

Primarni sklerozantni holangitis Primary sclerosing cholangitis

Davorin Dajčman*

Ključne besede
holangitis, sklerozantni

Izvleček. Etiologija in patogeniza vnetnega dogajanja in fibroze žolčnih vodov pri bolnikih s primarnim sklerozantnim holangitisom še ni pojasnjena. Obstajajo številni dokazi o tesni zvezi z genetskimi in imunskimi dejavniki. Za bolezen je značilno vnetje, propad in fibroza znotrajjetrnih in zunajjetrnih žolčnih vodov. Trajna okvara žolčnih vodov vodi do holestaze, ciroze in odpovedi jeter, ki se brez presaditve jeter konča smrtno. Pogosto sovpada s kroničnim vnetnim črevesnim obolenjem, najpogosteje z ulceroznim kolitisom. Še zmeraj ne poznamo zadovoljivega zdravljenja z zdravili, zato ostaja bistvo zdravljenja v obvladovanju vnetja, preprečevanju okužb in zaviranju brazgotinjenja. Izborno zdravljenje v napredovalih bolezenskih obdobjih je presaditev jeter.

Key words
cholangitis, sclerosing

Abstract. The aetiology and pathogenesis of the inflammatory and fibrotic bile duct lesions characteristic of primary sclerosing cholangitis is unknown, but several lines evidence support connection that genetic and immunologic factors are involved. Disease is characterised by ongoing inflammation, destruction and fibrosis of intrahepatic and extrahepatic bile duct. Irreversible damage to the bile ducts leads cholestasis, cirrhosis and liver failure with premature death unless liver transplantation is performed. It is frequently associated with inflammatory bowel disease, usually ulcerative colitis. There is no satisfactory medical therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. Lacking a specific remedy, the goal of treatment is controlling inflammation and infection and to prevent scarring. Liver transplantation is treatment of choice in advanced liver disease.

Uvod

Primarni sklerozantni holangitis (PSH) je kronična holestatična bolezen jeter z vnetno reakcijo in fibrozo v področju intra- in ekstrahepatičnih žolčnih vodov, ki nista posledica operativnega posega v tem predelu, žolčnih kamnov, prirojenih anomalij ali malignega tumorja. Prvi ga je opisal Delbet leta 1924. Z razvojem holangiografske diagnostike in spoznanja o sovpadanju s kroničnim vnetnim črevesnim obolenjem (posebej z ulceroznim kolitisom) je bolezen danes pogosteje prepoznana kot v preteklosti. Številne študije potrjujejo genetsko povezanost in avtoimuni izvor. Vloga okužbe in toksinov ni izključena. Značilni so srbež, utrujenost in zlatenica. Bolezen dokažemo s tipičnimi holangiografskimi spremembami žolčnih izvodil in histološkimi spremembami jeter. Poteka kronično, vodi v jetrno cirozo in smrt zaradi odpovedi jeter. Zvečana je tudi verjetnost nastanka holangiokarcinoma, le presaditev jeter dokazano podaljša preživetje (1–3).

*Davorin Dajčman, dr. med., Klinični oddelek za interno medicino, Oddelek za gastroenterologijo in endoskopijo, Splošna bolnišnica Maribor.

Epidemiologija

Običajno se pojavi pred 40. letom (srednja starost ob odkritju bolezni je približno 39,9 let), vendar so znani primeri iz otroštva in poznih starostnih obdobj. Razmerje med moškimi in ženskami je 2 : 1. V otroštvu najpogosteje poteka skupaj z ulceroznim kolitisom. Prevalenca kroničnega vnetnega črevesnega obolenja pri bolnikih s PSH je različna. Približno 75 % bolnikov s PSH ima kronično vnetno črevesno obolenje, medtem ko skoraj 100 % v tistih študijah, kjer so bolnike sistematično kolonoskopirali. Ulcerozni kolitis se pojavi pri 87 % teh bolnikov, Chronova bolezen pa pri ostalih 13 %. Na drugi strani pa pri bolnikih z ulceroznim kolitisom okrijejo PSH le v 2,5–7,5 % (1, 3–6).

Etiopatogeneza

Vzroki PSH so nejasni. Med možne vzroke biliarne okvare in nastanka bolezni prištevajo genetske okvare imunske regulacije, pod vplivom črevesnih bakterij nastale toksične metabolite žolčnih kislin, kronično portalno bakterijemijo, bakterijske endotoksine, kronično virusno okužbo in ishemično okvaro (4, 7).

Podatki o družinski obremenjenosti so skopi. Poročajo o posameznih primerih zbolevanja bratov ali sester, staršev in otrok. Zaenkrat so izsledki s tega področja še neuporabni (1, 4).

Hepatociti imajo na svoji površini običajno antigene HLA razreda I, včasih tudi antigene razreda II. Pri bolnikih s PSH ugotavljajo zvečano izražanje HLA-DR3, DR6 in DR2. Odkrili so tudi zvezo z DRw52a, preživetje teh bolnikov pa je bilo skrajšano (1). V študijah bolnikov s hepatobiliarnimi boleznimi in ulceroznim kolitisom so ugotovili zvečano pojavnost HLA-A1, B8 in DR3. Omenjeni podtipi histokompatibilnostnega kompleksa so pogosti pri kombinaciji obeh bolezni, manj pogosti so pri ulceroznem kolitisu brez jetrne okvare, najmanj pa v zdravi populaciji. Vendar pa pri PSH ne gre le za poudarjeno običajno izražanje antigenov HLA, ampak tudi za aberantno izražanje omenjenih antigenov. Zato sovpadanje s posameznimi podtipi HLA-sistema nakazuje imunološki izvor bolezni, oziroma avtoimuno bolezensko dogajanje na ravni žolčnih vodov, seveda pa primarnega antigena še ne poznamo. Ker se pojavljajo tudi pri zdravih osebah, v patogenezi pa so pomembno prisotni tudi dodatni dejavniki, je njihova napovedna vrednost nezanesljiva. Sprememba v izražanju HLA molekul na epiteliju celic žolčnih vodov je značilna tudi za bolnike z zaporo zunanjih žolčnih vodov in različnimi vnetnimi obolenji jeter. Izražanje molekul HLA II torej ni specifično za PSH (1, 3, 6, 8).

Značilnost bolezni je limfocitna infiltracija, predvsem limfocitov T. Običajno prevladuje podtip CD4+ (pomagalke) nad CD8+ (zaviralke). Prevladovanje celic pomagalke nad citotoksičnimi celicami spremlja različna porazdelitev celic v posameznih predelih jeter. CD8+ celice se nahajajo predvsem v predelih z izrazitim razrastom žolčnih vodov (2, 6, 9).

Prav tako ostaja odprto vprašanje o avtoimunem izvoru bolezni. V periferni krvi se zmanjša število limfocitov predvsem zaradi zmanjšanja cirkulirajočih citotoksičnih celic (CD8+), število limfocitov B pa se nekoliko poveča. V frakciji citotoksičnih celic so ugotovili zvečanje celic usmerjenih proti lastnim antigenom osnovnega histokompatibilnostnega

kompleksa predvsem iz razreda II. Razmerje med celicami CD4+ in CD8+ v periferni krvi je lahko povečano. Povečano število limfocitov B je sorazmerno s serumsko koncentracijo gamaglobulinov, bilirubina in histološko sliko bolezni. Še zmeraj ostaja nejasno, ali je sprememba v odnosu med posameznimi limfocitnimi skupinami vzrok ali le posledica bolezni (2, 4, 6, 9).

Prisotne so nekatere podobnosti med PSH in avtoimunim hepatitisom. Zaradi prekrivanja omenjenih bolezni je mednarodna skupina za avtoimuni hepatitis izdelala poseben diagnostični točkovni sistem. Upošteva spol, razmerje med višanjem serumske koncentracije alkalne fosfataze v primerjavi s transaminazami, imunoelektroforezo in specifična protitelesa, virusne označevalce, histološko sliko, podatke o alkoholizmu ali jemanju zdravil, genetske dejavnike in odzivnost na zdravljenje. Številni avtorji poročajo o večjem številu točk po omenjeni shemi tudi pri bolnikih s PSH, zato predlagajo, da bi bile histološke spremembe žolčnega vejevja bolj pomembne, saj so manj značilne za avtoimuni hepatitis (3, 5, 10, 11).

Aktivnost limfocitov v infiltratih omogoča njihova zmožnost za vezavo na prizadeto tkivo. V te procese je vključena znotrajcelična vezavna molekula 1 (iz angl. ICAM 1), ki omogoča vezavo limfocitov preko specifičnih struktur na njihovi membrani. Molekulo so odkrili na epiteljskih celicah interlobularnih žolčnih vodov in proliferirajočih žolčnih vodov bolnikov s klinično izraženo obliko PSH in primarno biliarno cirozo (PBC), medtem ko je pri bolnikih brez kliničnih težav izražanje molekule bistveno manjše. Njena biološka vloga ni pojasnjena, zaradi njene vloge pri vezavi limfocitov na epitelij žolčnih izvodil pa pomembno vpliva na vnetno dogajanje pri PSH (5, 12).

V serumu bolnikov s PSH ugotavljajo zvišano koncentracijo imunskih kompleksov in različna protitelesa. Imunski kompleksi se pojavijo tudi v žolču. Imunski kompleksi v žolču sestojijo iz IgG, IgM in IgA ter komplementa, predvsem sestavine C3. V serumu se pojavijo zvečana aktivnost fragmentov sestavin C3 in C4. Vloga cirkulirajočih imunskih kompleksov ni pojasnjena, njihovo odlaganje v biliarnem vejevju pa ni bilo dokazano. Zvišana je koncentracija gamaglobulinov, predvsem je zvišan delež protiteles IgM, v manjši meri pa tudi protiteles IgG. Odkrili so tudi majhne titre protijedernih protiteles (ANA, iz angl. *antinuclear antibodies*) in protiteles proti gladki mišici (ASMA, iz angl. *anti-smooth muscle antibodies*), vendar brez pomembne povezave s klinično sliko. V sklopu avtoimunskih bolezni jeter je značilno protitelo proti citoplazmi nevtrofilcev (ANCA, iz angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*). Ima veliko specifičnost za PSH in avtoimuni hepatitis, manjšo pa pri primarni biliarni cirozi (13). Prevladuje perinuklearni podtip p-ANCA iz skupine IgG, ki je običajno usmerjen proti mieloperoksidazi (anti-MPO-p-ANCA). Protitelo p-ANCA pri PSH pogosto ni usmerjeno proti mieloperoksidazi, proteinazi 3 ali elastazi (13, 14). Nekateri so dokazali p-ANCA proti laktoferinu nevtrofilnih zrn (15). Na univerzi Johannes Gutenberg v Mainzu so prišli do spoznanja, da antigeni za p-ANCA ne prihajajo iz nevtrofilnih zrn, marveč iz njihove citoplazme (13). Izraelski raziskovalci so kot antigen odkrili katepsin G, pri 35 % bolnikov pa so ugotovili protiendotelijska protitelesa (16). Na oxfordski univerzi so ugotovili 65 % senzitivnost za p-ANCA v razredčenju seruma 1 : 5 pri vseh bolnikih s PSH (tudi pri sovpadanju PSH in ulceroznega kolitisa), medtem ko pri bolnikih z ulceroznim kolitisom le 45 %. Pri pozitivnih

bolnikov je bila očitnejša žolčna prizadetost (17). Prisotni so različni podtipi protiteles razreda IgG za p-ANCA. Najpogostejša sta IgG1 in IgG3 (17, 18). Pojavljanje pri sorodnih doseže približno 25 % (19, 20). V krvi bolnikov po presaditvi jeter ostaja še vrsto let. V zadnjem času ugotavljajo tudi protitelesa p-ANCA, ki so usmerjena proti posebni bakterični-prepustnosti beljakovinski (21). Antigenska podlaga PSH ostaja raznolika in nedognana.

Včasih je prevladovalo mnenje, da je prizadetost žolčnih izvodil pri bolnikih z ulceroznim kolitisom posledica okvarjene obrambne sposobnosti črevesa in posledične okužbe žolčnih vodov. Danes je to mnenje sicer preseženo, vendar so znani uspešni poskusi sprožitve jetrnih sprememb po umetni okužbi črevesja laboratorijskih podgan z *Escherichia coli*. Antibiotično zdravljenje nima vpliva na potek PSH. PSH lahko nastane mnogo pred kroničnim vnetnim črevesnim obolenjem, proktokolektomija ne izboljša njegovega poteka, pojavlja pa se tudi samostojno. Najpomembnejši zunanji antigeni so enterobakterije, citomegalovirus, reovirus 3 in HIV (aids). Pomembna je tudi vloga endotoksinov. Med možne vzroke prištevajo tudi eneterohepatični obtok kemotaktičnih dejavnikov ali antigenov. Največjo vlogo pripisujejo laktoferinu iz nevtrofilnih zrn, ki se sprošča iz nevtrofilcev med vnetnim dogajanjem. Ima antibakterijski učinek, zavira sproščanje citokinov iz monocitov in pomembno vpliva na proliferacijo in diferenciacijo vnetnih celic, ki so odgovorne za imunska dogajanja. Koncentracije laktoferina v serumu, žolču in blatu so zvišane pri bolnikih s kroničnim vnetnim črevesnim obolenjem in PSH (15, 22).

V etiopatogenezi sklerozantnega holangitisa so udeležene tudi ishemične okvare v sklopu kirurških posegov na žolčnih izvodilih, zdravljenje zasevkov v jetrih s citostatiki in zdravljenje ehinokokne infestacije s formaldehidnimi hipertoničnimi raztopinami. V jetrih bolnikov s PSH so odkrili povečano vsebnost bakra. Zdravljenje s D-penicilaminom zmanjša vsebnost bakra, ne vpliva pa na potek bolezni. Kopičenje bakra v jetrih je verjetno posledica bolezni in nima posebne vloge v etiopatogenezi (1–5).

Patomorfologija

Nobena histopatološka sprememba ni patognomonična za PSH. Skupni žolčni vod je zadebeljen in otrdel. Sprva so jetra normalna, z napredovalostjo bolezni pa postanejo grobo zrnata in prepojena z žolčem. Za postavitev diagnoze je potrebna biopsija jeter. Nujna je tudi pri ocenjevanju napredovalosti bolezni in uspešnosti zdravljenja. Histološko je značilna periduktalna vnetna infiltracija z brazgotinjenjem, zaporo in posledično nepravilno razrastjo žolčnih vodov. Na podlagi patohistoloških sprememb v jetrih ločijo 4 stadije fibroze. Ocena stadija fibroze (angl. *staging*) omogoča objektivno oceno napredovalosti bolezni, določanje najbolj primerne trenutka za presaditev in oceno zdravljenja (2, 5).

Za prvo stopnjo so značilni vnetje in edem portalnega trakta in razrast izvodil v portalnih poljih; prisotna je degeneracija epitelija žolčnih vodov in limfocitna, lahko tudi nevtrofilna infiltracija. Na tej stopnji so spremembe omejene na portalni trias. Vidna je lahko vakuolizacija epitelija in na posameznih mestih »čebuli podobne« lezije (angl. *onionskin*

lesion). Vnetje v tem predelu je blažje kot pri drugih holestatičnih boleznih jeter (npr. primarna biliarna ciroza).

Drugo stopnjo označujeta fibrozna obliteracija in krpasta nekroza (angl. *piecemeal necrosis*), ki je posledica infiltracije vnetnic in fibroze v obportalni parenhim s posledičnim propadom hepatocitov. Portalni trias je običajno povečan. Značilno je zmanjšanje števila žolčnih vodov, medtem ko je koncentrična periduktalna fibroza manj pogosta.

V tretji stopnji se pridružijo fibrozne premostitve portalnih predelov. Žolčni vodi izginejo ali pa so degenerirani, izstopa holestaza, predvsem v periportalnih jetrnih celicah in v jetrnih celicah obfibroznih polj.

S četrto stopnjo pa se pojavijo regeneracijski nodusi, značilni za biliarno cirozo. Histo-loška slika na tej stopnji se manj razlikuje od drugih oblik jetrne bolezni, ki prav tako vodi jo v cirozo (23).

Klinično uporabna je Ludwigova stopenjska delitev, ki v 1. stopnji upošteva vnetje portalnih polj, v 2. vnetje v obportalni regiji, v 3. fibrozo in v zadnji 4. cirozo. V posameznih biopsijskih vzorcih so pogosto prisotne različne stopnje prizadetosti jeter, zato je za dobro oceno dejanske stopnje bolezni potreben dovolj velik košček jetrnega tkiva ali ponovitev biopsije. Pogosto pa je prisotno manjše število sicer normalnih žolčnih vodov, nespecifično fibrozo in vnetno infiltracijo portalnega triasa, zato je diagnozo pogosto treba dopolniti z značilnostmi iz holangiograma (23).

Jetra bolnikov med avtopsijo ali med presaditvijo so videti cirotično spremenjena, prisotne so razlike med prizadetostjo posameznih predelov, kot je to značilno za mehansko zaporo ali primarno biliarno cirozo (1, 3).

Aktivne fibrotične procese v jetrih pri PSH in primarno biliarno cirozo potrjuje zvišana koncentracija prokolagena III v žolču, saj je pospešena sinteza kolagena v sklopu proliferacije veziva (24). Prizadetost ekstrahepatičnih izvodil je značilna. Običajno so spremenjeni tudi hepatični vodi in skupni žolčni vod. Številna žarišča vnetja in vezivne spremembe, ki so nepravilno porazdeljene vzdolž izvodil, se kažejo z zožitvami in proksimalno ležečimi razširitvami. Spremembe v holangiogramu dajejo zato značilno sliko »ogrlice«. Biopsija skupnega žolčnega izvodila pokaže številna žarišča akutnega in kroničnega vnetja, v katerih prevladujejo limfociti. Preiskava ni rutinska. Spremembe v žolčniku so podobne kroničnemu vnetju drugih vzrokov. Značilno je vnetje žolčnika brez žolčnih kamnov in limfoidni infiltrati (3, 25, 26). V zadnjem času raziskovalci odkrivajo pri bolnikih s PSH tudi granulomske spremembe. Vzrok ni poznan, opazili pa so povezanost s holestazo. Granulomi so nekazeozni, vsebujejo epiteloidne celice in celice velikanke, vendar niso povezani s sarkoidozo. Odkrili so jih v portalnih predelih, brazgotinah in jetrnem parenhimu (27, 28).

V diferencialni diagnozi histopatoloških sprememb upoštevajo nespecifično nepopolno biliarno obstrukcijo, primarno biliarno cirozo, imunski holangitis, kronično zavrnitveno reakcijo, ishemični holangitis, holangitis povzročen z zdravili, idiopatsko duktopenijo pri odraslih, kronični holestatski hepatitis in alkoholni hepatitis, kronično okužbo z virusom hepatitisa C in okužbo s citomegalovirusom (1, 3–5, 29).

Klinična slika in diagnostika

Večina bolnikov je v začetnih fazah brez simptomov. Kasneje so bolniki utrujeni, hujšajo, težijo zaradi bolečin pod desnim rebrnim lokom in srbeža (pruritus), zlatenice se ponavljajo. Glavna patofiziološka sprememba je holestaza, torej zmanjšanje izločanja in posledično kopičenje žolča in z njim žolčnih soli. Bolezen lahko poteka asimptomatsko zelo dolgo, in postane klinično opazna šele z nastankom ciroze. Zvišana telesna temperatura je neznačilna, pojavi se z nastankom ascendentnih oblik vnetja žolčnih vodov, še posebej po kirurškem ali endoskopskem posegu. Asimptomatsko poteka bolezen pri približno 1/4 bolnikov. Odkrijejo jo rutinske preiskave, pogosto zaradi ulceroznega kolitisa. Večinoma je zvečana aktivnost alkalne fosfataze. Pri 4 % takih bolnikov so s holangiografskimi metodami odkrili spremembe, značilne za PSH. Nekateri poročajo o značilnih holangiografskih spremembah tudi pri bolnikih, ki imajo normalno aktivnost alkalne fosfataze. Aktivnost alkalne fosfataze je lahko 3-krat presežena, koncentracija bilirubina pa v posameznih primerih doseže celo 170 mmol/l. Značilno je nihanje serumske koncentracije bilirubina. Laboratorijski znaki holestaze slabo sovpadajo s histološko ugotovljeno jetrno prizadetostjo in obstrukcijo. Zvišana je koncentracija serumskega bakra in ceruloplazmina, v jetrih pa se baker prekomerno kopiči. Zelo redko je prisotna eozinofilija. Prvi znak bolezni je lahko transaminazemija. Zvečana je predvsem aktivnost aspartatne transaminaze. Hipoprotrombinemija je posledica malabsorpcije vitamina K, zaradi holestaze in posledične motnje resorpcije lipidotopnih vitaminov. Zvišane so koncentracije holesterola in trigliceridov. Najbolj pogosto ugotavljajo zmanjšanje zalog vitamina A, sledi zmanjšanje zalog vitamina D in nato vitamina E. Malabsorpcija lipidotopnih vitaminov je pri PSH izrazitejša kot pri PBC. Značilna je hipergamaglobulinemija, zvišani so titri IgM in delno IgG. Prisotna so p-ANCA, lahko ANA in ASMA, raven AMA običajno ni povišana. Vse omenjene laboratorijske spremembe so nespecifične. Posledica pospešenega razraščanja veziva v jetrih je zvišana koncentracija presnovkov kolagena v serumu. Diagnostična preiskava izbora je endoskopska retrogradna holepankreatografija (ERCP), medtem ko po perkutani transhepatični holangiografiji (PTC) opisujejo pogostejše zaplete, še posebej ob prisotnih brazgotinah, popolnoma zapori žolčnih vodov in okužbah. Holangiografske spremembe so tipične, vendar niso patognomonične. Na začetku so vidne le drobne razjede skupnega žolčnega izvodila, ki lahko spominja na tiste v debelem črevesu v sklopu ulceroznega kolitisa. Kasneje so prisotna številna zoženja, vidna na intra- in ekstrahepatičnih segmentih žolčnih izvodil. Morfološko so kratka (0,5–2,0 cm), difuzno porazdeljena, anularna, nadaljujejo pa se z normalnim ali celo blago razširjenim segmentom izvodila, kar daje značilno sliko ogrlice. Psevdivertikli se pojavljajo ob okužbah endoprotez (»stentov«). Običajno imajo bolniki spremembe na notranjih in zunanjih segmentih žolčnih vodov; prizadetost samo enega segmenta pa se pojavlja pri približno petini bolnikov (25). Prizadetost znotrajjetrnih žolčnih izvodil napoveduje zgodnjo zlatenico in krajše preživetje, medtem ko prizadetost zunajjetrnih žolčnih vodov vpliva na srbež, bolečine v trebuhu in povišane telesne temperature (30). Pri hitrem napredovanju bolezni se pogosteje pojavlja karcinom žolčnih vodov, zato priporočajo kontrolne preiskave s krtačenjem žolčnih izvodil na 6 mesecev. Nekateri priporočajo kolonoskopijo z biopsijo ali vsaj irigografijo tudi v primerih odsotnosti težav zaradi

prizadetosti črevesja. Aktivnost vnetja v črevesju je običajno obratnosorazmerna z aktivnostjo PSH (5, 26).

Kontrastno holangiografijo lahko dopolnimo s holescintigrafijo ali fotonosko računalniško scintigrafijo. Preiskavi ne moreta nadomestiti klasičnih metod za prikazovanje biliarnega vejevja.

Številne parenhimske jetrne bolezni posnemajo holangiografski izgled PSH, predvsem zaradi prisotnosti zožitev in okvar žolčnih vodov. Pri večini teh bolezni je znotrajjetrni del prizadet zaradi prisotnosti tujega tkiva: napredovala ciroza, rakavi zasevki, limfomi, multipli ognjki, policistična bolezen jeter in Carolijeva bolezen. Najprimernejše preiskavne metode za ločevanje teh bolezni so ultrazvok (UZ), računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MRI). Stopnjo portalne hipertenzije pokažejo UZ in endoskopske preiskave. Pri izločanju možnih zunajjetrnih razlogov holestaze ima neznanemarljivo vlogo tudi endoskopski ultrazvok (EUZ). Dokončno diagnozo postavimo na podlagi patohistoloških izsledkov jetrne biopsije (1, 3, 5, 31).

Bolezni, ki lahko spremljajo PSH, se delijo na pogoste in redke. Med pogoste spadajo kronično vnetno črevesno obolenje (ulcerizni kolitis, Chronova bolezen), tiroiditis, kronični pankreatitis in sladkorna bolezen, odvisna od insulina. Pogosteje se pojavljata rak žolčnih izvodil in rak debelega črevesa ali danke, žolčne kamne pa ima 20–25 % bolnikov. V skupini redkih so številne bolezni z okvaro imunskega sistema: PBC, avtoimuni hepatitis, angioimunoblastna limfadenopatija, avtoimuna hemolitična anemija, bronhiektazije, celiakija, cistična fibroza, hipereozinofilija, sindrom imunske pomanjkljivosti, porfirije, psevdotumorji orbite, Reidelov tiroiditis, retroperitonealna in mediastinalna fibroza, revmatoidni artritis, sarkoidoza, sistemski lupus, Sjögrenov sindrom (1, 3–5).

Ob postavitvi suma na PSH in izključitvi sekundarnih vzrokov holestaze predstavlja dilemo ločevanje med PSH in PBC. Bolniki s PSH so v 2/3 moški srednjih let, medtem ko so bolnice s PBC v 90 % ženske, starejše od 30 let. Vodilni simptomi PSH so utrujenost, srbečica, zlatenica, bolečine pod desnim rebrom, hujšanje in znaki vnetja žolčnih vodov, znaki PBC pa so bistveno bolj skromni in omejeni na srbež, utrujenost in zlatenico. Titer AMA je običajno nediagnostičen pri PSH, titer p-ANCA pa pri PBC. Holangiografsko je pri PSH izražena sprememba žolčnih vodov v obliki »biserne ogrlice«, pri PBC pa amputacija žolčnih vodov. Za obe bolezni je značilno kopičenje bakra. PSH pogosteje poteka z ulceroznim kolitom, retroorbitalno in retroperitonealno fibrozo in neredko preide v rak žolčnih izvodil (1–3).

Med vzroke sekundarne holestaze, ki jih je treba izključiti, spadajo kronični bakterijski holangitis pri bolnikih z žolčnimi kamni, zožitvami žolčnih vodov, ishemično okvaro žolčnega vejevja zaradi intraarterijske aplikacije citostatikov, infekcijsko holangiopatijo v sklopu aidsa, predhodne kirurške posege, prirojene spremembe in novotvorbe v predelu žolčnih izvodil. Jetrna biopsija lahko diagnozo močno okrepi, manj pogosto pa jo dokončno potrdi. Bolj zanesljiva je med spremljanjem poteka bolezni in uspešnosti zdravljenja. Stopnjo napredovalosti bolezni ali uspešnosti zdravljenja ni možno oceniti le na podlagi histološke preiskave in holangiografije, ampak je treba upoštevati še laboratorijske znailice holestaze in stopnjo jetrne odpovedi. Spremembe v elektroforezi, imuno-elektroforezi in serološke preiskave diagnozo nakazujejo, nikakor je ne potrjujejo (1–6).

Zdravljenje

Zdravljenje z zdravili

Osnovno bolezensko dogajanje pri PSH je v žolčnih izvodilih. Epitelij žolčnih izvodil za razliko od hepatocitov nima enakega regeneracijskega potenciala, zato je za ugoden potek bolezni potrebno zdravljenje v zgodnjih obdobjih (1, 2). Zdravljenje je usmerjeno v odpravljanje zastoja žolča, preprečevanje in odpravljanje zapletov, zaviranje napredovanja bolezni in določanje najbolj primerne trenutka za presaditev jeter s pripravo na njeno izvedbo.

Huda zlatenica je zagotovo neprijetna za bolnika, vendar je najbolj neprijetna težava nez-nosen srbež. Vzroki so dokaj nepojasneni; sprva so srbež pripisovali izključno žolčnim kislinam oziroma njihovim solem, danes pa se ob njih vse bolj uveljavlja prepričanje o vlogi endogenih opiatov. Srbež zelo dobro reagira na zdravljenje s holestiraminom, vezal-cem žolčnih kislin v črevesni vsebini. Na ta način se zmanjša resorbcija žolčnih kislin in prekine njihovo enterohepatično kroženje. Običajni odmerek je 4 g 1- do 3-krat dnevno. Bolniki vzamejo preparat pred obrokom, začnejo pa običajno pred zajtrkom, ko je izločanje žolča v dvanajstnik najobilnejše. Največji priporočen odmerek je 24 g dnevno. Največji učinek nastopi šele po nekaj dnevih. Zdravljenje lahko spremljajo zaprtje, poslabšanje malabsorbcije ali samo zmanjšana resorbcija lipidotopnih vitaminov. V primerih zmanjšane tolerance na holestiramin priporočajo holestipol. Dobre rezultate so dosegli tudi z obsevanjem z UV-B žarki in plazmaferezo. Znane so študije uspešnega zdravljenja srbeža z rifampinom pri PBC, zato je možna njegova uporaba tudi v sklopu PSH. Podatki o tem so zaenkrat zelo skopi. Steatorejo preprečuje zmanjšanje vnosa maščob s hrano na 30–40 g dnevno. Kalorične potrebe se nadomeščajo s trigliceridi sred-njih verig, približno 40 g dnevno. Značilno je pomanjkanje lipidotopnih vitaminov, vendar nadomestno zdravljenje priporočajo šele ob izraženih simptomih. Najpogosteje je treba nadomeščati vitamin A, vitamin D in ob motnjah koagulacije tudi vitamin K. Zdrav-ljenje z antibiotiki ne vpliva na potek PSH. Uporaba je umestna za zdravljenje holangi-titsa. O uspešnosti takšnega zdravljenja ne obstajajo zanesljive študije. Največkrat opisane oblike so kombinacije trimetoprim-sulfametoksazola, širokospektralnih penici-linov z zaviralci betalaktamaze ali brez njih, cefalosporinov in ciprofloksacina. S preko-merno uporabo antibiotikov narašča možnost nastanka opurtunistične okužbe, še posebej gljivične okužbe žolčnih vodov (1–5).

Jedro specifičnega zdravljenja je zmanjšanje vnetja, zaviranje vezivnega razrasta in zapo-re žolčnih vodov. Seznam do danes uporabljenih zdravil je dolg. Predvsem vsebuje zdra-vila z imunosupresivnimi (metotreksat), protivnetnimi (kortikosteroidi), holeretičnimi (ursodeoksiholna kislina) in protifibrotičnimi (kolhicin) učinki. Žal še danes niso odkrili najuspešnejšega med njimi. Največ upanja dajeta ursodeoksiholna kislina in v manjši meri metotrekstat (1–3, 33, 34).

Ursodeoksiholna kislina se je izkazala kot primerna oblika zdravljenja žolčnih kamnov in številnih holestatičnih obolenj. Prvi uspehi zdravljenja primarne holestaze so bili dose-ženi pri bolnikih s PBC. Na podlagi teh rezultatov se je zdravilo pričelo preizkušati tudi

pri bolnikih s PSH. Ursodeoksiholni kislini pripisujejo pomembno vlogo pri vključitvi v presnovo žolčnih kislin, neposreden varovalni učinek na celične membrane, pospešuje hole-rezo in deluje kot imunomodulator. Opisani odmerek običajno niha med 500–1250 mg dnevno. V klinični praksi je odmerek odvisen od telesne teže. Dnevni odmerek je razdeljen na dva dela, bolnik prejme manjši odmerek zjutraj, večjega pa zvečer. Znana so številna poročila o ublažitvi utrujenosti in srbeža po uporabi ursodeoksiholne kisline. Praktično vse študije potrjujejo značilno znižanje koncentracij alkalne fosfataze, gama GT in transaminaz. Poročila o koncentraciji bilirubina in holesterola so raznolika in manj prepričljiva. Ko so zdravili bolnike z 10 mg/kg telesne teže dnevno, so ugotovili znižanje koncentracije transaminaz, alkalne fosfataze in gama GT, medtem ko se je koncentracija bilirubina počasi zviševala. Spet druga skupina je z dozo 12–14 mg/kg telesne teže dnevno dosegla tudi znižanje koncentracije bilirubina. Bistvenih sprememb v imunoelektroforezi niso zasledili. Izsledki so podobni tistim pri PBC. Zanesljivih podatkov o vplivih na nespecifična protitelesa in p-ANCA še ni. Izboljšanje patohistoloških sprememb je podobno kot pri bolnikih s PBC zdravljeno z ursodeoksiholno kislino. Statistično značilno se zmanjša v obeh primerih le periportalna vnetna infiltracija, medtem ko se ostale spremembe izboljšajo v manjši meri. Opazovanje učinka zdravljenja na žolčne vode zgolj s ponavljanjem jetrne biopsije ni zadovoljivo. Patohistološka analiza jetrnega tkiva namreč ne daje zadovoljivih podatkov o prizadetosti vseh segmentov žolčnih izvodil. Vpliv zdravljenja na biliarno vejevje lahko zadovoljivo prikažejo holangiografske metode. Sem spadata ERCP in PTC. Preiskavi dajeta primerljive izsledke. S kontrolnimi ERCP so ugotovili značilno upočasnitev razvoja stenoze v prvih treh letih zdravljenja. Najpogostejši stranski učinek zdravljenja je driska, značilna predvsem pri bolniki s sočasnim ulceroznim kolitisom (35–40).

V sklopu študijske skupine za PSH-ursodeoksiholna kislina na kliniki Mayo so izvedli multicentrično, randomizirano in dvojno slepo študijo učinkov ursodeoksiholne kisline na PBC in PSH. Opazovali so čas nastopa odpovedi zdravljenja od trenutka uvedbe zdravila. Srednji čas sledenja je bil 2,2 leti. V skupini bolnikov s PSH, ki so jih zdravili z UDHK, niso dokazali klinične koristi v primerjavi s tistimi, ki so prejeli placebo. Opazili so le izboljšanje serumskih koncentracij AP, AST, bilirubina in albumina. Ursodeoksiholna kislina izboljša preživetje in odloži potrebo po presaditvi jeter pri bolnikih s PBC, kar pa raziskovalci niso dokazali za bolnike s PSH. Slabši učinek pri bolnikih s PSH pripisujejo slabši učinkovitosti, črevesni absorpciji in drugačnemu izboru bolnikov, ki so bili večinoma izbrani v poznih fazah bolezni (23). Do podobnih izsledkov so prišli raziskovalci, ki so za zdravljenje uporabili ursodeoksiholno kislino in kolhicin. Kljub kombiniranemu zdravljenju se potek bolezni ni bistveno razlikoval od poteka pri bolnikih, ki so bili brez omenjenih zdravil (41).

Izboljšanje jetrne histologije in holangiograma so opazili tudi med zdravljenjem z metotreksatom v odmerku 15 mg na teden. Stranski učinki so bili v tej študiji redki, kar je v smislu znane hepatotoksičnosti metotreksata protislovno. V pilotski študiji klinike Mayo pa niso potrdili smiselnosti uporabe kombinacije metotreksata in ursodeoksiholne kisline v primerjavi s samostojnim zdravljenjem z ursodeoksiholno kislino. Utrujenost in srbež se nista bistveno izboljšala, opazili pa so pospešeno izpadanje las in pljučne težave (42, 43). Kortikosteroidi v samostojni obliki ali v kombinaciji s kolhicinom niso prinesli zelenih

uspehov. Pri bolnikih s PSH in ulceroznim kolitisom, ki so prejeli kortikosteroide zaradi črevesne prizadetosti, ni prišlo do bistvenih sprememb v poteku PSH. Slabe rezultate so pokazali tudi azatioprin, 6-merkaptopurin in ciklosporin. Pri večini teh zdravil je uporaba omejena predvsem zaradi številnih toksičnih učinkov. Še največ uspeha med temi prinaša kombinacija ciklosporina in metilprednizolona (44, 45). V zadnjem času proučujejo uporabo imunosupresivnega makrolida FK-506, ki ga uspešno uporabljajo za zdravljenje zavrnitvene reakcije. Zgodnji izsledki pričajo o znižanju serumske koncentracije bilirubina ter aktivnosti alkalne fosfataze in transaminaz (46, 47). Vsa dosedanja medikamentozna zdravljenja pri PSH so se izkazala kot neuspešna.

Endoskopsko zdravljenje in kirurgija žolčnih izvodil

Ob zdravljenju z zdravili so uveljavljene številne invazivne metode, ki vključujejo interventno endoskopijo (endoskopska papilotomija, vstavev endoproteze ali balonska dilatacija) in kirurške posege.

Kirurško zdravljenje najpomembnejših stenoz z namenom vzpostavljanja primerne drenaže žolča vključuje vrsto operativnih premostitvenih posegov, vstavljanje endoprotez, intrahepatično holangiojejunostomo in resekcije velikih žolčnih vodov. Danes kirurško zdravijo le redke bolnike z izrazito zunajjetrno prizadetostjo brez razširjene jetrne okvare. Kirurški posegi na zunajjetrnih izvodilih namreč močno povečajo tveganje za razvoj holangitisa, kar v obdobju po presaditvi zveča verjetnost pooperativnih zapletov. Proktokolektomija ne prinaša koristi v poteku PSH (2, 3, 5, 48).

V nasprotju z zmanjšanim navdušenjem nad kirurškimi oblikami zdravljenja pa vloga endoskopskega zdravljenja pridobiva na vrednosti. Mesto endoskopskega zdravljenja zunajjetrni okvar je pred kirurško. Jetrno delovanje v precirotičnem obdobju se počasneje slabša, če dosežemo primerno drenažo žolča brez kirurškega posega. Temeljni posegi so ekstrakcija žolčnih kamnov, balonska dilatacija, vstavljanje endoprotez in steroidna lavaža obolelega predela žolčnih izvodil. Slednjo opuščajo zaradi pogostejših holangitisev po posegu. Posebno mesto ima takojšnja vstavev endoproteze pri bolnikih z nenadno zaporo zaradi striktur, dobre rezultate pa prinaša tudi balonska dilatacija (26, 48, 49). Endoskopska dilatacija, združena z dajanjem ursodeoksiholne kisline, veliko obeta. Petletno preživetje bolnikov, ki so jih zdravili z ursodeoksiholno kislino v kombinaciji z endoskopsko dilatacijo, se je značilno izboljšalo (50). Pri bolnikih z izrazitejšo znotrajjetrno prizadetostjo endoskopsko zdravljenje ne prinaša bistvenih uspehov, zato so ti bolniki najzgodnejši kandidati za presaditev jeter (3, 48, 49, 51).

Presaditev jeter

Primarni sklerozantni holangitis je za ponekrotično cirozo, jetrnim rakom in PBC četrta najpogostejša indikacija za presaditev jeter. Presaditev predstavlja zdravljenje izbora pri bolnikih s končnimi oblikami bolezni (znaki napredovale portalne hipertenzije, jetrno popuščanje, neobvladljiva bakterijska vnetja žolčnih vodov). Do danes predstavlja edino zanesljivo dokazano obliko zdravljenja, ki daljša preživetje bolnikom s PSH. Preživetje bolnikov po presaditvi je odvisno od prizadetosti jeter in žolčnih izvodil pred posegom. Izdelali so multivariantne modele preživetja, s katerimi lahko napovejo preživetje bolnika

z določeno histološko stopnjo bolezni, če le-ta ne bi bil zdravljen. Primeren je model klinike Mayo (angl. *Mayo risk score*), ki upošteva starost, koncentracijo bilirubina, histološko stopnjo bolezni ter druge dejavnike, značilne za naravni potek PSH. Bolniku tako individualno določijo najbolj primeren trenutek za presaditev jeter, ko je njegova bolezen napredovala do stopnje z bistveno zmanjšanim predvidenim preživetjem brez presaditve v primerjavi s preživetjem po njej. Najpomembnejši mejnik določanja časa presaditve je serumska koncentracija bilirubina. Transplantacijski inštitut Medicinskega centra v Pitsburgu in Medicinski center Mayo sta opravila primerjavo med predvidenim preživetjem po modelu klinike Mayo in dejanskim preživetjem na 216 bolnikih s PSH, ki so prejeli tuja jetra. Preživetje bolnikov po presaditvi je bilo značilno boljše od predvidenega. Razvoj karcinoma žolčnih izvodil bistveno zveča potrebo po presaditvi jeter, neodvisno od poteka osnovne bolezni glede na model klinike Mayo. V obdobju po presaditvi opažajo 6-kratno zvečanje zapletov v izvenjetrnem delu izvodil. Zaradi predoperativnih okvar žolčnih izvodil prejemnika so potrebni posegi, ki jih spremljajo pogostejši zapleti. Najpogostejše so zožitve. Možni razlogi so ponovni zagon osnovne bolezni, ishemija, kronična zavrnitvena reakcija in infekcijski holangitis zaradi imunosupresije in oblike operativnega posega. Okužba je najpogostejši razlog, zahteva pa antibiotično zdravljenje in morebitno kirurško modifikacijo biliarne anastomoze z daljšimi jejunalnimi zankami. Zavrnitvena reakcija je pogosta in poteka relativno hudo. Redko se bolezen ponovi, verjetno zaradi pooperativnih zapletov in ishemije in ne zaradi zagona osnovne bolezni. Diagnostika biliarnih zapletov po presaditvi jeter zahteva holangiografijo, medtem ko zavrnitveno reakcijo, morebitni ponovni zagon bolezni ali znotrajjetrne zaplete potrdi jetrna biopsija (5). Najpogostejši vzrok smrti po presaditvi jeter zaradi PSH, ki uspešno prestanejo zaplete zavrnitvene reakcije, predstavlja rak debelega črevesa in danke, ohranjena pa je tudi zvečana verjetnost nastanka karcinoma žolčnih vodov. Ulcerozni kolitis se lahko izboljša (3, 5, 29, 31).

Prognoza

Bolezen poteka progresivno, večinoma vodi v biliarno cirozo, včasih do karcinoma žolčnih vodov. Srednje preživetje po postavitvi diagnoze je 9–12 let. Bolniki, ki ob postavitvi diagnoze nimajo simptomov, imajo daljše preživetje od bolnikov s prisotnimi kliničnimi težavami. Glavni dejavniki, ki vplivajo na preživetje, so starost, serumska koncentracija bilirubina in hemoglobina, histološka stopnja in splenomegalija. Prognoza bolezni se precej razlikuje med posameznimi geografskimi predeli, predvsem zaradi neenotnih opredelitev začetnega sledenja bolnikov (1, 3, 5, 52). Prognostično vrednost ima tudi napredovalost bolezni. Manj ugoden potek bolezni je pri bolnikih s prizadetostjo zunaj- in znotrajjetrnih žolčnih izvodil kot pri tistih, ki imajo prizadete le znotrajjetrne žolčne vode (7).

Zaključek

Kljub številnim študijam pri bolnikih s PSH do danes ni znano učinkovito zdravljenje z zdravili, ki bi zanesljivo izboljšalo potek bolezni in podaljšalo njihovo preživetje. Edina oblika zdravljenja z dokazanim podaljšanjem življenjske dobe ostaja presaditev jeter.

Največ je obetalo zdravljenje z ursodeoksiholno kislino, vendar je zadnja velika študija Fondacije Mayo omajala njeno vrednost pri zdravljenju bolnikov s PSH (23). Razlogi za neuspešnost do danes preizkušanih oblik zdravljenj se skrivajo v slabem poznavanju vzrokov bolezni, oteženi zgodnji diagnozi in pomanjkanju kliničnih izsledkov uporabe kombinacij različnih zdravil. V ta namen potrebujemo določila za zgodnje odkrivanje bolezni, ki ne bodo zahtevala holangiografije, saj ta metoda odkriva že napredovalo obliko bolezni. Priporočeno je določanje jetrnih testov pri vseh bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo, njihova vključitev v klinične študije o PSH in izdelava meril, ki bi vsebovala le biokemične teste in histologijo. Potrebne bodo večje multicentrične študije za oceno uspešnosti zdravljenja kombinacij zdravil (53).

Literatura

1. Lee YM, Kaplan MM. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1995; 332: 924–33.
2. Esber EJ, Ferguson DR. Primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterologist* 1994; 2: 131–46.
3. Wiessner RH. Current concepts in primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 969–82.
4. Boeberg KE, Lundin EA, Schrupf. Etiology and pathogenesis in primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenter* 1994; 29: 47–58.
5. Tousif M, Pasha MD, Keith D, Lindor MD. Diagnosis and therapy of cholestatic liver disease. *From the Mayo Clinic and Mayo Foundation. Med Clin North Am* 1996; 80: 995–1117.
6. Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Chron's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995; 24: 475–507.
7. Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. *Rev Gastroenterol Mex* 1995; 60: S78–80.
8. Leidenius MH, Koskimies SA, Kellokumpku IH, Höckerstedt KA. HLA antigens in ulcerativ colitis and primary sclerosing cholangitis. *AMS* 1995; 103: 519–24.
9. Hashimoto E, Lindor KD, Homburger HA, et al. Immunohistochemical characterization of hepatic lymphocytes in primary biliary cirrhosis in comparison with primary sclerosing cholangitis and autoimmune chronic active hepatitis. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 1049–55.
10. Boberg KM, Fausa O, Haaland T, et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis. 4th united European gastroenterology week. *Gut* 1994; 37: A54.
11. Boberg KM, Fausa O, Haaland T, et al. Features of autoimmune hepatitis in primary sclerosing cholangitis: an evaluation of 114 primary sclerosing cholangitis patients according to a scoring system for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996; 23: 1369–76.
12. Sonnate AM, Cozzolongo R, De Michele GP, Cuppone OG. Soluble intracellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) in patients with chronic hepatitis C treated with interferon. *Gut* 1994; 37: A62.
13. Orth T, Gerken G, Meyer zum Büschenfelde KH, Mayet WJ. Antineutrophil nuclear antibodies in primary biliary cirrhosis. Their prevalence and antigen specificity. *Gastroenterologie* 1997; 35: 113–21.
14. Kossa K, Coulthart A, Ives CT, Pulsey CD, Hodgson HJ. Antigen specificity of circulating antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 783–9.
15. Peteira SP, et al. Biliary lactoferrin is increased in active inflammatory bowel disease – a predisposing factor to primary sclerosing cholangitis. 4th united European gastroenterology week. *Gut* 1994; 37: A171.
16. Gur H, Shen G, Sutjita M, Terrberry J, et al. Autoantibody profile of primary sclerosing cholangitis. *Pathobiology* 1995; 63: 76–82.
17. Bansal DS, Fleming KA, Chapman RW. Importance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: prevalence, titre and IgG subclass. *Gut* 1996; 38: 384–9.
18. Bansal DS, Chapman RW, Fleming KA. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in chronic liver diseases: prevalence, titre, specificity and IgG subclass. *J Hepatol* 1996; 24: 581–6.
19. Bansal DS, Chapman RW, Fleming KA. Prevalence and diagnostic role of antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 881–5.

20. Van Milligen de Wit M, Van der Horst A, Van Bracht J, et al. p-ANCA as a marker of genetic heterogeneity and in relation to other non-organ specific autoantibodies in primary sclerosing cholangitis. 4th European gastroenterology week. *Gut* 1994; 37: A180.
21. Walmsley RS, Zhao MH, et al. A longitudinal study of antibacterial/permeability – increasing protein antibodies in primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1997; 41: A236.
22. Kuroe K, et al. Rabbit granulomatous enterocolitis and its extraintestinal manifestations. 4th united European gastroenterology week. *Gut* 1994; 37: A87.
23. Keith D, Lindor MD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo PSC – Ursodiol study group. *N Engl J Med* 1997; 336: 961–5.
24. Gillissen A, et al. Higher concentrations of procollagen III peptide in bile in primary biliary cirrhosis and primary sclerosant cholangitis. 4th united European gastroenterology week. *Gut* 1994; 37: A126.
25. Van Laethem, Devière J, Bourgeois N, Love J, Gelin M, Cremer M, Adler M. Cholangiographic findings in deteriorating primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 1995; 27: 223–8.
26. Wagner S, Gebel M, Meier P, et al. Endoscopic management of biliary tract strictures in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 1996; 28: 546–51.
27. Ludwig J, Colina F, Poterucha JJ. Granulomas in primary sclerosing cholangitis. *Liver* 1995; 15: 307–12.
28. Keller K, Hofmann WJ, Kayser K, et al. Koïnzidenz von primär sklerosierender cholangitis und sarkoidose-fallbericht und literaturübersicht. *Gastroenterologie* 1997; 35: 33–39.
29. Catalano MF, Van Dam J, Sivak MV Jr. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in teh orthopic liver transplantant patient. *Endoscopy* 1995; 27: 584–8.
30. Olsson RG, Asztely MS. Prognostic value of cholangiography in primary sclerosing cholangitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 251–4.
31. Narumi S, Roberts JP, Emond JC, Lake J, Ascher NL. Liver transplantation for sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1995; 22: 451–7.
32. Timmermans G, Heuschen UA, Stern J, Herfarth Ch. Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis-risk factors for colorectal carcinoma. 4th united European gastroenterology week. *Gut* 1994; 37: A62.
33. Lindor KD, Dickson ER, Baldus WP. Ursodeoxycholic acid for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1994; 106: 1284–90.
34. Van Milligen de Wit AW, Van Deventer SJ, Tytgat GN. Immunogenetic aspects of primary sclerosing cholangitis: implication for therapeutic strategies. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 893–900.
35. Fennerty MB. Primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis. How effective is medical therapy? *Postgrad Med* 1993; 94: 81–8.
36. Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, Theilmann L. Biliary secretion of bile acids and lipids in primary sclerosing cholangitis. Influence of cholestasis and effect of ursodeoxycholic acid treatment. *J Hepatol* 1995; 23: 283–9.
37. Rudolph G, Endele R, Senn M, Stiehl A. Effect of ursodeoxycholic acid on the kinetics of cholic acid and chenodeoxycholic acid in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1993; 17: 1028–32.
38. Poupon R, Poupon RE. Ursodeoxycholic acid therapy of chronic cholestatic conditions in adults and children. *Pharmacol Ther* 1995; 66: 1–15.
39. Stiehl A. Ursodeoxycholic acid therapy in treatment of primary sclerosing cholangitis. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 59–61.
40. Schlonfeld J, Zotz R, Mahl M, Beste M, Breuer N, Goebell H. Primary sclerosing cholangitis: conventional and quantitative liver function tests during long-term therapy with ursodeoxycholic acid. *Z Gastroenterol* 1996; 34: 123–7.
41. De Maria N, Colantoni A, Rosenbloom E, van Thiel DH. Ursodeoxycholic acid does not improve teh clinical course of primary sclerosing cholangitis over a 2-year period. *Hepato-Gastroenterology* 1996; 43: 1472–9.
42. Knox TA, Kaplan MM. A double-blind controlled trial of oral-pulse methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1994; 106: 494–9.
43. Lindor KD, Jorgesen RA, Anderson ML, et al. Ursodeoxycholic acid and methotrexate for primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 511–5.
44. Lindor KD, Wiesner RH, Collwel LJ, et al. The combination of prednisone and colchicine in patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 57–61.

45. Kyokane K, Ichihara T, Horisawa M, et al. Successful treatment of primary sclerosing cholangitis with cyclosporine and corticosteroids. *Hepatogastroenterology* 1994; 41: 449–52.
46. Van Thiel DH, Carroll P. Tacrolimus (FK 506), a treatment for primary sclerosing cholangitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 455–9.
47. Van Thiel DH, Wright H, Carroll P. Tacrolimus: a potential new treatment for autoimmune chronic active hepatitis: results of an open-label preliminary trial. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 771–6.
48. Lee JG, Schutz SM, England RE, Leung JW, Cotton PB. Endoscopic therapy of sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1995; 21: 661–7.
49. Van Milligen de Wit AW, Van Bracht J, Rauws EA, et al. Endoscopic stent therapy for dominant extrahepatic bile duct strictures in primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 293–9.
50. Springer DJ, Gaing AA, Siegel JH. Radiologic regression of primary sclerosing cholangitis following combination therapy with an endoprosthesis and ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1957–9.
51. Friman S, Svanvik J. A possible role of ursodeoxycholic acid in liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 62–4.
52. Okolicsanyi L, Fabris L, Viaggi S, Carulli N, Podda M, Ricci G. Primary sclerosing cholangitis: clinical presentation, natural history and prognostic variables: an Italian multicentre study. The Italian PSC study group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 685–91.
53. Kaplan MM. Toward better treatment of primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 1997; 336: 719–21.

Prispelo 14. 1. 1998