

Analiza obrazu klinicznego pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych w populacji pediatrycznej - analiza jednośrodkowa.

Sabina Więcek (1), Alicja Wojtyniak (2), Barbara Pindur (2), Magdalena Machnikowska-Sokołowska (3), Katarzyna Gruszczyńska (3), Urszula Grzybowska-Chlebowczyk (1)

1. Klinika Pediatrii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny 2. Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Pediatrii, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny 3. Katedra Radiologii i Medycyny Nuklearnej, Wydział Nauk Medycznych w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny

WPROWADZENIE

- Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC) to przewlekła cholestazyczna choroba wątroby, o złożonej etiologii, prowadząca do uszkodzenia wewnątrz i zewnątrzwątrobowych dróg żółciowych, a w następstwie marskości oraz niewydolności wątroby.
- Częstość występowania PSC w populacji pediatrycznej określa się na 0.2/100 000/rok, natomiast u osób dorosłych jest wyższa 0.5-1/100,000/rok.
- Obraz kliniczny jest niecharakterystyczny. U 40-60% brak jest objawów klinicznych, a stwierdzone nieprawidłowe badania laboratoryjne nasuwają podejrzenie PSC. U części pacjentów obserwuje się zażółcenie skóry i białkówek, świąd skóry, osłabienie, spadek masy ciała, męczliwość, bóle zlokalizowane w prawym nadbrzuszu i/lub epizody gorączek.
- Współwystępowanie nieswoistych zapaleń jelit u dzieci z PSC określa się pomiędzy 60-99%. Z drugiej strony u około 12% pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego i u 2-5% z chorobą Leśniowskiego-Crohna stwierdza się pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych.

CEL PRACY

Celem pracy była analiza obrazu klinicznego pacjentów z rozpoznaniem pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych hospitalizowanych w Oddziale Gastroenterologii, Kliniki Pediatrii, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach.

PACJENCI I METODYKA

- Analizę objęto 30 pacjentów z rozpoznaniem pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych, w wieku 7-18 lat, hospitalizowanych w Oddziale Gastroenterologii, Kliniki Pediatrii, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w latach 2009-2019.
- W analizie uwzględniono wiek, płeć, objawy kliniczne w chwili postawienia rozpoznania PSC, współwystępowanie nieswoistych zapaleń jelit oraz innych chorób autoimmunizacyjnych, wyniki badań laboratoryjnych oraz obrazowych (usg, MRCP), występowanie powikłań oraz stosowane leczenie. W analizie nieswoistych zapaleń jelit uwzględniono rodzaj schorzenia (wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna), wiek w chwili rozpoznania, lokalizację zmian oraz przebieg schorzenia.
- Badania laboratoryjne (parametry uszkodzenia komórki wątrobowej- aktywność aminotransferazy alaninowej/asparaginianowej, parametry cholestazy- stężenie bilirubiny, aktywność GGTP oraz Index APRI) oceniano w momencie postawienia rozpoznania oraz po 3 letniej obserwacji.
- U wszystkich pacjentów wykonano badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej oraz cholangio-MR. Badanie cholangiopankreatografii MR wykonano w sekwencjach FIESTA T2 STIR, 3D.
- Analiza statystyczna obejmowała metody opisowe i standardowe testy asocjacji. Do opisanie danych klinicznych wykorzystano wartości procentowe i średnie (lub mediany). Testy korelacji obejmowały The Wilcoxon Signed-Ranks Test oraz dla analizy wyników laboratoryjnych użyto test chi2 lub Fisher. Analizy statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu oprogramowania Statistica 13.

WYNIKI

- Analizowani pacjenci z rozpoznaniem PSC byli w wieku 7-18 lat (średni wiek w chwili postawienia rozpoznania wynosił 13 lat). W badanej grupie było 21/30 (70%) chłopców oraz 9/30 (30%) dziewczynek. 5/30 (16.6%) dzieci miało rozpoznane PSC w wieku poniżej 10 lat.
- Tylko u 13/30 (43%) pacjentów stwierdzono objawy kliniczne w chwili postawienia rozpoznania- wśród nich: bóle brzucha, spadek masy ciała, żółtaczkę, męczliwość i/lub gorączkę. Obraz kliniczny analizowanych pacjentów z rozpoznaniem pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych przedstawiono w tabeli 1.

	Wszystkie objawy	Bóle brzucha	Spadek masy ciała	Żółtaczka	Męczliwość	Gorączka
Liczba pacjentów	13/30 43%	6/30 20%	3/30 10%	2/30 7%	2/30 7%	1/30 3%

Tabela 1. Objawy kliniczne u analizowanych pacjentów z PSC w chwili postawienia rozpoznania

- Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych zostało rozpoznane jako pierwsze – przed ujawnieniem nieswoistego zapalenia jelit u 6/30 (20%) chorych. U jednego chorego był to zespół nakładania PSC/AIH.
- Nieswoiste zapalenie jelit rozpoznano u 28/30 (93.3%) chorych z PSC (u 22/30-73% wrzodziejące zapalenie jelita grubego, u 4/30-13.3% chorobę Leśniowskiego-Crohna, u 2/30-6.66% eozynofilowe zapalenie jelita grubego). Średni wiek rozpoznania IBD wynosił 12 lat. U 2/30 (6.66%) pacjentów nie stwierdzono współwystępującego IBD. Zajęcie zapalne całego jelita grubego obserwowano u 19/28 (67.8%) chorych z IBD, u 1/2 pacjenta z chorobą Leśniowskiego-Crohna zmiany zlokalizowane były w obrębie ileum terminale. U 3/30 (10%) pacjentów z rozpoznaniem nieswoistym zapaleniem jelit nie wykazano zmian w obrębie odbytnicy (tzw. wolna odbytnica). Lokalizację zmian w obrębie jelita grubego u pacjentów z rozpoznaniem PSC przedstawiono w tabeli 2.

LOKALIZACJA ZMIAN	UC	CD	CEC	Wszyscy (n=30)
Całe jelito grube	16 72.7%	2 50%	1 50%	19 63.3%
Esica + odbytnica	3 13.8%	0 0%	0 0%	3 10%
Od zagięcia wątrobowego do odbytnicy	2 9%	0 0%	0 0%	2 6.7%
Inne	1 4.5%	2 50%	1 50%	4 13.3%
Brak zmian	0 0%	0 0%	0 0%	2 6.7%

Tabela 2. Lokalizacja zmian w obrębie jelita u pacjentów z rozpoznaniem PSC.

Skróty: UC - wrzodziejące zapalenie jelita grubego, CD - choroba Leśniowskiego-Crohna, CEC - eozynofilowe zapalenie jelita grubego, IBD - nieswoiste zapalenie jelit

- Zespół nakładania PSC/AIH obserwowano u 7/30 (23%) pacjentów. 1 chory miał dodatkowo rozpoznane autoimmunizacyjne zapalenie trzustki. Nie obserwowano innych schorzeń o podłożu autoimmunizacyjnym w obserwowanej grupie pacjentów.

- Zapalenie błony śluzowej żołądka i/lub dwunastnicy zostało stwierdzone u 10/30 (33%) chorych. 4/30 (13.3%) pacjentów miało rozpoznaną nietolerancję laktozy, 3/30 (10%) alergię pokarmową. Jeden chory z PSC/AIH/IBD miał nasiloną osteoporozę prawdopodobnie w następstwie chorób podstawowych oraz stosowanego leczenia.
- Podwyższoną aktywność GGTP obserwowano u wszystkich pacjentów z rozpoznaniem PSC (średnia aktywność wynosiła 73 U/l). Podwyższoną aktywność aminotransferazy alaninowej wykazano u 21/30 (70%), natomiast aminotransferazy asparaginianowej u 23/30 (76.6%). Nieprawidłowy wskaźnik APRI stwierdzono u 6/30 (16.6%) chorych.
- Dodatnie przeciwciała ANCA w surowicy krwi były obserwowane u 8/28 (28.5%) pacjentów, natomiast dodatnie przeciwciała ASCA u 4/28 (14.25%)- u 3 z chorobą Leśniowskiego-Crohna oraz u 1 z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.
- Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej wykonano u wszystkich pacjentów, ale tylko u 9/30 (32%) wykazano nieprawidłowości w obrębie wątroby i dróg żółciowych. Natomiast zmiany odpowiadające PSC wykazano w badaniu cholangio-MR u wszystkich chorych.
- Biopsja wątroby została wykonana u 13/30 pacjentów. U 7/13 (54%) na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano zespół nakładania PSC/AIH, natomiast u 5/13 nie wykazano nieprawidłowości. U 1 chorego biopsja wątroby była niediagnostyczna.
- Powikłania PSC obserwowano u 8/30 (27%) pacjentów- nadciśnienie wrotne - 2/30 (6.6%), marskość wątroby - 2/30 (6.6%), krytyczne zwężenia w obrębie dróg żółciowych wymagające założenia protezy 5/30 (16.6%). Nie stwierdziliśmy zmian o charakterze cholangiocarcinoma lub zgonu w grupie pacjentów z PSC. 1 chory wymagał zabiegu przeszczepienia wątroby.
- U pacjentów, u których PSC było rozpoznane przed IBD znamienne statystycznie częściej występowały powikłania wątrobowe niż w grupie chorych gdzie jednostki chorobowe były rozpoznane równocześnie (p<0.005). Dodatkowo w tej grupie chorych w pierwszym usg jamy brzusznej znamienne statystycznie częściej stwierdzono nieprawidłowości w obrębie wątroby i dróg żółciowych.
- U wszystkich chorych z PSC w leczeniu zastosowano kwas ursodezoksycholowy. 27/30 (90%) dzieci otrzymywało preparaty 5-ASA w związku z rozpoznaniem IBD. 11/30 (37%) pacjentów było leczonych azatiopryną z powodu AIH i/lub IBD. 1/30 chory był leczony biologicznie- infliximabem. W obserwacji 3-letniej wykazano obniżenie średniej aktywności GGTP z 73 U/l do 37 U/l (p<0.05). Nie obserwowano takiej zależności w odniesieniu do ALT, AST, bilirubiny oraz APRI. Wyniki badań laboratoryjnych przedstawiono w tabeli 3.

	W momencie postawienia rozpoznania	Follow-up 3 letni	p
ALT [U/l]	38	23	0.12
Średnia aktywność	[9-412]	[9-179]	
AST [U/l]	35.5	30	0.18
Średnia aktywność	[16-285]	[17-254]	
GGT [U/l]	73	37	0.01
Średnia aktywność	[13-778]	[12-235]	
BLB [µmol/l]	8.95	10.8	0.08
Średnie stężenie	[4.08-140.7]	[4.8-45.6]	
APRI index	0.33 [0.112-2.679]	0.273 [0.079-2.759]	0.28

Tabela 3. Wyniki badań laboratoryjnych w badanej grupie pacjentów.

Skróty: ALT - aminotransferaza alaninowa; AST - aminotransferaza asparaginianowa; GGTP - gamma-glutamyl-transferaza; BLB - bilirubina całkowita, APRI - AST/plytki krwi Index

PODSUMOWANIE

Pacjenci z rozpoznaniem pierwotnym stwardniającym zapaleniem dróg żółciowych przed nieswoistym zapaleniem jelit charakteryzowali się bardziej agresywnym przebiegiem PSC.

Wykonywanie rutynowych badań oceniających cholestazę oraz uszkodzenie komórki wątrobowej u pacjentów z nieswoistymi zapaleniami jelit odgrywa kluczową rolę w rozpoznaniu pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, gdyż u większości chorych przebieg PSC jest bezobjawowy.

PIŚMIENNICTWO

- Adike A, Carey E, Lindor K. Primary sclerosing cholangitis in children versus adults: lessons for the clinic. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. 2018;12:1025-1032.
- Broome U, Olsson R, Loof L et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. Gut. 1996;38:610-615.
- de Vries A, Janse M, Blokzijl H et al. Distinctive inflammatory bowel disease phenotype in primary sclerosing cholangitis. World J Gastroenterol. 2015;21:1956-1971.
- Deneau M, Jensen M, Holmen J et al. Primary sclerosing cholangitis, autoimmune hepatitis, and overlap in Utah children: epidemiology and natural history. Hepatology. 2013; 58: 1392-1400.
- Deneau M, El-Matary W, Valentino P et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in 781 children: A multicenter, international collaboration. Hepatology. 2017;66(2):518-527.
- Fagundes E, Ferreira A, Hosken C et al. Primary sclerosing cholangitis in children and adolescent. Arg Gastroenterol.2017;54:286-290.
- Laborda T, Jense K et al. Treatment of primary sclerosing cholangitis in children. World J Hepatol. 2019;11(1): 19-36.
- Mertz A, Nguyen N, Katsanos K et al. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease comorbidity: an update of the evidence. Ann Gastroenterol. 2019;32(2):124-133.
- Pollheimer MJ, Halilbasic E, Fickert P et al. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2011;25(6):727-739.
- Valentino PL, Wiggins S, Harney S et al. The natural history of primary sclerosing cholangitis in children: a large single-center longitudinal cohort study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;63(6):603-609.