

Knop, Kinga, Piasecka, Zuzanna, Kochanowska, Anna, Glaz, Aneta, Wesolek, Ewelina, Kasztelan-Szczerbinska, Beata, Skrzydło-Radomska, Barbara. Primary sclerosing cholangitis- an insidious enemy of the liver - case report. *Journal of Education, Health and Sport*. 2022;12(9):824-834. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2022.12.09.096>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/39955>  
<https://zenodo.org/record/7083338>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).

© The Authors 2022;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 01.09.2022. Revised: 02.09.2022. Accepted: 15.09.2022.

## Primary sclerosing cholangitis - an insidious enemy of the liver - case report

Kinga Knop<sup>1</sup>, Zuzanna Piasecka<sup>1</sup>, Anna Kochanowska<sup>1</sup>, Aneta Głaz<sup>1</sup>, Ewelina Wesolek<sup>1</sup>, MD, PhD Beata Kasztelan-Szczerbińska<sup>2</sup>, prof. Barbara Skrzydło- Radomańska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Student Scientific Society, Chair and Department of Gastroenterology with Endoscopic Unit, Medical University of Lublin

<sup>2</sup>Chair and Department of Gastroenterology with Endoscopic Unit, Medical University of Lublin

### Biographical notes:

Kinga Knop, <https://orcid.org/0000-0002-7866-4830>, kinga.knop03@gmail.com

Zuzanna Piasecka, <https://orcid.org/0000-0001-7896-0907>, zuz.pia@wp.pl

Anna Kochanowska, <https://orcid.org/0000-0003-3595-9206>, aniako19@gmail.com

Aneta Głaz, <https://orcid.org/0000-0002-8220-0510>, glaz.aneta11@gmail.com

Ewelina Wesolek, <https://orcid.org/0000-0001-7819-2661>, ewelina\_wesolek96@wp.pl

Beata Kasztelan-Szczerbinska MD, PhD <https://orcid.org/0000-0002-7198-4428>  
beata.kasztelan-szczerbinska@umlub.pl

Barbara Skrzydło-Radomska prof. <https://orcid.org/0000-0002-9047-1046>  
barbara.radomska@gmail.com

Corresponding author: Kinga Knop, kinga.knop03@gmail.com

## Abstract

### Background and introduction

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic liver disease with features of cholestasis as a result of inflammation and damage to the bile ducts, which can eventually lead to liver fibrosis and parenchymal failure at an advanced stage.

### Case Report

A 22-year-old man was admitted urgently to the Department of Gastroenterology for complaints of abdominal pain, weakness and tarry stools. A panel of detailed examinations was performed to establish the diagnosis. An abdominal ultrasound scan showed significant enlargement of the liver and spleen. Gastroscopy revealed variceal columns of II degree in the lower esophagus, which were cauterized. Laboratory tests confirmed anemia, reduced platelet and white blood cell counts, increased activity of ALT, ASP, GTP, ALP and slight elevation of total bilirubin in the blood. Based on the clinical disease manifestation and the results of diagnostic tests, cirrhosis of unknown origin was suspected. Subsequent magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) revealed the presence of multiple strictures in the intra- and extrahepatic bile ducts and gave rise to the diagnosis of PSC. Pharmacological treatment was administered. Currently, the patient remains under the close care of the Transplant Clinic, where he undergoes regular checks of liver function, and endoscopic variceal ligation (EVL) as required.

### Discussion with conclusions

The case presented here shows that the course of PSC can be insidious and asymptomatic. Despite the absence of clinical symptoms, the disease can lead to the development of advanced cirrhosis even in patients of young age and be diagnosed as late as at the decompensated stage, when the only treatment option remains organ transplantation.

Key words: cirrhosis; cholestasis; ultrasonography

## Wstęp

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC) to przewlekła, cholestatyczna choroba wątroby o podłożu autoimmunologicznym, charakteryzująca się postępującym, idiopatycznym zwężeniem wewnątrzwątrobowych i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, prowadząca w konsekwencji do włóknienia i niewydolności miększu wątroby. Częstość występowania PSC szacuje się na 1-16/100 000, przy czym roczna zapadalność wynosi 0,5-0,75/100 000. [1] Choroba częściej dotyka mężczyzn, przy czym stosunek mężczyzn do kobiet wynosi 2:1. Szczyt zachorowań przypada na czwartą lub piątą dekadę życia. [2]

Naturalny przebieg PSC bywa zmienny i często nieprzewidywalny. Znaczna część pacjentów w momencie rozpoznania nie prezentuje objawów klinicznych (do 50% przypadków) – zwłaszcza we wczesnym okresie choroby. U 47-56% pacjentów obserwuje się ból w okolicy podżebrowej prawej, świąd skóry, przewlekłe zmęczenie, epizody żółtaczki czy utratę masy ciała. W stadium zaawansowanym występują nawracające epizody cholestazy z lub bez zapalenia dróg żółciowych, co prowadzić może do schyłkowej choroby wątroby i rozwoju nadciśnienia wrotnego. Różnorodny obraz kliniczny PSC, zależny między innymi od stopnia

zaawansowania choroby, może być przyczyną trudności diagnostycznych. Rozpoznanie opiera się na korelacji wyników badań klinicznych, laboratoryjnych, obrazowych i rzadziej histologicznych. Z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych często współistnieją nieswoiste choroby zapalne jelit (IBD), przy czym częstość występowania IBD u pacjentów z PSC wynosi do 80%. Wśród tych chorych 87% ma objawy wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, a 13% objawy choroby Leśniowskiego- Crohna. Przebieg IBD nie jest jednak związany z aktywnością PSC. Średni czas od rozpoznania PSC do zgonu lub przeszczepienia wątroby wynosi 10 – 22 lata. Do najczęstszych przyczyn zgonu pacjentów należy zaliczyć raka dróg żółciowych (58%), niewydolność wątroby (30%) i krwawienie z żyłaków przełyku (9%). [1, 2]

### **Opis przypadku**

Pacjent w wieku 22 lat został przyjęty do Kliniki Gastroenterologii Samodzielnego Szpitala Klinicznego Nr 4 w Lublinie w trybie pilnym z powodu silnych dolegliwości bólowych jamy brzusznej oraz smolistych stolców. Pacjent negował przebyte choroby, dotychczas nie był hospitalizowany. W ciągu roku poprzedzającego aktualną hospitalizację odczuwał niespecyficzny ból w śródbrzuchu nasilający się po posiłku, łatwiejszą męczliwość oraz znaczny dyskomfort po spożyciu nawet niewielkiej ilości alkoholu. W celu ustalenia rozpoznania wykonano szereg badań. W badaniach laboratoryjnych stwierdzono objawy dysfunkcji wątroby: ALT: 180 U/L (Norma (N): <45 U/L), AST: 114 U/L (N: 35 U/L), cechy cholestazy GGTP: 774 U/L (N:<73 U/L), ALP: 756 U/L (N: 46-116 U/L). Poziom bilirubiny całkowitej był tylko nieznacznie podwyższony: 1,4 mg/dl (N: 0,3-1,2 mg/dl). W morfologii krwi również widoczne były odchylenia od normy: leukopenia WBC:  $2,25 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$  (N:  $4 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$ ), trombocytopenia PLT:  $91 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$  (N:  $150 \cdot 10^3 / \mu\text{l}$ ), anemia RBC:  $3,53 \cdot 10^6 / \mu\text{l}$  (N:  $4,2 \cdot 10^6 / \mu\text{l}$ ), HGB: 10,0 g/dl (N: 14-18 g/dl), HCT 31,5 % (40-54%). Ponadto wykazano nieprawidłowe wskaźniki krzepnięcia krwi: APTT: 37,6s (N: 25,4-36,9s), PT: 13,8s (N: 9,4-12,5s), INR: 1,3 (N: 0,8-1,2).

W przeglądowym USG jamy brzusznej uwidoczniono powiększoną wątrobę o podwyższonej echogeniczności oraz splenomegalię do 17 cm (N: do 12 cm [3]) w osi długiej, poszerzenie żyły wrotnej we wnęcie do 15 mm (N: do 12 mm [4]) z zachowanym prawidłowym przepływem w jej przebiegu, a także żyły śledzionowej do 17 mm (N: do 11,0 mm). Ultrasonografia jamy brzusznej wykazała, że pęcherzyk żółciowy był bezkamiczny, a przewód żółciowy wspólny i drogi żółciowe wewnątrzwątrobowe nieposzerzone.

W poszukiwaniu źródła krwawienia wykonano endoskopię górnego odcinka przewodu pokarmowego. Potwierdzono obecność 3 słupów żyłkowych w dolnej części przełyku: jeden z nich sklasyfikowano jako II st. a dwa pozostałe I/II st. Wykonano opaskowanie żyłaków przełyku. Innych nieprawidłowości w górnym odcinku przewodu pokarmowego nie stwierdzono.

Wykonane badania pozwoliły ustalić rozpoznanie zaawansowanej marskości wątroby z towarzyszącymi powikłaniami. Przyczyną krwawienia oraz spadku wartości układu czerwono krwinkowego okazały się żyłaki przełyku, które rozwinęły się w przebiegu nadciśnienia wrotnego. Kolejną konsekwencją nadciśnienia wrotnego był hipersplenizm manifestujący się pancytopenią w morfologii krwi. Krwawienie nasilała koagulopatia wynikająca z nieprawidłowej funkcji syntetycznej wątroby. Ubogi wywiad medyczny, młody wiek oraz brak czynników ryzyka rozwoju marskości wątroby utrudniał ustalenie ostatecznej

przyczyny choroby. Mimo braku jawnych objawów cholestazy, przy tylko miernie podwyższonym poziomie bilirubiny całkowitej, wysoka aktywność GGTP oraz ALP skłoniły do podjęcia decyzji o wykonaniu cholangiografii rezonansu magnetycznego. Badanie wykazało, że drogi żółciowe wewnątrzwątrobowe oraz przewody wewnątrzwątrobowe prawy i lewy były drożne, lecz wąskie. Stwierdzono również inne nieprawidłowości tj. przewód wątrobowy wspólny zwężony do 3,2 mm, przewód pęcherzykowy o krętym przebiegu, przewód żółciowy wspólny- zwężony do śr. 2,7mm, a następnie postenotycznie poszerzony do śr. 5,5mm; jego odcinek dystalny zwężony- do śr. 2mm. Nie potwierdzono obecności złożeń w przewodach żółciowych. Obraz MRCP dróg żółciowych pozwolił ustalić rozpoznanie pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych.

W czasie hospitalizacji pacjentowi przetoczono 1 j. koncentratu krwinek czerwonych (KKCZ) suplementowano preparaty żelaza (przez 5 dni 200 mg Venoferu 1xdz. i.v. ) i wit. K, a także rozpoczęto leczenie kwasem ursodeoksycholowym w dawce 250mg (3xdz.). Ponadto, ze względu na przebyte krwawienie z żylaków przełyku, rozpoczęto terapię karwedilem w dawce 6,25 mg (2x dz. ½ tabletki) w celu obniżenia ciśnienia wrotnego, w ramach profilaktyki wtórnej.

Pacjent w stanie ogólnym stabilnym został wypisany do domu. Zalecono kontynuację farmakoterapii kwasem ursodeoksycholowym i karwedilem oraz prowadzenie oszczędzającego trybu życia, abstynencję alkoholową, stosowanie diety wątrobowej.

Podczas kontrolnej hospitalizacji u pacjenta wykonano kolonoskopię z pobraniem wycinków błony śluzowej jelita grubego w kierunku nieswoistej choroby zapalnej jelit. Makroskopowo uwidoczniło zmiany zapalne błony śluzowej w kątnicy i odbytnicy, ale badanie histopatologiczne nie potwierdziło rozpoznania IBD.

Obecnie pacjent jest systematycznie monitorowany w poradni gastrologicznej wraz z okresową kontrolą endoskopową w celu kontynuacji endoskopowej eradykacji żylaków przełyku. Ze względu na przewidywany, postępujący przebieg choroby, cyklicznie wykonywane są badania parametrów funkcji wątroby, a chory pozostaje pod stałą opieką poradni transplantacyjnej w Warszawie.

## **Dyskusja**

Opis przypadku pacjenta zwraca uwagę na trudności diagnostyczne pojawiające się przed ustaleniem rozpoznania pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych. Mimo, iż wielu pacjentów pozostaje bezobjawowych, u części z nich pojawia się ból w prawym górnym kwadrancie brzucha, a u 2/3 świąd. Jedynym choć mało swoistym objawem, który pojawił się przed hospitalizacją opisanego pacjenta było zmęczenie, częste u pacjentów z PSC, choć niekorelujące z nasileniem choroby [5].

Rozwój zaawansowanego stadium marskości wątroby, wraz z jej powikłaniami jakimi są choćby prezentowane przez pacjenta krwawienie z żylaków przełyku, splenomegalia, zaburzenia krzepnięcia rzadko występują we wczesnych stadiach PSC. Brak wcześniejszego wywiadu medycznego, sprawia, że ustalenie przyczyny marskości wątroby pozostaje wyzwaniem klinicznym dla prowadzącego lekarza. Podstawowe badania laboratoryjne są istotnym elementem diagnostyki pomagającym w ocenie funkcji wątroby i wykryciu

objawów zastoju żółci. Podwyższony poziom markerów cholestazy we krwi (ALP, GGTP, sprzężona bilirubina) stanowią często pierwszy wykrywany biochemiczny wskaźnik obecności PSC, choć aktywność ALP podczas choroby pozostaje zmienna i może nie odbiegać od normy. Natomiast wysokie stężenie bilirubiny sprzężonej może wskazywać na znaczne zwężenie dróg żółciowych oraz zaawansowane stadium choroby. U pacjentów z PSC aktywność transaminaz w surowicy (AST, ALT) jest również często tylko nieznacznie podwyższona, a jej wyraźny i utrzymujący się wzrost może sugerować współistnienie autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Istotą diagnostyki pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych jest wykluczenie innych przyczyn cholestazy. Ultrasonografia, która jest zwykle metodą z wyboru do obrazowania jamy brzusznej u pacjentów z zastojem żółci często nie pozwala ustalić ostatecznego rozpoznania. Dzięki niej można jednak wykluczyć ewentualne patologie w obrębie pęcherzyka żółciowego (kamienie, polipy, powiększenie lub pogrubienie ścian), czy inne choroby prowadzące do wtórnego zapalenia dróg żółciowych [5-6].

Cholangiografia rezonansu magnetycznego (MRCP) jest kluczowym badaniem diagnostycznym u pacjentów z podejrzeniem PSC, jednak w związku z tym, iż jest to badanie dość subiektywne i brak jest jednoznacznych kryteriów pozwalających potwierdzić obecność pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, to powinna być ona wykonywana i interpretowana w ośrodkach posiadających doświadczenie w tej dziedzinie. Typowy obraz MRCP u pacjentów z PSC przedstawia drogi żółciowe tworzące „paciorkowaty” wzór z wieloogniskowymi krótkimi zwężeniami wewnątrz- i/lub zewnątrzwątrobowymi na przemian z nieznacznie rozszerzonymi segmentami [7].

Podobny obraz w MRCP mogą tworzyć również inne choroby dróg żółciowych, dlatego istotne jest uwzględnienie ich w diagnostyce różnicowej. IgG4-zależne zapalenie dróg żółciowych (IgG4-SC), któremu podobnie jak PSC towarzyszą zwężenie dróg żółciowych, podwyższenie parametrów wątrobowych oraz podobne objawy kliniczne, może być trudne do odróżnienia. U pacjentów z PSC, obraz MRCP pokazuje liczne krótkoodcinkowe przewężenia, natomiast u pacjentów z IgG4-S.C. występują stosunkowo długie przewężenia segmentowe. Choroba związana z IgG4 należy do ogólnoustrojowych chorób zapalno-włóknistych, z towarzyszącym często autoimmunologicznym zapaleniem trzustki (70% przypadków), zarostowym zapaleniem żył i często podwyższonym stężeniem IgG4 w surowicy. Choroba ta znacznie częściej atakuje starszych mężczyzn, narażonych na szkodliwe substancje chemiczne, w odróżnieniu do PSC spotykanego częściej u młodszych mężczyzn. IgG4-zależne zapalenie dróg żółciowych należy traktować jako odrębną od PSC jednostkę chorobową, w związku z jej dobrą odpowiedzią na leczenie kortykosteroidami inaczej niż to ma miejsce u chorych z PSC. W związku z bardzo podobnym obrazem klinicznym obu chorób, a także tylko niewielkimi różnicami w badaniach obrazowych, wskazane jest, aby pacjenci z PSC przynajmniej raz mieli oznaczony poziom IgG4 we krwi [7-8].

Inną jednostką chorobową, którą należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej jest autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH), którego objawy są obecne u 7–14% pacjentów z PSC. W dotychczasowej nomenklaturze tę grupę pacjentów określano jako pacjentów dotkniętych „zespołem nakładania”. Obecnie jednak w związku ze stanowiskiem International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG), które opowiada się za odrzuceniem powyższego terminu przyjęto, że należy choroby te rozpatrywać jako odrębne jednostki chorobowe. Diagnostyce PSC należy postawić na podstawie standardowych kryteriów. Gdy towarzyszą mu

podwyższone aktywności transaminazy i poziom IgG, może to sugerować współistnienie AIH, ale objawy te mogą również pojawić się w przebiegu chorób dróg żółciowych [8].

W takich sytuacjach przydatna może okazać się biopsja wątroby, która ze względu na jej inwazyjność i ryzyko powikłań, nie jest wymagana do rozpoznania PSC. Jednak w niektórych przypadkach, jak współwystępowanie objawów AIH pozostaje niezastąpiona do ustalenia jednoznacznego rozpoznania, a następnie wdrożenia odpowiedniego leczenia. Zaleca się, aby postępowanie w AIH było zgodne z wytycznymi leczenia AIH. Dotychczas stosowane w AIH leki immunosupresyjne, nie wykazały skuteczności w leczeniu PSC i dlatego nie są tutaj zalecane. Wyjątkiem są przypadki z obecnością objawów autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Badania pokazują, że pacjenci z PSC oraz AIH rokują gorzej niż z izolowanym autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, ale lepiej niż w klasycznym pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych [5-6,8].

W literaturze często opisywane są przypadki współwystępowania pierwotnie stwardniającego zapalenia dróg żółciowych z nieswoistymi zapaleniami jelit. Częstość występowania IBD w PSC waha się według różnych autorów od 46,5% do 98,7%, przy czym w ponad 75% przypadków jest to wrzodziejące zapalenie jelita grubego (UC) [9].

Z kolei Sano i wsp wykazali, że pacjenci obciążeni dwiema wspomnianymi wyżej, chorobami są znacznie młodsi od osób z PSC bez IBD (33,6 vs. 58,9 lat,  $p < 0,001$ ) [10]. Ze względu na ryzyko onkologiczne konieczne jest badanie pacjentów z PSC w kierunku chorób jelit, a po ich potwierdzeniu monitorowanie kolonoskopowe co 1 rok.

Powstaje coraz więcej prac badających patogenezę obydwu chorób. Niektórzy badacze wyodrębniają nawet odrębny fenotyp pacjentów z PSC z towarzyszącym nieswoistym zapaleniem jelit (PSC-IBD). Pacjenci ci, mimo częściej występującego rozległego zapalenia okrężnicy tzw. pancolitis, wstecznego zapalenia jelita krętego („backwash ileitis”) oraz braku zmian w odbytnicy, prezentują łagodne objawy choroby lub są bezobjawowi. W związku z tym rzadziej wymagają zastosowania steroidoterapii oraz hospitalizacji z powodu zaostrzeń IBD. Co ciekawe, wykazano, że w tej grupie chorych zmiany zapalne błony śluzowej najczęściej lokalizowały się we wstępnicy, a najrzadziej w dystalnej części okrężnicy. Objawów takich nie prezentował przedstawiony przez nas pacjent. Nie znaleziono takiej prawidłowości u pacjentów zdiagnozowanych wyłącznie jako IBD. U pacjentów z PSC ze współistniejącą chorobą Leśniowskiego-Crohna, zmiany zapalne zajmują najczęściej jelito kręte, a także rzadziej dochodzi do powstawania zwężeń w przewodzie pokarmowym, w porównaniu do populacji z chorobą Crohna bez towarzyszącego PSC [11].

Wyodrębnienie pacjentów z PSC z współistniejącym IBD, jest niezwykle istotne. Jak pokazują wyniki badania, do którego włączono 399 pacjentów z PSC oraz IBD, dłuższy przebieg choroby zapalnej jelit wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka dróg żółciowych [12]. Badanie przeprowadzone w Nowej Zelandii także odnotowało częstsze występowanie nowotworów złośliwych, takich jak rak dróg żółciowych, rak wątrobowokomórkowy i rak jelita grubego u pacjentów z PSC i IBD, w porównaniu do grupy pacjentów z PSC bez współistniejącej IBD ( $p = 0,017$ ). Taką samą zależność stwierdzono po analizie liczby zgonów i przeszczepów wątroby ( $p = 0,03$ ) [13]. Z powodu większego ryzyka nowotworu jelita grubego, u pacjentów z PSC-IBD, zaleca się coroczne przeprowadzanie kolonoskopii [11].

Warto zwrócić uwagę na fakt, iż u ok. 60 % chorych z PSC, w cholangiografii obserwuje się zwężenia w przewodzie żółciowym wspólnym oraz w przewodach wątrobowych, będących skutkiem przewlekłego zapalenia dróg żółciowych oraz fibrogenezy. Powstawanie ich jest częścią progresji PSC i wiąże się z ryzykiem raka dróg żółciowych (CCA). Rozwijają się one u ok. 10-15% pacjentów w ciągu całego życia przy czym połowa przypadków jest rozpoznawana w pierwszym roku po rozpoznaniu PSC. Istotnym elementem nadzoru chorych są badania przesiewowe w kierunku CCA. Należy pamiętać, że przez długi czas pacjent może pozostawać bezobjawowy, a gdy wystąpią objawy zwykle rak znajduje się już w zaawansowanym stadium. Zalecane jest wykonywanie USG z oceną pęcherzyka i dróg żółciowych, corocznego rezonansu magnetycznego wątroby w połączeniu z MRCP, ponieważ może to poprawić czułość wykrywania potencjalnie złośliwych zmian [5,6].

W celu lepszego zrozumienia patogenezy PSC, poszukuje się potencjalnych czynników mogących wywierać istotny wpływ na rozwój tej choroby. Mimo że jej patogeneza nie jest do końca poznana, dotychczasowe badania wskazują, że duże znaczenie odgrywają czynniki genetyczne i środowiskowe. Wykazano predyspozycje do wystąpienia PSC i (IBD) u krewnych pierwszego stopnia pacjentów z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych. Współczynnik ryzyka rozwoju wrzodziejącego zapalenia jelita grubego (UC) u potomstwa, rodzeństwa i rodziców badanych chorych wynosił 3,3 (2,3–4,9), natomiast dla choroby Leśniowskiego-Crohna odpowiednio 1,4 (0,8–2,5) [14]. Kolejnym potwierdzeniem istotnego znaczenia predyspozycji genetycznej w PSC jest wyodrębnienie ponad 20 genów ryzyka, głównie w obrębie HLA-B na chromosomie 6p21, przeprowadzone za pomocą badania analizy asocjacyjnej całego genomu [15].

Istnieje wiele publikacji poświęconych analizie oddziaływania środowiska zewnętrznego w patogenezie PSC. W jednym z badań zaobserwowano niższe spożycie kawy u osób z rozpoznaniem PSC w porównaniu do osób z grupy kontrolnej, co sugeruje, że kawa może mieć ochronne działanie na ryzyko wystąpienia PSC. Do podobnych wniosków doprowadziły badania analizujące wpływ codziennego palenia tytoniu oraz stosowania antykoncepcji hormonalnej [16]. Pacjent przedstawiony w powyższym opisie, nie palił papierosów, a także ilość kawy jaką spożywał była zdecydowanie niższa od ilości przedstawionej w przytoczonym badaniu, co mogło mieć potencjalny wpływ na większe ryzyko rozwoju PSC. W kolejnym, dużym badaniu stwierdzono, że palenie tytoniu było związane z większym ryzykiem rozwoju PSC tylko w przypadku współwystępowania IBD. Wykazano także częstsze występowanie nawracających infekcji dróg moczowych u kobiet z PSC [17].

Poszukując potencjalnej zależności PSC z IBD, naukowcy badali mikrobiom jelitowy, na który wpływ mają dieta, stosowane leki, higiena, a także inne czynniki środowiskowe [18]. Wykazano, że mikroflora jelitowa w pierwotnym stwardniającym zapaleniu dróg żółciowych oraz u osób z PSC-IBD różni się od mikroflory osób zdrowych, a także od mikrobioty u osób z IBD. Różnica polega przede wszystkim na występowaniu w kale pacjentów z PSC zwiększonej liczby bakterii takich jak: *Veillonella*, *Streptococcus*, *Enterococcus* oraz *Lactobacillus*. Ponadto wykazano grzybiczą dysbiozę jelit ze zwiększonym odsetkiem *Exophiala*, a zmniejszonym odsetkiem *Saccharomyces* [19].

Próbowano ocenić także wpływ stężenia immunoglobulin IgG4 w surowicy na ryzyko rozwoju marskości wątroby, a także na konieczność wykonania przeszczepu wątroby. Analizując 110 pacjentów włączonych do badania, wykazano, że u osób z IgG4  $\geq 70$  mg/dl,

PSC wykrywane było w młodszym wieku, szybciej dochodziło do niewydolności wątroby i rozwoju marskości (8,7 vs 13,0 lat,  $p = 0,02$ ) oraz do konieczności przeszczepienia tego narządu (9,3 vs 18,9 lat,  $p < 0,001$ ), w porównaniu do osób, u których stężenie IgG4 było prawidłowe ( $< 70$  mg/dl) [20].

Powyższe czynniki pozostają nadal punktem wielu badań. Dokładne poznanie patogenezы choroby być może zaowocuje opracowaniem skuteczniejszego leczenia, które obecnie jest długotrwałe, zmniejsza jedynie nasilenie objawów choroby oraz poprawia parametry laboratoryjne. Do leków należących do terapii pierwszego rzutu zalicza się kwas ursodeoksycholowy (UDCA). Jego mechanizm działania polega na interakcji z receptorami jądrowymi, tj. receptorem retinoidowym X (RXR), receptorami aktywowanymi przez proliferatory peroksysomów A (PPAR) i receptorem pregnanu X (PXR), przez co stymuluje wydzielanie żółci, działa antyapoptotycznie oraz zmniejsza toksyczność żółci. Badania wykazują, że stosowanie UDCA modyfikuje stężenia wskaźników cholestazy w surowicy, jednak nie stwierdzono jego wpływu na czas przeżycia chorych. Mimo to jest często stosowanym lekiem w PSC [21].

U osób które wykazują słabą odpowiedź na leczenie samym kwasem ursodeoksycholowym, można dołączyć fibraty. Są one agonistami receptorów aktywowanych przez proliferatory peroksysomów i wykazują właściwości antycholestatyczne. Fibraty powszechnie stosowane w leczeniu hipertriglicydemii, pośredniczą w działaniu przeciwzapalnym oraz prowadzą do zmniejszenia syntezy kwasów żółciowych i zwiększonego wydzielania fosfolipidów. U pacjentów z PSC, w badaniach kohortowych, bezafibrat normalizował aktywność ALP w surowicy oraz redukował nasilony oraz umiarkowany świąd skóry [5]

Istnieją dowody, że stosowanie statyn może korzystnie wpływać na pacjentów z chorobami przewlekłymi z cholestazą takimi jak PSC. Swoje korzystne działanie wywierają one poprzez mechanizmy plejotropowe obejmujące stan zapalny, włóknienie oraz koagulację. Reasumując, przyczyniają się do łagodzenia objawów przewlekłej choroby wątroby. Udowodniono, że stosowanie statyn u chorych PSC, zmniejsza ryzyko zgonu i przeszczepu wątroby [21].

Oś immunologiczna jelitowo-wątrobowa w PSC może być modulowana przez mikrobiom jelitowy. W związku z tym przewlekłe stosuje się małe dawki antybiotyków – metronidazolu i wankomycyny z uwzględnieniem antybiotykooporności, zwłaszcza u pacjentów z częstymi epizodami nawracającego zapalenia dróg żółciowych. Według ostatnich doniesień, u niektórych pacjentów przeszczep mikrobioty jelitowej może być interesującą opcją terapeutyczną [5].

Jednym z typowych objawów jaki zgłaszają pacjenci z cholestazą jest świąd skóry, który znacznie pogarsza komfort życia. Patogeneza tego zjawiska nie została wyjaśniona. W PSC jako jego przyczynę, należy wykluczyć dominujące zwężenia przewodów żółciowych. Aby złagodzić dolegliwości związane ze świądem skóry, w leczeniu pierwszego rzutu stosuje się cholestyraminę, która jest sekwestrantem kwasów żółciowych. W przypadku jej nieskuteczności lub nietolerancji można rozważyć podanie rifampicyny i naltreksonu. Przeprowadzone badania wykazały także skuteczność wspomnianego wcześniej bezafibratu [21].



PSC jest chorobą o bardzo niespecyficznych objawach. W związku z tym w momencie rozpoznania może być już w zaawansowanym stadium, gdy leczenie farmakologiczne jest niewystarczające a jedyną opcją terapeutyczną pozostaje przeszczep wątroby. Dlatego ważne jest, aby pacjenci z marskością wątroby na podłożu PSC, byli pod kontrolą poradni transplantacyjnej. W przypadku PSC zdefiniowano kilka wskazań do transplantacji wątroby, do których można zaliczyć nawracające niekontrolowane zapalenie dróg żółciowych, niewyrównaną wtórną marskość żółciową wątroby, a także nasilony, oporny na leczenie świąd skóry. Przeszczep wątroby przedłuża przeżycie chorych z PSC o ponad 10 lat w 70-80% przypadków. Jednak u ok. 20% nawrotowe PSC może pojawić się w czasie krótszym niż 5 lat po przeszczepieniu wątroby, a czynnikiem ryzyka jest młody wiek [5] .

## **Wnioski**

Przedstawiony przypadek pacjenta pokazuje, że pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych może mieć podstępny przebieg i ujawniać się dopiero w zaawansowanym stadium marskości wątroby, przez długi czas nie dając żadnych objawów klinicznych. Postawienie diagnozy PSC często nie jest łatwe, gdy pierwotnym problemem z jakim zgłasza się pacjent są powikłania wynikające z zaburzonej funkcji wątroby i rozwoju nadciśnienia wrotnego np. krwawienie z żyłaków przełyku. Ponadto PSC, w swoim przebiegu może dawać wiele objawów towarzyszących również innym jednostkom chorobowym, które należy zawsze uwzględniać w diagnostyce różnicowej. Równocześnie mogą one często współwystępować z PSC lub pojawiać się zupełnie niezależnie wywierając dalszy wpływ na przebieg głównej choroby. Badania wykorzystywane w diagnostyce choroby również bywają trudne w interpretacji. Podstawowe badanie jamy brzusznej jakim jest USG może nie sugerować żadnej patologii w obrębie dróg żółciowych. MRCP pozostające „złotym standardem” w diagnostyce PSC, ale powinno być oceniane w ośrodkach referencyjnych, gdyż obraz dróg żółciowych w przebiegu tej choroby może być podobny do obrazu występującego w innych jednostkach chorobowych. Trudności w przebiegu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych pojawiają się nie tylko na etapie diagnostyki. Podstawowym problemem pozostaje brak skutecznego leczenia farmakologicznego pacjentów. Obecnie jedyną szansą na pełną remisję choroby pozostaje przeszczep wątroby. Choroba ta wymaga ścisłego monitorowania oraz wielospecjalistycznej opieki. Prowadzenie dalszych badań w celu ustalenia czynników modyfikujących jej rozwój i hamujących progresję być może zaowocuje opracowaniem lepszych standardów diagnostycznych oraz skuteczniejszych form leczenia w przyszłości.

## **Bibliografia:**

- [1] Fricker ZP, Lichtenstein DR. Primary Sclerosing Cholangitis: A Concise Review of Diagnosis and Management. *Digestive Diseases and Sciences* 2019 64 632–642. <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05484-y>
- [2] Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM, et al. British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019 68 1356-1378. <https://doi:10.1136/gutjnl-2018-317993>

- [3] Walczyk J, Walas MK. Standards of the Polish Ultrasound Society - update. Spleen examination. *Journal of Ultrasonography* 2013 13 50-64. <https://doi.org/10.15557%2FJoU.2013.0004>
- [4] Akanni D, Alassan K, Kiki M, Djohoun B, Tove K, Sehonou J. Ultrasound Diameter of the Portal Vein to Healthy Adult in Parakou (Benin). *Open Journal of Medical Imaging* 2021 11 145-152. <https://doi.org/10.4236/ojmi.2021.114013>
- [5] Prokopič M, Beuers U. Management of primary sclerosing cholangitis and its complications: an algorithmic approach. *Hepatology International* 2021 15 6-20. <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10118-x>
- [6] Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, Lohse AW, Hudson M. Primary sclerosing cholangitis. *The Lancet* 2018 391 2547-2559. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30300-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30300-3)
- [7] Fujisawa T, Ushio M, Takahashi S, Yamagata W, Takasaki Y, Suzuki A, Okawa Y, Ochiai K, Tomishima K, Ishii S, Saito H, Isayama H. Role of Peroral Cholangioscopy in the Diagnosis of Primary Sclerosing Cholangitis. *Diagnostics* 2020 10 268. <https://doi.org/10.3390/diagnostics10050268>
- [8] Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *Journal of Hepatology* 2017 67 1298-1323. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.022>
- [9] de Vries AB, Janse M, Blokzijl H, Weersma RK. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World Journal of Gastroenterology* 2015 21 1956-1971. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v21.i6.1956>
- [10] Sano H, Nakazawa T, Ando T, Hayashi K, Naitoh I, Okumura F, Miyabe K, Yoshida M, Takahashi S, Ohara H, Joh T. Clinical characteristics of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Journal of Hepatobiliary Pancreatic Science* 2011 18 154-161. <https://doi.org/10.1007/s00534-010-0319-8>
- [11] Palmela C, Peerani F, Castaneda D, Torres J, Itzkowitz SH. Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the Phenotype and Associated Specific Features. *Gut and Liver* 2018 12 17-29. <https://doi.org/10.5009%2Fgnl16510>
- [12] Gulamhusein AF, Eaton JE, Tabibian JH, Atkinson EJ, Juran BD, Lazaridis KN. Duration of Inflammatory Bowel Disease Is Associated With Increased Risk of Cholangiocarcinoma in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis and IBD. *The American Journal of Gastroenterology* 2016 111 705-711. <https://doi.org/10.1038%2Fajg.2016.55>
- [13] Ngu JH, Garry RB, Wright AJ, Stedman CA. Inflammatory bowel disease is associated with poor outcomes of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011 9 1092-1097. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.08.027>
- [14] Bergquist A, Montgomery SM, Bahmanyar S, Olsson R, Danielsson A, Lindgren S, Prytz H, Hultcrantz R, Lööf LA, Sandberg-Gertzén H, Almer S, Askling J, Ehlin A, Ekbom A. Increased risk of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in first-degree relatives of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008 6 939-943. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2008.03.016>

- [15] Karlsen TH, Franke A, Melum E, Kaser A, Hov JR, Balschun T, Lie BA, Bergquist A, Schramm C, Weismüller TJ, Gotthardt D, Rust C, Philipp EE, Fritz T, Henckaerts L, Weersma RK, Stokkers P, Ponsioen CY, Wijmenga C, Sterneck M, Nothnagel M, Hampe J, Teufel A, Runz H, Rosenstiel P, Stiehl A, Vermeire S, Beuers U, Manns MP, Schrumpf E, Boberg KM, Schreiber S. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2010 138 1102-1111. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.046>
- [16] Andersen IM, Tengedal G, Lie BA, Boberg KM, Karlsen TH, Hov JR. Effects of coffee consumption, smoking, and hormones on risk for primary sclerosing cholangitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2014 12 1019-1028. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.024>
- [17] Eaton JE, Juran BD, Atkinson EJ, Schlicht EM, Xie X, de Andrade M, Lammert CS, Luketic VA, Odin JA, Koteish AA, Kowdley KV, Chopra KB, Hirschfield GM, Chalasani NP, Lazaridis KN. A comprehensive assessment of environmental exposures among 1000 North American patients with primary sclerosing cholangitis, with and without inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2015 41 980-90. <https://doi.org/10.1111%2Fapt.13154>
- [18] Little R, Wine E, Kamath BM, Griffiths AM, Ricciuto A. Gut microbiome in primary sclerosing cholangitis: A review. *World Journal of Gastroenterology* 2020 26 2768-2780. <https://doi.org/10.3748%2Fwjg.v26.i21.2768>
- [19] Lemoine S, Kengang A, Ben Belkacem K, Straube M, Jegou S, Corpechot C; Saint-Antoine IBD Network, Chazouillères O, Housset C, Sokol H. Fungi participate in the dysbiosis of gut microbiota in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2020 69 92-102. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317791>
- [20] Peerani F, Du L, Lytvyak E, Bain VG, Mason AL, Bailey RJ, Montano-Loza AJ. Serum IgG4 cut-off of 70 mg/dL is associated with a shorter time to cirrhosis decompensation and liver transplantation in primary sclerosing cholangitis patients. *Canadian Liver Journal* 2022 5 31-42. <https://doi.org/10.3138%2Fcanlivj-2021-0023>
- [21] Floreani A, De Martin S. Treatment of primary sclerosing cholangitis. *Digestive and Liver Disease* 2021 53 1531-1538. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2021.04.028>