

UNIVERZITA PARDUBICE

Fakulta chemicko-technologická

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2024

Anna Gondková

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická

Primární sklerozující cholangitida  
Bakalářská práce

2024

Anna Gondková

Univerzita Pardubice  
Fakulta chemicko-technologická  
Akademický rok: 2022/2023

# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Anna Gondková**  
Osobní číslo: **C20005**  
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**  
Studijní obor: **Zdravotní laborant**  
Téma práce: **Primární sklerozující cholangitida**  
Téma práce anglicky: **Primary Sclerosing Cholangitis**  
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

## Zásady pro vypracování

- 1) Vypracujte literární rešerši o primární sklerozující cholangitidě.
- 2) Definujte téma z hlediska genetického a lékařského.
- 3) Pro vytvoření kompilačního textu využijte elektronických vědeckých databází, jako jsou např. *NCBI Pubmed*, *ScienceDirect*, *Web of Science*, *Scopus*, apod. Jako zdroje využijte zejména odborné články publikované v recenzovaných zahraničních časopisech.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**  
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**  
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Lucie Stříbrná, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Konzultant bakalářské práce: **doc. Mgr. Marcela Slováková, Ph.D.**  
Katedra biologických a biochemických věd  
Datum zadání bakalářské práce: **23. prosince 2022**  
Termín odevzdání bakalářské práce: **30. června 2023**

**prof. Ing. Petr Němec, Ph.D. v.r.**  
děkan

LS.

**doc. RNDr. Tomáš Roušar, Ph.D. v.r.**  
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2023

## **Prohlašuji:**

Práci s názvem „**Primární sklerozující cholangitida**“ jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 15. 4. 2024

Anna Gondková

## **PODĚKOVÁNÍ**

Chtěla bych velmi poděkovat své vedoucí bakalářské práce paní Mgr. Lucii Stříbrné, Ph.D., a konzultantce paní doc. Mgr. Marcele Slovákové, Ph.D., za odborné vedení, za pomoc a rady při zpracování této práce. Zároveň bych také chtěla poděkovat pacientovi, který mi umožnil použít své lékařské zprávy k vypracování kazuistiky.

## **ANOTACE**

Bakalářská práce se zabývá tématem primární sklerozující cholangitidy, která se řadí mezi vzácná autoimunitní onemocnění. Jedná se o progresivní onemocnění intrahepatálních a extrahepatálních žlučovodů, které ve své pokročilé fázi často vyžaduje transplantaci jater. Významnou roli zde hraje včasná diagnostika založená na laboratorních biochemických, imunologických a někdy také histopatologických vyšetřeních v kombinaci se zobrazovacími metodami. V kazuistice je popsán případ pediatrického pacienta s překryvným syndromem primární sklerozující cholangitidy a ulcerózní kolitidy.

## **KLÍČOVÁ SLOVA**

primární sklerozující cholangitida, autoimunitní onemocnění, ulcerózní kolitida, překryvný syndrom, transplantace jater

## **TITLE**

Primary sclerosing cholangitis

## **ANNOTATION**

The bachelor's thesis deals with the topics of primary sclerosing cholangitis, which ranks among rare autoimmune diseases. It is a progressive disease of the intrahepatic and extrahepatic bile ducts, which in its advanced stage often requires a liver transplant. An important role is played here by early diagnosis based on laboratory biochemical, immunological and sometimes also histopathological examinations in combination with imaging methods. The case report describes the case of a paediatric patient with an overlapping syndrome of primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis.

## **KEYWORDS**

primary sclerosing cholangitis, autoimmune disease, ulcerative colitis, overlap syndrome, liver transplantation

# OBSAH

<b>SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....</b>	<b>10</b>
<b>SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK .....</b>	<b>11</b>
<b>TERMINOLOGIE.....</b>	<b>13</b>
<b>ÚVOD.....</b>	<b>16</b>
<b>1 ROLE IMUNITNÍHO SYSTÉMU.....</b>	<b>17</b>
1.1 Lymfatické tkáně a orgány .....	17
1.2 Buňky imunitního systému .....	18
1.3 Humorální složky imunitního systém .....	19
<b>2 AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ.....</b>	<b>21</b>
2.1 Epidemiologie .....	22
2.2 Genetické faktory.....	22
2.3 Environmentální faktory .....	23
2.3.1 Studie vlivu bezlepkové diety.....	24
2.4 Autoimunitní onemocnění jater .....	25
<b>3 PRIMÁRNÍ SKLEROZUJÍCÍ CHOLANGITIDA.....</b>	<b>26</b>
3.1 Etiopatogeneze.....	26
3.2 Prevalence .....	29
3.3 Diferenciální diagnostika sklerozující cholangitidy .....	30
3.3.1 Primární sklerozující cholangitida .....	30
3.3.2 Sklerozující cholangitida asociovaná s IgG4.....	31
3.3.3 Sekundární sklerozující cholangitida.....	32
3.3.4 PSC malých žlučvodů.....	33
3.4 Komplikace spojené s PSC .....	34
3.4.1 Překryvný syndrom PSC-IDB .....	34
3.4.2 Překryvný syndrom PSC-AIH .....	35
3.4.3 Překryvný syndrom PSC-PBC.....	35
3.4.4 Círhóza jater.....	36
3.4.5 Hepatobiliární a kolorektální malignity .....	36
3.4.6 Akutní cholangitida.....	39
3.5 Klinický obraz PSC .....	39



3.6	Diagnostické a vyšetřovací metody .....	40
3.6.1	Anamnéza .....	40
3.6.2	Fyzikální vyšetření.....	41
3.6.3	Zobrazovací metody .....	41
3.7	Laboratorní diagnostika .....	44
3.7.1	Imunologie .....	44
3.7.2	Histopatologie.....	45
3.7.3	Biochemie .....	47
3.8	Léčba.....	48
3.8.1	Ursodeoxycholová kyselina.....	49
3.8.2	Imunosupresivní terapie.....	50
3.8.3	Balonková dilatace.....	51
3.8.4	Transplantace jater.....	53
3.8.5	Potenciální farmakologická terapie .....	54
<b>4</b>	<b>KAZUISTIKA PACIENTA S PSC-UC .....</b>	<b>56</b>
4.1	Rodinná anamnéza.....	56
4.1.1.	Genetické predispozice .....	57
4.1.2	Vnější vlivy prostředí.....	57
4.2	Projevy začínajícího onemocnění .....	57
4.3	Přidružené obtíže a diagnostická vyšetření.....	59
4.4	Léčba.....	61
4.5	Provedení transplantace .....	62
4.6	Potransplantační péče .....	63
	<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>65</b>
	<b>POUŽITÁ LITERATURA.....</b>	<b>67</b>

## SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A SCHÉMAT

<b>Obrázek 1:</b> Schéma závislosti prevalence PSC a IBD .....	29
<b>Obrázek 2:</b> Typické cholangiografické znaky primární sklerozující cholangitidy .....	31
<b>Obrázek 3:</b> Srovnání mezi PSC a IgG4-SC pomocí obrázků žlučvodů .....	32
<b>Obrázek 4:</b> Trabekulárně uspořádané struktury maligního nádoru s desmoplastickou komponentou signifikantního CCA.....	38
<b>Obrázek 5:</b> MRCP snímek PSC .....	42
<b>Obrázek 6:</b> Ultrazvukový snímek PSC.....	42
<b>Obrázek 7:</b> Charakteristický obraz žlučvodu u PSC při použití ERCP.....	43
<b>Obrázek 8:</b> Periduktální cibulová kožní fibróza pozorovaná u PSC.....	45
<b>Obrázek 9:</b> Histologické nálezy v PSC s typickou koncentrickou periduktální fibrózou.....	46
<b>Obrázek 10:</b> Příklady histologických znaků hodnocených a popsáných u PSC .....	47
<b>Obrázek 11:</b> Balónková dilatace striktury žlučvodu .....	52
<b>Obrázek 12:</b> Neobvyklé jaterní štěpy .....	54
<b>Obrázek 13:</b> Snímek z kolonoskopického vyšetření zachycující ulcerózní kolitidu.....	60
<b>Obrázek 14:</b> Vytvořené jícnové varixy .....	61
<b>Obrázek 15:</b> Vytvořený přesný 3D model transplantovaného štěpu jater (levý lalok) a ponechaného pravého laloku dárci.....	63
<b>Tabulka 1:</b> Příčiny sekundární sklerozující cholangitidy a stavy, které mohou PSC napodobovat .....	33

## SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

<b>ADCC</b>	buněčná toxicita závislá na protilátkách (angl. antibody dependent cellular cytotoxicity)
<b>AIH</b>	autoimunitní hepatitida (angl. autoimmune hepatitis)
<b>ANA</b>	antinukleární protilátky (angl. antinuclear antibody)
<b>ANCA</b>	protilátky proti cytoplazmě neutrofilů (angl. antineutrophil cytoplasmic antibodies)
<b>ALT</b>	alaninaminotransferáza (angl. alanine aminotransferase)
<b>ALP</b>	alkalická fosfatáza (angl. alkaline phosphatase)
<b>ASMA</b>	protilátky proti hladkému svalu (angl. anti-smooth muscle antibody)
<b>AST</b>	aspartátaminotransferáza (angl. aspartate aminotransferase)
<b>BBR</b>	berberine – rostlinný alkaloid
<b>BEC-Ab</b>	protilátky žlučových epiteliálních buněk (angl. biliary epithelial cell antibodies)
<b>BT</b>	bakteriální translokace (angl. bacterial translocation)
<b>CCA</b>	cholangiokarcinom (angl. cholangiocarcinoma)
<b>CD</b>	Crohnova nemoc (angl. Crohn disease)
<b>DAMP</b>	molekuly iniciující a udržující neinfekční zánětlivou odpověď (angl. damage-associated molecular patterns)
<b>ERCP</b>	endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie (angl. endoscopic retrograde cholangiopancreatography)
<b>FUT2</b>	fukosyltransferáza 2 (angl. fucosyltransferase 2)
<b>GGT</b>	gama-glutamyltransferáza (angl. gamma-glutamyl transferase)
<b>GvHD</b>	reakce štěpu proti hostiteli (angl. chronic graft-versus-host disease)
<b>HCC</b>	hepatocelulární karcinom (angl. hepatocellular carcinoma)
<b>HIV</b>	virus lidské imunodeficiency (angl. human immunodeficiency virus)
<b>HLA</b>	lidský leukocytární antigen (angl. human leukocyte antigen)
<b>IBD</b>	idiopatický střevní zánět (angl. inflammatory bowel disease)
<b>IGF-2</b>	inzulinu podobný růstový faktor 2 (angl. insulin-like growth factor 2)
<b>LPC</b>	lyzofosfatyldilcholin (angl. lysophosphatidylcholine)
<b>LT</b>	transplantace jater (angl. liver transplantation), transplantace jater od žijícího dárce (LDLT angl. living donor liver transplantation), transplantace

	jater od zemřelého dárce (DDLT angl. deceased donor liver transplantation)
<b>MRCP</b>	magnetická rezonanční cholangiopankreatikografie (angl. magnetic resonance cholangiopancreatography)
<b>MSC</b>	mezenchymální stromální buňky (angl. mesenchymal stem cells)
<b>NK</b>	přirozený zabíječ (angl. natural killer cells)
<b>NLR</b>	receptor podobný genu NOD (angl. NOD-like receptor)
<b>PAMP</b>	molekulární struktury asociované s patogenem (angl. pathogen associated molecular patterns)
<b>PBC</b>	primární biliární cholangitida (angl. primary biliary cholangitis)
<b>PNH</b>	paroxysmální noční hemoglobinurie (angl. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)
<b>PP</b>	Peyerovy plaky (též pláty), (angl. Peyer's patches)
<b>PSC</b>	primární sklerozující cholangitida (angl. primary sclerosing cholangitis)
<b>SMA</b>	protilátky proti hladkým svalům (angl. smooth muscle antibody)
<b>SSC</b>	sekundární sklerozující cholangitida (angl. secondary sclerosing cholangitis)
<b>T1D</b>	diabetes mellitus 1. typu (angl. type 1 diabetes)
<b>TLR</b>	receptor podobný genu Toll (angl. Toll-Like receptor)
<b>UC</b>	ulcerózní kolitida (angl. ulcerative colitis)
<b>UDCA</b>	kyselina ursodeoxycholová (angl. ursodeoxycholic acid)
<b>ULN</b>	horní hranice normálu (angl. upper limits of normal)

## TERMINOLOGIE

<b>aberantní</b>	odchylující se od normy
<b>amyloidóza</b>	onemocnění, při kterém se ve tkáních nebo orgánech ukládají neodbourané proteinové složky nazývané jako amyloidy, což může vést k poškození funkcí napadených orgánů a jejich nevratnému poškození, nejčastěji postihuje srdce, ledviny, játra, nervy a cévy
<b>biliární leak</b>	únik žluči z jaterního řezu do okolního prostoru, představuje závažnou komplikaci po jaterních resekcích (angl. biliary leak)
<b>caput medusae</b>	označení pro viditelné rozšíření podkožních žil v pupeční oblasti přední stěny břišní jako důsledek zhoršené průchodnosti hlubokých žil břišní dutiny, vyskytuje se u jaterní cirhózy jako důsledek portální hypertenze (lat. <i>caput medusae</i> )
<b>Caroliho nemoc</b>	vzácné dědičné postižení intrahepatálních žlučových cest, mohou se vyskytovat anomálie na dalších orgánech (ledviny, slinivka), mezi projevy patří ikterus, recidivy cholangitidy s následným postižením jater. V léčbě může přicházet v úvahu transplantace jater.
<b>clearance</b>	proces při němž se eliminují látky z těla
<b>HISORt Criteria</b>	pět základních kritérií pro diagnostiku autoimunitní pankreatitidy, která byla vytvořena Mayo Clinic [1]
<b>histiocytóza z Langerhansových buněk</b>	vzácné onemocnění, jehož podstatou je proliferace abnormálních (klonálních) Langerhansových buněk, které mohou poškodit různé orgány, nejčastěji kosti, kůži, plíce, hypofýzu, lymfatické uzliny, ale i dásně a další orgány
<b>Hodgkinův lymfom (též Hodgkinova nemoc)</b>	systemové zhoubné nádorové onemocnění mízních uzlin, které je dnes díky moderní léčbě ve značném procentu případů vyléčitelné. Nádorové onemocnění může vzniknout v jakékoli lymfatické tkáni, nejčastěji se to však stává v některé mízní uzlině.
<b>Charcotova triáda</b>	symptomy pro diagnostiku cholangitidy: bolesti v pravém podžebří, horečky i s třesavkou, ikterus [2]
<b>ikterus</b>	žluté zabarvení sklér a kůže (lat. <i>icterus</i> )

<b>ileopouchální anastomóza</b>	ileopouchální anastomóza je chirurgický zákrok, při kterém se vytváří spojení mezi ileem a pouchem (umělým rezervoárem) a konečníkem, tento zákrok se často provádí u pacientů s ulcerózní kolitidou, kteří podstoupili kolektomii (odstranění tlustého střeva)
<b>imunosenescence</b>	postupné zhoršování imunitního systému, které je způsobeno přirozeným stárnutím
<b>jaterní hilus</b>	místo na bázi jater, kde vstupují a vystupují žlučovody, krevní cévy a nervy
<b>kongenitální</b>	vrozený, může vzniknout u plodu v průběhu nitroděložního života až do okamžiku porodu
<b>Mallory-Denkova tělíska</b>	tělíska nacházející v cytoplasmě jaterních buněk, jsou to poškozené mezi filamenti uvnitř jaterních buněk, které jsou typické u pacientů nadužívajících alkohol
<b>Mayo Risk Score</b>	matematický model vytvořený na Mayo Clinic pro predikci přežití pacientů s primární biliární cholangitidou bez transplantace [3]
<b>paroxysmální noční hemoglobinurie</b>	je geneticky podmíněné onemocnění krvetvorby, vzácný druh anémie, představuje získanou korpuskulární chorobu hemolýzy, při níž se nezhoubnou klonální proliferací tvoří abnormální pluripotentní myeloidní kmenové buňky
<b>perkutánní</b>	procházející kůží, skrz kůži, označení chirurgických výkonů, které nejsou prováděny klasickým řezem, ale zavedením nástrojů do organismu laparoskopicky či katetrizací drobným otvorem v kůži
<b>Peyerovy plaky (pláty)</b>	shluky lymfatické tkáně, které se vyskytují ve stěně tenkého střeva, zejména v jeho poslední části označované jako ileum, podílejí se na správné funkci imunitního systému a pomáhají bránit množení patogenních bakterií v tenkém střevě
<b>pig-tail stent</b>	stent, který má dvě zakřivená zakončení, připomínající ocas prasete, je zaveden endoskopicky a umístěn do postižené oblasti, aby udržel odtok tekutin a umožnil hojení
<b>pleiotropie</b>	jev, při kterém v důsledku propojeného genetického systému jediný gen ovlivňuje mnoho různých biologických systémů, a to pozitivně i negativně
<b>pruritus</b>	svědění, doprovází celou řadu chorob dermatologických,

a především systémových, např. městnání žluči při cholestáze, (lat. *pruritus*)

<b>reakce štěpu proti hostiteli</b>	vážná komplikace, která se může objevit po alogenní transplantaci, buď kmenových buněk nebo kostní dřeně, darované kmenové buňky nebo kostní dřeň (štěp) obsahují dárcovské T-lymfocyty; tyto T-lymfocyty útočí na zdravé tkáně v těle pacienta (hostitele), neboť je „považují“ za cizí, méně často se může vyskytnout i po transplantaci orgánu
<b>rektosigmoideum</b>	část tlustého střeva na přechodu esovité kličky ( <i>sigmoidea</i> ) a konečníku ( <i>rekta</i> )
<b>sarkoidóza</b>	systémové onemocnění dýchacího ústrojí, při kterém se v důsledku zánětlivých procesů objevují v těle pacienta tzv. granulomy, příčiny vzniku zatím nejsou známy, mimo jiné se předpokládá genetická predispozice
<b>striktura</b>	abnormální zúžení některého dutého orgánu (cévy, trávicí trubice aj.), způsobené zjizvením na základě chronických zánětlivých změn
<b>systémová mastocytóza</b>	onemocnění charakterizované množением a akumulací patologických mastocytů v jednom nebo více orgánech, zejména dospělí nemocní mají velmi často systémové postižení, které je potvrzeno biopsií kostní dřeně
<b>tenesmus</b>	pocit neúplného nebo nedostatečného vyprázdnění po defekaci, někdy je tento pocit líčený až jako trýznivé nucení, jeho příčiny mohou být různého původu a závažnosti

## ÚVOD

Tato bakalářská práce se zabývá primární sklerozující cholangitidou (PSC), která se řadí mezi vzácná autoimunitní onemocnění. Prevalence autoimunitních onemocnění v poslední době narůstá a jejich výskyt je spojován s moderním životním stylem a environmentálními faktory. Nárůst pacientů s autoimunitními nemocemi a péče o ně má vliv na zdravotnické systémy, onemocnění mají výrazný negativní vliv i na psychosociální stav nemocných a kvalitu jejich života.

PSC je chronické progresivní onemocnění, pro které neexistuje v současné době účinná léčba a jehož etiopatogeneze není zcela známá, progresivní průběh onemocnění vede až k nutnosti transplantace jater. Diagnostika PSC je velmi obtížná, protože v počátečních stádiích je pacient často asymptomatický anebo vykazuje symptomy, které lze přisuzovat jiným typům onemocnění.

Etiologie PSC není stále ještě zcela známá, příčiny je třeba hledat v genetice, imunologii a působení environmentálních faktorů. PSC častěji onemocní muži, nekuřáci, diagnóza jim je stanovena kolem 40. roku věku a PSC je častější v severních státech Evropy a Ameriky.

Cílem práce je popsat současné vědecké poznatky týkající se etiologie onemocnění se zaměřením na význam imunitního systému, genetické faktory, laboratorní a zobrazovací diagnostické metody a možnosti léčby.

V práci je uvedena kazuistika 18letého chlapce, kterému byl diagnostikován v 11 letech překryvný syndrom primární sklerozující cholangitidy a ulcerózní kolitidy a který v 16 letech podstoupil transplantaci jater od žijícího dárce.



# 1 ROLE IMUNITNÍHO SYSTÉMU

Imunitní systém je komplexní soubor fyziologických mechanismů, které chrání organismus před infekčními agens (bakterie, viry, paraziti, plísně), jenž mohou způsobit různá onemocnění. Imunologický systém může také identifikovat a eliminovat rakovinné buňky. Mikroorganismy, které proniknou do těla poprvé, jsou okamžitě zasaženy buňkami a molekulami, které mohou vyvolat vrozenou imunitní odpověď [4, 5].

Vrozená reakce, často první obranná linie proti čemukoli cizímu, chrání tělo před patogenem vždy podobným způsobem. Tato obrana zahrnuje kožní bariéru, sliny, slzy, různé cytokiny, komplementové proteiny, lysozym, bakteriální flóru a četné buňky včetně leukocytů, retikuloendoteliálního systému, epiteliálních buněk, endoteliálních buněk, erytrocytů a trombocytů [6]. Jak organismus stárne, jeho imunitní systém prochází imunosenescencí, která se vyznačuje sníženou výkonností nebo poruchou v obou imunitních větvích, což může vést k onemocnění či dokonce k úmrtí [7].

Studie popisující molekulárně-genetickou podstatu vrozeného imunitního systému a dokazující jeho propojení s adaptivním systémem imunity změnily pohled na fyziologii imunitního systému. Výzkum [8] se označuje jako nové imunologické paradigma. Receptory vrozené imunity jsou humorální, neustále přítomné v krvi, buněčné receptory jsou v membráně i uvnitř buněk. Nejznámějšími jsou TLR a NLR receptory, které jsou součástí tzv. inflamasomů. Ligandy pro tyto receptory jsou jednak exogenní PAMP a zároveň endogenní DAMP. PAMP jsou molekulární struktury mikrobů odlišné od molekulárních struktur hostitele. Jsou nevariabilní, společné skupinám mikroorganismů a nezbytné pro jejich životaschopnost a patogenitu. DAMP jsou endogenní molekuly, které pocházejí z poškozených a odumírajících buněk. Jedná se o signály vnitřního poškození, které vzniká jako důsledek různých forem buněčné smrti. Molekuly DAMP iniciují a udržují neinfekční zánětlivou odpověď [8].

## 1.1 Lymfatické tkáně a orgány

Lymfatický systém se skládá z lymfatických cév, kterými protéká lymfa, a z lymfatické tkáně, která může být uspořádána do lymfatických orgánů. Lymfatická tkáň může také spoluvytvářet specializované oblasti mukózy či submukózy. Lymfatické orgány se

dělí na primární a sekundární. Primárními lymfatickými orgány jsou brzlík a kostní dřev, mezi sekundární patří slezina, slizniční lymfatická tkáň, mandle a mízní uzliny [9, 10].

Lymfocyty savců se skládají ze dvou odlišných hlavních podskupin: T-lymfocytů, které se vyvinuly z lymfoidních prekurzorových kmenových buněk v brzlíku, a B-lymfocytů, které se diferencovaly v kostní dřev [11].

V brzlíku a na periférii byly identifikovány další podskupiny T-lymfocytů a jejich liniové markery, zejména pomocné T-lymfocyty (rozdělené do řady podskupin dle jejich cytokinových profilů včetně Th1, Th2 a Th17 lymfocytů), CD4 pomocné T-lymfocyty (nezbytné pro reakci B-lymfocytů a tvorbu zárodečných center v lymfatických uzlinách, Peyerových plátech, mandlích a slezině), CD8 cytotoxické lymfocyty potřebné ke kontrole virových infekcí a zabíjení cizích buněk a regulační T-lymfocyty potřebné pro homeostázu a potlačení zánětlivých reakcí [11].

## 1.2 Buňky imunitního systému

Imunita zprostředkovaná buňkami závisí na přímé cytotoxické aktivitě specifických imunitních buněk, jako jsou cytotoxické T-lymfocyty, ve spojení s různými imunitními buňkami a složkami [5].

Erytrocyty, leukocyty a trombocyty jsou hlavními složkami lidské krve. Erytrocyty, které tvoří většinu krvinek, transportují kyslík a oxid uhličitý do a z tkání. Zvýšená hodnota leukocytů, odpovědných za obranné mechanismy organismu, jsou příznaky infekce nebo onemocnění a poskytují základní informace o zdravotním stavu pacienta. Trombocyty jsou fragmenty cytoplazmy megakaryocytů tvořící krevní sraženiny a zabraňující krvácení [12].

Leukocyty se dělí na 5 podtypů, které tvoří neutrofilů, eozinofilů, bazofilů, lymfocytů a monocytů. Neutrofilů, které tvoří 40–70 % leukocytů, jsou produkovány především během bakteriálních či plísňových infekcí a onemocnění a rychle reagují na chemotaxi. Lymfocyty, které tvoří přibližně 30 % populace leukocytů, jsou imunoreaktivní buňky, které se dělí na T-lymfocyty, B-lymfocyty a NK buňky. B-lymfocyty produkují protilátky a NK buňky zabíjejí infikované a rakovinné buňky jako součást přirozené imunitní odpovědi. Vysoký počet lymfocytů může znamenat virovou infekci. Třetím typem leukocytů jsou monocyty, které představují přibližně 3–5 % všech leukocytů a likvidují cizí *agens* nebo odumřelé buňky v lidském těle [12, 13].

Eozinofily jsou granulární leukocyty, které hrají důležitou roli při zprostředkování zánětlivých reakcí 2. typu (kam se řadí i některé střevní záněty) [14], spojených s infekcí a alergickým onemocněním. Nedávno bylo potvrzeno, že eozinofily ovlivňují imunomodulaci a tkáňovou homeostázu. Jejich aktivace během imunitní reakce spouští přeskupení a případné uvolnění obsahu z intracelulárních granulí včetně hlavního bazického proteinu, eozinofilní peroxidázy, eozinofilního kationtového proteinu a eozinofilního neurotoxinu. Pochopení tohoto procesu je důležité při diagnostice eozinofilních poruch a při hodnocení účinnosti léčby [15, 16].

Bazofily jsou nejméně běžné granulocyty, které představují méně než 1 % cirkulujících leukocytů. Mají několik podobností s tkáňovými žírnými buňkami, včetně exprese vysokoafinitního IgE receptoru (FcεRI) na jejich buněčném povrchu a rychlého uvolnění obsahu granulí (degranulace). Bazofily sehrávají svou roli v různých imunitních reakcích, včetně chronického alergického zánětu, autoimunitního onemocnění a ochranné imunitě proti parazitárním infekcím [17].

Leukocyty reagují různě v závislosti na svém typu a roli v imunitní odpovědi, počet leukocytů dle jejich typu je tak klinicky rozhodující pro stanovení primární diagnózy a pro snížení předepisování zbytečných antibiotik, což je jedna z hlavních výzev moderní medicíny. Počet leukocytů lze určit pomocí kompaktních přístrojů včetně mikrofluidní jednobuněčné impedance a průtokových cytometrů [13, 18].

Makrofágy přítomné ve většině tkání tvoří 10 % imunitních buněk, ale díky jejich velikosti to znamená téměř 50 % celkové buněčné hmoty [19]. Mezi jejich funkce patří obrana proti bakteriím a houbám, ale také působí jako buňky prezentující antigen ke spouštění adaptivní imunity a jako efektorové buňky při buněčné cytotoxicitě závislé na protilátkách a fagocytóze [20, 21].

### **1.3 Humorální složky imunitního systému**

Adaptivní imunitní systém se skládá z buněčně zprostředkované a humorální (protilátkové) imunity a může reagovat na ochranu před patogeny. Aktivace humorální imunity je řízena plazmatickými B-lymfocyty, které po detekci specifických antigenů začnou produkovat antigen-specifické protilátky neutralizující volný antigen či označující infikované buňky ke zničení. Protilátky, které pokrývají patogeny nebo infikované buňky mohou přitahovat a být internalizovány makrofágy během fagocytózy. Zralé protilátky se změněnou

třídou a afinitně zralé protilátky dokážou rozpoznat antigeny s vysokou afinitou, zapojit imunitní efektorové buňky ke zprostředkování buněčné cytotoxicity závislé na protilátkách (ADCC) a buněčné fagocytózy závislé na protilátkách (ADCP) a spustit komplementovou kaskádu vedoucí k účinné eliminaci infekce [5, 20, 22, 23].

V rámci výzkumu exposomů, které představují soubor environmentálních a dalších faktorů působících na život, zdraví a stárnutí člověka, se epidemiologické studie zaměřují na vztah mezi humorálním imunitním systémem a chronickým zánětem, výsledky těchto výzkumů jsou důležité pro pochopení jejich komplexního vztahu. Je prokázáno, že různé hladiny imunoglobulinů a specifické zánětlivé markery jsou příznaky onemocnění, jako jsou autoimunitní onemocnění, cukrovka a srdeční choroby. Např. u těžkých alkoholiků s pokročilým onemocněním jater se často vyskytují vysoké hodnoty IgA a zvýšení sérových koncentrací IgA je generalizovaným jevem u diabetiků. Kouření a pití alkoholu může také ovlivnit sérové IgA, IgG nebo IgM [24-26].

Výzkumná skupina [5] se zaměřila na vyhodnocení vzájemného prolínání sérových biomarkerů humorálního imunitního systému (IgA, IgG a IgM) a sérových biomarkerů zánětu (C-reaktivní protein, albumin, haptoglobin, leukocyty, železo a celková kapacita vázat železo). Dále se pak věnovali otázce vnějších faktorů prostředí, jako je věk, pohlaví, úroveň vzdělání a socioekonomický status, a jejich vlivu na specifické vnitřní faktory. Byl pozorován socioekonomický gradient spojený s horšími zdravotními výsledky, konkrétně nízká úroveň vzdělání, vyšší věk a mužské pohlaví byly spojeny se sérovými hladinami, které indikovaly infekci a zánět [5].

Chemoatrakce je proces, který zahrnuje řízený pohyb buněk směrem k extracelulárním chemickým stimulům. Je to základní rys všech biologických systémů, který byl objeven na konci 19. století německým biologem Wilhelmem Pfefferem. Od té doby imunologové popsali mnoho chemoatraktantů, včetně nukleotidů, adenosinu, lipidů (např. leukotrienů, prostaglandinů a faktoru aktivujícího trombocyty), proteolytických fragmentů proteinů komplementu (např. C3a a C5a), malých peptidů (např. N-formylpeptidů) a malých proteinů (např. chemokiny, nechemokinové cytokiny a defensiny). Chemokiny tvoří největší známou skupinu chemoatraktantů [27].

Cytokiny a chemokiny uvolňované makrofágy v reakci na složky patogenů spouštějí proces známý jako zánět. Zánět je ochranná reakce těla na zranění a infekce. Nezralé cirkulující protilátky IgM mohou také fungovat jako první obranná linie [21].

## 2 AUTOIMUNITNÍ ONEMOCNĚNÍ

Autoimunita je imunitní reakce proti jednomu či více vlastním antigenům. Autoimunitní onemocnění jsou výsledkem poškození nebo ztráty fyziologické funkce v orgánech a tkáních způsobené autoimunitní reakcí. Specifické rozpoznávání vlastních antigenů je zprostředkováno buňkami adaptivního imunitního systému, tj. T a B-lymfocyty, přičemž na mechanismu poškození se podílejí i buňky a molekuly vrozeného imunitního systému. Přetrvávání přítomnosti antigenu, antigen-specifických paměťových T-lymfocytů a B-lymfocytů a silné zánětlivé mechanismy amplifikace jsou patogenetické mechanismy podporující onemocnění [28].

Pro kontrolu a zpomalení autoimunity a pro zamezení rozvoje autoimunitních onemocnění existuje široká škála dozorových mechanismů, buněk s regulačními vlastnostmi a tolerančních mechanismů. Pokud však není proces správně kontrolován, složitá souhra genetických, environmentálních a imunologických faktorů vede k rozvoji těchto závažných onemocnění. Imunitní systém má několik úrovní mechanismů negativní zpětné vazby, které tlumí imunitní reakce a působí proti nastolení chronické a destruktivní imunity. Nové znalosti o zánětlivých mediátorech pomáhají při sledování probíhajících autoimunitních procesů, případně plně rozvinutých autoimunitních onemocnění, ale také poskytují nástroj pro zacílení a kontrolu těchto procesů. Sledování zánětlivých mediátorů odrážejících autoimunitu umožňuje rychle zasáhnout ještě před případným rozvojem onemocnění a tím předejít poškození orgánů. Znalost a pochopení patogenních mechanismů, které přispívají k těmto stavům, může vést k vývoji nových diagnostických strategií a budoucích účinných terapií, které pacientům s autoimunitními onemocněními zajistí kvalitnější a delší život [29].

Dosud bylo charakterizováno více než 80 typů autoimunitních onemocnění, která postihují přibližně 5–8 % světové populace [30]. Podle rozsahu postižených tkání se tato onemocnění dělí na orgánově specifická (např. *diabetes mellitus* 1. typu, roztroušená skleróza, zánětlivá onemocnění střev (IBD), *myasthenia gravis*) a systémová (např. systémový *lupus erythematoses*, revmatoidní artritida, Sjögrenův syndrom) a mohou být zprostředkována autoprotilátkami nebo cytotoxickými T-lymfocyty, vždy jsou také přítomny pomocné T-lymfocyty [31].

Incidence a prevalence autoimunitních onemocnění je zvýšená u starších osob, a to i navzdory poklesu imunologické odpovědi na antigenní stimul. Na rozdíl od genetického profilu člověka se epigenom (soubor chemických sloučenin, které modifikují nebo označují

genom způsobem, který mu říká, co má dělat, kde to má dělat a kdy to dělat) během života neustále mění. Stále více se ukazuje, že environmentální faktory, se kterými se setkáváme během života, epigenom silně ovlivňují a že tyto změny spolu s genetickou náchylností mají za následek rozvoj zánětlivých a autoimunitních onemocnění. Studie geneticky jednovaječných dvojčat prokázaly vliv negenetických faktorů na autoimunitní a zánětlivá onemocnění tím, že prokázaly různé stupně nesouladu v závislosti na fenotypovém znaku včetně náchylnosti k těmto onemocněním. Jednovaječné páry dvojčat mají významnou epigenetickou variaci, která se zvyšuje s věkem, kdy dvojčata žijí v různých prostředích. Tyto studie zdůrazňují význam prostředí pro epigenom a ukazují, jak může více fenotypů pocházet ze stejného genotypu [32].

Technologie sekvenování nové generace, jako jsou celogenomové asociační studie (GWAS), odhalily stovky genomových variant, které vysoce ovlivňují riziko autoimunitních onemocnění. Vyvážený imunitní systém je důležitý pro udržení homeostázy tím, že chrání hostitele před infekcí a brání autoreaktivitě. Dysfunkce imunitní homeostázy způsobuje zánět, který hraje klíčovou roli jako imunologický determinant autoimunitních poruch. Abnormální zánět, který způsobuje značné poškození tkáně, je silně spojen s autoimunitní patogenezí [30].

## 2.1 Epidemiologie

Výskyt autoimunitních onemocnění v populaci celosvětově narůstá, z odhadované prevalence 3,2 % mezi lety 1965 až 1995 na  $19,1 \pm 43,1$  nových případů na 100 000 osob hlášených v roce 2018. Vyšší čísla jsou daná lepší diagnostikou, ale zvyšující se prevalence je způsobena zejména environmentálními, jejich znalost by proto mohla výskyt onemocnění pozitivně ovlivnit. Není neobvyklý výskyt polyautoimunity nebo mnohočetných autoimunitních syndromů u jednoho pacienta, např. revmatoidní artritidy, tyreoiditidy a *diabetes mellitus* 1. typu [33].

## 2.2 Genetické faktory

Multifaktoriální patogeneze autoimunitního onemocnění byla potvrzena řadou výzkumů, které prokázaly interakci mezi genetickými a environmentálními faktory při určování rozvoje autoimunity. Vyšší poměr shody mezi jednovaječnými dvojčaty ve srovnání s dvojjaječnými dvojčaty nebo jinými sourozenci potvrdil roli genetických faktorů

v patogenezi mnoha autoimunitních onemocnění. V nedávné době umožnily celogenomové asociační studie identifikaci několika genetických lokusů spojených nejen s náchylností k onemocnění, ale také se specifickými klinickými projevy nebo výsledky. Proteiny kódované geny asociované s autoimunitními onemocněními se podílejí na několika zánětlivých mechanismech, jako je prezentace antigenu, interferon typu I, signalizace TLR receptoru a NF- $\kappa$ B, funkce B-lymfocytů a T-lymfocytů, apoptóza a clearance buněk. Genetické varianty by mohly způsobovat modifikace proteinů, pokud jde o rychlost produkce a funkci, s možnými změnami v souvisejících procesech. Kromě toho jsou různá autoimunitní onemocnění spojena se stejnými genetickými modifikacemi, což naznačuje sdílenou genetickou cestu ke ztrátě tolerance a indukci autoimunity [34].

Ženy a muži se liší ve spotřebě energie a nutričních požadavcích, založených na interakcích mezi faktory prostředí a pohlavními hormony. Studie z počátku 40. let 20. stol. zjistily, že ženy mají zvýšenou schopnost produkovat protilátky. Tato zvýšená imunitní reaktivita u žen pomáhá vytvořit účinnou odolnost vůči infekci, a proto jsou ženy méně náchylné k virovým infekcím, ale mohou vyvinout imunopatogenní účinky a predispozici k autoimunitě v důsledku hyperimunitních reakcí. Pohlavní hormony mohou také řídit imunitní odpověď prostřednictvím cirkadiálního rytmu. Mnoho hormonů, jako je kortizol, který reguluje zánět zprostředkovaný T-lymfocyty, má cirkadiální rytmus s maximálním vrcholem v 8:00 hodin a progresivně nižší hladiny s postupem dne. Interakce mezi pohlavními hormony a faktory prostředí, jako je cigaretový kouř a infekce, vede k různým odpovědím u obou pohlaví. Objevují se důkazy, že pohlavní hormony ovlivňují mikrobiální složení a výslednou imunitní odpověď prostřednictvím sekundárních metabolitů, které se vážou na receptory, jako jsou estrogenové receptory. Tyto rozdíly v imunitní odpovědi mohou vést k variabilitě fenotypů onemocnění, přičemž autoimunita se vyskytuje častěji u žen a rakovina se vyskytuje častěji u mužů [35].

### **2.3 Environmentální faktory**

Mezi predispozice k autoimunitním onemocněním se řadí i environmentální faktory, jako je např. strava. Výsledky řady výzkumů prokázaly, že nutriční faktory mají schopnost silně modulovat autoimunitní reakce a zánět. Chlorid sodný a nasycené mastné kyseliny jsou považovány za rizikové faktory mnoha onemocnění, jako je mrtvice, hypertenze, kardiovaskulární onemocnění, chronický zánět a autoimunita. Ačkoli v současnosti neexistují

žádné dlouhodobé klinické studie, výše diskutovaná data naznačují, že by měl být dále zkoumán vliv složek každodenní stravy, jako jsou nasycené tuky a sodík, na zánětlivé procesy a autoimunitu. V současné době roste zájem o speciální diety jako doplňkové terapie ke konvenčním terapiím [36].

Výzkumy prokázaly vliv střevní mikroflóry a jejích metabolitů na slizniční imunitní systém, ale také na mimostřevní imunitní reakce a rovnováhu prozánětlivých a protizánětlivých podskupin T-lymfocytů. Modifikace střevní mikroflóry, ať už přímo nebo nepřímo prostřednictvím dietních faktorů, by tak mohla být potenciální terapeutickou možností pro léčbu různých onemocnění. Podpora indukce protizánětlivých regulačních T-lymfocytů a redukce patogenních Th17 lymfocytů zde může představovat nejslibnější strategii v kontextu autoimunity [36].

### **2.3.1 Studie vlivu bezlepkové diety**

Institut klinické a experimentální medicíny v Praze (IKEM) patří mezi nejvýznamnější pracoviště v České republice, která se zabývají léčbou a výzkumem. V rámci výzkumu NU22-06-00269 „*Vliv bezlepkové diety na klinické projevy, imunitní odpověď a střevní mikrobiom u primární sklerozující cholangitidy a idiopatických střevních zánětů*“ se IKEM zaměřuje na environmentální (strava) a mikrobiální příčiny onemocnění. Studie z roku 2022 vedená týmem Drasticha, se zaměřuje na výzkum efektu bezlepkové diety na zmírnění symptomů a zpomalení rozvoje PCS. Poslední výzkumy přinesly nezávislé důkazy, že gluteniny a gliadiny v potravě mají vlastnosti podobné bakteriálnímu lipopolysacharidu a mohou u citlivých osob vyvolat chronický zánět. U řady autoimunitních onemocnění (*diabetes mellitus* 1. typu, IBD, některé neurologické poruchy) byl již prokázán příznivý vliv bezlepkové diety (BLP). Tým odborníků se ve své studii zaměřuje na prokázání terapeutického významu BLP v léčbě pacientů s PSC a/nebo IBD [37].

Studie IKEM je určena všem pacientům ve věku mezi 18–75 lety s PSC a/nebo IBD, kteří se léčí na Klinice hepatogastroenterologie IKEM, a spočívá v dodržování bezlepkové diety po dobu 6–12 měsíců i déle, na začátku i na konci studie jsou provedeny odběry krve i stolice, sonografie a elastografie jater, kolonoskopie, MRCP a pacienti vyplní dotazník kvality života [37].



## 2.4 Autoimunitní onemocnění jater

Autoimunitní onemocnění jater (AILD) jsou vzácná onemocnění charakterizovaná imunitně zprostředkovaným poškozením jater. AILD se dělí hlavně na: 1. autoimunitní hepatitidu (AIH), 2. primární sklerozující cholangitidu (PSC) a 3. primární biliární cholangitidu (PBC). U AIH se autoimunitní poškození týká převážně hepatocytů, zatímco u PSC jsou postiženy středně velké intrahepatální a extrahepatální žlučovody a u PBC interlobulární žlučovody [5, 38]. Navzdory různým vzorcům zánětu, klinickému fenotypu a výsledkům jsou AIH, PSC a PBC často seskupeny dle podobnosti imunologických markerů, symptomů a možností léčby. Výskyt AILD se v některých zemích zvyšuje. V současnosti se evidovaná incidence AIH v Evropě pohybuje od 1 do 2,5 na 100 000 jedinců. PBC a PSC jsou častější v zemích severní než jižní Evropy a uváděná incidence se pohybuje přibližně od 0,5 do 2,6 případů na 100 000 osob za rok [38].

### 3 PRIMÁRNÍ SKLEROZUJÍCÍ CHOLANGITIDA

Primární sklerozující cholangitida (PSC) patří mezi chronická cholestatická onemocnění jater. Onemocnění je charakteristické progresivním zánětem a fibrózou intrahepatálních a extrahepatálních žlučových cest, což postupně vede k biliárním strikturám, cholangitidě a cirhóze [39]. Přesná příčina onemocnění nebyla dosud zcela objasněna. Výzkumy pracují s několika hypotézami. K těm nejčastějším patří zejména vliv environmentálních faktorů vedoucích k poškození hepatocytů a zánětu u geneticky predisponovaných jedinců. Až 80 % pacientů trpících PSC má přidružené zánětlivé onemocnění střev idiopatického původu. Jedná se především o ulcerózní kolitidu (UC), v menší míře se může vyskytovat i Crohnova nemoc (CD) či nespecifický idiopatický střevní zánět (IBD) [40]. V současné době i přes závažnost tohoto onemocnění není k dispozici žádná standardizovaná medikamentózní léčba, a přestože se předpokládá, že autoimunitní reakce hrají roli v patogenezi PSC, použití imunosupresivní léčby nebylo účinné. Dlouhodobá prognóza pro pacienty s PSC je nepříznivá a vyznačuje se vysokou mortalitou, přičemž jedinou možností léčby bývá ve většině případů transplantace jater (LT) [41].

#### 3.1 Etiopatogeneze

Patogeneze PSC stále není zcela prozkoumaná, na jejím vzniku se podílejí genetické, mikrobiologické, imunologické a environmentální faktory [42].

Podle celogenomové asoiační studie (GWAS) představuje největší riziko vzniku onemocnění PSC rodina genů lidských leukocytárních antigenů (HLA), a to obě HLA třídy zahrnující více než 22 příbuzných lokusů. Přítomnost genů HLA-B8, HLA-DR8 a DRw52a15 představuje vyšší riziko vzniku PSC a geny HLA-DR2 a HLA-DR3 znamenají pro pacienta horší prognózu. Spojené s PSC jsou i variace v genech MICA, alela MICA 002 představuje snížené riziko rozvoje onemocnění, opačný význam nese MICA 008. Mimo jiné byly identifikovány asociace mezi PSC a genem fukosyltransferázy 2 (FUT2), která ovlivňuje složení mikrobiálního zastoupení ve žluči, dále i mezi genem pro receptor interleukinu (IL2RA), jenž reguluje počet regulačních T-lymfocytů v periferní krvi [43]. FUT2 je jedním z enzymů zodpovědných za adici fukózy k proteinům nebo lipidům  $\alpha$ -1,2-fukosylací na střevní sliznici, stejně tak na tvorbě a modifikaci glykanů na povrchu buněk v játrech

a ve žlučových cestách, které mohou fungovat jako receptory i jako zdroje živin pro mikroorganismy, což může ovlivnit, které bakterie se ve žluči usadí a mohou množit. FUT2 tak může hrát klíčovou roli v udržování rovnováhy mezi různými mikrobiálními populacemi ve žluči a střevním traktu. Bylo prokázáno, že deficit FUT2 specifický pro střevní epitel zvyšuje náchylnost k IBD prostřednictvím modulace střevní mikrobioty a tvorby lysofosfatidylcholinu (LPC). Tato zjištění jsou významná pro budoucí výzkumy účinků zvýšení střevní fukosylace nebo snížení produkce LPC u IBD, zejména u pacientů s defektem genu FUT2 [44, 45].

Nedávná studie, která zahrnovala 3 402 pacientů s PSC, identifikovala genetickou variantu genu rs853974, která může být spojena s přežitím bez transplantace. Tento gen byl exprimován v myších cholangiocytech i v lidských jaterních hvězdicových buňkách a působil na dráhy, které mohou způsobovat fibrózu. Navzdory těmto zjištěním známé genetické faktory vysvětlují maximálně 10 % onemocnění [42].

Několik faktorů ovlivňuje zapojení střevní mikroflóry do patogeneze PSC, včetně dlouhodobě známé asociace PSC s IBD, celogenomových asociačních studií identifikujících genetické varianty v PSC, které jsou spojeny s UC nebo ovlivňují biliární bakteriální složení (kódování FUT2), přítomnost bakteriálních produktů v jaterních explantátech pacientů s PSC, růst bakterií a plísní ze žlučových kultur získaných v době prvního vyšetření pomocí endoskopické retrográdní cholangiopankreatikografie (ERCP) a zvýšený počet T-lymfocytů v reakci na mikrobiální agens. Naopak data získaná *in vitro* ukázala, že biliární epiteliální buňky izolované od pacientů s PSC mají aberantní imunitní reakce TLR-nukleárního faktoru- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) na střevní endotoxiny se zvýšenou produkcí prozánětlivých cytokinů, jako jsou IL-8 a TNF- $\alpha$ , což naznačuje, že prozánětlivé cytokiny a endotoxiny vyvolávají nepřiměřené vrozené imunitní reakce v aktivovaných cholangiocytech. Kromě toho je u pacientů s PSC ve srovnání se zdravými osobami pozorováno celkové snížení bakteriální diverzity a změněné množství určitých bakterií ve střevní mikrobiotě (přemnožené bakteriální rody *Escherichia*, *Veillonella*, *Lactobacillus* *Streptococcus* a další), odlišný je i profil žlučových kyselin v porovnání s pacienty s IBD. V případech PSC-IBD je zvýšené množství žlučových kyselin v séru. Naopak je tomu u množství žlučových kyselin ve stolici. Mechanismy, kterými změny ve střevní mikrobiální komunitě vedou k rozvoji onemocnění, však stále zůstávají nejasné [42, 43, 46].

Silná klinická asociace mezi PSC a zánětlivými střevními onemocněními vedla k zajímavým patogenetickým konceptům, ve kterých hraje zásadní roli zanícené střevo a dysfunkce střevní bariéry. U pacientů je v mikrobiotě identifikována *Klebsiella pneumoniae*,

která narušuje epiteliální bariéru, iniciuje bakteriální translokaci (BT) a zánětlivé reakce jater s translokací bakteriálních produktů a homingem střevem aktivovaných paměťových T-lymfocytů prostřednictvím aberantně exprimovaných adhezních molekul. Na řadě zvířecích modelů bylo prokázáno, že geneticky nebo chemicky modifikované složení žluči indukuje sklerozující cholangitidu a jaterní fibrózu [47, 48].

Cholangiocyty samotné mohou být aktivně zapojeny do patogeneze PSC. Jedná se o heterogenní skupinu reaktivních epiteliálních buněk, které vystylají intrahepatální a extrahepatální žlučové cesty a usnadňují transport žlučových složek z jater do *duodena*. Cholangiocyty prezentují různé molekulární transportéry, aquaporiny a iontové kanály, které také umožňují cholangiocytm ovlivňovat konečné složení a objem žluči vstupující do žlučových cest. U PSC mohou být postiženy cholangiocyty vystylající intrahepatální i extrahepatální vývody a zánět žlučových cest je spojen se stárnutím cholangiocytm a cholestázou. Porucha funkce cholangiocytm vyplývající z kombinace žlučových inzultů (zahrnujících zánět, toxicitu žlučových kyselin a mikrobiální faktory) pravděpodobně přispívá k patogenezi PSC [49].

Potenciální spojkou s autoimunitními onemocněními může být bisfenol A (BPA), který je využíván při výrobě plastů používaných jako obaly na potraviny. U více než 90 % Američanů bylo zjištěno, že mají detekovatelné hladiny BPA v moči. Studie ukázaly, že BPA je endokrinní disruptor, který může ovlivnit perinatální, dětské a dospělé zdraví. Kharrazian popisuje 11 různých patofyziologických a imunologických mechanismů, kde expozice BPA může vést k autoimunitě [50]. V České republice se problematikou zabývá Státní zdravotní ústav v rámci národního lidského biomonitoringu.

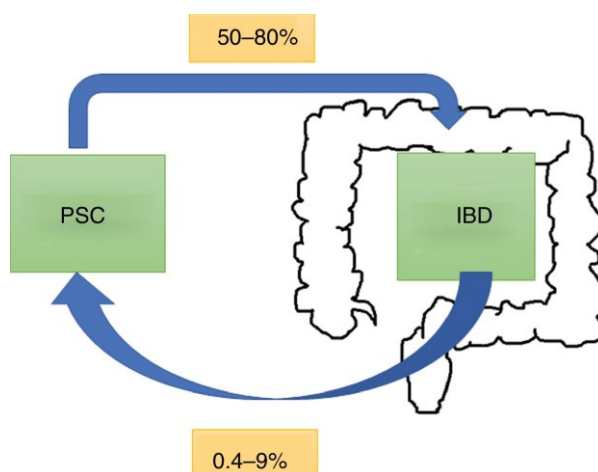
Mezi environmentální faktory potenciálně spojené s autoimunitou, jako je hladina vitamínu D, obezita, kouření a znečištění ovzduší, se řadí také elektrosmog [51].

K usnadnění studia PSC bylo vyvinuto několik zvířecích modelů, žádný z nich ale zcela neodpovídal přesnému primárnímu mechanismu poškození, laboratorním výsledkům, převaze u mužského pohlaví, chybělo zde přidružení IBD, tak jako je to v případě PSC u člověka. Proto tedy zatím není možné zvířecí modely plně využít pro vývoj nových terapií [43].

## 3.2 Prevalence

PSC se s ohledem na vykazovanou míru prevalence řadí mezi vzácná onemocnění. Analýza dostupných zdrojů udává, že prevalence PSC onemocnění variuje od 31,7 případů na 100 000 obyvatel ve Finsku a 23,99 v Minnesotě po 1,33 v Singapuru až 0,0 na Aljašce. Nejvyšší incidenci pak vykazovaly státy v severní Evropě a Severní Americe, 1,58 případů ve Finsku, 1,3 v Norsku a 1,47 v Minnesotě na 100 000 obyvatel), nejnižší incidenci pak vykazuje oblast Středomoří (0,1 případů na 100 000 obyvatel v Itálii). Severní Evropa a Severní Amerika pak v posledních letech vykazují zvýšenou incidenci i prevalenci. Tato čísla naznačují souvislost mezi výskytem onemocnění a vlivem životního prostředí a stylu. PSC postihuje obě pohlaví, avšak u mužů je výskyt vyšší (více než 60 %), medián věku při nástupu onemocnění je 30-40 let. Pacienti jsou obvykle nekuřáci. Pro zjištění přesných údajů o incidenci a prevalenci by bylo zapotřebí dalších kvantitativních šetření dat a studií, které by zahrnovaly údaje i z dalších zemí, zejm. Afriky a Asie. Je také možné, že vyšší čísla incidence a prevalence souvisí s lepší diagnostikou a dostupností lékařské péče v rozvinutých zemích. [52, 53]

Dostupné zdroje uvádějí, že souvislost mezi PSC a zánětlivými onemocněními střev je velmi významná (viz Obr. 1). U 0,8-8 % pacientů s UC a u 0,4-9 % s CD se vyvine později PSC. [42]



**Obrázek 1:** Schéma závislosti prevalence PSC a IBD [Zdroj: Převzato z: 42].

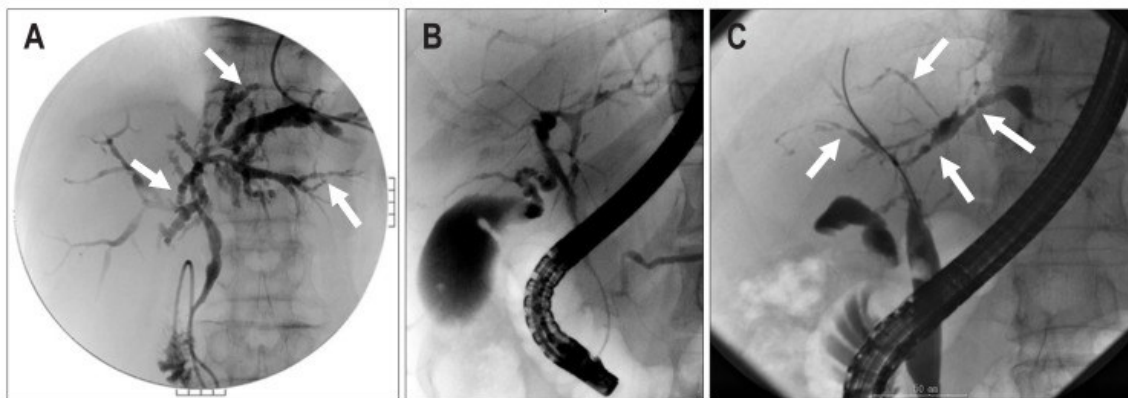
### 3.3 Diferenciální diagnostika sklerozující cholangitidy

Diagnostika není v případě onemocnění PSC jednoznačně stanovená a liší se i v jednotlivých státech (např. doporučení European Reference Network for Hepatological Diseases). Diagnóza PSC se stanovuje na základě zjištěných kombinací cholestatických laboratorních abnormalit, jako je zvýšená hladina alkalické fosfatázy, gama glutamyltransferázy (GGT) a mírné transaminitidy s multifokálním zúžením intrahepatálních a/nebo extrahepatálních žlučovodů na magnetické rezonanční cholangiopankreatografii (MRCP) nebo endoskopické retrográdní cholangiopankreatikografii (ERCP) při absenci jiné příčinné etiologie. Perkutánní biopsie, i když není nutná k diagnostice PSC velkých žlučovodů, může ukázat klasické patologické nálezy periduktální fibrózy. U asymptomatických pacientů mohou být jediným vodítkem dlouhodobě abnormální výsledky jaterních testů. PSC je idiopatické onemocnění, mohou při něm však nastat stavy vedoucí k sekundární sklerozující cholangitidě (SSC), jejíž příčina je známá. Rozlišení PSC od SSC může být náročné, jelikož se jejich vlastnosti podobají. [54, 55].

#### 3.3.1. Primární sklerozující cholangitida

Primárním diagnostickým vyšetřením pro pacienty s podezřením na PSC je MRCP. Pokud jsou na snímcích vidět nálezy biliárních striktur s „korálkováním“, pak lze diagnózu onemocnění potvrdit bez zkoumání dalších sekundárních příčin. Pokud nejsou při MRCP pozorovány žádné neobvyklosti, mohou lékaři přistoupit k provedení biopsie jater pro průkaz potenciální PSC malých žlučovodů či alternativní etiologie [39].

Typické nálezy PSC zahrnují korálový vzhled (viz Obr. 2A), vzhled prořezávaného stromu (viz Obr. 2B) a pruhovité zúžení (viz Obr. 2C). Kromě toho lze pozorovat „střapatý“ vzhled a divertiklovitý výběžek. Zatímco v Japonsku je jako diagnostický postup ve většině případů zvolena ERCP, v rámci zemí EU je Evropskou společností pro gastrointestinální endoskopii (ESGE) a Evropskou asociací pro studium jater (EASL), v ČR pak Českou gastroenterologickou společností, doporučena cholangiografie pomocí MRCP, aby se předešlo komplikacím, které mohou být způsobeny při vyšetření ERCP [41].



**Obrázek 2:** Typické cholangiografické znaky primární sklerozující cholangitidy [Zdroj: Převzato z: 41].

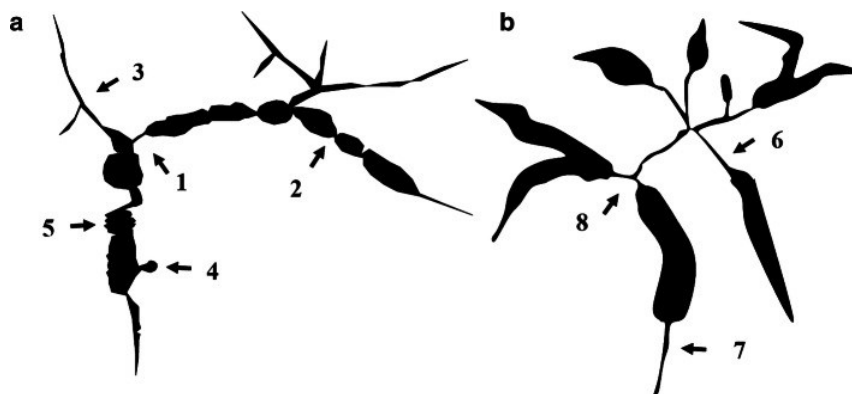
Role histologie v diagnostice PSC a primární biliární cholangitidy (PBC) se za posledních 20 let výrazně změnila, paralelně s lepší standardizací klinických, laboratorních a zobrazovacích diagnostických kritérií. Jaterní biopsie není v současné době součástí rutinního postupu při diagnostice PSC a PBC, ale je klíčová u pacientů s „atypickými“ projevy nebo když neinvazivními testy nelze stanovit definitivní diagnózu. Interpretace jaterní biopsie by však měla vždy brát v úvahu klinický scénář, protože různá onemocnění mohou vykazovat podobné histologické změny. Pro stanovení správné diagnózy je důležité, aby patolog byl obeznámen s klinickými a laboratorními výsledky pacientů [39, 53].

### 3.3.2 Sklerozující cholangitida asociovaná s IgG4

Žlučový projev onemocnění souvisejícího s protilátkami IgG4 patří do spektra sklerozujících cholangiopatií, které vedou ke stenóze žlučovodů. Projevuje se známkami cholestázy a při diferenciální diagnostice je třeba ho odlišit od cholangiokarcinomu nebo od jiných forem sklerozující cholangitidy. Sklerozující cholangitida související s IgG4 stále zůstává v běžné klinické praxi nedostatečně diagnostikována. Diagnóza je založena na kombinaci klinického obrazu, laboratorních vyšetření, histologického nálezu a cholangiogramu. Zvýšené hladiny IgG4 v séru jsou nespecifické, ale jsou součástí diagnostických kritérií navržených Japonskou biliární asociací a diagnostickými kritérii HISORt navrženými Mayo Clinic pro IgG4-SC. Přibližně 90 % pacientů s IgG4-SC má současně autoimunitní pankreatitidu, přičemž je kromě histomorfologických změn v parenchymu žlázy typická pozitivita IgG4 v krevním séru a masivní infiltrace parenchymu lymfatickými a plazmatickými buňkami obsahujícími G4 imunoglobulin. Diferenciální diagnostika mezi IgG4-SC a PSC je velmi důležitá pro stanovení následné léčby a diagnostiky

dalších onemocnění, které se často vyskytují u PSC (např. CCA, IBD apod.). Léčba onemocnění IgG4-SC formou kortikosteroidů má při včasné diagnóze dobrou prognózu [56].

Obr. 3 zobrazuje srovnání snímků žlučových PSC a IgG4-SC [57].



**Obrázek 3:** Srovnání mezi PSC a IgG4-SC pomocí obrázků žlučových. Obrázek 3a představuje žlučový systém postižený PSC s patrnými (1) páskovitým zúžením, (2) korálkovým vzhledem (3). prořezávaným stromovým vzhledem, (4) divertiklovitým výběžkem a (5) střapatým vzhledem. Obrázek 3b vyobrazuje SC související s IgG4 s (6) dilatací po konfluentní striktuře, (7) strikturou dolního společného žlučového a (8) strikturou jaterního hilu [Zdroj: Převezato z: 57].

### 3.3.3 Sekundární sklerozující cholangitida

Sekundární sklerozující cholangitida (SSC) je charakterizovaná multifaktoriálními biliárními strikturami způsobenými známou nebiliární patologií. Většina případů SSC je zapříčiněna autoimunitní, toxickou, ischemickou nebo infekční etiologií, (viz Tab. 1). Vzácně může být způsobena infiltrativní poruchou, jako je rakovina. Biliární striktury SSC klinicky připomínají PSC, ale klinické výsledky bývají horší [58].



*Tabulka 1: Příčiny sekundární sklerozující cholangitidy a stavy, které mohou PSC napodobovat [Zdroj: Upraveno z: 59].*

<b>infekce</b>	bakteriální/parazitární cholangitida
<b>imunodeficitní stavy</b>	vrozené imunodeficity HIV
<b>mechanické/toxické</b>	choledocholitiáza, pooperační striktury, chemoterapie
<b>ischemické</b>	vaskulární trauma, kritické stavy PNH
<b>pankreatobiliární onemocnění</b>	cystická fibróza, chronická pankreatitida, ABCB4
<b>systémové choroby</b>	IgG4 hypereozinofilní syndrom, sarkoidóza, GvHD
<b>další</b>	systémová mastocytóza, histiocytóza z Langerhansových buněk, Caroliho nemoc amyloidóza, kongenitální jaterní fibróza, Hodgkinův lymfom, rejekce štěpu

### 3.3.4 PSC malých žlučvodů

Podskupina přibližně 5 % všech pacientů s PSC má PSC malých žlučvodů (SD-PSC), která byla poprvé popsána Mayo Clinic v roce 1985. Diagnóza je stanovena u pacientů s trvale abnormálními cholestatickými jaterními testy a normálním cholangiogramem, ale s typickými histologickými nálezy PSC. Normální cholangiografický vzhled u těchto pacientů je připisován postižení pouze velmi malých žlučvodů (pod rozlišením cholangiografie). Vzhledem k nedostatku cholangiografických nálezů je pro diagnostiku SD-PSC nutný odběr vzorků tkáně a provedení biopsie. Prevalence onemocnění je obvykle vyšší v mladším věku. Zhruba 50 % pacientů postihuje pokročilá fibróza, zatímco u cca 37,5 % progreduje onemocnění do velkých žlučvodů v rozmezí 6 let po stanovení diagnózy. Včasné rozpoznání SD-PSC hraje zásadní roli při terapii, jelikož na ni odpovídá lépe než klasická forma PSC [60, 61].

### 3.4 Komplikace spojené s PSC

K PSC se často přidružuje i jiné jaterní autoimunitní onemocnění jako je autoimunitní hepatitida (AIH) či méně často se může jednat i o primární biliární cholangitidu (PBC). Přidat se může také idiopatický střevní zánět (IBD) v podobě ulcerózní kolitidy (UC). Spojení některých z těchto onemocnění se označuje jako překryvný syndrom. Proto je velmi důležité při diagnostice kteréhokoliv onemocnění z výše zmíněných vyloučit možnost propuknutí některého dalšího. Pacienti s PSC jsou pravidelně monitorováni, aby se případný překryvný syndrom s dalším onemocněním odhalil včas [62].

Mezi další komplikace patří maligní onemocnění v podobě cholangiokarcinomu vznikajícího z cholangiocyty, kolorektálního karcinomu napadajícího tlusté střevo a konečník, jež je velmi často přítomen u pacientů, u kterých se přidružila ulcerózní kolitida, nebo hepatocelulární karcinom vycházející z jaterní tkáně [62].

Jedna z nejzávažnějších komplikací spojených s PSC je akutní bakteriální cholangitida, která může vést až k rozvoji cholangiogenní sepse, septického šoku či dokonce multiorgánového selhání. Po správné a rychle provedené diagnostice je nutná okamžitá dekomprese žlučového stromu s cílenou parenterální antibiotickou léčbou [62].

Komplikace mohou nastat i při pokročilých stádiích samotné PSC, kde postupně dochází k cirhóze jater, při které je jedinou možností léčby transplantace jater.

#### 3.4.1 Překryvný syndrom PSC-IBD

Patogeneze překryvných syndromů byla vysvětlena různými hypotézami. Mohou představovat klasická onemocnění s atypickými projevy, přechodná stádia v evoluci klasických onemocnění nebo dvě onemocnění u téhož jedince. Nebo mohou překrývající se syndromy být samostatné patologické entity s vlastními charakteristickými patogenními mechanismy a klinickými, biochemickými, histologickými a evolučními výsledky [63].

Ulcerózní kolitida (UC) je chronický, imunitně zprostředkovaný zánětlivý stav postihující výhradně konečník a tlusté střevo. Běžné symptomy pro UC zahrnují krvavý průjem, rektální krvácení, *tenesmus* a jiné nespecifické bolesti břicha. Incidence UC je nižší v Asii, s prevalencí 6,3 případů na 100 000 osob, ve srovnání s 24,3 případů na 100 000 osob v Evropě. Výzkumná skupina studie [64] uvádí, že souběžné PSC a UC je spojeno se

zvýšeným rizikem rychlé progresy PSC a malignity včetně karcinomu tlustého střeva a hepatobiliárního karcinomu [64].

Role T-lymfocytů byla potvrzena u pacientů s překryvným syndromem PSC-IBD, u kterých specifické střevní bakterie indukovaly tvorbu pórů ve střevním epitelu a následnou bakteriální translokaci s imunitně-zánětlivou odpovědí hepatobiliárního traktu [65].

U pacientů s PSC-IBD byl zaznamenán zřetelný profil žlučových kyselin s přímým toxickým účinkem na cholangiocyty reagující na rozpoznání poškození životního prostředí, jako jsou mikroby, xenobiotika nebo poškození způsobené žlučovými kyselinami, spuštěním profibrotických a prozánětlivých drah, které přispívají k progresi onemocnění. Vykazují aktivovaný fenotyp v PSC, který může dále vyvolat imunitní odpověď prostřednictvím interakcí s Itovými buňkami a/nebo portálními myofibroblasty, což má za následek zjizvení tkáně a striktury žlučvodů [47, 65].

### **3.4.2 Překryvný syndrom PSC-AIH**

Část pacientů s PSC vykazuje další biochemické, sérologické a histologické rysy typické pro AIH, včetně výrazně zvýšených transamináz a IgG, charakteristických autoprotilátek středně těžké až těžké hepatitidy, u těchto pacientů se jedná o překryvný syndrom PSC-AIH. Adekvátní diagnostika je klinicky relevantní, protože složka AIH může reagovat na steroidy a účinná zde může být léčba imunosupresivy. U dětských pacientů s diagnózou AIH se vzhledem k vysoké prevalenci tohoto syndromu doporučuje provést vyšetření MRCP. U dospělých pacientů se uváděná prevalence pohybuje mezi 7–14 % případů v závislosti na použitých diagnostických kritériích [46, 63].

Pacienti s AIH však mohou mít i cholestatický syndrom při absenci příznaků PSC nebo PBC. U těchto osob může jít o překryv AIH s AMA negativní PBC nebo tzv. PSC s postižením malých žlučvodů. Překryvné syndromy jsou popisovány u asi 10 % pacientů s AIH. U pacientů s cholestázou je doporučována kombinace imunosupresivní léčby s kyselinou ursodeoxycholovou [66].

### **3.4.3 Překryvný syndrom PSC-PBC**

V odborné literatuře bylo do roku 2020 popsáno 20 případů PSC-PBC, s ohledem na velice malou velikost vzorku případů nelze stanovit prevalenci tohoto překryvného syndromu.

PBC se v 90 % případů vyskytuje u žen, zatímco PSC je častější u mužů. Překryvný syndrom PSC-PBC je však pozorován častěji u žen [63].

PSC i PBC vykazují typické běžné symptomy, jako je žloutenka, *pruritus* a únava, které jsou způsobeny cholestázou. Většina pacientů je však v časném průběhu onemocnění asymptomatická. V různých studiích PSC-PBC popsaných v literatuře bylo až 50 % pacientů v době diagnózy asymptomatických a PBC byla diagnostikována na základě biochemických a imunologických nálezů [63].

Pro syndrom překryvu PSC-PBC nejsou k dispozici žádná definovaná kritéria, což naznačuje, že tento syndrom je diagnostikován, když se u pacienta objeví asociace diagnostických kritérií obou onemocnění. PSC-PBC je obecně charakterizován cholestatickým laboratorním profilem, pozitivitou AMA nebo jiné protilátky specifické pro PBC a/nebo histologickými charakteristikami PBC a cholangiografickými a/nebo histologickými rysy PSC [63].

#### **3.4.4 Cirhóza jater**

Cirhóza jater je terminálním stádiem většiny chronických onemocnění jater s vysokým rizikem úmrtnosti. Pečlivé zhodnocení prognózy pacientů s cirhózou a zajištění přesné léčby jsou zásadní pro snížení rizika mortality. Jaterní biopsie a hepatický venózní tlakový gradient jsou významné pro stanovení prognózy pacientů s cirhózou, jejich aplikace je však omezena v důsledku invazních postupů.

Výzkumy se v posledních letech zaměřují na význam prognostické hodnoty biomarkerů tělních (nebo také tělových) tekutin u pacientů s cirhózou, jelikož odběr vzorků tekutin je snadný, neinvazivní a opakovatelný, tekutinové biomarkery tak mohou být vhodnými indikátory pro predikci prognózy cirhózy [67].

Pacienti s cirhózou jsou v důsledku útlumu retikuloendoteliálního systému, dysfunkce buněčného imunitního systému a defektů bakteriální translokace náchylnější k těžkým infekcím a sepsi [68].

#### **3.4.5 Hepatobiliární a kolorektální malignity**

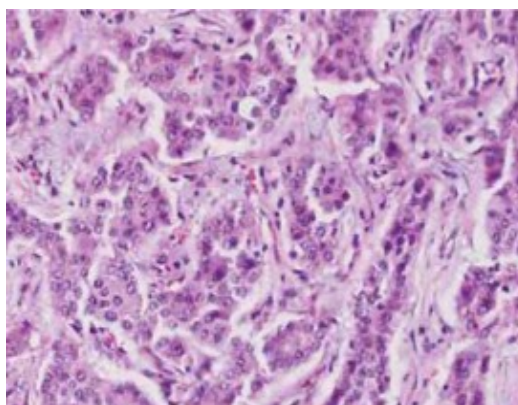
U cca 15 až 20 % pacientů s PSC je příčinou úmrtí cholangiokarcinom. K jeho rozvoji může dojít kdykoli v průběhu onemocnění PSC nezávisle na době trvání choroby a nezávisle

na věku pacienta. Proto bývá diagnostika cholangiokarcinomu a PSC často souběžná a je součástí vyšetření i u velmi mladých pacientů. Diagnostika karcinomu se provádí pomocí zobrazovacích vyšetření, ale také stanovením onkomarkeru CA19-9 nebo CA125. Zvýšené hodnoty onkomarkeru CA19-9 mohou poukazovat i na jiné hepatobiliární onemocnění, jako je např. rakovina slinivky břišní. CA125 vykazuje pozitivitu u více než 65 % pacientů s CCA a může potenciálně sloužit jako ukazatel délky přežití, zvýšenou hodnotu může vykazovat i při karcinomu prsu, slinivky břišní, dělohy atd. V současné době probíhají výzkumné studie nových potenciálních onkomarkerů jako je IGF-2, metalloproteináza 2 nebo mucin MUC5AC [69, 70].

Pomocí proteomických studií byl identifikován neinvazivní model peptidového markeru, díky kterému lze vyšetřením moči rozlišit cholangiokarcinom (CCA) od PSC a benigních žlučových poruch [54].

Výzkumná skupina [71] vytvořila pomocí metody hmotnostní spektrometrie s kapilární elektroforézou model CCA-specifického peptidového markeru založený na distribuci 42 peptidů. Většina sekvenčně identifikovaných peptidů jsou fragmenty intersticiálních kolagenů, přičemž některé z nich jsou také detekovány v krvi, což ukazuje na jejich extrarenální původ. Imunobarvení řezů jater na matricovou metalopeptidázu 1 ukázalo zvýšenou aktivitu intersticiální kolagenázy v jaterních epiteliálních buňkách pacientů s CCA [71]. Na Obr. 4 je vyobrazen histologický preparát s typickými rysy pro cholangiokarcinom.

MRCP funguje dobře při diagnostice hromadných lézí, ale je méně přesná v přítomnosti mnohočetných striktur. Odběr vzorků tkání pomocí ERCP zlepšuje identifikaci maligních striktur, ale je omezen nízkou citlivostí a invazivností vyšetření. Levnější a dostupnější je vyšetření ultrazvukem, ačkoli jeho diagnostický výkon pro detekci časného stadia CCA je nižší než MRCP. Radikální jaterní resekce nebo transplantace jater (LT) jsou potenciálně léčebné možnosti CCA u pacientů s PSC v případech, kdy onemocnění nemetastazovalo nebo není lokálně pokročilé [72].



**Obrázek 4:** Trabekulárně uspořádané struktury maligního nádoru s desmoplastickou komponentou signifikantního CCA [Zdroj: Převzato z: 70].

Kolorektální karcinom (CRC) je třetí nejčastější zhoubný nádor a druhý nejčastější smrtelný nádor na světě od roku 2020. Riziko kolorektálního karcinomu je vyšší u pacientů, kteří mají zároveň IBD, ve srovnání s pacienty bez IBD. Kolonoskopie se provádí u všech pacientů s diagnózou PSC bez ohledu na to, zda vykazují nebo nevykazují gastrointestinální příznaky, jako je např. průjem nebo krev ve stolici [41, 73].

Dalším maligním onemocněním, které se často objevuje při jaterní cirhóze, je hepatocelulární karcinom (HCC). Jedná se o 6. celosvětově nejrozšířenějších maligní onemocnění a 4. hlavní příčinu úmrtí na rakovinu. Na základě ročních projekcí podle Světové zdravotnické organizace (WHO) zemře v roce 2030 na HCC více než 1 milion pacientů. Převažujícími etiologickými faktory onemocnění jsou převážně virové hepatitidy typu B a C, dále onemocnění jater související s užíváním alkoholu a nealkoholická steatohepatitida. Screeningové strategie pro detekci HCC jsou omezeny, což ovlivňuje stanovení přesného stádia onemocnění a jeho prognózy. Časně stadium HCC je přístupné účinným terapiím, jako je resekce jater nebo transplantace jater, s 5letým přežitím přibližně 70 % po resekcii a 70–80 % po transplantaci. Naproti tomu medián celkového přežití neléčeného terminálního stadia HCC (Barcelona Clinic Liver Cancer stadium D) je pouze 1,6–6 měsíců. Navzdory pozoruhodným nedávným pokrokům v systémové léčbě, jako je imunoterapie, má pokročilý HCC nadále špatnou prognózu. Proto je naléhavá potřeba zlepšených způsobů screeningu, ať už pomocí zobrazovacích metod, sérových biomarkerů nebo jejich kombinací [74, 75].

### 3.4.6 Akutní cholangitida

Akutní cholangitida je stav, při kterém dochází k zánětlivé reakci způsobené bakteriální infekcí ve žlučových cestách. Terapeutický přístup se liší podle její závažnosti, mírná forma obnáší nasazení intravenózních antibiotik, zatímco těžká forma vyžaduje urgentní dekompresi žlučového stromu. Při těžší formě může progredovat velmi rychle v sepsi, septický šok či multiorgánové selhání. V současné době je akutní cholangitida diagnostikována na základě klinických příznaků, krevního obrazu, u kterého je signifikantní zejména vysoký počet leukocytů, zvýšené hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP) a celkového bilirubinu. Důležitou součástí diagnostiky jsou i zobrazovací metody včetně vyšetření pomocí ERCP v případech, kdy je akutní cholangitida spojena s vysokou tělesnou teplotou, srdeční frekvencí vyšší než 100 úderů za minutu, sníženou hodnotou albuminu pod 30 g/l, bilirubinem vyšším než 50  $\mu\text{mol/l}$  a protrombinovým časem delším než 14 s [76, 77].

### 3.5 Klinický obraz PSC

Většina pacientů s PSC je v době diagnózy asymptomatická. Přesto je možné definovat několik symptomů, které se mohou vyskytnout v časných stádiích onemocnění a které představují většinou známky komplikací onemocnění. Bolest břicha v pravém horním kvadrantu, často se opakující a někdy spojená s horečkou a zimnicí nebo dokonce žloutenkou, je jedním z nejčastějších příznaků a může být známkou také akutní cholangitidy. *Pruritus* různé závažnosti postihující převážně končetiny se vyskytuje nezávisle na stádiu onemocnění a během života se vyskytuje u více než 2/3 pacientů. Může indikovat přítomnost jedné nebo více velkých striktur žlučovodu. Poměrně často pacienti s PSC udávají také únavu, ale stejně jako *pruritus* není spojena se závažností onemocnění. Znamky a symptomy spojené s portální hypertenzí a dekompenzovanou jaterní cirhózou (žloutenka, hepatomegalie, splenomegalie, *ascites*, krvácení z jícnových varixů) jsou v časných stádiích pozorovány zřídka, ale mohou se projevit později v průběhu onemocnění. Osteoporóza je spojena s pokročilým PSC, ale také s přidruženým IBD. Při dlouhodobé těžké cholestáze může dojít k malabsorpci tuků a vitamínů rozpustných v tucích, která se projevuje steatoreou, nechtěným úbytkem hmotnosti a koagulopatií [65].

Zvýšené sérové hladiny markerů cholestázy (ALP, GGT, konjugovaný bilirubin), zejména u pacientů s přidruženým IBD, jsou často prvním detekovaným biochemickým

příznakem PSC. Přestože zvýšená hladina ALP v séru je součástí diagnostických kritérií pro PSC, může být v některých případech v době diagnózy v normálním rozmezí, protože hladiny ALP v průběhu onemocnění kolísají. Sérové hladiny transamináz (AST, ALT) jsou u pacientů s PSC také často mírně zvýšené, ale jejich výrazné a trvalé zvýšení může ukazovat na rysy AIH u PSC. Zvýšené hladiny konjugovaného bilirubinu mohou znamenat významné striktury žlučovýchodů nebo pokročilejší stádium onemocnění. Hodnoty imunoglobulinů IgG a IgM překračují normální limity u více než 50 % pacientů. Velká část pacientů je pozitivní na autoprotilátky (atypické pANCA, ANA, ASMA), ale jejich rutinní analýza není pro diagnózu PSC nutná pro jejich nízkou specificitu. Důkaz negativní AMA a PBC-specifické ANA může pomoci vyloučit PBC [46, 65].

Po stanovení diagnózy PSC je nutné provést testy pro potvrzení či vyvrácení současného IBD, stejně tak je to i v opačném případě, pokud se nejprve diagnostikuje idiopatický střevní zánět a jaterní testy nesplňují referenční hodnoty, je doporučeno neodkladně provést screening na PSC [42].

### **3.6 Diagnostické a vyšetřovací metody**

Kritéria pro diagnózu PSC zahrnují typické cholangiografické nálezy stenóz a dilatací žlučovýchodů, laboratorní vyšetření zejména jaterních enzymů, u kterých bývají hladiny aminotransferáz mírně zvýšené a GGT může dosahovat až dvojnásobku své normální hodnoty, svůj význam má i pro svou vyšší citlivost pro diagnostiku u pediatrických pacientů, a histologické nálezy vykazující mírnou až středně závažnou portální infiltraci. Také je nutné vyloučení sekundárních příčin cholangitidy [78, 79].

#### **3.6.1 Anamnéza**

Bezpříznakovost může u pacientů s PSC trvat dlouhou dobu. První symptomy se mohou projevit až v pozdějších stádiích onemocnění. Většina pacientů k lékaři přichází s déle trvajícím obtížemi, mezi které se řadí únava, bolest břicha, nevolnost, zvracení, *ikterus*, *pruritus*, zvýšená teplota a bolest hlavy. Při bližším pozorování či během diskuse s lékařem je možné si všimnout i dalších příznaků, které se mohou objevit dříve, jedním z nich je např. zpomalení růstu, které lze pozorovat zejména u pediatrických pacientů. Častým příznakem může být i úbytek hmotnosti, nedostatečná hladina vitaminů rozpustných v tucích, acholická



stolice či tmavá moč. Po důkladném rozboru anamnézy s nasvědčujícími příznaky lze během fyzikálního vyšetření nahmatat i splenomegalii nebo hepatomegalii. Pokud je onemocnění už ve velmi pokročilém stavu, mohou na něj poukazovat i závažnější symptomy jako je portální hypertenze, *ascites*, krvácení z jícnových varixů nebo obecně krvácivé projevy při koagulopatii [80].

### 3.6.2 Fyzikální vyšetření

Základním fyzikálním vyšetřením pro diagnostiku různých onemocnění trávicího systému, např. jaterní cirhóza, *ascites* atd., je palpace břicha. Palpaci je třeba provádět přesně a efektivně, k čemuž je zapotřebí, aby lékař měl manuální dovednosti a byl schopen klinické informace správně interpretovat [81].

Poklepem pravého hemotoraxu spolu s palpací pravého horního břišního kvadrantu se zjišťuje rozpětí jater a používá se k odhadu jejich velikosti. Tato technika má však nejasnou míru přesnosti, interpretace nálezů se u lékařů liší a velikost jater je často podhodnocována. Ve většině případů podezření na patologii jater tak následuje vyšetření zobrazovací technikou, která poskytne přesnější údaje o velikosti a struktuře jater pro stanovení správné diagnózy [82].

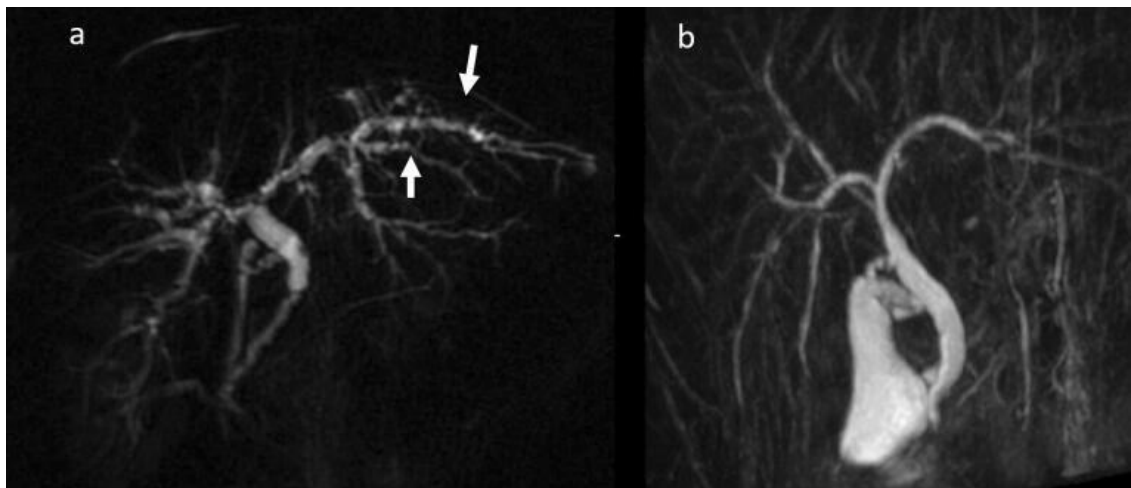
### 3.6.3 Zobrazovací metody

Zobrazovací vyšetření jsou nezbytnou součástí diagnostického procesu u pacienta s cholestázou. Obvykle se v takových případech jako první provádí ultrasonografie, která nachází uplatnění také v diagnostice sklerozující cholangitidy pro vyloučení některých příčin SSC a diagnostikování možného onemocnění žlučníku (kameny, polypy, zvětšení, popř. ztlustění stěny) nebo vizualizaci dilatovaných žlučovodů. MRCP je přesto primární diagnostickou zobrazovací metodou u pacientů s podezřením na PSC. ERCP by měla být vyhrazena pouze pro diagnostickou cholangiografii u pacientů s vyšším klinickým podezřením na PSC, u kterých je MRCP kontraindikována, nebo když jsou výsledky MRCP a jaterní biopsie nejednoznačné. MRCP lze také použít ke screeningu malignit spojených s PSC [65].

Typickými nálezy na MRCP jsou difuzní, multifokální, krátké segmentální striktury a mírná dilatace v intrahepatálních i extrahepatálních žlučovodech střídající se s normálními.

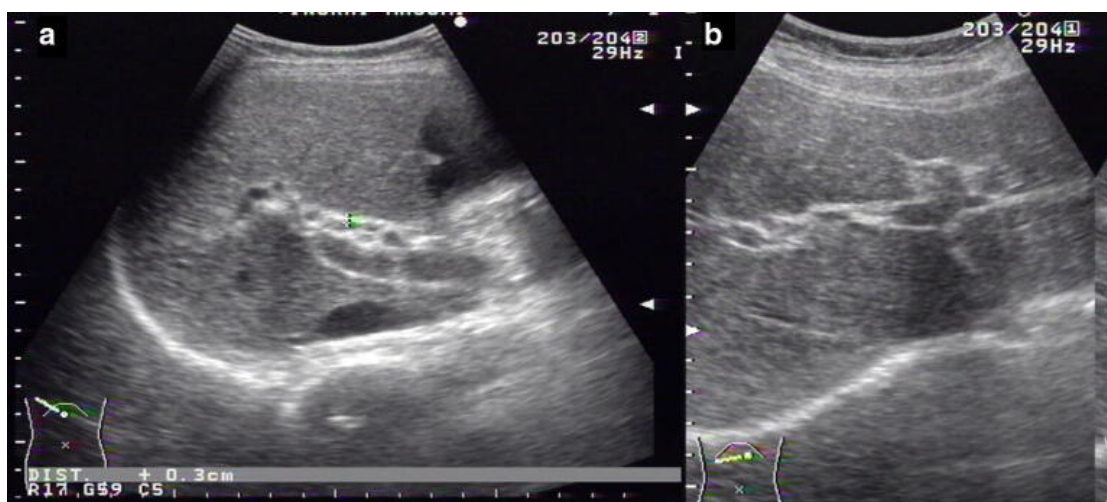
Jak se striktury zhoršují, periferní žlučovody se na MRCP (vzhled „prořezaného stromu“) špatně zobrazují [63].

Na snímku (viz Obr. 5) z MRCP vyšetření je patrné a) střídání mezi strikturami a mírně dilatovanými segmenty vytvářející korálkový vzor (bílá šipka) a b) nestrikturní oblast společného žlučovodu v části duodenální strany od cystického vývodu, také zobrazuje zvětšení žlučníku. Toto zvětšení je nespecifické, ale týká se nálezů PSC [57].



**Obrázek 5:** MRCP snímek PSC [Zdroj: Převzato z: 57].

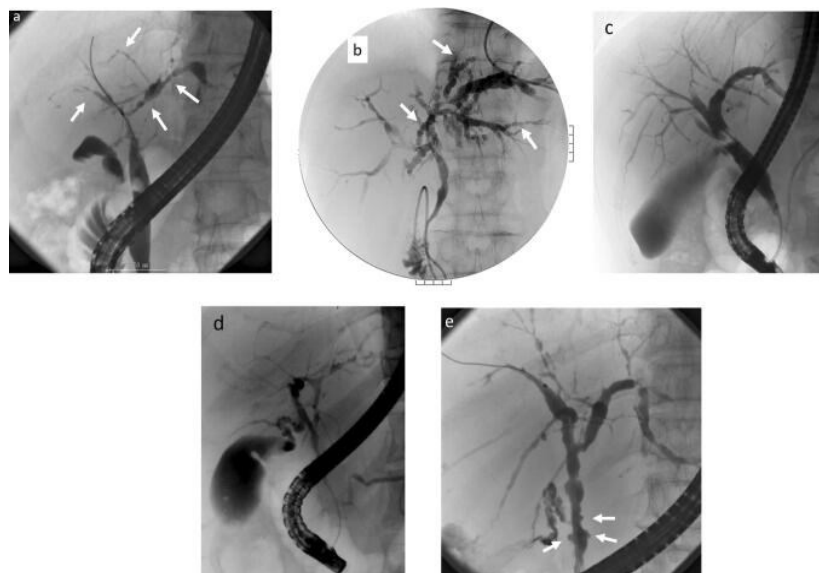
Na ultrazvukovém snímku PSC (viz Obr. 6) je možné pozorovat a) ztluštění stěny běžného žlučovodu a b) intrahepatální žlučovody, které jsou v pupeční oblasti rozšířené a nepravidelně ztluštělé [57].



**Obrázek 6:** Ultrazvukový snímek PSC [Zdroj: Převzato z: 57].

Vyšetření ERCP s sebou nese riziko procesních nehod, jako je post-ERCP pankreatitida a zhoršení průběhu cholangitidy. Pankreatitida po ERCP provedené za účelem diagnostiky PSC se vyskytuje v 1,2–7 % všech případů a cholangitida se vyskytuje v 1,4–2 % případů. Často se provádí v případech, kdy méně invazivní vyšetření, jako je MRCP, nedokázala odhalit charakteristické nálezy PSC. V případech, kdy je třeba vyloučit maligní onemocnění a existuje striktura naznačující komplikaci s cholangiokarcinomem, se někdy provádí ERCP za účelem provedení kartáčkové cytologie nebo biopsie, a v případech, kdy pacient prodělal opakovanou cholangitidu, se provádí balónková dilatace místa striktury [57, 83].

Na následujících ERCP snímcích (viz Obr. 7), které jsou charakteristické pro PSC, lze v intrahepatálních vývodech pozorovat multifokální, krátké, prstencové striktury zahrnující páskovou strikturu (viz Obr. 7a), nálezy v podobě korálek, které vytváří střídání mezi strikturami a mírně rozšířenými segmenty (viz Obr. 7b), úkazy vzhledu ořezaného stromu, celkově jsou intrahepatální větvené kanálky úzké, ale lze je detekovat pomocí ERCP (Obr. 7c – rané stádium, 7d – pokročilejší stádium) a nálezy podobné divertiklu, extrahepatální žlučovody mají vystupující divertikulární vzhled. Na rozdíl od sklerozující cholangitidy související s IgG4, která má relativně dlouhou část striktury, je striktura u PSC krátká [57].



**Obrázek 7:** Charakteristický obraz žlučovodu u PSC při použití ERCP [Zdroj: Převezato z: 57].

### 3.7 Laboratorní diagnostika

Laboratorní diagnostika je nedílnou a veřejností často opomíjenou součástí zdravotnictví. Většinou se jedná o první vypovídající vyšetření, které je pacientovi provedeno po prodiskutování jeho anamnézy a provedení potenciálního fyzikálního vyšetření lékařem. Je to jediný způsob, jak moci monitorovat průběh téměř všech procesů odehrávajících se uvnitř organismu. Pomocí laboratorní diagnostiky je možné nejen diagnostikovat různá onemocnění, ale také lze její pomocí monitorovat účinnost různých druhů léčby. Proto je velmi důležitá správná interpretace výsledků laborantem, lékařem a následné využití pro správnou léčbu. Většina laboratorních vyšetření vyžaduje odběr krve či moči, existují však i vyšetření vyžadující poněkud náročnější odběr např. likvoru, kostní dřeně či bronchoalveolární laváže. Samostatnou skupinu pak zahrnuje histologie, kde lze pomocí biopsie odebrat požadovanou tkáň či přímo celý orgán.

#### 3.7.1 Imunologie

V současné době nejsou v diagnostice PSC žádné autoimunitní protilátky dostatečně specifické. Existence autoprotilátek v PSC odráží abnormální imunitní reakce a je považována za důkaz imunitně zprostředkovaného onemocnění. Jejich pozitivita u pacientů s PSC je ale variabilní [84].

Nejčastěji pozitivními autoprotilátkami jsou perinukleární antineutrofilní autoprotilátky (pANCA), které se nacházejí přibližně u 80 % pacientů, ale postrádají diagnostickou specifitu. Jiné autoprotilátky, jako jsou antinukleární protilátky (ANA) a protilátky proti hladkému svalstvu (SMA), byly hlášeny u 20 % až 50 % jedinců a jejich přítomnost, zejména spolu se zvýšením celkových imunoglobulinů nebo jejich podskupin, může vyžadovat další diagnostiku AIH a překryvného syndromu PSC-AIH. Antimitochondriální protilátky (AMA) jsou u PSC jen zřídka pozitivní. Hladiny sérového imunoglobulinu 4 (IgG4) jsou pozorovány přibližně u 10 % pacientů s PSC bez přítomnosti onemocnění souvisejícího s IgG4 (IgG4-SC) a mohou být spojeny s horšími výsledky. Specifičnost pro onemocnění související s IgG4 se zvyšuje, když jsou hladiny více než 4krát vyšší než ULN nebo poměr IgG4:IgG1 vyšší než 0,24. Diferenciální diagnostika PSC a IgG4-SC může být poměrně obtížná. Pro IgG4-SC je typické zvýšení IgG4 > 2,8 g/l. Hodnoty v rozmezí od 1,4 do 2,8 g/l jsou nediagnostické a musí být provedeny další testy. Poměr IgG4

a IgG1 > 0,24 také ukazuje na IgG4-SC. Průkaz postižení dalších orgánů (slinné žlázy, slinivka břišní, ledviny), histologický nálezn s průkazem IgG4 pozitivních plazmatických buněk také svědčí pro diagnostiku IgG4-SC [46, 59].

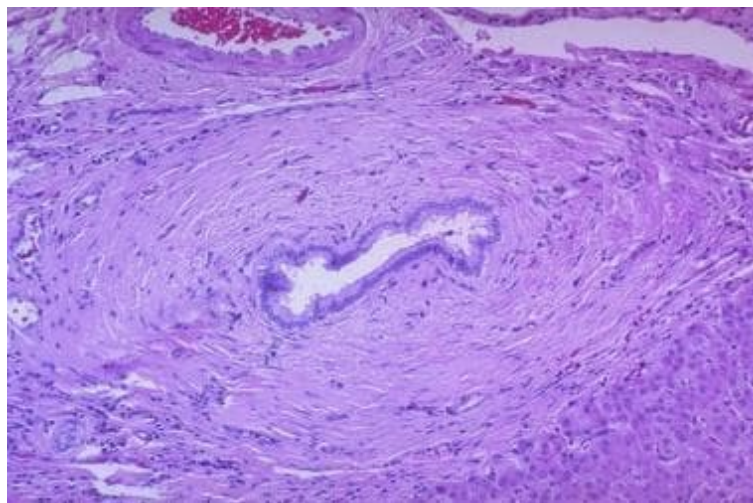
Pro PSC na rozdíl od PBC není k dispozici patognomický imunologický laboratorní test. S PSC jsou spojeny mimo jiné i protilátky proti glykoproteinu 2 ve třídě IgA (anti GP2 IgA), které jsou přítomny u 46-72 % pacientů s PSC [59].

Kaplan-Meierovy křivky jasně prokázaly, že pozitivní anti-GP2<sub>1/4</sub> IgA byly spojeny s kratší dobou přežití bez transplantace. Anti-GP2<sub>1/4</sub> IgA detekovaný imunofluorescenčním testem byl zároveň potvrzen jako prediktor cirhózy u PSC. Výzkumná studie [85] prokázala asociaci anti-GP2 IgA s pokročilejším onemocněním jater, jak bylo měřeno dle Mayo Risk Score. Navíc ve zprávě výzkumné skupiny [85] anti-GP2 IgA pozitivní PSC pacienti měli horší výsledky biochemických jaterních testů [85].

Nemocní s PSC vykazují i protilátky proti žlučovému epitelu BEC-Ab. Tyto protilátky ve třídě IgA by mohly mít též prognostický význam a některá data ukazují, že se uplatňují i v rámci imunopatologického děje [59].

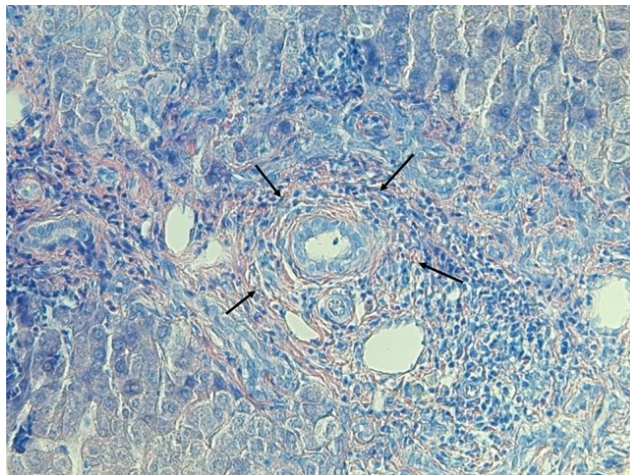
### 3.7.2 Histopatologie

Nejběžnějším charakteristickým histologickým znakem PSC je cibulová kožní fibróza (koncentrická periduktální fibróza) (viz Obr. 8 s použitím barvení hematoxylin-eozin a Obr. 9 s barvením podle Giemsy) [86].



**Obrázek 8:** Periduktální cibulová kožní fibróza pozorovaná u PSC [Zdroj: Převezato z: 86].

Je však detekována u méně než 15 % jaterních biopsií pacientů s PSC. Navíc není specifická, byla příležitostně popsána u dalších onemocnění (obstrukce žlučovýchodů, primární biliární cholangitidy, rejekci po transplantaci jater a intraarteriální chemoterapii). Jaterní biopsie není k diagnostice PSC nutná, pokud neexistuje podezření na PSC nebo PSC-AIH. U pacientů s klinickými a biochemickými rysy PSC ale s normální cholangiografií, by měla být zvážena jaterní biopsie pro diagnostiku PSC malých žlučovýchodů. U pacientů s výrazným zvýšením aminotransferáz se také doporučuje biopsie k vyloučení překryvného syndromu. Jaterní biopsie může být přínosná pro posouzení stupně hepatitidy, rozhraní odpovídající překryvového syndromu PSC-AIH a může pomoci rozhodnout, zda indikovat imunosupresivní léčbu. V poslední době prognostické modely a neinvazivní markery fibrózy nahradily přínos jaterní biopsie pro stanovení stádia onemocnění [46].

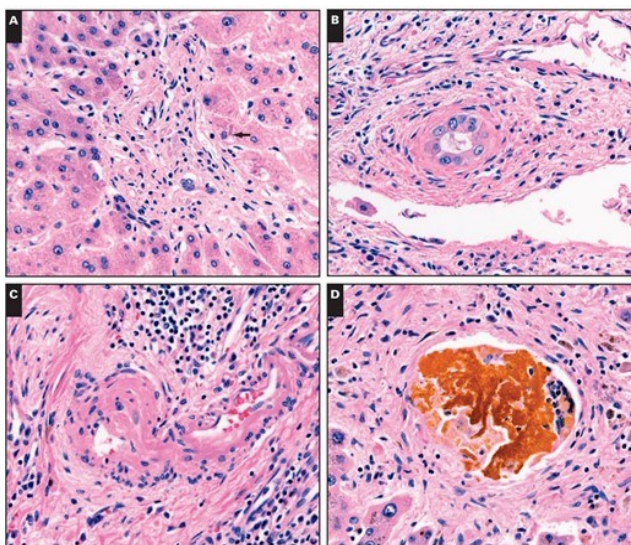


**Obrázek 9:** Histologické nálezy v PSC s typickou koncentrickou periduktální fibrózou [Zdroj: Převzato z: 65].

Dalším histologickým znakem je fibroobliterativní léze. Postupem času se tato koncentrická fibróza vytlačí a ucpe lumen žlučovodu a zanechá za sebou vazivovou zátku nebo jizvu. Fibrózu často doprovází mírný lymfocytární infiltrát [63].

Arteriální fibrointimální hyperplazie je jediným vaskulárním nálezem, který je u PSC významně častější. Obr. 10 histologického preparátu zobrazuje a) portální trakt s fibrózou a těžkou atrofií žlučovodu, perovitou degeneraci některých periportálních hepatocytů, přítomny jsou také Mallory-Denkova tělíska, b) žlučovod malé velikosti s periduktální fibrózou s cibulovou kůží, mírným zánětem a poškozením epitelu, c) příklad fibrointimální hyperplazie v tepně, d) žlučovodovou zátku s mírným chronickým zánětem a reakcí obřích buněk cizího tělesa [87].





**Obrázek 10:** Příklady histologických znaků hodnocených a popsanych u PSC [Zdroj: Převzato z: 87].

### 3.7.3 Biochemie

Biochemické vyšetření zahrnující jaterní enzymy je společně s histopatologickým rozbohem, který však není prováděn u každého pacienta, nejvíce signifikantním laboratorním vyšetřením pro průkaz PSC. Výsledné hodnoty jaterních enzymů však nemusí zaznamenat žádnou patologii, a přesto se diagnóza může potvrdit [88].

Enzym GGT se nachází hlavně v buňkách jater a žlučových cest (hepatocytech a cholangiocytech). GGT se může zvýšit, když dojde k poškození jater nebo žlučových cest. U většiny pacientů s PSC bude GGT zvýšena nad normální rozmezí, protože u PSC se vyskytuje zánět a poškození žlučových cest. U dospělých pacientů se hladina GGT nekontroluje tak často jako u pediatrických pacientů [89].

Enzym ALT se nachází hlavně v jaterních buňkách. Zvýšení ALT obvykle indikuje zánět jater a/nebo žlučových cest. Enzym AST je podobný enzym, ale je méně specifický pro játra, protože je vysoce exprimován v jiných tkáních, jako jsou svaly.

Enzym ALP se vyskytuje na povrchu buněk jater a žlučových cest (stejně jako kostních, placentárních a dalších buněk). ALP je typicky zvýšena při problémech s tokem žluči, včetně blokády žlučových cest [89].

Bilirubin je žluté barvivo a vedlejší produkt metabolismu červených krvinek. Hemoglobin se řadou biochemických reakcí rozkládá na bilirubin, který je transportován do jater, kde je dále zpracováván (tj. konjugován) a následně vylučován do žluči. Pokud bilirubin nemůže být účinně transportován žlučovými cestami, může dojít ke zvýšení hladiny bilirubinu

v krvi, může se objevit žloutenka, stolice může být acholická a moč může mít tmavě oranžovou barvu.

Albumin představuje hlavní cirkulující protein v lidské krvi. Nízké hladiny albuminu v krvi mohou představovat problémy s funkcí jater, i když mohou být také způsobeny selháním ledvin, chronickou infekcí a různými dalšími příčinami [89].

Protrombinový čas (PT) a mezinárodní normalizovaný poměr (INR) – PT měří, jak dlouho trvá srážení plazmy, přičemž většinu srážecích faktorů tvoří játra. Zatímco obvyklý referenční rozsah pro PT je 12-15 sekund, protože laboratorní metody a materiály mohou být různé, INR se používá jako prostředek ke standardizaci PT (a je tedy univerzálněji použitelný). Stejně jako hladina albuminu mohou být PT a INR ovlivněny různými faktory kromě funkce jater, včetně léků a srdeční funkcí.

Podobně jako u krevního tlaku se výsledky výše jmenovaných jaterních testů budou v čase obvykle lišit a trendy v čase (tj. v průběhu dnů až měsíců) jsou obvykle důležitější než jednotlivé hodnoty. Výše uvedené testy jsou hlavní testy, které by měly být pravidelně sledovány u pacientů s PSC [89].

### **3.8 Léčba**

PSC je v současné době nevléčitelná. Jedná se o terapeuticky náročné a složité onemocnění, u kterého se sledují dva základní cíle – zpomalení progresu onemocnění a řešení komplikací PSC. Pro PSC nebyla schválena žádná standardizovaná léčba ke zlepšení dlouhodobých výsledků a téměř polovina pacientů s PSC musí podstoupit LT nebo umírá [90].

Alternativa v podobě farmakologické léčby je v současné době velmi omezená a dosud nebyl její pozitivní vliv na průběh a progresi onemocnění potvrzen. Nejčastěji užívaným lékem je kyselina ursodeoxycholová, jejíž účinky jsou však stále diskutovány. Kromě toho se využívají další skupiny léčiv jako například glukokortikoidy, cyklosporin, takrolimus, metotrexát, azathioprin a 6-merkaptopurin, penicilamin a anti-TNF preparáty, žádné z nich však nemá v léčbě PSC univerzální uplatnění. Dlouhodobé užívání antibiotik je u léčby PSC rozporuplné i přesto, že kombinace metronidazolu a UDCA či metronidazolu v kombinaci s vankomycinem vedla ke snížení sérových hodnot ALP [62].



V ČR je nyní v procesu testování transplantace fekální mikroflóry, jakožto potenciální terapie narušené střevní mikrobioty. V některých státech se tato léčba již úspěšně používá [91].

Z hlediska chirurgické léčby lze provést biliární rekonstrukční operace s intraoperačním založením stentu či bez něj. Tyto operace však nejsou většinou pacientům s PSC doporučovány, jelikož bývají často spojovány s vysokou morbiditou a mortalitou, vysokým rizikem pooperační infekce a zjizvením oblasti *porta hepatis*, což může v budoucnosti představovat komplikace pro transplantaci jater. U pacientů s překryvným syndromem PSC-IBD lze provést proktokolektomii, kterou lze předcházet potenciálnímu rozvoji kolorektálního karcinomu. Poslední a často jedinou možností léčby je transplantace jater. Pětileté přežití pacientů v současné době přesahuje 85 % [62]. Recidiva onemocnění po transplantaci je hlášena u 11-27 % pacientů [79].

### 3.8.1 Kyselina ursodeoxycholová

Názory na používání kyseliny ursodeoxycholové (UDCA) jakožto léčby PSC se různí. Ačkoli je nejčastěji používaným lékem k léčbě PSC, její účinnost nebyla dosud stanovena. Zatímco UDCA účinně nezlepšuje prognózu, výsledky studií naznačují, že zlepšuje hladiny laboratorních markerů ALP a GGT. Studie provedené výzkumnou skupinou [92] uvedly, že UDCA může zlepšit prognózu u pacientů s normalizovanými hladinami žlučových enzymů a její podávání by mělo být ukončeno, pokud nedojde ke zlepšení hladin žlučových enzymů. UDCA by mohla hrát roli při normalizaci hladin hepatobiliárních enzymů. Není však známo, zda zlepšuje dlouhodobou prognózu [92].

K podobným závěrům došla výzkumná skupina [62], která prokázala, že dávky UDCA do 15 mg/kg/den mohou mít pozitivní účinky na zlepšení laboratorních výsledků cholestázy a stabilizaci zánětlivých procesů v játrech (avšak histologický obraz byl ovlivněn jen minimálně), dlouhodobý benefit ve smyslu ovlivnění progresu onemocnění nebyl prokázán. Užívání vysokých dávek UDCA (20–30 mg/kg/den) vedlo k časnějšímu úmrtí pacientů, k častějšímu výskytu komplikací jako jsou jícnové či žaludeční varixy a ve výsledku k nutnosti dřívější jaterní transplantace. Z těchto důvodů je podávání vysokodávkované UDCA u pacientů s PSC kontraindikováno [62].

Homolog kyseliny ursodeoxycholové, kyselina 24-norursodeoxycholová (norUDCA), se dříve ukázal jako účinný na myších modelech cholestatických a fibrotických onemocnění

jater, což vedlo k randomizované, placebem kontrolované studii k vyhodnocení její účinnosti a bezpečnosti pro PSC. Ve studii provedené ve 38 centrech z 12 zemí bylo 161 pacientů s PSC randomizováno k podávání placebo nebo jedné ze tří dávek (500 mg, 1 000 mg nebo 1 500 mg denně) norUDCA po dobu 12 týdnů. Primárním cílovým parametrem účinnosti byla relativní změna hladin alkalické fosfatázy (ALP) v séru mezi výchozí a poslední návštěvou. Bylo pozorováno významné na dávce závislé snížení hladin ALP v reakci na všechny léčby norUDCA. Důležité je, že bezpečnostní profil norUDCA byl podobný jako u placebo, což odůvodňuje potřebu dalších studií v této oblasti [93].

### **3.8.2 Imunosupresivní terapie**

Imunosupresivní léčba ovlivňuje imunitu a zvyšuje riziko infekcí a související morbiditu a mortalitu [94]. Může modulovat odpověď hostitele na infekci a podílet se na vyšší mortalitě, která dosahuje až 70 % během šesti měsíců po přijetí na JIP pro septický šok, zejména u pacientů s rakovinou [95].

Hlavní aspirací transplantčních lékařů je přijetí štěpu příjemcem bez dlouhodobé farmakologické pomoci. Pacienti po LT jsou často systematicky a nadměrně imunosuprimováni. Jako optimální se proto jeví vysazení imunosupresivní léčby prováděné postupně pod lékařským dohledem. Několik studií zkoumalo možnost úplného vysazení imunosuprese u příjemců transplantátu jater. V těchto studiích bylo úplného vysazení imunosuprese dosaženo v průměru u téměř 20 % pacientů. Výskyt akutní rejekce byl však významně vysoký v rozmezí od 12 % do 76,4 % [96].

U pacientů, u kterých došlo k vysazení imunosuprese, došlo ke snížení míry infekce, k menší potřebě medikace k léčbě komorbidit a ke zlepšení sérových hladin kreatininu, glukózy a kyseliny močové ve srovnání s pacienty, u kterých selhalo vysazení imunosupresivních léků. Navzdory těmto slibným výsledkům je většina studií zkoumajících vysazení imunosuprese založena na retrospektivní analýze, malé velikosti vzorku a na zkušenostech z jednoho centra. Navíc chybí specifický a dobře definovaný protokol vysazení imunosuprese a monitorování pacienta, což činí tyto údaje nepoužitelnými pro všeobecnou klinickou praxi [96].

Avšak vzhledem k nepříznivým účinkům způsobeným dlouhodobým užíváním imunosuprese a nedostatkem nových léků v procesu, byly navrženy buněčné terapie v translační oblasti jako slibný nástroj pro kontrolu aloimunitní odpovědi u pacientů po

transplantaci. Několik typů buněk s imunomodulačními vlastnostmi bylo hodnoceno v preklinických modelech a klinických studiích fáze I zaměřených na CD4+ regulační T-lymfocyty s výsledky potvrzujícími jejich bezpečné a proveditelné použití (Tregs). Výzkumná skupina [97] se zabývala adoptivním přenosem *ex-vivo* vytvořených produktů obohacených Treg u 10 ospělých pacientů podstupujících transplantaci jater od žijících dárců. Terapie se ukázala jako bezpečná, u sedmi příjemců se podařilo zastavit imunosupresi na téměř 2 roky. Nedávno provedla výzkumná skupina [97] otevřenou klinickou studii fáze I se zvyšující se dávkou, která prokázala, že použití *ex-vivo* rozšířených autologních polyklonálních Tregs u dospělých příjemců transplantátu jater bylo bezpečné, nezvyšovalo výskyt infekcí nebo rakoviny a zdálo se, že indukuje anti-dárcovskou specifickou hyporeaktivitu [97].

Mezenchymální stromální buňky (MSC), jsou definovány svou schopností diferencovat se na osteoblasty, chondrocyty a adipocyty, ale velká část současného klinického zájmu je zaměřena na využití jejich imunoregulačních vlastností. Bylo prokázáno, že MSC aktivně potlačují funkci nebo diferenciaci všech testovaných typů imunitních buněk (monocytů, dendritických buněk, B a T-lymfocytů a NK buněk) [98].

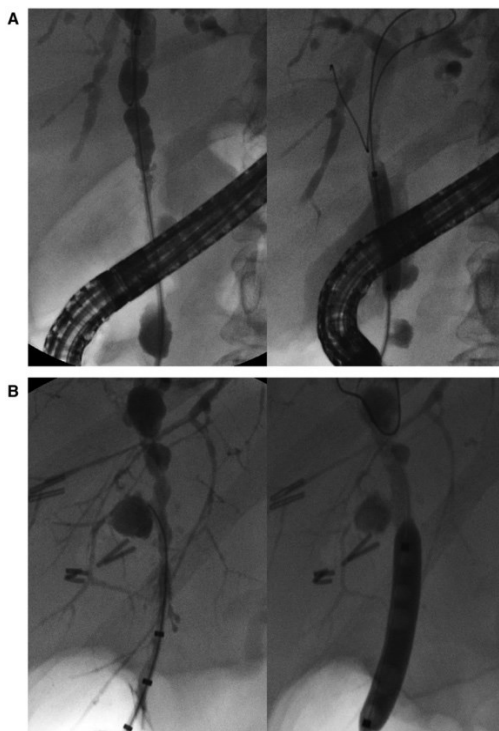
Byly zaregistrovány stovky klinických studií, které zahrnují infuzi autologních MSC druhé nebo třetí strany odvozených z kostní dřeně, tukové tkáně nebo pupeční šňůry. Mnoho aplikací je zaměřeno na inhibici nežádoucích imunitních reakcí, jako je akutní reakce štetu proti hostiteli po transplantaci hematopoetických kmenových buněk, odmítnutí transplantátů pevných orgánů nebo autoimunitní onemocnění. Ačkoli MSC mohou pomoci při léčbě zánětlivých stavů, jejich trofické a imunosupresivní funkce by mohly podporovat nádorové onemocnění [98].

### **3.8.3 Balonková dilatace**

Endoskopická léčba dominantních striktur typicky zahrnuje buď balonkovou dilataci, nebo zavedení dočasného stentu prostřednictvím ERCP. Nedávné studie ukázaly, že balonková dilatace může být dostatečná k udržení průchodnosti bez nutnosti umístění stentu, což umožňuje klinické zlepšení u pacientů a zároveň se vyhne chirurgickým zákrokům před transplantací jater. Časná restenóza však byla vylíčena jako potenciální nevýhoda balonkové dilatace s nutností opakovaných intervencí s umístěním stentu nebo kombinací technik. Přestože zavedení stentu může být u některých dominantních striktur účinnější, ideální délka

umístění stentu zůstává neznámá a další postup nutný k odstranění stentu s sebou nese riziko okluze stentu s možnou cholangitidou a sepsí [99].

Balonková dilatace (viz Obr. 11) a umístění stentu prokázaly podobnou klinickou účinnost při řešení symptomů cholestázy a dominantních striktur u pacientů s PSC. Zdá se však, že umístění biliárního stentu zvyšuje riziko celkových nežádoucích účinků, konkrétně akutní cholangitidy [99].



**Obrázek 11:** Balónková dilatace striktury žlučovodu [Zdroj: Převzato z: 100].

Pokud je zavedena biliární drenáž dlouhodobě, doporučují se pravidelné výměny stentů každé 3 měsíce až do té doby, než je dosaženo úplné rezoluce dominantní striktury. Komplikace této endoskopické léčby se při založení stentu dostaví u 10 % pacientů, při výměnách s tříměsíčními intervaly může dojít ke komplikacím u 10–15 % případů, po extrakci drénu se stenózy znovu vyskytnou u zhruba 20 % pacientů. V některých případech lze z důvodu eliminace komplikací přistoupit ke krátkodobé biliární drenáži s výměnami stentů každých 9–11 dnů [62].

### 3.8.4 Transplantace jater

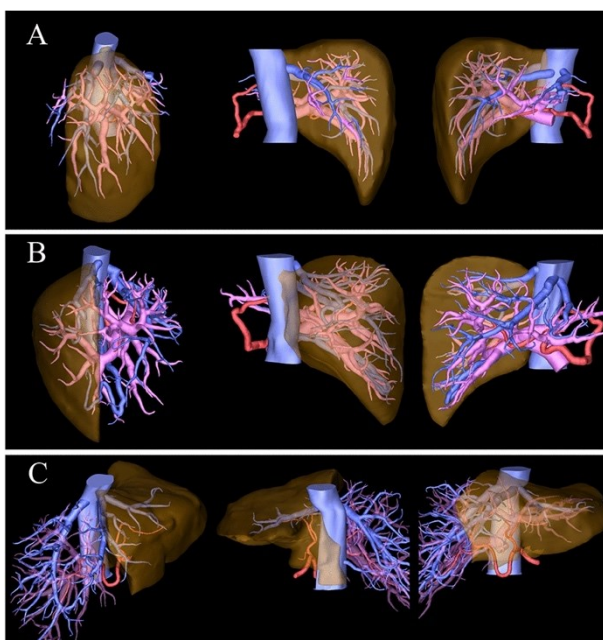
Játra jsou největším pevným orgánem v těle, který plní významné funkce v metabolismu, detoxikaci a ukládání živin a imunitě. Navzdory svým dobře známým imunotolerantním vlastnostem jsou jaterní aloštěpy citlivé na buněčnou a protilátkami zprostředkovanou rejekci. Mechanismy podílející se na hepatální toleranci a odmítnutí jsou dosud známy pouze částečně; je zapotřebí další vhled nejen do interakce mezi hepatocyty, neparenchymálními buňkami a populacemi imunitních buněk, ale také do základních molekulárních signálních drah, které tyto jevy řídí. Cytokin IL-33 a jeho specifický receptor (ST2) hrají důležitou roli při transplantaci orgánů. Studie ukázaly, že dráha IL-33/ST2 se podílí na rozvoji jaterní patologie, ale její funkce při transplantaci jater zůstává nejasná. Výzkumná skupina studie [97] se zaměřuje na studium osy IL-33/ST2 během rejekce aloštěpu, fibrózy a poškození jater v kontextu transplantace v rámci translačního výzkumného programu [97].

Transplantace jater je jedinou formou léčby u pacientů s pokročilým stádiem onemocnění PSC (a dalších jaterních onemocnění), hlavním faktorem omezujícím transplantační aktivitu zůstává nedostatek dárcovských orgánů. I když účinnější léčebná terapie nepochybně sníží zátěž chronickým onemocněním jater, bude v dohledné budoucnosti nadále existovat nesoulad mezi nabídkou dárců a potřebami příjemce [101].

Situace LT u urgentních případů se však v každé zemi liší z hlediska dostupnosti dárcovského orgánu nebo štěpu. Významné rozdíly v míře darování orgánů od zemřelých dárců mezi Západem a Východem vedly k vývoji DDLT (transplantace orgánů od zemřelých dárců) nebo LDLT (transplantace orgánů od žijících dárců) podle jejich dostupných možností [102].

V západních zemích, kde je DDLT běžnější, pacienti s akutním jaterním selháním dostávají jaterní štěpy od zemřelých dárců bez prodlení kvůli prioritním systémům přidělování pacientů s akutním jaterním selháním. LDLT je alternativou k DDLT v západních zemích a LDLT jako možnost léčby první volby ve většině východních zemí (příčinou jsou zejména kulturní rozdíly), které mají méně příležitostí pro DDLT. Např. ve Spojených státech podíl jaterních štěpů na transplantacích tvoří pouze 3,4 %, na rozdíl od více než 90 % v asijských zemích [102]. V ČR jsou transplantace jater od žijících dárců prováděny v malém rozsahu a častěji u dětí než u dospělých pacientů.

Na Obr. 12 jsou vyobrazeny 3 různé neobvyklé jaterní štěpy A) graft prvé přední části, B) graft pravého zadního úseku, C) rozšířená levá část jater se štěpem ocasního laloku [103].



**Obrázek 12:** Neobvyklé jaterní štěpy [Zdroj: Převzato z: 103].

### 3.8.5 Potenciální farmakologická terapie

V roce 2022 výzkumná skupina [104] popsala proof of concept studii zaměřenou na účinky berberin ursodeoxycholátu (HTD1801), iontové soli berberinu a kyseliny ursodeoxycholové s pleiotropním mechanismem účinku. Berberin (BBR) je alkaloid vyskytující se v různých rostlinách používaných v tradiční čínské a americké medicíně z čeledi dřišťálovitých (*Berberidaceae*). Studie měla tři 6týdenní období: 1. období kontrolované placebem, 2. období prodloužení léčby a 3. období náhodného ukončení léčby. Výsledky ukázaly, že snížení ALP se udrželo až do 18. týdne u těch pacientů, kteří zůstali na terapii, zatímco ALP se zvýšilo u těch, kteří přešli na placebo během období 3. HTD1801 byl obecně dobře tolerován. Závěrem tým konstatoval, že HTD1801 je spojen s významným zlepšením ALP a měl by být nadále studován jeho potenciál pro léčbu PSC [104].

Studiu berberinu se věnoval i tým amerických a čínských vědců pod vedením prof. Wang. Jejich studie se zaměřila na výzkum terapeutického efektu BBR na cholestatická poškození jater způsobená PSC a objasnění základních mechanismů u myších modelů [105].

Výsledky ukázaly, že léčba BBR významně zlepšila cholestatické poškození jater, o čemž svědčí snížené sérové hladiny AST, ALT a ALP a snížená proliferace žlučovodů

a jaterní fibróza. BBR také ovlivnil metabolismus žlučových kyselin změnou exprese klíčových genů v játrech a tenkém střevě, což mělo za následek obnovení homeostázy žlučových kyselin charakterizované snížením celkového množství žlučových kyselin v séru, játrech a tenkém střevě a zvýšeným vylučováním stolicí. Kromě toho BBR významně zlepšila funkci střevní bariéry a snížila bakteriální translokaci modulací střevní mikroflóry [105].

Výsledky ukazují, že BBR má do budoucna potenciál jako farmakologická terapie pacientů s cholestatickým onemocněním jater, včetně pacientů s PSC [105].

## 4 KAZUISTIKA PACIENTA S PSC-UC

Následující kazuistika pojednává o případu dnes již 18letého chlapce, kterému byl v roce 2016 diagnostikovaný překryvný syndrom primární sklerozující cholangitidy a ulcerózní kolitidy. Cílem popisu tohoto případu je zvýšení povědomí o tomto druhu onemocnění a příklad popsané teoretické části v praxi. Pacient je s použitím svých lékařských zpráv obeznámen a udělil k tomu svůj informovaný souhlas. Diagnostický a terapeutický proces je postupně popsán v jednotlivých kapitolách v takovém rozsahu, který umožňují lékařské zprávy a výpověď pacienta.

### 4.1 Rodinná anamnéza

Pacientova matka podstoupila ve 21 letech splenektomii kvůli diagnostikované trombocytopenii. Po několika letech prodělala operaci krční cysty a jinak je zdráva. Její 1. těhotenství s pacientem bylo vedeno jako rizikové, porod byl však spontánní, v termínu a bez dalších komplikací. Pacient neprodělal žádné neobvyklé poporodní obtíže. Antibiotika poprvé užil okolo 1 roku věku z důvodu občasných bronchitid a bronchopnemonií. V 5 letech mu byl proveden odběr pro screening celiakie z důvodu obtíží se stravováním. Screening protilátek signifikantních pro celiakii (EMA, tTGA, IgA, IgG) byl negativní. O 2 roky později byl vyšetřován pro časté bolesti břicha, únavu a při větší námaze i přidruženou zvýšenou teplotu. Nález na oftalmologii a neurologii byly negativní. Časté návštěvy pediatrického lékaře pro malý vzrůst se neseťkaly s úspěšným odhalením problému a byly vyhodnoceny jako genetická predispozice výšky od rodičů.

Pacientův o 3 roky mladší bratr prodělal již ve 4 měsících operaci z důvodu vrozené vývojové vady v podobě hydronefrózy. V pubertálním věku se u něj objevily známky vitiliga, jinak je zdrav. Otec je až na sezónní alergie zdrav. Stejně tak jako rodiče z otcovy strany. Babička z matčiny strany má *diabetes mellitus* 2. typu, dědeček z matčiny strany prodělal rakovinu prostaty, jinak jsou zdraví. Pacient žije v úplné rodině, v rodinném domě bez zvířat, rodiče jsou nekuřáci.



### **4.1.1. Genetické predispozice**

U PSC i IBD je známo, že zvýšené riziko propuknutí onemocnění nesou blízcí rodinní příslušníci. Nebývá proto neobvyklé, že se mohou různá autoimunitní onemocnění v rodině sdílet [45].

V tomto konkrétním případě hraje genetická predispozice autoimunitního onemocnění důležitou roli. Přesto, že jsou rodiče pacientovy matky po autoimunitní stránce zdraví, u 2 ze 3 jejich potomků se autoimunitní onemocnění projevilo. Jak již bylo zmíněno, pacientova matka měla v mladém věku diagnostikovanou trombocytopenii. Po odebrání sleziny se počet trombocytů ustálil a pohybuje se v referenčním rozmezí. Od provedené splenektomie se v dnešní době již ustupuje a terapeuticky mají přednost imunosupresiva či glukokortikoidy. Ještě o něco více alarmující je výskyt ulcerózní kolitidy u pacientovy tety (sestry matky), jejíž stav je nyní v remisi.

### **4.1.2 Vnější vlivy prostředí**

Pacientovi bylo v době vyřčení diagnózy necelých 11 let, což je zhruba o 30 let méně, než je medián věku při diagnostikování tohoto onemocnění. Proto tu vnější faktory prostředí, jako je např. pracovní prostředí, alkohol či cigarety, ještě nehrály zásadní roli. Chlapec chodil do 4. třídy základní školy, navštěvoval výtvarný kroužek, sportoval, dělal atletiku a judo. Ve škole měl samé jedničky a dobré kamarády. S rodiči měl vždy dobrý vztah, vyrůstal od 3 let se svým bratrem a denně se vídal se svými bratřenci a sestřenicí. Po psychické stránce to byl veselý, zvědavý a životaplný chlapec. Jediným potenciálním vnějším faktorem, který by mohl mít vliv na propuknutí onemocnění, byla strava. Zhruba od 5 let začal být vybíravý, jedl málo a občasně trpěl zácpami.

## **4.2 Projevy začínajícího onemocnění**

Prvními projevy začínajícího onemocnění byly častá únava, bolest břicha a hlavy, zvýšená teplota při jakémkoliv námaze a časté virové či bakteriální onemocnění. U pacienta byl nápadný i malý vzrůst.

Obtíže se začaly zhoršovat v prosinci roku 2015, kdy si chlapec často stěžoval na bolesti hlavy, břicha, únavu, měl vysoké teploty překračující 38 °C, přechodně se objevila

bolest a otok levého kolena a po 3 dnech se objevil výsev svědivého makulózního exantému. Na pohotovosti pražské nemocnice byly obtíže identifikovány jako meteorismus a pacient byl poslán zpět domů. Potíže přetrvávaly vesměs celý leden následujícího roku, proto byl pacient svým pediatrickým lékařem poslán na podrobnější vyšetření do nemocnice.

V únoru roku 2016 na infekční klinice pražské nemocnice bylo po provedení a analýze odběrů vyřčeno podezření na mononukleózu, hypotéza byla později vyvrácena, stejně jako možnost, že by bylo onemocnění infekčního původu, a pacient byl přeložen do jiné pražské nemocnice pro doplnění vyšetření nejasného stavu hepatopatie a zároveň pro provedení jaterní biopsie v celkové anestezii plánované na březen. Na klinice dětského a dorostového lékařství bylo provedeno fyzikální vyšetření, které odhalilo mírnou hepatosplenomegalií, jinak bylo břicho vyhodnoceno jako měkké, prohmatné a bez hmatné rezistence. Pacient byl na pohled bledý, astentický, měl lehce oschlé rty, kůže byla bez známek ikteru, oči, uši i nos byly bez sekrece, hrdlo bledé, dýchání čisté a volné. Výsledky laboratorních testů prokázaly leukocytózu, výraznou elevaci jaterního souboru, zejména obstrukčních enzymů, velmi výrazně zvýšené hladiny protilátek ve třídě IgG, IgA a IgE. Hodnota GGT dosahovala 13,02  $\mu\text{kat/l}$ , hodnota ALP 19,99  $\mu\text{kat/l}$ . Pozdější podrobnější imunologický rozbor potvrdil pozitivitu také u autoprotiátek proti hladkému svalstvu (SMA) a proti cytoplazmě neutrofilů (ANCA). V moči byl přechodně prokázán bilirubin a urobilinogen. Rozbor stolice potvrdil zvýšenou hladinu alfa-1-antitrypsinu a fekálního kalprotektinu. Na ultrazvukovém vyšetření břicha byla potvrzena mírná hepatosplenomegalie spolu s akcentovanou stěnou žlučníku. Všechny výsledky v tuto chvíli nasvědčovaly autoimunitnímu onemocnění hepatobiliárního traktu, nejvíce suspektním onemocněním byla autoimunitní hepatitida.

Výsledky bioptického vyšetření jater prokázaly morfologii dlouhotrvající cholestázy s poškozením žlučovodů ve stádiu septální fibrózy. Toto zjištění ukazovalo na primární sklerozující cholangitidu z hlediska diferencíální diagnostiky, jelikož výsledky nesplňovaly kritéria pro neléčenou autoimunitní hepatitidu. Nemohl se však vyloučit překryvný syndrom obou onemocnění, proto byla nutná korelace s laboratorními výsledky a jejich sledování vzhledem k vývoji onemocnění. Indikováno bylo vyšetření pomocí magnetické rezonanční cholangiopankreatografie. Po provedeném bioptickém vyšetření byla zahájena imunosupresivní léčba. Na začátku dubna bylo provedeno vyšetření MRCP, které nálezem jemné stenózy na společném hepatiku podpořilo uvažovanou diagnózu primární sklerozující cholangitidy. O 2 týdny později proběhla kontrola pacienta, při které došlo k významné normalizaci biochemických vyšetření, v krevním obraze však zůstala leukocytóza.

### 4.3 Přidružené obtíže a diagnostická vyšetření

V říjnu roku 2016 byla u pacienta objevena krev ve stolici a zároveň si stěžoval na časté nucení k vyprazdňování. Průjmy se nedostavily. Stěžoval si na zhoršení stavu, stále přetrvávající bolesti břicha, nechutenství a úbytek na váze. Byl tedy poslán na kolonoskopii v celkové narkóze pro podezření na ulcerózní kolitidu. Výsledky vyšetření poukazovaly na mírné zánětlivé změny v oblasti rektosigmoideu, avšak nebyly samy o sobě průkazné pro potvrzení suspektní diagnózy. Histologické vyšetření prokázalo aktivní zánětlivé změny téměř ve všech lokalitách bez strukturálních poruch sliznice. Klinické projevy spolu s výsledky biopsie a histologie potvrdily podezření na ulcerózní kolitidu. Po půl roce od diagnostikovaného PSC se do diagnostického souhrnu připisuje překryvný syndrom PSC-UC.

Z důvodu dlouhodobé kortikoterapie byl u chlapce časem diagnostikován Cushingův syndrom způsobený léčivý.

Pro bolesti zad byl proveden rentgenový snímek páteře, na kterém byly patrné kompresivní změny na podkladě porózy. Osteoporóza při dlouhodobé kortikoterapii byla diagnostikována v květnu 2019. Denzitometrické vyšetření také potvrdilo snížení obsahu kostního materiálu proti průměru u stejně starých osob. Pro nízký vzrůst byl následně proveden rentgen ruky a zápěstí. Osifikace kostí u 15letého pacienta odpovídala věku 12 let.

V červnu 2019 byla provedena esofagogastroduodenoskopie s makroskopicky normálním nálezem a kolonoskopie prokazující kolitidu (viz Obr. 13). Histologický obraz ulcerózní kolitidy představoval mírné až těžké floridní zánětlivé změny. V tenkém a zejména tlustém střevě nebylo možné vyloučit polékové změny po kortikoterapii.

V prosinci roku 2019 navštívil pacient nutričního terapeuta, který mu provedl antropometrii, na jejímž základě ve spojitosti s aktuálními stravovacími zvyklostmi pacienta stanovil doporučené denní dávky energie a živin, aby se dosáhlo požadované hmotnosti k aktuální výšce. Denní energetický příjem byl stanoven na 2251,2 kcal/den. Pacient byl také poučen o bezezbytkové dietě.

Červen roku 2020 s sebou přinesl ultrazvukové vyšetření, na kterém se projevilo zhoršení stavu oproti minulému vyšetření. Došlo k progresi splenomegalie a hepatopatie s počínající uzlovitou přestavbou. Byla patrná i alterace toků v jaterních žilách svědčící o snížené elasticitě jater.

Střevní obtíže se stále zhoršovaly a dospěly až do stádia, kdy se musel pacient vyprazdňovat minimálně 8x denně, v břiše se vyskytoval *ascites* a přidala se taktéž portální

hypertenze. V polovině prosince roku 2020 byl pacient přijat k hospitalizaci z důvodu plánovaného zákroku subtotální kolektomie s terminální ileostomií z laparotomie.

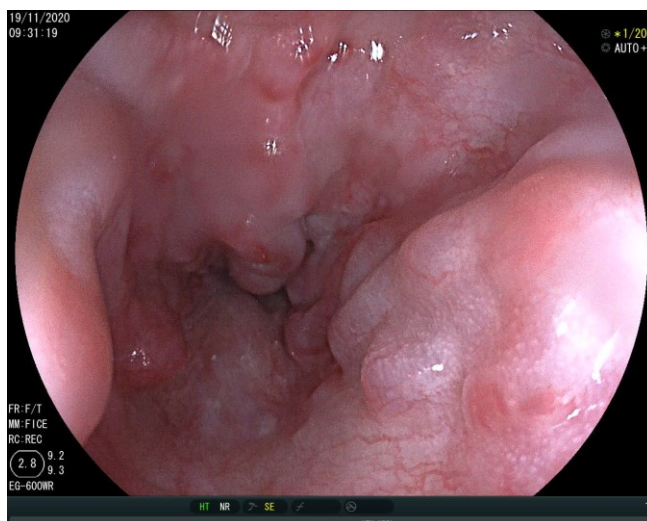


**Obrázek 13:** Snímek z kolonoskopického vyšetření zachycující ulcerózní kolitidu [Zdroj: vlastní].

Na pravidelné kontrole u gastroenterohepatologického lékaře v květnu roku 2020 bylo provedeno ultrazvukové vyšetření, na kterém se projevil zhoršení stavu oproti minulému vyšetření. Došlo k progresi splenomegalie a hepatopatie s počínající uzlovitou přestavbou. Byla patrná i alterace toků v jaterních žilách svědčící o snížené elasticitě jater. Úkon proběhl bez komplikací. Po operaci byla nasazena dvojkombinace antibiotik. Během pooperační péče byl zprvu problém se zvracením, během 4. pooperačního dne se příjem *per os* ustálil s dobrou tolerancí, byl odstraněn drén a stomie začala dobře odvádět stolici. Během 6. pooperačního dne byl chlapec propuštěn do domácí péče.

Během pravidelných kontrol u ošetřujícího lékaře bylo zaznamenáno výrazné zlepšení stran nucení vyprazdňování a celkové formy stolice. Ustoupila i bolest břicha a nevolnost.

Na konci září téhož roku byl proveden kontrolní ultrazvuk břicha s ne příliš pozitivními výsledky. K neustupující splenomegalii se připojila i hepatopatie charakteru jaterní cirhózy, drobné kulovité homogenní hypoechogenní ložisko levé ledviny a stopa ascitu v malé pánvi. Navíc byla doporučena gastroskopie k vyloučení možných jícnových varixů, která naopak přítomnost varixů potvrdila (viz Obr. 14). Vzhledem k cirhotické povaze jater bylo sjednáno konzilium lékařů ke zvážení zařazení pacienta na čekací listinu k transplantaci jater.



*Obrázek 14: Vytvořené jícnové varixy [Zdroj: vlastní].*

Na začátku roku 2022 byla provedena rektoskopie k evaluaci zánětu v pahýlu rekta, která byla vyhodnocena jako proktitida. Histologické vyšetření bioptického materiálu taktéž potvrdilo chronické zánětlivé změny. Pacient byl hospitalizován k následnému provedení prokterektomie a ileopouchální anastomózy. Pokud by se s operací otálelo, mohlo zde dojít k rozvoji kolorektálního karcinomu.

#### **4.4 Léčba**

Pacient užíval od doby, kdy vyvstalo podezření na jaterní autoimunitní onemocnění, kombinaci kyseliny ursodeoxycholové (v podobě léku Ursofalk), imunosupresiva (Imuran) a kortikosteroidy (Prednison), jejichž kombinace sice zlepšila jaterní testy, ale zastavila růst pacienta a dlouhodobá kortikoterapie navíc způsobila Cushingův syndrom. Od přidružení ulcerózní kolitidy nepolevovaly ani bolesti břicha při jakékoliv aktivitě či vyprazdňování, které probíhalo 1-3 x denně za doprovodu krve ve stolici.

V lednu roku 2018 bylo indikováno zahájení biologické terapie infliximabem, který je vhodný pro pacienty s ulcerózní kolitidou adekvátně nereagujících na konvenční léčbu včetně kortikosteroidů. Pacient byl přijat k hospitalizaci ve fakultní nemocnici s chudým klinickým nálezem, afebrilní, bez akutního infektu. Po laboratorním vyšetření byla z manuálního diferenciálu patrná mírná monocytóza a z krevního obrazu hypochromní normocytární anémie, jaterní testy vykazovaly elevaci GGT, jinak byly v normě. Klinické projevy ani

laboratorní vyšetření nekontraindikovaly zahájení léčby. Aplikace první dávky proběhla bez obtíží. Následující den byl chlapec propuštěn a nadále docházel na pravidelné aplikace biologické léčby jednou za 2 týdny.

Postupně však došlo k relapsu střevního zánětu a přetrvávající enteroragii. Pro klinický stav, nulové hladiny infliximabu a vysokého titru protilátek proti infliximabu byl pacient na konci ledna 2019 opět přijat k hospitalizaci a změně biologické léčby, tentokrát na adalimumab. První aplikace proběhla bez komplikací. Následně se opakovala aplikace léku každé 2 týdny.

Přes 2 měsíce trvající obtíže bolestí zad si vyžádaly provedení rentgenového snímku páteře, na kterém byly patrné kompresní změny na podkladě porózy jako komplikace dlouhodobé kortikoterapie. Po denzitometrickém vyšetření byla diagnostikována snížená denzita kostí. Následná kontrola kalcémie dala volný průběh zahájení léčby pamidronátem, jehož se podaly 3 dávky bez komplikací, následně kontrolní hladiny kalciumfosfátového metabolismu byly v normě.

V květnu roku 2020 proběhla z důvodu selhání biologické léčby adalimumabem změna biologické léčby na ustekinumab, jehož 1. dávka proběhla bez problému. Poslední dávka byla podána v listopadu 2021. Žádný druh biologické léčby se v tomto případě nesetkal s úspěchem a biologická terapie tak byla ukončena.

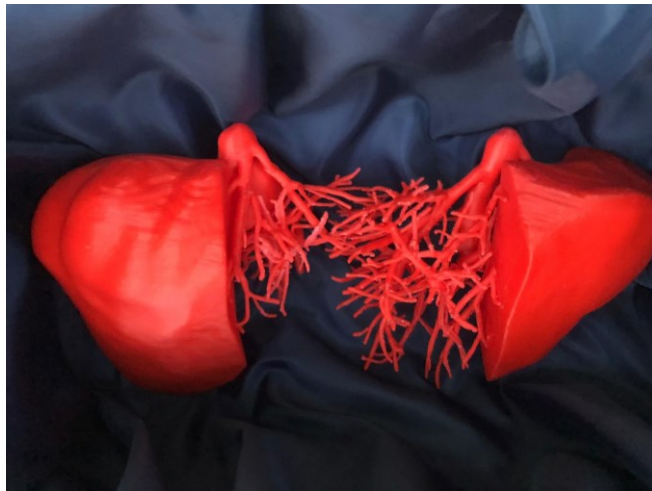
## **4.5 Provedení transplantace**

Pacient byl v únoru 2022 zařazen na čekací listinu k transplantaci jater. Byla provedena všechna potřebná vyšetření zahrnující kompletní odběry dle vyšetřovacího protokolu, EKG, CT angiografie jater, ultrazvuk portálního řečiště a jater a gastroscopie s ligací. Výsledky byly odprezentovány v rámci transplantačního konzilia, které následně schválilo zařazení pacienta na čekací listinu. Při doplňujícím rektoskopickém vyšetření byl zjištěn zánět pouche, který byl následně zaléčen antibiotiky. Proběhla zde také rozvaha nad možným zanořením stomie, které bylo nakonec odloženo až po provedení transplantace.

Progrese primární sklerozující cholangitidy postoupila do chronického jaterního selhání, konkrétně do stádia cirhózy, laboratorně tomu nasvědčovala konjugovaná hyperbilirubinémie, hypoalbuminémie, prodloužené koagulace, snížená cholinesteráza a abnormálně vysoké hodnoty jaterních enzymů. V klinickém nálezu dominovaly známky

portální hypertenze – *caput medusae*, palmární erytém, *ikterus* kůže a sklér a významná splenomegalie. Všechny tyto příznaky si vyžádaly radikální a jediné možné účinné řešení.

16letý chlapec s překryvným syndromem primární sklerozující cholangitidy a ulcerózní kolitidy s velmi těžkým fenotypem nereagujícím na žádný z druhů vyzkoušené terapie podstoupil v květnu roku 2022 transplantaci jater od žijícího dárce. Dárce štěpu jater se stala pacientova matka. Obr. 15 ukazuje 3D model rozdělených dárcovských jater, který byl vytvořen po zákroku a pacient jej následně dostal na památku. Z hlediska vyšetření HLA kompatibility dárce a příjemce, zde byla pochopitelně výborná shoda a díky tomu i vyšší pravděpodobnost, že nedojde k rejekci transplantátu. Transplantace jater proběhla bez komplikací.



*Obrázek 15: Vytvořený přesný 3D model transplantovaného štěpu jater (levý lalok) a ponechaného pravého laloku dárce [Zdroj: vlastní].*

#### **4.6 Potransplantační péče**

Týden po operaci byl pacient přeložen z transplantčního centra do fakultní nemocnice, kde se postupně začaly objevovat komplikace. Při přijetí byla provedena sonografie vykazující obraz dobře prokrveného homogenního štěpu s centrální akcentací žlučovodů. Do 3. dne hospitalizace došlo k progresi ascitu a pleurálního výpotku, zároveň se snížilo množství odpadu ze zavedeného drénu. Laboratorně postupně docházelo k normalizaci hodnot jaterních aminotransferáz a k výraznému poklesu hladiny konjugovaného bilirubinu. Pacient vyžadoval opakovanou substituci koagulačních faktorů a albuminu. Z důvodu anémie

kombinované etiologie mu byly v rozmezí jednoho měsíce podány také 4 transfúzní jednotky deleukotizovaných resuspendovaných erytrocytů.

Necelé 2 týdny po operaci se u pacienta vyskytla zvýšená teplota s progresí laboratorních známek zánětu a opětovného zvýšení bilirubinu. Po ultrazvukovém a bioptickém vyšetření s histologickým rozbohem byl stav uzavřen jako akutní cholangitida a pacientovi byla nasazena trojkombinace antibiotik.

V následujících dnech pokračovala zvýšená teplota dosahující febrilní špičky i přes širokospektrou léčbu antibiotiky s negativními kultivačními nálezy. Ze stomie odcházela acholická stolice. Byla provedena kontrolní jaterní biopsie s nálezem závažné cholestázy a počínajících rejekčních změn. Výsledky z biopsie, doplněného MRCP vyšetření a zhodnocení klinického stavu pacienta ukazovaly podezření na biliární leak. Následující den bylo provedeno ERCP s průkazem leaku kontrastní látky ze žlučových cest v oblasti jaterního hilu. Po předchozí papilotomii lékaři zavedli pig-tail stent do žlučových cest. Během ERCP vyšetření proběhla iritace pankreatu s incipientní akutní pankreatitidou. Byla upravena infuzní terapie a byl přerušen perorální příjem na 24 hodin. Po zavedení drenáže došlo k vybarvení stolice a pozvolnému poklesu bilirubinu.

Při odstranění hrudního výpotku bylo odčerpáno 520 ml a 1600 ml tekutiny ascitu. Postupně dále klesal bilirubin a jaterní transaminázy, syntetická funkce jater se zlepšovala a nebyla již nutná ani substituce krevních derivátů. Pacient byl afebrilní s normálními funkcemi, velmi dobrou tolerancí perorálního příjmu, regresí ascitu, ukončenou antibiotickou léčbou a laboratorními výsledky klesajícího CRP po více jak měsíci od transplantace propuštěn domů.

Pacient dále docházel na časté kontroly do nemocnice, podstupoval kontrolní vyšetření a odběry. Dodržoval striktní potransplantační dietu, pobýval ve svém domově a minimalizoval svůj kontakt s lidmi, aby se snížila možnost bakteriální či virové infekce, která by pro něj s vysokou dávkou imunosupresiv mohla být velmi nebezpečná. Prognóza do budoucna byla po překonání všech komplikací dobrá. V květnu 2024 to budou již dva roky od transplantace a pacientova nová játra fungují tak, jak mají.



## ZÁVĚR

Tato bakalářská práce systematicky popisuje vzácné autoimunitní onemocnění jater s názvem primární sklerozující cholangitida. Cílem vypracování této práce bylo přiblížit toto méně známé onemocnění a celkově zvýšit povědomí o nesporném nárůstu autoimunitních onemocnění. V úvodní části je shrnuta role imunitního systému a problematika autoimunitních onemocnění. Hlavní část věnovaná samotné primární sklerozující cholangitidě uvádí nejnovější poznatky z etiopatogeneze onemocnění, diagnostických metod, přidružujících se komplikací a léčby.

Výzkumy a studie týkající se primární sklerozující cholangitidy a přidružených onemocnění ukazují, že přes řadu slibných výsledků je v této nemoci, její etiopatogenezi a léčbě ještě stále řada neznámých faktorů a je třeba ve výzkumné práci pokračovat. Přesto se postupně objevují nové potenciální farmakologické možnosti terapie, např. využití přírodního alkaloidu berberinu.

I přes zdokonalení léčebných a diagnostických postupů má toto onemocnění výrazný dopad na kvalitu života pacientů, a to i s ohledem na fakt, že se často vyskytuje spolu s onemocněním střev. Jeho průběh je spojený s řadou zdravotních komplikací, vč. malnutrice a nízké hladiny vitamínů a minerálů. Nemoc zvyšuje riziko řady nádorových onemocnění, léčba přidružených střevních onemocnění může vyústit v kolektomii a ileostomii. V rozvinuté fázi je pak u řady pacientů indikována transplantace jater. Tyto skutečnosti mají výrazný negativní vliv na kvalitu života a jejich psychosociální wellbeing. Proto by se mělo lidem s těmito zdravotními problémy dostávat většího pochopení od široké veřejnosti, které by vedlo k jejich lepšímu sociálnímu začlenění. Taktéž by zvýšené povědomí o ileostomii mohlo vést k zavedení patřičných opatření, např. speciálně uzpůsobených toalet pro pacienty s ileostomickými sáčky, které by jim výrazně usnadnily život, tak jak je tomu v některých západoevropských zemích.

Řada studií prokázala, že na vznik a průběh onemocnění mají vliv genetické i environmentální faktory. Výskyt primární sklerozující cholangitidy v rodině zvyšuje riziko výskytu onemocnění i u dalšího člena rodiny, zároveň zvyšuje i riziko výskytu idiopatického střevního zánětu. Významnou roli hrají environmentální faktory související s životním stylem a stravovacími návyky, což dokazuje vliv střevního mikrobiomu na rozvoj onemocnění.

V poslední kapitole je detailní kazuistika pacienta s překryvným syndromem primární sklerozující cholangitidy a ulcerózní kolitidy, včetně diagnostických a léčebných postupů v praxi. Přínosem pro život pacienta může být také zaznamenání jednotlivých prvotních

symptomů, u kterých by nemělo docházet k jejich podceňování. Příklad uvedený v kazuistice vykazuje všechny symptomy popisované v teoretické části práce, nicméně k diagnóze došlo v mnohem mladším věku, než je medián. Také transplantace jater proběhla v mnohem kratším čase od diagnózy, než je průměrná doba uváděná v odborné literatuře. Popsaný případ je velmi cenným příkladem nejen z hlediska aplikace teoretické části v praxi, ale také je vhodný k zamyšlení nad organizací diagnostiky vzácných onemocnění a jejich urychlení pro lepší léčebný postup.

Jak je z popsané kazuistiky zřejmé, včasná diagnostika je velmi důležitá. Cílené laboratorní vyšetření navazující na prvotní symptomy by pomohlo odhalit onemocnění dříve, než se u pacienta zhoršily mimo jiné jeho projevy spojené s malnutricí ovlivňující fyziologický vývoj v dětském věku a rozvinul se střevní zánět natolik, že bylo třeba provést ileostomii. Pacient nakonec musel podstoupit ve věku 16 let transplantaci jater, kdy mu štěp darovala matka, se kterou měl největší shodu v systému tkáňových HLA znaků, což naznačovalo i lepší prognózu bez rejekce štěpu.

## POUŽITÁ LITERATURA

- [1] CHARI S. T., SMYRK T. C., LEVY M. J., TOPAZIAN M. D., TAKAHASHI N., ZHANG L., CLAIN J. E., PEARSON R. K., PETERSEN B. T., VEGE S. S., FARNELL M. B. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* [online]. 2006, 4(8), 1010-934 [cit. 2024-04-06]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.05.017>.
- [2] FROSSARD J. L., BONVIN F. Charcot's triad. *International journal of emergency medicine* [online]. 2011, 4, 18 [cit. 2024-04-06]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/1865-1380-4-18>.
- [3] JACOB D. A., BAHRA M., SCHMIDT S. C., SCHUMACHER G., WEIMANN A., NEUHAUS P., NEUMANN U. P. Mayo risk score for primary biliary cirrhosis: a useful tool for the prediction of course after liver transplantation? *Annals of transplantation* [online]. 2008, 13(3), 35–42 [cit. 2024-04-06]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18806733/>.
- [4] LABRECQUE N, CERMAKIAN N. Circadian Clocks in the Immune System. *Journal of Biological Rhythms* [online]. 2015, 30(4), 277-290 [cit. 2024-04-02]. Dostupné z: [doi:10.1177/0748730415577723](https://doi.org/10.1177/0748730415577723).
- [5] SANTAOLALLA A., SOLLIE S., RISLAN A., JOSEPHS D. H., HAMMAR N., WALLDIUS G., GARMO H., KARAGIANNIS S. N., VAN HEMELRIJCK M. Association between serum markers of the humoral immune system and inflammation in the Swedish AMORIS study. *BMC immunology* [online]. 2021, 22(1), 61 [cit. 2024-03-07]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12865-021-00448-2>.
- [6] JUSTIZ VAILLANT A. A., SABIR S., JAN A. Physiology, Immune Response. In *StatPearls*. StatPearls Publishing [online]. 2022 [cit. 2024-03-06]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539801/>.

- [7] JONES E., SHENG J., CARLSON J., WANG S. Aging-induced fragility of the immune system. *Journal of theoretical biology* [online] 2021, **510**, 110473 [cit. 2024-03-07]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2020.110473>.
- [8] LOKAJ J. Imunitní systém ve fyziologickém řádu organismu. *Vnitřní lékařství* [online]. 2019, 71-73 [cit. 2024-03-05]. Dostupné také z: <https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2019/02/01.pdf>.
- [9] ŠAJDÍKOVÁ M., FONTANA J. Lymfatický systém a imunita. *Funkce buněk a lidského těla* [online]. [cit. 2024-03-05]. Dostupné z: <https://fbt.cz/skripta/v-krev-a-organy-imunitniho-systemu/6-thymus-mizni-uzliny-a-difuzni-imunitni-system/>.
- [10] NAŇKA O. Lymfatický systém, lymfatické cévy a uzliny, hlavní sběrné kmeny. *Univerzita Karlova v Praze – 1. lékařská fakulta* [online]. [cit. 2024-03-05]. Dostupné z: [https://www.lf2.cuni.cz/files/page/files/2017/miza\\_nanka.pdf](https://www.lf2.cuni.cz/files/page/files/2017/miza_nanka.pdf).
- [11] MILLER J. F. No social distancing in the immune system. *The Journal of experimental medicine* [online]. 2021, **218**(5), e20210646. <https://doi.org/10.1084/jem.20210646>.
- [12] SEO D., HAN E., KUMAR S., JEON E., NAM M. H., JUN H. S., SEO S. Field-Portable Leukocyte Classification Device Based on Lens-Free Shadow Imaging Technique. *Biosensors* [online]. 2022, **12**(2), 47 [cit. 2024-03-06]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/bios12020047>.
- [13] WINER M. M., ZEIDAN A., YEHESEKELY-HAYON D., GOLAN L., MINAI L., DANN E. J., YELIN D. In vivo noninvasive microscopy of human leucocytes. *Scientific reports* [online]. 2017, **7**(1), 13031 [cit. 2024-03-04]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13555-1>.
- [14] KOŽELUHOVÁ J., HRUBÁ S., KOTYZA J., TESLÍK L., MICHAL M., BALIHAR K. Eozinofilní záněty zažívacího traktu – I. část. *Medical tribune. Medicína po promoci* [online]. 2021 [cit. 2024-03-04]. Dostupné také z: <https://www.tribune.cz/archiv/eozinofilni-zanety-zazivacihotraktu-i-cast/>.

- [15] PIASECKA J., THORNTON C. A., REES P., SUMMERS H. D. Diffusion Mapping of Eosinophil-Activation State. *Cytometry. Part A: the journal of the International Society for Analytical Cytology* [online]. 2020, **97**(3), 253–258 [cit. 2024-03-07]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/cyto.a.23884>.
- [16] FUKUCHI M., KAMIDE Y., UEKI S., MIYABE Y., KONNO Y., OKA N., TAKEUCHI H., KOYOTA S., HIROKAWA M., YAMADA T., MELO R. C. N., WELLER P. F., TANIGUCHI M. Eosinophil ETosis-Mediated Release of Galectin-10 in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* [online]. 2021, **73**(9), 1683–1693 [cit. 2024-03-07]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/art.41727>.
- [17] MIYAKE K., ITO J., NAKABAYASHI J., SHICHINO S., ISHIWATA K., KARASUYAMA H. Single cell transcriptomics clarifies the basophil differentiation trajectory and identifies pre-basophils upstream of mature basophils. *Nature communications* [online]. 2023, **14**(1), 2694 [cit. 2024-03-03]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38356-1>.
- [18] ZHU M., CHEN W., SUN Y., LI Z. Improved U-net-based leukocyte segmentation method. *Journal of biomedical optics* [online]. 2023, **28**(4), 045002 [cit. 2024-03-03]. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1117/1.JBO.28.4.045002>.
- [19] SENDER R., WEISS Y., NAVON Y., MILO I., AZULAY N., KEREN L., FUCHS S., BEN-ZVI D., NOOR E., MILO R. The total mass, number, and distribution of immune cells in the human body. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. 2023, **120**(44), e2308511120 [cit. 2024-03-04]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1073/pnas.2308511120>.
- [20] CHAPLIN D. D. Overview of the immune response. *The Journal of allergy and clinical immunology* [online]. 2010, **125**(2 Suppl 2), S3–S23 [cit. 2024-04-03]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.980>.
- [21] JANEWAY C. JR., TRAVERS P., WALPORT M. ET AL. Immunobiology: The Immune System in Health and Disease. 5th edition. New York: *Garland Science* [online]. 2001, [cit. 2024-04-03]. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10757/>.

[22] DORNELL J. Humoral vs Cell-Mediated Immunity. *Immunology & Microbiology* [online]. 2021, [cit. 2024-04-03]. Dostupné z: <https://www.technologynetworks.com/immunology/articles/humoral-vs-cell-mediated-immunity-344829>.

[23] BENNETT J. M., REEVES G., BILLMAN G. E., STURMBERG J. P. Inflammation-Nature's Way to Efficiently Respond to All Types of Challenges: Implications for Understanding and Managing "the Epidemic" of Chronic Diseases. *Frontiers in medicine* [online]. 2018, **5**, 316 [cit. 2024-04-03]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00316>.

[24] GONZÁLEZ-QUINTELA A., ALENDE M. R., GAMALLO R., GONZÁLEZ-GIL P., LÓPEZ-BEN S., TOMÉ S., OTERO E., TORRE J. A. Serum immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in chronic hepatitis C. A comparison with non-cirrhotic alcoholic liver disease. *Hepato-gastroenterology* [online]. 2003, **50**(54), 2121–2126 [cit. 2024-04-03]. Dostupné z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14696478/>.

[25] HOTAMISLIGIL G. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* [online]. 2006, **444**, 860–867 [cit. 2024-04-04]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nature05485>.

[26] GONZALEZ-QUINTELA A., ALENDE R., GUDE F., CAMPOS J., REY J., MEIJIDE L. M., FERNANDEZ-MERINO C., VIDAL C. Serum levels of immunoglobulins (IgG, IgA, IgM) in a general adult population and their relationship with alcohol consumption, smoking and common metabolic abnormalities. *Clinical and experimental immunology* [online]. 2008, **151**(1), 42–50 [cit. 2024-04-04]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2007.03545.x>.

[27] RODRÍGUEZ-FERNÁNDEZ J. L., MELLADO M., THELEN M., MURPHY P. M. Editorial: Atypical Functions of Leukocyte Chemoattractant Receptors. *Frontiers in immunology* [online]. 2020, **11**, 596902 [cit. 2024-03-04]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.596902>.

- [28] MARTÍN D. D., RODRÍGUEZ B. H., CANTERA Ú. M., ZAMARRÓN M. L. Autorreactividad y autoinmunidad. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* [online]. 2017, **12**(24), 1418-1427 [cit. 2024-04-03]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.med.2016.12.011>.
- [29] NAKKEN B., NAGY G., HUSZTHY P. C., FOSSUM E., KONTTINEN Y., SZODORAY P. Inflammatory Mediators in Autoimmunity and Systemic Autoimmune Diseases. *Mediators of Inflammation*. Hindawi Publishing Corporation [online]. 2015 [cit. 2024-03-03]. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26346773/>.
- [30] SUN L., ZHANG B. The digestive system and autoimmunity. *BMC immunology* [online]. 2023, **24**(1), 36 [cit. 2024-03-03]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12865-023-00561-4>.
- [31] THEOFILOPOULOS A. N., KONO D. H., BACCALA R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nature immunology* [online]. 2017, **18**(7), 716–724 [cit. 2024-03-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/ni.3731>.
- [32] RAY D., YUNG R. Immune senescence, epigenetics and autoimmunity. *Clinical immunology (Orlando, Fla.)* [online]. 2018, **196**, 59–63 [cit. 2024-03-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2018.04.002>.
- [33] GLOVER K., MISHRA D., SINGH T. R. R. Epidemiology of Ocular Manifestations in Autoimmune Disease. *Frontiers in immunology* [online]. 2021, **12**, 744396 [cit. 2024-03-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.744396>.
- [34] CECCARELLI F., AGMON-LEVIN N., PERRICONE C. Genetic Factors of Autoimmune Diseases. *Journal of immunology research* [online]. 2016, 3476023 [cit. 2024-03-05]. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1155/2016/3476023>.
- [35] TANEJA V. Sex hormones determine immune response. *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S. A. [online]. 2018 [cit. 2024-03-05]. Dostupné z: [10.3389/fimmu.2018.01931](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01931).

- [36] JÖRG S., GROHME D. A., ERZLER M., BINSFELD M., HAGHIKIA A., MÜLLER D. N., LINKER R. A., KLEINWIETFIELD M. Environmental factors in autoimmune diseases and their role in multiple sclerosis. *Cellular and molecular life sciences: CMLS* [online]. 2016, **73**(24), 4611–4622 [cit. 2024-03-02]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2311-1>.
- [37] DRASTICH P., FUNDA P. D., BŘEZINA J., BAJER L., HLAVATÝ M. Vliv bezlepkové diety na klinické projevy, imunitní odpověď a střevní mikrobiom u primární sklerotizující cholangitidy a idiopatických střevních zánětů. *Gastrology and hepatology*. Institut klinické a experimentální medicíny [online]. 2022 [cit. 2024-03-02]. Dostupné z: <https://starfos.tacr.cz/cs/projekty/NU22-06-00269>.
- [38] MACEK JILKOVA Z., HILLERET M. N., GERSTER T., STURM N., MERCEY-RESSEJAC M., ZARSKI J. P., LEROY V., MARCHE P. N., COSTENTIN C., DECAENS, T. Increased Intrahepatic Expression of Immune Checkpoint Molecules in Autoimmune Liver Disease. *Cells* [online]. 2021, **10**(10), 2671 [cit. 2024-03-02]. Dostupné z: <https://doi.org/10.3390/cells10102671>.
- [39] TOW C. Y., CHUNG E., KAUL B., BHALLA A., FORTUNE B. E.: Diagnostic Tests in Primary Sclerosing Cholangitis: Serology, Elastography, Imaging, and Histology. *Clinics in liver disease* [online]. 2024, **28**(1), 157–169 [cit. 2024-01-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.07.007>.
- [40] SOHAL A., KAYANI S., KOWDLEY, K. V. Primary Sclerosing Cholangitis: Epidemiology, Diagnosis, and Presentation. *Clinics in liver disease* [online]. 2024, **28**(1), 129–141 [cit. 2024-01-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2023.07.005>.
- [41] TANAKA A. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Gut and liver* [online]. 2019, **13**(3), 300–307 [cit. 2024-01-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.5009/gnl18085>.



- [42] NÚÑEZ F. P., QUERA P. R., GOMOLLÓN F. Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: Intestine-liver interrelation. Colangitis esclerosante primaria y enfermedad inflamatoria intestinal: interrelación intestino-hígado. *Gastroenterología y hepatología* [online]. 2019, **42**(5), 316–325 [cit. 2024-01-07]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2019.02.004>.
- [43] TABIBIAN J. H., ALI A. H., LINDOR K. D. Primary Sclerosing Cholangitis, Part 1: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *Gastroenterology & hepatology* [online]. 2018, **14**(5), 293–304 [cit. 2024-01-07]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6034608/>.
- [44] ZAFAR H., ATIF M., ATIA-TUL-WAHAB, CHOUDHARY M. I. Fucosyltransferase 2 inhibitors: Identification via docking and STD-NMR studies. *PloS one* [online]. 2021, **16**(10), e0257623 [cit. 2024-01-08]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257623>.
- [45] TANG X., WANG W., HONG G., DUAN C., ZHU S., TIAN Y., HAN C., QIAN W., LIN R., & HOU X. Gut microbiota-mediated lysophosphatidylcholine generation promotes colitis in intestinal epithelium-specific Fut2 deficiency. *Journal of biomedical science* [online]. 2021, **28**(1), 20 [cit. 2024-01-08]. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1186/s12929-021-00711-z>.
- [46] RABIEE A., & SILVEIRA M. G. Primary sclerosing cholangitis. *Translational gastroenterology and hepatology* [online]. 2021, **6**, 29 [cit. 2024-01-08]. Dostupné z: <https://doi.org/10.21037/tgh-20-266>.
- [47] POLLHEIMER J. M., HALILBASIC E., FICKERT P., TRAUNER M. Pathogenesis of primary sclerosing cholangitis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* [online]. 2011, **25**, 6, 727-739 [cit. 2024-01-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2011.10.009>.

[48] NAKAMOTO N., SASAKI N., AOKI R., MIYAMOTO K., SUDA W., TERATANI T., SUZUKI T., KODA Y., CHU P. S., TANIKI N., YAMAGUCHI A., KANAMORI M., KAMADA N., HATTORI M., ASHIDA H., SAKAMOTO M., ATARASHI K., NARUSHIMA S., YOSHIMURA A., HONDA K., KANAI T. Gut pathobionts underlie intestinal barrier dysfunction and liver T helper 17 cell immune response in primary sclerosing cholangitis. *Nature microbiology* [online]. 2019, **4**(3), 492–503 [cit. 2024-01-06]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41564-018-0333-1>.

[49] CHUNG B. K., KARLSEN T. H., FOLSERAAS T. Cholangiocytes in the pathogenesis of primary sclerosing cholangitis and development of cholangiocarcinoma. *Biochimica et biophysica acta. Molecular basis of disease* [online]. 2018, **1864**(4 Pt B), 1390–1400 [cit. 2024-01-06]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2017.08.020>.

[50] VOJDANI A., POLLARD K. M., CAMPBELL A. W. Environmental triggers and autoimmunity. *Autoimmune diseases* [online]. 2014, 798029 [cit. 2024-01-07]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2014/798029>.

[51] PERRICONE C., VALESINI G. Role of environmental factors in autoimmunity: pearls from the 10th international Congress on autoimmunity, Leipzig, Germany 2016. *Immunologic research* [online]. 2017, **65**(1), 1–4 [cit. 2024-01-05]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s12026-016-8857-z>.

[52] TRIVEDI P. J., BOWLUS C. L., YIMAM K. K., RAZAVI H., ESTES C. Epidemiology, Natural History, and Outcomes of Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review of Population-based Studies. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* [online]. 2022, **20**(8), 1687–1700.e4 [cit. 2024-01-06]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.08.039>.

[53] SARCOGNATO S., SACCHI D., GRILLO F., CAZZAGON N., FABRIS L., CADAMURO M., CATALDO I., COVELLI C., MANGIA A., GUIDO, M. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. *Pathologica* [online]. 2021, **113**(3), 170–184 [cit. 2024-01-06]. Dostupné z: <https://doi.org/10.32074/1591-951X-245>.

- [54] HOLM M., JOENVÄÄRÄ S., SARASWAT M., TOHMOLA T., SAARELA T., TENCA A., AROLA J., RENKONEN R., FÄRKILÄ M. Quantitative bile and serum proteomics for the screening and differential diagnosis of primary sclerosing cholangitis. *PloS one* [online]. 2022, **17**(8), e0272810 [cit. 2024-01-06]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0272810>.
- [55] LUDWIG D. R., ANDERSON M. A., ITANI M., SHARBIDRE K. G., LALWANI N., PASPULATI R. M. Secondary sclerosing cholangitis: mimics of primary sclerosing cholangitis. *Abdominal radiology (New York)* [online]. 2023, **48**(1), 151–165 [cit. 2024-01-08]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00261-022-03551-z>.
- [56] DRAZILOVA S., VESELINY E., LENARTOVA P. D., DRAZILOVA D., GAZDA J., GRGUREVIC I., JANICKO M., JARCUSKA, P. IgG4-Related Sclerosing Cholangitis: Rarely Diagnosed, but not a Rare Disease. *Canadian journal of gastroenterology & hepatology, 2021* [online]. 2021, 1959832 [cit. 2024-01-08]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2021/1959832>.
- [57] ISAYAMA H., TAZUMA S., KOKUDO N., TANAKA A., TSUYUGUCHI T., NAKAZAWA T., NOTOHARA K., MIZUNO S., AKAMATSU N., SERIKAWA M., NAITOH I., HIROOKA Y., WAKAI T., ITOI T., EBATA T., OKANIWA S., KAMISAWA T., KAWASHIMA H., KANNO A., KUBOTA K. PSC guideline committee Members: Ministry of Health, Labour and Welfare (Japan) Research Project, The Intractable Hepatobiliary Disease Study Group. Clinical guidelines for primary sclerosing cholangitis 2017. *Journal of gastroenterology* [online]. 2018, **53**(9), 1006–1034 [cit. 2024-01-07]. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1007/s00535-018-1484-9>.
- [58] BRAUN D. S., BUSHE B., KEDIA P., TARNASKY P. Diagnosis of Secondary Sclerosing Cholangitis by Port Site Metastasis. *Cureus* [online]. 2021, **13**(9), e18177 [cit. 2024-01-09]. Dostupné z: <https://doi.org/10.7759/cureus.18177>.
- [59] FEJFAR T., VAŇÁSEK T., HŮLEK P. Chronické cholestatické jaterní choroby, primární biliární cholangitida a primární sklerozující cholangitida. *Vnitřní lékařství* [online]. 2020, **66**(5), 287-300 [cit. 2024-01-11]. Dostupné také z: <https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2020/05/03.pdf>.

- [60] KOZAKA K., SHEEDY S. P., EATON J. E., VENKATESH S. K., HEIKEN J. P. Magnetic resonance imaging features of small-duct primary sclerosing cholangitis. *Abdominal radiology (New York)* [online]. 2020, **45**(8), 2388–2399 [cit. 2024-01-11]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s00261-020-02572-w>.
- [61] DELIWALA S., SUNDUS S., HAYKAL T., ELBEDAWI M. M., BACHUWA G. Small Duct Primary Sclerosing Cholangitis: An Underdiagnosed Cause of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Cureus* [online]. 2020, **12**(3), e7298 [cit. 2024-01-12]. Dostupné z: <https://doi.org/10.7759/cureus.7298>.
- [62] DOUDA L., KEIL R., LOCHMANOVÁ J., DRÁBEK J., FABIÁN O., HORNOFOVÁ L., HONSOVÁ E., JIRSA M. Svízelná diagnostika primární sklerozující cholangitidy u pacienta s rekurentními epizodami akutní bakteriální cholangitidy. *Gastroenterologie a hepatologie*. 2015, **69**(4), 368-377 [cit. 2024-01-12]. Dostupné také z: <https://www.csgh.info/cs/clanek/svizelna-diagnostika-primarni-sklerozujici-cholangitidy-u-pacienta-s-rekurentnimi-epizodami-akutni-bakterialni-cholangitidy-1006>.
- [63] YACOUB H., BEN AZOUZ S., HASSINE H., DEBBABI H., CHERIF D., GHAYEB F., BOUKRIBA S., KCHIR H., MAAMOURI N. Overlap syndrome of primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis: two case reports. *Journal of medical case reports* [online]. 2023, **17**(1), 169 [cit. 2024-01-10]. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1186/s13256-023-03908-y>.
- [64] MOHAMED A. K., SEOW C. E. Ulcerative colitis with concomitant primary sclerosing cholangitis. *The Medical journal of Malaysia* [online]. 2020, **75**(6), 756–758 [cit. 2024-01-12]. Dostupné také z: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33219195/>.
- [65] PROKOPIČ M., BEUERS U. Management of primary sclerosing cholangitis and its complications: an algorithmic approach. *Hepatology international* [online]. 2021, **15**(1), 6–20 [cit. 2024-01-12]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1007/s12072-020-10118-x>.
- [66] URBÁNEK P. Autoimunitní hepatitida. *Vnitřní lékařství* [online]. 2020, **66**(E-1), e11-e18 [cit. 2024-01-15]. Dostupné také z: <https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2020/01/14.pdf>.

[67] CHEN S. H., WAN Q. S., WANG T., ZHANG K. H. Fluid Biomarkers for Predicting the Prognosis of Liver Cirrhosis. *BioMed research international*, 2020 [online]. 2020, 7170457 [cit. 2024-01-16]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1155/2020/7170457>.

[68] NALEPA A., WOŹNIAK M., CIELECKA-KUSZYK J., STEFANOWICZ M., JANKOWSKA I., DAĐALSKI M., PAWŁOWSKA J. Acute-on-chronic hepatitis. A case report of autoimmune hepatitis/primary sclerosing cholangitis/ulcerative colitis overlap syndrome in a 15-year-old patient. *Clinical and experimental hepatology* [online]. 2017, **3**(1), 28–32 [cit. 2024-01-16]. Dostupné z: <https://doi.org/10.5114/ceh.2017.65501>.

[69] DRASTICH P. Komentář ke kazuistice: Svízelná diagnostika primární sklerozující cholangitidy s rekurentními epizodami akutní bakteriální cholangitidy. *Gastroenterologie a hepatologie* [online]. 2015, **69**(4), 368-377. Dostupné z: <https://www.csgh.info/cs/clanek/komentar-ke-kazuistice-svizelna-diagnostika-primarni-sklerozujici-cholangitidy-s-rekurentnimi-epizodami-akutni-bakterialni-cholangitidy-1007>.

[70] RYDLO M., DVOŘÁČKOVÁ J., KUPKA T., KLVAŇA P., HAVELKA J., UVÍROVÁ M., GERYK E., CZERNÝ D., JONSZTA T., BOJKOVÁ M., HRABOVSKÝ V., JELÍNKOVÁ V., MARTÍNEK A., DÍTĚ P. Racionální diagnostika cholangiokarcinomu. *Vnitřní lékařství* [online]. 2016, **62**(2), 125-133 [cit. 2024-01-21]. Dostupné také z: <https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2016/02/08.pdf>.

[71] METZGER J., NEGM A. A., PLENTZ R. R., WEISMÜLLER T. J., WEDEMEYER J., KARLSEN T. H., DAKNA M., MULLEN W., MISCHAK H., MANN S. M. P., LANKISCH, T. O. Urine proteomic analysis differentiates cholangiocarcinoma from primary sclerosing cholangitis and other benign biliary disorders. *Gut* [online]. 2013, **62**(1), 122–130 [cit. 2024-01-21]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-302047>.

[72] VILLARD C., FRIIS-LIBY I., RORSMAN F., SAID K., WARNQVIST A., CORNILLET M., KECHAGIAS S., NYHLIN N., WERNER M., JANCZEWSKA I., HAGSTRÖM T., NILSSON E., BERGQUIST A. Prospective surveillance for cholangiocarcinoma in unselected individuals with primary sclerosing cholangitis. *Journal of hepatology* [online]. 2023, **78**(3), 604–613 [cit. 2024-01-22]. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2022.11.011>.

- [73] CAUTHA S., GUPTA S., MOIRANGTHEM V., OKOBI T., CHANDOK T., PENIKILAPATE S., & JAIN K. Presentation of Colorectal Carcinoma as Abdominal Wall Phlegmon. *Journal of investigative medicine high impact case reports* [online]. 2023, **11**, 23247096221144974 [cit. 2024-01-27]. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1177/23247096221144974>.
- [74] YANG C., HUANG X., LIU Z., QIN W., WANG C. Metabolism-associated molecular classification of hepatocellular carcinoma. *Molecular oncology* [online]. 2020, **14**(4), 896–913 [cit. 2024-01-27]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12639>.
- [75] LOMINADZE Z., SHAIK M. R., CHOI D., ZAFFAR D., MISHRA L., SHETTY K. Hepatocellular Carcinoma Genetic Classification. *Cancer journal (Sudbury, Mass.)* [online]. 2023, **29**(5), 249–258 [cit. 2024-01-27]. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1097/PPO.0000000000000682>.
- [76] HUI C. K., LAI K. C., YUEN M. F., NG M., LAI C. L., LAM S. K. Acute cholangitis--predictive factors for emergency ERCP. *Alimentary pharmacology & therapeutics* [online]. 2001, **15**(10), 1633–1637 [cit. 2024-01-29]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.01071.x>.
- [77] ZHANG H. Y., LU Z. Q., WANG G. X., XIE M. R., LI C. S. Presepsin as a biomarker for risk stratification for acute cholangitis in emergency department: A single-center study. *World journal of clinical cases* [online]. 2021, **9**(32), 9857–9868 [cit. 2024-01-29]. Dostupné z: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i32.9857>.
- [78] VARADARAJAN A., RASTOGI A., MAIWALL R., BIHARI C., THOMAS S., SOOD V., SHASTHRY S. M. Prevalence and clinicopathological Spectrum of Auto-Immune Liver Diseases & Overlap syndrome. *Indian journal of pathology & mikrobiology* [online]. 2024, **67**(1), 107–114 [cit. 2024-01-30]. Dostupné také z: [https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm\\_72\\_22](https://doi.org/10.4103/ijpm.ijpm_72_22).

[79] FAGUNDES E. D. T., FERREIRA A. R., HOSKEN C. C., QUEIROZ T. C. N. PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. *Arquivos de gastroenterologia* [online]. 2017, **54**(4), 286–291 [cit. 2024-02-02]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201700000-50>.

[80] VLČKOVÁ E., MITROVÁ K. Sklerozující cholangitida u pacientů se zánětlivým střevním onemocněním. *Česko-Slovenská pediatrie* [online]. 2023, **78**(3), 182-186 [cit. 2024-02-02]. Dostupné také z: <https://cspediatrie.cz/pdfs/ped/2023/03/07.pdf>.

[81] XU X., WANG H., LUO J., ZHANG C., KONGE L., TANG L. Difficulties in using simulation to assess abdominal palpation skills. *BMC medical education* [online]. 2023, **23**(1), 897 [cit. 2024-02-04]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s12909-023-04861-6>.

[82] ELHASSAN M. Physical examination checklist for medical students: can less be more? *International journal of medical education* [online]. 2017, **8**, 227–228 [cit. 2024-02-02]. Dostupné z: <https://doi.org/10.5116/ijme.591b.3022>.

[83] DHALIWAL A. S., NAGA Y., RAMAI D., SAGHIR S. M., DAID S. G., DHINDSA B., OFOSU A., TAUNK P. A comparison of balloon-versus stent-based approach for dominant strictures in primary sclerosing cholangitis: a meta-analysis. *Annals of gastroenterology* [online]. 2022, **35**(3), 307–316 [cit. 2024-02-06]. Dostupné z: <https://doi.org/10.20524/aog.2022.0701>.

[84] KIM Y. S., HURLEY E. H., PARK Y., KO S. Primary sclerosing cholangitis (PSC) and inflammatory bowel disease (IBD): a condition exemplifying the crosstalk of the gut-liver axis. *Experimental & molecular medicine* [online]. 2023, **55**(7), 1380–1387 [cit. 2024-02-06]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s12276-023-01042-9>.

- [85] WUNSCH E., NORMAN G. L., MILKIEWICZ M., KRAWCZYK M., BENTOW C., SHUMS Z., MAHLER M., LOPENS S., REINHOLD D., FRANKE A., SCHRAMM C., ROGGENBUCK D., MILKIEWICZ P. Anti-glycoprotein 2 (anti-GP2) IgA and anti-neutrophil cytoplasmic antibodies to serine proteinase 3 (PR3-ANCA): antibodies to predict severe disease, poor survival and cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* [online]. 2021, **53**(2), 302–313 [cit. 2024-02-08]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1111/apt.16153>.
- [86] KHURANA V., SINGH T., PRAVEEN K. R., NAZER H. Primary Sclerosing Cholangitis Workup. *Medscape* [online]. 2019 [cit. 2024-02-08]. Dostupné z: <https://emedicine.medscape.com/article/187724-workup?form=fpf>.
- [87] CARRASCO-AVINO G., SCHIANO T. D., WARD S. C., THUNG S. N., FIEL M. I. Primary sclerosing cholangitis: detailed histologic assessment and integration using bioinformatics highlights arterial fibrointimal hyperplasia as a novel feature. *American journal of clinical pathology* [online]. 2015, **143**(4), 505–513 [cit. 2024-02-12]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1309/AJCPVKFVIPRBXQR2>.
- [88] BLAHO M., DÍTĚ P., BOJKOVÁ M., RYDLO M., KUPKA T., SVOBODA P., KLVANA P., MARTÍNEK A. Příspěvek k diferenciální diagnostice sklerozujících cholangitid. *Vnitřní lékařství* [online]. 2017, **63**(1), 50-55 [cit. 2024-02-12]. Dostupné také z: <https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2017/01/10.pdf>.
- [89] PSC PARTNERS SEEKING A CURE. It can take a long time to receive the correct diagnosis. *Diagnosing PSC* [online]. [cit. 2024-02-12]. Dostupné z: <https://pscpartners.org/about/the-disease/diagnosing-psc.html>.
- [90] SHAH Y. R., NOMBERA-AZNARAN N., GUEVARA-LAZO D., CALDERON-MARTINEZ E., TIWARI A., KANUMILLI S., SHAH P., PINNAM B. S. M., ALI H., DAHIYA D. S. Liver transplant in primary sclerosing cholangitis: Current trends and future directions. *World journal of hepatology* [online]. 2023, **15**(8), 939–953 [cit. 2024-04-03]. Dostupné z: <https://doi.org/10.4254/wjh.v15.i8.939>.



- [91] ALI A. H., CAREY E. J., LINDOR K. D. The Microbiome and Primary Sclerosing Cholangitis. *Seminars in liver disease* [online]. 2016, **36**(4), 340–348 [cit. 2024-02-15]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1055/s-0036-1594007>.
- [92] FUJITA Y., SUGAYA T., INUI A., YOSHIHARA S. Effectiveness of Ursodeoxycholic Acid in the Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis with Ulcerative Colitis: A Pediatric Case. *The Tohoku journal of experimental medicine* [online]. 2021, **253**(2), 109–112 [cit. 2024-02-15]. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1620/tjem.253.109>.
- [93] DICKSON I. Primary sclerosing cholangitis: Ursodeoxycholic acid derivative: safe and effective. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* [online]. 2017, **14**(7), 386 [cit. 2024-02-16]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2017.84>.
- [94] PAPP K. A., HARAOUI B., KUMAR D., MARSHALL J. K., BISSONNETTE R., BITTON A., BRESSLER B., GOODERHAM M., HO V., JAMAL S., POPE J. E., STEINHART A. H., VINH D. C., WADE J. Vaccination Guidelines for Patients With Immune-Mediated Disorders on Immunosuppressive Therapies. *Journal of cutaneous medicine and surgery* [online]. 2019, **23**(1), 50–74 [cit. 2024-02-23]. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1177/1203475418811335>.
- [95] VAIDIE J., PEJU E., JANDEAUX L. M., LESOUHAITIER M., LACHERADE J. C., GUILLON A., WITTEBOLE X., ASFAR P., EVRARD B., DAIX T., VIGNON P., FRANÇOIS, B. Long-term immunosuppressive treatment is not associated with worse outcome in patients hospitalized in the intensive care unit for septic shock: the PACIFIC study. *Critical care (London, England)* [online]. 2023, **27**(1), 340 [cit. 2024-02-23]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04626-z>.
- [96] EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF THE LIVER. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto:easloffice@easloffice.eu). EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of hepatology* [online]. 2016, **64**(2), 433–485 [cit. 2024-02-23]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.10.006>.

- [97] BENITEZ A. C. P., GENTILINI V. M., GONDOLESI E. G. The translational approach to liver transplantation. *Annals of Hepatology* [online]. 2022, **27**(5), 100747, ISSN 1665-2681 [cit. 2024-02-24]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2022.100747>.
- [98] GIRDLESTONE J., PIDO-LOPEZ J., SRIVASTAVA S., CHAI J., LEAVER N., GALLEU A., LOMBARDI G., NAVARRETE C. V. Enhancement of the immunoregulatory potency of mesenchymal stromal cells by treatment with immunosuppressive drugs. *Cytotherapy* [online]. 2015, **17**(9), 1188–1199 [cit. 2024-02-24]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.05.009>.
- [99] FERREIRA M. T. G. B., RIBEIRO I. B., DE MOURA D. T. H., MCCARTY T. R., DA PONTE NETO A. M., FARIAS G. F. A., DE MIRANDA NETO A. A., DE OLIVEIRA P. V. A. G., BERNARDO W. M., DE MOURA E. G. H. Stent versus Balloon Dilation for the Treatment of Dominant Strictures in Primary Sclerosing Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical endoscopy* [online]. 2021, **54**(6), 833–842 [cit. 2024-03-02]. Dostupné z: <https://doi.org/10.5946/ce.2021.052>.
- [100] EATON J. E., HASEEB A., RUPP C., EUSEBI L. H., VAN MUNSTER K., VOITL R., THORBURN D., PONSIOEN C. Y., ENDERS F. T., PETERSEN B. T., ABU DAYYEH B. K., BARON T. H., CHANDRASEKHARA V., GOSTOUT C. J., LEVY M. J., MARTIN J., STORM A. C., DIERKHISING R., KAMATH P. S., GORES G. J., TOPAZIAN M. Predictors of Jaundice Resolution and Survival After Endoscopic Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology communications* [online]. 2022, **6**(4), 809–820 [cit. 2024-03-02]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/hep4.1813>.
- [101] TROTTER J. F., CÁRDENAS A. Liver transplantation around the world. *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* [online]. 2016, **22**(8), 1059–1061 [cit. 2024-03-02]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1002/lt.24508>.
- [102] OGURA Y., KABACAM G., SINGHAL A., MOON D. B. The role of living donor liver transplantation for acute liver failure. *International journal of surgery (London, England)* [online]. 2020, **82S**, 145–148 [cit. 2024-03-05]. Dostupné také z: <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.04.058>.

[103] YIM S. H., MIN E. K., CHOI M. C., KIM D. G., HAN D. H., JOO D. J., CHOI J. S., KIM M. S., CHOI G. H., LEE J. G. Unusual grafts for living-donor liver transplantation. *European journal of medical research* [online]. 2023, **28**(1), 454 [cit. 2024-03-07]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s40001-023-01428-5>.

[104] KOWDLEY K. V., FORMAN L., EKSTEEN B., GUNN N., SUNDARAM V., LANDIS C., HARRISON S. A., LEVY C., LIBERMAN A., DI BISCEGLIE A. M., HIRSCHFIELD, G. M. A Randomized, Dose-Finding, Proof-of-Concept Study of Berberine Ursodeoxycholate in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis. *The American journal of gastroenterology* [online]. 2022, **117**(11), 1805–1815 [cit. 2024-03-07]. Dostupné z: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001956>.

[105] WANG Y., ZHAO D., SU L., TAI Y. L., WAY G. W., ZENG J., YAN Q., XU Y., WANG X., GURLEY E. C., ZHOU X. Q., LIU J., CHEN W., HYLEMON P. B., ZHOU H. Therapeutic potential of berberine in attenuating cholestatic liver injury: insights from a PSC mouse model. *Cell & bioscience* [online]. 2024, **14**(1), 14 [cit. 2024-03-07]. Dostupné z: <https://doi.org/10.1186/s13578-024-01195-8>.