

Autoimune bolesti jetre

Autoimmune Liver Diseases

DOROTEA BOŽIĆ OZRETIĆ, IVAN ŽAJA, NIKOLA PERKOVIĆ

KBC Split, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju

SAŽETAK Autoimune bolesti jetre uključuju autoimuni hepatitis (AIH), primarni bilijarni kolangitis (PBC) i primarni sklerozirajući kolangitis (PSC), te se nerijetko pojavljuju i zajedno u vidu sindroma preklapanja (*overlap*). Dok AIH primarno pogađa jetrene stanice, druge dvije bolesti zahvaćaju bilijarni epitel i tipično se prezentiraju svrbežom, umorom, žuticom te kolestatskim profilom u laboratorijskim nalazima. AIH i PBC pogađaju dominantno osobe ženskog spola i imaju specifične, gotovo patognomonične serološke biljege, dok se PSC tipično javlja kod mladih muškaraca oboljelih od upalnih bolesti crijeva. Ove bolesti pretežito su asimptomatske ili vrlo nespecifičnih simptoma, zbog čega često prođu nezapaženo i otkriju se tek u stadiju uznapredovane fibroze ili ciroze. Dok je biopsija jetre zlatni standard u dijagnostici AIH i sindroma preklapanja, MRCP je metoda izbora u PSC-u. U terapijskom smislu, AIH uglavnom pokazuje dobar odgovor na imunosupresivnu terapiju za koju je ključno ne prekinuti je do postizanja ne samo biokemijske, već i histološke remisije, što nužno zahtijeva barem tri godine liječenja. Ursodeoksikolna i obetikolna kiselina te ERCP kod striktura ekstrahepatičnih žučnih vodova zasad su jedini modaliteti liječenja kolestatskih bolesti jetre. U razdoblju dekompenzirane ciroze jetre transplantacija ostaje kao posljednja mogućnost izlječenja, osobito u slučaju razvoja hepatocelularnog karcinoma.

KLJUČNE RIJEČI: autoimuni hepatitis, primarni bilijarni kolangitis, primarni sklerozirajući kolangitis, ciroza jetre, ursodeoksikolna kiselina, transplantacija jetre

SUMMARY Autoimmune liver diseases include autoimmune hepatitis (AIH), primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). Sometimes they occur simultaneously in the form of the 'overlap syndrome'. While AIH primarily affects liver cells, the other two diseases affect biliary epithelium and typically present with pruritus, fatigue, jaundice, and cholestatic profile in laboratory findings. AIH and PBC affect predominantly females and have specific, almost pathognomonic serologic features, whereas PSC typically occurs in young men with inflammatory bowel disease. These diseases are mostly asymptomatic, or manifest themselves in nonspecific symptoms, and are therefore often detected in advanced stages of fibrosis or cirrhosis. While liver biopsy is the gold standard in the diagnosis of AIH and the overlap syndrome, MRCP is the method of choice for PSC. Regarding therapy, AIH generally responds well to immunosuppressive therapy, but requires continued treatment until biochemical and histological remission is achieved, which inevitably implies at least three years of treatment. Ursodeoxycholic acid, obeticholic acid, and ERCP in extrahepatic bile duct strictures are currently the only modalities for the treatment of cholestatic liver diseases. In decompensated liver cirrhosis or hepatocellular cancer, liver transplantation remains the last treatment option.

KEY WORDS: autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, primary sclerosing cholangitis, liver cirrhosis, ursodeoxycholic acid, liver transplantation



Uvod

Autoimuni hepatitis, primarni bilijarni kolangitis i primarni sklerozirajući kolangitis predstavljaju ukupno oko 5 % svih bolesti jetre, premda nema potpunih registara bolesti koji bi upućivali na pravu prevalenciju. Smatra ih se autoimunim bolestima, a uglavnom se dijagnosticiraju nakon isključenja virusnih, metaboličkih ili toksičnih oštećenja jetrenog tkiva. Kombinacija konzervativnih i invazivnih metoda liječenja predviđa, ako ih se na pravilan način dijagnosticira i liječi, načelno dobru prognozu ovih bolesti.

Autoimuni hepatitis

Autoimuni hepatitis je kronična upalna bolest jetre koja je povezana s nalazom karakterističnih protutijela i povišenim vrijednostima gamaglobulina. Riječ je o bolesti koja češće pogađa žene (oko 70 %) i može se javiti u svakoj životnoj dobi (najčešće prije 40. godine života) (1). U 3 – 15 % slučajeva ova

bolest se javlja zajedno s drugim autoimunim bolestima jetre i to prvenstveno s primarnim bilijarnim kolangitisom te nešto rjeđe s primarnim sklerozirajućim kolangitisom. Također, u oko 40 % slučajeva javlja se povezana s drugim autoimunim zbivanjima, u prvom redu onima koji zahvaćaju štitnjaču.

U patofiziološkom smislu kod autoimunog hepatitisa dolazi do upale i oštećenja tkiva jetre koji dovode u konačnici do fibroze i ciroze jetre. U podlozi tog procesa nalazi se gubitak imunološke tolerancije spram hepatocita u genetski predisponiranih pojedinaca. U najvećem broju slučajeva bolest se dijagnosticira prilikom slučajnog nalaza povišenih vrijednosti jetrenih enzima. Velik dio pacijenata je pritom asimptomatski ili se prezentira nespecifičnim simptomima umora, bolnih zglobova, nelagode pod desnim rebrenim lukom i slično. Kod otprilike 30 % pacijenata već u trenutku dijagno-

ze postoji ciroza jetre. Kod takvih pacijenata mogu postojati karakteristične kožne promjene (*spider naevusi*, palmarni eritem) te u kasnijim stadijima i svi ostali karakteristični znakovi jetrenog oštećenja (portalna encefalopatija, ascites, portalna hipertenzija i sl.). Oko 25 % pacijenata prezentira se akutno razvijenim ikterusom koji u rijetkim slučajevima brzo uznapreduje do akutnog zatajenja jetre.

Dijagnoza

Za dijagnozu autoimunog hepatitisa potreban je nalaz odgovarajućih protutijela, povišenih vrijednosti imunoglobulina G, odgovarajući histološki nalaz i isključenje virusne etiologije hepatitisa (2). S obzirom na profil odgovarajućih protutijela kvantificira se vrijednost antinuklearnih protutijela (ANA), protutijela na glatku muskulaturu/aktin (SMA), protutijela na jetru-bubreg-mikrosome tip 1 (LKM-1) i na topivi jetra ili jetra/pankreas antigen (SLA/LP). Ovi posljednji su izrazito specifični za autoimuni hepatitis i nalaze se u oko 30 % pacijenata, češće zajedno s ANA ili SMA, a u oko 10 % slučajeva bez asocijacije s drugim protutijelima. Sukladno postojećem profilu protutijela možemo podijeliti autoimuni hepatitis na tri tipa: tip 1 (ANA, anti SMA), tip 2 (anti LKM-1, rjeđe anti LKM-3 ili anti LC1) te tip 3 (anti SLA/LP) (3).

Diferencijalno dijagnostički ANA i anti-SMA mogu se ipak pronaći i kod drugih bolesti jetre, kao što su virusni hepatitis, steatozne promjene tkiva jetre te medikamentozno-toksična oštećenja, a njihova pojava rezultat je aktivacije imunološkog sustava i ekspresije neoantigena. Također, i anti LKM protutijela mogu biti rezultat drugih bolesti jetre, kao npr. kronične virusne hepatitis C infekcije. S druge strane kod akutnog, odnosno fulminantnog toka bolesti pojava karakterističnih protutijela kao i imunoglobulina G u povišenim količinama može izostati.

Za potvrdu dijagnoze i isključenje drugih bolesti jetre potrebno je učiniti biopsiju jetre. U tom smislu nema patognomičnih histoloških kriterija za autoimuni hepatitis, ali postoje ipak tipične promjene. Takozvani *interface* hepatitis jest *sine qua non* za dijagnozu autoimunog hepatitisa. U portalnim prostorima prisutan je limfocitni infiltrat koji se širi u lobule. Plazma stanice su prisutne u oko 60 % inflamatornih infiltrata, ali nisu specifične niti nužne za dijagnozu. Izgled takozvanih hepatocitnih rozeta i emperopoleza (penetracija jedne u ili kroz drugu veću stanicu) mogu također biti karakterističan histološki znak.

Dijagnoza autoimunog hepatitisa jest uvijek i isključna dijagnoza. Postavljanje dijagnoze kako je ranije rečeno slijedi iz kliničkih, laboratorijskih i histoloških nalaza. Za poboljšavanje sigurnosti dijagnostičkog procesa pokušavaju se formirati različiti *scoring* sistemi. Jedan takav je i skor Internacionalne grupe za autoimuni hepatitis (IAHG) koji uzima u obzir odnos alkalne fosfataze i transaminaza, IgG/gamaglobulin, autoprotutijela, markere virusnog hepatitisa,

lijekove, abuzus droga, alkohol, genetske faktore, prisutnost drugih autoimunih bolesti, histologiju jetre i odgovor na imunosupresivnu terapiju. Postoji i pojednostavljeni skor koji uzima u obzir samo autotijela, porast IgG, histološki nalaz i isključenje virusnog hepatitisa te je primjereniji svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Liječenje

Imunosupresivna terapija produžuje preživljenje pacijenata s autoimunim hepatitisom. Stoga grupe pacijenata s umjerenom teškim, teškim kao i onim oblicima bolesti s jasno izraženim simptomima treba liječiti. Klinički relevantna upala najčešće se nastavlja na histološku sliku koja odgovara mHAI indeksu po ISHAK-u od 4 – 6/18 bodova. Surogat marker histološke aktivnosti može biti vrijednost transaminaza i vrijednost IgG. Gore navedeno bitno nam je radi objektivizacije odluke o početku terapije. Međutim, nejasno je i dalje treba li liječiti skupine pacijenata s niskom razinom upale ili one bez rizičnih faktora. Za primjenu imunosupresivne terapije najčešće u prilog govori u praksi sam tijekom odnosno progresija bolesti. Fluktuirajuća vrijednost transaminaza ponekad može dovesti do podcjenjivanja stupnja aktivnosti bolesti, stoga se primjenom imunosupresivne terapije može započeti i ranije s ciljem zaštite bolesnika od pojave akutnih pogoršanja bolesti i progresije fibroze jetrenog tkiva. Cilj u ovom i ostalim oblicima terapije jest indukcija i održanje potpune laboratorijske (normalizacija vrijednosti transaminaza i IgG) te histološke (mHAI < 3) remisije te na taj način sprječavanje progresije u cirozu i povezane komplikacije. U pravilu histološka remisija slijedi nekoliko mjeseci nakon laboratorijske, a također valja napomenuti da ponekad laboratorijsku remisiju ne prati potpuna histološka remisija. Indukcija remisije započinje se najčešće primjenom prednisona, a kod pacijenata bez izražene fibroze/ciroze može se početi i s primjenom budesonida. Prednisonolska terapija može započeti kao monoterapija (u dozi 0,5 – 1 mg/kg/dan) ili u kombinaciji s azatioprinom (50 mg/dan). Naknadno se, uvažavajući mogućnost nuspojava (leukopenija, trombocitopenija, anemija, pankreatitis itd.), povećava dozu azatioprina na 1 – 2 mg/kg/dan. Smisao kombinirane terapije jest što ona otvara mogućnost smanjivanja doze kortikosteroida i na taj način povezanih tipičnih komplikacija (osobito je važno obratiti pažnju na prevenciju osteoporoze). Čini se da monoterapija azatioprinom nije dovoljno učinkovita (4). Kod pacijenata bez izražene fibroze/ciroze te pogotovo kod pacijenata s rizičnim profilom za komplikacije kortikosteroidne terapije (dijabetes, osteoporoza) može se umjesto prednisona upotrijebiti budesonid (3 x 3 mg/dan) u kombinaciji s azatioprinom (1 – 2 mg/kg/dan) (4). Naime, budesonid ima manji stupanj izraženih nuspojava uslijed visokog takozvanog učinka prvog prolaska kroz jetru te na taj način brže razgradnje lijeka i izostanka sistemskog učinka. Razlog zbog

kojeg se budesonid ne smije upotrebljavati kod pacijenata s jasnom fibrozom/cirozom jest što tada izostaje ovaj efekt kao izraz jetrene metaboličke aktivnosti i posljedično se javlja povećana toksičnost budesonida u sklopu koje su opisani i slučajevi tromboze portalne vene. Ako se pojave prethodno spomenute komplikacije primjene azatioprina (u oko 10 % pacijenata), može se umjesto njega primijeniti mikofenolat-mofetil (do 2 g/dan). Alternativno moguće je primijeniti i 6-merkaptopurin (aktivni metabolit azatioprina) koji poneki pacijenti s reakcijom na azatioprin ipak dobro podnose (5). Kod fulminantnog oblika može se kratkotrajno primijeniti kortikosteroide u visokim dozama intravenski, dok u slučaju akutnog zatajivanja jetre slijedi hitna priprema bolesnika za transplantaciju jetre.

Utvrdjivanje uspješnosti terapije poduzima se mjerenjem vrijednosti transaminaza i razine imunoglobulina G. U slučaju pada ili normalizacije tih vrijednosti započinje se postupna redukcija doze prednisolona. Cilj je pritom isključivanje prednisolona i održavanje remisije primjenom azatioprina ili uz najmanju moguću dozu prednisolona. Kod pacijenata s nepodnošljivošću prema azatioprinu, a s niskom aktivnošću bolesti, moguće je primjenjivati terapiju održavanja niskim dozama kortikosteroida. Prekid terapije održavanja moguć je najmanje nakon dvije godine postignute i održane biokemijske remisije. U trenutku odluke o tome može se ponoviti biopsija jetre kako bi se bolje procijenio rizik eventualnog relapsa bolesti. Naime, pacijenti s perzistirajućim histološkim upalnim značajkama imaju visok rizik relapsa bolesti u slučaju prekida terapije, stoga u njih treba nastaviti terapiju. Povratak bolesti je moguć i godinama nakon prekida terapije uslijed uspješnog postignuća remisije, zato treba cjeloživotno pratiti laboratorijske biokemijske parametre.

U oko 10 % pacijenata standardna imunosupresivna terapija nije uspješna. U tom slučaju inicijalno treba provjeriti suradljivost pacijenta u odnosu na primjenu terapije te provjeriti eventualno supostojanje drugih jetrenih bolesti. U određenog broja pacijenata poboljšanje terapijskog učinka može se postići povećanjem doze prednisolona, odnosno azatioprina, ako se počelo s manjim dozama. Pacijenti koji nisu odgovorili na terapiju budesonidom trebaju se prebaciti na terapiju prednisolonom. Uporaba alternativnih imunosupresora kao što su kalcineurinski inhibitori (ciklosporin A ili takrolimus) zahtijeva aplikaciju u odgovarajućim specijaliziranim centrima s obzirom na moguće nuspojave (infekcije, promjene u krvnoj slici, bubrežna insuficijencija i slično). Određeni uspjeh u indukciji remisije pokazali su i mTOR inhibitori (sirolimus, everolimus). U posebno teškim slučajevima može se pokušati i s primjenom anti-TNF alfa protutijela, ali važno je upozoriti da je u određenim slučajevima uslijed ovakve terapije zabilježeno i pogoršanje tijekom autoimunog hepatitisa. Ipak, ponekad se primjena anti CD20 protutijela također navodi kao mogućnost takozvane *rescue* terapije.

Prognoza autoimunog hepatitisa je u većini slučajeva dobra i u najvećoj mjeri ovisi o povoljnom odgovoru na imunosupresivnu terapiju. U slučaju izostanka takvog odgovora rizik progresije u cirozu jetre je velik. Rizik od pojave hepatocelularnog karcinoma u cirozi jetre induciranoj autoimunim hepatitisom kreće se oko 1 – 2 % godišnje, stoga se pacijenti s cirozom svakih pola godine moraju podvrgnuti kontrolnom ultrazvučnom pregledu.

Overlap sindrom

Sindrom *overlap* termin je koji se koristi za skupine bolesnika koji imaju dominantnu sliku autoimunog hepatitisa, ali uz prisutstvo dodatnih kolestatskih parametara koji mogu biti nalik primarnom bilijarnom kolangitisu (PBC) ili primarnom sklerozirajućem kolangitisu (PSC). Pacijenti s AIH-om mogu imati pozitivna AMA (antimitohondrijska) protutijela i imati histološku sliku oštećenja ili gubitka žučnih putova koja sugerira PBC. Također, može biti prisutan nedostatak AMA, ali uz kolangiogram koji sugerira PSC ili, pak, kolestatski sindrom karakteriziran izostankom AMA, normalnim kolangiogramom, histološkom slikom oštećenja ili gubitka žučnih putova. Ova zadnja kategorija vjerojatno se odnosi na AMA negativni PBC i PSC koji zahvaća male žučne putove. Učestalost sindroma overlap je od 14 % do 20 %, ali uz napomenu da su ti brojevi vjerojatno veći od realnih zbog nedostatka jasnih, u potpunosti definiranih dijagnostičkih kriterija. Ipak, treba napomenuti postojanje takozvanih „Pariških“ kriterija poduprtih od strane EASL-a koji karakteriziraju pacijente s preklapanjem PBC-a i AIH-a. U kontekstu tih kriterija svi pacijenti moraju imati *interface* hepatitis, porast serumskog ALT-a više od pet puta od gornje granice normalne vrijednosti, porast IgG dva puta viši od gornje granice normale. PBC komponenta mora imati porast alkalne fosfataze dva puta viši od normale ili porast GGT pet puta veći od normale, AMA protutijela i duktalne lezije u histološkom nalazu. Samo 1 % pacijenata s PBC-om zadovoljava ove kriterije.

Primarni bilijarni kolangitis

Primarni bilijarni kolangitis (PBC), ranije poznat kao primarna bilijarna ciroza, kronična je autoimuna kolestatska bolest jetre koja se obično javlja kod žena srednje životne dobi. Incidencija u Europi procijenjena je kao 1 – 2 oboljela na 100 000 stanovnika godišnje, dok globalna prevalencija iznosi čak oko 1 : 1000 kod osoba ženskog spola u dobi iznad 40 godina (6). Ova kronična progresivna bolest histološki se očituje limfocitima bogatom upalom i destrukcijom malih žučnih vodova, što dovodi do razvoja kolestaze i fibroze – dviju glavnih karakteristika PBC-a. U podlozi se nalazi snažan imuni odgovor na stanice bilijarnog epitela posredovan CD4+ limfocitima T. PBC nastaje kao posljedica gubitka tolerancije na pojedini kompleks piruvat dehidrogenaze (PDC-E2), odnosno razvo-

jem PDC-E2 antimitohondrijskih antitijela (AMA) koja mogu biti prisutna i godinama prije klinički prepoznatljivog PBC-a (7). Vanjski čimbenici razotkriveni kao rizični su učestale upale sluznica (npr. urinarnog trakta) i pušenje.

Klinička slika

Ova kronična kolestatska bolest često je klinički tiha i asimptomatska, a u laboratorijskim vrijednostima praćena porastom parametara kolestaze (ALP i GGT). Simptomi su dominantno nespecifični, u vidu kroničnog umora, nelagode pod desnim rebrenim lukom, suhoće sluznica, bolova u kostima i zglobovima, ali se često očituju i u vidu svrbeža ili ikterusa. Tri najčešća simptoma kojima se daje poseban značaj su umor, svrbež i suhoća sluznica. Ako su izraženi, mogu imati velik utjecaj na kvalitetu života, zbog čega je ključno dobro poznavanje simptomatskog liječenja. Simptomi obično ne koreliraju s težinom bolesti i, nažalost, slabo odgovaraju na liječenje ursodeoksikolnom kiselinom (UDCA).

PBC često ide pod ruku i s drugim bolestima autoimunog spektra, poput Hashimotova tiroiditisa, Sjögrenova sindroma, sistemske skleroze, reumatoidnog artritisa ili celijakije (8).

Dijagnostika

U fizikalnom statusu promjene se javljaju tek u uznapredovanoj fazi bolesti, a osim hepatomegalije uključuju žutilo kože i sluznica (ikterus), ksantome, ksantelazme, palmarni eritem, promjene noktiju te ogrebotine na koži uslijed svrbeža.

Laboratorijski parametri tipično uključuju porast parametara kolestaze (ALP i GGT) uz konjugiranu hiperbilirubinemiju. Bolesnici mogu imati i povišene vrijednosti transaminaza (AST, ALT) kao odraz upale i nekroze jetrenog parenhima. Kao bitan dijagnostički faktor kod bolesnika s PBC-om, kod njih > 90 % prisutna su AMA (antimitohondrijska protutijela), dok su ANA (antinuklearna protutijela) pozitivna kod oko 30 % bolesnika (6, 8). Kod AMA negativnih pojedinaca, anti sp-100 i anti gp-210 protutijela koriste se kao relevantni dijagnostički parametri, s obzirom da su pokazali visoku specifičnost za PBC. Dodatni biokemijski parametar, vjerojatno posredovan epigenetskim promjenama, povišen je imunoglobulin M (IgM). Tipičan laboratorijski nalaz hiperkolesterolemije u ovoj skupini bolesnika sa sobom ipak ne nosi povišen kardiovaskularni rizik (9).

Ultrazvučna dijagnostika korisna je primarno u smislu isključenja drugih kolestatskih poremećaja, pretežno ekstrahepatalnih. Budući da zahvaća intrahepatalne vodove, PBC ne daje specifičan ultrazvučni prikaz, dok u fazi razvoja fibroze i ciroze on odgovara slici drugih kroničnih progresivnih bolesti jetre. Često je prisutna hilarna limfadenopatija. Razne neinvazivne metode procjene fibroze jetre, poput ul-

trazvučne i tranzijentne elastografije, u posljednje vrijeme sve više zamjenjuju biopsiju jetre. Ista u postavljanju dijagnoze u ovom slučaju nije imperativ. Međutim, kod dvojbene situacije zbog negativnih seroloških parametara ili suspektnog preklapanja s drugim bolestima (npr. NAFLD ili AIH), svakako je metoda izbora. Histološki, upalni infiltrat dominantno limfocitima T, epitelni granulomi, oštećenje žučnih vodova koje dovodi do duktopenije, te odlaganje kolagena s razvojem fibroze karakteristike su PBC-a. Noviji klasifikacijski sustav stupnja razvoja bolesti koristi tri histološke komponente koje boduje od 0 do 3: fibrozu, gubitak žučnih vodova i odlaganje orcein-pozitivnih granula, te prema navedenom razlikuje 4 stadija bolesti (10).

Liječenje

Ursodeoksikolna kiselina (UDCA) u dozi 13 – 15 mg/kg/dan lijek je prvog izbora u liječenju PBC-a. Mehanizam djelovanja uključuje tri glavne komponente: zaštitu kolangiocita od citotoksičnosti hidrofobnih žučnih kiselina, stimulaciju hepatobilijarne sekrecije te zaštitu hepatocita od apoptoze inducirane žučnim kiselinama. Preporučeno liječenje je doživotno te sa sobom nosi blaže nuspojave, uz dokazano značajno poboljšanje jetrenih enzima te sporiju progresiju bolesti (11).

Obetokolna kiselina (OCA) indicirana je kao terapija drugog reda kod bolesnika s trajno povišenim vrijednostima ALP (\geq 1,5 gornje vrijednosti normale). Obetokolna kiselina veže se na farnesoidni X receptor (FXR) koji je ključni regulator metabolizma žučnih kiselina te na taj način povećava sekreciju, a smanjuje produkciju žučnih kiselina u jetri (12). Inicijalna doza iznosi 5 mg, koja se nakon 6 mjeseci može titrirati do maksimalne doze od 10 mg, ovisno o podnošljivosti. Može se uvesti uz UDCA kod bolesnika s neadekvatnim odgovorom ili kao monoterapija kod nepodnošljivosti UDCA. Za razliku od UDCA koja je bez značajnih nuspojava, OCA može dovesti do egzacerbacije svrbeža (u 1 – 10 % slučajeva dovodi do prekida terapije) te porasta vrijednosti LDL-a uz pad HDL-a. Budesonid i fibrati još su uvijek u fazi istraživanja za ovu indikaciju. Budesonid s visokim metabolizmom prvog prolaska kroz jetru i minimalnim sistemskim nuspojavama pokazao se kao dobar izbor u slučaju prisutnosti *interface* hepatitisa u histološkom preparatu, te je dokazano kako u kombinaciji s UDCA dovodi i do regresije fibroze (13). Strogo je kontraindiciran kod bolesnika s već razvijenom cirozom jetre. Fibrati, iako imaju potentno antikolestatsko djelovanje putem receptora PPAR, za sada nisu odobreni u ovoj indikaciji zbog potencijalne hepatotoksičnosti i nefrotoksičnosti.

Kao posljednja linija liječenja, u slučaju razvoja dekompenzirane ciroze jetre s komplikacijama indicirana je transplantacija jetre.

Kako je već prethodno spomenuto, simptomi PBC-a obično ne odgovaraju na liječenje UDCA ili OCA. Svrbež (pruritus) navodimo kao prvi jer može značajno smanjiti kvalitetu života bolesnika, s napomenom kako OCA može dovesti i do njegova pogoršanja. EASL-ove opće preporuke uključuju korištenje losiona za kožu, tuširanje hladnom vodom, psihološku potporu te isključenje alergena, osobito kod pojedina s hipereozinofilijom ili IgE posredovanim alergijama. Specifično liječenje jasno je strukturirano: na prvom mjestu kao lijek izbora jest kolestiramin (u dozi do 4 g svakih 6 h, uz monitoriranje vitamina topivih u mastima, uvijek primijeniti 2 – 4 h prije ili nakon drugih lijekova zbog utjecaja na crijevnu apsorpciju), zatim rifampicin (u dozi 150 mg/dan, uz maksimalno povišenje doze do 600 mg/dan). U slučaju nedjelotvornosti slijede naltrekson (u dozi do 50 mg/dan), zatim sertralin (do 100 mg/dan), a kod perzistentnog i intraktabilnog svrbeža indicirana je transplantacija jetre (6). Suhoća sluznica (oči, usta, disfagija, vaginalna suhoća) ne mora nužno biti dio Sjögrenova sindroma kada se pojavi kod bolesnika s PBC-om. Kao simptomati koriste se umjetne suze i slina, zatim agonisti muskarinskih receptora te estrogene kreme prema preporuci ginekologa.

Ekstrahepatalne manifestacije, odnosno komplikacije PBC-a, također zaslužuju adekvatnu dijagnostiku i pravovremeno liječenje. Densitometrija u procjeni mineralne gustoće kostiju indicirana je za detekciju osteoporoze u trenutku prezentacije bolesti uz daljnje praćenje. Preporučena je nadoknada kalcija i vitamina D, uz liječenje bisfosfonatima, uz napomenu kako je njihova peroralna primjena kontraindicirana kod bolesnika s varikozitetima jednjaka. Smanjeno izlučivanje žučnih kiselina dovodi do smanjene apsorpcije vitamina topivih u mastima (A, D, E, K) zbog čega se savjetuje njihovo monitoriranje i nadoknada (8).

Iako se hiperlipidemija javlja kod više od 80 % bolesnika s PBC-om, s obzirom da sa sobom ne nosi povišen aterosklerotski rizik, ne preporuča se rutinsko liječenje, već tek u slučaju prisutnosti metaboličkog sindroma (8, 9).

Praćenje

Brojne kvalitativne definicije (među kojima se ističu Paris I i II), kao i bodovni sustavi (GLOBE, UK-PBC) formirani su za praćenje bolesnika s PBC-om, kojima se u 12-mjesečnim intervalima procjenjuje odgovor na terapiju. Cilj je prepoznavanje bolesnika kojima je potrebna terapija drugog reda te koji su pod visokim rizikom progresije bolesti s razvojem komplikacija. Generalno, kao ključni laboratorijski parametri koriste se ALP i bilirubin.

Bolesnici s već uznapredovanim stadijem bolesti i dobi < 45 godina u vrijeme dijagnoze pod najvećim su rizikom za neadekvatan biokemijski odgovor na liječenje (6). Stadij bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze procjenjuje se kao rani ili

uznapredovani prema 3 parametra:

1. histologija (ako je dostupna biopsija): bez fibroze ili blaga fibroza vs. premošćujuća fibroza ili ciroza
2. elastografija (LSM \leq 9,6 kPa vs. \geq 9,6 kPa)
3. serumske razine bilirubina i albumina: oba parametra normalna vs. jedan od parametara poremećen.

EASL preporuča korištenje elastografije i bodovnih sustava u praćenju bolesnika s PBC-om. Također, potrebno je intenzivnije monitoriranje bolesnika s razvijenom cirozom zbog pravovremenog liječenja komplikacija te rane detekcije hepatocelularnog karcinoma.

Primarni sklerozirajući kolangitis

Primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) autoimuna je progresivna kolestatska bolest jetre čija je glavna karakteristika upala i fibroza intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova. Budući da dovodi do formiranja multifokalnih striktura žučnih vodova, PSC je postao i značajno područje zanimanja interventne gastroenterologije. Za razliku od PBC-a koji se u 90 % slučajeva javlja kod žena, PSC dominantno zahvaća osobe muškog spola (60 – 70 %), a obično se manifestira u srednjoj životnoj dobi (14). Procijenjena prevalencija u Europi iznosi oko 1 – 16 na 100 000 stanovnika (14). Jedna od specifičnosti PSC-a jest što se u 80 % slučajeva javlja kod bolesnika s upalnom bolesti crijeva te nosi visok rizik hepatobilijarnih malignoma, kao i karcinoma debelog crijeva.

Klinička slika

Tipičan bolesnik s PSC-om muškarac je mlađe do srednje životne dobi koji se liječi zbog pankolitisa, dominantno desnostranog. Iako često asimptomatska, bolest se može manifestirati gotovo jednakim simptomima kao i PBC: umor, žutica, svrbež, bol pod desnim rebrenim lukom, gubitak na tjelesnoj težini. S obzirom na striktore žučnih vodova s posljedičnom bilijarnom opstrukcijom, učestali su i kolangitisi tipično praćeni zimicom i tresavicom, odnosno kliničkom slikom Charcotova trijasa (bol, žutica, vrućica). Kao ekstrahepatalne manifestacije mogu se javiti osteopenija, manjak vitamina topivih u mastima i steatoreja.

Dijagnostika

U fizikalnom statusu osim hepatomegalije i splenomegalije u trenutku dijagnoze obično nema drugih osobitosti, osim ako je bolest već uznapredovala do ciroze jetre.

U laboratorijskim parametrima prati se kolestatski profil jetrenih enzima (porast ALP i GGT) uz hiperbilirubinemiju koja se javlja u uznapredovanim fazama bolesti. Kod oko 45 % bolesnika pronađene su povišene vrijednosti IgM, a kod čak 61 % povišene razine IgG (15). Među protutijelima ističu se

p-ANCA i ANA, te rjeđe SMA (engl. *smooth muscle antibody*, protutijela na glatku muskulaturu) među kojima posljednja dva učestalije u sindromu preklapanja (PSC/AIH) (15).

Ultrazvučno se mogu prikazati zadebljanja stijenke žučnih vodova, kao i njihove dilatacije, iako je u većini slučajeva nalaz nespecifičan. Pretraga izbora u dijagnozi PSC-a svakako je MRCP (16). Tipične kolangiografske promjene uključuju nepravilnosti stijenke intrahepatalnih i ekstrahepatalnih vodova te multifokalne strikture, posljedično sa segmentima dilatacije, što daje karakterističan izgled "krunice".

Histološka slika PSC-a je nespecifična i varijabilna. Periduktalna fibroza je visokospecifična za PSC, ali se rijetko vidi u bioptičkom materijalu, koji može biti i potpuno uredne histološke slike. Generalno, promjene se gradiraju u 4 stadija: od periportalne upale i edema, preko periduktalne, zatim periportalne i premošćujuće fibroze do krajnjeg stadija ciroze (17). Biopsija jetre indicirana je kod sumnje na PSC malih vodova ili kod sumnje na bolesti preklapanja (15, 16).

Ključno je napomenuti kako je ERCP primarno terapijska metoda u PSC-u. Tek u slučaju kada MRCP i biopsija jetre ne dovedu do jasne dijagnoze ili je MRCP kontraindiciran, ERCP može poslužiti kao dijagnostički modalitet (14, 15). Indiciran je u slučaju kliničkog pogoršanja, brzog porasta kolestatskih enzima ili formiranja nove dominantne strikture (definirana kao stenoza glavnog žučnog voda $\leq 1,5$ mm ili hepatalnog voda ≤ 1 mm unutar 2 cm od konfluensa), odnosno progresije postojeće. Navedene promjene, osobito uz gubitak na tjelesnoj težini i porast CA 19-9, mogu ukazivati na razvoj kolangiokarcinoma, a ERCP nosi mogućnost citološke (*brushing*) i patohistološke (endobilijarna biopsija) dijagnostike. Kod svih bolesnika s PSC-om obavezna je, osim rutinske rektalne primjene diklofenaka ili indometacina, i antibiotska profilaksa prije ERCP-a (14).

Diferencijalna dijagnoza

Sama dijagnoza PSC-a definirana je kao prisustvo kolangiografskih odnosno histoloških promjena sklerozirajućeg kolangitisa, ali uz isključenje mogućih sekundarnih uzroka, što nam već govori za učestalost potonjih (5). Sekundarni kolangitisi mogu nastati kao posljedica kolangiolitijaze, operativnih zahvata, ishemije, vaskulitisa ili imunodeficiencije (14).

Bitno je razlikovati PSC malih vodova koji histološki, biokemijski i klinički odgovara PSC-u, ali uz uredan kolangiogram, te je za postavljanje dijagnoze ključna biopsija jetre, jednako kao i za IgG4 sklerozirajući kolangitis, koji se osim povišenih vrijednosti IgG4 manifestira i zahvaćanjem drugih organskih sustava, prvotno gušterače (18).

Liječenje

Ne postoji jasan stav i preporuka o učinku i doziranju UDCA kod bolesnika s PSC-om (16). Studije su pokazale kako niže doze (10 – 15 mg/kg/dan) postižu biokemijski, ali ne i histološki učinak, dok više doze (20 – 30 mg/kg/dan) mogu dovesti i do histološkog poboljšanja, ali u kasnim stadijima jetrene bolesti mogu imati izuzetno štetan učinak. Prema nedavno objavljenim smjernicama Britansko društvo za gastroenterologiju ne preporuča rutinsku primjenu UDCA kod novodijagnosticiranog PSC-a (18). Iako su ranije objavljene studije pokazale protektivan učinak UDCA u razvoju displazije i karcinoma kolona te kolangiokarcinoma, navedene smjernice ne preporučuju korištenje UDCA u svrhu prevencije malignoma (18).

U terapijskom smislu ERCP je indiciran kod bolesnika sa značajnim simptomatskim strikturama. Odluka između dilatacije i postavljanja stenta prepušta se procjeni iskusnog endoskopičara, s napomenom kako "stentiranje" nosi veći rizik perforacija (14). U slučaju recidiva kolangitisa zbog dominantne strikture, s povoljnim odgovorom na dilataciju, preporuča se njeno ponavljanje (obično svakih 1 – 4 tjedna do postizanja uspjeha, prosječno 2 – 3 dilatacije). Kratkotrajno stentiranje (u trajanju 1 – 2 tjedna) trenutno je preporučeni standard, zbog značajno manjeg rizika komplikacija uslijed začepjenja stenta s pratećim kolangitisom (14).

U stadiju razvijene ciroze indicirana je transplantacija jetre, s naglaskom kako je PSC prema Eurotransplantu uključen u kategoriju "izuzetka od MELD score-a" u slučaju ispunjenja 2 od 3 naredna kriterija:

1. najmanje dvije spontane septične epizode unutar 6 mjeseci (nisu posljedica intervencije, ne mogu se liječiti interventno)
2. splenomegalija > 12cm
3. smanjenje ITM-a (indeks tjelesne mase) > 10% unutar 12 mjeseci (19).

Praćenje

Zbog povezanosti s upalnim bolestima crijeva i visokim rizikom maligniteta, potrebno je temeljito praćenje bolesnika s PSC-om koje uključuje:

1. ileokolonoskopiju s biopsijama u trenutku postavljanja dijagnoze (ako je upalna bolest crijeva do tada bila nepoznata), uz godišnje kontrole kod bolesnika s dijagnozom kolitisa
2. u slučaju inicijalnog negativnog nalaza naredna ileokolonoskopija preporuča se nakon 5 godina ili odmah u slučaju pojave simptoma
3. praćenje zbog rizika displazije uključuje kromendoskopiju s ciljanim biopsijama
4. godišnji ultrazvuk abdomena s posebnim osvrtom na bilijarno stablo i žučnjak (14, 15).

LITERATURA

1. Czaja AJ. Frequency and nature of variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998;28:360–5. DOI: 10.1002/hep.510280210
2. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD i sur. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;51:2193–213. DOI: 10.1002/hep.23584
3. Czaja AJ, Freese DK, American Association for the Study of Liver Disease. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479–97. DOI: 10.1053/jhep.2002.34944
4. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W i sur. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;139:1198–206. DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.046
5. Strassburg CP, Manns MP. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2009;29:273–85. DOI: 10.1055/s-0029-1233534
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017 ;67:145–72. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.03.022
7. Juran BD, Lazaridis KN. Update on the genetics and genomics of PBC. *J Autoimmun* 2010;35:181–7. DOI: 10.1016/j.jaut.2010.06.005
8. Chalfoux SL, Konyn PG, Choi G, Saab S. Extrahepatic manifestations of primary Biliary Cholangitis. *Gut Liver* 2017;11:771–80. DOI: 10.5009/gnl16365
9. Suraweera D, Fanous C, Jimenez M, Tong MJ, Saab S. Risk of cardiovascular events in patients with Primary Biliary Cholangitis-Systematic Review. *J Clin Tranl Hepatol* 2018;6:119–26. DOI: 10.14218/JCTH.2017.00064
10. Nakanuma Y, Zen Y, Harada K i sur. Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int* 2010;60:167–74. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2009.02500.x
11. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. *Hepatology* 2002;36:525–31. DOI: 10.1053/jhep.2002.36088
12. Markham A, Keam SJ. Obeticholic Acid: First Global Approval. *Drugs* 2016;76:1221–6. DOI: 10.1007/s40265-016-0616-x
13. Rautiainen H, Kärkkäinen P, Karvonen AL i sur. Budesonide combined with UDCA to improve liver histology in primary biliary cirrhosis: a three-year randomized trial. *Hepatology* 2005;41:747–52. DOI: 10.1002/hep.20646
14. Aabakken L, Karlsen TH, Albert J i sur. Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Endoscopy* 2017;49:588–608. DOI: 10.1055/s-0043-107029
15. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–67. DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009
16. Vinnitskaya EV, Abdulkhakov SR, Abdurakhmanov DT i sur. Important problems in the diagnosis and treatment of primary sclerosing cholangitis (based on the Russian consensus on diagnosis and treatment autoimmune hepatitis. Moscow, 2018). *Ter Arkh* 2019;91:9–15. DOI: 10.26442/00403660.2019.02.000075
17. Ludwig J. Surgical pathology of the syndrome of primary sclerosing cholangitis. *Am J Surg Pathol* 1989;13:43–49.
18. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM i sur. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019;68:1356–78. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-317993
19. Eurotransplant. Eurotransplant Manual. Poglavlje 5. U: Liver Allocation System (ELAS). 2012.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Nikola Perković, dr. med.
KBC Split, Klinika za unutarnje bolesti
Šoltanska 1
21 000 Split
e-mail: n.perkovic@yahoo.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

18. 8. 2019./August 18, 2019

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

6. 10. 2019./October 6, 2019

