Primarni sklerozirajući kolangitis

Brkić, Ivona

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:967787

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**



Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository







SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivona Brkić

Primarni sklerozirajući kolangitis

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Ivona Brkić

Primarni sklerozirajući kolangitis

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkoj bolnici Merkur, Klinici za unutarnje bolesti, Zavodu za gastroenterologiju pod vodstvom Doc. dr. sc. Anne Mrzljak, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Mentor rada: Doc.dr.sc. Anna Mrzljak

Popis kratica:

PSK - primarni sklerozirajući kolangitis

ANA - antinuklearna protutijela

p-ANCA - perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska protutijela

AGLM - protutijela na glatku muskulature

RF - reumatoidni faktor

ERCP - endoskopska retrogradna kolangiopankretografija

MRCP - magnetnorezonantna kolangiopankreatografija

TNF – *eng.* tumor necrosis factor

UDCA – ursodeoksikolna kiselina

Sadržaj

1. UVOD 1
2. EPIDEMIOLOGIJA 2
3. ETIOPATOGENEZA 4
4. KLINIČKA SLIKA 5
4.1. Simptomi i znakovi 5
4.2. Drugi oblici primarnog sklerozirajućeg kolangitisa 6
4.2.1. Primarni sklerozirajući kolangitis malih žučnih vodova 6
4.2.2. Sindrom preklapanja autoimunog hepatitisa i PSK-a 6
4.2.3. IgG4- udruženi sklerozirajući kolangitis 6
4.3. Komplikacije bolesti 7
4.3.1. Komplikacije kronične kolestatske bolesti jetre 7
4.3.2. Komplikacije primarnog bilijarnog kolitisa 8
4.3.3. Komplikacije portalne hipertenzije 9
4.4. Progresija bolesti 10
5. DIJAGNOSTIKA 11
5.1. Biokemijski parametri 11
5.2. Imunološki parametri 11
5.3. Radiološki parametri 12
5.4. Histološki parametri 13
6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA 14
7. LIJEČENJE 14
7.1. Medikamentno liječenje 14
7.1.1. Imunosupresivno liječenje 14
7.1.2. Kelatori 15
7.1.3. Kortikosteroidi 15
7.1.4. Ursodeoksikolna kiselina 16

7.1.5. Lijekovi u fazi istraživanja 17
7.2. Endoskopsko liječenje 18
7.3. Transplantacija jetre 19
8. LITERATURA 20
9. ŽIVOTOPIS 24

SAŽETAK

Primarni sklerozirajući kolangitis (PSK) kronična je kolestatska bolest jetre nepoznate etiologije karakterizirana progresivnom upalom i fibrozom koja vodi do multifokalnih striktura intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova. Bolest obično polagano napreduje kroz period od 10 do 15 godina razvitkom ciroze jetre i njezinim komplikacijama portalnom hipertenzijom i u konačnici zatajenjem jetrenih funkcija. Epidemiologija PSK u općoj populaciji još uvijek nije točno utvrđena. Oko 70% oboljelih čine muškarci, a prosječna dob pri dijagnozi je 40 godina. U otprilike 75% slučajeva udružena je s crijevnom upalnom bolešću. Smatra se da je bolest multifaktorska te da je za njen razvitak potrebno djelovanje okolišnih čimbenika u genetski predisponiranih pojedinaca koji pokretanjem autoimunih procesa dovode do oštećenja kolangiocita i progresivne fibroze. Komplikacije bolesti uključuju kolelitijazu, koledoholitijazu, bilijarne strikture, kolangiokarcinom, hepatocelularni karcinom, kolorektalni karcinom, pogotovo u pacijenata s ulceroznim kolitisom. Zlatni je standard za dijagnozu PSK endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija, a tipičan nalaz predstavljaju multifokalna segmentalna suženja s dilatiranim vodovima koji daju izgled krunice. Zasada ne postoji medikamentna terapija za koju je dokazano da usporava progresiju bolesti, ali antibiotici i monoklonalno protutijelo s antifibrotičkim učinkom daju obećavajuće rezultate. U terminalnom stadiju bolesti učinkovita je transplantacija jetre.

Ključne riječi: primarni sklerozirajući kolangitis, fibroza, ciroza, transplantacija jetre

ABSTRACT

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a chronic cholestatic liver disease of unknown etiology, characterised by progressive inflammation and fibrosis which results in multifocal intrahepatic and extrahepatic biliary strictures. The disease usually develops slowly during a period of 10 to 15 years by developing liver cirrhosis, which causes portal hypertension and, ultimately, liver failure. The epidemiology of PSC in the general population has not been precisely determined. Approximately 70% of patients are men, with a mean age at diagnosis of 40. In approximately 75% of cases, the patients also have inflammatory bowel disease. It is considered that the disease is multifactorial and that its development is triggered by environmental factors in people with a genetic predisposition which via autoimmune processes lead to cholangiocyte damage and progressive fibrosis. Complications of the disease include cholelithiasis, choledocholithiasis, biliary strictures, cholangiocarcinoma, hepatocellular carcinoma, colorectal carcinoma, especially in patients with ulcerative colitis. The gold standard for the diagnosis of PSC is endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and a typical finding consists of multifocal segmental strictures with dilated bile ducts that have a beaded appearance. At this moment, a medicament therapy proven to slow down the progression of the disease does not exist, but antibiotics and monoclonal antibody with antifibrotic effect show promising results. Liver transplantation is effective at the terminal stage of the disease.

Keywords: Primary sclerosing cholangitis, fibrosis, cirrhosis, liver transplantation

1. UVOD

Primarni sklerozirajući kolangitis (PSK) kronična je kolestatska bolest jetre nepoznate etiologije karakterizirana progresivnom upalom i fibrozom koja vodi do multifokalnih striktura intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova.

Bolest obično polagano napreduje kroz period od 10 do 15 godina kada nastaje ciroza jetre komplicirana portalnom hipertenzijom i u konačnici zatajenjem jetrenih funkcija (Yimam KK, Bowlus CL, 2014).

Epidemiologija primarnog sklerozirajućeg kolangitisa u općoj populaciji još uvijek nije točno utvrđena. Ono što jest utvrđeno je da oko 70% oboljelih čine muškarci, te da je prosječna dob pri dijagnozi 40 godina.

Etiopatogeneza bolesti također nije u potpunosti jasna, iako postoje brojne teorije koje pokušavaju objasniti nastanak bolesti. Smatra se da je PSK multifaktorska bolest te da je za njezin razvitak potrebno djelovanje nekih zasada nepoznatih okolišnih čimbenika u genetski predisponiranih pojedinaca koji bi mogli pokrenuti val autoimunih procesa u organizmu koji dovode do oštećenja kolangiocita i progresivne fibroze. (Lindor KD i sur. 2015).

Zasada ne postoji učinkovito medikamentno liječenje PSK-a koje bi usporilo napredovanje bolesti, a incidencija je u porastu. U terminalnom stadiju bolesti učinkovita je transplantacija jetre, a do toga stadija zasada preostaje samo potporna terapija i liječenje komplikacija bolesti. Brojni lijekovi su u fazi istraživanja i za neke od njih se očekuje da bi mogli usporiti progresiju bolesti.

U ovom diplomskom radu osvrnut ću se na dosadašnja istraživanja koja objašnjavaju etiopatogenezu bolesti, incidenciju i prevalenciju, dijagnostičke metode i na liječenje PSK-a s osvrtom na lijekove u fazi istraživanja koji su zasada pokazali obećavajuće rezultate.

2. EPIDEMIOLOGIJA

Epidemiologija PSK-a u općoj populaciji još uvijek nije točno utvrđena. Provedeno je desetak studija koje su se bavile ovom problematikom i stope incidencije variraju između 0,07 i 1,3 na 100 000 stanovnika u godini dana, a stope prevalencije između 0,22 i 16,2. U Japanu postoje razlike u procijenjenoj prevalenciji koja je znatno niža, te je 2007. godine iznosila oko 0,95 (Tanaka A, Takikawa H, 2013).

Primarni sklerozirajući kolangitis češće se javlja u muškaraca nego u žena. Oko 70% oboljelih čine muškarci, a prosječna dob pri dijagnozi je 40 godina (Lindor KD i sur. 2015).

Ova bolest često je udružena s crijevnom upalnom bolešću i javlja se u otprilike 75% slučajeva, od čega ulcerozni kolitis čini čak 90%. Upalna bolest crijeva u oboljelih od primarnog sklerozirajućeg kolangitisa znatno je češća u sjevernoeuropskoj i američkoj nego u južnoeuropskoj i azijskoj populaciji u kojoj se javlja u 35% oboljelih (Yimam KK, Bowlus CL, 2014). Zanimljivo je da manje od 10% oboljelih od ulceroznog kolitisa istovremeno boluje i od primarnog sklerozirajućeg kolangitisa, kao i činjenica da se primarni sklerozirajući kolangitis češće javlja u oblicima koji zahvaćaju cijeli kolon u odnosu na distalni kolitis (Mitchell SA i sur. 2002).

U Japanu je, osim manjih stopa incidencije i prevalencije PSK-a i manjeg postotka upalne crijevne bolesti kao komorbiditeta, zamijećena bimodalna distribuciju ove bolesti s prvim vrhom pojavnosti u sedmom, a drugim u trećem desetljeću života (Takikawa H i sur. 2004). Poseban klinički entitet u sklopu ovog entiteta predstavlja sklerozirajući kolangitis udružen s povišenom razinom IgG4 protutijela u serumu koji se javlja u visokoj životnoj dobi, te od tog oblika ne obolijevaju mlađi od 45 godina. Međutim, čak i kada se IgG4 sklerozirajući kolangitis izdvoji, ponovno ostaje ova bimodalna pojavnost. Najvjerojatniji uzrok ove i prethodno navedenih razlika u pojavnosti PSK-a leži u genetskim različitostima među različitim rasama i etničkim skupinama, međutim, te teze tek treba provjeriti novim genetičkim istraživanjima koja bi trebala identificirati gene koji doprinose nastanku primarnog sklerozirajućeg kolangitisa u Japanu i utvrditi je li isti geni pridonose razvitku bolesti u europskih i američkih bolesnika.

U razdoblju od osamdesetih godina prošlog stoljeća do danas incidencija novooboljelih značajno raste. Razlog zbog kojeg se to događa još uvijek ostaje nepoznat. Iako

su neki za ovu činjenicu pokušali „okriviti“ bolje dijagnostičke metode, istraživanja koja su provedena pokazuju da su razine serumskog bilirubina, kao osjetljivog parametra koji reagira na promjene u žučnim vodovima, svih tih godina ipak ostale stabilne, što je opovrgnulo mogućnost ranije dijagnoze kao uzroka povećanog broja novooboljelih (Boonstra K i sur. 2013). Isto tako se mora uzeti u obzir da bi učestalost ove bolesti mogla biti podcijenjena u zemljama koje imaju ograničene dijagnostičke metode budući da se potvrda dijagnoze provodi retrogradnom endoskopskom kolangiopankretografijom.

Srodnici u prvom stupnju srodstva pacijenata imaju povećani rizik obolijevanja od primarnog sklerozirajućeg kolangitisa. Prevalencija među braćom iznosi oko 1.5% što se također mora imati na umu pri radu s ovim pacijentima (Lindor KD i sur. 2015).

Otprilike polovina pacijenata ne pokazuje simptome i znakove bolesti prilikom postavljanja dijagnoze, koja se u tom slučaju postavlja na osnovi laboratorijskih parametara, a simptomi, biokemijski i radiološki parametri i znakovi pogoršanja bolesti se u slučajno dijagnosticiranih javljaju u 76% bolesnika unutar 6 godina (Eaton JE i sur.2013).

3. ETIOPATOGENEZA

Unatoč brojnim istraživanjima, etiologija PSK-a i dalje ostaje nepoznata. Smatra se da je bolest multifaktorska te da je za njezin razvitak potrebno djelovanje nekih zasada nepoznatih okolišnih čimbenika u genetski predisponiranih pojedinaca koji bi mogli pokrenuti val autoimunih procesa u organizmu koji dovode do oštećenja kolangiocita i progresivne fibroze. Tome u prilog govore brojni dokazi koje uključuju humoralne i celularne abnormalnosti u oboljelih, te činjenica da postoji uska povezanost između PSK-a i ulceroznog kolitisa za kojeg je poznato da je posljedica autoimunog procesa.

Prisutne imunohumoralne abnormalnosti su povišene razine IgM , u nekih pacijenata i razine IgG protutijela, povišeni titrovi protutijela na glatku musulaturu (AGLM) i antinuklearna protutijela (ANA) koji se javljaju u oko 75% pacijenata, perinuklearna antineutrofilna citoplazmatska protutijela (p-ANCA) koja su prisutna u 80% oboljelih (Lindor KD i sur. 2015).

Abnormalnosti celularnog imunog odgovora pronađena u oboljelih od PSK-a su sniženje broja cirkulirajućih T-stanica zbog nesrazmjernog smanjenja broja CD8 stanica, međutim, povišenje broja CD4 pozitivnih T limfocita u jetri i povišenje apsolutnog broja B limfocita. Kolangiociti također eksprimiraju antigene HLA II klase i ICAM-1 koji je potreban za komunikaciju T limfocita i antigen prezentirajućih stanica, čiju ekspresiju induciraju proupalni citokini, a to bi moglo doprinositi upalnom razaranju žučnih vodova (Vrhovac B i sur. 2003).

Podloga genetske predispozicije također nije sasvim jasna, međutim, u prilog njezinom postojanju govori činjenica da je učestalost PSK-a veća među srodnicima prvog stupnja i povišena prevalencija HLA-B8, HLA-DR3 i HLADRw52a gena među oboljelima (Lindor KD i sur. 2015).

Osim navedenih mehanizama, primijećeno je da ishemijska ozljeda uzrokovana kirurškom traumom može dovesti do oštećenja sličnih PSK-u, a velik je i broj ANCA pozitivnih pacijenata što je karakteristično i za mnoge vaskulitise. Intraarterijska primjena antineoplastičnih lijekova također može dovesti do sličnih promjena. Međutim, nema dokaza koji bi potvrdili ishemiju kao patogenetski mehanizam nastanka PSK-a (Lindor KD i sur. 2015).

4. KLINIČKA SLIKA

4.1. Simptomi i znakovi

Prema nekim ranijim studijama, velik broj pacijenata pri dijagnozi je asimptomatski i čini 20-40 %. Dio asimptomatskih pacijenata odnosi se na pacijente s crijevnom upalnom bolešću kojima se provodi probir na PSK pomoću biokemijskih pretraga i ERCP-a. Najviše pacijenata (43-75%) pri dijagnozi ipak ima simptome i to najčešće umor i opću slabost. Budući da PSK postupno progredira i dovodi do pogoršanja kolestaze, daljnjim razvojem bolesti javljaju se svrbež kože, žutica i abdominalna bol u gornjem desnom kvadrantu. Simptomi se mogu povući i ponovno javljati nakon nekog vremena. Neki pacijenti povremeno imaju i simptome sličnima akutnom hepatitisu (Khurana V i sur. 2014).

U rjeđim, slučajevima javljaju se gubitak tjelesne težine, vrućica, a ciroza jetre, portalna hipertenzija i zatajenje jetre javljaju se u terminalnom stadiju bolesti sa posljedičnim ascitesom, varikozitetima jednjaka, hepatalnom encefalopatijom i ostalim komplikacijama karakterističnima za portalnu hipertenziju i zatajenje jetrenih funkcija (Silveira MG, Lindor KD, 2008). Rizik za razvoj kolangiokarcinoma je znatno povećan u oboljelih od PSK (Khurana V i sur. 2014).

U fizikalnom pregledu prilikom dijagnoze nađu se abnormalnosti u otprilike polovine pacijenata. Najčešći nalazi su žutica, hepatomegalija i splenomegalija (Yimam KK, Bowlus CL, 2014). Znakovi bolesti pojavljuju se također u skladu sa stupnjem razvoja bolesti, te se u uznapredovalim stadijima mogu vidjeti znakovi zatajenja jetre kao što su spider nevusi i ascites. Mogu se naći hiperpigmentacije i ksantomi (Vrhovac B i sur. 2003).

4.2. Drugi oblici primarnog sklerozirajućeg kolangitisa

4.2.1. Primarni sklerozirajući kolangitis malih žučnih vodova

Primarni sklerozirajući kolangitis malih žučnih vodova bolest je u kojoj su zahvaćeni žučni vodovi premaleni da bi bili vidljivi na ERCP pretrazi, ali bolest ima histološka obilježja karakteristična za PSK (Yimam KK, Bowlus CL, 2014).

Ovaj oblik bolesti obuhvaća otprilike 5-15% oboljelih od PSK-a, a ti pacijenti imaju znatno bolje preživljenje u odnosu na PSK velikih žučnih vodova i znatno manju pojavnost kolangiokarcinoma (Bjornsson E i sur. 2002). Prema istraživanju provedenom u nekoliko europskih i ustanova u SAD-u, u 22,9% ovih pacijenata bolest progredira u oblik koji zahvaća velike žučne vodove, a pojava kolangiokarcinoma događa se isključivo u tom slučaju (Bjornsson E i sur. 2008).

4.2.2. Sindrom preklapanja autoimunog hepatitisa i PSK-a

Sindrom preklapanja autoimunog hepatitisa i PSK-a bolest je koju karakteriziraju kliničke, biokemijske i histološke značajke za autoimuni hepatitis, a kolangiografski izgled karakterističan za PSK. Bolest se većinom javlja u djece i mladih ljudi (Chapman R i sur. 2010).

Preporučljivo je svrstati ove pacijente u skupinu oboljelih od bolesti čiji simptomi dominiraju (Yimam KK, Bowlus CL, 2014). Pacijenti sa povišenim koncentracijama alanin transaminaze i histološkim značajkama za autoimuni hepatitis, što vrijedi za ovaj oblik bolesti, imaju koristi od terapije kortikosteroidima (Boberg KM i sur.2003).

4.2.3. IgG4- udruženi sklerozirajući kolangitis

Povišena razina IgG4 protutijela javlja se u autoimunom pankreatitisu u kojem dolazi do sužavanja gušteračnih vodova, žarišnog, ili difuznog povećanja gušterače i limfocitne infiltracije u histološkom nalazu, a bolest dobro odgovara na kortikosteroidnu terapiju. Kada je autoimuni pankreatitis udružen sa suženjima intrahepatičnih i ekstrahepatičnih žučnih vodova, taj oblik bolesti se naziva autoimuni pankreatitis-sklerozirajući kolangitis (Chapman

R i sur. 2010). Međutim, promjene na gušterači ne moraju se javiti u svakom slučaju sklerozirajućeg kolangitisa sa povišenim IgG4 protutijelima i dobrim odgovorom na terapiju, te se stoga za ovaj oblik bolesti koristi naziv IgG4-udruženi sklerozirajući (Björnsson E i sur. 2007). Upravo je zbog dobrog odgovora na terapiju bitno razlučiti ovaj oblik sklerozirajućeg kolangitisa od PSK-a.

4.3. Komplikacije bolesti

4.3.1. Komplikacije kronične kolestatske bolesti jetre

Najvažnije komplikacije kolestatske bolesti jetre su pruritus, steatoreja i umor koje ovisno o stupnju izraženosti mogu u velikoj mjeri umanjiti kvalitetu života.

Pruritus predstavlja velik problem jer može dovesti do teških ekskorijacija na koži, te ima velik utjecaj na psihičko zdravlje, a o njegovoj važnosti najbolje govori činjenica da je pruritus refraktoran na terapiju indikacija čak za transplantaciju jetre (Vrhovac B i sur. 2003). U terapiji pruritusa najčešće se koriste kolestiramin, rifampicin, opioidni antagonisti i ondansetron, međutim sa neadekvatnim kliničkim učinkom (Silveira MG, Lindor KD, 2008).

Steatoreja se javlja kao posljedica smanjene crijevne koncentracije žučnih kiselina, odnosno, nemogućnosti razgradnje masti. Udružena je sa manjkom vitamina topljivih u mastima- vitaminima A, D, E i K, kao i gubitkom tjelesne težine zbog gubitka energije izgubljene mastima (Khurana V i sur. 2014).

Kao česta komplikacija javlja se i metabolička bolest kostiju i to u prvom redu osteoporoza. Incidencija osteoporoze među oboljelima je između 4% i 10%, a raste smanjenjem indeksa tjelesne mase, duljim trajanjem bolesti, povišenjem životne dobi i težine bolesti. Nalazi denzitometrije dodatno se pogoršavaju u pacijenata koji istovremeno boluju od upalne crijevne bolesti, osobito težih oblika (Chapman R i sur. 2010). Postojanje, težina i progresija osteopenije ne može se predvidjeti rutinskim kliničkim, biokemijskim ili histološkim parametrima (Angulo P i sur. 1998).

4.3.2. Komplikacije primarnog bilijarnog kolitisa

Kolelitijaza i koledoholitijaza pojavljuju se u 25-30% bolesnika s PSK-om (Vrhovac B i sur. 2003). Kronična kolestaza pogoduje stvaranju kolesterolskih kamenaca i nastanku bakterijskog kolangitisa, međutim, iako se u većine pacijenata nađu bakterije u žučnim vodovima, najveći broj pacijenata ne razvije klinički manifestan bakterijski kolangitis dok se ne podvrgnu endoskopskim intervencijskim postupcima ili kirurškoj eksploraciji žučnih vodova. Bakterijski kolangitis čest je u pacijenata s dominantnim strikturama (Bjornsson ES i sur. 2000).

Bilijarne strikture vrlo su česte. Dominantne strikture pojavljuju se u 20% bolesnika, najčešće u području bilijarnog hilusa i glavnog žučovoda (Vrhovac B i sur. 2003). Prema Stielu i sur. definirane su kao suženja dijametra glavnog žučovoda na manje od 1,5 mm, a u jetrenom vodu suženja dijametra na manje od 1mm (Stiehl A i sur. 2002). Vrlo je važno razlučiti ih od kolangiokarcinoma i potom dilatirati. Dilatacija dominantnih striktura smanjuje kolestazu i poboljšava preživljenje funkcija (Silveira MG, Lindor KD, 2008).

Primarni sklerozirajući kolangitis nosi povećan rizik za razvoj malignoma u hepatobilijarnom sustavu, osobito kolangiokarcinoma koji se razvije u 6 do 30% bolesnika (Vrhovac B i sur. 2003). Kolangiokarcinom može nastati u bilo kojem stadiju, iako se najčešće javlja u uznapredovalom stadiju bolesti (Harnois DM i sur. 1997). Najletalnija je komplikacija, a na njega upućuje stalni porast koncentracije serumskog bilirubina (Vrhovac B i sur. 2003), pogoršanje svrbeža, žutice i smanjenje tjelesne težine (Khurana V i sur. 2014). Zasada ne postoje adekvatni tumorski markeri ili serološki prediktori razvoja kolangiokarcinoma, niti su jasno definirani rizični čimbenici, ali se pokazalo kako rizik nastanka povisuje visoka životna dob, dugo trajanje upalne crijevne bolesti i pušenje (Silveira MG, Lindor KD, 2008). Dijagnoza kolangiokarcinoma u pacijenata s PSK-om je zahtjevna. Povišena razina tumorskog markera CA19-9 iznad 129 U/mL prema istraživanju Levy i sur. pokazuje osjetljivost od 78,6% i specifičnost oko 98,5%, ali detektira postojanje kolangiokarcinoma u inoperabilnom stadiju, te kao takav, taj tumorski marker nije prikladan za korištenje kao metoda probira (Levy C i sur. 2005). Ultrazvuk, kompjutorizirana tomografija i magnetska rezonancija, endoskopska biopsija i uzimanje uzoraka za citologiju također imaju nedovoljnu osjetljivost, što predstavlja velik problem kod dijagnoze budući da pacijenti s kolangiokarcinomom imaju izrazito lošu prognozu s srednjim preživljenjem

između 5 i 11 mjeseci funkcija (Silveira MG, Lindor KD, 2008). Neka istraživanja su pokazala kako pacijenti s kolangiokarcinomom češće pokazuju histološke znakove bilijarne displazije nego pacijenti u terminalnom stadiju PSK, što bi moglo upućivati na bilijarnu displaziju kao premalignu promjenu u PSK-u (Bergquist A i sur. 2001).

Hepatocelularni karcinom također se može razviti tijekom PSK-a, ali puno rjeđe u odnosu na kolangiokarcinom. Kao i općenito kod razvoja hepatocelularnog karcinoma, pod rizikom su pacijenti s uznapredovalom cirozom, fibrozom i difuznom nodularnom regeneracijom (Vrhovac B i sur. 2003).

U nekoliko nezavisnih studija pokazalo se kako je PSK nezavisni faktor rizika za razvoj kolorektalnog karcinoma. Kumulativni rizik za razvoj kolorektalnog karcinoma 5 puta je veći u pacijenata koji imaju PSK i ulcerozni kolitis u odnosu na pacijente koji boluju samo od ulceroznog kolitisa (Angulo P, Lindor KD, 2008).

4.3.3. Komplikacije portalne hipertenzije

Razvoj portalne hipertenzije i njezinih komplikacija u bolesnika s PSK ne razlikuje se od simptomatologije drugih terminalnih jetrenih bolesti. Međutim, postoji jedna specifična komplikacija koja se razvija u bolesnika s ulceroznim kolitisom u kojih je nakon kolektomije učinjena ilealna stoma, a to je razvoj peristomalnih varikoziteta (Vrhovac B i sur. 2003). Ti varikoziteti nastaju unutar priraslica između ilealnih vena portalnog slijeva i sistemnih vena trbušnog zida funkcija (Silveira MG, Lindor KD, 2008). Krvarenje iz peristomalnih varikoziteta učestalo je i obično se javlja u pacijenata koji imaju i varikozitete jednjaka, ali je kontrola krvarenja iz peristomalnih varikoziteta znatno teža. Stvaranje portosistemnih anastomoza može prevenirati ponovna krvarenja, iako je konačna terapija transplantacija jetre. Stvaranje ileostome treba izbjegavati u ovih pacijenata, s korištenjem alternativnih kirurških metoda (Angulo P, Lindor KD, 2008).

4.4. Progresija bolesti

Primarni sklerozirajući kolangitis ima varijabilan klinički tijek, ali bolest najčešće progredira do terminalnog stadija jetrene bolesti. Medijan preživljenja od dijagnoze do smrti ili transplantacije jetre kreće se između 12 i 18 godina (Yimam KK, Bowlus CL, 2014), a na preživljenje najviše utječe pojava dviju komplikacija, kolangiokarcinoma i zatajenja jetre (Silveira MG, Lindor KD, 2008).

Budući da za PSK nema adekvatnog liječenja osim transplantacije jetre, razvijeni su prognostički modeli koji predviđaju vjerojatnost preživljenja, a model koji pruža najvjerodostojnije podatke, pogotovo u ranijim stadijima bolesti, revidirani je Mayo score. Ovaj model temelji se na životnoj dobi, razini bilirubina, albumina, aspartat transaminaze i pojavi krvarenja iz varikoziteta (Yimam KK, Bowlus CL, 2014). Prema ovom modelu pacijenti se mogu podijeliti u skupine niskog, srednjeg i visokog rizika (Chapman R i sur. 2010). Novija istraživanja pokazuju da prisutnost dominantnih striktura smanjuje preživljenje bez transplantacije jetre, što govori u prilog potrebe uključivanja kolangiografskih nalaza u prognostičke modele. Međutim, ne postoji prognostički model koji precizno predviđa ishod u pojedinačnih pacijenata, stoga i njihova upotreba u tu svrhu nije preporučljiva (Chapman R i sur. 2010).

U zadnja dva desetljeća mortalitet od PSK-a ostao je nepromijenjen unatoč nekim promjenama i napretkom u terapiji, što ukazuje na potrebu pronalaska novih učinkovitijih lijekova u terapiji (Mendes FD i sur. 2008).

5. DIJAGNOSTIKA

Primarni sklerozirajući kolangitis bolest je čiji simptomi i klinički parametri mogu znatno varirati te još uvijek ne postoje strogo određeni dijagnostički kriteriji. Dijagnoza PSK-a postavlja se na temelju kliničke slike, tipičnih biokemijskih i radioloških parametara bolesti uz odsutnost sekundarnih uzroka sklerozirajućeg kolangitisa.

5.1. Biokemijski parametri

Najčešća abnormalnost koja se pronalazi u bolesnika povišenje je serumske alkalne fosfataze 3–10 puta iznad normalne razine, a javlja se u 95% bolesnika. Alanin aminotransferaze i aspartat aminotransferaze povise se obično 2–3 puta iznad normalnih vrijednosti, dok se serumska vrijednost bilirubina ne mijenja u oko 60% pacijenata prilikom dijagnoze (Yimam KK, Bowlus, 2014). Vrijednost serumske alkalne fosfataze ipak može varirati u tijeku bolesti i katkada se mogu naći normalne razine. Normalizacija serumskih vrijednosti alkalne fosfataze tijekom bolesti javlja se u oko 40% novodijagnosticiranih bolesnika, a to znači i bolju prognozu bolesti (Stanich PP i sur. 2011). Vrijednosti aminotransferaza, kao i vrijednosti alkalne fosfataze, mogu biti normalne u različitim fazama bolesti (Chapman R i sur. 2010), a povišene vrijednosti serumskog bilirubina javljaju se u pacijenata sa znatnim strikturama žučnih vodova, zbog opstrukcije kamencima ili zbog opstrukcije malignomom (Singh S, Talwalkar JA 2013). Serumske razine bilirubina, vrijednosti INR-a i broj trombocita normalni su dok se ne razvije ciroza jetre (Eaton J E i sur. 2013).

5.2. Imunološki parametri

Iako u PSK-u mogu biti povišena brojna protutijela, nisu pronađena protutijela koja bi imala dovoljnu specifičnost i osjetljivost za postavljanje dijagnoze ili za korištenje kao metode za probir, međutim, upućuju na ulogu imunosnog sustava u razvoju bolesti (Yimam KK, Bowlus, 2014).

Najčešće povišena protutijela su pANCA koja se nađu u 65-80% bolesnika, neovisno o udruženosti s ulceroznim kolitisom (Vrhovac B i sur. 2003). Osim njih, povišena mogu biti ANA, AGML, antikardiolipinska protutijela, protutijela protiv endotelnih stanica, reumatoidni faktor (RF), tireoperoksidaza i tireoglobulin. Pozitivna pANCA mogu upućivati i na udruženost upalne crijevne bolesti. (Chapman R i sur. 2010).

IgG4 protutijela mogu biti povišena u pacijenata sa IgG4- udruženim sklerozirajućim kolangitisom, što bi se trebalo razdvojiti kao poseban entitet od PSK.

5.3. Radiološki parametri

Zlatni je standard za dijagnozu PSK-a endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP), a tipičan je nalaz multifokalnih segmentalnih suženja sa proksimalnim normalnim ili dilatiranim vodovima koji daju izgled „krunice“. Najčešće je zahvaćeno čitavo bilijarno stablo (81% slučajeva), a rjeđe samo intrahepatični (11%) ili ekstrahepatični dio (8%). Žučnjak i ductus cysticus zahvaćeni su u 15% slučajeva (Vrhovac i sur. 2003). Pacijenti koji imaju tipične simptome, biokemijske i histološke značajke karakteristične za PSK, a imaju uredan kolangiografski nalaz se klasificiraju kao PSK malih žučnih vodova (Yimam KK, Bowlus, 2014).

Posljednje metaanalize pokazuju da je MRCP zbog brojnih poboljšanja u prikazu i programima za obradbu u toj dijagnostičkoj metodi, dovoljno osjetljiv i specifičan za dijagnozu većine slučajeva PSK-a, a budući da je to neinvazivna metoda i u kojoj nema zračenja, u posljednje vrijeme se često koristi umjesto ERCP-a (Eaton J E i sur. 2013). Unatoč tome, ako postoji visoka sumnja, a MRCP pokazuje negativan nalaz, potrebno je bolest isključiti ERCP-om budući da je MRCP manje osjetljiv u ranijim fazama bolesti. Osim toga, ERCP također omogućuje terapijske intervencije kao što je postavljanje stenta ili dilatiranje mjesta stenoze, te omogućuje uzimanje bioptata i citološkog uzorka četkicom (Yimam KK, Bowlus, 2014). Ipak, treba voditi računa i o tome da je ERCP pretraga udružena s brojnim komplikacijama kao što su bakterijski kolangitis i pankreatitis, te da do 10% pacijenata zahtijeva hospitalizaciju nakon ove pretrage (Singh S, Talwalkar JA 2013).

5.4. Histološki parametri

Biopsija jetre pretraga je koja nije potrebna u pacijenata s kolangiografskim nalazima karakterističnima sa PSK (Yimam KK, Bowlus CL, 2014), niti je dovoljno pouzdana da se na temelju nje bez ostalih pretraga postavi dijagnoza PSK, jer promjene koje pokazuje nisu dovoljno specifične (Burak KW i sur. 2003). Međutim, može biti korisna u dijagnostici ako postoji sumnja na PSK malih žučnih vodova ili sindrom preklapanja autoimunog hepatitisa i PSK-a (Eaton J E i sur. 2013).

Promjene koje se mogu vidjeti u histološkoj slici javljaju se u četiri stadija i uključuju promjene od portalnog edema, upale i proliferacije žučnih vodova, periportalne fibroze i piece-meal nekroza, preko septalne fibroze i premoštavajućih nekroza do u konačnici tipične histološke slike bilijarne ciroze (Vrhovac B i sur. 2003). Periduktalna fibroza, koja je od navedenih promjena najviše svojstvena PSK-u, prema jednom istraživanju vidjela se u samo 13,8% biopsija te je primjena biopsije kao dijagnostičke metode od upitnog značenja (Burak KW i sur. 2003).

6. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

U diferencijalnu dijagnozu PSK-a ulaze kronične jetrene bolesti koje se očituju kolestazom i duktopenijom kao što su ciroza, sarkoidoza, idiopatska duktopenija u odraslih, odbacivanje jetrenog presadka, autoimuni hepatitis, alkoholni hepatitis, hepatitis uzrokovan lijekovima i AIDS kolangiopatija (Vrhovac B i sur. 2003).

7. LIJEČENJE

7.1. Medikamentno liječenje

Zasada ne postoji medikamentna terapija za koju je dokazano da usporava progresiju bolesti pa je današnja terapija usmjerena na ublažavanje simptoma i liječenje komplikacija bolesti (Vrhovac B i sur. 2003). U pokušajima usporavanja tijeka bolesti i reverzije procesa upotrebljavaju se imunosupresivi, kelatori i steroidi, ali bez većeg uspjeha. Endoskopska dilatacija striktura poboljšava biokemijske nalaze, no ne utječe na dugoročnu prognozu bolesti (Khurana V i sur. 2014). Dobri rezultati postižu se nakon transplantacije jetre kod uznapredovalih bolesti (Lindor KD i sur. 2015).

7.1.1. Imunosupresivno liječenje

Imunosupresivi za liječenje PSK-a upotrebljavaju se samo u okviru kliničkih pokusa (Vrhovac B i sur. 2003). Mnogi imunosupresivi proučavani su u randomiziranim kliničkim pokusima i nije dokazano djelovanje na preživljenje bolesnika ili na vrijeme do transplantacije jetre, a svaki od njih ima ozbiljne nuspojave (Yimam KK, Bowlus CL, 2014).

Za ciklosporin pokazano je da smanjuje razinu alkalne fosfataze u serumu, ali nema učinak na simptome ili progresiju bolesti. Takrolimus je makrolidni antibiotik koji ima i imunosupresivno djelovanje, a u PSK-u, nakon terapije u trajanju od godine dana, snižava razinu serumskog bilirubina i alkalne fosfataze i ublažava svrbež u 50% pacijenata. Ipak, ne mijenja ERCP nalaz ni histološku sliku jetre. Slično je pokazano i za metotreksat, azatioprin i

njegov analog 6-merkaptopurin, anti TNF lijekove kao što su etanercept, infliksimab i pentoksifilin (Lindor KD i sur. 2015).

Pacijenti u kojih postoji sumnja na primarni sklerozirajući kolangitis udružen sa autoimunim hepatitisom, trebaju se liječiti s imunosupresivima kako što je i inače preporučeno za liječenje autoimunog hepatitisa. Za azatioprin pokazano je da može smanjiti nuspojave izazvane kortikosteroidima pri istovremenoj primjeni (Eaton i sur. 2013).

Budući da nemaju pozitivnog učinka na tijek bolesti i prognozu, a istovremeno imaju brojne nuspojave, liječenje imunosupresivima se ne preporučuje (Yimam KK, Bowlus CL, 2014).

7.1.2. Kelatori

Kada se otkrilo da metabolizam bakra može biti poremećen u bolesnika s PSK-om, bilo u vidu povišenja serumske koncentracije bakra, koncentracije bakra u jetri, povišenih razina ceruloplazmina ili povećane ekskrecije bakra u urinu, pokušalo se i s liječenjem penicilaminom (Gross JB i sur. 1985). Dvostruko slijepi randomizirani pokus koji je proveden pokazao je da penicilamin nema učinka na progresiju bolesti ni na ukupno preživljenje, a udružen je s brojnim toksičnim učincima (La Russo NF i sur. 1988).

7.1.3. Kortikosteroidi

Kortikosteroidna terapija oralnim budesonidom dovodi do laboratorijskog poboljšanja smanjenjem razine serumske alkalne fosfataze i aspartat transferaze i poboljšava stupanj portalne upale, ali nije pokazala pozitivni učinak na stupanj fibroze i stadij bolesti. Razine jetrenih enzima tri mjeseca nakon prestanka uzimanja kortikosteroida ponovno se vraćaju na visoke razine, a značajan je učinak kortikosteroida na gubitak koštane mase, razvoj i pogoršanje osteoporoze te se stoga ne preporučuje njihova upotreba u terapiji PSK-a (Angulo P i sur. 2000).

7.1.4. Ursodeoksikolna kiselina

Ursodeoksikolna kiselina (eng. ursodeoxycholic acid, UDCA) hidrofilna je endogena žučna kiselina koja čini manje od 5% ukupnih cirkulirajućih žučnih soli u ljudi. Ursodiol smanjuje izlučivanje kolesterola u jetri i time sadržaj kolesterola u žuči te se rabi za otapanje malih kolesterolskih kamenaca u bolesnika koji nisu kandidati za kirurški zahvat, u primarnoj bilijarnoj cirozi u kojoj dovodi do poboljšanja jetrenih enzima i histološkog nalaza (Katzung BG i sur. 2011). Ursodeoksikolna kiselina u liječenju kolestatskih bolesti jetre ima tri glavna učinka. Štiti kolangiocite od citotoksičnog učinka hidrofobnih žučnih kiselina, potiče hepatobilijarnu sekreciju i štiti hepatocite od apoptoze inducirane žučnim kiselinama (Paumgartner G, Beuers U. 2002).

Ursodeoksikolna kiselina je i najčešće proučavani lijek u liječenju PSK-a, lijek je koji usporava progresiju ostalih autoimunih bolesti jetre, kao što je primarna bilijarna ciroza (Eaton i sur. 2013). U većini ranijih istraživanja pokazano je kako UDCA u dozi 10 do 15 mg/kg/dan ima pozitivan učinak na razinu jetrenih enzima i stabilizaciju jetrene upale. Međutim, istraživanja nisu pokazala da kratkoročna upotreba UDCA ima pozitivan učinak na preživljenje, odgodu potrebe za transplantacijom jetre, smanjenjem svrbeža i umora, iako neke metaanalize ukazuju na poboljšanje histološke slike i kolangiografskih nalaza (Shi J i sur. 2009). Većina pacijenata u studijama uključenih u metaanalizu bili su u uznapredovalom stadiju PSK, te je moguće da bi liječenje UDCA imalo potencijalno dobar učinak na ranije stadije bolesti, što bi trebalo dodatno istražiti (Lindor KD i sur. 2015).

Istraživanja koja su provedena s nešto većim dozama UDCA od 17 do 23 mg/kg/dan također nisu pokazala poboljšanja u preživljenju (Yimam KK, Bowlus CL, 2014).

Randomizirana istraživanja provedena s visokim dozama UDCA između 28 i 30 mg/kg/dan i placebom pokazala su poboljšanje u razini jetrenih enzima, ali lošiji ishod bolesti u vidu razvoja ciroze jetre, varikoziteta, kolangiokarcinoma, transplantacije jetre ili smrti (Lindor i sur. 2009). Naknadnom analizom rezultata istraživanja Lindora i sur. dolazi se do zaključaka da su se ovi neočekivano loši ishodi javljali u pacijenata sa ranim histološkim stadijem bolesti i normalnim razinama bilirubina (Imam MH i sur. 2011).

U skladu sa nedostatkom dokazane efikasnosti na ishod bolesti za nisku i srednju dozu i neočekivanih loših ishoda pri liječenju visokom dozom UDCA, smjernice Američkog

udruženja za bolesti jetre iz 2010. godine ukazuju da se liječenje ursodeoksikolnom kiselinom ne preporuča (Chapman i sur. 2010), dok Europsko udruženje za bolesti jetre nije dalo preporuku za liječenje jer su mišljenja da zasada ne postoje jasni dokazi koji bi govorili u prilog ili protiv liječenja ursodeoksikolnom kiselinom (EASL clinical practice guidelines, 2009).

7.1.5. Lijekovi u fazi istraživanja

Simtuzumab je humano monoklonalno protutijelo tipa IgG4 koje je usmjereno protiv lizil oksidaze tip 2, enzima koji katalizira kemijske reakcije u procesu poprečnog povezivanja kolagena tipa 1 zaslužnog za fibrinogenezu. Ranije je proučavano u fibrozirajućim bolestima kao što je plućna fibroza, a u posljednje vrijeme se istražuje njegov potencijalno dobar učinak na fibrozu jetre (Yimam KK, Bowlus CL 2014).

Prilikom prvog davanja situzumaba u svrhu liječenja jetrene fibroze, utvrđeni su različiti štetni učinci od kojih su najčešći bili bol u trbuhu, umor, muskuloskeletalna bol i glavobolja, a u nekih pacijenata došlo do sniženja razine aminotransferaza što ukazuje na mogući protuupalni i u konačnici protufibrozni efekt ovog protutijela (Talal AH et al 2013). U tijeku su istraživanja koja bi trebala utvrditi njegovu efikasnost i sigurnost (Yimam KK, Bowlus CL 2014).

Među lijekove koji zasada daju obećavajuće rezultate spadaju i antibiotici. Istraživanja su krenula nakon što je u glodavaca, u kojih je postojao prekomjerni rast bakterija u crijevima, otkrivena bolest koja nalikuje PSK (Lindor KD i sur. 2015). U jednom od nedavnih istraživanja, u trajanju od godinu dana, nakon liječenja minociklinom došlo je do snižavanja razina alkalne fosfataze i do snižavanja Mayo risk score-a, što se možda može pripisati protuupalnim i antiapoptotičnim svojstvima minociklina. Dugoročni učinci nisu utvrđeni te učinak ovog lijeka zahtjeva daljnja istraživanja (Silveira MG i sur. 2009).

Nadalje, randomizirano kontrolirano istraživanje koje je uključivalo 80 pacijenata pokazalo je da kombinacija UDCA sa metronidazolom poboljšava nalaze serumske alkalne fosfataze i Mayo risk score značajno više nego UDCA i placebo u kombinaciji, međutim, ne usporava progresiju bolesti prema histološkim i ERCP nalazima (Yimam KK, Bowlus CL 2014).

U djece liječene vankomicinom također je došlo do poboljšanja jetrenih enzima, sedimentacije eritrocita i kliničke slike i to posebno u djece liječene s početnim oblikom bolesti (Lindor KD i sur. 2015). Provedeno je i istraživanje koje je uključivalo odrasle pacijente oboljele od PSK, a 12 tjedana su primali vankomicin ili metronidazol te su oba lijeka bila učinkovita. Prednost se ipak daje vankomicinu kojeg su ispitanici bolje podnosili. (Yimam KK, Bowlus CL 2014).

Osim antibiotskog djelovanja, vankomicinu se pripisuje i imunomodulatorno djelovanje, djelovanjem na T-stanice putem TNF- α i pomicanjem bakterijske flore prema dominantnom gram negativnom sastavu čime se mijenja profil citokina sa uobičajene kombinacije IL-12, čiju proizvodnju induciraju gram pozitivne bakterije, na dominantnu proizvodnju IL-10 čiju proizvodnju induciraju gram negativne.

Vankomicin zasada pokazuje vrlo optimistične rezultate u liječenju djece i odraslih te zahtijeva provođenje daljnjih istraživanja, a zasada nisu zabilježene posljedice od dugoročnog uzimanja oralnog vankomicina (Abarbanel DN i sur. 2013).

7.2. Endoskopsko liječenje

Dio oboljelih od PSK-a sa dominantno ekstrahepatalnim strikturama mogu se liječiti endoskopski balonskom dilatacijom, dilatacijom kateterom, postavljanjem stenta ili kombinacijom navedenih postupaka. Prilikom stentiranja, potrebno je postaviti stent privremeno u trajanju dva do četiri tjedna i potom ga ukloniti jer nakon tog razdoblja raste učestalost okluzije stenta (Lutz H i sur. 2013). Oko 80% striktura može se liječiti ERCP-om - balonskom dilatacijom, a u slučaju multiplih striktura može se postaviti stent (Vrhovac B i sur. 2003).

Provedena su brojna istraživanja koja su pokazala klinička i radiološka poboljšanja u pacijenata u kojih je provedena endoskopska dilatacija sa ili bez postavljanja stenta. Jedno od njih pokazalo je pozitivne učinke kratkoročnog postavljanja stenta srednjeg trajanja od 11 dana, nakon čega je došlo do poboljšanja kolestatskih simptoma u 83% pacijenata u toku 2 mjeseca praćenja, a samo 40% pacijenata trebalo je provesti dodatnu endoskopsku intervenciju nakon tri godine praćenja. Iako su ova istraživanja retrospektivna, provedena bez kontrolnih slučajeva, pokazuju da bi kratkoročno postavljanje stenta u pacijenata sa

dominantnim strikturama moglo biti od koristi. Učinak endoskopske dilatacije bez postavljanja stenta još uvijek se istražuje, a dosadašnja istraživanja pokazuju jednaku učinkovitost kao i postavljanje stenta uz znatno manje komplikacija vezanih uz zahvat i rjeđi razvoj kolangitisa nakon zahvata (Lindor KD i sur. 2015).

Potreban je oprez kod razmatranja provođenja terapijskog ERCP-a, te bi se trebao provoditi u centrima s iskusnim endoskopičarima, razlučiti dominantnu strikturu od kolangikarcinoma koji je može oponašati i dati antibiotsku profilaksu zbog mogućeg razvoja kolangitisa (Lindor KD i sur. 2015). Rizik razvoja kolangitisa ili pankreatitisa nakon zahvata raste s duljinom trajanja i kompleksnošću zahvata. (Lutz H i sur. 2013). Za antibiotsku profilaksu preporučuju se kinoloni zbog širokog spektra djelovanja i visoke koncentracije u žuči (Vrhovac B i sur. 2003).

7.3. Transplantacija jetre

Transplantacija jetre jedina je djelotvorna terapija u bolesnika u terminalnom stadiju PSK-a. Jednogodišnje preživljenje pacijanata doseže do 90%, a petogodišnje je oko 85%. Indikacije za transplantaciju jetre u bolesnika oboljelih od PSK-a osim uobičajenih indikacija kod kroničnih jetrenih bolesti prema MELD score-u, čija formula sadržava razine serumskog kreatinina, bilirubina i internacionalnog standardiziranog omjera za protrombinsko vrijeme (INR), uključuju i pruritus refraktoran na terapiju, rekurirajuće upale žučnih vodova i kolangiokarcinom u ranom stadiju. (Yimam KK, Bowlus CL 2014). Oko 20% transplanitanih bolesnika unutar 5 godina nakon transplantacije jetre može doći do ponovnog povrata bolesti, te je u njih potrebna retransplantacija (Vrhovac B i sur. 2003).

8. LITERATURA

1. Abarbanel DN, Seki SM, Davies Y, Marlen N, Benavides JA, Cox K, Nadeau KC, Cox KL (2013) Immunomodulatory effect of vancomycin on Treg in pediatric inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. J Clin Immunol. 33(2):397-406.
2. Angulo P, Therneau TM, Jorgensen A, DeSotel CK, Egan KS, Dickson ER, Hay JE, Lindor KD (1998) Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: prevalence, severity and prediction of progression. J Hepatol. 29(5):729-35.
3. Angulo P, Batts KP, Jorgensen RA, LaRusso NA, Lindor KD (2000) Oral budesonide in the treatment of primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol. (abstract)
4. Angulo P, Lindor KD (2008) Clinical challenge primary sclerosing cholangitis. Can J Gastroenterolv. 22(8)
5. Bergquist A, Glaumann H, Stal P, Wang GS, Broome U (2001) Biliary dysplasia, cell proliferation and nuclear DNA-fragmentation in primary sclerosing cholangitis with and without cholangiocarcinoma. J Intern Med; 249:69–75.
6. Bergquist A, Lindberg G, Saarinen S, Broome U (2005) Incrreased prevalence of primary sclerosing cholangitis among first-degree relatives. J Hepatol, 42:252.
7. Bjornsson ES, Kilander AF, Olsson RG (2000) Bile duct bacterial isolates in primary sclerosing cholangitis and certain other forms of cholestasis--a study of bile cultures from ERCP. Hepatogastroenterology. 47:1504–1508.
8. Bjornsson E, Boberg KM, Cullen S, Fleming K, Clausen OP, Fausa O, Schrumpf E, Chapman RW (2002) Patients with small duct primary sclerosing cholangitis have a favourable long term prognosis. Gut; 51(5): 731–735.
9. Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K (2007) Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. Hepatology; 45(6):1547–54.
10. Bjornsson E, Olsson R, Bergquist A, Lindgren S, Braden B, Chapman RW et al. (2008) The natural history of small-duct primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology;134:975–80.
11. Boberg KM, Egeland T, Schrumpf E (2003) Long-term effect of corticosteroid treatment in primary sclerosing cholangitis patients. Scand J Gastroenterol; 38(9):991–5.

12. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, Rauws EA, Spanier BW, Poen AC (2013) Population based epidemiology, malignancy risk outcome of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 58(6):2045-55.
13. Burak KW, Angulo P, Lindor KD (2003) Is there a role for liver biopsy in primary sclerosing cholangitis? Am J Gastroenterol. 98(5):1155-8.
14. Chapman R,Fevery J,Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM , Shneider B, Gores GJ (2010) Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Hepat, 51 (2):660-678.
15. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases (2009) J Hepatol ;51(2):237–67. http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009 [Epub 2009 Jun 6]
16. Eaton J E, Talwalkar JA, Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD (2013) Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and advances in diagnosis and management. Gastro 145(3).
17. Färkkilä M, Karvonen AL, Nurmi H, Nuutinen H, Taavitsainen M, Pikkarainen P, et al. (2004) Metronidazole and ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis: a randomized placebo-controlled trial. Hepatology; 40(6):1379–86.
18. Gross JB Jr, Ludwig J, Wiesner RH, McCall JT, LaRusso NF (1985) Abnormalities in tests of copper metabolism in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology; 89:272.
19. Harnois DM, Gores GJ, Ludwig J, Steers JL, LaRusso NF, Wiesner RH (1997) Are patients with cirrhotic stage primary sclerosing cholangitis at risk for the development of hepatocellular cancer? J Hepatol; 27:512–516.
20. Imam MH, Sinakos E, Gossard AA, et al. (2011) High-dose ursodeoxycholic acid increases risk of adverse outcomes in patients with early stage primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther; 34:1185.
21. Katzung BG, Travers SB, Trevor AJ, Temeljna i klinička farmakologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2011.
22. Khurana V, Singh T, Roy PK, Nazer H, Katz J, Bank S, Talavera F (2014) Primary sclerosing cholangitis; http://emedicine.medscape.com/article/187724 [Epub 2014 Oct 30]

23. LaRusso NF, Wiesner RH, Ludwig J, MacCarty RL, Beaver SJ, Zinsmeister AR (1988) Prospective trial of penicillamine in primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology; 95:1036.
24. Levy C, Lymp J, Angulo P, Gores GJ, Larusso N, Lindor KD (2005) The value of serum CA 19-9 in predicting cholangio-carcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. Dig Dis Sci.;50:1734–1740.
25. Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME (2015) ACG Clinical Guideline: Primary Sclerosing Cholangitis. Am J Gastroenterol.110(5):646-59. doi:10.1038/ajg2015.112. Epub 2015 Apr 14.
26. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. (2009) High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. Hepatology ; 50(3):808–14.
27. Lutz H, Trautwein C, Tischendorf JW (2013) Primary Sclerosing Cholangitis: diagnosis and treatment. Dtsch Arztebl Int 110(51-52): 867–874.
28. Mendes FD, Kim WR, Pedersen R, Therneau T, Lindor KD (2008) Mortality attributable to cholestatic liver disease in the United States. Hepatology; 47:1241–7.
29. Mitchell SA, Thyssen M, Orchard TR, Jewell DP, Fleming KA, Chapman RW (2002) Cigarette smoking, appendectomy, and tonsillectomy as risk factors for the development of primary sclerosing cholangitis. Gut.; 51:567–73.
30. Paumgartner G, Beuers U (2002) Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited. Hepatology 36:525.
31. Shi J, Li Z, Zeng X, et al. (2009) Ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: meta-analysis of randomized controlled trials. Hepatol Res; 39:865.
32. Silveira MG, Torok NJ, Gossard AA, et al. (2009) Minocycline in the treatment of patients with primary sclerosing cholangitis: results of a pilot study. Am J Gastroenterol. 104:83.
33. Silveira MG, Lindor KD (2008) Clinical features and management of primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol. 14(21):3338-49.
34. Silveira MG, Lindor KD (2008) Primary sclerosing cholangitis. Can J Gastroenterol. 22(8): 689–698.
35. Singh S, Talwalkar JA (2013) Primary sclerosing cholangitis: diagnosis, prognosis, and management. Clin Gastroenterol Hepatol.11(8):898-907.

36. Stanich PP, Bjornsson E, Gossard AA, Enders F, Jorgensen R, Lindor KD (2011) Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. Digestive and liver disease: official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 43:309–13.
37. Stiehl A, Rudolph G, Kloters-Plachky P, Sauer P, Walker S (2002) Development of dominant bile duct stenoses in patients with primary sclerosing cholangitis treated with ursodeoxycholic acid: outcome after endoscopic treatment. J Hepatol. 36:151–156.
38. Takikawa H, Takamori Y, Tanaka A, Kurihara H, Nakanuma Y (2004) Analysis of 388 cases of primary sclerosing cholangitis in Japan; presence of a subgroup without pancreatic involvement in older patients. Hepatol Res. 29:153-9.
39. Talal AH, Feron-Rigodon M, Madere J, Bornstein JD (2013) Simtuzumab, an antifibrotic monoclonal antibody against lysyl oxidase-like 2 (LOXL2) enzyme, appears safe and well tolerated in patients with liver disease of diverse etiology. J Hepatol . 58; S409–S566
40. Tanaka A, Takikawa H (2013) Geoepidemiology of primary sclerosing cholangitis: A critical review. J Autoimm. 46, 35-40.
41. Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B i sur, Interna medicina, Naklada Ljevak, Zagreb, 2003.
42. Yimam KK, Bowlus CL (2014) Diagnosis and clasification of primary sclerosing cholangitis. Autoimmun Rev. 13, 445-450.

9. ŽIVOTOPIS

Ime i prezime: Ivona Brkić
Datum i mjesto rođenja: 31. listopada 1990., Zadar, Republika Hrvatska
Adresa: Vozarica 92A, 23 452 Kruševo
Kontakt: brkicivona@yahoo.com
Obrazovanje:

- Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu
- Opća gimnazija Jurja Barakovića, Zadar
- OŠ Šime Budinića, Zadar

Poznavanje jezika:

- engleski jezik u govoru i pismu
- osnove njemačkog jezika

Ostalo:

- treće mjesto u poster sekciji na 6. kongresu Društva nastavnika obiteljske medicine za znanstveni rad „Komorbiditet onkološkog bolesnika u ordinaciji obiteljske medicine“
- Sudjelovanje na europskom projektu Youth in action: „Healthy lifestyle“ na Azorima 2014.