

CZU: 616.36-004.7+618.11-006.6

**CIROZA BILIARĂ PRIMARĂ ASOCIATĂ CU CANCERUL OVARIAN - CAZ CLINIC****Bugai Rodica<sup>1</sup>, Chișlaru Svetlana<sup>2</sup>, Andruh Tavifa<sup>1</sup>, Postoronca Svetlana<sup>2</sup>, Cazacu Veronica<sup>2</sup>**<sup>1</sup>USMF „Nicolae Testemițanu”<sup>2</sup>SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”

Autor corespondent: Chișlaru Svetlana, e-mail: schislaru@gmail.com

**Rezumat**

Colangita biliară primară (CBP) cunoscută anterior sub numele de ciroză biliară primară este o boală importantă, dar mai puțin frecventă, care afectează predominant femeile de 50-60 de ani. CBP este considerată o boală autoimună multifactorială care apare, probabil, dintr-o combinație de factori de mediu și genetici. Boala este cronică și adesea progresivă, ducând la boala hepatică în stadiul final și la complicațiile asociate acesteia. Scopul terapiei pe tot parcursul vieții este de a preveni bolile hepatice progresive și de a ameliora simptomele asociate bolii, care reduc calitatea vieții pacientului. Cazul clinic dat prezintă interes din punct de vedere diagnostic și evolutiv. Inițial, cu 10 ani în urmă, diagnosticul s-a încadrat în tabloul clinico-paraclinic clasic al CBP, pentru care pacienta a fost monitorizată și a primit tratament. În 2017 oncomarkerul CEA-125 era majorat, dar IRM a bazinului mic a decelat numai modificări involutive ale organelor genitale interne. Ultimii 2 ani, din cauza pandemiei de COVID-19, pacienta a evitat vizita la medic și investigațiile, dar starea s-a agravat. În 2022 TC a bazinului mic a depistat o tumoră masivă malignă a ovarului drept, cu ciroza hepatică, ascita, splenomegalie, hipertensiune portală, limfadenopatie periportală, porto-cavală, varice esofagiene, varice periombilicale.

**Cuvinte-cheie:** colangită biliară primară, cancer ovarian**Summary****Primary biliary cirrhosis associated with ovarian cancer - clinical case**

Primary biliary cholangitis (PBC) formerly known as primary biliary cirrhosis is an important but uncommon disease that predominantly affects women in their 50s and 60s. PBC is considered a multifactorial autoimmune disease that probably arises from a combination of environmental and genetic factors. The disease is chronic and often progressive, leading to end-stage liver disease and its associated complications. The goal of lifelong therapy is to prevent progressive liver disease and to relieve disease-related symptoms that reduce the patient's quality of life. The given clinical case is of diagnostic and evolutionary in-

terest. Initially, 10 years ago, the diagnosis fell within the classic clinical-paraclinical picture of PBC, for which the patient was monitored and received treatment. In 2017, the oncomarker CEA-125 was increased, but the MRI of the pelvis revealed only involutinal changes of the internal genital organs. For the last 2 years, due to the COVID-19 pandemic, the patient avoided visiting the doctor and investigations, the patient's condition worsened. In 2022 CT of the small pelvis detected a massive malignant tumor of the right ovary, with liver cirrhosis, ascites, splenomegaly, portal hypertension, periportal lymphadenopathy, esophageal varices, periumbilical varices.

**Keywords:** primary biliary cholangitis, ovarian cancer

## Резюме

### Первичный билиарный цирроз, ассоциированный с раком яичников - клинический случай

Первичный билиарный холангит (ПБХ), ранее известный как первичный билиарный цирроз, является важным, но редким заболеванием, которое преимущественно поражает женщин в возрасте от 50 до 60 лет. ПБХ считается многофакторным аутоиммунным заболеванием, которое, вероятно, возникает в результате сочетания экологических и генетических факторов. Заболевание является хроническим и часто прогрессирующим, что приводит к терминальной стадии заболевания печени и связанным с ним осложнениям. Целью пожизненной терапии является предотвращение прогрессирующего заболевания печени и облегчение симптомов, связанных с заболеванием, которые снижают качество жизни пациента. Приведенный клинический случай представляет диагностический и эволюционный интерес. Первоначально, 10 лет назад, диагноз укладывался в классическую клинико-параклиническую картину ПБХ, по поводу которой пациентка находилась под наблюдением и получала лечение. В 2017 году онкомаркер CEA-125 был повышен, но МРТ малого таза выявила только инволюционные изменения внутренних половых органов. Последние 2 года из-за пандемии COVID-19 пациентка избегала посещения врача и обследований, ее состояние ухудшилось. В 2022 г. при КТ малого таза выявлена массивная злокачественная опухоль правого яичника с циррозом печени, асцитом, спленомегалией, портальной гипертензией, перипортальной лимфаденопатией, portoкавальным, варикозным расширением вен пищевода, околопупочным варикозом.

**Ключевые слова:** первичный билиарный холангит, рак яичников

**Introducere.** Colangita biliară primară (CBP), denumită anterior ciroză biliară primară [1] este o afecțiune autoimună, care duce la distrugerea treptată a căilor biliare intrahepatice, cu inflamație periportală și colestază. Colestază hepatică prelungită duce ulterior la ciroză și hipertensiune portală. CBP afectează predominant femeile de 50-60 de ani și este cea mai frecventă boală colestatică la femeile de vârstă mijlocie din Statele Unite [2]. Datele din mai multe studii indică faptul că la nivel global, aproximativ 1 din 1.000 de femei cu vârsta peste 40 de ani trăiesc cu CBP [3]. Studiile epidemiologice prezintă faptul că la populațiile europene, incidența estimată este cuprinsă între 1-2 la 100.000 de populații pe an; intervalele frecvent citate de incidență și prevalență la 100.000 sunt 0,3-5,8 și respectiv 1,9-40,2 [4, 5].

Addison și Gull au descris pentru prima dată ciroza biliară primară în 1851 [6]. Eticheta „ciroză biliară primară” a fost adoptată în 1949, chiar dacă nu toți pacienții erau cirolici la diagnostic [7]. Descrierea „Colangitei distructive cronice nesupurative” [8], un termen mai potrivit pentru boală, suferă din cauza faptului că este prea lungă și, prin urmare, nu a fost niciodată adoptată.

CBP este considerată o boală autoimună multifactorială, care apare probabil dintr-o combinație de factori de mediu și genetici, cu moștenirea genetică sugerată în mare parte de apariția familială și rata de concordanță ridicată a gemenilor monozigoti. Prevalența bolii este de 100 de ori mai mare la rudele de gradul I ale pacientului, ceea ce sugerează o predispoziție genetică puternică. În ultimul deceniu, studii de asociere la nivel de genom, noi

date despre defectele și instabilitățile cromozomului sexual și dovezile inițiale privind rolul anomaliilor epigenetice au consolidat importanța crucială a factorilor genetici și epigenetici în determinarea susceptibilității PBC [9].

Diverse cercetări au indicat mai mulți factori, care pot fi implicați în CBP: infecția tractului urinar, lacul de unghii, fumul de țigară și xenobioticele, deșeurile toxice. Se crede că inflamația este rezultatul unei acțiuni directe a factorilor de mediu și a toxinelor.

Escherichia coli și mutanții lor au fost raportați în exces în scaunele pacienților cu CBP; în plus, incidența infecțiilor tractului urinar este mare la pacienții cu CBP [10]. Recent, *Novosphingobium aromaticivorans*, un organism omniprezent care metabolizează compușii organici și estrogenii, a fost propus ca candidat pentru inducerea CBP [11]. Titrurile de anticorpi împotriva proteinelor bacteriene lipolizate ale *N. aromaticivorans* au fost de 1000 de ori mai mari decât cele pentru *E. coli*, la pacienții cu CBP, inclusiv la pacienții în stadiul incipient al bolii. Diverse alte bacterii, cum ar fi *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori* și *Mycobacterium gordonae* au fost, de asemenea, implicate ca agenți patogeni în CBP [12, 13, 14]. Recent, s-a raportat că infecția cu betaretrovirus uman (care are o omologie genetică marcată cu virusul tumorii mamare la șoarece) poate fi detectată la aproximativ 75% dintre pacienții cu CBP (prin reacție în lanț a polimerazei de transcripție inversă și imunochimie) [15]. Acest lucru a fost susținut de obiectivele histologice și biochimice atinse într-un studiu pilot al unui agent antiretroviral [16].

Un grup de cercetători a decelat, că acidul 2-octiloic, care este utilizat pe scară largă în fabricarea de parfumuri, ruj și multe arome alimentare comune, are potențialul de a modifica subunitatea E2 a PDC complexului de piruvat dehidrogenază (PDC-E2) in vivo, care se implică în patogeniza CBP [17]. Utilizarea frecventă a lacului de unghii a fost legată de riscul de a avea CBP [18].

Diagnosticul de CBP se bazează pe o combinație de caracteristici clinice, un model biochimic hepatic anormal (tablou colestatic cu sau fără tablou de hepatită) care persistă mai mult de șase luni și prezența AMA detectabilă în ser. Diagnosticul poate fi confirmat prin descoperirea caracteristicilor histologice. Un diagnostic „probabil” necesită prezența a două dintre aceste trei criterii, iar un diagnostic „cert” necesită toate trei. Toți pacienții cu AMA negativ cu boală hepatică colestatică necesită a fi evaluați cu atenție pentru prezența CBP prin colangiografie, precum și prin biopsie hepatică.

Diagnosticale diferențiale ale CBP includ toate bolile care au ca rezultat coleastă, prurit și profil hepatic modificat. Toate femeile de vârstă mijlocie care prezintă prurit și icter necesită a fi evaluate în contextul CBP.

### Caz clinic

Pacienta V. C. a. n. 21.02.1957 (65 ani) a fost internată în mod planic, repetat, pe 21 septembrie 2022 în secția Gastroenterologie a SCM „Sfântul Arhanghel Mihail”.

**Acuze la internare:** mărirea considerabilă a abdomenului în volum, edeme pe membrele inferioare, slăbiciune generală, fatigabilitate, gingivoragii, disurie, inapetență, pierderea masei musculare, dureri abdominale difuze, grețuri, amărăciune în gură, palpitații cardiace.

**Istoricul bolii:** Suferă de ciroza biliară primară de mulți ani (aproximativ 10 ani) cu progresarea procesului ultimii 5-6 ani. Pe parcursul ultimilor 2 ani la medic nu s-a adresat. Ultima internare în staționar în iunie 2022, când a fost confirmată tumoarea ovarului drept masivă cu comprimarea uterului și vezicii urinare, imagistic caracteristic pentru proces malign (CT bazin mic și abdomen 21.05.22). Consultată de medicul oncolog cu recomandarea tratamentului simptomatic. La moment administrează Sol. Tramadol la fiecare 8 ore. Starea generală cu agravare de 2 săptămâni prin progresarea sindromului ascitic, encefalopatiei porto-hepatice. Se spitalizează pentru ajustarea tratamentului.

**Boli suportate:** Pancreatita cronică, cataracta la ambii ochii (operată), ulcer penetrant al corneei OS 2015, tumoarea ovarului drept, edem Quinke la detergent și înțepătură de viespe.

**Examen obiectiv:** Starea generală a pacientei – gravă. Tegumentele curate, cu nuanță subicterică.

Edeme marcate pe membrele inferioare, peretele abdominal. Tipul constituțional astenic. Musculatura slab dezvoltată. Ganglionii limfatici se palpează în regiunea inghinală bilateral – măriți, mobili, sensibili. **Sistemul respirator:** Auscultativ în plămâni – murmur vezicular, diminuat bazal bilateral. FR – 22 /min. SpO2 – 96%. **Sistemul cardiovascular:** Auscultativ, zgomotele cordului aritmice, extrasistolie. FCC-82 b/min, TA -120/80 mmHg. **Sistemul digestiv:** limba umedă, roșietică, cu depuneri gălbui. Abdomenul mărit în volum din contul ascitei, tensionat. La palpare – sensibil difuz. Ficatul și splina – palparea dificilă din cauza ascitei. Scaun oformat, regulat. **Sistem urogenital:** disurie, nicturie. Semnul Jordani – negativ bilateral.

Investigațiile de laborator și instrumentale în dinamică (pe parcursul internării și a ultimilor ani din 2017)

**Tabelul 1.**

### Hemoleucograma

Data	Hb (g/l)	Ht	Eritr. (*10 <sup>12</sup> )	Tromb. (*10 <sup>9</sup> )	Leuc. (*10 <sup>9</sup> )	Neutr. (%)	Limf. (%)	Monoc (%)	Eoz. (%)	Baz. (%)	VSH (mm/oră)
11.05.17	139	0,383	4,77	95	4,8	56,0	36,0	4	3	1	16
13.06.19	131	0,399	4,41	99	4,7	50,0	39,0	8	2	1	35
28.09.22	157	0,462	4,82	79	6,0	73,4	18,3	7,1	0,7	0,5	15

**Coprograma:** Oformat, culoarea cafenie, consistent. Fibre musculare cu striatie ++, fără striatie ++, celuloza vegetală digestibilă cant./moderat, amidon cant./mică, acizi grași ++, grăsime neutră ++, flora iodofilă -, mucozitate -, leucocite 6-8, eritrocite 0-1, ouă de helminți abs, protozoare abs, helminți abs.

**Examenul lichidului ascitic: 22.09.22.** Culoare – galben, transparența – turbure, reacția Rivalt – pozitivă, proteina – 14,7 g/l, glucoza 6,16 mmol/l, amilaza 15,1 mmol/l, eritrocite – cantitate mică, leucocite – 25-30, din ele neutrofile 11%, limfocite 89 %, celule mezoteliate cantitate mare, unice și în grupuri, dimensiuni diferite.

### Oncomarkeri

27.11.2017 Antigen carbohidrat, CA 125 – 40,5 U/mL (norma 0,0-35,0)

24.06.2022 Antigen carbohidrat, CA 125 – 1896,8 U/mL (norma 0,0-35,0)

24.06.2022 Alfa –fetoproteina, AFP \* 5,6 IU/mL (norma 0,0-7,29)

**Markerii autoimuni:** Anti-ANA, IgG - pozitiv (1:1000); Anti-AMA IgG – pozitiv (1:100); Anti-ASMA, IgG- negativ; Anti-AMA M2, IgG pozitiv(+) Anti-LC 1, IgG, Anti-LKM 1 IgG, AntiSLA IgG, Anti-gp210 IgG, Anti-Sp100, IgG – negativi

**ECG:** ritm sinusal cu FCC 78 b/min. AEC – intermediară. Schimbări difuze a proceselor de repolarizarea ale miocardului.

**Tabelul 2.****Analiza biochimică a sângelui**

Data	03.05.17	13.06.19	28.09.22	Norma
Proteina	61,6	66,0	53,0	62-80 g/l
Albumina	29,7	24,5	18,1	38-54 g/l
Urea	3,74	7,8	12,4	2,5-8,3 mmol/l
Creatinina	81,4	74,0	95,9	53-115 mmol/l
Bilirubina totală	36,6	30,3	37,9	<17 mcmol/l
Bilirubina conjugată	22,1	17,8	18,3	<5,1 mcmol/l
Bilirubina liberă	14,5	12,5		<15 mcmol/l
Glucosa	4,19	4,13	4,25	3,89-5,84 mmol/l
Proba cu timol	11,9	11,6		
ALT	59,7	30,0	25	<49U/L
AST	89,3	46,0	58	<46 U/L
Amilaza	40,6	39,0	39,0	<86 U/L
Lipaza		110,0		8-78 U/L
FA	755,0	166,0	114,0	100-290 U/L
LDH			399,0	200-400 U/L
CK-MB			116,91	24-95 U/L
GGTP	243,0	74,0	41,0	5-55 U/L
Colesterol	7,35	4,36	4,74	3,87-5,2 mmol/l
Trigliceride	0,67	0,91	1,07	0,68-1,8 mmol/l
K	4,75	3,97	4,09	3,4-5,3 mmol/l
Na	141,8	138,6	136,7	135-148 mmol/l
Ca	2,16	2,18	2,02	
Cl		109,6		98-107 mmol/l
Fe	21,5	25,6	15,1	9,0-31,3 mmol/l
Protrombina	7,8	70,9	49,3	700-100 %
INR	1,32	1,44	1,55	2,0-3,0
Fibrinogen			1,37	2,0-4,0 g/l
PCR	++++	Negativ	+++	
ASLO		Negativ		
FR		+++		

**Tabelul 3.****Markerii hepatitelor virale**

Data	AgHBs	Anti HBs	AntiHbcor sumar	Anti HCV
03.05.2017	negativ	pozitiv	pozitiv	negativ
13.06.2019	negativ	pozitiv	pozitiv	negativ
28.09.2022	negativ	pozitiv	pozitiv	pozitiv

**Tabelul 4.****Urograma**

Data	Densitate	Reacția (pH)	Proteine	Glucosa	Leucocite	Hematii	Mucus
03.05.17	1010	7,0	neg	-	3-4	-	+
22.09.22	1030	5,0	neg	-	10-12	8-10	+++

**USG organe interne 21.09.22:** În cavitatea abdominală lichid liber cantitate mare. Ficată -14,5\*7,8 cm, reflectivitate sporită, structura nodulară; Căile biliare intrahepatice nedilate; Vena portae 1,4 cm;

Vena splenică 0,9 cm; Colecist 6,40\*3,2 cm, pereții 0,3 cm; Coledocul 0,4 cm; Pancreasul - contur regulat cu dimensiuni cefal 3,13 cm, corp 2,6 cm, coadă 3,5 cm; Splina 14,62\*4,2 cm. Rinichi drept 10,50\*4,5\*1,3 cm; Rinichi stâng 10,67\*4,9\*1,4 cm; Sistemul calice-bazinet nedilatat. **Concluzie:** Structura nodulară hepatică. Hipertensiune portală. Splenomegalie. Ascită - cantitate mare.

**Investigație prin rezonanță magnetică a BAZINULUI MIC (17.11.2017) - cu administrarea MultiHance (20 ml):** Uterul în anteflexio - anteversio. Corp 3,2\*2,5\*3,9 cm (CC/AP/T); zonele anatomice bine detaliate cu corelare dimensională conform fiziologiei de vârstă. Endometrul cca 2,0 mm grosime. Cervix - 3,0\*2,2 cm, prezentând structura omogenă. Ovarul drept cca 2,2\*1,1 cm cu mic folicul cca 0,4 cm în polul inferior. Ovarul stâng cca 2,2\*1,3 cm cu mic folicul cca 0,57 cm în 1/3 medie. Vasele parametrului nu sunt dilatare. Spațiul Douglas este liber. Vezica urinară cu aspect imagistic obișnuit. Ganglionii limfatici supracentimetrice sau lichid liber în bazinul mic - nu se determină. Post-contrast: prize patologice ale agentului de contrast nu se determină. **Concluzie:** Date RMN sugestive pentru modificări involutive ale organelor genitale interne.

**Tomografie computerizată a bazinului mic cu substanța de contrast Ultracvist 300-80 ml + faza urografică (21.07.2022):** La nivelul bazinului mic se atestă o formațiune de volum masivă, posibil ovariană pe dreapta, cu dimensiuni 15,4\*10,0\*11,2 cm, heterogenă cu component chistic și solid, bine delimitată de structurile adiacente, înconjurată de lichid ascitic. Formațiunea comprimă uterul și vezica urinară caudal și ureterele lateral. La a 6-a și 12-a minută după administrarea substanței de contrast, ureterele s-au contrastat integral și nu se atestă concreșterea cu formațiunea de volum. În fazele arterială și venoasă se atestă hipervascularizarea componentelor solide ale formațiunii. Ovarul stâng fără particularități. v. Porta 16,3 mm; v. Splenică 10,0 mm. Rinichi - forma și poziția obișnuită, dimensiuni obișnuite. Suprarenalele fără modificări. **Concluzie:** Aspect tomografic de formațiune de volum neoplazică, masivă a ovarului drept, cu component solid și chistic, cu comprimarea ureterelor lateral, a uterului și vezicii urinare caudal. Tabloul imagistic caracteristic pentru proces malign. În limitele protocolului se atestă: ciroză hepatică, ascită, splenomegalie, hipertensiune portală. Limfadenopatie periportală, porto-cavală. Varice esofagiene, varice periombilicale.

**Radiografie pulmonară 21.09.22. Concluzie:** Pneumofiboză bilaterală bazală.

**Diagnosticul clinic:** Ciroză biliară primară + virală C (antiHCV pozitiv), fază activă, evoluție progresivă, decompensată, st. C Child-Pugh (12 puncte). Hipesplenism. Insuficiență hepato-celulară cronică. Encefalopatie porto-hepatică. Ascită-peritonită. Tumoare malignă a ovarului drept cu comprimarea

rea ureterelor în lateral, a uterului și vezicii urinare caudal. Intoxicație canceroasă. Infecție ocultă cu VHB. Pancreatită cronică recidivantă cu dereglarea funcției excretorii.

**Discuții.** Cazul clinic dat prezintă interes din punct de vedere diagnostic și evolutiv. Inițial, cu 10 ani în urmă, diagnosticul s-a încadrat în tabloul clinico-paraclinic clasic al CBP, pentru care pacienta a fost monitorizată și a primit tratament. Ultimii 2 ani, din cauza pandemiei de COVID-19, pacienta a evitat vizita la medic și investigațiile. Oncomarkeii (CEA-125) erau majorați încă în 2017, cu toate că investigațiile instrumentale la acea etapă (IRM a bazinului mic) nu au decelat modificări sugestive pentru formațiune tumorală ovariană, ci numai modificări involutive ale organelor genitale interne; datele de tumoră malignă ovariană se detectează la TC al bazinului mic în 2022. În 2022, comparativ cu 2019, apare și hepatita virală C (antiHCV pozitiv), un factor infecțios, care ar fi putut contribui la accelerarea afectării hepatice, de rând cu modificările imune din cadrul CBP, cu dezvoltarea cirozei hepatice, hipertensiunii portale, ascitei, limfadenopatiei periportale, porto-cavale, a varicelor esofagiene, varicelor periombilicale. Patologia hepatică severă, decompensată, în asociere cu tumoarea malignă a ovarului drept au agravat starea pacientei.

**Concluzii.** Este necesară monitorizarea vigilentă și oportună a pacienților cu colangită biliară primară în vederea depistării precoce a complicațiilor specifice acestei maladii și a apariției altor patologii severe, care pot influența evoluția stării pacientului. Una dintre cele mai mari provocări ale medicinei oncologice actuale este depistarea cancerului în stadiu cât mai incipient pentru că, diagnosticat la debut, cancerul are cele mai mari șanse de vindecare. Markerii tumorali sunt analize de laborator care pot pune în evidență prezența unei tumori maligne, dar este necesară asocierea lor cu rezultatele altor teste, cum ar fi biopsiile sau imagistica (radiografie, TC, IRM), pentru a diagnostica o afecțiune malignă la o etapă cât mai precoce.

**Declarație de conflict de interese:** Autorii nu au potențiale conflicte de interese

## Bibliografie

1. Beuers U, Gershwin ME, Gish RG, Invernizzi P, Jones DEJ, Lindor K, et al. Changing nomenclature for PBC: From 'cirrhosis' to 'cholangitis'. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*. 2015;39(5):e57-e9.
2. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 2015;386(10003):1565-75.
3. Jepsen P, Grønbaek L, Vilstrup H. Worldwide Incidence of Autoimmune Liver Disease. *Dig Dis*. 2015;33 Suppl 2:2-12.
4. Boonstra K, Kunst AE, Stadhouders PH, Tuynman HA, Poen AC, van Nieuwkerk KM, et al. Rising incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis: a large population-based study. *Liver Int*. 2014;34(6):e31-8.
5. Griffiths L, Dyson JK, Jones DE. The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014;34(3):318-28.
6. Addison T, Gull W: On a certain affection of the skin-vitiligoidea- $\alpha$ -plana  $\beta$ -tuberosa. *Guys Hosp Rept*. 1851, 7: G265-277.
7. Ahrens EH, Kunkel HG: The relationship between serum lipids and skin xanthomata in 18 patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Invest*. 1949, 28: 1565-1574. 10.1172/JCI102222.
8. Rubin E, Schaffner F, Popper H: Primary biliary cirrhosis. Chronic non-suppurative destructive cholangitis. *Am J Pathol*. 1965, 46: 387-407.
9. Bianchi I, Carbone M, Lleo A, Invernizzi P. Genetics and epigenetics of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis*. 2014;34(3):255-64.
10. Hopf U, Moller B, Stemerowicz R, Lobeck H, Rodloff A, Freudenberg M, Galanos C, Huhn D: Relation between *Escherichia coli* R(rough)-forms in gut, lipid A in liver, and primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 1989, 2: 1419-1422. 10.1016/S0140-6736(89)92034-5.
11. Selmi C, Balkwill DL, Invernizzi P, Ansari AA, Coppel RL, Podda M, Leung PS, Kenny TP, Van De Water J, Nantz MH, Kurth MJ, Gershwin ME: Patients with primary biliary cirrhosis react against a ubiquitous xenobiotic-metabolizing bacterium. *Hepatology*. 2003, 38: 1250-1257. 10.1053/jhep.2003.50446.
12. Abdulkarim AS, Petrovic LM, Kim WR, Angulo P, Lloyd RV, Lindor KD: Primary biliary cirrhosis: an infectious disease caused by *Chlamydia pneumoniae*? *J Hepatol*. 2004, 40: 380-384. 10.1016/j.jhep.2003.11.033.
13. Dohmen K, Shigematsu H, Miyamoto Y, Yamasaki F, Irie K, Ishibashi H: Atrophic corpus gastritis and *Helicobacter pylori* infection in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2002, 47: 162-169. 10.1023/A:1013292210036.
14. Vilagut L, Vila J, Vinas O, Pares A, Gines A, Jimenez de Anta MT, Rodes J: Cross-reactivity of anti-*Mycobacterium gordonae* antibodies with the major mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 1994, 21: 673-677. 10.1016/S0168-8278(94)80117-7.
15. Xu L, Shen Z, Guo L, Fodera B, Keogh A, Joplin R, O'Donnell B, Aitken J, Carman W, Neuberger J, Mason A: Does a betaretrovirus infection trigger primary biliary cirrhosis? *Proc Natl Acad Sci*. 2003, 100: 8454-8459. 10.1073/pnas.1433063100.
16. Mason AL, Farr GH, Xu L, Hubscher SG, Neuberger JM: Pilot studies of single and combination antiretroviral therapy in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2004, 99: 2348-2355. 10.1111/j.1572-0241.2004.40741.x.
17. Long SA, Quan C, Van de Water J, Nantz MH, Kurth MJ, Barsky D, Colvin ME, Lam KS, Coppel RL, Ansari A, Gershwin ME: Immunoreactivity of organic mimeotopes of the E2 component of pyruvate dehydrogenase: connecting xenobiotics with primary biliary cirrhosis. *J Immunol*. 2001, 167: 2956-2963.
18. Amano K, Leung PS, Rieger R, Quan C, Wang X, Marik J, Suen YF, Kurth MJ, Nantz MH, Ansari AA, Lam KS, Zeniya M, Matsuura E, Coppel RL, Gershwin ME: Chemical xenobiotics and mitochondrial autoantigens in primary biliary cirrhosis: identification of antibodies against a common environmental, cosmetic, and food additive, 2-octynoic acid. *J Immunol*. 2005, 174: 5874-5883.