

Andrzej Habior

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych

Primary sclerosing cholangitis

STRESZCZENIE

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC) jest przewlekłą, cholestatyczną chorobą wątroby charakteryzującą się naciekami zapalnymi i wtórnym włóknieniem dróg żółciowych. Z PSC często współistnieją nieswoiste zapalenia jelit, głównie wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Etiopatogeneza PSC nie jest w pełni poznana i uważa się, że choroba to wynik współdziałania wielu czynników, wśród których, poza immunologicznymi, najczęściej wymieniane są czynniki genetyczne, infekcyjne i toksyczne, a także różne czynniki środowiskowe. Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych jest rzadką chorobą, jednak jej epidemiologia w skali globalnej nie jest znana. W Europie występowanie szacuje się na 0,41–1,3/100 000/rok. Rozpoznanie PSC opiera się na cholangiopankreatografii rezonansu magnetycznego (MRCP). Obecnie, wskazania do endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej (ECPW) są ograniczone i badanie to zarezerwowano wyłącznie dla

chorych z „dominującym zwężeniem”, przewidzianych do leczenia endoskopowego. U chorych z PSC wzrasta ryzyko nowotworów i to nie tylko raka dróg żółciowych, ale także raka pęcherzyka żółciowego, a przede wszystkim — raka jelita grubego. Obecnie nie ma skutecznego leczenia farmakologicznego PSC i przeszczepienie wątroby jest jedynym sposobem postępowania terapeutycznego. Kandydatami do przeszczepienia są pacjenci z wtórną marskością i niewydolnością wątroby, a także chorzy bez cech zaawansowanej choroby wątroby, ale z podejrzeniem raka dróg żółciowych. Ryzyko raka jelita grubego nie zmniejsza się po przeszczepieniu wątroby. Wszyscy chorzy z PSC, już od momentu rozpoznania tej choroby, powinni podlegać nadzorowi onkologicznemu, ponieważ obecnie jest to jedyna strategia zmniejszająca ryzyko nowotworowe u tych pacjentów.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 2–3, 74–84

Słowa kluczowe: cholestaza, epidemiologia, rozpoznanie, leczenie, rak dróg żółciowych

ABSTRACT

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic cholestatic liver disease characterised by inflammation and fibrosis of the bile ducts and is strongly associated with inflammatory bowel diseases, mainly with ulcerative colitis. Many different factors, including immunological, genetic, bacterial, toxic and environmental may contribute to its pathogenesis. PSC is a rare disease. The global epidemiology is not known precisely. In Europe the incidence is as low as 0.41–1.3/100,000/year, and is classified as an orphan disease. The diagnosis of PSC can be confirmed by magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP). Currently, the indications for endoscopic retrograde cholangiopancreatography

are limited to patients with dominant bile duct stenoses who need a therapeutic procedure. PSC increases risk of neoplasia, not only in the biliary tree but also in the gallbladder and, what is more important, in the large bowel. Current medical therapies of PSC are unsatisfactory and liver transplantation continues to be the only therapeutic option for patients with advanced liver disease or suspected of cholangiocarcinoma. The increased risk of colon cancer is maintained after liver transplantation. All PSC patients should be enrolled, starting from the diagnosis, into a surveillance programme, which is the only strategy decreasing the cancer risk.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 2–3, 74–84

Key words: cholestasis, epidemiology, diagnosis, treatment, cholangiocarcinoma

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.
Andrzej Habior
Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii CMKP,
Centrum Onkologii
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Rentgena 5, 02–781
Warszawa
tel.: 22 546 23 28
faks: 22 546 30 35
e-mail: ahab@coi.waw.pl

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC, *primary sclerosing cholangitis*) jest przewlekłą, cholestatyczną chorobą charakteryzującą się naciekami zapalnymi i postępującym zwłóknieniem zewnątrz- i/lub wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych oraz pęcherzyka żółciowego. Choroba jest nieodwracalna, prowadzi do marskości wątroby i do typowych dla marskości zagrażających życiu powikłań, jak krwotoki z żyłaków przełyku, wodobrzusze lub niewydolność wątroby. Z PSC bardzo często współistnieją nieswoiste zapalenia jelit, a szczególnie wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG). Częstym powikłaniem PSC są nowotwory — rak pęcherzyka i dróg żółciowych, a także rak jelita grubego [1]. Etiopatogeneza choroby nie jest w pełni poznana. Wiele danych wskazuje, że za wystąpienie PSC odpowiadają liczne czynniki, wśród których główną rolę przypisuje się predyspozycji genetycznej i mechanizmom autoimmunologicznym. Choć rozpoznanie PSC jest stosunkowo łatwe, to jednak wobec niejasnej etiopatogenezy nie udaje się znaleźć skutecznych sposobów leczenia przyczynowego. Złe rokowanie, niezadowalające wyniki leczenia oraz brak skutecznych metod wczesnego wykrywania powikłań nowotworowych sprawiają, że PSC od lat wzbudza duże zainteresowanie zarówno klinicystów, jak i badaczy z kręgu nauk podstawowych.

EPIDEMIOLOGIA

Powszechnie przyjmuje się, że PSC jest rzadką chorobą (zaliczaną do tzw. chorób sierocych), chociaż nie ma dokładnych danych epidemiologicznych oceniających jej występowanie w skali globalnej. Z dwóch badań populacyjnych przeprowadzonych w Europie i Ameryce Północnej wynika, że roczna zapadalność wynosi 0,41–1,3 na 100 000, a chorobowość 8,5–13 na 100 000 mieszkańców [2, 3]. Z porównania wyników tych badań z prowadzonymi na mniejszą skalę obserwacjami w innych regionach wynika, że PSC znacznie częściej występuje w USA, Wielkiej Brytanii i w krajach skandynawskich niż na południu Europy, w Azji, Afryce oraz w tych regionach Ameryki Północnej, w których przeważa ludność niemająca korzeni północnoeuropejskich [4, 5]. Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych może wystąpić w każdym wieku, zarówno u dzieci, jak i u osób w wieku podeszłym, ale najczęściej rozpoczyna się w trzeciej lub czwartej dekadzie życia. Choroba częściej występuje u mężczyzn (70–75%) [6]. Bardzo charakterystyczne dla

PSC jest współwystępowanie nieswoistych zapaleń jelit. Taką koincydencję obserwuje się u ponad 75% chorych z PSC i najczęściej jest to WZJG, a jedynie u kilkunastu procent chorych — choroba Leśniowskiego-Crohna, która jest zlokalizowana prawie zawsze w jelicie grubym. Częstość współistnienia WZJG z PSC zależy od regionu geograficznego. W Europie i Ameryce Północnej WZJG występuje u około 90% chorych z PSC, natomiast w krajach basenu Morza Śródziemnego (Włochy, Hiszpania) oraz w Azji to współistnienie nie przekracza 50%. Należy podkreślić, że wszelkie dane epidemiologiczne na temat PSC pochodzące spoza Europy Zachodniej, Skandynawii i USA są oparte na nielicznych badaniach obserwacyjnych i muszą być przyjmowane z dużą ostrożnością [7].

ETIOPATOGENEZA

Etiopatogeneza PSC nie jest w pełni poznana i prawdopodobnie ma złożony charakter. Dużą rolę w powstaniu PSC przypisuje się mechanizmom immunologicznym. Za tą hipotezą przemawia częste współistnienie PSC z chorobami, których patogeneza immunologiczna jest prawdopodobna lub udowodniona (tab. 1). Około 1/4 chorych z PSC ma jedną lub kilka chorób wymienionych w tabeli 1. Na tło immunologiczne PSC może również wskazywać częsta obecność różnych autoprzeciwciał. U większości chorych z PSC (do 90%) obecne są przeciwciała przeciwko cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych typu okołojądrowego (p-ANCA). Także przeciwciała przeciwjądrowe (ANA) i antykardiolipinowe spotyka się u znacznej liczby chorych (odpowiednio — do 77% i do 66%). Inne autoprzeciwciała: przeciw mięśniom gładkim (SMA, *smooth muscle antibody*), przeciw peroksydazie tarczycowej, tyreoglobulinie i czynnik reumatoidalny (RF, *rheumatoid factor*) również są dość często wykrywane u chorych z PSC [9]. Jednak żadne z tych przeciwciał nie jest swoiste dla PSC i prawdopodobnie nie są one czynnikami etiologicznymi, a jedynie markerami choroby, pojawiającymi się w organizmie pacjenta jako skutek zaburzeń immunologicznych. Hipotezę znaczącej roli mechanizmów immunologicznych w patogenezie PSC podważają niektóre cechy obrazu klinicznego i przebiegu tej choroby, jak: a) objawy typowe dla zaburzeń immunologicznych są mniej wyraźne w PSC w porównaniu z innymi chorobami wątroby o autoimmunologicznej patogenezie (autoimmunologiczne zapalenie i pierwotna żółciowa

Tabela 1. Choroby o udokumentowanej lub prawdopodobnej immunologicznej patogenezie współistniejące z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (PSC) [wg 8]

Wrzodzące zapalenie jelita grubego	Śródmiąższowe zapalenie nerek
Autoimmunologiczne zapalenie trzustki	Toczeń układowy trzewny
Cukrzyca	Zapalenia naczyń
Autoimmunologiczne choroby tarczycy	Zapalenie pęcherzyków płucnych
Łuszczycyca	Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych
Choroba trzewna	Reumatoidalne zapalenie stawów
Sarkoidoza	Idiopatyczna plamica małopłytkowa
Stwardnienie rozsiane	Zgorzelinowe zapalenie skóry
Zespół Sjögrena	Zapalenie wielomięśniowe
Bielactwo	Zwłóknienie zaotrzewnowe

Tabela 2. Cechy pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC) w porównaniu z innymi autoimmunologicznymi chorobami wątroby

Charakterystyka	PSC	AIH	PBC
Wiek	Dzieci i dorośli	Dzieci i dorośli	Dorośli
Kobiety (%)	< 30	60	90
Autoantygeny	Nie	Tak	Tak
Autoprzeciwi ciała	Tak	Tak	Tak
HLA B8, DR3	Często	Bardzo często	Często
Nieswoiste zapalenia jelit	Często	Rzadko	Rzadko
Odpowiedź na leczenie glikokortykosteroidami	Nie ma	Dobra	Wątpliwa*

*niekiedy może być dobra odpowiedź, ale leczenie nie jest stosowane ze względu na objawy niepożądane; AIH — autoimmunologiczne zapalenie wątroby, PBC — pierwotna żółciowa marskość wątroby, HLA — antygeny zgodności tkankowej

marskość wątroby), b) rzadsze występowanie u kobiet, c) nieskuteczność leczenia immunosupresyjnego (tab. 2).

Na rolę czynników genetycznych w patogenezie PSC wskazuje wiele danych epidemiologicznych, jak również wyniki bezpośrednich badań genetyczno-molekularnych u chorych. Krewni pierwszego stopnia chorych z PSC mają 100 razy większe ryzyko rozwoju tej choroby w porównaniu z ryzykiem w populacji ogólnej. U bliźniąt ryzyko wystąpienia PSC jest jeszcze większe [10]. Znaczne różnice w zachorowaniu na PSC w różnych regionach świata, zależne w dużym stopniu od zróżnicowania etnicznego jednoznacznie wskazują na rolę czynników genetycznych w patogenezie choroby [11]. Badania kompleksu genów głównego układu zgodności tkankowej wykazały związek między określonymi haplotypami genów HLA (*human leukocyte antigens*) klasy I i II a ryzykiem wystąpienia PSC; HLA B8 i DR3 częściej występują u osób z PSC w porównaniu

z populacją zdrowych. Polimorfizm genów HLA, których produkty odgrywają ważną rolę w immunologicznych mechanizmach odpowiedzi komórkowej, a także polimorfizmy genów zlokalizowanych w sąsiedztwie HLA, kodujące między innymi czynnik martwicy nowotworów (TNF, *tumor necrosis factor*) i niektóre białka dopełniacza — również uczestniczące w procesach immunologicznych, łączą we wspólny mechanizm patogenezy PSC czynniki genetyczne i immunologiczne [9, 12]. Ostatnie badania polimorfizmów pojedynczych nukleotydów w dużych grupach chorych z zastosowaniem nowoczesnych technik molekularnych wykazały korelację znacznie większej liczby genów HLA i nie-HLA z występowaniem PSC [13, 14]. Do czynników immunologicznych i genetycznych, które jak się wydaje odgrywają główną rolę w patogenezie PSC należy dodać mechanizmy infekcyjne, toksyczne i środowiskowe. Częste współistnienie WZJG u chorych z PSC zwróciło uwagę na możliwość

Tabela 3. Lokalizacja zmian patologicznych w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych (PSC) [wg 15]

Lokalizacja zmian	Częstość występowania (%)	PSC
Wszystkie odcinki dróg żółciowych (wewnątrzwątrobowe i zewnątrzwątrobowe)		60
Tylko drogi wewnątrzwątrobowe		25
Tylko drogi zewnątrzwątrobowe		4
„Dominujące” zwężenie*		do 35
Zmiany w przewodnikach żółciowych (widoczne wyłącznie w badaniu mikroskopowym)		2–10

*termin „dominujące” oznacza znaczne zwężenie dróg żółciowych w okolicy połączenia lewego i prawego przewodu wątrobowego w przewod wątrobowy wspólny lub istotne zwężenie przewodu żółciowego wspólnego

uszkodzenia dróg żółciowych przez bakterie, toksyny bakteryjne i reakcje immunologiczne spowodowane przez nieprawidłowe cząsteczki adhezyjne i limfocyty T przemieszczające się krążeniem wrotnym z chorego jelita do wątroby. Hipotezę „bakteryjną”, jako pojedynczą przyczynę PSC osłabia fakt rzadkiego występowania PSC w populacji chorych na nieswoiste zapalenia jelit (2,4–7,5%). Teoria „toksyczna” opiera się głównie na wynikach badań na modelach doświadczalnych, w których wykazywano uszkodzenie dróg żółciowych przez genetycznie lub chemicznie zmodyfikowane składniki żółci. Podobne do PSC zmiany morfologiczne w drogach żółciowych obserwowano u zwierząt doświadczalnych w następstwie niedokrwienia [12].

Wyniki dotychczasowych badań jednoznacznie wskazują, że PSC to nie choroba „jednego genu” ani wynik jednego mechanizmu patogenetycznego. Przyjmuje się, że jest to choroba o bardzo złożonej etiopatogenezie i najpewniej jest wynikiem działania czynników infekcyjnych i zaburzonej reakcji immunologicznych u osób z genetycznie uwarunkowaną predyspozycją i dodatkowym działaniem prawdopodobnie licznych, bliżej niezidentyfikowanych czynników środowiskowych [9].

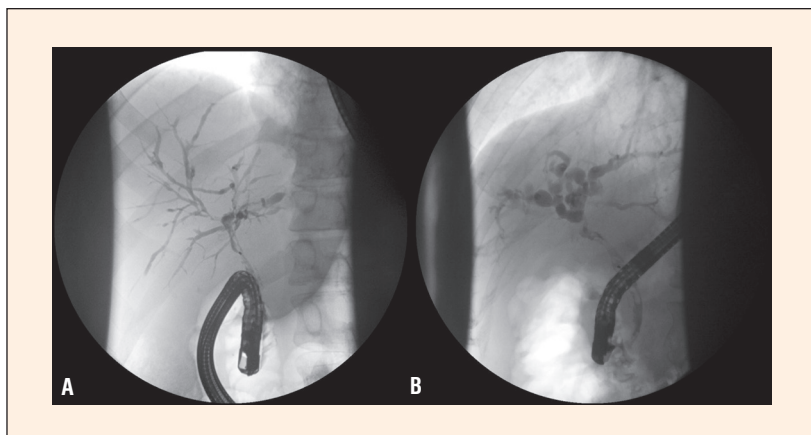
OBRAZ KLINICZNY

Przewlekły proces zapalny z następowym zwłóknieniem dróg żółciowych powoduje utrudnienie tworzenia i przepływu żółci, czyli cholestazę. Czas pojawienia się objawów i ich rodzaj zależą od lokalizacji zmian patologicznych w drzewie żółciowym (tab. 3). W przypadkach, gdy zmiany ograniczone są do wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, objawy mogą wystąpić późno i są niewielkie. Natomiast w przypadkach zajęcia zewnątrzwątrobowych odcinków układu żółciowego,

a szczególnie u chorych z tak zwanym „dominującym zwężeniem” objawy kliniczne mogą być wyraźniejsze. Charakterystycznym, ale niewystępującym u wszystkich chorych objawem przewlekłej cholestazy jest świąd, który obserwuje się u 25–59% chorych z PSC w chwili rozpoznania. Natomiast najczęstszym objawem występującym u ponad 65% chorych z PSC jest uczucie przewlekłego zmęczenia, nieproporcjonalnego do obciążeń psychofizycznych pacjenta. Dość często (16–37%), szczególnie u chorych z „dominującym zwężeniem”, pojawiają się objawy obserwowane w kamicy dróg żółciowych, jak bóle w prawym podżebrzu, znaczna, ale przemijająca żółtaczka, a nawet typowe objawy zapalenia dróg żółciowych (5–28%). Z czasem trwania choroby pojawia się coraz wyraźniejsza żółtaczka, przeczasy i przebarwienia na skórze, spadek masy ciała, powiększenie wątroby i śledziony oraz inne objawy niewydolności wątroby i/lub nadciśnienia wrotnego (wodobrzusze, żyłaki przełyku). U znacznej części chorych (15–44%) PSC przez długi czas przebiega bezobjawowo i diagnostyka podejmowana jest z powodu przypadkowo stwierdzonego podwyższenia aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP) i/lub gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP) — enzymów powszechnie uznawanych z czułe wskaźniki cholestazy [1, 6, 16].

PRZEBIEG NATURALNY

Typowy chory z PSC to młody lub w średnim wieku mężczyzna z objawami i laboratoryjnymi wykładnikami cholestazy oraz z nieswoistym zapaleniem jelita grubego. Średni czas przeżycia chorych z PSC przed epoką przeszczepiania wątroby wynosił 12–17 lat. Historia naturalna choroby jest bardzo zmienna. U niektórych osób (szczególnie dotyczy to chorych z wewnątrzwątrobowym PSC) choroba



Rycina 1. Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna — na zdjęciach widoczne są typowe dla PSC zmiany w drogach żółciowych pod postacią odcinkowych poszerzeń i przewężeń, nierównych ścian oraz amputacji obwodowych odgałęzień; A — zmiany średnio nasilone, B — zmiany duże

przez długi czas przebiega skrycie i bezobjawowo. W tej grupie, jedynie 25% chorych nie przeżywa dłużej niż 7 lat. Natomiast przebieg objawowej postaci PSC jest gorszy — 50% chorych umiera w ciągu 8 lat [15]. Od czasów, kiedy przeszczepianie wątroby stało się standardową procedurą w dotychczas nieuleczalnych chorobach tego narządu, rokowanie w PSC znacznie się poprawiło. Ponad 80% chorych przeżywa 5 lat po przeszczepieniu [17]. U 6–20% chorych z PSC dochodzi do rozwoju raka dróg żółciowych, którego rozpoznawanie i leczenie jest obecnie bardzo trudne i mało skuteczne. Ponadto, osoby z PSC mają zwiększone ryzyko raka jelita grubego, raka wątrobowo-komórkowego oraz raka pęcherzyka żółciowego i te powikłania negatywnie rzutują na przeżycie chorych [18].

ROZPOZNIANIE

Dwa prestiżowe i najbardziej opinio-twórcze towarzystwa hepatologiczne — *European Association for the Study of the Liver* (EASL) w 2009 roku i *American Association for the Study of Liver Disease* (AASLD) w 2010 roku opublikowały zalecenia dotyczące rozpoznawania i leczenia PSC. Przedstawione poniżej zasady oparte są na tych dokumentach [19, 20].

Do rozpoznania PSC konieczne jest spełnienie wszystkich trzech poniższych warunków: 1) zwiększona aktywność w surowicy krwi enzymów wskazujących na cholestazę, 2) obecność nieprawidłowości w drogach żółciowych w badaniach obrazowych i 3) wykluczenie wtórnego zwężającego zapalenia dróg

żółciowych i innych chorób przebiegających z cholestazą.

Badania laboratoryjne

Podstawowym wskaźnikiem cholestazy w badaniach laboratoryjnych jest podwyższenie aktywności ALP. Jednak źródłem ALP mogą być inne narządy, a nie tylko wątroba. Zwykle, w praktyce klinicznej, nie ma możliwości oznaczenia izoenzymów ALP w celu określenia jej narządowego pochodzenia i dlatego enzymem wzmacniającą wartość diagnostyczną ALP w odniesieniu do cholestazy jest GGTP. Zatem podwyższenie aktywności obu enzymów z bardzo dużym prawdopodobieństwem wskazuje na cholestazę, jednak nie rozstrzyga o rozpoznaniu PSC. Natomiast izolowany wzrost każdego z tych enzymów może występować w różnych stanach patologicznych niezwiązanych z chorobami wątroby i dróg żółciowych. Niewielkie podwyższenie aktywności aminotransferaz (AST [asparaginianowej], ALT [alaninowej]) jest często obserwowane u chorych z PSC i nie ma wartości diagnostycznej. Natomiast wyraźny wzrost aktywności aminotransferaz (powyżej 100–150 $\mu\text{m}/\text{l}$) u chorego z PSC wskazywać może na współistnienie innej patologii wątroby (tzw. zespół nakładania). Oznaczanie różnych autoprzeciwciał występujących w PSC ma znikome znaczenie w rozpoznaniu tej choroby. Bywa czasem przydatne w różnicowaniu zespołów nakładania lub rozpoznawaniu współistniejących z PSC innych chorób autoimmunologicznych (tab. 1).

Badania obrazowe

Według najnowszych wytycznych EASL i AASLD podstawą rozpoznania PSC są nieprawidłowości dróg żółciowych stwierdzane w cholangiopankreatografii rezonansu magnetycznego (MRCP, magnetic resonance cholangiopancreatography). Przez wiele lat głównym badaniem obrazowym wykorzystywanym w różnicowaniu przyczyn cholestazy była endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW). Za pomocą tej techniki można bardzo dobrze uwidocznić charakterystyczne dla PSC nieprawidłowości dróg żółciowych, jak nierówności ścian, odcinkowe zwężenia i poszerzenia światła przewodów (obraz koralu, *beaded pattern*) (ryc. 1). Można także uwidocznić nieprawidłowości w obrazie pęcherzyka żółciowego — pogrubienie i nierówność ścian. Jednak ECPW jest badaniem inwazyjnym obarczonym istotnym

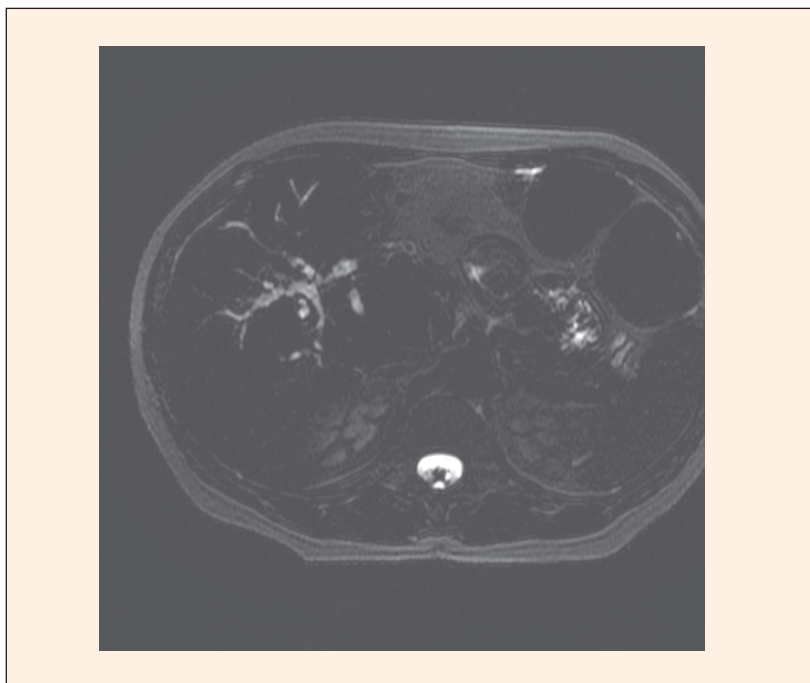
ryzykiem powikłań i dlatego obecnie technika ta zarezerwowana jest dla szczególnych przypadków PSC. Dotyczy to prawie wyłącznie nierzadkich postaci PSC z dominującym zwężeniem (tab. 3), w których wskazana może być interwencja lecznicza polegająca na wprowadzeniu protezy metodą endoskopową. Cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego jest badaniem nieinwazyjnym. Za jego pomocą można łatwo uwidocznnić wszystkie typowe dla PSC nieprawidłowości (ryc. 2, 3). Czulość (83–100%) i swoistość (92–100%) MRCP w rozpoznawaniu PSC jest porównywalna z ECPW, a ponadto badaniem tym można uwidocznnić mało zaawansowane zmiany i nieprawidłowości w drogach żółciowych leżące proksymalnie od istotnego zwężenia, które z tego powodu nie są możliwe do wykrycia w ECPW [21]. Ultrasonografia, chociaż jest najtańszą i najbardziej dostępną ze wszystkich metod obrazowania narządów jamy brzusznej, nie przydaje się w diagnostyce PSC, ponieważ badaniem tym nie można dobrze uwidocznnić zmian w drogach żółciowych.

Wykluczenie innych przyczyn uszkodzenia dróg żółciowych

Nieprawidłowości w drogach żółciowych powodujące cholestazę z jej klinicznymi i laboratoryjnymi wykładnikami i wyglądające w MRCP jak zmiany typowe dla PSC mogą powstawać z wielu przyczyn. Uszkodzenie dróg żółciowych o charakterze zapalnym, może być powikłaniem chorób, urazów lub działań leczniczych i wówczas będzie klasyfikowane, jako wtórne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. Zmiany w drogach żółciowych mogą również elementem ogólnoustrojowych lub lokalnych chorób o różnej naturze. Różnicowanie zmian wtórnych w drogach żółciowych z PSC jest trudne. Przykład stanowi klasyczna cholecystektomia, po której może dojść do zwężeń, poszerzeń i nierówności przewodu żółciowego wspólnego, a nawet bardziej proksymalnych odcinków dróg żółciowych. W takich przypadkach trudno jest rozstrzygnąć, czy obserwowane zmiany są następstwem operacji czy objawem PSC. Wówczas, w różnicowaniu pomocne będą badania autoprzeciwią, wywiady co do współistniejących chorób o naturze immunologicznej, wywiady rodzinne, a przede wszystkim badanie kolonoskopowe i ocena wycinków błony śluzowej jelita grubego w kierunku nieswoistej choroby zapalnej. Listę najczęstszych przyczyn



Rycina 2. Cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego. Technika 3D — rekonstrukcja w płaszczyźnie czołowej. Badanie bez kontrastu dożylnego — pokazuje płyn (żółć) w obrębie dróg i pęcherzyka żółciowego. Sygnał miększu wątroby i pozostałych struktur jest wytłumiony. Widoczne są liczne poszerzenia i odcinkowe poszerzenia w obrębie dróg żółciowych wewnątrzwątrobowych. Największe nasilenie zmian stwierdza się w lewym przewodzie wątrobowym (↑). Stwierdza się także objaw amputacji obwodowych odcinków dróg żółciowych (↑↑). [Dzięki uprzejmości dr. J. Pałuckiego]



Rycina 3. Cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego u tego samego pacjenta co na rycinie 2. Przekroje poprzeczne [Dzięki uprzejmości dr. J. Pałuckiego]

uszkodzeń dróg żółciowych, które muszą być wzięte pod uwagę w procesie diagnostycznym PSC przedstawiono w tabeli 4.

Szczególnej uwagi wymaga różnicowanie PSC z najczęstszą formą choroby IgG4-zależnej, jaką jest autoimmunologiczne zapalenie trzustki i dróg żółciowych (AIP-SC, *IgG4 associated autoimmune pancreatitis-sclerosing cholangitis*). Niektóre cechy (głównie w badaniach obrazowych) autoimmunologicznego IgG4-zależnego AIP-SC są podobne do PSC. Różnicowanie tych dwóch jednostek ma znaczenie praktyczne, ponieważ leczeniem glikokortykosteroidami, które jest nieskuteczne w PSC, można osiągnąć spektakularny sukces u chorych z AIP-SC. Najważniejsze cechy pomocne w różnicowaniu PSC z AIP-SC przedstawiono w tabeli 5.

Rozpoznawanie szczególnych form PSC

U niektórych chorych z objawami i wynikami badań laboratoryjnych wskazujących na cholestazę, badanie MRCP nie potwierdza podejrzenia PSC. Pod takim obrazem klinicznym kryć się może dość rzadka postać PSC, w której zmiany patologiczne zlokalizowane są wyłącznie w początkowych odcinkach układu żółciowego, czyli obejmują przewodniki międzyzrądkowe. Jest to tak zwana wewnątrzwątrobową postacią PSC (*small duct PSC*) (tab. 3). W tych przypadkach rozstrzygającym badaniem jest ocena histopatologiczna

Tabela 4. Najczęstsze, poza PSC, przyczyny zmian patologicznych w drogach żółciowych [wg 1, 22]

Wtórne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
Kamica dróg żółciowych
Zakażenia
Zapalenie trzustki
Zabiegi chirurgiczne na drogach żółciowych
Urazy jamy brzusznej
Polekowe
Chemoembolizacja zmian nowotworowych przez tętnice wątrobową
Zmiany w przebiegu innych chorób dróg żółciowych podobne do zmian w PSC
Choroba IgG4-zależna
Eozynofilowe zapalenie
Cholangiopatia w przebiegu AIDS
Niedokrwienne zapalenie
Wady wrodzone
Rak dróg żółciowych

Tabela 5. Różnicowanie pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC) z IgG4-zależnym autoimmunologicznym zapaleniem trzustki i dróg żółciowych (AIP-SC) [wg 9, zmodyfikowane]

	PSC	AIP-SC
Płeć i wiek	Często mężczyźni młodzi i w średnim wieku	Przeważnie starsi mężczyźni
Współistnienie nieswoistych zapaleń jelit	Często	Rzadko
	Nie	Tak
Badania laboratoryjne,	Cechy cholestazy, bilirubina rzadko podwyższona	Czasem cechy cholestazy bilirubina często podwyższona
Immunoglobulina IgG4 w surowicy	Prawidłowa	Podwyższona
Histologia (immunohistochemia)	Plazmocyty IgG4 (-)	Plazmocyty IgG4 (+)
Leczenie glikokortykosteroidami	Nieskuteczne	Skuteczne

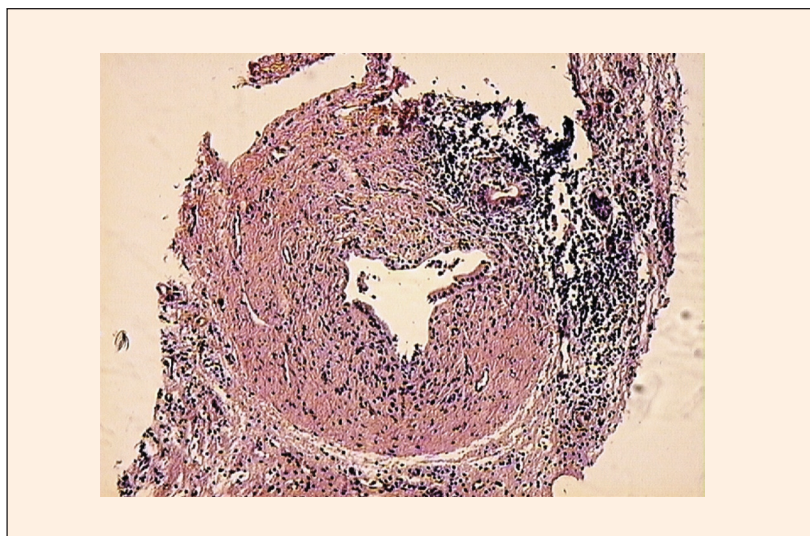
punktatu wątroby (ryc. 4). W innych formach PSC, gdy zajęte są przewody żółciowe o większym kalibrze, co umożliwia ich ocenę w MRCP, biopsja wątroby nie jest konieczna.

Rozpoznawanie raka dróg żółciowych u chorych z PSC

Częstym i niepomyślnym powikłaniem PSC jest rak wywodzący się z komórek przewodów żółciowych (CC, *cholangiocarcinoma*). Odsetek pacjentów, u których dochodzi do rozwoju raka, szacuje się na 6–20% [1, 6, 16, 18]. Tak duży rozrzut tego wskaźnika wynika z wielkości badanych grup, czasu obserwacji, metod rozpoznawania i potwierdzenia rozpoznania CC oraz od regionu geograficznego. Roczna zapadalność na CC u chorych z PSC wynosi 0,5–1,5% [18]. Połowa przypadków CC jest rozpoznawana w ciągu pierwszego roku od diagnozy PSC, gdy u wielu chorych nie doszło jeszcze do marskości wątroby. Świadczy to o innej onkogenezie CC w PSC niż powszechnie znana, trwająca wiele lat sekwencja w przypadkach raka wątrobowo-komórkowego: ostre uszkodzenie — przewlekłe zapalenie — marskość wątroby — rak.

Diagnostyka różnicowa między PSC a PSC z CC jest bardzo trudna. Zmiany w obrazie klinicznym PSC: nasilająca się żółtaczka, spadek masy ciała i bóle w prawym nadbrzuszu powinny być niepokojącym sygnałem dla lekarza, ale nie są wystarczające do rozpoznania CC. Dotychczas nie opracowano skutecznej metody wczesnego rozpoznawania tego nowotworu i mimo znacznych wysiłków w kierunku poprawienia diagnostyki, ponad 1/3 przypadków CC jest rozpoznawana w czasie laparotomii wykonywanej z powodu wątpliwości przy kwalifikacji do przeszczepienia wątroby lub w badaniu eksplantu po przeszczepieniu bez wcześniejszego rozpoznania CC albo w badaniu pośmiertnym.

Rzadko się zdarza, że badanie obrazowe (USG, ECPW, MRCP) lub ich kombinacje, a nawet pozytonowa emisyjna tomografia (PET, *positron emission tomography*) umożliwiają rozpoznania CC we wczesnej fazie kwalifikującej się do skutecznego leczenia. Podobnie oceniana jest przydatność tak zwanych markerów nowotworowych. Spośród nich, od lat największe zainteresowanie wzbudza antygen CA 19-9 (*carbohydrate antigen 19-9*). Chociaż w niektórych badaniach wykazywano zadowalającą czułość i swoistość tego markera (odpowiednio 90% i 98%) jednak dotychczas



Rycina 4. Wewnątrzwątrobowe pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*small duct PSC*). Na zdjęciu widoczny jest fragment dużej przestrzeni wrotnej z dość obfitym naciekiem zapalnym oraz przewodnikiem żółciowym otoczonym szerokim mankietem koncentrycznie ułożonych włókien kolagenowych. Światło przewodnika jest zwężone i zniekształcone. Skąpy naciek zapalny wokół przewodnika w mankiecie włókien kolagenowych. Barwienie hematoksylina i eozyną $\times 60$. Badanie wykonała doc. dr hab. Bożena Walewska-Zielecka z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

nie ustalono warunków jego użycia (wartości graniczne, skojarzenie z innymi badaniami itp.) i wiarygodności [18].

Pewne nadzieje poprawy wyników wczesnego rozpoznawania CC u chorych z PSC budzą molekularne metody diagnostyczne. Ostatnio opublikowane badanie oparte na analizie proteomicznej składników żółci pozwoliło na rozstrzygnięcie, czy zwężenie przewodów żółciowych u chorego z PSC są jeszcze zwężeniami zapalnymi czy już nowotworowymi [23]. Aktualnie powszechnie akceptowanym postępowaniem w przypadkach PSC budzących podejrzenie CC jest badanie cytologiczne żółci (wymaz szczoteczkowy z dojścia endoskopowego) skojarzone z badaniem albo najlepiej zestawem kilku badań obrazowych i z oznaczeniem w surowicy krwi markerów nowotworowych [18].

LECZENIE

Nie ma skutecznego leczenia PSC. U wszystkich chorych PSC w różnym tempie postępuje do marskości wątroby i jej powikłań albo, niezależnie od zaawansowania zmian morfologicznych w wątrobie i czasu trwania PSC, u pacjenta rozwija się CC. Ze względu na nie w pełni poznaną etiopatogenezę, trudności diagnostyczne i brak dobrych wskaźników

prognostycznych trudno jest znaleźć skuteczny sposób leczenia PSC. W historii badań nad tą chorobą próbowano różnych sposobów postępowania, które można podzielić na leczenie: 1) farmakologiczne, 2) endoskopowe i 3) chirurgiczne.

Leczenie farmakologiczne

W leczeniu PSC stosowano wiele leków o różnym profilu farmakologicznym. Wszystkie próby z lekami przeciwzapalnymi (glikokortykosteroidy, D-penicylamina), lekami o potencjalnym działaniu przeciwzwłóknieniowym (kolchicina), preparatami antycholestatycznymi (kwas ursodeoksycholowy [UDCA, *ursodeoxycholic acid*]) i lekami immunosupresyjnymi (m.in. takrolimus, cyklosporyna, metotreksat, etanercept, azatiopryna) okazały się nieskuteczne. Chociaż w niektórych próbach obserwowano częściową poprawę parametrów laboratoryjnych, lub objawów klinicznych, to w odniesieniu do wszystkich stosowanych leków można uznać, że nie powodują wyleczenia PSC. Najwięcej nadziei wiązano z UDCA ze względu na jego wielokierunkowe działanie farmakologiczne, które w kilku punktach jest zbieżne z zaburzeniami spotykanymi w PSC. Kwas ursodeoksycholowy oceniano w wielu badaniach i w żadnym nie udowodniono korzystnego wpływu na przeżycie chorych z PSC. Co więcej, przeprowadzona w ostatnich latach pod wpływem zachęcających wyników w badaniach wstępnych formalna próba z dużymi dawkami UDCA (28–30 mg/kg) wykazała niekorzystny wpływ tego leczenia na przebieg PSC [24, 25]. W świetle tych badań i dyskusji oficjalne stanowisko europejskiego (EASL) i amerykańskiego towarzystwa hepatologicznego (AASLD) jest zgodne — żadne w swoich rekomendacjach nie zaleca stosowania UDCA u chorych z PSC [19, 20]. Takie stanowisko nie oznacza zakazu stosowania UDCA i w praktyce klinicznej, w związku z przynajmniej częściowymi korzyściami płynącymi z leczenia tym preparatem, a z drugiej strony — z nietoksycznością, UDCA jest powszechnie stosowany w średnich, standardowych dawkach: 10–20 mg/kg/dobę.

Leczenie endoskopowe

W związku z brakiem wyraźnej skuteczności leczenia endoskopowego, które od czasu wprowadzenia do praktyki klinicznej ECPW próbowano stosować u chorych z PSC, aktu-

alne zalecenia ograniczają zastosowanie tej metody do bardzo szczególnych przypadków. Leczenie endoskopowe u chorych z PSC ma na celu poprawić odpływ żółci poprzez poszerzenie przewodów żółciowych, o ile zwężenie znajduje się w zasięgu tej procedury. Stosuje się poszerzenie zwężenia/zwężeń balonami lub wprowadzane są protezy. W zasadzie, leczenie endoskopowe ma zastosowanie wyłącznie w wybranych przypadkach z dominującym zwężeniem (tab. 3). Pamiętać należy, że zabiegów endoskopowych nie można powtarzać wielokrotnie, ponieważ ze wzrostem ich liczby wzrasta ryzyko powikłań [26].

Leczenie operacyjne

Leczenie chirurgiczne pod postacią zabiegów resekcyjnych wchodzi w rachubę w przypadkach CC wkląjącego PSC, ale jest rzadko stosowane ze względu na brak standardów dotyczących wskazań i kwalifikacji, a przede wszystkim ze względu na niezadowalające wyniki. Obecnie pojęcie „leczenie chirurgiczne” oznacza przeszczepienie wątroby (PW). Chorzy z PSC mają dwa rodzaje wskazań do PW: 1) objawy terminalnej fazy marskości wątroby — tryb kwalifikacji do PW jest w tych przypadkach taki sam jak w marskości wątroby o innej etiologii; 2) CC — sytuacja o wiele trudniejsza niż podejmowanie decyzji o PW z powodu niewyrównanej marskości. W przypadkach CC nie ma skutecznych metod wczesnego wykrywania raka, w fazie kwalifikującej się do PW. Nie ma również dobrze opracowanych zasad kwalifikacji do operacji. Wyniki PW u chorych z PSC skierowanych na operację z wykrytym CC są gorsze od wyników PW wykonywanych z powodu „podejrzenia CC”. U chorych z PSC powikłanym rakiem dróg żółciowych nie ma jednolitych światowych wytycznych postępowania. W Europie pewne rozpoznanie CC u pacjenta z PSC jest przeciwwskazaniem do PW [19], podczas gdy w USA rozpoznanie CC jest wskazaniem do rozważenia możliwości resekcji chirurgicznej (w bardzo wyspecjalizowanym ośrodku). Natomiast PW należy brać pod uwagę w szczególnych przypadkach i tylko z poprzedzającą zabieg chemioterapią neoadiuwantową [20].

Wyniki PW w PSC bez CC są dobre. Pięcioletnie przeżycie wynosi 83–89%. Niestety, dużym problemem po pomyślnym PW jest nawrót PSC, który występuje u 9–20% chorych [27].

STANY SZCZEGÓLNE

PSC i nieswoiste zapalenia jelit

Ponad 75% chorych z PSC ma jedną z form nieswoistego zapalenia jelit. Najczęściej jest to WZJG, a u 1–14% osób z PSC występuje choroba Leśniowskiego-Crohna. U wielu chorych z PSC bez klinicznych objawów nieswoistego zapalenia jelita grubego, wykonanie kolonoskopii z pobraniem wycinków do badania histologicznego ujawnia chorobę jelita. Wydaje się, że przyjmowane wskaźniki współistnienia obu chorób są zaniżone. Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u chorych z PSC ma nieco inny obraz. Choroba zwykle przebiega łagodnie i rzadko obserwuje się ciężkie rzuty. W większości przypadków zajęte jest całe jelito grube, a nawet końcowy odcinek jelita cienkiego (backwash ileitis), ale nierzadko opisuje się brak zajęcia odbytnicy. Pacjenci z WZJG/PSC mają większe ryzyko wystąpienia dysplazji w błonie śluzowej jelita grubego, której następstwem jest rak. W związku z wieloma różnicami między WZJG u osób bez PSC, a WZJG współistniejącym z PSC, sugeruje się traktowanie WZJG w obu grupach chorych, jako odrębne jednostki [28].

Leczenie WZJG współistniejącego z PSC jest takie samo, jak w przypadkach WZJG bez choroby wątroby i dróg żółciowych. Na podstawie znanych chemoprewencyjnych właściwości UDCA, EASL zaleca taką formę farmakologicznej prewencji raka jelita grubego [19], natomiast AASLD na podstawie niepewnych danych z obserwacji klinicznych, nie zaleca UDCA w prewencji raka jelita [20]. Wątpliwości co do korzystnego działania UDCA pogłębiły się jeszcze bardziej w świetle ostatnich badań, w których zauważono wzrost

częstości raka jelita grubego u chorych z PSC i WZJG przyjmujących prewencyjnie duże dawki UDCA [29].

Monitorowanie

Wszyscy chorzy z PSC wymagają stałego monitorowania pod kątem postępu choroby do marskości i pojawienia się wskazań do PW. Ponadto konieczna jest obserwacja ze względu na ryzyko rozwoju raka dróg żółciowych, raka pęcherzyka żółciowego i raka jelita grubego. Nie ma jednolitych i powszechnie akceptowanych zasad takiego monitoringu. Większość autorów przyjmuje postępowanie zaproponowane przez Mayo Clinic [30]:

1. Każdy chory z PSC, w chwili rozpoznania choroby powinien mieć kolonoskopię i badanie wycinków z błony śluzowej w kierunku nieswoistego zapalenia jelita.
2. W przypadku stwierdzenia WZJG lub choroby Leśniowskiego-Crohna kolonoskopię wraz z wycinkami w celu wykrycia ognisk dysplazji należy wykonywać co rok.
3. Jeśli pacjent z PSC nie ma nieswoistego zapalenia jelita, kolonoskopię należy wykonywać co około 3 lata.
4. Po PW nadal obowiązuje nadzór kolonoskopowy w odstępach rocznych.
5. Nadzór chorych z PSC pod kątem rozwoju CC, raka pęcherzyka żółciowego i marskości wątroby: należy prowadzić w następującym rytmie: a) badanie kliniczne, badania laboratoryjne („testy wątrobowe”) i USG — co ½ roku; b) markery nowotworowe (CA 19-9) — co ½ roku; c) MRCP — nie częściej niż co 1–2 lata lub zależnie od stanu klinicznego. Opinie co do ostatniego zalecenia są bardzo rozbieżne.

1. Brome U., Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis. W: Boyer T., Wright T., Manns M. (red.). Zakim and Boyer's Hepatology. Saunders, Elsevier 2006: 821–854.
2. Boberg K., Aadland E., Jahnsen J. i wsp. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 99–103.
3. Bambha K., Kim W., Talwalkar J. i wsp. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003; 125: 1364–1369.
4. Toy E., Balusubramanian S., Selmi C. i wsp. The prevalence, incidence and natural history of primary sclerosing cholangitis in an ethnically diverse population. *BMC Gastroenterol.* 2011; 11: 83. Open Access: <http://www.biomedcentral.com/1471-230X/11/83>.
5. Kingham J., Kochar N., Gravenor M. Incidence, clinical patterns and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom. *Gastroenterology* 2004; 126: 1929–1930.
6. Angulo P., Lindor K. Primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999; 30: 325–332.
7. Molodecky N., Kareemi H., Parab R. i wsp. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2011; 53: 1590–1599.
8. Saarinen S., Olerup O., Broome U. Increased frequency of autoimmune diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2000; 95: 3195–3199.

Piśmiennictwo

9. Chapman R., Cullen S. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 3350–3359.
10. Bergquist A., Montgomery S., Bahmanyar S. i wsp. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6: 939–943.
11. Schruppf E., Boberg K. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2001; 15: 553–562.
12. Pollheimer M., Halilbasic E., Fickert P. i wsp. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2011; 25: 727–739.
13. Karlsen T., Franke A., Melum E. i wsp. Genome-wide analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2010; 138: 1102–1111.
14. Melum E., Franke A., Schramm C. i wsp. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA susceptibility loci. *Nat. Genet.* 2011; 43: 17–19.
15. LaRusso N., Shneider B., Black D. i wsp. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology* 2006; 44: 746–764.
16. Tischendorf J., Hecker H., Krüger M. i wsp. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 107–114.
17. Ilyas J., O'Mahony C., Vierling J. Liver transplantation in autoimmune liver diseases. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2011; 25: 765–782.
18. Boberg K., Lind G. Primary sclerosing cholangitis and malignancy. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2011; 25: 753–764.
19. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol.* 2009; 51: 237–267.
20. Chapman R., Fevery J., Kalloo A. i wsp. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51: 660–678.
21. Dave M., Elmunzer B., Dwamena B. i wsp. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2010; 256: 387–396.
22. Ruemmele P., Hofstaedter F., Gelbmann C. Secondary sclerosing cholangitis. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2009; 6: 287–295.
23. Lankisch T., Metzger J., Negm A. i wsp. Bile proteomic profiles differentiate cholangiocarcinoma from primary sclerosing cholangitis and choledocholithiasis. *Hepatology* 2011; 53: 875–884. doi: 10.1002/hep.24103.
24. Lindor K., Kowdley K., Luketic V. i wsp. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50: 808–814.
25. Imam M., Sinakos E., Gossard A. i wsp. High-dose ursodeoxycholic acid increases risk of adverse outcomes in patients with early stage primary sclerosing cholangitis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 34: 1185–1192.
26. Weismüller T., Lankisch T. Medical and endoscopic therapy of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2011; 25: 741–752.
27. Ilyas J., O'Mahony C., Vierling J. Liver transplantation in autoimmune liver diseases. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2011; 25: 765–782.
28. Broomé U., Bergquist A. Primary sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and colon cancer. *Semin. Liver Dis.* 2006; 26: 31–41.
29. Eaton J., Silveira M., Pardi D. i wsp. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2011; 106: 1638–1645.
30. Razumilava N., Gores G., Lindor K. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2011; 54: 1842–1852.