

## Dijagnostika i liječenje primarnog sklerozirajućeg kolangitisa

### *Diagnosis and treatment of primary sclerosing cholangitis*

Armin Mehmedović, Marko Nikolić, Dražen Zekanović, Jadranko Turčinov, Neven Ljubičić\*

---

#### Sažetak

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 primarnog sklerozirajućeg kolangitisa 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 transplantiira jetra. Značajan broj bolesnika oboli od hepatobilijarnog ili kolorektalnog karcinoma.

**Ključne riječi:** primarni sklerozirajući kolangitis, kolangiopankreatografija magnetskom rezonancijom, endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija, ciroza jetre, transplantacija jetre

---

#### Summary

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic, immune-mediated liver disease. It is characterized 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 primary sclerosing cholangitis 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 receive a liver transplant. A significant number of patients develop hepatobiliary or colorectal cancer.

**Key words:** primary sclerosing cholangitis, magnetic resonance cholangiopancreatography, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, liver cirrhosis, liver transplant

*Med Jad 2018;48(1-2):43-48*

---

\* **Klinički bolnički centar „Sestre milosrdnice“**, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju (Armin Mehmedović, student 6. godine Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, doc. dr. sc. Marko Nikolić, dr. med., prof. dr. sc. Neven Ljubičić, dr. med.); **Opća bolnica Zadar**, Služba za internu medicinu, Odjel za kardiologiju, **Sveučilište u Zadru**, Odjel za zdravstvene studije (doc. dr. sc. Dražen Zekanović, dr. med.); **Opća bolnica Zadar**, Služba za internu medicinu, Odjel za gastroenterologiju (Jadranko Turčinov, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Prof. dr. sc. Neven Ljubičić, dr. med., KBC „Sestre milosrdnice“, Klinika za unutarnje bolesti, Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju, Vinogradska 29, 10000 Zagreb; E-mail: mehmedovic.armin302@gmail.com

Primljeno/Received 2017-06-19; Ispravljeno/Revised 2017-07-05; Prihvaćeno/Accepted 2017-07-15

## Uvod

Primarni sklerozirajući kolangitis (PSC) kronična je bolest nejasne etiologije obilježena progresivnim sužavanjem intra- i ekstrahepatičnih žučnih vodova. Bolest se većinom javlja u muškaraca srednje životne dobi. Klinička slika uključuje umor i svrbež kao predominantne simptome, a kasnije se s razvojem bolesti javljaju žutica, gubitak težine i abdominalna bol. Kao posljedica duljeg trajanja bolesti u konačnici se javlja ciroza jetre.

## 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. Medijan dobi u kojoj se dijagnosticira PSC je 41 godina te se čini da je bolest češća kod osoba muškoga spola.<sup>1</sup>

Veliki čimbenik 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.<sup>2</sup>

## Etiologija i patogeneza

PSC najvjerojatnije nastaje u genetski predisponiranih osoba, nakon izlaganja nekom okolišnom čimbeniku koji djeluje kao okidač. PSC smatra se više imunogeno posredovanom bolešću, nego autoimunom, zbog nedostatka klasičnih obilježja autoimune bolesti – muškarci obolijevaju češće od žena, bolest slabo reagira na liječenje imunosupresivnim lijekovima, ne postoje visoko selektivna autoantitijela koja bi bila karakteristična za PSC.<sup>3</sup>

Više studija podupire teoriju da u nastanku PSC-a ulogu ima genetska predispozicija pojedinca.<sup>4</sup> Studije genoma kod bolesnika s PSC-om pokazale su snažnu povezanost s haplotipovima humanih leukocitnih antigena, posebice HLA-DR3 i HLA-B8.<sup>5</sup> Homeostaza imunogenog sustava jedan je od ključnih čimbenika ljudskoga 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. Oni putuju vođeni tim signalima, te mogu uzrokovati stanično-posredovano uništenje žučnih vodova.<sup>6</sup>

## 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.<sup>5</sup>

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.<sup>7</sup>

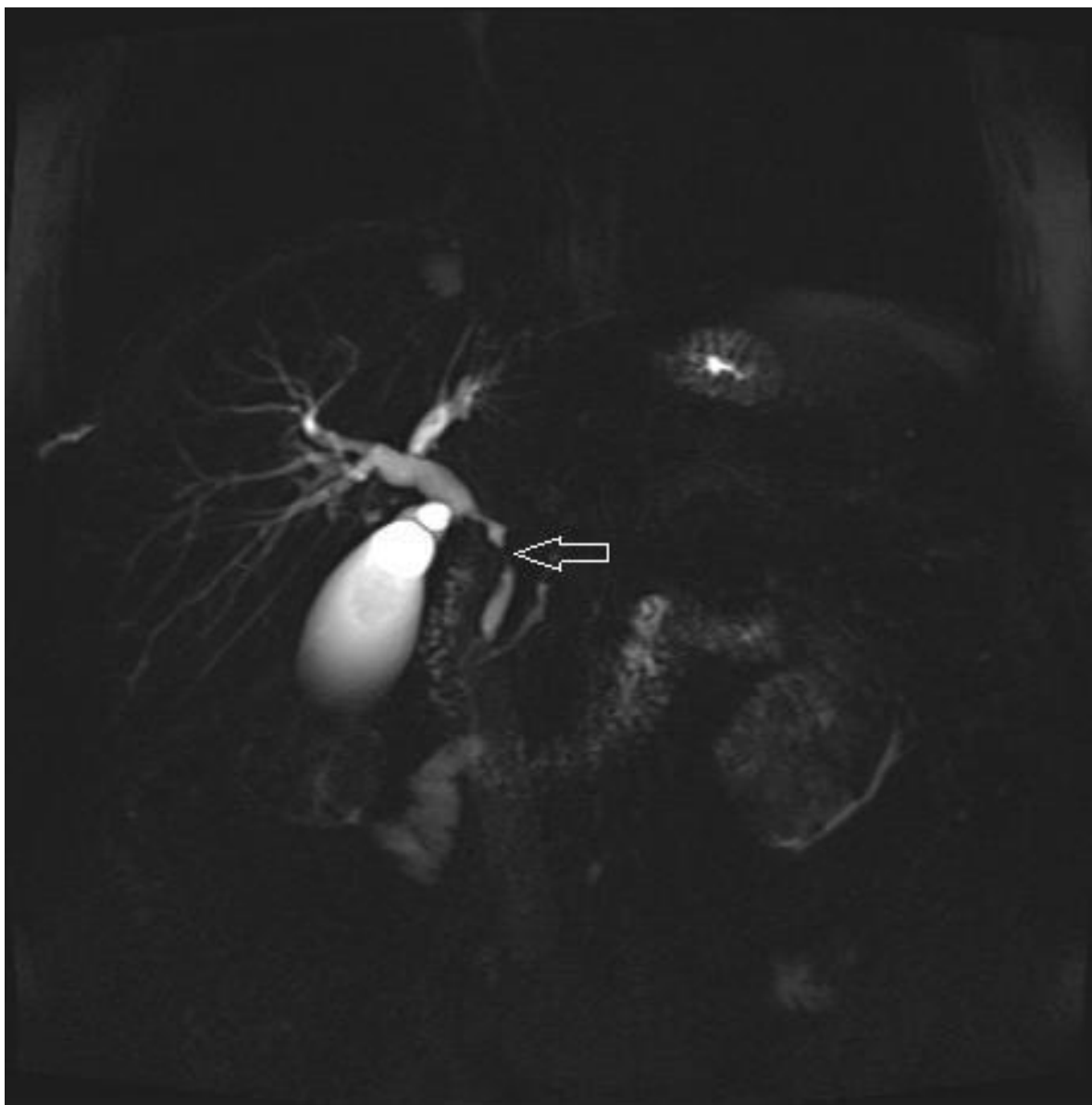
Moguće su i epizode bakterijskog kolangitisa, najčešće vezane uz manipulacije na žučnim vodovima, a očituju se vrućicom, tresavicom, boli u gornjem desnom kvadrantu i pogoršanjem nalaza jetrene funkcije. U bolesnika s cirozom jetre i razvijenom portalnom hipertenzijom mogu se javiti posljedice portalne hipertenzije, kao što su ascites, portalna encefalopatija, te krvarenja iz varikoziteta.<sup>5</sup>

## Dijagnoza

Od biokemijskih abnormalnosti kod bolesnika s PSC-om najčešći je nalaz povišena koncentracija alkalne fosfataze u serumu. 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. 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, internacionalnog normaliziranog omjera 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. Za razliku od primarne bilijarne ciroze, za PSC ne postoji specifični dijagnostički serološki test koji bi ukazivao na bolest.<sup>1</sup>

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“.

Kolangiopankreatografija magnetskom rezonancijom (MRCP) zamijenila je endoskopsku retrogradnu kolangiopankreatografiju (ERCP) kao inicijalnu dijagnostičku metodu izbora – neinvazivna je, nema izlaganja zračenju, te ima usporedivu osjetljivost (80% – 90%) i specifičnost (90%) s ERCP-om te je i financijski je isplativija (Slika 1).<sup>5</sup>



Slika 1. Nalaz kolangiopankratografije magnetskom rezonancijom kod 66-godišnjeg bolesnika s primarnim sklerozirajućim kolangitisom. Suženje, značajna stenozna (strelica) u projekciji koledokusa (izvor: KBC Sestre milosrdnice).

*Picture 1 Magnetic resonance cholangiopancreatography findings in a 66-year old patient with primary sclerosing cholangitis. Narrowing, significant stenosis (arrow) in the projection of the common bile duct (source: Clinical Hospital "Sisters of Charity").*

ERCP je povezan s ozbiljnim komplikacijama, kao što je bakterijski kolangitis i pankreatitis, kao i postproceduralnom hospitalizacijom i do 10% bolesnika. Među simptomatskim bolesnicima, ERCP je potreban zbog vrlo vjerojatne potrebe za bilijarnom intervencijom. Također je koristan u bolesnika kojima se MRCP-om nisu adekvatno vizualizirali intrahepatični žučni vodovi.<sup>5</sup>

Biopsija jetre radi se bolesnicima s PSC-om kako bi se procjenio stupanj bolesti i kako bi se isključila

neka supostojeća jetrena bolest. Nalaz može biti nespecifičan i treba se interpretirati zajedno s kliničkim i radiološkim nalazima. Ona je indicirana kada se sumnja da bolesnik boluje od sindroma preklapanja PSC-a i autoimunog hepatitisa, kolangitisa posredovanim imunoglobulinima IgG4, te za diferenciranje klasičnog oblika PSC-a i PSC-a malih žučnih vodova (Tablica 1).<sup>1,8</sup>

Tablica 1. Klasifikacija tipičnog primarnog sklerozirajućeg kolangitisa, primarnog sklerozirajućeg kolangitisa malih žučnih vodova, sindroma preklapanja autoimunog hepatitisa i primarnog sklerozirajućeg kolangitisa i kolangitisa posredovanog imunoglobulinima IgG4 (prema podacima iz Eaton J, Talwalkar J, Lazaridis K, Gores G, Lindor K. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. Gastroenterology. 2013;145:521-536)

*Table 1 Classification of typical primary sclerosing cholangitis, small-duct primary sclerosing cholangitis, overlap syndrome autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis and IgG4-mediated cholangitis (data according to Eaton J, Talwalkar J, Lazaridis K, Gores G, Lindor K. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. Gastroenterology. 2013;145:521-536)*

	A	B
Tipični primarni sklerozirajući kolangitis ( <i>typical primary sclerosing cholangitis</i> )	Multifokalne intra- i/ili ekstrahepatičke strikture ( <i>multifocal intrahepatic and/or extrahepatic stricturing</i> )	Koncentrična duktalna fibroza tipična, iako rijetka, histološki nalaz često nespecifičan ( <i>concentric ductal fibrosis classic but uncommon, histology often nonspecific</i> )
Primarni sklerozirajući kolangitis malih žučnih vodova ( <i>small duct primary sclerosing cholangitis</i> )	Normalan kolangiogram ( <i>normal cholangiogram</i> )	Isto kao tipični ( <i>same as typical</i> )
Sindrom preklapanja autoimunog hepatitisa i primarnog sklerozirajućeg kolangitisa ( <i>overlap syndrome-autoimmune hepatitis and primary sclerosing cholangitis</i> )	Isto kao tipični ( <i>same as typical</i> )	Limfoplazmacitički infiltrat, „piecemeal“ nekroza ( <i>lymphoplasmacytic infiltrate, „piecemeal“ necrosis</i> )
Kolangitis posredovan imunoglobulinima igg4 ( <i>IgG4-associated cholangitis</i> )	Slično tipičnom uz : moguće zahvaćanje intrapankreatičnih vodova, strikture mogu nastajati i nestajati, te odgovarati na kortikosteroidnu terapiju ( <i>similar to classic: may have intrapancreatic involvement, strictures may be fleeting And responsive to corticosteroids</i> )	Žučni vod ima limfoplazmacitički infiltrat s > 10 IgG4- pozitivnih stanica na maksimalnom povećanju ( <i>bile duct has lymphoplasmacytic infiltrate with &gt; 10 IgG4-positive cells per high-power field</i> )

A – kolangiografija/*cholangiography*

B – patologija/*pathology*

### Maliginitet

Maligne bolesti povezane s PSC-om uključuju kolangiokarcinom, karcinom žučnoga mjehura i kolorektalni karcinom u bolesnika s upalnom bolešću crijeva. Kolangiokarcinom je jedan od najučestalijih i najozbiljnijih karcinoma s kojim se bolesnici s PSC-om suočavaju, ima agresivan tijek i lošu prognozu. Bolesnici koji ne razviju karcinom u prvoj godini imaju 0,5% – 1,5% šanse da ga razviju nakon toga razdoblja. Procijenjena prevalencija za vrijeme života

varira između 5% i 20%. Ultrazvuk, kompjuterizirana tomografija i magnetna rezonancija manje su invazivne dijagnostičke metode 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 invazivna i najsenzitivnija metoda za detekciju kolangiokarcinoma kod bolesnika s PSC.<sup>9</sup>

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 i veže se uz dugotrajno trajanje bolesti i bolesnike s pankolitismom. Prevencija razvoja kolorektalne neoplazije uključuje godišnju kolonoskopiju s četiri biopsije napravljene u razmacima od 10 centimetara. Kolektomija bi bila indicirana u bolesnika s displazijom bilo kojega stupnja.<sup>10</sup>

### Liječenje i prognoza

Od medikamentne terapije PSC-a koristi se ursodeoksikolna kiselina. Smatra se da ima više povoljnih učinaka u stanjima s kroničnom kolestazom, uključujući citoprotektivno djelovanje, stimulaciju hepatobilijarne sekrecije, imunomodulacijsko djelovanje, te zaštitu hepatocita od apoptoze izazvane sastojcima žuči. Studije koje su istraživale utjecaj glukokortikoida i imunosupresiva nažalost nisu pokazale uvjerljive dokaze o koristi tih lijekova u liječenju PSC-a.<sup>11</sup>

Kako se u velike većine bolesnika nakon razdoblja od 10 – 15 godina razvije ciroza jetre, transplantacija jetre ima važno mjesto u liječenju bolesnika s PSC-om. Bolesnici s PSC-om imaju odlične izgleda 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.<sup>1</sup>

Idealna endoskopska intervencija ne postoji, najčešće se radi balonska dilatacija stenoziranog segmenta, dok se u nekim slučajevima uz balonsku dilataciju postavi i potpornica.<sup>5</sup>

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. Bilijarne potpornice često su korištene u cilju poboljšanja prohodnosti nakon dilatacije, ali povezane su s povećanim rizikom od razvoja kolangitisa kao posljedice njihove okluzije koja se dogodi nakon izvjesnog vremena.<sup>12</sup>

Komplikacije vezane uz endoskopsku terapiju uključuju: pankreatitis, 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.<sup>5</sup>

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.<sup>13</sup>

### Zaključak

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. 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 na vrijeme otkriti ove bolesti.

### Literatura

1. Eaton J, Talwalkar J, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. *Gastroenterology*. 2013;145:521-536.
2. Fraga M, Fournier N, Safroneeva E, et al. Primary sclerosing cholangitis in the Swiss Inflammatory Bowel Disease Cohort Study: prevalence, risk factors, and long-term follow up. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017;29:91-97.
3. Pollheimer M, Halilbasic E, Fickert P, Trauner M. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011;25:727-739.
4. Bergquist A, Montgomery S, Bahmanyar 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.
5. Singh S, Talwalkar J. Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis, and management. *Clinical Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:898-907.
6. Trivedi PJ, Adams DH. Gut–liver immunity. *J Hepatol*. 2016;64:1187-1189.
7. Talwalkar J, Lindor K. Primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:62-72.
8. Burak KW, Angulo P, Lindor KD. Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol*. 2003;98:1155-1158.
9. Horsley-Silva JL, Carey EJ, Lindor KD. Advances in primary sclerosing cholangitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1:68-77.
10. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and

ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:48-54.

11. Culver E, Chapman R. Systematic review: management options for primary sclerosing cholangitis and its variant forms - IgG4-associated cholangitis and overlap with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33:1273-1291.
12. Aljiffry M, Renfrew PD, Walsh MJ, Laryea M, Molinari M. Analytical review of diagnosis and treatment strategies for dominant bile duct strictures in patients with primary sclerosing cholangitis. *HPB (Oxford).* 2011;13:79-90.
13. Zenouzi R, Weismüller TJ, Hübener P, et al. Low risk of hepatocellular carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12:1733-1738.