PSC-IBD: specifický fenotyp idiopatického střevního zánětu asociovaný s primární sklerózující cholangitidou

Lukáš Bajer, Pavel Wohl, Pavel Drastich

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

Souhrn

Primární sklerózující cholangitida (PSC) je progresivní chorobou žlučových cest a ve vyspělých zemích představuje jednu z nejčastějších indikací ortotopické transplantace jater (OLTx), která je zároveň jedinou doposud známou kurativní metodou. U přibližně 70 % pacientů je PSC doprovázena idiopatickým střevním zánětem (IBD). Ten je pro svoje četná klinická a etiopatogenetická specifika považován za samostatný fenotyp IBD, odlišný od lépe definovaných chorob: ulcerózní kolitidy (UC) a Crohnovy choroby (CD). V literatuře bývá onemocnění obvykle označováno jako „PSC-IBD.“ Ve většině případů se manifestuje jako klinicky mírná extenzivní kolitida s pravostrannou predominancí. Dalšími se zvýšenou frekvencí zastoupenými morfologickými znaky jsou „back-wash“ ileitida a „rectal-sparing“. Pacienti s PSC-IBD jsou ohroženi vysokým rizikem vzniku kolorektálních neoplazií s tendencí k rychlé progresi. Pankoloskopické vyšetření s chromoendoskopií či etážovým odběrem biopsií musí být u této skupiny nemocných prováděno v intervalu 1–2 let. Již při nálezů nízkého stupně dysplazie musí být zváženo provedení profylaktické kolektomie. Farmakologická léčba PSC-IBD se řídí obdobnými algoritmy jako terapie UC a CD, má však svoje specifika, která zohledňují především souběžnou chorobu jater. Metodou volby v léčbě chirurgické je proktokolektomie s ileo-pouch-anální anastomózou (IPAA). Pacienti s PSC-IBD a IPAA vykazují zvýšené riziko rozvoje pouchitidy. Průběh střevního zánětu po OLTx se může navzdory podávané imunosupresi významně zhoršit. U mnoha pacientů dokonce choroba vzniká až de novo po OLTx a může ovlivňovat riziko rekurence PSC v jaterním štěpu.

Klíčová slova: idiopatický střevní zánět – primární sklerózující cholangitida – PSC-IBD

PSC-IBD: specific phenotype of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis

Summary

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a progressive disease of the biliary tree which represents one of the most frequent indications for orthotopic liver transplantation (OLTx) in developed countries. LTx is currently the only curative procedure for PSC. Concomitant inflammatory bowel disease (IBD) is present in approximately 70 % of patients with PSC. Such colitis in PSC has specific clinical and etiological features and is considered as a distinct phenotype of IBD often referred to as “PSC-IBD”. The phenotype usually manifests as mild extensive colitis with right-sided predominance. Other morphological features, such as back-wash ileitis and rectal sparing, are also increasingly prevalent in PSC-IBD. Moreover, patients with PSC-IBD have increased risk towards developing colorectal neoplasia which tend to be highly progressive. Therefore, total colonoscopy employing multiple random biopsies or chromoendoscopy should be performed every 1–2 years once PSC-IBD is diagnosed. Even detection of low-grade dysplasia in colonic mucosa should lead towards prophylactic colectomy consideration in patients with PSC-IBD. Recommendations regarding pharmacological therapy are based on the similar principles as in Crohn’s disease and ulcerative colitis. However, status of the liver disease should always be taken into account. Proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis (IPAA) is a method of choice in the field of surgical therapy of PSC-IBD. The clinical course of PSC-IBD may deteriorate after OLTx despite immunosuppressive therapy administration. IBD can even develop de-novo after OLTx and may significantly influence the risk ratio for PSC recurrence in the liver graft.

Key words: inflammatory bowel disease – primary sclerosing cholangitis – PSC-IBD

Úvod

Primární sklerózující cholangitida je progresivní cholestatická choroba jater charakterizovaná zánětem, fibrózou a stenózami malých a/nebo velkých větví žlučového stromu. Onemocnění může vést až k jaterní cirhóze, transplantaci jater či úmrtí. V rámci Evropy má PSC nejvyšší incidenci v severních zemích (1,3/100 000 obyvatel/rok v Norsku), zatímco v jihoevropských zemích je výskyt znatelně nižší (0,07/100 000 obyvatel/rok ve Španělsku). Téměř 2krát častěji se nemoc vyskytuje v mužské populaci [1–3]. Přesná data o výskytu v České republice k dispozici nejsou. Z bezmála 1 500 pacientů, kteří podstoupili transplantaci jater v pražském IKEM v letech 1995–2017, byl však přibližně každý 10. zařazen na čekací listinu právě z indikace pokročilé PSC.

U přibližně 70 % (dle různých studií 55–99 %) pacientů je PSC doprovázena idiopatickým střevním zánětem (inflammatory bowel disease – IBD) [4]. Tuto asociaci mezi onemocněními dvou různých orgánů zařadil traktu popsal Warren již v roce 1966 [5]. Střevní zánět u PSC je v praxi ve více než 75 % případů kvalifikován jako ulcerózní kolitida (ulcerative colitis – UC), méně často pak jako Crohnova nemoc (Crohn's disease – CD). Typické histologické znaky CD jsou však vyjádřeny jen velmi vzácně, postižení je vázáno téměř výhradně na tlusté střevo (CD se může vyskytovat v jakékoliv části trávicí trubice), a diagnóza tak často nakonec bývá překvalifikována na UC. Zejména starší literatura popisuje PSC jako extraintestinální (hepatobiliární) manifestaci IBD, především UC. Tato definice ale může být zavádějící, jelikož se PSC u přibližně poloviny pacientů vyvíjí často i mnoho let před IBD, v jiných případech naopak vzniká dlouho po provedení proktokolektomie [6–8].

Střevní zánět doprovázející PSC vykazuje četná patogenetická, morfologická a klinická specifika (tab). Genetický podklad je v porovnání s „klasickými“ fenotypy IBD (UC a CD) taktéž odlišný. V současné době je tedy toto střevní onemocnění považováno za zcela samostatný fenotyp IBD. V literatuře se většinou označuje jako „PSC-IBD“, případně jako „PSC-UC“ nebo „PSC-CD“ (dle toho, kterému z klasických fenotypů IBD se u daných pacientů více podobá) [9–11].

Tab. Nejčastěji zastoupené klinické a morfologické rysy PSC-IBD

extenzivní kolitida (pankolitida) s pravostrannou predominancí
mírný či zcela klidový klinický průběh
back-wash ileitida
rectal-sparing
vysoké riziko vzniku kolorektálních neoplazií
zvýšený výskyt pouchitidy u pacientů po proktokolektomii s IPAA
zvýšené riziko krvácení z peristomálních varixů u pacientů s ileostomií

IPAA – ileo-pouch-anální anastomóza/Ileal Pouch-Anal Anastomosis

Klinický obraz PSC a IBD

Diagnostika a klinický průběh PSC

V období předcházejícím rozmach moderních zobrazovacích a endoskopických metod byla PSC považována za zcela raritní onemocnění. Záchyt PSC však významně vzrostl s nástupem ERCP (endoskopická retrogradní cholangiopankreatografie) v 70. letech minulého století a posléze MRCP (magnetická rezonanční cholangiopankreatografie/Magnetic Resonance CholangioPancreatography) v 90. letech minulého století. V dnešní době je ERCP rezervována pro terapeutické účely a jako čistě diagnostický nástroj je preferována MRCP (obr. 1) [12]. Normální nález na cholangiogramu však s jistotou nevylučuje diagnózu PSC, tzv. „small-duct“ forma, tedy onemocnění malých žlučovodů, je totiž detekovatelná pouze na základě jaterní biopsie. Změny navíc mohou být vyjádřeny fokálně, a ani histologické vyšetření punktátu tak nemusí změny na drobných žlučovodech vždy zachytit [13]. V přibližně 10–20 % případů PSC koinciduje s autoimunitní hepatitidou (AIH). Tento stav, dříve označovaný jako „overlap-syndrome AIH/PSC“, má svoje diagnostická a léčebná specifika, z větší části diktovaná autoimunitní složkou choroby [14,15].

Tiže projevů spojených s PSC je variabilní, pohybující se od asymptomatické elevace ALP až k významnému ikteru, refrakternímu pruritu, cholangiogenní sepsi a plné paletě symptomů vyplývajících z jaterní dysfunkce a pokročilé portální hypertenze. Zmíněné těžké projevy choroby, vedoucí k nutnosti transplantační léčby nebo až k úmrtí, nastupují však zpravidla po mnoha letech jejího trvání [12,15].

Morfologie a aktivita PSC-IBD

PSC-IBD se v až 95 % případů manifestuje jako pankolitida. V rámci tohoto extenzivního postižení tračníku bývají mor-

Obr. 1. Cholangiogram u pacienta s PSC. Typické změny zachycené při MRCP: vícečetné segmentální striktury a dilatace žlučového stromu s charakteristickým „korálkováním“

fologické změny často nejvíce vyjádřeny v pravostranném kolon (obr. 2). Někdy dokonce hovoříme o „pravostranné kolitidě“, což odlišuje tento fenotyp IBD od ulcerózní kolitidy. U té rozsah zánětu tradičně sleduje osu proktitida → levostranná kolitida → pankolitida, přičemž nejvýznamnější změny nacházíme zpravidla v rektu (a k posouzení aktivity zánětu tak mnohdy postačí sigmoideoskopie). U PSC-IBD bývá rektum naopak se zvýšenou frekvencí (u přibližně jedné třetiny pacientů) intaktní, hovoříme pak o tzv. rectal-sparingu. Dalším častěji zastoupeným morfologickým znakem PSC-IBD bývá „backwash-ileitida“, tedy reaktivní zánětlivé postižení terminálního ilea doprovázející inflamaci céka. Tento nálezný bývá přítomen v asi v 17 % případů.

Navzdory vysoké prevalenci pankolitidy mívá PSC-IBD zpravidla mírný klinický průběh. Typické symptomy IBD (především průjemy, tenezmy, krvavá příměs ve stolici atp) buď zcela chybějí, nebo bývají ve většině případů taktéž relativně mírné. Relapsy choroby a nutnost kortikoterapie či hospitalizace nebývají u této skupiny pacientů s IBD obvyklé. Přesto může mít u části pacientů PSC-IBD refrakterní průběh, vyžadující nasazení agresivní farmakoterapie, nebo dokonce provedení proktokolektomie [10,11,14,16,17].

Obr. 2. Endoskopický nálezný u PSC-IBD: extenzivní kolitida s pravostrannou predominancí zánětlivých změn. Aktivní zánětný v céku (nahore) s úbytkem inflamatorních změn distálním směrem (dole)

Specifika endoskopie a kolorektální neoplazie u PSC-IBD

Vzhledem k pravostranné predominanci a častému ušetření rekta by se endoskopie u pacientů s PSC neměla nikdy omezovat na sigmoideoskopické vyšetření. Protože nemusejí být zánětlivé změny při typicky mírném průběhu choroby vyjádřeny makroskopicky, je za účelem vyloučení PSC-IBD vždy nutné doplnit pankoloskopické vyšetření o biopsii ze všech anatomických částí tlustého střeva (cékum až rektum). U pacientů s PSC bez průkazu IBD lze při absenci symptomů za racionální interval pro zopakování koloskopie považovat 3–5 let [11].

Potvrzení diagnózy PSC-IBD bez ohledu na aktivitu zánětu a věk pacienta naopak implikuje pravidelné protokolární koloskopické vyšetření v intervalu 1–2 let [17]. Důvodem je vysoký výskyt kolorektálních (navíc často rychle progredujících) neoplazií u PSC-IBD. Kumulační riziko vzniku kolorektálního karcinomu (Colorectal Cancer – CRC) do 10 a 20 let od stanovení diagnózy je 7–14 % a 18–31 %. U UC jsou pro ilustraci tyto hodnoty podstatně nižší: 2 % a 7 %, byť i zde je oproti běžné populaci riziko významně zvýšeno [18–20]. Neoplazie u PSC-IBD postihují ve více než 60 % případů pravostranné kolon, a provedení neodůvodněné inkompletní koloskopie je proto opět hrubou chybou [10,21]. Dle doporučení ECCO (European Crohn's and Colitis Organisation) je preferováno vyšetření za použití chromoendoskopie (metoda využívající tkáňová barviva) s následnou cílenou biopsií suspektních úseků sliznice. Alternativou je koloskopie s etážovým odběrem kvadrantových biopsií (tzv. „random-biopsy“) každých 10 cm, doplněná o cílené biopsie všech suspektních strukturálních změn [17]. Již nálezný nízkého stupně dysplazie (low-grade – LGD) by měl vést k vážné úvaze o provedení profylaktické proktokolektomie (netýká se kompletně odstranitelných polypoidních lézí). 5leté riziko progresu LGD do vysokého stupně dysplazie (high-grade – HGD), nebo dokonce adenokarcinomu v tomto případě totiž dosahuje 33–54 %. Nálezný HGD by pak měl být k profylaktické proktokolektomii referován vždycky [22–24].

Léčba PSC-IBD a její specifika Farmakoterapie u PSC-IBD

Medikamentózní terapie PSC-IBD se v zásadě řídí doporučeními platnými pro UC a CD, ovšem je při ní třeba pečlivě zohledňovat její dopad na průběh základní jaterní choroby [15]. Základním farmakem v terapii PSC-IBD je mesalazin. Vzhledem k většinou mírnému průběhu PSC-IBD postačuje mesalazin v monoterapii dlouhodobě u až 77 % pacientů. Navíc se předpokládá jeho chemopreventivní úloha v prevenci CRC [6,25]. Kortikosteroidy jsou k chronické udržovací terapii nevhodné a s ohledem na nízkou frekvenci relapsů u PSC-IBD není jejich užívání časté. U nemocných s PSC je k užití steroidů třeba přistupovat obezřetně vzhledem k riziku infekčních komplikací (cholangiogenní sepse) a zhoršení kostní choroby, která je v různé intenzitě přítomna u většiny pacientů s PSC [15,26]. Taktéž léčba

imunosupresivy musí probíhat se zvýšenou opatrností. Známy hepatotoxický účinek azatioprinu může být u PSC-IBD až 10krát větší než u pacientů s UC. Jeho nasazení by vždy mělo předcházet vyšetření TPMT (thiopurin methyltransferáza). Léčba kortikoidy a imunosupresivy nicméně má své nezastupitelné místo u pacientů s překryvným syndromem AIH/PSC [15,27]. S podáváním biologické léčby u PSC-IBD je stále poměrně málo zkušeností. Terapie anti-TNF (tumor necrosis factor) preparáty (zejména infliximab a adalimumab) se jeví jako účinná, její vliv na průběh souběžné jaterní choroby však zatím není spolehlivě definován. Obzvláště léčba infliximabem může být vzácně spojena s těžkou hepatotoxicitou, a k její indikaci u PSC-IBD je tak třeba přistupovat s opatrností [6,28]. Vzhledem k provázaným patogenetickým mechanismům PSC a IBD vzbudil velká očekávání vedolizumab, do klinické praxe recentně zavedená monoklonální antiintegrinová (anti- $\alpha 4\beta 7$) protilátka. Dle aktuální multicentrické studie je vedolizumab bezpečnou a efektivní léčebnou modalitou u PSC-IBD (včetně pacientů po OLTx), jeho podávání však nevede k poklesu jaterních testů [29].

Role kyseliny ursodeoxycholové (UDCA) v prevenci vzniku a progresi kolorektálních neoplazií u PSC je stále předmětem diskuse a závěry různých studií se v tomto ohledu rozcházejí. Evropské odborné společnosti však pro možný chemopreventivní účinek UDCA její podávání u PSC-IBD doporučují. Optimální dávkování v této indikaci se pohybuje mezi 8–15 mg/kg/den, dávky vyšší mohou být naopak spojeny se zvýšeným rizikem vzniku CRC a rozvojem závažných nežádoucích účinků. Při léčbě samotné PSC byl prokázán efekt UDCA na zlepšení laboratorních parametrů, nikoliv však na tíži symptomů nebo výslednou dobu přežití [30–34].

Chirurgická léčba u PSC-IBD

Chirurgická léčba bývá u PSC-IBD obvykle indikována při refrakterním průběhu kolitidy nebo při detekci dysplazií a její načasování musí striktně zohledňovat stav přidruženého onemocnění jater. Metodou volby je ve většině případů proktokolektomie s IPAA [35]. Výkon zahrnující zhotovení ileostomie s sebou při pokročilém jaterním onemocnění nese riziko vzniku peristomálních varixů, které mohou být příčinou velmi těžko zvladatelného krvácení [36]. Ileorektální anastomóza se u PSC-IBD nepoužívá.

Nejčastější komplikací IPAA je pouchitida. Vyskytuje se u přibližně 60 % pacientů s PSC-IBD po IPAA. To je asi 2krát častěji v porovnání s pacienty s UC. Selhání pouche (typicky z důvodu refrakterní pouchitidy, neoplazie nebo zformování píštěle) se vyskytuje v 1,5–16,1 % případů, což zhruba odpovídá frekvenci u ostatních fenotypů IBD [37–39].

Transplantační léčba ve vztahu k PSC-IBD

Ortotopická transplantace jater (OLTx) je dodnes jedinou kurativní modalitou u PSC. Zejména v severních zemích Evropy a Ameriky, v nichž má choroba nejvyšší

incidenci, je PSC jednou z nejčastějších indikací k OLTx. Vzhledem k progresivnímu charakteru choroby podstoupí OLTx do 10–20 let od stanovení diagnózy PSC více než 50 % pacientů [40]. Současná data naznačují, že tíže jaterní a střevní choroby mohou být do jisté míry protichůdné. Těžký průběh PSC vyžadující transplantaci jater je totiž většinou spojen s mírným průběhem IBD. Naopak u pacientů se stabilně málo pokročilou PSC byla pozorována tendence k vysoké aktivitě střevního zánětu [10,41]. Transplantace jater (a následně trvalé užívání imunosuprese) může být paradoxně spojena se zhoršením klinického průběhu IBD [42]. V až 31,3 % případů může navíc IBD vzniknout de novo po OLTx. Právě doba vzniku a aktivita IBD může mít zásadní vliv na riziko vzniku rekurence PSC po transplantaci (rPSC), a tím pádem i na přežití pacienta či jaterního štěpu [43]. Není proto s podivem, že je frekvence rPSC významně snižena u pacientů, kteří před transplantací prodělali kolektomií [44].

Závěr

PSC-IBD je dnes považován za samostatný fenotyp IBD, odlišný od UC a CD. Obvykle se projevuje jako klinicky mírná pankolitida. Onemocnění se vyznačuje vysokým výskytem a rychlou progresí kolorektálních neoplazií. Již při záchytu (nepolypoidní) LGD by proto měla být zvážena profylaktická kolektomie. Zánětlivé i neoplastické změny mají pravostrannou predominanci, kontrolní endoskopické vyšetření tedy musí probíhat v plném rozsahu tlustého střeva, a to v intervalu 1–2 let. K navození a udržení remise stačí u většiny pacientů PSC-IBD podávání mesalazinu. V chirurgické léčbě PSC-IBD je preferována proktokolektomie s IPAA. Při léčbě střevního zánětu u PSC je nutné kvalifikované zohlednění stavu přidruženého onemocnění jater.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. 15-28064A.

Literatura

1. Schrupf E, Abdelnoor M, Fausa O et al. Risk factors in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1994; 21(6): 1061–1066.
2. Escorsell A, Pares A, Rodes J et al. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in Spain. Spanish Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 1994; 21(5): 787–791.
3. Molodecky NA, Kareemi H, Parab R et al. Incidence of primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2011; 53(5): 1590–1599. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/hep.24247>>.
4. Alipour M, Zaidi D, Valcheva R et al. Mucosal Barrier Depletion and Loss of Bacterial Diversity are Primary Abnormalities in Paediatric Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis* 2016; 10(4): 462–471. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv223>>.
5. Warren KW, Athanassiades S, Monge JL. Primary sclerosing cholangitis. A study of forty-two cases. *Am J Surg* 1966; 111(1): 23–38.
6. Rojas-Feria M, Castro M, Suarez E et al. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: the gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol* 2013; 19(42): 7327–7340. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7327>>.
7. Schaeffer DF, Win LL, Hafezi-Bakhtiari S et al. The phenotypic expression of inflammatory bowel disease in patients with primary

- sclerosing cholangitis differs in the distribution of colitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58(9): 2608–2614. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10620-013-2697-7>>.
8. Sinakos E, Samuel S, Enders F et al. Inflammatory bowel disease in primary sclerosing cholangitis: a robust yet changing relationship. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(5): 1004–1009. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0b013e3182802893>>.
9. Bajer L, Kverka M, Kostovcik M et al. Distinct gut microbiota profiles in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2017; 23(25): 4548–4558. <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v23.i25.4548>>.
10. de Vries AB, Janse M, Blokzijl H et al. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2015; 21(6): 1956–1971. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i6.1956>>.
11. Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54(1): 91–96. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/gut.2004.046615>>.
12. Williamson KD, Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis* 2014; 32(4): 438–445. <<http://dx.doi.org/10.1159/000358150>>.
13. Naess S, Björnsson E, Anmarkrud JA et al. Small duct primary sclerosing cholangitis without inflammatory bowel disease is genetically different from large duct disease. *Liver Int* 2014; 34(10): 1488–1495. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/liv.12492>>.
14. Williamson KD, Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis: a clinical update. *Br Med Bull* 2015; 114(1): 53–64. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldv019>>.
15. 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>>.
16. Palmela C, Peerani F, Castaneda D et al. Inflammatory Bowel Disease and Primary Sclerosing Cholangitis: A Review of the Phenotype and Associated Specific Features. *Gut Liver* 2018; 12(1): 17–29. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.5009/gnl16510>>.
17. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11(6): 649–670. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjx008>>.
18. 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>>.
19. Claessen MM, Vleggaar FP, Tytgat KM et al. High lifetime risk of cancer in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2009; 50(1): 158–164. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2008.08.013>>.
20. Terg R, Sambuelli A, Coronel E et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis and the risk of developing malignancies. A large prospective study. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2008; 38(1): 26–33.
21. Broome U, Lofberg R, Veress B et al. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995; 22(5): 1404–1408.
22. Ullman TA, Loftus EV Jr, Kakar S et al. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97(4): 922–927. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2002.05610.x>>.
23. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994; 107(4): 934–944.
24. Zisman TL, Rubin DT. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(17): 2662–2669.
25. Stolfi C, Pallone F, Monteleone G. Colorectal cancer chemoprevention by mesalazine and its derivatives. *J Biomed Biotechnol* 2012; 2012: 980458. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1155/2012/980458>>.
26. Angulo P, Batts KP, Jorgensen RA et al. Oral budesonide in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(9): 2333–2337. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02323.x>>.
27. Pallavicino F, Pellicano R, Reggiani S et al. Inflammatory bowel diseases and primary sclerosing cholangitis: hepatic and pancreatic side effects due to azathioprine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013; 17(1): 84–87.
28. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C et al. Liver injury from tumor necrosis factor-alpha antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(5): 558–564. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2012.12.025>>.
29. Christensen B, Micic D, Gibson PR et al. Vedolizumab in patients with concurrent primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease does not improve liver biochemistry but is safe and effective for the bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018; 47(6): 753–762. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/apt.14525>>.
30. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2013; 7(1): 1–33. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2012.09.005>>.
31. [European Association for the Study of the Liver]. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51(2): 237–267. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009>>.
32. Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336(10): 691–695. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199703063361003>>.
33. Wang R, Leong RW. Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for colorectal cancer in the context of inflammatory bowel disease: a review of the literature. *World J Gastroenterol* 2014; 20(27): 8783–8789. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v20.i27.8783>>.
34. Singh S, Khanna S, Pardi DS et al. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(8): 1631–1638. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MIB.0b013e318286fa61>>.
35. Treeprasertsuk S, Björnsson E, Sinakos E et al. Outcome of patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis undergoing colectomy. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2013; 4(3): 61–68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4292/wjgpt.v4.i3.61>>.
36. Wiesner RH, LaRusso NF, Dozois RR et al. Peristomal varices after proctocolectomy in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1986; 90(2): 316–322.
37. Mathis KL, Benavente-Chenhalls LA, Dozois EJ et al. Short- and long-term surgical outcomes in patients undergoing proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis in the setting of primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum* 2011; 54(7): 787–792. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/DCR.0b013e318217eeaf>>.
38. Block M, Jorgensen KK, Oresland T et al. Colectomy for patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis – what next? *J Crohns Colitis* 2014; 8(5): 421–430. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2013.10.008>>.
39. Gorgun E, Remzi FH, Manilich E et al. Surgical outcome in patients with primary sclerosing cholangitis undergoing ileal pouch-anal anastomosis: a case-control study. *Surgery* 2005; 138(4): 631–637; discussion 637–639. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.surg.2005.07.014>>.
40. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013; 382(9904): 1587–1599. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60096-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60096-3)>.
41. 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>>.
42. Moncrief KJ, Savu A, Ma MM et al. The natural history of inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis after liver transplantation – a single-centre experience. *Can J Gastroenterol* 2010; 24(1): 40–46.

43. Hildebrand T, Pannicke N, Dechene A et al. Biliary strictures and recurrence after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: A retrospective multicenter analysis. *Liver Transpl* 2016; 22(1): 42–52. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/lt.24350>>.

44. Lindstrom L, Jorgensen KK, Boberg KM et al. Risk factors and prognosis for recurrent primary sclerosing cholangitis after liver transplantation: a Nordic Multicentre Study. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53(3): 297–304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1080/00365521.2017.1421705>>.

MUDr. Lukáš Bajer

✉ lukas.bajer@ikem.cz

Klinika hepatogastroenterologie IKEM, Praha

www.ikem.cz

Doručeno do redakce: 23. 2. 2018

Přijato po recenzi: 18. 4. 2018