Primární sklerozující cholangitida

Primární sklerozující cholangitida (PSC) je chronické cholestatické onemocnění, jehož podstatou je postupná zánětlivá fibrotizace intra- i extrahepatických žlučovodů. Onemocnění nemá dobrou prognózu, má sklon k progresi, vzniku **cirhózy jater** a jaterního selhání.

Většinu postižených (až 2/3) tvoří muži a průměrný věk v době diagnózy je cca 40 let. Je poměrně dobře stanoven vztah mezi primární sklerozující cholangitidou a idiopatickými střevními záněty (IBD), o něco větší riziko je u pacientů s ulcerózní kolitidou (u 2-4% pacientů s ulcerózní kolitidou se během života objeví PSC).

Příčiny

Předpokládá se jistá genetická predispozice, proto je vyšší riziko vzniku nemoci u blízkých příbuzných. Na cholangiocytech u zdravých jedinců se vyskytuje HLA systém I. třídy, ovšem u nemocných s PSC byly pozorovány molekuly HLA II. třídy.

Nemoc má imunopatologickou podstatu, předpokládá se aktivace T-lymfocytů po kontaktu s antigeny žlučových cest. Zánětlivá reakce je na buněčné i humorální úrovni.

V určitých případech může být zřejmě přítomna i infekční příčina, zřejmě jde o důsledek portální bakterémie vznikající při průniku mikroorganizmů narušenou střevní stěnou při aktivní IBD. Je nutno mít na paměti, že se primárbní sklerozující cholangitida může u pacienta s ulcerózní kolitidou objevit i se značným časovým odstupem po úspěšné kurativní kolektomii.

Projevy a komplikace

Může být přítomna elevace aminotransferáz bez příznaků, jinak se objevuje únava, nevýkonnost, žloutenka a úbytek na váze. Doba od začátku potíží do diagnózy se může pohybovat až okolo 2 let. Poměrně často dochází k nasedajícím infekčním cholangitidám, při kterých se objevují horečky, zimnice a bolesti břicha.

Častou komplikací primární sklerozující cholangitidy je **kostní choroba** manifestující se jako osteopenie pro abnormální metabolizmus vitaminu D a kalcia, k čemuž může dále přispívat i koexistující IBD onemocnění. Z

toho důvodu jsou nutné kontroly sérové hladiny vitaminu D a případná substituce. Poměrně obvyklé jsou i deficity ostatních vitaminů rozpustných v tucích, zejména vitaminu A a ve vážných případech i vitaminu K.

U pokročilých forem se objevuje **steatorea** při nedostatečné funkci žluče a žlučových kyselin v solubilizaci lipidů a následné malabsorpci tuků.

Asi u poloviny pacientů s PSC nacházíme žlučové kameny, což je zřejmě dáno zvýšenou stázou žluči. Snadnější infikace žlučového stromu bakteriemi zvyšuje riziko vzniku pigmentových kamenů. Logicky jen nutno počítat i s vyšším výskytem symptomatických **akutních cholangitid** u nemocných s PSC.

Významné **dominantní striktury** se objeví asi u 20% pacientů s PSC a jsou spojeny s náhlou elevací obstrukčních enzymů a bilirubinu, s ikterem a případně se vznikem akutní cholangitidy. Základním vyšetřením je cholangiografie (cestou PCT, či ERCP), terapeuticky se používají balonové dilatace a stentáž na 3-6 měsíců, v případě neúspěchu je na zvážení chirurgické řešení.

Cholangiokarcinom je závažnou komplikací primární sklerozující cholaagitidy, prevalence se pohybuje okolo 10%. Nejčastější výskyt tumoru je intrahepatálně a v jaterním hilu. Rizikovými faktory je současná imunodeficience, kouření, alkoholizmus a cirhóza jaterní. Příčinou je zřejmě chronický zánět žlučových cest s mutacemi protoonkogenů a naopak inaktivací tumor supresorových genů. V diagnostice se užívá kombinace tumor markerů CEA a CA 19-9 (negativita nález nevylučuje), cholangiogram a zobrazovací metody jako je CT a MR břicha.

U pacientů s primární sklerozující cholangitidou byl častěji pozorován kolorektální karcinom. Riziko roste s rozsahem postižení tračníku při současné IBD.

Diagnostika

Krevní náběry odpovídají cholestáze. Dochází k elevaci jaterních enzymů, typická je až trojnásobná elevace ALP, 2-3x může být zvýšeno i ALT a AST. Sérový bilirubin může a nemusí být zvýšen.

Sérologicky nalézáme elevaci celkového IgG a IgM, z autoprotilátek se mohou vyskytovat **SMA** (protilátky proti hladké svalovině), **atypické pANCA** protilátky a **ANA** (antinukleární protilátky).

Základní diagnostickou metodou je **cholangiografie**, tj. zobrazení žlučového stromu, které lze provést cestou **ERCP**, **PTC** (perkutánní cholangiografie), nebo **MRCP**. Typickým nálezem jsou mnohočetné stenózy intra- i

extrahepatických žlučových cest se sekundárními vakovitými dilatacemi v sousedních úsecích.

Žlučové cesty a okolní tkáně mohou být zobrazeny i při CT a MR vyšetření břicha. Tato vyšetření mohou pomoci v diagnostice a stagingu **cholangiokarcinomu** jakožto komplikace primární sklerozující cholangitidy.

Biopsie jaterní je důležitá ke zhodnocení tíže choroby a k odhadu prognózy konkrétního pacienta. Základním nálezem je periduktální fibróza, zánětlivé změny, proliferace a obliterace žlučovodů.

Histologie

Stádium I – nespecifický zánět v blízkosti portálních polí

Stádium II –zánětlivé změny s expanzí a fibrózou v periportálním prostoru

Stádium III – přítomny septální, nebo přemosťující ložiska fibrózy a možnost přítomnosti nekróz

Stádium IV – kompletní septální fibróza a nodulární regenerace až cirhóza

V diferenciální diagnostice je nutno odlišit **primární biliární cirhózu** (PBC). Ta se naopak vyskytuje u žen více než u mužů (9:1) a je pro ni typická přítomnost AMA (antimitochondriální protilátky). Histologický nález je typický portální infiltrací lymfocyty, nebo rozvojem granulomatózního zánětu.

Prognóza

Nemoc má progredující charakter, bez provedení transplantace je nemoc smrtelná po 10-12 letech trvání od určení diagnózy. Pacienti s postižením malých žlučovodů mají většinou pomalejší progresi choroby, celkově lze prognózu odhadnout dle hladin ALP, sérového bilirubinu, přítomnosti splenomegálie a histologického obrazu.

Terapie

Z **medikamentózní terapie** se užíval penicilamin, ovšem bez výrazného efektu. Efekt mohou mít perorální **kortikoidy**, zvláště při kombinaci s podáváním **ursodeoxycholové kyseliny**.

Ursodeoxycholová kyselina prokázala účinek v poklesu markerů obstrukce a zmírnění obtíží. Snižuje endogenní

tvorbu potenciálně cytotoxických žlučových kyselin a pomáhá stabilizovat membránu cholangiocytů a redukovat expresi abnormálních forem HLA tříd na membránách. Prokázalo se nicméně, že i přes zlepšení biochemických markerů nemá terapie výrazný vliv na prognózu onemocnění.

Endoskopická terapie se soustřeďuje na zmírnění obstrukce. Z prováděných zákroků lze jmenovat papilosfinkterotomii, balonové dilatace, stentáž a nasobiliární drenáž.

Chirurgická terapie je rezervována zejména pro pacienty s extrahepatickým postižením a při nedostatečném efektu endoskopické terapii. Provádí se resekční zákroky s choledocho-entero anastomózami a někdy transhepatická stentáž.

Transplantace jater je terapií volby u pacientů s PSC v terminálních stádiích jaterního selhávání. Indikace jsou podobné jako u jiných příčin jaterní insuficience (portální hypertenze s krvácením z jícnových varixů, ascites, encefalopatie), kromě toho může být indikována při výrazném pruritu a únavě, které jedince výrazně omezují v běžném životě. Prognóza po transplantaci bývá uspokojivá, nicméně existuje vyšší riziko rejekce a vzniku trombózy hepatické arterie. U pacientů po transplantaci bylo také popisováno zvýšené riziko kolorektálního karcinomu. Rekurence PSC do 5 let po transplantaci se odhaduje mezi 10-20% a je poměrně obtížně odlišitelná od chronické rejekce transplantátu.