

# **PBC**

(primární biliární cirhóza)

# **PSC**

(primární sklerozující  
cholangitida)

*Schváleno Výborem ČHS  
1/2010*

ČESKÁ  
HEPATOLOGICKÁ  
SPOLEČNOST





## Autoři:

Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.  
MUDr. Tomáš Vaňásek, Ph.D.

## Koordinátoři:

Prof. MUDr. Petr Hůlek, CSc.  
MUDr. Pavel Trunečka, Ph.D.  
MUDr. Stanislav Plíšek, Ph.D.  
Prof. MUDr. Zuzana Červinková, CSc.  
Doc. MUDr. Radan Brůha, CSc.  
Prof. MUDr. Jiří Ehrmann, CSc.  
MUDr. Karel Filip, CSc.  
Prof. MUDr. Jiří Horák, CSc.  
Prof. MUDr. Petr Husa, CSc.  
Prof. MUDr. Zdeněk Mareček, Dr.Sc.  
Prof. MUDr. Jan Lata, CSc.  
MUDr. Jan Šperl, CSc.  
Doc. MUDr. Petr Urbánek, CSc.  
Doc. MUDr. Mgr. Milan Jirsa, CSc,  
Prof. MUDr. Libor Vítek, Ph.D., MBA.

# Primární biliární cirhóza (PBC)

Jiří Horák

## Definice

Primární biliární cirhóza (PBC) je autoimunitní cholestatické onemocnění nejasné etiologie. Název onemocnění je nesprávný, neboť cirhóza představuje až jeho konečné stádium. Přesnější název chronická nehnisavá destruuující cholangitida se však obecně nevžil.

## Výskyt

Více než 90% postižených jsou ženy a to převážně mladšího a středního věku. Začátek před 25. a po 60. roce je výjimečný. Prevalence PBC v různých populacích široce kolísá a udává se v rozmezí 1 – 200/100 000 obyvatel. Je popisován zvýšený výskyt onemocnění v některých rodinách s postižením matky a dcery, avšak genetická podstata tohoto jevu nebyla jednoznačně identifikována. U jednovaječných dvojčat činí konkordance 60%.

## Patogeneze

U řady nemocných lze prokázat antigeny HLA-B8, -DR3 či -DR4, které jsou typické pro jiné autoimunitní choroby. Je pravděpodobné, že v geneticky predisponovaném terénu se uplatňují další faktory a to infekčního či toxického charakteru. V patogenezi onemocnění hraje klíčovou roli imunologická porucha, vedoucí k postupné destrukci nitrojaterních, převážně interlobulárních žlučovodů cytotoxickými T lymfocyty. Aktivované T buňky produkují cytokiny, které poškozují biliární epitele i hepatocyty. Dochází k aktivaci eozinofilů a žírných buněk. Výsledkem je granulomatózní zánět vedoucí k progresivní duktopenii. V patogenezi PBC se uplatňují také retinované žlučové kyseliny s hepatotoxickým působením. Onemocnění se tak řadí mezi příčiny tzv. syndromu mizejících žlučovodů. PBC má mnoho společných rysů s chronickou rejekcí transplantovaných jater a s dalšími autoimunitními cholestatickými chorobami (viz dále).

## Průběh a diagnóza

Většina případů PBC je dnes diagnostikována v presymptomatické fázi na základě laboratorních abnormalit. Nejčastějším nálezem je zvýšená aktivita jaterního izoenzymu alkalické fosfatázy (ALP). Protože se izoenzymy ALP běžně nevyšetřují, v praxi nacházíme elevaci celkové aktivity ALP se současným vzestupem gama-glutamyltransferázy (GGT), v krevním séru lze nalézt zvýšené koncentrace žlučových kyselin. Koncentrace bilirubinu bývá řadu let normální, časem začne stoupat bilirubin konjugovaný. Jako při každé chronické cholestáze, i zde je častá hypercholesterolemie. Prvním klinickým projevem bývá svědění kůže, pro něž nemocná zpravidla vyhledává dermatologa. Pruritus obvykle předchází objevení se ikteru o několik měsíců až dva roky, oba příznaky se však mohou objevit současně. Významná a často velmi obtěžující je únava, poruchy spánku a autonomní dysfunkce, které svou závažností nemusí korelovat s dobře zachovanými jaterními funkcemi. Častá je zvýšená pigmentace kůže, která předchází ikterus. V okamžiku stanovení diagnózy je obvykle přítomna hepatomegalie a někdy i splenomegalie. V dalším průběhu dominuje obraz intrahepatální cholestázy progredující k jaterní cirhóze se všemi důsledky: úporným svěděním, kožními xantomy, sekundární hypercholesterolemií, portální hypertenzí, osteopénií a malabsorpcí tuků, liposolubilních vitaminů a kalcia. V patogenezi cholestatické osteopéniie se zřejmě uplatňuje jak snížená tvorba, tak zvýšená resorpce kosti, která je výrazná zejména u žen. Osteopéniie je prakticky identická u jednotlivých cholestatických chorob, mezi PBC a primární sklerózující cholangitidou v tomto směru nejsou rozdíly. Xantomy mohou způsobovat bolestivou periferní neuropatii. Asi u třetiny nemocných vzniká cholecystolitiáza. Portální hypertenze i krvácení z jícnových varixů mohou být přítomny již v časném stádiu. V pokročilé cirhóze může vzácně vzniknout hepatocelulární karcinom (HCC), který je u mužů s PBC častější než u stejně postižených žen. V posledních dvou letech života nemocný kachektizuje, prohlubuje se ikterus a vyvíjí se obraz chronické jaterní insuficience. U většiny nemocných jsou od počátku přítomny i další autoimunitní choroby jako sicca-komplex (snížená sekrece slin a slz), Sjögrenův syndrom (sicca-komplex + artritida),

autoimunitní thyreoiditida, Raynaudův syndrom, CREST syndrom (kalcinóza kůže, Raynaudův fenomén, porucha motility jícnu, sklerodermie a teleangiektázie) a smíšená choroba pojiva. Asi u 6% nemocných lze prokázat céliakii. V důsledku zvýšené koncentrace imunoglobulinů třídy IgM může vzniknout membranózní glomerulonefritida. Následkem poruchy kanalikulárního transportu dochází k retenci mědi, která se ukládá v játrech i jiných orgánech. Ukládání mědi v distálních tubulech může vyvolat renální tubulární acidózu. U části nemocných se vyvíjí plicní hypertenze, příp. intersticiální plicní fibróza.

### **Laboratorních nálezy**

U PBC je již časně přítomno zvýšení alkalické fosfatázy (ALP) a gamaglutamyltransferázy (GGT), aktivita aminotransferáz je relativně nižší. Koncentrace bilirubinu v séru je dlouho normální, později stoupá převážně bilirubin konjugovaný. Někdy se vyvíjí sekundární hypercholesterolémie, která může dosáhnout extrémních hodnot. Tato hypercholesterolémie však nepředstavuje zvýšené riziko aterosklerotických onemocnění a u většiny nemocných proto nevyžaduje léčbu. Jako u všech cholestatických chorob i zde stoupá koncentrace žlučových kyselin v séru, ovšem jejich stanovení není v praxi rozšířené. Charakteristickým, byť nikoliv patognomonickým nálezem je přítomnost antimitochondriálních protilátek v séru (AMA), které jsou zaměřeny proti dehydrogenázám 2-oxokyselin. Tyto enzymy katalyzují oxidativní dekarboxylaci ketokyselin a nacházejí se na vnitřní mitochondriální membráně. AMA se však v patogenezi PBC zřejmě vůbec neuplatňují a jejich význam je čistě diagnostický. Pro PBC je specifická a typická zejména frakce zaměřená proti antigenu PDH-E2 (PDH = pyruvát dekarboxyláza), která odpovídá frakci M2 dle starší klasifikace. Prevalence AMA je zvýšená také u příbuzných pacientů s PBC. Za významný lze považovat zejména vyšší titr protilátek, tedy  $> 1:40$ . Naopak nízké titry se nacházejí také u dalších autoimunitních jaterních chorob a při opakovaném vyšetřování mohou i vymizet. Výše titru však nekoreluje se stádiem choroby a není ani prognostickým ukazatelem. U části nemocných lze prokázat i protilátky proti jádrům (ANA) a hladkému svaly (ASMA). Mohou být přítomny i další autoprottilátky proti

jaderným strukturám, např. membránovému proteinu gp210, antigenu SP100 či nukleoporinu p62, které sice mají nízkou senzitivitu, ale vysokou specifitu a uplatňují se v diagnostice zejména u AMA-negativních nemocných. Asi u čtvrtiny nemocných lze v séru prokázat revmatoidní faktor. Většina nemocných má výrazně zvýšenou koncentraci imunoglobulinů třídy IgM. V pokročilejší fázi lze v séru prokázat cholestatický lipoprotein X (LpX).

### **Zobrazovací metody**

Každý nemocný s podezřením na PBC by měl podstoupit sonografické vyšetření jater, jehož cílem je zejména vyloučit ložiskové procesy jaterní a dilataci či jinou patologii větších žlučových cest. Sonografický nálezn u PBC je necharakteristický, v pozdějších stádiích nacházíme obraz jaterní cirhózy s portální hypertenzí. U části nemocných je přítomna cholecystolitiáza a abdominální lymfadenopatie. V posledních letech se v počáteční diagnostice PBC, zejména pak při negativitě AMA, významně uplatňuje MR cholangiografie, která ukáže štíhlé žlučovody bez překážky. Podobný význam může mít i endosonografie. Při neurčitých a podezřelých nálezech je na místě ERCP. V pokročilejších stádiích je přítomna nápadná duktopenie. Nejnověji se k neinvazivnímu stagingu PBC začíná používat transientní elastografie.

### **Jaterní histologie**

U nemocných s AMA protilátkami není jaterní biopsie nutná pro stanovení diagnózy, je ale užitečná k posouzení aktivity a pokročilosti jaterní léze. U případů AMA negativních je však biopsie nezbytná. Nález je obvykle charakteristický, i když nemusí být jednoznačně diagnostický. Kolem septálních a interlobulárních žlučovodů nacházíme zánětlivý infiltrát z lymfocytů, plazmatických buněk a makrofágů, ale i polymorfonukleárů (zejména eozinofilních) a příležitostně také epiteloidní granulomy, které se tvoří zejména periportálně. Podle pokročilosti se rozeznávají čtyři histologická stádia:

I. granulomatózní záněť žlučovodů a portální hepatitida, II. proliferace žlučovodů a periportální hepatitida, III. fibróza s tvorbou vazivových sept a IV. cirhóza. Asi ve čtvrtině případů je přítomen Malloryho hyalin. Příleži-

točně se vyvíjí nodulární regenerativní hyperplázie, kterou je nutno odlišit od cirhózy. Některé bioptické vzorky však nelze jednoznačně přiřadit k určitému stádiu, jindy jsou současně přítomny známky různých stádií. V takovém případě se hodnotí nejvyšší nalezené stádium. U pokročilé cirhotické přestavby nelze často z histologického nálezu diagnózu PBC spolehlivě stanovit. V játrech stoupá v důsledku porušené exkrece koncentrace mědi, její retence se zde však při progresi jaterního poškození zřejmě neuplatňuje.

**Diferenciální diagnostika** může být v jednotlivých případech svízelná a zahrnuje choroby jako je sarkoidóza s postižením jater, primární i sekundární sklerózující cholangitida, autoimunitní hepatitida s cholestázou, cholestatické polékové reakce, cholestatické virové hepatitidy, genetické poruchy s cholestázou (BRIC – benigní rekurentní intrahepatální cholestáza, těhotenská cholestáza, cystická fibróza aj.), idiopatická duktopenie dospělých, cholangitida sdružená s IgG4, Caroliho syndrom a paraneoplastické syndromy, zejména u lymfomů. U těchto chorob však vesměs nenacházíme antimitochondriální protilátky. U osob, které mají v séru AMA protilátky při normální hodnotě ALP, se v průběhu dalšího sledování pravděpodobně vyvine PBC či jiné autoimunitně podmíněné cholestatické onemocnění.

## **Terapie**

Medikamentózní léčba je jen omezeně účinná. Z dlouhé řady testovaných látek se zatím nejlépe osvědčilo podávání kyseliny ursodeoxycholové (UDCA), která - podobně jako u chronické cholestázy z jiných příčin - příznivě působí vytěsněním retinovaných hydrofobních žlučových kyselin s hepatotoxickým účinkem. UDCA má účinky choleretické, zřejmě i antiapoptotické a potlačuje fibrogenézi. Dávkování UDCA musí být dostatečně vysoké, tj. kolem 15 mg/kg/den. Čím dříve je léčba UDCA zahájena, tím jsou výsledky lepší. Dlouhodobé podávání UDCA u většiny nemocných zlepšuje biochemické nálezy včetně sekundární hypercholesterolemie, stabilizuje nebo dokonce sníží portální hypertenzi a prodlužuje dobu do nutnosti transplantace, tedy prodlužuje přežití. V terminálních fá-



zích onemocnění UDCA ztrácí účinnost. Biochemická odpověď se hodnotí po roce podávání UDCA a léčba se považuje za účinnou, pokud koncentrace bilirubinu v séru je nižší než 17  $\mu\text{mol/l}$ , aktivita ALP  $< 3$  ULN (horní hranice normálních hodnot - upper limit of normal) a AST  $< 2$  ULN ("pařížská kritéria") nebo dojde k poklesu v aktivitě ALP o 40% či k její úplné normalizaci ("barcelonská kritéria"). Kromě UDCA byla v léčbě PBC zkoušena řada léků jako prednison, kolchicin, penicilamin, methotrexát, azathioprin a cyklosporin, avšak bez prokazatelného účinku. Prednison naopak může významně zhoršovat osteoporózu.

Specifický a často velmi svízelný problém představuje **svědění**. Základem léčby je podávání syntetické pryskyřice cholestyraminu v počáteční dávce obvykle 4 g denně, podle potřeby lze zvyšovat až na 16 g denně. Protože cholestyramin váže nejen žlučové kyseliny a další pruritogenní látky, ale také UDCA a jiné perorálně podávané léky, doporučuje se tyto léky podávat nejdříve za 4 hodiny po podání cholestyraminu. Podobným lékem je syntetická pryskyřice colestipol, která však nebyla v této indikaci dostatečně ověřena. Jinou možností léčby pruritu je enzymatická indukce, která zvyšuje sekreci žluči. Dříve oblíbený fenobarbital se dnes již prakticky nepoužívá. Mezi účinné léky patří rifampicin v dávce 150 mg dva až třikrát denně, lze zkusit rovněž antagonisty opioidních receptorů (naloxon, naltrexon). U malých skupin nemocných byl popsán také příznivý účinek inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu jako je např. sertralin (Zoloft) v dávce 75 – 100 mg. U některých nemocných však žádná medikamentózní terapie nedokáže pruritus zmírnit, svědění se stává nesnesitelným a nutí nemocné k hledání úlevy často bizarními postupy. Pak může být indikována transplantace jater a to i v případě, že jaterní funkce jsou ještě dobře zachovány.

Projevy sicca syndromu léčíme symptomaticky – doporučujeme umělé slzy pro xeroftalmii, pečlivou ústní hygienu, zvlhčování dutiny ústní a pití při jídle. Projevy Raynaudova fenoménu se zmírňují, pokud nemocný přestane kouřit a udržuje končetiny v teple. Lze užít také blokátory kalciového kanálu, které ale naopak zhoršují motilitu jícnu.

**Léčba kostní choroby** u PBC je velmi svízelná. Lze doporučit podávání kalcia v dávce 1500 mg a vitamínu D 1000 IU denně, cvičení a u postmenopauzálních žen hormonální substituční léčbu jako prevenci vzniku osteoporózy. U již vyvinuté osteoporózy jsou zřejmě nejúčinnějším lékem bisfosfonáty, např. alendronát (Fosamax).

Asymptomatická cholecystolitiáza není indikací k cholecystektomii.

**Transplantace jater** zůstává jedinou nadějí nemocných v terminálním stádiu. Výsledky transplantace jsou u nemocných s PBC velmi dobré. K rekurenci PBC v transplantovaných játrech dochází ve 20 – 25% případů, ale nebývá klinicky závažná. V posledních letech počty transplantací pro PBC celosvětově klesají. Pro časování výkonu u PBC se někdy používá tzv. Mayo skóre, které zahrnuje koncentraci bilirubinu, albuminu, protrombinový čas, věk a stupeň otoků podle následujícího vzorce:

$MRS \text{ (Mayo risk score)} = 0,871 \times \ln(\text{bilirubin [mg/dl]}) - 2,53 \times \ln(\text{albumin [g/dl]}) + 0,039 \times \text{věk (roky)} + 2,38 \text{ (protrombinový čas [s])} + 0,859 \text{ edém}$  (0 = žádný edém, žádná diuretika; 0,5 = edém, žádná diuretika nebo žádný edém, diuretika; 1 = edém + diuretika)

Za optimum pro transplantaci se obecně považuje MRS 7,8, nově se však objevují práce, které doporučují vyšší hodnotu.

## Prognóza

Onemocnění je nevléčitelné, délka přežití závisí mj. na časnosti diagnózy. Jsou popsány asymptomatické průběhy s přežitím jen málo odlišným od kontrolní populace, symptomatictí nemocní však mají prognózu výrazně horší. Nejlepším indikátorem prognózy je výška bilirubinémie. Její vzestup nad 100  $\mu\text{mol/l}$  znamená progresi onemocnění se špatnou prognózou. U asymptomatických nemocných se v současnosti udává 10leté přežití v rozmezí 50 – 70% a medián přežití u nemocných symptomatických činí 5 – 8 let od objevení se příznaků. V jedné velké studii činil medián přežití u asymptomatických nemocných 16 let, zatímco u nemocných symptomatických pouze 7,5 roku. Nemocní, kteří dobře odpovědí na léčbu UDCA, mají prognózu podobně příznivou jako nemocní asymptomatictí. Také vznik jícnových varixů je význam-

ným prognostickým faktorem: 3 roky přežije pouze 59% nemocných, u nichž se varixy vyvinuly. U transplantovaných nemocných se udává desetileté přežití v 75 – 80%.

### **Překryvné syndromy**

U části nemocných s cholestatickým onemocněním jater a pozitivitou AMA se současně vyskytují autoprotilátky charakteristické pro autoimunitní hepatitidu (protilátky proti jádrům - ANA, hladkému svaly - ASMA aj.). V takových případech se může jednat o tzv. překryvný syndrom. Nejčastější je překryvný syndrom autoimunitní hepatitida/primární biliární cirhóza, ale je popsán i syndrom primární biliární cirhóza/primární sklerózující cholangitida. Překryvný syndrom lze diagnostikovat asi u 10% všech případů PBC. Pro jeho diagnózu je nutné, aby nemocný splňoval určitá kritéria:

### **Kritéria pro diagnózu PBC složky**

1. Aktivita ALP > 2 ULN nebo GGT > 5 ULN
2. AMA > 1:40
3. Jaterní biopsie: aktivní léze žlučovodů

### **Kritéria pro složku autoimunitní hepatitidy:**

1. Aktivita ALT >5 ULN
2. Koncentrace IgG >2 ULN nebo pozitivní ASMA
3. Jaterní biopsie: mírné až těžké periportální nebo peri-septální piecemeal nekrózy

Diagnózu překryvného syndromu lze stanovit, jsou-li přítomna alespoň 2 ze 3 kritérií pro každou jeho složku.

Léčba je vedena proti oběma složkám syndromu, takže současně podáváme UDCA i prednison v odpovídajících dávkách. Alternativně lze začít léčbu podáváním UDCA a prednison přidat až pokud nedosáhneme remise. Při dlouhodobé léčbě je nutno vzhledem k nežádoucím účinkům prednisonu zvážit jeho částečnou či úplnou náhradu azathioprinem. Prognóza překryvného syndromu je závažnější než u samotné PBC, takže je na místě na něj pomýšlet a patřičně ho léčit.

ULN = horní hranice normálních hodnot (upper limit of normal)

## Literatura

Azemoto N, Abe M, Murata Y, Hiasa Y et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts symptom development in patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol* 2009;44(6):630-4

Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N, Chrétien Y et al. Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48(3): 871-7

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. *J. Hepatol* 2009;51:237–267

Gong Y, Huang ZB, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;16(3):CD000551.

Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga J, Clarke BL, Hay JE. Bone metabolism in advanced cholestatic liver disease: analysis by bone histomorphometry. *Hepatology* 2002;36(4 Pt 1):895-903

Hohenester S, Ronald P. J. Oude-Elferink RPJ, Beuers U. Primary biliary cirrhosis. *Semin Immunopathol* 2009;31: 283–307

<http://www.mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel1.html>

Huet PM, Vincent C, Deslaurier J, Coté J et al. Portal hypertension and primary biliary cirrhosis: effect of long-term ursodeoxycholic acid treatment. *Gastroenterology* 2008;135(5):1552-60

Kubota J, Ikeda F, Terada R, Kobashi H et al. Mortality rate of patients with asymptomatic primary biliary cirrhosis diagnosed at age 55 years or older is similar to that of the general population. *J Gastroenterol*. 2009 Jun 27. [Epub ahead of print]

Leuschner U. Primary biliary cirrhosis - presentation and diagnosis. *Clin Liver Dis* 2003;7(4):741-58

Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M et al. Primary biliary cirrhosis. AASLD Practice Guidelines. *Hepatology* 2009;50(1):291-308

Mayo MJ, Handem I, Saldana S, Jacobe H et al Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007;45(3):666-74

Poupon R, Ping C, Chrétien Y, Corpechot C et al. Genetic factors of susceptibility and of severity in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2008;49(6):1038-45

Shen M, Zhang F, Zhang X. Pulmonary hypertension in primary biliary cirrhosis: a prospective study in 178 patients. *Scand J Gastroenterol* 2009;44(2):219-23

Silveira MG, Suzuki A, Lindor KD. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48(4):1149-56

Talwalkar JA, Keach JC, Angulo P, Lindor KD. Overlap of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis: an evaluation of a modified scoring system. *Am J Gastroenterol* 2002;97(5):1191-7

Tanaka A, Nezu S, Uegaki S, Kikuchi K et al. Vitamin D receptor polymorphisms are associated with increased susceptibility to primary biliary cirrhosis in Japanese and Italian populations. *J Hepatol* 2009;50(6):1071-73

Vlachogiannakos J, Carpenter J, Goulis J, Triantos C et al. Variceal bleeding in primary biliary cirrhosis patients: a subgroup with improved prognosis and a model to predict survival after first bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21(6):701-7

Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, Wenger DE et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2005;42(4):762-71

# Primární sklerózující cholangitida (PSC)

Tomáš Vaňásek

PSC je primárně cholestatický syndrom neznámé etiologie charakterizovaný difúzním zánětem a fibrózou žlučových cest. Vede k obliteraci extra i intrahepatálních žlučových vývodů a k jaterní cirhóze. Průběh onemocnění je proměnlivý a většinou pomalý, vede k smrti z jaterního selhání, portální hypertenze a cholangiogenního karcinomu. Většina postižených jsou muži do 40 let věku, vznik choroby je však popsán od útlého věku až do 8 dekády. Nejméně polovina případů (udává se až 80 %) je současně postižena nespecifickým střevním zánětem, většinou (v 80 %) ulcerózní kolitidou (UC). Naopak, asi 4 % nemocných s UC trpí také PSC. Většinou se jedná o nekuřáky. Přesná diagnostická kritéria pro toto onemocnění dosud nebyla vytvořena tak, aby mohla být bez výhrady akceptována.

Podobně jako u PBC je zde patrná genetická dispozice. Proč dochází u PSC k imunopatogenní reakci namířené proti žlučovodům není známo, zjevně však jde o imunologickou reakci osoby s geneticky danou vnímavostí spouštěnou faktory prostředí. Genetická vnímavost je zřejmá z rodinného výskytu onemocnění, a určitými HLA znaky (např. B8, DR 3), které se asociují i s jinými autoimunitními chorobami, jako je myasthenia gravis a autoimunitní hepatitida. Bývá současný výskyt jiných autoimunitních onemocnění jako thyreoiditida, vaskulitida, Sjögrenův syndrom, trombocytopenická purpura, systémová sklerodermie aj. Na rozdíl od PBC primárně postihuje PSC žlučovody od interlobulárních duktů distálně (septální, segmentální a extrahepatické). Zvýšené riziko vzniku karcinomu je významným rysem PSC a týká se nejen cholangiogenního karcinomu, ale i kolorektálního karcinomu.

## Diagnostika

Subjektivní příznaky choroby zahrnují bezbolestný vznik ikteru či pruritu, někdy se zvýšenou teplotou, váhovým úbytkem s únavou, vzácněji se manifestuje až komplikacemi jaterní cirhózy. Fyzikální vyšetření tedy nebývá pro diagnostiku PSC příliš přínosné, často je již vyjádřena hepatosplenomegalie. Kostní nemoc a steatorhea jsou pozdními projevy nemocných s výraznou cholestázou.

**Základními pilíři diagnózy** PSC jsou cholangiogram (MRCP, ERCP, PTC), histologické vyšetření jater a labora-

torní obraz cholestázy s řadou abnormit imunitních parametrů, žádné z vyšetření však není patognomonické. Souběžný výskyt ulcerózní kolitidy diagnózu PSC značně podporuje.

V **laboratorních nálezech** hodnoty bilirubinu a ALP a GGT bývají zvýšeny prakticky u všech nemocných, hodnoty ALT a AST se většinou pohybují kolem normy, mohou být ale i zvýšené, zvýšené bývají i koncentrace žlučových kyselin v séru. Koncentrace IgM v séru jsou zvýšeny, stejně jako pANCA protilátky (asi v 70 % případů, většinou ve formě atypických pANCA), AMA a ANA jsou přítomny u méně než v 10 % případů. Akumulace mědi v játrech je důsledkem cholestázy. Z dalších projevů autoimunity je třeba pátrat zejména po thyreoitidě a diabetu I typu.

Kontrastní **cholangiogram** (při ERCP či PTC) je stále zlatým standardem mezi zobrazovacími metodami, ale v současné době je z důvodu vyšší bezpečnosti metodou první volby MRCP s jen o málo menší diagnostickou přesností. ERCP z diagnostických důvodů je indikované výjimečně pokud je MRCP nediagnosticské. Ultrasonografické vyšetření může nalézt ztlustění stěny žlučových s nepravidelnými dilatacemi, není však dostatečně vypovídající metodou. Typickým obrazem jsou okrajové nerovnosti žlučových, krátké prstencovité striktury s vloženými normálními či dilatovanými segmenty (obraz růžence), postižení nitrojaterních žlučových bývá intenzivnější. Při důvodném podezření na PSC by provedení ERCP mělo být pokryto antibiotiky pokrývajícími gramnegativní mikroby. ERCP či PTC/PTD lze zvolit i jako metodu první volby pokud je nezbytný invazivní výkon (drenáž, odběr na cytologické či histologické vyšetření). U nemocných s velmi časnou chorobou či s takzvanou „small-duct disease“ může i technicky dobře provedený cholangiogram vykazovat jen minimální či žádné patologické změny a diagnózu opíráme spíše o histologické vyšetření. Při normálním cholangiogramu je tedy diagnóza možná, ale měla by být stanovena se zvýšenou obezřetností, důležitosti nabývá současný výskyt ulcerózní kolitidy.

Typickým rysem pro PSC je v **histologickém vyšetření** periduktální fibróza s cibulovitým vrstvením pojivové tkáně, dále jsou přítomny zánětlivé změny a edém, žlučové atrofují a postupně se jizví. Stupeň postižení lze klasifikovat co do pokročilosti do 4 stupňů podobně jako u PBC. Obecně může i histologický obraz budit rozpaky, PSC má

totiž značně fokální charakter distribuce v jaterním parenchymu a u některých nemocných jsou zánětlivé změny soustředěny v okolí velkých žlučových v hilu a patolog ve standardní biopsii spatří jen sekundární nespecifické důsledky cholestázy. V zvláště svízelných případech lze k cílení odběrů bioptických vzorků použít laparoskopie.

V **diferenciální diagnóze** je třeba vyloučit sekundární sklerozující cholangitidu (pooperačních léze žlučových a choledocholithiáza) a vrozené anomálie žlučových. Na druhou stranu i u nemocných s PSC může dojít ke vzniku žlučových kamenů. Obraz podobný až shodný s PSC je znám u cholangiopatie u AIDS, parazitárních postižení žlučových u imunosuprimovaných, po intraarteriální chemoterapii jater, ischemických lézí a po transplantaci jater. Tyto stavy nutno odlišit znalostí okolností onemocnění, vyloučením přítomnosti střevního zánětu. Podobně může vypadat i cholangiogenní karcinom, ale i ten je častou komplikací PSC. U dětí a adolescentů je klinický obraz PSC velmi podobný autoimunitní hepatitidě nebo onemocnění vykazuje rysy obou jednotek. Může jít o překryvný syndrom se známkami jak hepatocelulárního tak cholestatického postižení, s přítomností autoprotilátek včetně ANCA, a peridukturní fibrosou v histologickém obraze. Pokud je nedidiagnostický cholangiogram spektrum diferenciální diagnostiky se značně rozšiřuje, zejména u mladších osob je třeba vyloučit i progresivní familiální intrahepatální cholestatické syndromy (PFIC).

### **Průběh onemocnění**

PSC je celoživotním vleklým onemocněním směřujícím k jaterní cirhóze. Ačkoliv u jednotlivých nemocných je průběh těžko předvídatelný, medián přežití je jen 12 roků a délka života je snížena i u asymptomatických jedinců. Základní rysy onemocnění i jeho vývoj se u nemocných s nespecifickým střevním zánětem a bez něj neliší. Léčba musí být vedena s ohledem na možnost transplantační léčby. Stupeň cholestázy se časem zhoršuje, ale přitom může kolísat. Ke zhoršení dochází při druhotné bakteriální cholangitidě, a se vznikem zhoubného onemocnění (karcinom žlučových, tračníku, žlučníku). Pokud je onemocnění zachyceno časně na základě laboratorního nálezu nekompletní cholestázy je větší naděje na příznivější průběh.

V případě typického laboratorního nálezu u nemocných s nespecifickým střevním zánětem a průkazu postižení při MRCP není biopsie jaterní nezbytná. ERCP je indikováno



při nejasném MRCP, při nálezu dominantní striktury, při výskytu choledochu či hepatikolithiasy komplikující průběh PSC. U všech významných stenóz a zejména při zhoršení celkového stavu je třeba vyloučit cholangiogenní karcinom pomocí histologických a cytologických odběrů ze žlučových cest a hladin CA 19-9 a CEA. Cholangiogenní karcinom se vyvíjí až u 15 % nemocných. K indikaci ERC/PTC přispívá možnost terapeutické intervence a cytologického vyšetření, komplikace invazivních výkonů při ERCP se udávají v 10 - 15 %, většinou jsou však mírné. Biopsie jaterní je indikována v případě minimálních změn v cholangiogramu a také u nemocných s vysokými hodnotami IgG a transamináz. Kolonoskopie je indikována i u nemocných bez anamnézy nespecifického střevního onemocnění a poté každoročně včetně etážových biopsií jako součást včasné diagnostiky dysplazií a kolorektálního karcinomu. UZ vyšetření je pravidelně indikováno nejméně jednou za rok pro včasnou detekci tumorů žlučových cest a žlučníku a sledování přítomnosti známek portální hypertenze, u cirhózy přistupují běžná opatření k detekci a léčbě varixů včetně esofago-gastroskopie. Hodnoty CA 19-9 je vhodné stanovit 1x ročně avšak tento parametr není jako screeningový test detekce cholangiogenního karcinomu dostatečně spolehlivý.

## **Léčba**

Kolíšavý a těžko předvídatelný průběh onemocnění je důvodem nejasnosti efektu medikamentózní léčby. Ursodeoxycholová kyselina (UDCA) zlepšuje laboratorní obraz nemocných a podle některých studií se jevila jako prospěšná, zejména při podávání vyšších dávek nemocným s méně pokročilou chorobou, progresivní onemocnění je však na jejím podávání nezávislá. Má patrně i ochranný efekt na výskyt karcinomu a to i v oblasti tračníku. Jednoznačné doporučení strance indikace UDCA není v současnosti stanoveno, většině nemocných ji však podáváme, preferovány jsou vyšší dávky tedy 20-30 mg /kg/den. Imunosuprese (steroidy, azathioprine) v kombinaci s UDCA je indikován v případě překrytí AIH-PSC, jinak jen v klinických studiích, dosavadní výsledky jsou totiž rozporuplné. Periodické zhoršování ikteru obvykle vyvolává zhoršená pasáž hlavními žlučovody, lokalizované kritické léze nazýváme „dominant stricture“. Jsou definovány zúžením lumen na méně než 1,5 mm v oblasti hepatocholedochu a méně než 1 mm v oblasti dd hepatici . Řeší se pomocí balonové dilatace cestou PTD a ERCP. Zavádění vnitřní drenáže je vhodné pokud možno jen krátkodobě ( řádo-

vě dny maximálně týdně) pro sklon k ascendentní infekci drobnějších žlučovodů.

Léčba pruritu a kostní nemoci je uvedena v oddíle o PBC. Projevy portální hypertenze a jaterní encefalopatie se léčí standardním způsobem. U nemocných se steatorheou je nutno upravit dietní režim – snížit množství tuku na 40 g/den. Příjem proteinů se má pohybovat kolem 1-1,5g/kg /den, zbytek mají tvořit glycidy tak, aby byl zachován dostatečný kalorický přísun. V literatuře často doporučované triglyceridy se střední délkou řetězců většina nemocných netoleruje pro jejich chuť a následné dyspeptické potíže

**Pracovní schopnost** zpočátku nemusí být změněna, až s progresí onemocnění a zejména komplikacemi jsou nezbytná omezení. Je nutné nemocné povzbuzovat k zachování přiměřené fyzické aktivity a poskytnout jim základní nebo psychologickou podporu neboť progresivní cholestáza, pruritus a další příznaky vedou k depresím.

**Transplantace jater** zůstává jedinou účinnou léčbou PSC, i zde je třeba nemocné odeslat k vyhodnocení transplantacím pracovištěm s dostatečným předstihem před vývojem komplikací snižujících úspěšnost této léčby. Při výpočtu hodnot pro stanovení Child-Pughovy klasifikace u primárně cholestatických nemocí jako PBC a PSC je vhodné používat Mayo modifikace s hranicemi bilirubinémie ( $\mu\text{mol/l}$ )  $<70$  pro 1 bod,  $70 - 170$  pro 2 body a  $>170$  pro 3 body. Indikací transplantace krom progresí ikteru ( $>100 \mu\text{mol/l}$ ) jsou nejčastěji nesnesitelný pruritus, komplikace portální hypertenze, progresivní kostní nemoc, problematičtější je nález dysplazií epitelu žlučových cest.

## Literatura

European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines.

Management of cholestatic liver diseases. *Journal of Hepatology* 51 (2009) 237–267.

Sherlock S., Dooley J. Primární sklerózující cholangiitida. Nemoci jater a žlučových cest. Překlad jedenáctého vydání. Nadační fond České hepatologické společnosti 2004: 255-261.

Lohse AW. Autoimmune liver disease. In Porro GB, ed. *Gastroenterology and Hepatology*. McGraw-Hill International (UK) Ltd. 1999: 499 – 509.

Poznámky:

