

## **Kolestaattiset maksasairaudet – Primaari sklerosoiva kolangiitti ja sappitieatresia**

Anna Salonen

Lääketieteen kandidaatti

HUS/HYKS, HUS Diagnostiikkakeskus, Patologian laboratorio

Helsinki 23.1.2025

Tutkielma

Ohjaaja: Nelli Rinkinen, LT, Patologian erikoislääkäri

HELSINGIN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

[anna.m.salonen@helsinki.fi](mailto:anna.m.salonen@helsinki.fi)

## Tiivistelmä

**Tiedekunta:** Lääketieteellinen tiedekunta

**Koulutusohjelma:** Lääketieteen koulutusohjelma

**Opintosuunta:** Lääketiede

**Tekijä:** Anna Salonen

**Työn nimi:** Kolestaattiset maksasairaudet – Primaari sklerosoiva kolangiitti ja sappitieatresia

**Työn laji:** Tutkielma

**Kuukausi ja vuosi:** 01/2025

**Sivumäärä:** Tutkielma 29 sivua, lähteet 6 sivua

**Avainsanat:** Primary Sclerosing Cholangitis, Biliary Atresia, Liver Diseases, Bile Duct Diseases

**Ohjaaja tai ohjaajat:** Nelli Rinkinen

**Säilytyspaikka:** Helsingin yliopiston kirjaston tietokanta HELDA

**Muita tietoja:** -

Primaarinen sklerosoiva kolangiitti (PSC) ja sappitieatresia ovat kolestaattisia maksasairauksia, jotka harvinaisuudestaan huolimatta lisäävät merkittävästi potilaiden sairastavuutta ja kuolleisuutta. PSC diagnosoidaan tyypillisesti nuorella aikuisiällä, kun taas sappitieatresia ilmenee ja todetaan yleensä jo ensimmäisten elinviikkojen aikana. Molempien sairauksien patogeneesi on edelleen osin tuntematon, mutta niiden taustalla uskotaan olevan monitekijäisiä mekanismeja, joissa esimerkiksi genetiikalla ja tulehduksellisilla tekijöillä on merkittävä rooli.

Kirjallisuuskatsausta varten hyödynnettiin PubMed- ja Google Scholar-tietokantoja, joista suoritettiin haku tammikuussa 2025 käyttäen primaariin sklerosoivaan kolangiittiin ja sappitieatresiaan liittyviä hakusanoja. Näihin sisältyivät esimerkiksi primary sclerosing cholangitis, biliary atresia, etiology, diagnosis, risk factors, treatment, management, guidelines ja outcomes. Haku rajattiin vertaisarvioituihin, englanniksi kirjoitettuihin julkaisuihin (poikkeuksena yksi suomenkielinen artikkeli). Julkaisuaikaa ei rajoitettu, sillä harvinaisten sairauksien tutkimustieto on rajallista ja

julkaisutiheys matala. Ensisijaisesti valittiin kuitenkin viimeisen 10 vuoden aikana julkaistuja artikkeleita.

Artikkelien valinnassa huomioitiin tutkimusasetelma, aineiston koko (ottaen huomioon sairauksien harvinaisuuden tuomat rajoitteet), tulosten luotettavuus ja niiden relevanssi PSC:n ja sappitieatresian ymmärtämisen kannalta. Katsaukseen hyväksyttiin tutkimuksia, jotka käsittelivät monipuolisesti näiden sairauksien eri osa-alueita, kuten taustatekijöitä, kliinistä ilmenemistä, diagnostisia menetelmiä, hoitovaihtoehtoja ja potilaiden ennustetta. Hakutulokset käytiin läpi otsikko- ja abstraktitasolla, ja lopulliseen katsaukseen valitut artikkelit luettiin kokonaisuudessaan. Artikkelit arvioitiin noudattaen yleisesti hyväksytyjä periaatteita, kuten tutkimusmenetelmien luotettavuuden, raportoinnin selkeyden ja tulosten johdonmukaisuuden tarkastelua.

Tämän katsauksen tarkoituksena on esitellä kaksi kolestaattista maksasairautta; niiden patofysiologiaa, epidemiologiaa, liitännäiskomplikaatioita ja hoitomahdollisuuksia. Katsaus pyrkii tarjoamaan tietoa harvinaisista maksasairauksista lääketieteen alan ammattilaisille.

## Sisällysluettelo

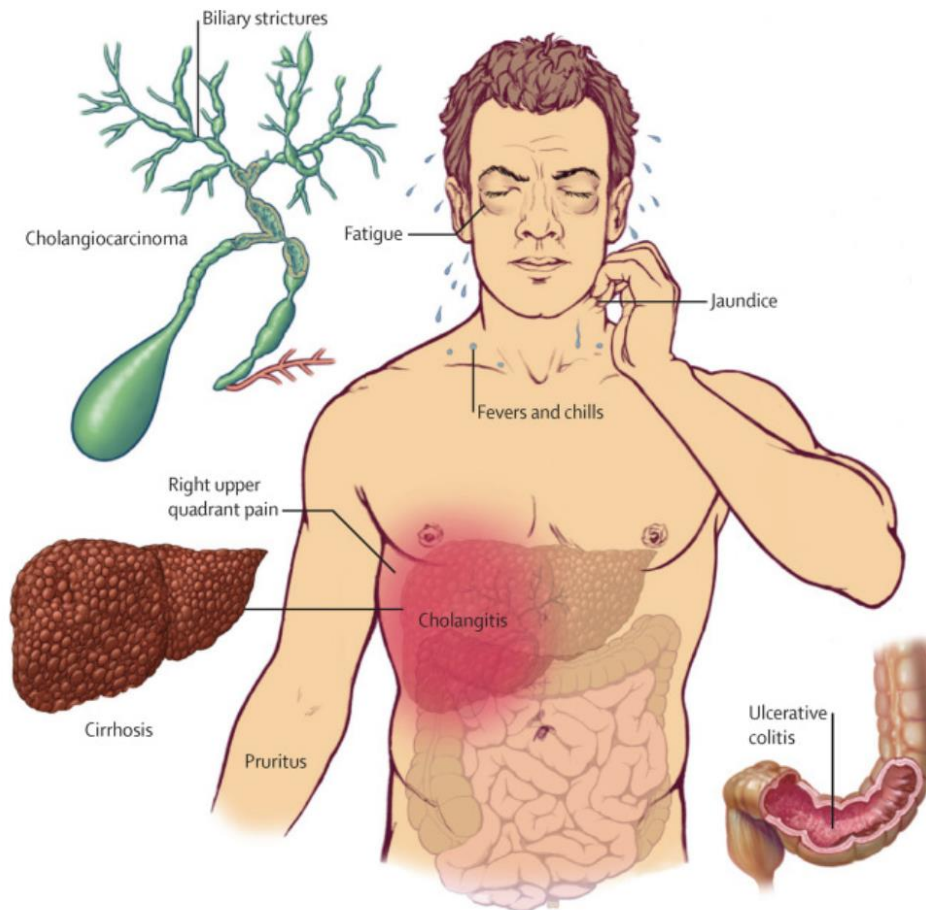
<b>1 Johdanto .....</b>	<b>1</b>
1.1 Primaari sklerosoiva kolangiitti .....	1
1.2 Sappitieatresia .....	2
<b>2 Epidemiologia.....</b>	<b>4</b>
2.1 PSC:n epidemiologiaa.....	4
2.2 Sappitieatresian epidemiologiaa.....	4
<b>3 Tautien riskitekijöistä ja syntymekanismeista .....</b>	<b>5</b>
3.1 PSC:n riskitekijät ja syntymekanismit.....	5
3.2 PSC ja tulehdukselliset suolistosairaudet.....	6
3.3 Sappitieatresian riskitekijät ja syntymekanismit.....	7
<b>4 Ennustetekijät .....</b>	<b>11</b>
4.1 PSC:n ennustetekijät .....	11
4.2 Sappitieatresian ennustetekijät .....	11
<b>5 Diagnostiikka.....</b>	<b>13</b>
5.1 PSC:n diagnostiikka .....	13
5.2 Sappitieatresian diagnostiikka .....	15
<b>6 Komplikaatiot.....</b>	<b>17</b>
6.1 PSC:n komplikaatiot .....	17
6.2 Sappitieatresian komplikaatiot .....	19
<b>7 Hoito .....</b>	<b>21</b>
7.1 PSC:n hoito .....	21
7.2 Sappitieatresian hoito .....	25
<b>8 Tulevaisuuden näkymiä .....</b>	<b>27</b>
<b>9 Yhteenveto .....</b>	<b>28</b>

# 1 Johdanto

## 1.1 Primaari sklerosoiva kolangiitti

Primaarinen sklerosoiva kolangiitti (PSC) on krooninen kolestaattinen maksasairaus, joka vaurioittaa sekä intra- että ekstrahepaattisia sappiteitä. Sairaus altistaa maksakirroosille ja kolangiokarsinoomalle, ja voi johtaa ennenaikaiseen kuolemaan. [1] Kyseessä on harvinainen sairaus, jolle on tyypillistä sappiteiden ja maksan krooninen tulehdus sekä fibroosi. Fibroosi voi edetä sappiteiden ja maksan toiminnan vakavaan häiriöön. PSC liittyy usein tulehduksellisiin suolistosairauksiin, erityisesti haavaiseen paksusuolentulehdukseen; jopa yli 70 % PSC-potilaista sairastaa tulehduksellista suolistosairautta. [2] Tyypillinen ikä diagnoosivaiheessa on 30–40 vuotta, ja suurin osa potilaista on tässä vaiheessa oireettomia. [3] Sairauden yleisyys miehillä suhteessa naisiin on 2:1. [4]

Tyypillisiä PSC:n oireita ovat väsymys, kutina, toistuvat kolangiitit, vatsakipu ja portahypertensioon assosioituvat oireet (Kuva 1). [1] Loppuvaiheen taudin, kuten maksakirroosin tai kolangiokarsinooman, ainoa parantava hoito on oikea-aikainen maksansiirto, eikä tautiin ole vielä kehitetty sitä hidastavaa lääkehoitoa. [5] Tyypillisessä taudinkulussa päätetapahtuma, kuten kuolema tai maksansiirto, saavutetaan noin 12–17 vuoden kuluessa diagnoosista. [6, 7] On kuitenkin huomionarvoista, että PSC:n taudinkulku ja vaikeusaste vaihtelevat merkittävästi potilaiden välillä. [8]

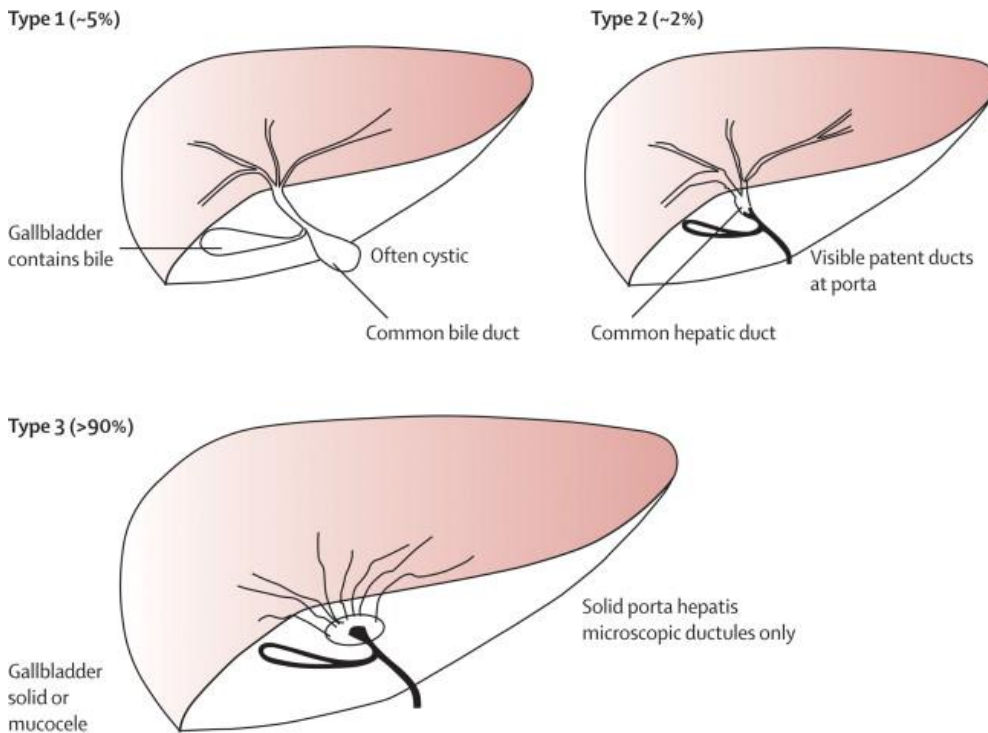


Kuva 1. Primaarin sklerosoivan kolangiitin oireita ja löydöksiä. [9]

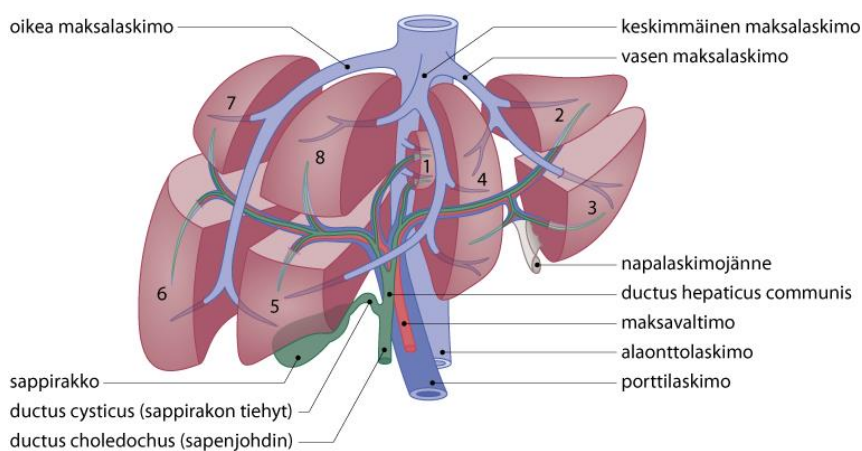
## 1.2 Sappitieatresia

Sappitieatresia (biliary atresia, BA) on esimerkki toisesta kolestaattisesta maksasairaudesta, joka johtaa maksan fibrotisoitumisen kautta maksakirroosiin ja edelleen maksan toimintahäiriöön. Kyseessä on vastasyntyneiden harvinainen, mutta vakava maksasairaus, joka hoitamattomana johtaa kuolemaan keskimäärin kahden vuoden iässä. Sappitieatresia jaetaan kolmeen eri tyyppiin sen mukaan, millä tasolla proksimaalisin sappiteiden obstruktio sijaitsee. Näistä tyyppi 3 on selvästi yleisin (>90 % potilaista), ja tässä tyypissä maksanulkoiset sappitiet ovat korvautuneet sidekudoksella maksanportin tasolle asti. Tyypin 1 sappitieatresiassa tukos sijaitsee ductus choledochuksen tasolla, ja tyypin 2 tukos puolestaan ductus hepaticuksen kohdalla. [10] Tyypit 1–3 on havainnollistettu kuvassa 2, kun taas kuvassa 3 esitetään maksan yleinen anatomia.

Tyypillisiä oireita ja löydöksiä sappitieatresiassa ovat pitkittynyt keltaisuus, vaaleat ulosteet, ja kohonnut seerumin konjugoitunut bilirubiini. [10] Ensivaiheen tehokkain hoito on jo pitkään ollut Kasain portoenterostomia, jonka tavoitteena on kolestaasin laukaiseminen. Onnistuneesta portoenterostomiasta huolimatta monet potilaat tarvitsevat maksansiirron elämänsä myöhemmässä vaiheessa taudin etenemisen vuoksi. [11-13] Sappitieatresia onkin yleisin lasten maksansiirron syy Euroopassa. [14]



Kuva 2. Sappitieatresian kolme eri tyyppiä anatomisen sijainnin mukaan jaoteltuna. [10]



Kuva 3. Maksan toiminnallinen anatomia. [15]

## 2 Epidemiologia

### 2.1 PSC:n epidemiologiaa

PSC:n prevalenssi vaihtelee välillä 0–16,2 per 100 000 asukasta, ja se on erityisen korkea Pohjois-Euroopassa ja Pohjois-Amerikassa, mutta matala Aasiassa ja Etelä-Euroopassa. [16-19] Suomessa insidenssi on maailmanlaajuisesti korkea, 1,58 per 100 000 asukasta. Maailmanlaajuisesti PSC:n insidenssin ja prevalenssin maantieteellistä jakautumista on kuitenkin vaikeaa arvioida luotettavasti, sillä monilla alueilla taudin esiintyvyyttä ei ole tutkittu kattavasti. Alaskassa vuosina 1984–2000 tehdyssä tutkimuksessa ei raportoitu yhtäkään PSC-tapausta, mikä poikkeaa Pohjois-Amerikan yleisestä trendistä ja korostaa alueellisten erojen merkitystä. Suomessa korkea insidenssi saattaa selittyä osittain taudin aktiivisella diagnostiikalla ja tulehduksellisten suolistosairauksien suurella esiintyvyydellä. [20, 21]

Kaiken kaikkiaan PSC:n prevalenssi on ollut kasvussa. Tämä kehitys liittyy tulehduksellisten suolistosairauksien yleistymiseen, mikä heijastuu myös maksansiirtojen määrän kasvuun. Yli 70 % PSC-potilaista sairastaa tulehduksellista suolistosairautta, joista valtaosa (noin 80 %) sairastaa haavaista paksusuolentulehdusta. Lisäksi 15 %:lla esiintyy Crohnin tautia ja 5 %:lla tulehduksellisen suolistosairauden välimuotoa. Tulehduksellista suolistosairautta sairastavista potilaista puolestaan arviolta 2–8,1 %:lla on samanaikaisesti PSC. [4, 16, 22, 23]

Harvinaissairauden statuksesta huolimatta PSC on tärkein maksansiirron indikaatio useissa Euroopan maissa. Taudin yleistyminen tuo mukanaan merkittäviä taloudellisia vaikutuksia, sillä hoitokustannukset kasvavat sairastuneiden määrän lisääntyessä. [24]

### 2.2 Sappitieatresian epidemiologiaa

Kuten PSC, myös sappitieatresia on harvinainen sairaus, jonka insidenssi vaihtelee maantieteellisesti. Aasiassa, jossa tauti on yleisin, insidenssi on jopa 1:5000, kun taas Suomessa se on 1:18 600. [10, 25, 26] Suomessa syntyy keskimäärin neljä sappitieatresiaa sairastavaa lasta vuosittain. [27] Tauti on yleisempi tytöillä kuin pojilla.

[25] Vuodenajan vaikutusta taudin ilmaantuvuuteen on tutkittu, mutta tulokset ovat antaneet viitteitä sekä hypoteesin puolesta, että sitä vastaan. Japanissa vuonna 2007 julkaistun tutkimuksen mukaan vuodenajalla ei ollut vaikutusta taudin insidenssiin 20 vuoden seuranta-aikana. [28] Lisäksi Taiwanissa on raportoitu sappitieatresian ilmaantuvuuden vähentyneen vuodesta 2007 lähtien, mikä saattaa liittyä rotavirusrokotteen kattavuuden kasvuun. [29]

### **3 Tautien riskitekijöistä ja syntymekanismeista**

#### **3.1 PSC:n riskitekijät ja syntymekanismit**

PSC:n tarkka etiologia ja patogeneesi ovat monelta osin epäselviä ja siten jatkuvan tutkimuksen kohteena. Nykykäsityksen mukaan kyseessä on monitekijäinen sairaus, jonka syntyyn vaikuttavat useat geneettiset, immunologiset ja ympäristölliset tekijät. [30] Vaikka PSC:llä on immunologinen ja inflammatorinen tausta, kyse ei ole autoimmuunitaudista, mikä on tärkeää huomioida erityisesti siksi, että immunosuppressiivinen hoito ei tehoa sairauteen. [31]

Geneettisellä tasolla on tunnistettu useita HLA-variantteja, jotka altistavat taudin synnylle, sekä altistavia geeniä, joiden toiminta liittyy esimerkiksi sappihomeostaasin ylläpitoon ja inflammatorisiin reaktioihin. Tarkkoja altistavia genejä ei kuitenkaan ole vielä yksiselitteisesti tunnistettu. Lisäksi on osoitettu, että PSC:a sairastavien potilaiden ensimmäisen asteen sukulaisilla on kohonnut riski sairastua samaan sairauteen, mikä vahvistaa käsitystä geneettisen alttiuden ja ympäristötekijöiden yhteisvaikutuksesta. [32, 33]

Geneettisen alttiuden lisäksi on tutkittu muiden mahdollisten riskitekijöiden, kuten tupakoinnin, appendektomian, sukuhistorian ja maantieteen, vaikutusta sairauden syntyyn. Erään tutkimuksen mukaan tupakointi oli yhteydessä pienempään sairastumisriskiin, kun taas appendektomialla, kaupungistumisella tai sukuhistorialla (lähisukulaisella diagnosoitu tulehduksellinen suolistosairaus tai autoimmuunimaksasairaus) ei havaittu merkittävää vaikutusta PSC:n riskiin. [34]

Yksi keskeisistä teorioista PSC:n patogeneesistä keskittyy suolistomikrobistoon ja paksusuolen läpäisevyyden merkitykseen. Tämän teorian mukaan paksusuolen epiteelin heikentyneen suojaominnan seurauksena mikrobiantigeeneja pääsee lisääntyneesti enterohepaattisen kierron kautta maksaan ja sappiteihin, käynnistäen inflammatorisen reaktion. Tämä voi johtaa kolangiittiin, ja tyypilliseen periduktaaliseen konsentriseen fibroosiin. Lisäksi PSC-potilaiden suolistomikrobiston on havaittu eroavan terveiden yksilöiden mikrobistosta, mikä voi osaltaan edistää sairauden kehittymistä. On myös tutkittu, että kolangiosyytit saattavat reagoida epänormaalisti mikrobialtistukselle, mikä voi pahentaa sappiteiden inflammatorista reaktiota ja edistää fibroosin muodostumista. Potilaiden sappinesteen koostumuksen on myös ehdotettu poikkeavan terveistä yksilöistä, mikä saattaa vaikuttaa sairauden patogeneesiin. [30, 35, 36]

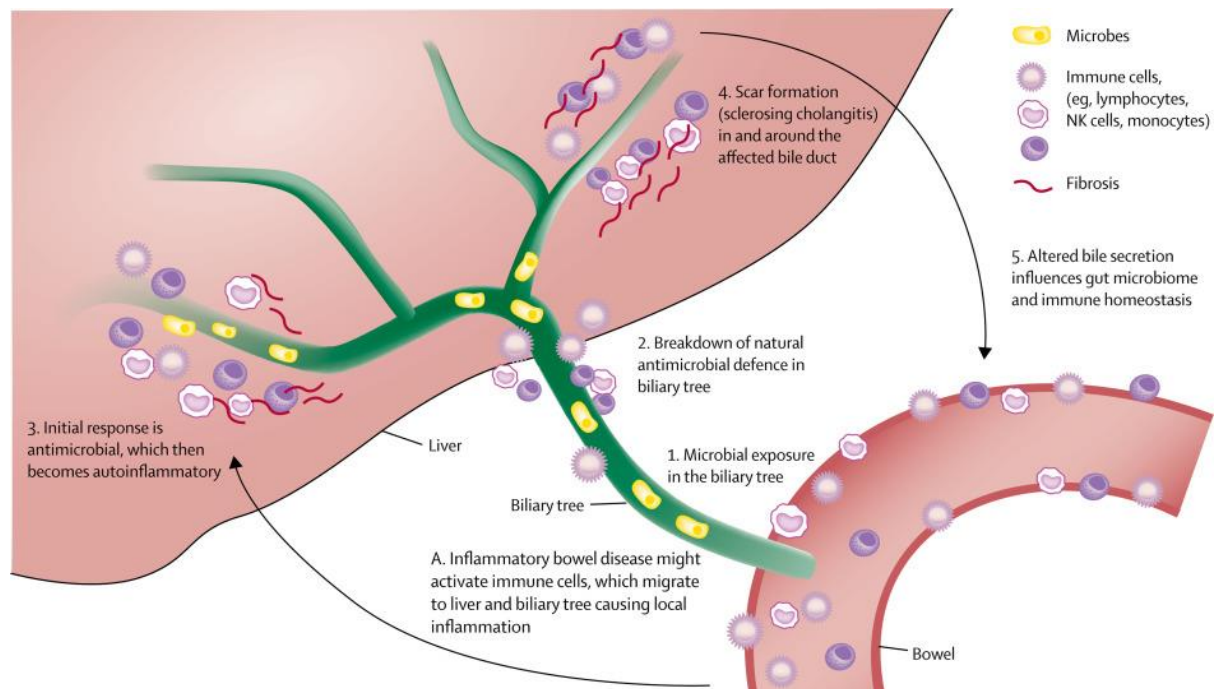
Vaikka mikrobien merkitystä PSC:n synnyssä on pidetty keskeisenä, osa tutkimuksista on haastanut tämän hypoteesin. On myös mahdollista, että mikrobien vaikutukset ovat episodisia tai vaikeasti havaittavissa, mikä tekee niiden roolin tarkastelusta haastavaa. [37] Kuvassa 4 on esitetty yksi teoria sairauden patofysiologisesta taustasta.

### **3.2 PSC ja tulehdukselliset suolistosairaudet**

PSC:n ja tulehduksellisten suolistosairauksien samanaikainen esiintyminen on herättänyt tutkijoiden kiinnostusta jo pitkään. On esimerkiksi pohdittu, onko PSC ainoastaan tulehduksellisten suolistosairauksien ekstra-intestinaalinen manifestaatio, vai onko kyseessä kaksi erillistä sairautta, joilla sattuu olemaan yhteisiä riskitekijöitä, patogeneettisiä mekanismeja ja komplikaatioita, kuten kolangiokarsinooma ja kolorektaalisyöpä.

PSC:iin liittyvä ulseratiivinen koliitti poikkeaa fenotyypiltään itsenäisestä koliitista. PSC:n yhteydessä pankoliitti ja oikeanpuoleinen koliitti ovat yleisempiä, kun taas vasemmanpuoleinen koliitti ja proktiitti ovat harvinaisempia (tähän liittyen on käytössä termi "rectal sparing", eli peräsuolen tulehduksen puuttuminen tai vähäiset muutokset). Histologisesti tulehdus on usein lievempää, mutta kolorektaalisyövän riski on huomattavasti suurempi verrattuna itsenäiseen PSC:iin. Kaiken kaikkiaan yhdistelmätauti on keskimääräistä ulseratiivista koliittia laaja-alaisempi.

Niin kutsuttu backwash-ileiitti, joka tarkoittaa endoskooppista tai histologista tulehdusta distaalisisessa ileumissa, on myös yleinen löydös potilailla, joilla on sekä PSC että IBD. Lisäksi PSC:n uusiutuminen maksansiirron jälkeen on todennäköisempää, jos potilaalla on samanaikaisesti IBD. [38, 39]



Kuva 4. PSC:n mahdollinen patogeneesi. Taustalla on mahdollisesti yhdistelmä geneettisiä tekijöitä, sekä ympäristötekijöitä. [1]

### 3.3 Sappitieatresian riskitekijät ja syntymekanismit

Myöskään sappitieatresian etiologiaa ja patofysiologiaa ei edelleenkään tunneta tarkasti. Nykykäsityksen mukaan kyseessä on monitekijäinen ja heterogeeninen sairaus, jonka taustalla vaikuttavat erilaiset geneettiset ja kehitykselliset tekijät sekä ympäristöaltisteet, kuten virusinfektiot. Lisäksi immuunijärjestelmän säätelyhäiriön on raportoitu liittyvän sairauden patofysiologiaan. [10]

Klassista geneettistä periytymistä ei ole voitu osoittaa, eikä sairaus näin ollen tyypillisesti esiinny suvuittain. [10, 25] Poikkeuksia kuitenkin löytyy: Vuonna 1991

julkaistu tapauselostus raportoi amerikkalaisesta perheestä, jossa ditsygoottiset kaksoset ja heidän kolmas sisarensa sairastuivat sappitieatresiaan. [40]

Koska sappitieatresia on harvinainen sairaus, riskitekijöiden tunnistaminen on ollut haastavaa. Yhdysvalloissa vuosina 1997–2002 diagnosoitujen isoitoitunutta sappitieatresiaa sairastavien potilaiden joukossa tutkittiin taudin syntyyn vaikuttavia riskitekijöitä vuonna 2007 julkaistussa tutkimuksessa. Tutkimustulosten mukaan sappitieatresia ei ollut yhteydessä äidin ikään, tupakointiin, koulutukseen, foolihapon käyttöön, graviditeettiin, pariteettiin, tulotasoon, vauvan sukupuoleen, ennenaikaiseen synnytykseen, syntymäpainoon, monisikiöraskauteen, eikä äidin raskaudenaikaiseen alkoholinkäyttöön. Sen sijaan etnisellä taustalla havaittiin riskivaikutus: tutkimuksessa tummaihoisten äitien lapsilla oli 2,5-kertainen riski sairastua. Lisäksi tutkimuksessa tarkasteltiin eri ravintoaineiden merkitystä. Tulokset olivat pääosin raja-arvoisia, ja sairastuneiden lasten äideillä havaittiin matalampi E-vitamiinin, kuparin, raudan, fosforin ja betatokoferolin saanti. Nämä tulokset eivät kuitenkaan olleet tilastollisesti merkitseviä, kun monimuuttuja-analyseissä huomioitiin äidin etninen tausta, BMI, ikä ja perheen tulotaso. Ravintoaineiden yhteyttä sappitieatresian kehittymiseen on tutkittu toistaiseksi vähän. [41]

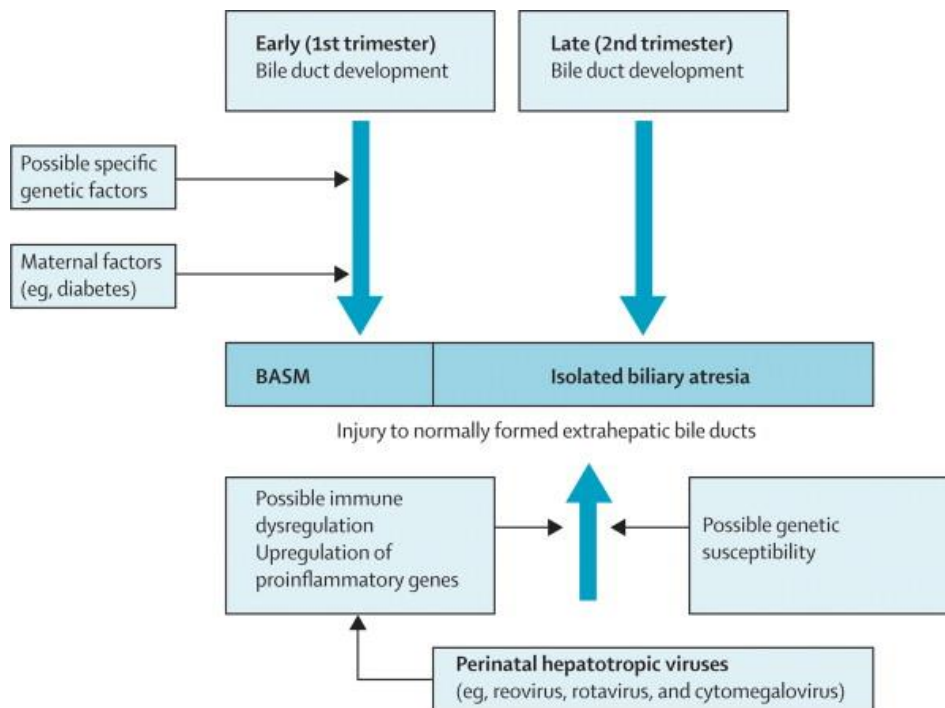
Merkittävä osa sappitieatresiaan sairastuneista lapsista ovat muilta osin terveitä, mutta noin 20 %:lla potilaista on jokin muu synnynnäinen rakennepoikkeavuus. Näistä yleisin on ”biliary atresia splenic malformation (BASM)”, synnynnäiseksi tai kongenitaaliseksi sappitieatresiaksi kutsuttu muoto, joka kehittyy jo ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana ja on selvästi yleisempi tytöillä. Sukupuolen lisäksi äidin diabeteksen on osoitettu olevan riskitekijä kyseiselle tautimuodolle. BASM:n lisäksi tunnetaan myös muita synnynnäisiä sappitieatresian muotoja, joiden ajatellaan kehittyvän sikiövaiheessa. Suurin osa (80–90 %) potilaista sairastaa kuitenkin niin sanottua isoitoitunutta sappitieatresiaa, jonka kehityksen uskotaan tapahtuvan vasta myöhemmässä vaiheessa, mahdollisesti perinataalisesti. Tätä kutsutaan myös non-syndromiseksi muodoksi, ja potilaat ovat yleensä muilta osin terveitä. [10, 42]

Sappitieatresian kehittymisen osalta tutkimukset viittaavat moniin eri taudin taustatekijöihin. Yhden teorian mukaan geneettinen alttius voi tehdä potilaat alttiimmiksi maksan fibrotisoitumiselle ja inflammatorisille muutoksille, jotka jokin

laukaiseva tekijä, kuten virusinfektio, aktivoi. Esimerkiksi ICAM1-geenin, joka vaikuttaa inflammatorisiin reaktioihin, sekä MIF-geenin, jonka tuottamalla proteiinilla on merkitystä makrofagien migraatiossa, on osoitettu liittyvän sappitieatresian syntyyn. [43, 44]

Kuten mainittu, erilaisilla virusinfektioilla, kuten rotavirus- ja sytomegalovirusinfektioilla, arvellaan olevan osuutensa taudin patofysiologiassa. Hiirimalleissa on mallinnettu histologisesti sappitieatresiaa muistuttava tila, jossa rotavirusinfektio laukaisee tulehdusreaktion ja johtaa sappiteiden fibroosiin. [45] Samankaltaisia tuloksia on saatu sytomegaloviruksen osalta. Infektion on osoitettu aiheuttavan autoinflammatorisen tilan, joka vaurioittaa maksanulkoisia sappiteitä. Lisäksi sytomegaloviruksen on raportoitu liittyvän vakavampaan taudinkuvaan, johon sisältyy voimakkaampi histopatologinen inflammaatio ja laajempi fibrotisoituminen. Kliinisesti sytomegaloviruspositiivisilla potilailla keltaisuus pitkittyy keskimääräistä enemmän, ja postoperatiiviset refluksikolangiitit ovat yleisempiä. [46, 47]

Edellä mainittuja patofysiologisia mekanismeja on havainnollistettu kaavamaisesti kuvassa 5. Kuvassa 6 esitellään sappitieatresian eri tyypit ja niihin liittyvät kliiniset piirteet.



Kuva 5. Sappitieatresian patofysiologia mekaniemeja eri sappitieatresiatyyppien taustalla (BASM ja isoitunut sappitieatresian muoto). [10]

Category	Associated Clinical Features
<b>Isolated BA (70–80%)</b>	
<b>BASM</b>	Polysplenia, asplenia, situs inversus, pre-duodenal portal vein, absence of IVC, CHD, malrotation.
<b>Syndromic BA (10–15%)</b>	
<b>Cat-eye syndrome</b>	Coloboma, ano-rectal atresia, CHD et al.
<b>“Non-syndromic”</b>	e.g., Esophageal atresia, jejunal atresia, cleft palate et al.
<b>Cystic BA (5–10%)</b>	Antenatal or postnatal detected cyst at porta hepatis.
<b>CMV IgM + ve BA (~10%)</b>	Defined by CMV IgM + ve antibodies. ↑ age at KPE, ↑AST ↑spleen size Th1 predominant mononuclear infiltrate in liver

CHD—congenital heart disease, IVC—inferior vena cava, AST—aspartate aminotransferase, CMV—cytomegalovirus, KPE—portoenterostomy.

Kuva 6. Sappitieatresian eri tyyppisiä ja niihin assosioituvia kliinisiä piirteitä. [48]

## 4 Ennustetekijät

### 4.1 PSC:n ennustetekijät

Taudinkulkuun vaikuttavia ennustetekijöitä on tutkittu PSC:n osalta, ja myös kliinisiä pisteytysjärjestelmiä on pyritty kehittämään potilaiden jaottelemiseksi, mutta niiden käyttö kliinisessä työssä ei ole vakiintunut. Child-Pugh-luokittelua, alunperin maksakirroosipotilaiden luokitteluksi kehitetty järjestelmä, on tutkittu myös PSC-potilaiden ennusteen arviointiin. Tutkimuksessa Child-Pugh-luokille A, B ja C saatiin selvästi toisistaan eroavat ennusteet 7-vuoden seuranta-ajalle: 90 %, 68 % ja 25 %, vastaavasti. [49]

PSC on yleisempi miehillä, ja miessukupuoli on tutkimuksissa yhdistetty vaikeampaan taudinkulkuun; esimerkiksi maksansiirron, kuoleman ja maligniteetin riski on miespotilailla naisia suurempi. Miessukupuolen lisäksi huonompaan ennusteeseen yhdistyy korkea ikä diagnoosivaiheessa, merkittävät intra- tai ekstrahepaattiset sappiteiden striktuurat, dominantit striktuurat, toistuvat kolangiitit, haavainen koliitti (suurempi riski verrattuna Crohnin tautiin), maksan synteettisen toiminnan heikkeneminen, kirroosi tai portaalinen hypertensio. [1, 4, 50, 51] Toisaalta taas nuorempi ikä diagnoosivaiheessa, naissukupuoli, alhainen AFOS-taso, pienten sappiteiden tauti (small duct disease), tai PSC, jossa on autoimmunihepatiitin piirteitä, on yhdistetty suotuisampaan ennusteeseen. [1, 4, 52, 53]

### 4.2 Sappitieatresian ennustetekijät

Sappitieatresiapotilaiden taudinkulku vaihtelee merkittävästi yksilöiden välillä, kuten PSC:n kohdalla. Tutkimuksissa on kuitenkin tunnistettu ennustetekijöitä, jotka vaikuttavat esimerkiksi keltaisuuden poistumaan (clearance of jaundice, COJ), omalla maksalla selviytymiseen (native liver survival, NLS) ja Kasain operaation onnistumiseen.

Kasain portoenterostomian tulokseen vaikuttaa lapsen ikä toimenpidehetkellä. Tulokset heikkenevät selvästi, jos lapsi on yli 90 päivän ikäinen, mutta myös leikkaus ennen 30

päivän ikää on yhdistetty huonompaan ennusteeseen. Nykyisten suositusten mukaan parhaat tulokset saavutetaan, kun operaatio tehdään alle 50 päivän iässä. [54-56] Ennuste on myös parempi, jos atresia rajoittuu ductus choledochukseen tai jos operaatio suoritetaan kokeneessa keskuksessa. Suomessa sappitieatresian hoito on keskitetty Helsingin Uuteen lastensairaalaan, mikä on parantanut hoitotuloksia. [26, 57]

CMV-positiivisuus ja BASM-tyyppinen sappitieatresia ovat ennustetta heikentäviä tekijöitä. [46] Lisäksi erilaisia biomarkkereita on tutkittu ennusteen arvioimiseksi. APRI-indeksi, fibroosin epäsuora mittari, on osoittautunut hyödylliseksi, ja esimerkiksi CMV-positiivisilla potilailla APRI-arvo on ollut CMV-negatiivisia korkeampi. [58] Myös seerumin MMP7-arvoa on hyödynnetty paitsi sappitieatresian varhaisdiagnostiikassa, myös ennusteen arvioinnissa. [59] Uudempi löydös on seerumin FGF19-pitoisuuden käyttö ennusteellisena tekijänä; pitoisuuden ylittäessä 109 pg/ml riski huonommalle selviytymiselle omalla maksalla kasvaa. [60] Ki67-pitoisuuden lisääntyminen on myös yhdistetty heikompaan ennusteeseen. [61]

Histologisten löydösten osalta tulokset ovat olleet rajallisia. Tutkimuksessa, jossa tarkasteltiin 316 maksabiopsiaa, fibroosin ja portaaliedeeman vaikeusasteella ei havaittu yhteyttä keltaisuuden poistumaan (COJ). Vaikea fibroosi (vaihe 3–4) oli kuitenkin heikko ennustetekijä maksansiirron tarpeelle; näillä potilailla riski maksansiirtoon oli 1,73-kertainen (95 % luottamusväli 1,21–2,48) verrattuna lievempää fibroosia (vaihe 0–2) sairastaviin (Scheuer-luokitus). [25, 62]

Keskosuus voi viivästyttää sappitieatresian diagnosointia, ja keskosilla syndromiset taudin muodot ovat yleisempiä. Viivästyksestä huolimatta keskosilla omalla maksalla selviytyminen (native liver survival) ja kokonaisennuste eivät eronneet täysiaikaisista vastasyntyneistä. [63]

## 5 Diagnostiikka

### 5.1 PSC:n diagnostiikka

PSC:n diagnoosiprosessi alkaa kuten monissa muissakin sairauksissa: klinikon epäily herää potilaan oireiden, löydösten tai riskitekijöiden perusteella. PSC:n kohdalla tutkimukset aloitetaan yleensä laboratoriotutkimuksilla, joissa voidaan havaita kolestaasiin viittaavat löydökset, kuten kohonnut P-AFOS, P-GGT ja/tai bilirubiini. Anamneesin ja statusuksen perusteella tutkimuksia jatketaan usein ultraäänellä, jolla voidaan havaita esimerkiksi sappikiviä, dilatoituneita sappitiehyitä, maksan tuumoreita tai kirroosi. Mikäli ultraäänilöydökset ovat normaalit, lisälaboratoriotutkimuksilla, kuten AMA- ja ANA-vasta-aineilla, suljetaan pois primaarinen biliaarinen kolangiitti, huomioiden tämän taudin suurempi yleisyys verrattuna PSC:hen. [16, 64]

Jos edellä mainitut vasta-ainetestit eivät viittaa primaariseen biliaariseen kolangiittiin, diagnostiikkaa jatketaan magneettikolangiopankreatikografialla (MRCP). MRCP:llä voidaan nähdä PSC:lle tyypillisiä löydöksiä, kuten multifokaaliset striktuurat, dilataatioita, ektasioita sekä intra- ja ekstrahepaattisten sappiteiden seinämien paksuuntuminen. Näiden löydösten perusteella voidaan usein asettaa PSC-diagnoosi. [64]

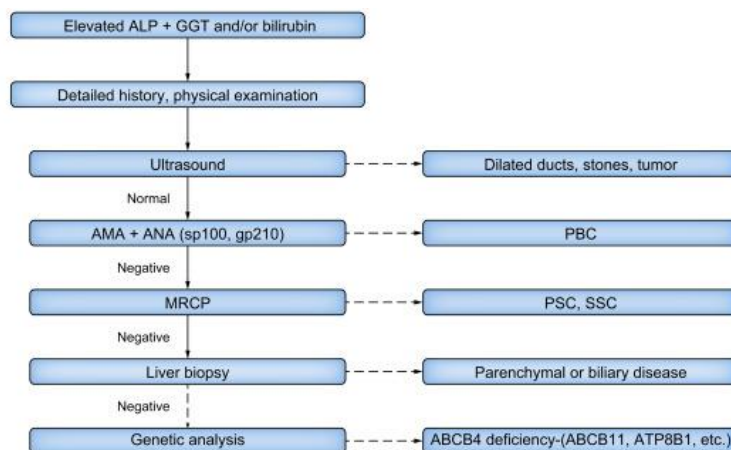
Vaikka MRCP on diagnostiikan kulmakivi, endoskooppista retrogradista kolangiopankreatikografiaa (ERCP) hyödynnetään edelleen. ERCP on invasiivisempi, altistaa ionisoivalle säteilylle, ja siihen liittyy riskejä kuten kolangiitti, pankreatiitti, verenvuoto ja perforaatio. [65] ERCP:n etuna on mahdollisuus ottaa harjasolunäytteitä, joilla voidaan arvioida sappiteiden inflammaatiota ja havaita esimerkiksi biliaaridysplasia tai kolangiokarsinoma. [66] Lisäksi ERCP:n yhteydessä voidaan laajentaa striktuureita, mikä voi parantaa potilaan ennustetta. [64]

Mikäli sekä MRCP että ERCP ovat normaaleja, maksabiopsiaa voidaan käyttää PSC-diagnoosin tukena. Histologisissa näytteissä voidaan nähdä periduktaalista fibroosia, mutta monet löydökset, kuten duktulaarinen reaktio, portaalinen inflammaatio ja duktopenia, eivät ole spesifisiä PSC:lle. [67] Lisäksi PSC on läiskittäinen tauti, joten

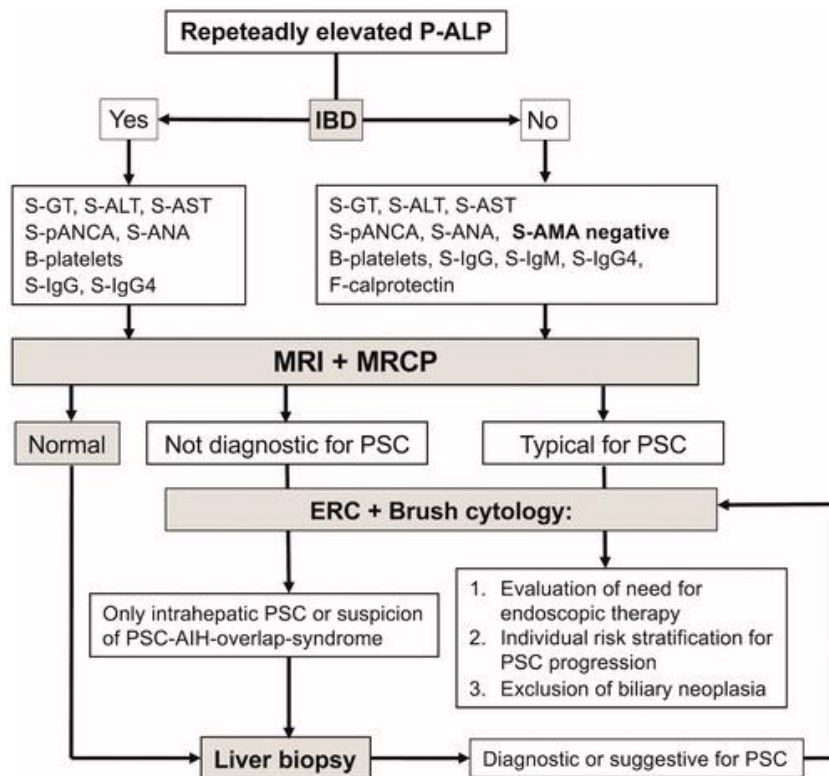
normaali biopsialöydös ei sulje pois tautia. [68] Maksabiopsiaan liittyy myös komplikaatioiden, kuten verenvuodon, riski. [69]

PSC:n diagnostiikassa on tärkeää poissulkea sekundaarisen kolangiitin aiheuttajat. Näitä ovat esimerkiksi AIDS-assosioitu kolangiopatia, iatrogeeniset syyt (kuten leikkausten aiheuttama trauma), iskeemiset syyt, sappitiekivitauti, syöttösolukolangiopatia sekä esimerkiksi perinnöllisiin tekijöihin liittyvät kolangiopatiat. [64] Kansainvälisen EASL-suosituksen mukainen PSC:n diagnostinen kaavio on esitetty kuvassa 7.

Suomessa PSC diagnosoidaan usein varhain, ja jopa 80 % potilaista on oireettomia diagnoosihetkellä. Tämä johtuu osittain siitä, että IBD-potilaiden seuranta on tiivistä ja aktiivista. Mikäli IBD-potilaalla havaitaan kolestaasiin viittaavia laboratoriotuloksia, PSC-epäily herää jo varhaisessa vaiheessa, ja potilaat ohjataan jatkotutkimuksiin. Näihin diagnostisiin tutkimuksiin sisältyy Suomessa usein endoskooppinen retrogradinen kolangiografia (ERC), jonka yhteydessä otetaan harjasolunäytteitä. Näiden näytteiden avulla PSC voidaan diagnosoida varhain, mikä tehostaa hoidon aloitusta ja seurannan suunnittelua. [66] PSC:n kansallinen seulonta- ja diagnoosikaavio on esitetty kuvassa 8.



Kuva 7. Diagnostinen algoritmi kolestaasiopotilaalle EASL ohjeistuksen mukaisesti. [64]



Kuva 8. PSC:n seulonta- ja diagnoosikaavio suomalaisten käytäntöjen mukaisesti. Erityisesti huomioitava ERC- ja harjasolunäytteiden osuus, joita tehdään Suomessa MRCP:n jälkeen kaikille potilaille, joiden MRCP-tutkimus ei ole normaali. [21]

## 5.2 Sappitieatresian diagnostiikka

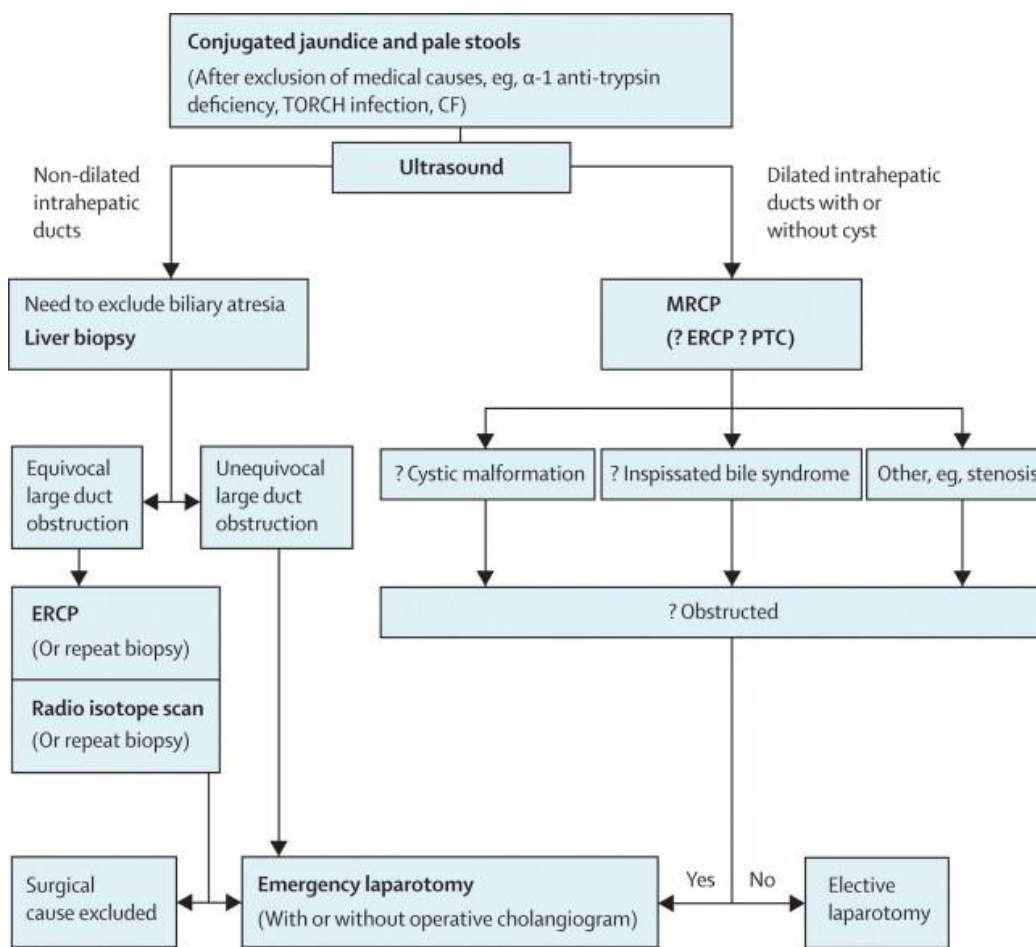
Sappitieatresiaa tulee epäillä jokaisella vastasyntyneellä, jolla ilmenee yli kaksi viikkoa jatkunutta keltaisuutta, vaaleat ulosteet, tai tummavirtsaisuutta. Sappitieatresia on yleisin syy vastasyntyneen pitkittyneen keltaisuuden taustalla. [25, 70] Tärkeimpiä diagnostisia välineitä sappitieatresian tunnistamisessa ovat ultraäänitutkimus, maksan biokemialliset kokeet, virusserologia, ja maksabiopsia. Mikään näistä ei kuitenkaan ole taudille spesifinen. Ensisijaisena diagnostisena testinä käytetään konjugoituneen bilirubiinin pitoisuuden mittausta, sillä sappitieatresiassa juuri konjugoituneen bilirubiinin pitoisuus on suurentunut. Jos pitoisuus ylittää 20  $\mu\text{mol/l}$ , potilas tulee ohjata jatkotutkimuksiin yliopistosairaalaan. [27]

Ultraääni, jonka ehdoton etu on sen noninvasiivisuus, voi auttaa sappitieatresian diagnostiikassa osoittamalla esimerkiksi hypoplastisen tai aplastisen sappirakon, mikä viittaa vahvasti sappitieatresiaan. Myös suurentunut maksa ja puuttuvat maksanulkoiset

sappitiet voivat ohjata diagnoosin suuntaan. Maksabiopsialla voidaan todeta lisääntynyt portaalinen tulehdus, kolestaasi, duktulaarinen reaktio, sappiteiden proliferaatio ja fibroosi. Maksabiopsian diagnostinen tarkkuus sappitieatresian suhteen on hyvä, noin 90 %, mutta alle 30 päivän ikäisillä lapsilla väärin negatiivisten tulosten riski on suurempi kehittymättömän maksan poikkeavan histologian vuoksi. Lopullinen diagnoosi voidaan varmistaa laparotomian tai laparoskopian yhteydessä, johon voidaan liittää intraoperatiivinen kolangiografia. Mikäli leikkauksessa todetaan maksanulkoisten sappiteiden tuhoutuminen tai puuttuminen, diagnoosi voidaan vahvistaa. Sappiteiden puuttuminen sappirakosta tukee vahvasti sappitieatresian diagnoosia. [25, 27, 62]

Muita noninvasiivisia diagnostisia apuvälineitä ovat esimerkiksi transientti elastografia (TE), jolla voidaan mitata maksan fibroosia epäsuorasti. TE:stä on hyötyä erityisesti tilanteissa, joissa pyritään erottamaan sappitieatresiaan liittyvä kolestaasi muista kolestaasin syistä. [71] Verinäytteistä on myös saatu arvokkaita vihjeitä diagnostiikkaan: esimerkiksi seerumin MMP7- ja plasman A $\beta$ -pitoisuudet ovat osoittautuneet hyödyllisiksi. [59, 72]

Sappitieatresian erotusdiagnoosissa huomioidaan useita harvinaisia sairauksia, kuten alfa1-antitrypsiinin puutos, Alagillen syndrooma, kystinen fibroosi, tyrosinemia, choledochus-kystat, idiopaattinen neonataalinen hepatiitti sekä parenteraaliseen ravitsemukseen liittyvä kolestaasi. [25] Sappitieatresian diagnostinen hoitokaavio on esitelty kuvassa 9.



Kuva 9. Sappitieatresian diagnostinen hoitokaavio. [10]

## 6 Komplikaatiot

### 6.1 PSC:n komplikaatiot

Harvinaissairauden statuksesta huolimatta PSC:iin liittyy merkittävä sairastavuuden ja kuolleisuuden lisääntyminen. Suomessa tyypillinen aika diagnoosista kuolemaan on noin 21,9 vuotta. [21] Taudin edetessä maksa fibrotisoituu, mikä johtaa maksakirroosiin ja loppuvaiheen maksatautiin. Tällöin potilailla esiintyy usein portahypertensioon liittyviä oireita. Ainoa parantava hoito loppuvaiheen maksataudissa on maksansiirto, mutta on tärkeää huomioida, että PSC voi uusiutua maksansiirteessä. [6, 73]

Erittäin korkea riski PSC-potilailla liittyy kolangiokarsinomaan, jonka riski on jopa 900-kertainen muuhun väestöön verrattuna. Kolangiokarsinoma on maligniteettina

aggressiivinen, ja sen ennuste on erittäin heikko; 5 vuoden elossaololuku on vain noin 9 %. Usein tauti on varhaisvaiheessa oireeton, ja spesifisten ja sensitiivisten tuumorimarkkereiden puute vaikeuttaa varhaista diagnostiikkaa. Suurin osa tapauksista diagnosoidaan edenneissä vaiheissa, ja vain noin kolmasosa potilaista on kuratiivisen hoidon piirissä. Toisinaan PSC ja kolangiokarsinoma diagnosoidaan samanaikaisesti. [74-76]

Sekä PSC että tulehdukselliset suolistosairaudet ovat yhteydessä kolorektaalisyövän riskiin. Tutkimuksissa on todettu, että potilailla, joilla on sekä PSC että tulehduksellinen suolistosairaus, kolorektaalisyövän riski on suurempi verrattuna potilaisiin, joilla on vain toinen näistä sairauksista. Muita PSC:iin liittyviä syöpiä ovat esimerkiksi peräsuolisyöpä, haimasyöpä, sappirakon syöpä, ja heptosellulaarikarsinoma. Kokonaisuudessaan PSC-potilailla on kaksinkertainen syöpäriski muuhun väestöön verrattuna ja 40-kertainen riski hepatobiliaarisiin syöpiin. [77] Eri syöpien aiheuttamaa riskisuhdetta kuvataan taulukossa 1.

<b>Malignancy</b>	<b>SIR (95%CI)</b>
Cholangiocarcinoma	235 (143-362)
Colon cancer	5.23 (1.70-12.2)
Rectal cancer	5.04 (1.04-14.7)
Pancreatic cancer	3.06 (0.37-11.0)
Gallbladder cancer	78.3 (21.3-200)
Hepatocellular cancer	21.6 (4.45-63.1)

SIR: standardized incidence ratio

Taulukko 1. PSC ja siihen assosioituva syöpäriski: standardoitu ilmaantuvuussuhde eri syöpätyypeittäin PSC-potilailla verrattuna muuhun väestöön. [21]

## 6.2 Sappitieatresian komplikaatiot

Sappitieatresian komplikaatioista puhuttaessa viitataan usein erityisesti Kasain portoenterostomian jälkeisiin ongelmiin, mukaan lukien tilanteet, joissa itse operaatio katsotaan epäonnistuneeksi (bilirubiinitaso ei normalisoidu 6 kuukauden kuluessa leikkauksesta). [10] Näitä komplikaatioita ovat esimerkiksi ruokatorvivariksit, toistuvat kolangiitit, maksasolusyöpä, kutina sekä maksan vajaatoimintaan liittyvät aineenvaihduntaongelmat, kuten luusto-ongelmat ja kehitysviiveet. [27]

Onnistuneenkin portoenterostomian jälkeen maksan arpeutumisen voi jatkua, mikä johtaa portaalihypertensioon liittyviin oireisiin, kuten ruokatorvivariksien ja splenomegalian kehittymiseen. Ruokatorvivariksien vuoksi potilaille suositellaan endoskooppista seulontaa, variksien hoitoa verenvuotojen ehkäisemiseksi sekä propranololi-lääkitystä. Ruokatorvivariksien kehittymistä ennustavat splenomegalian lisäksi suurentunut bilirubiiniarvo, trombosytopenia ja maksan lisääntynyt jäykkyys elastografiassa. [27, 78]

Kolangiitit lisäävät merkittävästi monen sappitieatresiapotilaan sairastavuutta, erityisesti portoenterostomiaa seuraavan vuoden aikana. Erityisen riskialtista aikaa ovat ensimmäiset kuukaudet leikkauksen jälkeen, ja jopa 40–60 % potilaista sairastaa yhden tai useamman kolangiitin ensimmäisen vuoden aikana. [27, 79] Kolangiitin oireita ovat esimerkiksi kuume, keltaisuus, vatsakipu, vaaleat (akoliset) ulosteet ja maksa-arvojen kohoaminen. Vakavissa tapauksissa kolangiitti voi johtaa septiseen tulehdukseen ja vaatia intensiivihoidoa.

Kolangiitin diagnostiikassa otetaan tulehdus- ja maksakokeet sekä tehdään maksan ultraäänitutkimus, jota täydennetään tarvittaessa magneettitutkimuksella. Veriviljely kuuluu myös diagnostiikkaan, vaikka se usein jää negatiiviseksi. Kolangiittipotilaita hoidetaan laajakirjoisilla suonensisäisillä antibiooteilla, kuten piperasilliini-tatsobaktaami-yhdistelmällä. Infektioprofylaksiassa käytetään esimerkiksi amoksisilliini-klavulaanihappoa, trimetopriimi-sulfadiatsiinia tai kefaleksiinia.

Osalla potilaista todetaan sappiteiden kystisiä laajentumia (biliary lake), jotka altistavat toistuville kolangiiteille portoenterostomian jälkeen. Näitä laajentumia suositellaan dreneerattavaksi toistuvien kolangiittien ehkäisemiseksi ja potilaan selviytymisen omalla maksalla (native liver survival) pidentämiseksi. [10, 27, 79]

Sappitieatresia lisää maksakirroosin kautta natiivimaksan maligniteettien, kuten hepatoblastooman, hepatosellulaarikarsinooman ja kolangiokarsinooman, riskiä. Vaikka näiden maligniteettien prevalenssista ei ole tarkkaa tutkimustietoa, suositellaan sappitieatresiapotilaille maksan ultraäänitutkimusta ja seerumin alfa-fetoproteiinin (AFP) mittausta 6–12 kuukauden välein. Mikäli ultraäänitutkimuksessa havaitaan pesäkemuutos, diagnoosia tarkennetaan tietokonetomografialla ja tarvittaessa kudosbiopsialla. Maksaan rajoittuneen kasvaimen hoitona on maksansiirto. [10, 27]

Kutina (pruritus) on yleinen ja vaikea ongelma, joka liittyy moniin kolestaattisiin maksasairauksiin. Sappitieatresiapotilailla kutinan hoitoon käytetään useita lääkkeitä, jotka ovat tuttuja myös aikuisten kolestaattisten sairauksien hoidosta. Näitä ovat esimerkiksi ursodeoksikoolihappo (UDCA), naltreksoni, rifampisiini ja antihistamiinit. [80]

Maksan vajaatoiminta ja D-vitamiinin puutos aiheuttavat sappitieatresiapotilailla luuston aineenvaihdunnan ongelmia, jotka ilmenevät esimerkiksi luunmurtumina, riisitautina ja pituuskasvun hidastumana. Lisäksi sappitieatresiaan liittyy henkisen ja motorisen kehityksen viiveitä. Näiden tekijöiden ohella potilaiden ja heidän läheistensä elämänlaatu on keskimääräistä heikompi. [81]

## 7 Hoito

### 7.1 PSC:n hoito

Intensiivisesti tutkimuksesta huolimatta PSC:lle ei ole onnistuttu kehittämään lääkettä, joka hidastaisi taudin etenemistä. Tutkimustyötä vaikeuttaa käyttökelpoisten korvaavien päätemuuttujien (surrogate endpoint markers) puute, jotka mahdollistaisivat taudin etenemisen ja käyttäytymisen luotettavan arvioinnin, erityisesti lyhyellä aikavälillä. Taudin kulku vaihtelee merkittävästi potilaiden välillä, eikä nykyisin pystytä luotettavasti erottamaan lievemmin etenevän taudin potilaita niistä, joilla tauti etenee aggressiivisemmin, ja jotka vaativat aktiivisempaa seuranta ja hoitoa. Tämä johtaa siihen, että osa potilaista altistuu tarpeettomille toimenpiteille ja interventioille. Näistä ei ole välttämättä potilaalle hyötyä, mutta ne voivat aiheuttaa pahimmillaan vakavia haittoja. Samalla aggressiivisemmin etenevän taudin potilaat saattavat jäädä ilman riittävän intensiivistä seuranta ja hoitoa. Näiden ongelmien ratkaisemiseksi on kriittistä kehittää uusia ennustemittareita, jotka mahdollistavat yksilöllisemmän hoidon ja seurannan. Tällaiset mittarit voisivat auttaa tunnistamaan ne potilaat, joille hoito tuo selkeää hyötyä, vähentää tarpeettomia komplikaatioita ja optimoida resurssien käyttöä terveydenhuollossa. [82]

Tautia hidastavan hoidon puutteesta huolimatta PSC-potilaiden oireita voidaan lievittää lääkeshoidon avulla. Kutinan hoidoksi suositellaan betsafibraattia tai rifampisiinia, ja operatiivisessa hoidossa merkittävien sappiteiden striktuurien dilataatiolla tai stenttauksella voidaan myös helpottaa kutinaoireita. Lisäksi lääkkeettömiä keinoja, kuten viilentäviä ihogeelejä ja ihon kosteutusta, suositellaan kuivuuden välttämiseksi. Toissijaisina lääkeshoitoina voidaan käyttää naltreksonia ja kolestyramiinia. Kolangiitin hoidossa käytetään antibiootteja, ja toistuvissa kolangiiteissa dilatoiva hoito voi olla hyödyllinen. Osteoporoosin riski on lisääntynyt PSC-potilailla, minkä vuoksi D-vitamiinilisä on monille suositeltava. [64]

Ursodeoksikoolihappoa (UDCA) on pitkään käytetty PSC:n hoidossa, mutta tutkimukset eivät ole osoittaneet sen parantavan ennustetta. [83] EASL antaa heikon suosituksen 15–20 mg/kg päiväannokselle, mutta UDCA:n rutiinikäyttöä ei suositella, ja

suurempien annosten käyttöä tulee välttää. UDCA:n on havaittu parantavan maksan seerumiarvoja, mutta sen vaikutusta kuolleisuuteen tai maksansiirron tarpeeseen ei ole luotettavasti osoitettu. [64]

Kortikosteroidit eivät kuulu PSC:n hoitoon, mutta ne voivat olla hyödyllisiä autoimmuunihepatiittifenotyypin yhteydessä. Vaikka PSC:n immunologinen tausta viittaa mahdollisuuteen käyttää immunomoduloivia tai immunosuppressiivisia lääkkeitä, esimerkiksi prednisolonin, budesonidin, atsatiopriinin, syklosporiinin, metotreksaatin tai TNF-alfa-antagonistien ei ole osoitettu olevan tehokkaita PSC:n hoidossa. [64]

Antibioottihoitoja on käytetty erityisesti oireisille PSC-potilaille, mutta pitkäaikaista profylaktista antibioottihoitoa ei suositella ilman toistuvia kolangiitteja. [64] Viimeaikainen systemaattinen katsaus osoitti, että antibiootit, erityisesti vankomysiini ja vähäisemmässä määrin metronidatsoli, voivat parantaa P-AFOS-tasoa, Mayo PSC risk scorea ja kokonaisbilirubiinitasoa. Vaikutus saattaa johtua antibioottien vaikutuksesta mikrobiomiin, mutta myös muut mekanismit ovat mahdollisia. [64, 84] Suomessa metronidatsolin ja UDCA:n yhdistelmähoitoa on tutkittu, mutta sillä ei todettu olevan vaikutusta kolangiografisiin löydöksiin, ja lumeryhmään verrattuna esiintyi enemmän haittavaikutuksia. [85]

Operatiivisista hoidoista maksansiirto on keskeinen PSC:n hoidossa, ja PSC on yksi merkittävimmistä maksansiirron indikaatioista Euroopassa. Indikaatioita maksansiirrolle ovat maksakirroosi, hepatosellulaarinen karsinoma, toistuvat kolangiitit sekä biliaaridysplasia harjasolututkimuksessa. Myös hankalat oireet, kuten kutina, väsymys ja keltaisuus, voivat olla perusteita maksansiirrolle. [64] PSC voi kuitenkin uusiutua maksansiirteessä, mikä tapahtuu noin 20–30 %:lla potilaista. [86] Hyljintäreaktioiden vuoksi potilaat tarvitsevat elinikäisen immunosuppressiivisen hoidon. [64]

On huomionarvoista, että Suomessa maksansiirtoja tehdään myös ennaltaehkäisevänä toimenpiteenä. Biliaarisen dysplasian toteaminen on indikaatio maksansiirrolle tilanteissa, joissa kolangiokarsinoma ei ole vielä kehittynyt. Mikäli harjasolututkimuksessa todetaan varhaisvaiheen kolangiokarsinoma, se voidaan myös

hoitaa maksansiirrolla. Biliaarisen dysplasian toteaminen edellyttää ERC-tutkimuksessa otettua harjasolunäytettä, mikä korostaa PSC-potilaiden aktiivisen ERC-seurannan merkitystä. [66, 87] Taulukossa 2 on esitelty PSC:n eri hoitovaihtoehtoja.

<b>Symptomatic treatment</b>	
Pruritus	Cholestyramine, rifampicin, naloxone/naltrexone, sertraline, nasobiliary drainage, plasmapheresis, Molecular Adsorbent Recirculation System, phototherapy, liver transplantation
Cholangitis	Antibiotics, prophylactic rotating antibiotics, ERC for flow-limiting strictures, liver transplantation
Fatigue	No evidence-based treatments
Bone disease	Vitamin D if needed, osteoporosis managed according to standard practice
<b>Liver disease modifying treatment</b>	
PSC	No current Level 1 evidence of treatments that alter the natural history of PSC
Recurrent PSC after liver transplantation	No current Level 1 evidence of treatments that alter the development of recurrent PSC
Features of autoimmune hepatitis	Predniso(lo)ne, azathioprine
PSC patients with high IgG4 levels	Predniso(lo)ne <i>ex juvantibus</i> in selected cases where IgG4 associated sclerosing cholangitis cannot be excluded
End stage liver disease with portal hypertension	Complications of cirrhosis managed according to standard practice
<b>Inflammatory bowel disease treatment</b>	
5-aminosalicylic acid	Oral, suppository, enema
Corticosteroids	Predniso(lo)ne, budesonide
Anti-metabolite	Azathioprine, 6-mercaptopurine
Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$	Adalimumab, infliximab, golimumab
Anti-integrin	Anti- $\alpha 4\beta 7$ integrin (vedolizumab), anti- $\alpha 4$ integrin (natalizumab)
Endoscopic	For ALM and DALM considered endoscopically resectable
Surgery (proctocolectomy with ileostomy or ileo-anal pouch)	For medically refractory colitis, DALM and ALM considered unsuitable for endoscopic resection, high grade dysplasia and colorectal cancer
<b>Dominant strictures treatment</b>	
ERC	Balloon dilatation, temporary short-term (1–2 weeks) plastic stent insertion
Percutaneous transhepatic biliary access	For selected cases of failure to cross stricture during ERC
<b>Liver surgery and transplantation</b>	
Resection extrahepatic biliary tree	Sometimes considered in selected low surgical risk patients with dominant stricture where endoscopic therapy has failed and liver transplantation is not available
Liver resection	Cholangiocarcinoma unsuitable for liver transplantation
Liver transplantation	For patients with decompensated cirrhosis, poor quality of life, refractory to medical therapy. In some centres patients with severe symptomatic disease, biliary dysplasia and localised hilar cholangiocarcinoma after neo-adjuvant therapy. Normally cholangiocarcinoma should be excluded.

Taulukko 2. PSC:n hoitomahdollisuuksia jaoteltuna: oirelääkitys, taudinkulkuun vaikuttava lääkitys, tulehduksellisten suolistosairauksien lääkitys, dominanttien striktuuroiden lääkitys, maksakirurgia ja maksansiirto. [88]

## 7.2 Sappitieatresian hoito

Sappitieatresiapotilaiden hoidossa leikkaushoidolla on keskeinen rooli, ja useimpien potilaiden ensihoitona on Kasain portoenterostomia. Suurella osalla potilaista maksansiirto on kuitenkin tarpeen taudin etenemisen seurauksena. Operatiivisen hoidon ohella lääkehoidoilla pyritään tukemaan potilaiden selviytymistä omalla maksallaan portoenterostomian jälkeen.

Kasain portoenterostomia (Kuva 10) on 1950-luvulla kehitetty toimenpide, jossa maksan ulkoiset sappitiet korvataan Roux-en-Y-menetelmällä ohutsuolilenkillä, jotta sapen virtaus palautuisi. Maksanportin mikroskooppiset sappitiet yhdistetään ohutsuooleen mahdollisimman laajasti sapen virtauksen maksimoimiseksi. [10, 27] Leikkauksen onnistuminen voidaan arvioida vasta 6 kuukauden kuluttua, mikäli bilirubiinitaso on normalisoitunut ja keltaisuus poistunut. Onnistumiseen vaikuttavat muun muassa ikä leikkaushetkellä, maksavaurion aste ja operoivan yksikön kokemus toimenpiteestä. [10]

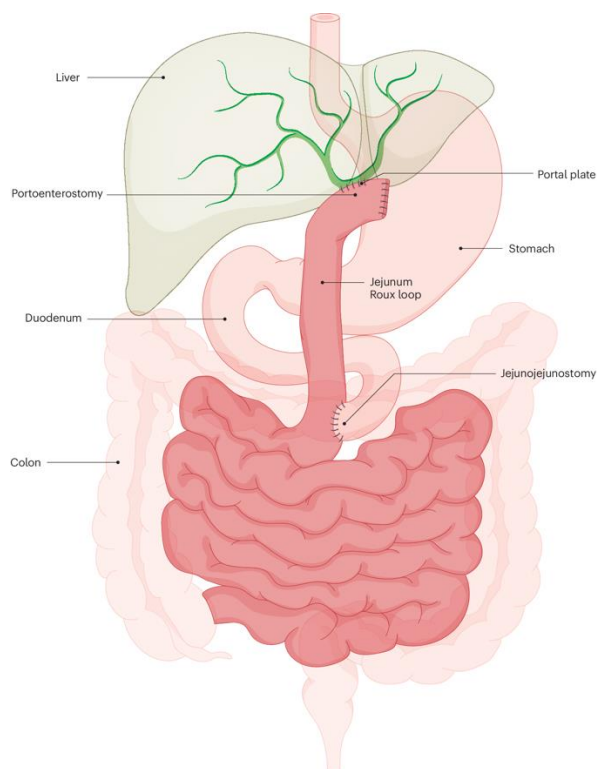
Kasain portoenterostomian jälkeen noin 50 % potilaista tarvitsee maksansiirron 10 vuoden kuluessa, ja vain 25 % selviää aikuisuuteen omalla maksallaan Euroopassa. [81] Maksansiirtoa harkitaan, jos potilaalla uusiutuu ikterus, maksan synteettinen toiminta pettää tai ilmenee muita komplikaatioita, kuten toistuvia kolangiitteja, hankalaa kutinaa, ruokatorvivariksien komplikaatioita, askitesmuodostusta tai kasvun hidastumaa. [27]

Suuriannoksista kortikosteroidihoitoa on tutkittu sappitieatresian adjuvanttihoitona välittömästi portoenterostomian jälkeen, mutta näytöt sen hyödyistä ovat ristiriitaisia. Vuonna 2015 julkaistun systemaattisen katsauksen mukaan suuriannoksinen kortikosteroidihoito voi parantaa keltaisuuden poistumaa (clearance of jaundice, COJ) erityisesti, jos operaatio on tehty ennen 70 vuorokauden ikää. [89] Satunnaistetut kontrollitutkimukset eivät kuitenkaan ole osoittaneet kortikosteroidien hyötyä alkuperäisen maksan säilymisen suhteen (native liver survival). [90] Ristiriitaisesta näytöstä huolimatta kortikosteroidihoitoa käytetään monissa Euroopan hoitoyksiköissä, koska hoidosta ei ole raportoitu merkittäviä haittoja ja keltaisuuden poistuma on havaittu tehokkaammaksi. [91] Yhdessä tutkimuksessa kortikosteroidien on kuitenkin

raportoitu aikaistavan leikkauksen jälkeisiä komplikaatioita verrattuna lumeryhmään. [81, 92]

Ursodeoksikoolihappo (UDCA) kuuluu monen sappitieatresiapotilaan lääkehoitoon sen edulliseksi katsotun vaikutuksen vuoksi sapen virtaukseen. [10] Useat tutkimukset ovat osoittaneet UDCA:n parantavan keltaisuuden poistumaa, erityisesti yhdistettynä glukokortikoidihoitoon. [93]

Kuten aiemmin katsauksessa mainittu, profylaktista antibioottihoitoa käytetään monissa Euroopan keskuksissa kolangiittien ehkäisemiseksi, mutta tämän hoidon tulokset ovat ristiriitaisia. On näyttöä siitä, että se voi pidentää alkuperäisen maksan säilymistä (native liver survival), mutta toisaalta yhden systemaattisen katsauksen mukaan antibioottihoidon tehoa ei voitu vahvistaa yksiselitteisesti. [91, 94, 95]



Kuva 10. Kasain portoenterostomia. Maksan ulkoiset sappitiet korvataan ohutsuolilienkillä, jotta sappinesteen virtaus voidaan palauttaa. [25]

## 8 Tulevaisuuden näkymiä

Teknologian kehitys etenee vauhdilla, ja lääketiede pyrkii pysymään mukana hyödyntämällä uusia innovaatioita. Erityisesti tekoälyavusteiset ratkaisut ovat ottaneet suuria harppauksia monilla lääketieteen erikoisaloilla, kuten radiologiassa ja patologiassa, joissa tekoälyn rooli esimerkiksi diagnostiikan ja ennustemallien tukena on kasvanut merkittävästi. [96] Myös maksasairauksien tutkimuksessa tekoäly on osoittanut potentiaalia monilla osa-alueilla. Tekoälymalleja on kehitetty muun muassa maksasairauksien diagnostiikkaan, histologisten löydösten analysointiin ja taudin kulun ennustamiseen.

Ei-alkoholiperäistä rasvamaksasairautta koskevassa tutkimuksessa kehitettiin tekoälymalli, joka tunnisti histologisia piirteitä, kuten steatoosia, lobulaarista inflammaatiota, hepatosyyttien "ballooning"-muutoksia ja fibroosia. Mallin avulla oli mahdollista ennustaa taudin etenemistä, kuten maksakirroosin kehittymistä ja muita maksasairauksiin liittyviä päätetapahtumia. [97]

PSC:n kohdalla on kehitetty tekoälymalli, joka arvioi kollageenipitoisen pinta-alan suhdetta (collagen proportionate area). Tämä malli korreloi hyvin histologisen asteen kanssa ja pystyi ennakoimaan merkittäviä päätetapahtumia PSC:ssä. [98] Lisäksi suomalainen tutkimusryhmä on kehittänyt tekoälymallin, joka koulutettiin tunnistamaan K7-positiiviset hepatosyytit kroonisen kolestaasin arvioimiseksi sekä analysoimaan portaaliauetta ja duktulaarista reaktiota. Mallin tulokset olivat erinomaisia, ja ne korreloivat merkittävien kliinisten päätemuuttujien kanssa, kuten maksansiirron, maksasairauksiin liittyvän kuolleisuuden ja kolangiokarsinooman kanssa. [99]

Sappitieatresiaa käsittelevässä tutkimuksessa omalla maksalla selviytymistä pystyttiin ennustamaan kvantifioimalla duktulaarinen reaktio (DR) kuva-analyysiin perustuvalla neuroverkkopohjaisella mallilla. [100] Lisäksi toinen syväoppimismalli koulutettiin sappitieatresian diagnosointiin analysoimalla ultraäänikuvia sappirakosta. Tämä malli osoittautui tehokkaammaksi kuin yli 10 vuoden kokemuksen omaavat lasten ultraääniin erikoistuneet diagnostiikan ammattilaiset. [101]

Monet tekoälysovellukset maksasairauksien diagnostiikassa ja ennustamisessa ovat lupaavia, mutta niiden käyttöönotto kliinisessä työssä on edelleen hidasta. Tämä johtuu tarpeesta validoida mallit kattavasti, ja vaatimuksesta täyttää lainsäädännölliset kriteerit. Esitetyt tekoälymallit ovat osoittaneet erinomaisia tuloksia tutkimusympäristössä, mutta niiden luotettavuus ja sovellettavuus tulee varmistaa laajoissa kansainvälisissä kohorteissa. Tämä prosessi on monimutkainen ja aikaa vievä, mutta sen onnistuminen voi mahdollistaa tekoälyn laajemman käytön maksasairauksien diagnostiikassa, ennustamisessa ja seurannassa tulevaisuudessa.

## 9 Yhteenveto

PSC ja sappitieatresia ovat harvinaisia kolestaattisia maksasairauksia. Molempien sairauksien patogeneesi ja etiologia ovat edelleen osittain tuntemattomia, mutta immunologisilla mekanismeilla uskotaan olevan merkittävä rooli niiden kehittämisessä. Sairaudet ilmentävät laajaa taudinkirjoa, mikä korostaa yksilöllistetyn seurannan ja hoidon tarvetta.

Molemmat sairaudet lisäävät merkittävästi potilaiden sairastavuutta ja kuolleisuutta. Harvinaisuudestaan huolimatta ne ovat merkittäviä maksansiirron indikaatioita, ja niiden eteneminen ja komplikaatiot vaativat intensiivistä seuranta ja hoitoa. Hoito on keskitetty osaaviin yksiköihin, usein yliopistosairaaloihin, joissa yhteistyö eri erikoisalojen, kuten patologien, radiologien, lastenkirurgien, elinsiirtokirurgien ja gastroenterologien, välillä on keskeisessä roolissa. Sappitieatresia diagnosoidaan jo vastasyntyneillä, ja PSC keskimäärin 30–40 vuoden iässä, mikä tarkoittaa, että nämä sairaudet vaikuttavat potilaiden elämään jo varhain. Ne aiheuttavat lääketieteellisten riskien lisäksi myös huomattavaa inhimillistä kärsimystä, joka alkaa usein jo lapsuudessa.

Hoitovaihtoehtojen tutkimus on molempien sairauksien osalta intensiivistä, ja tehokkaita keinoja etsitään jatkuvasti. On mahdollista, että PSC ja sappitieatresia hyötyvät tulevaisuudessa samoista uusista lääkeaineista tai -ryhmistä, jotka on alunperin kehitetty toisen sairauden hoitoon. Lisäksi on täysin mahdollista, että jonkin muun sairauden hoitoon kehitetty lääke voisi tarjota uusia mahdollisuuksia näiden sairauksien hoidossa. Samoin tutkimuksen edistysaskeleet muiden maksasairauksien parissa voivat

vauhdittaa myös PSC:n ja sappitieatresian tutkimusta. Teknologiset innovaatiot, kuten tekoäly, voivat tulevaisuudessa tarjota uusia ratkaisuja potilaiden diagnostiikan ja hoidon kehittämiseksi.

Molemmat sairaudet ansaitsevat huomiota maksasairauksien tutkimuksen kentällä. Kansainvälinen yhteistyö ja intensiivinen tutkimus voivat mahdollistaa uusien ennustetekijöiden ja hoitovaihtoehtojen kehittämisen, jotta potilaat saavat tarvitsemansa avun tulevaisuudessa.

## Lähteet

1. Dyson, J.K., et al., *Primary sclerosing cholangitis*. *Lancet*, 2018. **391**(10139): p. 2547-2559.
2. Bambha, K., et al., *Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community*. *Gastroenterology*, 2003. **125**(5): p. 1364-9.
3. Boonstra, K., et al., *Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis*. *Hepatology*, 2013. **58**(6): p. 2045-55.
4. Weismuller, T.J., et al., *Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate With Course of Primary Sclerosing Cholangitis*. *Gastroenterology*, 2017. **152**(8): p. 1975-1984 e8.
5. Graziadei, I.W., et al., *Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis*. *Hepatology*, 1999. **30**(5): p. 1121-7.
6. Aadland, E., et al., *Primary sclerosing cholangitis: a long-term follow-up study*. *Scand J Gastroenterol*, 1987. **22**(6): p. 655-64.
7. Broome, U., et al., *Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis*. *Gut*, 1996. **38**(4): p. 610-5.
8. Wiesner, R.H., *Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: timing, outcome, impact of inflammatory bowel disease and recurrence of disease*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2001. **15**(4): p. 667-80.
9. Horsley-Silva, J.L., E.J. Carey, and K.D. Lindor, *Advances in primary sclerosing cholangitis*. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2016. **1**(1): p. 68-77.
10. Hartley, J.L., M. Davenport, and D.A. Kelly, *Biliary atresia*. *Lancet*, 2009. **374**(9702): p. 1704-13.
11. Bezerra, J.A., et al., *Biliary Atresia: Clinical and Research Challenges for the Twenty-First Century*. *Hepatology*, 2018. **68**(3): p. 1163-1173.
12. Kasai, M., *Surgical treatment of biliary atresia*. *Journal of Pediatric Surgery*, 1968. **3**(6): p. 665-675.
13. Serinet, M.O., et al., *Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening*. *Pediatrics*, 2009. **123**(5): p. 1280-6.
14. de Ville de Goyet, J., et al., *European Liver Transplant Registry: Donor and transplant surgery aspects of 16,641 liver transplantations in children*. *Hepatology*, 2022. **75**(3): p. 634-645.
15. *Patologia*. 2012: Duodecim.
16. Boonstra, K., U. Beuers, and C.Y. Ponsioen, *Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review*. *J Hepatol*, 2012. **56**(5): p. 1181-1188.
17. Ang, T.L., et al., *Clinical profile of primary sclerosing cholangitis in Singapore*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2002. **17**(8): p. 908-13.
18. Boberg, K.M., et al., *Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population*. *Scand J Gastroenterol*, 1998. **33**(1): p. 99-103.

19. Lindkvist, B., et al., *Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden*. *Hepatology*, 2010. **52**(2): p. 571-7.
20. Hurlburt, K.J., et al., *Prevalence of autoimmune liver disease in Alaska Natives*. *Am J Gastroenterol*, 2002. **97**(9): p. 2402-7.
21. Barner-Rasmussen, N., et al., *Epidemiology, risk of malignancy and patient survival in primary sclerosing cholangitis: a population-based study in Finland*. *Scand J Gastroenterol*, 2020. **55**(1): p. 74-81.
22. Trivedi, P.J., et al., *Epidemiology, Natural History, and Outcomes of Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review of Population-based Studies*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2022. **20**(8): p. 1687-1700 e4.
23. Lunder, A.K., et al., *Prevalence of Sclerosing Cholangitis Detected by Magnetic Resonance Cholangiography in Patients With Long-term Inflammatory Bowel Disease*. *Gastroenterology*, 2016. **151**(4): p. 660-669 e4.
24. Fosby, B., et al., *Liver transplantation in the Nordic countries - An intention to treat and post-transplant analysis from The Nordic Liver Transplant Registry 1982-2013*. *Scand J Gastroenterol*, 2015. **50**(6): p. 797-808.
25. Tam, P.K.H., et al., *Biliary atresia*. *Nat Rev Dis Primers*, 2024. **10**(1): p. 47.
26. Hukkinen, M., et al., *Treatment Policy and Liver Histopathology Predict Biliary Atresia Outcomes: Results after National Centralization and Protocol Biopsies*. *J Am Coll Surg*, 2018. **226**(1): p. 46-57 e1.
27. Hanna Lampela, M.P., *Sappiitreatresia*. *Duodecim*, 2013. **129**(14): p. 1485–1493.
28. Wada, H., et al., *Insignificant seasonal and geographical variation in incidence of biliary atresia in Japan: a regional survey of over 20 years*. *J Pediatr Surg*, 2007. **42**(12): p. 2090-2.
29. Lin, Y.C., et al., *Decreasing rate of biliary atresia in Taiwan: a survey, 2004-2009*. *Pediatrics*, 2011. **128**(3): p. e530-6.
30. Tabibian, J.H., A.H. Ali, and K.D. Lindor, *Primary Sclerosing Cholangitis, Part 1: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, and Treatment*. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*, 2018. **14**(5): p. 293-304.
31. Chapman, R. and S. Cullen, *Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis*. *World J Gastroenterol*, 2008. **14**(21): p. 3350-9.
32. Karlsen, T.H., et al., *Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis*. *Gastroenterology*, 2010. **138**(3): p. 1102-11.
33. Bergquist, A., et al., *Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis*. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008. **6**(8): p. 939-43.
34. Boonstra, K., et al., *Risk factors for primary sclerosing cholangitis*. *Liver Int*, 2016. **36**(1): p. 84-91.
35. Tabibian, J.H., S.P. O'Hara, and K.D. Lindor, *Primary sclerosing cholangitis and the microbiota: current knowledge and perspectives on etiopathogenesis and emerging therapies*. *Scand J Gastroenterol*, 2014. **49**(8): p. 901-8.
36. Pollheimer, M.J., et al., *Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis*. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2011. **25**(6): p. 727-39.
37. Bjornsson, E., et al., *Intestinal permeability and bacterial growth of the small bowel in patients with primary sclerosing cholangitis*. *Scand J Gastroenterol*, 2005. **40**(9): p. 1090-4.

38. van Munster, K.N., A. Bergquist, and C.Y. Ponsioen, *Inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis: One disease or two?* J Hepatol, 2024. **80**(1): p. 155-168.
39. Haskell, H., et al., *Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis.* Am J Surg Pathol, 2005. **29**(11): p. 1472-81.
40. Smith, B.M., et al., *Familial biliary atresia in three siblings including twins.* J Pediatr Surg, 1991. **26**(11): p. 1331-3.
41. The, N.S., et al., *Risk factors for isolated biliary atresia, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2002.* Am J Med Genet A, 2007. **143A**(19): p. 2274-84.
42. Davenport, M., et al., *The biliary atresia splenic malformation syndrome: a 28-year single-center retrospective study.* J Pediatr, 2006. **149**(3): p. 393-400.
43. Arikan, C., et al., *Polymorphisms of the ICAM-1 gene are associated with biliary atresia.* Dig Dis Sci, 2008. **53**(7): p. 2000-4.
44. Arikan, C., et al., *Positive association of macrophage migration inhibitory factor gene-173G/C polymorphism with biliary atresia.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2006. **42**(1): p. 77-82.
45. Riepenhoff-Talty, M., et al., *Group A rotaviruses produce extrahepatic biliary obstruction in orally inoculated newborn mice.* Pediatr Res, 1993. **33**(4 Pt 1): p. 394-9.
46. Hsu, H.Y., et al., *Cytomegalovirus infection and proinflammatory cytokine activation modulate the surface immune determinant expression and immunogenicity of cultured murine extrahepatic bile duct epithelial cells.* Clin Exp Immunol, 2001. **126**(1): p. 84-91.
47. Shen, C., et al., *Relationship between prognosis of biliary atresia and infection of cytomegalovirus.* World J Pediatr, 2008. **4**(2): p. 123-6.
48. Davenport, M., A. Muntean, and N. Hadzic, *Biliary Atresia: Clinical Phenotypes and Aetiological Heterogeneity.* J Clin Med, 2021. **10**(23).
49. Shetty, K., L. Rybicki, and W.D. Carey, *The Child-Pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis.* Hepatology, 1997. **25**(5): p. 1049-53.
50. Chapman, M.H., et al., *Cholangiocarcinoma and dominant strictures in patients with primary sclerosing cholangitis: a 25-year single-centre experience.* Eur J Gastroenterol Hepatol, 2012. **24**(9): p. 1051-8.
51. Katt, J., et al., *Increased T helper type 17 response to pathogen stimulation in patients with primary sclerosing cholangitis.* Hepatology, 2013. **58**(3): p. 1084-93.
52. Bjornsson, E., et al., *Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis.* Gut, 2002. **51**(5): p. 731-5.
53. Al Mamari, S., et al., *Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis.* J Hepatol, 2013. **58**(2): p. 329-34.
54. Volpert, D., et al., *Outcome of early hepatic portoenterostomy for biliary atresia.* J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2001. **32**(3): p. 265-9.
55. Perlmutter, D.H. and R.W. Shepherd, *Extrahepatic biliary atresia: a disease or a phenotype?* Hepatology, 2002. **35**(6): p. 1297-304.
56. Davenport, M., et al., *The Outcome of A Centralization Program in Biliary atresia: 20 years and beyond.* Ann Surg, 2024.

57. Chardot, C., et al., *Prognosis of biliary atresia in the era of liver transplantation: French national study from 1986 to 1996*. Hepatology, 1999. **30**(3): p. 606-11.
58. Muntean, A., et al., *The AST-to-Platelet Ratio Index (APRI) at Kasai Portoenterostomy: Standing the Test of Time*. J Pediatr Surg, 2023. **58**(12): p. 2347-2351.
59. Chi, S., et al., *Dynamic analysis of serum MMP-7 and its relationship with disease progression in biliary atresia: a multicenter prospective study*. Hepatol Int, 2022. **16**(4): p. 954-963.
60. Nyholm, I., et al., *Serum FGF19 predicts outcomes of Kasai portoenterostomy in biliary atresia*. Hepatology, 2023. **77**(4): p. 1263-1273.
61. Yoshii, D., et al., *Ki67 expression at Kasai portoenterostomy as a prognostic factor in patients with biliary atresia*. BJS Open, 2020. **4**(5): p. 873-883.
62. Russo, P., et al., *Key Histopathologic Features of Liver Biopsies That Distinguish Biliary Atresia From Other Causes of Infantile Cholestasis and Their Correlation With Outcome: A Multicenter Study*. Am J Surg Pathol, 2016. **40**(12): p. 1601-1615.
63. Durkin, N., M. Deheragoda, and M. Davenport, *Prematurity and biliary atresia: a 30-year observational study*. Pediatr Surg Int, 2017. **33**(12): p. 1355-1361.
64. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e.e.e. and L. European Association for the Study of the, *EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis*. J Hepatol, 2022. **77**(3): p. 761-806.
65. Dumonceau, J.M., et al., *ERCP-related adverse events: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline*. Endoscopy, 2020. **52**(2): p. 127-149.
66. Boyd, S., et al., *Screening primary sclerosing cholangitis and biliary dysplasia with endoscopic retrograde cholangiography and brush cytology: risk factors for biliary neoplasia*. Endoscopy, 2016. **48**(5): p. 432-9.
67. Nakanuma, Y., *Tutorial review for understanding of cholangiopathy*. Int J Hepatol, 2012. **2012**: p. 547840.
68. Portmann, B. and Y. Zen, *Inflammatory disease of the bile ducts- cholangiopathies: liver biopsy challenge and clinicopathological correlation*. Histopathology, 2012. **60**(2): p. 236-48.
69. Piccinino, F., et al., *Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies*. J Hepatol, 1986. **2**(2): p. 165-73.
70. Feldman, A.G. and R.J. Sokol, *Neonatal cholestasis: emerging molecular diagnostics and potential novel therapeutics*. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2019. **16**(6): p. 346-360.
71. Boo, Y.A., et al., *Diagnostic Performance of Transient Elastography in Biliary Atresia Among Infants With Cholestasis*. Hepatol Commun, 2021. **5**(5): p. 882-890.
72. Lyu, H., et al., *Plasma amyloid-beta levels correlated with impaired hepatic functions: An adjuvant biomarker for the diagnosis of biliary atresia*. Front Surg, 2022. **9**: p. 931637.
73. Lerut, J., et al., *Intrahepatic bile duct strictures after human orthotopic liver transplantation. Recurrence of primary sclerosing cholangitis or unusual presentation of allograft rejection?* Transpl Int, 1988. **1**(3): p. 127-30.

74. Khan, S.A., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update*. Gut, 2012. **61**(12): p. 1657-69.
75. Barner-Rasmussen, N., et al., *Risk factors, epidemiology and prognosis of cholangiocarcinoma in Finland*. United European Gastroenterol J, 2021. **9**(10): p. 1128-1135.
76. Tabibian, J.H., A.H. Ali, and K.D. Lindor, *Primary Sclerosing Cholangitis, Part 2: Cancer Risk, Prevention, and Surveillance*. Gastroenterol Hepatol (N Y), 2018. **14**(7): p. 427-432.
77. Fung, B.M., K.D. Lindor, and J.H. Tabibian, *Cancer risk in primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, prevention, and surveillance strategies*. World J Gastroenterol, 2019. **25**(6): p. 659-671.
78. Davenport, M., *Biliary atresia: clinical aspects*. Semin Pediatr Surg, 2012. **21**(3): p. 175-84.
79. Ginstrom, D.A., et al., *Biliary Atresia-associated Cholangitis: The Central Role and Effective Management of Bile Lakes*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2019. **68**(4): p. 488-494.
80. Cies, J.J. and J.N. Giamalis, *Treatment of cholestatic pruritus in children*. Am J Health Syst Pharm, 2007. **64**(11): p. 1157-62.
81. Hukkinen, M., et al., *Long-term outcomes of biliary atresia patients surviving with their native livers*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2022. **56-57**: p. 101764.
82. Ponsioen, C.Y., et al., *Design and Endpoints for Clinical Trials in Primary Sclerosing Cholangitis*. Hepatology, 2018. **68**(3): p. 1174-1188.
83. Triantos, C.K., et al., *Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis*. Aliment Pharmacol Ther, 2011. **34**(8): p. 901-10.
84. Shah, A., et al., *Effects of Antibiotic Therapy in Primary Sclerosing Cholangitis with and without Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Semin Liver Dis, 2019. **39**(4): p. 432-441.
85. Farkkila, M., et al., *Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled trial*. Hepatology, 2004. **40**(6): p. 1379-86.
86. Graziadei, I.W., et al., *Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation*. Hepatology, 1999. **29**(4): p. 1050-6.
87. Boyd, S., et al., *Suspicious brush cytology is an indication for liver transplantation evaluation in primary sclerosing cholangitis*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(33): p. 6147-6154.
88. Karlsen, T.H., et al., *Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review*. J Hepatol, 2017. **67**(6): p. 1298-1323.
89. Chen, Y., et al., *Postoperative steroid therapy for biliary atresia: Systematic review and meta-analysis*. J Pediatr Surg, 2015. **50**(9): p. 1590-4.
90. Davenport, M., et al., *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids after Kasai portoenterostomy for biliary atresia*. Hepatology, 2007. **46**(6): p. 1821-7.
91. Wong, Z.H. and M. Davenport, *What Happens after Kasai for Biliary Atresia? A European Multicenter Survey*. Eur J Pediatr Surg, 2019. **29**(1): p. 1-6.

92. Bezerra, J.A., et al., *Use of corticosteroids after hepatoportoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: the START randomized clinical trial.* JAMA, 2014. **311**(17): p. 1750-9.
93. Qiu, J.L., et al., *Effect of combined ursodeoxycholic acid and glucocorticoid on the outcome of Kasai procedure: A systematic review and meta-analysis.* Medicine (Baltimore), 2018. **97**(35): p. e12005.
94. Decharun, K., et al., *Prophylactic Antibiotics for Prevention of Cholangitis in Patients With Biliary Atresia Status Post-Kasai Portoenterostomy: A Systematic Review.* Clin Pediatr (Phila), 2016. **55**(1): p. 66-72.
95. de Vries, W., et al., *Biliary atresia in the Netherlands: outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008.* J Pediatr, 2012. **160**(4): p. 638-644 e2.
96. Jha, S. and E.J. Topol, *Adapting to Artificial Intelligence: Radiologists and Pathologists as Information Specialists.* JAMA, 2016. **316**(22): p. 2353-2354.
97. Taylor-Weiner, A., et al., *A Machine Learning Approach Enables Quantitative Measurement of Liver Histology and Disease Monitoring in NASH.* Hepatology, 2021. **74**(1): p. 133-147.
98. Saffioti, F., et al., *Collagen proportionate area correlates with histological stage and predicts clinical events in primary sclerosing cholangitis.* Liver Int, 2021. **41**(11): p. 2681-2692.
99. Sjoblom, N., et al., *Automated image analysis of keratin 7 staining can predict disease outcome in primary sclerosing cholangitis.* Hepatol Res, 2023. **53**(4): p. 322-333.
100. Nyholm, I., et al., *Deep learning quantification reveals a fundamental prognostic role for ductular reaction in biliary atresia.* Hepatol Commun, 2023. **7**(12).
101. Zhou, W., et al., *Ensembled deep learning model outperforms human experts in diagnosing biliary atresia from sonographic gallbladder images.* Nat Commun, 2021. **12**(1): p. 1259.