

Andrzej Habior¹, Marek Hartleb², Piotr Milkiewicz³, Krzysztof Gutkowski², Halina Cichoż-Lach⁴, Tomasz Mach⁵, Irena Ciećko-Michalska⁵, Małgorzata Ferenc⁶, Tomasz Bobiński⁷, Joanna Raszeja-Wyszomirska³, Andrzej Prystupa⁸, Włodzimierz Zych¹, Ewa Wunsch³, Michał Wasilewicz³ i pozostali członkowie Sekcji Hepatologicznej PTG-E

¹Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

²Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

³Samodzielna Pracownia Hepatologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny, Szczecin

⁴Klinika Gastroenterologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin

⁵Klinika Gastroenterologii i Chorób Zakaźnych, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

⁶Oddział Gastroenterologii, Wojewódzki Szpital Zespolony, Olsztyn

⁷Oddział Gastroenterologii i Chorób Wewnętrznych, Wojewódzki Szpital Zespolony, Ostrołęka

⁸Klinika Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Lublinie, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1, Lublin

Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące cholestatycznych chorób wątroby — adaptacja wytycznych europejskich

Hepatology Group of Polish Society of Gastroenterology
recommendations for cholestatic liver diseases
— adaptation of European guidelines

STRESZCZENIE

Celem publikacji jest przybliżenie polskim lekarzom europejskich wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia chorób przebiegających z cholestazą. Wytyczne europejskie przedyskutowano na forum Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii pod kątem możliwości ich zastosowania w polskich realiach, a następnie poddano głosowaniu przez członków Sekcji.

W opracowaniu przedstawiono ogólne zasady diagnostyki cholestazy oraz omówiono wytyczne rozpoznawania i leczenia najczęstszych chorób przebiegających z cholestazą — pierwotnej żółciowej marskości wątroby, pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, zespołów nakładania,

polekowych cholestatycznych uszkodzeń wątroby i zespołów cholestazy występujących u ciężarnych i dzieci. Omówiono również IgG4-zależne stwardniające zapalenie dróg żółciowych — niedawno poznana i często sprawiająca trudności diagnostyczne jednostkę należącą do spektrum układowej choroby IgG4-zależnej. Po każdym rozdziale przedstawiono komentarz panelistów odnoszący się do rozbieżności w głosowaniu.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 1, 5–39

Słowa kluczowe: cholestaza, pierwotna żółciowa marskość wątroby, pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych, zespoły nakładania, cholestaza w ciąży, polekowe cholestatyczne uszkodzenie wątroby

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Habior
Klinika Gastroenterologii
i Hepatologii CMKP
Centrum Onkologii
im. M. Skłodowskiej-Curie
ul. W.K. Rentgena 5, 02–781 Warszawa
tel.: 22 546 23 28, faks: 22 546 30 35
e-mail: ahab@coi.waw.pl

ABSTRACT

The main purpose of this paper is to acquaint Polish practitioners with current European guidelines on diagnosis and management of cholestatic liver diseases. The European guidelines proposed by EASL experts has been discussed in several aspects by members of Hepatology Section of the Polish Society of Gastroenterology. Panelists, all active in the clinical hepatology, debated on usefulness and possibilities of implementation of these guidelines in Polish realities. As a final point, panelists voted on the level of acceptance of European guidelines for their realization in our country. The paper presents the general approach to the cholestasis and current recommendations on the

diagnosis and treatment of most frequent cholestatic liver diseases such like primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, overlap syndromes, drug-induced cholestatic liver injuries and cholestatic diseases occurring in pregnancy and childhood. A newly recognized IgG4-related sclerosing cholangitis, the condition included into wide spectrum of systemic IgG4-related disease, was also presented. Each section was followed by a brief comment explaining discrepant voting results.

Gastroenterologia Kliniczna 2013, tom 5, nr 1, 5–39

Key words: cholestasis, primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, overlap syndromes, cholestasis in pregnancy, drug-induced cholestatic liver disease

INDEKS NAJCZĘŚCIEJ UŻYWANYCH SKRÓTÓW:

AASLD	<i>American Association for the Study of Liver Disease</i> (Amerykańskie Towarzystwo Badań Chorób Wątroby)	HAV	wirus <i>hepatitis A</i>
AIH	autoimmunologiczne zapalenie wątroby	HBV	wirus <i>hepatitis B</i>
AIP	autoimmunologiczne zapalenie trzustki	EASL	<i>European Association for the Study of Liver</i> (Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą)
ALP	fosfataza zasadowa	EBM	medycyna oparta na faktach
ALT	aminotransferaza alaninowa	ECPW	endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna
AST	aminotransferaza asparaginianowa	EUS	endoskopowa ultrasonografia
AMA	przeciwciała przeciwmitochondrialne	GGN	górna granica normy
ANA	przeciwciała przeciwjądrowe	GGTP	gamma-glutamylotranspeptydaza
p-ANCA	przeciwciała przeciw cytoplazmie neutrofilów typu okołojądrowego	GKS	glikokortykosteroidy
ASMA	przeciwciała przeciw mięśniówce gładkiej	HCC	rak wątrobowokomórkowy
BRIC	łagodna nawracająca cholestaza wewnątrzwątrobowa	IAHG	<i>International Autoimmune Hepatitis Group</i> (Międzynarodowa Grupa do Badania Autoimmunologicznego Zapalenia Wątroby)
CCA	rak gruczołowy przewodów żółciowych	IgG4-SC	stwardniające zapalenie dróg żółciowych zależne od IgG4
CFALD	choroba wątroby związana z włóknieniem torbielowatym (mukowiscydozą)	LKM	przeciwciała przeciw mikrosomalnym antygenom wątrobowo-nerkowym
CMV	wirus cytomegalii	MELD	<i>Model of End-Stage Liver Disease</i>
CREST	<i>Calcinosis Cutis, Raynaud's Phenomenon, Esophageal Dysfunction, Sclerodactylia and Telangiectasia Syndrome/Calcinosis</i> (objaw Reynauda, zaburzenia przełykowe — <i>Esophageal dysmotility, Sclerodactylia, Teleangiectasia</i>)	MR	magnetyczny rezonans
DEXA	badanie gęstości kości metodą absorpcjometrii podwójnej energii	MRCP	cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego
DILI	polekowe uszkodzenie wątroby	PBC	pierwotna żółciowa marskość wątroby
EORTC	<i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> (Europejska Organizacja do spraw Badań i Leczenia Nowotworów)	PET	pozytonowa tomografia emisyjna
ICP	wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych	PFIC	postępująca wewnątrzwątrobowa cholestaza rodzinna
IgG	immunoglobulina klasy G	PSC	pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
IgM	immunoglobulina klasy M	PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
		PTC	przezskórna przezwątrobową cholangiografia
		SLA	przeciwciała przeciw rozpuszczalnemu antygenowi wątrobowemu
		TK	tomografia komputerowa
		UDCA	kwask ursodeoksycholowy
		USG	ultrasonografia

WSTĘP

Cholestaza, którą najprościej definiuje się jako upośledzenie tworzenia/odpływu żółci z wątroby do dwunastnicy, jest objawem składającym się na obraz kliniczny wielu powszechnie spotykanych chorób wątroby lub dróg żółciowych. Cholestaza może też być wiodącym objawem rzadkich chorób i zespołów występujących w określonych populacjach (np. dzieci, kobiety w ciąży, pacjenci po transplantacji wątroby lub szpiku). Chorzy z cholestazą są przede wszystkim pacjentami gastroenterologów, ale nierzadko, szczególnie w pierwszych fazach choroby, spotykają się z nimi zarówno lekarze opieki podstawowej, jak i lekarze innych specjalności pracujący w lecznictwie otwartym i w szpitalach. Z tego powodu rozpowszechnienie aktualnych zasad prawidłowego rozpoznawania oraz racjonalnego leczenia chorób, których wiodącym objawem jest cholestaza, wydaje się ze wszech miar uzasadnione.

Rozpoznanie przyczyny cholestazy nie zawsze jest łatwe. Starannie zebrane wywiady, badanie przedmiotowe i podstawowe badania laboratoryjne oraz badanie ultrasonograficzne (USG) w wielu przypadkach pozwalają jedynie na wstępny podział cholestazy — na wewnątrzwątrobową lub zewnątrzwątrobową, co najczęściej jest dalekie od precyzyjnego określenia jednostki chorobowej. W takich przypadkach chory wymaga dalszych badań, których wybór i zakres są uwarunkowane wieloma czynnikami: koszty, dostępność, rygory administracyjno-organizacyjne, a także kompetencje i temperament zawodowy lekarza. W procesie podejmowania decyzji diagnostycznych i terapeutycznych pomocne jest środowisko ekspertów, ustalających wytyczne lub zalecenia w danej dziedzinie na podstawie najnowszej wiedzy medycznej opartej na dowodach (EBM, *evidence based medicine*). Lekarze korzystający z takich wytycznych/zaleceń muszą jednak mieć świadomość, że odnoszą się one do warunków idealnych, gdy dostępne są wszystkie metody diagnostyczne i lecznicze, a także, co istotne, nie stanowią rozporządzeń nakazujących bezwzględne stosowanie, lecz wyłącznie narzędzie wspomagające codzienną praktykę lekarską.

W 2009 roku największe i najbardziej prestiżowe europejskie towarzystwo hepatologiczne — *European Association for the Study of the Liver* (EASL) po raz pierwszy opublikowało wytyczne, których celem było wspomaganie postępowania w zakresie rozpoznawania,

Tabela 1. Poziom i jakość dowodów zastosowane w wytycznych europejskich [1]

Poziom dowodów	
I	Badania kliniczne z randomizacją
II-1	Kontrolowane badania bez randomizacji
II-2	Badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne
II-3	Serie przypadków lub badania bez kontroli
III	Opinie ekspertów, epidemiologiczne badania opisowe

Jakość dowodów	
A	Wysoka — mało prawdopodobne, aby dalsze badania zmieniły jakość dowodu
B	Średnia — dalsze badania mogą zmienić jakość dowodu
C	Niska — dalsze badania zapewne zmienią jakość dowodu

nia, leczenia i zapobiegania większości cholestatycznych chorób wątroby [1]. W tym obszernym i kompleksowym opracowaniu sformułowano ogółem 64 zalecenia, z których większość opatrzone poziomem dowodów, będących podstawą treści zalecenia, a także oceniono jakość rekomendacji na podstawie *Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation* (GRADE) [2] (tab. 1). Ponadto oceniono siłę proponowanych wytycznych, przyznając wartość „1”, gdy na podstawie jakości dowodu zalecenie uznano za kosztowo efektywne i wpływające w istotny sposób na losy pacjenta, lub „2” — gdy korzyści (szczególnie w zakresie kosztów) nie są pewne.

Pragnąc rozpowszechnić w Polsce obowiązujące od prawie 4 lat wytyczne europejskie, ale jednocześnie mając na uwadze różnice w epidemiologii chorób wątroby, a przede wszystkim różnice w potencjale diagnostycznym i leczniczym między Polską a Europą Zachodnią, zarząd Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) podjął inicjatywę ich analizy pod kątem możliwości zastosowania w warunkach krajowych. Sekcja Hepatologiczna PTG-E jest odpowiednim zespołem do takich analiz i opinii, ponieważ jej członkowie to lekarze różnych specjalności, głównie gastroenterolodzy, zajmujący się chorobami wątroby i pracujący zarówno w ośrodkach klinicznych, jak i regionalnych. Na posiedzeniu Sekcji, które odbyło się wiosną 2012 roku, rekomendacje europejskie

Tabela 2. Skala określająca poziom poparcia wytycznych europejskich towarzystwa EASL przez panel polskich lekarzy — członków Sekcji Hepatologicznej PTG-E

Kategoria	Poziom poparcia
A	Akceptacja w całości
B	Akceptacja z pewnym zastrzeżeniem
C	Akceptacja z poważnym zastrzeżeniem
D	Odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem
E	Odrzucenie w całości

z uwzględnieniem poziomu dowodów (I–III), jakości (A–C) i siły (1–2) przedyskutowano pod kątem ich aktualizacji i przystawalności do polskich uwarunkowań, a następnie uczestnicy panelu otrzymali czas na wypracowanie indywidualnych opinii, po którym każda z rekomendacji została indywidualnie przegłosowana drogą pocztową. Poziom poparcia każdej rekomendacji europejskiej przez środowisko polskich lekarzy stowarzyszonych w Sekcji Hepatologicznej PTG-E został wyrażony odsetkiem głosów według pięciostopniowej skali (tab. 2). W niniejszym opracowaniu przedstawiono kolejno grupy tematyczne i odnoszące się do nich zalecenia europejskie wraz z wynikiem głosowania, odzwierciedlającym stopień akceptacji przez panel Sekcji wraz z komentarzem dotyczącym zastosowania danego zalecenia w Polsce. W dyskusji panelowej uwzględniono również aktualne wytyczne innych wiodących światowych towarzystw, odnoszące się do chorób przebiegających z cholestazą, jak pierwotna żółciowa marskość wątroby (PBC, *primary biliary cirrhosis*) [3], pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC, *primary sclerosing cholangitis*) [4] i zespoły nakładania [5]. W niniejszym opracowaniu pominięto bardzo rzadkie cholestatyczne zespoły o podłożu genetycznym, natomiast zaleceń dotyczących chorób wieku dziecięcego nie poddano głosowaniu ze względu na brak pediatrów w panelu Sekcji.

1. OGÓLNE ZASADY DIAGNOSTYKI CHOLESTATYCZNYCH CHOROBY WĄTROBY

Badanie podmiotowe (wywiad) ma podstawowe znaczenie w rozpoznawaniu przyczyn cholestazy. Występowanie bólu o charakterze kolki żółciowej po błędzie dietetycznym wska-

zuje na kamień żółciową. Ból o mniejszym nasileniu może być także objawem alkoholowego lub wirusowego zapalenia wątroby. Dreszcze i gorączka są najczęściej objawami bakteryjnego zapalenia dróg żółciowych. Niektóre choroby cholestatyczne występują w specyficznych okolicznościach, na przykład wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych ujawnia się pod koniec drugiego lub w trzecim trymestrze ciąży, rodzinna postępująca cholestaza wewnątrzwątrobowa (PFIC, *progressive familial intrahepatic cholestasis*) lub genetyczne zaburzenia syntezy kwasów żółciowych — we wczesnym dzieciństwie [6], niedokrwiennie uszkodzenie drzewa żółciowego — w wyniku zakrzepicy tętnicy wątrobowej może wystąpić po przeszczepieniu wątroby, a poinfekcyjne zwężenie przewodu żółciowego wspólnego spotyka się u zakażonych wirusem HIV [7]. Cholestaza po zabiegu chirurgicznym na drogach żółciowych może wskazywać na jatrogenne zwężenie przewodów żółciowych. Świąd skóry u kobiety po 40. roku życia, która dodatkowo skarży się na suchość w jamie ustnej, bóle obwodowych stawów lub objawy związane z niedoczynnością tarczycy sugerują pierwotną marskość żółciową wątroby. Potwierdzeniem tego rozpoznania jest obecność przeciwciał przeciwmityochondrialnych (AMA, *antimitochondrial antibody*) [1, 3]. Wywiady muszą uwzględniać wszystkie leki, preparaty ziołowe i witaminowe, zażywane w ciągu 3–6 miesięcy poprzedzających pierwsze objawy choroby.

Istotą cholestazy są zaburzenia w transporcie żółci, a rzadziej upośledzenie jej wątrobowego wytwarzania. W konsekwencji tych zjawisk rośnie we krwi stężenie wszystkich składników żółci, głównie kwasów żółciowych. Zwiększone stężenie bilirubiny sprzężonej z kwasem glukuronowym („bilirubina bezpośrednia”) może być objawem ostrej cholestazy lub późnym objawem przewlekłej cholestazy, jednak stężenie bilirubiny w surowicy krwi nie jest wartościowym wskaźnikiem w rozpoznawaniu i różnicowaniu cholestazy (może być zwiększone w chorobach mięszkowych wątroby). Stężenie kwasów żółciowych nie jest rutynowo wykorzystywane w diagnostyce, natomiast powszechnie wykonywane laboratoryjne wskaźniki cholestazy to aktywność w surowicy krwi fosfatazy zasadowej (ALP, *alkaline phosphatase*) i gamma-glutamylotranspeptydazy (GGTP). Należy jednak pamiętać, że ALP i GGTP nie są enzymami swoistymi dla cholestazy, zwłaszcza w przypadku ich izo-

lowanego wzrostu aktywności. Izolowany wzrost aktywności GGTP można czasem obserwować w PSC, zwłaszcza u młodzieży [8]. Jednak zwiększona aktywność GGTP bez równoczesnego wzrostu ALP nie jest najczęściej wyrazem cholestazy, lecz skutkiem egzogennej lub endogennej stymulacji mikrosomalnej formy tego enzymu, na przykład przez alkohol, leki, stres oksydacyjny lub kwasy tłuszczowe. Z kolei izolowany wzrost aktywności ALP może być obserwowany w rzadkich chorobach cholestatycznych wątroby uwarunkowanych genetycznie, takich jak PFIC typu 1 i 2 [6]. Jest on jednak najczęściej objawem pobudzenia osteoblastów (wzrost kości u dzieci i młodzieży, nadczynność tarczycy, przerzuty raka do kości, zaawansowana osteoporoza, stan po rozległych złamaniach kości, choroba Pageta).

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

Ze względów praktycznych cholestazę dzieli się na wewnątrz- i zewnątrzwątrobową. Poszerzenie dróg żółciowych w badaniu USG sygnalizuje cholestazą zewnątrzwątrobową. Jednak u niektórych osób bez obecności przeszkody w odpływie żółci przewód żółciowy wspólny może być poszerzony (> 9 mm), co zdarza się szczególnie często po cholecystektomii [9]. Przykładem choroby odpowiedzialnej za współwystępowanie cholestazy wewnątrz- i zewnątrzwątrobowej jest PSC [4].

Zewnątrzwątrobowa cholestaza jest spowodowana chorobą upośledzającą przepływ żółci w pozawątrobowych drogach żółciowych. Przyczynami takiej cholestazy są kamica przewodowa lub zwężenia nowotworowe i nienowotworowe dróg żółciowych. Z kolei przyczyny wewnątrzwątrobowej cholestazy tkwią na poziomie małych przewodów żółciowych, niemożliwych do uwidocznienia w badaniach obrazujących lub na poziomie hepatocytów. Choroby odpowiedzialne za cholestazę wewnątrz- i zewnątrzwątrobową u dorosłych i dzieci przedstawiono w tabeli 3.

Badaniami obrazującymi przewody żółciowe są USG, cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*), endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW) i endoskopowa ultrasonografia (EUS, *endoscopic ultrasonography*). Przeskórna przezwątrobowa cholangiografia (PTC, *percutaneous transhepatic cholangiography*) utraciła znaczenie diagnostyczne ze względu na inwazyjny charakter.

Ultrasonografia powinna być pierwszym badaniem wykonywanym u chorego z cholestazą. Badanie to może ujawnić poszerzone drogi żółciowe, jednak rzadko dostarcza precyzyjnej informacji o miejscu, rozległości bądź przyczynie obturacji przewodów żółciowych. Zaletami USG są dostępność, niska cena, nieinwazyjność, możliwość powtórzeń i wykonania przyłożkowego. Z kolei wady stanowią: nadmierna zależność oceny od badającego, mała wydolność w ocenie dystalnego odcinka przewodu żółciowego wspólnego i głowy trzustki oraz niska czułość w wykrywaniu niektórych patologii dróg żółciowych, na przykład pogrubienia ścian przewodów żółciowych w PSC lub cholangiopatii IgG4 [10]. Kolejnym obrazującym badaniem zalecanym u chorych z zewnątrzwątrobową cholestazą jest MRCP. Badania tego nie można wykonać u pacjentów z rozrusznikiem serca lub neurostymulatorem słuchowym, jak również posiadających sztuczną zastawkę serca, metaliczny implant ortopedyczny, kostne stabilizatory, druty i śruby lub klipsy naczyniowe. Cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego posiada podobną czułość diagnostyczną do ECPW, jednak to ostatnie badanie wiąże się z ryzykiem powikłań, na przykład ostrego zapalenia trzustki (3–5% przypadków) oraz bakteryjnego zapalenia dróg żółciowych (ok. 1% przypadków) [11]. W razie wykonywania sfinkterotomii klinicznie istotne krwawienie z linii cięcia na brodawce Vatera pojawia się u około 2% pacjentów. Śmiertelność związaną z zastosowaniem tego badania szacuje się na 0,4% [11]. Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna może być jednak badaniem pierwszego wyboru w sytuacji, gdy rozpoznanie kliniczne jest pewne, a choroba wymaga interwencji endoskopowej. W wykrywaniu kamicy przewodowej oraz zwężeń dystalnego odcinka przewodu żółciowego wspólnego EUS jest badaniem równoważnym z MRCP.

Biopsja wątroby to badanie, które wykonuje się u chorych z wewnątrzwątrobową cho-

Tabela 3. Przyczyny cholestazy wewnątrz- i zewnątrzwątrobowej u dorosłych i dzieci

Cholestaza komórkowa
Posocznica, endotoksemia, infekcje bakteryjne lub wirusowe Leki Ostre wirusowe zapalenie wątroby (np. HAV, HBV, CMV) Całkowite odżywianie parenteralne Choroby nowotworowe naciekające miąższ wątroby (np. białaczka, chłoniak, rak przerzutowy) Choroby nienowotworowe naciekające miąższ wątroby (np. amyloidozą, glikogenezą i inne choroby spichrzeniowe, sarkoidozą i inne choroby ziarniniakowe) Zespoły paraneoplastyczne (np. rak jasnokomórkowy nerki, choroba Hodgkina) Stłuszczeniowe zapalenie wątroby; alkoholowe i niealkoholowe Choroby naczyniowe (zespół Budda-Chiariego, zespół niedrożności naczyń zatokowych, niewydolność prawokomorowa serca, zaciskające zapalenie osierdzia) Marskość wątroby Zaburzenia genetyczne (np. BRIC, PFIC, niedobór ABCB4, cholestaza ciężarnych, protoporfiria erytropoetyczna) Zaburzenia rozwojowe dróg żółciowych (np. wrodzone włóknienie wątroby) Zespół Allagille'a (mutacja Jagged 1); postać syndromatyczna i niesyndromatyczna Idiopatyczne noworodkowe zapalenie wątroby Mukowiscydoza Choroby metaboliczne (np. galaktozemia, tyrozydemia) Niedobór osoczowy alfa-1 antytrypsyny
Cholestaza komórkowo-przewodowa
Pierwotna marskość żółciowa (PBC) Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC) Zespoły nakładania PBC i PSC na autoimmunologiczne zapalenie wątroby IgG4 zależne stwardniające zapalenie dróg żółciowych Idiopatyczna duktopenia dorosłych Zaburzenia rozwojowe przewodów żółciowych (np. zespół i choroba Caroliego, kompleksy von Meyenburga) Guzkowy przerost regeneracyjny Mukowiscydoza Cholangiopatia polekowa Ostra i przewlekła reakcja odrzucania przeszczepu po transplantacji wątroby Choroba <i>graft v. host</i> Niedokrwiennie uszkodzenie przewodów żółciowych (np. guzkowe zapalenie tętnic, kolagenozy, zespół Churga-Strauss, wstrząs septyczny, krioglobulinemia, przełomy hemolityczne, floksurydyna, choroba Rendu-Oslera-Webera z wątrobowymi przetokami tętniczo-żylnymi) Cholestatyczne włókniejące zapalenie wątroby typu C (po transplantacji wątroby)
Cholestaza przewodowa (patologia zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych)
Kamica przewodowa Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych Rak dróg żółciowych Inne nowotwory złośliwe (rak głowy trzustki, rak pęcherzyka żółciowego, rak brodawki Vatera) Zespół Mirizzi IgG4 zależne stwardniające zapalenie dróg żółciowych Włókniejące infekcyjne zapalenie dróg żółciowych (np. w przebiegu AIDS) Polipowatość dróg żółciowych Wrodzona torbiel przewodu żółciowego wspólnego Przewlekłe zapalenie trzustki Popromienne uszkodzenie przewodu żółciowego wspólnego Włóknienie zaotrzewnowe Szkoda pooperacyjna Zakrzep lub zwężenie tętnicy wątrobowej (po transplantacji wątroby) Wstrząs septyczny, stan po rozległym oparzeniu skóry

Objaśnienia skrótów na s. 6

lestazą z niemożliwym do ustalenia na podstawie badań nieinwazyjnych rozpoznaniem. W celu właściwej oceny małych przewodów żółciowych wymaga się obecności w bioptacie przynajmniej 10 przestrzeni wrotnych [1].

Zalecenia — ogólna diagnostyka cholestatycznych chorób wątroby

W diagnostyce cholestazy konieczne jest:

1. Dokładne zebranie wywiadów (III/C1)
A — 100%, B — 0%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
2. Wykonanie badania ultrasonograficznego jamy brzusznej jako pierwszej nieinwazyjnej procedury pozwalającej odróżnić cholestazę wewnątrz- od zewnątrzwątrobowej (III/C1) A — 100%, B — 0%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
3. Badanie AMA — niezbędne u dorosłych chorych (zwłaszcza kobiet) z przewlekłą wewnątrzwątrobową cholestazą (III/C1) A — 100%, B — 0%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
4. MRCP — kolejna procedura diagnostyczna u chorych z cholestazą o niewyjaśnionej etiologii (III/C1) A — 90%, B — 10%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
5. EUS jest metodą alternatywną dla MRCP w ocenie dystalnego odcinka zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (II-2/B1) A — 90%, B — 10%, C — 0%, D — 0%, E — 0%

Kolejne dwa zalecenia EASL dotyczące ogólnej diagnostyki cholestazy [1] nie były podane głosowaniu, ponieważ już w czasie wspólnej dyskusji członkowie Sekcji uznali jednogłośnie, że należy je rekomendować w kraju.

6. ECPW powinna być zarezerwowana dla wybranych przypadków, szczególnie takich, w których cel diagnostyczny będzie połączony z zabiegiem leczniczym (odsetek powikłań po ECPW znacznie przewyższa ryzyko powikłań po MRCP i EUS) (II-2/A1)
7. Biopsję wątroby należy rozważać u wszystkich chorych z cholestazą wewnątrzwątrobową i nieobecnyymi AMA (III/C1)

W czasie dyskusji nie rozważano rekomendowania zalecenia nr 8 EASL dotyczące genotypowania *ABCB4* w niejasnych przypadkach cholestazy, ze względu na wysokie

koszty i ograniczoną dostępność tego badania molekularnego [1].

Panel członków Sekcji Hepatologicznej PTG-E prawie jednogłośnie uznał, że zalecenia europejskie dotyczące wstępnej diagnostyki cholestazy sformułowane przez ekspertów EASL [1] mogą i powinny być stosowane w Polsce, chociaż są oparte na dowodach o niskiej jakości. W dyskusji zwrócono uwagę na niewystarczającą wydolność metod obrazujących w ocenie wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych. W MRCP przeszkodą mogą być względy techniczne wynikające z używania aparatów, w których artefakty oddechowe obniżają jakość obrazowania przewodów żółciowych. W ECPW przeszkodą w obrazowaniu wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych jest unikanie podawania kontrastu pod wysokim ciśnieniem (ryzyko infekcji bakteryjnej dróg żółciowych i bakteriemii). Wyrażono uzasadnioną obawę, że w Polsce z powodu ograniczonego dostępu do nowej generacji skanerów rezonansu magnetycznego łatwo usprawiedliwia się wykonywanie diagnostycznego ECPW. Zwrócono też uwagę, że u chorych podejrzanych o raka brodawki Vatera lub przewodów żółciowych zbyt często wykonuje się mało przydatną diagnostycznie w tych chorobach tomografię komputerową (TK). Mała wydolność TK w obrazowaniu raka przewodów żółciowych wynika z faktu, że nowotwór ten najczęściej występuje w przywnękowym odcinku przewodu żółciowego wątrobowego, szerząc się wzdłuż dróg żółciowych bez ekspansywnego wzrostu.

Uczestnicy panelu zwrócili uwagę, że w Polsce stosuje się różne metody laboratoryjne oznaczania wskaźnikowych enzymów wątrobowych. Może się zdarzyć (dotyczy to szczególnie ALP), że ten sam wynik jest prawidłowy w jednym laboratorium, natomiast przekracza 2–3 razy GGN innego laboratorium. W kartach informacyjnych polskich szpitali bardzo często podaje się wyniki ALP i innych enzymów bez wskazania wartości referencyjnych przyjętych w danym laboratorium. W celu uniknięcia nieporozumień zaleca się zmianę tej praktyki lub podawanie wyników w formie wielokrotności wzrostu aktywności enzymatycznej ponad GGN.

2. PIERWOTNA ŻÓŁCIOWA MARSKOŚĆ WĄTROBY

Pierwotna żółciowa marskość wątroby to przewlekła cholestatyczna choroba autoimmun-

nologiczna, której istotą jest postępujące niszczenie małych przewodów żółciowych; PBC ma nieprzewidywalny przebieg kliniczny, który jednak u większości chorych prowadzi do zaawansowanego włóknienia i marskości wątroby. Nadużywanie alkoholu i palenie papierosów mogą przyspieszać ten proces [12]. Choroba występuje zdecydowanie częściej u kobiet. Jedynie 7–11% chorych z PBC to mężczyźni, u których, jak wskazują wyniki ostatnich badań, istnieje większe niż u kobiet ryzyko rozwoju raka wątrobowokomórkowego i wystąpienia klinicznie istotnego nadciśnienia wrotnego z krwawiącymi żylakami przełyku [13]. Częstość występowania PBC wykazuje duże różnice regionalne, jednak na ogół wszędzie zauważalna jest tendencja wzrostowa. W krajach zachodnich zachorowalność na PBC wynosi 0,33–5,8/100 000 mieszkańców/rok, a chorobowość 1,91–40,2/100 000 mieszkańców [14]. Z PBC mogą współwystępować inne choroby o genezie autoimmunologicznej: autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zespół Sjögrena, choroba trzewna, łuszczyca, choroba reumatoidalna, bielactwo, toczeń układowy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zespół antyfosfolipidowy, sklerodermia, zespół CREST, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek, sarkoidoza, twardzina układowa lub zapalenie tętnicy skroniowej [15].

2.1. Rozpoznanie

Najczęstszymi przyczynami zgłaszania się pacjentów do lekarza jest przewlekłe zmęczenie (niezależnie od czasu przeznaczonego na sen) i/lub świąd skóry. Rzadziej pierwszym objawem choroby jest żółtaczka lub objawy zaawansowanej marskości wątroby (wodobrzusze, krwawiące żylaki, encefalopatia). Należy jednak pamiętać, że PBC przez kilka lat może nie powodować żadnych dolegliwości. Podstawą rozpoznania PBC jest współistnienie nieprawidłowości laboratoryjnych wskazujących na cholestazę (zwiększona aktywność ALP przez okres przynajmniej 6 miesięcy) z obecnością we krwi AMA w mianie $\geq 1:40$ [16]. U części chorych z AMA i prawidłową aktywnością ALP po kilku latach może rozwinąć się pełnoobjawowa PBC. Swoistość diagnostyczna przeciwciał AMA jest bardzo wysoka — przekracza 95%. Potwierdzenie rozpoznania stanowi obraz histopatologiczny wątroby, ujawniający niszczenie międzyzrą-

kowych przewodów żółciowych. Jeśli obok cech uszkodzenia przewodzików żółciowych w badaniu mikroskopowym stwierdza się ziarniniaki, to taki obraz można uznać za patognomiczny dla PBC [1].

2.1.1. Badania laboratoryjne

Charakterystyczną cechą PBC jest zwiększona aktywność ALP i GGTP. W chorobie tej zwiększa się także aktywność aminotransferaz, jednak ich wzrost jest umiarkowany i nie posiada znaczenia diagnostycznego. Wysoka wartość aktywności aminotransferaz sugeruje współistnienie autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH, *autoimmune hepatitis*), co określa się mianem zespołu nakładania PBC/AIH. Stężenie surowicze cholesterolu jest zwykle podwyższone, podobnie jak w innych chorobach cholestatycznych. Uważa się, że hipercholesterolemia u chorych z PBC nie wiąże się z istotnie zwiększonym ryzykiem miażdżycy naczyniowej. Inną cechą laboratoryjną PBC jest podwyższone stężenie w surowicy immunoglobuliny klasy M (IgM). Najważniejszym immunoserologicznym markerem tej choroby są przeciwciała AMA, które wykrywa się u ponad 90% chorych. Są one oznaczane metodą immunofluorescencji pośredniej lub metodą immunoenzymatyczną. Swoistość diagnostyczna AMA, a szczególnie AMA typu 2, jest bardzo wysoka, jednak ostatnio zwrócono uwagę, że przeciwciała te występują u około 1% chorych na uogólnioną twardzinę [17]. U około 30% chorych na PBC pojawiają się we krwi niewysokie miana nieswoistych przeciwciał przeciwdądrowych (ANA, *antinuclear antibody*), którym nie przypisuje się znaczenia diagnostycznego. Poza AMA swoistymi przeciwciałami dla PBC są przeciwciała przeciwdądrowe skierowane przeciw nukleoporynie p62, przeciw glikoproteinie błonowej gp210 oraz przeciwciała anty-Sp100. W badaniu immunofluorescencyjnym przeciwciała anty-Sp100 są źródłem świecenia plamkowego w obrębie jąder, a przeciwciała anty-gp210 — świecenia okołojądrowego. Występują one tylko u 35–45% chorych na PBC, lecz ich swoistość ocenia się na ponad 95%. Przeciwciała te mają znaczenie diagnostyczne u chorych z PBC z niewykrywalnymi AMA.

2.1.2. Badanie histopatologiczne wątroby

Typową dla PBC zmianą histopatologiczną jest różnego stopnia uszkodzenie przewodów

żółciowych z towarzyszącym stanem zapalnym i włóknieniem przestrzeni wrotnych [18]. Proces zapalny wykracza czasem poza przestrzenie wrotne, przenikając przez płytkę graniczną w głąb płacików wątrobowych (*perihepatitis*). Konsekwencją niedrożności przewodów żółciowych jest proliferacja przewodzikowa obecna na granicy przestrzeni wrotnych i zrazików wątrobowych. Jak wspomniano wyżej, patognomiczną cechą PBC stanowią ziarniniaki zamykające światło przewodów żółciowych, jednak są one rzadko znajdowane w pojedynczym bioptacie. Pierwotna marskość żółciowa wątroby jest chorobą o niejednorodnej dystrybucji zmian w mięszu wątroby. W jednym, dużym bioptacie wątrobowym mogą współistnieć cechy wszystkich 4 stadiów histopatologicznych PBC. Zaawansowanie choroby określa jej najwyższe zaobserwowane stadium.

2.1.3. Badania obrazujące

We wczesnych stadiach PBC obraz ultrasonograficzny wątroby jest prawidłowy. W późnych stadiach zarówno USG, jak i TK oraz rezonans magnetyczny (MR, *magnetic resonance*) mogą wskazywać na przebudowę marską wątroby oraz ujawniać pośrednie cechy nadciśnienia wrotnego. Badania te nie są w stanie uwidoczniać uszkodzenia małych przewodów żółciowych.

Zalecenia — rozpoznanie PBC

1. Rozpoznanie PBC można postawić u chorych dorosłych ze wzrostem aktywności fosfatazy zasadowej i obecnością AMA i/lub AMA typu 2 w mianie $\geq 1:40$. U takich chorych biopsja wątroby nie jest konieczna do rozpoznania PBC, jednak jej wykonanie pozwala ocenić aktywność choroby i zaawansowanie włóknienia (III/A1) A — 50%, B — 50%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
2. Biopsja jest niezbędna do rozpoznania PBC u chorych bez AMA. Jest ona badaniem użytecznym u chorych z nieproporcjonalnie wysoką aktywnością aminotransferaz i/lub zwiększonym stężeniem immunoglobulin klasy G (IgG) w celu potwierdzenia bądź wykluczenia chorób dodatkowych lub alternatywnych (III/C1) A — 90%, B — 10%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
3. U pacjentów z AMA i prawidłowymi laboratoryjnymi testami wątrobowymi

należy kontrolować biochemiczne wskaźniki cholestazy, nie rzadziej niż raz na rok (III/C2) A — 90%, B — 10%, C — 0%, D — 0%, E — 0%

Uczestnicy panelu uznali, że wytyczne europejskie odnośnie do rozpoznawania PBC powinny być w całości przyjęte do stosowania przez lekarzy w Polsce. Nie było jednomyślności jedynie w punkcie mówiącym o konieczności biopsji wątroby. Większość panelistów uznała, zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (AASLD) [3], że biopsję wątroby należy wykonać w każdym przypadku podejrzenia PBC (nawet z obecnymi AMA), jeśli nie ma przeciwwskazań do tego zabiegu. Badanie histopatologiczne może potwierdzać bądź wykluczać obecność chorób dodatkowych (np. stłuszczenia) lub alternatywnych (np. sarkoidozy), bądź też ujawnić obecność zespołu nakładania w przypadkach niejednoznacznej konstelacji badań laboratoryjnych.

Uczestnicy panelu zwrócili uwagę na wzrastającą rolę ultrasonograficznej elastografii w ocenie zaawansowania włóknienia wątroby. Elastografia wydaje się dobrym badaniem (lepszym od testów serologicznych) w dynamicznej ocenie zaawansowania włóknienia wątrobowego [19], jednak potrzebne są dalsze próby oceniające jej przydatność kliniczną. Uczestnicy dyskusji panelowej wiążą nadzieję z rozwojem nieinwazyjnych metod oceny włóknienia wątrobowego, zwracając uwagę, że PBC nie stwarza znanych ograniczeń metodologicznych dla elastografii. Jednocześnie stwierdzili, że jest zbyt wcześnie na rekomendowanie tej metody jako równoważnej biopsji w ocenie stopnia włóknienia wątroby u chorych na PBC, również ze względu na wysokie koszty aparatury.

2.2. Leczenie

2.2.1. Leczenie farmakologiczne

Wyniki licznych, dobrze zaprojektowanych badań klinicznych wykazały, że kwas ursodeoksycholowy (UDCA) w dawce dobowej 13–15 mg/kg spowalnia postęp PBC i zwiększa czas do przeszczepienia wątroby, pod warunkiem włączenia leku we wczesnym stadium choroby [20]. Przeprowadzone badania nie pozwalają jednak na jednoznaczne stwierdzenie, że UDCA zwiększa przeżywalność chorych na PBC. Potencjalnymi przyczynami bra-

ku takich dowodów są niewystarczająca liczba osób biorących udział w badaniach, stosowanie zbyt małych dawek UDCA w niektórych badaniach, a przede wszystkim zbyt krótki okres obserwacji chorych. Udokumentowanie wpływu UDCA na czas przeżycia jest szczególnie trudne u chorych z mało zaawansowaną PBC (stadia histopatologiczne 1 lub 2 ze stężeniem bilirubiny < 1,4 mg/dl).

Kwas ursodeoksycholowy jest w powszechnej opinii lekiem pierwszego wyboru u chorych z PBC. Lek ten ma korzystny wpływ na aktywności ALP i GGTP oraz stężenie cholesterolu i IgM. Ponadto może wywierać korzystny wpływ na obraz histopatologiczny wątroby. Natomiast nie ma dowodów, aby UDCA miał korzystny wpływ na świąd skóry i ogólne osłabienie [20]. Nie ma obecnie zgodnej opinii w kwestii oceny odpowiedzi na leczenie UDCA. Znalazło to wyraz w wytycznych europejskich, w których eksperci traktują równorzędnie tak zwane „kryteria paryskie” i „kryteria barcelońskie”, pozostawiając wybór lekarzowi [1]. Nie ustalono dotychczas sposobu leczenia pacjentów niespełniających kryteriów pełnej odpowiedzi na UDCA.

W leczeniu PBC próbowano stosować wiele innych leków (tab. 4), z których największe zainteresowanie wzbudzały glikokortykosteroidy (GKS), co wynikało z dawno zaproponowanej i aktualnej do dziś hipotezy o autoimmunologicznym patomechanizmie choroby. Klasyczne GKS poprawiają wyniki badań laboratoryjnych u chorych na PBC, jednak główną przeszkodą w ich stosowaniu jest niekorzystny wpływ na mineralizację kości [21]. W badaniu porównawczym skojarzone leczenie UDCA z małą dawką prednizolonu (10 mg dziennie) miało po 9 miesiącach korzystniejszy wpływ na parametry histopatologiczne wczesnej postaci PBC niż leczenie samym UDCA [22]. Podobne efekty wywołują GKS nowej generacji (np. budezonid), które nie przedostają się z wątroby do krążenia systemowego. Przeciwwskazaniem do ich stosowania jest marskość wątroby, która pozwala na przenikanie leku do krążenia systemowego przez kolaterale wrotno-układowe. Ze względu na fakt, że powinowactwo budezonidu do receptora kortykosteroidowego jest wielokrotnie większe niż klasycznych GKS, to w marskości należy spodziewać się spotęgowanych efektów układowego działania budezonidu. U chorych z marskością wątroby należy również liczyć się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zakrzepicy żyły wrotnej podczas stosowania budezoni-

Tabela 4. Leki stosowane w PBC (poza UDCA), które nie znalazły miejsca w aktualnie obowiązujących zaleceniach europejskich (EASL) ani amerykańskich (AASLD) [1, 3]

Leki immunosupresyjne
Glikokortykosteroidy
Azatiopryna
Cyklosporyna A
Metotreksat
Chlorambucil
Mykofenolan mofetylu
Leki hamujące włóknienie wątroby
Kolchicyna
D-Penicylamina
Inne
Talidomid
Sylimaryna
Atorwastatyna
Sulindak
Fenofibrat
Tamoksyfen
Zidowudyna
Lamiwudyna

du [23]. Na razie nie ma badań oceniających wpływ wieloletniego stosowania UDCA z budezonidem na czas przeżycia lub możliwość odroczenia transplantacji wątroby u chorych z PBC. W tabeli 4 przedstawiono leki najczęściej stosowane w PBC, które jednak z powodu niewystarczająco udokumentowanej skuteczności albo z powodu przewagi działań niepożądanych nad korzystnymi nie znalazły miejsca w aktualnie obowiązujących zaleceniach europejskich i amerykańskich [1, 3].

2.2.2. Przeszczepianie wątroby

Przeszczepianie wątroby zdecydowanie poprawiło przeżycie chorych z zaawansowaną PBC. Wskazania do transplantacji w PBC są podobne do wskazań u chorych z marskością wątroby o innej etiologii. Są nimi objawy niewydolności wątroby i/lub powikłania marskości niekorzystnie zmieniające wskaźniki jednorocznej przeżywalności (oporne wodobrzusze, zespół wątrobowo-nerkowy, spontaniczne bak-

teryjne zapalenie otrzewnej, encefalopatia, nawrotowe krwawienia z żyłaków przełyku/żołądka). Wzrost stężenia bilirubiny i utrzymywanie się na poziomie około 6 mg/dl (103 mmol/l) oraz ≥ 6 punktów w skali Mayo lub ≥ 12 punktów w skali MELD należy traktować jako sygnał do rozpoczęcia procedury kwalifikacyjnej do przeszczepienia wątroby. Wyniki leczenia transplantacyjnego u chorych z PBC są dobre; pierwszy rok przeżywa ponad 90%, a 5 lat 80–85% chorych. Wyniki transplantacji wątroby z powodu PBC przeprowadzone w polskich ośrodkach nie odbiegają od wyników europejskich [24]. Nawroty PBC występują rzadko ($< 20\%$), mimo że u większości chorych utrzymują się AMA [25]. Nawrót choroby jest bardzo rzadko przyczyną retransplantacji wątroby.

Zalecenia — leczenie PBC

1. Pacjenci z PBC (także z bezobjawową postacią choroby) powinni być leczeni UDCA w dawce 13–15 mg/kg/d. (I/A1). Leczenie należy kontynuować bezterminowo (II–2/B1) A — 90%, B — 10%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
2. Korzystny długoterminowy efekt stosowania UDCA występuje u pacjentów we wczesnym stadium choroby oraz tych z pełną odpowiedzią biochemiczną na lek ocenioną po roku terapii (II–2/B1). Pełna odpowiedź na UDCA jest definiowana jako: stężenie bilirubiny ≤ 1 mg/dl ($17 \mu\text{mol/l}$), aktywność ALP $\leq 3 \times \text{GGN}$ i $\text{AST} \leq 2 \times \text{GGN}$ (kryteria paryskie) lub jako: normalizacja bądź obniżenie o przynajmniej 40% aktywności ALP (kryteria barcelońskie) (II–2/B1) A — 80%, B — 20%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
3. Nie ma konsensusu na temat sposobu leczenia chorych z suboptymalną odpowiedzią biochemiczną na leczenie UDCA. Jedną z sugerowanych możliwości u chorych bez marskości wątroby jest połączenie UDCA z budezonidem w dawce 6–9 mg/d. (III/C2) A — 80%, B — 10%, C — 10%, D — 0%, E — 0%
4. Przeszczepienie wątroby należy rozważyć u pacjentów z zaawansowaną chorobą, na co wskazywać może stężenie bilirubiny powyżej 6 mg/dl ($103 \mu\text{mol/l}$). Wskazaniem jest również niewyrównana marskość wątroby z przewidywanym zgonem w ciągu roku z powodu opor-

nego na leczenie wodobrzusza, spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej, nawrotowego krwawienia z żyłaków przełyku, encefalopatii lub HCC (II–2/A1) A — 70%, B — 30%, C — 0%, D — 0%, E — 0%

Uczestnicy dyskusji panelowej podzielali pogląd prezentowany w wytycznych europejskich [1], a także w opublikowanych w tym samym czasie zaleceniach amerykańskich [3], że badania kliniczne trwające do 2 lat są stanowczo zbyt krótkim okresem dla oceny przeżywalności w chorobie, której historia naturalna w warunkach braku jakiegokolwiek interwencji zajmuje 10–20 lat.

Zwrócono również uwagę na właściwe dawkowanie UDCA, przypominając, że osoba ważąca 85 kg powinna otrzymać około 1250 mg UDCA (5 tabletek \acute{a} 250 mg/d.). W związku z tym przyjęto z zadowoleniem pojawienie się na rynku krajowym wygodniejszych w stosowaniu, łamliwych tabletek zawierających 500 mg UDCA. W Polsce UDCA jest dostępny wyłącznie za pełną odpłatnością, a nie jest to lek tani. Jedna 250-miligramowa tabletkę kosztuje około 1,5 zł. Uczestnicy dyskusji panelowej wyrażają zdziwienie, że UDCA nie znajduje się na liście refundacyjnej Narodowego Funduszu Zdrowia z przeznaczeniem dla chorych z rozpoznaną PBC.

Uczestnicy panelu proponują wprowadzić do polskich zaleceń konieczność nadzoru w kierunku raka wątrobowokomórkowego (HCC, *hepatocellular carcinoma*) u chorych z zaawansowaną postacią PBC. Na podstawie opublikowanych w 2012 roku wspólnych wytycznych EASL i Europejskiej Organizacji do spraw Badań i Leczenia Nowotworów (EORTC, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) u chorych z zaawansowaną postacią PBC (stadium 3 i 4), podobnie jak w marskości o innej etiologii, należy prowadzić nadzór onkologiczny, wykonując co 6 miesięcy USG wątroby [26].

3. ZESPÓŁ NAKŁADANIA PIERWOTNEJ ŻÓŁCIEWEJ MARSKOŚCI NA AUTOIMMUNOLOGICZNE ZAPALENIE WĄTROBY

Stan, w którym obraz kliniczny, charakterystyka immunologiczno-biochemiczna i obraz histopatologiczny wątroby równocześnie spełniają kryteria rozpoznania PBC i AIH

nosi nazwę zespołu nakładania PBC/AIH [5]. Szacuje się, że taki zespół występuje u 7–14% chorych z PBC. Najczęściej PBC i AIH występują równocześnie, ale zdarza się, że pełny obraz AIH pojawia się po pewnym okresie od rozpoznania klasycznej postaci PBC lub odwrotnie.

3.1. Patogeneza

Patogeneza zespołu nakładania PBC/AIH nie jest jasna. Wśród różnych hipotez najczęściej wymienia się przypadkowe wystąpienie u jednej osoby dwóch niezależnych chorób, lecz alternatywnie zwraca się uwagę na możliwość zróżnicowanego tła genetycznego, determinującego wystąpienie obu patologii wątrobowych lub na hipotezę wystąpienia „średkowej fazy” w spektrum dwóch chorób autoimmunologicznych [1].

3.2. Rozpoznanie

Rozpoznanie zespołu nakładania PBC/AIH nie jest łatwe. Z definicji, konieczne jest wykazanie jednoczesnego występowania dwóch chorób, których kryteria diagnostyczne przedstawiono w tabelach 5 i 6 [1]. Często, wbrew oczywistym przesłankom kliniczno-laboratoryjnym, rozpoznanie AIH oparte na umownych systemach punktowych może być niepewne, ponieważ obecność parametrów typowych dla cholestatycznej choroby wątroby, jaką jest PBC, fałszywie zaniża końcowy wynik punktacji.

3.3. Leczenie

Nie ma jednoznacznego stanowiska odnośnie do leczenia zespołu nakładania PBC/AIH. Proponowane postępowanie jest oparte na niskiej jakości dowodach bez badań z randomizacją (III/C2) [1]. Obecnie zaleca się rozpoczęcie leczenia od skojarzenia GKS z UDCA, jednak rekomendacja ta opiera się na danych pochodzących z badań klinicznych obejmujących mało liczne grupy chorych. Brak zmniejszenia aktywności aminotransferaz i ALP obliuguje do odstawienia GKS i kontynuowania monoterapii UDCA w dawce 13–15 mg/kg/dobę. Drugą opcją terapeutyczną jest rozpoczęcie leczenia od monoterapii UDCA, a dopiero w przypadku braku zadawalającej odpowiedzi biochemicznej w ciągu 3 miesięcy dodanie do leczenia GKS [27]. Wykazano, że skutecznym lekiem w podtrzymaniu remisji

Tabela 5. Kryteria rozpoznawania zespołu nakładania PBC/AIH

Kryteria rozpoznania PBC
1. ALP > 2 × GGN lub GGTP > 5 × GGN
2. AMA ≥ 1:40
3. Niszczenie przewodników żółciowych w badaniu histologicznym
Kryteria rozpoznania AIH
1. ALT > 5 × GGN
2. IgG > 2 × GGN albo obecne ASMA
3. Nacieki z limfocytów i martwica kęsowa w badaniu histologicznym

Objaśnienia skrótów na s. 6

Tabela 6. Uprozczone kryteria diagnostyczne autoimmunologicznego zapalenia wątroby (AIH) według *International Autoimmune Hepatitis Group* (IAHG)

Parametr	Wartość	Punkty
ANA lub ASMA	> 1 : 40	1
	> 1 : 80	2
albo LKM	> 1: 40	2
	albo SLA	obecne
IgG	> GGN	1
	Więcej niż 10% powyżej GGN	2
Badanie histologiczne	Odpowiada AIH	1
	Typowe dla AIH	2
Wirusy hepatotropowe	Wynik badania negatywny	2
	6 punktów — prawdopodobne AIH	7 punktów i więcej — pewne AIH

Objaśnienia skrótów na s. 6

może być azatiopryna. Po 2–3 latach skutecznego leczenia podtrzymującego można rozważyć próbę odstawienia leku immunosupresyjnego. Nawrót objawów zespołu nakładania PBC/AIH obliuguje do ponownego stosowania immunosupresji [28]. W przypadku chorych z PBC leczonych UDCA, u których w czasie trwania choroby pojawiają się cechy AIH, zale-

ca się włączenie leku immunosupresyjnego [29]. Brak badań z randomizacją nie pozwala na określenie zasad leczenia innymi lekami immunosupresyjnymi, a informacje o skuteczności cyklosporyny w leczeniu zespołu nakładania PBC/AIH mają charakter kazuistyczny [30].

Zalecenia — zespół nakładania PBC/AIH

1. Aktualnie nie ma wystandaryzowanych kryteriów diagnostycznych dla zespołu nakładania PBC/AIH. Prawidłowe rozpoznanie może zagwarantować jedynie rygorystyczne przestrzeganie kryteriów diagnostycznych każdej z tych chorób (III/C2) A — 70%, B — 30%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
2. Z uwagi na implikacje terapeutyczne zespół nakładania PBC/AIH należy brać pod uwagę u każdego chorego z rozpoznaniem PBC (III/C2) A — 90%, B — 10%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
3. U chorych z zespołem nakładania PBC/AIH opcją terapeutyczną jest połączenie UDCA z GKS (III/C2). Alternatywą jest rozpoczęcie leczenia od UDCA, a w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi biochemicznej po 3 miesiącach terapii dodanie GKS (III/C2). W przypadku konieczności długotrwałej terapii immunosupresyjnej należy rozważyć zastąpienie GKS innym lekiem immunosupresyjnym (azatiopryna, 6-merkaptopuryna) (III/C2) A — 60%, B — 40%, C — 0%, D — 0%, E — 0%

Uczestnicy dyskusji panelowej zwrócili uwagę, że w Polsce zbyt duże znaczenie przypisuje się obecności nieswoistych ANA u chorych z PBC i z tego powodu dochodzi do nadrozpoznowalności zespołu nakładania PBC/AIH.

Autorzy wytycznych europejskich rekomendują za Chazouilleresem i wsp. [31] rozpoznanie zespołu nakładania PBC/AIH, jeśli u pacjenta spełnione są co najmniej 2 z 3 kryteriów diagnostycznych każdej choroby oraz w badaniu histopatologicznym obecne są nacieki zapalne z limfocytów i martwica kęsowa (*interface hepatitis*). Nieznana częstość występowania zespołu nakładania PBC/AIH w Polsce i trudności diagnostyczne towarzyszące tej chorobie są argumentem za podkreślaną w poprzednim rozdziale potrzebą wykonywania biopsji w każdym przypadku PBC.

Kryteria rozpoznawania PBC i AIH przyjęte przez autorów wytycznych europejskich

przedstawiono w tabeli 5 [1]. Uczestnicy dyskusji panelowej zwrócili uwagę na kliniczną przydatność stosowania uproszczonych kryteriów diagnostycznych AIH zaproponowanych w 2008 roku przez *International Autoimmune Hepatitis Group* (IAHG) (tab. 6). Należy się jednak spodziewać, że w niedalekiej przyszłości pojawią się nowe standardy rozpoznawania i leczenia zespołu nakładania PBC/AIH.

4. PIERWOTNE STWARDNIAJĄCE ZAPALENIE DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych jest przewlekłą, cholestatyczną chorobą wątroby charakteryzującą się zapaleniem oraz postępującym włóknieniem wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, która z czasem prowadzi do marskości i niewydolności wątroby. Choroba może obejmować całe drzewo żółciowe lub występować tylko w jego fragmentach. W rzadkich przypadkach zajęte mogą być wyłącznie międzyzrakikowe przewody żółciowe [32]. Etiopatogeneza PSC nie została wyjaśniona. Uważa się, że obok predyspozycji genetycznej istotną rolę odgrywają mechanizmy autoimmunologiczne [33]. Za tą hipotezą przemawia częste współistnienie PSC z chorobami o udowodnionej etiologii autoimmunizacyjnej oraz obecność autoprzeciwciał. Z kolei nikła skuteczność leczenia immunosupresyjnego, jak również rzadsze występowanie u kobiet nie są zgodne z charakterystyką choroby autoimmunologicznej. W krajach rozwiniętych roczna zapadalność na PSC waha się od 0,9 do 1,3 przypadków na 100 000 mieszkańców z chorobowością szacowaną na 8,5–13/100 000 ze znaczną przewagą mężczyzn (70–75%). Najczęściej choroba rozpoczyna się w trzeciej lub czwartej dekadzie życia, chociaż znane są przypadki zachorowań u dzieci i osób w podeszłym wieku [34, 35]. Najczęstszą chorobą współistniejącą z PSC jest nieswoiste zapalenie jelit, głównie wrzodziejące zapalenie jelita grubego, a znacznie rzadziej choroba Crohna. Wśród chorych z PSC zamieszkujących Europę i Amerykę Północną odsetek pacjentów z nieswoistą chorobą zapalną jelit zawiera się w przedziale 63–90% [36, 37].

4.1. Rozpoznanie

Objawy podmiotowe i przedmiotowe we wczesnej fazie PSC są mało istotne, ponieważ nawet 50% chorych może ich nie wykazywać.

Świąd skóry, przewlekłe zmęczenie, ból w prawym górnym kwadrancie jamy brzusznej i epizody niewyjaśnionej gorączki obserwuje się zazwyczaj u chorych z PSC o wieloletnim przebiegu [38]. W badaniu przedmiotowym najczęściej stwierdza się obecność hepatosplenomegalii. Rozpoznanie PSC opiera się na kryteriach laboratoryjnych (podwyższona aktywność ALP i GGTP), obrazowych (nieregularności zarysu przewodów żółciowych w badaniach MRCP i/lub ECPW) oraz na wykluczeniu innych chorób, w których dochodzi do deformacji przewodów żółciowych.

4.1.1. Badania laboratoryjne

Wiodącą nieprawidłowością w badaniach biochemicznych jest podwyższona aktywność ALP i GGTP. Aktywności aminotransferaz w surowicy krwi są zazwyczaj miernie podwyższone (2–3 razy GGTP) i nie mają istotnej wartości diagnostycznej. Stężenie bilirubiny także cechuje się niską wartością diagnostyczną, gdyż we wczesnej fazie choroby bywa ono prawidłowe u około 70% chorych. U około 60% chorych stwierdza się podwyższone stężenie immunoglobulin klasy G (IgG), a u 45% — IgM [39, 40]. W surowicy chorych z PSC obserwuje się autoprzeciwciała z bardzo zróżnicowaną częstością, najczęściej (26–94% chorych) przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych typu okołojądrowego (p-ANCA, *perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*) oraz ANA (8–77%) i przeciwciała przeciw mięśniówce gładkiej (ASMA, *anti-smooth muscle antibody*) (0–83%) [41]. Z uwagi na ich niską swoistość diagnostyczną, przydatność badania autoprzeciwciała u chorych z PSC jest znikoma, natomiast może być uzasadnione w wykrywaniu zespołu nakładania PSC/AIH.

4.1.2. Badanie histopatologiczne wątroby

Biopsja wątroby nie jest badaniem koniecznym dla rozpoznania PSC, a we wczesnych stadiach choroby zmiany histopatologiczne mogą być subtelne lub nieobecne. Wynika to z faktu, że nie obejmują one w równym stopniu całej wątroby i obok obszarów zmienionych chorobowo mogą występować obszary niezajęte przez proces zapalny. Do wykonania biopsji należy dążyć u chorych z PSC i relatywnie wysokimi aktywnościami aminotransferaz szczególnie, gdy towarzyszy im podwyższone stężenie IgG i obecność ANA i/lub ASMA (zespół nakładania PSC/AIH). Biopsja także umożli-

wia rozpoznanie „PSC małych przewodów żółciowych”, gdy obraz przewodów żółciowych w MRCP lub ECPW jest prawidłowy (patrz dalej).

4.1.3. Badania obrazujące

Podstawę rozpoznania PSC stanowią charakterystyczne nieprawidłowości dróg żółciowych w badaniach obrazujących. Ultrasonografia jest mało przydatna w diagnostyce tej choroby. Aktualnie za diagnostyczną metodę referencyjną uznaje się MRCP, której czułość i swoistość w rozpoznaniu PSC przekracza odpowiednio 80% i 87% [4]. Pozycję MRCP ugruntował nieinwazyjny charakter i dobra wizualizacja wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych [42, 43]. Charakterystycznymi dla PSC zmianami w obrazie MRCP są naprzemienne zwężenia i poszerzenia światła przewodów żółciowych na ich krótkich odcinkach, przypominające „sznur pereł”. W początkowych stadiach choroby wewnątrzwątrobowe przewody żółciowe w odcinkach obwodowych są poszerzone, a w późniejszych stadiach stwierdza się obraz „uschniętego drzewa”. Zmiany zapalne i zwłóknieniowe mogą także dotyczyć pęcherzyka żółciowego oraz przewodu pęcherzykowego [44].

Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna, uznawana w przeszłości za „złoty standard”, jest obecnie zarezerwowana dla PSC z obecnością tak zwanych zwężeń dominujących, które stanowią wskazanie do leczenia endoskopowego [45]. Ciasne zwężenia upośledzają odpływ żółci, prowadząc do żółtaczki z nawracającymi zakażeniami bakteryjnymi dróg żółciowych. Ponadto w poszerzonych odcinkach dróg żółciowych tworzą się złogi. U chorych z kamcią wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych i zakażeniami bakteryjnymi żółci w krótkim czasie dochodzi do zaawansowanego uszkodzenia wątroby i marskości. Wskazania do wykonania ECPW mogą być także rozważane w przypadkach diagnostycznie wątpliwego obrazu MRCP lub podejrzenia raka dróg żółciowych, wymagającego pobrania materiału do badania cytologicznego lub histopatologicznego.

4.2. PSC małych przewodów żółciowych

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych małych przewodów żółciowych (*small duct PSC*) jest rzadko występującą postacią choroby, w której proces zapalno-zwłók-

nieniowy dotyczy wyłącznie początkowych odcinków dróg żółciowych (przewody międzyzrakowe). Tę postać choroby należy podejrzewać w przypadku chorych z objawami klinicznymi i nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych przemawiającymi za PSC, u których badania obrazujące nie ujawniają zmian w wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych drogach żółciowych. Badaniem niezbędnym dla rozpoznania tego wariantu PSC jest biopsja wątroby [46].

4.3. Diagnostyka różnicowa

Istnieje wiele chorób przewodów żółciowych, które należy wziąć pod uwagę w diagnostyce różnicowej PSC (tab. 7). Do najważniejszych należą stwardniające zapalenie dróg żółciowych zależne od IgG4 (IgG4-SC *immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis*), wieloogniskowy rak przewodów żółciowych, choroba Caroliego oraz cholangiopatia niedokrwienna. Jeśli obraz cholangiograficzny jest typowy dla PSC oraz towarzyszą mu zjawiska lub schorzenia autoimmunologiczne (głównie wrzodziejące zapalenie jelita grubego), to rozpoznanie PSC nie stanowi problemu. Jeśli jednak nieprawidłowości anatomiczne dróg żółciowych są pozbawione kontekstu klinicznego, to diagnostyka różnicowa PSC może być bardzo trudna. W IgG4-SC zwężenia przewodów żółciowych występują zwykle na dłuższych odcinkach niż w PSC, choroba wykazuje preferencję do zajmowania dystalnego odcinka przewodu żółciowego wspólnego, rzadziej wewnątrzwątrobowych rozgałęzień przewodów żółciowych, a przewody znajdujące się proksymalnie do zwężenia są znacznie poszerzone.

Zalecenia — rozpoznanie PSC

1. Rozpoznanie PSC można postawić u pacjenta z biochemicznymi wykładnikami cholestazy, przy współistnieniu charakterystycznych zmian przewodów żółciowych w obrazie MRCP i po wykluczeniu innych chorób zniekształcających przewody żółciowe (*vide* tab. 7) (II-2/B1). Biopsja wątroby nie jest konieczna do rozpoznania PSC, jakkolwiek pozwala ocenić aktywność zapalną i stopień włóknienia wątroby A — 90%, B — 10%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
2. Biopsję wątroby należy wykonać w celu potwierdzenia „PSC małych przewodów żółciowych” u chorych z prawidłowym

Tabela 7. Przyczyny nieprawidłowego obrazu wewnątrz- lub zewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, które należy różnicować przy podejrzeniu PSC

Rak dróg żółciowych
Nawracające ropne zapalenia dróg żółciowych
Choroba Caroliego
Mukowiscydoza
Przewlekłe zapalenie trzustki
Stwardniająca cholangiopatia IgG4/autoimmunologiczne zapalenie trzustki
Niedokrwienne uszkodzenie przewodów żółciowych
Uszkodzenie nabłonka przewodów żółciowych przez substancje podane do torbieli komunikującej z drogami żółciowymi
Sarkoidoza
Układowa mastocytoza
Chłoniak/choroba Hodgkina
Zespół hipereozynofilowy/eozynofilowe zapalenie przewodów żółciowych
Włóknienie zaotrzewnowe
Niedobory immunologiczne (nabyte lub wrodzone)
Biliopatia wrotna
Histiocytoza z komórek Langerhansa
Zapalny guz rzekomy wątroby

wym obrazem całego drzewa żółciowego w MRCP (III/C2). Biopsja wątroby może być też wykonana w celu potwierdzenia dodatkowej lub alternatywnej choroby wątroby, szczególnie w przypadku wysokiej aktywności aminotransferaz i/lub zwiększonego stężenia IgG (III/C1) A — 100%, B — 0%, C — 0%, D — 0%, E — 0%

3. Wykonanie ECPW jest uzasadnione w przypadku: a) braku możliwości wykonania wysokiej jakości MRCP (III/C2) b) istotnego podejrzenia PSC u pacjenta z prawidłowym obrazem MRCP (III/C2) A — 50%, B — 30%, C — 20%, D — 0%, E — 0%

W dyskusji członkowie Sekcji Hepatologicznej PTG-E wyrażali niepokój, że w Polsce pacjenci w celach diagnostycznych bywają zbyt łatwo kierowani na inwazyjne badanie, jakim jest ECPW. Przyczyną jest nie najlepszy dostęp (mimo wyraźnego postępu w ostatnich latach) do wysokiej jakości MRCP, gdzie „wysoka ja-

kość” odnosi się zarówno do aparatury, jak i oceny. Uczestnicy dyskusji panelowej zwracali uwagę, że warto propagować w naszym kraju (mając jednak świadomość ograniczonej dostępności) oznaczanie IgG4 u wszystkich chorych z PSC wzorem zaleceń AASLD [4]. Pozwoli to na wcześniejsze wykrycie i leczenie IgG4-SC.

4.4. Nadzór chorych z PSC

4.4.1. PSC i nieswoista choroba zapalna jelit

Chorzy z PSC i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego należą do grupy wysokiego ryzyka rozwoju wysokiego stopnia dysplazji i raka okrężnicy. Ryzyko to jest znacznie większe niż u osób z samą chorobą zapalną jelita [47]. U pacjenta ze świeżo rozpoznaniem PSC należy wykonać pełną kolonoskopię z pobraniem wycinków z różnych miejsc jelita. Dotyczy to wszystkich chorych z PSC, nawet tych, u których nie obserwuje się objawów choroby zapalnej jelita. W przypadku potwierdzenia histologicznego nieswoistej choroby zapalnej jelita, pacjenta obowiązuje nadzór onkologiczny (kolonoskopia w odstępach 1–2 lat). Należy pamiętać, że nadzór ten obowiązuje również chorych po przeszczepieniu wątroby.

4.4.2. PSC i rak dróg żółciowych

Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych jest związane ze zwiększonym ryzykiem raka wywodzącego się z nabłonka przewodów żółciowych (CCA, *cholangiocarcinoma*). W ciągu całego życia powikłanie to występuje u 6–20% chorych i nie jest w sposób ewidentny związane z nasileniem zmian wątrobowych lub czasem trwania PSC [48]. Szacuje się, że ryzyko wystąpienia CCA jest średnio ponad 160-krotnie większe niż w populacji ogólnej [49]. Czynniki dodatkowo zwiększającymi to ryzyko są starszy wiek, spożywanie alkoholu, palenie papierosów, długi wywiad choroby zapalnej jelita przed rozpoznaniem PSC i wystąpienie raka jelita [48]. Niestety, nie ma klinicznych objawów odróżniających chorych z PSC bez raka od chorych, u których rozwinął się ten nowotwór. Możliwość CCA należy zawsze brać pod uwagę w przypadku pogorszenia stanu klinicznego w krótkim czasie. Czujność onkologiczną należy zachować także we wczesnych okresach PSC. Trzeba też pamiętać, że u chorych z PSC

istnieje zwiększone ryzyko rozwoju HCC i prawdopodobnie raka trzustki.

Aktualnie nie dysponujemy dobrymi markerami biochemicznymi CCA. Mimo że surowicze stężenie antygenu CA19-9 jest zwykle znacząco wyższe u chorych z CCA niż bez tego nowotworu, to nie można ustalić granicznej jego wartości definitywnie różnicującej te dwie kategorie chorych [50]. Zastosowanie metod obrazujących (TK, MRCP, ECPW) rzadko pozwala odróżnić charakter zwężenia dróg żółciowych. Podobnie pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) nie jest dostatecznie czułą metodą wczesnego rozpoznania raka dróg żółciowych u chorych z PSC [51].

U chorego z PSC stwierdzenie w badaniu ultrasonograficznym pogrubienia ściany pęcherzyka żółciowego lub polipa pęcherzykowego wymaga szczególnej uwagi, co wynika z faktu, że w ponad 50% przypadków zmiana taka jest gruczolakorakiem. Z tego względu zaleca się wykonanie cholecystektomii nawet w przypadku, gdy polip ma średnicę mniejszą niż 1 cm [52].

Zalecenia — nadzór onkologiczny w PSC

1. U wszystkich chorych z PSC bez wcześniejszego rozpoznania nieswoistej choroby zapalnej jelita należy wykonać pełną kolonoskopię z pobraniem wycinków (III/C1)
U pacjentów z nieswoistą chorobą zapalną jelit kolonoskopię należy powtarzać w odstępach jednorocznych (w przypadkach indywidualnych co 1–2 lata), począwszy od momentu rozpoznania PSC (III/C1) A — 80%, B — 20%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
2. Należy przeprowadzać coroczne badania ultrasonograficzne w celu wykluczenia raka lub stanu przedrakowego pęcherzyka żółciowego (III/C2) A — 100%, B — 0%, C — 20%, D — 0%, E — 0%
3. Aktualnie brakuje biochemicznego wskaźnika lub badania obrazującego, które można zalecić w celu wczesnego wykrycia raka dróg żółciowych. W klinicznie uzasadnionych przypadkach powinno wykonać się ECPW z pobraniem wymazu szczoteczki do badania cytologicznego (i/lub biopsja) (III/C2) A — 90%, B — 10%, C — 0%, D — 0%, E — 0%

Uczestnicy panelu na podstawie własnych obserwacji zwracali uwagę, że waga programu nadzoru chorych z PSC nie jest w Polsce doceniana. Uczestnicy dyskusji panelowej byli zgodni, że w polskich warunkach aktualnie najlepszym sposobem nadzoru w kierunku wczesnego wykrycia CCA jest oznaczanie surowiczego stężenia CA19-9 (co 6 mies.) oraz wykonywanie USG wątroby i pęcherzyka żółciowego (co 12 mies.). W razie podejrzenia raka należy wykonać ECPW z rozmazem cytologicznym z miejsca zwężenia. Istnieje jednak pełna świadomość, że to postępowanie nie pozwala na wykrywanie wczesnych postaci CCA. Nadzór w celu wczesnego wykrycia raka jelita grubego dotyczy wszystkich chorych z nieswoistą chorobą zapalną jelita, niezależnie od zakresu i aktywności zmian (nie wyłączając chorych bez zmian makroskopowych). Uczestnicy dyskusji panelowej sygnalizowali obawy, że w obecnych warunkach zalecenie pobierania licznych wycinków (ze wszystkich anatomicznych części jelita grubego) nie będzie łatwo realizować, bowiem istotnie wydłuży ono czas kolonoskopii i znacznie zwiększy koszt badania. Poza tym na razie nie wiadomo, u których pacjentów z PSC można kolonoskopię powtarzać co 2 lata. Wyniki ostatnich badań sugerują, że ciężka postać PSC ma „ochronny” wpływ na jelito, łagodząc aktywność zapalną wrzodziejącego zapalenia jelita i zmniejszając zapadalność na raka i stany przedrakowe [53].

4.5. Leczenie

Aktualnie brakuje skutecznego leczenia PSC, którego postępujący charakter prowadzi do przedwczesnego zgonu z powodu powikłań marskości wątroby lub rozwoju CCA. W ostatnich latach podejmowano, z różnym skutkiem, próby leczenia farmakologicznego, endoskopowego i chirurgicznego.

4.5.1. Leczenie farmakologiczne

W leczeniu PSC największym zainteresowaniem cieszy się UDCA. Jego wielokierunkowe działanie polegające na zwiększaniu wytwarzania i przepływu żółci oraz właściwościach immunomodulujących, cytoprotekcyjnych i hamujących apoptozę hepatocytów wydawały się idealnie odpowiadać potrzebom leczenia PSC [54]. Wyniki początkowych badań wykazywały, że standardowa dawka UDCA (10–15 mg/kg/d.) powoduje przynaj-

mniej przejściową poprawę niektórych parametrów biochemicznych, częściową regresję objawów, a nawet korzystne zmiany w zakresie zmian histopatologicznych w wątrobie [55, 56]. Wyniki innych badań wskazywały na korzyści ze stosowania większych dawek UDCA (20–30 mg/kg/d.) [57, 58]. Obecnie panuje pogląd, że standardowe dawki UDCA nie poprawiają parametrów klinicznych ani czasu przeżycia chorych z PSC. Stosowanie wysokich dawek UDCA jest jeszcze bardziej kontrowersyjne. 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, raka dróg żółciowych i wskazań do przeszczepienia wątroby [59]. Po analizie tych doniesień AASLD wycofało rekomendację stosowania UDCA u chorych z PSC [4]. Natomiast stosowanie UDCA, jako chemoprewencji raka jelita grubego jest przedmiotem rozbieżnych stanowisk EASL i AASLD. Towarzystwo europejskie dopuszcza stosowanie UDCA, natomiast AASLD nie zaleca takiego postępowania [1, 4].

Nie potwierdzono skuteczności GKS i leków immunosupresyjnych (azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan mofetylu, takrolimus) w leczeniu chorych z klasyczną postacią PSC.

4.5.2. Leczenie endoskopowe

Powszechnie stosowane w przeszłości leczenie endoskopowe, polegające na protezowaniu przewodów żółciowych lub ich rozszerzaniu za pomocą balonów zostało zaniechane z uwagi na brak oczekiwanych efektów i wysoki odsetek powikłań. Obecnie leczenie to jest zarezerwowane dla chorych z tak zwanym dominującym zwężeniem przewodów żółciowych, czyli zmniejszającym średnicę przewodu żółciowego wspólnego przynajmniej do 1,5 mm i poniżej 1 mm w przypadku prawego lub lewego przewodu wątrobowego. Zwężenie dominujące występuje u 10–50% chorych z PSC [60]. Powtarzanie zabiegów endoskopowych zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań infekcyjnych, perforacji i wtórnych zwężeń. Aktualnie nie ma powszechnie zalecanej metody leczenia zwężeń, jak również optymalnej częstotliwości wykonywania zabiegów endoskopowych. W większości ośrodków wiodącą techniką jest wprowadzenie do dróg żółcio-

wych protezy plastikowej z lub bez poprzedzającej dylatacji balonowej. Istotnym ograniczeniem takiego leczenia jest krótki czas funkcjonowania protezy, która ulega okluzji. W niektórych ośrodkach preferuje się wykonywanie rozszerzania balonowego zwężeń z jednoczesnym wprowadzaniem protez do dróg żółciowych — wykazano bowiem, że takie postępowanie zmniejsza ryzyko wystąpienia bakteryjnego zapalenia dróg żółciowych z 50% do 18% (sama dylatacja) [61].

4.5.3. Leczenie chirurgiczne i przeszczepienie wątroby

W wyspecjalizowanych ośrodkach opcją terapeutyczną dla chorych z zaawansowanymi zmianami w zewnątrzwątrobowych drogach żółciowych jest leczenie operacyjne, które polega na wykonaniu odcinkowej resekcji przewodu żółciowego wspólnego, zespolenia omijającego krytyczne zwężenie lub śródoperacyjnym protezowaniu. Ograniczeniem tego typu zabiegów jest brak trwałych efektów leczenia [45].

Ortotopowy przeszczep wątroby jest leczeniem z wyboru w późnych stadiach PSC. Główne wskazanie stanowi choroba wątroby, nierokująca poprawy po klasycznym leczeniu lub wystąpienie zagrażających życiu powikłań marskości. Tryb kwalifikacji do przeszczepienia wątroby jest u owych chorych taki sam, jak w przypadkach marskości wątroby o innej etiologii. Wyniki przeszczepiania wątroby u chorych z PSC są dobre, z 5-letnim przeżyciem 83–89%. Istotny problem stanowią powikłania pooperacyjne wynikające ze zmian chorobowych zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych biorcy. Odsetek nawrotów PSC po transplantacji sięga 9–20% [45].

Dyskusyjnym wskazaniem do przeszczepienia jest wczesny rak dróg żółciowych. W Europie pewne rozpoznanie CCA u chorego z PSC jest przeciwwskazaniem do transplantacji, natomiast w niektórych ośrodkach amerykańskich u starannie wyselekcjonowanych pacjentów wykonuje się przeszczepienie wątroby, najczęściej po neoadjuwantowej chemioterapii [4, 62].

Zalecenia — leczenie PSC

1. U chorych z PSC stosowanie UDCA w dawce 15–20 mg/kg/dobę poprawia parametry biochemiczne (I/B1), jednak pozostaje bez wpływu na czas przeżycia chorych (III/C2). Brak odpowiednich badań nie pozwala na sformułowanie

jednoznacznych rekomendacji dla zastosowania UDCA w leczeniu PSC A — 90%, B — 10%, C — 0%, D — 0%, E — 0%

2. Chemoprewencyjne działanie UDCA w stosunku do raka jelita grubego jest wysoce prawdopodobne u chorych z PSC (II–2/C2). Zastosowanie UDCA należy rozważyć, szczególnie u chorych wysokiego ryzyka tj. z wywiadem rodzinnym raka jelita grubego, uprzednio stwierdzonym rakiem lub zaawansowanym gruczolakiem jelita oraz wieloletnim zapaleniem jelita o dużym zasięgu (III/C2) A — 60%, B — 20%, C — 10%, D — 10%, E — 0%
3. Nie zaleca się stosowania GKS i leków immunosupresyjnych w leczeniu dorosłych chorych z PSC. Leki te mają zastosowanie u chorych z zespołem nakładania PSC/AIH (III/C2) A — 90%, B — 10%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
4. Dominujące zwężenia z towarzyszącą znaczną cholestazą należy leczyć techniką endoskopowej dylatacji. Protezowanie dróg żółciowych należy zarezerwować dla chorych, u których dylatacja nie przynosi zadowalających efektów (IIIC2). Przed protezowaniem należy stosować profilaktykę antybiotykową (III/C1) A — 80%, B — 20%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
5. Przeszczepienie wątroby jest leczeniem z wyboru w późnym stadium PSC (II–2/A1) i powinno być rozważane w przypadku stwierdzenia dysplazji nabłonka przewodów żółciowych lub nawrotowego bakteryjnego zapalenia dróg żółciowych o ciężkim przebiegu (III/C2) A — 60%, B — 40%, C — 0%, D — 0%, E — 0%

Zalecenia EASL odnośnie do leczenia PSC wzbudziły żywą dyskusję, wynikającą ze sprzecznych informacji literaturowych na temat skuteczności leczenia (farmakologicznego, endoskopowego i chirurgicznego) tej choroby, braku dobrych metod wczesnego rozpoznawania CCA i rozbieżności w opiniach na temat chemoprewencji raka jelita grubego.

Znaczenie chemoprewencyjne UDCA w stosunku do raka jelita grubego wymaga dalszych badań. Wynik ostatniego badania wskazuje, że stosowanie dużych dawek UDCA (28–30 mg/kg) jest w porównaniu z placebo zwią-

zane ze zwiększoną częstością występowania dysplazji i raka okrężnicy [63]. Biorąc pod uwagę powyższe problemy oraz mniejsze finansowanie i często gorsze wyposażenie aparaturowe w porównaniu z Europą Zachodnią, uczestnicy panelu proponują, aby chorych z PSC kierować do ośrodków klinicznych.

5. ZESPÓŁ NAKŁADANIA PSC/AIH

Pacjenci z zespołem nakładania PSC/AIH spełniają kryteria diagnostyczne obydwu chorób. Wśród dorosłych chorych z AIH częstość występowania tego zespołu szacuje się na 1,5–10% [5, 64, 65]. U dzieci odsetek ten jest znacznie wyższy i może sięgać 30–50% [66, 67].

5.1. Rozpoznanie

O zespole PSC/AIH należy myśleć w przypadku chorego z rozpoznaniem PSC (objawy i laboratoryjne wykładniki cholestazy, typowe zmiany w drogach żółciowych w badaniach obrazowych lub włókniejące zapalenie małych przewodów żółciowych w obrazie histopatologicznym wątroby) z jednocześnie podwyższonym stężeniem IgG, obecnością ANA i/lub ASMA w mianie powyżej 1:40 oraz naciekami zapalnymi złożonymi z komórek plazmatycznych i limfocytów T, znajdujących się w przestrzeniach wrotnych i obwodowych strefach zrazików wątrobowych (*perihepatitis, interface hepatitis*) [68].

5.2. Leczenie

Wyniki zastosowania GKS i innych leków o działaniu immunosupresyjnym pochodzą z obserwacji niewielkich grup chorych z PSC/AIH. Stosowanie GKS w monoterapii jest mało skuteczne [5, 69]. Nieco lepsze wyniki uzyskuje się leczeniem skojarzonym GKS i azatiopryną. Najlepsze wyniki uzyskano w schemacie leczenia trójlekowego prednizolonem (0,5 mg/kg/d. z redukcją dawki do 10–15 mg/d.), azatiopryną (50–75 mg/d.) oraz UDCA (15–20 mg/kg/d.), jednak próbę tą przeprowadzono u zaledwie 7 chorych. W tej grupie oprócz dobrej odpowiedzi biochemicznej obserwowano też znamienne dłuższy czas przeżycia w porównaniu z grupą 34 chorych z klasyczną postacią PSC, leczonych wyłącznie UDCA [70].

U chorych z zespołem nakładania PSC/AIH eksperci EASL rekomendują skojarzenie UDCA z lekiem immunosupresyjnym, natomiast eksperci AASLD zalecają UDCA

z GKS i lekiem immunosupresyjnym. U chorych w schyłkowej fazie choroby leczeniem z wyboru jest przeszczepienie wątroby [4].

Zalecenia — zespół nakładania PSC/AIH

1. Zespół nakładania PSC/AIH jest chorobą o podłożu autoimmunizacyjnym charakteryzującą się cechami histopatologicznymi AIH i cholangiograficznymi PSC (III/C2) A — 100%, B — 0%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
2. W leczeniu zespołu nakładania PSC/AIH zaleca się skojarzenie UDCA z lekiem immunosupresyjnym, jednak rekomendacja ta nie jest oparta na EBM (III/C2) Przeszczepienie wątroby jest metodą z wyboru u chorych ze schyłkową niewydolnością narządu (III/A1) A — 70%, B — 10%, C — 20%, D — 0%, E — 0%

Zespół nakładania PSC/AIH jest w Polsce rzadko rozpoznawany. Zatem nie dziwią różnice w poglądach uczestników panelu odnośnie do postępowania z takimi chorymi. Członkowie Sekcji wyrazili opinię, że podobnie do „czystej” postaci PSC, tak i we wszelkich nietypowych postaciach tej choroby, więc i w przypadkach podejrzenia zespołu nakładania PSC/AIH, chorzy winni być kierowani do klinicznych ośrodków referencyjnych.

6. STWARDNIAJĄCE ZAPALENIE DRÓG ŻÓŁCIOWYCH ZALEŻNE OD IgG4

W pierwszych latach XX wieku wyodrębniona została nowa patologia, charakteryzująca się zmianami obrzękowymi, naciekami zapalnymi z komórek plazmatycznych bogatych w immunoglobulinę G4 (IgG4), postępującym włóknieniem i podwyższonym stężeniem IgG4 w surowicy krwi. Pierwszym narządem, w którym znaleziono takie zmiany była trzustka, stąd nazwano ten zespół autoimmunologicznym zapaleniem trzustki (AIP, *autoimmune pancreatitis*). W następnych latach pojawiały się doniesienia opisujące podobne zmiany w innych narządach, dlatego patologię, której istotą są nacieki z IgG4 pozytywnych komórek plazmatycznych uznano za schorzenie układowe, nazywając je „chorobą IgG4-zależną” [10]. Jedną z postaci ogólnoustrojowego spektrum tej choroby jest zajęcie dróg żółciowych, nazwane „IgG4-zależnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych” (IgG4-SC), które najczęściej współ-

istnieje z AIP, ale może występować jako izolowana patologia lub współistnieć ze zmianami „IgG4-zależnymi” w innych narządach i układach.

Stwardniające zapalenie dróg żółciowych zależne od IgG4, jak każde zapalenie dróg żółciowych, to przyczyna cholestazy, która jest spowodowana zmianami bezpośrednio toczącymi się w ścianie przewodów żółciowych lub w ich sąsiedztwie, ale może być również wynikiem zmian w trzustce w przebiegu współistniejącego AIP lub utrudnienia odpływu żółci spowodowanego limfadenopatią brzuszną (częściej w chorobie IgG4-zależnej) z zajęciem węzłów okolicy wnęki wątroby.

6.1. Rozpoznanie

Rozpoznanie IgG4-SC opiera się na kompleksowej ocenie badań obrazowych (MRCP, ECPW), serologicznych i histopatologicznych. Diagnostyka różnicowa IgG4-SC nie jest łatwa. Przede wszystkim należy brać pod uwagę PSC, nowotwory i wtórne uszkodzenia dróg żółciowych (tab. 7) [1, 10, 71]. Obraz wewnętrz- i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych w IgG4-SC jest dość charakterystyczny, ale nie patognomiczny. Najczęściej widać ich odcinkowe zwężenie i pogrubienie ścian z wtórnym poszerzeniem obwodowych odcinków [72]. Mimo anatomicznych różnic IgG4-SC i PSC, często nie można tych chorób odróżnić na podstawie obrazu cholangiograficznego [73]. Ważnym badaniem diagnostycznym w IgG4-SC jest pomiar stężenia IgG4, lecz dopiero wartości 3-krotnie przekraczające górną granicę normy wykazują bardzo wysoką swoistość diagnostyczną. Znane są też przypadki tej choroby z prawidłowymi stężeniami IgG4. Bardzo pomocnym w rozpoznaniu IgG4-SC, choć trudno dostępnym, jest badanie histopatologiczne, w którym oprócz włóknienia stwierdza się nacieki zapalne z limfocytów i plazmocytów dających w badaniu histochemicznym pozytywny wynik w kierunku obecności IgG4 [71].

Zespół ekspertów EASL, omawiając IgG4-SC w opublikowanych w 2009 roku wytycznych na temat postępowania w cholestazie, zwrócił uwagę, że z powodu skąpych danych, jakimi dysponowano w tym czasie, zalecenia odnośnie rozpoznawania mają ograniczoną i w zasadzie przejściową wartość [1]. W tej sytuacji, panel Sekcji Hepatologicznej PTG-E

odstąpił od przedstawienia polskiemu czytelnikowi tego fragmentu wytycznych europejskich, zastępując je nowszymi wytycznymi pochodzącymi z ośrodków w Japonii, które mają największe doświadczenia z IgG4-SC (tab. 8) [71]. Przydatne w różnicowaniu IgG4-SC z AIP i rakiem dróg żółciowych mogą być kryteria Nakazawy i wsp., których punktem wyjścia jest obraz dróg żółciowych [72].

6.2. Leczenie

Glikokortykosteroidy są lekami z wyboru w IgG4-SC. W zależności od odpowiedzi leczenie przerywa się po 3 miesiącach lub stosuje przewlekłe w mniejszych dawkach. W przypadkach nawrotu choroby po odsta-

Tabela 8. Kryteria diagnostyczne IgG4 zależnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych [71]

Parametr diagnostyczny
1. Obraz dróg żółciowych: rozlane lub odcinkowe zwężenie dróg żółciowych z towarzyszącym pogrubieniem ścian
2. Badania laboratoryjne: podwyższone stężenie IgG4 w surowicy (≥ 135 mg/dl)
3. Choroby towarzyszące: AIP, IgG4-zależne zapalenie woreczków żółczy lub ślinianek, albo IgG4 zależne zwłóknienie zaotrzewnowe
4. Badanie histopatologiczne:
a) nacieki zapalne z limfocytów i plazmocytów oraz włóknienie
b) dodatni wynik badania immunohistochemicznego plazmocytów na IgG4
c) włóknienie szprychowate
d) zarostowe zapalenie naczyń żylnych
5. Fakultatywne: skuteczność próby leczenia GKS
Rozpoznanie
Pewne: 1 + 3
1 + 2 + 4 a, b
4 a, b, c
4 a, b, d
Prawdopodobne: 1 + 2 + 5
Możliwe: 1 + 2

Konieczne jest wykluczenie PSC, nowotworów trzustki i dróg żółciowych oraz wtórnych zapaleń dróg żółciowych; objaśnienia skrótów na s. 6

wieniu GKS można rozważyć włączenie azatiopryny [1, 74].

Zalecenia — IgG4 zależne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (IgG4-SC)

1. Patogeneza IgG4-SC nie jest w pełni poznana. W przeciwieństwie do PSC, choroba ta zwykle występuje u osób starszych. Zwykle obserwuje się dobrą odpowiedź na leczenie GKS. W przypadku poprawy po wstępnym leczeniu GKS rokowanie jest pomyślne (II–2/C2) A — 90%, B — 10%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
2. W przypadkach braku poprawy po trzech miesiącach leczenia GKS konieczne może być przewlekłe leczenie GKS i/lub azatiopryną (III/C2) A — 80%, B — 20%, C — 0%, D — 0%, E — 0%

Uczestnicy panelu podkreślali, że IgG4-SC jest w Polsce rzadko rozpoznawaną chorobą i nie mają w tej tematyce dużego doświadczenia. Uznano, że konieczne jest rozpowszechnianie w kraju materiałów dydaktycznych na temat „choroby IgG4 zależnej”, ponieważ właściwe rozpoznanie umożliwi podjęcie w porę skutecznego leczenia. W dyskusji zwrócono uwagę, że od czasu publikacji wytycznych europejskich (2009 r.) zmieniły się niektóre poglądy na temat epidemiologii IgG4-SC. Na przykład okazało się, że choroba występuje także u osób młodych i może z nią współistnieć nieswoiste zapalenie jelita grubego, które było dotychczas mocnym argumentem przeciw rozpoznaniu IgG4-SC [71, 72, 74].

7. GENETYCZNE CHOROBY CHOLESTATYCZNE WĄTROBY

7.1. Mukowiscydoza

Mukowiscydoza jest jedną z najczęściej występujących chorób o podłożu genetycznym, związaną patogenetycznie z mutacjami genu kodującego białko błonowe *CFTR* w obrębie długiego ramienia 7 chromosomu. Klinicznie dominują objawy ze strony układu oddechowego oraz przewodu pokarmowego wynikające z zalegania gęstego śluzu oraz innych fizjologicznych wydzielin gruczołowych, w związku z brakiem prawidłowego transportu wody i jonów przez błony komórkowe nabłonków wydzielających (uszkodzenie kanałów chlorkowych). Manifestacja „wątrobowa” tej choroby według różnych źródeł dotyczy nawet 27%

wszystkich pacjentów — określa się ją mianem cholestatycznej choroby wątroby związanej z mukowiscydozą (CFALD, *cystic fibrosis-associated liver disease*) [75].

Jednoznaczne kryteria rozpoznania CFALD nie są dobrze zdefiniowane. Podstawowymi odchyleniami u pacjentów z CFALD są: hepatomegalia, nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych $> 1,5 \times$ GGN (ALT, AST, ALP, bilirubina) oraz nieprawidłowości stwierdzane podczas badania USG jamy brzusznej (poza wspomnianą hepatomegalią, można zaobserwować poszerzone odcinkowo lub na całej długości wewnątrz- i/lub zewnątrzwątrobowe drogi żółciowe) [76]. W różnicowaniu CFALD należy uwzględnić większość innych przewlekłych chorób wątroby, szczególnie przebiegających z biochemiczną cholestazą oraz nieprawidłowym obrazem dróg żółciowych w badaniach radiologicznych, w tym między innymi z wczesnym PSC czy częściową wrodzoną niedrożnością drzewa żółciowego [76]. Kwestią kontrowersyjną pozostaje nadal wykonywanie gruboigłowej biopsji wątroby w celu potwierdzenia rozpoznania czy oceny zaawansowania choroby, ze względu na typowe dla CFALD ogniskowe włóknienie mięszu wątroby u większości pacjentów.

Obecnie nie dysponujemy skutecznym leczeniem farmakologicznym poprawiającym długoterminowo funkcję wątroby u pacjentów z CFALD. Zaleca się ogólną profilaktykę właściwego stanu odżywienia oraz uzupełnianie ewentualnych niedoborów witaminowych, chociaż takie postępowanie nie ma jednoznacznego poparcia w badaniach klinicznych. Włączenie do terapii preparatów UDCA w dawce 20–30 mg/kg/dobę według dostępnego piśmiennictwa zwykle powodowało poprawę parametrów biochemicznych, stanu odżywienia pacjentów oraz przy ponad 2-letnim stosowaniu mogło mieć korzystny wpływ na obraz histologiczny i poprawę wydzielania żółci z komórek wątroby [77–79]. Jednak nadal brakuje w piśmiennictwie prac standaryzujących dawkę UDCA czy oceniających wpływ stosowania tego leku na całkowite przeżycie chorych z CFALD. Leczenie powikłań ewentualnej wtórnej marskości żółciowej (w tym nadciśnienia wrotnego), rozwijającej się z biegiem czasu na tle CFALD, nie różni się od terapii w innych etiologiach marskości wątroby, chociaż również ten aspekt nie był dotychczas dobrze zbadany klinicznie [80]. Transplantację wątroby należy rozważać u pacjentów, u których nie doszło do rozwoju zaawansowanej

niewydolności oddechowej i przy kwalifikacji pomocny może być indeks zaproponowany przez Milkiewicza i wsp. [81]. Wyniki leczenia transplantacją wątroby są u odpowiednio wybranych pacjentów bardzo dobre [81].

Zalecenia — mukowiscydoza

1. Podczas długoterminowego nadzoru objawy wątrobowe występują u około 1/3 pacjentów z mukowiscydozą, ale wątrobowe kryteria diagnostyczne tej choroby są słabo zdefiniowane. Choroba może zostać wykryta przez stwierdzenie w badaniu przedmiotowym powiększenia wątroby (III/C2), corocznego wykonywania laboratoryjnych badań wątrobowych (III/C2), a w przypadku ich nieprawidłowości wykonania badania ultrasonograficznego wątroby (III/C2)
2. UDCA (20–30 mg/kg/d.) poprawia wyniki wątrobowych badań laboratoryjnych (I/C1) i wskaźniki histopatologiczne (III/C1). Nie ma terapii o jednoznacznie udokumentowanej skuteczności długoterminowej w wątrobowej mukowiscydozie (III/C2)
3. Przeszczepienie wątroby jest leczeniem z wyboru w schyłkowej niewydolności wątroby (III/B1)

7.2. Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa

Postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa to grupa trzech bardzo rzadkich dziedzicznych zaburzeń mających u podłoża mutacje genów z grupy *ABC* (*ATP-binding cassette*) kodujących transportery kanalikowe hepatocytów. Ich efektem jest zwykle szybko postępująca choroba cholestatyczna wątroby prowadząca w krótkim czasie do niewydolności narządu [82]. Choroby te zwykle ujawniają się już w okresie noworodkowo-niemowlęcym lub wczesnodziecięcym [82]. Wyróżnia się następujące trzy typy PFIC:

- **typ 1** (dawniej zwany chorobą Bylera) — wywołany obecnością mutacji w genie *ATP8B1*. Charakterystyczne objawy choroby wątroby to nasilony świąd skóry, podwyższona aktywność aminotransferaz oraz wysokie stężenie bilirubiny i kwasów żółciowych w surowicy krwi (jednocześnie przy niskich wartościach GGTP — w odróżnieniu do wrodzonej niedrożności dróg żółciowych czy zespołu Alagille’a). Zaburzenia te występują już w okresie noworod-

kowym i prowadzą do rozwoju schyłkowej niewydolności wątroby jeszcze przed ukończeniem pierwszej dekady życia chorego. W bioptacie wątroby zwykle obserwuje się nasilone włóknienie bez współistnienia proliferacji przewodników żółciowych. Cechom uszkodzenia wątroby często towarzyszą inne nieprawidłowości, na przykład: przewlekła biegunka, nawracające zapalenia trzustki, upośledzenie słuchu [83, 84];

- **typ 2** (dawniej zwany zespołem Bylera) — zaburzenie mające związek z obecnością mutacji w genie *ABCB11*. Czas wystąpienia i charakterystyka objawów klinicznych oraz laboratoryjnych, a także przebieg schorzenia i rokowanie są analogiczne do PFIC typu 1. Różnice dotyczą obrazu zmian mikroskopowych bioptatu wątroby — w PFIC typu 2 można zwykle uwidocznnić, poza zmianami typowymi dla PFIC typu 1, nasilony okołowrotny proces zapalny z obecnością komórek „olbrzymich” (*giant cell hepatitis*) [85]. Dodatkowo przebieg PFIC typu 2 jest związany ze zwiększonym ryzykiem rozwoju HCC, prawdopodobnie w konsekwencji przewlekłego odczynu zapalnego w mięszu wątroby [86]. Uważa się, że pacjenci z tą chorobą mogą być również dobrymi kandydatami do transplantacji wątroby, jako metody leczenia;
- **typ 3** — wywołany obecnością mutacji w genie *ABCB4*. Postępująca wewnątrzwątrobowa cholestaza rodzinna typu 3 zwykle ujawnia się w pierwszych latach dzieciństwa, jako stopniowo narastająca (z biegiem kolejnych lat życia) przewlekła cholestaza, początkowo głównie w postaci nieprawidłowych wyników badań biochemicznych [87]. Możliwa jest również pierwsza manifestacja kliniczna choroby u osób dorosłych, często jako dokonana marskość o nieznannej etiologii [88]. W odróżnieniu od PFIC typu 1 i 2, zwykle w badaniach laboratoryjnych obserwuje się znaczący wzrost aktywności GGTP, a w badaniu histopatologicznym wątroby opisywany jest masywny rozplm drobnych przewodników żółciowych. Klinicznie u pacjentów z PFIC typu 3 istotnie częściej występuje kamica przewodów żółciowych, nasiloną zwłaszcza w obrębie wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych [87].

Nieznane są metody skutecznego leczenia farmakologicznego poprawiające długoterminowe rokowanie pacjentów z PFIC niezależnie od typu zaburzenia. U dzieci rekomendo-

wana jest suplementacja średniołańcuchowych trójglicerydów oraz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Zastosowanie UDCA miało korzystny wpływ na wyniki laboratoryjne około 50% chorych z PFIC typu 3, natomiast nie miało istotnego znaczenia u pacjentów z typem 1 i 2 [89]. U niektórych chorych z nasilonym świądem skóry z powodzeniem stosowano ryfampicynę. Pojedynczym pacjentom pediatrycznym z typem 1 i 2 zaburzenia proponowano objawowe leczenie chirurgiczne (np. skrócenie/obejście jelita krętego, drenaż zewnętrzny dróg żółciowych) w celu modyfikacji wchłaniania zwrotnego kwasów żółciowych [90, 91]. Jedyną w pełni rekomendowaną formą terapii jest transplantacja wątroby u chorych, którzy osiągnęli schyłkową niewydolność narządu.

Zalecenia — postępująca rodzinna wewnątrzwątrobowa cholestaza (PFIC)

1. PFIC typu 1, 2 i 3 są rzadkimi chorobami cholestazycznymi wczesnego wieku dziecięcego i okresu dojrzewania, o postępującym przebiegu. PFIC typu 1 i 2 charakteryzuje prawidłowa aktywność GGTP, nasilony świąd skóry i różne manifestacje pozawątrobowe
2. Nie ma metody terapeutycznej o udowodnionej skuteczności w odniesieniu do długoterminowej prognozy PFIC (III/C2). UDCA poprawia wyniki laboratoryjnych badań wątrobowych tylko u części pacjentów z PFIC typu 3 (III/C2). Ryfampicyna może łagodzić świąd skóry (III/C2). Częściowe odprowadzenie zewnętrzne żółci wykazało korzystne efekty kliniczne i biochemiczne w PFIC1 i PFIC2 (III/C2)
3. Przeszczepienie wątroby jest zalecane w schyłkowej fazie choroby (III/B1)

7.3. Łagodna nawracająca wewnątrzwątrobowa cholestaza

Łagodną nawracającą wewnątrzwątrobową cholestazę (BRIC, *benign recurrent intrahepatic cholestasis*) można traktować jako odpowiednik opisywanych zaburzeń typu PFIC 1 i 2 u osób nastoletnich oraz dorosłych o łagodniejszym przebiegu klinicznym. U podłoża patogenetycznego zaburzeń BRIC 1 oraz BRIC 2 leżą mutacje typu *missens* tych samych genów kodujących białka, co w przypadku PFIC 1 oraz PFIC 2 [82, 87].

Patologie z grupy BRIC charakteryzują się dynamicznie narastającymi w czasie objawami cholestazy, z dominującą żółtaczką i silnym świądem skóry, które ustępują samoistnie w ciągu kilku tygodni (czasami kilku miesięcy). Nie są znane żadne czynniki typowo wywołujące epizod takiej ostrej cholestazy. „Napady” cholestazyczne występują zwykle cyklicznie w odstępach kilku miesięcy do kilku lat. Przebieg kliniczny BRIC typu 1 (podobnie do PFIC 1) może być powikłany nawracającymi zapaleniami trzustki, natomiast BRIC typu 2 zazwyczaj współistnieje z obecnością kamicy żółciowej [82]. W odróżnieniu od typowego obrazu PFIC, w badaniu histopatologicznym wątroby u pacjentów z BRIC (niezależnie od typu choroby) włóknienie w obrębie mięszu narządu obserwuje się stosunkowo rzadko [92]. Nie jest znana żadna skuteczna forma terapii BRIC [93].

Zalecenia — łagodna nawracająca wewnątrzwątrobową cholestazą (BRIC)

1. BRIC charakteryzuje się ostrymi epizodami cholestazy z żółtaczką i silnym świądem skóry, które w okresie kilku tygodni do kilku miesięcy całkowicie ustępują samoistnie (III/C1)
2. Nie jest znana żadna skuteczna forma leczenia BRIC. Nadal w sferze badań pozostają próby leczenia za pomocą UDCA, ryfampicyny czy czasowego drenażu nosowo-żółciowego (III/C2)

7.4. Zespół Alagille'a

Zespół Alagille'a jest genetycznie uwarunkowanym dziedzicznym autosomalnie dominującym zaburzeniem, związanym z obecnością patologii w wielu narządach i układach. Najczęściej opisywane mutacje odpowiedzialne za powstanie tego zespołu wad dotyczą genu *JAG1* (około 70% wszystkich przypadków choroby). Objawy choroby zwykle ujawniają się w okresie wczesnodziecięcym, najpóźniej — nastoletnim. Manifestacja wątrobową chorobą przedstawia się jako przewlekła, postępująca w czasie cholestaza (ze wszystkimi typowymi cechami klinicznymi i laboratoryjnymi) z obecnością w badaniu histopatologicznym nasilonej duktopenii bez ewidentnych cech zapalenia w mięszu narządu [94]. Poza chorobą cholestazyczną wątroby, najczęściej opisywane wady w tym zespole dotyczą między innymi serca i dużych naczyń, nerek, ośrodkowego

układu nerwowego, a także typowy jest dysmorficzny wygląd twarzy chorych z hipertelorizmem, głęboko osadzonymi oczami oraz płaską nasadą nosa.

Nie ma skutecznej metody leczenia przyczynowego tej choroby. Terapia ogranicza się do postępowania objawowego w poszczególnych powikłaniach narządowych, a dodatkowo z uwagi na liczne obciążenia (m.in. niewydolnością centralną krążenia czy postępującą przewlekłą niewydolnością nerek wymagającą dializoterapii) chorzy z zespołem Alagille'a zazwyczaj nie są kandydatami do transplantacji wątroby.

Zalecenia — zespół Alagille'a

1. Zespół Alagille'a charakteryzuje się cholestazą ze świadem skóry i duktopenią we wczesnym dzieciństwie w połączeniu z różnymi cechami i objawami pozawątrobowymi, wskazującymi na wielonarządową patologię będącą konsekwencją mutacji genu *JAG1* (III/C2)
2. Nie poznano skutecznej metody leczenia tego zespołu (III/C2)

8. CHOROBY CHOLESTATYCZNE W CIAŻY

Choroby wątroby u kobiet w ciąży dzielą się na dwie główne kategorie: a) choroby związane z ciążą, czyli niewystępujące poza tym stanem i b) choroby występujące w populacji ogólnej, których pojawienie się u ciężarnej jest sytuacją losową. Druga grupa chorób występuje częściej i są to głównie wirusowe zapalenia wątroby i kamica żółciowa. Postępowanie w tych chorobach jest w zasadzie takie samo jak poza ciążą z uwzględnieniem powszechnie obowiązujących zasad ochrony ciężarnej i płodu. Choroby zależne od ciąży dzielą się na dwie kategorie — pierwsza to choroby związane ze stanem przedrzucawkowym (PE, *pre-eclampsia*) i należą do niej: sam PE, zespół hemolizy z podwyższonymi wskaźnikami uszkodzenia wątroby i małopłytkowością (zespół HELLP) oraz ostre stłuszczenie wątroby. Do drugiej grupy należą niepowściągliwe wymioty ciężarnych (*hyperemesis gravidarum*) i wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych (ICP, *intrahepatic cholestasis of pregnancy*) [95]. Spośród chorób zależnych od ciąży cholestaza jest typowa tylko dla ICP, lecz żółtaczka może wystąpić w każdej z wymienionych chorób.

8.1. Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych

W Europie ICP występuje u 0,4–2% ciężarnych, ale częstość tej patologii w wymiarze globalnym jest bardzo zróżnicowana. Choroba ta częściej występuje w Skandynawii i w Chile, u kobiet starszych i wieloródek oraz u kobiet wcześniej stosujących hormonalne leki antykoncepcyjne. Objawy ICP pojawiają się w drugiej połowie ciąży, najczęściej w trzecim tryestrze. Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych stanowi zagrożenie przede wszystkim dla płodów — może dochodzić do występowania porodów przedwczesnych i, znacznie rzadziej, zgonów okołoporodowych [96].

8.1.1. Etiopatogeneza

Wewnątrzwątrobowa cholestaza ciężarnych ma nie w pełni poznaną, prawdopodobnie złożoną etiopatogenezę, w której należy brać pod uwagę czynniki genetyczne, hormonalne i środowiskowe [95, 97]. Wyniki dotychczasowych badań wskazują, że wystąpienie ICP ma związek z metabolitami estrogenów i progesteronu, które ujawniają istniejące u ciężarnych czynnościowe defekty białek transportowych należących do systemu ABC (*ATP-binding cassette*). Ponadto zaobserwowano, że ICP występuje u ciężarnych z określonymi polimorfizmami albo nawet mutacjami genów kodujących białka transportowe różnych składników żółci, między innymi genu oporności wielolekowej 3 (*MDR3, multidrug resistance 3*) i BSEP (*bile salt export pump*) [97, 98].

8.1.2. Rozpoznanie

Najczęściej pierwszym i najbardziej charakterystycznym objawem ICP jest świąd skóry. U większości chorych nie występuje żółtaczka, a jeśli się pojawia, to kilka tygodni po wystąpieniu świądu. Aktywności aminotransferaz zwiększają się od kilku do kilkunastu razy ponad GGN i są mało pomocne w rozpoznaniu ICP. U wielu pacjentek nie obserwuje się wzrostu aktywności GGTP, a jeśli występuje, to również jest niewielki. Charakterystycznym zaburzeniem, rozstrzygającym o rozpoznaniu ICP, jest znaczny wzrost stężenia kwasów żółciowych w surowicy krwi ciężarnej (a także płodu). Badania obrazowe oraz badanie histopatologiczne bioptatu wątroby nie mają znaczenia w diagnostyce ICP, pomijając fakt,

że biopsji wątroby nie wykonuje się u ciężarnych [95, 96]. Każdy przypadek cholestazy u ciężarnej musi być badany pod kątem innych niż ICP przyczyn tego objawu.

8.1.3. Leczenie

Leczeniem z wyboru jest UDCA w dawce 10–20 mg/kg/dobę, za czym przemawiają wyniki licznych kontrolowanych badań klinicznych wykazujące poprawę wyników badań laboratoryjnych oraz efekt przeciwświądowy. Natomiast korzystny wpływ UDCA na stan płodu i ryzyko powikłań okołoporodowych nie został jednoznacznie udokumentowany w tych badaniach [1]. Dopiero metaanaliza opublikowana w 2012 roku wykazała, że oprócz znanego łagodzącego wpływu UDCA na objawy kliniczne i parametry laboratoryjne u ciężarnej, leczenie to ma także korzystny wpływ na stan płodu [99].

Najważniejszym elementem postępowania u ciężarnej z ICP jest monitorowanie stanu płodu pod kątem ewentualnych powikłań, a przede wszystkim w celu decyzji o terminie i sposobie rozwiązania ciąży. Cechy laboratoryjne ICP ustępują po kilku tygodniach od porodu.

8.2. Cholestaza u ciężarnych spowodowana zewnątrzwątrobową przeszkodą w odpływie żółci

Profil hormonów płciowych w czasie ciąży usposabia do powstawania złożeń w pęcherzyku i przewodach żółciowych. U około 1,2% ciężarnych występują kliniczne objawy kamicy żółciowej [1]. Rozpoznanie stawia się na podstawie objawów, wyników podstawowych badań laboratoryjnych i USG. Cięża nie jest przeciwwskazaniem do endoskopowego leczenia w przypadku objawowej kamicy przewodu żółciowego wspólnego. Endoskopową cholangiopankreatografią wsteczną z nacięciem brodawki Vatera i ewakuacją złożeń należy wykonywać z dbałością o jak najmniejsze używania promieniowania rentgenowskiego, z udziałem doświadczonego anestezjologa i w asyście położnika [1].

Zalecenia — cholestaza w ciąży

1. Rozpoznanie wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych opiera się na obecności świądu skóry, podwyższonej surowiczej aktywności ALT oraz podwyższonego stężenia kwasów żółciowych na czczo, a także na wykluczeniu innych przyczyn uszkodzenia wątroby

i świądu skóry (II–2/C2). Potwierdzeniem rozpoznania jest normalizacja enzymatycznych testów wątrobowych po porodzie A — 80%, B — 20%, C — 0%, D — 0%, E — 0%

2. Kobiety z cholestazą ciężarnych powinny uzyskać informację, że w chorobie tej zwiększona jest częstość przedwczesnych porodów, zarówno spontanicznych jak i z przyczyn jatrogennych (II–2/B1). Nie zaleca się specjalnego trybu monitorowania płodu (III/C2). UDCA łagodzi świąd skóry i poprawia wyniki badań wątrobowych (I/B1), lecz nie wiadomo, czy ma wpływ ochronny w stosunku do powikłań dotyczących płodu (II–1/C2). Należy prowadzić suplementację witaminy K w przypadku wydłużenia czasu protrombinowego (III/C2). Decyzja o terminie rozwiązania powinna być podejmowana na podstawie indywidualnych wskazań (II–2/C2) A — 60%, B — 30%, C — 10%, D — 0%, E — 0%
3. UDCA może być stosowany u ciężarnych z klinicznie jawnymi cholestazycznymi chorobami wątroby w II i III trymestrze ciąży (I/B1). W ciąży powinno się kontynuować GKS ± azatioprynę u chorych z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby w celu prewencji zaostrzenia choroby wątroby, które stworzyłyby większe zagrożenie od wystąpienia niepożądanego efektu polekowego (III/C2) A — 80%, B — 20%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
4. Objawowa żółciowa kamica przewodowa jest wskazaniem do leczenia endoskopowego (ECPW + sfinkterotomia + + wydobycie złożeń) (II–3/B1). Promieniowanie rentgenowskie (stosowane w procedurze ECPW) nie jest bezwzględnie przeciwwskazane, nawet w 1 trymestrze ciąży (III/C2). Pacjentka z kamicy pęcherzyka żółciowego i przewodu żółciowego wspólnego, która nie ma objawów klinicznych po wydobyciu złożeń z dróg żółciowych, powinna być poddana cholecystektomii dopiero po porodzie (III/C2) A — 70%, B — 20%, C — 10%, D — 0%, E — 0%

Dla europejskich zaleceń w tym rozdziale członkowie Sekcji Hepatologicznej PTG-E udzielili niższego niż w innych głosowaniach poparcia. Wynika to głównie z nieprecyzyjne-

go sformułowania zaleceń. Na przykład, ten sam kontekst leczenia UDCA poruszany jest w zaleceniach 2 i 3. W świetle ostatnich badań uwagi na temat szkodliwego wpływu UDCA na płód są nieaktualne [99]. Poza tym, niejasno brzmi zalecenie odnoszące się do braku potrzeby monitorowania stanu płodu, gdy wiadomo, że ciężarna powinna być tak nadzorowana, aby we właściwym momencie podjąć decyzję o rozwiązaniu, przy czym obserwacja nie dotyczy wyłącznie ciężarnej, ale również płodu. I wreszcie, niektórzy uczestnicy dyskusji panelowej uważali za zbyt liberalne sformułowanie, że wykonywanie badań radiologicznych w pierwszym trymestrze ciąży „nie jest bezwzględnie przeciwwskazane”.

9. CHOLESTAZA POLEKOWA

Leki są ważną przyczyną chorób wątroby (DILI, *drug induced liver disease*). Żółtaczkę polekową są przyczyną 2–5% hospitalizacji, jednak mogą być objawem zarówno cholestazy, jak i mięszonego uszkodzenia wątroby [100, 101]. Wiele powszechnie stosowanych leków może powodować cholestazy DILI (tab. 9), a w przypadku leków uszkadzających nabłonek przewodów żółciowych obraz kliniczny jest trudny do odróżnienia od PBC lub „PSC małych przewodów żółciowych” [102, 103].

9.1. Patogeneza

Mechanizmy powstawania DILI są coraz lepiej poznane. Najczęściej wynikają one z polimorfizmów genetycznych odpowiedzialnych za wysokie stężenie leku/metabolitu we krwi, obniżonej ekspresji białkowych transporterów zlokalizowanych w błonie kanalikowej lub zmniejszonego stężenia komórkowego związków antyoksydacyjnych (np. glutationu) [104].

9.2. Obraz kliniczny

Cholestaza polekowa przybiera postać ostrą lub skąpoobjawową postać przewlekłą. Wśród objawów mogą występować: nudności, osłabienie i jadłowstręt, a czasem dyskomfort lub ból nadbrzusza. Bóle brzucha występują szczególnie często po uszkodzeniu wątroby przez amoksycylinę z kwasem klawulanowym i erytromycynę [105, 106]. Objawy chorobowe pojawiają się po kilku tygodniach, rzadziej

miesiącach od rozpoczęcia stosowania leku. W przypadku niektórych leków objawy mogą wystąpić do 2–3 tygodni po jego odstawieniu (np. amoksycylinę z kwasem klawulanowym, penicyliny izoksazolilowe). W przebiegu długotrwałego zażywania leku cholangiotoksycznego pojawiają się czasem objawy skórne — świąd, tarczki cholesterolowe oraz ciemne przebarwienia (*melanoderma*) [103]. Zdarzają się także pozawątrobowe objawy DILI, na przykład śródmiąższowe zapalenie nerek lub zapalenie gruczołów łzowych po amoksycylinie z kwasem klawulanowym [105]. Odstawienie leku nie zawsze wiąże się z natychmiastowym ustąpieniem nieprawidłowości laboratoryjnych, co wynika z powolnej regeneracji cholangiocytołów.

Na podstawie obrazu histopatologicznego cholestazy DILI dzieli się na:

1. ostre cholestazy reakcje bez zapalenia wątroby, w których cholestaza ma charakter wewnątrzkomórkowy (upośledzenie wytwarzania żółci), a w badaniu histopatologicznym są obecne cechy cholestazy kanalikowej bez nacieków zapalnych w obrębie przestrzeni wrotnych i zrazików. Za ten typ uszkodzenia wątroby są najczęściej odpowiedzialne estrogeny i steroidy anaboliczne;
2. ostrą cholestazę z zapaleniem wątroby, w której oprócz cholestazy w badaniu histopatologicznym stwierdza się nacieki zapalne w przestrzeniach wrotnych i różnego stopnia uszkodzenie hepatocytów z ogniskami martwicy. U tych chorych stwierdza się we krwi wysokie wartości aminotransferaz;
3. ostrą cholestazę z uszkodzeniem przewodów żółciowych, w której obraz histopatologiczny wykazuje cechy uszkodzenia cholangiocytołów z niewielką reakcją ze strony hepatocytów;
4. przewlekłe uszkodzenie przewodów żółciowych, które w badaniu histopatologicznym wykazuje zredukowaną liczbę przewodów żółciowych, aż do całkowitego ich zaniku (duktopenia). Chorzy zazwyczaj nie mają objawów klinicznych, a w badaniach laboratoryjnych występuje stale zwiększona aktywność ALP i/lub GGTP. Duktopenia może być wynikiem przeoczonego w przeszłości ostrego polekowego uszkodzenia przewodów żółciowych. Leki posiadające taki potencjał przedstawiono w tabeli 9.

Tabela 9. Leki posiadające potencjał cholestatycznego uszkodzenia wątroby

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, hydrochlorotiazyd, atorwastatyna, metformina, chlorambucil, <i>Senna</i> , <i>Cascara sagrada</i> , <i>Lycopodium serratum</i>
Cholestaza uszkodzeniem przewodów żółciowych Pioglitazon, floksacylina, 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, trójoleandomycyna, fenylobutazon, ibuprofen, diazepam, D-penicylamina, fenytoina, tetracykliny, tiabendazol, estradiol
Stwardniające zapalenie dróg żółciowych Floksurydyna (podana dotętniczo), wstrzyknięcia środków obliterujących np. hipertonicznej soli, formaldehydu, absolutnego alkoholu lub roztworu jodu do torbieli wątrobowych (jeśli jest komunikacja z drogami żółciowymi)

9.3. Rozpoznanie

Rozpoznanie cholestatycznego DILI wymaga dokładnego zebrania wywiadów, co do zżytych leków, włącznie ze stosowaniem preparatów ziołowych, suplementów diety oraz odżywiania parenteralnego. Okres latencji, czyli czas od rozpoczęcia stosowania leku do pojawienia się objawów uszkodzenia wątroby może w zależności od leku być krótki (godz.–dni), średni (1–8 tyg.) lub długi (do 12 mies.). W diagnostyce DILI należy uwzględnić wszystkie leki zżywane w okresie 3–6 miesięcy przed rozpoznaniem choroby. Kryteria diagnostyczne DILI zostały ustalone w 1990 roku przez *Council of International Organizations of Medical Sciences (CIOMS)* [107]. Wartość ilorazu ALT/ALP ≤ 2 jest wskaźnikiem cholestatycznego, a 2–5 — cholestatyczno-mięszeniowego DILI. U pacjentów cierpiących na przewlekłą chorobę wątroby o innej etiologii lub u zżywających wiele leków rozpoznanie DILI bywa bardzo trudne.

W diagnostyce różnicowej w pierwszej kolejności należy wykluczyć PBC, wirusowe zapalenie wątroby, AIH, posocznicę oraz cholestazę zewnątrzwątrobową. Nie zaleca się wykonywania testu reekspozycji na lek w celach diagnostycznych, jednak niezamierzona reekspozycja z powtórnyim pojawieniem się

reakcji cholestatycznej jest ważnym argumentem diagnostycznym. Rola biopsji wątroby w rozpoznaniu DILI jest kontrowersyjna, jednak może być ona użyteczna w celu wykluczenia innej etiologii choroby wątroby lub oceny zaawansowania uszkodzenia wątroby — na przykład przy podejrzeniu zespołu zanikających przewodów żółciowych.

9.4. Leczenie

Podstawą leczenia DILI jest odstawienie podejrzanego leku. Niekiedy, wobec nasilonych objawów cholestazy należy podjąć decyzję o zastosowaniu UDCA, a nawet GKS, jednak znaczenie takiego postępowania dla szybkości regresji laboratoryjnych i histopatologicznych nieprawidłowości nie jest znane [1].

Zalecenia — polekowe cholestatyczne uszkodzenia wątroby

1. Rozpoznanie cholestatycznego polekowego uszkodzenia wątroby ustala się na podstawie wykazania czasowego związku między zżywaniem leku i wystąpieniem objawów chorobowych oraz po wykluczeniu innych przyczyn uszkodzenia wątroby (III/C1). Biopsja wątroby nie jest konieczna (III/C2) A — 100%, B — 0%, C — 0%, D — 0%, E — 0%

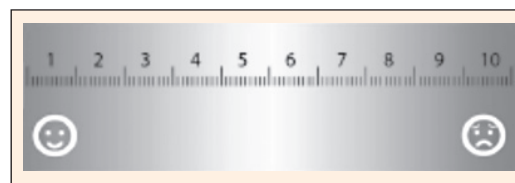
2. Zaleca się natychmiastowe wycofanie podejrzanego leku i rygorystyczne monitorowanie kliniczne i laboratoryjne (III/C2). Próby leczenia UDCA lub GKS traktuje się jako postępowanie eksperymentalne, bowiem nie ma dowodów skuteczności takiego postępowania w kontrolowanych badaniach klinicznych (III/C2) A — 100%, B — 0%, C — 0%, D — 0%, E — 0%

10. LECZENIE OBJAWÓW POZAWĄTROBOWYCH CHOLESTAZY

10.1. Świąd skóry

Świąd skóry może być objawem każdej cholestatycznej patologii (cholestazy ciężarnych, zwężeń i wynikających z tego faktu utrudnień w odpływie żółci z wątroby, np. u chorych z PSC), w sposób szczególny jednak występuje u chorych z PBC, kiedy to może wyprzedzać pojawienie się innych objawów choroby nawet o wiele lat. Jego nasilenie może nie pozwalać pacjentom na normalnie funkcjonowanie i nawet powodować myśli samobójcze. Do dziś nie udało się w pełni wyjaśnić patogenezy świądu skóry w obrazie klinicznym cholestazy [108]. Typową cechą cholestatycznego świądu skóry jest duża zmienność jego nasilenia w czasie, zarówno w ciągu doby, jak i w dłuższych okresach obserwacji — miesiącach bądź latach. Najbardziej charakterystyczne lokalizacje świądu to tułów oraz kończyny dolne, ale chorzy mogą go odczuwać w każdym innym umiejscowieniu, a dodatkowo jest on często nasilany w warunkach podwyższonej temperatury otoczenia (np. w nocy w łóżku czy w gorącej kąpieli). Nierzadko świąd wyraźnie słabnie lub nawet całkowicie zanika u pacjentów z dokonaną marskością wątroby i/lub schyłkową niewydolnością narządu. Ponieważ nasilenie występowania tego objawu jest bardzo trudne do zobiektywizowania z uwagi na osobniczy próg odczuwania świądu, proponowaną metodą oceny zaawansowania świądu skóry jest skala VAS (*visual analogue scale*), gdzie „0” oznacza brak świądu skóry, a „10” najsilniejszy wyobraźalny świąd (ryc. 1).

Leczenie świądu skóry to proces terapeutyczny, obejmujący własne metody fizykalne radzenia sobie z tym objawem (np. chłodne kąpiele, stosowanie balsamów nawilżających lub natłuszczających skórę itp.), poprzez leczenie farmakologiczne i zabiegowe, aż po ostateczną



Rycina 1. Skala VAS (*visual analogue scale*) mogąca służyć do obiektywizacji nasilenia świądu skóry u chorych z cholestatycznymi chorobami wątroby

metodę leczenia, którą jest przeszczepienie wątroby. Dotychczas nie udowodniono w badaniach klinicznych, poza cholestazą ciężarnych, jednoznacznie korzystnego wpływu przyjmowania UDCA na występowanie świądu skóry (u pojedynczych chorych paradoksalnie nasilał on nawet opisywany objaw), aczkolwiek nie należy zapominać, że lek ten ma za zadanie ułatwić wydzielanie żółci z wątroby, więc może mieć potencjalnie korzystny efekt. Poza tym wielu chorych z cholestatycznymi chorobami wątroby z tego właśnie względu i tak go przyjmuje, gdyż może on korzystnie modyfikować historię naturalną tych schorzeń, czego najlepszym przykładem jest PBC. Niemniej, większość dostępnych zaleceń proponuje rozpoczęcie terapii świądu skóry od wdrożenia preparatów żywic, najczęściej cholestyraminy, w dawce 4 g, maksymalnie 3–4 razy na dobę [109]. Należy koniecznie pamiętać o odstępach czasowych około 4 godzin między przyjęciem cholestyraminy a innymi lekami (np. UDCA) ze względu na zdolność wiązania różnych substancji egzogennych, w tym leków, przez żywice wewnątrz przewodu pokarmowego [110].

W przypadku braku skuteczności leczenia cholestyraminą należy włączyć kolejny lek, którym jest ryfampicyna (terapia II rzutu). Ten popularny antybiotyk przeciwbakteryjny (również przeciwgruźliczy) jest silnym agonistą jądrowego receptora PXR, związanego z procesem wydzielania żółci i w związku z tym znalazł również zastosowanie w leczeniu świądu skóry związanego z cholestazą, co zostało potwierdzone w badaniach klinicznych [111–113]. Również profil bezpieczeństwa takiej terapii jest korzystny, należy jednak pamiętać o okresowej kontroli aminotransferaz oraz morfologii krwi obwodowej [114]. Dla bezpieczeństwa chorego i lepszej tolerancji leku dawkę ryfampicyny stopniowo zwiększamy, zaczynając od początkowej 150 mg rano do maksymalnej (jeśli pośrednie nie są skuteczne) wynoszącej 600 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych. Trzeba również uprzedzić chorych o tym, że w trakcie leczenia tym lekiem może dojść do zmiany zabarwienia wy-

dzielin i wydaliny ciała, w szczególności moczu (barwa ceglastoczerwona) [114].

Na tym etapie, jeśli zastosowana zgodnie z powyższymi zasadami terapia nie przynosi pożądanego rezultatu, należy skierować chorego do ośrodka hepatologicznego zajmującego się cholestatycznymi chorobami wątroby. Dalsze decyzje co do leczenia pacjenta będą podyktowane doświadczeniem danego ośrodka.

Według rekomendacji EASL z 2009 roku kolejnym krokiem w terapii świądu skóry jest włączenie do leczenia doustnej postaci antagonisty receptora opioidowego — naltreksonu (lek III rzutu) [112]. Część ośrodków hepatologicznych rekomenduje krótkotrwałe (zwykle 5-dniowe) leczenie inicjujące w formie dożylnego (wlew ciągły w pompie infuzyjnej) w dawkach narastających, a następnie kontynuację leczenia doustnego w dawce 25 mg z możliwością zwiększenia do 50 mg na dobę (preparat doustny naltreksonu nie jest dostępny na terenie Polski). Trzeba jednak pamiętać o często złej tolerancji takiego leczenia, z występowaniem objawów przypominających zespół odstawienia opioidów w leczeniu osób uzależnionych od dożylnych narkotyków opioidowych, a zwłaszcza z dominującym znacznym obniżeniem progu odczuwania bólu oraz czasem spowolnieniem psychoruchowym do zaburzeń o charakterze poznawczym włącznie [115, 116]. W leczeniu IV rzutu można rozważyć użycie sertraliny (lek antydepresyjny z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny [SSRI]) [117]. Poza tym, próby kliniczne obejmowały w przeszłości również podawanie chorym ze świądem skóry związanym z cholestazą wielu innych leków jak: antyhistaminowych (np. hydroksyzyna), przeciwydzielających (np. ondansetron), przeciwpadaczkowych (np. gabapentyna), barbituranów (np. fenobarbital). Niestety, poza w większości przypadkami opisanymi w literaturze, leczenie wyżej wymienionymi preparatami nie ma ugruntowanej pozycji (według zasad EBM) w terapii świądu skóry u chorych z cholestatycznymi chorobami wątroby w przypadku nieskutecznego leczenia cholestyraminą i ryfampicyną. Gdy wszystkie wymienione metody leczenia zostaną wykorzystane, należy u pacjenta z opornym na leczenie świądem skóry rozważyć transplantację wątroby — jest to jedyne dostępne leczenie przyczynowe tego trudnego do leczenia objawu [118].

Zalecenia — leczenie świądu skóry

1. Cholestyramina w jednorazowej dawce 4 g stosowana do 4 razy dziennie lub

inne żywice jonowymienne są pierwszorzędowym leczeniem świądu skóry (II-2/B1). Leki te muszą być podawane przynajmniej w odstępach 4-godzinnych od UDCA i innych leków (II-3/B1). A — 100%, B — 0%, C — 0%, D — 0%, E — 0%

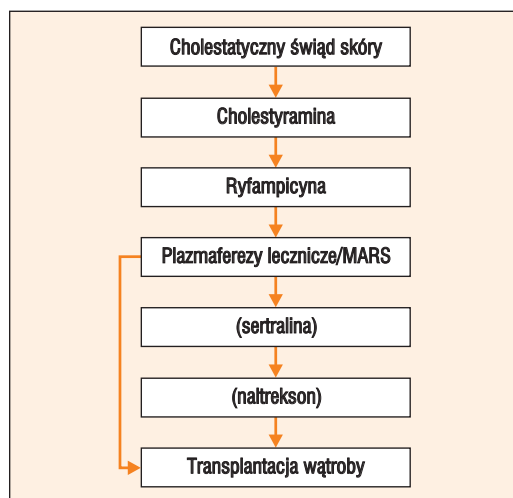
2. Ryfampicyna jest lekiem drugiego rzutu. Dawka początkowa wynosi 150 mg, maksymalna 600 mg/d. Podczas stosowania ryfampicyny należy kontrolować aktywność enzymów wątrobowych (I/A1) A — 100%, B — 0%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
3. Naltrekson, doustny antagonist receptorów opioidowych, jest lekiem trzeciego rzutu w leczeniu świądu skóry. Dawka początkowa wynosi 25 mg, a docelowa 50 mg (I/B1). Naltrekson jest stosowany w przypadku nieskuteczności lub wystąpienia objawów niepożądanych cholestyraminy lub innych żywic oraz ryfampicyny (III/C1) A — 80%, B — 20%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
4. Sertralina jest lekiem IV rzutu, który może być rozważany w przypadku nieskuteczności wyżej wymienionych (II-2/C2) A — 70%, B — 20%, C — 10%, D — 0%, E — 0%
5. Chorzy niewrażliwi na wyżej wymienione metody leczenia mogą być leczeni środkami o słabo udokumentowanej skuteczności lub kierowani do ośrodków referencyjnych stosujących bardziej inwazyjne metody leczenia (np. plazmaferezy lecznicze) (III/C2) A — 100%, B — 0%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
6. Przeszczepienie wątroby jest skuteczną metodą leczenia świądu skóry, ale może być brane pod uwagę jedynie po wykorzystaniu wszystkich innych możliwości leczenia (III/C1) A — 100%, B — 0%, C — 0%, D — 0%, E — 0%

Ze względu na brak przekonujących efektów leczenia oraz liczne działania niepożądane omówionych wyżej preparatów, a także ich niepełną dostępność na polskim rynku farmaceutycznym stworzono, na podstawie opinii panelistów wynikającej z doświadczenia klinicznego, alternatywny schemat postępowania u pacjentów niewykazujących odpowiedzi na podstawowe leczenie cholestatycznego świądu skóry (w szczególności istotny w przypadku pacjentów z PBC). Otóż dotychczas niedocenia-

nymi i jedynie kazuistycznie opisywanymi metodami leczenia świądu są zabiegi filtracji osocza z czynników potencjalnie świadotwórczych — plazmaferezy lecznicze oraz MARS („zewnątrzustrojowa dializa albuminowa”) [119–121]. Plazmaferezy lecznicze prowadzone w cyklach 3–4 zabiegów z wymianą 6 j. świeżo mrożonego osocza (co 1–2 dni) mogą stanowić w ośrodku specjalistycznym skuteczną alternatywę w terapii lekoopornego cholestatycznego świądu skóry. Podobnie istotna w leczeniu może być procedura MARS, jednak jest bardziej skomplikowana i kosztowna oraz może prowadzić do większych zaburzeń hemodynamicznych w trakcie zabiegu. Całość postępowania w lekoopornym świądzie skóry związanym z cholestazą została przedstawiona w formie „drabiny leczenia świądu skóry” na rycinie 2.

10.2. Przewlekłe zmęczenie

Wielu pacjentów (szczególnie kobiet) z PBC zgłasza bardzo uciążliwy w życiu codziennym objaw, którym jest przewlekłe zmęczenie. Nie określono dotychczas jednoznacznie mechanizmu powstawania uczucia przewlekłego zmęczenia w cholestatycznych chorobach wątroby. Na pewno należy pamiętać o wykluczeniu innych chorób bądź przyjmowanego leczenia mogącego wywoływać przewlekłe zmęczenie zanim powiążemy ten objaw, na przykład z PBC. Do tej grupy należą między innymi powszechnie występujące patologie: niedoczynność tarczycy, niedokrwistość, cukrzyca, depresja; jak również przy-



Rycina 2. Drabina leczenia uporczywego świądu skóry w cholestatycznych chorobach wątroby (szczególnie u chorych z PBC) w opinii ekspertów Sekcji Hepatologicznej PTG-E — schemat podkreśla możliwość rozważenia kwalifikacji chorego do transplantacji wątroby, gdy terapia przy użyciu plazmaferez jest nieskuteczna

mowanie dużych dawek leków obniżających ciśnienie tętnicze czy immunosupresyjnych. Nie ma żadnego związku między stopniem nasilenia przewlekłego zmęczenia a stopniem zaawansowania choroby wątroby. Zaobserwowano natomiast zależność stopnia zmęczenia w PBC od zaburzeń napięcia autonomicznego układu nerwowego (np. niedociśnienie ortostatyczne) czy nieprawidłowości snu (jak przetrwała senność w ciągu dnia, mimo przespanej nocy) — u takich chorych próbowano wdrożyć do leczenia modafinil, czasem z dobrym skutkiem terapeutycznym [122–126].

Zalecenia — przewlekłe zmęczenie

1. Należy koniecznie wykluczyć choroby współistniejące (np. niedoczynność tarczycy, niedokrwistość, cukrzycę, depresję) oraz stosowanie leków mogących odpowiadać za występowanie przewlekłego zmęczenia (III/C2) A — 100%, B — 0%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
2. Należy rozważyć leczenie wspomagające, polegające na minimalizacji czynników pogłębiających zaburzenia czynności układu autonomicznego (np. nadmierne leczenie przeciwnadciśnieniowe) i zaburzenia snu (np. wieczorne spożycie kawy) (III/C2). Pomocna może być konsultacja psychologa w opanowaniu strategii radzenia sobie z uczuciem przewlekłego zmęczenia (II–2 i II–3/C2). A — 80%, B — 20%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
3. Przeszczepienie wątroby nie stanowi metody leczenia uporczywego zmęczenia, jeśli nie istnieją inne wskazania do tego leczenia (III/C2) A — 100%, B — 0%, C — 0%, D — 0%, E — 0%

Uczestnicy dyskusji panelowej byli zgodni, że aktualnie nie ma skutecznego leczenia przewlekłego zmęczenia, które można byłoby zarekomendować, włącznie z transplantacją wątroby, gdyż u wielu chorych ta metoda leczenia również nie przynosi istotnej poprawy. Należy próbować przede wszystkim metod psychoterapii, wdrażając indywidualne sposoby radzenia sobie z tym bardzo dokuczliwym objawem [127].

10.3. Osteoporoza

Dokładne nasilenie ryzyka osteoporozy u pacjentów z cholestatycznymi chorobami wą-

troby nie zostało dotychczas jednoznacznie określone — istnieją na ten temat sprzeczne dane literaturowe. Jednak z całą pewnością można stwierdzić, że chorzy ze schyłkową niewydolnością wątroby i/lub z nasiloną cholestazą (szczególnie o przewlekłym charakterze) mają zdecydowanie większe ryzyko rozwoju osteoporozy i jej powikłań, porównując ich z chorymi obciążonymi innymi patologiami wątroby. Wiadomo również, że ryzyko związane z przewlekłą cholestazą może kumulować się z innymi powszechnie uznanymi czynnikami zwiększającymi zagrożenie rozwojem osteoporozy, między innymi paleniem tytoniu, brakiem aktywności fizycznej, wiekiem, płcią czy obciążeniem rodzinnym. Natomiast w odróżnieniu od klasycznych czynników ryzyka udowodniono, że mężczyźni z przewlekłymi cholestazycznymi chorobami wątroby istotnie częściej niż kobiety z tymi samymi schorzeniami chorują na osteoporozę w porównaniu ze zdrowymi osobami z grupy kontrolnej. Najlepszym sposobem oceny gęstości mineralnej kości pozostaje badanie DEXA, na podstawie którego podejmuje się decyzję o ewentualnym leczeniu oraz dalszej kontroli pacjentów zagrożonych osteoporozą. Zaleca się wykonanie badania wyjściowego, na jego podstawie wdrożenie ewentualnych zaleceń profilaktycznych bądź terapeutycznych, a następnie zaplanowanie badań kontrolnych w odstępie 1–5 lat w zależności od innych istniejących u danego chorego czynników ryzyka osteoporozy oraz wyników zastosowanego wcześniej postępowania [128]. Zalecenia proponowane w piśmiennictwie obejmują między innymi suplementację wapnia i witaminy D oraz zastosowanie bifosfonianów (najlepiej zbadanym w tej grupie leków jest alendronian) [129–133].

Zalecenia — osteoporoza

1. Chorzy z cholestazą wymagają wstępnej oceny ryzyka osteoporozy ze szczególnym uwzględnieniem obecności odwracalnych czynników ryzyka i porad dotyczących stylu życia (III/C2). A — 100%, B — 0%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
2. Gęstość mineralna kości powinna być oceniana w momencie postawienia rozpoznania choroby cholestazycznej metodą DEXA. Takie badania przesiewowe kości powinny być przeprowadzane zwykle w odstępach 12-miesięcz-

nych w zależności od nasilenia cholestazy i obecności osobniczych czynników ryzyka (III/C2) A — 70%, B — 20%, C — 10%, D — 0%, E — 0%

3. Można rozważyć profilaktyczną suplementację wapnia (1000–12 000 mg/d.) i witaminy D (400–800 IU/d.) (III/C2) A — 80%, B — 20%, C — 0%, D — 0%, E — 0%
4. Alendronian lub inne bifosfoniany są wskazane u chorych z *T-score* poniżej $-2,5$ (DEXA) lub w przypadku wystąpienia patologicznych złamań kości (I/B1). Zastosowanie tych leków jest uzasadnione również u chorych z *T-score* poniżej $-1,5$ (III/C2) A — 100%, B — 0%, C — 0%, D — 0%, E — 0%

Uczestnicy dyskusji panelowej byli zgodni, że profilaktyka i leczenie osteoporozy u chorych na cholestazyczne choroby wątroby zasługuje na uwagę, chociaż dotychczas nie są poparte wystarczającymi dowodami. Zwrócono uwagę, że zdecydowanie należy unikać hormonalnej terapii zastępczej u mężczyzn, gdyż udowodniono istotne zwiększenie ryzyka rozwoju HCC u chorych, którzy stosowali preparaty testosteronu i pochodnych [129].

10.4. Substytucja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach

Powszechnie wiadomo, że znaczące niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E oraz K) zazwyczaj związane z redukcją tłuszczów w diecie bądź istniejącymi zaburzeniami ich przyswajania, mogą być związane z istotnym pogorszeniem stanu zdrowia pacjentów z cholestazycznymi chorobami wątroby, aczkolwiek ma to mniejsze znaczenie niż do niedawna sądzono. Wyjątek stanowią dzieci, u których z racji fizjologicznie szybszych przemian metabolicznych szybciej dochodzi do niedoborów lipidowych. Uważa się, że ewentualną suplementację witamin rozpuszczalnych w tłuszczach można rozważyć po oznaczeniu ich poziomu w surowicy krwi, jednak nie jest to rutynowo praktykowane i nie jest również obligatoryjnie zalecane. Należy natomiast rozważyć krótkotrwałą pozajelitową suplementację preparatu witaminy K u chorych z jawną klinicznie cholestazą przed planowanym zabiegiem inwazyjnym czy u pacjentów istotnie zagrożonych krwawieniem.

Zalecenia — substytucja witamin rozpuszczalnych w tłuszczach

1. U wszystkich chorych z przewlekłą cholestazą należy rozważyć doustne leczenie suplementacyjne wapnia i witaminy D zgodnie z zasadami profilaktyki osteoporozy (III/C2) A — 70%, B — 20%, C — 10%, D — 0%, E — 0%
2. Witamina A, E i K powinna być podawana doustnie pacjentom z jawną klinicznie cholestazą, jeśli są obecne objawy utraty jelitowej lipidów lub jeśli dowiedziono obniżonego stężenia osoczowego witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (III/C2) A — 70%, B — 20%, C — 10%, D — 0%, E — 0%
3. Witamina K powinna być podawana pozajelitowo pacjentom z jawną klinicznie cholestazą przed planowanymi diagnostycznymi lub terapeutycznymi zabiegami inwazyjnymi oraz w przypadku krwawienia (II-2/C1). A — 100%, B — 0%, C — 0%, D — 0%, E — 0%

PODSUMOWANIE

Niniejsze opracowanie ma na celu przedstawienie polskim gastroenterologom i lekarzom innych specjalności zasad rozpoznawania i terapeutycznego postępowania w chorobach, których wiodącym objawem jest cholestaza. Zalecenia europejskie będące podstawą do dyskusji na forum Sekcji Hepatologicznej PTG-E były przygotowane w 2008 roku, a opublikowane w 2009 roku, zatem uważaliśmy za stosowne uwzględnienie dobrze udokumentowanych zmian w poglądach, jakie nastąpiły od czasu publikacji tych wytycznych do niniejszego opracowania.

Dyskusja na forum Sekcji oraz głosowania wykazały, że większość zaleceń europejskich może być wykorzystywana w praktyce klinicznej w naszym kraju. Jedynie niewielka ich część natrafia na trudności realizacyjne, wynikające głównie z gorszego dostępu do nowoczesnych technik diagnostycznych. Członkowie Sekcji Hepatologicznej PTG-E są przekonani, że niniejsze opracowanie przyczyni się do szerszego stosowania w Polsce standardów europejskich, co ma na celu osiągnięcie lepszych wyników leczenia u wczesnie zdiagnozowanych chorych, a tym samym wpłynie na zmniejszenie kosztów leczenia nierzadkich w naszym kraju chorób wątroby i dróg żółciowych.

PIŚMIENNICTWO

1. EASL clinical practice guidelines; management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* 2009; 51: 237–267.
2. Guyatt G., Oxman A., Vist G. i wsp. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924–926.
3. Lindor K., Gershwin E., Poupon R. i wsp. Primary biliary cirrhosis (AASLD practice guidelines). *Hepatology* 2009; 50: 291–308.
4. Chapman R., Fevery J., Kalloo A. i wsp. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis (AASLD practice guidelines). *Hepatology* 2010; 51: 660–678.
5. Boberg K., Chapman R., Hirschfield G. i wsp.; and International Autoimmune Hepatitis Group. Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J. Hepatol.* 2011; 54: 374–385.
6. Stapelbroek J., van Erpecum K., Klomp L.W. i wsp. Liver disease associated with canalicular transport defects: current and future therapies. *J. Hepatol.* 2010; 52: 258–271.
7. 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.
8. Feldstein A., Perrault J., El-Youssif M. i wsp. Primary sclerosing cholangitis in children: a Long-term follow-up study. *Hepatology* 2003; 38: 210–217.
9. Senturk S., Miroglu T., Bilici A. i wsp. Diameters of the common bile duct in adults and postcholecystectomy patients: a study with 64-slice CT. *Eur. J. Radiol.* 2012; 81: 39–42.
10. Stone J., Zen Y., Desphande V. IgG4-related disease. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 539–551.
11. Freeman M., Nelson D., Sherman S. i wsp. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 909–918.
12. Smyk D., Rigopoulou E., Muratori L. i wsp. Smoking as a risk factor for autoimmune liver disease: what we can learn from primary biliary cirrhosis. *Ann. Hepatol.* 2012; 11: 7–14.
13. Smyk D.S., Rigopoulou E.I., Pares A. i wsp. Sex differences associated with primary biliary cirrhosis. *Clin. Dev. Immunol.* 2012: 610504. doi: 10.1155/2012/610504. Epub 2012 May 30.
14. Boonstra K., Beuers U., Ponsioen C.Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J. Hepatol.* 2012; 56: 1181–1188.
15. Efe C., Wahlin S., Ozaslan E. i wsp. Autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome and associated extrahepatic autoimmune diseases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2012; 24: 531–534.
16. Heathcote E. Management of primary biliary cirrhosis. The American Association for the Study of Liver Diseases practice guidelines. *Hepatology* 2000; 31: 1005–1013.
17. Cavazzana I., Ceribelli A., Taraborelli M. i wsp. Primary biliary cirrhosis-related autoantibodies in a large cohort of Italian patients with systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 2011; 38: 2180–2185.
18. Scheuer P.J. Primary biliary cirrhosis: diagnosis, pathology and pathogenesis. *Postgrad. Med. J.* 1983; 59: 106–115.
19. 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.
20. Pares A., Caballeria L., Rodes J. i wsp. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA- Cooperative

- Group from the Spanish Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol.* 2000; 32: 561–566.
21. Mitchison H.C., Bassendine M.F., Malcolm A.J. i wsp. A pilot, double-blind, controlled 1-year trial of prednisolone treatment in primary biliary cirrhosis: hepatic improvement but greater bone loss. *Hepatology* 1989; 10: 420–429.
 22. Leuschner M., Guldutuna S., You T. i wsp. Ursodeoxycholic acid and prednisolone versus ursodeoxycholic acid and placebo in the treatment of early stages of primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.* 1996; 25: 49–57.
 23. Hempling W., Grunhage F., Dilger K. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamic action of budesonide in early- and late-stage primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2003; 38: 196–202.
 24. Krawczyk M., Grąt M., Barski K. i wsp. Analiza odległych wyników przeszczepiania wątroby w Klinice Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. *Gastroenterologia Polska* 2012; 19: 43–50.
 25. Gautam M., Cheruvattath R., Balan V. Recurrence of autoimmune liver disease after liver transplantation: a systematic review. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1813–1824.
 26. European Association for the Study of the Liver, European Organization for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2012; 56: 908–943.
 27. Chazouilleres O., Wendum D., Serfaty L. i wsp. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J. Hepatol.* 2006; 44: 400–406.
 28. O'Brien C., Joshi S., Feld J. i wsp. Long-term follow-up of anti-mitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008; 48: 550–556.
 29. Poupon R., Chazouilleres O., Corpechot C. i wsp. Development of autoimmune hepatitis in patients with typical primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2006; 44: 85–90.
 30. Duclos-Vallée J., Hadengue A., Ganne-Carrié N. i wsp. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. Corticosteroid resistance and effective treatment by cyclosporine. *Dig. Dis. Sci.* 1995; 40: 1069–1073.
 31. Chazouillères O., Wendum D., Serfaty L. i wsp. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998; 28: 296–301.
 32. Maggs J.R., Chapman R.W. An update on primary sclerosing cholangitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2008; 24: 377–383.
 33. Karlsen T., Schruppf E., Boberg K. Genetic epidemiology of primary sclerosing cholangitis. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 5421–5431.
 34. LaRusso N., Shneider B., Black D. i wsp. Primary sclerosing cholangitis: summary of a workshop. *Hepatology* 2006; 44: 746–764.
 35. Kingham J., Kochar N., Gravenor M. Incidence, clinical patterns, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales., United Kingdom. *Gastroenterology* 2004; 126: 1929–1930.
 36. Tischendorf J., Hecker H., Kruger M. i wsp. Characterisation, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: a single center study. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 107–114.
 37. Saich R., Chapman R. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 331–337.
 38. Broome U., Olsson R., Loof L. i wsp. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610–615.
 39. Boberg K., Fausa O., Haaland T. i wsp. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996; 23: 1369–1376.
 40. Chapman R., Arborgh B., Rhodes J. i wsp. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut* 1980; 21: 870–877.
 41. Hov J., Boberg K., Karlsen T. Autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. *World J. Gastroenterol.* 2008; 14: 3781–3791.
 42. Berstad A., Aabakken L., Smith H. i wsp. Diagnostic accuracy of magnetic resonance and endoscopic retrograde cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4: 514–520.
 43. Angulo P., Pearce D., Johnson C. i wsp. Magnetic resonance cholangiography in patients with biliary disease: its role in primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2000; 33: 520–527.
 44. MacCarty R., LaRusso N., Wiesner R. i wsp. Primary sclerosing cholangitis: findings on cholangiography and pancreatography. *Radiology* 1983; 149: 39–44.
 45. Michaels A., Levy C. Endoscopic and surgical management of primary sclerosing cholangitis. *Medscape J. Med.* 2008; 10: 242–255.
 46. Bjornsson E., Olsson R., Bergquist A. i wsp. The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2008; 134: 975–980.
 47. Soetikno R., Lin O., Heidenreich P. i wsp. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a metaanalysis. *Gastrointest. Endosc.* 2002; 56: 48–54.
 48. Tischendorf J., Meier P., Strassburg C. i wsp. Characterisation and clinical course of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2006; 41: 1227–1234.
 49. Bergquist A., Ekblom A., Olsson R. i wsp. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2002; 36: 321–327.
 50. Lazaridis K., Gores G. Primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2006; 26: 42–51.
 51. Prytz H., Keiding S., Bjornsson E. i wsp. Dynamic FDG-PET is useful for detection of cholangiocarcinoma in patients with PSC listed for liver transplantation. *Hepatology* 2006; 44: 1572–1580.
 52. Said K., Glaumann H., Bergquist A. Gallbladder disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *J. Hepatol.* 2008; 48: 598–605.
 53. Marelli L., Xirouchakis E., Kalambokis G. i wsp. Does the severity of primary sclerosing cholangitis influence the clinical course of associated ulcerative colitis? *Gut* 2011; 60: 1224–1228.
 54. Beuers U. Drug insight: Mechanism and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 3: 318–328.
 55. O'Brien C., Senior J., Arora-Mirchandani R. i wsp. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a 30-month pilot study. *Hepatology* 1991; 14: 838–847.
 56. Beuers U., Spengler U., Kruis W. i wsp. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992; 16: 707–714.
 57. Mitchell S., Bansi D., Hunt N. i wsp. A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2001; 121: 900–907.
 58. Cullen S., Rust C., Fleming K. i wsp. High dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective. *J. Hepatol.* 2008; 48: 792–800.
 59. Lindor K., Kowdley K., Luketic V. i wsp. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009; 50: 808–814.

60. Hammel P., Couvelard A., O'Toole D. i wsp. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 418–423.
61. Kaya M., Petersen B., Angulo P. i wsp. Balloon dilation compared to stenting of dominant strictures in primary sclerosing cholangitis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96: 1059–1066.
62. Welsh F., Wigmore S. Roux-en-Y choledochojejunostomy is the method of choice for biliary reconstruction in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation* 2004; 77: 602–604.
63. Eaton J., Silveira M., Pardi D. i wsp. 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: 1638–45.
64. Abdalian R., Dhar P., Jhaveri K. i wsp. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. *Hepatology* 2008; 47: 949–957.
65. Lewin M., Vilgrain V., Ozenne V. i wsp. Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: a prospective magnetic resonance imaging and histological study. *Hepatology* 2009; 50: 528–37.
66. Gregorio G., Portmann B., Karani J. i wsp. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001; 33: 544–553.
67. Wilschanski M., Chait P., Wade J. i wsp. Primary sclerosing cholangitis in 32 children: clinical, laboratory, and radiographic features, with survival analysis. *Hepatology* 1995; 22: 1415–1422.
68. Czaja A. The variant forms of autoimmune hepatitis. *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 588–598.
69. Czaja A. Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 1998; 28: 360–365.
70. Floreani A., Rizzotto ER., Ferrara F. i wsp. Clinical course and outcome of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis overlap syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* 2005; 100: 1516–1522.
71. 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.
72. Nakazawa T., Naitoh I., Hayashi K. i wsp. Diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. *J. Gastroenterol.* 2012; 47: 79–87.
73. Kalaitzakis E., Levy M., Kamisawa T. i wsp. Endoscopic retrograde cholangiography does not reliably distinguish IgG4-associated cholangitis from primary sclerosing cholangitis or cholangiocarcinoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2011; 9: 800–803.
74. Stone J. IgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. *Semin. Diagn. Pathol.* 2012; 29: 177–190.
75. Colombo C., Battezzati P., Crosignani A. i wsp. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002; 36: 1374–1382.
76. Sokol R., Durie P. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1999; 28: S1–S13.
77. Colombo C., Battezzati P., Podda M. i wsp. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. *Hepatology* 1996; 23: 1484–1490.
78. van de Meeberg P., Houwen R., Sinaasappel M. i wsp. Low-dose versus high-dose ursodeoxycholic acid in cystic fibrosis-related cholestatic liver disease. Results of a randomized study with 1-year follow-up. *Scand. J. Gastroenterol.* 1997; 32: 369–373.
79. Lindblad A., Glaumann H., Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. *Hepatology* 1998; 27: 166–174.
80. Debray D., Lykavieris P., Gauthier F. i wsp. Outcome of cystic fibrosis-associated liver cirrhosis: management of portal hypertension. *J. Hepatol.* 1999; 31: 77–83.
81. Milkiewicz P., Skiba G., Kelly D. i wsp. Transplantation in cystic fibrosis: outcome following early liver transplantation. *J. Gastro Hepatol.* 2002; 17: 208–213.
82. Oude Eiferink R., Paulusma C., Groen A. Hepatocanalicular transport defects: pathophysiologic mechanisms of rare diseases. *Gastroenterology* 2006; 130: 908–925.
83. de Vree J., Jacquemin E., Sturm E. i wsp. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1998; 95: 282–287.
84. Paulusma C., Groen A., Kunne C. i wsp. Atp8b1 deficiency in mice reduces resistance of the canalicular membrane to hydrophobic bile salts and impairs bile salt transport. *Hepatology* 2006; 44: 195–204.
85. Strautnieks S., Bull L., Knisely A. i wsp. A gene encoding a liver-specific ABC transporter is mutated in progressive familial intrahepatic cholestasis. *Nat. Genet.* 1998; 20: 233–238.
86. Knisely A., Strautnieks S., Meier Y. i wsp. Hepatocellular carcinoma in ten children under five years of age with bile salt export pump deficiency. *Hepatology* 2006; 44: 478–486.
87. Trauner M., Fickert P., Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects: a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. *Semin. Liver Dis.* 2007; 27: 77–98.
88. Gotthardt D., Runz H., Keitel V. i wsp. A mutation in the canalicular phospholipid transporter gene, ABCB4, is associated with cholestasis, ductopenia, and cirrhosis in adults. *Hepatology* 2008; 48: 1157–1166.
89. Jacquemin E. Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver disease: one gene for three diseases. *Semin. Liver Dis.* 2001; 21: 551–562.
90. Whittington P., Whittington G. Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1988; 95: 130–136.
91. Arnell H., Bergdahl S., Papadogiannakis N. i wsp. Preoperative observations and short-term outcome after partial external biliary diversion in 13 patients with progressive familial intrahepatic cholestasis. *J. Pediatr. Surg.* 2008; 43: 1312–1320.
92. van Ooteghem N., Klomp L., van Berge-Henegouwen G. i wsp. Benign recurrent intrahepatic cholestasis progressing to progressive familial intrahepatic cholestasis: low GGT cholestasis is a clinical continuum. *J. Hepatol.* 2002; 36: 439–443.
93. Stapelbroek J., van Erpecum K., Klomp L. i wsp. Nasobiliary drainage induces long-lasting remission in benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Hepatology* 2006; 43: 51–53.
94. Piccoli D., Spinner N. Alagille syndrome and the Jagged1 gene. *Semin. Liver. Dis.* 2001; 21: 525–534.
95. Hay J. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008; 47: 1067–76.
96. Benjaminov F., Heathcote J. Liver diseases in pregnancy. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 2479–2488.
97. Bacq Y. Liver diseases unique to pregnancy: a 2010 update. *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2011; 35: 182–193.
98. Pauli-Magnus C., Meier P., Stieger B. Genetic determinants of drug induced cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Sem. Liv. Dis.* 2010; 30: 147–159.

99. Bacq Y., Sentilhes L., Reyes H. i wsp. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012; 143: 1492–501.
100. Sgro C., Clinard F., Ouazir K. i wsp. Incidence of drug-induced hepatic injuries: A French population-based study. *Hepatology* 2002; 36: 451–455.
101. Ostapowicz G., Fontana R.J., Schiodt 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.
102. Aithal P., Day C. The natural history of histologically proved drug induced liver disease. *Gut* 1999; 44: 731–735.
103. Erlinger S. Drug-induced cholestasis. *J Hepatol* 1997; 26: S1–S4.
104. Navarro V., Senior J. Drug-related hepatotoxicity. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 731–739.
105. Hautekeete M., 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.
106. Zafrani E., Ishak K., Rudzki C. Cholestatic and hepatocellular injury associated with erythromycin esters: report of nine cases. *Dig. Dis. Sci.* 1979; 24: 385–396.
107. Bénichou C. Criteria of drug-induced liver disorders. Report of an international consensus meeting. *J. Hepatol.* 1990; 11: 272–276.
108. Kremer A., Beuers U., Oude-Elferink R. i wsp. Pathogenesis and treatment of pruritus in cholestasis. *Drugs* 2008; 68: 2163–2182.
109. Datta D., Sherlock S. Cholestyramine for long term relief of the pruritus complicating intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology* 1966; 50: 323–332.
110. Rust C., Sauter G., Oswald M. i wsp. Effect of cholestyramine on bile acid patterns and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000; 30: 135–139.
111. Khurana S., Singh P. Rifampin is safe for the treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int.* 2006; 26: 943–948.
112. Tandon P., Rowe B., Vandermeer B. i wsp. The efficacy and safety of bile acid binding agents., opioid antagonists or rifampicin in the treatment of cholestasis-associated pruritus. *Am. J. Gastroenterol.* 2007; 102: 1528–1536.
113. Bachs L., Pares A., Elena M. i wsp. Effects of longterm rifampicin administration in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 2077–2080.
114. Prince M., Burt A., Jones D. Hepatitis and liver dysfunction with rifampicin therapy for pruritus in primary biliary cirrhosis. *Gut* 2002; 50: 436–439.
115. Jones E., Dekker R. Florid opioid withdrawal-like reaction precipitated by naltrexone in a patient with chronic cholestasis. *Gastroenterology* 2000; 118: 431–432.
116. Jones E., Neuberger J., Bergasa N. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: the avoidance of opioid withdrawal-like reactions. *Q. J. Med.* 2002; 95: 547–552.
117. Mayo M., Handem I., Saldana S. i wsp. Sertraline as a first-line treatment for cholestatic pruritus. *Hepatology* 2007; 45: 666–674.
118. Gross C., Malinchoc M., Kim W. i wsp. Quality of life before and after liver transplantation for cholestatic liver disease. *Hepatology* 1999; 29: 356–364.
119. Pares A., Cisneros L., Salmeron J. i wsp. Extracorporeal albumin dialysis: a procedure for prolonged relief of intractable pruritus in patients with primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2004; 99: 1105–1110.
120. Pustl T., Denk G., Parhofer K. i wsp. Plasma separation and anion adsorption transiently relieve intractable pruritus in primary biliary cirrhosis. *J. Hepatol.* 2006; 45: 887–891.
121. Alallam A., Barth D., Heathcote E. Role of plasmapheresis in the treatment of severe pruritus in pregnant patients with primary biliary cirrhosis: case reports. *Can. J. Gastroenterol.* 2008; 22: 505–507.
122. Jones D. Fatigue in cholestatic liver disease: is it all in the mind? *J. Hepatol.* 2007; 46: 992–994.
123. Newton J.L., Pairman J., Sutcliffe K. i wsp. A predictive model for fatigue and its aetiological associations in primary biliary cirrhosis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2008; 6: 228–233.
124. Newton J., Gibson J., Tomlinson M. i wsp. Fatigue in primary biliary cirrhosis is associated with excessive daytime somnolence. *Hepatology* 2006; 44: 91–98.
125. Jones D., Newton J. An open study of modafinil for the treatment of daytime somnolence and fatigue in primary biliary cirrhosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007; 25: 471–476.
126. Ian Gan S., de Jongh M., Kaplan M. Modafinil in the treatment of debilitating fatigue in primary biliary cirrhosis: a clinical experience. *Dig. Dis. Sci.* 2009; 54: 2242–2246.
127. Jones D., Sutcliffe K., Pairman J. i wsp. An integrated care pathway improves quality of life in primary biliary cirrhosis. *QJM* 2008; 101: 535–543.
128. Newton J., Francis R., Prince M. i wsp. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut* 2001; 49: 282–287.
129. Pares A., Guanabens N. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: pathogenesis and treatment. *Clin. Liver Dis.* 2008; 12: 407–424.
130. Pereira S., O'Donohue J., Moniz C. i wsp. Transdermal hormone replacement therapy improves vertebral bone density in primary biliary cirrhosis: results of a 1-year controlled trial. *Aliment. Pharmacol. Therap.* 2004; 19: 563–570.
131. Boone R., Cheung A., Gurlan M. i wsp. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: a randomized trial of the efficacy and feasibility of estrogen/progestin. *Dig. Dis. Sci.* 2006; 51: 1103–1112.
132. Guanabens N., Pares A., Ros I. i wsp. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 2268–2274.
133. Musialik J., Petelenz M., Gonciarz Z. Effects of alendronate on bone mass in patients with primary biliary cirrhosis and osteoporosis: preliminary results after one year. *Scand. J. Gastroenterol.* 2005; 40: 873–874.