

\*Tomasz Walentek, Alina Chwist, Adam Miśkiewicz, Michał Żorniak, Marek Hartleb

## Pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych i inne choroby przebiegające z niszczeniem przewodów żółciowych

### Primary sclerosing cholangitis and other diseases associated with injury to the bile ducts

Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice  
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Marek Hartleb

#### Słowa kluczowe

przewody żółciowe, stwardniające zapalenie przewodów żółciowych, cholangiopatía

#### Key words

biliary ducts, sclerosing cholangitis, cholangiopathy

#### Adres/address:

\*Tomasz Walentek  
Klinika Gastroenterologii i Hepatologii  
Śląski Uniwersytet Medyczny  
ul. Medyków 14, 40-752 Katowice  
tel. +48 (32) 789-40-00  
tomasz.walente@gmail.com

#### Streszczenie

Pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych (PSC) jest chorobą autoimmunologiczną, której główną cechą jest postępujące uszkodzenie i włóknienie przewodów żółciowych dużego i średniego kalibru. Istnieje jednak wiele innych, o różnej częstotliwości występowania chorób, które swoim obrazem klinicznym i radiologicznym naśladują PSC. Wspólną cechą tych chorób jest postępujące cholestazyjne uszkodzenie wątroby spowodowane zniekształceniem przewodów żółciowych. Relatywnie nową i dotychczas słabo rozpoznawalną jednostką chorobową jest cholangiopatía stwardniająca związana z IgG4. Postępy w diagnostyce laboratoryjnej, dostęp do nowoczesnych technik obrazowania dróg żółciowych, a także migracje ludności przyczyniają się do coraz częstszego rozpoznawania rzadkich chorób destrukcyjnych przewodów żółciowych lub chorób uznawanych wcześniej za występujące wyłącznie poza Europą. Niniejszy artykuł ma na celu przybliżyć wiedzę o chorobach dróg żółciowych, których cechą – podobnie jak w PSC – jest niszczenie i włóknienie przewodów żółciowych. Należą do nich cholangiopatía stwardniająca związana z IgG4, nawracające ropne zapalenie dróg żółciowych, niedokrwienne zapalenie dróg żółciowych, biliopatía wrotna, eozynofilowe i mastocytowe zapalenie dróg żółciowych oraz cholangiopatía infekcyjna w przebiegu AIDS.

#### Summary

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is an autoimmune disease mainly characterized by progressive injury and fibrosis of biliary ducts of large and medium caliber. However, there are many other diseases of variable prevalence, which closely imitate PSC with its clinical and radiological images. A common feature of these diseases is the presence of progressive cholestatic liver damage caused by distortion of biliary ducts. Relatively new and still poorly recognized clinical entity is IgG4-related sclerosing cholangiopathy. A progress in laboratory diagnostics, improved access to modern of biliary imaging methods, as well as migrations of people contribute to increasing recognition of rare destructive cholangiopathies or diseases that have been regarded as occurring only beyond Europe. The purpose of this article is to inform on rare destructive cholangiopathies that like PSC lead to injury and fibrosis of biliary ducts. Into this group fall IgG4 related sclerosing cholangitis, recurrent pyogenic cholangitis, ischemic cholangitis, portal biliopathy, eosinophilic and mast cell cholangitis or AIDS-related infectious cholangiopathy.

#### Objaśnienie skrótów:

MR (ang. *magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny, MRCP (ang. *magnetic resonance cholangiopancreatography*) – cholangiopankreatografia rezonansu magnetycznego, EPCW – endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna, PSC (ang. *primary sclerosing cholangitis*) – pierwotne stwardniające zapalenie przewodów żółciowych, IgG4 – immunoglobuliny klasy G4, AIDS (ang. *acquired immunodeficiency syndrome*) – zespół nabytego niedoboru odporności, CEA (ang. *carcinoembryonic antigen*) – antygen rakowopłodowy, AIH (ang. *autoimmune hepatitis*) – autoimmunologiczne zapalenie wątroby, EUS (ang. *endoscopic ultrasonography*) – endoskopowa ultrasonografia, EC (ang. *eosinophilic cholangitis*) – eozynofilowe zapalenie przewodów żółciowych, HAART (ang. *highly active antiretroviral therapy*) – terapia antyretrowirusowa, MHC (ang. *major histocompatibility complex*) – cząsteczka głównego układu zgodności tkankowej

## WPROWADZENIE

Diagnostyka przyczyn cholestazy, definiowanej najczęściej jako upośledzenie przepływu żółci z wątroby do dwunastnicy, stanowi powszechny problem kliniczny, z którym spotykają się lekarze różnych specjalności. Różnicowanie etiologii cholestazy obejmuje zarówno schorzenia miąższu wątroby, jak i dróg żółciowych. Ze względu na powszechną dostępność badań biochemicznych i obrazowych wydaje się, że po wykluczeniu etiologii kamiczej i nowotworowej (najczęstsze przyczyny cholestazy) w diagnostyce różnicowej cenna jest wiedza na temat rzadkich obturacyjnych chorób dróg żółciowych.

Wtórne stwardniające zapalenie dróg żółciowych może swym obrazem nie tylko klinicznym, ale także morfologicznie przypominać pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary sclerosing cholangitis* – PSC), jednakże etiologia i patogenezą obu postaci zapalenia dróg żółciowych jest odmienna. Rozpoznanie PSC, zwłaszcza bez współistniejącej choroby zapalnej jelita, każdorazowo wymaga wykluczenia wtórnych przyczyn uszkodzenia dróg żółciowych. W niniejszej pracy dokonano przeglądu rzadko występujących chorób, których wspólną cechą jest ogniskowe lub rozlane uszkodzenie przewodów żółciowych.

## PIERWOTNE STWARDNIAJĄCE ZAPALENIE DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

**PSC jest chorobą cholestatyczną, której główną cechą jest przewlekłe zapalenie i włóknienie przewodów żółciowych. PSC występuje 0,9-1,3 osoby/100 tys./rok i dotyczy prawie dwukrotnie częściej mężczyzn niż kobiet.** Pierwszy przypadek PSC opisano na początku ubiegłego wieku i przez wiele lat rozpoznawanie to stawiano rzadko, głównie w zaawansowanych postaciach choroby, z powodu braku narzędzi diagnostycznych.

Cechą charakterystyczną PSC są odcinkowe zwężenia i poszerzenia dróg żółciowych wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych. Z czasem trwania choroby dochodzi do rozwoju marskości wątroby ze wszystkimi jej następstwami. Etiologia i patofizjologia choroby nie jest do końca poznana. Zasadnicze znaczenie przypisuje się mechanizmom immunologicznym i predyspozycji genetycznej (1). Choroba jest związana z polimorfizmami wielu genów, zwłaszcza głównego układu zgodności tkankowej (MHC) (2, 3). PSC aktualnie uznaje się za nietypową chorobę autoimmunologiczną, z brakiem charakterystycznych autoprzeciwciał oraz słabą odpowiedzią na leczenie immunosupresyjne. Z PSC bardzo często współwystępuje nieswoista choroba zapalna jelit, głównie wrzodziejące zapalenie jelita grubego (ok. 70% przypadków) i znacznie rzadziej autoimmunologiczne zapalenie wątroby (4). PSC czasem towarzyszą inne choroby, w których patogenezie biorą udział procesy autoimmunologiczne, np. zwłóknienie pozaotrzewnowe, autoimmunologiczne

zapalenie trzustki, cukrzyca, zapalenie tarczycy, reumatoidalne zapalenie stawów, choroba trzewna, toczeń układowy trzewny, zespół Sjögrena, śródmiąższowe zapalenie nerek oraz bielactwo (5). Wydaje się jednak, że wiele z opublikowanych opisów takich przypadków można by dzisiaj zakwalifikować jako chorobę stwardnieniową zależną od IgG4. Teoria immunomodulacyjno-infekcyjna rozwoju PSC nie wyklucza współdziałania niedokrwiennego.

W stadium niezaawansowanym przebieg kliniczny PSC może być bezobjawowy. W późniejszym okresie objawem dominującym bywa uporczywy świąd skóry, występujący zwłaszcza w nocy. Pojawiająca się żółtaczką z gorączką i bólami brzucha sugeruje zapalenie dróg żółciowych. W diagnostyce wykorzystuje się badania obrazujące drogi żółciowe. MRCP i EPCW posiadają porównywalną wartość diagnostyczną.

W terapii w zależności od potrzeby stosuje się antybiotyki o szerokim spektrum działania, a w przypadku dominującego zwężenia w przewodzie żółciowym wspólnym lub wątrobowym metody leczenia endoskopowego. Aktualnie brak jest jednoznacznych rekomendacji do stosowania kwasu ursodeoksycholowego. Istotnym elementem w prowadzeniu pacjentów z PSC jest nadzór onkologiczny. W porównaniu do zdrowej populacji, u chorych z PSC występuje zwiększone ryzyko wystąpienia raka dróg żółciowych oraz raka jelita grubego. Wobec ograniczonej czułości diagnostycznej badań cytologicznych lub histopatologicznych pochodzących z wymazów szczoteczkowych lub biopsji kleszczykowej śluzówki przewodów żółciowych oraz materiału pozyskanego z usuniętej protezy żółciowej u chorych z PSC ważne jest monitorowanie markerów nowotworowych CEA i CA19-9. W związku ze zwiększonym ryzykiem raka dróg żółciowych, w tym również pęcherzyka żółciowego, należy wykonywać corocznie badania ultrasonograficzne jamy brzusznej. U pacjentów z aktywną chorobą zapalną jelita rekomenduje się wykonywanie kolonoskopii w odstępach 12-miesięcznych. Dotychczasowe badania nie potwierdzają skuteczności kwasu ursodeoksycholowego w odniesieniu do czasu przeżycia bez transplantacji wątroby, a wysokie dawki tego leku (28-30 mg/kg) są przeciwwskazane. Stosowanie kwasu ursodeoksycholowego w dawkach poniżej 25 mg/kg wydaje się bezpieczne i może wpływać na obniżenie aktywności fosfatazy zasadowej, jednak znaczenie tego leku w chemoprewencji raka jelita u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie jest pewne. U chorych z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit należy pamiętać o okresowych badaniach parametrów wątrobowych w celu wykrycia wczesnego stadium PSC. Za PSC przemawiają utrzymujące się podwyższone aktywności fosfatazy zasadowej i  $\gamma$ -glutamylotranspeptydazy, a w miarę rozwoju choroby także stężenia bilirubiny, przy nie-

znacznie zwiększonej aktywności aminotransferaz (poniżej 2-3-krotności górnej granicy normy) (6).

W diagnostyce różnicowej PSC należy przede wszystkim uwzględnić stwardniające zapalenie dróg żółciowych zależne od IgG4, zespół nakładania PSC/AIH oraz raka dróg żółciowych. Powolny proces destrukcji dróg żółciowych prowadzi do marskości żółciowej. Pacjenci z niewydolnością wątroby, po wykluczeniu choroby nowotworowej przewodów żółciowych i pęcherzyka żółciowego, są poddawani procedurze kwalifikacyjnej do przeszczepienia wątroby.

## BILIOPATIA WROTNA

Biliopatia wrotna dotyczy nieprawidłowości wewnątrz- i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych oraz ściany pęcherzyka żółciowego u pacjentów z nadciśnieniem wrotnym, **która jest ona powikłaniem zakrzepicy, a znacznie rzadziej ucisku żyły wrotnej na odcinku pozawątrobowym (7)**. Biliopatia wrotna rzadko występuje w przebiegu marskości wątroby lub wrodzonego włóknienia wątroby.

Istotą choroby są odcinkowe zwężenia dróg żółciowych, będące konsekwencją ucisku przewodu żółciowego wspólnego lub ściany pęcherzyka żółciowego przez naczynia krążenia obocznego, które są elementem przekształcenia jamistego żyły wrotnej (5). Wśród możliwych mechanizmów tworzenia odcinkowych zwężeń przewodów żółciowych wymienia się również przyczyny niedokrwienne oraz infekcyjne. Biliopatia wrotna dotyczy najczęściej ludzi młodych, którzy przebyli zakrzepicę żyły wrotnej we wczesnym dzieciństwie.

W stadium początkowym biliopatia wrotna może przebiegać bezobjawowo, mimo podwyższonych aktywności enzymów cholestatycznych. W kilkunastu procentach przypadków stwierdza się kamicę przewodową. W diagnostyce biliopatii wrotnej najczęściej wykorzystuje się MRCP oraz EPCW (5, 8). Metoda endoskopowa pozwala na dilatację zwężeń, protezowanie dróg żółciowych oraz usuwanie złożeń. Ultrasonografia dopplerowska pozwala m.in. na rozpoznanie przebudowy jamistego żyły wrotnej. Cholangiogramy stanowią podstawę do trójstopniowej klasyfikacji biliopatii wrotnej, uwzględniającej rozległość i umiejscowienie zmian (klasyfikacja Chandra i Sarin). Stopień I rozpoznaje się, gdy choroba dotyczy zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, w stopniu II zajęte są przewody wewnątrzwątrobowe, a w stopniu III drogi zewnątrzwątrobowe wraz z jednostronnym (IIIa) lub obustronnym (IIIb) zajęciem przewodów wewnątrzwątrobowych (9).

W przypadku niepowodzenia leczenia endoskopowego u chorych z klinicznie istotną biliopatią wrotną należy rozważyć chirurgiczne leczenie za pomocą naczyniowego zespolenia wrotnoukładowego lub rzadziej hepatojejunostomii (10). Nieleczona biliopatia wrotna prowadzi do rozwoju wtórnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych. W tym stadium choroba wymaga wnikliwego różnicowania przede wszystkim z PSC (11).

## NAWRACAJĄCE ROPNE ZAPALENIA DRÓG ŻÓLCIOWYCH

Kolejną chorobą, którą należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej PSC, jest nawracające ropne zapalenie dróg żółciowych (ang. *recurrent pyogenic cholangitis*). Jest to powtarzające się bakteryjne zapalenie dróg żółciowych związane z utrudnieniem odpływu żółci wynikającym z obecności barwnikowych złożeń w wewnątrzwątrobowych przewodach żółciowych. W chorobie tej występują odcinkowe zwężenia i poszerzenia dróg żółciowych. **Choroba ma związek z zakażeniami pasożytniczymi i występuje głównie w południowo-wschodniej Azji, szczególnie na terenach wiejskich.** Z tego powodu patologia ta nosi również nazwę choroby z Hongkongu lub orientального zapalenia dróg żółciowych i wątroby. Zapadalność na nawracające ropne zapalenie dróg żółciowych zmniejsza się wraz z oddalaniem się od terenów endemicznych, jednak sporadycznie choroba ta występuje także w krajach zachodnich, zwykle u imigrantów z Azji. Chorują z taką samą częstością kobiety i mężczyźni, najczęściej o niskim poziomie socjoekonomicznym, między trzecią i piątą dekadą życia (5,11).

Pasożytami odpowiedzialnymi za występowanie choroby są najczęściej nicienie *Ascaris lumbricoides* oraz przywry *Fasciola hepatica*, *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* i *Opisthorchis felinus* (9). Dostają się one do przewodu pokarmowego człowieka przez spożycie zainfekowanej wody lub surowego mięsa ryb. Do dróg żółciowych przedostają się drogą krwionośną lub poprzez brodawkę Vatera. Wieloletnie bytowanie pasożytów w drogach żółciowych wywołuje stan zapalny w ścianie i wokół dróg żółciowych z przerostem nabłonka, metaplastacją komórek produkujących śluz i włóknieniem okołoprzewodowym. W miarę trwania choroby powstają liczne przewężenia i prestenotyczne poszerzenia dróg żółciowych. Utrudniony odpływ żółci oraz jej nadkażenia bakteryjne, głównie bakteriami *Escherichia coli*, są przyczyną nawracających ropnych zapaleń dróg żółciowych, co przyspiesza procesy uszkodzeniowe drzewa żółciowego. Zastój żółci, nadmierna ilość śluzu, agregacja bakterii i/lub jaj pasożytów sprzyjają formowaniu się barwnikowych złożeń wewnątrzprzewodowych.

Choroba manifestuje się nawracającymi bólami brzucha, gorączką, dreszczami, świądem skóry, osłabieniem oraz żółtaczką. Przebieg choroby mogą wikłać posocznica, ropnie wątroby, perforacja przewodów żółciowych, zakrzepica żyły wrotnej lub ostre zapalenie trzustki. Po wielu latach może rozwinąć się wtórna marskość żółciowa, przewlekłe zapalenie trzustki oraz rak dróg żółciowych (12-14).

W badaniach laboratoryjnych obserwuje się głównie wzrost parametrów stanu zapalnego i cholestazy. Diagnostyka zakażeń pasożytniczych opiera się na badaniach serologicznych i badaniu stolca. W badaniach obrazowych, głównie MRCP i EPCW, w poszerzonych wewnątrzwątrobowych przewodach żółciowych często

stwierdza się obecność złożeń i powietrza (aerobilia), a rzadziej ropnie wątroby.

W leczeniu największe znaczenie przypada antybiotykowi o szerokim spektrum działania oraz metodom endoskopowym, zapewniającym drenaż dróg żółciowych (15). W przypadku udokumentowanej choroby pasożytniczej konieczne jest leczenie antyhelmintyczne. W cięższych przypadkach nawracającego zapalenia dróg żółciowych, z bardzo licznymi złożami w wewnątrzwątrobowych przewodach żółciowych, należy rozważyć leczenie transplantacyjne (12).

### NIEDOKRWIENNE ZAPALENIE DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Przewody żółciowe otrzymują krew ze splotów tętniczych, pochodzących z tętnicy wątrobowej i jej odgałęzień, dlatego istotne zaburzenia przepływu krwi w tętnicy wątrobowej mogą powodować niedokrwienne uszkodzenie dróg żółciowych zarówno na poziomie małych, jak i większych przewodów żółciowych (16). W wyniku niedokrwienia nabłonka dróg żółciowych, który w porównaniu z hepatocytami ma znacznie mniejsze zdolności regeneracyjne, dochodzi do atrofii małych przewodów żółciowych, zmierzającej do ich całkowitego zaniku, czyli duktopenii (5). Równolegle toczące się procesy naprawcze przyczyniają się do włóknienia przestrzeni wrotnych. W śluzowce większych przewodów żółciowych pojawiają się nadżerki, a w niedokrwieniu dużego stopnia perforacja ściany przewodów. Procesy naprawcze prowadzą do powstania pozapalnych zwężeń zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych.

Niedokrwienne zapalenie dróg żółciowych spowodowane zakrzepicą tętnicy wątrobowej bywa powikłaniem przeszczepienia wątroby, występującym z częstością 2-19% (17). Do uszkodzenia dróg żółciowych może dojść u osób leczonych w oddziałach intensywnej terapii z powodu ciężkich urazów mechanicznych, z towarzyszącą hipotonią, hipoksją, posocznicą lub z powodu stosowania leków wazopresyjnych (18-20). Niedokrwienie dróg żółciowych może pojawić się także w trakcie leczenia przeciwnowotworowego, kiedy lek cytostatyczny podaje się bezpośrednio do tętnicy wątrobowej, np. 5-fluorouracyl w przebiegu paliatywnego leczenia przerzutów raka gruczołowego do wątroby (21). Pojedyncze przypadki niedokrwiennego uszkodzenia przewodów żółciowych opisano także w przebiegu niedokrwistości sierpowatej lub zapalenia małych naczyń (22, 23).

Obraz kliniczny i radiologiczny dróg żółciowych przypomina PSC (24). Wraz z pogarszaniem się drenażu żółciowego pojawiają się uczucie zmęczenia, świąd skóry, bóle nadbrzusza, a w końcu żółtaczka. Gorączka i dreszcze świadczą o wystąpieniu bakteryjnego zapalenia dróg żółciowych. Leczenie zwężeń w przebiegu niedokrwiennego zapalenia dróg żółciowych opiera się głównie na rozszerzaniu balonowym, protezowaniu endoskopowym (13), a w cięższych przypadkach na leczeniu operacyjnym oraz (re)transplantacji wątroby (25).

### CHOLANGIOPATIA ZWIĄZANA Z IGG4

Cholangiopatia związana z IgG4 (cholangiopatia IgG4) jest wątrobowo-żółciową manifestacją choroby stwardnieniowej zależnej od IgG4, charakteryzującej się wielonarządowym włókniejącym zapaleniem z obecnością w nacieku zapalnym plazmacytów prezentujących na swej powierzchni IgG4 z często podwyższonym stężeniem tej klasy immunoglobulin we krwi obwodowej (26). Choroba stwardnieniowa zależna od IgG4 była do niedawna uważana za bardzo rzadkie schorzenie, którego zróżnicowane oblicza są obecnie coraz lepiej poznawane. Najczęstszymi postaciami tej choroby jest autoimmunologiczne zapalenie trzustki oraz cholangiopatia IgG4, które mogą występować łącznie lub osobno (27). Innymi uczestniczącymi w chorobie stwardnieniowej zależnej od IgG4 narządami mogą być: ślinianki, gruczoły łzowe, nerki, płuca, węzły chłonne, duże naczynia tętnicze, żołądek, oko, gruczoł krokowy, jądra lub tarczyca.

Patogeneza cholangiopatii IgG4 jest słabo poznana. Dotychczas nie wiadomo, czy przeciwciała IgG4 odgrywają rolę w procesach zapalno-uszkodzeniowych, czy też przeciwdziałają immunologicznej stymulacji wywołanej przez nieznaną antygen. W warunkach fizjologicznych IgG4 stanowi najmniejszą frakcję immunoglobuliny G, jednak ulega ona zwiększeniu w warunkach przewlekłej stymulacji immunologicznej. Przeciwciała IgG4 są niezdolne do wiązania składowej dopełniacza C1q (28). Badania zajmujące się analizą dominujących limfocytarnych klonów receptorowych BCR dla IgG4 we krwi i w tkankach sugerują, że pobudzone limfocyty B odgrywają główną rolę w chorobie stwardnieniowej zależnej od IgG4, jednak antygen odpowiedzialny za wyzwolenie humoralnej odpowiedzi immunologicznej nie został zidentyfikowany (29). Należy zauważyć, że większość chorych z cholangiopatią IgG4 to mężczyźni powyżej 60 roku życia (30). Te fakty stoją w silnej sprzeczności z profilem chorych z innymi autoimmunologicznymi chorobami przewodów żółciowych, których przykładem jest pierwotna marskość żółciowa.

Typowym obrazem klinicznym cholangiopatii IgG4 jest bezbólowa żółtaczka, pojawiająca się u starszego mężczyzny. Chorobie może towarzyszyć eozynofilia oraz zwiększone stężenie immunoglobuliny E. W około 10% przypadków z cholangiopatią IgG4 współistnieje wrzodziejące zapalenie jelita grubego. Żółtaczka jest spowodowana zmianami zapalnymi toczącymi się w drogach żółciowych, lecz może być także wynikiem ucisku dróg żółciowych przez guz zapalny trzustki lub pakiety powiększonych węzłów chłonnych. Rzadziej choroba dotyczy pęcherzyka żółciowego, wywołując jego bezkamicze zapalenie lub wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, czasem prowadząc czasem do powstania zapalnego guza rzekomego wątroby (31). Dylematy diagnostyczne wynikają z faktu, iż choroba ta pozbawiona jest wysoce czułego markera diagnostycznego. U około 30% chorych przed rozpoznaniem cholangiopatii IgG4 dochodziło do wykonania

rozległego zabiegu operacyjnego na trzustce bądź drogach żółciowych w podejrzeniu złośliwej choroby nowotworowej (32). Kryteria diagnostyczne obejmują wykładniki kliniczne, biochemiczne, radiologiczne i histopatologiczne. Stężenia IgG4 są często podwyższone, ale nie mają decydującego znaczenia diagnostycznego w stężeniach nieprzekraczających czterokrotnie górnej granicy normy (33). Niestety umiarkowanie zwiększone stężenia tej immunoglobuliny mogą występować w chorobach, które wymagają różnicowania z cholangiopatią IgG4, tj. PSC, raku dróg żółciowych lub raku trzustki. Ponadto u 10-20% chorych z cholangiopatią IgG4 nie stwierdza się zwiększonego stężenia surowiczego IgG4 w momencie wystąpienia objawów chorobowych (34). Stężenia IgG4 przekraczające wartości prawidłowe, jednak nieosiągające wysokich wartości, mają ograniczoną przydatność diagnostyczną z powodu niskiej czułości i swoistości. W tych okolicznościach podstawę diagnostyczną stanowi badanie histopatologiczne biopsjatu tkankowego z ujawnieniem komórek wrzecionowatych oraz limfocytów i plazmacytów prezentujących IgG4 (35). Ze względu na trudności w uzyskiwaniu materiału ze ściany przewodów żółciowych, alternatywą diagnostyczną jest badanie mikroskopowe wycinków z brodawki Vatera lub materiału biopsyjnego wątroby (ponad 10 komórek IgG4 pozytywnych w dużym polu widzenia). Rozpoznanie cholangiopatii IgG4 może także opierać się na współwystępowaniu typowego obrazu radiologicznego trzustki lub innej brzusznej bądź pozabrzusznej manifestacji choroby stwardnieniowej zależnej od IgG4. Niestety prawidłowe rozpoznanie często bywa wynikiem dopiero badania histopatologicznego materiału resekcyjnego dużych przewodów żółciowych lub trzustki.

W badaniach radiologicznych stwierdza się odcinkowe zwężenia w drogach żółciowych zewnątrzwątrobowych, najczęściej dolnego odcinka przewodu żółciowego wspólnego, oraz pogrubienie ich ścian. Obrazy radiologiczne cholangiopatii IgG4 mogą prezentować jednak zmiany bardzo podobne do PSC lub raka przewodów żółciowych. Ośrodki zajmujące się diagnostyką chorób dróg żółciowych powinny dysponować możliwością oznaczania stężenia IgG4, ponieważ przeciwciała te występują w istotnie zwiększonych stężeniach u około 15% chorych z rozpoznaniem PSC. Stężeniem IgG4 najlepiej różnicującym PSC i cholangiopatią IgG4 jest 250 mg/dl.

**W leczeniu cholangiopatii IgG4 podstawowa rola przypada kortykosteroidom.** Odpowiedź na leczenie jest zwykle bardzo dobra z wycofywaniem się zmian morfologicznych i zmniejszeniem stężenia surowiczego IgG4 oraz aktywności fosfatazy zasadowej, często już po pierwszym miesiącu leczenia. Dowodem skuteczności leczenia jest także możliwość usunięcia protezy żółciowej bez dalszej konieczności stentowania przewodów żółciowych. U większości pacjentów konieczne jest podtrzymujące leczenie immunosupresyjne w celu prewencji nawrotu choroby (36).

## EOZYNOFILOWE ZAPALENIE DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

Eozynofilowe zapalenie dróg żółciowych (ang. *eosinophilic cholangitis* – EC) jest bardzo rzadkim schorzeniem, opisanym po raz pierwszy przez Leegaarda w 1980 roku (37). Przyczyny tej choroby nie są znane, a przebieg jest na ogół łagodny, z tendencją do samoograniczenia. Obraz kliniczny i histopatologiczny wymaga różnicowania z innymi, w tym również złośliwymi chorobami dróg żółciowych. Eozynofilowe zapalenie dróg żółciowych wchodzi w skład szerszego spektrum chorób, cechujących się obecnością nacieków z granulocytów kwasochłonnych. Ta grupa chorób jest bardzo niejednorodna pod względem rokowania i przebiegu klinicznego, od stosunkowo łagodnego, jak w przypadku EC, aż po źle rokujący idiopatyczny zespół hipereozynofilowy (38).

Istotą EC jest proces zapalny i destrukcyjny w obrębie ścian przewodów żółciowych, mogący prowadzić do powstania zwężeń z zaburzeniami odpływu żółci. W badaniach obrazowych eozynofilowe zapalenie dróg żółciowych wymaga różnicowania z PSC i rakiem dróg żółciowych. Ultrasonografia, MRCP lub EPCW dostarczają dodatkowych informacji na temat stopnia i rozległości deformacji przewodów żółciowych, jednak nie pozwalają na jednoznaczne ustalenie rozpoznania (39). Wartość diagnostyczną może posiadać wymaz szczoteczki z dróg żółciowych, lecz rozstrzygające dla postawienia rozpoznania jest badanie histopatologiczne (40). Należy jednak pamiętać, że obecność nacieków eozynofilowych towarzyszy na ogół zakażeniom pasożytniczym, grzybiczym lub uszkodzeniom polekowym przewodów żółciowych. Z kolei obecność eozynofili w przestrzeniach wrotnych bywa także cechą autoimmunologicznego zapalenia dróg żółciowych, pierwotnej żółciowej marskości wątroby oraz PSC (41-44).

Większość dotychczas opisanych przypadków EC została rozpoznana na podstawie badania materiału pooperacyjnego (37). Matsumoto i wsp. (45) zaproponowali następujące kryteria diagnostyczne EC:

1. obecność pogrubienia ściany przewodów żółciowych i/lub objawy upośledzonego przepływu żółci,
2. obecność nacieków eozynofilowych w badaniu histopatologicznym wątroby,
3. ustępowanie zmian samoistnie bądź po terapii glikokortykosteroidami.

## MASTOCYTOWE ZAPALENIE PRZEWODÓW ŻÓŁCIOWYCH

Do tej pory odnotowano w literaturze tylko pojedynczy przypadek nacieku przewodów żółciowych przez komórki tuczne. Baron i wsp. opisali chorą z układową mastocytozą o wieloletnim przebiegu, u której wystąpiły stopniowo narastające bóle w jamie brzusznej, wodobrzusze oraz pogrubienie ścian przewodów żółciowych w badaniach radiologicznych (46). Biopsja wątroby wykazała gęste nacieki zapalne złożone z komórek tucznych, natomiast w EPCW uwidoczniło zmiany o charakterze przewężeń i poszerzeń, jak

w klasycznym PSC. Wymaz szczoteczki pobrany z żółciowych przewodów wewnątrzwątrobowych potwierdził nacieczenie komórkami tucznyymi, które autorzy uznali za przyczynę cholangiopatii. Niektórzy badacze przypisują mastocytom rolę w progresji włóknienia wątroby w przebiegu PSC (47). Wynika to z faktu, iż komórki tuczne wykazują związek z fibrogenezą, proliferacją komórek nabłonka oraz metaplastacją i rekrutacją komórek zapalnych (48).

## CHOLANGIOPATIA W PRZEBIEGU AIDS

Cholangiopatia w przebiegu AIDS została po raz pierwszy opisana w 1986 roku (49) i aktualnie, w dobie rozwoju terapii antyretrowirusowej, zaliczana jest do rzadkich schorzeń dróg żółciowych (50). Przyczyny cholangiopatii nie są do końca wyjaśnione, jednak przynajmniej w części udowodniono związek z zakażeniami oportunistycznymi, wśród których szczególną rolę odgrywają zakażenia wirusem cytomegalii i *Cryptosporidium* spp., a także *Microsporidia*, *Cyclospora* i *Mycobacterium avium complex* (46, 51). Cholangiopatia związana jest z niewydolnością układu immunologicznego, gdy liczba limfocytów CD4+ jest mniejsza od 100/mm<sup>3</sup>, co zdarza się u osób nieleczonych bądź w przypadku szybkiego rozwoju lekooporności. Schorzenie to jest częste w krajach rozwijających się ze względu na dużą liczbę zakażeń oraz ograniczoną dostępność leczenia (52).

Objawy kliniczne cholangiopatii w przebiegu AIDS są na ogół niecharakterystyczne, szczególnie w początkowym stadium choroby, i obejmują bóle w pra-

wym podżebrzu, stany podgorączkowe, biegunkę oraz utratę masy ciała. U prawie wszystkich pacjentów dochodzi do znacznego zwiększenia aktywności fosfatazy zasadowej, natomiast aminotransferazy są jedynie nieznacznie podwyższone. Żółtaczką jest rzadkim objawem choroby, a stężenie bilirubiny w surowicy często pozostaje w granicach wartości prawidłowych (53). Aktualnie największą rolę w rozpoznaniu i diagnostyce różnicowej przypisuje się MRCP. Można uwidocznić segmentalne zwężenia zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, czasem obserwuje się wieloogniskowe, rozlane zwężenia w przewodach żółciowych wewnątrzwątrobowych (50, 54).

### Leczenie cholangiopatii w przebiegu AIDS

opiera się przede wszystkim na terapii antyretrowirusowej HAART (ang. *highly active antiretroviral therapy*) (55). Leki przeciwbakteryjne i przeciwprzywrotnikowe są na ogół nieskuteczne. Zastosowanie kwasu ursodeoksycholowego zmniejsza biochemiczne cechy cholestazy, bez znaczącego wpływu na stan kliniczny pacjentów (56). Sfinkterotomia endoskopowa oraz zabiegi endoskopowego protezowania dróg żółciowych przynoszą pożądany skutek w postaciach choroby, którym towarzyszą zwężenie w obrębie brodawki Vatera lub dróg żółciowych. Wystąpienie cholangiopatii jest zazwyczaj związane ze znacznym zaawansowaniem AIDS, co znacząco pogarsza rokowanie, choć postęp w dziedzinie farmakoterapii wydłużył w tych stadiach choroby medianę przeżycia, szacowaną przez niektórych autorów na 34 miesiące (51).

## PIŚMIENNICTWO

- Singh S, Talwalkar JA: Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(8): 898-907.
- Folseraas T, Melum E, Franke A et al.: Genetics in primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25(6): 713-726.
- Karlsen TH, Kaser A: Deciphering the genetic predisposition to primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2011; 31(2): 188-207.
- Rupp C, Mummelthel A, Sauer P et al.: Non-IBD immunological diseases are a risk factor for reduced survival in PSC. *Liver Int* 2013; 33(1): 86-93.
- Habior A: Primary sclerosing cholangitis – diagnosis and treatment. *Gastroenterologia Kliniczna* 2010; 2(1): 14-23.
- Habior A, Hartleb M, Milkiewicz P et al.: Hepatology Group of Polish Society of Gastroenterology recommendations for cholestatic liver diseases – adaptation of European guidelines. *Gastroenterologia Kliniczna* 2013; 5(1): 5-39.
- Abdalian R, Heathcote EJ: Sclerosing cholangitis: a focus on secondary causes. *Hepatology* 2006; 44(5): 1063-1074.
- Sumathi B, Randhir J, Sekhar KS et al.: Portal biliopathy. *J Assoc Physicians India* 2006; 54: 483-484.
- Chandra R, Kapoor D, Tharakan A et al.: Portal biliopathy. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16(10): 1086-1092.
- D'Souza MA, Desai D, Joshi A et al.: Bile duct stricture due to caused by portal biliopathy: Treatment with one-stage portal-systemic shunt and biliary bypass. *Indian J Gastroenterol* 2009; 28(1): 35-37.
- Pilankar KS, Amarapurkar AD, Joshi RM et al.: Hepatolithiasis with biliary ascariasis-a case report. *BMC Gastroenterol* 2003; 20(3): 35.
- Sperling RM, Koch J, Sandhu JS et al.: Recurrent pyogenic cholangitis in Asian immigrants to the United States: natural history and role of therapeutic ERCP. *Dig Dis Sci* 1997; 42(4): 865-871.
- Chou ST, Chan CW: Recurrent pyogenic cholangitis: a necropsy study. *Pathology* 1980; 12(3): 415-428.
- Bergman S, Di Carlo A, Chaudhury P et al.: Recurrent pyogenic cholangitis in a white woman. *Can J Surg* 2007 Oct; 50(5): E9-10.
- Lau GK, Ng M, Wu WH et al.: The use of endoscopy in liver diseases. *Hong Kong Med J* 1997; 3(3): 267-273.
- Batts KP: Ischemic cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1998; 73(4): 380-385.
- Fisher A, Miller CH: Ischemic-type biliary strictures in liver allografts: the Achilles heel revisited? *Hepatology* 1995; 21(2): 589-591.
- Champion HR, Jones RT, Trump BF et al.: Post-traumatic hepatic dysfunction as a major etiology in post-traumatic jaundice. *J Trauma* 1976; 16(8): 650-657.
- Engler S, Elsing C, Flechtenmacher C et al.: Progressive sclerosing cholangitis after septic shock: a new variant of vanishing bile duct disorders. *Gut* 2003; 52(5): 688-693.
- Benninger J, Grobholz R, Oeztuerk Y et al.: Sclerosing cholangitis following severe trauma: description of a remarkable disease entity with emphasis on possible pathophysiologic mechanisms. *World J Gastroenterol* 2005; 11(27): 4199-4205.
- Ludwig J, Kim CH, Wiesner RH et al.: Floxuridine-induced sclerosing cholangitis: is ischemic cholangiopathy? *Hepatology* 1989; 9(2): 215-218.
- Chuang E, Ruchelli E, Mulberg AE: Autoimmune liver disease and sickle cell anemia in children: a report of three cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997; 19: 159-162.
- Fraile G, Rodriguez-Garcia JL, Moreno A: Primary sclerosing cholangitis associated with systemic sclerosis. *Postgrad Med J* 1991; 67: 189-192.
- Vitellas KM, Keogan MT, Freed KS et al.: Radiologic manifestations of sclerosing cholangitis with emphasis on MR cholangiopancreatography. *Radiographics* 2000; 20(4): 959-975.
- Schlitt HJ, Meier PN, Nashan B et al.: Re-constructive surgery for ischemic-type lesions at the bile duct bifurcation after liver transplantation. *Ann Surg* 1999; 229(1): 137-145.
- Khosroshahi A, Stone JH: A clinical overview of IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23(1): 57-66.

27. Björnsson ECS, Smyrk TC, Lindor K: Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology* 2007; 45(6): 1547-1555.
28. van der Neut Kolfschoten M, Schuurman J, Losen M et al.: Anti-Inflammatory Activity of Human IgG4 Antibodies by Dynamic Fab Arm Exchange. *Science* 2007 Sep 14; 317(5844): 1554-1557.
29. Maillette de Buy Wenniger LJ, Doorenspleet ME, Klarenbeek PL et al.: Immunoglobulin G4+ clones identified by next-generation sequencing dominate the B cell receptor repertoire in immunoglobulin G4 associated cholangitis. *Hepatology* 2013 Jun; 57(6): 2390-2398.
30. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K et al.: Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009 Nov; 58(11): 1504-1507.
31. Grygiel-Górniak B, Puszczewicz M: IgG4-related diseases – a new look in rheumatology. *Reumatologia* 2013; 51(4): 284-292.
32. Erdogan D, Kloek JJ, ten Kate FJ et al.: Immunoglobulin G4-related sclerosing cholangitis in patients resected for presumed malignant bile duct strictures. *Br J Surg* 2008 Jun; 95(6): 727-734.
33. Oseini AM, Chaiteerakij R, Shire AM et al.: Utility of serum immunoglobulin G4 in distinguishing immunoglobulin G4-associated cholangitis from cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011 Sep 2; 54(3): 940-948.
34. Kamisawa T, Takuma K, Tabata T et al.: Serum IgG4-negative autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011 Jan; 46(1): 108-116.
35. Deshpande V, Zen Y, Chan JK et al.: Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012 Sep; 25(9): 1181-1192.
36. Ghazale A, Chari ST, Zhang L et al.: Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008 Mar; 134(3): 706-715.
37. Leegaard M: Eosinophilic cholecystitis. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1980; 146(4): 295-296.
38. Song HH, Byun JY, Jung SE et al.: Eosinophilic cholangitis: US, CT, and cholangiography findings. *J Comput Assist Tomogr* 1997; 21(2): 251-253.
39. Fauci AS, Harley JB, Roberts WC et al.: The idiopathic hypereosinophilic syndrome – clinical, pathophysiology and therapeutic considerations. *Annals of Internal Medicine* 1982; 97: 78-92.
40. Nashed C, Sakpal SV, Shusharina V, Chamberlain RS: Eosinophilic cholangitis and cholangiopathy: a sheep in wolves clothing. *HPB Surg* 2010; 2010: 906496.
41. Yamazaki K, Nakadate I, Suzuki K et al.: Eosinophilia in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 516-522.
42. Butler TW, Feintuch TA, Caine WP Jr: Eosinophilic cholangitis, lymphadenopathy, and peripheral eosinophilia: a case report. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 572-575.
43. Rosengart TK, Rotterdam H, Ranson JH: Eosinophilic cholangitis: a self-limited cause of extrahepatic biliary obstruction. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 582-585.
44. Balzer K, Hotz J, Goebell H: Eosinophilia as a diagnostic clue to primary sclerosing cholangitis (authors transl). *Z Gastroenterol* 1980; 18: 89-93.
45. Matsumoto N, Yokohama K, Nakai K et al.: A case of eosinophilic cholangitis: imaging findings of contrast-enhanced ultrasonography, cholangioscopy, and intraductal ultrasonography. *World Journal of Gastroenterology* 2007; 13(13): 1995-1997.
46. Baron TH, Koehler RE, Rodgers WH et al.: Mast cell cholangiopathy: another cause of sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1995; 109(5): 1677-1681.
47. Ishii M, Iwai M, Harada Y et al.: A role of mast cells for hepatic fibrosis in primary sclerosing cholangitis. *Hepatol Res* 2005; (3): 127-131.
48. Gurish MF, Austen KF: The diverse roles of mast cells. *J Exp Med* 2001; 194(1): F1-5.
49. Margulis SJ, Honig CL, Soave R et al.: Biliary track obstruction in the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 105(2): 207-210.
50. Chen XM, Keithly JS, Paya CV et al.: Cryptosporidiosis. *N Engl J Med* 2002; 346: 1723-1731.
51. Bouche H, Housset C, Dumont JL et al.: AIDS-related cholangitis: diagnostic features and course in 15 patients. *J Hepatol* 1993; 17: 34-39.
52. Devarbhavi H, Sebastian T, Seetharamu SM et al.: HIV/AIDS cholangiopathy: clinical spectrum, cholangiographic features and outcome in 30 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2010; 25: 1656-1660.
53. Tonolini M, Bianco R: HIV-related/AIDS cholangiopathy: pictorial review with emphasis on MRCP findings and differential diagnosis. *Clin Imaging* 2013; 37(2): 219-226.
54. Bilgin M, Balci NC, Erdogan A et al.: Hepatobiliary and pancreatic MRI and MRCP findings in patients with HIV infection. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 228-232.
55. Teare JP, Daly CA, Rodgers C et al.: Pancreatic abnormalities and AIDS related sclerosing cholangitis. *Genitourin Med* 1997; 73: 271-273.
56. Yusuf TE, Baron TH: AIDS cholangiopathy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7: 111-117.

otrzymano/received: 05.03.2014  
zaakceptowano/accepted: 12.05.2014