Příspěvek k diferenciální diagnostice sklerozujících cholangitid

Martin Blaho, Petr Dítě, Martina Bojková, Martin Rydlo, Tomáš Kupka, Pavel Svoboda, Pavel Klvaňa, Arnošt Martínek

Gastroenterologické oddělení Interní kliniky LF OU a FN Ostrava

Souhrn

Sklerozující cholangitidy jsou skupinou chronických obstrukčních onemocnění žlučových cest, mezi které řadíme primární sklerozující cholangitidu (PSC), IgG4 asociovanou sklerozující cholangitidu (IgG4-SC) a sekundární sklerozující cholangitidu (SSC). Projevy onemocnění jsou podobné, častý je však i jejich asymptomatický průběh. IgG4-SC se řadí do skupiny IgG4 asociovaných onemocnění a nejčastěji je spojena s autoimunitní pankreatitidou 1. typu. Diagnostika IgG4-SC je založena na typickém histopatologickém obraze, vzhledu při zobrazovacích vyšetřeních, sérologickém vyšetření, současném postižení ostatních orgánů a odpovědi na terapii, přičemž IgG4-SC vykazuje ve většině případů dobrou odpověď na léčbu kortikoidy, kdežto u zbývajících jednotek je jedinou možností endoskopická intervence či transplantace jater. Sekundární sklerozující cholangitida se může vyvinout jako následek mnoha rozdílných inzultů působících na žlučový strom. Nejčastěji bývá popisována dlouhotrvající žlučová obstrukce, chirurgické poranění žlučového stromu, ischemie žlučového stromu v jaterních alotransplantátech nebo rekurující pankreatitidy. V diagnostice PSC využíváme sérologická a zobrazovací vyšetření, někdy se musíme uchýlit k jaterní biopsii. PSC je ve významné míře provázena přítomností idiopatických střevních zánětů, typicky ulcerózní kolitidou. Ve svém důsledku může vézt PSC k cirhóze jater a je prekancerózou hned několika malignit. Vzhledem k variabilní lokalizaci postižení žlučového stromu u výše uvedených jednotek je do diferenciální rozvahy potřeba zahrnout i některé malignity podjaterní krajiny – karcinom pankreatu a cholangiogení karcinom.

Klíčová slova: genetické faktory – IBD – IgG4 cholangitida – jaterní transplantace – karcinom žlučových cest – kyselina ursodeoxycholová – primární sklerozující cholangitida – sekundární cholangitida – sklerozující cholangitida

A contribution to the differential diagnostics of sclerosing cholangitides

Summary

Sclerosing cholangitides represent a group of chronic biliary obstructive diseases which include primary sclerosing cholangitis (PSC), IgG4 associated sclerosing cholangitis (IgG4-SC) and secondary sclerosing cholangitis (SSC). The manifestations of the diseases are similar, but their asymptomatic course is also frequent. IgG4-SC belongs to the group of IgG4 associated diseases and it is the most frequently related to type 1 autoimmune pancreatitis. Diagnosing of IgG4-SC is based on typical histopathological images, shape changes revealed by diagnostic imaging, serological tests, concurrent impairment of other organs and response to therapy, where IgG4-SC responds well to treatment with corticoids, whereas the only possibility for the remaining units is endoscopic intervention or liver transplantation. Secondary sclerosing cholangitis may develop as a result of many different insults affecting the biliary tree. Among them, the most frequently described include long-lasting biliary obstruction, surgical injury of the biliary tree, and ischemic cholangitis in liver allotransplants or recurrent pancreatitis. We use serological and imaging examination in PSC diagnostics, sometimes we have to resort to liver biopsy. PSC is to a significant degree accompanied by the presence of idiopathic bowel disease, typically ulcerative colitis. As a result, PSC may lead to cirrhosis of the liver and it is a precancerous condition of several malignancies. With regard to variable locations of the biliary tree injuries concerning the aforementioned units, also certain malignancies in subhepatic landscape need to be considered in the differential diagnosis: pancreatic cancer and cholangiogenous carcinoma.

Key words: genetic factors – IBD – IgG4 cholangitis – liver transplantation – bile duct cancer – ursodeoxycholic acid – primary sclerosing cholangitis – secondary cholangitis – sclerosing cholangitis

Úvod

Sklerozující cholangitidy jsou skupinou chronických obstrukčních onemocnění žlučových cest, kam řadíme **primární sklerozující cholangitidu (PSC)**, **IgG4 asociovanou sklerozující cholangitidu (IgG4-SC)** a **sekundární sklerozující cholangitidu (SSC)**. Jejich přesné rozlišení je důležité nejen vzhledem k odlišné prognóze, ale zejména kvůli odlišnému terapeutickému přístupu, kdy IgG4-SC vykazuje ve většině případů dobrou odpověď na léčbu kortikoidy, kdežto u zbývajících jednotek je jedinou možností endoskopická intervence či transplantace jater. Vzhledem k variabilní lokalizaci postižení žlučového stromu je do diferenciální rozvahy potřeba zahrnout i některé malignity podjatelní krajiny – karcinom pankreatu a cholangiogenní karcinom.

Primární sklerozující cholangitida

PSC patří mezi chronická cholestatická onemocnění s chronickou inflamací biliárního epitelu, což je příčinou vzniku multifokálně stenotických procesů na extrahepatickém i intrahepatickém biliárním stromu.

Prevalence onemocnění byla popsána v Evropě a v USA v rozmezí 6–16 osob na 100 000 obyvatel [1,2]. Přitom incidence nemoci, tj. počet nově diagnostikovaných osob na 100 000 obyvatel za kalendář rok, činí pouze 1 osobu na 100 000 obyvatel a je prakticky stejná v Evropě i v USA [3].

Studie Tanaky [4] sledující demografická data u japonské populace, tj. data nikoliv absolutně aplikovatelná na evropskou populaci, prokázala, že u IgG4 cholangitidy jednoznačně převládají muži – poměr mužů vs ženy 77 % vs 23 %, u PSC je tento poměr 54 vs 46 %. Průměrný věk je u skupiny IgG4 cholangitidy 69,3 roku, osoby s PSC byly mladší – 48,1 roku. Věková distribuce PSC se ale vyznačuje dvěma vrcholy – první vrchol diagnostikování nemoci se pohybuje v rozmezí 35–40 let věku a druhý v rozmezí 65–70 let věku.

IgG4 asociovaná sklerozující cholangitida

Je to onemocnění, které je součástí postižení řady orgánů, pro něž jsou společným znakem histomorfologické znaky, pozitivita imunoglobulinu G4 v krevním séru a nález positivity plazmatických buněk s imunoglobulinem G4 v tkáni příslušného orgánu (pankreas, plíce, žaludek, lymfatický systém a další).

Klinické symptomy jsou u obou chorob podobné – ikterus u IgG4 cholangitidy v 24 %, u PSC v 22 %, cholangitida u 20 % vs 17 %, asymptomatická forma v 54 % vs 55 %. Je evidentní, že obě nemoci, které si jsou sice klinickou symptomatologií zčásti podobné, jsou však dvě etiopatogeneticky, klinicky i výskytem komplikací odlišná onemocnění, a proto je zásadně třeba je správně diagnostikovat a odlišit. Především z pohledu komplikací je třeba diagnostikovat nemoci správně, protože v asi 10 % se u PSC vyskytuje cholangiokarcinom, což neplatí pro IgG4 cholangitidu. Zatímco PSC bývá až v 60–80 % provázena přítomností idiopatických střevních zánětů, IgG4 cholangitida, jako součást skupiny chorob označených IgG4 asociované nemoci, je přede-

vším spojena s autoimunitní pankreatitidou, sialoadenitidou, retroperitoneální fibrózou apod. [5].

Sekundární sklerozující cholangitida

Toto chronické cholestatické onemocnění se může vyvinout jako následek mnoha rozdílných inzultů působících na žlučový strom. Ačkoliv se většinou podaří identifikovat příčinu, přesná patogeneze zůstává často spekulativní. Etiologicky bývá nejčastěji popisována dlouhotrvající žlučová obstrukce, chirurgické poranění žlučového stromu (hlavně při cholecystektomiích), ischemie žlučového stromu v jaterních allotransplantátech či rekurující pankreatitidy.

IgG4 asociovaná sklerozující cholangitida

IgG4 asociovaná sklerozující cholangitida (IgG4-SC) se řadí do teprve nedávno přesněji definované skupiny IgG4 asociovaných onemocnění. Ta se vyznačují zánětem a později novotvorbou vaziva v postižených tkáních, charakteristickým histologickým obrazem s infiltrací plazmatickými buňkami tvořícími protilátky ve třídě IgG4, zvýšenými hladinami výše uvedených protilátek v krvi a dobrou odpovědí na léčbu kortikoidy. Z dalších zástupců této skupiny jmenujme např. autoimunitní pankreatitidu typu 1, retroperitoneální fibrózu, sklerozující sialoadenitidu či Riedelovu tyreoiditidu. Onemocnění však již bylo popsáno prakticky ve všech orgánech.

IgG4-SC nejčastěji postihuje starší muže ve věku mezi 50–60 lety, často manuálně pracující s více než rok trvající expozicí rozpouštědly, ropným produktům či průmyslovým plynům. Manifestuje se obstrukčním ikterem při koncentrické stenóze žlučodů, váhovým úbytkem, břišním diskomfortem. Další příznaky mohou vycházet z postižení ostatních orgánů – např. diabetes a steatorea při postižení sekreční složky slinivky břišní, hydronefróza s poškozením funkce ledvin při retroperitoneální fibróze.

Přesný patogenetický mechanismus není znám. Cirkulární a symetrické ztlustění stěny žlučododu postihuje jak stenotické úseky, tak úseky bez stenózy, které se cholangiograficky jeví normálně.

IgG4-SC charakteristicky postihuje především velké biliární vývody, a to jak extrahepatální, tak hilární. Stěna těchto vývodů je difúzně zesílena. Histologicky zánětlivé elementy jsou lokalizovány transmurálně, lymfoplazmatická infiltrace je, jak je typické pro ostatní IgG4 asociované nemoci, masivní. Častá je i přítomnost eozinofilů. Biliární epitel je na rozdíl od PSC zachován. Významná je abundantní přítomnost imunoglobulinu G4. Jaterní biopsie může u osob s IgG4 cholangitidou prokazovat periportální fibrózu a pozitivitu zánětlivých elementů včetně plazmatických buněk, přítomny jsou známky cholestázy. U přibližně 20 % nemocných je doložen pozitivní nález zvýšeného obsahu buněk s pozitivitou IgG4. V diferenciální diagnostice mezi IgG4 cholangitidou a PSC je někdy definitivní rozlišení velmi obtížné.

Diagnostika – HISORt kritéria

Diagnostika se doposud nejčastěji zakládá na tzv. HISORt kritériích [6]. Na obzoru jsou ovšem nové diagnostické

testy využívající poznatky získané moderními metodami sekvenování DNA (next-generation sequencing). Slibné je stanovení mRNA IgG a IgG4 z krve [7,8].

Diagnostická kritéria **HISORT** jsou založena na vyhodnocení různých typů vyšetření, postižení dalších orgánů a odpovědi na léčbu – Histologické vyšetření, Imaging (zobrazovací metody), Sérologické vyšetření, Other organ involvement (postižení ostatních orgánů), Response to therapy (odpověď na terapii).

Histologické vyšetření – fibroinflatorními změnami je postižena zejména submukóza žlučového, kdežto epitel zůstává intaktní [5], lymfoplazmocytární infiltrát bohatý na IgG4⁺ plazmatické buňky (> 10/zorné pole), storiformní fibróza (svým uspořádáním připomínající rohož) a obliterativní flebitida – důležité je však hodnotit materiál získaný klasickou biopsií, kartáčková cytologie je nedostačující.

Imaging – zobrazovací metody, změny jsou viditelné při ERCP či MRPC, na základě typu postižení žlučových cest lze detailněji klasifikovat do 4 podskupin.

Sérologické vyšetření – hladiny imunoglobulinů ve třídě IgG4 jsou zvýšeny.

Other organ involvement – postižení ostatních orgánů – diagnóza je podpořena výskytem některé z jiných manifestací IgG4 asociovaných onemocnění, nejčastější je spojení s AIP typu 1.

Response to therapy – odpověď na léčbu – na rozdíl od PSC a SSCH vykazuje IgG4-SC výbornou odpověď na imunosupresivní léčbu kortikoidy. K udržení remise vyžaduje většina pacientů malou dávku kortikoidů a/nebo azatioprinu. Přínos biologické léčby rituximabem – monoklonální protilátkou namířenou proti CD20⁺ lymfocytům, je dosud zvažován.

Primární sklerozující cholangitida

Primární sklerozující cholangitida (PSC) je charakterizována chronickým zánětem epitelu žlučových cest. Ten vede k vícečetným strikturám, které mohou postihnout celý žlučový strom. Postižení jsou spíše mladší jedinci mužského pohlaví, medián věku při diagnóze je 41 let [9] a významná je její asociace s nespecifickými střevními záněty (IBD). V diagnostice využíváme sérologická a zobrazovací vyšetření, někdy se musíme uchýlit k jaterní biopsii. Terapie je svízelná. Pozitivní vliv někdy podávané ursodeoxycholové kyseliny nebyl nikdy potvrzen, naopak některé studie hovoří o její škodlivosti. Ve svém důsledku může vézt PSC k cirhóze jater a je prekancerózou. Neprůchodnost žlučových cest lze řešit endoskopickou dilatací či zaváděním stentů do žlučových cest, jedinou účinnou léčbou je však jen transplantace jater, i když recidivy PSC ve štěpech nejsou vzácné.

Klinická manifestace

Mezi symptomy pacientů s PSC patří únava, ikterus, bolesti břicha, teploty. Až 50 % pacientů je však v době diagnózy asymptomatických. Prognóza pacientů vykazujících symptomy v době diagnózy je horší. Průměrná doba přežití či doba potřebná k transplantaci jater je u nich

kratší v porovnání se všemi pacienty s PSC – 9 oproti 12–18 roků [10,11].

Vztah k zánětlivé chorobě střeva

Přítomnost nespecifického střevního zánětu (IBD) je hlavní rizikový faktor rozvoje PCS. IBD (typicky ulcerózní kolitidou – UC) trpí totiž zároveň s PSC 60–80 % pacientů. Oproti tomu jen 4 % pacientů s UC mají PSC [12]. Pacienti trpící PSC a UC zároveň mají vyšší riziko rozvoje kolorektálního karcinomu, pouchitidy a peristomálních varixů po proktokolektomii než pacienti s UC samotnou [13–15].

Pacienti s diagnostikovanou PSC by i přes absenci příznaků IBD měli podstoupit koloskopii a při negativním nálezu by tato měla být za 5 let zopakována [16].

Bylo zjištěno, že kolektomie nezabrání eventuálnímu rozvoji PSC a naopak, že i po transplantaci jater pro pokračování PSC se může rozvinout UC [17].

Z některých pozorování vyplývá obrácený prognostický vztah mezi PSC a IBD. To znamená, že pacienti s lehčí formou PSC mají vyšší riziko rozvoje kolorektálního karcinomu jako komplikace UC, histologicky je u nich zánět střeva aktivnější a ve větším procentu dospějí ke kolektomii. Oproti tomu u pacientů s progresivní PSC vyžadujících transplantaci lze očekávat mírnější formu UC [18,19].

PSC jako prekanceróza

PSC lze považovat za prekancerózu hned několika malignit. Vzhledem k možné progresi PSC do stadia fibrózy až cirhózy jater je nutno počítat s rizikem rozvoje hepatocelulárního karcinomu (HCC) v cirhotickém terénu. 5–10 % pacientů má v průběhu života riziko rozvoje cholangio-genního karcinomu, častější jsou také malignity žlučníku [20]. Komorbidita PSC a IBD je spojena s větším rizikem rozvoje kolorektálního karcinomu v porovnání s přítomností UC nebo Crohnovy choroby samotné [13,21].

Genetická predispozice

Pacienti s příbuznými prvního stupně trpícími PSC mají 9–39krát vyšší riziko rozvoje onemocnění [22]. Byly identifikovány specifické HLA molekuly asociované s PSC. Nejsilnější genetické vazby PSC byly identifikovány právě v hlavním histokompatibilním komplexu [23]. Z dalších genů se ve zvýšené míře uplatňují ty, které ovlivňují získanou imunitu a rozpoznávání vlastních tkání [24].

Role bakteriální mikroflóry

Ve zvířecích modelech způsobuje přerůstání bakterií v tenkém střevě s následným přestupem do portálního řečiště pericholangitidu [25]. Jedna z hypotéz mechanismu rozvoje PSC je translokace bakterií záníceným střevem s následnou aktivací imunitního systému a zánětem žlučového stromu [26]. U lidí ale bakteremie ve venózní portální krvi není běžná. Role lidského mikrobiomu v rozvoji onemocnění je předmětem mnoha studií [7,27].

Adhezivní molekuly

Zánětlivé působky v rozvoji PSC stimulují tvorbu adhezivních molekul. Ty se pak podílejí na přechodu lymfocytů

do jater [28]. Např. adhezivní molekula MAdCAM-1 je za normálních okolností exprimována ve střevní slizniční stěně, při zánětu ji ale lze zastihnout v jaterním endotelu [29]. Některé z hypotéz patogeneze PSC zmiňují abe-

rantní homing lymfocytů, v němž hrají nezastupitelnou roli právě adhezivní molekuly [30].

Diagnostika

Diagnózu stanovíme na základě sérologických vyšetření, zobrazovacích metod a histologického vyšetření.

Biochemickým vyšetřením nemusíme zaznamenat žádnou patologii. Z patologických výsledků bývá nejčastěji zvýšena hodnota alkalické fosfatázy. Bilirubin bývá zvýšen jen u pacientů s významnými strikturami. Hodnoty jaterních transamináz bývají v normě, či dokonce snižené [12], při jejich elevaci je potřeba pojmout podezření na akutní biliární obstrukci či overlap syndrom s autoimunitní hepatitidou (AIH). Hodnoty albuminu, INR a počet destiček se odchyľují od normy většinou až při rozvoji cirhózy a portální hypertenze.

Ze **zobrazovacích metod** je na prvním místě cholangiografie – MRCP a ERCP. PSC se vyznačuje přítomností úseků s multifokálními anulárními zúženími intrahepatálních a/nebo extrahepatálních žlučovodů, které se střídají s úseky normálními či lehce dilatovanými (schéma 1, 2) [31]. Typické je difúzní postižení žlučovodů, ale až u 25 % jedinců je jen intrahepatální forma. MRCP vykazuje v diagnostice lepší výsledky než ERCP [32]. Je neinvazivní, bez radiační zátěže a cenově výhodnější. Senzitivita diagnostiky intrahepatálních forem onemocnění je díky možnosti vizualizace žlučovodů 3. a 4. řádu rovněž vyšší [33].

Biopsické vyšetření jater většinou není k určení diagnózy PSC nutné a uchylujeme se k němu zejména v případech podezření na PSC postihující jen žlučovody vyššího řádu špatně vizualizovatelné zobrazovacími vyšetřeními [12] či v případě podezření na overlap syndrom s AIH. Histologický nález ukáže periduktální fibrózu vrstvenou kolem ductu jako slupky cibule. Vzhledem k heterogennímu postižení žlučového stromu však nemusí být zachycena [34]. Biopsické vyšetření může být využito k posouzení stupně fibrózy a přechodu do cirhózy. Do praxe však v těchto případech začínají vstupovat moderní neinvazivní metody jako je elastografie [35].

Tranzientní elastografie je neinvazivní metoda vyšetření stupně tuhosti jater. Je tedy užitečná ke sledování

Schéma 1. Schematické porovnání cholangiografických nálezů u PSC a IgG4-ACH.
Upraveno podle [44]

PSC: krátké stenózy 1–2 mm (1) připomínající korálky na niti – krátké prstenčité stenózy se střídají s normálními či minimálně dilatovanými úseky (2), některé oblasti mohou omezenou arborizaci nitrohepatálních žlučovodů připomínat prořezaný strom (3), mezi přilehlými stenózami lze někdy zastihnout výchlipky připomínající divertikly (4)

IgG4-ACH: segmentální (5) a dlouhé stenózy s prestenotickou dilatací (6), stenóza spodní části společného žlučovodu (7)

Schéma 2. Rozdělení IgG4-ACH dle nálezů při zobrazovacích vyšetřeních. Upraveno podle [44]

Typ 1 – stenóza pouze ve spodní části společného žlučovodu

Typ 2 – stenózy postihují difúzně intrahepatální i extrahepatální žlučovody, u **typu 2a** zastihneme intrahepatální stenózy s prestenotickými rozšířeními a u **typu 2b** intrahepatální stenózy bez prestenotických dilatací a sníženou arborizaci žlučového stromu

Typ 3 – stenózy v oblasti jaterního hilu a spodní části společného žlučovodu

Typ 4 – stenózy žlučovodů pouze v oblasti jaterního hilu

poškození jaterní tkáně a přechodu ve fibrózu či cirhózu při již prokázané diagnóze PSC. Přístroj se sondou vysílá do tkáně vibrace. Ty vyvolávají elastické vlny, jejichž rychlost šíření koreluje se stupněm elasticity či tuhosti jaterní tkáně. S narůstající tuhostí jater stoupá rychlost šíření vln. Elastografie zastihne asi stonásobně větší objem tkáně než jaterní biopsie. Riziko zatížení chybou výběru vzorku tkáně je tedy podstatně nižší [36]. Mezi další výhody této metody patří rychlost vyšetření, její neinvazivní charakter a možnost snadného opakování. Elastografie může sloužit jako dostatečně přesná náhrada jaterní biopsie při určování stupně jaterní fibrózy [37].

Léčba

Největší počet studií se věnuje kyselině ursodeoxycholové (UDCHK) jako možnému léčivu zpomalujícímu progresi onemocnění. Metaanalýza 8 studií ale ukázala, že UDCHK nezpomaluje progresi PSC [38]. Vysoké dávky UDCHK (28–30 mg/kg/den) dokonce progresi podporují a zvyšují i riziko rozvoje kolorektálního karcinomu [39]. Evropská asociace pro studium jater (European Association for the Study of the Liver – EASL) podávání UDCHK ani nedoporučuje ani nezakazuje, kdežto americká (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) podávání nedoporučuje [12,40].

Pozitivní efekt imunosupresiv (kortikoidy, azatioprin, etanercept, takrolimus, cyklosporin, metotrexát, infliximab) nebyl potvrzen a jejich podávání není doporučeno [12,41].

Endoskopická intervence může zmírnit příznaky a sloužit jako prevence a léčba cholangitidy, její vliv na progresi onemocnění však znám není. K ERCP se uchylujeme v případech nových nebo zhoršujících se příznaků onemocnění k vyloučení významné stenózy žlučových cest. Ta je definována průsvitem lumen $\leq 1,5$ mm v hlavním žlučovodu a ≤ 1 mm ve společném jaterním žlučovodu [12]. Zúžení můžeme dilatovat balónkem, stentem či kombinací obou metod. Endoskopicky lze rovněž odebrat vzorek k biopstickému vyšetření při podezření na cholangiokarcinom, který je u pacientů s PSC častější než u zbytku populace a v případě výskytu významné stenózy definované výše bychom na něj měli vždy pomýšlet [12].

Indikace k transplantaci jater jsou podobné jako u ostatních chronických onemocnění jater a zahrnují dlouhotrvající závažný ikterus, recidivující cholangitidy nekontrolované antibiotiky, přechod do stadia jaterní cirhózy s komplikacemi vyplývajících z portální hypertenze nebo z její dekompenzace a jaterní selhání [42]. U 20–25 % pacientů dochází do 10 let od transplantace k recidivě onemocnění [12]. Specifickým případem je indikace k transplantaci jater v případě cholangiogenního karcinomu, jehož prekancerózou je právě PSC. Za dodržení velmi přísných kritérií po náročné neoadjuvantní přípravě mohou mít tito pacienti z transplantace užitek [12,43].

Závěr

Součástí heterogenní skupiny sklerozujících cholangitid je kromě primární sklerozující cholangitidy a sekun-

dární sklerozující cholangitidy i IgG4 asociovaná sklerozující cholangitida. IgG4 asociovaná sklerozující cholangitida je součástí skupiny chorob označovaných jako IgG4 asociovaná onemocnění. IgG4 asociovaná sklerozující cholangitida je velmi často spojena se současně diagnostikovanou autoimunitní pankreatitidou 1. typu, přičemž je kromě histomorfologických změn v parenchymu žlázy typická pozitivita IgG4 v krevním séru a masivní infiltrace parenchymu lymfatickými a plazmatickými buňkami obsahujícími G4 imunoglobulin.

Diferenciální diagnostika mezi primární sklerozující cholangitidou a IgG4 sklerozující cholangitidou je neobvykle důležitá. Zatímco PSC je onemocněním s potenciálem indukce cholangiokarcinomu, u autoimunitní formy tento vývoj nebyl popsán. Opakovaně byl pozorován vztah mezi PSC a nespecifickým střevním zánětem, nikoliv ale mezi střevním onemocněním a IgG4 cholangitidou. Medikamentózní terapie PSC je v naprosté většině případů neúspěšná a nemoc je efektivně léčena až jaterní transplantací, IgG4 cholangitida je ve vysokém procentu případů pozitivně ovlivněna podáním kortikosteroidů.

Již tyto uvedené odlišnosti v klinice, průběhu onemocnění a možnostech terapie obou chorob jsou dostatečným důvodem, proč je třeba na různé formy cholangitid pomýšlet, správně diagnostikovat, optimálně léčit a nemocné systematicky dispenzarizovat.

Literatura

1. Lindkvist B, Benito de Valle M, Gullberg B et al. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology* 2010; 52(2): 571–577. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.23678>>.
2. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J, et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003; 125(5): 1364–1369.
3. Kaplan GG, Laupland KB, Butzner D et al. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(5): 1042–1049.
4. Tanaka A, Tazuma S, Okazaki K et al. Nationwide survey for primary sclerosing cholangitis and IgG4-related sclerosing cholangitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21(1): 43–50. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jhbp.50>>.
5. Zen Y, Harada K, Sasaki M et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004; 28(9): 1193–1203.
6. Ghazale A, Chari ST, Zhang L et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008; 134(3): 706–715. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.12.009>>.
7. Maillette de Buy Wenniger LJ, Doorenspleet ME, Klarenbeek PL et al. Immunoglobulin G4+ clones identified by next-generation sequencing dominate the B cell receptor repertoire in immunoglobulin G4 associated cholangitis. *Hepatology* 2013; 57(6): 2390–2398. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.26232>>.
8. Hubers L, Doorenspleet M, Klarenbeek P et al. The IgG/IgG4 mRNA Ratio By Quantitative PCR Accurately Diagnoses IgG4-Related Disease and Predicts Treatment Response [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67(Suppl 10). Dostupné z WWW: <<http://acrabstracts.org/abstract/the-iggigg4-mrna-ratio-by-quantitative-pcr-accurately-diagnoses-igg4-related-disease-and-predicts-treatment-response/>>. [13.01.2017].
9. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *He-*

patology 2011; 53(5): 1590–1599. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24247>>.

10. Porayko MK, Wiesner RH, LaRusso NF et al. Patients with asymptomatic primary sclerosing cholangitis frequently have progressive disease. *Gastroenterology* 1990; 98(6): 1594–1602.

11. Broome U, Olsson R, Loof L et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38(4): 610–615.

12. Chapman R, Fevery J, Kalloo A et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010; 51(2): 660–678. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.23294>>.

13. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endos* 2002; 56(1): 48–54.

14. Penna C, Dozois R, Tremaine W et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis occurs with increased frequency in patients with associated primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38(2): 234–239.

15. Wiesner RH, LaRusso NF, Dozois RR et al. Peristomal varices after proctocolectomy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1986; 90(2): 316–322.

16. Fevery J, Henckaerts L, Van Oirbeek R et al. Malignancies and mortality in 200 patients with primary sclerosing cholangitis: a long-term single-centre study. *Liver Int* 2012; 32(2): 214–222. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02575.x>>.

17. Verdonk RC, Dijkstra G, Haagsma EB et al. Inflammatory bowel disease after liver transplantation: risk factors for recurrence and de novo disease. *Am J Transplant* 2006; 6(6): 1422–1429.

18. Marelli L, Xirouchakis E, Kalambokis G et al. Does the severity of primary sclerosing cholangitis influence the clinical course of associated ulcerative colitis? *Gut* 2011; 60(9): 1224–1228. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2010.235408>>.

19. Navaneethan U, Venkatesh PG, Mukewar S et al. Progressive primary sclerosing cholangitis requiring liver transplantation is associated with reduced need for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(5): 540–546. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.01.006>>.

20. Bergquist A, Ekblom A, Olsson R et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2002; 36(3): 321–327.

21. Lindstrom L, Lapidus A, Ost A et al. Increased risk of colorectal cancer and dysplasia in patients with Crohn's colitis and primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum* 2011; 54(11): 1392–7. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/DCR.0b013e31822bbcc1>>.

22. Bergquist A, Lindberg G, Saarinen S et al. Increased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. *J Hepatol* 2005; 42(2): 252–256.

23. Karlsen TH, Franke A, Melum E et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2010; 138(3): 1102–1111. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2009.11.046>>.

24. Melum E, Franke A, Schramm C et al. Genome-wide association analysis in primary sclerosing cholangitis identifies two non-HLA susceptibility loci. *Nat Genet* 2011; 43(1): 17–19. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ng.728>>.

25. Lichtman SN, Sartor RB. Hepatobiliary injury associated with experimental small-bowel bacterial overgrowth in rats. *Immunol Res* 1991; 10(3–4): 528–531.

26. O'Mahony CA, Vierling JM. Etiopathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2006; 26(1): 3–21.

27. Palmer KR, Duerden BI, Holdsworth CD. Bacteriological and endotoxin studies in cases of ulcerative colitis submitted to surgery. *Gut* 1980; 21(10): 851–854.

28. Borchers AT, Shimoda S, Bowlus C et al. Lymphocyte recruitment and homing to the liver in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Semin Immunopathol* 2009; 31(3): 309–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00281-009-0167-2>>.

29. Grant AJ, Lalor PF, Hubscher SG et al. MAdCAM-1 expressed in chronic inflammatory liver disease supports mucosal lymphocyte adhesion to hepatic endothelium (MAdCAM-1 in chronic inflammatory liver disease). *Hepatology* 2001; 33(5): 1065–1072.

30. Grant AJ, Lalor PF, Salmi M et al. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet* 2002; 359(9301): 150–157.

31. MacCarty RL, LaRusso NF, Wiesner RH et al. Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology* 1983; 149(1): 39–44.

32. Dave M, Elmunzer BJ, Dwamena BA et al. Primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of diagnostic performance of MR cholangiopancreatography. *Radiology* 2010; 256(2): 387–396. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1148/radiol.10091953>>.

33. Kaltenthaler E, Vergel YB, Chilcott J et al. A systematic review and economic evaluation of magnetic resonance cholangiopancreatography compared with diagnostic endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Health Technol Assess* 2004; 8(10; iii): 1–89.

34. Burak KW, Angulo P, Lindor KD Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? *Am J Gastroenterol* 2003; 98(5): 1155–1158.

35. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. *Hepatology* 2006; 43(5): 1118–1124.

36. Wong GL. Transient elastography: Kill two birds with one stone? *World J Hepatol* 2013; 5(5): 264–274. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4254/wjh.v5.i5.264>>.

37. Abd El Rihim AY, Omar RF, Fathalah W et al. Role of fibroscan and APRI in detection of liver fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Arab J Gastroenterol* 2013; 14(2): 44–50. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajg.2013.05.002>>.

38. Triantos CK, Koukias NM, Nikolopoulou VN et al. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(8): 901–910. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2036.2011.04822.x>>.

39. Eaton JE, Silveira MG, Pardi DS et al. High-dose ursodeoxycholic acid is associated with the development of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(9): 1638–1645. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2011.156>>.

40. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51(2): 237–267. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009>>.

41. Hommes DW, Erkelens W, Ponsioen C et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized study of infliximab in primary sclerosing cholangitis. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42(5): 522–526. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181662426>>.

42. [European Association for the Study of the Liver]. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol* 2016; 64(2): 433–485. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>>.

43. Darwish Murad S, Kim WR, Harnois DM et al. Efficacy of neoadjuvant chemoradiation, followed by liver transplantation, for perihilar cholangiocarcinoma at 12 US centers. *Gastroenterology* 2012; 143(1): 88–98.e3. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2012.04.008>>.

44. Nakazawa T, Naitoh I, Hayashi K et al. Diagnosis of IgG4-related sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2013; 19(43): 7661–7670. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i43.7661>>.

MUDr. Martin Blaho

✉ blackmoon.martin@gmail.com

Gastroenterologické oddělení Interní kliniky LF OU
a FN Ostrava

www.fno.cz

Doručeno do redakce 14. 9. 2016

Přijato po recenzi 8. 11. 2016