

PRIMÁRNÍ BILIÁRNÍ CIRHÓZA

doc. MUDr. Jan Lata, CSc.

Interní gastroenterologická klinika, FN, Brno

V textu je popsán současný pohled na problematiku primární biliární cirhózy – předpokládaná etiologie, klinický obraz i současné možnosti léčby. Je zdůrazněno postavení kyseliny ursodeoxycholové v terapii této choroby a důležitost včasné indikace jaterní transplantace. Text je doplněn tabulkou histologických, klinických a laboratorních nálezů, vzorcem k výpočtu Mayo Risk Score a tabulkou ke stanovení Child Pughovy klasifikace modifikované pro primární biliární cirhózu.

Klíčová slova: primární biliární cirhóza, kyselina ursodeoxycholová.

Interní Med. 2006; 1: 6–8

Primární biliární cirhóza (PBC) je definována jako nepurulentní destruktivní zánětlivé onemocnění interlobulárních a septálních intrahepatálních žlučovýchodů. Granulomatózní destrukce žlučovýchodů vede k duktopenii a perzistující cholestáze. Při pokračující chorobě zánět postihuje i periportální pole. Důsledkem je progresivní fibróza až jaterní cirhóza s jaterním selháním. Etiologie není známa, ale je velmi pravděpodobné, že jde o imunitně mediovanou chorobu. Tato hypotéza je podpořena faktem, že PBC velmi často doprovází další autoimunní choroby, např. revmatoidní artritidu. Roli hraje patrně genetická predispozice. Obviňují se i vlivy zevního prostředí (v posledních letech incidence i prevalence mírně stoupají) a bakteriální či virové (retrovirus) infekce.

Ve více než 90 % jsou postiženy ženy středního věku. Incidence v populaci je cca 3,5/100 000 obyvatel, u žen nad 40 let 10/100 000, prevalence 18 v obecné populaci oproti 95/100 000 obyvatel u žen nad 40 let.

Jako samostatná choroba byla popsána v 50. letech minulého století (1). Název cirhóza je spíše historický, v dnešní době je choroba diagnostikována většinou dříve, než dojde ke vzniku cirhotických změn.

Choroba bývá diagnostikována u žen s ikterem, xantomy, pruritem a hyperbilirubinemií. Nyní je většinou zachycena dříve u nemocných, které jsou vyšetřovány pro zvýšení obstrukčních enzymů bez klinických známek a nálezu zvýšeného bilirubinu. Diagnózu potvrdí pozitivní nález protilátek proti mitochondriím (AMA) či pozitivní histologický nález při jaterní biopsii. Biopsie není k diagnóze ani ke stanovení prognózy zcela nezbytná. Na druhou stranu můžeme dle histologického nálezu přesněji stanovit čtyři stadia, která však poměrně dobře korelují s laboratorním a klinickým nálezem (tabulka 1). Ačkoliv se uvádí, že při využití metodik ELISA resp. immunoblotingu je AMA pozitivní u 95% nemocných s PBC, v praxi je PBC mnohdy diagnostikována u nemocných s typickým biochemickým případně histologickým nálezem bez pozitivní AMA. Souvislost s autoimunní chorobou

v tomto případě napovídá pozitivita protilátek proti hladkému svalu (ASMA) resp. protilátek antinukleárních (ANA). V klinice jsou tyto tzv. „overlap“ syndromy (mezi PBC, autoimunní hepatitidou či primární sklerozující cholangitidou) relativně časté.

Ultrazvukové vyšetření popíše jen nespecifické změny, je však důležité při přechodu do cirhózy. V diferenciální diagnostice vůči sekundárnímu biliárnímu poškození či primární sklerozující cholangitidě pomůže endoskopická retrogradní cholangiopancreatografie.

Mimo typické symptomy (tabulka 1) se mohou vyskytnout konjunktivitidy, sicca sy, Hashimotova thyroditida, Sjogrenův sy, relativně častá je osteoporóza a deficit vitamínů.

Prognóza choroby závisí na době zachytu. U neléčených asymptomatických nemocných je průměrné přežití cca 16 let, u symptomatických forem cca polovina (7). Ačkoliv víme, že zhruba 50% asymptomatických pacientů se v průběhu 10 let stane symptomatickými, průběh je velmi individuální. U třetiny nemocných je přechod v symptomatickou formu rychlý v průběhu 5 let, naopak u dvou třetin nemocných je vývoj choroby daleko pomalejší, a dokonce více než polovina nemocných s asymptomatickou formou nemusí zemřít na jaterní chorobu (9). Snahy o nalezení ukazatelů, které by identifikovaly nemocné s rychlým přechodem do symptomatické formy, jsou zatím neúspěšné. Obvyklé klinické

známky choroby (zvýšená únava, pruritus) s tíží choroby přímo nekorelují. Ani zvýšení transamináz, obstrukčních enzymů či titru AMA nemá s rizikem úmrtí přímou korelaci. V každém případě horší prognózu s přesnější možností predikce přežití mají ti nemocní, u kterých se již hyperbilirubinémie objeví.

Vzhledem k primární cholestáze je vždy špatným prognostickým znamením výrazná porucha koagulace. Jak již však bylo zdůrazněno, zásadním prognostickým ukazatelem je hladina bilirubinu. I když existuje řada skórovacích systémů, bilirubin je součástí každého z nich. Nejužívanější je Mayo risk score, které nevyžaduje jaterní biopsii. Stanovuje se na základě věku, hladiny sérového bilirubinu a albuminu, protrombinového času a přítomnosti či absence krvácení z jícnových varixů (ve starších verzích přítomnosti edémů). Vzorec na výpočet Mayo risk score je poměrně složitý (tabulka 2), ale na WWW stránkách „<http://www.psc-literature.org/mrscalc.htm>“ lze po zadání hodnot provést výpočet velmi snadno.

Přestože byla v průběhu posledních 25 let publikována řada studií týkajících se léčby PBC, hodnocení na základě evidence based medicine je velmi obtížné. Řada studií má metodologické nedostatky neumožňující řádné zhodnocení. Nicméně určité závěry je možno udělat. První logickou terapií od doby, kdy PBC byla uznána za autoimunní chorobu, jsou imunosupresiva. Kortikoidy obecně nebyly považova-

Tabulka 1. Typické symptomy primární biliární cirhózy

Histologický nález	laboratorní nález	symptomy
stadium I.		
Zánětlivé změny v portálních polích, destrukce žlučovýchodů, proliferace žlučovýchodů	zvýš. ALP, GMT mírně zvýšené AST, ALT posit. AMA	nespecifické stesky pruritus, únava
stadium II		
Zánětlivé poškození periportálního jaterního parenchymu	další zvyšování ALP, GMT vysoké titry AMA	–, + xantomy, xantelasmata (nebyvají však časté)
stadium III.		
Proliferace pojivové tkáně Snížení proliferace žlučovýchodů	vzestup bilirubinu	ikterus, mírná steatorhea
stadium IV		
Cirhotické změny	další zvyšování bilirubinu	ascites, vznik varixů, kompletní obraz jaterní cirhózy

vány za ideální léčbu v situaci, kdy u žen vyššího věku je častá osteoporóza, kterou navíc potencuje sama choroba. Většina studií byla proto prováděna s azathioprinem, cyklosporinem, methotrexatem, thalidomidem resp. budesonidem (2). Žádná studie jednoznačně neprokázala výrazný terapeutický efekt, navíc v některých případech byly popsány závažné nežádoucí účinky (např. renální poškození či systémová hypertenze při léčbě cyklosporinem). Proto byly v poslední době částečně rehabilitovány v této indikaci kortikoidy podávané současně s preventivní léčbou ke snížení komplikací vyplývajících z osteoporózy. Jednoznačný efekt však prokázán nebyl.

Antifibrotická léčba kolchicinem resp. D-penicilaminem efekt neměla.

Nejnadějnější je léčba zlepšující cholestázu. V 80. letech minulého století byl náhodně popsán příznivý efekt na chronickou hepatitidu u nemocných, kteří byli pro cholelithiázu léčeni ursodeoxycholovou kyselinou (UDCA) (6). UDCA je terciární žlučová kyselina (primární žlučové kyseliny jsou tvořeny především v hepatocytech z cholesterolu, sekundární jsou konvertovány z primárních v ileu, céku a kolon a z jedné z nich – kyseliny ketolitocholové – je po reabsorbci v játrech epimerizována

Tabulka 2. Vzorec k výpočtu Mayo Risk Score

The Mayo Risk Score (R) = $(0.0295 * (\text{věk v letech})) + (0.5373 * \text{LN}(\text{celkový bilirubin v mg/dL})) - (0.8389 * (\text{sérový albumin v g/dL})) + (0.5380 * \text{LN}(\text{AST v IU/L})) + (1.2426 * (\text{body týkající se krvácení z jícnových varixů}))$
 LN – přirozený logaritmus. AST = aspartát aminotransferáza. Body týkající se krvácení z jícnových varixů: 0 pokud nebylo, 1 pokud ano. Každý bod zvýšení Mayo Risk Score (R) je spojen s 2,5 x zvýšením rizika úmrtí.

Tabulka 3. Childova-Pughova klasifikace modifikovaná pro PBC

Body	1	2	3
Ascites	nepřítomen	+ mírný	refrakterní
Encefalopatie (stupeň)	nepřítomna	1–2	3–4
Bilirubin (μmol/l)	<68	69–170	> 171
Albumin (g/l)	>35	28–35	<28
Protrombinový čas (prodl. o sekundy)	1–3	4–6	>6
Protrombinový čas (odpovídá INR)	<1,6	1,7–2,0	>2
Childovo-Pughovo skóre: vyjádřeno v bodech (minim. 5, maximum 15)			
Childova-Pughova klasifikace: A = 5–6 B = 7–9 C = 10–15			

UDCA; bylo by však přesnější nežli o kyselinách hovořit o žlučových solích, neboť ve žluči jsou žlučové kyseliny neutralizovány kationy Na a K). Za fyziologických podmínek tvoří UDCA asi 1 % žluči. V této souvislosti je zajímavé, že již ve staré Číně před více než 2000 lety léčili lékaři sušenou medvědí žlučí, která obsahuje vysoké procento UDCA, choroby jater a žlučových cest. Koncem 80. let byla publikována první studie s 15 nemocnými prokazující, že ursodeoxycholová kyselina v dávce 15 mg/kg a den sníží hladinu bilirubinu. Příznivý efekt UDCA

je patrně dán faktem, že méně toxická UDCA interferuje s retinovanými hydrofobními endogenními žlučovými kyselinami na membráně hepatocytu, navíc inhibuje vstřebávání endogenních žlučových kyselin v terminálním ileu (10). UDCA nemá vedlejší nežádoucí účinky (zřídka byly popsány nevýrazné bolesti v pravém hypochondriu). Předávkování se může projevit průjmy, které po vysazení léčby odezní. Pokud je UDCA nasazena až ve fázi jaterní cirhózy, je třeba nemocné sledovat častěji, v několika případech byla popsána dekompenzace choroby.

Ač u lidí nebyl popsán mutagenní potenciál, je doporučováno podávat UDCA u žen ve fertilním věku současně s bezpečnou antikoncepcí (v pokusech na zvířeti vyvolala vysoká dávka – 2 000 mg/kg – deformity ocasu). Doporučená dávka je 13–15 mg/kg s nejvyšší dávkou večer.

Byla provedena řada studií a publikovány dvě metaanalýzy 16 studií léčby PBC kyselinou ursodeoxychovou (4, 5). Hodnocení efektivity této léčby na přežití je velmi obtížné vzhledem k diverzitě studií a relativně časté indikaci k transplantaci jaterní. V každém případě byl prokázán příznivý vliv této léčby na biochemické ukazatele a nebyly popsány vedlejší nežádoucí účinky ani zhoršení osteoporózy. Tři velké studie navíc prokázaly, že léčba delší nežli čtyři roky oddálí jaterní transplantaci. Optimální je nasazení léčby již v prvních stadiích choroby, nežli dojde ke vzniku cirhotických změn. Vliv na zlepšení histologického nálezu jednoznačně prokázán nebyl (3). UDCA má však i další zajímavý efekt – studie z Mayo kliniky v Rochesteru prokázala významný efekt trvalého podávání UDCA na snížení incidence dysplázie a kolorektálního karcinomu u nemocných léčených pro cholestatické jaterní choroby (8).

Léčba UDCA není kauzální a chorobu nevyléčí. Je však v této indikaci léčbou standardní, neboť v řadě případů zpomalí progresi choroby. Otázkou do budoucna je kombinace s imunosupresivou. Bylo publikováno několik studií UDCA s methotrexatem,

kolchicinem, prednisolonem či v poslední době mycophenolatem. Žádná studie nebyla však dostatečně velká na to, aby případný benefit jednoznačně potvrdila.

Pokud přetrvává pruritus i při léčbě UDCA, je lékem volby cholestyramin. Mezi podáním cholestyraminu a UDCA (či jinou medikací) se doporučuje 4 hodinový časový odstup. U nemocných s hyperbilirubinemií jsou doporučeny vitamíny, především rozpustné v tucích. Je třeba sledovat případnou osteoporózu, upravit životní styl (cvičení) a event. suplementovat kalcium a vitamin D.

Pokud choroba přejde do stadia jaterní cirhózy, medikamentózní léčba nebývá příliš účinná a ne-

mocní jsou léčeni symptomaticky a dispenzarizováni, tak jak je obvyklé i u cirhóz jiné etiologie. Je třeba sledovat Child Pughovu klasifikaci, která je pro tuto diagnózu mírně modifikována a má vyšší hranice pro bilirubin (tabulka 3) a neváhat s odesláním nemocných do předtransplantační či transplantační poradny. Jaterní transplantace stále zůstává konečným řešením této choroby.

doc. MUDr. Jan Lata, CSc.

Interní gastroenterologická klinika FN
Jihlavská 20, Brno
e-mail: jlata@fnbrno.cz

Literatura

1. Ahrens EH, Rayne MA, Kunkle HG, et al. Primary biliary cirrhosis. *Medicine* 1950; 29: 299–364.
2. Combes B, Emerson SS, Flye NL. The primary biliary cirrhosis (PBC) ursodiol (UDCA) plus methotrexate (MTX) or its placebo study (PUMPS) – a multicentre randomized trial. *Hepatology* 2003; 38: 112A.
3. Corpechot C, Carrat F, Bonnard AM, Poupon RE, Poupon R. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2000; 32: 1196–1199.
4. Gluud C, Christensen E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; 1: CD000551.
5. Gouilis J, Leandro G, Burroughs AK. Randomised controlled trials of ursodeoxycholic acid therapy for primary biliary cirrhosis: a meta-analysis. *Lancet* 1999; 354: 1053–1060.
6. Leuschner U, Leuschner M, Sieratzki J, et al. Gallstone dissolution with ursodeoxycholic acid in patients with chronic active hepatitis and two years follow-up. A pilot study. *Dig. Dis. Sci.* 1985; 30: 642–649.
7. Mahl T, Shockcor W, Boyer JL. Primary biliary cirrhosis: survival of a large cohort of symptomatic and asymptomatic patients followed for 24 years. *J. Hepatol.* 1994; 20: 707–713.
8. Pardi DS, Lotus EV, Kremers WK, et al. Ursodeoxycholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2003; 124: 889–893.
9. Prince M, Chetwynd A, Newman W, Metcalf JV, James OFW. Survival and symptom progression in a geographically based cohort of patients with primary biliary cirrhosis: follow up for up to 28 years. *Gastroenterology* 2002; 133: 1044–1051.
10. Setchell KDR, Rodrigues CMP, Clerici C, et al. Bile acid concentrations in human and rat liver tissue and in hepatocyte nuclei. *Gastroenterology* 1997; 112: 226–235.