

KOLESTAZA I UPALA GUŠTERAČE U PRAKSI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

Popović, Branislava; Šutić, Ivana; Skočibušić, Nataša; Ljubotina, Aleksandar; Diminić-Lisica, Ines; Bukmir, Leonardo

Source / Izvornik: **Acta medica Croatica : Časopis Akademije medicinskih znanosti Hrvatske, 2016, 69, 319 - 326**

Journal article, Published version

Rad u časopisu, Objavljena verzija rada (izdavačev PDF)

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:051847>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerada 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-12-23**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



KOLESTAZA I UPALA GUŠTERAČE U PRAKSI LIJEČNIKA OBITELJSKE MEDICINE

BRANISLAVA POPOVIĆ, IVANA ŠUTIĆ, NATAŠA SKOČIBUŠIĆ¹, ALEKSANDAR LJUBOTINA,
INES DIMINIĆ-LISICA i LEONARDO BUKMIR

*Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet, Katedra za obiteljsku medicinu i
¹Klinički bolnički centar Rijeka, Zavod za farmakologiju, Rijeka, Hrvatska*

Kolestaza označava zastoj žuči, poremećaj u sintezi, sekreciji i/ili otjecanju žuči. S obzirom na podrijetlo kolestazu dijelimo na intrahepatalnu i ekstrahepatalnu. Intrahepatalna kolestaza nastaje kao posljedica hepatocelularnog poremećaja ili suženja žučnih vodova u jetri. Ekstrahepatalna kolestaza nastaje zbog opstrukcije žučnih vodova izvan jetre. Kolestaza se manifestira kao akutna ili kronična (>6 mjeseci). Rani biokemijski biljezi kolestaze su povećana alkalna fosfataza (ALP) i γ -glutamilttransferaza (GGT), konjugirana hiperbilirubinemija u kasnijim stadijima bolesti. Klinički se najčešće očituje žuticom, svrbežem kože i umorom. Ključni element u postavljanju dijagnoze je slikovni prikaz bilijarnog sustava. Nove spoznaje o patofiziološkim mehanizmima kolestaze na molekularnoj razini pridonose razvoju novih metoda liječenja. Pankreatitis je upala tkiva gušterače uzrokovana prijevremeno aktiviranim pankreasnim enzimima. Tijek bolesti akutnog pankreatitisa je u većini slučajeva blag, s minimalnom disfunkcijom organa, teži oblik bolesti praćen je brojnim komplikacijama i visokom stopom smrtnosti. Kronični pankreatitis karakteriziran je perzistentnom upalom gušterače, fibrozom i suženim pankreasnim vodovima. Liječenje pankreatitisa je suportivno. Uloga liječnika obiteljske medicine u prevenciji i prepoznavanju kolestatske bolesti jetre i upale gušterače važna je zbog postavljanja rane dijagnoze bolesti čime se može značajno utjecati na uspješnost liječenja i poboljšanje kvalitete života tih bolesnika.

Ključne riječi: kolestaza, intrahepatalna; kolestaza, ekstrahepatalna; pankreatitis; pruritus; žutica

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. Branislava Popović, dr. med.
Katedra za obiteljsku medicinu
Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
Braće Branchetta 20
51 000 Rijeka, Hrvatska
E pošta: branislava.popovic@ri.t-com.hr
GSM: ++385 98 425 775

UVOD

Kolestaza (grč. "chole", "stasis") označava zastoj žuči, a odnosi se na poremećaj u sintezi, sekreciji i/ili otjecanju žuči. S obzirom na podrijetlo kolestazu dijelimo na intrahepatalnu i ekstrahepatalnu. Intrahepatalna kolestaza može nastati kao posljedica hepatocelularnog poremećaja ili opstrukcije intrahepatalnih žučnih vodova. Ekstrahepatalna kolestaza nastaje zbog opstrukcije velikih žučnih vodova tumoroznom masom, cistama, parazitima ili strikturom bilijarnog stabla. Kolestaza se javlja kao akutna ili kronična (>6 mjeseci). Klinički se manifestira umorom, svrbežom kože i žuticom (1).

Za postavljanje dijagnoze važni su detaljna anamneza, klinički pregled te određeni laboratorijski pokazatelji: povećana alkalna fosfataza (ALP), γ -glutamilt transferaza (GGT), kao i konjugirana hiperbilirubinemija u kasnijim stadijima bolesti. Kolestaza je rijetko povezana s povećanjem vrijednosti aspartat-aminotransferaze (AST) i alaninaminotransferaze (ALT). Od slikovnih pretraga najčešće se koristi ultrazvuk abdomena. Uloga liječnika obiteljske medicine u ranom prepoznavanju bolesti važna je zbog pravodobnog liječenja koje može spriječiti prerano ireverzibilno oštećenje jetre (2).

PATOFIZIOLOGIJA KOLESTAZE

Žučne soli su neophodne za emulgiranje masti iz hrane i lipofilnih vitamina. Žuč je složena smjesa koja sadrži soli žučnih kiselina, fosfoftalidilkolin, kolesterol te različite endobiotičke i ksenobiotičke toksine (npr. lijekovi, pesticidi, kozmetički preparati). Svaki od navedenih supstrata se sustavom adenzin-trifosfat (ATP) vezanih transportera-ABC nosača (engl. *ATP-binding cassette transporters*) izlučuje kroz kanalice na dvostrukoj membrani hepatocita. Uredna aktivnost ABC nosača štiti hepatocite od toksičnog djelovanja žučnih soli. Žučne kiseline se sintetiziraju u hepatocitima, izlučuju i reapsorbiraju u crijevu, te se dio njih vraća u hepatocite, iz kojih se ponovo izlučuju u kanalikule pomoću pumpe za izlučivanje (engl. *Bile Salt Export Pump* BSEP) i MRP proteina (engl. *Multidrug Resistance-Related Protein*). Novija istraživanja usmjerena su boljem razumijevanju metaboličkih procesa u jetri i pronalasku biomarkera specifičnih za pojedine receptore (3).

Intrahepatalna kolestaza

Intrahepatalnu kolestazu u odraslih osoba dijelimo na hepatocelularnu i kolangiocelularnu. Hepatocelularnu kolestazu mogu uzrokovati: virusne infekcije, genetski poremećaji, infiltrativne bolesti (amiloidoza, sarkoidoza), paraneoplastični sindrom, lijekovi.

Kolangiocelularna kolestaza dijeli se na primarnu (primarni sklerozirajući kolangitis, primarna bilijarna ciroza, progresivna familijarna intrahepatična kolestaza, potom IgG4 povezani kolangitis, idiopatska duktopenija odraslih) i sekundarnu (poliartritis nodoza, razni vaskulitisi, kolangitis vezan uz infekciju virusom HIV-a (engl. *Human Immunodeficiency Virus*) (2). U daljem tekstu opisani su najčešći oblici primarne kolangiocelularne kolestaze.

Primarni sklerozirajući kolangitis (PSK) karakterizira progresivna upala, fibroza i suženje žučnih vodova. Etiologija ove kronične bolesti jetre je nepoznata. Muškarci obolijevaju češće nego žene (omjer 2:1). Iako se bolest može javiti u svim dobnim skupinama, najčešće se manifestira oko 40. godine života (4). U oko 70 % slučajeva usko je povezana s upalnim bolestima crijeva, posebno ulceroznim kolitisom, a često je udružena i s drugim autoimunim bolestima. Klinička slika bolesti je nespecifična. Simptomi uključuju svrbež kože, bol u gornjem dijelu abdomena, umor i malaksalost, gubitak težine i povremene visoke temperature sa zimicom, te blagu do umjerenu žuticu. Oko polovica bolesnika je asimptomatska i bolest se otkrije slučajno, često tijekom probira bolesnika s ulceroznim kolitisom. Asimptomatski bolesnici zahtijevaju intenzivnije praćenje i testove jetrenih funkcija 2 x godišnje. Kao komplikacija PSK u 15 % slučajeva razvije se kolangiokarcinom (5).

Primarna bilijarna ciroza (PBC) je rijetka autoimuna bolest jetre koju karakterizira destrukcija intrahepatičnih žučnih vodova. Oko 90 % oboljelih su žene u dobi 30-65 godina. Etiologija bolesti je nepoznata. Dokazani čimbenici okoliša koji pogoduju nastanku bolesti su pušenje, česte urinarne infekcije, neki mikroorganizmi i ksenobiotici (6). Dijagnoza PBC postavlja se temeljem biopsije. Kod nekih pacijenata se PBC preklapa s kliničkom slikom autoimunog hepatitisa, rjeđe sa slikom primarnog sklerozantnog kolangitisa pa tada govorimo o sindromu preklapanja (engl. *overlap syndrome*). Klinička slika ovisi o stupnju bolesti. Najčešći simptom je umor koji se javlja u do 78 % bolesnika. Kao rani znak bolesti u polovine oboljelih javlja se hepatomegalija; pojava žutice ukazuje da je bolest progredirala. Na koži mogu biti vidljive ekzorijacije i tamne pigmentacije kao posljedica izraženog pruritusa. U tih su bolesnika česte žučkaste nakupine kolesterola na vjeđama i ekstenzornim stranama velikih zglobova. Manje tipični simptomi su Sjogrenov sindrom, Reynauldov fenomen i disfagija. U kasnijim stadijima bolesti razvija se portalna hipertenzija i s njom povezane komplikacije (7). Duljina preživljenja korelira sa stadijem bolesti u trenutku postavljanja dijagnoze. Za asimptomatske pacijente iznosi 10-16 godina, dok je za krajnji stadij bolesti srednja duljina preživljenja 7 godina. Najvažniji prognostički pokazatelj je serumski bilirubin čiji porast iznad 170 $\mu\text{mol/L}$ upućuje na preživljenje kraće od 18 mjeseci (8).

Progresivna familijarna intrahepatična kolestaza (PFIC) je autosomno recesivna bolest koja se dijeli u 3 tipa: PFIC 1, 2, 3. Bolest karakteriziraju mutacije na kanalikularnom sustavu ATP vezanih ABC transportera, uočava se nakon rođenja ili u ranom djetinjstvu. PFIC tip 1 (ranije poznata kao Bylerova bolest) klinički se iskazuje jačim pruritustom, nenapredovanjem na težini, dijarejom. U laboratorijskim nalazima povećane su vrijednosti transaminaza, bilirubina, ali ne i GGT. Većina bolesnika u prvom desetljeću života razvije terminalnu fazu kronične bolesti jetre. Klinički znaci progresivne bolesti jetre uz niske vrijednosti GGT-a obilježja su PFIC tipa 2, bolest se često komplicira razvojem kolangiokarcinoma ili hepatocelularnog karcinoma. PFIC tip 3 karakterizira genska mutacija nosača koji kodira polipeptid MDR3 (engl. *human multidrug resistance gene-3*), p-glikoprotein odgovoran za translokaciju i sekreciju fosfatidilkolina u žuč, pri čemu se stvara toksični oblik žučnih soli koji oštećuje stanice. PFIC 3 ima bolju prognozu od tipa 1 i 2, djeca mogu doživjeti i adolescenciju. Za taj oblik progresivne familijarne kolestaze tipična je povišena razina GGT (9).

Ekstrahepatalna kolestaza

Ekstrahepatalna kolestaza nastaje zbog mehaničke zapreke otjecanju žuči kroz velike žučne vodove. Op-

strukcija može nastati na bilo kojem dijelu bilijarnog trakta. Uzroci ekstrahepatalne kolestaze mogu biti intraduktalni (neoplazme, kamenci, bilijarne strikture, paraziti, PSC, bilijarna TBC) i ekstraduktalni (vanjska kompresija na duktalne kanale uzrokovana tumorskom masom ili pankreatitisom). Kamenci najčešće uzrokuju opstruktivnu žuticu i mogu izazvati kolecistitis. Prisutnost kamenca u cističnom kanalu ili vratu žučnog mjehura čini Mirizzijev sindrom karakteriziran upalom i vanjskom kompresijom na zajednički žučni kanal. Kod kolestaze uzrokovane žučnim kamencima nalazimo višestruki porast vrijednosti ALT, AST, ALP i GGT, te konjugiranu hiperbilirubinemiju (10). Bilijarna striktura se može javiti kao posljedica traume nakon kirurškog zahvata (oko 95 %), erozije kanala zbog kamenca, abdominalne ozljede ili kao posljedica pankreatitisa. Najčešće neoplazme koje uzrokuju bilijarnu opstrukciju su tumor u području glave gušterače (60 %), kolangiokarcinom, tumori žučnog mjehura, metastatski tumori gastrointestinalnog trakta (11).

SISTEMSKI UZROCI KOLESTAZE

U bolesnika s razvijenom kolestazom moramo utvrditi postoje li znaci druge sistemske bolesti, osobito sarkoidoze i sistemske skleroze. Kolestaza u bolesnika koji se liječe u jedinici intenzivnog liječenja može biti udružena sa sepsom; nastaje zbog reakcije na bakterijske endotoksine koji potiču lučenje protuupalnih citokina kao što su tumor nekroza faktor TNF α , interleukina IL1, IL2, IL6, IL12, čime se smanjuje aktivnost ABC nosača. Hipovolemički šok nakon opsežne traume ili opekline može uzrokovati ishemijsku koagulopatiju s teškom kolestazom. Mršavljenje sa znacima kolestaze i hepatosplenomegalijom može ukazati na maligne promjene u jetri, limfom ili amiloidozu. Henoch-Schönleinova purpura koja se u djece razvije nakon virusnih (npr. Parvo B19) ili bakterijskih infekcija (*Streptococcus* grupe A, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* spp) često je udružena s kolestazom (12). Brojni lijekovi, biljni preparati, dodatci prehrani i droge mogu uzrokovati kolestazu. Kako je ranije spomenuto BSEP pumpa za izlučivanje žuči, na membrani hepatocita ima važnu ulogu u održavanju klirensa žučnih kiselina, stoga svaki lijek ili njegov metabolit koji inhibira BSEP potencijalno može uzrokovati kolestazu (engl. *Drug Induced Cholestasis*, DIC), i/ili oštećenje jetre (engl. *Drug Induced Liver Injury*, DILI). Novija istraživanja pokušavaju razjasniti složene mehanizme lijekom inducirane kolestaze. Dob, spol, doza lijeka, te veći broj uzetih lijekova povećavaju rizik od razvoja kolestaze. Akutna lijekom inducirana kolestaza bez hepatitisa može se javiti kod uporabe npr. estrogena, tamoksifena; kolestazu s hepatitisom mogu uzroko-

vati makrolidi, triciklički antidepresivi, propafenon, amoksiklavulanska kiselina, atorvastatin, metformin, risperidon, itd. Kolestaza s progresivnim oštećenjem žučnih puteva može se javiti nakon uzimanja pioglitazona, amoksiklavulanske kiseline, barbiturata, ibuprofena, tetraciklina, itd. (13).

KOLESTAZA U DJECE

Bilijarna atrezija je najčešća idiopatska kolestatska neonatalna bolest koju karakterizira uništavanje intra- i ekstrahepatalnih žučnih vodova. Razlikujemo dvije kliničke manifestacije: embrionalni tip, povezan s kongenitalnim malformacijama (oko 20 %) i perinatalni tip, stečena bolest koja se javlja tijekom poroda s progresivnom postnatalnom destrukcijom bilijarnog stabla (14). Tijekom zdrave humane trudnoće zbiva se obostrani prijelaz stanica između majke i fetusa, tj. mikrokimerizam. Majčin mikrokimerizam (majčine stanice prolaze u fetus), ima veliku ulogu u patogenezi bilijarne atrezije, juvenilne idiopatske upalne miopatiije, neonatalnog lupus sindroma, dijabetesa melitusa tipa 1. Fetalni mikrokimerizam ima utjecaj na razvoj sklerodermije (15).

Kolestaza u djece proizlazi iz patoloških procesa u ranom postnatalnom razdoblju, dok jetra još nije stekla potpunu funkcionalnu zrelost, te je osjetljivija na djelovanje različitih endogenih i egzogenih čimbenika. Kolestatska jetrena bolest u djece je multifaktorska (16). Osnovu bolesti čini upalni fibrozni proces koji sužava lumen ekstrahepatičkih žučnih vodova i smanjuje protok žuči u dvanaesnik. Bilijarna atrezija i genetske metaboličke bolesti su najčešći uzrok ciroze u dojenčadi, u starije djece u etiopatogenezi prevladava akutni hepatitis, Wilsonova bolest, nedostatak alfa-1-antitripsina i primarni sklerozirajući kolangitis. Djeci i adolescentima s kroničnom kolestazom prijeti ozbiljni nutricijski deficit, zbog malapsorpcije masti i posljedičnog deficita vitamina topivih u mastima. Tijekom postnatalnog rasta postoji opasnost od razvoja neuroloških komplikacija, bolesti kostiju i hemoragije. Pothranjenost može biti ozbiljna posljedica u bolesnika prije i nakon transplantacije jetre (17).

KOLESTAZA U TRUDNOĆI

Bolesti jetre koje se javljaju u trudnoći variraju od blagog povišenja transaminaza do teškog i ireverzibilnog gubitka funkcija jetre, posljedično dovodeći do značajnog pobola i smrtnosti. Akutno zatajenje jetre (engl. *Acute Liver Failure*, ALF) karakterizira razvoj koagulopatije i različitog stupnja mentalnih

promjena u bolesnica bez ranije postojeće bolesti jetre tijekom prvih 26 tjedana trudnoće (18). Bolesti jetre koje se mogu javiti u trudnoći uključuju: *hyperemesis gravidarum* (HG), preeklampsiju, sindrom hemolize uzrokovane povišenim jetrenim enzimima i niskim trombocitima (HELLP, od engl. *Hemolysis-Elevated Liver enzymes-Low Platelets*), akutnu masnu jetru u trudnoći (AFLP, od engl. *Acute Fatty Liver of Pregnancy*), te najčešći poremećaj intrahepatičnu kolestazu (ICP od engl. *Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy*), Spontano nestajanje simptoma bolesti jetre nakon završetka trudnoće, obično bez posljedica, dogodi se od 2 do 8 tjedna nakon poroda. Rana dijagnoza HELLP sindroma i AFLP-a u majke uvjetuju raniji inducirani porod, što ima za posljedicu bolji perinatalni ishod (19). Na AFLP se mora posumnjati ako se pojavi mučnina, povraćanje, epigastrična bol, žutica te poliurija i polidipsija tijekom trećeg tromjesečja trudnoće. Intrahepatična kolestaza u trudnoći se obično događa tijekom drugog ili trećeg tromjesečja trudnoće. Incidencija ICP ovisi o etničkoj pripadnosti i geografskom smještaju; najčešća je u zemljama Južne Amerike (Čile oko 10 %), u zemljama Europe 1,5 %. Češća je u blizanačkim trudnoćama (do 22 %), te u trudnica starijih od 35 godina života. Etiologija ICP je multifaktorska: genetski, hormonalni i čimbenici okoliša imaju važnu ulogu u njenom nastanku. Nedavna genetska istraživanja dokazala su određene mutacije gena u transportnom hepatokanalikularnom sustavu u trudnica s ICP. Visoke doze oralnih kontraceptiva prije trudnoće, te progesterona u trudnoći mogu biti okidač za razvoj kolestaze. ICP pokazuje sezonske varijacije, npr. u zimskim mjesecima u Skandinaviji i Čileu se češće pojavljuje, što se pripisuje visokim dozama bakra, te nižim dozama selena i cinka u prehrani majke. Za vrijeme opstetričke kolestaze povećan je protok žučnih kiselina iz tijela majke u plodnu vodu, pupkovinu i mekonij, što povećava rizik za razvoj asfiksije u fetusa, prijevremenog poroda, te intrauterine smrti ploda. Dijagnoza se postavlja temeljem kliničke slike i laboratorijskih nalaza u kojima se bilježi povećanje vrijednosti ALT (2 – 10 x > u odnosu na AST), GGT, ALP, žučnih kiselina. Oko 10 % trudnica ima i žučne kamence koji mogu dovesti do opstrukcije žučnih vodova (20).

Dijagnostički pristup

Povijest bolesti i fizikalni pregled su prvi korak k postavljanju dijagnoze u ordinaciji liječnika obiteljske medicine. Klinički se kolestaza najčešće očituje pojavom žutice, svrbeža kože, umora, nedostatkom apetita. Prisutnost bolova u obliku kolika u gornjem dijelu trbuha uz žuticu, mučninu, povraćanje, mogu ukazivati na koledokolitijazu. Zbog djelomične ili potpune opstrukcije u otjecanju žuči, javlja se kolangitis koji se klinički manifestira žuticom, zimicom, boli u desnom

gornjem kvadrantu. Podatak o bezbolnoj žutici s opipljivom ili bez opipljive mase, može ukazati na eventualni maligni proces. Povijest bolesti mora sadržavati podatke o konzumaciji alkohola, droga i lijekova, te biljnih preparata unatrag 6 mjeseci od pojave simptoma kolestaze (21). Žutilo sklere, kože i sluznica postane vidljivo kod serumskih koncentracija bilirubina iznad 34 mmol/L. Žutica se najprije uoči na bjeloočnicama, one sadrže elastin koji ima veliki afinitet vezanja bilirubina (22). U bolesnika s kroničnom bolešću jetre često se javlja umor nevezan uz fizičku aktivnost, ne poboljšava se odmaranjem. Umor vjerojatno nastaje zbog morfoloških promjena središnjeg živčanog sustava nastalih sekundarnim nakupljanjem mangana. Pruritus je čest simptom kolestatskog poremećaja, blag i/ili podnošljiv, može prijeći u generalizirani svrbež, uzrokovati depresiju, nesanicu, potaknuti suicidalne misli i umanjiti kvalitetu života. Većina bolesnika ima intenzivniji svrbež kasno navečer i noću. Nošenje tijesne odjeće, vlažno i sparno vrijeme pogoršavaju svrbež koji se uglavnom javlja na potkoljenicama, dorzalnom dijelu stopala i palmarnom dijelu šaka. Svrbež je u intrahepatičnoj kolestazi u trudnoći, najjačeg intenziteta u zadnjem trimestru kada se bilježi najveća koncentracija steroidnih hormona i njihovih metabolita. Žutica se u trudnoći javlja tek u 10-15 % slučajeva, ostale simptome čine nesаница, gubitak težine, steatoreja zbog malapsorpcije masti i tamni urin (23).

Laboratorijske pretrage

U procjeni funkcije jetre koristimo različite laboratorijske testove prikazane u tablici 1. Testovi se moraju povremeno ponavljati radi praćenja stupnja oštećenja i samog tijeka bolesti jetre (10,24).

Tablica 1.
 Testovi za procjenu funkcije jetre

Osnovni	Akutno oštećenje jetre	Kolestaza	Sintetska funkcija jetre	Ostalo
KKS DKS	ALT AST	ALP GGT Bilirubin konjugirani	PV Albumin	Serologija na virusne bolesti ANA AMA SMA p-ANCA

KKS, kompletna krvna slika; DKS, diferencijalna krvna slika; ALT, alaninaminotransferaza; AST, aspartataminotransferaza; ALP, alkalna fosfataza; GGT, gama glutamiltransferaza; PV, protrombinsko vrijeme; ANA, antinuklearna antitijela; AMA, antimitohondrijska antitijela; SMA, antitijela na glatke mišiće; p-ANCA, pronuklearna-antineutrofilna citoplazmatska antitijela

Povećanje vrijednosti ALP i GGT, koji su tipični za kolestazu, nalazimo i u drugim stanjima navedenim u

tablici 2. Normalne vrijednosti biokemijskih biljega ne isključuju bolest jetre.

Tablica 2.
Stanja s povećanim vrijednostima ALP i GGT-a

Biokemijski biljezi	Fiziološko povećanje	Patološko povećanje
ALP	adolescenti, trudnoća, pušači (10% više od nepušača), nakon masnog obroka u osobe krvne grupe O i B	bolesti kostiju, gastrointestinalne bolesti, bubrežno i srčano zatajenje, hiperparatireoidizam, maligne bolesti (npr. limfomi, leukemija)
GGT		bolesti jetre alkoholičari osobe koje uzimaju antiepileptike ili druge lijekove koji su induktori CYP 450

ALP, alkalna fosfataza; GGT, gama glutamiltransferaza; CYP450, sustav citokroma P450

Dijagnostičke pretrage

Transkutani ultrazvuk abdomena prva je neinvazivna pretraga kojom se jasno može razlučiti radi li se o intrahepatičnoj ili ekstrahepatičnoj bolesti bilijarnog sustava. Ultrazvučna pretraga je dovoljno osjetljiva, specifična i jeftinija metoda za prikaz bilijarnog stabla u odnosu na kompjutoriziranu tomografiju (CT) abdomena. Magnetnorezonantna kolangiopankreatografija (MRCP) otkriva razine bilijarne opstrukcije (neinvazivna metoda visoke specifičnosti i osjetljivosti). Zlatni standard u vizualizaciji ekstrahepatičnog bilijarnog trakta je endoskopska retrogradna kolangiopankreatografija (ERCP); kao terapijska metoda poduzima se u bolesnika kod kojih se neinvazivnim tehnikama ne može isključiti koledoholitijaza. Uporaba ERCP-a povezana je s ozbiljnim komplikacijama (u 3-5 % slučajeva može se razviti akutni pankreatitis, krvarenje, kolangitis itd). U dijagnostici koledokolitijaze koristi se i endoskopska sonografija (EUS) kao minimalno invazivna tehnika visoke dijagnostičke točnosti (25).

Liječenje kolestaze

U liječenju kolestatske bolesti jetre koristi se nekoliko različitih skupina lijekova, specifična terapija ne postoji. Brojne teorije pokušavaju objasniti patofiziologiju svrbeža što ima za posljedicu i različit pristup u liječenju. Kao prva linija za smanjivanje intenziteta svrbeža koristi se kolestiramin, smola koja veže žučne soli u tankom crijevu i smanjuje njihovu reapsorpciju za 90 %; neukusan je i interferira s apsorpcijom drugih lijekova kao što su tiazidi, varfarin, digoksin. Antibiotik rifampicin se koristi kao druga linija liječenja u dozi 300-600 mg/dan; smanjuje ponovni utok žučnih kiselina u jetru iz crijeva i poboljšava njihovu eliminaciju putem bubrega. Urin, suze i druge tjelesne izlučevine

moгу promijeniti boju tijekom uzimanja rifampicina; liječenje duže od dva-tri mjeseca može uzrokovati oštećenje jetre stoga je u tom razdoblju potrebno češće pratiti vrijednost transaminaza. U kroničnoj bolesti jetre prisutna je veća razina endogenih opioda koji djeluju pruritogeno i smanjenje intenziteta svrbeža u nekih bolesnika može se postići liječenjem opioidnim antagonistima kao što je naltrekson u dozi 50 mg/dan (10). Neka istraživanja ukazuju na bitnu ulogu serotonina. Naime, intradermalna injekcija serotonina uzrokuje svrbež u zdravih dobrovoljaca, a liječenjem selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina (sertralin, paroksetin) smanjuje se osjet pruritusa. Ursodeoksiholna kiselina (UDCA) je jedini lijek odobren od *Food and Drug Administration* - FDA, za liječenje PBC u dozi 13-15 mg/kg/dan. UDCA potiče detoksikaciju hidrofobnih žučnih kiselina i štiti žučne kanale, poboljšava testove jetre uključujući i bilirubin, može usporiti progresiju bolesti te produžiti vrijeme do transplantacije. Koristi se za liječenje kolestaze u trudnica, ali nema učinka u liječenju PSC-a (26). Uzimanje kalcija i vitamina D preporuča se svim bolesnicima u prevenciji osteoporoze, koja se javi u otprilike 1/3 bolesnika. Liječenje osteoporoze provodi se bisfosfonatima; alendronat se pokazao najučinkovitiji. Svi bolesnici s kroničnom kolestatskom bolešću jetre zbog malapsorpcije masti trebaju supstitucijsku terapiju vitaminima A, D, E i K.

UPALA GUŠTERAČE – AKUTNI I KRONIČNI PANKREATITIS

Pankreatitis je upalni proces u tkivu gušterače uzrokovan prijevremeno aktiviranim pankreasnim enzimima što dovodi do autodigestije pankreasa.

Akutni pankreatitis označava iznenadnu upalu gušterače i okolnih struktura. Početak akutne upale prate različito izražene morfološke i funkcijske promjene na organu. Tijek bolesti je u većini slučajeva blag, s minimalnom disfunkcijom organa i potpunim oporavkom. Međutim, teži oblik bolesti praćen je većim komplikacijama i visokom stopom smrtnosti. Stoga je od iznimne važnosti da liječnik obiteljske medicine pravodobno dijagnosticira bolest i prepozna znakove koji ukazuju na lošiju prognozu. Za razliku od akutnog, kronični pankreatitis karakteriziran je perzistentnom upalom gušterače s trajnim oštećenjem žlijezdanog tkiva uz prisutnost fibroze i trajno suženim pankreasnim vodovima (27).

Epidemiologija i etiologija

Oko 80 % oboljelih razvije blagi oblik akutnog pankreatitisa. Prosječno se bolest javlja oko 45. godine ži-

vota, a 3/4 oboljelih su muškarci. Preko 80 % akutnih pankreatitisa uzrokovano je prekomjernom uporabom alkohola (češće u muškaraca). Kod žena i starijih osoba češća je bilijarna etiologija pankreatitisa. Akutni pankreatitis može nastati kao posljedica hiperlipidemije, hiperkalcemije, traume, tumora gušterače, anatomskih anomalija gušterače, idiopatski. Lijekom uzrokovani akutni pankreatitis javlja se od 3 % do 5 % slučajeva. Nedavne studije su ukazale na mogućnost da agonist receptora glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1), eksenatid i inhibitor dipeptidil peptidaze 4 (DPP 4) sitagliptin fosfat, povećaju rizik od akutnog pankreatitisa. Lijekovi koji također mogu uzrokovati akutnu upalu gušterače su: inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), makrolidi, statini, oralni kontraceptivi, nesteroidni protuupalni lijekovi, metronidazol, itd.)(28,29).

Patofiziologija

Iako je bolest poznata desetljećima, patofiziologija još nije potpuno razjašnjena. Ključnu ulogu ima prijevremena aktivacija unutarstaničnih enzima koji započnu razgradnju tkiva gušterače, uzrokuju vazokonstrikciju i nastanak intersticijskog edema. Raspadni produkti pojačavaju oslobađanje medijatora upale, povećava se kapilarna permeabilnost i razvija se nekroza. Potom slijedi višeorgansko zatajenje, akutni respiratorni distress sindrom, kardiovaskularno i renalno zatajenje (30).

Osnovna patofiziološka obilježja kroničnog pankreatitisa su gubitak acinusnog tkiva i kronična upala. Pankreasni vodovi mogu biti dilatirani ili suženi, a sam pankreas povećan ili atrofičan. Kao i u akutnom obliku, mogu se razviti ciste i kalcifikati (29).

Dijagnostički pristup

Liječnik obiteljske medicine postaviti će radnu dijagnozu akutnog pankreatitisa temeljem anamneze, kliničke slike i laboratorijskih nalaza. Na bolest treba posumnjati kada se pacijent žali na izrazitu bol u području epigastrija koja se pojasasto širi prema leđima ili u rame. Intenzitet boli ne korelira s težinom upale. Često se javlja povraćanje, distenzija trbuha, meteorizam. Važan simptom akutnog pankreatitisa je vrućica. Kod većine bolesnika povišena temperatura (do 39° C) javlja se na početku bolesti, traje nekoliko dana. Vrijeme pojave povišene temperature važno je u utvrđivanju njenog uzroka i značenja. Vrućica u prvom tjednu nastaje zbog akutne upale, u drugom ili trećem tjednu od pojave bolesti zbog infekcije i nekroze tkiva. Aktivnost bolesti možemo preciznije ocijeniti bodovnim sustavima među kojima su najčešće upotrebljavani Ransonovi kriteriji (korisni kod prijma kao predskazatelj ishoda akutnog pankreatitisa) te različite varijante sustava koji objedinjuju akutno fiziološko

stanje, dob, te bodove za polazno zdravstveno stanje; najpoznatija je 2. verzija sustava bodovanja - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation APACHE II* (31). Postavljanje dijagnoze kroničnog pankreatitisa nije jednostavno i obično od prvih simptoma do dijagnoze prođe više godina. Dijagnoza se uz anamnezu i fizikalni pregled postavlja na osnovi funkcionalnih testova gušterače, slikovnih metoda i patohistološkog nalaza. Klinička slika kroničnog pankreatitisa razlikuje se u intenzitetu periodičke boli, koja se javlja često nakon uzimanja obroka, a nestaje gladovanjem. Nakon gubitka većine egzokrine funkcije gušterače, javlja se malapsorpcija i maldigestija, česti su proljevi i steatoreja, pacijent progresivno gubi na težini, bol prestaje biti vodeći simptom. Gubitkom endokrine funkcije gušterače posljedično se razvije šećerna bolest. Rjeđe se javljaju žutica, ascites i pleuralni izljev (29).

Laboratorijske pretrage

Liječnik obiteljske medicine će pri sumnji na bolesti gušterače posebnu pozornost obratiti vrijednostima serumske amilaze, čiji se porast bilježi već nekoliko sati nakon početka upale (ostaju povišene 5-7 dana). Trostruko povećanje vrijednosti serumskih amilaza uz dvostruko povećanje lipaza specifično je za upalu pankreasa. Laboratorijske pretrage uključuju kompletnu krvnu sliku (KKS), elektrolite, glukozu, ureju, kreatinin, trigliceride, transaminaze, razinu kalcija. Često je izražena leukocitoza. Gubitak tekućine povisuje vrijednosti Htc i do 55 % što korelira s težinom upale. Hiperглиkemija je često prisutna u blagim oblicima bolesti, no vrijednosti glukoze iznad 10 mmol/L mogu ukazivati na nekrotizirajući pankreatitis. Serumski bilirubin raste kada edem gušterače pritišće na duktus koledokus (32).

Druge dijagnostičke pretrage

Ultrazvučni pregled omogućuje vizualizaciju promjena na pankreasu (u 83 % slučajeva pankreas je povećan), žučnim vodovima i jetri. Mogu se identificirati pseudociste, ciste i apsces u parenhimu gušterače ili okolnim strukturama. U akutnoj fazi bolesti na nativnoj snimci abdomena mogu se uočiti proširene vijuge tankog crijeva ispunjene zrakom i lokalizirani ileus, kalcifikati unutar pankreasnog voda i kalcificirani žučni kamenci. Rendgenogram pluća može pokazivati bazalne atelektaze te ponekad pleuralni izljev. ERCP se primjenjuje zbog utvrđivanja bilijarne opstrukcije. CT i MR dobro prikazuju morfologiju i topografiju tkiva, akutne inflamatorne promjene, nekrozu, te daju informacije o okolnim strukturama (31).

Liječenje

Kod blagog oblika bolesti liječenje je simptomatsko i suportivno. Temelji se na izbjegavanju i/ili zbrinjavanju

nju čimbenika koji su primarno doveli do bolesti (npr. odstranjenje žučnih kamenaca, izbjegavanje primjene lijeka koji je uzrokovao pankreatitis, izbjegavanje alkohola). Potrebno je mirovanje i obustava peroralne prehrane prvih nekoliko dana. Hospitalizacija traje obično do 7 dana. Za kupiranje boli opravdana je uporaba centralnih analgetika kao što je tramadol klorid, uz istodobnu primjenu antiemetika i spazmolitika. Sredstva na bazi morfija nisu dozvoljena zbog spazma Odijeve sfinktera. Rutinska profilaksa antibioticima kod akutnog pankreatitisa ili kao profilaksa infekcije kod sterilne nekroze nema dokazan učinak (32).

Cilj liječenja kroničnog pankreatitisa sastoji se od ublažavanja boli te pratećih poremećaja; maldigestije, šećerne bolesti. Posebno je bitna potpuna apstinencija od alkohola, ograničenje unosa masti i supstitucijska terapija pankreasnim enzimima (29). Na konačni ishod liječenja uvelike je utjecao napredak intenzivnog suportivnog liječenja čiji je cilj ograničiti sustavne komplikacije, prevenirati razvoj pankreasne nekroze te spriječiti infekciju nekrotičnog tkiva.

ZAKLJUČAK

Kronične kolestatske bolesti se često klinički teško razlučuju. Za potvrdu dijagnoze nužna je prisutnost određenih kliničkih, biokemijskih i histoloških obilježja. Progresivna destrukcija žučnih vodova može uzrokovati zatajenje jetre, pri čemu jedino učinkovitu terapiju čini transplantacija jetre. Bez obzira na etiologiju pankreatitisa je teška, potencijalno životno ugrožavajuća bolest. Liječenje je suportivno i usmjereno održavanju osnovnih fizioloških funkcija. Stoga je nužno na vrijeme prepoznati bolesnike kojima je potrebno intenzivno liječenje. Liječnik obiteljske medicine koji kontinuirano skrbi o svojim bolesnicima pružajući im sveobuhvatnu zdravstvenu zaštitu ima važnu ulogu u ranom prepoznavanju i otkrivanju bolesti jetre i gušterače. Rana dijagnoza i pravodobno liječenje mogu spriječiti ireverzibilna oštećenja, pridonijeti boljoj kvaliteti života i smanjiti troškove liječenja kod uznapredovale kronične bolesti jetre i gušterače.

L I T E R A T U R A

1. Heathcote EJ. Diagnosis and management of cholestatic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 776-82.
2. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51: 237-67. [PMID: 19501929 DOI: 10.1016/j.jhep.2009.04.009]

3. Jüngst C, Berg T, Cheng J i sur. Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. *Eur J Clin Invest* 2013; 43: 1069-83.
4. Saadi M, Yu C, Othman MO. A Review of the Challenges Associated with the Diagnosis and Therapy of Primary Sclerosing Cholangitis. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2: 45-52.
5. Rizvi S, Eaton JE, Gores GJ. Primary Sclerosing Cholangitis as a Premalignant Biliary Tract Disease: Surveillance and Management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2152-65.
6. Lazaridis KN, LaRusso NF. The Cholangiopathies. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 791-800.
7. Keith D, Lindor KD, Gershwin M i sur. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009; 50: 291-301.
8. Marchioni Beery RM, Vaziri H, Forouhar F. Primary Biliary Cirrhosis and Primary Sclerosing Cholangitis: a Review Featuring a Women's Health Perspective. *J Clin Transl Hepatol* 2014; 2: 266-84.
9. Srivastava A. Progressive familial intrahepatic cholestasis. *J Clin Exp Hepatol* 2014; 4: 25-36.
10. Siddique A, Kowdley KV. Approach to a patient with elevated serum alkaline phosphatase. *Clin Liver Dis* 2012; 16: 199-229.
11. Bergquist A, von Seth E. Epidemiology of cholangiocarcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015; 29: 221-32.
12. DeLemos, Friedman S. Systemic Causes of Cholestasis. *Clin Liver Dis* 2013; 17: 301-17.
13. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, Boyer JL. Drug-induced cholestasis. *Hepatology* 2011; 53: 1377-87.
14. Muraji T, Suskind DL, Irie N. Biliary atresia: a new immunological insight into etiopathogenesis. *Liver Transpl* 2009; 15: 876-82.
15. Muraji T. Maternal microchimerism in biliary atresia. Are maternal cells effector cells, targets or just bystanders? *Chimerism* 2014; 5: 1-5.
16. Santos JL, Choquette M, Bezerra JA. Cholestatic liver disease in children. *Curr Gastroenterol Rep* 2010; 12: 30-9.
17. Pinto RB, Schneider AC, da Silveira TR. Cirrhosis in children and adolescents: An overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010; 24: 541-53.
18. Pandey CK, Karna ST, Pandey VK, Tandon M. Acute liver failure in pregnancy: Challenges and management. *Indian J Anaesth* 2015; 59: 144-9.
19. Hepburn SI. Pregnancy-Associated Liver Disorders. *Dig Dis Sci* 2008; 53: 2334-58.
20. Geenes V, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 2049-66.
21. Crawford M. Biliary pain-work-up and management in general practice. *Aust Fam Physician* 2013; 42: 458-61.
22. Bassari R, Koea JB. Jaundice associated pruritis: a review of pathophysiology and treatment. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 1404-13.

23. Milić S, Mikolašević I, Marijić B, Jurinčić I, Štimac D. Pristup bolesniku sa sumnjom na jetrenu bolest. *Medicina Fluminensis* 2010; 46: 124-34.

24. Miletić D, Štimac D, Uravić M i sur. Magnetnorezonantna kolangiopankreatografija (MRCP). *Lijec Vjesn* 2007; 129: 336-43.

25. Imam MH, Gossard AA, Sinakos E, Lindor KD. Pathogenesis and management of pruritus in cholestatic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27: 1150-8.

26. Štimac D. Najčešće bolesti gušterače, *Novosti u gastroenterologiji. MEDICUS* 2006; 15: 99-105.

27. Yadav D., Lowenfels AB. The Epidemiology of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. *Gastroenterology* 2013; 144: 1252-61.

28. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner J* 2015; 15: 45-51.

29. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 534-9.

30. Banks P, Freeman ML. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice Guidelines in Acute Pancreatitis *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2379-2400.

31. Mikolašević I, Krznarić Zrnić I, Štimac D. Pristup bolesniku sa sumnjom na akutni pankreatitis. *Medicina Fluminensis* 2013; 4: 356-63.

32. Wittau M, Hohl K, Mayer J, Henne-Bruns D, Isenmann R. The weak evidence base for antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 2233-7.

SUMMARY

CHOLESTASIS AND INFLAMMATION OF THE PANCREAS IN FAMILY MEDICINE

B. POPOVIĆ, I. ŠUTIĆ, N. SKOČIBUŠIĆ¹, A. LJUBOTINA, I. DIMINIĆ-LISICA and L. BUKMIR

*University of Rijeka, School of Medicine, Department of Family Medicine and
¹Rijeka University Hospital Center, Department of Pharmacology, Rijeka, Croatia*

Cholestasis indicates stagnation of bile, a disorder in the synthesis, secretion and/or outflow of bile. Cholestasis is classified as intrahepatic or extrahepatic. Intrahepatic cholestasis may occur as a result of hepatocellular disorders or due to obstruction of the intrahepatic bile ducts. Extrahepatic cholestasis is caused by obstruction of the bile ducts outside the liver. Cholestasis manifests as acute or chronic (>6 months). Early biochemical markers of cholestasis include increased alkaline phosphatase, γ -glutamyltransferase, and conjugated hyperbilirubinemia. Clinically, the most common presenting symptoms are jaundice, itchy skin and fatigue. A key element in diagnosis is visual presentation of the biliary system. New insights into the pathophysiological mechanisms of cholestasis at the molecular level will contribute to the development of new treatments. Pancreatitis is an inflammatory process in the tissue of the pancreas caused by prematurely activated pancreatic enzymes. The course of acute pancreatitis is in most cases mild, with minimal organ dysfunction and full recovery, while the severe form of the disease is characterized by complications and high mortality. Chronic pancreatitis is characterized by persistent inflammation of the pancreas with permanent damage to glandular tissue in the presence of fibrosis and narrowed pancreatic ducts. Treatment of pancreatitis is supportive and directed to maintaining the basic physiological functions. The role of family physicians is very important in early detection of liver diseases, which can significantly affect the success of treatment and improve the quality of life in these patients.

Key words: cholestasis, extrahepatic cholestasis, intrahepatic; jaundice; pancreatitis; pruritus