

Andrzej Habor<sup>1, 2</sup><sup>1</sup>Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa<sup>2</sup>Klinika Gastroenterologii, Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa

# Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych — rozpoznawanie i leczenie\*

## Primary sclerosing cholangitis — diagnosis and treatment

\*Artykuł został opracowany na podstawie wykładu na 7. Andrzejkach Gastroenterologicznych w 2009 roku

### STRESZCZENIE

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC) jest rzadką przewlekłą, cholestatyczną chorobą wątroby i dróg żółciowych, prawdopodobnie o autoimmunologicznej patogenezie. Występuje głównie u młodych mężczyzn chorujących na nieswoiste zapalenie jelit i jest procesem nieodwracalnym, prowadzącym do marskości wątroby i jej powikłań. U 6–20% chorych z PSC rozwija się rak dróg żółciowych. Metodą referencyjną w rozpoznawaniu tej choroby jest cholangiografia rezonansu magnetycznego. Endoskopową cholangiopankreatografię

wsteczną obecnie wykorzystuje się rzadziej w diagnostyce PSC.

Nie ma skutecznego leczenia PSC. Leczenie farmakologiczne kwasem ursodeoksycholowym, nawet w dużych dawkach, jest nieskuteczne. U chorych z PSC i „dominującym” zwężeniem dróg żółciowych leczeniem z wyboru jest rozszerzanie endoskopowe. Chorzy z PSC i niewydolnością wątroby albo z podejrzeniem raka dróg żółciowych są kandydatami do przecięcia wątroby.

**Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 1, 14–23**

**Słowa kluczowe: zapalenie dróg żółciowych, cholestaza, leczenie PSC**

### ABSTRACT

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a rare, chronic cholestatic liver disease, probably with an autoimmune pathogenesis. The disease affects mainly young males with concomitant inflammatory bowel disease and slowly progress to liver cirrhosis with all its complications. Cholangiocarcinoma develops in 6–20% of PSC patients. Magnetic resonance cholangiopancreatography is the “gold standard” for the diagnosis of PSC. Endoscopic retrograde cholangiopancreatogra-

phy is rarely recommended as diagnostic procedure. Currently there is no effective therapy for PSC. Medical treatment with ursodeoxycholic acid, even in very high doses, is ineffective. In patients with dominant bile duct stenoses endoscopic treatment should be considered. Patients with PSC and liver failure and patients in whom cholangiocarcinoma is suspected should be referred for liver transplantation.

**Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 1, 14–23**

**Key words: cholangitis, cholestasis, treatment of PSC**

### Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Habor  
Klinika Gastroenterologii,  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie  
ul. Rentgena 5  
02–781 Warszawa  
tel.: 22 546 25 03  
faks: 22 546 30 35  
e-mail: ahab@coi.waw.pl

### WSTĘP

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC, *primary sclerosing cholangitis*) jest przewlekłą, cholestatyczną chorobą wątroby charakteryzującą się naciekaniami zapalnymi oraz postępującym zwłóknie-

niem dróg żółciowych [1]. Choroba może obejmować całe drogi żółciowe albo jedynie ich odcinki. W rzadkich przypadkach proces chorobowy jest ograniczony do przewodników żółciowych, to znaczy do początkowych, międzyżakikowych odcinków dróg żółciowych (tab. 1).

**Tabela 1.** Częstość różnych form pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC) według lokalizacji zmian [4]

Lokalizacja zmian	Chorzy (%)
Zajęte całe drogi żółciowe (wewnątrz- i zewnątrzwątrobowe)	60
Zajęte tylko wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe	25
Zajęte tylko zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe	4
„Dominujące” zwężenia	do 35
Zmiany w przewodnikach żółciowych (niewidoczne w badaniach obrazowych)*	2–10

\*Tej postaci PSC (*small duct PSC*) nie można rozpoznać za pomocą endoskopowej cholangiopankreatografii wstecznej ani w cholangiografii rezonansu magnetycznego. W celu rozpoznania konieczne jest badanie mikroskopowe punktu wątroby

**Tabela 2.** Najczęstsze objawy w chwili rozpoznania u chorych z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (PSC) ze zmianami w dużych\* przewodach żółciowych [1]

Objawy podmiotowe	Częstość (%)	Objawy przedmiotowe	Częstość (%)
Zmęczenie	65	Żółtaczka	30–69
Świąd skóry	25–59	Powiększenie wątroby	34–62
Bóle w prawym podżebrzu	16–37	Zmniejszenie masy ciała	10–34
		Zapalenie dróg żółciowych	5–28
		Wodobrzusze	2–10
		Krwotok z żyłaków przełyku	2–14

\*Objaśnienie znaczenia „duże” przewody żółciowe w tekście

Następstwem zmian w drogach żółciowych jest cholestaza, która najczęściej klinicznie manifestuje się świądem, a w badaniach laboratoryjnych zwiększoną aktywnością „enzymów cholestatycznych”, jak fosfataza alkaliczna (ALP, *alkaline phosphatase*) i gamma-glutamylotranspeptydaza (GGTP, *gamma-glutamyltranspeptidase*). W obrazie klinicznym oprócz świądu często obserwuje się bóle w prawym podżebrzu, żółtaczkę, a także epizody zapalenia dróg żółciowych. Te ostatnie występują szczególnie często, gdy zmianami patologicznymi objęte są duże przewody żółciowe, przez co rozumie się końcowe odcinki prawego i lewego przewodu wątrobowego i zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe, to jest przewód wątrobowy wspólny i przewód żółciowy wspólny (tab. 2). U 15–44% chorych PSC przez długi czas przebiega bezobjawowo i wówczas diagnozę stawia się, szukając przyczyny przypadkowo wykrytego podwyższenia aktywności enzymów wskazujących na cholestazę (ALP, GGTP) [1].

Etiopatogeneza PSC nie jest poznana i wydaje się, że ma złożony charakter. Przypuszcza się, że istotną rolę w powstaniu tej choroby odgrywają mechanizmy autoimmunologiczne, ale hipoteza ta nie jest w pełni potwierdzona. Przemawiają za nią częste współistnienie z PSC chorób o udowodnionej autoimmunologicznej etiopatogenezie (tab. 3) oraz obecność różnych autoprzeciwciał. Jednak jednocześnie nieskuteczność leczenia immunosupresyjnego i rzadsze występowanie u kobiet są argumentami przeciw autoimmunologicznej etiopatogenezie PSC.

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych jest chorobą rzadką. Roczna zapadalność na świecie waha się od 0,9 do 1,3 przypadków na 100 000 mieszkańców, a chorobowość ocenia się na 8,5–13/100 000. Najczęściej PSC rozpoczyna się w trzeciej lub czwartej dekadzie życia, ale może występować u dzieci i u osób w podeszłym wieku [2, 3]. W przeciwieństwie do innych autoimmunologicznych

**Tabela 3.** Choroby współistniejące z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (PSC), oprócz nieswoistych zapaleń jelit [1, 24]

Zapalenie trzustki (autoimmunologiczne)	Śródmiąższowe zapalenie nerek
Cukrzyca	Toczeń układowy trzewny
Choroby tarczycy	Zapalenia naczyń
Łuszczyca	Sarkoidoza
Zapalenie wielomięśniowe	Zapalenie pęcherzyków płucnych
Choroba trzewna	Zapalenie stawów krzyżowo-biodrowych
Reumatoidalne zapalenie stawów	Idiopatyczna plamica małopłytkowa
Stwardnienie rozsiane	Zgorzelinowe zapalenie skóry
Zespół Sjögrena	Zwłóknienie zaotrzewnowe
Bielactwo	

chorób wątroby, jak pierwotna żółciowa marskość i autoimmunologiczne zapalenie, które częściej występują u kobiet, PSC występuje głównie u mężczyzn (70–75%) [1, 2, 4, 5].

Z PSC bardzo często współistnieją nieswoiste zapalenia jelit, głównie wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Dotyczy to szczególnie chorych w Europie i Ameryce Północnej, wśród których aż u 63–90% występuje nieswoiste zapalenie jelita grubego [5–7].

Typowy pacjent z PSC to mężczyzna młody lub w średnim wieku, z nieswoistą chorobą zapalną jelit (najczęściej wrzodziejącym zapaleniem), z objawami i laboratoryjnymi wykładnikami cholestazy [8]. Jednak historia naturalna PSC wykazuje dużą zmienność. U wielu osób choroba ujawnia się późno, w zaawansowanej fazie, po dość długim okresie bezobjawowym. U innych początek PSC jest burzliwy (zapalenie dróg żółciowych, żółtaczką), a choroba szybko postępuje do stadium, w którym konieczne jest pilne przeszczepienie wątroby. Postępujące i nieodwracalne uszkodzenie dróg żółciowych prowadzi do marskości wątroby i jej powikłań. Średni czas przeżycia chorych z PSC na podstawie analizy historii naturalnej w różnych regionach świata wynosi 12–17 lat [4, 9], a 10-letnie przeżycie w badaniach dużej grupy chorych w Stanach Zjednoczonych wyniosło 65% [10]. Częstym i bardzo niepomysłnym zejściem PSC jest rak wywodzący się z komórek przewodów żółciowych (*cholangiocarcinoma*). Takie powikłanie występuje u 6–20% chorych [1, 2, 6, 10]. Wydaje się,

że w przypadku tego nowotworu onkogeneza różni się od przemiany nowotworowej prowadzącej do raka wątrobowo-komórkowego, w której zwykle obserwuje się sekwencję: przewlekłe zapalenie wątroby — marskość — rak. U chorych z PSC *cholangiocarcinoma* często powstaje we wczesnych okresach choroby, gdy w wątrobie nie ma jeszcze przebudowy marskiej [4, 10].

Europejskie Towarzystwo do Badań nad Wątrobą (EASL, *European Association for the Study of the Liver*) w 2009 roku, a Amerykańskie Towarzystwo do Badań Chorób Wątroby (AASLD, *American Association for the Study of Liver Disease*) w 2010 roku opublikowały opracowane przez grupy ekspertów zalecenia dotyczące postępowania w cholestatycznych chorobach wątroby, w tym w PSC (EASL) [8] i w samym PSC (AASLD) [11]. Poniżej przedstawione zasady rozpoznawania i leczenia PSC oparte są na tych zaleceniach.

### ROZPOZNIANIE PIERWOTNEGO STWARDNIAJĄCEGO ZAPALENIA DRÓG ŻÓLCIOWYCH

Rozpoznanie typowego przypadku PSC następuje, gdy spełnione są wszystkie poniższe warunki [8, 11]:

- zwiększona aktywność we krwi enzymów wskazujących na cholestazę;
- obecne nieprawidłowości w drogach żółciowych w badaniach obrazowych [cholangiografia rezonansu magnetycznego (MRCP,

**Tabela 4.** Diagnostyka różnicowa pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC) [1, 12]

<b>Wtórne stwardniające zapalenie dróg żółciowych</b>
Kamica dróg żółciowych*
Zakażenia
Zapalenie trzustki (przewlekłe i autoimmunologiczne)
Zabiegi chirurgiczne na drogach żółciowych
Urazy jamy brzusznej
Chemoembolizacja zmian w wątrobie przez tętnicę wątrobową
Polekowe
<b>Zmiany w drogach żółciowych w przebiegu innych chorób przypominające PSC</b>
Autoimmunologiczne zapalenie dróg żółciowych/trzustki (zależne od IgG4)
Eozynofilowe zapalenie dróg żółciowych
Cholangiopatia w przebiegu AIDS
Niedokrwiennie zapalenie dróg żółciowych
Wrodzone wady dróg żółciowych
<b>Nowotwory</b>
Rak dróg żółciowych*

\*Może być następstwem PSC

*magnetic resonance cholangiopancreatography*) lub endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW);

— wykluczenie przyczyn wtórnego zwężającego zapalenia dróg żółciowych i innych chorób przebiegających z cholestazą (tab. 4).

Objawy podmiotowe i przedmiotowe nie mogą być podstawą rozpoznania PSC, ponieważ u 15–44% pacjentów [1, 12] (a według innych źródeł [8] — nawet u 15–50% pacjentów) przez długi czas choroba jest bezobjawowa. Jeśli obecne są objawy, to na ogół są one niecharakterystyczne i sugerują jedynie patologię wątroby lub dróg żółciowych, a nie upoważniają do rozpoznania PSC (tab. 2).

### Badania laboratoryjne

Najczęściej spotykaną nieprawidłowością w badaniach laboratoryjnych u chorych z PSC jest podwyższona aktywność ALP. Bardzo rzadko, szczególnie w początkowych okresach choroby, aktywność tego enzymu może być prawidłowa, co opóźnia rozpoznanie. Wskaźnikiem wzmacniającym wartość diagnostyczną ALP w rozpoznaniu cholestazy jest GGTP. Podwyższona aktywność obu tych enzymów wskazuje na patologię dróg żółciowych (cholestazę), ale nie rozstrzyga o rozpoznaniu PSC. Natomiast podwyższona aktywność ALP przy

prawidłowej GGTP lub odwrotnie — zwiększona aktywność GGTP przy równocześnie prawidłowych wartościach ALP — mogą występować w stanach niezwiązanych z chorobami dróg żółciowych lub wątroby. Szczególnej uwagi co do obecności PSC wymagają mężczyźni w młodym lub średnim wieku z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego lub z chorobą Crohna mający niecharakterystyczne „objawy wątrobowe” i/lub niewielkie nieprawidłowości laboratoryjnych „badań wątrobowych”. Aminotransferazy [aminotransferaza asparaginianowa (AST, *aspartate aminotransferase*), aminotransferaza alaninowa (ALT, *alanine aminotransferase*)] są u chorych z PSC zazwyczaj nieznacznie podwyższone i nie mają istotnej wartości diagnostycznej. Również stężenie bilirubiny w surowicy krwi przez długi czas choroby może być prawidłowe.

W PSC obserwuje się obecność w surowicy krwi różnych autoprzeciwciał. Najczęściej (u 26–94% chorych) występują przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych typu okołojądrowego (pANCA, *perinuclear-anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*). Nierzadko obserwuje się również przeciwciała przeciwjądrowe (ANA, *anti-nuclear antibodies*) i przeciw mięśniom gładkim (SMA, *smooth muscle antibodies*), odpowiednio: u 8–77% i u 0–83% chorych z PSC [13]. Jednak



**Rycina 1.** Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW) u chorego z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (PSC). W wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych drogach żółciowych widoczne typowe dla PSC zmiany: nierówność ścian, odcinkowe zwężenia i poszerzenia światła przewodów

ze względu na bardzo niską swoistość przydatność oznaczania autoprzeciwciał w diagnostyce PSC jest znikoma. Mogą być niekiedy pomocne w przypadkach trudności w rozpoznawaniu i różnicowaniu zespołów nakładania (współistnienie PSC z innymi autoimmunologicznymi chorobami wątroby) [8].

### Badania obrazowe

Podstawą rozpoznania PSC są nieprawidłowości dróg żółciowych stwierdzane w badaniach obrazowych. Ultrasonografia, która jest najtańszą i powszechnie dostępną metodą obrazowania narządów jamy brzusznej, nie jest przydatna w diagnostyce PSC, ponieważ za jej pomocą rzadko udaje się uwidocznić zmiany charakterystyczne dla tej choroby. Przez wiele lat metodą referencyjną rozpoznania PSC było ECPW [14]. Badanie to bardzo dobrze obrazuje nieprawidłowości występujące w zewnątrz- i wewnątrzwątrobowych drogach żółciowych, do których należą: nierówności ścian, odcinkowe zwężenia i poszerzenia światła przewodów przypominające obraz koralu („beaded” pattern) (ryc. 1). Zmiany mogą dotyczyć także pęcherzyka żółciowego (pogrubienie i nierówność ścian) i przewodu pęcherzykowego. Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna jest badaniem inwazyjnym i wiąże się z ryzykiem powikłań. Najczęściej jest to zapalenie dróg żółciowych lub ostre zapalenie

trzustki [15]. U chorych z PSC ryzyko zapalenia dróg żółciowych po ECPW jest 20-krotnie większe niż u chorych, u których ten zabieg wykonuje się z innych wskazań [15]. Ponadto, w przypadkach znacznych przewężeń w drogach żółciowych badanie ECPW może niedostatecznie uwidoczniać całe drogi żółciowe, ponieważ zwężenia uniemożliwiają zakontrastowanie ich proksymalnych odcinków. Wobec coraz częstszych opinii o niedoskonałości ECPW i ryzyku związanym z tym badaniem od kilku lat coraz powszechniejszy staje się pogląd, że metodą referencyjną w obrazowaniu zmian patologicznych w PSC jest MRCP. To nieinwazyjne i niegroźące powikłaniami badanie bardzo dobrze uwidacznia typowe dla PSC nieprawidłowości, zarówno w wewnątrz-, jak i w zewnątrzwątrobowych drogach żółciowych (ryc. 2A). W MRCP możliwe jest uwidocznienie odcinków dróg żółciowych proksymalnie od znacznych zwężeń, często niewidoczne w ECPW, a także zobrazowanie mało zaawansowanych zmian w drogach żółciowych (ryc. 2B) Czułość i swoistość MRCP w wykrywaniu PSC jest porównywalna z czułością i swoistością ECPW i wynosi odpowiednio: 83–100% i 92–100% [12]. Wszystkie wymienione zalety MRCP oraz niższe koszty tego badania w porównaniu z kosztami ECPW [16] sprawiają, że w ostatnich latach MRCP coraz częściej stawiano na równi z ECPW pod względem przydatności w rozpoznawaniu PSC [8]. Natomiast najnowsze zalecenia AASLD z 2010 roku idą jeszcze dalej i w algorytmie diagnostycznym PSC MRCP uznano za podstawowe badanie obrazowe [11]. Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna zarezerwowana jest dla szczególnych postaci PSC, jakimi są „dominujące” zwężenia (*dominant stenoses*) (tab. 1), gdy wskazane jest leczenie endoskopowe. Jako „dominujące” zwężenia określa się stany znacznego zwężenia przewodów wątrobowych w pobliżu ich połączenia w przewód wątrobowy wspólny albo istotne zwężenie przewodu żółciowego wspólnego [17]. Zmiany te powodują znaczne upośledzenie odpływu żółci, czego następstwem są objawy ciężkiej cholestazy (żółtaczką, świąd) i nawracających zakażeń. W tych przypadkach szczególnie często dochodzi do tworzenia się złożeń nad zwężeniami i szybko postępującego uszkodzenia wątroby prowadzącego do marskości. Poza tym wskazania do ECPW mogą być nadal rozważane w przypadkach wątpliwego obrazu MRCP albo jeśli istnieje podejrzenie raka i planuje się

uzyskać materiał do badania cytologicznego [11, 17].

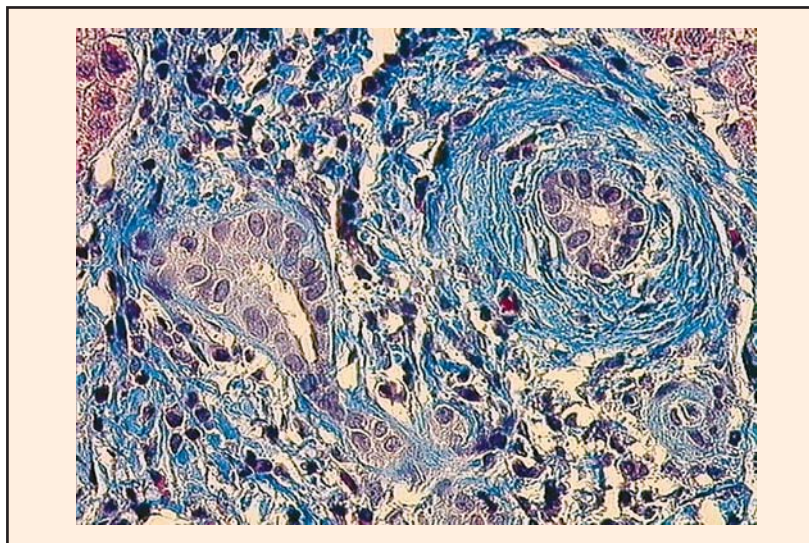
U niektórych chorych z objawami klinicznymi i nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych wskazującymi na PSC badania obrazowe nie ujawniają zmian w wewnątrz- ani zewnątrzwątrobowych drogach żółciowych. U tych pacjentów obecna może być szczególna i trudna do rozpoznania postać PSC, w której zmiany są zlokalizowane wyłącznie w początkowych odcinkach dróg żółciowych, to jest w zakresie przewodzików międzyzrądkowych (*small duct PSC*; tab. 1). Rozstrzygające w tych przypadkach jest badanie histopatologiczne punktu wątroby (ryc. 3). Biopsja wątroby nie jest konieczna w każdym przypadku PSC. Wskazaniem do niej jest wspomniane podejrzenie wewnątrzwątrobowego (*small duct*) PSC lub konieczność wyjaśnienia, czy z PSC współistnieją inne autoimmunologiczne choroby (zespoły nakładania: PSC i autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub PSC i pierwotna żółciowa marskość wątroby). Niekiedy wskazaniem jest potrzeba określenia stopnia zaawansowania zmian marskich w wątrobie [8].

### Wykluczenie innych przyczyn uszkodzenia dróg żółciowych

Rozpoznanie PSC wymaga wykluczenia wszystkich innych przyczyn powodujących podobne zmiany w drogach żółciowych (tab. 4) [18]. Nieraz jest to zadanie bardzo trudne i może się zdarzyć, że wątpliwości nie mogą być rozstrzygnięte. Przykładem może być wtórne uszkodzenie dróg żółciowych po cholecystektomii, które morfologicznie i w badaniach obrazowych może nie różnić się od zmian w PSC. Może się również zdarzyć, że u chorego w początkowej fazie PSC, jeszcze bez wyraźnych nieprawidłowości w drogach żółciowych w badaniach obrazowych, wykonuje się cholecystektomię z powodu współistniejącej kamicy. W takim przypadku trudno będzie rozstrzygnąć, czy pacjent ma PSC, czy związane z operacją wtórne stwardniające zapalenie dróg żółciowych. Nieprawidłowości w drogach żółciowych nieróżniące się od zmian w PSC mogą powstawać z wielu innych przyczyn. Obserwuje się je jako skutek działania czynników infekcyjnych, toksycznych, immunologicznych i w różnych stanach powodujących niedokrwienie ścian przewodów żółciowych, jak na przykład po zabiegach chemoembolizacji zmian w wątrobie z dojścia przez tętnicę wątrobową [18].



**Rycina 2.** Cholangiopankreatogram rezonansu magnetycznego (MRCP) u pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (PSC). **A** — zmiany zaawansowane; **B** — zmiany niewielkie (dzięki uprzejmości dr. J. Pałuckiego z Samodzielnej Pracowni Rezonansu Magnetycznego, Centrum Onkologii w Warszawie)



**Rycina 3.** Badanie histopatologiczne punktu wątroby u pacjenta z wewnątrzwątrobowym (*small duct*) PSC. Widoczne znaczne zwłóknienie wokół przewodzika żółciowego (dzięki uprzejmości doc. B. Walewskiej-Zieleckiej z Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego)

U pacjenta z rozpoznaniem PSC powinno się wykonać kolonoskopię łącznie z badaniem histopatologicznym wycinków pobranych z wielu miejsc jelita grubego. Dotyczy to wszystkich chorych z PSC, nawet jeśli nie mają objawów nieswoistego zapalenia jelit. Program nadzoru w kierunku wczesnego wykrywania raka jelita grubego u chorych z PSC powinien się rozpoczynać od kolonoskopii w momencie rozpoznania PSC, ponieważ współistnienie z PSC wrzodziejącego zapalenia jelita grubego lub choroby Crohna stanowi znaczne ryzyko rozwoju raka jelita.

**Tabela 5.** Leki stosowane w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych (PSC), ale o ostatecznie nieudowodnionej skuteczności i nieuwzględniane w aktualnych zaleceniach Europejskiego Towarzystwa do Badań nad Wątrobą (EASL) i Amerykańskiego Towarzystwa do Badań Chorób Wątroby (AASLD)

<p><b>Leki przeciwzapalne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glikokortykosteroidy</li> <li>D-penicylamina</li> <li>Kolchicyna</li> </ul>
<p><b>Leki o potencjalnym działaniu przeciwzwłóknieniowym</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kolchicyna</li> <li>D-penicylamina</li> </ul>
<p><b>Preparaty antycholestatyczne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Kwas ursodeoksycholowy (dawki standardowe i duże)</li> </ul>
<p><b>Leki immunosupresyjne</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Glikokortykosteroidy</li> <li>Tacrolimus</li> <li>Cyklosporyna</li> <li>Metotreksat</li> <li>Etanercept</li> <li>Azatiopryna/6-merkaptopuryna</li> </ul>

## LECZENIE PIERWOTNEGO STWARDNIAJĄCEGO ZAPALENIA DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Obecnie nie ma skutecznego leczenia PSC. Choroba jest postępująca i prowadzi do marskości wątroby i zgonu z powodu jej powikłań albo, jak wspomniano wcześniej, do rozwoju raka dróg żółciowych. W przypadku wystąpienia tego powikłania, nawet bez obecności powikłań marskości, szanse wyleczenia są niewielkie. Ze względu na wciąż nieznaną etiopatogenezę PSC w miarę postępu badań nad tą chorobą próbowano różnych sposobów leczenia. Można je podzielić na: leczenie farmakologiczne, leczenie endoskopowe i leczenie chirurgiczne.

### Leczenie farmakologiczne

Poszukiwania optymalnego leczenia farmakologicznego PSC trwają od końca lat 80. ubiegłego wieku, kiedy przeprowadzono pierwszą formalną i niestety zakończoną negatywnymi wnioskami próbę zastosowania D-penicylaminy [19]. Wybór kolejnych leków wiązał się z domniemanymi mechanizmami patogenetycznymi PSC. Wśród licznych leków były preparaty przeciwzapalne lub o potencjal-

nym działaniu przeciwzwłóknieniowym, leki zwiększające cholerezę i leki immunosupresyjne (tab. 5). Wszystkie z proponowanych sposobów okazały się nieskuteczne. Glikokortykosteroidy znajdują zastosowanie jedynie w przypadkach współistnienia z PSC autoimmunologicznego zapalenia wątroby (jedna z form zespołów nakładania) [8, 11].

Najwięcej nadziei w farmakologicznym leczeniu PSC budziły próby z kwasem ursodezoksycholowym (UDCA, *ursodeoxycholic acid*). Zakładano, że jego wielokierunkowe działanie — zwiększanie produkcji i szybkości wypływu żółci z wątroby, działanie cytoprotekcyjne, immunomodulujące i antyapoptyczne — będzie korzystne w przewlekłej chorobie cholestatycznej, jaką jest PSC [20]. W wielu pracach dotyczących prowadzonych w ostatniej dekadzie badań z zastosowaniem standardowych dawek UDCA (10–20 mg/kg/dobę) obserwowano zwykle przejściową poprawę w zakresie niektórych parametrów biochemicznych, zmniejszenie objawów, a nawet (co udokumentowano w niewielu pracach) poprawę obrazu histologicznego wątroby. Z zestawienia wyników wszystkich badań nad UDCA opracowanego przez Tischendorfa i wsp. wyraźnie wynika, że w żadnym nie wy-

kazano korzystnego wpływu tego leku na przeżycie chorych z PSC [7]. Rezultaty kolejnych badań klinicznych z użyciem znacznie większych, ale jeszcze nietoksycznych dawek UDCA (20–30 mg/kg/dobę) były bardziej optymistyczne. W wieloośrodkowym europejskim badaniu przeprowadzonym w ponad 100-osobowej grupie chorych z PSC leczonych przez 5 lat dużymi dawkami UDCA, opublikowanym w 2005 roku wykazano poprawę w zakresie parametrów laboratoryjnych, klinicznych i histologicznych, a także zasygnalizowało korzystny trend dotyczący przeżycia tych chorych [21]. Jednak te zachęcające wstępne wyniki przyjmowano z ostrożnością, co znalazło wyraz w nieuwzględnieniu w zaleceniach EASL z 2009 roku UDCA jako leku zalecanego w PSC [8]. Już po opublikowaniu zaleceń EASL ukazała się kolejna praca przedstawiająca wyniki wieloletnich, wieloośrodkowych badań nad skutecznością dużych dawek UDCA (28–30 mg/kg/dobę), w której wykazano, że mimo poprawy parametrów laboratoryjnych końcowy efekt leczenia był gorszy niż w grupie kontrolnej. W grupie leczonej dużymi dawkami UDCA u większej liczby chorych rozwinęła się marskość wątroby, żylaki przełyku, rak dróg żółciowych i było więcej wskazań do przeszczepienia wątroby [22]. W wyniku tych doniesień AASLD w swoich najnowszych zaleceniach jednoznacznie wypowiada się przeciw stosowaniu UDCA w PSC [11]. Natomiast istnieją rozbieżności między stanowiskiem towarzystwa europejskiego (EASL) i amerykańskiego (AASLD) w kwestii stosowania UDCA w prewencji raka jelita grubego. Europejskie Towarzystwo do Badań nad Wątrobą dopuszcza [8], a AASLD nie zaleca takiego postępowania [11].

### Leczenie endoskopowe

Jeszcze do niedawna leczenie endoskopowe było powszechnie stosowane u chorych z PSC. Zakładano, że mimo iż choroba obejmuje często części układu żółciowego niedostępne rozszerzaniu endoskopowemu, to odbarczenie dystalnych odcinków przewodów żółciowych (nacięcie brodawki Vatera, protezowanie dróg żółciowych) poprawi drenaż żółci z całej wątroby i korzystnie wpłynie na przebieg PSC. Jednak w praktyce nie uzyskiwano zamierzonych efektów w oczekiwanym wymiarze. Częstość powikłań miejscowych i ogólnych była podobna, a nawet większa, niż po zabiegach ECPW przeprowadzanych

z innych wskazań. Obecnie leczenie endoskopowe polegające na ECPW i rozszerzaniu przewodów żółciowych za pomocą balonów albo na wprowadzeniu protez jest zarezerwowane dla szczególnych form PSC, to jest przypadków z „dominującym” zwężeniem [8, 17]. Stanowią one do 35% wszystkich przypadków PSC (tab. 2). Zabiegów endoskopowych nie można powtarzać wielokrotnie, ponieważ nawet w tych specjalnie kwalifikowanych przypadkach po szeregu procedur endoskopowych znacznie wzrasta ryzyko groźnych powikłań (zakażenia, perforacje) albo trwałych niekorzystnych następstw (wtórne zwężenia).

### Leczenie chirurgiczne

Leczenie operacyjne chorych z PSC z dominującym zajęciem zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, polegające na resekcji, zespoleniach omijających znaczne zwężenia lub śródoperacyjnym protezowaniu, bywa stosowane, ale jest trudne, ryzykowne i wymaga dużego doświadczenia zespołu chirurgicznego. Chorzy muszą być starannie kwalifikowani, moment i warunki operacji są trudne do ustalenia, a wyniki leczenia nie są trwałe i zadowalające [17]. Obecnie leczenie chirurgiczne PSC rezerwuje się dla szczególnych przypadków nienadających się do innego leczenia i spełniających ostre kryteria kwalifikacyjne. Natomiast ortotopowy przeszczep wątroby ma trwałe miejsce w skromnym arsenale metod leczenia PSC. Pacjenci z PSC mogą być kierowani na przeszczep wątroby z dwojakich wskazań. Pierwsza grupa to zaawansowana marskość wątroby nierokująca poprawy po klasycznym leczeniu albo zagrażające życiu powikłania marskości. Tryb postępowania kwalifikacyjnego jest u tych chorych taki sam, jak w przypadkach marskości wątroby o innej etiologii. Druga grupa wskazań do przeszczepu wątroby u chorych z PSC to podejrzenie raka dróg żółciowych. Jest to sytuacja o wiele trudniejsza w porównaniu ze wskazaniami wynikającymi z marskości wątroby, ponieważ dotychczas nie udało się opracować skutecznych metod nadzoru pacjentów z PSC pod kątem wczesnego wykrywania *cholangiocarcinoma* i odpowiednio wczesnej kwalifikacji chorych do przeszczepu z tych wskazań. Badania obrazowe jak ECPW lub MRCP, bardzo skuteczne w rozpoznawaniu PSC, zawodzą jako czuła metoda wykrywania raka. Niską czułość ma również systematyczne monitorowanie u chorych z PSC stężeń w surowicy krwi mar-



kerów nowotworowych CA-19-9, CEA (*carcino-embryonic antigen*) lub ich kombinacji. Także pozytronowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) nie jest dostatecznie czułą metodą wczesnego rozpoznawania raka dróg żółciowych wnikającego PSC [23]. Tak więc, wobec braku dobrych metod wspomagających ustalenie optymalnego momentu przeszczepu wątroby u chorych z prawdopodobieństwem raka dróg żółciowych w przebiegu PSC, lekarz prowadzący takich chorych musi z jednej strony wykazywać dużą „czujność onkologiczną”, ale z drugiej strony, powinien wykorzystywać wspomniane metody z odpowiednio ograniczonym zaufaniem. W Europie pewne rozpoznanie raka dróg żółciowych u chorego z PSC jest przeciwskazaniem do przeszczepu wątroby [8]. Natomiast w Stanach Zjednoczonych w sytuacji rozpoznania *cholangiocarcinoma* najpierw zaleca się rozważenie resekcji chirurgicznej, a tylko w szczególnych przypadkach dopuszcza się próbę przeszczepienia wątroby poprzedzoną leczeniem neoadjuwantowym [11]. Wyniki przeszczepiania wątroby u chorych z PSC (bez przypadków raka wykrytego przed zakwalifikowaniem do przeszczepu) są dobre. Pięcioletnie przeżycie wynosi 83–89%. Istotnym problemem mogą być powikłania pooperacyjne wynikające z dużych zmian anatomicznych w zewnątrzwątrobowych drogach żółciowych biorcy. Drugim ważnym problemem jest nawrót PSC w przeszczepionym narządzie. Nawroty choroby, z powodu której dokonywano przeszczepu, obserwuje się nie tylko w PSC, ale w tej chorobie odsetek nawrotów jest wysoki i wynosi 9–20% [7, 17].

## PODSUMOWANIE

Obecne metody rozpoznawania i leczenia PSC nie są optymalne. Wciąż wymagają zmian i wprowadzania nowych, skuteczniejszych rozwiązań. Poniżej przedstawiono najważniejsze punkty z najnowszych zaleceń zaproponowanych przez EASL [8] i AASLD [11], które należy stosować w codziennej praktyce:

1. Podstawą rozpoznania PSC są cechy kliniczne i laboratoryjne cholestazy oraz zmiany w obrazie dróg żółciowych uwidocznione za pomocą MRCP. Badanie ECPW, jako bardziej inwazyjne, ma obecnie mniejsze zastosowanie w diagnostyce PSC. Z chwilą rozpoznania PSC u każdego chorego należy wykonać kolonoskopię łącznie z badaniem histopatologicznym wycinków błony śluzowej jelita grubego.
2. Chorzy z PSC wymagają starannego i regularnego nadzoru (badanie kliniczne, laboratoryjne i badania obrazowe) w celu jak najwcześniejszego wykrycia zmian wskazujących na możliwość rozwoju raka dróg żółciowych. Obecnie nie ma jednolitych i powszechnie akceptowanych zasad takiego nadzoru. W przypadkach współistnienia *colitis ulcerosa* lub choroby Crohna program nadzoru chorego z PSC powinien obejmować również kolonoskopię z badaniem histologicznym. Kolonoskopię powinno się wykonywać co 12 miesięcy.
3. Nie ma podstaw do stosowania UDCA u chorych z PSC.
4. Kwas ursodezoksycholowy można stosować w ramach chemoprewencji raka jelita grubego u chorych z PSC, ale to postępowanie nie jest powszechnie zaakceptowane.
5. Glikokortykosteroidy nie są zalecane w PSC. Ich zastosowanie może być rozważane jedynie w przypadkach zespołów nakładania.
6. Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych z „dominującym” zwężeniem dróg żółciowych jest wskazaniem do endoskopowego rozszerzania zwężenia. W przypadku nieskuteczności leczenia endoskopowego należy rozważyć leczenie operacyjne lub przeszczepienie wątroby.
7. Przeszczepienie wątroby jest leczeniem z wyboru w zaawansowanych stadiach PSC i w przypadkach podejrzenia raka dróg żółciowych.

1. Brome U., Berquist A. Primary sclerosing cholangitis. W: Boyer T., Wright T., Manns M. (red.). Zakim and Boyers's Hepatology. Saunders, Elsevier 2006: 821—854.
2. Angulo P., Lindor K. Primary sclerosing cholangitis. Hepatology 1999; 30: 325–332.
3. 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.
4. LaRusso N., Schneider B., Black D. i wsp. Primary sclerosing cholangitis: Summary of a workshop. Hepatology 2006; 44: 746–764.
5. Saich R., Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. World J. Gastroenterol. 2008; 14: 331–337.
6. Tischendorf J., Hecker H., Kruger M., Manns P., Meier P. Characterisation, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: a single center study. Am. J. Gastroenterol. 2007; 102: 107–114.
7. Tischendorf J., Geier A., Trautwein C. Current diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Liver Transpl. 2008; 14: 735–746.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of cholestatic liver diseases. J. Hepatol. 2009; 51: 237–267.
9. Farrant J., Hayllar K., Wilkinson M. i wsp. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 1991; 100: 1710–1717.
10. Tischendorf J., Meier P., Strassburg C. i wsp. Characterisation and clinical course of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. Scand. J. Gastroenterol. 2006; 41: 1227–1234.
11. Chapman R., Fevery J., Kalloo A. i wsp. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. AASLD Practice Guidelines. Hepatology 2010; 51: 660–670.
12. Steele I., Levy C., Lindor K. Primary sclerosing cholangitis — approach to diagnosis. Med. Gen. Med. 2007; 9: 20–28 (<http://www.medscape.com/viewarticle/552500>).
13. Hov J., Boberg K., Karlsen T. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. World J. Gastroenterol. 2008; 14: 3781–3791.
14. Lee Y., Kaplan M. primary sclerosing cholangitis. N. Engl. J. Med. 1995; 332: 924–933.
15. Bangarulingam S., Gossard A., Petersen B., Ott B., Lindor K. Complications of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in primary sclerosing cholangitis. Am. J. Gastroenterol. 2009; 104: 855–860.
16. Talwalkar J., Angulo P., Johnson C., Petersen B., Lindor K. Cost-minimization analysis of MRC versus ERCP for the diagnosis of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2004; 40: 39–45.
17. Michaels A., Levy C. Endoscopic and surgical management of primary sclerosing cholangitis. Medscape J. Med. 2008; 10: 242–255.
18. Ruemmele P., Hofstaedter F., Gelbmann C. Secondary sclerosing cholangitis. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2009; 6: 287–295.
19. laRusso N., Wiesner R., Ludwig J. i wsp. Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 1988; 95: 1036–1042.
20. Beuers U. Drug insight: Mechanism and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol. 2006; 3: 318–328.
21. Olsson R., Boberg K., de Muckadell O. i wsp. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. Gastroenterology 2005; 129: 1464–1472.
22. Lindor K., Kowdley K., Luketic V. i wsp. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 2009; 50: 808–814.
23. Fevery J., Buchel O., Nevens F. i wsp. Positron emission tomography is not a reliable method for the early diagnosis of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis (letter). J. Hepatol. 2005; 43: 358–361.
24. Al-Osaimi A., Berg C. Association of primary sclerosing cholangitis and celiac disease: A case report and review of the literature. Dig. Dis. Sci. 2004; 49: 438–443.