Dijagnostika i liječenje primarnog sklerozirajućeg kolangitisa

Mehmedović, Armin

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:705738

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Armin Mehmedović

Dijagnostika i liječenje primarnog sklerozirajućeg kolangitisa

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Armin Mehmedović

Dijagnostika i liječenje primarnog sklerozirajućeg kolangitisa

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za gastroenterologiju i hepatologiju Klinike za unutarnje bolesti Kliničkog bolničkog centra „Sestre milosrdnice“ Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof. dr. sc. Nevena Ljubičića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Popis kratica

ABO – antigeni ABO sistema krvnih grupa

CA 19-9 – karboanhidratni antigen (engl. *carbohydrate antigen 19-9*)

ERCP – endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (engl. *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*)

HLA - sustav humanog leukocitnog antigena (engl. *human leukocyte antigen*)

INR - internacionalni normalizirani omjer (engl. *international normalized ratio*)

MELD - bodovni sustav na listi za transplantaciju jetre (engl. *model for end-stage liver disease*)

MRCP – kolangiopankreatografija magnetskom rezonancijom (engl. *magnetic resonance cholangiopancreatography*)

PSC – primarni sklerozirajući kolangitis (engl. *primary sclerosing cholangitis*)

Sadržaj

1. Sažetak.....I
2. Summary.....II
3. Uvod.....1
4. Epidemiologija.....2
5. Etiologija i patogeneza.....4
6. Klinička slika.....6
7. Dijagnoza..... 7
8. Komplikacije.....12
9. Liječenje i prognoza.....14
10. Zaključak.....18
11. Zahvale.....19
12. Literatura.....20
13. Životopis.....23

Sažetak

Dijagnostika i liječenje primarnog sklerozirajućeg kolangitisa

Armin Mehmedović

Primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) kronična je, imunosno posredovana bolest jetre. Karakterizira je kronična upala i fibroza intra- i ekstrahepatičnih žučnih vodova. Kroz 10 do 15 godina, bolest u većine bolesnika dovodi do dekompenzirane ciroze jetre zbog kolestaze i progresivne jetrene fibroze. Incidencija PSC-a je 1 na 100 000 stanovnika. Procijenjeno je da 60% do 80% bolesnika s PSC-om boluje i od upalne bolesti crijeva. Etiologija bolesti nejasna je. U trenutku postavljanja dijagnoze većina bolesnika je asimptomatska te na bolest upućuju abnormalni testovi jetrene funkcije i/ili otkriće proširenja žučnih vodova na radiološkim snimkama. Od simptomatskih bolesnika, umor i svrbež najčešći su simptomi u početku bolesti. S napredovanjem bolesti javljaju se i žutica, gubitak težine i abdominalna bol. Zlatni standard u dijagnozi PSC-a je kolangiopankreatografija magnetskom rezonancijom (MRCP) koja je zamijenila endoskopsku retrogradnu kolangiopankreatografiju (ERCP).

Kod liječenja PSC-a koristi se ursodeoksikolna kiselina, intervencije ERCP-om i transplantacija jetre. PSC sporo je progresivna bolest i većina bolesnika umre u roku od 10 do 12 godina od postavljanja dijagnoze, ako im se ne transplantira jetra. Značajan broj bolesnika oboli od hepatobilijarnog ili kolorektalnog karcinoma.

Ključne riječi : primarni sklerozirajući kolangitis, MRCP, ERCP, ciroza jetre, transplantacija jetre

Summary

Diagnosis and treatment of primary sclerosing cholangitis

Armin Mehmedović

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic, immune-mediated liver disease. It is characterised by chronic inflammation and fibrosis of intra- and extrahepatic bile ducts. In the course of 10 to 15 years, in most patients the disease leads to decompensated liver cirrhosis due to cholestasis and progressive liver fibrosis. The incidence of PSC is 1 per 100, 000 population.It is estimated that 60 to 80 % patients with PSC have inflammatory bowel disease.The etiology of the disease is unclear. At the time of diagnosis, most patients are asymptomatic and only abnormal liver tests and/or the discovery of dilated bile ducts on imaging findings indicate that the disease is present. In symptomatic patients, fatigue and pruritus are the most common symptoms at disease onset. As the disease advances, jaundice, weight loss and abdominal pain occur. The gold standard in diagnosing PSC is magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP), which replaced endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP).

PSC is treated with ursodeoxycholic acid, ERCP interventions and liver transplant. PSC is a slowly progressive disease and most patients die within 10 to 12 years from the time when the disease was diagnosed, if they do not recieve a liver transplant. A significant number of patients develop hepatobiliary or colorectal cancer.

Keywords : primary sclerosing cholangitis, MRCP, ERCP, liver cirrhosis, liver transplant

Uvod

Primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) kronična je bolest nejasne etiologije obilježena progresivnim sužavanjem intra- i ekstrahepatičnih žučnih vodova. Kao posljedica dužeg trajanja bolesti u konačnosti dovodi do ciroze jetre. Klinička slika uključuje umor i svrbež kao predominantne simptome, a kasnije se s razvojem bolesti javljaju žutica, gubitak težine i abdominalna bol. Bolest se većinom javlja u muškaraca srednje životne dobi. Većina bolesnika s primarnim sklerozirajućim kolangitisom boluje od upalne bolesti crijeva. U dijagnostici ove bolesti kolangiopankreatografija magnetskom rezonancijom preuzima mjesto endoskopske retrogradne kolangiopankreatografije koja i dalje ostaje važna terapijska metoda.

Cilj ovog preglednog rada je prikazati dosadašnje spoznaje o epidemiologiji, etiologiji, patogenezi, kliničkoj slici,dijagnozi i liječenju PSC-a.

Epidemiologija

Prevalencija primarnog sklerozirajućeg kolangitisa u Republici Hrvatskoj nije poznata. Literaturni podaci navode da prevalencija u Sjevernoj Americi i Europi varira od 6 do 16 slučajeva na 100 000 stanovnika. Kohortne studije pokazale su da je incidencija PSC-a u mnogim državama Sjeverne Amerike otprilike 1 na 100 000 što je usporedivo s incidencijom u Europi. Incidencija i prevalencija ove bolesti variraju u različitim zemljama svijeta s najnižim vrijednostima u Aziji i južnoj Europi. Medijan dobi u kojoj se dijagnosticira PSC je 41 godina te se čini da je bolest češća kod osoba muškog spola. Bolesnicima se često dijagnoza postavi slučajno, otprilike 50% bolesnika s PSC-om nema simptoma u trenutku postavljanja dijagnoze. Bez obzira na to što je velik broj bolesnika u početku asimptomatski, bolesnici s PSC-om imaju kraće vrijeme preživljenja u usporedbi s kontrolnim skupinama iz opće populacije. Kad su bolesnici simptomatski u trenutku postavljanja dijagnoze, medijan preživljenja do trenutka smrti ili transplantacije jetre je 9 godina, u usporedbi s medijanom od 12 - 18 godina za sve bolesnike s PSC-om, neovisno o tome jesu li simptomatski ili ne (Eaton et al. 2013).

Veliki faktor rizika za razvoj PSC-a je upalna bolest crijeva. Procjenjuje se da 60% do 80% bolesnika s PSC-om boluje od upalne bolesti crijeva (najčešće ulceroznog kolitisa) i otprilike 3% pacijenata s ulceroznim kolitisom boluje od PSC-a (Fraga et al. 2017; Franceschet et al. 2016). Postoje izvještaji da pušenje djeluje kao protektivan faktor od razvoja PSC-a (Mitchell et al. 2002).

Bolesnici s PSC-om imaju povećan rizik za razvoj kolangiokarcinoma, a u zapadnim zemljama on je najveći rizični faktor (Bergquist & Broome 2001). Oko 30% kolangiokarcinoma kod bolesnika koji boluju od PSC-a se pojavio u razdoblju od dvije

godine od dijagnoze. Za malignu transformaciju nekoliko je prediktivnih faktora : brzo kliničko i biokemijsko pogoršanje jetrene funcije i prisutnost žutice, svrbež, gubitak težine, povećane serumske razine karboanhidratnog antigena (CA 19-9) i prisutnost displazije u citološkom nalazu brisa žučnih vodova (Aljiffry et al. 2011).

Etiologija i patogeneza

Mehanizmi nastanka PSC-a slabo su shvaćeni i danas se smatra da proces nastanka bolesti ovisi o više čimbenika. PSC najvjerojatnije nastaje u genetski predisponiranih osoba, nakon izlaganja nekom okolišnom faktoru koji djeluje kao okidač. U konačnici ti događaji dovode do limfocitne migracije, oštećenja kolangiocita i progresivne fibroze. Snažna povezanost između nekih HLA haplotipova i učestalosti supostojećih ekstrahepatičkih autoimunih poremećaja ukazuje na to da je PSC imunosno posredovana bolest. PSC smatra se više imunosno posredovanom bolešću nego autoimunom bolešću zbog nedostatka klasičnih obilježja autoimune bolesti – muškarci češće obolijevaju od žena, bolest slabo reagira na liječenje imunosupresivnim lijekovima, ne postoje visoko selektivna autoantitjela koja bi bila karakteristična za PSC (Pollheimer et al. 2011).

Više studija podupire da u nastanku PSC-a ulogu ima genetska predispozicija pojedinca (Bergquist et al. 2008).

Studije genoma kod bolesnika s PSC-om pokazale su snažnu povezanost s HLA haplotipovima, posebice HLA-DR3 i HLA-B8. Većina povezanosti PSC-a s određenim genima je slaba i teško je reproducirati rezultate raznih studija. S obzirom da je PSC u većini slučajeva povezan s upalnom bolešću crijeva, hipoteza o „ propusnom crijevu“ igra ključnu ulogu u opisivanju patogeneze PSC-a.

Smatra se da se produkti bakterija mogu translocirati preko stijenke upaljenog crijeva dok memorijski T- limfociti podrijetlom iz crijeva napadaju jetrene stanice preko aberantno izraženih adhezijskih molekula te na taj način pridonose oštećenju kolangiocita. Ovaj koncept podupire činjenica da kolektomija prije transplantacije jetre

u bolesnika s PSC-om može djelovati protektivno na transplantiranu jetru i pružiti zaštitu od rekurentnog PSC-a.Također se i u PSC-u i u upalnim bolestima crijeva mogu u serumu bolesnika detektirati periferna antineutrofilna citoplazmatska protutijela. Ovaj koncept ne može objasniti patogenezu PSC-a kod bolesnika koji nemaju upalnu bolest crijeva. Postoje životinjski modeli na kojima su se istraživala oštećenja žučnih putova toksičnim, genetskim ili kemijskim modifikacijama, ali nema dokaza vezanih uz povezanost s ljudima (Singh & Talwalkar 2013).

Homeostaza imunosnog sustava jedan je od ključnih faktora ljudskog zdravlja, kao što možemo vidjeti na primjeru autoimunih bolesti. Upala u jetri može promijeniti razine kemokina i adhezijskih molekula, uzrokujući abnormalno novačenje limfocita koji infiltriraju jetru. Onim putuju vođeni tim signalima, te mogu uzrokovati stanično-posredovano uništenje žučnih vodova (Trivedi & Adams 2016).

Klinička slika

Većina bolesnika (44% - 56%) je asimptomatska u trenutku postavljanja dijagnoze i otkriće bolesti temelji se na povišenim koncentracijama ponajprije alkalne fosfataze i gama-glutamiltransferaze i / ili slučajnim nalazom intrahepatalne dilatacije žučnih vodova. Čak i do 17% asimptomatskih bolesnika može imati cirozu u nalazu biopsije jetre u vrijeme postavljanja dijagnoze (Singh & Talwalkar 2013).

Među simptomatskim bolesnicima, umor i svrbež su simptomi na početku bolesti, dok s napredovanjem bolesti dolazi do razvoja žutice i boli u trbuhu te gubitka težine. Svrbež se razvije u 40% do 60% bolesnika s PSC-om i povezan je sa značajnim smanjenjem i narušavanjem kvalitete života (Talwalkar & Lindor 2005).

Moguće su i epizode bakterijskog kolangitisa, najčešće vezane uz manipulacije na žučnim vodovima, a očituju se vrućicom, tresavicom, boli u gornjem desnom kvadrantu i pogoršanjem nalaza jetrene funkcije. U bolesnika s cirozom jetre i razvijenom portalnom hipertenzijom mogu se javiti posljedice portalne hipertenzije kao što su ascites, portalna encefalopatija, krvarenja iz varikoziteta (Singh & Talwalkar 2013).

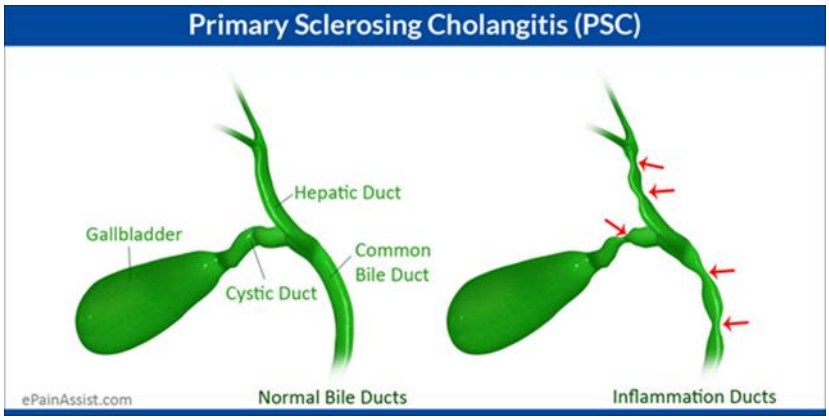
Dijagnoza

Dijagnoza PSC-a zasniva se na sintezi kliničkih, biokemijskih, radioloških i histoloških nalaza. Od biokemijskih abnormalnosti kod bolesnika s PSC-om najčešći je nalaz povišena koncentracija alkalne fosfataze u serumu. Ponekad je to jedini patološki nalaz, na primjer kod bolesnika s intrahepatičkim promjenama. Tijekom bolesti koncentracija alkalne fosfataze mijenja se i može biti u granicama normalnih vrijednosti. Često su koncentracije serumskih aminotransferaza normalne, iako su kod nekih bolesnika one dva do tri puta iznad gornje granice normalnih vrijednosti. Veće vrijednosti upućuju na akutnu bilijarnu opstrukciju ili sindrom preklapanja s autoimunim hepatitisom. Serumske vrijednosti bilirubina obično su normalne i povišene samo u bolesnika sa značajnom bilijarnom opstrukcijom. Ako nije došlo do razvoja ciroze i portalne hipertenzije, serumske vrijednosti albumina, INR-a i trombocita normalne su. Bolesnicima s upalnom bolešću crijeva čiji testovi jetrene funkcije upućuju na kolestatsku bolest jetre trebala bi se postaviti sumnja na PSC. PSC povezan je s velikim brojem nespecifičnih autoantitijela. Za razliku od primarne bilijarne ciroze, za PSC ne postoji specifični dijagnostički serološki test koji bi ukazivao na bolest (Eaton et al. 2013).

Abdominalni ultrazvuk koristan je pri utvrđivanju ekstrahepatičkih stenoza žučnih vodova. U nizozemskoj prospektivnoj studiji (Majoie et al. 1995) 23 bolesnika s prethodno dijagnosticiranim PSC-om pregledano je transabdominalnim ultrazvukom kako bi se evaluirali intra- i ekstrahepatički žučni vodovi. Glavno ograničenje ultrazvuka bila je nemogućnost isključivanja intrahepatičkih promjena : kod 23% bolesnika ultrazvukom ne bi se mogla potvrditi bolest, a već je potvrđena ERCP-om.

U usporedbi s time, ekstrahepatička bolest bila je točno dijagnosticirana ultrazvukom kod 94% bolesnika (Aljiffry et al. 2011).

Smatra se da je kolangiografija zlatni standard za dijagnozu PSC-a. Karakterističan nalaz su kratke, multifokalne prstenaste strikture između kojih su normalni ili blago dilatirani segmenti, dajući izgled „ perli na uzici“ .



Slika 1. Promjene na ekstrahepatičkim žučnim vodovima u primarnom sklerozirajućem kolangitisu (Preuzeto s web-stranice : https://www.epainassist.com/abdominal-pain/liver/primary-sclerosing-cholangitis-psc)

Dugačke, konfluirajuće strikture također se mogu zapaziti i one su češće povezane s razvojem superponiranog kolangiokarcinoma. Oko 25% bolesnika ima izolirano zahvaćene samo intrahepatične žučne vodove. Izolirano zahvaćanje ekstrahepatičkih žučnih vodova rijetko je (5%) i dijagnoza bi se trebala postaviti samo ako se jasno mogu vizualizirati intrahepatični žučni vodovi. Žučni mjehur, vod žučnog mjehura, pankreatični vodovi također mogu biti zahvaćeni bolešću.

Kolangiopankreatografija magnetskom rezonancijom (MRCP) zamijenila je endoskopsku retrogradnu kolangiopankreaatografiju (ERCP) kao inicijalnu

dijagnostičku metodu izbora – neinvazivna je, nema izlaganja zračenju, ima usporedivu osjetljivost (80% – 90%) i specifičnost (90%) s ERCP-om i financijski je isplativija (Singh & Talwalkar 2013).

ERCP povezan je s ozbijnim komplikacijama, kao što je bakterijski kolangitis i pankreatitis, kao i postproceduralnom hospitalizacijom i do 10% bolesnika. Među simptomatskim bolesnicima, ERCP potreban je zbog vrlo vjerojatne potrebe za bilijarnom intervencijom. Također je koristan u bolesnika kojima se MRCP-om nisu adekvatno vizualizirali intrahepatični žučni vodovi (Singh & Talwalkar 2013).

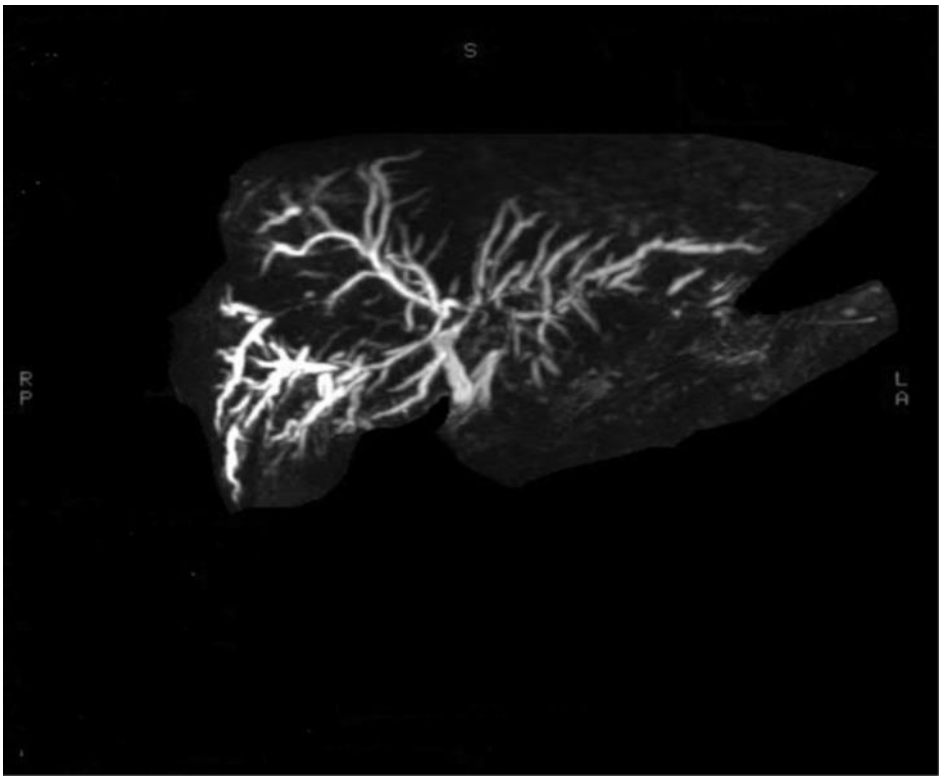
Biopsija jetre radi se bolesnicima s PSC-om kako bi se procijenio stupanj bolesti i kako bi se isključila neka supostojeća jetrena bolest. Nalaz uključuje fibroobliterativni kolangitis i dokaze opstrukcije žučnih vodova, može biti nespecifičan i treba se interpretirati zajedno s kliničkim i radiološkim nalazima. Biopsija jetre rijetko donosi neke nove značajne informacije koje bi utjecale na postupak liječenja bolesnika s PSC-om i vjerojatno nisu potrebne u bolesnika kojima se kolangiografijom bolest već ustanovila. Ona je indicirana kad se sumnja da bolesnik boluje od sindroma preklapanja PSC-a i autoimunog hepatitisa ili primarne bilijarne ciroze i autoimunog hepatitisa te pridonijeti postavljanju točne dijagnoze (Burak et al. 2003).

Tablica 1. Razlike između primarnog sklerozirajućeg kolangitisa, primarne bilijarne ciroze i autoimunog hepatitisa (Boberg et al. 2011).

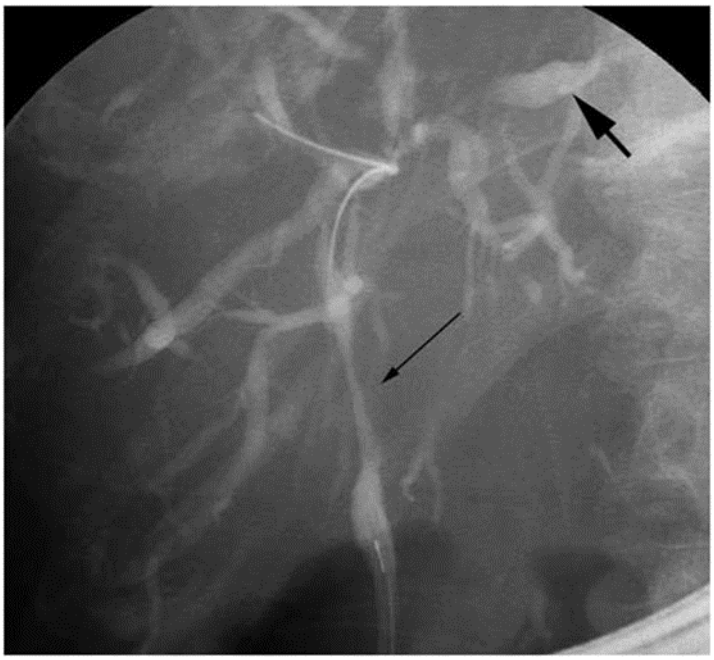
Table 1. Features of AIH, PBC, and PSC.

Feature	AIH	PBC	PSC
Gender	Females: 60-75%	Females: >90%	Females: 30-35%
Age	All age groups. Median age approx. 45 years	Typically age group 30-65 years. Not diagnosed in children	Typically 30-50 years, but all age groups
Aminotransferases	Markedly elevated, often 3–10-fold, but may be normal or only minimally elevated	Normal or slightly elevated	Normal or slightly elevated
Alkaline phosphatase	Elevated levels may be seen	Moderately - markedly elevated	Moderately - markedly elevated (typically at least 3 x ULN; but variable levels, may even be normal)
Bilirubin	Variable increase	Variable increase, but normal in majority at diagnosis	Variable increase, but normal in majority at diagnosis
Immunoglobulins	Hypergammaglobulinemia, especially elevated IgG (generally elevated 1.2-3.0 x ULN)	IgM increased in most patients	IgG increased in up to 61% IgM increased in up to 45%
Autoantibodies			
ANA	Significant titres (≥1:40) of ANA and/or SMA in 70-80%	ANA in >30% (anti-gp210 and anti-Sp100 highly specific)	ANA in 8-77%
SMA		SMA may be present	SMA in 0-83%
Anti-LKM	Anti-LKM in 3-4%		
Anti-SLA/LP	Anti-SLA/LP in 10-30%	Anti-SLA/LP may be detected	Anti-SLA/LP may be detected
pANCA	pANCA in 50-96% (often atypical, pANNA) Conventional autoantibodies not detected in up to 10%		pANCA in 26-94%
AMA	AMA in low titre occasionally seen (AMA anti-PDC-E2 pattern rarely detected)	AMA in 90-95% (AMA anti-PDC-E2 pattern highly specific)	AMA occasionally positive
Liver biopsy			
Interface hepatitis	Typical finding*	In a proportion of cases**	In a variable number of cases***
Portal inflammation	Portal plasma cell infiltrate	Portal lymphocytic infiltrate	Portal lymphocytic infiltrate
Biliary changes	In a proportion of cases	Typical	Typical
Granulomas	Atypical	Suggestive of PBC, but invariably present	Atypical, but may be observed
Cholangiography	Normal or signs of liver cirrhosis	Normal or signs of liver cirrhosis	Characteristic findings, diagnostic of PSC. Normal cholangiography in small duct PSC
IBD	Rarely associated with AIH. PSC should be excluded	Rarely associated with PBC	Present in up to 80%

*A diagnosis of definite AIH should not be concluded without a liver biopsy.
**A liver biopsy is not required in AMA positive cases. In early disease, characteristic features are uncommon.
***A liver biopsy is not necessary for the diagnosis of large duct PSC, but required for the diagnosis of small duct PSC.



Slika 2. Nalaz kolangiografije magnetskom reznancijom. Difuzno dilatirani intrahepatični žučni vodovi s multifokalnim suženjima s difuznim zadebljanjem stjenke (Eaton et al. 2013).



Slika 3. Suženje (tanka strelica) i proširenje (deblja strelica) žučnih vodova prikazano tijekom ERCP-a na bolesniku s PSC-om . (Preuzeto s web-stranice : http://doctorsgates.blogspot.hr/2011/03/primary-sclerosing-cholangitis.html)

Komplikacije

Bolesnici s PSC-om koji su razvili cirozu jetre razvijaju i portalnu hipertenziju i povezane komplikacije kao što su : ascites, hepatička encefalopatija i krvarenje iz varikoziteta. Mala podskupina bolesnika može razviti precirotičnu, presinusodalnu portalnu hipertenziju kao posljedicu nodularne regenerativne hiperplazije i/ ili obliterativne portalne venopatije. Zbrinjavanje komplikacija nastalih zbog portalne hipertenzije u bolesnika s PSC-om slično je zbrinjavanju drugih kroničnih jetrenih bolesti koje dovode do ciroze (Singh & Talwalkar 2013).

Malignitet uzrokuje značajan morbiditet i mortalitet u bolesnika s PSC-om, a uključuje kolangiokarcinom, karcinom žučnog mjehura i kolorektalni karcinom u bolesnika s upalnom bolešću crijeva. Smjernice nalažu da bi se trebao raditi probir za ove maligne bolesti kod bolesnika s PSC-om zbog povećanog rizika za njihov razvoj. Kolangiokarcinom jedan je od najučestalijih i najozbiljnijih karcinoma s kojim se bolesnici s PSC-om suočavaju, ima agresivan tijek i lošu prognozu. Rana detekcija bitna je kako bi se omogućila eventualna resekcija ili transplantacija i kako bi se poboljšala prognoza. Nekoliko populacijskih studija pokazuje promjenjiv rizik za razvoj kolangiokarcinoma, s podskupinom bolesnika koji razvijaju kolangiokarcinom unutar jedne godine od trenutka postavljanja dijagnoze, kada je rizik najveći. Oni bolesnici koji ne razviju karcinom u prvoj godini imaju 0.5 – 1.5% šanse da ga razviju nakon tog razdoblja. Procijenjena prevalencija za vrijeme života varira između 5% i 20%. Ultrazvuk, kompjuterizirana tomografija i magnetna rezonancija manje su invazivne i služe za probir u ranoj fazi bolesti, dok su kolangiografija i ERCP metode kojima ćemo potvrditi bolest. Kombinacija ultrazvuka ili kolangiopankreatografije magnetskom rezonancijom s testiranjem na karboanhidratni antigen (CA 19-9) svakih

6 do 12 mjeseci je najmanje invazvna i najsenzitivnija metoda za detekciju kolangiokarcinoma kod bolesnika s PSC (Horsley-Silva et al. 2016).

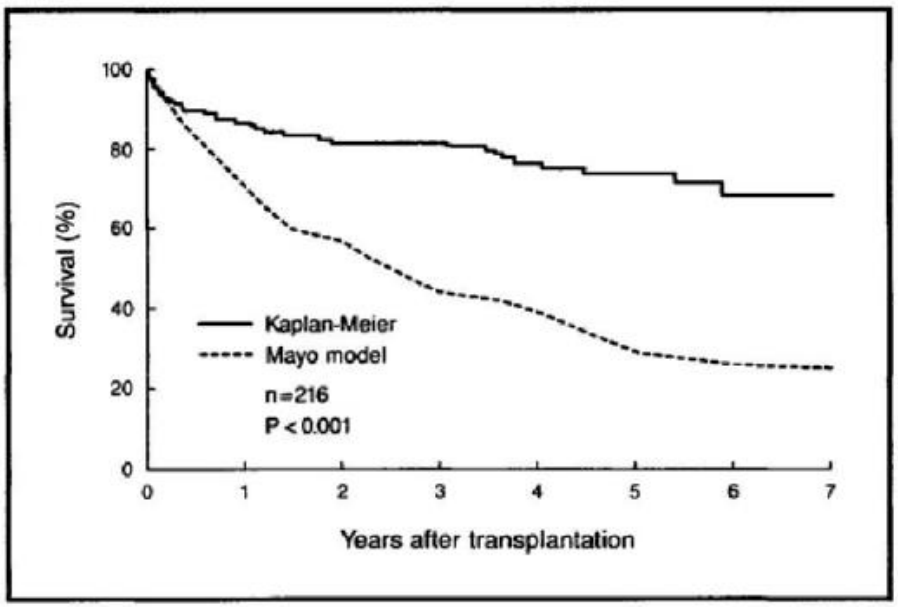
Meta-analiza Soetikna i suradnika zaključuje da bolesnici s upalnom bolešću crijeva i PSC-om imaju značajno veći rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma u odnosu na bolesnike koji imaju samo upalnu bolest crijeva, a rizik je otprilike četverostruko veći. Taj rizik veže se uz dugotrajno trajanje bolesti i bolesnike s pankolitisom. Sadašnja analiza nalaže potrebu za opreznom strategijom kojom će se prevenirati ili detektirati razvoj kolorektalne neoplazije u skupini bolesnika s visokim rizikom. To bi uključivalo godišnju kolonoskopiju s četiri biopsije napravljene u razmacima od 10 centimetara. Kolektomija bi bila indicirana u bolesnika s displazijom bilo kojeg stupnja (Soetikno et al. 2002).

Metabolička bolest kostiju, osteopenija i osteoporoza, povećana je u bolesnika s PSC-om. Faktori koji povećavaju rizik su starija životna dob, smanjen indeks tjelesne mase i dulje trajanje pridružene upalne bolesti crijeva, ako je prisutna. Koštana gustoća trebala bi se provjeriti u trenutku postavljanja dijagnoze i pratiti svake 2 do 4 godine nakon dijagnoze. Liječenje se razlikuje od bolesnika do bolesnika i uključivanje endokrinologa korisno je, naročito kod bolesnika s uznapredovalom bolešću (Horsley-Silva et al. 2016).

Liječenje i prognoza

Od medikamentne terapije PSC-a koristi se ursodeoksikolna kiselina. To je najekstenzivnije istraživan lijek u liječenju bolesnika s PSC-om. Smatra se da ima više povoljnih učinaka u stanjima s kroničnom kolestazom, uključujući citoprotektivno djelovanje, stimulaciju hepatobilijarne sekrecije, imunomodulacijsko djelovanje, zaštitu hepatocita od apoptoze izazvane sastojcima žuči. Razne studije pokazale su da korištenjem ursodeoksikolne kiseline kod bolesnika može doći do poboljšanja u histološkoj slici i nalazima jetrene biokemije, iako postoje i studije koje opovrgavaju veću korist ursodeoksikolne kiseline u odnosu na placebo, u smislu povećanog preživljenja. Studije koje su istraživale utjecaj glukokortikoida i imunosupresiva nažalost nisu pokazale uvjerljive dokaze o koristi tih lijekova u liječenju PSC (Culver & Chapman 2011).

Kako se u velike većine bolesnika nakon perioda od 10 – 15 godina razvije ciroza jetre,transplantacija jetre ima važno mjesto u liječenju bolesnika s PSC-om. U Sjedinjenim Američkim Državama PSC zauzima 5. mjesto u indikacijama za transplantaciju jetre. Bolesnici s PSC-om imaju odlične izglede za preživljenje nakon transplantacije, tako da su stope 5-godišnjeg preživljenja oko 80% . Indikacije za transplantaciju kod bolesnika s PSC-om slične su onima za ostale kronične jetrene bolesti, uključujući komplikacije portalne hipertenzije koje su refraktorne na medikamentno liječenje. Bolesnicima s refrakternim pruritusom i rekurentnim bakterijskim kolangitisom sve češće se transplantira jetreno tkivo živih donora s obzirom da su niže na listi prioriteta po MELD sustavu (Eaton et al. 2013).



Slika 4. Grafikon koji prikazuje preživljenje 216 bolesnika s PSC-om kojima je transplantirana jetra u usporedbi s njihovim procijenjenim preživljenjem bez transplantacije, procijenjeno po „ Mayo natural history“ modelu (Wiesner, 1998).

Bolesnici kojima je transplantirana jetra skloniji su razvoju akutnog i kroničnog staničnog odbacivanja iako to ne utječe na preživljenje presatka. Rekurentni PSC javlja se između 30% i 50% bolesnika 10 godina nakon transplantacije. Dijagnoza se postavlja kombinacijom radioloških, histoloških i biokemijskih nalaza nakon isključivanja drugih uzroka post-transplantacijskih bilijarnih striktura (tromboza arterije hepatike, duktopenično odbacivanje, ABO inkopatibilnost). U liječenje PSC-a u bolesnika nakon transplantacije jetre treba imati u vidu dvije bitne stvari. Otprilike 30% bolesnika s pridruženom upalnom bolešću crijeva razvijaju pogoršanje bolesti nakon trasplantacije jetre. Aktivna upalna bolest crijeva u vrijeme transplantacije jetre, prekid terapije 5-aminosalicilatima u vrijeme transplantacije jetre, korištenje imunosupresije koja uključuje takrolimus i neredovito uzimanje azatioprina povezani su s neželjenim tijekom bolesti nakon transplantacije jetre. Otprilike 14% do 30%

bolesnika s PSC-om može razviti de novo upalnu bolest crijeva do 10 godina nakon transplantacije. Rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma je deset puta veći u bolesnika s PSC-om i upalnom bolešću crijeva koji idu na transplantaciju, u usporedbi s drugim indikacijama. Preporučene su kolonoskopije jedanput godišnje kod bolesnika s PSC-om i upalnom bolešću crijeva i nakon transplantacije jetre (Singh & Talwalkar 2013).

Dominantna striktura definirana je promjerom lumena zajedničkog žučnog voda manjim od 1.5 mm ili manjim od 1 mm u zajedničkom jetrenom vodu. Razvija se u 45% do 58% bolesnika s PSC-om i kliničko pogoršanje bolesnika u smislu pogoršanja svrbeža, žutice ili znakova bakterijskog kolangitisa zahtijeva evaluaciju ERCP-om kako bi se ona isključila kao uzrok (Singh & Talwalkar 2013). U prospektivnoj studiji Pohla i suradnika, crijevne bakterije nađene su u 40% simptomatskih bolesnika s PSC-om koji imaju dominantne strikture. Antibiotska terapija nije bila učinkovita u eradikaciji bakterija u žučnim vodovima što upućuje da progresiji bolesti može pridonijeti i kronična bakterijska infekcija (Pohl et al. 2006).

Idealna endoskopska intervencija ne postoji, najčešće se radi balonska dilatacija stenoziranog segmenta, dok se u nekim slučajevima uz balonsku dilataciju postavi i potpornica (Singh & Talwalkar 2013).

Endoskopska i perkutana bilijarna drenaža koristi se u rješavanju dominantnih striktura žučnih vodova i dovodi do kliničkog i biokemijskog poboljšanja u otprilike 80% bolesnika koji nisu razvili cirozu jetre. U većini slučajeva bilo je potrebno više od jednokratne dilatacije kako bi se postigli željeni učinci. Bilijarne potpornice često su korištene u cilju poboljšanja prohodnosti nakon dilatacije. Loša strana bilijarnih potpornica je ta da su povezane s povećanim rizikom od razvoja kolangitisa kao

posljedice njihove okluzje koja se dogodi nakon izvjesnog vremena (Aljiffry et al. 2011).

Izvještaji o komplikacijama vezanim uz endoskopsku terapiju govore da se one događaju u 7% do 20% bolesnika, a uključuju : pankreatits, kolangitis, perforaciju bilijarnog trakta, krvarenje. Profilaktička antimikrobna terapija preporučena je za sve bolesnike s PSC-om koji se podvrgavaju endoskopskim ili perkutanim manipulacijama na bilijarnom stablu (Singh & Talwalkar 2013).

Postoji nekoliko prognostičkih sustava koji su razvijeni za bolesnike s PSC-om. Revidirani izračun rizika Mayo klinike baziran je na kombinaciji bolesnikove dobi, razine bilirubina, aspartat-aminotransferaze, albumina i prisutnosti krvarenja iz varikoziteta. Uz pomoć tih faktora mogu se predvidjeti vremena preživljenja bez potrebe za biopsijom jetre. Međutim, upotreba prognostičkih modela nije preporučena za vođenje liječenja svakog individualnog bolesnika, s obzirom da postoje značajne varijacije u tijeku bolesti (Eaton et al. 2013).

Bolest je u pravilu progresivna, s razvojem ciroze u većine bolesnika u razdoblju od 10 do 20 godina, te je za preživljenje većini bolesnika jedina nada transplantacija jetre (Zenouzi et al. 2014).

Zaključak

Dijagnoza PSC-a postavlja se kombinacijom kliničkih, biokemijskih, radioloških i histoloških nalaza. U dijagnostici primarnog sklerozirajućeg kolangitisa MRCP preuzima mjesto ERCP-a zbog prednosti u smislu neinvazivnosti, financijske isplativosti i veće sigurnosti za bolesnika zbog neizlaganja zračenju te ima usporedivu osjetljivost i specifičnost s ERCP-om. ERCP i dalje predstavlja važnu terapijsku metodu u zbrinjavanju bilijarnih striktura i održavanja što dulje funkcionalnosti bilijarnog sustava. Najčešće se rade intervencije u vidu dilatacije i postavljanja bilijarnih potpornica.

Ursodeoksikolna kiselina ostaje oslonac medikamentne terapije PSC-a. Smatra se da ne pridonosi preživljenju bolesnika s PSC-om, ali ima povoljno djelovanje na sekreciju žuči i citoprotektivno djelovanje te može poboljšati nalaze jetrene biokemije. Imunosupresivna terapija i glukokortikodi nisu se pokazali učinkovitima u terapiji ovih bolesnika. Transplantacija jetre u razvijenom stadiju bolesti predstavlja najvažniju metodu liječenja bolesnika s PSC-om sa zadovoljavajućim preživljenjem. Zbog povećanog rizika za razvoj kolangiokarcinoma, karcinoma žučnog mjehura i kolorektalnog karcinoma (u bolesnika s upalnom bolešću crijeva) bolesnicima s PSC-om od velike je važnosti otkriti ove bolesti na vrijeme.

Zahvale

Zahvaljujem svome mentoru prof. dr. sc. Nevenu Ljubičiću na savjetima i stručnoj pomoći tijekom izrade ovoga diplomskog rada.

Također zahvaljujem svojoj obitelji na potpori i razumijevanju te svim svojim prijateljima.

Literatura

1. Aljiffry M, Renfrew P, Walsh M, Laryea M, Molinari M. Analytical review of diagnosis and treatment strategies for dominant bile duct strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. HPB. 2011;13(2):79-90.
2. Bergquist A, Broomé U. Hepatobiliary and extra-hepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2001;15(4):643-656.
3. Bergquist A, Montgomery S, Bahmanyar S, Olsson R, Danielsson A, Lindgren S et al. 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(8):939-943.
4. Boberg K, Chapman R, Hirschfield G, Lohse A, Manns M, Schrumpf E. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. Journal of Hepatology. 2011;54(2):374-385.
5. Burak K, Angulo P, Lindor K. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis?. The American Journal of Gastroenterology. 2003;98(5):1155-1158.
6. Culver E, Chapman R. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms - IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2011;33(12):1273-1291.

7. Eaton J, Talwalkar J, Lazaridis K, Gores G, Lindor K. Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis and Advances in Diagnosis and Management. Gastroenterology. 2013;145(3):521-536.
8. Fraga M, Fournier N, Safroneeva E, Pittet V, Godat S, Straumann A et al. Primary sclerosing cholangitis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2017;29(1):91-97.
9. Franceschet I, Cazzagon N, Del Ross T, D'Incà R, Buja A, Floreani A. Primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2016;28(5):508-513.
10. Horsley-Silva J, Carey E, Lindor K. Advances in primary sclerosing cholangitis. The Lancet Gastroenterology & Hepatology. 2016;1(1):68-77.
11. Majoie C, Smits N, Phoa S, Reeders J, Jansen P. Primary sclerosing cholangitis: sonographic findings. Abdominal Imaging. 1995;20(2):109-112.
12. Mitchell S. Cigarette smoking, appendectomy, and tonsillectomy as risk factors for the development of primary sclerosing cholangitis: a case control study. Gut. 2002;51(4):567-573.
13. Pohl J, Ring A, Stremmel W, Stiehl A. The role of dominant stenoses in bacterial infections of bile ducts in primary sclerosing cholangitis. European Journal of Gastroenterology & Hepatology. 2006;18(1):69-74.
14. Pollheimer M, Halilbasic E, Fickert P, Trauner M. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology. 2011;25(6):727-739.

15. Singh S, Talwalkar J. Primary Sclerosing Cholangitis: Diagnosis, Prognosis, and Management. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2013;11(8):898-907.
16. Soetikno R, Lin O, Heidenreich P, Young H, Blackstone M. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: A meta-analysis. Gastrointestinal Endoscopy. 2002;56(1):48-54.
17. Talwalkar J, Lindor K. Primary Sclerosing Cholangitis. Inflammatory Bowel Diseases. 2005;11(1):62-72.
18. Trivedi P, Adams D. Gut–liver immunity. Journal of Hepatology. 2016;64(5):1187-1189.
19. Wiesner R. Liver Transplantation for Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis: Predicting Outcomes With Natural History Models. Mayo Clinic Proceedings. 1998;73(6):575-588.
20. Zenouzi R, Weismüller T, Hübener P, Schulze K, Bubenheim M, Pannicke N et al. Low Risk of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis With Cirrhosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2014;12(10):1733-1738.

Životopis

Rođen sam 10.11.1992. u Zagrebu, Republika Hrvatska. U Zagrebu sam završio srednješkolsko obrazovanje u II. gimnaziji. Godine 2011. upisao sam Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Dobitnik sam Dekanove nagrade za najboljeg studenta četvrte godine. Sudjelovao sam u izradi znanstvenog rada pod nazivom „Nove droge i trendovi u uzimanju ilegalnih droga“ u akademskoj godini 2015./2016 koji je objavljen u Liječničkom vijesniku (supl 1) 2016; 138:70-72 te izradi plakata na temu „ The significance of serial changes of high sensitivity cardiac troponin I in coronary vs. non-coronary disease“ koji je prezentiran na međunarodnom ESC kongresu 2016. godine u Firenci i objavljen je u European Journal of Heart Faliure 2016, vol 18 (1); p99, pod mentorstvom prof. dr. sc. Ingrid Prkačin. U okviru katedre za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu u razdoblju od dvije godine, radio sam kao demonstrator kliničke propedeutike na odjelu gastroenterologije i hepatologije KBC „ Sestre milosrdnice „ pod vodstvom prof. dr. sc. Nevena Ljubičića. Dobitnik sam Stipendije Grada Zagreba za izvrsnost.