

Zastosowanie metod zabiegowych w leczeniu cholestaz wewnątrzwątrobowych

The role of interventional treatment in intrahepatic cholestasis

Irena Jankowska¹, Dorota Gliwicz¹, Piotr Czubkowski¹, Hor Ismail², Piotr Kaliciński², Józef Ryżko¹, Joanna Pawłowska¹

¹ Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu-Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa, Polska

² Klinika Chirurgii Dziecięcej i Transplantacji Narządów Instytutu-Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka, Warszawa, Polska

Summary: Familial cholestasis is the group of disorders with varying clinical course and outcome. Medical treatment is the first step in clinical approach however it is rarely successful to stop progression of disease and alleviate symptoms of cholestasis. Introduction of surgical interventions: partial external biliary diversion, ileal bypass and liver transplantation shed the new light on prognosis and quality of life in affected individuals. In this review we present the role of surgery and artificial liver support in treatment of children with PFIC, BRIC and Alagille syndrome.

Słowa kluczowe: cholestaza wewnątrzwątrobową • częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci • przeszczepienie wątroby

Key words: intrahepatic cholestasis • partial external biliary diversion • liver transplantation

Adres do korespondencji: Irena Jankowska, Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Immunologii Instytutu – Pomnika Centrum Zdrowia Dziecka, Al. Dzieci Polskich 20, 04-740 Warszawa, Polska, e-mail: i.jankowska@czd.pl

Wstęp

Cholestazy rodzinne należą do grupy cholestaz wewnątrzwątrobowych uwarunkowanych genetycznie, których najczęstszymi przedstawicielami są postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobową (progressive familial intrahepatic cholestasis – PFIC) oraz zespół Alagille’a (AGS). Podstawowymi problemami hepatologicznymi u tych pacjentów jest postępujące uszkodzenie wątroby, niedobory żywieniowe oraz świąd skóry. Przełomem w poprawie jakości życia oraz rokowania było wprowadzenie do leczenia metod chirurgicznych: częściowego zewnętrznego odprowadzenia żółci (partial external biliary diversion – PEBD), zespolenia omijającego końcowe jelito cienkie (ileal bypass – IB) oraz przeszczepienia wątroby (LTx). Znacznie rzadziej występuje łagodna nawracająca cholestaza wewnątrzwątrobową (benign recurrent intrahepatic cholestasis – BRIC). Choroba charakteryzuje się nawracającymi okresami cholestazy, z towarzyszącym świądem skóry, pomiędzy którymi, w większości, pacjenci są zdrowi i nie wykazują odchyień od normy w zakresie badań biochemicznych. W cholestazie znacznego stopnia, przy uporczywym, nie poddającym się leczeniu farmakologicznemu świądzie

skóry, istnieją wskazania do zastosowania powtarzanych zabiegów dializy albuminowej.

Częściowe zewnętrzne odprowadzenie żółci (PEBD)

PEBD jest preferowaną metodą leczenia u pacjentów z PFIC, u których nie doszło do marskości wątroby. Zabieg polega na wytworzeniu krótkiej (10–15-centymetrowej) izolowanej wstawki jelitowej (z jelita czczego), której część dystalna zostaje wyprowadzana na skórę jako zewnętrzna przetoka żółciowa, a koniec proksymalny jest łączony z pęcherzykiem żółciowym. W efekcie uzyskuje się częściowe odprowadzenie żółci na zewnątrz z przerwaniem krążenia wątrobowo-jelitowego kwasów żółciowych. Po pierwszym doniesieniu Whittingtona i wsp. z 1988 roku [1] opublikowano wyniki licznych badań przemawiające za skutecznością tej metody. Obserwowano poprawę stanu ogólnego chorych, ustąpienie świądu skóry oraz cholestazy, jak również korzystny wpływ na obraz histopatologiczny wątroby [2–5].

W IP CZD zabieg PEBD wykonano u 29 dzieci z PFIC. U 27 pacjentów okres obserwacji po operacji wynosił co najmniej



6 miesięcy. U 18 (66,7%) spośród tych chorych całkowicie ustąpił świąd skóry i żółtaczka, a wielkość wątroby uległa zmniejszeniu lub normalizacji. U dzieci tych zaobserwowaliśmy także pełną normalizację wyników badań biochemicznych oceniających funkcję wątroby. U 3 pacjentów wystąpiła częściowa poprawa (zmniejszenie świądu skóry), chociaż nadal występują u nich odchylenia w wynikach badań laboratoryjnych. Wśród 24 pacjentów, obserwowanych pod kątem wpływu PEBD na wzrost, korzystny efekt zabiegu stwierdzono po 2 latach u 9, a po 5 latach obserwacji u kolejnych 2 dzieci (łącznie u 11 (45,8%) chorych).

U 29,6% chorych nie obserwowano poprawy. Nie ulegały normalizacji stężenia bilirubiny ani kwasów żółciowych. U dzieci tych w wycinkach wątroby pobranych podczas zabiegu operacyjnego stwierdzono masywne włóknienie, a u jednego nawet marskość wątroby (zmian tych nie opisywano w badaniu histopatologicznym wątroby wykonanym przed zabiegiem).

W zespole Alagille'a PEBD nie jest postępowaniem rutynowym. Pierwsze doniesienia na temat skuteczności tej metody pojawiły się w 1988 roku [1]. Wśród pacjentów z przewlekłą cholestazą, przedstawiono tam dwóch z AGS, u których wykonano PEBD z dość dobrym rezultatem w zakresie świądu (jednak gorszym niż u pacjentów z PFIC), ale bez wpływu na czynność biochemiczną wątroby. Objętość odprowadzanej na zewnątrz żółci była znacząco mniejsza u tych pacjentów w porównaniu z dziećmi z PFIC. W szerszej pracy [6] autorzy opisali bardzo pozytywny wpływ PEBD na jakość życia dziewięciu pacjentów z AGS – u wszystkich zanotowano znaczącą redukcję świądu i zniknięcie żółtaków. Co więcej, efekt ten utrzymywał się przez cały okres obserwacji (0,5–16 lat, w tym u 7 pacjentów ponad 5 lat). Podobnie jak poprzednio, nie stwierdzono wpływu PEBD na poprawę czynności wątroby, jednak nie obserwowano także postępu choroby u żadnego z pacjentów. W pracy przeanalizowano także wpływ PEBD na niskorosłość, będącą jednym z objawów AGS, nie stwierdzając poprawy u większości dzieci.

Również w pracy Matei i wsp. (2006 r.), u trojga pacjentów z AGS po wykonaniu PEBD stwierdzono natychmiastowe zmniejszenie świądu [7]. Autorzy zwrócili uwagę na technikę przeprowadzania zabiegu, zwłaszcza miejsce wyłonienia stomii i długość wykorzystanego fragmentu jelita.

Podsumowując, nie należy oczekiwać aby PEBD odgrywał w terapii AGS taką samą rolę jak w PFIC, gdzie zarówno poprawia jakość życia pacjentów jak i hamuje postęp choroby wątroby. Okazuje się jednak potencjalną alternatywą dla LTx w grupie pacjentów z nasilonym świądem skóry, u których nie rozwinęły się jeszcze objawy marskości wątroby.

Krętniczko-kątnicze zespolenie omijające

Alternatywą PEBD jest zespolenie omijające końcowe 15% jelita cienkiego połączone z wykonaniem z zespolenia krętniczko-kątniczego (ileal bypass, IB) [5,8,9]. Operacja łączy jelito końcowe gdzie zachodzi większość wchłaniania zwrotnego kwasów żółciowych wydalonych z żółcią do przewodu pokarmowego. Zabieg przeprowadza się głównie u pacjentów, którzy mieli wcześniej usunięty pęcherzyk żółciowy z powodu kamicy i niemożliwe jest przeprowadzenie u nich zabiegu PEBD. Innym wskazaniem są powikłania zabiegu PEBD związane ze stomią (zaburzenia elektrolitowe, brak akceptacji stomii szczególnie u nastolatków). Choć

efekty tej operacji często są zadowalające, to jednak IB nie powinien być proponowany jako leczenie pierwszego rzutu z uwagi na częste powikłania biegunkowe oraz niepewny efekt długofalowy [2,9].

W IP CZD zabieg zespolenia omijającego krętniczko-kątnicze wykonano u 9 dzieci z PFIC, w tym u jednego chorego po wcześniejszej cholecystectomii (uniemożliwiło to wykonanie PEBD), u dwóch pacjentów (w tym jednego chorego po skutecznym zabiegu częściowego odprowadzenia żółci), ze względu na zaburzenia elektrolitowe związane z wydalaniem bardzo dużych ilości żółci; u trójki pacjentów, których rodzice odmówili zgody ze względów estetycznych na wykonanie PEBD oraz u 3 młodocianych pacjentów, 8, 10 i 11,6 lat po skutecznym zabiegu częściowego odprowadzenia żółci, z powodu złej jakości życia ze stomią żółciową. Niestety, pomimo dobrego efektu w kilkumiesięcznym okresie po operacji, ze względu na progresję choroby u 1 dziecka konieczne było wykonanie PEBD, u kolejnego przeszczepienia wątroby. Z grupy 3 młodocianych (16,6, 17,6 i 22 lat), u których zabieg zespolenia omijającego krętniczko-kątniczego wykonany był po wcześniejszym efektywnym zabiegu PEBD w obserwacji dwuletniej utrzymuje się korzystny efekt kliniczny i biochemiczny. U pozostałych pacjentów utrzymuje się niewielki świąd skóry oraz stopniowe podwyższanie się stężenia kwasów żółciowych, prawdopodobnie związane z adaptacją pozostawionej części jelita krętego do wchłaniania kwasów żółciowych. Warto zauważyć, że u chorych leczonych w IP CZD za pomocą IB, dotychczas nie obserwowano biegunki jako powikłania po zabiegu.

Opierając się o dane z literatury wiadomo, że na całym świecie liczba chorych, u których wykonano zabieg zespolenia omijającego krętniczko-kątniczego jest bardzo mała. Dlatego trudno jest wyciągnąć jednoznaczne wnioski dotyczące wpływu zabiegu na rokowanie u chorych z PFIC, a kwalifikacja do IB powinna mieć zawsze charakter indywidualny.

Leczenie wątrobowo wspomagające

Dializa albuminowa w systemie MARS (molecular adsorbent recirculating system) stosowana jest u pacjentów z cholestazą wewnątrzwątrobową w celu skrócenia epizodów żółtaczki i świądu (BRIC), poprawy stanu klinicznego (PFIC, AGS) lub jako leczenie wspomagające przed transplantacją wątroby [10–12]. Dane dotyczące leczenia innymi metodami usuwania substancji zarówno rozpuszczalnych w wodzie jak i związanych z albuminami, takimi jak system FPSA – Prometeusz (fractionated plasma separation and adsorption) and SPAD (single pass albumin dialysis) są ograniczone, szczególnie u pacjentów z pediatrycznych.

Zastosowanie systemu MARS w leczeniu pacjentów z BRIC łagodzi świąd oraz obniża parametry cholestazy, jednak długofalowa ocena skuteczności oraz częstotliwości powtarzania zabiegów wymaga dalszych obserwacji [13–16]. Ostatnio ukazała się praca wielośrodkowa, przedstawiająca łącznie zastosowanie dializy albuminowej typu MARS u 21 pacjentów. Autorzy uzyskali poprawę kliniczną, niezależnie od rodzaju cholestazy [17]. Innym wskazaniem do zastosowania dializy wątrobowej może być zaostrenie przewlekłego uszkodzenia wątroby (ACLF – acute-on-chronic liver failure). Wówczas leczenie takie może być traktowane jako „pomoc” do transplantacji wątroby [18].

Transplantacja wątroby

U dzieci z PFIC przeszczepienie wątroby jest wykonywane w razie niepowodzenia PEBD/IB lub w przypadkach, w których stwierdzono marskość wątroby w momencie rozpoznania choroby.

W IPCZD LTx wykonano u 14 dzieci z PFIC. U 6 dzieci LTx przeprowadzono po nieskutecznym PEBD. Czas od wykonania PEBD do wykonania LTx wyniósł od 9 miesięcy do 4,7 lat. U jednego dziecka z powodu zaburzeń elektrolitowych, będących powikłaniem PEBD, najpierw zamknięto stomię odprowadzającą żółć i wykonano IB, a 2 lata później z powodu cech niewydolności wątroby wykonano transplantację tego narządu. Dwoje dzieci zmarło bezpośrednio po przeszczepieniu wątroby: u jednego chorego przyczyną było zakażenie wirusem cytomegalii z rozwinięciem się ciężkiego zapalenia płuc, u drugiego pacjenta przyczyną zgonu były ciężkie komorowe zaburzenia rytmu serca nie poddające się leczeniu. U trzeciej pacjentki, która wymagała dwukrotnej retransplantacji z powodu autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby *de novo* w przeszczepionej wątrobie zgon nastąpił po 14 latach od pierwszego przeszczepienia wątroby. U większości dzieci, u których przeszczepienie narządu zostało przeprowadzone wcześniej, obserwuje się stopniowy, systematyczny przyrost wzrostu. Żyje 11 dzieci po LTx, a czas obserwacji po transplantacji wynosi 3 lata i 10 miesięcy do 19,5 lat.

Ostatnio poruszonym problemem po transplantacji jest nawrót choroby podstawowej w przeszczepionym narządzie, wiązany z pojawieniem się autoprzeciwciał przeciw transporterowi kwasów żółciowych, którego defekt jest odpowiedzialny za postęp PFIC [19].

U pacjentów z AGS przeszczepienie wątroby jest konieczne w ok. 20–30% przypadków [20]. Mimo to, LTx w AGS jest wciąż tematem budzącym wiele dyskusji, problematycznych jest bowiem kilka kwestii – (1) trudności z ustaleniem kryteriów kwalifikacyjnych do LTx, (2) bezpieczeństwo LTx, (3) transplantacja od dawcy rodzinnego.

Wskazania do LTx w tej grupie pacjentów są zdecydowanie różne od występujących u dzieci z cholestazą o innej etiologii. U pacjentów z AGS rzadziej dochodzi do syntetycznej niewydolności wątroby bądź nadciśnienia wrotnego. Do LTx częściowo kwalifikuje się pacjentów z obniżoną jakością życia z powodu świądu skóry oraz z niedoborem masy ciała i wzrostu. Świąd skóry, hipercholesterolemia i żółtaki ustępują szybko po wykonaniu transplantacji, natomiast wpływ LTx na rozwój fizyczny nie jest już tak jednoznaczny. Mimo że w części prac wskazuje się na przyspieszenie tempa wzrastania, to jednak większość autorów jest zgodna, że nie należy się spodziewać pełnej normalizacji centylowej po LTx [20–22]. Obserwowaną niskorosłość u pacjentów z AGS należy więc wiązać nie tylko z zaburzeniami wchłaniania wtórnymi do cholestazy, ale także z innymi, pozawątrobowymi czynnikami tj. predyspozycją genetyczną, niewydolnością trzustki czy wadą serca. Moment podjęcia decyzji o kwalifikacji do LTx jest trudny z powodu bardzo zmiennego naturalnego przebiegu choroby. Dotychczas nie udało się ustalić czynników prognostycznych, które ułatwiłyby ostateczną decyzję, jednak istotnym wskazaniem jest tutaj postępująca cholestaza i świąd skóry, nie poddające się leczeniu innymi metodami.

Wobec wielonarządowego charakteru choroby, dzieci z AGS wymagają dokładnej diagnostyki przed LTx, przede wszystkim w zakresie serca, nerek i układu naczyniowego.

Przeszczep od dawcy rodzinnego w zespole Alagille'a budzi kontrowersje z powodu dziedzicznego charakteru objawów i obawy przed pobraniem narządu ze skąpością dróg żółciowych. Wydaje się jednak, że jeśli zachowane zostaną środki ostrożności przy doborze dawcy, takie jak wykluczenie cech klinicznych AGS i mutacji w genie JAG1, wyniki rodzinnej transplantacji powinny być porównywalne z wynikami przeszczepienia narządu od dawcy niespokrewnionego [23].

Podsumowując, zastosowanie metod zabiegowych w rodzinnych cholestazach przyczyniło się zdecydowanie do poprawy rokowania, a przede wszystkim jakości życia pacjentów. Zasadnicze znaczenie ma opieka wielozespołowa oraz odpowiedni moment kwalifikacji do kolejnych interwencji.

Piśmiennictwo:

- Whittington PF, Whittington GL: Partial external diversion of bile for the treatment of intractable pruritus associated with intrahepatic cholestasis. *Gastroenterology*, 1988; 95(1): 130–36
- Emond JC, Whittington PF: Selective surgical management of progressive familial intrahepatic cholestasis (Byler's disease). *J Pediatr Surgery*, 1995; 30: 1635–41
- Felberbauer FX, Amann G, Rebhandl W, Huber WD: Follow-up after partial external biliary diversion in familial cholestasis of infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2000; 3: 322–26
- Ismail H, Kaliciński P, Markiewicz M i wsp.: Treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: liver transplantation or partial external biliary diversion. *Pediatr Transplant*, 1999; 3: 219–24
- Kaliciński PJ, Ismail H, Jankowska I i wsp.: Surgical treatment of progressive familial intrahepatic cholestasis: comparison of partial external biliary diversion and ileal bypass. *Eur J Pediatr Surg*, 2003; 13: 307–17
- Emerick KM, Whittington PF: Partial external biliary diversion for intractable pruritus and xanthomas in Alagille syndrome. *Hepatology*, 2002; 35(6): 1501–6
- Mattei P, von Allmen D, Piccoli D, Rand E: Relief of intractable pruritus in Alagille syndrome by partial external biliary diversion. *Journal of Pediatric Surgery*, 2006; 41: 104–7
- Hollands CM, Rivera-Pedrogo FJ, Gonzalez-Vallina R i wsp.: Ileal exclusion for Byler's disease: an alternative surgical approach with promising early results for pruritus. *J Pediatr Surg*, 1998; 33: 220–24
- Whittington PF, Freese DK, Alonso EM i wsp.: Clinical and biochemical findings in progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1994; 18: 134–42
- Jalan R, Sen S: Temporary liver support: current concepts. *Medicine Update*, 2005: 46–68
- Sen S, Williams R, Jalan R: Emerging indications for albumin dialysis. *Am J Gastroenterol*, 2005; 100: 468–75
- Nakad A, Geubel AP, Lejeune D i wsp.: Plasmaferesis: an effective therapy for cholestatic episodes related to benign recurrent intrahepatic cholestasis? *Ann Med Interne*, 1988; 139: 128–30
- Sturm E, Franssen CMF, Gouw A i wsp.: Extracorporeal albumin dialysis (MARS) improves cholestasis and normalizes low apo A-I levels in patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis. *Liver*, 2002; 22(Suppl.2): 72–75
- Huster D, Schubert C, Achenbach H i wsp.: Successful clinical application of extracorporeal albumin dialysis in a patient with benign recurrent intrahepatic cholestasis (BRIC). *J Gastroenterol*, 2001; 39: 13–14
- Saich R, Collins P, Ala A i wsp.: Benign recurrent intrahepatic cholestasis with secondary renal impairment treated with extracorporeal albumin dialysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2005; 17: 585–88



16. Pawłowska J, Jankowska I, Ołdakowska-Jedynak U i wsp.: Treatment of benign recurrent intrahepatic cholestasis with extracorporeal liver support therapy (MARS and Prometheus). Clinical experiences with two cases. *E&C Hepatology*, 2010; 6: 16
17. Parés A, Herrera M, Avilés J, Sanz M, Mas A: Treatment of resistant pruritus from cholestasis with albumin dialysis: combined analysis of patients from three centers. *J Hepatol*, 2010; 53(2): 307–12
18. Hassanein TI, Schade RR, Hepburn IS: Acute-on-chronic liver failure: extracorporeal liver assist devices. *Curr Opin Crit Care*, 2011; 17(2): 195–203
19. Keitel V, Burdelski M, Vojnisek Z i wsp.: *De novo* bile salt transporter antibodies as a possible cause of recurrent graft failure after liver transplantation: A novel mechanism of cholestasis. *Hepatology*, 2009; 50: 510–17
20. Kamath BM, Schwarz KB, Hadzić N: Alagille syndrome and liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010; 50(1): 11–15
21. Englert C, Grabhorn E, Burdelski M, Ganschow R: Liver transplantation in children with Alagille syndrome: indications and outcome. *Pediatr Transplant*, 2006; 10(2): 154–58
22. Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB i wsp.: Variable morbidity in Alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999; 29: 431–37
23. Kasahara M, Kiuchi T, Inomata Y i wsp.: Living-related liver transplantation for Alagille syndrome. *Transplantation*. 2003; 75(12): 2147–50