

Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

Lekárska fakulta

II. interná klinika



PRIMÁRNE CHOLESTATICKÉ CHOROBY PEČENE

Sylvia Dražilová

Košice, 2026

Primárne cholestatické choroby pečene

Skriptum

Autorka:

doc. MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.

II. interná klinika Lekárskej fakulty UPJŠ v Košiciach a UNLP

Recenzenti:

doc. MUDr. Peter Bánovčin, PhD., MBA

Interná klinika gastroenterologická JLF UK v Martine a UNM

MUDr. Marian Oltman, PhD.

Gastroentero – Hepatologické centrum Thalio v Bratislave



Publikácia je vydaná Univerzitou Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach na základe licencie Creative Commons (CC) **CC BY-NC-ND Creative Commons Attribution-NonCommercial-No-derivates 4.0** Licencia umožňuje dielo voľne zdieľať len s uvedením autora, bez komerčného použitia a bez akýchkoľvek úprav alebo odvodených diel.

Za odbornú a jazykovú stránku publikácie zodpovedá autorka.

Dielo bolo vytvorené na Univerzite Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach, Lekárskej fakulte.

Umiestnenie: <https://unibook.upjs.sk>

Dostupné od: 01.10.2026

DOI: <https://doi.org/10.33542/PCH-0556-6>

ISBN 978-80-574-0556-6 (e-publikácia)

Obsah

1.	Cholestáza.....	6
2.	Primárna biliárna cholangitída.....	9
2.1.	Definícia PBC.....	9
2.2.	Epidemiológia PBC.....	9
2.3.	Etiológia a patogenéza PBC.....	10
2.4.	Klinický obraz PBC.....	12
2.5.	Diagnostika PBC.....	15
2.6.	Stratifikácia rizika progresie PBC.....	21
2.7.	Liečba PBC.....	22
2.7.1.	Ursodeoxycholová kyselina v liečbe PBC.....	22
2.7.2.	Druholíniová liečba PBC.....	25
2.7.3.	Transplantácia pečene pri PBC.....	28
2.7.4.	Manažment PBC v gravidite.....	29
2.7.5.	Liečba extrahepatálnych prejavov PBC.....	29
3.	Primárna sklerotizujúca cholangitída.....	32
3.1.	Definícia PSC.....	32
3.2.	Epidemiológia PSC.....	32
3.3.	Etiológia a patogenéza PSC.....	32
3.4.	Klinický obraz PSC.....	34
3.5.	Diagnostika PSC.....	35
3.6.	Stratifikácie rizika progresie PSC.....	36
3.7.	Liečba PSC.....	38
3.7.1.	Ursodeoxycholová kyselina v liečbe PSC.....	38
3.7.2.	Liečba bakteriovej cholangitídy pri PSC.....	38
3.7.3.	ERCP pri PSC.....	38
3.7.4.	Liečba pruritu pri PSC.....	39
3.7.5.	Liečba pokročilého ochorenia pri PSC.....	39
3.7.6.	Liečba IBD asociovej s PSC.....	39
3.7.7.	Transplantácia pečene pri PSC.....	40
4.	IgG4-súvisiaca sklerotizujúca cholangitída.....	41

4.1.	Definícia IgG4-SC.....	41
4.2.	Epidemiológia IgG4-SC.....	41
4.3.	Etiológia a patogenéza IgG4-SC.....	42
4.4.	Klinický obraz IgG4-SC.....	43
4.5.	Diagnostika a diferenciálna diagnostika IgG4-SC.....	44
4.6.	Liečba IgG4-SC.....	47
5.	Intrahepatálna cholestáza v gravidite.....	50
5.1.	Definícia ICP.....	50
5.2.	Epidemiológia ICP.....	50
5.3.	Etiológia a patogenéza ICP.....	50
5.4.	Klinický obraz a diagnostika ICP.....	51
5.5.	Manažment ICP.....	51
6.	Genetická cholestáza.....	53
6.1.	Definícia genetickej cholestázy.....	53
6.2.	Prehľad genetických cholestatických chorôb a ich klinický obraz.....	53
6.3.	Princípy manažmentu genetických cholestatických chorôb.....	55
7.	Literatúra.....	56

Zoznam obrázkov

Obrázok č. 1. Diferenciálna diagnostika cholestázy

*Obrázok č. 2. Overlap primárnej biliárnej cholangitídy s autoimunitnou hepatitídou;
primárnou sklerotizujúcou cholangitídou a IgG4-súvisiacou cholangitídou*

Obrázok č. 3. Klasifikácia IgG4-súvisiacej cholangitídy podľa cholangiogramu

Zoznam tabuliek

Tabuľka č. 1. Najčastejšie príčiny získanej intrahepatálnej cholestázy

*Tabuľka č. 2. Potenciálne environmentálne rizikové faktory asociované s primárnou
biliárnou cholangitídou*

Tabuľka č. 3. Asociácia primárnej biliárnej cholangitídy s inými ochoreniami

Tabuľka č. 4. Protilátky asociované s primárnou biliárnou cholangitídou

Tabuľka č. 5. Histologické skóre primárnej biliárnej cholangitídy

*Tabuľka č. 6. Hodnotenie terapeutickej odpovede liečby ursodeoxycholovou kyselinou
u pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou*

Tabuľka č. 7. Diferenciálna diagnostika primárnej sklerotizujúcej cholangitídy

*Tabuľka č. 8. Diagnostické kritériá IgG4-súvisiacej cholangitídy podľa Japan Biliary
Association*

*Tabuľka č. 9. Skórovací systém na diferenciálnu diagnostiku medzi IgG4-súvisiacou
cholangitídou a primárnou sklerotizujúcou cholangitídou*

Tabuľka č.10. Prehľad najčastejších genetických cholestatických chorôb

Tabuľka č.11. Klinické prejavy genetických cholestatických chorôb

1. Cholestáza

Cholestáza je stav charakterizovaný poruchou tvorby, sekrécie alebo odtoku žlče, ktorá vedie k hromadeniu jej zložiek v pečeni a následne v systémovej cirkulácii [1]. Nejde o samostatné ochorenie, ale o **klinicko-biochemický syndróm**, ktorý môže byť prejavom rôznych hepatobiliárnych ochorení.

Podľa miesta vzniku rozlišujeme **intrahepatálnu a extrahepatálnu cholestázu**. Intrahepatálna cholestáza vzniká pri poruche tvorby a sekrécie žlče na úrovni hepatocytov alebo pri poškodení malých intrahepatálnych žľčových ciest. Najčastejšie príčiny intrahepatálnej cholestázy uvádza tabuľka č.1 [2].

Tabuľka č. 1. Najčastejšie príčiny získanej intrahepatálnej cholestázy

Upravené podľa [2]

Predominantne hepatocelulárne ochorenia • hepatitída • alkoholová choroba pečene • nealkoholová steatóza pečene
Predominantne cholestatické poškodenie • primárna biliárna cholangitída • primárna sklerotizujúca cholangitída • IgG4-súviasiaca cholangitída • intrahepatálna cholestáza v gravidite • cystická fibróza • cholestáza pri totálnej parenterálnej výžive • poškodenie pečene liekmi, hlavne hormónmi • sepsa • graft versus host choroba • systémové ochorenia, napr. sarkoidóza

Pri extrahepatálnej cholestáze dochádza k obštrukcii žľčových ciest mimo pečene. Príčina môže byť v lumene žľčových ciest (choledocholitiáza), v stene žľčových ciest (benígne stenózy žľčových ciest, sklerotizujúca cholangitída, cholangiokarcinóm a pod.). K vzniku extrahepatálnej cholestázy môže viesť aj tlak patologických útvarov na extrahepatálne žľčové cesty (pseudocysta pankreasu, tumor pankreasu).

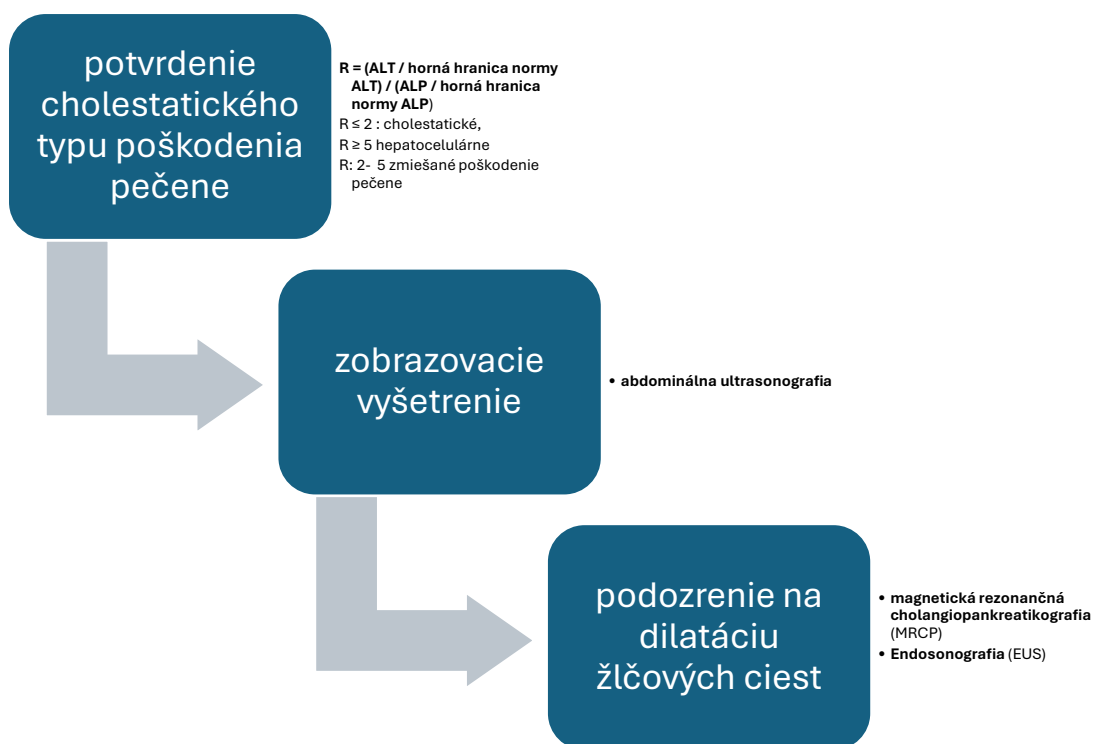
Biochemicky je cholestáza charakterizovaná predovšetkým zvýšením aktivity **alkalickej fosfatázy (ALP) a γ -glutamyltransferázy (GGT)**. Pri výraznejšej poruche exkrécie žlče dochádza aj k zvýšeniu koncentrácie **celkového a konjugovaného bilirubínu**.

Klinický obraz závisí od príčiny, závažnosti a trvania cholestázy a môže zahŕňať **ikterus, pruritus, únavu, tmavý moč a acholickú stolicu**. Dlhodobá cholestáza môže viesť k **poruche absorpcie tukov a vitamínov rozpustných v tukoch**.

Základným krokom pri diferenciálnej diagnostike cholestázy je **odlíšenie intrahepatálnej a extrahepatálnej príčiny**. Skriningovou diagnostickou metódou je ultrazvuk brucha, pri ktorom vidíme v prípade extrahepatálnej cholestázy prestenotickú dilatáciu žlčových ciest. Diagnózu upresní magnetická rezonančná cholangiopankreatografia (MRCP) alebo endoskopická ultrasonografia (EUS). Niektoré príčiny extrahepatálnej cholestázy odhalia iba MRCP či EUS (napr. drobná choledocholitiáza alebo drobné tumory v žlčových cestách). Semiinvazívne endoskopické metódy (napríklad endoskopická retrográdna cholangiopankreatografia - ERCP či cholangioskopia) by mali byť rezervované pre terapeutické zákroky v žlčových cestách, pretože sa pri nich môžu vyskytovať závažné komplikácie ako akútna pankreatitída, krvácanie z Vaterskej papily alebo perforácia žlčových ciest. Diferenciálnu diagnostiku cholestázy uvádza obrázok č.1 [3].

Obrázok č. 1. Diferenciálna diagnostika cholestázy

Upravené podľa [3]



Medzi najvýznamnejšie primárne chronické cholestatické ochorenia pečene patria primárna biliárna cholangitída (PBC), primárna sklerotizujúca cholangitída (PSC), IgG4-súvisiaca cholangitída (IgG4-SC), intrahepatálna cholestáza v gravidite (ICP) a genetické cholestatické choroby.

2. Primárna biliárna cholangitída

2.1. Definícia PBC

Primárna biliárna cholangitída (PBC) je chronické autoimunitné cholestatické ochorenie pečene, ktoré postihuje predovšetkým ženy. Podstatou ochorenia je chronický nehnisavý zápal a postupná deštrukcia malých intrahepatálnych žlčových ciest. Ich poškodenie vedie k cholestáze a pri progresii ochorenia k fibróze, ktorá môže vyústiť do cirhózy pečene a jej komplikácií [4]. V staršej literatúre bol používaný nález primárna biliárna cirhóza. Väčšina pacientov bola slovom cirhóza v názve ich choroby stigmatizovaná. Keďže drvivá väčšina pacientov nemá dnes pri určení diagnózy histologické, elastografické ani klinické znaky cirhózy pečene, bol názov ochorenia zmenený na primárnu biliárnu cholangitídu.

2.2. Epidemiológia PBC

PBC patrí medzi zriedkavé ochorenia. V Európe sa jej prevalencia odhaduje približne na 22 prípadov na 100 000 obyvateľov a incidencia na približne 1,9 prípadu na 100 000 obyvateľov za rok [5]. Na Slovensku má prevalencia PBC rastúci trend (približne 15 pacientov/100 000 obyvateľov) pri stabilnej incidencii. PBC postihuje predominantne osoby ženského pohlavia, v slovenskej populácii tvoria ženy vyše 90% všetkých pacientov s PBC. Medzi ženami prevalencia PBC na Slovensku vzrástla z 19 pacientiek na 100 000 obyvateľiek v roku 2014 na 28 pacientiek na 100 000 obyvateľiek v roku 2018 [6]. Reálna prevalencia PBC je podstatne vyššia, ako uvádzajú epidemiologické štúdie. Prispievajú k tomu 2 skutočnosti: a) väčšina pacientiek je v iniciálnych štádiách ochorenia asymptomatická a nevyhľadá lekára; b) lekári na diagnózu PBC, hlavne v iniciálnych štádiách nemyslia.

V epidemiologickej štúdii realizovanej na východnom Slovensku bol medzi susediacimi okresmi niekoľkonásobný rozdiel v prevalencii PBC, pričom rizikové faktory pre PBC boli približne rovnaké [6]. Uvedenú skutočnosť možno vysvetliť iba kvalitou skriningového procesu PBC, ktorá často závisí od edukácie lekára.

Včasná diagnostika a účinná liečba v posledných desaťročiach významne zmenili prirodzený priebeh PBC. U veľkej časti pacientov možno progresiu ochorenia spomaliť a zabrániť rozvoju pokročilého ochorenia pečene.

2.3. Etiológia a patogenéza PBC

Patofyziológia PBC je veľmi zložitý proces, na ktorom participujú genetická predispozícia, epigenetika, environmentálne faktory, imunologické a biochemické procesy v drobných žľčových cestách, s následným postihnutím hepatocytov a hviezdicových buniek. Výsledkom je **strata imunologickej tolerancie voči vlastným antigénom cholangiocyto****v a ich postupná deštrukcia.**

Z **genetického hľadiska** je PBC polygénové ochorenie; množstvo genetických variantov, z ktorých sú niektoré časté a niektoré naopak zriedkavé, zvyšuje riziko vzniku PBC [7]. Je potrebné podotknúť, že mnohé z týchto genetických variantov sa vyskytujú aj pri iných autoimunitných chorobách. Úvahu o genetickom pozadí podporuje aj skutočnosť, že riziko ochorenia je deväťnásobne vyššie u prvoradných príbuzných pacientov s PBC [8].

Aj niektoré **faktory vonkajšieho prostredia** majú úlohu v patofyziológii PBC: infekcie a mikoroorganizmy; xenobiotiká, fajčenie a radiácia; reprodukčné faktory. Viacero štúdií potvrdilo asociáciu medzi PBC a uroinfekciou, spôsobenou baktériou *Escherichia coli* [9]. Ľudia aj *Escherichia coli* majú podobnú sekvenciu, ktorá je potrebná na rozpoznanie PDC-E2 CD4 T lymfocytmi. Infekcia mikroorganizmom *Escherichia coli* môže prelomiť imunotoleranciu proti PDC-E2 cestou molekulového mimikry a skríženej reaktivity [10].

Viacere štúdie potvrdili asociáciu medzi fajčením tabaku a PBC [11]. Aj niektoré xenobiotiká sú potenciálne rizikové v patofyziológii PBC: 6-brómhexonát, benzén, polychlóretylén, halotán a iné [12]. Sušenie vlasov fénom, lakovanie nechtov a radiácia sú obviňované zo vzniku PBC. Aj potraty, extrauterínna gravidita, užívanie hormonálnej antikoncepcie sú asociované so vznikom PBC [13]. Tabuľka č. 2 sumarizuje potenciálne environmentálne rizikové faktory v patofyziológii PBC.

Tabuľka č. 2. Potenciálne environmentálne rizikové faktory asociované s primárnou biliárnou cholangitídou

Upravené podľa [11-13]

Životný štýl
- Fajčenie (aj pasívne)
Infekcie (molekulové mimikry)
- <i>Escherichia coli</i> , <i>Mycobacterium</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , <i>Helicobacter pylori</i>
Reprodukčné faktory
- Aborty alebo extrauterínna gravidita
- Hormonálna antikoncepcia
- Estrogény
- Pruritus počas gravidity
- Prvá gravidita pred dovŕšením 24 rokov
Chemické vplyvy
- Xenobiotiká
- Sušenie vlasov fénom
- Lakovanie nechtov
Radiácia

Strata imunologickej tolerancie

Charakteristickým autoantigénom pri PBC je **E2 podjednotka pyruvátdehydrogenázového komplexu (PDC-E2)**, ktorá sa nachádza vo vnútornej mitochondriálnej membráne. Proti mitochondriálnym antigénom sú namierené typické antimitochondriálne protilátky (AMA) [14]. PDC-E2 sa nachádza v mitochondriách prakticky všetkých buniek, napriek tomu autoimunitné poškodenie pri PBC selektívne postihuje predovšetkým cholangiocyty malých intrahepatálnych žľčových ciest. Jedným z vysvetlení je osobitný spôsob apoptózy cholangiocyto. Pri ich apoptóze zostávajú imunologicky aktívne epitopy PDC-E2 zachované a môžu byť prezentované imunitnému systému. U geneticky predisponovaného jedinca tak môže dôjsť k strate tolerancie voči tomuto autoantigénu. AMA sú veľmi dôležitým diagnostickým markerom PBC, samotné protilátky však nie sú považované za jediný ani hlavný mechanizmus poškodenia žľčových ciest.

V poškodení žľčových ciest má významnú úlohu **bunková imunitná odpoveď**. Do portálnych priestorov infiltrujú CD4⁺ a CD8⁺ T-lymfocyty, B-lymfocyty, „natural killer“ (NK) bunky a ďalšie bunky imunitného systému [15, 16]. Aktivované cytotoxické T-lymfocyty

rozpoznávajú antigény cholangiocytov a podieľajú sa na ich poškodení a apoptóze. Výsledkom je **chronická nesupuratívna deštruktívna cholangitída**, ktorá postihuje predovšetkým malé interlobulárne žľčovody. Postupné poškodzovanie a zánik žľčovodov vedú k ich úbytku – **duktopénii**. Cholangiocyty sa na zápalovej reakcii aktívne podieľajú. Pri poškodení menia svoj fenotyp, exprimujú molekuly umožňujúce interakciu s imunitnými bunkami a produkujú cytokíny a chemokíny. Tým podporujú nábor a aktiváciu ďalších zápalových buniek. Vzniká tak **udržiavaný zápalový proces**, pri ktorom sa vzájomne potencuje poškodenie cholangiocytov a imunitná odpoveď.

Postupná deštrukcia a strata malých žľčových ciest znižuje schopnosť pečene odvádzať žľč. Vzniká **chronická cholestáza** s retenciou žľčových kyselín a ďalších zložiek žľče.

Pri fyziologických podmienkach sú hepatocyty a cholangiocyty pred toxickým pôsobením hydrofóbných žľčových kyselín chránené viacerými transportnými a obrannými mechanizmami. Pri cholestáze sa táto rovnováha narušuje. Retencia žľčových kyselín podporuje ďalšie poškodenie hepatocytov a cholangiocytov a aktivuje zápalové a profibrotické mechanizmy.

Chronický zápal a cholestáza vedú k aktivácii profibrotických mechanizmov. Aktivujú sa hepatálne hviezdicové bunky a portálne fibroblasty, ktoré produkujú extracelulárnu matrix a kolagén.

Fibróza sa spočiatku rozvíja najmä v **portálnych a periportálnych oblastiach**, neskôr môže vytvárať fibrózne septá a postupne viesť k prestavbe architektúry pečene. U neliečeného alebo nedostatočne liečeného pacienta môže konečným štádiom ochorenia byť **cirhóza pečene s portálnou hypertenziou a hepatálnou dekompenzáciou**.

2.4. Klinický obraz PBC

Klinický obraz PBC je variabilný. Mnohí pacienti sú v čase stanovenia diagnózy **asymptomatickí** a ochorenie sa zistí náhodne pri vyšetrení pečeneňových testov, typicky na základe zvýšenej aktivity alkalickéj fosfatázy (ALP). U symptomatických pacientov dominujú najmä **pruritus a únava**. V pokročilých štádiách sa objavujú prejavy cirhózy a portálnej hypertenzie (ikterus, ascites, krvácanie z pažerákových varixov a hepatálna encefalopatia).

Pruritus patrí medzi typické symptómy PBC a môže sa objaviť už vo včasných štádiách ochorenia. Jeho intenzita nekoreluje spoľahlivo so závažnosťou poškodenia pečene. Svrbenie býva často výraznejšie večer a v noci, môže postihovať celé telo, často však dominuje na končatinách alebo na trupe. Výrazný pruritus môže viesť k poruchám spánku a významne zhoršuje kvalitu života.

Patogenéza cholestatického pruritu je komplexná a nie je úplne objasnená. Jednoduchá predstava, že svrbenie vzniká iba následkom retencie žlčových kyselín, je nedostatočná. Na jeho vzniku sa podieľajú viaceré mediátory a nervové signálne dráhy. V súčasnosti sa pozornosť venuje úlohe interleukínu 31 (IL-31) v patogenéze cholestatického pruritu [17].

Únava je jedným z najčastejších symptómov PBC. Jej intenzita nekoreluje so štádiom ochorenia ani so závažnosťou cholestázy [18]. Môže výrazne ovplyvňovať každodenné fungovanie a kvalitu života pacienta. Pri výraznej únave je potrebné myslieť aj na iné možné príčiny, napríklad anémiu, poruchy funkcie štítnej žľazy, poruchy spánku, depresiu alebo nežiaduce účinky liekov.

Dôsledky chronickej cholestázy

Pri pokročilej a dlhotrvajúcej cholestáze môže nedostatočné množstvo žlčových kyselín v čreve viesť k **poruche trávenia a absorpcie tukov**. Dôsledkom môže byť steatorea a deficit vitamínov rozpustných v tukoch (**A, D, E a K**) [18].

U pacientov s PBC je významným problémom najmä **znížená kostná denzita a osteoporóza**. Preto je potrebné myslieť na hodnotenie rizika osteoporózy a podľa klinického kontextu realizovať vyšetrenie kostnej denzity a metabolizmu vápnika a vitamínu D [19].

Poruchy lipoproteínového metabolizmu

Cholestáza ovplyvňuje metabolizmus lipoproteínov a u pacientov s PBC sa často zisťuje **hypercholesterolémia**. Zvýšená koncentrácia celkového a LDL cholesterolu však nemusí automaticky znamenať rovnaké zvýšenie kardiovaskulárneho rizika ako pri bežnej hypercholesterolémii [18]. Jedným z dôvodov je prítomnosť abnormálnej lipoproteínovej častice **lipoproteínu X (LpX)**, ktorá vzniká pri cholestáze. Kardiovaskulárne riziko sa preto u pacientov s PBC hodnotí komplexne s prihliadnutím na tradičné rizikové faktory.

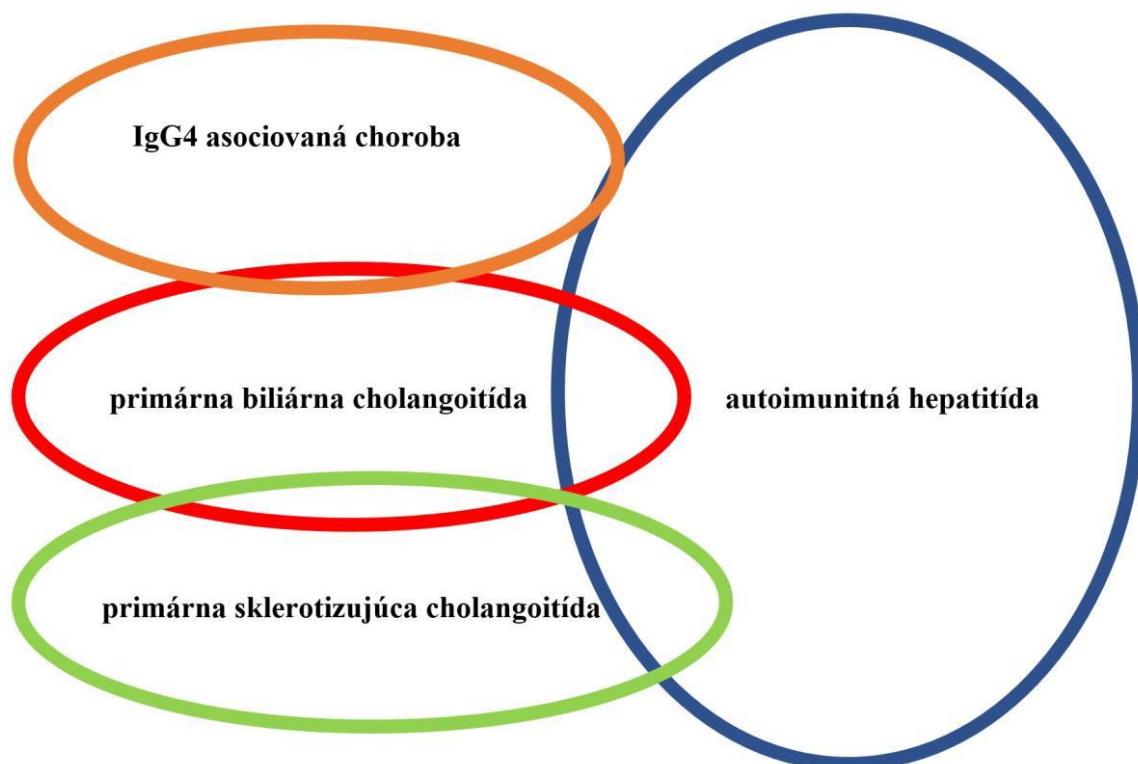
Prekryvné (overlap)syndrómy

Overlap (prekryvný) syndróm je syndróm, keď sa u jedného pacienta súčasne vyskytujú znaky aspoň dvoch chorôb. PBC sa relatívne často môže prekryvať s inými autoimunitnými chorobami, princíp prekryvných syndrómov je znázornený na obrázku č. 2. PBC sa môže prekryvať s autoimunitnou hepatitídou, PSC, event IgG4-SC. Najčastejší overlap syndróm je medzi PBC a autoimunitnou hepatitídou. Pacient s prekryvným syndrómom medzi PBC a autoimunitnou hepatitídou by mal mať okrem naplnených diagnostických kritérií pre PBC aj prítomné laboratórne a histologické kritériá pre autoimunitnú hepatitídu vrátane nálezu stredne ťažkých alebo ťažkých periportálnych alebo periseptálnych lymfocytových piecemeal nekróz [20]. Prekryvné syndrómy PBC s PSC alebo IgG4-SC sú pomerne zriedkavé. V liečbe

prekryvných syndrómov je potrebné kombinovať ursodeoxycholovú kyselinu s imunosupresívnou liečbou (kortikoidy, azathioprin).

Obrázok č. 2. Overlap primárnej biliárnej cholangitídy s autoimunitnou hepatitídou; primárnou sklerotizujúcou cholangitídou a IgG4-súvisiacou cholangitídou

Upravené podľa [21].



Asociované autoimunitné ochorenia

PBC má autoimunitný charakter a často sa vyskytuje spolu s ďalšími autoimunitnými ochoreniami. Najčastejšie sa asocjuje so **sicca syndrómom a Sjögrenovým syndrómom, autoimunitnými ochoreniami štítnej žľazy a systémovou sklerózou**. Vyskytovať sa môžu aj **reumatoidná artritída a celiakia** [22]. Na pridružené autoimunitné ochorenie treba myslieť najmä pri zodpovedajúcich klinických príznakoch. Prehľad autoimunitných ochorení asociovaných s PBC je prezentovaný v tabuľke č. 3. Rozsah ďalších vyšetrení sa riadi klinickým obrazom pacienta.

Tabuľka č. 3. Asociácia primárnej biliárnej cholangitídy s inými ochoreniami

Upravené podľa [23]

Časté (až 80%)	Menej časté (okolo 20%)	Zriedkavé (menej ako 5%)
Sicca syndróm	Choroby štítnej žľazy Artralgia Raynaudov syndróm Sklerodaktília Fibrotizujúca alveolitída	CREST syndróm (kalcinóza, Raynaudov fenomén, poškodenie ezofágu, sklerodaktília, teleangiektázie) Addisonova choroba Celiakia Glomerulonefritída Renálna tubulárna acidóza Vitiligo Myastenia gravis Hypertrofická pulmonálna osteoartrópatia

Pokročilé ochorenie a komplikácie

U časti pacientov PBC postupne progreduje do **pokročilej fibrózy a cirhózy pečene**. V tomto štádiu sa môžu rozvinúť komplikácie portálnej hypertenzie a dekompenzácie pečene, najmä ascites, varixy pažeráka a žalúdka, hepatálna encefalopatia a ďalšie prejavy pokročilého chronického ochorenia pečene. Epidemiologické údaje z východného Slovenska ukazujú, že cirhóza je prítomná už v čase stanovenia diagnózy u asi 10% pacientov [6].

Pacienti s PBC a cirhózou majú tiež zvýšené riziko **hepatocelulárneho karcinómu (HCC)** a vyžadujú pravidelnú surveillance podľa odporúčaní platných pre pacientov s cirhózou pečene. U cirhotikov na podklade PBC je doporučený surveillance HCC ultrazvukovým vyšetrením pečene raz za 6 mesiacov, niektoré guidelines odporúčajú aj pravidelné vyšetrenie hodnoty alfa-fetoproteínu (AFP), pričom na HCC môže upozorniť hlavne vzostup hodnoty AFP v časovom horizonte.

2.5. Diagnostika PBC

Na PBC treba myslieť najmä u pacienta s **nevysvetlenou chronickou cholestázou**, typicky s pretrvávajúcou eleváciou ALP. Zobrazovacie metódy ako ultrazvuk brucha, výpočtová tomografia (CT) alebo magnetická rezonancia nie sú pre určenie diagnostiky potrebné; môžu však byť využité v diferenciálnej diagnostike PBC. Diagnóza je založená na

kombinácii biochemického nálezu, PBC-špecifických autoprotílátok a v indikovaných prípadoch histologického vyšetrenia pečene.

Diagnostické kritériá

Diagnózu PBC možno stanoviť pri splnení najmenej dvoch z troch nasledujúcich kritérií:

1. **Biochemický dôkaz cholestázy**, zvýšená aktivita ALP.
2. **PBC-špecifické autoprotílátky** – antimitochondriálne protílátky (AMA), prípadne pri ich neprítomnosti PBC-špecifické antinukleárne protílátky (ANA), **anti-gp210 alebo anti-sp100**.
3. **Histologický nález charakteristický pre PBC** – chronická nesupuratívna deštruktívna cholangitída s poškodením a postupnou stratou malých interlobulárnych žľčovodov [24].

Pred stanovením diagnózy je potrebné vylúčiť zobrazovacími metódami extrahepatálnu obštrukciu žľčových ciest a iné príčiny cholestázy. Keďže k určeniu diagnózy PBC nie je potrebné vykonanie biopsie pečene, táto sa pri podozrení na PBC rutínne nevykonáva. Hepatálnu biopsiu pečene je potrebné zvážiť pri nejasnej diagnóze, pri závažnom alebo atypickom priebehu PBC alebo pri prekryvných syndrómoch.

Alkalická fosfatáza

Zvýšená aktivita ALP je základným biochemickým prejavom cholestázy pri PBC. **ALP však nie je enzým špecifický pre pečeň**. Okrem hepatobiliárneho systému sa nachádza najmä v kostiach, ale aj v placentе a čreve. Zvýšená aktivita ALP preto nemusí vždy znamenať ochorenie pečene a môže sa vyskytovať napríklad pri zvýšenom kostnom obrate, počas rastu alebo v gravidite. Hepatobiliárny pôvod zvýšenej ALP podporuje súčasné zvýšenie aktivity GGT. Tento hepatálny enzým je citlivým markerom hepatobiliárneho poškodenia a na rozdiel od ALP sa nezvyšuje pri ochoreniach kostí. Kombinácia zvýšenej hodnoty ALP spolu so zvýšenou hodnotou GGT preto podporuje prítomnosť cholestázy. Samotná GGT má však nízku špecificitu. Jej aktivita môže byť zvýšená aj pri konzumácii alkoholu, metabolických ochoreniach pečene alebo v dôsledku indukcie niektorými liekmi. **V diagnostike PBC preto zostáva ALP kľúčovým biochemickým markerom, zatiaľ čo GGT pomáha potvrdiť hepatobiliárny pôvod jej zvýšenia** [24].

Autoprotílátky

AMA sú základným imunologickým markerom PBC. Najvýznamnejšie sú protílátky AMA-M2 namierené proti mitochondriálnym antigénom, predovšetkým proti E2 podjednotke pyruvátdehydrogenázového komplexu (PDC-E2). Titer znamená riedenie vzorky, pri ktorej

dochádza k reakcii s mitochondriálnymi antigénmi, pre diagnózu PBC je potrebná detekcia AMA v titri minimálne 1:40. AMA možno detegovať viacerými spôsobmi:

- nepriamou imuno fluorescenciou na tzv. LKS bunkách; ako substrát sa používa tkanivo pečene, obličky alebo žalúdka potkana
- nepriamou imuno fluorescenciou na HEp2 bunkách
- ELISA metódou s použitím anti-M2 antigénu alebo kitov s kombináciou viacerých mitochondriálnych antigénov
- imunoblotom s anti-M2 antigénom.

U pacientov s cholestázou a negatívnymi AMA hrajú v patofyziológii PBC dôležitú úlohu aj iné protilátky, hlavne ANA **anti-gp210 a anti-sp100** [24]. Anti-gp210 sú namierené proti proteínu jadrovej membrány, zatiaľ čo anti-sp100 reagujú s proteínmi jadrových teliesok. Ich prítomnosť môže podporiť diagnózu AMA-negatívnej PBC. Prehľad autoprotílátok, ktoré sa vyskytujú pri PBC je uvedený v tabuľke č. 4.

U pacientov s PBC býva často zvýšená aj koncentrácia **imunoglobulínu M (IgM)**. Zvýšené IgM môže diagnózu podporiť, nie je však samostatným diagnostickým kritériom.

Tabuľka č. 4. Protilátky asociované s primárnou biliárnou cholangitídou

Upravené podľa [25]

Antimitochondriálne protilátky - anti-M2 - anti-M4 - anti-M8 - anti-M9
Antinukleárne bodkové protilátky - anti-sp100 - anti-PML - anti-NDP52 - anti-sp140
Antinukleárne pórové protilátky - anti-gp210 - anti-p52
Antinukleárne obalové protilátky - protilátky proti lamínu - protilátky proti lamínovému B receptoru
Protilátky proti centroméram

Vzorka pečenného tkaniva odobratého pri biopsii bola v minulosti hodnotená podľa Scheuerovej klasifikácie. PBC mala 4 histologické štádiá:

Štádium 1. Florídne duktálne lézie. Ako prvé sú poškodené septálne a veľké interlobulárne dukty. Okolo nich sú denzné infiltráty lymfocytov a plazmocytov, niekedy s centrálnym germinatívnym centrom. Lézie môžu byť obkružené koncentrickou vrstvou fibrózneho tkaniva. Duktálny epitel je iregulárny, v histologickom náleze sa môžu vyskytovať nekrózy alebo ruptúry duktov. Medzi lobulami sú mononukleárne bunky s bazofilnou cytoplazmou. Cholestáza v tomto štádiu obvykle nie je prítomná. V malých portálnych traktoch je nešpecifická celulárna infiltrácia. V tomto štádiu sa môžu vyskytovať granulómy, často medzi lymfoidnými infiltrátmi.

Štádium 2. Duktulárna proliferácia. V tomto štádiu sú postihnuté všetky portálne trakty. Môže sa vyskytovať obštrukcia veľkých duktov. Okolo duktov sa vyskytuje celularizované spojivé tkanivo. Zápalový infiltrát obsahuje mononukleáry a neutrofile. Zriedkavo možno

nájsť lymfoidné agregáty a granulómy, ako aj agregáty penových makrofágov. Prítomné môžu byť piecemeal nekrózy a opuchy hepatocytov. Lobulárna štruktúra však zostáva nenarušená.

Štádium 3. Tvorba jaziev. Zápalový proces vedie k jazvovateniu, v ktorom možno nájsť niekoľko duktulov alebo zápalových buniek. Hoci sa môžu tvoriť malé noduly, nie sú prítomné regeneračné noduly a architektúra pečene zostáva zachovaná. Je prítomná obliterácia intrahepatálnych žlčových ciest.

Štádium 4. Hepatálna cirhóza. Je záverečným štádiom ochorenia, strácajú sa špecifické histologické znaky základného ochorenia [26].

Nevýhodou Scheuerovho skórovacieho systému je nemožnosť kvantifikovať štádium fibrózy a stupeň zápalu, cholestázy a deštrukcie žlčových ciest. Táto klasifikácia bola opakovane modifikovaná, dnes sa však v reálnej praxi používa pomerne zriedkavo.

Aktuálne je preferované hodnotenie histologického nálezu pri PBC podľa Nakanumu [27]. Ide o konsenzus patológov z Japonska, Taiwanu, Južnej Kórey a Hong Kongu. V tomto skórovacom systéme je hodnotené skóre fibrózy, skóre úbytku žlčových ciest a skóre cholestázy, ktoré je hodnotené depozíciou orceín pozitívnych granúl. Skóre PBC znázorňuje tabuľka č. 5.

Tabuľka č. 5. Histologické skóre primárnej biliárnej cholangitídy

Upravené podľa [27]

Skóre fibrózy	
Skóre 0	Žiadna portálna fibróza alebo fibróza limitovaná na portálny trakt
Skóre 1	Portálna fibróza s periportálnou fibrózou alebo inkompletnou septálnou fibrózou
Skóre 2	Premost'ujúca fibróza s variabilným lobulárnym nesúlalom
Skóre 3	Cirhóza pečene s regeneratívnymi nodulami a extenzívnou fibrózou
Skóre úbytku žľových ciest	
Skóre 0	Bez úbytku žľových ciest
Skóre 1	Úbytok žľových ciest v menej ako 1/3 portálnych traktov
Skóre 2	Úbytok žľových ciest v 1/3-2/3 portálnych traktov
Skóre 3	Úbytok žľových ciest vo viac ako 2/3 portálnych traktov
Skóre depozície orceín pozitívnych granúl	
Skóre 0	Žiadna depozícia granúl
Skóre 1	Depozícia granúl v niektorých periportálnych hepatocytoch v menej ako 1/3 portálnych traktov
Skóre 2	Depozícia granúl v niektorých periportálnych hepatocytoch v 1/3-2/3 portálnych traktov
Skóre 3	Depozícia granúl v niektorých periportálnych hepatocytoch vo viac ako 2/3 portálnych traktov

Biopsia pečene nie je pri typickom obraze PBC rutinne potrebná. Pacient s cholestázou a charakteristickými PBC-špecifickými autoprotilátkami môže byť diagnostikovaný bez histologického vyšetrenia.

Biopsiu pečene zvažujeme najmä:

- ak diagnóza zostáva napriek vykonaným laboratórnym vyšetreniam nejasná,
- pri podozrení na overlap PBC s autoimunitnou hepatitídou,
- pri atypickom biochemickom alebo klinickom obraze,
- ak predpokladáme súčasné iné ochorenie pečene.

Samotná pozitivita AMA pri normálnych pečenných testoch nepostačuje na stanovenie diagnózy PBC [24]. Takýchto pacientov je potrebné ďalej sledovať, pretože u časti týchto pacientov dôjde k rozvoju PBC.

Diferenciálna diagnostika PBC

V diferenciálnej diagnostike je potrebné myslieť na iné príčiny intrahepatálnej a extrahepatálnej cholestázy, hlavne na PSC s postihnutím drobných žľčovodov, IgG4-SC, idiopatickú duktopéniu v dospelosti, či liekové poškodenie pečene. Je potrebné myslieť aj na iné stenózy žľčových ciest, choledocholitíazu alebo nádory žľčových ciest. V diferenciálnej diagnóze je potrebné uvažovať aj o vaskulárnych príčinách chorôb pečene (Budd-Chiariho syndróm) alebo infiltratívnych chorobách pečene (pečeňová amyloidóza alebo sarkoidóza) [28].

2.6. Stratifikácia rizika progresie PBC

Stanovením diagnózy sa diagnostický proces nekončí. U každého pacienta je potrebné určiť **riziko progresie ochorenia**, pretože priebeh PBC je veľmi variabilný.

Základnými prognostickými faktormi sú stupeň fibrózy a biochemická aktivita [29]. Na neinvazívne hodnotenie fibrózy sa využíva predovšetkým **vibračne kontrolovaná tranzientná elastografia (VCTE, FibroScan)**. Tranzientná elastografia je vynikajúcou metódou diagnostiky fibrózy pečene u pacientov s PBC. Pri PBC ukázala signifikantnú superioritu v porovnaní s laboratórnymi markermi fibrogenézy v diagnostike signifikantnej fibrózy, pokročilej fibrózy a cirhózy [30]. Alternatívou môže byť **dvojrozmerná shear-wave elastografia (2D-SWE)**. Cut-off 8 kPa resp. 15 kPa pri VCTE dokáže rozlíšiť PBC pacientov s nízkym, stredným a vysokým rizikom progresie PBC [31]. PBC pacienti, ktorí mali pri tranzientnej elastografii menej ako 20 kPa a súčasne hodnotu trombocytov viac ako 150 000/mm³ majú minimálne riziko krvácania z ezofágových varixov a nie je u nich štandardne nutné vykonávať endoskopické vyšetrenie horného gastrointestinálneho traktu [32]. Nielen absolútna hodnota nameraná pri VCTE, ale hlavne progresia nálezu pri opakovanom vyšetrení predikujú horšiu prognózu PBC pacientov. Vzostup hodnoty pri opakovanej VCTE o 2,1 kPa a viac je asociovaný s viac ako osemnásobným rizikom hepatálnej dekompenzácie, transplantácie pečene alebo úmrtia [30].

Horšiu prognózu majú pacientky, ktorým bola PBC diagnostikovaná v mladom veku, muži s PBC, PBC pacienti s pozitivitou protilátok anti-sp100 alebo anti-gp210, pacienti s overlap syndrómami a PBC pacienti s duktopéniou objektivizovanou histologicky [6]. Veľmi dôležitým prediktívnym faktorom pre prognózu PBC pacientov je dosiahnutie odpovede na prvolíniovú a dnes aj na druholíniovú liečbu PBC.

2.7. Liečba PBC

V rámci nefarmakologického manažmentu PBC by mali mať pacienti primeranú fyzickú aktivitu, mali by si udržiavať adekvátnu hmotnosť, mali by sa diétne stravovať, mali by byť úplní abstinenti od alkoholu a od drog. Základnými cieľmi liečby PBC sú: a) upraviť alebo normalizovať hepatálny laboratórny nález (hodnoty bilirubínu, hepatálnych testov vrátane cholestatických enzýmov); b) stabilizovať alebo zlepšiť histologický nález: fibrózu, chronický zápal, duktopéniu a cholestázu; c) zabrániť progresii choroby pečene a vzniku cirhózy pečene; d) zabrániť vzniku dekompenzovanej cirhózy pečene a HCC; e) zlepšiť prežívanie bez potreby transplantácie pečene; f) zmierniť alebo odstrániť klinické prejavy PBC: pruritus, únavu, osteoporózu a hyperlipoproteínémiu; g) zlepšiť kvalitu života.

Liečebný postup možno zjednodušene rozdeliť do troch krokov:

- prvolíniová liečba: ursodeoxycholová kyselina (UDCA)
- zhodnotenie odpovede na liečbu a rizika progresie
- u nonresponderov na prvú líniu liečby a u pacientov s progresiou PBC druhá línia liečby PBC

2.7.1. Ursodeoxycholová kyselina v liečbe PBC

Ursodeoxycholová kyselina (UDCA) je štandardnou liečbou prvej línie u všetkých pacientov s PBC [24]. Ide o terciárnu žľčovú kyselinu u človeka, ktorá môže ovplyvniť funkciu pečene nasledovnými spôsobmi:

- priamym hepato-cytoprotektívnym efektom
- ovplyvnením enterohepatálnej cirkulácie poolu solí žľčových kyselín
- potenciálnym choleretickým efektom
- imunomodulačný efektom [2].

UDCA znižuje absorpciu toxických hydrofóbných endogénnych žľčových kyselín, stabilizuje membránu hepatocytu proti toxickým soliam žľčových kyselín, redukuje expresiu HLA I. a II. triedy a vo zvieracom modeli suprimuje produkciu interleukínu 2. Počas liečby UDCA nahrádza potenciálne hepatotoxické žľčové kyseliny: kyselinu cholovú, chenodeoxycholovú, deoxycholovú a lithocholovú; počas trvania terapie tvorí UDCA 30-60% všetkých žľčových kyselín v žľči. Bola popísaná korelácia medzi zastúpením UDCA v žľči na jednej strane a úpravou biochemických parametrov na strane druhej, UDCA spomaľuje progresiu fibrózy u pacientov s PBC [21].

Liečba sa začína po stanovení diagnózy bez ohľadu na štádium ochorenia a podáva sa dlhodobo, spravidla celoživotne. **Odporúčaná dávka UDCA je 13–15 mg/kg/deň perorálne** [24].

UDCA zlepšuje biochemické parametre ochorenia a dlhodobú prognózu pacientov [33]. Najväčší prínos má liečba začatá vo včasnom štádiu PBC. UDCA je vo všeobecnosti dobre tolerovaná. Najčastejšími nežiadúcimi účinkami liečby sú svrbenie kože a gastrointestinálne ťažkosti. Pruritus sa najčastejšie vyskytne na začiatku liečby a možno ho zmenšiť alebo odstrániť znížením dávky UDCA.

Dôležité je rozlišovať medzi **liečbou samotného ochorenia a liečbou jeho symptómov**. UDCA je chorobu modifikujúca liečba, nemá však spoľahlivý účinok na pruritus ani únavu. Tieto symptómy preto vyžadujú samostatný terapeutický prístup.

Hodnotenie odpovede na liečbu UDCA

Nasadením UDCA sa manažment pacienta nekončí. PBC má veľmi variabilný priebeh a odpoveď na liečbu predstavuje jeden z najdôležitejších prognostických faktorov.

Biochemická odpoveď na UDCA sa má formálne vyhodnotiť po 12 mesiacoch liečby [24]. Pacienti, ktorí odpoveď dosiahnu, sa označujú ako responderi. Naopak, tí, čo odpoveď nedosahujú, sa označujú ako nonresponderi. Skoršie hodnotenie, napríklad po šiestich mesiacoch, môže pomôcť identifikovať pacientov s vysokou pravdepodobnosťou nedostatočnej odpovede [34].

Najdôležitejšími laboratórnymi prognostickými ukazovateľmi sú:

- ALP,
- celkový bilirubín.

Pacienti s dobrou biochemickou odpoveďou majú výrazne priaznivejšiu prognózu ako pacienti s pretrvávajúcou cholestázou. Naopak, nedostatočná odpoveď na UDCA znamená **reziduálne riziko progresie ochorenia** a je dôvodom na opätovné zhodnotenie pacienta a úvahu o pridaní druhej línie PBC liečby. PBC pacienti, ktorí neodpovedajú na liečbu UDCA, majú častejšiu progresiu do cirhózy pečene, mnohonásobne častejšiu progresiu do dekompenzácie pokročilého ochorenia pečene (ascites, krvácanie z varixov, hepatálna encefalopatia) a skrátené prežívanie.

Tabuľka č. 6. Hodnotenie terapeutickkej odpovede liečby ursodeoxycholovou kyselinou u pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou

Upravené podľa [35]

kvalitatívna binárna definícia	trvanie UDCA liečby (mesiace)	definícia liečebnej odpovede
Rochester	6	ALP < 2 ULN a Mayo Risk Score < 4,5
Barcelona	12	pokles ALP > 40% alebo normalizácia ALP
Paris-I	12	ALP < 3 ULN a AST < 2 ULN a bilirubín ≤ 1 mg/dl
Paris-II	12	ALP ≤ 1,5 ULN a AST ≤ 1,5 ULN a bilirubín v norme
Rotterdam	12	bilirubín v norme a albumín v norme
Ehime	6	pokles GGT > 70% alebo GGT v norme
Toronto	24	ALP ≤ 1,67 ULN
Xi'an	1	ALP ≤ 2,5 ULN a ALT ≤ 1,67 ULN a bilirubín ≤ 1 ULN
Global PBC Study Group	12	bilirubín ≤ 0,6 ULN a ALP ≤ 1 ULN
kontinuálny skórovací systém	trvanie UDCA liečby (mesiace)	skórovacie parametre
UK-PBC Risk Score	12	pred liečbou albumín a trombocyty; po 12 mesiacoch UDCA liečby: bilirubín, aminotransferázy, ALP
GLOBE Score	12	pred liečbou vek; po 12 mesiacoch UDCA liečby bilirubín, ALP, albumín, trombocyty
skórovací systém pred začatím liečby		skórovacie parametre
UDCA Response Score		Vek, bilirubín, aminotransferázy, ALP, interval od určenia diagnózy po začatie UDCA liečby, zhoršenie ALP v intervale medzi určením diagnózy a začatím liečby

Vysvetlivky: ALT – alanín aminotransferáza; ALP – alkalická fosfatáza; AST – aspartát aminotransferáza; GGT – γ -glutamyl transferáza; ULN horný limit normy; UDCA – ursodeoxycholová kyselina

Na hodnotenie odpovede bolo vytvorených viacero kritérií. Tieto kritériá prešli historickým vývojom a popri starších skórovacích systémoch známych ako Barcelonské a Parížske kritériá sa objavili aj nové skórovacie systémy, vrátane kontinuálnych skórovacích systémov ako sú GLOBE – skóre a UK-PBC risk skóre, ktoré vychádzajú z kombinácie vstupných parametrov (laboratórnych a demografických) v čase stanovenia diagnózy a zmene laboratórnych parametrov po roku liečby UDCA [35]. Prehľad kritérií prináša tabuľka č. 6.

V klinickej praxi sa často používa hranica $ALP \leq 1,67$ -násobok hornej hranice normy (ULN), hovoríme o dosiahnutí biochemickej odpovede podľa modifikovaných Toronto kritérií. Najpriaznivejšiu prognózu však majú pacienti, ktorí dosiahnu normalizáciu ALP a bilirubínu, tzv. kompletnú odpoveď [36]. Približne dve tretiny pacientov dosiahnu po roku UDCA liečby biochemickú odpoveď, z pacientov s biochemickou odpoveďou má asi polovica pacientov kompletnú biochemickú odpoveď. Približne tretina pacientov nedosiahne biochemickú odpoveď na UDCA, títo pacienti majú najhoršiu dlhodobú prognózu.

U pacientov s PBC je potrebné hodnotiť dynamiku fibrózy pečene, v reálnej klinickej praxi používané elastografické metódy, hlavne tranzientnú elastografiu. Histologické hodnotenie dynamiky bolo použité iba v klinických štúdiách a výsledky hodnotenia fibrózy pri párových biopsiách pečene pri dlhodobej liečbe UDCA boli veľmi prekvapujúce. U responderov došlo k zlepšeniu štádia fibrózy iba u približne štvrtiny pacientov, polovica pacientov mala štádium fibrózy rovnaké ako pred začatím liečby a u štvrtiny pacientov napriek dosiahnutej biochemickej odpovedi došlo k zhoršeniu štádia fibrózy. U nonresponderov došlo k progresii štádia fibrózy pri opakovanej biopsii pečene u viac ako troch štvrtín pacientov, zlepšenie štádia fibrózy nemal dokumentované žiadny pacient, ktorý nedosiahol odpoveď na prvolíniovú UDCA liečbu [37].

Pacienti s nedostatočnou biochemickou odpoveďou, PBC pacienti s pokročilou fibrózou patria do skupiny s vyšším rizikom progresie a vyžaduje intenzívnejšie sledovanie a liečbu. Zvyšovanie dávky UDCA u PBC nonresponderov nemá žiadny význam. Títo pacienti by mali byť v súčasnosti zvažovaní pre indikáciu druholíniovej PBC liečbu.

2.7.2. Druholíniová liečba PBC

Druholíniová liečba je určená predovšetkým pacientom s nedostatočnou odpoveďou na UDCA a pacientom, ktorí UDCA netolerujú. Ak pacient UDCA toleruje, druholíniový liek sa spravidla pridáva k existujúcej liečbe (*add-on therapy*). Cieľom eskalácie liečby je ďalej znížiť cholestázu a fibrózu pečene a tým reziduálne riziko progresie PBC, ale aj zmierniť symptómy, hlavne pruritus [38].

PPAR („peroxisome proliferator-activated receptors“) agonisti

Medzi možnosti farmakologickej liečby patria najmä lieky ovplyvňujúce **PPAR agonisti**. „Peroxisome proliferator-activated receptors“ sú jadrové receptory, ktoré po aktivácii regulujú expresiu génov zapojených najmä do metabolizmu lipidov a žlčových kyselín, zápalu a energetického metabolizmu. Rozlišujeme tri základné typy: **PPAR- α** , **PPAR- γ** a **PPAR- δ (β/δ)**, ktoré sa líšia distribúciou v tkanivách a biologickými účinkami. **PPAR agonisti** sú látky, ktoré tieto receptory aktivujú. Po naviazaní agonistu PPAR ovplyvňujú transkripciu cieľových génov, a tým zasahujú do metabolických, zápalových a fibrotických procesov [38]. Pri **PBC** je významná najmä aktivácia **PPAR- α** a **PPAR- δ** , ktorá ovplyvňuje homeostázu žlčových kyselín, znižuje cholestázu a moduluje zápalovú odpoveď. Tento mechanizmus využívajú **elafibranor (PPAR- α/δ agonista)**, **seladelpar (PPAR- δ agonista)** a **saroglitazar (PPAR- α/γ agonista)**. PPAR agonistami sú aj **fibráty**, pretože aktivujú hlavne PPAR- α .

Elafibranor je duálny agonista receptorov **PPAR- α/δ** . Aktiváciou PPAR ovplyvňuje metabolizmus žlčových kyselín a lipidov a má protizápalové účinky. U pacientov s nedostatočnou odpoveďou na UDCA vedie k významnému zlepšeniu biochemických parametrov, predovšetkým k poklesu ALP [39]. Odporúčaná dávka je: **80 mg 1× denne**.

Seladelpar je agonista **PPAR- δ** . Okrem zlepšenia biochemických parametrov PBC má významný účinok aj na **cholestatický pruritus** [40]. Odporúčaná dávka je: **10 mg 1× denne**.

Pri absencii priameho porovnania nemožno elafibranor a seladelpar jednoznačne zoradiť podľa celkovej účinnosti. U pacienta so stredne ťažkým až ťažkým pruritom môže byť výhodou seladelparu jeho preukázaný antipruritický účinok.

Elafibranor ani seladelpar sa neodporúčajú pri dekompenzovanej cirhóze, pretože ich bezpečnosť a účinnosť v tejto populácii neboli dostatočne stanovené [39, 40].

Ďalšou perspektívnou molekulou pre druholíniovú liečbu PBC je **saroglitazar**, ktorý je agonista **PPAR- α/γ** . Pacienti liečení **saroglitazarom v dávke 1 mg** dosiahli signifikantne častejšie biochemickú odpoveď v porovnaní s placebom, nežiaduce účinky liečby boli porovnateľné. Očakávaná registrácia saroglitazaru v USA je v novembri 2026.

Fibráty sú agonisti PPAR pôvodne vyvinuté na liečbu dyslipoproteinémie, ktoré majú aj významný anticholestatický účinok. Najviac údajov pri PBC je dostupných pre **bezafibrát**, ktorý je **pan-PPAR agonista**. Bezafibrát sa používa v dávke: **400 mg denne v kombinácii s UDCA**. Bezafibrát môže významne zlepšiť biochemickú odpoveď u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na samotnú UDCA, znižuje aj intenzitu pruritu. [41]. Kombinovaná liečba UDCA a bezafibrátu znižuje hepatálnu mortalitu alebo vykonanie transplantácie pečene v porovnaní

s monoterapiou UDCA [42]. V krajinách, kde je nedostupný bezafibrát, možno byť v druhej línii PBC liečby použitý **fenofibrát**, ktorý je **PPAR- α agonista**. Kombinovaná liečba fenofibrátom a UDCA vedie k dosiahnutiu biochemickej odpovede v druhej línii liečby. Nežiaducim účinkom liečby fibrátmi je zhoršenie obličkových funkcií. V Európskej únii fibráty **nie sú registrované na liečbu PBC**, a preto ide o použitie *off-label*.

Použitie PPAR agonistov zásadným spôsobom zmenilo manažment PBC pacientov, ktorí neodpovedali na prvolíniovú liečbu UDCA, poprípade ju netolerovali. Liečba však má niekoľko limitácií. Európska lieková agentúra (EMA) registrovala elafibranor aj seladelpar pre druhú líniu liečby PBC. Cena liečby seladelparom alebo elafibranorom je extrémne vysoká, preto v najbližších rokoch bude pravdepodobne dostupná v druhej línii PBC liečby iba v rozvinutých krajinách. V Slovenskej republike v čase písania tohto učebného textu neboli tieto lieky kategorizované pre druhú líniu liečby PBC. V Slovenskej republike nie je dostupný ani bezafibrát.

FXR (farnesoid X receptor) agonisti

FXR (farnesoid X receptor) je jadrový receptor aktivovaný žľčovými kyselinami, ktorý zohráva kľúčovú úlohu v regulácii ich homeostázy. Nachádza sa predovšetkým v pečeni a čreve a funguje ako senzor množstva žľčových kyselín v organizme. Aktivácia FXR vedie k zníženiu syntézy žľčových kyselín v pečeni, obmedzeniu ich hromadenia v hepatocytoch a podpore ich transportu a vylučovania. Významnou súčasťou tohto regulačného mechanizmu je enterohepatálna signalizácia: aktivácia FXR v ileu stimuluje tvorbu rastového faktora pre fibroblasty 19 (FGF19), ktorý po návrate portálnou krvou do pečene inhibuje enzým CYP7A1, kľúčový enzým syntézy žľčových kyselín z cholesterolu.

Zjednodušene možno účinok aktivácie FXR vyjadriť:

aktivácia FXR → znížená syntéza žľčových kyselín + úprava ich transportu → znížená hepatálna retencia žľčových kyselín → anticholestatický účinok

FXR zároveň ovplyvňuje lipoproteínový a glukózový metabolizmus a má protizápalové a nepriamo antifibrotické účinky. Farmakologickým agonistom FXR je obeticholová kyselina (OCA).

Obeticholová kyselina bola v minulosti používaná ako druholíniová liečba PBC. Napriek priaznivému účinku na ALP a bilirubín potvrdzujúca štúdia nepreukázala požadovaný prínos v klinických ukazovateľoch [43, 44]. Liečba OCA bola pacientmi horšie tolerovaná hlavne pre zvýšený výskyt pruritu aj pre zhoršenie intenzity pruritu. Pri použití OCA pri pokročilej cirhóze pečene boli popísané úmrtia PBC pacientov Európska komisia následne

zrušila jej podmienenú registráciu. **OCA preto v súčasnosti nie je terapeutickou možnosťou PBC v Európskej únii.**

Budesonid

Budesonid je 16- α -hydroxyprednizolón, kombinovaný agonista glukokortikoidového receptora a pregnánového X receptora. Liek má výrazný hepatálny metabolizmus počas prvého prietoku, v dôsledku čoho má malý systémový efekt. Budesonid má menej nežiaducich účinkov ako štandardné kortikoidy. Kombinovaná liečba UDCA a budesonidom viedla k zlepšeniu biochemickej odpovede, nedošlo však k histologickému zlepšeniu v porovnaní s UDCA. Pacienti navyše kombinovanú liečbu UDCA + budesonid tolerovali suboptimálne [45]. **Liečba UDCA a budesonidom by v súčasnosti mala byť vyhradená iba pre pacientov s prekryvným syndrómom PBC/autoimunitná hepatitída.**

Novšie molekuly v liečbe PBC

Napriek tomu, že druholíniová liečba PBC, hlavne PPAR agonistami, výrazne zlepšila perspektívu pacientov, ktorí neodpovedali v prvej línii na UDCA liečbu, poprípade ju netolerovali, iba približne polovica pacientov dosiahne v druhej línii terapie biochemickú odpoveď. **Preto sú v súčasnosti študované ďalšie molekuly, ktoré by mohli byť použité v liečbe PBC.** Medzi perspektívne lieky patria: nesteroidoví FXR agonisti (tropifexor a cilofexor), nor-UDCA, modulátory FGF 19 a setanaxib, ktorý je inhibítorom duálnej nikotínadenínovej dinukleotidovej fosfátovej oxidázy (NOX1/4). Inibítory ileálneho transportéra žlčových kyselín (IBAT) síce neovplyvňujú biochemickú odpoveď PBC pacientov, ale výrazne znižujú intenzitu pruritu.

2.7.3. Transplantácia pečene pri PBC

Hlavnou indikáciou je dekompenzované chronické zlyhanie pečene – typicky ascites, varikózne krvácanie, ikterus alebo hepatálna encefalopatia. **Pri PBC môže byť dôvodom na zaradenie do čakacej listiny pre transplantáciu pečene aj nezvládnuteľný cholestatický pruritus**, ak významne znižuje kvalitu života a nereaguje na štandardnú symptomatickú liečbu [46]. PBC pacientov s pokročilou cirhózou pečene v štádiu Child-Pugh B alebo C je potrebné okamžite zvažovať na zaradenie do čakacej listiny pre transplantáciu pečene, pre týchto pacientov dnes nemáme k dispozícii farmakoterapiu, ktorá by spomalila progresiu hepatálneho ochorenia.

Pooperačná starostlivosť zahŕňa celoživotnú individualizovanú imunosupresiu, monitorovanie rejeckie, infekcií, biliárnych a cievnych komplikácií, obličkových a metabolických nežiaducich účinkov liečby.

PBC patrí medzi prognosticky priaznivé indikácie transplantácie pečene, 5 ročné prežívanie pacientov transplantovaných pre PBC je lepšie ako pri transplantácii pečene z iných príčin. U časti pacientov dôjde po transplantácii k rekurencii ochorenia v štepe, ktorá však má zriedkakedy klinicky význam. [47]. Diagnóza rekurencie je histologická. Rekurencia je spojená s vyšším rizikom zlyhania štepu a vyšším rizikom úmrtia, napriek tomu je rekurencia zriedkavo dôvodom ku retransplantácii [48]. Retrospektívna medzinárodná multicentrická štúdia ukázala, že preventívne užívanie UDCA v dávke 10–15 mg/kg/deň po transplantácii pečene znižuje riziko recidívy PBC, straty štepu aj celkovej mortality [49]. Preto je v liečbe UDCA nutné pokračovať aj po transplantácii pečene. Druholíniová liečba u pacientov s rekurujúcou PBC po transplantácii pečene zatiaľ nie je dostatočne preskúmaná.

2.7.4. Manažment PBC v gravidite

Graviditu je potrebné u PBC pacientiek naplánovať do obdobia, keď je pacientka v dobrom klinickom stave. Prítomnosť cirhózy predstavuje riziko pre matku aj pre plod. U pacientiek, ktoré dosiahnu biochemickú odpoveď pri liečbe PBC, sa nevyskytujú komplikácie plodu. V gravidite sa u pacientiek s PBC môže objaviť pruritus, v šestonedelí je častý relaps ochorenia. Liečbu UDCA nie je potrebné u PBC pacientiek prerušovať, terapia je bezpečná v gravidite aj v šestonedelí. Gravidita je u pacientiek s PBC možná, pacientky je však potrebné starostlivo sledovať v priebehu gravidity aj po pôrode [21].

2.7.5. Liečba extrahepatálnych prejavov PBC

Pruritus zhoršuje kvalitu života pacientov s PBC. V predchádzajúcich kapitolách bolo uvedené, že liečba UDCA neovplyvňuje pruritus, OCA ho zhoršuje, naopak nefibrátový aj fibrátový PPAR agonisti zmierňujú pruritus.

Pri liečbe pruritu je potrebné využiť nefarmakologický aj farmakologický manažment. Pri nefarmakologickom manažmente pruritu je potrebné dodržať niektoré všeobecné opatrenia. Pacient by nemal nosiť príliš tesné oblečenie, nie je vhodné šatstvo z vlny. Pri praní oblečenia by nemali byť používané aromatické prášky alebo aviváž. Je potrebné minimalizovať kontakt kože s dráždivými látkami. Nevhodná je aplikácia suchého tepla (sauna) alebo horúcich kúpeľov, ako aj aplikácia chladu na kožu. Pacient by sa nemal kúpať ani

sprchovať dlhšie ako 20 minút. Pacient by nemal konzumovať horúce či korenené jedlá, vyslovene nevhodné je užívanie alkoholu. Aj stres môže zvyšovať intenzitu svrbenia kože. Pri kúpaní alebo sprchovaní by si pacient nemal intenzívne trieť kožu, vhodné je používanie nealkalických mydiel alebo sprchovacích gélov; vhodné je použitie mierne teplej vody. Vhodné sú lokálne hydratačné prípravky, či lokálne prípravky s chladivými alebo anestetickými účinkami (na báze mentolu alebo polidokanolu). Je potrebné preferovať voľné oblečenie, z materiálov je vhodná bavlna. Pacient by mal mať ostrihané nechty, aby sa pri škrabaní neporanil [50].

Štandardne sa v liečbe pruritu používajú cholestyramín, rifampicín, naltrexon a sertralin. Cholestyramín bol dlho jediným registrovaným liekom na liečbu cholestatického pruritu. Cholestyramín je žľový sekvestrant a aniónový rezínový menič, ktorý môže viazať viaceré amfifilické substancie s potenciálnym pruritogénnym účinkom z čreva. Štandardne začíname liečbu dávkou 4 g denne, pri tolerancii lieku možno dávku zvýšiť na 16 g denne. Liek je pomerne zle tolerovaný pre závažné gastrointestinálne ťažkosti. Rifampicín je agonista pregnánového X receptora, indukuje niektoré hepatálne transportéry ako cytochróm P450A4 alebo MRP2; čo vedie k biotransformácii a exkrécii potenciálnych pruritogénov. Iniciálna dávka rifampicínu je 150 mg denne, dávku pri tolerancii lieku možno zvýšiť na 600 mg denne. Rifampicín má pomerne výraznú hepatotoxicitu, môže spôsobovať opuchy dolných končatín a gastrointestinálne ťažkosti. Pri liečbe rifampicínom je potrebné sledovať laboratórny hepatálny nálež. Naltrexon patrí medzi modulátory endogénneho opioidového systému, antagonizuje μ -opioidový receptor. Iniciálna dávka naltrexonu je 25-50 mg denne, dávku môžeme zvýšiť až na 150 mg denne. Je potrebná opatrnosť pri vysadzovaní lieku, pri rýchlom vysadení naltrexonu sa môžu objaviť abstinenčné príznaky. Nekľud a nespavosť sú najzávažnejšie nežiadúce účinky naltrexonu. Antidepresívum sertralin je selektívny serotonínový „reuptake“ inhibítor, má porovnateľný antipruritický účinok s rifampicínom pri liečbe cholestatického pruritu [21]. Antipruritiká z tejto skupiny sú na Slovensku ťažko dostupné a pacienti ich problematicky tolerujú, čo limituje ich klinické použitie u pacientov s PBC.

Budúcnosťou v liečbe cholestatického pruritu sú IBAT inhibítory, ktoré zabraňujú návratu žľových kyselín z čreva do enterohepatálneho obehu a vedú k zvýšenej eliminácii žľových kyselín stolicou. **Linerixibat** **signifikantne znížil intenzitu závažného pruritu u pacientov s PBC,** pričom neovplyvnil biochemickú odpoveď. Najzávažnejším nežiadúcim účinkom linerixibatu bola hnačka [51]. EMA odporučila registráciu linerixibatu pre liečbu závažného cholestatického pruritu u pacientov s PBC. Maralixibat a volixibat sú ďalšie študované molekuly pre liečbu pruritu u PBC pacientov. Veľkou limitáciou použitia IBAT

inhibítorov pre liečbu cholestatického pruritu v súčasnosti je ich extrémna cena, čo pravdepodobne umožní v najbližších rokoch ich použitie v liečbe svrbenia pri PBC iba v najbohatších krajinách sveta.

Fototerapia ultrafialovými B lúčmi, albumínová dialýza, plazmaferéza a biliárna drenáž sú ďalšími nefarmakologickými metódami, ktoré môžu byť experimentálne použité u PBC pacientov s extrémne intenzívnym pruritom [21].

PPAR agonisti majú výrazné antipruritické účinky. Fibráty síce nie sú registrované pre liečbu PBC, môžu však výrazne znížiť intenzitu cholestatického pruritu. Veľkou výhodou fibrátov je ich cena, stále však pôjde o liečbu *off-label*. Elafibranor, ale hlavne seladelpar majú výrazný antipruritický účinok. Zavedenie PPAR agonistov do manažmentu PBC zásadne zmenilo náhľad na liečbu pruritu pri tejto chorobe. V súčasnosti je logické začať liečbu pruritu fibrátovým alebo nefibrátovým PPAR agonistom a iba pri nedostatočnej efektivite tejto liečby je potrebné zvažovať vyššie popísané možnosti liečby svrbenia pri PBC.

Žiadny liek nie je schválený na liečbu únavy pri PBC, preto je potrebné zabezpečiť pacientom dostatočnú psychohygienu a limitovať stresové situácie v ich okolí. Perspektívnym liekom pre liečbu únavy pri PBC môže byť setanaxib [52].

Liečba osteoporózy má byť u PBC pacientov rovnaká ako u pacientov bez PBC. Je potrebné suplementovať vápnik a vitamíny rozpustné v tukoch. Preferovanou skupinou liekov pri osteoporóze u PBC pacientov sú bisfosfonáty [21].

UDCA, OCA aj PPAR agonisti, vrátane fibrátov zlepšujú lipoproteínový metabolizmus pri PBC. **Statíny sú bezpečné u pacientov s PBC** [53]. Pri nedostatočnej efektivite štandardnej liečby hypolipidemikami je možné do liečby pridať PCSK-9 inhibítory [54].

3. Primárna sklerotizujúca cholangitída

3.1. Definícia PSC

Primárna sklerotizujúca cholangitída (PSC) je chronické, progresívne zápalové cholestatické ochorenie žľčových ciest neznámej etiológie. Postihuje intrahepatálne a/alebo extrahepatálne žľčové cesty, pri ktorých vedie zápal a fibróza k vzniku stenóz, poruche odtoku žľče a postupne k biliárnej cirhóze až zlyhaniu pečene. PSC sa často spája s idiopatickými črevnými zápalmi (IBD), najmä s ulceróznou kolitídou [55]. Z klinicko-morfologického hľadiska sa PSC delí na **PSC s postihnutím veľkých žľčových ciest (large-duct PSC)**, charakterizovanú typickými cholangiografickými zmenami veľkých intra- a/alebo extrahepatálnych žľčových ciest, a **PSC s postihnutím malých žľčových ciest (small-duct PSC)**, pri ktorej je cholangiografia normálna a diagnóza je založená na kompatibilnom histologickom náleze.

3.2. Epidemiológia PSC

PSC je zriedkavé chronické cholestatické ochorenie. V bežnej populácii sa súhrnná prevalencia odhaduje približne na 8 na 100 000 obyvateľov a incidencia na 0,89 nového prípadu na 100 000 obyvateľov [56]. Výskyt PSC nie je vo svete rovnomerný. Najvyššia publikovaná incidencia bola zaznamenaná v severnej Európe a v niektorých oblastiach severnej Ameriky [57]. Tieto rozdiely nemožno automaticky vysvetliť iba skutočným geografickým rozdielom v chorobnosti: podieľa sa na nich aj dostupnosť MR cholangiografie, intenzita diagnostiky, úplnosť registrov a rozdielne definície prípadu.

PSC sa diagnostikuje najmä v dospelosti, môže však vzniknúť v ktoromkoľvek veku. **Kľúčovým epidemiologickým znakom je úzka väzba na IBD.** V metaanalýze zahŕňajúcej viac než pol milióna pacientov s IBD sa PSC vyskytovala približne u 15,2 na 1 000 pacientov. Bola častejšia pri ulceróznej kolitíde (20,6/1 000) než pri Crohnovej chorobe (10,2/1 000) [56]. Z klinického hľadiska preto treba pri PSC aktívne myslieť na súčasné IBD a naopak venovať pacientom s IBD pozornosť pri zvýšených cholestatických pečenných testoch alebo príznakoch biliárnej obštrukcie.

3.3. Etiológia a patogenéza PSC

PSC vzniká pravdepodobne pri súhre genetickej predispozície, imunitnej dysregulácie a mechanizmov osi črevo–pečeň. Konečnou spoločnou cestou je chronický zápal

cholangiocytoch a progresívna periduktálna fibróza, ktorá vedie k cholestáze a biliárnej cirhóze [58].

Genetické asociačné štúdie identifikovali viacero lokusov spojených s rizikom PSC. Významné sú najmä asociácie v oblasti **HLA**, ako aj gény ovplyvňujúce funkciu T-lymfocytov. **Genetická architektúra PSC** má spoločné prvky s autoimunitnými ochoreniami aj s IBD, čo podporuje úlohu adaptívnej imunitnej odpovede [58]. Tieto poznatky však neznameniajú, že PSC je jednoduché monogénové alebo klasické autoimunitné ochorenie: genetická predispozícia sama osebe na vznik choroby nestačí.

Silná asociácia PSC s IBD, najmä ulceróznou kolitídou, poukazuje na význam **osi črevo–pečeň**. Pri narušení črevnej bariéry môžu mikrobiálne produkty prenikať z čreva do portálneho obehu, aktivovať pečeňové imunitné bunky a prispievať k zápalu žlčových ciest. Súčasne sa lymfocyty aktivované v čreve môžu abnormálne presúvať do pečene a podieľať sa na poškodení biliárneho epitelu. Ide o biologicky podložený model patogenézy, nie o dôkaz, že samotná IBD priamo spôsobuje PSC [59].

U pacientov s PSC sa opisuje **dysbióza** – zmena zloženia a funkcie črevného mikrobiómu. Tá môže zosilňovať zápalovú odpoveď a zhoršovať integritu črevnej bariéry. Žlčové kyseliny zároveň nie sú iba súčasťou trávenia; prostredníctvom receptorov, napríklad FXR a Takeda-G proteínového receptora 5 (TGR5), ovplyvňujú imunitné mechanizmy [59].

Cholangiocyty nie sú pasívnou obeťou poškodenia. Pri infekcii, zápale alebo cholestáze sa aktivujú, zvyšujú expresiu adhézných a antigén prezentujúcich molekúl a uvoľňujú zápalové aj profibrotické mediátory. Tým priťahujú imunitné a mezenchýmové bunky, udržiavajú zápal a podporujú tvorbu jazvovitého tkaniva okolo žlčovodov. Výsledkom je postupná deštrukcia intrahepatálnych a/alebo extrahepatálnych žlčových ciest a fibróza [60]. PSC vytvára prostredie chronickej cholestázy, zápalu a fibrózy, a preto je významným predispozičným stavom pre **cholangiocelulárny karcinóm**. Mechanizmus však nie je úplne objasnený a nevznikne u každého pacienta s PSC.

Pri kombinácii **PSC a IBD** je zvýšené najmä riziko **kolorektálnej dysplázie a kolorektálneho karcinómu**. Základným mechanizmom je dlhodobý zápal sliznice hrubého čreva: opakované poškodenie epitelu a reparácia vedú k zvýšenej proliferácii buniek, oxidačnému poškodeniu DNA, poruche apoptózy a postupnému hromadeniu genetických a epigenetických zmien [61].

3.4. Klinický obraz PSC

Úvodné prejavy

Klinický obraz PSC je veľmi variabilný. Ochorenie môže byť dlhý čas asymptomatické a zachytí sa náhodne pri vyšetrení pečeňových testov, typicky pri zvýšení ALP. U iných pacientov je prvým prejavom už komplikácia – cholangitída, biliárna stenóza, alebo cholangiokarcinóm, ktorý sa často manifestuje v prvom roku od stanovenia diagnózy PSC.

Typické symptómy

Najčastejšie ťažkosti sú:

- **únava**, často dlhodobá a nešpecifická,
- **pruritus** pri cholestáze,
- **ikterus**, najmä pri výraznej cholestáze alebo významnej stenóze žlčových ciest,
- bolesť alebo tlak v pravom podrebrí,
- pri výraznej cholestáze aj porucha vstrebávania tukov so **steatoreou** [62].

Prejavy biliárnej obštrukcie a cholangitídy

Vznik alebo progresia stenózy žlčových ciest môže viesť k zhoršeniu cholestázy a ikteru. Komplikáciou obštrukcie je bakteriálna cholangitída, kde sa objavuje febrilita, zimnica, bolesť v pravom podrebrí a ikterus. Opakované epizódy cholangitídy patria medzi dôležité komplikácie priebehu PSC.

Prejavy pokročilého ochorenia pečene

Progresívna fibróza môže vyústiť do biliárnej cirhózy a portálnej hypertenzie. V pokročilom štádiu sa preto objavujú prejavy dekompenzácie cirhózy, napríklad ascites, krvácanie z pažerákových varixov, splenomegália, edémy, hepatálna encefalopatia a porucha syntetickej funkcie pečene [63].

Súvislosť s IBD a malignitami

PSC je úzko spojená s IBD, predovšetkým s ulceróznou kolitídou. Črevné ťažkosti môžu byť prítomné súčasne, ale pečeňové ochorenie môže byť diagnostikované aj nezávisle od aktivity kolitídy. Pri novom alebo rýchlo sa zhoršujúcom iktere, prurite, bolesti, horúčke či nevysvetliteľnom zhoršení cholestázy treba myslieť na významnú stenózu, cholangitídu a tiež na cholangiokarcinóm. PSC je spojená aj so zvýšeným rizikom vzniku karcinómu žľzníka a pri súčasnej kolitíde aj so zvýšeným rizikom vzniku kolorektálneho karcinómu [62].

3.5. Diagnostika PSC

Diagnóza PSC vychádza z kombinácie cholestatického biochemického obrazu, typických zmien žľových ciest pri zobrazovacom vyšetrení a dôsledného vylúčenia iných príčin sklerotizujúcej cholangitídy [63]. Neexistuje žiaden laboratórny test ani autoprotilátka, ktoré by samostatne diagnózu spoľahlivo potvrdili alebo vylúčili.

Diagnostické kritériá pre large-duct PSC

1. Zvýšené sérové markery cholestázy – typicky pretrvávajúca elevácia ALP a GGT.
Samotná biochémia však nie je diagnostická.
2. Typický obraz sklerotizujúcej cholangitídy na magnetickej rezonančnej cholangiopankreatikografii (MRCP).
Ide najmä o multifokálne stenózy intra- a/alebo extrahepatálnych žľových ciest, často so striedaním stenóz a dilatácií - obraz „korálikov na šnúrke“ („beading“), prípadne nepravidelnosti a prerezávanie periférnych žľovodov. MRCP je preferovaná na diagnostiku PSC; ERCP nie je rutinná diagnostická metóda.
3. Vylúčenie sekundárnych príčin sklerotizujúcej cholangitídy [63].

Pri splnení týchto podmienok možno stanoviť diagnózu **large-duct PSC** a **biopsia pečene nie je potrebná**. Prehľad sekundárnych príčin sklerotizujúcej cholangitídy uvádza tabuľka č. 7.

Tabuľka č. 7. Diferenciálna diagnostika primárnej sklerotizujúcej cholangitídy

Upravené podľa [63]

Chronická obštrukcia	Choledocholitiáza, cholangiocelulárny karcinóm, portálna biliopatia, iatrogénne poškodenie žľových ciest
Imunitne mediované	IgG4 – súvisiaca sklerotizujúca cholangitída, eozinofilná cholangitída, hepatálna sarkoidóza, rejekcia pečeneového štepu
Infekčné	Rekurentná pyogénna cholangitída; chronické parazitárne infekcie, HIV,
Ischemické	Sklerotizujúca cholangitída u kriticky chorých, post - COVID 19 cholangitída
Hereditárne	Cystická fibróza

ERCP sa dnes nevykonáva rutinne iba na potvrdenie PSC, pretože je invazívne a prináša riziko komplikácií. Má význam najmä pri nejednoznačnom alebo nedostatočne kvalitnom MRCP, pri klinicky významnej stenóze s obštrukčnou cholestázou či cholangitídou a pri potrebe odberu cytológie alebo tkaniva pri podozrení na cholangiokarcinóm.

Diagnostické kritériá pre small duct PSC

1. **Zvýšené sérové markery cholestázy** – typicky pretrvávajúca elevácia ALP a GGT.
2. Normálny nález na MRCP
3. Histologický nález kompatibilný s PSC [63].

Typickým, hoci nie vždy prítomným histologickým nálezom je koncentrická periduktálna fibróza – tzv. „**onion-skin**“ **fibróza** – a následná fibrotická obliterácia žľčovodu. Tieto nálezy nie sú úplne špecifické a v biopsiách sa zachytávajú len u časti pacientov [64].

Pri PSC možno detegovať viaceré **autoprotilátky**, najčastejšie p-ANCA, resp. atypické p-ANCA, menej často ANA a SMA. Napriek ich častému výskytu nemá žiadna z týchto autoprotilátok dostatočnú senzitivitu a špecifitu na potvrdenie diagnózy PSC. Autoprotilátky sa preto nemajú používať na diagnostiku ani rizikovú stratifikáciu PSC [63].

Výšetrenie na nešpecifické črevné zápaly

Po stanovení alebo silnom podozrení na PSC sa má vykonať **kolonoskopia s biopsiami**, aj keď pacient nemá črevné príznaky. Nešpecifický črevný zápal (IBD) asociované s PSC môže byť klinicky nenápadné; jeho rozpoznanie je dôležité pre ďalšie sledovanie vrátane onkologickej prevencie. Typická je pravostranná alebo extenzívna kolitída, kde mierny klinický obraz je často v rozpore s významným endoskopickým a histologickým nálezom.

3.6. Stratifikácie rizika progresie PSC

Stratifikácia rizika progresie PSC slúži na odhad pravdepodobnosti progresie do cirhózy pečene a na odhad vývoja portálnej hypertenzie, hepatálnej dekompenzácie, potrebe transplantácie a vzniku malignity. Je potrebná preto, že priebeh PSC je mimoriadne heterogénny: u časti pacientov postupuje pomaly, u iných sa rýchlo objavia opakované cholangitídy, významné stenózy, cirhóza alebo cholangiokarcinóm.

Dôležité je rozlišovať dve roviny rizika:

1. **riziko progresie pečenného ochorenia** – fibróza, portálna hypertenzia, dekompenzácia a transplantácia;
2. **onkologické riziko** – najmä cholangiokarcinóm, karcinóm žľčníka a pri súčasnej IBD kolorektálny karcinóm.

Žiadny skórovací systém preto nemôže nahradiť pravidelné klinické, laboratórne, zobrazovacie a endoskopické sledovanie.

Klinické znaky vyššieho rizika

Vyššie riziko progresie majú pacienti s prejavmi **pokročilého ochorenia pečene alebo portálnej hypertenzie**: s ascitom, krvácaním z varixov, hepatálnou encefalopatiou, trombocytopéniou, splenomegáliou, zhoršovaním syntetickej funkcie pečene či rastúcim MELD skóre [65]. Ide už o klinicky závažnú fázu choroby, v ktorej treba pacienta sledovať v transplantačnom centre.

Nepriaznivo pôsobia aj opakované epizódy **bakteriálnej cholangitídy**, symptomatické alebo progresívne biliárne stenózy a nový alebo zhoršujúci sa ikterus [66]. Takéto zmeny môžu znamenať progresiu obštrukcie, ale vždy vyžadujú aj ciele vylúčiť cholangiokarcinóm.

Fenotyp PSC a rozsah postihnutia žľčových ciest

Large-duct PSC s cholangiograficky viditeľnými stenózami je najčastejšou formou. Rozsiahlejšie postihnutie intra- aj extrahepatálnych žľčových ciest, významné stenózy a komplikácie cholestázy zvyčajne znamenajú vyššie klinické riziko než stabilný, nekomplikovaný nález.

Small-duct PSC má normálnu cholangiografiu, ale kompatibilný histologický nález. Často má priaznivejší priebeh, nie je však „bezriziková“: počas sledovania môže progredovať do large-duct PSC; a to približne u štvrtiny až tretiny pacientov [67]. Preto treba aj pri maloduktálnej forme PSC pokračovať v pravidelnom klinickom a laboratórnom hodnotení.

Laboratórne markery

Je potrebné sledovať trend hodnôt bilirubínu, albumínu, cholestatických enzýmov, aminotransferáz, protrombínového času, sérového sodíka, hemoglobínu a počtu trombocytov. Rast bilirubínu, pokles albumínu, hyponatriémia a trombocytopénia signalizujú pokročilejšie ochorenie alebo portálnu hypertenziu; náhly vzostup hodnoty bilirubínu zároveň vyžaduje hľadanie mechanickej príčiny, infekcie alebo malignity.

Neinvazívne hodnotenie fibrózy

Podobne ako pri PBC aj pri PSC je potrebné hodnotiť riziko pokročilej fibrózy metódou tranzientnej elastografie. Pri PSC hodnota tuhosti pečene (LSM) meraná tranzientnou elastografiou >9,5 kPa podporuje prítomnosť pokročilej fibrózy u kompenzovaných pacientov s normálnou koncentráciou bilirubínu a bez významnej stenózy žľčových ciest [24].

Onkologické riziko

PSC zvyšuje riziko hepatobiliárnych malignít, najmä cholangiokarcinómu; a to 400 - násobne v porovnaní so všeobecnou populáciou, u približne 10-20% pacientov s PSC sa

v priebehu života vyvinie cholangiokarcinóm [68]. Pri súčasnej IBD je zvýšené aj riziko kolorektálneho karcinómu približne trojnásobne v porovnaní s pacientmi s IBD, ktorí PSC nemajú [69]. Toto riziko môže vzniknúť aj bez pokročilej fibrózy.

3.7. Liečba PSC

Liečba PSC je odlišná od PBC: v súčasnosti nemáme farmakologickú liečbu, pri ktorej by bolo jednoznačne preukázané, že zastavuje progresiu PSC alebo zlepšuje prežívanie bez transplantácie. Manažment preto stojí na liečbe biliárnych komplikácií, symptómov a IBD, aktívnom vyhľadávaní (surveillance) malignít a v pokročilých prípadoch na transplantácii pečene.

3.7.1. Ursodeoxycholová kyselina v liečbe PSC

Úloha UDCA pri PSC na rozdiel od PBC zostáva kontroverzná. UDCA zlepšuje biochemické parametre, najmä ALP, ale nebol presvedčivo dokázaný jej vplyv na histologickú progresiu, transplantáciu, výskyt cholangiocelulárneho karcinómu alebo mortalitu [70]. Liečbu UDCA v dávke 15-20mg/kg je preto možné u pacientov s PSC zvážiť [63]. Vysoké dávky UDCA 28–30 mg/kg/deň sa nemajú používať, pretože boli spojené s vyšším výskytom závažných klinických príhod [71]. Kortikosteroidy, azathioprin ani iná imunosupresívna či biologická liečba nie sú indikované. Pre perorálny vankomycín zatiaľ nie je dostatok dôkazov na rutinné použitie.

3.7.2. Liečba bakteriovej cholangitídy pri PSC

Akútna cholangitída sa lieči antibiotikami, ktoré by mali byť podávané intravenózne. Pri nedostatočnej odpovedi treba zabezpečiť biliárnu drenáž pomocou ERCP a riešiť relevantnú striktúru.

3.7.3. ERCP pri PSC

Významnou súčasťou liečby je endoskopická terapia relevantných stenóz žlčových ciest. Je dôležité rozlišovať morfológickú závažnosť striktúry od jej klinického významu. Tú najlepšie vystihuje nová klasifikácia stenóz podľa MRCP, kde termíny high grade stricture a relevant stricture nahradili pojem dominantná stenóza. High grade stricture je označenie pre striktúru spoločného žlčovodu alebo hepatálnych ductov na MRI/MRCP s >75 % redukciou priemeru lúmenu. Popisuje morfológickú závažnosť, nie klinickú. Relevant stricture vystihuje high-grade striktúru spoločného žlčovodu alebo hepatálnych ductov, ktorá je spojená so

známkami alebo príznakmi obštrukčnej cholestázy a/alebo bakteriálnej cholangitídy. U pacientov s významnou striktúrou sprevádzanou obštrukčnou cholestázou alebo bakteriálnou cholangitídou je indikované tzv. terapeutické ERCP. Balóniková dilatácia je u pacientov s PSC preferovaná pred zavedením stentu [72]. Rutinné pridanie stentu po dilatácii neprináša benefit a môže zvyšovať riziko nežiaducich udalostí. U všetkých pacientov s PSC, ktorí podstupujú ERCP je nutné profylaktické podanie antibiotík. Pri podozrení na cholangiokarcinóm sa odporúča cholangioskopické vyšetrenie s odberom vzoriek na histologické a cytologické vyšetrenie.

3.7.4. Liečba pruritu pri PSC

Pruritus je medikamentóznou liečbou ťažko ovplyvniteľný. Najčastejšie používaným liekom je cholestyramín [73]. Mechanizmus antipruritického účinku však nie je úplne vysvetlený iba poklesom žlčových kyselín, pretože patogenéza cholestatického pruritu je komplexná a žlčové kyseliny nie sú jediným pruritogénom. Cholestyramín môže znižovať absorpciu mnohých liekov vrátane UDCA, hormónov a ďalších perorálnych liekov. Preto sa má podávať s časovým odstupom minimálne 4 hodiny od užitia UDCA a ostatných liekov. Ďalšie možnosti liečby cholestatického pruritu sú uvedené v kapitole 2.7.5. Liečba extrahepatálnych prejavov PBC.

Pri dlhodobej cholestáze je potrebné suplementovať deficit vitamínov rozpustných v tukoch a liečiť osteoporózu.

3.7.5. Liečba pokročilého ochorenia pri PSC

Liečia sa dôsledky cirhózy a portálnej hypertenzie (napr. ascites, krvácanie z pažerákových varixov, encefalopatia), podobne ako pri iných cirhóze inej etiológie..

3.7.6. Liečba IBD asociovej s PSC

Liečba IBD asociovej s PSC zahŕňa liečbu konvenčnú, pokročilú a chirurgickú liečbu. **IBD pri PSC sa lieči podľa rovnakých princípov ako IBD bez PSC**, ale fenotyp PSC-IBD má vyššie riziko kolorektálnej neoplázie, čo je potrebné zobrať do úvahy pri rozhodovaní o kolektómii. Liečba črevného zápalu pritom nemá presvedčivo preukázaný priaznivý vplyv na priebeh samotnej PSC [74].

Pri **miernej až stredne aktívnej ulceróznej kolitíde** zostávajú základom **5-aminosalicyláty (5-ASA, mesalazín)**. Podľa lokalizácie ochorenia sa používajú perorálne a/alebo rektálne formy. Pri nedostatočnej odpovedi možno na indukciu remisie použiť

kortikosteroidy. Systémové kortikosteroidy nie sú určené na udržiavaciu liečbu. Tiopuríny, predovšetkým **azathioprin**, môžu byť použité ako udržiavacia liečba vo vybraných situáciách, ale nie sú vhodné na rýchlu indukciu remisie. Pri Crohnovej chorobe asociovej s PSC sa postupuje podľa štandardných terapeutických princípov CD.

Ak je PSC-IBD stredne až ťažko aktívna alebo nereaguje na konvenčnú liečbu, používajú sa **rovnaké skupiny pokročilej liečby ako pri IBD bez PSC** – anti-TNF lieky, vedolizumab, ustekinumab, inhibítory IL-23, inhibítory Janusových kináz (JAK) a ďalšie malé molekuly podľa typu IBD, predchádzajúcej expozície a individuálneho rizikového profilu [75]. Pri výbere liečby je potrebné vychádzať z charakteristík IBD, prítomnosť PSC nie je samostatným kritériom výberu. Nie sú dôkazy, ktoré by umožňovali preferovať konkrétnu biologickú liečbu IBD len preto, že pacient má PSC.

Kolektómia je indikovaná pri kolorektálnom karcinóme alebo high-grade dysplázii a pri aktívnej kolitíde refraktérnej na optimálnu medikamentóznú liečbu. Zvážiť ju možno aj pri opakovanej alebo multifokálnej low-grade dysplázii. Pri indikácii kolektómie je vhodné chirurgický výkon realizovať pred rozvojom pokročilého pečenevého ochorenia, ktoré významne zvyšuje perioperačné riziko. Po proktokolektómii je možné vytvorenie ileopouch-análnej anastomózy (IPAA), aj keď títo pacienti majú vyššie riziko pouchitídy a iných s pouchom asociovaných komplikácií [76].

3.7.7. Transplantácia pečene pri PSC

Je jedinou kuratívnou liečbou pokročilej PSC. Odporúčané je zvážiť transplantáciu nielen pri dekompenzovanej cirhóze, ale aj pri rekurentných bakteriálnych cholangitídach, refraktérnom závažnom prurite alebo iktere napriek endoskopickej a farmakologickej liečbe. Transplantáciu pečene možno za špecifických okolností zvážiť aj pri high-grade biliárnej dysplázii; pri vybraných pacientoch s včasným perihílovým cholangiokarcinómom sa transplantácia realizuje podľa špecializovaných protokolov vo vybraných špecializovaných transplantáčnych centrách. Približne 20% pacientov má po transplantácii rekurenciu ochorenia v štepe [77]. Na rozdiel od PBC neexistuje farmakologická liečba, ktorá by znížila riziko rekurencie PSC.

4. IgG4-súvisiaca sklerotizujúca cholangitída

4.1. Definícia IgG4-SC

IgG4-súvisiaca sklerotizujúca cholangitída (IgG4-SC) je najčastejšou hepatálnou manifestáciou IgG4-asociovej choroby (IgG4-RD). IgG4-RD nemá známu etiológiu, je charakterizovaná tvorbou pseudotumorov v rôznych orgánoch ľudského organizmu. Z histologického hľadiska je pre IgG4 chorobu typická prítomnosť IgG4 lymfoplazmocytových infiltrátov, obliterujúca flebitída, storiformná fibróza a zvýšená prezentácia eozinofilov v postihnutých tkanivách. Väčšina pacientov má zvýšené sérové hodnoty imunoglobulínu G4 (IgG4). Pri IgG4-SC lymfoplazmocytový zápal postihuje stenu žlčových ciest. **Choroba je často asociovaná s inými autoimunitnými chorobami, predovšetkým s autoimunitnou pankreatitídou (AIP) [78].**

4.2. Epidemiológia IgG4-SC

IgG4-SC je zriedkavé ochorenie. Choroba postihuje pacientov vo veku nad 60 rokov, menej ako 1% postihnutých má určenú diagnózu v druhej dekáde života a choroba sa vôbec nevyskytuje u detí. Priemerný vek v čase určenia diagnózy je 61 rokov v USA, 62 rokov vo Veľkej Británii a vyše 66 rokov v Japonsku. **Približne tri štvrtiny pacientov s IgG4-SC tvoria muži.** Ak sú postihnuté ženy, IgG4-SC sa často vyskytuje bez AIP [78].

Existujú len limitované epidemiologické údaje o IgG4-SC, viaceré z nich hodnotia výskyt IgG4-SC len nepriamo. Dôvody sú viaceré. IgG4-RD je ochorením, ktorého diagnostické kritériá boli celosvetovo akceptované len nedávno [79]. Kritériá pre diagnostiku IgG4-SC celosvetovo doteraz neboli zjednotené, čo je ďalší faktor, ktorý limituje hodnotenie epidemiológie. IgG4-RD ani IgG4-SC nemajú vlastný ICD-10 kód, čo sťažuje dizajnovanie epidemiologických štúdií. Najvalidnejšie epidemiologické údaje o IgG4-RD a IgG4-SC pochádzajú z Japonska.

Prevalencia AIP je 4,6 na 100 000 obyvateľov a ročná incidencia AIP je približne 1,4 na 100 000 obyvateľov [80]. Vychádzajúc z týchto informácií a skutočnosti, že IgG4-SC je prítomná asi u 40% pacientov s AIP, môžeme nepriamo usudzovať, že odhadovaná ročná incidencia IgG4-SC je 0,5 na 100 000 obyvateľov a odhadovaná prevalencia 1,8 na 100,000 obyvateľov. Na druhej strane, približne 10% pacientov s diagnostikovanou IgG4-SC nemá AIP, preto odhadovanú prevalenciu IgG4-SC možno navýšiť na 2,0 na 100 000 obyvateľov [81]. V roku 2020 Tanaka a spol. publikovali prvú epidemiologickú štúdiu, ktorá hodnotila 1045

pacientov s IgG4-SC z 532 centier v Japonsku a ukázala, že prevalencia IgG4-SC bola 2,18 na 100 000 obyvateľov, čo sú údaje porovnateľné s dátami z minulosti [82].

4.3. Etiológia a patogenéza IgG4-SC

IgG4-SC je choroba s neznámou etiológiou, patogenéza je multifaktoriálna. IgG4 fyziologicky tvorí 3-6% celkového imunoglobulínu G (IgG) [83]. Niektorí autori považujú IgG4-SC za autoimunitnú chorobu, pretože sa u časti pacientov vyskytujú ANA a ochorenie dobre odpovedá na liečbu kortikosteroidmi alebo rituximabom. Zdá sa, že IgG4 sú neutralizačné protilátky, ktoré nevedia fixovať komplement, majú slabú väzbu k Fc receptoru a nie sú schopné formovať veľké imunokomplexy. Niektorí autori si myslia, že nadmerná tvorba IgG4 vzniká sekundárne s cieľom oslabiť extenzívnu imunitnú reakciu pri IgG4-RD. Na rozdiel od iných autoimunitných ochorení sú predominantne postihnutí muži (80%) s vyšším priemerným vekom. Proti skutočnosti, že IgG4-SC je autoimunitnou chorobou však svedčí nález zvýšených hladín T-regulačných buniek (Tregs) u pacientov s IgG4-SC, zatiaľ čo u pacientov s klasickými autoimunitnými chorobami sú Tregs znížené. Časť pacientov s IgG4-SC má zvýšené nielen hodnoty IgG4, ale aj eozinofiliu a zvýšené hodnoty IgE, preto IgG4-SC môže byť považovaná za atypickú alergickú reakciu. Zvýšené hladiny IgG4 môžu byť protektívnym mechanizmom pri expozícii rôznym antigénom [81].

Pri vzniku IgG4-SC hrá dôležitú úlohu genetická predispozícia. HLA sérotypy DRB1*0405 and DQB1*0401 sa častejšie vyskytujú pri IgG4-SC v japonskej populácii, nie však u iných etníc. V anglickej populácii bol zistený častejší výskyt HLA-DRB1*0301-DQB1*0201 u pacientov s IgG4-SC a IgG4-AIP [78]. Aj haplotypy HLA-B*07 and DRB1*15 sa vyskytujú častejšie pri IgG4-SC [83].

Interakcia medzi nešpecifickou imunitou, T-bunkovou imunitou a B-bunkovou imunitou môže vysvetliť princípy predpokladanej patogenézy IgG4-SC. Markofágy, hlavne M2 subtyp sa vyskytujú v hojnom počte v tkanive žlčových ciest a môžu remodelovať extracelulárnu matrix pacientov s IgG4-SC [84]. Sporná je úloha komplementu a tvorby cirkulujúcich imunokomplexov v patogenéze IgG4-RD. Pri IgG4 asociovannej AIP je znížená hladina komplementu a zvýšená hladina cirkulujúcich imunokomplexov, v ktorých môžeme nájsť IgG4 a jeho subtypy. Zdá sa však, že pri aktivácii komplementu hrá dôležitejšiu úlohu klasická cesta cez IgG1 v porovnaní s alternatívnou cestou cez IgG4 [85].

U pacientov s IgG4-SC dominuje Th2-lymfocytová odpoveď s uvoľnením IL-4, IL-5 a IL-13 [84]. Th-2 bunková odpoveď vo všeobecnosti vedie k maturácii a proliferácii B-buniek a plazmocytov [86]. B-bunková odpoveď hrá principiálnu úlohu v patogenéze IgG4-RD.

U pacientov s IgG4-RD sú zvýšené 2 subtypy of B-buniek: plazmablasty a regulačné B- bunky [84].

Okazaki a spol. vytvorili patogenetickú teóriu vzniku IgG4-SC. Zatiaľ nepresne definovaný antigénový stimul (autoantigény alebo mikroorganizmy) spôsobí pokles naivných Tregs, čo vedie k indukcii Th-imunitnej odpovede s uvoľnením proinflamačných cytokínov (interferon- γ , IL-1 β , IL-2, tumor nekrotizujúci faktor- α). Následne je aktivovaná Th-2 imunitná odpoveď, čo vedie k progresii ochorenia. Zvýšené uvoľnenie B-bunkového aktivujúceho faktora (BAFF) z monocytov a bazofilov a IL-10 z pamäťových Tregs vedie k zvýšenej produkcii IgG4, zatiaľ čo upregulácia rastového faktora β pre tumor (TGF- β) z pamäťových Tregs spúšťa fibrogénu [86]. Ani táto hypotéza však nezahŕňa všetky imunologické nálezy pri IgG4-SC.

4.4. Klinický obraz IgG4-SC

IgG4-SC má často dramatický priebeh, ale v konečnom dôsledku dobrú prognózu danú dobrou odpoveďou na kortikoidy a porovnateľným rizikom vzniku malignít ako má všeobecná populácia. **V klinickom obraze dominujú bolesti brucha a ikterus.** Ikterus je najčastejší príznak u pacientov s IgG4-SC, má ho asi tretina pacientov s IgG4-SC v Japonsku a až tri štvrtiny pacientov v USA a Veľkej Británii [87-89]. Náhle vzniknutý ikterus, váhový úbytok a vyšší vek v čase stanovenia diagnózy imitujú hepatobiliárnu malignitu. Výrazný klinický obraz odlišuje pacientov s IgG4-SC od PSC, pri ktorej majú pacienti často asymptomatickú cholestázu, alebo pruritus a únavu. Aj v japonskej populácii však nemala asi tretina pacientov v čase určenia diagnózy IgG4-SC žiadne klinické symptómy [82].

IgG4-SC je zriedkavo diagnostikovaná v štádiu dekompenzovanej cirhózy pečene. Jej najčastejším prejavom u týchto pacientov je krvácanie z pažerákových varixov, ktoré sa vyskytlo u približne 1% pacientov s IgG4-SC. Asociácia s IBD je pri IgG4-SC zriedkavá, neprevyšuje 5%. Na druhej strane až 90% pacientov s IgG4-SC má súčasne AIP [78].

AIP je najčastejší, ale nie jediný systémový prejav IgG4-RD, ktorý majú pacienti s **IgG4-SC**. Asi štvrtina pacientov s IgG4-SC z nich má extrapancreatické prejavy IgG4-RD ako je retroperitoneálna fibróza, sialadenitída a dacryoadenitída (Mikuliczova choroba), mediastinálna lymfadenopatia, postihnutie obličiek alebo pľúcna fibróza. Zriedkavé je postihnutie očí retroorbitálnou chorobou, postihnutie aorty a neurologické príznaky ako progresívna encefalitída alebo tumor hypofýzy s hypopituitarizmom. Prevalencia cholangiocelulárneho karcinómu je u pacientov s IgG4-SC nízka (menej ako 1%) [78].

4.5. Diagnostika a diferenciálna diagnostika IgG4-SC

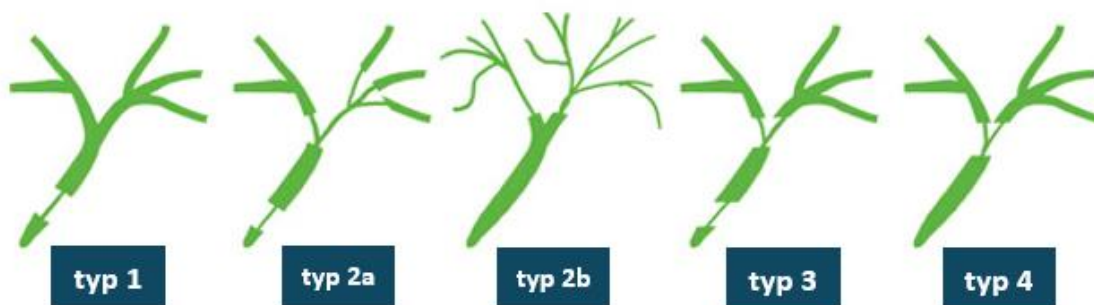
Pri určení diagnózy IgG4-SC sa opierame o klinický obraz ochorenia, laboratórne vyšetrovacie metódy, zobrazovacie metódy a histologické vyšetrenie. Typickým laboratórnym nálezom je obraz cholestázy, ktorý bol popísaný v predchádzajúcich kapitolách. Väčšina pacientov, ale nie všetci pacienti s IgG4-SC majú zvýšené hodnoty IgG4 v sére. Na druhej strane, zvýšené sérové hodnoty IgG4 sa vyskytujú aj pri iných klinických prejavoch IgG4-RD, ale aj u pacientov bez IgG4-RD. Nález zvýšených hodnôt IgG4 v sére je potrebné hodnotiť v kontexte klinického obrazu, zobrazovacích metód a výsledkov histologického vyšetrenia [78]. Pacienti s IgG4-SC majú zvýšené hodnoty IgG4 aj v žlči, cut-off 113 mg/dl má 100% senzitivitu a špecificitu pre IgG4-SC, preto bude potrebné uvažovať o zavedení vyšetrenia IgG4 v žlči do rutínnej klinickej praxe pri podozrení na IgG4-SC [90].

Vizualizácia žlčových ciest je kľúčová v diferenciálnej diagnostike stenóz žlčových ciest. Zo zobrazovacích metód hrá kľúčovú úlohu v diagnostike IgG4-SC MRCP a ERCP ako metódy všeobecne dobre dostupné. **Cholangiogram získaný pri MRCP alebo ERCP je zlatým štandardom pri vizualizácii žlčových ciest.** Intraduktálna ultrasonografia (IDUS) a endoskopická ultrasonografia (EUS) majú stúpajúci význam, nakoľko precíznejšie znázorňujú zhrubnutie steny žlčovodov, limitom pre ich využitie je horšia dostupnosť v bežnej klinickej praxi. Najčastejším nálezom pri IgG4-SC sú segmentálne a dlhé stenózy s prestenotickou dilatáciou žlčového stromu. Naopak, stenózy pri PSC sú krátke (1-2 mm), zväčša postihujúce intra- aj extrahepatálne žlčové cesty. Podľa rozsahu a lokalizácie stenóz možno IgG4-SC klasifikovať do nasledujúcich typov:

- Typ 1: stenóza je lokalizovaná v distálnej časti žlčovodu. Podľa najnovších kritérií sa za typ 1 klasifikuje iba stenóza žlčovodu v jeho intrapankreatickom úseku; v ostatných prípadoch ide o typ 4.
- Typ 2: Prítomné sú difúzne intrahepatálne a extrahepatálne stenózy. Má dva podtypy: typ 2a s prestenotickými dilatáciami a typ 2b bez prestenotických dilatácií so zúženými vetvami žlčovodu spôsobenými závažnou infiltráciou plazmatických buniek do periférnych žlčovodov.
- Typ 3: hilárna stenóza a stenóza distálneho choledochu.
- Typ 4: izolovaná hilárna stenóza (viď obrázok 3) [78].

Obrázok č. 3. Klasifikácia IgG4-súvisiacej cholangitídy podľa cholangiogramu

Upravené podľa [78]



Cieľom histologického vyšetrenia je nielen potvrdiť IgG4-SC, ale predovšetkým vylúčiť malígnu stenózu, preto je dôležité vykonať transampulárnu biopsiu žlčového ductu a cytológiu. Nevyhnutnou súčasťou histologického vyšetrenia je imunohistochemia na prítomnosť IgG a IgG4. Histologické vyšetrenie zväčša samostatne nepostačuje na stanovenie definitívnej diagnózy.

IgG4-SC charakterizujú nasledovné histologické nálezy:

- výrazná lymfoplazmocytová infiltrácia
- eozinofilná infiltrácia
- viac ako 10 IgG4-pozitívnych plazmatických buniek na jedno mikroskopické zorné pole pri vysokom mikroskopickom rozlíšení v biopsii a > 50 na jedno mikroskopické zorné pole pri vysokom mikroskopickom rozlíšení v resekčných vzorkách
- vysoký pomer IgG4/IgG pozitívnych buniek ($>40\%$).
- storiformná fibróza, ktorá často obsahuje lymfocyty a plazmatické bunky
- obliterujúca flebitída, pri ktorej dochádza k uzáveru venózneho lumenu zápalovými bunkami a fibrózou [83, 91].

Pre určenie diagnózy IgG4-SC sa najčastejšie používajú kritéria Japonskej biliárnej asociácie, tieto sú prezentované v tabuľke č. 8 [92].

Podľa prítomnosti AIP rozdeľujeme IgG4-SC na:

- IgG4-SC asociovanú s AIP
- IgG4-SC bez AIP [78].

**Tabuľka č. 8. Diagnostické kritériá IgG4-súvisacej cholangitídy podľa Japan
Biliary Association**

Upravené podľa [92]

1.	Systémové postihnutie	Koexistencia autoimunitnej pankreatitídy; alebo IgG4-súvisiacej dacryoadenitídy/sialadenitídy; alebo IgG4-súvisiacej retroperitoneálnej fibrózy
2.	Histologické vyšetrenie	a) výrazná infiltrácia lymfocytov a plazmatických buniek a fibróza b) infiltrácia IgG4-pozitívnych plazmatických buniek > 10 IgG4-pozitívnych plazmatických buniek pri vysokom mikroskopickom rozlíšení c) storiformná fibróza d) obliterujúca flebitída
3.	Laboratórne vyšetrenie	Zvýšená sérová koncentrácia IgG4 (≥ 135 mg/dl)
4..	Vyšetrenie biliárneho traktu	difúzne alebo segmentové zúženie intrahepatálnych a/alebo extrahepatálnych žlčových ciest spojené so zhrubnutím steny žlčových ciest
5.	Odpoveď na liečbu kortikoidmi	Efektívna odpoveď na liečbu kortikoidmi
	Definitívna diagnóza	1 + 4, 2a & b + 3 + 4, 2a & b & c, 2a & b & d
	Pravdepodobná diagnóza	3 + 4 + 5
	Možná diagnóza	3 + 4

V diferenciálnej diagnostike je potrebné odlíšiť IgG4-SC od PSC, cholangiokarcinómu, chronickej pankreatitídy a karcinómu pankreasu [78]. PSC je u drvivej väčšiny pacientov asociovaná s IBD, kortikoterapia je neefektívna. U IgG4-SC je výskyt IBD zriedkavý, choroba dobre odpovedá na terapiu glukokortikoidmi. U väčšiny pacientov s IgG4-SC je zvýšená sérová hodnoty IgG4, pri PSC je sérová

hodnota IgG4 zvýšená zriedkavo. Približne u polovice pacientov s IgG4-SC sú zvýšené sérové hladiny imunoglobulínu E (IgE) a je prítomná eozinofília. Pri diferenciálnej diagnostike medzi IgG4-SC a PSC môžeme použiť skórovací systém vytvorený kórejskými autormi, vid' tabuľka č. 9 [93].

Tabuľka č. 9. Skórovací systém na diferenciálnu diagnostiku medzi IgG4-súvisiacou cholangitídou a primárnou sklerotizujúcou cholangitídou

Upravené podľa [93]

	Kategória	Body
Postihnutie iných orgánov	Áno	3
	Nie	0
Koráľkový vzhľad v cholangiograme	Áno	0
	Nie	2
Vek	<30 rokov	0
	30-39 rokov	1
	40-49 rokov	2
	50-59 rokov	3
	>60 rokov	4
Celkové skóre	Diagnóza	
0-4	Pravdepodobná diagnóza PSC	
5-6	Indikovaná kortikoterapia, diagnóza podľa odpovede na kortikoterapiu	
7-9	Pravdepodobná diagnóza IgG4-SC	

4.6. Liečba IgG4-SC

Na liečbu sú indikovaní:

- symptomatickí pacienti
- asymptomatickí pacienti s cholestázou
- subklinickí pacienti, u ktorých môže dôjsť k ťažkému alebo ireverzibilnému orgánovému poškodeniu.

Zlatým štandardom v liečbe IgG4-SC sú kortikoidy. Cieľom liečby je navodenie a udržanie remisie. Tá je definovaná ako ústup symptómov, dosiahnutie biochemickej odpovede, pokles hladín IgG4 a normalizácia cholangiogramu. Indikácia kortikoterapie je nespochybniteľná a u časti pacientov je liečba kortikoidmi pomocným diagnostickým kritériom. Kortikoidy majú svoje miesto aj v liečbe relapsu ochorenia.

Pre navodenie remisie je odporúčaná iniciálna dávka prednisonu 0,6-0,8mg/kg telesnej hmotnosti denne v trvaní 2 - 4 týždne, s následnou redukciou o 5mg/tyždeň v priebehu 2-3 mesiacov. Remisiu pri tejto dávke dosiahne viac ako 95% pacientov. U diabetikov môže byť iniciálna dávka kortikoterapie nižšia. Efekt kortikoterapie je u väčšiny pacientov promptný, dokonca až dramatický a minimalizuje potrebu stentingu žlčových ciest [78]. Niektorí autori odporúčajú na rýchlejšie dosiahnutie odpovede použiť pulznú liečbu kortikoidmi [94].

Redukcia kortikoterapie alebo jej vysadenie vedie ku relapsu ochorenia u približne tretiny pacientov IgG4-SC. Rizikovým faktorom relapsu je postihnutie proximálnych žlčových ciest, postihnutie pankreasu a hladina IgG4 nad dvojnásobok normy pred iniciáciou kortikoterapie. Na druhej strane dlhodobá liečba kortikoidmi prináša vedľajšie účinky vrátane osteoporózy, infekcií alebo steroidného diabetes mellitus. Tento fakt je nezanedbateľný, keď si uvedomíme, že IgG4-SC postihuje pacientov v strednom a vyššom veku. Udržiavacia liečba kortikoidmi je preto odporúčaná pacientom, ktorí mali relaps IgG4-SC, alebo pacientom s vysokým rizikom vzniku relapsu ochorenia. **Odporúčaná dávka prednisonu pri udržiavacej liečbe je 5-10 mg denne. Alternatívou je udržiavacia liečba azathioprinom,** ktorý možno použiť v monoterapii alebo v kombinácii s kortikoidmi. Pri prechode na udržiavaciu liečbu azathioprinom postupne znižujeme a neskôr vysadíme kortikoidmi. Odporúčaná dávka azathioprinu pre udržanie remisie u IgG4-SC pacientov je 2-3 mg/kg hmotnosti denne. Pri relapse je indikované opakované nasadenie kortikoidov v monoterapii eventuálne ich kombinácia s inou imunosupresívnou liečbou [78].

Druhá línia liečby IgG4-SC imunosupresívami je indikovaná:

- kortikorezistentných pacientov,
- u tých pacientov, kde je liečba kortikoidmi limitovaná pre nežiadúce účinky,
- v liečbe relapsu [78].

Rituximab sa javí ako efektívny pri navodení a udržaní remisie aj liečbe relapsu u pacientov s IgG4-RD vrátane IgG4-SC. Ide o monoklonovú anti-CD20 protilátku, ktorá navodí depléciu B-lymfocytov. Keď si uvedomíme, že v patogenéze IgG4 -RD hrá kľúčovú úlohu Th2-mediovaná imunitná odpoveď, ktorá vedie k aktivácii B-buniek, práve deplécia B

lymfocytov môže mať v liečbe IgG4 -RD kľúčový význam. Po vysadení rituximabu dôjde k relapsu u takmer polovice IgG4-SC pacientov [95].

6-merkaptopurín, mykofenolát mofetil, a metotrexát predstavujú druholíniovú liečbu IgG4-SC.

Úvodný efekt kortikoidov je veľmi promptný, preto u väčšiny pacientov nie je potrebný pred kortikoterapiou stenting žlčových ciest. Výnimku predstavujú pacienti s ťažkým ikterom a cholangitídou [78].

Prognóza pacientov s IgG4-SC je väčšinou dobrá. Výnimku predstavujú pacienti závažným ireverzibilným orgánovým poškodením a pacienti, ktorí nereagujú na liečbu IgG4-SC.

5. Intrahepatálna cholestáza v gravidite

5.1. Definícia ICP

Intrahepatálna cholestáza v gravidite (ICP) je reverzibilné ochorenie pečene, ktoré sa vyskytuje špecificky v gravidite a je charakterizované cholestázou. ICP má dobrú prognózu pre matku, neliečená ICP však zvyšuje riziko mortality plodu. Ochorenie bolo v minulosti v literatúre popisované pod rôznymi názvami: žltáčka v gravidite, rekurujúca žltáčka asociovaná s graviditou, idiopatická žltáčka v gravidite, pôrodnická hepatóza, gestačná hepatóza alebo pôrodnická cholestáza. ICP je charakterizované pruritom a zvýšenou sérovou hladinou žlčových kyselín, ochorenie u matky odoznieva spontánne po šestonedelí [96].

5.2. Epidemiológia ICP

Odhadovaná incidencia ICP v rozvinutých krajinách je 1-4%. V natívnych obyvateľiek Ánd sa ICP zistí u každej štvrtej gravidnej ženy. Recidíva ICP v ďalšej gravidite je 45-90% [97].

5.3. Etiológia a patogenéza ICP

Etiológia ICP nie je v súčasnosti známa. V patogenéze hrá úlohu genetika, hormonálne a environmentálne vplyvy.

Je známe, že dcéry matiek, ktoré mali ICP v gravidite, majú častejšie ICP. Z genetických faktorov hrajú v patofyziológii ICP úlohu mutácie hepatobiliárnych transportných proteínov. Mutácia „multidrug“ rezistentného proteínu 3 (MDR3) bola zistená približne u každej šiestej pacientky s ICP, tieto pacientky majú závažnejší priebeh ochorenia [98]. Aj mutácia proteínu 2 súvisiaceho s „multidrug“ rezistenciou (MRP2) je asociovaná s ICP, ale iba u obyvateľiek južnej Ameriky [99]. Ďalšími častými mutáciami asociovanými s ICP sú: mutácia exportnej pumpy pre žlčové kyseliny (BSEP) a mutácie ATP viažucich kazetových (ABC) transportérov: ABCB4, ABCB11 a ATP8B1 [96, 97].

Počas tehotenstva výrazne stúpa hladina estrogénu aj progesterónu, pričom vrchol dosahujú v treťom trimestri. Estrogény prispievajú k cholestáze znížením aktivity BSEP v hepatocytoch a desenzibilizáciou FXR pôsobením 17 β -estradiolu. Progesterón-sulfát narúša funkciu BSEP. Progesterón ovplyvňuje dráhu FXR. Zvýšené hladiny progesterónu, najmä pri viacplodových tehotenstvách alebo pri exogénnom podávaní, môžu narušiť motilitu žlčníka, čo

zvyšuje riziko cholestázy. Z environmentálnych vplyvov majú v patogéze ICP úlohu znečistenie ovzdušia, nedostatočný pobyt na slnku a zmeny črevnej mikrobioty [96].

Pri ICP dochádza k narušeniu transportu žlče z bazolaterálnej časti hepatocytu do jeho kanalikulárneho pólu. V dôsledku narušeného transportu v rámci hepatocytu dochádza k narušeniu intracelulárneho toku žlče, s následnou zvýšenou priepustnosťou medzibunkových spojov. Uvedené zmeny vedú k abnormálnej cirkulácii žlčových kyselín a k zvýšeniu ich koncentrácie v periférnej krvi. Zvýšené hladiny žlčových kyselín u matky ovplyvňujú funkciu placenty na molekulárnej úrovni. Pruritus pri ICP nie je dostatočne vysvetlený, pravdepodobne však súvisí s vyššími sérovými hladinami žlčových kyselín [96].

5.4. Klinický obraz a diagnostika ICP

Typickým prejavom ICP je pruritus. Objaví sa v treťom trimestri gravidity, zriedkavo sa pri ťažšej forme ICP môže objaviť aj v druhom trimestri. Najčastejšie je svrbenie kože na dlaniach a chodidlách, pruritus sa zosilňuje v nočných hodinách [97]. Asi štvrtina pacientiek s pruritom v gravidite však nemá ICP [100]. Ďalším klinickými prejavmi ICP sú nespavosť, zvýšená dráždivosť a depresia. Mierny ikterus je pozorovaný asi u 15% pacientiek s ICP. ICP zvyšuje riziko intrauterínnej asfyxie plodu, riziko krvácania do centrálného nervového systému u plodu, riziko prítomnosti mekónia v plodovej vode a riziko bradykardie plodu. U ICP pacientiek je častejší predčasný pôrod. Neliečená ICP vedie k vyššej úmrtnosti plodov.

Prvým laboratórnym nálezom je zvýšenie hodnoty alanín aminotrasferázy (ALT) rôzneho stupňa u drvivej väčšiny pacientiek s ICP. Môže sa objaviť mierne zvýšenie hodnoty bilirubínu a zvýšenie hladín ALP a zriedkavo aj GGT [97]. **Pre určenie diagnózy ICP je rozhodujúce zvýšenie sérovej hladiny žlčových kyselín nad 10 $\mu\text{mol/l}$, riziko poškodenia plodu stúpa pri hodnotách žlčových kyselín nad 40 $\mu\text{mol/l}$ [96, 98].** V rámci diferenciálnej diagnostiky je potrebné vykonať ultrazvuk brucha, na ktorom je pri ICP normálny nález.

5.5. Manažment ICP

Liekom voľby ICP je UDCA, ktorá vedie k zníženiu poolu žlčových kyselín, čo zabezpečí väčšiu stabilitu membrány hepatocytov. UDCA by mala byť podávaná v dávke 10-15 mg/kg hmotnosti na deň. UDCA vedie k zmierneniu pruritu, liečba však neznižuje podľa meta-analýzy mortalitu plodov [96, 97, 101].

U nonresponderiek na UDCA liečbu môže byť experimentálne podaná druholíniová liečba rifampicínom, cholestyramínom, alebo S-adenosyl-L-methionínom [102].

U pacientiek s najťažším priebehom ICP je potrebné indukovať pôrod čo najskôr. Podávanie kortikoidov pred indukciou pôrodu zníži výskyt respiračnej insuficiencie a intraventrikulárneho krvácania. **U ostatných pacientiek s ICP je doporučená indukcia pôrodu v 37. až 38. týždni gravidity.** Tento gynekologický manažment môže viesť k záchrane plodu [97].

6. Genetická cholestáza

6.1. Definícia genetickej cholestázy

Genetická (vrodená) cholestáza je skupina vzácnych dedičných ochorení, pri ktorých je v dôsledku genetickej mutácie porušená tvorba, sekrécia alebo odtok žlče z pečene do čreva. To vedie k hromadeniu žlčových kyselín a bilirubínu v pečňových bunkách a v krvi, čo spôsobuje poškodenie pečene a výrazné sprievodné symptómy.

Tieto ochorenia sa najčastejšie prejavujú už v **novorodeneckom alebo včasnom detskom veku**, no niektoré formy sa môžu manifestovať až v dospelosti [73]. Keďže tieto ochorenia sú doménou pediatrie, popíšeme ich iba okrajovo.

6.2. Prehľad genetických cholestatických chorôb a ich klinický obraz

V tabuľke č. 10 je uvedený prehľad genetických cholestatických chorôb a ich genetických mutácií.

Tabuľka č.10. Prehľad najčastejších genetických cholestatických chorôb

Názov choroby	Genetická mutácia
Deficit alfa-1 antitrypsínu (AATD)	<i>SERPINA1</i>
Allagilov syndróm (ALGS)	<i>JAG1</i> <i>NOTCH2</i>
Deficit FIC1 (Bylerova choroba alebo PFIC1)	<i>ATP8B1</i>
Deficit BSEP (PFIC2)	<i>ABCB11</i>
Deficit MDR3 (PFIC3 a ostatné asociované fenotypy)	<i>ABCB4</i>
Defekt syntézy žlčových kyselín (BASD)	<i>AKR1D1</i> <i>HSD3B7</i>

Zoznam skratiek. BASD: poruchy syntézy žlčových kyselín; BSEP: exportná pumpa pre žlčové kyseliny; FIC: filamentácia indikovaná cez cyklický adenosín monofosfát; MDR3: „multidrug“ rezistentný proteín 3; PFIC: progresívna familiárna intrahepatálna cholestáza

Pri PFIC2 a PFIC3 je postihnutá iba pečeň, pri ostatných ochoreniach sú postihnuté aj iné orgány. Prehľad najčastejšie postihnutých orgánov pri jednotlivých genetických cholestatických chorobách je uvedený v tabuľke č. 11.

Tabuľka č.11. Klinické prejavy genetických cholestatických chorôb

Názov choroby	Klinické prejavy
Deficit alfa-1 antitrypsínu (AATD)	Pečeň: hepatitída; cholestáza; cirhóza Tvár: ANCA vaskulitída Pľúca: emfyzém; ANCA vaskulitída Podkožný tuk: panikulitída Obličky: ANCA vaskulitída
Allagilov syndróm (ALGS)	Pečeň: cholestáza; cirhóza Tvár: faciálny dysmorfizmus Srdce: kongenitálne defekty Cievky: stenóza pulmonálnej artérie; cerebrovaskulárne, abdominálna a systémové anomálie; renovaskulárna hypertenzia Obličky: renálna dysplázia Kostný skelet: „motýľová“ chrbtica Oči: zadný embryotoxon
Deficit FIC1 (Bylerova choroba alebo PFIC1)	Pečeň: cholestáza; cirhóza Črevo: hnačky; steatorea Pankreas: pankreatitída Uši: strata ochlpenia
Deficit BSEP (PFIC2)	Pečeň: cholestáza; cirhóza; hepatocelulárny karcinóm
Deficit MDR3 (PFIC3 a ostatné asociované fenotypy)	Pečeň: cholestáza; cirhóza; cholelitiáza; hepatocelulárny karcinóm; cholangiokarcinóm
Defekt syntézy žlčových kyselín (BASD)	Pečeň: cholestáza; cirhóza Črevo: hnačky; steatorea Obličky: cysty obličiek

Pri podozrení na diagnózu genetickej cholestázy by malo byť vykonané stanovenie predpokladaného proteínu, ak je to možné (napríklad alfa-1 antitrypsín). **Genetické cholestatické ochorenie musí byť potvrdené genetickým vyšetrením.** Ak je v rodine známe genetické cholestatické ochorenie, je potrebné vykonať sekvenáciu podľa Sangera. Pri podozrení na genetické cholestatické ochorenia u probandov bez genetickej záťaže je potrebné

vykonať NGS („next-generation sequencing“) alebo sekvenovanie celého genómu metódou WES alebo WGS [73].

6.3. Princípy manažmentu genetických cholestatických chorôb

Manažment genetických cholestatických chorôb zahŕňa režimové opatrenia, nutričnú podporu, terapiu základného ochorenia vrátane cholestázy, transplantáciu pečene v terminálnych štádiách choroby pečene a manažment pruritu.

Keďže pri AATD sa vyskytuje závažný emfyzém, mali by sa pacienti s AATD vyhnúť prašnému prostrediu a znečistenému ovzdušiu. Mali by byť pravidelne očkovaní proti respiračným infekciám. Chronická obštrukčná choroba pľúc by mala byť liečená bronchodilatanciami a kortikosteroidmi. Pri závažnom deficite alfa-1 antitrypsínu možno injekčne podávať inhibítory alfa-1-proteinázy. V terminálnych štádiách choroby je často potrebné vykonať okrem transplantácie pečene aj transplantáciu pľúc.

V liečbe ALGS je potrebné manažovať jednotlivé klinické prejavy ochorenia, ktoré sú často veľmi závažné.

Súčasťou manažmentu PFIC1, PFIC2 a PFIC3 je chirurgická liečba - parciálna diverzia žlče buď kožnou stómiou a vnútorne do hrubého čreva.

Ak je BASD spôsobený deficitom *3 β -HSD* a *Δ4-3-oxoR* je potrebné celoživotne podávať kyselinu cholovú za prísneho monitorovania pacienta. Pri deficite *AKR1D1* je potrebné dlhodobo podávať kyselinu chenodeoxycholovú.

Súčasťou liečby genetických cholestatických chorôb je liečba pruritu, ktorá bola popísaná v predchádzajúcom texte. Pruritus má v tejto skupine chorôb často extrémnu intenzitu, preto je vhodné podávať v indikovaných prípadoch IBAT inhibítory napriek ich vysokej cene. Pri neefektívite farmakologickej liečby možno experimentálne vyskúšať mimotelovú liečbu molekulárnym adsorbčným recirkulačným systémom (MARS) alebo plazmaferézu. Nezmierniteľný pruritus môže byť indikáciou pre transplantáciu pečene [73].

7. Literatúra

1. Sherlock, S.; Dooley, J., *Diseases of the Liver and Biliary system. 11th Edition.* . Blackwell Science Oxford-London-Edinburgh, **2001**.
2. Jarčuška, P.; Veseliny, E., Liečba cholestatických ochorení pečene. *Ambulantná terapia* **2005**, 2, 15-17.
3. European Association for the Study of the, L., EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* **2019**, 70, (6), 1222-1261.
4. Lindor, K. D.; Bowlus, C. L.; Boyer, J.; Levy, C.; Mayo, M., Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* **2019**, 69, (1), 394-419.
5. Gazda, J.; Drazilova, S.; Janicko, M.; Jarcuska, P., The Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis in European Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol* **2021**, 2021, 9151525.
6. Drazilova, S.; Babinska, I.; Gazda, J.; Halanova, M.; Janicko, M.; Kucinsky, B.; Safcak, D.; Martinkova, D.; Tarbajova, L.; Cekanova, A.; Jarcuska, P.; Eastern Slovakia, P. B. C. G., Epidemiology and clinical course of primary biliary cholangitis in Eastern Slovakia. *Int J Public Health* **2020**, 65, (5), 683-691.
7. Gerussi, A.; Carbone, M.; Corpechot, C.; Schramm, C.; Asselta, R.; Invernizzi, P., The genetic architecture of primary biliary cholangitis. *Eur J Med Genet* **2021**, 64, (9), 104292.
8. Ormolfsson, K. T.; Olafsson, S.; Bergmann, O. M.; Gershwin, M. E.; Bjornsson, E. S., Using the Icelandic genealogical database to define the familial risk of primary biliary cholangitis. *Hepatology* **2018**, 68, (1), 166-171.
9. Tanaka, A.; Leung, P. S.; Gershwin, M. E., Environmental basis of primary biliary cholangitis. *Exp Biol Med (Maywood)* **2018**, 243, (2), 184-189.
10. Shimoda, S.; Nakamura, M.; Ishibashi, H.; Hayashida, K.; Niho, Y., HLA DRB4 0101-restricted immunodominant T cell autoepitope of pyruvate dehydrogenase complex in primary biliary cirrhosis: evidence of molecular mimicry in human autoimmune diseases. *J Exp Med* **1995**, 181, (5), 1835-45.
11. Smyk, D. S.; Rigopoulou, E. I.; Muratori, L.; Burroughs, A. K.; Bogdanos, D. P., Smoking as a risk factor for autoimmune liver disease: what we can learn from primary biliary cirrhosis. *Ann Hepatol* **2012**, 11, (1), 7-14.
12. Dronamraju, D.; Odin, J.; Bach, N., Primary biliary cirrhosis: environmental risk factors. *Dis Markers* **2010**, 29, (6), 323-8.
13. Kouroumalis, E., Environmental agents involved in the cause of primary biliary cirrhosis. *Dis Markers* **2010**, 29, (6), 329-36.
14. Lleo, A.; Leung, P. S. C.; Hirschfield, G. M.; Gershwin, E. M., The Pathogenesis of Primary Biliary Cholangitis: A Comprehensive Review. *Semin Liver Dis* **2020**, 40, (1), 34-48.
15. Lan, R. Y.; Salunga, T. L.; Tsuneyama, K.; Lian, Z. X.; Yang, G. X.; Hsu, W.; Moritoki, Y.; Ansari, A. A.; Kemper, C.; Price, J.; Atkinson, J. P.; Coppel, R. L.; Gershwin, M. E., Hepatic IL-17 responses in human and murine primary biliary cirrhosis. *J Autoimmun* **2009**, 32, (1), 43-51.
16. Yang, C. Y.; Ma, X.; Tsuneyama, K.; Huang, S.; Takahashi, T.; Chalasani, N. P.; Bowlus, C. L.; Yang, G. X.; Leung, P. S.; Ansari, A. A.; Wu, L.; Coppel, R. L.; Gershwin, M. E., IL-12/Th1 and IL-23/Th17 biliary microenvironment in primary biliary cirrhosis: implications for therapy. *Hepatology* **2014**, 59, (5), 1944-53.
17. Xu, J.; Wang, Y.; Khoshdeli, M.; Peach, M.; Chuang, J. C.; Lin, J.; Tsai, W. W.; Mahadevan, S.; Minto, W.; Diehl, L.; Gupta, R.; Trauner, M.; Patel, K.; Nouredin, M.;

- Kowdley, K. V.; Gulamhusein, A.; Bowlus, C. L.; Huss, R. S.; Myers, R. P.; Chung, C.; Billin, A. N., IL-31 levels correlate with pruritus in patients with cholestatic and metabolic liver diseases and is farnesoid X receptor responsive in NASH. *Hepatology* **2023**, 77, (1), 20-32.
18. Drazilova, S.; Koky, T.; Macej, M.; Janicko, M.; Simkova, D.; Tsedendamba, A.; Komarova, S.; Jarcuska, P., Pruritus, Fatigue, Osteoporosis and Dyslipoproteinemia in Pbc Patients: A Clinician's Perspective. *Gastroenterology Insights* **2024**, 15, (2), 419-432.
 19. Invernizzi, P.; Aghemo, A.; Calvaruso, V.; Lleo, A.; Marzioni, M.; Piscaglia, F.; Rigamonti, C.; Vespasiani Gentilucci, U.; Brilli, S.; Carbone, M.; Cazzagon, N.; Lampertico, P., Primary biliary cholangitis (PBC): evolving approaches and expert perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* **2026**, 20, (1), 17-28.
 20. Boberg, K. M.; Chapman, R. W.; Hirschfield, G. M.; Lohse, A. W.; Manns, M. P.; Schrumpf, E.; International Autoimmune Hepatitis, G., Overlap syndromes: the International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* **2011**, 54, (2), 374-85.
 21. Dražilová, S., Primárna biliárna cholangitída: zriedkavá, ale dobre liečiteľná choroba. Habilitačná práca. Košice, **2023**.
 22. Liang, Y.; Li, J.; Zhang, Z.; Jiang, T.; Yang, Z., Extrahepatic conditions of primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis of prevalence and risk. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* **2024**, 48, (5), 102321.
 23. Al-Harthy, N.; Kumagi, T., Natural history and management of primary biliary cirrhosis. *Hepat Med* **2012**, 4, 61-71.
 24. European Association for the Study of the Liver. Electronic address, e. e. e.; European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* **2017**, 67, (1), 145-172.
 25. Hu, C. J.; Zhang, F. C.; Li, Y. Z.; Zhang, X., Primary biliary cirrhosis: what do autoantibodies tell us? *World J Gastroenterol* **2010**, 16, (29), 3616-29.
 26. Scheuer, P., Primary biliary cirrhosis. *Proc R Soc Med* **1967**, 60, (12), 1257-60.
 27. Nakanuma, Y.; Zen, Y.; Harada, K.; Sasaki, M.; Nonomura, A.; Uehara, T.; Sano, K.; Kondo, F.; Fukusato, T.; Tsuneyama, K.; Ito, M.; Wakasa, K.; Nomoto, M.; Minato, H.; Haga, H.; Kage, M.; Yano, H.; Haratake, J.; Aishima, S.; Masuda, T.; Aoyama, H.; Miyakawa-Hayashino, A.; Matsumoto, T.; Sanefuji, H.; Ojima, H.; Chen, T. C.; Yu, E.; Kim, J. H.; Park, Y. N.; Tsui, W., Application of a new histological staging and grading system for primary biliary cirrhosis to liver biopsy specimens: Interobserver agreement. *Pathol Int* **2010**, 60, (3), 167-74.
 28. You, H.; Duan, W.; Li, S.; Lv, T.; Chen, S.; Lu, L.; Ma, X.; Han, Y.; Nan, Y.; Xu, X.; Duan, Z.; Wei, L.; Jia, J.; Zhuang, H.; Chinese Society of Hepatology, C. M. A., Guidelines on the Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis (2021). *J Clin Transl Hepatol* **2023**, 11, (3), 736-746.
 29. Murillo Perez, C. F.; Hirschfield, G. M.; Corpechot, C.; Floreani, A.; Mayo, M. J.; van der Meer, A.; Ponsioen, C. Y.; Lammers, W. J.; Pares, A.; Invernizzi, P.; Carbone, M.; Maria Battezzati, P.; Nevens, F.; Kowdley, K. V.; Thorburn, D.; Mason, A. L.; Trivedi, P. J.; Lindor, K. D.; Bruns, T.; Dalekos, G. N.; Gatselis, N. K.; Verhelst, X.; Janssen, H. L. A.; Hansen, B. E.; Gulamhusein, A.; Group, G. P. S., Fibrosis stage is an independent predictor of outcome in primary biliary cholangitis despite biochemical treatment response. *Aliment Pharmacol Ther* **2019**, 50, (10), 1127-1136.
 30. Corpechot, C.; Carrat, F.; Poujol-Robert, A.; Gaouar, F.; Wendum, D.; Chazouilleres, O.; Poupon, R., Noninvasive elastography-based assessment of liver fibrosis

- progression and prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* **2012**, 56, (1), 198-208.
31. Corpechot, C.; Carrat, F.; Gaouar, F.; Chau, F.; Hirschfield, G.; Gulamhusein, A.; Montano-Loza, A. J.; Lytvyak, E.; Schramm, C.; Pares, A.; Olivass, I.; Eaton, J. E.; Osman, K. T.; Dalekos, G.; Gatselis, N.; Nevens, F.; Cazzagon, N.; Zago, A.; Russo, F. P.; Abbas, N.; Trivedi, P.; Thorburn, D.; Saffioti, F.; Barkai, L.; Roccarina, D.; Calvaruso, V.; Fichera, A.; Delamarre, A.; Medina-Morales, E.; Bonder, A.; Patwardhan, V.; Rigamonti, C.; Carbone, M.; Invernizzi, P.; Cristofori, L.; van der Meer, A.; de Veer, R.; Zigmond, E.; Yehezkel, E.; Kremer, A. E.; Deibel, A.; Dumortier, J.; Bruns, T.; Grosse, K.; Pageaux, G. P.; Wetten, A.; Dyson, J.; Jones, D.; Chazouilleres, O.; Hansen, B.; de Ledinghen, V.; Global; Groups, E. R. N. R.-L. P. S., Liver stiffness measurement by vibration-controlled transient elastography improves outcome prediction in primary biliary cholangitis. *J Hepatol* **2022**, 77, (6), 1545-1553.
 32. Moctezuma-Velazquez, C.; Saffioti, F.; Tasayco-Huaman, S.; Casu, S.; Mason, A.; Roccarina, D.; Vargas, V.; Nilsson, J. E.; Tsochatzis, E.; Augustin, S.; Montano-Loza, A. J.; Berzigotti, A.; Thorburn, D.; Genesca, J.; Abraldes, J. G., Non-Invasive Prediction of High-Risk Varices in Patients with Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Am J Gastroenterol* **2019**, 114, (3), 446-452.
 33. Harms, M. H.; van Buuren, H. R.; Corpechot, C.; Thorburn, D.; Janssen, H. L. A.; Lindor, K. D.; Hirschfield, G. M.; Pares, A.; Floreani, A.; Mayo, M. J.; Invernizzi, P.; Battezzati, P. M.; Nevens, F.; Ponsioen, C. Y.; Mason, A. L.; Kowdley, K. V.; Lammers, W. J.; Hansen, B. E.; van der Meer, A. J., Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* **2019**, 71, (2), 357-365.
 34. Koky, T.; Drazilova, S.; Janicko, M.; Toporcerova, D.; Gazda, J.; Jarcuska, P., Early assessment of treatment response in primary biliary cholangitis: key to timely management. *BMC Gastroenterol* **2025**, 25, (1), 571.
 35. Gazda, J.; Drazilova, S.; Gazda, M.; Janicko, M.; Koky, T.; Macej, M.; Carbone, M.; Jarcuska, P., Treatment response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* **2022**.
 36. Murillo Perez, C. F.; Harms, M. H.; Lindor, K. D.; van Buuren, H. R.; Hirschfield, G. M.; Corpechot, C.; van der Meer, A. J.; Feld, J. J.; Gulamhusein, A.; Lammers, W. J.; Ponsioen, C. Y.; Carbone, M.; Mason, A. L.; Mayo, M. J.; Invernizzi, P.; Battezzati, P. M.; Floreani, A.; Lleo, A.; Nevens, F.; Kowdley, K. V.; Bruns, T.; Dalekos, G. N.; Gatselis, N. K.; Thorburn, D.; Trivedi, P. J.; Verhelst, X.; Pares, A.; Janssen, H. L. A.; Hansen, B. E.; Group, G. P. S., Goals of Treatment for Improved Survival in Primary Biliary Cholangitis: Treatment Target Should Be Bilirubin Within the Normal Range and Normalization of Alkaline Phosphatase. *Am J Gastroenterol* **2020**, 115, (7), 1066-1074.
 37. Kumagi, T.; Guindi, M.; Fischer, S. E.; Arenovich, T.; Abdalian, R.; Coltescu, C.; Heathcote, E. J.; Hirschfield, G. M., Baseline ductopenia and treatment response predict long-term histological progression in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* **2010**, 105, (10), 2186-94.
 38. Drazilova, S.; Koky, T.; Macej, M.; Janicko, M.; Drazilova, D.; Jarcuska, P., The treatment of primary biliary cholangitis: from shadow to light. *Therap Adv Gastroenterol* **2024**, 17, 17562848241265782.
 39. Kowdley, K. V.; Bowlus, C. L.; Levy, C.; Akarca, U. S.; Alvares-da-Silva, M. R.; Andreone, P.; Arrese, M.; Corpechot, C.; Francque, S. M.; Heneghan, M. A.; Invernizzi, P.; Jones, D.; Kruger, F. C.; Lawitz, E.; Mayo, M. J.; Shiffman, M. L.; Swain, M. G.; Valera, J. M.; Vargas, V.; Vierling, J. M.; Villamil, A.; Addy, C.; Dietrich, J.; Germain,

- J. M.; Mazain, S.; Rafailovic, D.; Tadde, B.; Miller, B.; Shu, J.; Zein, C. O.; Schattenberg, J. M.; Group, E. S. I.; Group, E. S. I., Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* **2024**, 390, (9), 795-805.
40. Hirschfield, G. M.; Bowlus, C. L.; Mayo, M. J.; Kremer, A. E.; Vierling, J. M.; Kowdley, K. V.; Levy, C.; Villamil, A.; Ladron de Guevara Cetina, A. L.; Janczewska, E.; Zigmond, E.; Jeong, S. H.; Yilmaz, Y.; Kallis, Y.; Corpechot, C.; Buggisch, P.; Invernizzi, P.; Londono Hurtado, M. C.; Bergheanu, S.; Yang, K.; Choi, Y. J.; Crittenden, D. B.; McWherter, C. A.; Group, R. S., A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* **2024**, 390, (9), 783-794.
 41. Corpechot, C.; Chazouilleres, O.; Rousseau, A.; Le Gruyer, A.; Habersetzer, F.; Mathurin, P.; Gorla, O.; Potier, P.; Minello, A.; Silvain, C.; Abergel, A.; Debette-Gratien, M.; Larrey, D.; Roux, O.; Bronowicki, J. P.; Boursier, J.; de Ledinghen, V.; Heurgue-Berlot, A.; Nguyen-Khac, E.; Zoulim, F.; Ollivier-Hourmand, I.; Zarski, J. P.; Nkontchou, G.; Lemoine, S.; Humbert, L.; Rainteau, D.; Lefevre, G.; de Chaisemartin, L.; Chollet-Martin, S.; Gaouar, F.; Admane, F. H.; Simon, T.; Poupon, R., A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* **2018**, 378, (23), 2171-2181.
 42. Tanaka, A.; Hirohara, J.; Nakano, T.; Matsumoto, K.; Chazouilleres, O.; Takikawa, H.; Hansen, B. E.; Carrat, F.; Corpechot, C., Association of bezafibrate with transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* **2021**, 75, (3), 565-571.
 43. Kowdley, K. V.; Luketic, V.; Chapman, R.; Hirschfield, G. M.; Poupon, R.; Schramm, C.; Vincent, C.; Rust, C.; Pares, A.; Mason, A.; Marschall, H. U.; Shapiro, D.; Adorini, L.; Sciacca, C.; Beecher-Jones, T.; Bohm, O.; Pencek, R.; Jones, D.; Obeticholic Acid, P. B. C. M. S. G., A randomized trial of obeticholic acid monotherapy in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology* **2018**, 67, (5), 1890-1902.
 44. Nevens, F.; Andreone, P.; Mazzella, G.; Strasser, S. I.; Bowlus, C.; Invernizzi, P.; Drenth, J. P.; Pockros, P. J.; Regula, J.; Beuers, U.; Trauner, M.; Jones, D. E.; Floreani, A.; Hohenester, S.; Luketic, V.; Shiffman, M.; van Erpecum, K. J.; Vargas, V.; Vincent, C.; Hirschfield, G. M.; Shah, H.; Hansen, B.; Lindor, K. D.; Marschall, H. U.; Kowdley, K. V.; Hooshmand-Rad, R.; Marmon, T.; Sheeron, S.; Pencek, R.; MacConell, L.; Pruzanski, M.; Shapiro, D.; Group, P. S., A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* **2016**, 375, (7), 631-43.
 45. Hirschfield, G. M.; Beuers, U.; Kupcinskis, L.; Ott, P.; Bergquist, A.; Farkkila, M.; Manns, M. P.; Pares, A.; Spengler, U.; Stiess, M.; Greinwald, R.; Prots, M.; Wendum, D.; Drebber, U.; Poupon, R., A placebo-controlled randomised trial of budesonide for PBC following an insufficient response to UDCA. *J Hepatol* **2021**, 74, (2), 321-329.
 46. European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines on liver transplantation. *J Hepatol* **2024**, 81, (6), 1040-1086.
 47. Berenguer, M.; de Martin, E.; Hessheimer, A. J.; Levitsky, J.; Maluf, D. G.; Mas, V. R.; Selzner, N.; Hernandez-Evole, H.; Lutu, A.; Wahid, N.; Zubair, H., European Society for Organ Transplantation Consensus Statement on Biomarkers in Liver Transplantation. *Transpl Int* **2023**, 36, 11358.
 48. Montano-Loza, A. J.; Hansen, B. E.; Corpechot, C.; Roccarina, D.; Thorburn, D.; Trivedi, P.; Hirschfield, G.; McDowell, P.; Poupon, R.; Dumortier, J.; Bosch, A.; Giostria, E.; Conti, F.; Pares, A.; Reig, A.; Floreani, A.; Russo, F. P.; Goet, J. C.; Harms, M. H.; van Buuren, H.; Van den Ende, N.; Nevens, F.; Verhelst, X.; Donato, M. F.; Malinverno, F.; Ebadi, M.; Mason, A. L.; Global, P. B. C. S. G., Factors Associated With Recurrence of Primary Biliary Cholangitis After Liver Transplantation and Effects on Graft and Patient Survival. *Gastroenterology* **2019**, 156, (1), 96-107 e1.

49. Corpechot, C.; Chazouilleres, O.; Belnou, P.; Montano-Loza, A. J.; Mason, A.; Ebadi, M.; Eurich, D.; Chopra, S.; Jacob, D.; Schramm, C.; Sterneck, M.; Bruns, T.; Reuken, P.; Rauchfuss, F.; Roccarina, D.; Thorburn, D.; Gerussi, A.; Trivedi, P.; Hirschfield, G.; McDowell, P.; Nevens, F.; Boillot, O.; Bosch, A.; Giostra, E.; Conti, F.; Poupon, R.; Pares, A.; Reig, A.; Donato, M. F.; Malinverno, F.; Floreani, A.; Russo, F. P.; Cazzagon, N.; Verhelst, X.; Goet, J.; Harms, M.; van Buuren, H.; Hansen, B.; Carrat, F.; Dumortier, J.; Global, P. B. C. S. G., Long-term impact of preventive UDCA therapy after transplantation for primary biliary cholangitis. *J Hepatol* **2020**, *73*, (3), 559-565.
50. Dull, M. M.; Kremer, A. E., Evaluation and Management of Pruritus in Primary Biliary Cholangitis. *Clin Liver Dis* **2022**, *26*, (4), 727-745.
51. Hirschfield, G. M.; Bowlus, C. L.; Jones, D. E. J.; Kremer, A. E.; Mayo, M. J.; Tanaka, A.; Andreone, P.; Jia, J.; Jin, Q.; Macias-Rodriguez, R. U.; Cobitz, A. R.; Currie, B. M.; Gorey, C.; Lazic, I.; Podmore, D.; Ribeiro, A.; Shannon, J. B.; Swift, B.; McLaughlin, M. M.; Levy, C.; Group, G. S., Linciclib in patients with primary biliary cholangitis and cholestatic pruritus (GLISTEN): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **2026**, *11*, (1), 22-33.
52. Jones, D.; Carbone, M.; Invernizzi, P.; Little, N.; Nevens, F.; Swain, M. G.; Wiesel, P.; Levy, C., Impact of setanaxib on quality of life outcomes in primary biliary cholangitis in a phase 2 randomized controlled trial. *Hepatol Commun* **2023**, *7*, (3), e0057.
53. Abu Rajab, M.; Kaplan, M. M., Statins in primary biliary cirrhosis: are they safe? *Dig Dis Sci* **2010**, *55*, (7), 2086-8.
54. Wah-Suarez, M. I.; Danford, C. J.; Patwardhan, V. R.; Jiang, Z. G.; Bonder, A., Hyperlipidaemia in primary biliary cholangitis: treatment, safety and efficacy. *Frontline Gastroenterol* **2019**, *10*, (4), 401-408.
55. Ponsioen, C. Y.; Assis, D. N.; Boberg, K. M.; Bowlus, C. L.; Deneau, M.; Thorburn, D.; Aabakken, L.; Farkkila, M.; Petersen, B.; Rupp, C.; Hubscher, S. G.; Group, P. S. C. S., Defining Primary Sclerosing Cholangitis: Results From an International Primary Sclerosing Cholangitis Study Group Consensus Process. *Gastroenterology* **2021**, *161*, (6), 1764-1775 e5.
56. Ho, G. J. K.; Selvakumar, A.; Yeo, L. Y. Y.; Eguchi, M.; Lim, R. Y.; Sim, B. K. L.; Tung, D.; Sasikumar, A. N.; Bong, S. H. S.; Tham, E. K. J.; Law, J. H.; Tan, E. X.; Wentworth, B. J.; Choi, W. M.; Goel, A.; Assis, D. N.; Nah, B.; Chen, V. L., Epidemiology of primary sclerosing cholangitis in general and IBD populations: a systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int* **2026**.
57. Trivedi, P. J.; Bowlus, C. L.; Yimam, K. K.; Razavi, H.; Estes, C., Epidemiology, Natural History, and Outcomes of Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review of Population-based Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2022**, *20*, (8), 1687-1700 e4.
58. Jiang, X.; Karlsen, T. H., Genetics of primary sclerosing cholangitis and pathophysiological implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2017**, *14*, (5), 279-295.
59. Fousekis, F. S.; Mpakogiannis, K.; Lianos, G. D.; Antonelli, E.; Bassotti, G.; Katsanos, K. H., Gut-Liver Axis, Microbiota, Bile Acids, and Immune Response in Pathogenesis of Primary Sclerosing Cholangitis: An Overview. *J Clin Med* **2025**, *14*, (21).
60. Chung, B. K.; Karlsen, T. H.; Folseraas, T., Cholangiocytes in the pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and development of cholangiocarcinoma. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* **2018**, *1864*, (4 Pt B), 1390-1400.
61. Tang, P.; Zha, L.; Ye, C.; Zhou, L., Research progress on the carcinogenesis mechanism of inflammation in ulcerative colitis: a narrative review. *Ann Palliat Med* **2021**, *10*, (11), 11994-12002.
62. Fricker, Z. P.; Lichtenstein, D. R., Primary Sclerosing Cholangitis: A Concise Review of Diagnosis and Management. *Dig Dis Sci* **2019**, *64*, (3), 632-642.

63. European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol* **2022**, 77, (3), 761-806.
64. Naitoh, I.; Isayama, H.; Akamatsu, N.; Mizuno, S.; Fujisawa, T.; Nakamoto, N.; Nakai, Y.; Umetsu, S.; Suzuki, M.; Yagi, S.; Haga, H.; Notohara, K.; Sano, K.; Tazuma, S.; Nakazawa, T.; Tanaka, A., The 2024 diagnostic criteria for primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* **2025**, 60, (10), 1221-1231.
65. Eaton, J. E.; Vesterhus, M.; McCauley, B. M.; Atkinson, E. J.; Schlicht, E. M.; Juran, B. D.; Gossard, A. A.; LaRusso, N. F.; Gores, G. J.; Karlsen, T. H.; Lazaridis, K. N., Primary Sclerosing Cholangitis Risk Estimate Tool (PREsTo) Predicts Outcomes of the Disease: A Derivation and Validation Study Using Machine Learning. *Hepatology* **2020**, 71, (1), 214-224.
66. Karlsen, T. H.; Folseraas, T.; Thorburn, D.; Vesterhus, M., Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol* **2017**, 67, (6), 1298-1323.
67. Bjornsson, E.; Olsson, R.; Bergquist, A.; Lindgren, S.; Braden, B.; Chapman, R. W.; Boberg, K. M.; Angulo, P., The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* **2008**, 134, (4), 975-80.
68. Bergquist, A.; Ekblom, A.; Olsson, R.; Kornfeldt, D.; Loof, L.; Danielsson, A.; Hultcrantz, R.; Lindgren, S.; Prytz, H.; Sandberg-Gertzen, H.; Almer, S.; Granath, F.; Broome, U., Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* **2002**, 36, (3), 321-7.
69. Zheng, H. H.; Jiang, X. L., Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol* **2016**, 28, (4), 383-90.
70. Triantos, C. K.; Koukias, N. M.; Nikolopoulou, V. N.; Burroughs, A. K., Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* **2011**, 34, (8), 901-10.
71. Lindor, K. D.; Kowdley, K. V.; Luketic, V. A.; Harrison, M. E.; McCashland, T.; Befeler, A. S.; Harnois, D.; Jorgensen, R.; Petz, J.; Keach, J.; Mooney, J.; Sargeant, C.; Braaten, J.; Bernard, T.; King, D.; Miceli, E.; Schmoll, J.; Hoskin, T.; Thapa, P.; Enders, F., High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* **2009**, 50, (3), 808-14.
72. Aabakken, L.; Karlsen, T. H.; Albert, J.; Arvanitakis, M.; Chazouilleres, O.; Dumonceau, J. M.; Farkkila, M.; Fickert, P.; Hirschfield, G. M.; Laghi, A.; Marzioni, M.; Fernandez, M.; Pereira, S. P.; Pohl, J.; Poley, J. W.; Ponsioen, C. Y.; Schramm, C.; Swahn, F.; Tringali, A.; Hassan, C., Role of endoscopy in primary sclerosing cholangitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Guideline. *Endoscopy* **2017**, 49, (6), 588-608.
73. European Association for the Study of the Liver, EASL Clinical Practice Guidelines on genetic cholestatic liver diseases. *J Hepatol* **2024**, 81, (2), 303-325.
74. Carbone, M.; Della Penna, A.; Mazzarelli, C.; De Martin, E.; Villard, C.; Bergquist, A.; Line, P. D.; Neuberger, J. M.; Al-Shakhshir, S.; Trivedi, P. J.; Baumann, U.; Cristofori, L.; Hov, J.; Fischler, B.; Hadzic, N. H.; Debray, D.; D'Antiga, L.; Selzner, N.; Belli, L. S.; Nadalin, S., Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis (PSC) With or Without Inflammatory Bowel Disease (IBD)-A European Society of Organ Transplantation (ESOT) Consensus Statement. *Transpl Int* **2023**, 36, 11729.
75. Gisbert, J. P.; Chaparro, M.; Verstockt, B.; Kienle, P.; Minozzi, S.; Allocca, M.; Atreya, R.; Avellaneda, N.; Barreiro-de Acosta, M.; Battat, R.; Bettenworth, D.; Blumenstein, I.; Brown, S. R.; Burke, J. P.; Caprioli, F.; Casanova, M. J.; Christou, N.; de Buck van Overstraeten, A.; Doherty, G.; Eder, P.; El-Hussuna, A.; Ellul, P.; Fantini, M. C.; Furfaro,

- F.; Greuter, T.; Hazel, K.; Holubar, S.; Kapizioni, C.; Kopylov, U.; Leong, R. W.; Leventoglu, S.; Limdi, J. K.; Noor, N. M.; Papaconstantinou, I.; Peros, G.; Pouillon, L.; Reenaers, C.; Saibeni, S.; Schmidt, C.; Sousa, P.; Stassen, L. P. S.; Uzzan, M.; Vieujean, S.; Visser, E.; Myrelid, P.; Adamina, M.; Kucharzik, T., ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *J Crohns Colitis* **2026**, 20, (7).
76. Adamina, M.; Kienle, P.; Chaparro, M.; Verstockt, B.; Minozzi, S.; Allocca, M.; Atreya, R.; Avellaneda, N.; Barreiro-De Acosta, M.; Battat, R.; Bettenworth, D.; Blumenstein, I.; Brown, S. R.; Burke, J. P.; Caprioli, F.; Casanova, M. J.; Christou, N.; De Buck Van Overstraeten, A.; Doherty, G.; Eder, P.; El-Hussuna, A.; Ellul, P.; Fantini, M. C.; Furfaro, F.; Greuter, T.; Hazel, K.; Holubar, S.; Kapizioni, C.; Kopylov, U.; Leong, R. W.; Leventoglu, S.; Limdi, J. K.; Noor, N. M.; Papaconstantinou, I.; Peros, G.; Pouillon, L.; Reenaers, C.; Saibeni, S.; Schmidt, C.; Sousa, P.; Stassen, L. P. S.; Uzzan, M.; Vieujean, S.; Visser, E.; Kucharzik, T.; Gisbert, J. P.; Myrelid, P., ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis* **2026**, 20, (6).
 77. Vitor, I. C.; Tome, M. R.; Amador, W. F. O.; Silveira, I. B.; Leite, M.; Passos, P. R. C.; Filho, V. O. C.; Noronha, M. M.; Rossi, Y. I.; Cancado, G. G. L.; Motta, R. V., Primary Sclerosing Cholangitis Recurrence After Liver Transplantation: A Systematic Review and Updated Meta-Analysis. *Liver Int* **2026**, 46, (6), e70673.
 78. Drazilova, S.; Veseliny, E.; Lenartova, P. D.; Drazilova, D.; Gazda, J.; Grgurevic, I.; Janicko, M.; Jarcuska, P., IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: Rarely Diagnosed, but not a Rare Disease. *Can J Gastroenterol Hepatol* **2021**, 2021, 1959832.
 79. Umehara, H.; Okazaki, K.; Masaki, Y.; Kawano, M.; Yamamoto, M.; Saeki, T.; Matsui, S.; Sumida, T.; Mimori, T.; Tanaka, Y.; Tsubota, K.; Yoshino, T.; Kawa, S.; Suzuki, R.; Takegami, T.; Tomosugi, N.; Kurose, N.; Ishigaki, Y.; Azumi, A.; Kojima, M.; Nakamura, S.; Inoue, D.; Research Program for Intractable Disease by Ministry of Health, L.; Welfare Japan, G. t., A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* **2012**, 22, (1), 1-14.
 80. Kanno, A.; Masamune, A.; Okazaki, K.; Kamisawa, T.; Kawa, S.; Nishimori, I.; Tsuji, I.; Shimosegawa, T.; Research Committee of Intractable Diseases of the, P., Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan in 2011. *Pancreas* **2015**, 44, (4), 535-9.
 81. Drazilova, S.; Koky, T.; Janicko, M.; Brenisin, M.; Marekova, M.; Spakova, I.; Rabajdova, M.; Rasiova, M.; Barbierik Vachalcova, M.; Pella, D.; Macej, M.; Komarova, S.; Jarcuska, P., Metabolic syndrome and its individual components but not MASLD are associated with advanced fibrosis in primary biliary cholangitis. *Ther Adv Gastroenterol* **2026**, 19, 17562848261428810.
 82. Tanaka, A.; Mori, M.; Kubota, K.; Naitoh, I.; Nakazawa, T.; Takikawa, H.; Unno, M.; Kamisawa, T.; Kawa, S.; Okazaki, K., Epidemiological features of immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* **2020**, 27, (9), 598-603.
 83. Manganis, C. D.; Chapman, R. W.; Culver, E. L., Review of primary sclerosing cholangitis with increased IgG4 levels. *World J Gastroenterol* **2020**, 26, (23), 3126-3144.
 84. Zen, Y.; Fujii, T.; Harada, K.; Kawano, M.; Yamada, K.; Takahira, M.; Nakanuma, Y., Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* **2007**, 45, (6), 1538-46.
 85. Muraki, T.; Hamano, H.; Ochi, Y.; Komatsu, K.; Komiyama, Y.; Arakura, N.; Yoshizawa, K.; Ota, M.; Kawa, S.; Kiyosawa, K., Autoimmune pancreatitis and complement activation system. *Pancreas* **2006**, 32, (1), 16-21.

86. Okazaki, K.; Uchida, K.; Koyabu, M.; Miyoshi, H.; Ikeura, T.; Takaoka, M., IgG4 cholangiopathy: current concept, diagnosis, and pathogenesis. *J Hepatol* **2014**, 61, (3), 690-5.
87. Ghazale, A.; Chari, S. T.; Zhang, L.; Smyrk, T. C.; Takahashi, N.; Levy, M. J.; Topazian, M. D.; Clain, J. E.; Pearson, R. K.; Petersen, B. T.; Vege, S. S.; Lindor, K.; Farnell, M. B., Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* **2008**, 134, (3), 706-15.
88. Huggett, M. T.; Culver, E. L.; Kumar, M.; Hurst, J. M.; Rodriguez-Justo, M.; Chapman, M. H.; Johnson, G. J.; Pereira, S. P.; Chapman, R. W.; Webster, G. J. M.; Barnes, E., Type 1 autoimmune pancreatitis and IgG4-related sclerosing cholangitis is associated with extrapancreatic organ failure, malignancy, and mortality in a prospective UK cohort. *Am J Gastroenterol* **2014**, 109, (10), 1675-1683.
89. Tanaka, A.; Tazuma, S.; Okazaki, K.; Nakazawa, T.; Inui, K.; Chiba, T.; Takikawa, H., Clinical Features, Response to Treatment, and Outcomes of IgG4-Related Sclerosing Cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2017**, 15, (6), 920-926 e3.
90. Vosskuhl, K.; Negm, A. A.; Framke, T.; Weismuller, T.; Manns, M. P.; Wedemeyer, H.; Plentz, R. R.; Wedemeyer, J.; Lankisch, T. O., Measurement of IgG4 in bile: a new approach for the diagnosis of IgG4-associated cholangiopathy. *Endoscopy* **2012**, 44, (1), 48-52.
91. Nakazawa, T.; Kamisawa, T.; Okazaki, K.; Kawa, S.; Tazuma, S.; Nishino, T.; Inoue, D.; Naitoh, I.; Watanabe, T.; Notohara, K.; Kubota, K.; Ohara, H.; Tanaka, A.; Takikawa, H.; Masamune, A.; Unno, M., Clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2020: (Revision of the clinical diagnostic criteria for IgG4-related sclerosing cholangitis 2012). *J Hepatobiliary Pancreat Sci* **2021**, 28, (3), 235-242.
92. Ohara, H.; Okazaki, K.; Tsubouchi, H.; Inui, K.; Kawa, S.; Kamisawa, T.; Tazuma, S.; Uchida, K.; Hirano, K.; Yoshida, H.; Nishino, T.; Ko, S. B.; Mizuno, N.; Hamano, H.; Kanno, A.; Notohara, K.; Hasebe, O.; Nakazawa, T.; Nakanuma, Y.; Takikawa, H.; Research Committee of Ig, G. r. D.; Research Committee of Intractable Diseases of, L.; Biliary, T.; Ministry of Health, L.; Welfare, J.; Japan Biliary, A., Clinical diagnostic criteria of IgG4-related sclerosing cholangitis 2012. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* **2012**, 19, (5), 536-42.
93. Moon, S. H.; Kim, M. H.; Lee, J. K.; Baek, S.; Woo, Y. S.; Cho, D. H.; Oh, D.; Song, T. J.; Park, D. H.; Lee, S. S.; Seo, D. W.; Lee, S. K., Development of a scoring system for differentiating IgG4-related sclerosing cholangitis from primary sclerosing cholangitis. *J Gastroenterol* **2017**, 52, (4), 483-493.
94. Matsubayashi, H.; Ishiwatari, H.; Imai, K.; Kishida, Y.; Ito, S.; Hotta, K.; Yabuuchi, Y.; Yoshida, M.; Kakushima, N.; Takizawa, K.; Kawata, N.; Ono, H., Steroid Therapy and Steroid Response in Autoimmune Pancreatitis. *Int J Mol Sci* **2019**, 21, (1).
95. Ebbo, M.; Grados, A.; Samson, M.; Groh, M.; Loundou, A.; Rigolet, A.; Terrier, B.; Guillaud, C.; Carra-Dalliere, C.; Renou, F.; Pozdzik, A.; Labauge, P.; Palat, S.; Berthelot, J. M.; Pennaforte, J. L.; Wynckel, A.; Lebas, C.; Le Gouellec, N.; Quemeneur, T.; Dahan, K.; Carbonnel, F.; Leroux, G.; Perlat, A.; Mathian, A.; Cacoub, P.; Hachulla, E.; Costedoat-Chalumeau, N.; Harle, J. R.; Schleinitz, N., Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One* **2017**, 12, (9), e0183844.
96. Jasak, K.; Gajzlerska-Majewska, W.; Jabiry-Zieniewicz, Z.; Litwinska-Korcz, E.; Litwinska, M.; Ludwin, A.; Szpotanska-Sikorska, M., Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Diagnosis, Management, and Future Directions-A Review of the Literature. *Diagnostics (Basel)* **2025**, 15, (16).

97. Piechota, J.; Jelski, W., Intrahepatic Cholestasis in Pregnancy: Review of the Literature. *J Clin Med* **2020**, *9*, (5).
98. Kawakita, T.; Parikh, L. I.; Ramsey, P. S.; Huang, C. C.; Zeymo, A.; Fernandez, M.; Smith, S.; Iqbal, S. N., Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* **2015**, *213*, (4), 570 e1-8.
99. Meier, Y.; Zodan, T.; Lang, C.; Zimmermann, R.; Kullak-Ublick, G. A.; Meier, P. J.; Stieger, B.; Pauli-Magnus, C., Increased susceptibility for intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptive-induced cholestasis in carriers of the 1331T>C polymorphism in the bile salt export pump. *World J Gastroenterol* **2008**, *14*, (1), 38-45.
100. Glantz, A.; Marschall, H. U.; Mattsson, L. A., Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* **2004**, *40*, (2), 467-74.
101. Ovadia, C.; Sajous, J.; Seed, P. T.; Patel, K.; Williamson, N. J.; Attilakos, G.; Azzaroli, F.; Bacq, Y.; Batsry, L.; Broom, K.; Brun-Furrer, R.; Bull, L.; Chambers, J.; Cui, Y.; Ding, M.; Dixon, P. H.; Estiu, M. C.; Gardiner, F. W.; Geenes, V.; Grymowicz, M.; Gunaydin, B.; Hague, W. M.; Haslinger, C.; Hu, Y.; Indraccolo, U.; Juusela, A.; Kane, S. C.; Kebapcilar, A.; Kebapcilar, L.; Kohari, K.; Kondrackiene, J.; Koster, M. P. H.; Lee, R. H.; Liu, X.; Locatelli, A.; Macias, R. I. R.; Madazli, R.; Majewska, A.; Maksym, K.; Marathe, J. A.; Morton, A.; Oudijk, M. A.; Oztekin, D.; Peek, M. J.; Shennan, A. H.; Tribe, R. M.; Tripodi, V.; Turk Ozterlemez, N.; Vasavan, T.; Wong, L. F. A.; Yinon, Y.; Zhang, Q.; Zloto, K.; Marschall, H. U.; Thornton, J.; Chappell, L. C.; Williamson, C., Ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* **2021**, *6*, (7), 547-558.
102. Khurana, S.; Singh, P., Rifampin is safe for treatment of pruritus due to chronic cholestasis: a meta-analysis of prospective randomized-controlled trials. *Liver Int* **2006**, *26*, (8), 943-8.

Primárne cholestatické choroby pečene

Skriptum

Autor: doc. MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.

Vydavateľ: Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach
vo Vydavateľstve ŠafárikPress

Rok vydania: 2026

Počet strán: 65

Rozsah: 3,74 AH

Vydanie: prvé



DOI: <https://doi.org/10.33542/PCH-0556-6>

ISBN 978-80-574-0556-6 (e-publikácia)