

CHOROBY CHOLESTATYCZNE U DOROSŁYCH

– WYTYCZNE POSTĘPOWANIA SEKCJI HEPATOLOGICZNEJ POLSKIEGO TOWARZYSTWA GASTROENTEROLOGII (PTG-E)

Marek **Hartleb**¹, Marcin **Krawczyk**^{2,4},
Ewa **Wunsch**³, Joanna **Raszeja-
-Wyszomirska**⁴, Halina **Cichoż-Lach**⁵,
Michał **Żorniak**¹, Krzysztof **Gutkowski**⁶,
Urszula **Óldakowska-Jedynak**⁴,
Piotr **Milkiewicz**⁴, Tomasz **Mach**⁷,
Andrzej **Habior**⁸

¹ *Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice*

² *Department of Medicine II, Saarland University Medical Center, Homburg, Niemcy*

³ *Samodzielna Pracownia Medycyny Translacyjnej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie*

⁴ *Klinika Hepatologii i Chorób Wewnętrznych, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa*

⁵ *Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową Uniwersytetu Medycznego w Lublinie*

⁶ *Oddział Gastroenterologii i Hepatologii, Kliniczny Szpital Wojewódzki Nr 1 im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie*

⁷ *Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Katedra Gastroenterologii, Hepatologii i Chorób Zakaźnych, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków*

⁸ *Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie*

Objaśnienia skrótów: **AIH** (*autoimmune hepatitis*) – autoimmunologiczne zapalenie wątroby; **ALP** (*alkaline phosphatase*) – fosfataza zasadowa; **ALT** (*alanine aminotransferase*) – aminotransferaza alaninowa; **AMA** (*antimitochondrial antibody*) – przeciwciała przeciwmitochondrialne; **ANA** (*antinuclear antibodies*) – przeciwciała przeciwjądrowe; **ANCA** (*antineutrophil cytoplasmic antibodies*) – przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych; **AST** (*aspartate aminotransferase*) – aminotransferaza asparaginianowa; **BRIC** (*benign recurrent intrahepatic cholestasis*) – łagodna nawracająca cholestaza wewnątrzwątrobową; **CCA** (*cholangiocarcinoma*) – rak dróg żółciowych; **DEXA** (*dual energy X-Ray absorptiometry*) – densytometria z podwójną wiązką promieniowania rentgenowskiego; **DILI** (*drug-induced liver injury*) – polekowe uszkodzenia wątroby; **ECPW** – endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna; **EUS** (*endoscopic ultrasonography*) – endosonografia; **GGN** – górna granica normy; **GGT** – gamma-glutamylotransferaza; **GKS** – glikokortykosteroidy; **HCC** (*hepatocellular carcinoma*) – rak wątrobowokomórkowy; **ICP** (*intrahepatic cholestasis of pregnancy*) – wewnątrzwątrobową cholestaza ciężarnych; **IgG4** – immunoglobulina podklasy G4; **IgG4-RD** (*immunoglobulin G4-related disease*) – choroba zależna od IgG4; **LPAC** (*low phospholipid-associated cholelithiasis*) – zespół kamicy żółciowej związanej z niskim stężeniem fosfolipidów w żółci; **LSM** (*liver stiffness measurement*) – pomiar sztywności wątroby; **MRCP** (*magnetic resonance cholangiopancreatography*) – cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego; **PBC** (*primary biliary cholangitis*) – pierwotne zapalenie dróg żółciowych; **PFIC** (*progressive familial intrahepatic cholestasis*) – rodzinna postępująca cholestaza wewnątrzwątrobową; **PSC** (*primary sclerosing cholangitis*) – pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; **PTC** (*percutaneous transhepatic cholangiography*) – przezskórna przezwątrobową cholangiografia; **UC** (*ulcerative colitis*) – wrzodziejące zapalenie jelita grubego; **UDCA** (*ursodeoxycholic acid*) – kwas ursodezoksycholowy

WSTĘP

Drugi żółciowe są integralną anatomiczną i czynnościową częścią wątroby. Zaburzenia produkcji żółci, w której uczestniczą hepatocyty i cholangiocyty, oraz utrudnienia w przepływie żółci prowadzą do procesu zwanego cholestazą. Patologia ta ma dalekosiężne konsekwencje dla procesów wchłaniania jelitowego, krążenia jelitowo-

-wątrobowego kwasów żółciowych i prowadzi do wtórnego uszkodzenia wątroby.

Ze względu na ograniczone z przyczyn ekonomicznych możliwości wykorzystania oznaczeń stężenia kwasów żółciowych w surowicy do rutynowej diagnostyki, zastępczymi wskaźnikami cholestazy są fosfataza zasadowa (ALP) oraz gamma-glutamylotransferaza (GGT). Enzymy te nie posiadają jednak równorzędno znaczenia

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med.

Marek Hartleb

Oddział Gastroenterologii i Hepatologii
Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
im. prof. K. Gibińskiego
ul. Medyków 14, 40-752 Katowice
tel.: 32 789 44 01, faks: 32 789 44 02
e-mail: mhartleb@sum.edu.pl

diagnostycznego. ALP jest najważniejszym wskaźnikiem cholestazy, a oznaczenie aktywności GGT pełni rolę badania potwierdzającego. Tylko w rzadkich przypadkach GGT jest jedynym wskaźnikiem tego procesu, ze względu na wyższą od ALP czułość diagnostyczną. Biorąc pod uwagę te fakty, należy zmienić panującą w naszym kraju powszechną praktykę oznaczania aktywności aminotransferaz i GGT z pominięciem ALP.

Odróżnienie chorób cholestatycznych od miażdżowego uszkodzenia wątroby może być czasem trudne. Anatomiczna bliskość komórek wątrobowych i przewodów żółciowych sprawia, że miażdżowe choroby wątroby o dużej aktywności zapalnej lub intensywnym włóknieniu przestrzeni wrotnych mogą być przyczyną cholestazy, a choroby cholestatyczne mogą w istotnym stopniu wtórnie uszkadzać hepatocyty ze wzrostem aktywności aminotransferaz. Tak więc przewaga aktywności ALP nad aminotransferazą alaninową (ALT) zdarza się również w schorzeniach, w których drogi żółciowe nie są pierwotną lokalizacją procesu chorobowego. Należy również pamiętać, że w chorobach ogniskowych, naciekowych i depozytowych wątroby cholestaza bywa dominującym zjawiskiem biochemicznym.

Największe hepatologiczne towarzystwa naukowe jak EASL (*European Association for the Study of the Liver*) i AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) aktualnie tworzą rekomendacje odnoszące się wyłącznie do poszczególnych chorób cholestatycznych, a nie do wszystkich chorób z tego kręgu. Tego typu rekomendacje są adresowane do wąskiej grupy specjalistów, a nie do szerokiej rzeszy lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Sekcja Hepatologiczna PTG-E postanowiła wyjść naprzeciw tym potrzebom, tworząc wytyczne postępowania w chorobach cholestatycznych występujących u dorosłych, z pominięciem chorób nowotworowych i nienowotworowych dotyczących wyłącznie dużych dróg żółciowych. Są one uaktualnioną wersją wytycznych opublikowanych w 2013 roku [1].

OGÓLNE ZASADY DIAGNOSTYKI

Wywiad i badanie fizykalne

Wywiad łącznie z badaniem fizykalnym ma podstawowe znaczenie w rozpoznawaniu przyczyn cholestazy. W pierwszej kolejności należy ustalić charakter zgłaszanych dolegliwości, początek i czas ich trwania oraz okoliczności pojawiania

się i ewentualnego ustępowania. Wywiad musi uwzględniać historię chorobową pacjenta, wszystkie leki zażywane w ciągu 3–6 miesięcy poprzedzających pierwsze objawy choroby, jak również preparaty ziołowe i witaminowe.

Żółtaczka nie jest objawem swoistym dla cholestazy, pojawić się może bowiem w wyniku hemolizy, zaburzeń procesów wychwytu i wiązania bilirubiny z kwasem glukuronowym, czy miażdżowego uszkodzenia wątroby. Żółtaczka z towarzyszącym ściemnieniem moczu, odbarwieniem stolca i często świądem skóry przemawia za cholestazą zewnątrzwątrobową (np. kamica przewodowa, zwężenie dróg żółciowych). Dołączające się do powyższych objawów dreszcze i gorączka są najczęściej wyrazem zapalenia dróg żółciowych.

Ból zlokalizowany w prawym podżebrzu o charakterze kolki żółciowej, występujący po błędzie dietetycznym, wskazuje na kamicę pęcherzyka żółciowego. W badaniu fizykalnym można wówczas stwierdzić dodatni objaw Chelmońskiego lub Murphy'ego. W przypadku utrzymywania się bólu z towarzyszącą gorączką i obecnością objawu Blumberga (objaw otrzewnowy) należy podejrzewać zapalenie pęcherzyka żółciowego o etiologii kamiczej.

Świąd skóry bywa jednym z najbardziej uciążliwych objawów chorób cholestatycznych wątroby, prowadzącym do powstawania pryzm i blizn. W pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych (*primary biliary cholangitis* – PBC) świąd bywa jedynym objawem, niejednokrotnie na wiele lat wyprzedzającym właściwe rozpoznanie [2].

Niektóre choroby cholestatyczne występują w szczególnych okolicznościach, np. wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych (*intrahepatic cholestasis of pregnancy* – ICP) ujawnia się pod koniec II lub w III trymestrze ciąży, a rodzinna postępująca cholestaza wewnątrzwątrobowa (*progressive familial intrahepatic cholestasis* – PFIC) lub genetyczne zaburzenia syntezy kwasów żółciowych we wczesnym dzieciństwie [3]. Niedokrwienne uszkodzenie drzewa żółciowego w wyniku zakrzepicy tętnicy wątrobowej może wystąpić po przeszczepieniu wątroby, a poinfekcyjne zwężenie przewodu żółciowego wspólnego obserwuje się u zakażonych wirusem HIV [4]. Cholestaza pojawiająca się po cholecystektomii lub innym zabiegu chirurgicznym na drogach żółciowych może wskazywać na ich jatrogenne zwężenie.

Badania laboratoryjne

Do najczęściej wykorzystywanych badań laboratoryjnych krwi świadczących o cholestazie nale-

żą aktywność ALP i GGT oraz stężenia bilirubiny i kwasów żółciowych.

Dotychczas nie uzgodniono stanowiska, jakie aktywności enzymów nakazują rozpoczęcie diagnostyki w kierunku cholestatycznych chorób wątroby. Najczęściej wskazuje się na 1,5-krotny wzrost aktywności ALP i 3-krotny wzrost aktywności GGT [5]. W diagnostyce różnicowej istotne jest odróżnienie cholestatycznego od miąższowego uszkodzenia wątroby. W rozwiązaniu tego problemu pomocne może być obliczenie ilorazu ALT/ALP, który w cholestatycznych chorobach wątroby zwykle nie przekracza wartości 2. Utrzymywanie się podwyższonych aktywności ALP i GGT przez ponad 6 miesięcy jest równoznaczne z rozpoznaniem przewlekłej cholestazy [5].

ALP jest produkowana także poza wątrobą przez różne tkanki, m.in. przez kości, nabłonek jelitowy i łożysko. W wątrobie ALP jest obecna głównie w błonie kanalikowej hepatocytów, a wzrost jej aktywności we krwi w warunkach cholestazy wynika zarówno ze zwiększonej jej syntezy, jak i wypłukiwania błonowego tego enzymu. ALP jest przydatnym parametrem w diagnostyce cholestazy wewnątrz- i zewnątrzwątrobowej, jednak należy pamiętać o podwyższonych aktywnościach tego enzymu w chorobach kości przebiegających ze zwiększoną aktywnością osteoblastów (m.in. przerzuty raka do kości, zaawansowana osteoporoza, stany po rozległych złamaniach, choroba Pageta, nadczynność przytarczyc i tarczycy). Podwyższone aktywności ALP dotyczą również dzieci w okresie wzrastania oraz kobiet ciężarnych (ALP łożyskowa). Z powyższych powodów rozpoznanie cholestazy u pacjenta z hiperfosfatazemią wymaga oznaczenia aktywności GGT jako testu potwierdzającego.

Jednoczesny wzrost aktywności GGT i ALP jest typowy dla chorób cholestatycznych. Wzrost ALP przy prawidłowej aktywności GGT bywa obserwowany w rzadkich chorobach uwarunkowanych genetycznie, takich jak wspomniane powyżej PFIC typu 1 i 2 [3], jednak najczęściej sugeruje przyczyny pozawątrobowe. Podłożem braku wzrostu lub niskich wartości ALP w cholestazie mogą być niedobory cynku lub magnezu, niedoczynność tarczycy, niedożywienie oraz terapia hormonalna. Z tego powodu w cholestazie indukowanej przez estrogeny czy steroidy anaboliczne aktywność ALP może pozostawać w normie. Bardzo niskie wartości ALP obserwuje się w piorunującej niewydolności wątroby w przebiegu choroby Wilsona. Wyniki oznaczenia ALP należy zawsze interpretować w kontekście sytuacji klinicznej, łącznie z innymi badaniami enzymatycznymi.

GGT jest enzymem mało swoistym dla wątroby, ponieważ występuje także w strukturach błonowych nerek, trzustki i płuc. W wątrobie GGT występuje głównie w cholangiocytych przewodów wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych. Za prawidłową aktywność GGT uznaje się 15-35 U/l, jednak nieco wyższe wartości mogą występować u zdrowych mężczyzn. W ciąży aktywność GGT jest obniżona, a więc za podwyższone można uznać już wyniki znajdujące się w górnych zakresach wartości referencyjnych. Izolowany wzrost aktywności GGT jest częstą reakcją na czynniki indukujące enzymy mikrosomalne, głównie alkohol, leki (np. fenytoina, karbamazepina, barbiturany czy ryfampicyna) oraz kumulację lipidów w hepatocytach w niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (*nonalcoholic fatty liver disease* – NAFLD). Wartość GGT jest zależna od ilości spożywanego alkoholu i spada w okresie abstynencji.

Wzrost stężenia bilirubiny sprzężonej z kwasem glukuronowym (bilirubina bezpośrednia) może być objawem cholestazy o ostrym przebiegu oraz późnym objawem przewlekłych cholestatycznych chorób wątroby. Zwiększone stężenie bilirubiny występuje także w chorobach, w których dominuje miąższowe uszkodzenie wątroby. O rozpoznaniu decyduje obraz kliniczny oraz konstelacja parametrów cholestazy i uszkodzenia komórki wątrobowej. Rzadkimi przyczynami izolowanego wzrostu stężenia bilirubiny bezpośredniej są zespoły Dubina-Johnsona i Rotor.

Całkowite stężenie kwasów żółciowych nie jest rutynowo wykorzystywane w diagnostyce chorób cholestatycznych, z wyjątkiem diagnostyki przeprowadzanej u dzieci i kobiet w ciąży. Oznaczenie stężenia immunoglobulin IgG i IgM oraz profil autoprzeciwciał, obejmujący przeciwciała przeciwmitochondrialne (*antimitochondrial antibody* – AMA), przeciwiądrowe (*antinuclear antibody* – ANA), w tym anty-Sp100 i glikoproteinę błonową gp210 oraz przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych typu okołojądrowego (*perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody* – pANCA), należy wykonać w przypadku podejrzenia chorób cholestatycznych o etiologii autoimmunizacyjnej. W przypadku podejrzenia cholangiopatii zależnej od immunoglobuliny podklasy G4 (IgG4) zaleca się wykonanie oznaczenia stężenia IgG4 w surowicy.

Badania obrazowe

Badaniami obrazującymi drogi żółciowe są ultrasonografia (USG) jamy brzusznej, cholangiopan-

kreatografia rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance cholangiopancreatography* – MRCP), endoskopowa cholangiopancreatografia wsteczna (ECPW) i endosonografia (*endoscopic ultrasonography* – EUS). Przechłonna przezwątrobowa cholangiografia (*percutaneous transhepatic cholangiography* – PTC) utraciła znaczenie diagnostyczne ze względu na inwazyjny charakter.

USG jamy brzusznej powinno być pierwszym badaniem obrazowym wykonywanym u chorego z cholestazą. Badanie to wykazuje dużą przydatność w rozpoznaniu kamicy pęcherzyka żółciowego. Ujawnia poszerzone drogi żółciowe, jednak nie zawsze dostarcza precyzyjnej informacji o miejscu, rozległości bądź przyczynie obturacji drzewa żółciowego. Zaletami USG są powszechna dostępność, niska cena, nieinwazyjność, możliwość powtórzeń i wykonania przyłożkowego. Z kolei do wad należą zależność jakości oceny od doświadczenia badającego, mała przydatność w ocenie dystalnego odcinka przewodu żółciowego wspólnego oraz niska czułość w wykrywaniu niektórych chorób dróg żółciowych, jak na przykład PSC lub cholangiopatii IgG4.

MRCP jest czułym diagnostycznie, nieinwazyjnym badaniem przydatnym w rozpoznawaniu kamicy przewodowej, PSC, uszkodzeń jatrogennych lub wrodzonych nieprawidłowości anatomicznych dróg żółciowych. Ograniczeniem w zastosowaniu MRCP są jeszcze niewystarczająca dostępność i koszt badania, a ze strony pacjenta klaustrofobia i obecność implantów ferromagnetycznych.

EUS jest przydatnym badaniem dla oceny dystalnego odcinka przewodu żółciowego wspólnego oraz wykrywania kamicy przewodowej z czułością porównywalną do MRCP, szczególnie w przypadkach drobnych złożeń żółciowych (mikrolitiaz) [6]. EUS jest jednak badaniem inwazyjnym, z reguły wymagającym sedacji i w Polsce stosunkowo mało dostępnym.

ECPW ma podobną do MRCP czułość rozpoznawania patologii dróg żółciowych, jednak z uwagi na inwazyjny charakter tej metody, nie powinno się jej, poza wyjątkowymi przypadkami, wykorzystywać w celach diagnostycznych. Do powikłań ECPW należą krwawienie z miejsca nacięcia brodawki Vatera (2%), zapalenie trzustki (3-5%) oraz bakteryjne zapalenie dróg żółciowych (1%). Śmiertelność związaną z zabiegiem szacuje się na 0,4%. ECPW jest metodą z wyboru w przypadku wysokiego prawdopodobieństwa choroby wymagającej interwencji endoskopowej, np. kamicy przewodowej czy krytycznego zwężenia dróg żółciowych. Biopsja wątroby jest zarezerwowana dla przypadków cholestazy wewnątrzwątrobowej o etiologii niemożliwej do ustalenia

metodami nieinwazyjnymi. W celu właściwej oceny małych przewodów żółciowych wymaga się obecności w biopsji przynajmniej 10 przestrzeni wrotnych [5].

REKOMENDACJE

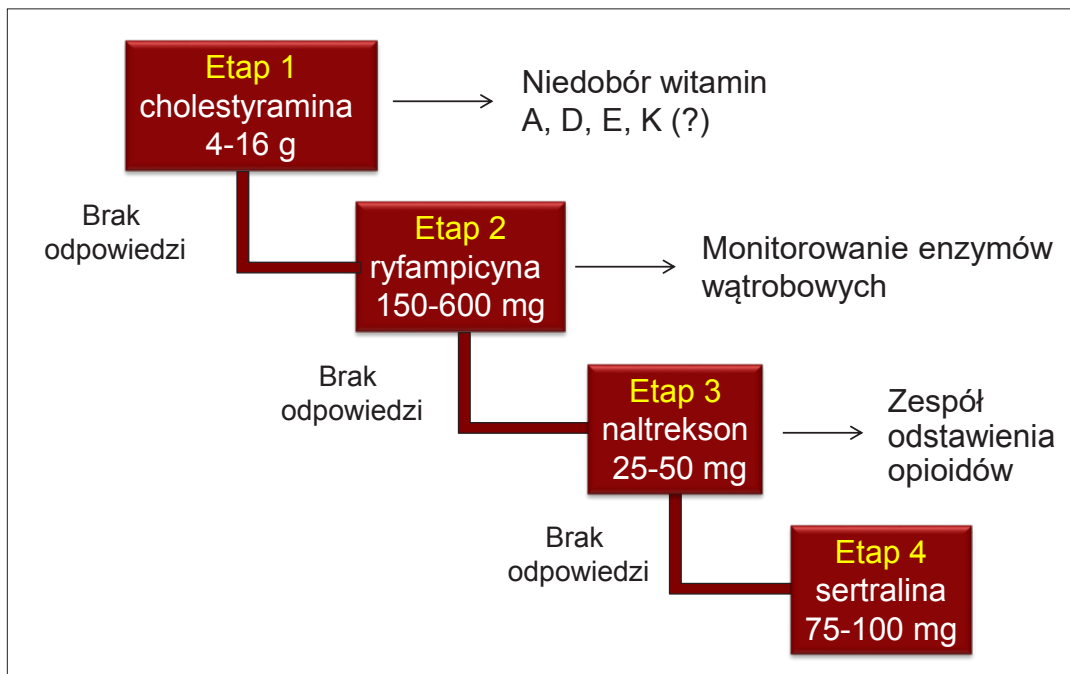
- W rozpoznaniu przyczyn cholestazy konieczne są dokładnie zebrany wywiad, badanie fizykalne i USG jamy brzusznej.
- W większości przypadków USG pozwala na odróżnienie cholestazy wewnątrz- od zewnątrzwątrobowej.
- Rutynowa diagnostyka laboratoryjna cholestazy opiera się na ocenie aktywności surowiczej ALP i GGT, a w przypadkach wątpliwych na ocenie stężenia całkowitego kwasów żółciowych.
- ALP i GGT posiadają wysoką czułość, lecz małą swoistość w rozpoznaniu cholestazy. ALP z powodu fizjologicznie podwyższonej aktywności nie nadaje się do diagnostyki cholestazy u ciężarnych oraz dzieci i młodzieży w okresie wzrostu kostnego.
- MRCP jest wysoce przydatnym, nieinwazyjnym badaniem obrazowym dróg żółciowych.
- EUS jest metodą alternatywną dla MRCP w ocenie dystalnego odcinka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych.
- ECPW z uwagi na inwazyjny charakter jest wykorzystywana w celach diagnostycznych tylko w wyjątkowych przypadkach.

POZAWĄTROBOWE OBJAWY PRZEWLEKŁEJ CHOLESTAZY I METODY ICH LECZENIA

Cholestaza jest procesem chorobowym o istotnych konsekwencjach ogólnoustrojowych z wieloma objawami mającymi decydujące znaczenie dla jakości życia pacjenta oraz stanowiącymi wyzwanie terapeutyczne dla lekarzy.

Świąd skóry

Świąd skóry jest charakterystycznym, lecz nieobligatoryjnym objawem przewlekłej cholestazy, typowym zwłaszcza w PBC i PSC, ale też w rzadko występujących chorobach wątroby uwarunkowanych genetycznie (np. BRIC, zespół Alagille'a). Do dziś nie wyjaśniono w pełni patogenezy świądu skóry w przebiegu cholestazy [7]. Może on w znaczny sposób upośledzać jakość życia, powodując bezsenność i zaburzenia emocjonalne, a w skrajnych przypadkach myśli samobójcze [8]. Jego



Ryc. 1. Drabina leczenia uporczywego świądu skóry w cholestatycznych chorobach wątroby.

konsekwencją są linijne zdercia naskórka (przezczoły) i pogrubienie skóry (lichenizacja). Świąd może o wiele lat wyprzedzać inne objawy PBC, ale może także pojawić się w każdej fazie tej choroby. Jego obecność i nasilenie nie mają związku z zaawansowaniem niewydolności wątroby. Nierzadko świąd słabnie lub nawet zanika w schyłkowym stadium choroby [9]. W celu obiektywizacji jego nasilenia stosuje się wizualną skalę analogową, gdzie „0” oznacza brak świądu, a „10” jego najsilniejsze z wyobraźalnych odczuwanie. Świąd zwykle nasila się w godzinach nocnych, w warunkach podwyższonej temperatury i wilgotności otoczenia. Jego charakterystycznym miejscowieniem są tułów, stopy i dłonie. Istotnym elementem diagnostyki różnicowej świądu skóry jest wykluczenie cukrzycy, choroby rozrostowej szpiku, świerzbę oraz choroby zastoinowej serca. Ponadto należy wykluczyć choroby przebiegające z alergią IgE-zależną oraz związane z hipereozynofilią.

Leczenie świądu skóry jest procesem „kaskadowym”, w którym brak odpowiedzi na jeden sposób leczenia nakazuje przejście do kolejnej metody (ryc. 1). Na każdym etapie poza farmakoterapią można stosować metody fizykalne (chłodne kąpiele, balsamy nawilżające skórę). Leki antyhistaminowe wykazują nieswoiste działanie przeciwświądowe i mogą być stosowane jako uzupełnienie innych terapii. Przed przystąpieniem do leczenia świądu należy mieć pewność co do rozpoznania, a przede wszystkim wykluczyć cholestazę zewnątrzwątrobową.

Leczeniem I rzutu są niewchłanialne z przewodu pokarmowego żywice jonowymienne, których przedstawicielem jest cholestyramina (obecnie

niedostępna w Polsce) w pojedynczej dawce 4 g, stosowana maksymalnie 4 razy na dobę [10]. Pierwsze 2 dawki należy podać rano, 30-60 minut przed, a następnie po śniadaniu. Cholestyramina powinna być stosowana 1 godzinę przed i/lub 2-4 godziny po przyjęciu innych leków, aby nie zaburzać ich wchłaniania jelitowego. Lek ten może powodować wzdęcia i zaparcie stolca oraz prowadzić do zespołu złego wchłaniania z niedoborem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Długotrwałe stosowanie cholestyraminy nakazuje monitorowanie stężeń surowiczych tych witamin. Nowszym preparatem i lepiej tolerowanym jest kolesewelam, który mimo 7-krotnie większej zdolności wiązania kwasów żółciowych nie posiada nad cholestyraminą zdecydowanej przewagi w działaniu przeciwświądowym [11].

Leczeniem II rzutu, stosowanym w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji cholestyraminy, jest ryfampicyna. Ten tuberkulostatyk jest agonistą jądrowego receptora PXR (*pregnane X receptor*), którego pobudzenie prowadzi do indukcji procesów enzymatycznych związanych z wydzielaniem żółci. Skuteczność ryfampicyny w łagodzeniu świądu sięga 70% [12]. Spośród działań niepożądanych tego leku należy wymienić potencjalną hepatotoksyczność (7,3-12,5% chorych) oraz hemolizę, a rzadziej uszkodzenie nerek. W większości przypadków uszkodzenie wątroby pojawia się w ciągu 2 pierwszych miesięcy od rozpoczęcia terapii i ustępuje po odstawieniu leku [13]. Zaleca się wykonywanie okresowych kontroli aktywności aminotransferaz, stężenia bilirubiny oraz morfologii krwi w ciągu 6-12 tygodni od rozpoczęcia stosowania ryfampicyny. Lek wpływa także na metabolizm witaminy K

i u pacjentów z żółtaczką może prowadzić do wzrostu wskaźnika INR [8]. Ryfampicynę podaje się w dawce 150-300 mg 2 x dziennie (maksymalnie 600 mg), rozpoczynając leczenie od 150 mg/dobę. Należy uprzedzić chorych, że w czasie terapii może pojawić się zmiana zabarwienia moczu na ceglastoczerwony [14]. Leczenie III rzutu obejmuje doustne lub dożylnie leki z grupy antagonistów receptorów opioidowych – naltrekson lub nalmefen [15]. Leczenie naltreksonem jest dobrze tolerowane, ale może indukować zespół objawów odstawienia opioidów (jadłowstręt, ból kolkowy brzucha, zblednięcie skóry, wzrost ciśnienia krwi, tachykardia). W celu uniknięcia wystąpienia tego zespołu leczenie rozpoczyna się od małej dawki (12,5 mg = 1/4 tabletki), zwiększając ją co 3-7 dni do 50 mg. Alternatywnym sposobem postępowania jest rozpoczęcie leczenia od ciągłego wlewu dożylnego naltreksonu przez 72 godziny (0,02-0,05 µg/kg/min) z wprowadzaniem wzrastających dawek naltreksonu [16, 17]. Podczas stosowania antagonistów opioidowych należy kontrolować wątrobowe parametry laboratoryjne obserwowano bowiem, choć rzadko, przypadki hepatoksyczności [18].

U chorych nieodpowiadających na powyższe formy terapii można podjąć próbę z selektywnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego receptora serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitor* – SSRI) – sertralina lub analogiem GABA – gabapentyną (leczenie IV rzutu). Mechanizm przeciwświądowego działania SSRI nie został w pełni wyjaśniony [19]. Efektem ubocznym stosowania SSRI jest suchość w jamie ustnej, o czym należy poinformować pacjenta. Sertralina jest lekiem preferowanym u chorych z towarzyszącą depresją. Gabapentyna zwiększa próg nocycepcji, jednak lek ten nie ma jeszcze ugruntowanej pozycji w leczeniu świądu skóry [20].

Pozostałe formy terapii silnie wyrażonego i opornego na farmakoterapię świądu skóry obejmują endoskopowy drenaż nosowo-żółciowy, plazmaferezę, zewnątrzustrojową dializę albuminową oraz terapię światłem ultrafioletowym [21-24]. Techniki te mają jednak wciąż charakter eksperymentalny i mogą być stosowane wyłącznie jako leczenie ratunkowe w specjalistycznych ośrodkach. Jeśli wszystkie dostępne metody leczenia uporczywego świądu zawodzą, należy rozważyć przeszczepienie wątroby. Decyzję o tym zabiegu można podjąć nawet w przypadku czynnościowo wydolnej wątroby [25, 26].

Nowe terapie świądu skóry w cholestatycznych chorobach wątroby znajdują się w fazie prób klinicznych. Należą do nich inhibitory nośnika ASBT (*apical sodium-dependent bile acid transporter*), inhibitory autotaksyny lub inhibitory kwasu lizofosfatydowego [26].

REKOMENDACJE

- U chorych ze świądem skóry spowodowanym cholestazą leczeniem pierwszej linii jest cholestyramina stosowana w dawce dobowej 4-16 g. Przewlekłe stosowanie cholestyraminy prowadzi do zespołu złego wchłaniania z deficytem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.
- Leczeniem drugiej linii jest ryfampicyna stosowana w dawce 150-300 mg 2 x dziennie (maksymalna dawka 600 mg). Podczas stosowania leku należy okresowo kontrolować aktywność aminotransferaz, stężenie bilirubiny oraz morfologię krwi.
- Leczeniem trzeciej linii są antagoniści receptora opioidowego – naltrekson lub nalmefen. W celu uniknięcia zespołu odstawienia opioidów terapię rozpoczyna się od niskiej dawki, naltrekson 12,5 mg/dobę ze stopniowym jej zwiększaniem do 50 mg/dobę.
- U niektórych chorych skuteczna w zwalczaniu świądu skóry może być sertralina – selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego receptora serotoniny. Lek ten jest polecany u chorych z towarzyszącą depresją.
- U chorych ze świądem skóry o dużym nasileniu, niereagującym na farmakoterapię, można rozważyć metody inwazyjne (endoskopowy drenaż nosowo-żółciowy, plazmafereza, dializa albuminowa).
- Nieskuteczność dostępnych metod leczenia intensywnego świądu skóry może stanowić wskazanie do transplantacji wątroby.

Przewlekłe zmęczenie

Przewlekłe zmęczenie definiuje się jako uczucie fizycznego wyczerpania uniemożliwiające wykonywanie codziennych czynności. Dotyczy ono w różnych badaniach ponad 50% chorych z PBC, w 20% przypadków przybiera postać znacznie upośledzającą jakość życia [27, 28]. Przewlekłemu zmęczeniu może towarzyszyć zaburzenie funkcji poznawczych (zaburzenia pamięci i koncentracji), które bywa mylone z encefalopatią wątrobową [29]. Etiologia objawu jest złożona i nie do końca zrozumiała. Nasilenie zmęczenia nie wykazuje związku ze stopniem upośledzenia funkcji wątroby z wyjątkiem skrajnie zaawansowanej niewydolności, gdzie jest powszechnie obecne. Określenie stopnia zmęczenia jest trudne, a jednym z narzędzi oceniających ten objaw jest kwestionariusz PBC-40.

Jak dotąd nie ma metod skutecznego leczenia przewlekłego zmęczenia. Nie ustępuje ono w trakcie stosowania kwasu ursodezoksychowego (UDCA) ani kwasu obeticholowego. Zadaniem pierwszoplanowym jest wykluczenie innych schorzeń, które mogą powodować zmęczenie, czyli niedoczynności tarczycy, depresji, niedokrwistości, niewydolności nerek, zaburzeń snu, cukrzycy, stosowania dużych dawek leków hipotensyjnych, niepożądanych działań beta-blokerów, dysfunkcji autonomicznego układu nerwowego, odwodnienia oraz zespołu wątrobowo-płucnego. W postępowaniu z przewlekłe zmęczonymi chorymi zaleca się minimalizację czynników pogłębiających zaburzenia funkcji autonomicznego układu nerwowego, czyli ograniczenie do minimalnych dawek leków hipotensyjnych i ułatwienie zasypiania poprzez unikanie wieczornego picia kawy. Czasem pomagają ćwiczenia fizyczne.

Wsparcie psychologa powinno zachęcać do podejmowania ćwiczeń fizycznych na poziomie wysiłku tolerowanego przez chorego oraz może pomóc w unikaniu izolacji społecznej [30]. Farmakoterapia z użyciem modafinilu (psychostymulant) powinna być ograniczona do przypadków z rozpoznanymi zaburzeniami snu [31]. Przewlekłe zmęczenie często nie ustępuje po transplantacji wątroby, a więc nie stanowi samodzielnego wskazania do tego zabiegu [32].

REKOMENDACJE

- Przed rozpoznaniem przewlekłego zmęczenia jako objawu cholestatycznej choroby wątroby należy wykluczyć niedoczynność tarczycy, niedokrwistość, cukrzycę, zaburzenia snu, niepożądane działania stosowanych leków, depresję oraz hipoksemię.
- Postępowanie z chorymi skarżącymi się na przewlekłe zmęczenie w warunkach braku skutecznej farmakoterapii opiera się na opracowaniu indywidualnej strategii radzenia sobie z tym problemem, czasem przy współudziale psychologa.
- Przewlekłe zmęczenie nie ustępuje po transplantacji wątroby, dlatego nie stanowi niezależnego kryterium kwalifikacyjnego do tej metody leczenia.

Zespół suchości błon śluzowych

Zespół suchości błon śluzowych występuje często u pacjentów z cholestatycznymi chorobami wątroby, zwłaszcza z PBC, istotnie upośledzając jakość życia [33, 34]. Jego objawami są zapalenie spojówek (*xeroconjunctivitis*) i/lub wysychanie śluzów-

ki jamy ustnej (*xerostomia*). Mogą również na tym tle wystąpić zaburzenia połykania (dysfagia) oraz suchość błon śluzowych w obrębie narządu rodowego u kobiet. Zespół suchości błon śluzowych zwykle nie spełnia kryteriów rozpoznania zespołu Sjögrena, który może także współistnieć z PBC.

Sztuczne łzy i preparaty nawilżające jamę ustną zazwyczaj przynoszą ulgę. Jeśli objawy kliniczne są nasilone i ten sposób postępowania nie jest wystarczający, zaleca się stosowanie agonistów receptora muskarynowego – pilokarpiny lub cewimeliny [35]. Ponadto chorzy z zespołem suchości powinni skrupulatnie dbać o higienę jamy ustnej w ramach profilaktyki próchnicy zębów. Należy także mieć na uwadze większą skłonność do zakażeń grzybiczych jamy ustnej. W suchości śluzówek narządu rodowego zaleca się stosowanie środków nawilżających błonę śluzową pochwy oraz kremów zawierających estrogeny.

REKOMENDACJE

- Zespół suchości obejmujący zapalenie spojówek, suchość śluzówek jamy ustnej, gardła i narządu rodowego u kobiet często pojawia się w przewlekłych chorobach cholestatycznych wątroby i może w sposób istotny upośledzać jakość życia.
- Metodą leczenia są sztuczne łzy, preparaty nawilżające jamę ustną, a w suchości śluzówek narządu rodowego środki nawilżające oraz kremy zawierające estrogeny.

Osteoporoza

W badaniach podstawowych wykazano, że w cholestazie zwiększona jest resorpcja kości i osłabiona funkcja kościotwórcza osteoblastów [36]. Osteoporozę stwierdza się u 13-60% chorych z przewlekłą cholestatyczną chorobą wątroby, jednak wnioskowanie o przyczynach tego objawu utrudnia fakt, iż większość badań nad osteoporozą dotyczy PBC, która jest chorobą dotyczącą głównie kobiet w wieku pomenopauzalnym [37-39]. Ponadto skłonność do osteoporozy może wynikać u niektórych chorych ze stosowania GKS, lewotyrosyny oraz żywic jonowymiennych, czyli leków zaburzających metabolizm kostny lub upośledzających wchłanianie jelitowe witaminy D.

Występowanie i nasilenie osteoporozy zależy w dużej mierze od stopnia uszkodzenia wątroby i jest największe u chorych z marskością [36, 40]. Ryzyko jej wystąpienia, podobnie jakiskoenergetycznego złamania kości, powinno być ocenione u każdego chorego z przewlekłą cholestatą przy użyciu densytometrii wykonanej techniką

podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego (DEXA). Wykonanie tego badania zaleca się w momencie rozpoznania choroby wątroby, a następnie co 1-4 lata w zależności od nasilenia cholestazy i dodatkowych czynników ryzyka (papierosy, siedzący tryb życia, niska masa ciała). U pacjentów z PBC należy rozważyć przewlekłe stosowanie preparatów wapnia i witaminy D₃, w dawce dobranej do regionu geograficznego, wieku, płci, aktywności fizycznej oraz czasu trwania żółtaczki, a także stężenia witaminy D w surowicy. Zwykle podaje się 2 000-4 000 j. witaminy D₃ oraz 1 g wapnia dziennie. Obecność kamicy nerkowej stanowi przeciwwskazanie do tego typu profilaktyki. Chorzy są zachęceni do podejmowania regularnej aktywności fizycznej, dostosowanej do możliwości ruchowych oraz zaprzestania palenia tytoniu. W leczeniu powikłań osteoporozy lub w przypadku T-score <-1,5 w badaniu densytometrycznym zaleca się włączenie leczenia farmakologicznego [34, 40]. Można stosować bisfosfoniany, pamiętając o działaniach niepożądanych, takich jak nadżerkowe zapalenie przelyku. Należy zachować szczególną ostrożność w ich stosowaniu u chorych z żylakami przelyku, u których preferuje się preparaty przeznaczone do podaży parenteralnej (np. pamidronian, ibandronat, kwas zole-dronowy) [34, 41].

REKOMENDACJE

- Pacjenci z cholestatycznymi chorobami wątroby, zwłaszcza z PBC, wymagają wstępnej oceny ryzyka osteoporozy.
- Preferowaną metodą oceny gęstości kości jest technika podwójnej wiązki promieniowania rentgenowskiego – DEXA. Badanie to należy wykonać w momencie rozpoznania PBC i powtarzać w odstępach 1-4 letnich w zależności od nasilenia cholestazy i obecności innych czynników ryzyka osteoporozy (papierosy, siedzący tryb życia, niska masa ciała). W przypadku T-score <-1,5 zaleca się włączenie leczenia farmakologicznego (bisfosfoniany).
- U wszystkich pacjentów z cholestatyczną chorobą wątroby należy rozważyć profilaktyczną suplementację wapnia (przy braku kamicy nerkowej) i witaminy D₃ pod kontrolą jej surowiczego stężenia.

Hipowitaminozy

Ilościowe i jakościowe zaburzenia wydzielania żółci towarzyszące chorobom cholestatycznym wątroby mogą powodować zaburzenia wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D,

E, K), co dotyczy szczególnie dzieci [34]. Niedobór witaminy D występuje u chorych z długo-trwale utrzymującą się żółtaczką z objawami osteomalacji. U pozostałych chorych problem niedoboru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach ma mniejsze znaczenie kliniczne. Badanie przeprowadzone na grupie 180 chorych z PBC ujawniły niedobór witamin A, D, E i K odpowiednio w 33%, 13%, 1,9% i 7,8% przypadków [42]. W razie klinicznego podejrzenia hipowitaminozy (np. pogorszenie widzenia w ciemności, rogowacenie i plamy starcze skóry, suche włosy, zaćma, bóle mięśniowe, rozdrażnienie) oraz u pacjentów z długotrwałą żółtaczką należy oznaczyć stężenia witamin w surowicy z intencją rozpoczęcia suplementacji. Witamina K powinna być rutynowo podawana dożylnie przed planowanymi zabiegami inwazyjnymi ze względu na ryzyko powikłań krwotocznych.

REKOMENDACJE

- W chorobach cholestatycznych wątroby może występować niedobór witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. W przypadku klinicznego podejrzenia hipowitaminozy oraz u chorych z długotrwałą żółtaczką należy oznaczyć stężenia witamin w surowicy z intencją rozpoczęcia ich suplementacji.

Hiperlipidemia

Hiperlipidemia, zwłaszcza hipercholesterolemia, jest częstym objawem przewlekłej cholestazy, dotyczy nawet 80% chorych z PBC. Za hipercholesterolemię odpowiada głównie wzrost stężenia lipoprotein o wysokiej gęstości (HDL), ale także zwiększone wytwarzanie lipoproteiny X (Lp-X) [43]. Stężenie triglicerydów pozostaje zazwyczaj w granicach normy lub jest lekko podwyższone. W przeciwieństwie do lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) obecność Lp-X nie jest związana ze wzrostem ryzyka wystąpienia miażdżycy i niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dlatego mimo zaburzeń gospodarki lipidowej u chorych z PBC nie wykazano zwiększonego ryzyka miażdżycy [44, 45]. Rutynowe badania nie różnicują LDL od Lp-X, a statyny nie obniżają stężenia Lp-X. Poza tym w chorobach cholestatycznych może dochodzić do wysokich wartości stężeń tych leków ze zwiększonym ryzykiem ich hepatotoksyczności. Z tych powodów pacjenci z PBC i towarzyszącą hiperlipidemią zwykle nie wymagają leczenia hipolipemizującego, pod warunkiem nieobecności czynników ryzyka incy-

dentów sercowo-naczyniowych oraz zwiększonego stężenia LDL-cholesterolu [34].

REKOMENDACJE

- Hipercholesterolemia często występuje w przewlekłych chorobach cholestazy wątroby, lecz jej obecność nie zwiększa ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych.
- Chorzy z PBC z towarzyszącą hipercholesterolemią nie wymagają leczenia statynami, jeśli stężenie LDL-cholesterolu nie jest zwiększone i nie stwierdza się czynników ryzyka miażdżycy.

PIERWOTNE ZAPALENIE DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (*primary biliary cholangitis* – PBC), dawniej pierwotna marskość żółciowa wątroby, jest przewlekłą chorobą cholestazyczną wątroby o etiologii autoimmunologicznej. Typowymi cechami PBC są: przewlekła cholestaza, obecność AMA lub swoistych dla tej choroby ANA (Sp100, gp210) oraz typowe zmiany histopatologiczne w wątrobie, do których zalicza się zapalenie drobnych przewodów żółciowych o charakterze nieropnym, z naciekiem głównie z limfocytów, formujących ziarniniaki nieserowaciejące. Choroba ma charakter przewlekły, często postępuje do marskości wątroby i schyłkowej niewydolności narządu. Istotą choroby jest uszkodzenie immunologiczne komórek nabłonka dróg żółciowych, którego skutkiem jest cholestaza i włóknienie wątroby.

Występowanie

Częstość występowania PBC wykazuje zróżnicowanie geograficzne, z najwyższą zapadalnością w USA, a najniższą w Australii. W krajach zachodnich zachorowalność na PBC wynosi 0,3-5,8 na 100 000 osób, a chorobowość 1,9-40,2 na 100 000 osób, z wyraźną dominacją kobiet w wieku 40-60 lat. Stosunek kobiet do mężczyzn chorujących na PBC wynosi 9-10 : 1, natomiast przebieg kliniczny schorzenia u mężczyzn jest obarczony większym ryzykiem rozwoju marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym oraz HCC [46].

Objawy kliniczne

Wczesnymi objawami PBC są zespół przewlekłego zmęczenia, uporczywy i nawracający świąd skóry u ponad 50% chorych, zespół suchości błon śluzowych, bóle stawów, dyskomfort w nadbrzuszu, a rzadziej zespół niespokojnych nóg, zaburzenia snu (głównie bezsenność), obniżenie nastroju, a nawet depresja oraz zaburzenia poznawcze lub zwiększona skłonność do upadków. Pacjenci mogą także prezentować przeczasy na skórze wskutek silnego świądu skóry oraz tarczki cholesterolowe powiek z powodu hipercholesterolemii. Z PBC mogą także współistnieć objawy niedoczynności tarczycy. Marskość wątroby i jej schyłkowa niewydolność powodują objawy typowe jak w przypadku innych etiologii.

Rozpoznanie

PBC należy podejrzewać u chorych z utrzymującą się ponad 6 miesięcy cholestazą, pod postacią zwiększonej aktywności ALP, GGT z lub bez sprzężonej hiperbilirubinemii (bilirubina bezpośrednia). Pierwszymi zaburzeniami biochemicznymi są podwyższona aktywności ALP i GGT, które wymagają oceny dróg żółciowych – badaniem z wyboru jest USG jamy brzusznej. PBC nie powoduje poszerzenia dróg żółciowych ani ultrasonograficznych zmian w zakresie morfologii wątroby, aż do momentu dokonanej marskości wątroby. Typowymi dla PBC testami laboratoryjnymi są obecność podwyższonego stężenia immunoglobuliny M (IgM) oraz AMA w mianie $\geq 1 : 40$, a w przypadku ich nieobecności ANA Sp100 lub gp210. AMA wykrywa się u ponad 90%, a ANA u około 30% chorych. Te ostatnie mogą występować u 5-10% chorych z PBC bez AMA (postać AMA-ujemna) i są markerem gorszego przebiegu klinicznego [34, 47]. Obecność AMA, bez biochemicznych cech cholestazy, nie upoważnia do rozpoznania PBC, jest jednak wskazaniem do corocznego badania aktywności ALP. W przypadku nieobecności markerów immunologicznych PBC kolejne etapy diagnostyki różnicowej obejmują MRCP, których ekwiwalentem jest badanie EUS, a w przypadku wykluczenia PSC – biopsja gruboigłowa wątroby.

Do rozpoznania PBC upoważnia obecność 2 spośród 3 kryteriów diagnostycznych (zwiększona aktywność ALP, obecność AMA, uszkodzenie przewodów żółciowych w obrazie histopatologicznym wątroby). Zwykle rozpoznanie opiera się na typowej konstelacji objawów klinicznych i immunologicznych, a biopsja wątroby

zarezerwowana jest do przypadków diagnostycznie wątpliwych, podejrzenia zespołu nakładania z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (AIH) czy współwystępowania innych chorób wątroby [48]. Zasady rozpoznawania zespołu nakładania PBC/AIH omówiono w osobnym rozdziale.

Mikroskopowo dla PBC charakterystyczne są nacieki limfocytarne z niszczeniem wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych średniej wielkości przez ziarniniaki nabłonkowatokomórkowe, z zaburzeniem odpływu żółci i postępującym uszkodzeniem wątroby. Biopsja wątroby pozwala wyróżnić 4 stadia choroby, gdzie stadium 1 jest uszkodzeniem przewodów żółciowych z naciekiem zapalnym przestrzeni wrotnych z komórek jednojądrzastych i nielicznymi granulocytami, a stadium 4 marskością wątroby z zanikiem przewodów żółciowych.

Z PBC częstą współlistnieją inne choroby autoimmunizacyjne, takie jak choroba Hashimoto, zespół Sjögrena, zespół CREST jako wariant twardziny układowej, choroba Gravesa-Basedowa, a rzadziej choroba trzewna, reumatoidalne zapalenie stawów, nerkowa kwasica cewkowa, nieswoiste zapalenie jelit lub śródmiąższowe zapalenie płuc.

REKOMENDACJE

- W przypadku niejasnej cholestazy przewlekłej o charakterze wewnątrzwątrobowym należy oznaczyć AMA i/lub ANA (Sp100, gp210).
- Do rozpoznania PBC upoważnia obecność 2 spośród 3 kryteriów diagnostycznych (zwiększona aktywność ALP, obecność AMA w mianie $\geq 1 : 40$, uszkodzenie przewodów żółciowych w obrazie histopatologicznym wątroby).
- Brak jednoznacznego rozpoznania, a zwłaszcza nieobecność AMA, stanowi wskazanie do wykonania biopsji wątroby.
- Obecność AMA bez klinicznych i biochemicznych cech cholestazy nie upoważnia do rozpoznania PBC, jest jednak wskazaniem do corocznego badania ALP.
- Chorych z PBC należy pytać o obecność świądu skóry, zespołu przewlekłego zmęczenia oraz suchotę błon śluzowych.
- Chorych z PBC należy poddać badaniu DEXA w celu oceny gęstości kości.

Ocena zaawansowania PBC

Z uwagi na postępujący charakter choroby oraz nieodwracalność zaawansowanego włóknienia/marskości wątroby ważnym elementem w diagnostyce jest bieżąca ocena stanu narządu, jak

również ocena odpowiedzi na leczenie farmakologiczne.

Czynniki o niekorzystnym znaczeniu prognostycznym są:

- Wiek w momencie rozpoznania < 45 lat.
- Płeć męska.
- Duże nasilenie objawów klinicznych (postać duktopeniczna PBC wiąże się z nasilonym świądem skóry).
- Obecność ANA specyficznych dla PBC.
- Stężenie bilirubiny > 6 mg/dl.

Uznanym matematycznym modelem oceny przeżycia chorych z PBC bez przeszczepienia wątroby w perspektywie od 1 roku do 7 lat jest Mayo Risk Score. Jest on obliczany w oparciu o dane dotyczące wieku pacjenta, stężenia bilirubiny i albuminy, czasu protrombinowego, obecności obręzków obwodowych i stosowania diuretyków [49].

Stopień włóknienia wątroby może być oceniany metodami nieinwazyjnymi. Należą do nich testy serologiczne (np. test ELF biorący pod uwagę wiek, stężenie kwasu hialuronowego, peptydu prokolagenu typu III, inhibitora metaloproteiny 1) oraz elastografia [50]. Ocena włóknienia wątroby oparta na technikach elastograficznych (*liver stiffness measurement* – LSM) nadaje się do monitorowania leczenia, bowiem nieadekwatna odpowiedź na UDCA skutkuje pogarszaniem się wartości LSM. Wartości LSM > 9,6 kPa wskazują na 5-krotnie wyższe ryzyko dekomensacji funkcji wątroby, większą częstość przeszczepienia narządu lub zgonu z przyczyn wątrobowych [51]. Wobec dostępności metod elastograficznych, biopsja wątroby wykonywana w celu oceny nasilenia włóknienia nie jest rekomendowana, poza sytuacjami klinicznymi nieadekwatnej odpowiedzi na terapię UDCA. Nie zaleca się również w PBC stosowania inwazyjnych metod oceny nadciśnienia wrotnego.

Ocena odpowiedzi na leczenie

W użyciu jest wiele systemów oceny biochemicznej odpowiedzi na leczenie UDCA, które przedstawiono w tabeli 1. Ich zastosowanie pozwala na zdefiniowanie pacjentów niezadawalająco odpowiadających na UDCA (*non-responders*), u których choroba postępuje mimo leczenia. W większości systemów oceny efektywności UDCA głównym parametrem jest aktywność ALP, ale także istotne jest stężenie bilirubiny i aktywność AST oraz liczba płytek, po 6, 12 i 24 miesiącach leczenia. Aktywność ALP powyżej 1,5-1,67 x GGN po 12-24 miesiącach stosowania UDCA wska-

Tabela 1. Systemy oceny efektywności UDCA u chorych z PBC

System oceny	Kryteria	Czas po włączeniu UDCA
Toronto	ALP $\leq 1,65 \times$ GGN	2 lata i więcej
Barcelona	ALP – normalizacja ALP lub spadek aktywności o 40%	12 miesięcy
Paris I	ALP $< 3 \times$ GGN, AST $< 2 \times$ GGN, prawidłowe stężenie bilirubiny	12 miesięcy
Paris II	ALP $< 1,5 \times$ GGN, AST $< 1,5 \times$ GGN, prawidłowe stężenie bilirubiny	12 miesięcy
Rotterdam	Prawidłowe stężenie bilirubiny i albumin	12 miesięcy
Global PBC	ALP $< 2 \times$ GGN, prawidłowe stężenie bilirubiny	12 miesięcy
Rochester	ALP $< 2 \times$ GGN, Mayo score $< 4,5$	6 miesięcy
Ehime	GGT – normalizacja lub spadek aktywności o 70%	6 miesięcy
UK score*	ALP, AST/ALT i stężenie bilirubiny po 1 roku + stężenie albuminy i liczba płytek na początku	12 miesięcy
Globe score*	ALP, stężenie bilirubiny i albumin po 1 roku + wiek na początku	12 miesięcy

UDCA – kwas ursodezoksycholowy; PBC – pierwotne zapalenie dróg żółciowych; GGN – górna granica normy; GGT – gamma-glutamylotransferaza; ALP – fosfataza zasadowa; ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa.

* Systemy punktowe, najwyższą wartość predykcijną w przewidywaniu niekorzystnych zdarzeń (zgon, progresja choroby zakończona transplantacją wątroby) posiada Globe score.

zuje na niezadawalającą odpowiedź na leczenie, co zwykle oznacza postępowanie włóknienia wątrobowego [34, 52].

REKOMENDACJE

- Stężenie bilirubiny i aktywność ALP mają znaczenie prognostyczne, bowiem u chorych z PBC są surogatami „twardych punktów oceny końcowej” (zgon, marskość zdekompensowana, transplantacja wątroby).
- Stężenie bilirubiny, aktywność aminotransferaz, liczba płytek krwi oraz elastografia powinny być wykonywane w momencie rozpoznania i okresowo w czasie trwania choroby.
- Aktywność ALP $< 1,5 \times$ GGN oraz prawidłowe stężenie bilirubiny po roku leczenia UDCA jest wskaźnikiem dobrego rokowania.
- Aktywność ALP powyżej $1,5-1,67 \times$ GGN po 12-24 miesiącach stosowania UDCA wskazuje na niezadawalającą odpowiedź na leczenie i gorsze rokowanie.

Leczenie

W leczeniu PBC stosuje się przewlekle UDCA w dawce 13-15 mg/kg/dobę [34, 52] i jest to jedyna zarejestrowana farmakoterapia w tej chorobie. W klasycznych postaciach PBC nie zaleca się kombinacji UDCA z budezonidem czy bezafibratem (II-2,2). Rola kwasu obeticholowego, w świetle wyników prowadzonego w Europie badania klinicznego III fazy, wydaje się ograniczona zarówno u chorych we wczesnych fazach choroby i bez świądu skóry, jak i w stadium marskości wątroby. Nadal nie ma ustalonego postępowania u chorych nieodpowiadających w sposób zadawa-

lający na terapię UDCA. Ostatnie badania wskazują, że bezafibrat lub kwas obeticholowy mogą być rozważane w terapii skojarzonej z UDCA, ponieważ u części pacjentów taka terapia prowadzi do normalizacji parametrów laboratoryjnych PBC [34, 53]. Schyłkowa niewydolność wątroby marskiej jest leczona przeszczepieniem wątroby. Metody leczenia zespołu nakładania PBC/AIH oraz objawów pozawątrobowych PBC omówiono w osobnych rozdziałach.

Kwalifikacja do przeszczepienia wątroby

Niewydolność wątroby marskiej (MELD > 15 punktów, Child-Pugh $\geq B7$) z powikłaniami nadciśnienia wrotnego jest wskazaniem do przeszczepienia wątroby, podobnie jak w przypadku innych przewlekłych chorób wątroby. W PBC należy jednak rozważyć tę formę terapii także w sytuacji utrzymującej się hiperbilirubinemii > 3 mg/dl (50 μ g/dl) i/lub uporczywego świądu skóry (po wyczerpaniu możliwych form leczenia). W czasie 10 lat po zabiegu ryzyko nawrotu PBC w narządzie przeszczepionym wynosi 15-25%. Zalecaną i bezpieczną formą terapii jest wtedy UDCA w dawce standardowej 13-15 mg/kg/dobę [54].

REKOMENDACJE

- Leczenie w PBC ma na celu zapobieganie progresji do marskości i schyłkowej niewydolności wątroby.
- Leczeniem pierwszej linii w PBC jest UDCA w dawce 13-15 mg/kg/dobę.

- Po 6-12 miesiącach stosowania UDCA u każdego chorego z PBC ocenia się odpowiedź na leczenie oraz ryzyko progresji choroby.
- Przewlekła hiperbilirubinemia > 3 mg/dl oraz niewydolność wątroby z istotnym nadciśnieniem wrotnym nakazują rozważenie transplantacji wątroby.

PIERWOTNE STWARDNIAJĄCE ZAPALENIE DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (*primary sclerosing cholangitis* – PSC) jest przewlekłą chorobą charakteryzującą się zapaleniem i włóknieniem wewnątrz- i zewnątrz-wątrobowych dróg żółciowych. PSC prowadzi do marskości wątroby i nadciśnienia wrotnego, by w końcu osiągnąć stadium schyłkowej niewydolności wątroby. Ponadto PSC stwarza istotne ryzyko rozwoju raka, zlokalizowanego w drogach żółciowych (*cholangiocarcinoma* – CCA) i jelicie grubym, a rzadziej raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma* – HCC) lub raka trzustki. Przebieg kliniczny PSC jest jednak różnicowany u poszczególnych chorych, co wymaga indywidualizacji w stosowaniu metod nadzoru onkologicznego, profilaktyki powikłań i sposobów leczenia.

Etiologia PSC jest nieznaną, najprawdopodobniej wieloczynnikową z udziałem predyspozycji genetycznej, determinującej nieprawidłową odpowiedź układu immunologicznego na antygeny bakteryjne lub środowiskowe. Ryzyko rozwoju PSC jest 80-krotnie większe u krewnych pierwszego stopnia osoby chorującej. Na charakter immunologiczny PSC wskazuje współistnienie z innymi chorobami autoimmunizacyjnymi, głównie wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego (*ulcerative colitis* – UC). Poza UC i chorobą Leśniowskiego-Crohna najczęściej współistniejącymi z PSC chorobami są sarkoidoza, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, choroba trzewna oraz cukrzyca typu 1 [55]. PSC może też towarzyszyć chorobom o charakterze włókniejącym, takim jak wole Riedla, stwardniające zapalenie krezki, włóknienie zaotrzewnowe czy twardzina układowa.

Rozpoznanie PSC opiera się na stwierdzeniu zniekształceń dróg żółciowych w badaniach obrazowych, głównie MRCP, oraz obecności cholestazy w testach laboratoryjnych (zwiększona aktywność ALP i GGT). Leczenie jest ukierunkowane na łagodzenie objawów choroby i eliminację powikłań, a w przypadku niewydolności wą-

troby jedynym skutecznym postępowaniem jest przeszczepienie wątroby.

PSC jest jedną z gorzej rokujących przewlekłych chorób wątroby ze względu na niepoahamowany postęp uszkodzenia wątroby i zagrożenia nowotworowe. Czas od rozpoznania choroby do zgonu wynosi od 7 do 18 lat (średnio 12 lat). Jest on krótszy, jeśli PSC rozpoznano w okresie pełnoobjawowym [56]. Chorzy, u których w pierwszym roku obserwacji dochodzi do spadku aktywności ALP, charakteryzują się dłuższym okresem czasu do przeszczepienia wątroby niż chorzy, u których to zjawisko nie wystąpiło. Rokownicze znaczenie przypisuje się modelowi matematycznemu Mayo Clinic, który uwzględnia wiek pacjenta, przebycie przynajmniej jednego epizodu krwawienia z żyłaków przełyku, stężenie surowicze bilirubiny i albuminy oraz aktywność AST [56, 57].

Występowanie

Epidemiologia PSC jest słabo poznana. W krajach Europy Zachodniej i USA średnią częstość występowania PSC ocenia się na 6,5-16,2 przypadków na 100 000 (zachorowalność około 1,3/100 000/rok). Wyższe wskaźniki dotyczą państw skandynawskich, a w społeczności żydowskiej PSC występuje 2-4 krotnie częściej niż w populacji ogólnej. U Azjatów, Afroamerykanów i Latynosów PSC występuje rzadziej niż w populacji kaukaskiej [57, 58].

PSC rozpoznaje się zwykle w wieku 20-30 lat, chociaż znane są przypadki początku tej choroby we wczesnym dzieciństwie lub po 60. roku życia. PSC występuje znacznie częściej u mężczyzn niż u kobiet (stosunek 7 : 3) i nieco częściej u osób niepalących niż palących papierosy. U chorych bez UC różnice w występowaniu PSC u mężczyzn i kobiet są mniejsze, a wiek, na który przypada rozpoznanie, choroby jest wyższy.

Rozpoznanie

U 20-40% chorych przebieg choroby jest skąpolub bezobjawowy, a u pacjentów z UC na rozpoznanie naprowadza nieprawidłowy wynik ALP. Nieswoistymi i nieregularnie występującymi objawami są uczucie zmęczenia, świąd skóry, dyskomfort odczuwany w prawym podżebrzu oraz niewielki spadek masy ciała, którego przyczyną może być też współistniejące UC lub choroba trzewna. Wymienione objawy mogą czasowo ustępować, działając uspakajająco na czujność lekarza i pa-

cja. Rzadziej choroba zaczyna się ostro z wysoką aktywnością aminotransferaz. U 10-15% chorych występuje nawracająca gorączka, często z żółtaniem skóry, spowodowana epizodami bakteryjnego zapalenia dróg żółciowych. W późnych stadiach PSC dominują objawy nadciśnienia wrotnego (krwawienia z żyłaków przełyku, splenomegalia, wodobrzusze) oraz niewydolności wątroby (encefalopatia).

U chorych z PSC obserwuje się zwiększoną aktywność ALP i GGT, zwykle przekraczającą 3-5 razy GGN. Zaawansowane włóknienie wątroby jest mało prawdopodobne u chorych z ALP < 1,5 x GGN [57]. U części pacjentów w początkowych stadiach choroby jedyną nieprawidłowością może być wzrost aktywności GGT. U młodocianych pacjentów podejrzanych o PSC należy oznaczać aktywność GGT lub stężenie kwasów żółciowych z powodu fizjologicznie zwiększonej aktywności ALP. Aktywność aminotransferaz jest umiarkowanie podwyższona, a wysokie wartości sugerują współistnienie AIH (zespół nakładania). Stężenie bilirubiny może ulegać znacznym zmianom, w zależności od obecności infekcji bakteryjnych dróg żółciowych.

Hipergammaglobulinemia jest obecna u około 30% chorych. U ponad 80% pacjentów z PSC stwierdza się jedno z autooprzeciwciał, jednak mają one małe znaczenie diagnostyczne. Przeciwciała ANCA występują w około 85%, przeciwkardiolipinowe w około 65% oraz ANA w około 55% przypadków. U 9-15% chorych z PSC stężenia IgG4 we krwi są podwyższone [58, 59].

Podstawą diagnostyczną PSC jest stwierdzenie zniekształcenia konturu dróg żółciowych oraz pogrubienia ich ścian. Preferowanym badaniem diagnostycznym ze względu na nieinwazyjny charakter jest MRCP. W typowych przypadkach badanie to ujawnia obecność wielu krótkoodcinkowych, pierścieniowatych zwężeń na poziomie zewnątrz- i wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych z poszerzeniem ich średnicy między zwężeniami. W późnych stadiach choroby wewnątrzwątrobowe drogi żółciowe przedstawiają w cholangiografii obraz „uschniętego drzewa”. W 5-10% przypadków choroba dotyczy wyłącznie zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Pęcherzyk żółciowy jest zazwyczaj duży, jego ściany mogą być pogrubiałe, a wewnątrz wypełnione zagęszczoną żółcią. Typową, chociaż nieczęsto występującą, cechą radiologiczną są uchyłki dróg żółciowych [60]. ECPW rzadko wykonuje się w celach diagnostycznych. Sięga się po tę metodę w przypadku niejednoznacznego obrazu dróg żółciowych w MRCP lub odcinkowego ich zwężenia, które może być ra-

kiem. Choroby wymagające różnicowania z PSC przedstawiono w tabeli 2.

Przydatność diagnostyczna biopsji wątroby jest ograniczona, bowiem w 2/3 przypadków badanie histopatologiczne przedstawia niecharakterystyczne zmiany, bez typowego dla PSC koncentrycznego, okołoprzewodowego włóknienia. U 5-10% chorych obraz histopatologiczny może nie przedstawiać istotnej patologii, co wynika z niejednorodnej dystrybucji zmian chorobowych w wątrobie. Z powyższych powodów nie wykonuje się biopsji wątroby, jeśli obraz cholangiograficzny jest typowy dla PSC.

W ocenie zaawansowania PSC stosuje się czterostopniową skalę Ludwiga, wyodrębniającą stadium 1 – zapalenie przestrzeni wrotnych oraz zmiany zwyrodnieniowe i zapalne nabłonka i ściany przewodów żółciowych, stadium 2 – rozszerzenie procesu zapalnego na obwodową część płacików wątrobowych z duktopenią, stadium 3 – włóknienie mostowe i martwica hepatocytów oraz stadium 4 – marskość wątroby. Ostatnio w badaniach klinicznych stosuje się bardziej specyficzną dla PSC klasyfikację histopatologiczną Nakanumy [61].

Tabela 2. Choroby wymagające różnicowania z pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych (PSC)

Rak dróg żółciowych
Autoimmunologiczne zapalenie trzustki ± cholangiopatia -IgG4
Autoimmunologiczne zapalenie dróg żółciowych (u dzieci)
Nawracające ropne zapalenie dróg żółciowych na podłożu kamicy
Jatrogenne uszkodzenie dróg żółciowych (chirurgia)
Zakrzepica/zwężenie tętnicy wątrobowej (po transplantacji wątroby)
Układowe zapalenia naczyń
Wstrzyknięcia soli hipertonicznej, formaliny, alkoholu do dróg żółciowych podczas resekcji torbieli bąblowcowej
Niedokrwienie tętnicze wątroby (np. tętniak tętnicy wątrobowej, dotętnicza chemioterapia)
Uraz mechaniczny jamy brzusznej z uszkodzeniem naczyń
Infekcja HIV z cholangiopatią
Zespół Mirizziego
Mukowiscydoza
Eozynofilowe zapalenie dróg żółciowych
Histiocytoza wątroby
Chłoniak dróg żółciowych
Wrodzone torbielowate ektazje dróg żółciowych
Choroby pasożytnicze (glistnica, motylca)
Cholangiopatia u chorych hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii (z powodu rozległych oparzeń, posocznicy)

Warianty PSC

U 20-30% chorych z PSC stwierdza się jeden z dwóch wariantów tej choroby, czyli „PSC małych przewodów żółciowych” (*small-duct PSC*) oraz zespół nakładania PSC na AIH.

PSC małych przewodów żółciowych stanowi 5-16% wszystkich przypadków tej choroby. W tej postaci nie stwierdza się zmian w cholangiografii, a o rozpoznaniu decyduje biopsja wątroby, jeśli ujawni typowe dla tej choroby cechy. PSC małych przewodów żółciowych wymaga różnicowania z PBC, sarkoidozą, polekowym uszkodzeniem wątroby oraz genetycznie uwarunkowanymi zespołami cholestatycznymi. Rokowanie w PSC małych przewodów żółciowych jest lepsze niż w klasycznej postaci tej choroby, także w aspekcie ryzyka rozwoju CCA. Niestety u około 25% chorych choroba zmierza w kierunku zajęcia dużych dróg żółciowych [58]. Zespół nakładania PSC/AIH omówiono w osobnym rozdziale.

PSC a choroby zapalne jelit

Zdecydowana większość chorych z PSC (75-90%) ma jedną z nieswoistych chorób zapalnych jelit – w ponad 80% przypadków jest nią UC. Nawet jeśli jest nią choroba Leśniowskiego-Crohna, to dotyczy ona najczęściej jelita grubego.

W 85-90% przypadków UC zmiany występują w całej okrężnicy (*pancolitis*), są najczęściej skąpolub bezobjawowe, a w obrazie endoskopowym aktywność zapalna jest umiarkowana z przewagą zmian w prawej połowie okrężnicy, obecnością zapalenia w dystalnym odcinku jelita krętego (*backwash ileitis*), często z prawidłowym obrazem odbytnicy. Topografia zmian zapalnych w UC zmusza do wykonania pełnej kolonoskopii z ileoskopią. Przebieg kliniczny chorób zapalnych jelit nie jest zależny od aktywności PSC.

UC może o kilka lub kilkanaście lat wyprzedzać rozpoznanie PSC lub pojawiać się w trakcie tej choroby. Ponadto UC może wystąpić po transplantacji wątroby, a PSC po kolektomii wykonanej z powodu ciężkiej postaci UC. Po transplantacji wątroby mimo leczenia immunosupresyjnego dochodzi czasem do ciężkich zaostrzeń UC. U pacjenta z PSC bez choroby zapalnej jelita zaleca się wykonywanie kolonoskopii w odstępach 5-letnich.

UC i choroba Leśniowskiego-Crohna zajmujące jelito grube, zwłaszcza po kilkuletnim okresie trwania, wiążą się z ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego. Ryzyko to ulega nawet 10-krotnemu zwiększeniu u chorych z PSC. Prawdopodobieństwo

pojawienia się dużej dysplazji lub raka w jelicie grubym, zwłaszcza w jego prawej połowie, po 10, 20 i 25 latach trwania UC wynosi odpowiednio 9%, 31% i 50% [62]. Aktywność PSC nie ma wpływu na ryzyko wystąpienia raka jelita. Rola UDCA w chemoprewencji raka jelita grubego nie została udowodniona.

Ze względu na podwyższone ryzyko raka jelita grubego u chorych z PSC zaleca się wykonywanie kolonoskopii w ośrodku referencyjnym w odstępach 12-18 miesięcy (w zależności od aktywności zapalnej) w celu poszukiwania ognisk dysplazji. Zachęca się do korzystania z chromoendoskopii z użyciem indygokarminu w celu wykrycia płaskich zmian dysplastycznych.

Pacjenci z chorobą zapalną jelit o dużej aktywności, którzy nie reagują na leczenie farmakologiczne, mogą wymagać resekcji jelita. Opcjami są pankolektomia z ileostomią oraz kolektomia z wytworzeniem zbiornika z jelita krętego (*pouch*) zespolonego z fragmentem odbytnicy. Powikłaniem pierwszej techniki operacyjnej mogą być żylaki okołostomijne, a drugiej zapalenie zbiornika (*pouchitis*), które występuje częściej u chorych z PSC niż bez tej choroby. U chorych z zespołem ileoanalnym istnieje konieczność nadzoru endoskopowego nad dystalnym odcinkiem jelita.

Powikłania PSC

Rak dróg żółciowych (*cholangiocarcinoma – CCA*). CCA jest najczęstszą przyczyną zgonu w PSC, rozwija się u 6-20% pacjentów, w połowie przypadków w ciągu 2 lat od rozpoznania choroby [63].

Ze względu na wysokie ryzyko CCA rekomenduje się nadzór onkologiczny nad chorymi z PSC z wyłączeniem osób z zajęciem chorobą wyłącznie małych przewodów żółciowych. Nadzór obejmuje: (a) oznaczenia stężenia CA19-9 w surowicy co 6-12 miesięcy; (b) USG jamy brzusznej co 12 miesięcy (stwierdzenie polipa lub odcinkowego pogrubienia ściany pęcherzyka żółciowego jest wskazaniem do cholecystektomii); (c) MRCP w przypadku pogorszenia funkcji wątroby, narastania cholestazy, pojawienia się żółtaczki lub dyskomfortu w prawym podżebrzu/nadbrzuszu lub rosnącego stężenia surowiczego CA19-9 [58].

Rozpoznanie CCA często bywa spóźnione ze względu na maskowanie objawów nowotworu przez PSC. CCA najczęściej dotyczy przywnekowych i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych. Rokowanie u chorych z CCA jest złe – mediana przeżycia od rozpoznania wynosi niespełna 2 lata (w PSC bez CCA około 12 lat) [63].

Nie ma wiarygodnych laboratoryjnych biomarkerów CCA. Wzrost stężenia CA19-9 w kolejnych 2-3 pomiarach przy zgodności z obrazem klinicznym i cholangiograficznym jest silnym argumentem na rzecz CCA. Należy jednak pamiętać, że stężenie CA19-9 zwiększa się, czasem do wysokich wartości, podczas bakteryjnego zapalenia dróg żółciowych. W niektórych badaniach stwierdzono przydatność diagnostyczną oznaczeń w żółci trypsynogenu, NGAL, IGF-1 lub mutacji KRAS. Być może przyszością diagnostyki jest analiza materiału DNA komórek nowotworowych wykrywanego we krwi obwodowej (tzw. *liquid biopsy*) [64].

ECPW pozwala na wykonanie wymazów szczoteczkowych lub biopsji z podejrzanego miejsca. Czułość diagnostyczna tej metody jest niska (< 50%) i może być nieznacznie poprawiona dzięki zastosowaniu techniki molekularnej FISH (*fluorescence in situ hybridization*) wykrywającej aneuploidię.

W ośrodkach referencyjnych opcją diagnostyczną jest cholangioskopia przezbrodawkowa (*SpyGlass*) lub endosonografia śródprzewodowa. W ocenie histopatologicznej za CCA przemawia pozytywny wynik badania immunohistochemicznego na obecność cytokeratyny 7 i 19, kładyny-4 oraz cykliny D1.

Opcjami terapeutycznymi w zależności od lokalizacji i zaawansowania raka oraz stopnia niewydolności wątroby są resekcja, transplantacja wątroby, chemioterapia, radioterapia stereotaktyczna, terapia fotodynamiczna lub brachyterapia. Wyniki leczenia są na ogół złe i zależą od zasięgu zmian nowotworowych oraz naciekania przez guz struktur naczyniowych, limfatycznych i nerwowych. W zdecydowanej większości przypadków rozpoznanie CCA stanowi przeciwskazanie do transplantacji wątroby. Leczenie to jest możliwe wyłącznie w wybranych przypadkach wewnątrzwątrobowego CCA i bardzo wczesnych postaci zewnątrzwątrobowego CCA, zwłaszcza po wcześniej przeprowadzonej brachyterapii lub chemioterapii [65]. W 10-15% przypadków transplantacji wątroby z powodu PSC znajduje się ogniska raka w materiale wyszczepionym. Należy zawsze rozważyć transplantację wątroby u chorego z obecną dysplazją dużego stopnia w materiale cytologicznym pobranym z wnętrza dróg żółciowych.

Infekcje bakteryjne. Wieloodcinkowe zwężenia dróg żółciowych sprzyjają nawracającym zakażeniom bakteryjnym żółci, spowodowanych głównie przez Gram-ujemne bakterie jelitowe. Przewlekłe infekcje bakteryjne oraz UC mogą dać

początek odkładaniu się amyloidu A w wątrobie i innych narządach.

Zespół złego wchłaniania jelitowego. Przewlekła cholestaza jest odpowiedzialna za zespół złego wchłaniania, którego objawami są utrata masy ciała, stolce tłuszczowe, deficyt witamin A, D, E i K oraz osteopenia i osteoporoza. Ryzyko osteoporii rośnie z wiekiem chorego.

Dominujące zwężenia dróg żółciowych. Zwężeniem krytycznym lub dominującym nazywa się zmniejszenie średnicy przewodu żółciowego wspólnego do 1,5 mm lub poniżej 1 mm w przypadku prawego lub lewego przewodu wątrobowego. Dominujące zwężenia występują u około 20% chorych z PSC [58]. Zwężenia tego typu wymagają drobiazgowego różnicowania z CCA. Stężenia surowicze CA19-9 powyżej 130 U/ml zwiększają prawdopodobieństwo CCA. Wtedy rekomenduje się wykonanie ECPW z wymazem szczoteczkowym ze zwężonego miejsca.

REKOMENDACJE

- PSC we wczesnych stadiach jest chorobą skąpo- lub bezobjawową.
- Podstawą rozpoznania PSC jest nieregularność konturu dróg żółciowych w MRCP. Rozpoznanie potwierdza obecność UC (75-90%), laboratoryjnych/klinicznych cech autoimmunizacji oraz wykluczenie innych przyczyn deformacji dróg żółciowych.
- Biopsję wątroby wykonuje się wyłącznie w przypadku podejrzenia PSC małych przewodów żółciowych, zespołu nakładania PSC na AIH lub współistnienia innych chorób wątroby.
- Powikłaniami PSC są CCA, dominujące zwężenia i nawracające infekcje bakteryjne dróg żółciowych, rak jelita grubego oraz zespół złego wchłaniania jelitowego.
- PSC pojawia się u około 5% chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit, głównie UC, dlatego u wszystkich pacjentów z chorobą zapalną jelita należy zbadać aktywność ALP.
- Rozpoznanie PSC nakazuje wykonanie kolonoskopii z ileoskopią. W przypadku nieobecności nieswoistej choroby zapalnej jelita badanie należy powtórzyć po 5 latach, natomiast obecność UC nakazuje wykonywanie kolonoskopii z ileoskopią w poszukiwaniu ognisk zaawansowanej dysplazji w odstępach od 12 do 18 miesięcy (w zależności od oceny ryzyka wystąpienia raka). Zalecenie to dotyczy również chorych po transplantacji wątroby.
- Nadzór onkologiczny nad CCA polega na wykonywaniu: (a) oznaczeń stężenia CA19-9 w su-

rowicy co 6-12 miesięcy; (b) USG jamy brzusznej co 12 miesięcy (stwierdzenie polipa lub odciwkowego pogrubienia ściany pęcherzyka żółciowego jest wskazaniem do cholecystektomii); (c) MRCP w przypadku pogorszenia funkcji wątroby, narastania cholestazy, pojawienia się żółtaczki lub dyskomfortu w prawym podżebrzu/nadbrzuszu lub rosnącego stężenia surowiczego CA19-9.

Leczenie farmakologiczne

Leczenie w PSC ma wyłącznie charakter objawowy. Próby zastosowania w przeszłości GKS, D-penicylaminy, kolchicyny, cyklosporyny, takrolimusu, azatiopryny lub metotreksatu okazały się nieskuteczne. UDCA w dawce 13-15 mg/kg/dobę poprawia parametry laboratoryjne, czasem zmniejszając nasilenie objawów choroby, jednak lek ten nie ma wpływu na przebieg PSC, występowanie powikłań oraz czas przeżycia [66]. Stosowanie dużych dawek UDCA nie jest zalecane, bowiem wyniki 5-letniego, wieloośrodkowego badania wskazują, że stosowanie UDCA w dawce 28-30 mg/kg/dobę, mimo poprawy parametrów laboratoryjnych, było związane z częstszym występowaniem marskości wątroby, żylaków przełyku, CCA i częstszą koniecznością przeszczepienia wątroby [67].

Chorzy z PSC mogą wymagać podawania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz preparatów wapnia. U chorych z osteopenią zaleca się stosowanie wapnia w dawce 1,0-1,5 g i witaminy D w dawce 1000 IU/dobę. W przypadku osteoporozy należy rozważyć potrzebę dodatkowego stosowania bisfosfonianów.

Nie należy ograniczać aktywności fizycznej, chociaż u chorych z osteoporozą rodzaj wysiłku fizycznego powinien być dostosowany do ryzyka złamań. U chorych z nawracającymi zakażeniami dróg żółciowych należy rozważyć przewlekłą antybiotykoterapię.

UDCA przypisuje się efekt chemoprewencyjny w stosunku do raka jelita grubego, jednak pełna ocena tego działania wymaga dalszych badań. Zastosowanie UDCA może być szczególnie przydatne u chorych z uprzednio stwierdzonym zaawansowanym gruczolakiem lub rakiem jelita grubego, wywiadem rodzinnym tej choroby lub wieloletnim zapaleniem jelita o dużym zasięgu.

Leczenie endoskopowe i chirurgiczne

Obecnie to leczenie jest zarezerwowane dla chorych z dominującym zwężeniem przewodów żółciowych z intencją krótkotrwałego protezowania. W większości ośrodków wiodącą techniką jest wprowadzenie do dróg żółciowych jednej lub większej liczby protez plastikowych, rzadziej pokrywanych protez samorozprężalnych z lub bez rozszerzania balonem. Wykazano, że protezowanie poprzedzone zabiegiem rozszerzającym zmniejsza ryzyko wystąpienia bakteryjnego zapalenia dróg żółciowych z 50% do 18% (sama dylatacja) [68]. Przed zabiegiem endoskopowym należy podać antybiotyk w celach profilaktycznych.

Przeszczepienie wątroby

W marskości wątroby z nadciśnieniem wrotnym tryb kwalifikacji do przeszczepienia wątroby jest podobny jak w przypadkach marskości wątroby o innej etiologii. Specyficznym dla PSC wskazaniem do transplantacji są nawracające bakteryjne zakażenia dróg żółciowych (mimo antybiotykoterapii) z zaawansowanym uszkodzeniem drzewa żółciowego.

W ciągu ostatniej dekady wyniki przeszczepiania wątroby u pacjentów z marskością wątroby w przebiegu PSC uległy wyraźnej poprawie. W większości ośrodków jednoroczne przeżycia pacjenta i narządu wynoszą odpowiednio 90-97% i 85-88%. Z kolei wyniki 10-letniego przeżycia biorców wynoszą 70-80% [69].

Nawrót PSC w wątrobie przeszczepionej występuje u 15-20% biorców, lecz warunkiem takiego rozpoznania jest wykluczenie niedokrwienia wątroby, uszkodzenia poreperfuzyjnego grafu, nawracających zakażeń dróg żółciowych oraz przewlekłego odrzucania przeszczepu. Kolejnym problemem potransplantacyjnym jest możliwość zaostrenia objawów UC pomimo farmakologicznej immunosupresji oraz ryzyko raka w chorym jelicie. Niekiedy koniecznością jest resekcja jelita grubego.

REKOMENDACJE

- Aktualnie nie ma skutecznych form leczenia farmakologicznego PSC.
- Akceptowalne jest stosowanie UDCA w dawkach standardowych.
- Nawracające zapalenia dróg żółciowych mogą być niezależnym wskazaniem do przeszczepienia wątroby.

- Dominujące zwężenia dużych dróg żółciowych wymagają czasowego protezowania endoskopowego z ewentualnym rozszerzaniem.

CHOLANGIOPATIA ZALEŻNA OD IgG4

Choroba zależna od IgG4 (*IgG4-related disease* – IgG4-RD) jest schorzeniem układowym, charakteryzującym się powstawaniem nacieków zapalnych z komórek plazmatycznych produkujących IgG4 wraz z podwyższonym stężeniem tego białka w surowicy. IgG4-RD powoduje zmiany obrzękowe i włóknienie w obrębie zajętego narządu. Choroba dotyczy najczęściej trzustki (autoimmunologiczne zapalenie trzustki), lecz drugą pod względem częstości manifestacją jest stwardniająca zapalenie dróg żółciowych (cholangiopatia-IgG4). Ponadto choroba może powodować uszkodzenie gruczołów łzowych, ślinianek, ośrodkowego układu nerwowego, tarczycy, płuc, wątroby, nerek lub być przyczyną zapalnego guza rzekomego lub włóknienia zaotrzewnowego [70]. Cholangiopatia-IgG4 może być jedyną manifestacją IgG4-RD bądź współistnieć ze zmianami w innych narządach i układach. Choroba dotyczy przede wszystkim mężczyzn w wieku powyżej 60 lat [71].

Objawami cholangiopatii IgG4 są żółtaczka, ból brzucha i spadek masy ciała. Kryteria diagnostyczne tej choroby przedstawiono w tabeli 3 [72]. Rozpoznanie bez towarzyszącego zapalenia trzustki

Tabela 3. Kryteria diagnostyczne cholangiopatii-IgG4

1. Biochemiczne: zwiększone stężenie IgG4 w surowicy (≥ 135 mg/dl)
2. Kliniczne: współistnienie autoimmunologicznego zapalenia trzustki, zapalenia ślinianek/gruczołu łzowego, włóknienia zaotrzewnowego
3. Histopatologiczne: <ul style="list-style-type: none"> a) nacieki zapalne z limfocytów i plazmacytów oraz włóknienie; b) > 10 plazmacytów IgG4 (+) w polu widzenia mikroskopu w badaniu immunohistochemicznym; c) włóknienie „szprychowate”; d) zarostowe zapalenie naczyń żylnych.
4. Opcjonalnie: odpowiedź na leczenie GKS
Rozpoznanie pewne: <ul style="list-style-type: none"> Spełnione kryteria: 1 + 3 lub 1 + 2 + 4a + 4b lub 4a + 4b + 4c lub 4a + 4b + 4d
Rozpoznanie prawdopodobne: <ul style="list-style-type: none"> Spełnione kryteria: 1 + 2 + odpowiedź na leczenie GKS
Rozpoznanie możliwe: <ul style="list-style-type: none"> Spełnione kryteria: 1 + 2

IgG4 – immunoglobulina G4; GKS – glikokortykosteroidy.

Tabela 4. Diagnostyka różnicowa pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC) z cholangiopatią-IgG4

	PSC	Cholangiopatia-IgG4
Płeć (M : K)	2 : 1	7 : 3
Wiek (lata)	25-45	> 60
Choroby zapalne jelit	75-90%	$\sim 10\%$
Zapalenie trzustki	rzadko	często
Rak dróg żółciowych	6-20%	rzadko
Inne narządy	rzadko (poza UC)	często
MRCP/ECPW	krótkie zwężenia (sznur pereł)	zwężenia odcinkowe, wyraźnie pogrubiałe ściany p. żółciowych
Zwiększone stężenie sIgG4	9-15%	$> 80\%$
Odpowiedź na GKS	brak	dobra

M – mężczyźni; K – kobiety; UC – wrzodzące zapalenie jelita grubego; MRCP – cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego; ECPW – endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna; sIgG4 – stężenie IgG4 w surowicy; GKS – glikokortykosteroidy.

jest trudne. W toku diagnostyki należy wykluczyć PSC i inne choroby zniekształcające przewody żółciowe, a zwłaszcza CCA i raka trzustki. Różnice między cholangiopatią-IgG4 i PSC zostały przedstawione w tabeli 4. Diagnostykę różnicową z PSC komplikuje fakt, iż u 9-15% chorych z PSC stężenia IgG4 są podwyższone, a w 10% przypadków cholangiopatia-IgG4 współistnieje z UC. Wysoką swoistość diagnostyczną dla cholangiopatii-IgG4 posiadają dopiero stężenia surowicze IgG4 trzykrotnie przekraczające GGN. W typowych przypadkach w obrazie cholangiografii stwierdza się długie, nadbrodawkowe zwężenie przewodu żółciowego wspólnego, ale możliwe są inne lokalizacje, włącznie z przewodami wewnątrzwątrobowymi, zwykle zajmujące ich rozgałęzienia. Znaczenie diagnostyczne posiada biopsja z wnętrza dróg żółciowych lub brodawki Vatera, a wynikiem pozytywnym jest > 10 komórek IgG4-pozytywnych w polu widzenia mikroskopu pod dużym powiększeniem (badanie immunohistochemiczne) [72, 73].

Nieleczona cholangiopatia-IgG4 może prowadzić do wtórnej marskości żółciowej wątroby. W przeciwieństwie do PSC cholangiopatia-IgG4 dobrze reaguje na leczenie GKS, a taka odpowiedź stanowi jedno z kryteriów diagnostycznych choroby. W leczeniu indukującym remisję zaleca się doustne GKS – prednizon lub prednizolon w dawce 0,6 mg/kg/dobę przez 2-4 tygodnie. Następnie rekomenduje się stopniowe zmniejszanie dawki przez 2-3 miesiące do 2,5-5 mg/dobę [73]. Kryteriami skuteczności leczenia są spadek stężenia bilirubiny, zmniejszenie aktywności ALP poniżej 2-krotności normy, zmniejszenie stężenia IgG4 oraz możliwość usunięcia protezy żółciowej, jeśli wcześniej została założona. Brak efektów leczenia GKS nakazuje zrewidowanie poprawności pierwotnego rozpoznania, a zwłaszcza ponowne

wykluczenie CCA. W postaciach cholangiopatii-IgG4 opornych na leczenie GKS obiecujące wydają się próby leczenia rytuksymabem [74]. Nie ma wytycznych odnośnie do terapii podtrzymującej GKS. Nawroty cholangiopatii IgG4 pojawiają się u 38-60% chorych, zwłaszcza w przypadku zajęcia wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych. Tacy chorzy mogą wymagać przewlekłego leczenia azatiopryną z prednizonem [75].

REKOMENDACJA

- Podstawą rozpoznania cholangiopatii-IgG4 są cholangiografia, histopatologia i zwiększone stężenie IgG4 we krwi.
- Stężenie surowicze IgG4 ma niezadawalającą swoistość diagnostyczną.
- W diagnostyce różnicowej należy przede wszystkim uwzględnić PSC, raka dróg żółciowych, raka trzustki i jatrogenne uszkodzenie dróg żółciowych.
- GKS są podstawą leczenia indukującego remisję, a ocenę efektów leczenia należy podjąć nie później niż po 4 tygodniach terapii.
- Leczenie cholangiopatii-IgG4 powinno odbywać się w ośrodkach posiadających doświadczenie w diagnostyce i leczeniu chorób dróg żółciowych.
- Nie ma ustalonych metod leczenia chorych z częstymi nawrotami cholangiopatii-IgG4.

ZESPOŁY NAKŁADANIA

Zespoły nakładania dotyczą cholestatycznych chorób wątroby o charakterze autoimmunizacyjnym, a więc PBC, PSC i bardzo rzadko cholangiopatii-IgG4.

Zespół nakładania PBC/AIH

W obrazie histopatologicznym PBC są obecne nacieki zapalne zlokalizowane nie tylko w przestrzeniach wrotnych, ale także tworzące skąpe reprezentacje komórkowe w obwodowych częściach płacików wątrobowych. U 8-10% chorych z PBC okołowrotna wewnątrzopłacikowa inwazja komórek zapalnych jest wyraźna i tę cechę określa się mianem „martwicy kęsowej” (*interface hepatitis*). Opinie ekspertów na temat kwalifikacji tego stanu nie są zgodne – jedni uważają, że jest to wariant bardziej agresywnego PBC, a inni traktują go jako współistnienie PBC i AIH (zespół nakładania PBC/AIH), zwłaszcza jeśli w nacieku zapalnym pojawiają się plazmocyty [34, 76].

Jednoczesne występowanie cech PBC i AIH zwykle jest obecne w momencie pierwszorazowej diagnostyki, lecz zdarza się, że druga choroba pojawia się po kilku latach od pierwotnego rozpoznania PBC lub AIH. Jeśli AIH pojawia się u chorych w trakcie leczenia PBC, to uwagę powinien zwrócić wzrost aktywności aminotransferaz. Bardziej złożonym problemem klinicznym jest pojawienie się PBC w przebiegu AIH. W tym przypadku podejrzenie PBC powinna wzbudzić zwiększona aktywność ALP, zwłaszcza jeśli występuje świąd skóry i zespół suchości błon śluzowych. Przed rozpoznaniem zespołu nakładania AIH/PBC trzeba uwzględnić fakt, że podczas zaostrzeń AIH mogą pojawić się zarówno AMA, jak i uszkodzenia małych przewodów żółciowych, jednak zjawiska te występują często w sposób niezależny.

Zespół nakładania PBC/AIH należy podejrzewać w przypadku wysokich aktywności aminotransferaz, zwiększonego stężenia gammaglobulin (lub IgG) oraz niezadawalającej odpowiedzi na UDCA. Aktualnymi kryteriami diagnostycznymi zespołu nakładania PBC/AIH są kryteria paryskie. Rozpoznanie jest pozytywne jeśli zostaną spełnione:

Przynajmniej dwa spośród trzech kryteriów (dla PBC):

- Ponad 2-krotny wzrost aktywności ALP lub ponad 5-krotny wzrost aktywności GGT.
- AMA w mianie $\geq 1 : 40$.
- Cechy uszkodzenia nabłonka przewodów żółciowych z okołoprzewodowymi naciekami zapalnymi (biopsja).

Przynajmniej dwa spośród trzech kryteriów (dla AIH):

- Ponad 5-krotny wzrost aktywności ALT.
- Ponad 2-krotny wzrost stężenia IgG lub obecność przeciwciał SMA (*smooth muscle antibody*).
- Martwica kęsowa o umiarkowanym lub dużym nasileniu (w biopsji wątroby).

Należy też zauważyć, że:

- Pomocnicze znaczenie diagnostyczne ma stwierdzenie we krwi przeciwciał przeciw SLA/LP (SLA – rozpuszczalny antygen wątrobowy, LP – antygen wątroby i trzustki) oraz dwuniciowego DNA.
- Definitywne rozpoznanie zespołu nakładania PBC/AIH wymaga najczęściej wykonania biopsji wątroby, ale sam obraz histopatologiczny może być niewystarczający do rozpoznania tego zespołu.

- Kryteria paryskie są odmienne od kryteriów obowiązujących dla rozpoznawania obu tych chorób z osobna, ponieważ cele, którym służą, są odmienne. Kryteria paryskie są wzorowane na dotychczasowych kryteriach kwalifikacji pacjentów z AIH do leczenia immunosupresyjnego i nie jest pewne, czy nie pozbawiają one części chorych dostępu do potencjalnie korzystnych efektów immunosupresji [34].

Rokowanie u chorych z zespołem nakładania PBC/AIH jest gorsze niż w PBC z powodu szybszej progresji włóknienia wątrobowego. Dlatego też chorzy z tym rozpoznaniem powinni być monitorowani metodą elastograficzną, jednak optymalne odstępy czasowe między badaniami nie są znane. Spełnienie kryteriów paryskich, a zwłaszcza stwierdzenie „martwicy kęsowej” o dużym nasileniu, otwiera drogę do leczenia immunosupresyjnego. U chorych ze średnią aktywnością zapalenia wątroby należy również rozważyć potrzebę włączenia leczenia immunosupresyjnego. Podobnie jak w AIH łączne stosowanie prednizonu/prednizolonu z azatiopryną pozwala na stosowanie mniejszych dawek GKS (minimalizacja działań niepożądanych), co jest szczególnie ważne u chorych z cholestazy chorobą wątroby. Na podstawie obserwacji klinicznych sugeruje się, że remisję stanu zapalnego w zespole nakładania PBC/AIH osiąga się w większym odsetku przypadków i za pomocą mniejszych dawek leków niż w samym AIH. Prawdopodobnie decyzja o wycofaniu immunosupresji w zespole nakładania powinna zapadać szybciej niż u chorych z AIH.

Zespół nakładania PBC z cholangiopatią-IgG4 był opisany zaledwie w kilku doniesieniach kazuistycznych [34]. Być może u chorych z PBC słabo odpowiadających na UDCA warto jest oznaczać stężenie surowicze IgG4.

REKOMENDACJE

- U około 10% chorych z PBC występują synchronicznie lub sekwencyjnie cechy histopatologiczne i/lub immunologiczne AIH. Podstawą rozpoznania zespołu nakładania PBC/AIH jest biopsja wątroby, której wykonanie należy rozważyć u chorych z nieproporcjonalnie do ALP zwiększoną aktywnością ALT lub zwiększonym stężeniem IgG.
- W przypadku współistnienia histopatologicznych cech PBC z martwicą kęsową o dużej aktywności do UDCA należy dołączyć lek immunosupresyjny i rozważyć taką terapię u chorych ze średnią płacikową aktywnością zapalną.

Zespół nakładania PSC/AIH

Zespołem nakładania PSC/AIH określa się współistnienie z obrazem radiologicznym PSC histopatologicznych, biochemicznych i serologicznych cech AIH. Obecność różnych cech AIH u chorych z PSC stwierdza się w szerokim zakresie od 7,6% do 53,8% [58, 59]. Z kolei nieprawidłowy obraz cholangiograficzny występuje u 42% chorych z AIH i UC. Zespół nakładania PSC/AIH występuje znacznie częściej u dzieci i młodocianych pacjentów, u których nosi też nazwę autoimmunologicznego zapalenia dróg żółciowych.

Zespół nakładania należy podejrzewać u chorych z PSC i obecnością martwicy kęsowej w badaniu histopatologicznym wątroby, zwiększonym stężeniem IgG lub obecnością autoprzeciwciał (ANA, SMA lub LKM). U chorych z pierwotnie rozpoznany AIH o zespole nakładania z PSC może świadczyć obecność świądu skóry, zwiększonej aktywności ALP, deformacji przewodów żółciowych (histopatologia, cholangiografia) lub utraty odpowiedzi na leczenie immunosupresyjne. Zaleca się wykonanie MRCP u chorych < 25. r.ż. z AIH i aktywnością ALP przekraczającą dwukrotnie GGN.

Chorzy z zespołem nakładania PSC/AIH odpowiadają w sposób umiarkowany na leczenie immunosupresyjne. Rokowanie u tych chorych jest nieco lepsze niż u chorych z samym PSC, lecz gorsze niż u chorych z samym AIH.

REKOMENDACJE

- Zespołem PSC/AIH określa się współistnienie klinicznych, biochemicznych, serologicznych i histopatologicznych cech PSC i AIH. Zespół ten występuje częściej u młodocianych pacjentów. Leczenie polega na łączeniu UDCA z lekami immunosupresyjnymi.
- Zaleca się wykonanie MRCP u chorych z AIH w wieku < 25. r.ż. i aktywnością ALP przekraczającą dwukrotnie GGN.

CHOROBY CHOLESTATYCZNE UWARUNKOWANE GENETYCZNIE

Determinanty genetyczne prowadzące do niedoboru białek transportowych układu wątrobowo-żółciowego są związane z chorobami cholestazy, takimi jak postępujące rodzinne wewnątrzwątrobowe zapalenie dróg żółciowych (*progressive familial intrahepatic cholestasis* – PFIC), ICP i kamica żółciowa. Poszczególne typy PFIC są spowodowane przez mutacje dotyczące bia-

łek transportowych znajdujących się w błonie kanalikowej hepatocytów [77]. W ostatnich latach wiedza na temat czynników genetycznych chorób cholestatycznych znacznie wzrosła i obecnie dostępne są testy genetyczne, które mogą być stosowane w przypadku: (a) chorób monogenicznych, takich jak PFIC, łagodna nawracająca cholestaza wewnątrzwątrobowa (*benign recurrent intrahepatic cholestasis* – BRIC), choroba Dubina-Johnsona i zespół Rotor oraz (b) chorób poligenicznych, takich jak kamica żółciowa lub uszkodzenie wątroby wywołane lekami (*drug-induced liver injury* – DILI). Informacja o rodzaju mutacji może pomóc w podjęciu decyzji dotyczących rodzaju postępowania terapeutycznego i prowadzenia wczesnej profilaktyki [77, 78].

Kamica żółciowa

Kamica pęcherzyka żółciowego jest jedną z najczęstszych chorób dróg żółciowych. Jest rozpoznawana u około 20% dorosłych Europejczyków [79, 80]. Zwiększone stężenie cholesterolu lub bilirubiny w żółci stanowi podstawę do powstawania złożeń żółciowych. U osób dorosłych są to najczęściej złoże cholesterolowe. Poza dobrze znanymi czynnikami ryzyka, takimi jak mała aktywność fizyczna czy otyłość, zidentyfikowano czynniki genetyczne, które są odpowiedzialne za prawie 40% ogólnego ryzyka wystąpienia kamicy. W badaniach GWAS (*genome-wide association study*) zidentyfikowano mutację genu *ABCG8* p. D19H jako czynnik ryzyka rozwoju kamicy żółciowej [81]. *ABCG8* koduje razem z *ABCG5* transportery, które przenoszą cholesterol z hepatocytów do kanalika żółciowego i dalej do światła jelita. Mutacja w genie *ABCG8* jest najczęstszym genetycznym czynnikiem ryzyka kamicy żółciowej [82]. Mutacja w genie *UGT1A1* w zespole Gilberta również zwiększa ryzyko kamicy.

Zespół kamicy żółciowej związanej z niskim stężeniem fosfolipidów w żółci

Chorzy z zespołem kamicy żółciowej związanej z niskim stężeniem fosfolipidów w żółci (*low phospholipid-associated cholelithiasis* – LPAC) cierpią na nawracającą kamice żółciową w wyniku mutacji białka MDR3 (gen *ABCB4*), odpowiedzialnego za transport fosfolipidów. Białko MDR3 znajduje się na błonie hepatocytów po stronie kanalików żółciowych. W wyniku mutacji zmniejsza się stężenie fosfolipidów w żółci, co powoduje wy-

trącanie się złożeń cholesterolu. Diagnoza kliniczna LPAC oparta jest na trzech kryteriach [83, 84]:

- Objawy ze strony dróg żółciowych przed 40. r.ż.
- Wykrycie kamicy wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (USG lub MRCP).
- Nawrót kamicy po cholecystektomii.

Stosowanie UDCA u większości chorych z LPAC może znacznie zmniejszyć ryzyko nawrotowej kamicy i jej powikłań, jednak leczenie trzeba rozpocząć wcześnie – w młodym wieku. Pomocne może być mikroskopowe badanie żółci, pomiar stężenia fosfolipidów w żółci oraz sekwencjonowanie genu *ABCB4*.

Mutacje i polimorfizmy w genie *ABCB4* są związane nie tylko z zespołem LPAC, lecz mogą także dotyczyć ICP, polekowych uszkodzeń wątroby lub PFIC typu 3, powodującej żółciową marskość wątroby. Wykrywanie wariantów genetycznych może być pomocne w diagnozowaniu i doradzaniu pacjentom, ale korelacje genotyp-fenotyp nie są precyzyjne. Warto zauważyć, że sekwencjonowanie całego genomu na dużą skalę w populacji islandzkiej wykazało znaczące powiązanie między wariantami *ABCB4* a chorobami wątroby i aktywnością enzymów wątrobowych w populacji ogólnej [85]. Warianty genu *ABCB4* zostały zidentyfikowane jako czynniki ryzyka podwyższonej aktywności aminotransferaz oraz występowania marskości wątroby i nowotworów dróg żółciowych i wątroby.

Aktualne wytyczne dotyczące kamicy żółciowej nie rekomendują skriningu genetycznego w celu wykrycia genotypów związanych z tą chorobą, jednak u młodych pacjentów z kamicią żółciową można rozważyć sekwencjonowanie genu *ABCB4* w celu potwierdzenia rozpoznania LPAC.

Wrodzone (rodzinne) zespoły cholestatyczne

To klinicznie heterogenna grupa rzadkich, dziedzicznych zaburzeń mających u podłoża mutacje genów *ATP8B1*, *ABCB11*, *ABCB4* kodujących transportery kanalikowe hepatocytów lub genów *TJP2*, *NR1H4* i *MYO5B*. Choroby te są klasyfikowane jako: (a) PFIC typu 1-6 z przeważnie złym rokowaniem oraz (b) BRIC z dobrą prognozą.

Postępujące rodzinne wewnątrzwątrobowe zapalenie dróg żółciowych (PFIC)

PFIC występuje z częstością 1 : 50 000. Zwykle już u dzieci powoduje ciężką cholestatyczną chorobę wątroby. Powszechnie objawia się świądem

i żółtaczką w pierwszym roku życia (2-9 miesięcy). Wewnątrz- i zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe nie są poszerzone. Przebieg choroby i fenotypy kliniczne są zróżnicowane, zazwyczaj charakteryzujące się rozwojem marskości wątroby w wieku 3-15 lat. Większość przypadków PFIC jest spowodowana przez mutację recesywną autosomalną w genach transporterów błonowych. Rozpoznanie PFIC ustala się za pomocą testów genetycznych analizujących sekwencję całego genu. Choroby zaliczane do PFIC rozpoczynają się we wczesnym dzieciństwie, jednak ich ekspresja kliniczna jest zróżnicowana, stąd nadzór nad tymi pacjentami często staje się obowiązkiem lekarzy zajmujących się dorosłymi.

PFIC typu 1 (PFIC-1), dawniej znana jako choroba Bylera, objawia się zazwyczaj w 1. r.ż. wyraźnym świądem skóry i progresją do marskości wątroby w wieku 2-7 lat. PFIC1 jest wynikiem mutacji genu *ATP8B1* [86], kodującego transporter odpowiedzialny za utrzymanie asymetrii błony komórkowej hepatocytów. Zmiana konfiguracji przestrzennej błony komórkowej u pacjentów z PFIC 1 upośledza wydzielanie kwasów żółciowych, co znajduje odzwierciedlenie w ich niskich stężeniach w żółci wątrobowej. Ekspresja *ATP8B1* jest wyższa w jelicie niż w wątrobie, dlatego hepatocyty mogą być „przeładowane” kwasami żółciowymi. Analiza laboratoryjna ujawnia podwyższoną aktywność ALP i prawidłową aktywność GGT. Biopsja wątroby wykazuje początkowo wyłącznie cholestazę, później rozwija się włóknienie i marskość. Wielu pacjentów z PFIC1 musi zostać poddanych transplantacji wątroby.

Mutacje w genie *ABCB11* (BSEP) powodują PFIC-2. Skutkują one zmniejszonym wydzielaniem kwasów żółciowych do żółci, przez co gromadzą się w wątrobie i uszkadzają komórki wątrobowe. Objawami PFIC-2 są świąd skóry i żółtaczką pojawiająca się zazwyczaj w ciągu pierwszych sześciu miesięcy życia. Choroba zwykle postępuje do marskości wątroby w ciągu pierwszych dwóch lat życia. W późniejszym okresie zwiększa się ryzyko wystąpienia HCC i CCA. W badaniach laboratoryjnych aktywność ALT jest wyższa, a ALP niższa niż w PFIC-1, przy czym w obu typach aktywność GGT pozostaje w normie [87]. Histopatologicznie stwierdza się początkowo cholestazę z zapaleniem oraz włóknienie.

Tworzenie się miceli w żółci zależy od prawidłowych proporcji w zawartości wody, kwasów żółciowych, fosfatydylocholine i cholesterolu. Niskie stężenia fosfolipidów żółciowych i wynikający z tego brak równowagi tych składników prowadzą do toksyczności kwasów żółciowych, jak również do przesylenia i krystalizacji cholesterolu

[88]. U pacjentów z PFIC-3 upośledzony jest transport fosfatydylocholine do żółci z powodu mutacji genu *ABCB4*. PFIC-3 może powodować objawy już w 1. r.ż. (do 30%), a marskość wątroby często rozwija się jeszcze w dzieciństwie. Niedobór *ABCB4* może również powodować wystąpienie objawów (umiarkowana żółtaczką) dopiero w późniejszym okresie życia. Testy laboratoryjne wykazują zwiększoną aktywność aminotransferazy i – w przeciwieństwie do PFIC typu 1 i 2 – podwyższone aktywności GGT. Pacjenci z PFIC-3 powinni przyjmować wyższe dawki UDCA (15-20 mg/kg mc/dobę), ale często konieczne jest przeszczepienie wątroby.

Niedawno u dzieci opisano PFIC-4, która jest wywołana przez mutację w genie kodującym białko TJP2. Podobnie jak w PFIC-1 i PFIC-2 aktywność GGT w surowicy nie jest zwiększona, w przeciwieństwie do wysokich stężeń bilirubiny i kwasów żółciowych. U niektórych pacjentów rozwija się HCC, a większość z nich wymaga transplantacji wątroby [89]. Mutację w genie *NR1H4* kodującym receptor jądrowy FXR stwierdzono u dzieci, u których cholestatyczna choroba wątroby wystąpiła w okresie noworodkowym i szybko postępowiała w kierunku schyłkowej marskości [90]. Chorobę tę nazwano PFIC-5. *MYO5B* koduje białko, które jest wymagane do polaryzacji hepatocytów. Mutacje tego genu są odpowiedzialne za trwałą, przemijającą lub nawracającą cholestazę. Choroba została oznaczona jako PFIC-6 [91].

Łagodna nawracająca cholestaza wewnątrzwątrobową (BRIC)

BRIC to rzadkie schorzenie, zwane dawniej zespołem Summerskilla-Walsh'a-Tygstrupa. Pierwszy rzut choroby występuje zazwyczaj w młodym wieku. BRIC charakteryzuje się długotrwałymi epizodami cholestazy z żółtaczką, świądem i zespołem złego wchłaniania [92]. Epizody te mogą być wywoływane przez czynniki egzogenne (infekcje, hormony lub inne leki). Objawy ustępują całkowicie po tygodniach lub miesiącach bez większych uszkodzeń wątroby. Mogą się powtarzać po bezobjawowym okresie trwającym kilka miesięcy lub nawet lat. Biopsja wątroby wykazuje cholestazę bez reakcji zapalno-martwiczej i bez włóknienia. Podczas remisji morfologia i funkcje wątroby są prawidłowe. W przeciwieństwie do PFIC nie występuje progresja do marskości wątroby. Analiza genetyczna wykazała różne mutacje w genach *ATP8B1* (BRIC 1) lub *ABCB11* (BRIC 2) [93, 94]. Chociaż brakuje obszerniejszych badań, to opisy przypadków podkreślają

umiarkowaną skuteczność terapeutyczną UDCA, ryfampicyny, drenażu nosowo-żółciowego lub plazmaferezy [21, 95].

REKOMENDACJE

- Choroba cholestatyczna wątroby u dzieci lub młodych dorosłych z prawidłową aktywnością GGT sugeruje zaburzenia w wątrobowej produkcji żółci na podłożu genetycznym.
- Rozpoznanie PFIC ustala się za pomocą testów genetycznych analizujących sekwencję całego genu.
- Odróżnienie BRIC od PFIC może wymagać wykonania biopsji wątroby.
- Postępowanie w BRIC polega na łagodzeniu objawów cholestazy w oczekiwaniu na normalizację parametrów biochemicznych oraz unikanie potencjalnych czynników wyzwalających (np. leki, toksyny).
- Postępowanie w PFIC polega na łagodzeniu objawów cholestazy i nadciśnienia wrotnego oraz monitorowaniu stopnia włóknienia wątrobowego i zaawansowania niewydolności wątroby, a także wątrobowym nadzorze onkologicznym (HCC, CCA), jednak zasady tego nadzoru nie są sprecyzowane.
- Kamica żółciowa jako objaw LPAC (wiek < 40 lat, złogi w wewnątrzwątrobowych drogach żółciowych, nawrót kamicy po cholecystektomii) wymaga stosowania ponadstandardowych dawek UDCA.

CHOLESTAZA POLEKOWA

Leki stanowią ważną przyczynę uszkodzenia wątroby (*drug induced liver disease* – DILI). Żółtaczkę polekową są przyczyną od 2% do 5% hospitalizacji, jakkolwiek żółtaczką może być objawem zarówno cholestatycznego, jak i miażdżowego uszkodzenia wątroby [96, 97]. Wiele powszechnie stosowanych leków może powodować DILI o profilu cholestatycznym (tab. 5). Jeśli lek uszkadza naczynia przewodów żółciowych, obraz kliniczny jest trudny do odróżnienia od PBC, zespołu nakładania PBC/AIH lub PSC małych przewodów żółciowych [98, 99].

Mechanizmy rozwoju DILI najczęściej wynikają z polimorfizmów genetycznych odpowiedzialnych za wysokie stężenie leku lub jego metabolitu w krwi lub żółci, obniżonej ekspresji białkowych transporterów zlokalizowanych w błonie kanalikowej i/lub zmniejszenia stężenia związków antyoksydacyjnych w hepatocycie, takich jak glutation [100].

Obraz kliniczny

Cholestaza polekowa może prezentować się jako proces ostry lub przyjmować skąpoobjawową postać przewlekłą. Do najczęstszych objawów DILI należą nudności, osłabienie, brak apetytu, a czasem dyskomfort lub ból w okolicy nadbrzusza, który występuje szczególnie często po uszkodzeniu wątroby przez amoksycylinę z kwasem klawulanowym lub erytromycynę [101, 102]. Objawy chorobowe pojawiają się po kilku tygodniach lub rzadziej miesiącach od rozpoczęcia przyjmowania leku. W przypadku niektórych leków mogą wystąpić do 2-3 tygodni po zaprzestaniu ich przyjmowania (np. amoksycylina z kwasem klawulanowym, penicyliny izoksazolilowe). Czasem można zaobserwować objawy skórne pod postacią świądu, tarczek cholesterolowych oraz ciemnych przebarwień (melanoderma) [99]. Znane są także przypadki współistnienia z DILI śródmiąższowego zapalenia nerek lub zapalenia gruczołów łzowych, np. po stosowaniu amoksycyliny z kwasem klawulanowym [101]. Przerwanie zażywania leku zazwyczaj nie powoduje natychmiastowego ustąpienia nieprawidłowości laboratoryjnych, co wynika z powolnej regeneracji cholangiocytozy.

Na podstawie obrazu histopatologicznego cholestatyczne DILI dzieli się na:

1. Ostre reakcje cholestatyczne bez zapalenia wątroby, w których cholestaza wynika z upośledzenia wytwarzania żółci i ma charakter wewnątrzkomórkowy, a w badaniu histopa-

Tabela 5. Leki mogące wywołać uszkodzenie wątroby o profilu cholestatycznym

Cholestaza bez zapalenia wątroby Steroidy anaboliczne, estrogeny, tamoksyfen, azatiopryna, infliksymab
Cholestaza z zapaleniem wątroby Izoniazyd, halotan, metyldopa, trójcykliczne antydepresanty, antybiotyki makrolidowe, amoksycylina z kwasem klawulanowym, azatiopryna, cefaleksyna, niesteroidowe leki przeciwzapalne, celekoksyb, tiklopidyna, karbamazepina, metformina, metamizol, gemcytabina, orlistat, gabapentyna, propafenon, izofluran, propylotiouracyl, itrakonazol, terbinafina, chlorpromazyna, fenofibrat, hydrochlortiazyd, atorwastatyna, metformina, chlorambucil, niektóre preparaty ziołowe (np. <i>senna</i> , <i>casca</i> , <i>lycopodium serratum</i>)
Cholestaza z uszkodzeniem przewodów żółciowych Pioglitazon, ofloksacyna, sole złota, amoksycylina z kwasem klawulanowym
Zespół zanikających przewodów żółciowych (duktopenia) Ajmalina, amitryptylina, amoksycylina z kwasem klawulanowym, ampicylina, azatiopryna, barbiturany, karbamazepina, chlorotiazyd, haloperidol, tolbutamid, trimetoprim-sulfametoksazol, troleandomycyna, fenylbutazon, ibuprofen, diazepam, D-penicylamina, fenytoina, tetracykliny, tiabendazol, estradiol
Stwardniające zapalenie dróg żółciowych Flokurydyna (podana dotętniczo), wstrzyknięcia środków obliterujących, np. hipertonicznej soli, formaldehydu, absolutnego alkoholu lub roztworu jodu do torbieli wątrobowych (jeśli jest komunikacja z drogami żółciowymi)

tologicznym są obecne cechy cholestazy kanalikowej bez nacieków zapalnych w obrębie przestrzeni wrotnych i płacików. Ten typ uszkodzenia wątroby obserwuje się najczęściej u pacjentów stosujących steroidy anaboliczne i estrogeny.

2. Ostra cholestaza z zapaleniem wątroby, w której we krwi obwodowej stwierdza się wysokie aktywności aminotransferaz, a w badaniu histopatologicznym poza cholestazą występują nacieki zapalne w przestrzeniach wrotnych i różnego stopnia uszkodzenie hepatocytów z ogniskami martwicy.
3. Ostra cholestaza z uszkodzeniem małych przewodów żółciowych, w której obraz histopatologiczny wykazuje różnego stopnia niszczenie cholangiocytów, bez istotnego uszkodzenia hepatocytów.
4. Przewlekłe uszkodzenie małych przewodów żółciowych, prowadzące do zmniejszenia ich liczby, włącznie z całkowitym ich zanikiem (duktopenia). W tym przypadku chorzy z reguły nie mają objawów klinicznych, a w badaniach laboratoryjnych obserwuje się przewlekłe zwiększoną aktywność ALP i/lub GGT. Czasem duktopenia może być wynikiem przebytego w przeszłości ostrego polekowego uszkodzenia przewodów żółciowych, które nie zostało odnotowane.

Rozpoznanie

Podstawą rozpoznania cholestatycznego DILI jest dokładnie zebrany wywiad, ukierunkowany na zażywane leki, z uwzględnieniem preparatów roślinnych oraz suplementów diety. Upływ czasu pomiędzy rozpoczęciem stosowania leku a pojawieniem się objawów uszkodzenia wątroby (okres latencji) zależy od rodzaju leku i może być krótki – wynoszący kilka godzin lub dni, średni – zazwyczaj 1-8 tygodni lub długi, tj. do 12 miesięcy. W diagnostyce DILI należy uwzględnić wszystkie leki zażywane w okresie 3-6 miesięcy przed rozpoznaniem choroby. W 1990 roku *Council of International Organizations of Medical Sciences* (CIOMS) ustaliła kryteria diagnostyczne, zgodnie z którymi wartość ilorazu ALT/ALP ≤ 2 jest wskaźnikiem cholestatycznego, a 2-5 cholestatyczno-mięszeniowego DILI [103]. U pacjentów ze współistniejącą inną chorobą wątroby lub zażywających jednocześnie wiele leków rozpoznanie DILI może być trudne.

W diagnostyce różnicowej należy przede wszystkim wykluczyć PBC, wirusowe zapalenia wątroby, AIH, posocznicę oraz cholestazę zewnątrz-

wątrobową. Wykonywanie testu reekspozycji na lek w celach diagnostycznych nie jest zalecane, aczkolwiek pojawienie się reakcji cholestatycznej po powtórnym podaniu tego samego leku jest ważnym argumentem potwierdzającym rozpoznanie DILI. Rola biopsji wątroby jest kontrowersyjna. Badanie to może być pomocne w ocenie zaawansowania uszkodzenia wątroby, np. w zespole zanikających przewodów żółciowych lub w wykluczeniu innej etiologii uszkodzenia wątroby, natomiast nie jest przydatne w większości przypadków DILI.

Leczenie

Podstawą leczenia DILI jest odstawienie leku będącego potencjalnym czynnikiem sprawczym. W przypadku narastających objawów cholestazy można podjąć próbę zastosowania UDCA i/lub GKS, jednak znaczenie takiego postępowania w szybkości regresji nieprawidłowości laboratoryjnych i histopatologicznych nie jest znane [5].

REKOMENDACJE

- Rozpoznanie polekowego uszkodzenia wątroby ustala się na podstawie analizy odstępu między datą rozpoczęcia stosowania potencjalnie hepatotoksycznego leku i datą wystąpienia objawów chorobowych, po wykluczeniu innych przyczyn uszkodzenia wątroby. Biopsja wątroby zwykle nie jest konieczna.
- Zaleca się natychmiastowe wycofanie podejrzanego leku i skrupulatne monitorowanie kliniczne i laboratoryjne. Próby leczenia UDCA lub GKS traktuje się jako postępowanie eksperymentalne, bowiem nie ma dowodów skuteczności takiego postępowania w kontrolowanych badaniach klinicznych.

CHOROBY CHOLESTATYCZNE W CIĄŻY

Cholestaza może występować u kobiet ciężarnych jako objaw przewlekłej lub ostrej choroby wątroby, która rozpoczęła się jeszcze przed zajściem w ciążę lub choroby, która pojawiła się w trakcie ciąży (np. kamica żółciowa). Osobną grupę stanowią cholestatyczne choroby wątroby ściśle związane z ciążą, których najlepszym przykładem jest ICP. Należy zaznaczyć, że żółtaczka może występować także w innych chorobach wątroby specyficznych dla ciąży (zespół HELLP, ostre stłuszczenie wątroby ciężarnych).

Kamica przewodowa

Ciąża zwiększa ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej. Postępowanie w kamicy żółciowej u ciężarnej jest w zasadzie takie samo jak poza ciążą z uwzględnieniem powszechnie obowiązujących zasad ochrony płodu. Rozpoznanie ustala się na podstawie objawów, wyników podstawowych badań laboratoryjnych i USG jamy brzusznej. W przypadkach diagnostycznie wątpliwych można wykonać MRCP (aparaturę niskoteslowy MRI), jako badanie nie wymagające podania kontrastu i bezpieczne dla płodu. W przypadku objawowej kamicy przewodowej wykonuje się ECPW z nacięciem brodawki Vatera i ewakuacją złożeń, dbając o jak najmniejsze narażenie ciężarnej na promieniowanie rentgenowskie.

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych (*intrahepatic cholestasis of pregnancy* – ICP) jest najczęstszą chorobą wątroby związaną z ciążą. Charakterystyczne objawy – świąd skóry i wzrost stężenia kwasów żółciowych w surowicy – pojawiają się najczęściej w III (około 75% przypadków), a rzadziej w II trymestrze i ustępują po porodzie. U pacjentek z ICP obraz USG wątroby i dróg żółciowych jest prawidłowy. W chorobie tej nie wykonuje się biopsji wątroby. ICP stanowi zagrożenie dla płodu, zwiększając ryzyko porodów przedwczesnych i znacznie rzadziej, zgonów okołoporodowych [104]. Z uwagi na fakt, że ICP pojawiająca się w jednej ciąży, z dużym prawdopodobieństwem wystąpi również w kolejnych ciążach, należy ciężarną poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu, aby mogła świadomie podjąć decyzję o zajściu w kolejną ciążę.

Epidemiologia i patogeneza

ICP występuje niemal we wszystkich grupach etnicznych, ze zmienną częstością w zależności od regionu świata. W Europie jest powikłaniem 0,5-1,5% ciąż [105]. Patogeneza ICP jest złożona. Istotną rolę odgrywają zarówno czynniki genetyczne (m.in. mutacje w genach *ABCB4* i *ABCB11*), hormonalne (rola metabolitów estradiolu i progesteronu), jak i środowiskowe (niedobory witaminowe i pierwiastków śladowych) [106]. Czynnikiem ryzyka są ICP w poprzednich ciążach lub u krewnych, starszy wiek matki, ciąża mnoga, ciąża z zapłodnienia pozaustrojowego, niepowściągliwe wymioty na początku ciąży i przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C.

ICP występuje częściej u kobiet, u których w trakcie stosowania doustnej antykoncepcji hormonalnej rozwinęła się cholestaza. ICP jest diagnozowana częściej w miesiącach zimowych.

Objawy u matki

Charakterystycznym objawem ICP jest świąd skóry o różnym nasileniu – od umiarkowanego do trudnego do zniesienia. Może dotyczyć całego ciała, jednak zwykle rozpoczyna się i dominuje w obrębie skóry dłoni i stóp. Zazwyczaj nasila się wieczorem i nocą, prowadząc do zaburzeń snu i znacznego upośledzenia jakości życia (rozdrażnienie, zmęczenie, wygórowane reakcje emocjonalne). W badaniu przedmiotowym najczęściej można stwierdzić przeczasy powstałe w wyniku drapania, bez pierwotnych wykwitów skórnych. Żółtaczka występuje u 14-25% chorych i pojawia się typowo po 1-4 tygodniach od wystąpienia świądu [107]. Rzadkim objawem jest biegunka tłuszczowa, połączona z zaburzeniami wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i spadkiem masy ciała. Inne objawy, takie jak bóle brzucha, gorączka, dekompensacja funkcji wątroby (wodobrzusze, encefalopatia), jak również żółtaczka bez towarzyszącego świądu skóry, nie są typowe dla ICP i zmuszają do poszukiwania innych przyczyn.

Objawy u płodu

ICP nie zagraża życiu matki, ale stanowi zagrożenie wystąpienia powikłań u płodu pod postacią bradykardii i zamartwicy wewnątrzmacicznej (do 44%), wewnątrzmacicznego obumarcia płodu (0,4-4,1%), porodu przedwczesnego (19-60%), obecności smółki w płynie owodniowym (do 27%), niskiej oceny noworodka w skali Apgar (< 7 pkt) lub zespołu zaburzeń oddychania noworodka. Ryzyko powikłań zwiększa się, gdy całkowite stężenie kwasów żółciowych w surowicy przekracza 40 $\mu\text{mol/l}$ [108].

Badania laboratoryjne

U ponad 90% pacjentek stwierdza się zwiększone stężenie całkowitych kwasów żółciowych w surowicy, co jest podstawowym kryterium rozpoznania ICP. Wartość przekraczającą 40 $\mu\text{mol/l}$ uznaje się za ciężką postać ICP, zwiększającą ryzyko powikłań dla płodu. U większości pacjentek (około 80%) stężenie kwasów żółciowych zawiera się w przedziale 10-40 $\mu\text{mol/l}$ i wówczas rokowanie dla płodu jest dobre [109]. Stosowanie UDCA

istotnie zwiększa stężenie całkowitych kwasów żółciowych, dlatego badanie to powinno być wykonane przed rozpoczęciem leczenia, a w trakcie leczenia ich stężenie nie może stanowić podstawy monitorowania odpowiedzi na UDCA. U około 20-60% pacjentek obserwuje się podwyższoną aktywność aminotransferaz, które zwykle nie przekraczają 2-10 x GGN [107].

Monitorowanie ich aktywności może być przydatnym wskaźnikiem odpowiedzi na leczenie. Stężenie bilirubiny całkowitej jest nieprawidłowe u około 25% pacjentek, rzadko przekracza jednak wartość 6 mg/dl. Aktywność GGT jest zwykle prawidłowa lub nieznacznie podwyższona (do 30% przypadków). Aktywność ALP nie jest przydatnym parametrem w ICP, ponieważ enzym ten produkowany jest przez łożysko. Parametry wydolności syntetycznej wątroby (albumina, INR) oraz liczba płytek krwi są w normie. Wydłużenie czasu protrombinowego, jeśli występuje, zwykle związane jest z niedoborem witaminy K, spowodowanym zaburzeniami wchłaniania jelitowego, a nie niewydolnością wątroby.

Podsumowując, rozpoznanie ICP opiera się na wystąpieniu u ciężarnej świądu skóry wraz z podwyższonym stężeniem całkowitych kwasów żółciowych w surowicy i umiarkowanym wzrostem aktywności aminotransferaz (w niektórych przypadkach występuje wysoka hipertransaminazemia). Warunkiem rozpoznania ICP jest wykluczenie innych przyczyn obserwowanych nieprawidłowości.

Leczenie

Celem leczenia jest złagodzenie klinicznych i biochemicznych objawów cholestazy oraz zapobieganie powikłaniom u płodu. UDCA w dawce 10-15 mg/kg/dobę jest lekiem z wyboru, powodującym u większości pacjentek zmniejszenie nasilenia lub ustąpienie świądu skóry oraz poprawę parametrów biochemicznych [110]. Lek jest zwykle dobrze tolerowany, bezpieczny zarówno dla matki, jak i płodu. Ostatnie metaanalizy wykazały, że UDCA ma wpływ na poprawę parametrów położniczych [111].

Wśród innych preparatów wykorzystywanych w leczeniu ICP wymienia się:

- Cholestyraminę podawaną doustnie w dawce 4-16 g/dobę, jednak lek ten może powodować biegunkę i przy dłuższym stosowaniu zaburza wchłanianie jelitowe witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.
- Hydroksyzynę doustnie w dawce 25-50 mg/dobę.
- S-adenozyl-L-metioninę dożylnie w dawce 800-1000 mg/dobę.

Wszystkie z wymienionych leków wykazują słabszą skuteczność w porównaniu z UDCA, więc są rzadko stosowane, w przypadku złej tolerancji UDCA. W sytuacji wydłużenia czasu protrombinowego należy rozpocząć suplementację witaminy K.

Ciężarna z rozpoznaną ICP powinna być poddana ścisłej kontroli położniczej. Indukcja porodu przy niepowikłanej, łagodnej ICP zalecana jest po osiągnięciu dojrzałości płuc w 36-38. tygodniu ciąży. W przypadku znacznie nasilonej cholestazy z towarzyszącą żółtaczką, ukończenie ciąży rozważa się od 34. tygodnia ciąży po ocenie dojrzałości płuc.

REKOMENDACJE

- Objawowa żółciowa kamica przewodowa występująca w ciąży jest wskazaniem do leczenia endoskopowego (ECPW + sfinkterotomia + wydobycie złogu). Podczas zabiegu zachowuje się zasadę jak najmniejszego narażenia ciężarnej na promieniowanie rentgenowskie.
- Rozpoznanie ICP opiera się na wystąpieniu w II lub III trymestrze świądu skóry i podwyższonego stężenia całkowitych kwasów żółciowych w surowicy, po wykluczeniu innych przyczyn uszkodzenia wątroby.
- Ciężką postacią ICP, zwiększającą ryzyko wystąpienia powikłań u płodu, definiuje stężenie kwasów żółciowych > 40 μmol/l.
- Ciężarna z ICP powinna zostać objęta ścisłą opieką położniczą i poinformowana o potencjalnych zagrożeniach dla płodu, co może mieć także znaczenie w podejmowaniu decyzji o zajściu w kolejną ciążę.
- Leczeniem z wyboru w ICP jest UDCA, zaleca się również indukację porodu między 36-38. tygodniem ciąży, wyjątkowo od 34. tygodnia ciąży po ocenie dojrzałości płuc płodu.

Piśmiennictwo

1. Habor A., Hartleb M., Milkiewicz P. i wsp.: Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące cholestatycznych chorób wątroby – adaptacja wytycznych europejskich. *Gastroenterol Klin* 2013, 5, 5-39.
2. Raszeja-Wyszomirska J., Wunsch E., Krawczyk M. i wsp.: Assessment of health related quality of life in polish patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016, 40, 471-479.

3. Stapelbroek J.M., van Erpecum K.J., Klomp L.W. i wsp.: Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. *J Hepatol* 2010, 52, 258-271.
4. Spaggiari M., Ballarin R., di Benedetto F. i wsp.: Does HIV-related cholangiopathy exist in the setting of liver transplantation? *AIDS* 2010, 24, 1072-1075.
5. European Association for the Study of the Liver: EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009, 51, 237-267.
6. Ledro-Cano D.: Suspected choledocholithiasis: endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangiopancreatography? A systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007, 19, 1007-1011.
7. Kremer A.E., Beuers U., Oude-Elferink R.P. i wsp.: Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs* 2008, 68, 2163-2182.
8. Beuers U., Kremer A.E., Bolier R. i wsp.: Pruritus in cholestasis: facts and fiction. *Hepatology* 2014, 60, 399-407.
9. Sherlock S., Scheuer P.J.: The presentation and diagnosis of 100 patients with primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 1973, 289, 674-678.
10. Rust C., Sauter G.H., Oswald M. i wsp.: Effect of cholestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest* 2000, 30, 135-139.
11. Kuiper E.M., van Erpecum K.J., Beuers U. i wsp.: The potent bile acid sequestrant colesevelam is not effective in cholestatic pruritus: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010, 52, 1334-1340.
12. Bachs L., Elena M., Piera M. i wsp.: Effects of long-term rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992, 102, 2077-2080.
13. Prince M.I., Burt A.D., Jones D.E.: Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002, 50, 436-439.
14. Sampaziotis F., Griffiths W.J.: Severe coagulopathy caused by rifampicin in patients with primary sclerosing cholangitis and refractory pruritus. *Br J Clin Pharmacol* 2012, 73, 826-827.
15. Wolfhagen F.H., Sternieri E., Hop W.C. i wsp.: Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 1997, 113, 1264-1269.
16. Terg R., Coronel E., Sordá J. i wsp.: Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2002, 37, 717-722.
17. Jones E.A., Neuberger J., Bergasa N.V.: Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *QJM* 2002, 95, 547-552.
18. Mitchell J.E.: Naltrexone and hepatotoxicity. *Lancet* 1996, 1, 1215.
19. Mayo M.J., Handem I., Saldana S. i wsp.: Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007, 45, 666-674.
20. Bergasa N.V., McGee M., Ginsburg I.H. i wsp.: Gabapentin in patients with the pruritus of cholestasis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2006, 44, 1317-1323.
21. Hegade V.S., Krawczyk M., Kremer A.E. i wsp.: The safety and efficacy of nasobiliary drainage in the treatment of refractory cholestatic pruritus: a multicentre European study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016, 43, 294-302.
22. Parés A., Herrera M., Avilés J. i wsp.: Treatment of resistant pruritus from cholestasis with albumin dialysis: combined analysis of patients from three centers. *J Hepatol* 2010, 53, 307-312.
23. Decock S., Roelandts R., Steenbergen W.V. i wsp.: Cholestasis-induced pruritus treated with ultraviolet B phototherapy: an observational case series study. *J Hepatol* 2012, 57, 637-641.
24. Leckie P., Tritto G., Mookerjee R. i wsp.: „Out-patient” albumin dialysis for cholestatic patients with intractable pruritus. *Aliment Pharmacol Ther* 2012, 35, 696-704.
25. Gross C.R., Malinchoc M., Kim W.R. i wsp.: Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease. *Hepatology* 1999, 29, 356-364.
26. Hegade V.S., Bolier R., Oude Elferink R.P.J. i wsp.: A systematic approach to the management of cholestatic pruritus in primary biliary cirrhosis. *Frontline Gastroenterol* 2016, 7, 158-166.
27. Cauch-Dudek K., Abbey S., Stewart D.E. i wsp.: Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Gut* 1998, 43, 705-710.
28. Goldblatt J., Taylor P.J., Lipman T. i wsp.: The true impact of fatigue in primary biliary cirrhosis: a population study. *Gastroenterology* 2002, 122, 1235-1241.
29. Newton J.L., Hollingsworth K.G., Taylor R. i wsp.: Cognitive impairment in primary biliary cirrhosis: symptom impact and potential etiology. *Hepatology* 2008, 48, 541-549.
30. Jones D.E., Sutcliffe K., Pairman J. i wsp.: An integrated care pathway improves quality of life in primary biliary cirrhosis. *QJM* 2008, 101, 535-543.
31. Ian Gan S., de Jongh M., Kaplan M.M.: Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience. *Dig Dis Sci* 2009, 54, 2242-2246.
32. Carbone M., Bufton S., Monaco A. i wsp.: The effect of liver transplantation on fatigue in patients with primary biliary cirrhosis: a prospective study. *J Hepatol* 2013, 59, 490-494.
33. Mang F.W., Michieletti P., O'Rourke K. i wsp.: Primary biliary cirrhosis, sicca complex, and dysphagia. *Dysphagia* 1997, 12, 167-170.
34. 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, 145-172.
35. Tsifetaki N., Kitsos G., Paschides C.A. i wsp.: Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomised 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis* 2003, 62, 1204-1207.
36. Handzlik-Orlik G., Holecki M., Wilczyński K. i wsp.: Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016, 7, 128-135.
37. Gasser R.W.: Cholestasis and metabolic bone disease – a clinical review. *Wien Med Wochenschr* 2009, 50, 291-308.
38. Benetti A., Crosignani A., Varenna M. i wsp.: Primary biliary cirrhosis is not an additional risk factor for bone loss in women receiving regular calcium and vitamin D supplementation: a controlled longitudinal study. *J Clin Gastroenterol* 2008, 42, 306-311.
39. Boulton-Jones J.R., Fenn R.M., West J. i wsp.: Fracture risk of women with primary biliary cirrhosis: no increase compared with general population controls. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 20, 551-557.
40. Guañabens N., Parés A.: Management of osteoporosis in liver disease. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011, 35, 438-445.
41. Guañabens N., Monegal A., Cerdá D. i wsp.: Randomized trial comparing monthly ibandronate and weekly alendronate for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2013, 58, 2070-2078.
42. Phillips J.R., Angulo P., Petterson T. i wsp.: Fat-soluble vitamin levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2001, 96, 2745-2750.
43. Gregory W.L., Game F.L., Farrer M. i wsp.: Reduced serum lipoprotein (a) levels in patients with primary biliary cirrhosis. *Atherosclerosis* 1994, 105, 43-50.

44. Longo M., Crosignani A., Battezzati P.M. i wsp.: Hyperlipidaemic state and cardiovascular risk in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002, 51, 265-269.
45. Crippin J.S., Lindor K.D., Jorgensen R. i wsp.: Hypercholesterolemia and atherosclerosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1992, 15, 858-862.
46. Griffiths L., Dyson J.K., Jones D.E.: The new epidemiology of primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2014, 34, 318-328.
47. Liu H., Norman G.L., Shums Z. i wsp.: PBC screen: an IgG/IgA dual isotype ELISA detecting multiple mitochondrial and nuclear autoantibodies specific for primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* 2010, 35, 436-442.
48. Newsome P.N., Cramb R., Davison S.M. i wsp.: Guidelines on the management of abnormal liver blood tests. *Gut* 2018, 67, 6-19.
49. Dickson E.R., Grambsch P.M., Fleming T.R. i wsp.: Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989, 10, 1-7.
50. Mayo M.J., Parkes J., Adams-Huet B. i wsp.: Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrhosis by serum enhanced liver fibrosis assay. *Hepatology* 2008, 48, 1549-1557.
51. Corpechot C., Carrat F., Poujol-Robert A. i wsp.: Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2012, 56, 198-208.
52. Tsochatzis E.A., Gurusamy K.S., Glud C. i wsp.: Ursodeoxycholic acid and primary biliary cirrhosis: EASL and AASLD guidelines. *J Hepatol* 2009, 51, 1084-1085.
53. Corpechot C., Chazouillères O., Rousseau A. i wsp.: A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2018, 378, 2171-2181.
54. Pells G., Mells G.F., Carbone M. i wsp.: The impact of liver transplantation on the phenotype of primary biliary cirrhosis patients in the UK-PBC cohort. *J Hepatol* 2013, 59, 67-73.
55. Lamberts L.E., Janse M., Haagsma E.B. i wsp.: Immune-mediated diseases in primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2011, 43, 802-806.
56. Gotthardt D., Chahoud F., Sauer P.: Primary sclerosing cholangitis: diagnostic and therapeutic problems. *Dig Dis* 2011, 29, 41-45.
57. Karlsen T.H., Følseraas T., Thorburn D. i wsp.: Primary sclerosing cholangitis – a comprehensive review. *J Hepatol* 2017, 67, 1298-1323.
58. Lindor K.D., Kowdley K.V., Harrison M.E., American College of Gastroenterology: ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015, 110, 646-659.
59. Sirpal S., Chandok N.: Primary sclerosing cholangitis: diagnostic and management challenges. *Clin Exp Gastroenterol* 2017, 10, 265-273.
60. Eaton J.E., Dzyubak B., Venkatesh S.K. i wsp.: Performance of magnetic resonance elastography in primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2016, 31, 1184-1190.
61. de Vries E.M., de Krijger M., Färkkilä M. i wsp.: Validation of the prognostic value of histologic scoring systems in primary sclerosing cholangitis: An international cohort study. *Hepatology* 2017, 65, 907-919.
62. Chaparro M., Trapero-Marugán M., Guijarro M. i wsp.: Dysplasia and colorectal cancer in a patient with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis: a case report and a short review of the literature. *J Crohns Colitis* 2013, 7, 61-65.
63. Abbas G., Lindor K.D.: Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Gastrointest Cancer* 2009, 40, 19-25.
64. Ono A., Fujimoto A., Yamamoto Y. i wsp.: Circulating tumor DNA analysis for liver cancers and its usefulness as a liquid biopsy. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol* 2015, 1, 516-534.
65. Doherty B., Nambudiri V.E., Palmer W.C.: Update on the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Curr Gastroenterol Rep* 2017, 19, 2.
66. Tabibian J.H., Lindor K.D.: Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: if withdrawal is bad, then administration is good (right?). *Hepatology* 2014, 60, 785-788.
67. Lindor K.D., Kowdley K.V., Luketic V.A. i wsp.: High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009, 50, 808-814.
68. Kaya M., Petersen B.T., Angulo P. i wsp.: Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2001, 96, 1059-1066.
69. Graziadei I.W., Wiesner R.H., Marotta P.J. i wsp.: Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999, 30, 1121-1127.
70. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y. i wsp.: A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012, 22, 1-14.
71. Okazaki K., Uchida K., Ikeura T. i wsp.: Current concept and diagnosis of IgG4-related disease in the hepato-bilio-pancreatic system. *J Gastroenterol* 2013, 48, 303-314.
72. Ohara H., Okazaki K., Tsubouchi H. i wsp.: Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2012, 19, 536-542.
73. Kamisawa T., Okazaki K.: Diagnosis and treatment of IgG4-related disease. [W:] Okazaki K. (red.) *IgG4-Related Disease. Current topics in microbiology and immunology*, t. 401, str. 19-33, Springer 2017.
74. Carruthers M.N., Topazian M.D., Khosroshahi A. i wsp.: Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015, 74, 1171-1177.
75. Sandanayake N.S., Church N.I., Chapman M.H. i wsp.: Presentation and management of post-treatment relapse in autoimmune pancreatitis/immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009, 7, 1089-1096.
76. Bairy I., Berwal A., Seshadri S.: Autoimmune hepatitis – primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *J Clin Diagn Res* 2017, 11, 7-9.
77. Hirschfield G.M., Chapman R.W., Karlsen T.H. i wsp.: The genetics of complex cholestatic disorders. *Gastroenterology* 2013, 144, 1357-1374.
78. Karlsen T.H., Lammert F., Thompson R.J.: Genetics of liver disease: from pathophysiology to clinical practice. *J Hepatol* 2015, 62, 6-14.
79. Aerts R., Penninx E.: The burden of gallstone disease in Europe. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 18 Suppl 3, 49-53.
80. European Association for the Study of the Liver: EASL clinical practice guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol* 2016, 65, 146-181.
81. Buch S., Schafmayer C., Völzke H. i wsp.: A genome-wide association scan identifies the hepatic cholesterol transporter ABCG8 as a susceptibility factor for human gallstone disease. *Nat Genet* 2007, 39, 995-999.
82. Krawczyk M., Wang D.Q., Portincasa P. i wsp.: Dissecting the genetic heterogeneity of gallbladder stone formation. *Semin Liver Dis* 2011, 31, 157-172.
83. Rosmorduc O., Hermelin B., Boelle P.Y. i wsp.: ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003, 125, 452-459.
84. Poupon R., Rosmorduc O., Boëlle P.Y. i wsp.: Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: a study of 156 consecutive patients. *Hepatology* 2013, 58, 1105-1110.
85. Gudbjartsson D.F., Helgason H., Gudjonsson S.A. i wsp.: Large-scale whole-genome sequencing of the Icelandic population. *Nat Genet* 2015, 47, 435-444.

86. Klomp L.W., Vargas J.C., van Mil S.W. i wsp.: Characterization of mutations in ATP8B1 associated with hereditary cholestasis. *Hepatology* 2004, 40, 27-38.
87. Pawlikowska L., Strautnieks S., Jankowska I. i wsp.: Differences in presentation and progression between severe FIC1 and BSEP deficiencies. *J Hepatol* 2010, 53, 170-178.
88. Smit J.J., Schinkel A.H., Oude Elferink R.P. i wsp.: Homozygous disruption of the murine mdr2 P-glycoprotein gene leads to a complete absence of phospholipid from bile and to liver disease. *Cell* 1993, 75, 451-462.
89. Sambrotta M., Strautnieks S., Papouli E. i wsp.: Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease. *Nat Genet* 2014, 46, 326-328.
90. Gomez-Ospina N., Potter C.J., Xiao R. i wsp.: Mutations in the nuclear bile acid receptor FXR cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat Commun* 2016, 7, 1-8.
91. Gonzales E., Taylor S.A., Davit-Spraul A. i wsp.: MYO5B mutations cause cholestasis with normal serum gamma-glutamyl transferase activity in children without microvillous inclusion disease. *Hepatology* 2017, 65, 164-173.
92. van der Woerd W.L., van Mil S.W., Stapelbroek J.M. i wsp.: Familial cholestasis: progressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010, 24, 541-553.
93. van Mil S.W., van der Woerd W.L., van der Brugge G. i wsp.: Benign recurrent intrahepatic cholestasis type 2 is caused by mutations in ABCB11. *Gastroenterology* 2004, 127, 379-384.
94. Stindt J., Ellinger P., Weissenberger K. i wsp.: A novel mutation within a transmembrane helix of the bile salt export pump (BSEP, ABCB11) with delayed development of cirrhosis. *Liver Int* 2013, 33, 1527-1535.
95. Folvik G., Hilde O., Helge G.O.: Benign recurrent intrahepatic cholestasis: review and long-term follow-up of five cases. *Scand J Gastroenterol* 2012, 47, 482-488.
96. Sgro C., Clinard F., Ouazir K. i wsp.: Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology* 2002, 36, 451-455.
97. Ostapowicz G., Fontana R.J., Schiødt F.V. i wsp.: Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002, 137, 947-954.
98. Aithal P., Day C.: The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut* 1999, 44, 731-735.
99. Erlinger S.: Drug-induced cholestasis. *J Hepatol* 1997, 26 Supp 1, 1-4.
100. Navarro V.J., Senior J.R.: Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006, 354, 731-739.
101. Hautekeete M.L., Brenard R., Horsmans Y. i wsp.: Liver injury related to amoxicillin-clavulanic acid: interlobular bile-duct lesions and extrahepatic manifestations. *J Hepatol* 1995, 22, 71-77.
102. Zafrani E.S., Ishak K.G., Rudzki C.: Cholestatic and hepatocellular injury associated with erythromycin esters: report of nine cases. *Dig Dis Sci* 1979, 24, 385-396.
103. Bénichou C.: Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J Hepatol* 1990, 11, 272-276.
104. Hay J.E.: Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008, 47, 1067-1076.
105. Abedin P., Weaver J.B., Egginton E.: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: prevalence and ethnic distribution. *Ethn Health* 1999, 4, 35-37.
106. Dixon P.H., Williamson C.: The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2016, 40, 141-153.
107. Bacq Y., Sapey T., Bréchet M.C. i wsp.: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997, 26, 358-364.
108. Glantz A., Marschall H.U., Mattsson L.A.: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004, 40, 467-474.
109. Geenes V., Chappell L.C., Seed P.T. i wsp.: Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014, 59, 1482-1491.
110. Bacq Y., Sentilhes L., Reyes H.B. i wsp.: Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012, 143, 1492-1501.
111. Kong X., Kong Y., Zhang F. i wsp.: Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore)* 2016, 95, 1-9.