Jurnal Penyakit Dalam Indonesia

Volume 3 | Issue 3 Article 8

9-30-2016

Diagnostic and Treatment Problems of Primary SclerosingCholangitis

Rezky Aulia Nurleili
Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia /RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Intan Airlina F
Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia /RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Anna Mira Lubis
Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia /RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, mirafanani@yahoo.com

Follow this and additional works at: https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi

Part of the Internal Medicine Commons

Recommended Citation

Nurleili, Rezky Aulia; F, Intan Airlina; and Lubis, Anna Mira (2016) "Diagnostic and Treatment Problems of Primary SclerosingCholangitis," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 3: Iss. 3, Article 8.
DOI: 10.7454/jpdi.v3i3.27
Available at: https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol3/iss3/8

This Case Report is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in Jurnal Penyakit Dalam Indonesia by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Problem Diagnostik dan Tata Laksana *Primary Sclerosing Cholangitis*

Diagnostic and Treatment Problems of Primary Sclerosing Cholangitis

Rezky Aulia Nurleili[1], Intan Airlina F[1], Anna Mira Lubis[2]

[1]Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia /RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta
[2]Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia /RS dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta

Korespondensi:
Anna Mira Lubis. Divisi Hematologi Onkologi Medik, Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia /RS dr. Cipto Mangunkusumo. Jln. Pangeran Diponegoro 71, Jakarta 10430, Indonesia. email: mirafanani@yahoo.com

ABSTRAK

Primary sclerosing cholangitis (PSC) merupakan penyakit hati kolestasis kronik dengan insiden yang cukup tinggi di Amerika yaitu sebesar 1/100.000 penduduk namun angka kejadiannya di Indonesia belum pernah dipublikasikan. Belum didapatkan tatalaksana yang terbaik pada penyakit ini. Pada artikel ini akan dibahas mengenai kasus PSC pada pasien laki-laki berusia 49 tahun di Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta dan tatalaksana yang dilakukan.

Kata Kunci: *PSC, tata laksana*

ABSTRACT

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic cholestatic liver disease with high incidence reported in America (1/100.000 population), but there is still no data available in Indonesia. The best management of this disease is still not found. Thus, in this article author will discuss about the case of PSC in 49-years male patients hospitalized in Cipto Mangunkusumo hospital Jakarta and its treatment.

Keywords: *PSC, treatment*

PENDAHULUAN

Primary sclerosing cholangitis (PSC) merupakan penyakit hati kolestasis kronik yang ditandai inflamasi dan fibrosis duktus biliaris intrahepatik dan ekstrahepatik,[1]sehingga terbentuk striktur duktus biliaris multifokal.[2] PSC meningkatkan insiden keganasan hepatobilier dan kolorektal akibat koeksistensi dengan *inflammatory bowel disease* (IBD).[3] Gejala penyakit ini berawal dari kolestasis asimtomatis dan pada lebih dari 50% pasien berlanjut menjadi striktur bilier, kolangitis berulang, sirosis bilier, hingga gagal hati. Mekanisme penyebab PSC belum sepenuhnya dipahami. Faktor-faktor imunologi dan non-imunologi seperti infeksi, toksin dan iskemia dapat menjadi penyebab berkembangnya penyakit ini pada individu.[4] Namun demikian, belum ada tatalaksana yang terbaik untuk penyakit ini, sehingga lebih dari 50% pasien membutuhkan tranplantasi hati, meskipun risiko rekurensi penyakit ini masih ada setelah transplantasi sebesar 10-20%.

Prevalensi PSC di Amerika Utara dan Eropa berkisar antara 6-16 kasus/100.000 penduduk. Beberapa penelitian kohort mendapatkan insiden PSC di Amerika Utara berkisar antara 1/100.000 penduduk.Angka ini hampir sama untuk negara di Eropa Utara dan lebih rendah di Asia dan Eropa bagian selatan.[5] Meskipun PSC merupakan penyakit yang jarang ditemukan, insiden yang dilaporkan telah meningkat dari waktu ke waktu.[6] Namun demikian, data insiden di Indonesia belum pernah dipublikasikan.

ILUSTRASI KASUS

Pasien laki-laki berusia 49 tahun, datang dengan keluhan utama nyeri perut kanan atas yang memberat sejak 1 hari sebelum masuk rumah sakit (SMRS). Pasien memiliki riwayat tubuh menguning selama 7 bulan

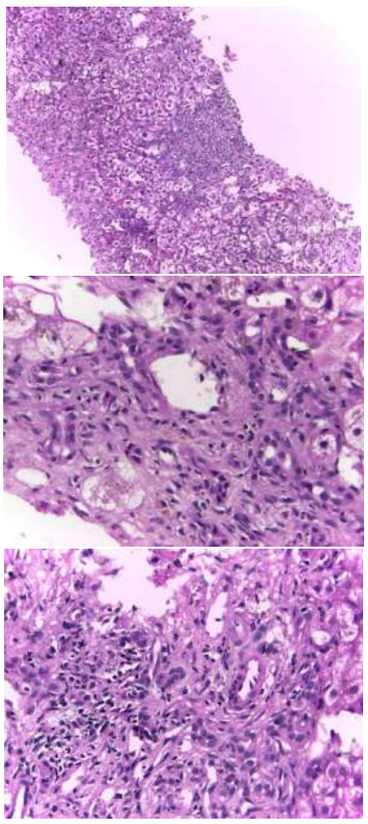
SMRS disertai buang air kecil seperti teh, buang air besar seperti dempul, penurunan nafsu makan dan penurunan berat badan sebanyak 10 kg. Pasien sudah mendapat pengobatan namun tidak ada perbaikan dan diketahui dari USG ada penyumbatan saluran empedu sehingga dirujuk ke Rumah Sakit dr. Cipto Mangunkusumo (RSCM) Jakarta. Pada pemeriksaan fisik awal didapatkan pasienkompos mentis, sklera ikterik, *shifting dullness*, undulasi, nyeri tekan hipokondrium kanan dan epigastrium di abdomen, serta edema pretibia. Selain itu, pemeriksaan penunjang awal mendapati anemia normositik normokrom (Hb10,1 g/dL, MCV 88,4, MCH 32,2), leukositosis (12.500 sel/ mm3) dengan peningkatan neutrofil segmen (82%), pemanjangan APTT2,96x kontrol (96,8/32,7) dan PT 5,32x kontrol (58,0/10,9).Pemeriksaan penunjang awal juga mendapati peningkatan enzim transaminase (SGPT 97IU/L), hiperbilirubinemia (bilirubin total 20,17 mg/dL, bilirubin direk 18,04 mg/dL) dan hipoalbuminemia (2,31 g/dL).

Pada pemeriksaan *endoscopic ultrasound* (EUS) didapatkan pelebaran *common bile duct* (CBD) proksimal dengan bayangan batu di dalamnya. Namun, CBD distal tidak melebar, serta CBD bagian tengah tidak jelas tervisualisasi. Selanjutnya, dilakukan kolangiografi dan *endoscopic retrograde cholangiopancreatography* (ERCP) dengan hasil stenosis CBD 1/3 tengah suspek *malignancy* dd/pasca infeksi, serta batu di CBD proksimal, sehingga dilakukan sikatan untuk pemeriksaan sitologi dan pemasangan *stent*.

Berdasarkan evaluasi, diketahui bilirubin yang awalnya menurun setelah pemasangan *stent* menjadi meningkat kembali, sehingga dilakukan evaluasi ulang dengan ERCP. Pada pemeriksaan ERCP didapatkan ada penyumbatan pada *stent* bilier terdahulu, sehingga dilakukan ekstraksi dan pemasangan "*double pigtail*". Tidak didapatkan penurunan bilirubin sehingga dilakukan evaluasi ulang dengan MRCP (*magnetic resonance cholangiopancreatography*). Berdasarkan hasil MCRP (Gambar 1) didapatkan hepatosplenomegali, dilatasi duktus biliaris komunis ekstrahepatik, duktus sistikus, dan duktus pankreatikus dengan intensitas heterogen dan bersekat-sekat intralumen, serta kista kecil multipel ginjal kiri, sehingga direncanakan ERCP ulang untuk ekstraksi batu multipel.

Berdasarkan hasil pemeriksaan biopsi hati (Gambar 2), didapatkan gambaran histologik yang lebih menunjukkan kolestasis ekstrahepatik, F3-F4 (sirosis bilier). Sementara itu, kemungkinan bersamaan dengan hepatitis autoimun belum dapat diabaikan.

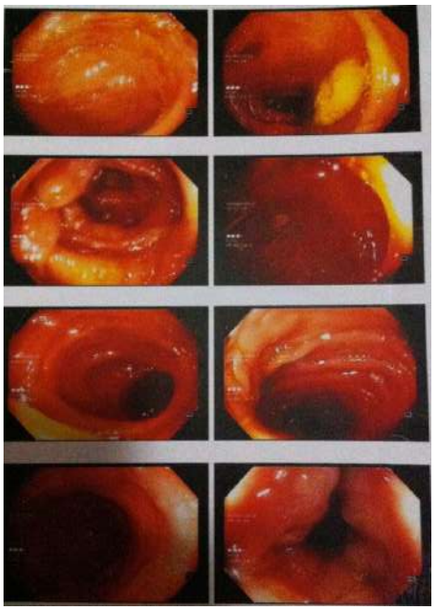
Gambar 1. MRCP pasien menunjukkan dilatasi duktus biliaris komunis ekstrahepatik, duktus sistikus dan duktus pankreatikus bersekat-sekat intralumen



Gambar 2. Gambaran patologi anatomi biopsi hati pasien menunjukkan kolestasis ekstrahepatik

Diagnosis saat awal ikterik diprediksi disebabkan oleh batu dengan diagnosis banding keganasan. Namun, dari hasil sikatan yang dilakukan sebanyak 2 kali tidak ditemukan sel ganas meskipun CA 19-9 meningkat yaitu 2097 U/mL. Selain itu,dengan pemeriksaan penunjang yang menyatakan adanya batu multipel disertai intralumen yang bersekat-sekat di intra dan ekstahepatik, maka diperkirakan ada suatu kelainan autoimun yang didiagnosis banding dengan kista. Oleh sebab itu, dilakukan pemeriksaan

tambahan profil ANA (anti Jo-1 positif), ANA (positif dengan pola *nucleoli speckled* titer 1/320 dan pola *speckled* kasar titer 1/1000), serta anti dsDNA (negatif). Selain itu, pasien juga mengalami hematoskezia, sehingga dilakukan kolonoskopi dan esofagogastroduodenoskopi (EGD). Selain itu,berdasarkan evaluasi komplikasi sirosis didapatkan hasil gastropati hipertensi portal, *pyloric gapping*, *stent* bilier terpasang dengan drainase baik dari EGD dan kolitis dan ileitis ringan dari kolonoskopi (Gambar 3).



Gambar 3. Hasil kolonoskopi pasien menunjukkan kolitis ringan

Evaluasi dari hasil pemeriksaan laboratorium, klinis, fisik dan pemeriksaan penunjang menyimpulkan adanya PSC sebagai diagnosis utama penyebab kelainan pasien yang disertai dengan adanya kolangitis sebagai gejala utama, serta sirosis hepatis dan bilier sebagai komplikasi. Pasien kemudian diberikan *Methylprednisolon* 2x8 mg, *Ursodeoxycholic acid* 3x250 mg dan *Sulfasalazine* 3x500. Sebelum pulang, didapatkan keluhan nyeri pasien membaik, pada pemeriksaan fisik ikterik berkurang, asites, nyeri abdomen dan edema membaik.

DISKUSI

Epidemiologi

Prevalensi dari PSC pada keturunan Eropa Utara berkisar 10/100.000 penduduk. Akan tetapi, di Eropa Selatan dan Asia, angka yang dilaporkan 10-100 kali lipat lebih rendah. Lebih dari 60% pasien PSC berusia relatif muda, dengan median usia saat onset penyakityaitu 30-40 tahundan terdapat pada anak-anak mulai dari usia <10 tahun hingga individu berusia 70-80 tahun. Penyakit ini dialami pada pasien dengan onsetnya yaitu pada usia 49 tahun.

Berbeda dengan kebanyakan kondisi autoimun pada umumnya, sekitar 2/3 dari kasus PSC adalah laki-laki.[7] Pasien pada umumnya bukan perokok. Selain itu, sebanyak 60-80% kasus di populasi Eropa Utara berkaitan dengan IBD.[3]

Pasien PSC sering terdiagnosis secara tidak sengaja dan hampir 50% dari pasien dengan PSC tidak memiliki gejala. Meski asimtomatik pada saat penegakan diagnosis, pasien dengan PSC memiliki kesintasan lebih pendek dibanding populasi secara umum. Lima tahun setelah penegakan diagnosis PSC asimtomatik dibuat, sekitar 22% menunjukkan gejala klinis dan setelah 6 tahun, hingga 76% menunjukkan bukti progresivitas dari penyakit (biokimia, simtomatik atau radiologi). *Fatigue* sering muncul pada saat penegakan diagnosis. Tanda dan gejala awal lainnya termasuk nyeri perut (37%), ikterus (30%) dan demam (17%). Ketika pasien sudah memiliki gejala pada saat penegakan diagnosis, median waktu kesintasan hingga meninggal atau transplantasi hati adalah 9 tahun.[6] Pada kasus ini, dapatkan gejala yang menunjukkan sudah terjadi progresivitas penyakit, sehingga menimbulkan gejala yang dapat memberikan gambaran diagnosis pada pasien.

Patofisiologi

Etiologi dan patogenesis dari PSC belum diketahui. Saat diagnosis PSC ditegakkan dengan kolangiografi, biasanya sudah terjadi jaringan parut dan striktur percabangan saluran bilier yang luas. Obstruksi aliran empedu mengakibatkan inflamasi sekunder dan apoptosis,[8] sehingga sulit untuk menentukan apakah observasi pada tingkat seluler dan molekuler merupakan bagian penting dari patogenesis PSC, atau hanya sebagai akibat dari proses penyakit yang berlangsung.[7] Hal ini sesuai pada pasien kasus ini yang telah ditemukan adanya striktur luas yang sulit untuk diketahui apakah proses ini bagian dari patogenesis atau merupakan akibat, meskipun telah dilakukan evaluasi menyeluruh pada pasien.

Sclerosing cholangitis meliputi berbagai kolangiopati yang dapat terdeteksi secara radiologi,histopatologi, maupun keduanya. Biasanya, penyakit ini disertai dengan adanya penanda biokimia khas kolestasis. Penyakit yang tidak diketahui pencetusnya ini dianggap primer. Sementara itu, penyakit yang serupa yang ditimbulkan oleh penyebab jejas pada percabangan bilier yang dapat diidentifikasi dianggap penyakit sekunder.

Banyak penyebab sekunder, termasuk di antaranya *IgG4-associated autoimmune pancreatitis*, iskemia, infeksi

dan toksin menyerupai penampilan histologis dan radiologis dari PSC. Oleh karena itu, teori patogenisitas, termasuk di antaranya jejas target-imunitas, kerusakan bilier toksik, pencetus infeksius dan jejas vaskuler telah dikembangkan. Epitel saluran bilier dan saluran cerna bersifat kontinyu, sehingga kaitan antara PSC dan kolitis diperkirakan menjadi sentral penyakit ini. Selain itu, hepar menerima 75% aliran darahnya dari usus yang mengakibatkan regulasi imunitas tingkat kedua terhadap antigen yang dibawa dari usus.[3] Pada pasien ini, diperkirakan penyebabnya adalah primer sebab terjadi pada usia yang relatif muda, tidak ditemukan infeksi, toksindan iskemi sebagai penyebab sekunder, sertadidukung adanya ANA yang positif dan Anti Jo-1 positif.

Jejas progresif dan kronik muncul di duktus biliaris dengan fibrosis periduktal konsentris (disebut juga *onion-skinning*) mengakibatkan striktur bilier.[9] Pada tahap awal dari penyakit ini, perubahan yang terjadi terbatas hanya pada sistem portal dengan infiltrat sel inflamasi campuran dari limfosit, sel plasma dan neutrofil yang biasanya lebih banyak di sekitar duktus biliaris. Ditemukannya inflamasi portal persisten, destruksi duktus biliaris dan fibrosis periportal, mengakibatkan hilangnya duktus biliaris, proliferasi duktus yang tidak beraturan dan sirosis.[3] Pada pasien ini sudah masuk hingga tahap tersebut berdasarkan hasil biopsi hati.

Klinis dan Penunjang

Gejala PSC dapat berupa keluhan yang berkaitan spesifik dengan hepar seperti gatal dan nyeri perut. Gejala juga dapat nonspesifik seperti *fatigue*.[10] Pada pasien ini, didapatkan gejala ke arah keluhan penyakit berkaitan dengan hepar seperti ikterik dan nyeri perut.

Komponen inflamasi, obstruktif dan premaligna dari penyakit ini mengakibatkan keluaran yang bersifat individual dan tidak dapat ditebak. Penelitian observasional menunjukkan bahwa sebanyak 10-20% pasien memiliki striktur dominan[11], yaitu stenosis dengan diameter 1-5 mm atau kurang di duktus biliaris komunis atau ≤1 mmpada duktus hepatikus . Banyak dari pasien memiliki kolangitis bakterial yang rekurens dan episodik, namun pada pasien kolangitis baru pertama kali terjadi. Pasien dengan striktur dominan memiliki kesintasan yang secara signifikan lebih buruk daripada pasien tanpa striktur dominan,[12] serta meskipun sebagian striktur dominan adalah jinak, sebanyak 25% dapat berubah menjadi maligna.[3]

Beberapa pasien datang dengan kolelitiasis dan hal ini terjadi pada pasien yang memiliki batu multipel. Selain itu, dapat pulaterjadi karsinoma kandung empedu, pankreatitis maupun kanker kolorektal.[13] Sebuah hubungan yang konsisten dengan karsinoma kolorektal dapat disimpulkan, yaitu PSC merupakan faktor risiko independen terjadinya kanker kolon pada pasien dengan IBD. Sebuah studi metaanalisis menunjukkan peningkatan risikonya mencapai 4 kali lipat.[14] Kolangiokarsinoma juga bisa terjadi dengan prevalensi seumur hidup dalam rentang 10%-30%.[4] Pada pasien telah dilakukan evaluasi ke arah keganasan, yaitu meskipun kadar CA 19-9 meningkat, namun sitologi sikatan dan biopsi normal.

Komplikasi lainnya yaitu 2% dari 134 pasien yang dievaluasi untuk transplantasi diketahui memiliki karsinoma hepatoseluler. Hal ini menunjukkan bahwa pasien dengan PSC tahap lanjut memiliki risiko karsinoma hepatoseluler lebih besar. Oleh karena itu, pasien sebaiknya menjalani pemeriksaan penyaring hepatoseluler karsinoma selain pemeriksaan penyaring kolangiokarsinoma sebelum menjalani transplantasi hati.[15]

Hal lain yang bisa terjadi adalah *steatorrhea* dan malabsorpsi dari vitamin larut lemak, Hal ini terutama disebabkan oleh penurunan avalabilitas dari asam empedu konjugasi di usus halus. Pasien dengan PSC tahap lanjut memiliki densitas tulang yang secara signifikan lebih rendah dibandingkan kontrol.[16]

Kemajuan dalam pencitraan dengan MRI dan meningkatnya pemeriksaan biokimia hati yang dilakukan secara rutin menyebabkan PSC semakin terdiagnosis dini dibandingkan sebelumnya. Selain itu, bahkan sebelum kolangiografi, pasien menunjukkan saluran bilier yang striktur dan dilatasi multipel yang berat. Penemuan ini dijadikan dasar diagnosis pada sebagian besar kasus.[17]

Penegakan Diagnosis

Diagnosis PSC dibuat berdasarkan kolangiografi dan menyingkirkan penyebab sekunder. Tidak ada tanda dan gejala, biokimia, maupun temuan histologi yang spesifik pada PSC. Berkaitan dengan kolangiogram, temuan yang tipikal pada PSC meliputi striktur dan dilatasi multifokal dari duktus biliaris intra dan ekstrahepatik.[18]

Hal ini kami lakukan pada pasien dengan memeriksakan biokimia kolestasis, kolangiografi seperti *MRCP* dan *ERCP* yang menunjukkan karakteristik perubahan duktus biliaris dengan striktur multifokal dan dilatasi segmental, serta penyebab sekunder *sclerosing cholangitis* yang telah disingkirkan. Pasien yang datang dengan tampilan klinis, biokimia dan histologi sesuai dengan PSC namun memiliki gambaran kolangiogram normal dapat diklasifikasikan sebagai *small duct* PSC.[19]

Temuan klinis dan kolangiografi menyerupai PSC

juga ditemukan pada pasien dengan koledokolitiasis, trauma surgikal pada saluran bilier, kemoterapi intraarterial dan pankreatitis rekurens. Membedakan PSC dengan *sclerosing cholangitis* sekunder merupakan tantangan tersendiri. Sebabnya yaitu pasien PSC memiliki kemungkinan telah menjalani prosedur operasi duktus biliaris atau memiliki batu di saluran empedu pada saat yang bersamaan, maupun telah terjadi kolangiokarsinoma. Perjalanan penyakit, distribusi dari temuan kolangiografi dan adanya atau ketiadaan IBD harus dipertimbangkan ketika menentukan apakah suatu kolangiogram yang tidak normal merupakan suatu PSC atau proses sekunder.[2] Pada pasien ini, belum pernah dilakukan surgikal maupun kemoterapi sehingga disimpulkan kasus ini merupakan PSC, bukan kolangitis sekunder.

Pemeriksaan biokimia serum biasanya mengindikasikan kolestasis.Peningkatan fosfatase alkalin serum merupakan kelainan biokimia yang paling sering ditemukan pada PSC. Namun demikian, fosfatase alkali yang normal tidak menyingkirkan diagnosis PSC. Nilai aminotransferase serum meningkat pada sebagian besar pasien dengan PSC (2-3 kali nilai batas atas normal). Namun, sama seperti fosfatase alkalin, nilai aminotransferase dapat juga dalam rentang normal. Kadar bilirubin serum dapat normal pada sebagian besar pasiendankadar serum IgG sedikit meningkat pada 60% pasien.[2] Pada pasien ini, didapatkan peningkatan alkali fosfatase dan juga peningkatan aminotransferase.

Beberapa jenis autoantibodi dapat terdeteksi di serum pasien dengan PSC yang mengindikasikan perubahan keadaan respons imun atau regulasi imun.[20] Sebagian besar tampil dengan prevalensi rendah dan titer kecil. Autoantibodi ini tidak memiliki peran untuk penegakan diagnosis PSC termasuk *perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody* yang tidak spesifik, meskipun hal ini dapat menarik perhatian ke keterlibatan kolon pada sindrom kolestatik.[2] Pada kasus ini, hanya temukan ANA positif dan hal ini bisa didapatkan pada 7-77% pasien.

Tabel 1. Autoantibodi serum pada PSC[2]

Antibodi	Prevalensi
Antibodi *anti-neutrophil cytoplasmic*	50%-80%
Antibodi *anti-nuclear*	7%-77%
Antibodi *anti-smooth muscle*	13%-20%
Antibodi *anti-endothelial cell*	35%
Antibodi *anti-cardiolipin*	4%-66%
Thyroperoxidase	7%-16%
Thyroglobulin	4%
Rheumatoid factor	15%

ERCP dahulu dianggap sebagai baku emas penegakan diagnosis PSC.[18] Namun, ERCP merupakan prosedur yang invasif dan dikaitkan dengan potensi komplikasi yang serius, seperti pankreatitis dan kolangitis bakterial. ERCP berkaitan dengan rawat inap pada 10% pasien dengan PSC yang menjalani prosedur ini. MRCP yang merupakan prosedur yang lebih tidak invasif dan menghindari paparan radiasi, telah menjadi modalitas pencitraan pilihan pada kasus yang dicurigai sebagai PSC. ERCP dan MRCP memiliki keakuratan yang sebanding, meskipun visualisasi duktus biliaris kurang optimal pada beberapa pasien dengan menggunakan MRCP. Sensitivitas dan spesifisitas MRCP mencapai ≥80% dan ≥87% untuk menegakkan diagnosis PSC. Namun, harus diperhatikan bahwa pasien dengan perubahan awal PSC dapat terlewatkan oleh MRCP.ERCP masih memiliki peran penting dalam menyingkirkan PSC duktus besar yang mana sudut pandang MRCP mungkin tidak optimal.[2] Pada pasien yang dilakukan ERCP berulang bukan hanya berkaitan dengan adanya multipel batu sebagai tatalaksana terapi, namun juga berkaitan dengan diagnosis. Selain itu, MRCP memberikan gambaran menyeluruh yang menunjang diagnosis.

Penilaian kolangiografi dari saluran bilier ekstra dan intrahepatik dibutuhkan untuk menegakkan diagnosis PSC duktus besar. Temuan kolangiografi yang menjadi ciri khas adalah striktur anular, pendek dan multifokal yang berselang-seling dengan segmen yang normal atau sedikit dilatasi menghasilkan pola "*beaded*" (manik-manik).[18]Hal ini ditemukan juga pada MRCP pasien. Striktur yang panjang dan konfluen juga dapat ditemukan, namun temuan ini perlu diperhatikan akan adanya kolangiokarsinoma yang tidak tervisualisasi pada MRCP pasien. Baik saluran bilier intra dan ekstrahepatik terlibat dalam PSC, meskipun ada sebagian pasien (<25%) dapat hanya memiliki kelainan intrahepatik. Sebaliknya, lesi yang terbatas pada duktus ekstrahepatik sangat jarang ditemukan (<5%) dan hanya bisa ditegakkan jika pengisian ke dalam duktus intrahepatik telah adekuat. Kandung empedu, duktus sistikus dan duktus pankreatikus juga dapat terlibat pada PSC.[2] Berdasarkan hal tersebut, maka adanya keterlibatan bilier intra dan ekstrahepatik merupakan hal yang mendukung diagnosis PSC pada pasien.

Temuan histologis dari biopsi hepar dapat sesuai dengan diagnosis PSC, namun secara umum perubahan pada tahap awal tidak spesifik meskipun biasanya mengindikasikan suatu bentuk penyakit bilier. Fibrosis konsektrik periduktal (*onion skin*) merupakan temuan histopatologi klasik pada PSC, namun temuan ini jarang ditemukan pada spesimen biopsi hepar pasien dengan

PSC dan dapat juga ditemukan pada *sclerosing cholangitis* sekunder. Sebuah penilitian retrospektif pada 138 pasien dengan tampilan kolangiografi khas PSC menunjukkan bahwa biopsi hepar jarang menambah informasi diagnostik yang berguna.[21]

Adanya kolangiogram yang abnormal mengakibatkan biopsi hepar tidak diharuskan untuk menegakkan diagnosis PSC duktus besar. Namun demikian, biopsi menjadi penting pada kecurigaan PSC duktus kecil dan untuk penilaian sindrom yang tumpang tindih dengan PSC. Pada pasien PSC dengan peningkatan aminotransferase serum yang disproporsi, terutama jika antigen antinuklear dan/atau antigen otot polos positif dan/atau peningkatan IgG serum, biopsi hepar dapat mengidentifikasi adanya sindrom tumpang tindih antara PSC dan hepatitis autoimun (*PSC-autoimmune hepatitis overlap syndrome*).[2] Biopsi hepar yang dilakukan pada pasien menunjukkan gambaran fibrosis hati, menyingkirkan PSC duktus kecil dan sindrom lain yang tumpang tindih dengan PSC.Akan tetapi, karena sudah ada gambaran sirosis, maka gambaran klasik PSC berupa *onion skin* tidak ditemukan pada kasus ini.

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan pasien dengan PSC bersifat multimodalitas. Ketiadaan bukti definitif seringkali menjadikan pengelolaan berdasarkan pendapat ahli. Sangat sedikit bukti yang absolut mengenai pengelolaan yang terbaik pada pasien PSC. Selain itu, terdapat beberapa tantangan terhadap pengembangan pengobatan terbaru, diantaranya yaitu tidak adanya perwakilan pasien PSC untuk pengujian terapi jangka panjang.[3]

Tujuan dari pengelolaan pasien dengan PSC meliputi pengobatan gejala dan komplikasi dari kolestasis dan juga usaha untuk mengatasi proses penyakit yang mendasari. Selain itu, harus dilakukan juga pengenalan dini untuk mencegah komplikasi PSC seperti defisiensi vitamin larut lemak, osteopenia, striktur bilier dominan dan kolangiokarsinoma. Transplantasi hati merupakan satu-satunya pengobatan yang efektif dan direkomendasikan pada pasien dengan penyakit hati tahap akhir dan hipertensi portal yang simtomatik, serta untuk pasien dengan kolangitis bakterial rekurens dan sulit diobati.[22]

Berbagai agen imunosupresif dan atifibrotik telah digunakan untuk menangani PSC. Namun, tidak ada obat yang terbukti dapat mengubah perjalanan penyakitnya. Evaluasi pengobatan PSC terbatas, sebab sifat dari perjalan penyakitnya sulit untuk diduga. Perjalanan penyakit PSC pada sebagian besar pasien berkembang lambat, namun beberapa mengalami penyakit progresif yang berkembang cepat dan berhubungan dengan eksaserbasi dan remisi pada sebagian pasien lainnya.[22]

1. Ursodeoxycholic acid (UDCA)

UDCA merupakan suatu asam empedu hidrofilik yang telah banyak digunakan untuk pengobatan PSC. Terapi dengan obat ini mengakibatkan 2-3 kali lipat peningkatan konsentrasi asam empedu di serum. Terdapat peningkatan ekskresi asam empedu melalui urin dan bilier serta peningkatan pada aliran empedu. Secara *in vitro*, UDCA menstabilisasi membran sel hepatosit yang terpapar terhadap konsentrasi toksik dari asam *chenodeoxycholic* asam empedu,[22] sehingga pada kasus ini pasien diberikan UDCA sebagai terapi.

Sebuah metaanalisis dari 8 penelitian menunjukkan bahwa pengobatan dengan UDCA tidak memperlambat laju perkembangan PSC. Meskipun tidak terdapat peran yang jelas untuk UDCA saat ini dalam pengobatan PSC, profil keamanan dari UDCA dosis sedang (17-23 mg/kg/hari) menunjukkan bahwa UDCA perlu diteliti lebih lanjut. *American Association for the Study of Liver Diseases* merekomendasikan agar tidak menggunakan UDCA untuk terapi PSC, sementara *European Association for the Study of Liver Diseases* tidak merekomendasikan penggunaan atau penghindaran penggunaan dari UDCA oleh karena terbatasnya data yang ada.[6] Mengingat tidak ada terapi yang tepat dan terbaik, pada kasus ini diputuskan untuk memberikan terapi ini pada pasien.

2. Agen Imunosupresif dan Antifibrotik

Kortikosteroid dan imunosupresan lainnya tidak terbukti memperbaiki aktivitas penyakit atau keluaran dari PSC. Sebuah penelitian telah menguji peran dari obat-obatan seperti *prednisolon*, *budesonide*, *azathioprine*, *cyclosporine*, *methotrexate,mycophenolate* dan *tacrolimus*, serta obat-obatan dengan efek antagonis TNFα seperti *pentoxifyllin*, e*tanercept* dan antibodi monoklonal anti-TNF. Selain itu, juga telah dilakukan uji pada obat-obatan antifibrotik seperti *colchisine*, *penicillamine* atau *pirfenidone*. Berdasarkan uji tersebut, tidak terdapat bukti bahwa obat-obat ini efektif, sehingga tidak ada yang dapat direkomendasikan untuk PSC klasik.[23] Akan tetapi, bukti lain mengidentifikasi bahwa steroid dapat memperbaiki kondisi pasien dengan PSC dan kolitis.[24]

3. Transplantasi Hati

Pada pasien dengan PSC tahap lanjut, tranplantasi hati merupakan satu-satunya pilhan pengobatan yang efektif. Indikasi transplantasi hati diantaranya perdarahan

varises atau gastropati portal, asites refrakter dengan atau tanpa peritonitis bakterial spontan, kolangitis bakterial rekurens, kehilangan otot yang progresif dan ensefalopati hepatikum. Beberapa sentra transplantasi melaporkan angka kesintasan 3 tahun mencapai 85-90% untuk pasien dengan PSC. Namun, striktur duktus biliaris dari hepar yang ditransplantasikan sering terjadi pada pasien PSC. Kemungkinan penyebabnya adalah rekurensi PSC beserta kemungkinan penyebab lainnya.[22] Pada kasus ini, pasien merupakan kandidat transplantasi hati. Namun demikian, mengingat transplantasi memiliki kemungkinan rekurensi 10-20% pasien, makaevaluasi lebih jauh diperlukan.

SIMPULAN

Prevalensi PSC pada keturunan Eropa Utara berkisar 10/100.000 orang. Akan tetapi, di Eropa Selatan dan Asia, angka yang dilaporkan 10-100 kali lipat lebih rendah,sehingga kami simpulkan kasus ini adalah kasus yang jarang. Algoritma penegakan diagnosis pasti dan baku emas PSC masih belum ada, khususnya diIndonesia. Tatalaksana yang terbaik yang diketahui untuk saat ini adalah transplantasi hepar. Pilihan yang lain belum nyata memberikan hasil terbaik, sehingga masih diperlukan evaluasi lebih lanjut. Saat ini, upaya yang bisa dilakukan adalah mencegah terjadinya komplikasi PSC. Mengingat banyaknya hambatan saat mempertimbangkan transplantasi hati, prognosis pasien dengan PSC masih buruk dengan > 60% pasien dengan PSC akan berlanjut menjadi gagal hati.

DAFTAR PUSTAKA

1. Maggs JR, Chapman RW. An update on primary sclerosing cholangitis. Curr Opin Gastroenterol. 2008;24(3):377-83.
2. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2010;51(2):660-78.
3. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, et al. Primary sclerosing cholangitis. Lancet. 2013;382(9904):1587-99.
4. Mendes FD, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. Clin Liver Dis. 2004;8(1):195-211.
5. Toy E, Balasubramanian S, Selmi C. The prevalence, incidence and natural history of primary sclerosing cholangitis in an ethnically diverse population. BMC Gastroenterol. 2011;18(11):83-9.
6. Eaton JE, Talwalkar JA, Lazaridis KN, et al. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. Gastroenterology. 2013;145(3):521-36.
7. Karlsen TH, Schrumpf E, Boberg KM. Update on primary sclerosing cholangitis. J Hepatol. 2013;59(3):571-82.
8. Guicciardi ME, Gores GJ. Cholestatic hepatocellular injury: what do we know and how should we proceed. J Hepatol. 2005;42(3):297-300.
9. Portmann B, Zen Y. Inflammatory disease of the bile ducts cholangiopaties: liver biopsy challenge and clinicopathological correlation. Histopathology. 2012;60(2):236-48.
10. Benito de Valle M, Rahman M, Lindkvist B, et al. Factors that reduce health-related quality of life in patients with primary sclerosing cholangitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(7):769-75.
11. Aljiffry M, Renfrew PD, Walsh MJ, et al. Analytical review of diagnosis and treatment strategies for dominant bile duct strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. HPB (Oxford). 2011;13(2):79-90.
12. Chapman MH, Webster GJ, Bannoo S, 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):1051-8.
13. Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. Gastroenterology. 2012;143(2):375-81.
14. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. Gastrointest Edosc. 2002;56(1):48-54.
15. Harnois DM, Gores GJ, Ludwig J, et al. Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer? J Hepatol. 1997;27(3):512-6.
16. Hay JE, Lindor KD, Wiesner RH, et al. The metabolic bone disease of primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 1991;14(2):257-6.
17. Lindkvist B, Benito de Valle M, Gullberg B, et al. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. Hepatology. 2010;52(2): 571-7.
18. MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH, et al. Primary sclerosing cholangitis: findings on chlangiography and pancreatography. Radiology.1983;149(1):39-44.
19. Bjornsson E, Olsson R, Bergquist A, et al. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology. 2008;134(4):975-980.
20. Hov JR, Boberg KM, Karlsen TH. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol. 2008;14(24):3781-91.
21. Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? Am J Gastroenterol. 2003;98(5):1155-8.
22. Lee YM, Kaplan MM. Management of primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol.2002;97(3):528-34.
23. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: management of cholestatic liver diseases. J Hepatol. 2009;51(2):237-67.
24. Shimizu M, Iwasaki H, Mase S. Successful treatment of primary sclerosing cholangitis with a steroid and a probiotic. Case Rep Gastroenterol. 2012;6(2):249-53.