

# Imunosupresivna terapija in zavrnitvena reakcija po presaditvi jeter

## Immunosuppressive therapy and rejection reaction after liver transplantation

Mojca Ribnikar<sup>1</sup>

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana  
Prispelo 19. 4. 2007, sprejeto 20. 6. 2007; Gastroenterolog 2007; 24–25: 38–40

*Ključne besede: imunosupresivna terapija, transplantacija jeter, zavrnitvena reakcija*

*Key words: immunosuppressive therapy, liver transplantation, rejection reaction*

### Izvleček

Kljub sodobni imunosupresivni terapiji ostaja zavrnitvena reakcija eden najpomembnejših razlogov bolezni in izgube presajenih jeter.

### Abstract

Despite recent improvements in immunosuppressive therapy, hepatic allograft rejection remains one of the major causes of morbidity and late graft loss in patients undergoing liver transplantation.

### UVOD

Imunosupresivna terapija je ključna za preživetje presadka in bolnika po transplantaciji jeter (1). Čeprav se sheme imunosupresivne terapije med transplantacijskimi centri razlikujejo, večinoma temeljijo na kortikosteroidih v kombinaciji s ciklosporinom ali takrolimusom (2). Naši bolniki prve 3 mesece po presaditvi jeter prejemajo še azatioprin.

### IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA

Imunosupresive delimo v 6 skupin:

- splošni imunosupresivi (kortikosteroidi),
- kalcinevrinski inhibitorji (ciklosporin in takrolimus),
- antimetaboliti (6-merkaptopurin, mikofenolat mofetil in azatioprin),
- inhibitorji TOR (*target of rapamycin* – sirolimus in everolimus),
- protitelesa (OKT3, IL-2R),
- novejši imunosupresivi (FTY720, leflunomid, FK778, FK779) (1).

Imunosupresivov iz zadnjih treh skupin pri nas ne uporabljamo.

<sup>1</sup>Mojca Ribnikar, dr. med.  
Klinični oddelek za gastroenterologijo  
Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana  
Japljeva 2, 1000 Ljubljana

**Kortikosteroidi** so nespecifična protivnetna zdravila, ki inhibirajo sintezo citokinov (IL-1, 2, 6, TNF in IF gama) (3), migracijo in fagocitozo makrofagov in večajo stabilnost membrane (4).

Takoj po presaditvi jeter začnemo dajati metilprednizolon v velikih odmerkih, ki jih potem počasi manjšamo in – navadno v 6 do 12 mesecih po transplantaciji – prenehamo dajati, če je delovanje jeter stabilno (2). Izjema so i) bolniki, pri katerih je bila presaditev potrebna zaradi imunske bolezni jeter; da bi preprečili ponovitev osnovne bolezni, navadno potrebujejo kortikosterode v stalnem majhnem odmerku, in ii) bolniki, okuženi s HBV in HCV, pri katerih zaradi nevarnosti reinfekcije presadka poskusimo zdravljenje s kortikosteroidi prekiniti prej, v 3–6 mesecih po presaditvi. Z dolgotrajnim jemanjem kortikosteroidov so povezani številni stranski učinki, ki so večinoma odvisni od odmerka: sladkorna bolezen, okužbe, Cushingov sindrom, osteoporoza, arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, hirzuitizem, razjede želodca in dvanajstnika, katarakta (4).

**Ciklosporin in takrolimus** sta kalcinevrinska inhibitorja. Zavirata od IL-2 odvisno proliferacijo celic T (3). Obe zdravili bolniki jemljejo vsakih 12 ur; odmerjamo jih po ravni zdravila v krvi, na katero lahko vpliva sočasno jemanje drugih zdravil. Med njunimi stranskimi učinki je najpomembnejši nefrotoksični, ki se pojavlja v 40–70 % (1); arterijske hipertenzije, hiperlipidemije, hirzuitizma in gingivalne hiperplazije je več pri ciklosporinu, sladkorne bolezni in nevrotoksičnosti pa pri takrolimusu (4). Oba omogočata približno enako preživetje presadka in bolnika. Pri bolnikih, ki dobivajo takrolimus, je manj zavrnitvenih reakcij, manjše so potrebe po kortikosteroidih, ciklosporin pa ima prednost pri bolnikih, okuženih z virusom hepatitisa C, ker *in vivo* zavira replikacijo virusa (1), pri bolnikih z imunskimi boleznimi ali jetrnoceličnim rakom. Ciklosporin ni kontraindiciran v nosečnosti (5).

**Azatioprin** je purinski analog, ki inhibira proliferacijo limfocitov B in T (3). Bolniki ga dobivajo prve

tri mesece po presaditvi jeter. Njegov najpomembnejši stranski učinek je zaviranje delovanja kostnega mozga.

**Mikofenolat mofetil (MMF)** prav tako inhibira proliferacijo limfocitov B in T (3). Ker ni nefrotoksičen, ga dajemo po transplantaciji jeter bolnikom z ledvično insuficienco, ki jemljejo ciklosporin ali takrolimus, saj dodatek MMF omogoča zmanjšanje odmerka nefrotoksičnih kalcinevrinskih inhibitorjev in s tem izboljša okrnjeno ledvično funkcijo. Menda zmanjšuje tudi grožnjo nastanka malignoma po presaditvi jeter, zlasti kake limfoproliferativne bolezni.

Najpomembnejša stranska učinka sta driska in zaviranje delovanja kostnega mozga.

## ZAVRNITEV PRESADKA

Zavrnitev presadka je reakcija imunskega sistema prejemnika na presadek, ki povzroči poškodbo presajenega organa. Tarče imunskega odziva so epitelijske celice žolčnih vodov in endotelij jetrnih arterij in ven, hepatociti so manj občutljivi. Glede na histološke značilnosti, čas pojavljanja, odziv na zdravljenje in reverzibilnost razlikujemo hiperakutno, akutno in kronično zavrnitveno reakcijo (6).

**Hiperakutna (humoralna) zavrnitvena reakcija** je redka, nastane v prvih dneh po presaditvi. Povzročajo jo protitelesa (proti antigenom MHC – *Major Histocompatibility Complex* – in proti antigenom krvne skupine darovalca, ki nastanejo pred presaditvijo jeter ali pa takoj po njej) in komplement; poškodujejo žilni epitelij. Za hiperakutno zavrnitveno reakcijo je značilno hitro slabšanje delovanja jeter s klinično sliko akutne jetrne odpovedi. Edino uspešno zdravljenje je urgentna retransplantacija jeter (5).

**Akutna (celična) zavrnitvena reakcija** se pojavi pri 30–70 % bolnikov po transplantaciji jeter, najpogosteje v prvih treh tednih, lahko pa kadar koli. Povzročajo jo senzibilizirani limfociti T. Pogosto je klinično nema, lahko pa se pokaže z bolečino pod desnimi rebrnim lokom in vročino. Rezultati jetrnih

testov so patološki, vendar neznačilni, in zato z njimi ne moremo razlikovati akutne zavrnitvene reakcije od drugih zapletov po presaditvi jeter, kot so biliarni in vaskularni zapleti ter okužbe. Za diagnozo akutne zavrnitvene reakcije je ključna biopsija jeter, ki lahko pokaže portalno vnetje, poškodbo žolčnih vodov in endotelitis. Akutno zavrnitveno reakcijo navadno dobro umiri zdravljenje s pulzi kortikosteroidov; je torej reverzibilna (5).

**Kronična (duktopenična) zavrnitvena reakcija** nastane v do 10 % bolnikov po presaditvi jeter. Povzročajo jo limfociti T. Pojavi se kadar koli po transplantaciji jeter, vendar je v prvih mesecih po presaditvi redka. Klinično poteka kot napredujoča holestaza z zlatenico, predvsem so zvišane koncentracije serumskega bilirubina, alkalne fosfataze in  $\gamma$ -GT, koncentracije AST in ALT pa so le nekoliko višje. Tudi za diagnozo kronične zavrnitvene reakcije je ključna biopsija jeter, s katero lahko dokažemo izginevanje žolčnih vodov. Kronična zavrnitvena reakcija je navadno ireverzibilna, saj razen retransplantacije ni učinkovitega zdravljenja (5).

## ZAKLJUČEK

Od 20. 6. 1995 do konca leta 2006 smo pri nas presadili jetra 82 bolnikom. Pri 24 (29 %) smo histološko dokazali vsaj eno (in največ tri) epizode akutne zavrnitvene reakcije, pri 10 (12 %) pa kronično zavrnitveno reakcijo, pri dveh od slednjih je bila potrebna retransplantacija.

## Literatura

1. Perry I, Neuberger J. Immunosuppression: towards a logical approach in liver transplantation. *Clin Exp Immunol* 2005; 139 (1): 2–10.
2. Vogt. DP, Henderson JM. Liver transplantation: patient selection and postoperative management. In: Brandt LJ, editor. *Clinical practice of gastroenterology*, Vol. 2. Philadelphia: Current Medicine, 1999: 1024.
3. Martin P, Rosen HR. Liver transplantation. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors. *Gastrointestinal and liver Disease*. 8<sup>th</sup> ed., vol.1. Philadelphia: Saunders, 2006: 2049–50.
4. Encke J, Uhl W, Stremmel W, Sauer P. Immunosuppression and modulation in liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl 4): 22–5.
5. O'Grady J, Lake JR, Howdle PD. *Comprehensive clinical hepatology*. Harcourt, 2000: 36.1–20, 39.9–10.
6. Wiesner RH. Advances in diagnosis, prevention and management of hepatic allograft rejection. *Clin Chem* 1994; 40 (11): 2174–85.