 90 % of patients. Antinuclear antibodies (ANA) specific for primary biliary cholangitis, anti-sp100 or anti-gp210 subtypes, can be used as markers of PBC diagnosis in case of patients with negative AMA. In addition to being specific for diagnosis of PBC, the presence of anti-gp210 was associated with more severe forms, rapid progression and poor prognosis of the disease. The first therapeutic option for PBC is considered ursodeoxycholic acid (UDCA), and for patients with a suboptimal response, it is recommended second-line treatment with obeticholic acid. 8-10 % of patients with PBC may have overlap syndrome with autoimmune hepatitis (AIH), which occurs with biochemical, serological and/or histological features of AIH in patients with cholestatic manifestations of PBC. „Paris Criteria” help to identify patients with PBC/AIH overlap syndrome. The article also examines a clinical case of PBC, AMA negative, which required additional investigations for evaluation, diagnostic discussion and current management of overlap syndrome associating PBC and autoimmune hepatitis.

Keywords: primary biliary cholangitis, antimitochondrial antibodies, ursodeoxycholic acid.

Rezumat. Colangita biliară primară (CBP), o afecțiune hepatică cronică, autoimună, lent progresivă, se caracterizează prin prezența anticorpilor antimitocondriali (AMA), sindrom colestatic și leziuni ale ductelor biliare interlobulare, cu potențial de progresie ulterioară la a fibrozei și cirozei hepatice. Anticorpilor AMA, sau AMA-M2, constituie markerii specifici pentru CPB, depistați la circa 90 % dintre pacienți. Pentru cazurile cu AMA negativi, drept markeri ai CPB pot fi utilizați anticorpilor antinucleari (ANA) proprii colangitei biliare primare, subtipurile anti-sp100 sau anti-gp210. Pe lângă faptul că sunt specifici pentru CPB, prezența anti-gp210 a fost asociată cu forme mai severe, cu progresie rapidă și prognostic nefavorabil al bolii. Opțiunea terapeutică pentru colangita biliară primară este acidul ursodeoxicolic (UDCA), iar pentru pacienții cu răspuns suboptimal se recomandă de luat în considerare linia a doua de tratament cu acidul obeticolic. Dintre pacienții cu colangita biliară primară, 8-10 % pot prezenta sindrom de suprapunere sau overlap cu hepatita autoimună (HAI), care se manifestă prin particularități biochimice, serologice și/sau histologice ale HAI la pacienții cu manifestări colestatice de CPB. „Criteriile Paris” au fost propuse pentru identificarea pacienților cu sindrom de suprapunere CPB/HAI. În lucrare este analizat un caz clinic de CPB, AMA negativ, care a necesitat investigații adiționale pentru evaluare, discutarea diagnosticului și managementul actual al sindromului de overlap care asociază CPB și hepatita autoimună.

Cuvinte-cheie: colangita biliară primară, anticorpi antimitocondriali, acidul ursodeoxicolic.

INTRODUCERE

Colangita biliară primară (CBP) este o boală hepatică colestatică, autoimună, caracterizată prin evoluție progresivă lentă a colestaze, reactivitate serologică la anticorpii antimitocondriali (AMA) sau antinucleari specifici (ANA), însoțită de dovezi histologice de colangită cronică nesupurată, granulomatoasă, limfocitară a căilor biliare mici [1; 2]. Boala este cronică și adesea progresivă, având drept consecință ciroza hepatică și complicațiile acesteia – hipertensiunea portală, insuficiența hepatică și deces, constituind, totodată, o indicație comună pentru transplantul de ficat [2].

Etiologia bolii este necunoscută, dar un rol important în producerea CBP se atribuie asocierii dintre predispoziția genetică și factorii declanșatori de mediu [3; 4; 5]. Au fost efectuate mai multe studii epidemiologice care constată o legătură dintre debutul colangitei biliare și infecțiile tractului urinar (cauzate de *Escherichia coli*, *Mycobacterium gordonae*), suplinirea cu hormoni reproductivi, oja de unghii, vopselele de păr, fumatul și deșeurile toxice [6]. Prezența susceptibilității genetice este susținută de riscul familial crescut de boală și este confirmată de identificarea unui număr semnificativ de locusuri (loci) genetici prin studiile genomice [6]. Abordările genetice pe scară largă au demonstrat o asociere consistentă cu boli cu antigenul leucocitar uman (HLA) și interleukina-12, care joacă un rol important în reglarea imună [6].

CBP afectează toate rasele și etniile, fiind cel mai bine studiată la populația caucaziană. De boală suferă predominant femeile cu vârsta de peste 40 de ani, mai frecvent fiind recunoscută la 50-60 de ani, cu un raport femei/bărbați de 9:1 [2]. Deși incidența CBP pare a fi stabilă, prevalența generală a bolii este în creștere [1; 2].

Diagnosticul de CBP trebuie suspectat la pacienții adulți cu sindrom colestatic persistent, în special cu nivel crescut al fosfatazei alcaline (FA), mai mult de 6 luni și/sau a gamma-glutamyltransferazei (GGT); pot fi observate, de asemenea, valori crescute ale bilirubinei (conjugate) și ale nivelului de IgM. Aceste anomalii biologice pot fi sau nu în contextul unor simptome clinice relevante bolii, precum pruritul cutanat difuz, persistent și oboseala/fatigabilitatea – acestea fiind primele manifestări care ar sugera boala; la fel sindromul sicca (xerostomie, xeroftalmie) sau artralgiile [1]. Alte caracteristici clinice ale CBP includ oboseală, boli autoimune concomitente, osteopenie/osteoporoză, hipercolesterolemie și xantelasme (tabelul 1).

Markerii biochimici de citoliză, precum alanina aminotransferaza (ALT) și aspartat aminotransferaza

(AST) pot fi crescuți, indicând necroinflamația lobulară a parenchimului hepatic [1].

Hiperbilirubinemia este o manifestare tardivă, iar creșterile semnificative sugerează o boală avansată. Când apare împreună cu o scădere a numărului de trombocite, concentrație redusă de albumină și Raport Internațional Normalizat (INR) crescut, ciroza semnificativă clinic și hipertensiunea portală sunt sigure.

Autoanticorpii AMA reprezintă anticorpi foarte specifici pentru CBP. Ei sunt considerați semnul serologic distinctiv pentru această boală și-s detectați la 90-95 % dintre pacienții cu CBP [7]. Totodată, cercetările efectuate demonstrează că titrurile anticorpilor AMA nu se corelează cu activitatea, cu severitatea bolii sau cu răspunsul la tratament, și, prin urmare, nu trebuie urmărite pentru evaluarea eficacității tratamentului [1; 2; 4; 7]. În ciuda faptului că pozitivitatea AMA este un indicator specific al PBC, mai multe studii arată că numai prezența AMA nu este suficientă pentru a diagnostica CBP [6; 7]. Reactivitatea AMA, cu o fosfatază alcalină crescută și fără o creștere semnificativă a AST, este asociată cu o valoare predictivă pozitivă de 0,95 % a CBP histologic [7; 8]. Grupul de experți în studiul CBP consideră că, deși nu există asociere între titrul anticorpilor AMA și severitatea bolii, prezența AMA este foarte specifică pentru diagnosticarea CBP la marea majoritate a pacienților [1; 2; 5].

PREZENTARE DE CAZ CLINIC

Pacienta, o femeie de 68 de ani, moldoveancă de naționalitate, a fost internată primar pentru următoarele acuze: prurit cutanat difuz ce persistă ultimul an; disconfort în ambii hipocondrii, icter sclero-tegumentar, oboseală, epistaxis dimineața, scădere ponderală cu 10 kg timp de un an, uscăciunea mucoaselor ochilor și a cavității bucale.

Pacienta nu are antecedente patologice personale sau heredocolaterale importante, este nefumătoare și neagă consumul de alcool. A lucrat la o fabrică de produse chimice.

De 15 ani este diagnosticată cu patologia glandei tiroide – tiroidită autoimună (administrează Eutirox 125 mg/zi). De 1,5 ani suferă de uscăciunea severă a mucoaselor, utilizează lacrimi artificiale.

Istoricul bolii. Debutul bolii a fost insidios, în urmă cu aproximativ opt ani, bolnava acuzând durere surdă în etajul abdominal superior, astenie fizică, oboseală accentuată progresiv, tulburări de somn. Cu ocazia unei verificări periodice la locul de trai al pacientei, s-ar fi presupus hepatita virală B: se decelează hepa-

tomegalie, sindrom citolitic cu AST – 88 U/l (norma 0-35 U/l), ALT 60 U/l (N 0-45 U/l), bilirubina serică neînsemnat crescută – 25 mcml/l. Testele serologice pentru hepatitele virale: anti HBc pozitiv, alți markeri ai hepatitelor virale fiind negativi. Din 2015 până în prezent se observă în cartela de ambulator persistența modificărilor hepatice. La fel a fost diagnosticată cu tiroidită autoimună și hipotiroidie – TSH 77 mlu/ml, anti TG 5000 UI/ml, anti TPO 1000 UI/ml.

În mai 2021 notificăm intensificarea pruritului cutanat, prezența sindromului citolitic moderat – AST – 114 U/l, ALT – 54 U/l; valori crescute ale testelor de colestază GGT – 165 U/l (N 11-61 U/l), fosfatazei alcaline 350 U/l (N 30-120 U/l), colesterolului 7,53 mmol/l (N 0-5,2 mmol/l), hiperbilirubinemie. Ecografic – hepatomegalie, ficatul cu aspect macronodular.

Ulterior starea pacientei se agravează, apare icter sclero-tegumentar, pruritul cutanat intens, astenie fizică generalizată progresivă. Este spitalizată repetat în staționar cu diagnosticul de hepatită cronică virală B; administrează tratament simptomatic, hepatoprotectori, dar persistă aceleași abnormalități clinice și biologice.

Investigațiile efectuate suplimentar:

- Endoscopia superioară (03.2022) – fără varice esofagiene. Insuficiența cardiacă. Esofagită superficială distală moderată. Gastropatie eritematos-exudativă difuză moderată.

- Colonoscopie (03.2022) – dolicosigma. Mucoasa intestinului gros fără particularități.

- 04.2022: ADN VHB cantitativ – nedetectabil.

- Tomografia computerizată a abdomenului cu contrast – hepatosplenomegalie, hipertensiune portală, semne CT caracteristice cirozei. Formațiuni intrahepatice nu s-au vizualizat. Limfadenopatie în hilul hepatic.

- Evaluarea fibrozei hepatice prin elastografie tranzitorie – fibroscan, rigiditatea ficatului 75 kPa, ceea ce corespunde F4 Metavir; gradul de steatoză hepatică S0.

În iulie 2022 a fost internată în secția specializată de hepatologie cu acuzele susnumite. Examenul obiectiv a relevat prezența icterului, xantelasme pe pleoape, steluțe vasculare pe torace; hiperpigmentarea tegumentelor, leziuni de grataj ca urmare a pruritului cutanat; hepatomegalie semnificativă, splenomegalie.

Investigațiile paraclinice efectuate în vederea stabilirii gradului suferinței hepatice și determinării etiologiei acesteia evidențiază următoarele:

- Hemoleucogramă – pancitopenie moderată; sindrom de hepatocitoliză, persistent AST 178-159-

140 U/l, ALT 88,4 - 63,5 U/l; sindrom de colestază în evoluție cu FA 308 - 292 U/l, GGT 176,5 U/l; bilirubină totală 68,6 mcml/l (N 2-21 mcml/l); colesterol 6,8 mmol/l; insuficiență hepatică – indice protrombolic 68 % (70-130 %); albumine serice scăzute 27,5 g/l (N 35-53 g/l);

- Imunoelectroforeza proteinelor decelează hiper-gamaglobulinemie policlonală cu predominarea IgG și IgM (IgG 22,71 g/l (N 7-16 g/l), IgM 4,58 g/l (0,4-2,3 g/l);

- Nivel seric scăzut de 25-hidroxivitamina D 13,3 (30-55,5 ng/ml); Markerii virali: AgHBs și anti-HVC – negativi.

Corelând datele anamnestice, clinice și paraclinice s-au constatat:

- semne clinice de colestază cu pruritul cutanat persistent, fatigabilitatea, hiperpigmentarea tegumentelor, xantelasmele;

- sindromul colestatic biochimic – nivele crescute de FA, GGT, colesterol;

- Ig M crescută;

- asocierea altor boli autoimune, ca sindromul sicca (uscăciunea mucoaselor), tiroidită autoimună;

- excluderea altor cauze de colestază prin lipsa semnelor de hipertenzie biliară, precum și a semnelor caracteristice pentru colangita sclerozantă la colangiopancreatografia RMN;

- a fost suspectat diagnosticul de colangită biliară primară.

Pentru confirmare au fost investigați AMA, precum și alți markeri autoimuni, care evidențiază următoarele: ANA 1,7 (>1,2); ADN dublu spiralat (ds-DNA) – 21,3 (0-20 IU/ml); anti LKM – 3,90 (0-12 U/ml); AMA – 4,20 (0-10 U/ml).

Prin urmare, se constată pozitivitatea anticorpilor ANA și ds-DNA, pe când AMA, anticorpii specifici CBP, sunt negativi. La pacientă s-a stabilit diagnosticul de colangită biliară primară (AMA negative), în stadiul de ciroză hepatică. Sindromul sicca. Tiroidită autoimună. Totodată, citoliza persistentă și nivelul crescut de IgG, prezența anticorpilor ANA, nu exclude sindromul de overlap cu hepatita autoimună.

S-a inițiat tratamentul cu acid ursodeoxicolic 15 mg/kg/masa corp/zi. S-a recomandat de efectuat ANA specifici CBP – subtipurile gp 210 și sp – 100.

Peste două luni de tratament cu acid ursodeoxicolic, pacienta relevă regresia pruritului cutanat și a oboselii, se constată o ameliorare a probelor biologice hepatice. Totuși, testele autoimune suplimentare, au confirmat colangita biliară primitivă: AMA M2-3E (BPO) – pozitiv; ANA specific CBP: sp 100 – intens pozitiv; gp 210 – echivoc; Ro 52 – intens pozitiv.

DISCUȚII

Aproximativ 10-15 % dintre pacienții cu CBP se prezintă cu AMA negativ, ceea ce creează dificultăți în stabilirea diagnosticului [7]. Studiile recente sugerează o serie de anticorpi la diferiți antigeni nucleari, ANA, care de asemenea se asociază cu colangita biliară primitivă. Aproximativ 50 % dintre pacienții cu CBP sunt pozitivi pentru antigenele țintă ANA specifice colangitei biliare (modele de tip membranos perinuclear, cum ar fi receptorul antiglicoproteină (anti-gp 210) și punctele nucleare multiple (anti sp100), iar pozitivitatea lor sugerează cu fermitate diagnosticul de PBC, indiferent de statutul AMA [1; 4; 6]. Acești autoanticorpi au fost detectați și la pacienta respectivă. În contextul corect, un diagnostic de CBP cu AMA negativ poate fi realizat cu certitudine la pacienții cu coleastă și ANA specifici prin modele de imunofluorescență. Prezența anticorpilor împotriva antigenelor gp 210 și sp 100 este adesea asociată cu CBP severă și un curs nefavorabil al bolii [4; 6], dar rolul lor ca markeri de prognostic nu a fost încă complet elucidat.

Examenul histologic nu este necesar pentru confirmarea diagnosticului de CBP, deși biopsia hepatică este indicată atunci când anticorpii specifici CBP sunt absenți sau când se suspectează hepatită autoimună (HAI) sau steatohepatită nealcoolică coexistentă [1]. Printre trăsăturile histologice ale CBP se numără colangita limfocitară granulomatoasă nesupurativă care afectează căile biliare interlobulare și septale, conducând la pierderea progresivă a căilor biliare (ductopenie), coleastă cronică, fibroză și ciroză.

Managementul pacienților cu CBP cuprinde terapii pentru încetinirea progresiei bolii (tratamente de

linia întâi și a doua), terapii pentru controlul simptomelor asociate cu coleastă cronică, precum și tratamentul complicațiilor bolii hepatice avansate (figura 1; tabelul 1).

Acidul ursodeoxicolic (UDCA) este prima opțiune de tratament pentru CBP. Ghidurile recente recomandă UDCA, administrat oral, în doză de 13-15 mg/kg/zi ca farmacoterapie de primă linie pentru toți pacienții cu CBP [1; 5; 8; 9]. UDCA este de obicei continuată pe viață [1; 2; 9].

Până la 40 % dintre pacienți au un răspuns incomplet la terapie și, în timp, boala evoluează spre ciroză hepatică [1; 2; 5]. La pacienții cu intoleranță la UDCA sau care nu obțin un răspuns biochimic adecvat este disponibilă terapia de linia a doua cu acid obeticolic (OCA). Acidul obeticolic este o variantă sintetică a acidului biliar natural chenodeoxicolic și un activator puternic al receptorului farnesoidului nuclear X [1; 2; 5]. Pe lângă proprietățile sale anticolestactice, OCA are proprietăți antiinflamatorii și antifibrotice. Acidul obeticolic, 5-10 mg/zi, a fost aprobat pentru utilizare în combinație cu UDCA la pacienții cu răspuns incomplet la acidul ursodeoxicolic sau ca monoterapie în tratamentul pacienților cu intoleranță la UDCA [1; 4]. Un aspect important în tratamentul pacienților cu CBP constituie managementul activ al simptomelor, în special, pruritul cutanat, complexul sicca, artralgiile și oboseala (tabelul 1). Conform cercetărilor efectuate, aceste simptome nu sunt asociate direct cu progresia bolii, dar pot avea un impact semnificativ asupra calității vieții pacientului [5].

Aproximativ 8-10 % dintre pacienții cu CBP pot prezenta sindromul de suprapunere sau overlap, care se manifestă prin semne clinice, biochimice, serologi-

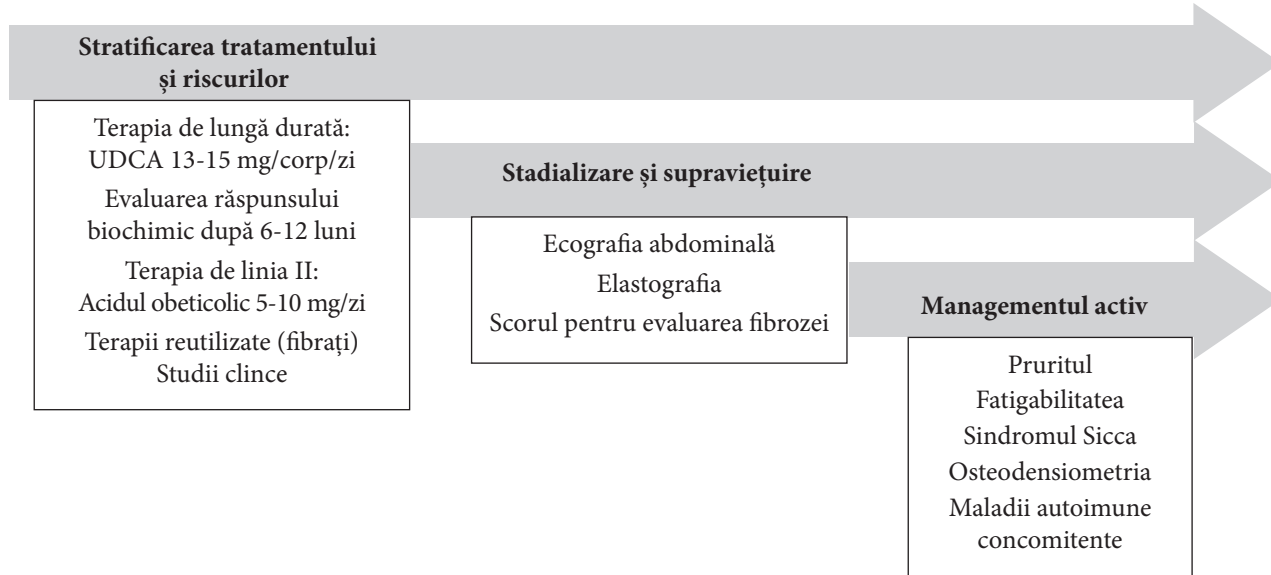


Figura 1. Algoritm pentru evaluarea CBP [1; 5].

Tabelul 1

Tratamentul simptomelor și complicațiilor colangitei biliare primitive [5]

Simptome clinice	Semnificația clinică	Recomandări
Pruritul cutanat	<ul style="list-style-type: none"> Deteriorează semnificativ calitatea vieții pacientului 80 % dintre pacienți suferă de prurit în timpul bolii 	<ul style="list-style-type: none"> De exclus obstrucția căilor biliare Utilizarea secheștranzilor de acizi biliari de prima linie: colestiramina 4-24 g/zi; rifampicină de linia a doua și naltrexonă de linia a treia Luate în considerare gabapentina, sertralina sau trimiterea către un centru specializat (pentru a include în studii clinice) la necesitate
Fatigabilitatea	<ul style="list-style-type: none"> Afectează până la 50 % dintre pacienți și este asociată cu reducerea calității vieții 	<ul style="list-style-type: none"> Nu există o singură terapie eficientă Abordare structurată cu tratament eficient al afecțiunilor comorbide, cum ar fi pruritul cutanat (în special pruritul nocturn), depresia, apneea în somn, disfuncția vegetativă; revizuirea medicamentelor De exclus cauzele alternative ale oboselii ca boala tiroidiană asociată, anemia (autoimună, pernicioasă, hemolitică), boala celiacă Pacienții cu oboseală severă trebuie luați în considerare pentru trimiterea către centrele de specialitate pentru evaluarea tratamentului
Afecțiuni autoimune concomitente	<ul style="list-style-type: none"> Afecțiunile includ: boala celiacă, tiroidita autoimună, sindromul Sjögren primar 	<ul style="list-style-type: none"> Evaluare la debut și monitorizare clinică Testarea ulterioară în baza suspiciunii clinice Lacrimile artificiale și salivă pentru complexul de Sicca. Pilocarpina sau cevimelina se utilizează în cazul simptomelor refractare
Lipidele serice	<ul style="list-style-type: none"> Creșterea lipoproteinelor cu densitate înaltă și a lipoproteinei X 	<ul style="list-style-type: none"> Nu există dovezi care să sugereze un risc crescut de evenimente cardiovasculare Necesitatea terapiei hipolipemice este recomandată conform riscului cardiovascular standard
Osteoporoza	<ul style="list-style-type: none"> Impact variabil; cel mai notabil cu boală hepatică avansată 	<ul style="list-style-type: none"> Toți pacienții trebuie să aibă o evaluare a riscului de osteoporoză; tratați și monitorizați conform ghidurilor naționale, inclusiv suplimentarea cu vitamina D, 1000 UI/zi

ce și/sau histologice ale hepatitei autoimune (HAI) la pacienții cu manifestări colestatice de CBP [10; 11]. Sindromul de suprapunere HAI-CBP trebuie suspectat atunci când pacienții nu răspund în mod adecvat la tratamentul standard cu UDCA sau când evoluția bolii se înrăutățește, manifestându-se prin creșterea bruscă a transaminazelor sau deteriorarea funcției hepatice [9; 10; 11].

„Criteriile Paris” au fost propuse pentru a identifica pacienții cu caracteristici de overlap între CBP și hepatita autoimună [2; 10; 11]. Potrivit criteriilor Paris, diagnosticul acestui sindrom poate fi luat în considerare atunci când pacienții cu CBP întrunesc două dintre următoarele trei criterii caracteristice pentru HAI:

- Nivel ALT seric ≥ 5 ori/limita superioară a normei (LSN);
- Nivelul IgG seric ≥ 2 ori LSN sau prezența anticorpilor antifibră musculară netedă (SMA)
- Hepatită de interfață, moderată sau severă, la examenul histologic.

Biopsia hepatică este, totuși, considerată obligatorie în practica clinică pentru cazurile incerte [10; 11]. Conform acestor recomandări, pacienta prezentată nu întrunește complet criteriile pentru hepatita autoimună: nivelul ALT nu depășește cinci norme, iar nivelul crescut de IgG ar putea fi explicat prin boala hepatică avansată de care e afectată pacienta. ANA sunt prezenți și în CBP, iar alți marcheri autoimuni nu au fost detectați. Nu s-a efectuat biopsia hepatică, care, posibil, ar susține sau exclude diagnosticul definitiv de hepatită autoimună, ceea ce este important pentru decizia terapeutică ulterioară – administrarea de imunosupresoare.

CONCLUZII

Cazul clinic discutat se referă la o pacientă cu coleastăz care a fost diagnosticată în stadiul de boală hepatică avansată. Pacienta nu este un caz obișnuit de CBP cu AMA pozitivi, iar pentru precizarea diagnosticului a necesitat investigații suplimentare a autoanticorpilor ANA specifici CBP – gp 210 și sp 100, care conform protocoalelor internaționale au fost recent

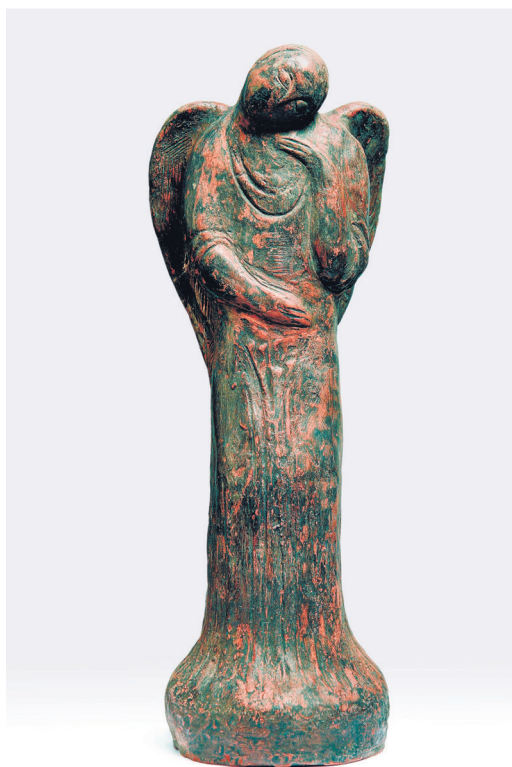
identificați ca marcheri suplimentari pentru diagnosticul CBP, ceea ce ar trebui luat în considerare pentru diagnosticul cazurilor incerte de coleastă.

Testele hepatice persistent modificate și, în special, citoliza și colestaza fără o etiologie clară, necesită un diagnostic exhaustiv pentru a exclude toate cauzele posibile de boală hepatică.

Colangita biliară primitivă reprezintă o entitate rară comparativ cu alte patologii hepatice, al cărei diagnostic precoce și tratament prompt poate preveni evoluția cirozei hepatice, a insuficienței hepatice și a decesului la un număr semnificativ de pacienți.

BIBLIOGRAFIE

1. EASL Clinical Practice Guidelines. The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. European association for the study of the liver. Clinical practice guidelines. In: J Hepatol. 2017, vol. 671, 145-172.
2. Lindor K., et al. Primary biliary cholangitis: Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. In: Hepatology. 2019, nr. 69, 394-419.
3. Zobair M., et al. Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. In: Am J Gastroenterol. 2019, vol. 114, 48-63.
4. Justin S., et al. Primary Biliary Cholangitis: A Brief Overview. In: Clinical Liver Disease. 2020, vol 15, nr. 3, 100-104.
5. Goet JC, Hirschfield GM. Guideline review: British Society of Gastroenterology/UK-PBC Primary Biliary Cholangitis treatment and management guidelines. In: Frontline Gastroenterology 2019; 10, 316-319, doi: 10.1136/flgastro-2018-101109
6. Gideon Hirschfielda, et al. A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients. In: Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. 2021, vol. 15, nr. 8, 929-39.
7. de Liso F, Matinato, Ronchi, Maiavacca. The diagnostic accuracy of biomarkers for diagnosis of primary biliary cholangitis (PBC) in anti-mitochondrial antibody (AMA)-negative PBC patients: a review of literature. In: Clin Chem Lab Med. 2017, nr. 56(1), 25-31.
8. Onofrio F, Hirschfield G., Gulamhusein A.A. Practical Review of Primary Biliary Cholangitis for the Gastroenterologist. In: Gastroenterology & Hepatology. 2019, vol. 15, Issue 3, 145-154.
9. Hirschfield GM, et al. al. The British society of gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. In: Gut. 2018, nr. 67(9), 1568-1594.
10. To U., Silveira M. Overlap syndrome of autoimmune hepatitis and primary biliary cholangitis. In: Clin Liver Dis. 2018, nr. 22, 603-611.
11. Mack Cara L., et al. Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines From the American Association for the Study of Liver Diseases. In: Hepatology. 2020, vol. 72, nr. 2, 671-722.



Tudor Cataraga. *Înger de veghe*. Schiță, 40 × 20 × 12 cm, teracotă, 1993.